

**Seminar Medizinische Informatik
WS0405**

**Ausarbeitung zum Vortrag am 08.12.2004
Thema: „Epidemiologie“**

Bearbeiter: Diana Tanasescu

Gliederung

Gliederung.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
1 Ziele und Aufgaben der Epidemiologie	4
2 Planung epidemiologischer Studien / Studiendesign	4
2.1 Ätiologische Fragestellung.....	4
2.1.1 Ursache-Wirkungsbeziehung.....	4
2.1.2 Kausalität	5
2.1.3 Stichprobenerhebung	6
2.2 Epidemiologische Maßzahlen	7
2.2.1 Morbidität	7
2.2.2 Inzidenz	8
2.2.3 Prävalenz.....	8
2.2.4 Vier-Felder-Tafel (Risiko).....	9
2.2.5 Relatives Risiko	10
2.2.6 Odds Ratio.....	10
2.3 Qualität der Studien / Fehler	10
2.3.1 Zufallsfehler	11
2.3.2 Systematische Fehler	11
3 Epidemiologische Studientypen	16
3.1 Kohortenstudie.....	16
3.2 Fall-Kontroll-Studie	18
3.3 Querschnittsstudie	20
3.4 Vergleich der Studienformen	22
4 Auswertung epidemiologischer Studien anhand von Hypothesentests	23
5 Probleme bei epidemiologischen Studien	24
Literaturverzeichnis	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der Ursache-Wirkungsbeziehung (Kreienbrock/Schach 1995, S.55)....	5
Abbildung 2: Dynamische Prozesse in einer Zielpopulation (Kreienbrock 1999, S.15)	9
Abbildung 3: Darstellung der Ursache-Wirkungsbeziehung durch einen Confounder (Kreienbr, S.165)	14
Abbildung 4: Interaktion zwischen Exposition und Faktor (Kreienbrock/Schach 1995, S.167)	15
Abbildung 5; Interaktion zwischen Exposition und Confounder (Kreienbrock/Schach 1995, S.167)	15
Abbildung 6: Auswahl von Studiengruppen bei experimentellen und Beobachtungsstudien (Gordis 2001, S.157)	16
Abbildung 7: Design einer Kohortenstudie (Gordis 2001, S.156).....	17
Abbildung 8: Design von Fall-Kontroll-Studien (Gordis 2001, S.166)	18
Abbildung 10: Design von Querschnittsstudien [Gordis, S.182].....	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vierfeldertafel	5
Tabelle 2: Vierfeldertafel für die Risikoberechnung.....	9
Tabelle 3: Vierfeldertafel mit Auswahlanteilen	11
Tabelle 4: Vierfeldertafel für Kohortenstudien	17
Tabelle 5: Vierfeldertafel für Fall-Kontroll-Studien.....	19
Tabelle 6: Vierfeldertafel für Querschnittsstudien	20
Tabelle 7: Vergleich der drei Studienarten	22
Tabelle 8: Vierfeldertafel für Hypothesentests	23

1 Ziele und Aufgaben der Epidemiologie

Definition des Begriffs:

epi	über
Demos	Volk
Logos	Lehre (Böhning 1998, S.12)

Die Epidemiologie ist, nach der wörtlichen Übersetzung aus dem Lateinischen, die Lehre über das Volk. „Die Epidemiologie befasst sich mit der Untersuchung der Verteilung von Krankheiten, physiologischen Variablen und Krankheitsfolgen in Bevölkerungsgruppen sowie mit den Faktoren, die diese Verteilung beeinflussen.“ (Kreienbrock/Schach 1995, S. VII)

Ziele der Epidemiologie:

Vorrangiges Ziel der Epidemiologie ist die Untersuchung der Ätiologie¹ einer Krankheit und somit die Erkenntnis, welche Einflüsse Risikofaktoren darstellen. Durch die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen Präventionsprogramme erstellt werden, um Expositionen² und damit das Erkrankungsrisiko zu vermeiden oder zumindest einzuschränken. Ein weiteres Ziel der Epidemiologie besteht in der Kenntnis des Krankheitsverlaufs, -ausmaßes und dessen Prognosen, anhand denen sich Interventionsmethoden vergleichen lassen und eine Planung der Gesundheitsversorgung ermöglichen (z.B. Impfstoffe). Außerdem lassen sich „[...] präventive und therapeutische Maßnahmen sowie Änderungen in der medizinischen Versorgung [...]“ (Gordis 2001, S.3-4) somit evaluieren.

Zusammengefasst soll die Epidemiologie zur Gestaltung der Gesundheits- und Umweltpolitik beitragen bzw. diese ermöglichen.

2 Planung epidemiologischer Studien / Studiendesign

Im Folgenden soll das Grundwissen erläutert werden, dass zur Planung von epidemiologischen Studien notwendig ist sowie der Vorgang selbst.

2.1 Ätiologische Fragestellung

Die ätiologische Fragestellung ist die Frage nach den Faktoren, die zur Entstehung einer Krankheit beitragen. Probleme können bereits bei der Identifizierung eines Faktor auftreten.

2.1.1 Ursache-Wirkungsbeziehung

Die ätiologische Fragestellung wird durch ein Ursache-Wirkungsmodell formalisiert. Das Modell geht von einem vorhandenen Ursachenfaktor (Risiko-, Einflussfaktor oder -größe) aus, der die zu untersuchende Exposition beschreibt.

Die Wirkung dieses Ursachenfaktors wird durch eine Wirkungs- oder Zielgröße (Krankheit) beschrieben.

Wenn es sich um dichotome³ Einfluss- und Zielgrößen handelt, lässt sich das Ursache-Wirkungsmodell durch eine Vierfeldertafel darstellen.

¹ **Ätiologie** (lat. *aetiologica*: Angabe des Grundes): Lehre von den Ursachen der Krankheiten oder die Gesamtheit der Faktoren, die zu einer gegebenen Krankheit geführt haben

² **Exposition** (lat. *expositio*: Aussetzung bzw. Darlegung): Einem Schadstoff oder Krankheitserreger ausgesetzt sein

³ **dichotom** (griech. *dicha* und *tome*: Schnitt in zwei Teile): Ein Begriffsumfang wird in zwei zueinander komplementäre Artbegriffe aufgeteilt

	Krank (K = 1)	Nicht krank (K = 0)
Exponiert (E = 1)	P ₁₁	P ₁₀
Nicht exponiert (E = 0)	P ₀₁	P ₀₀

Tabelle 1: Vierfeldertafel

Neben den zu untersuchenden Einflussfaktoren können aber auch weitere auftreten:

- **Confounder**
Ein Confounder ist eine Störvariable, die sich neben der Einflussvariablen ebenfalls auf die Krankheit auswirkt, „[...] nicht Ziel der Untersuchung ist, aber gleichzeitig mit der Einflussvariablen assoziiert ist.“ (Kreienbrock/Schach 1995, S. 54)
Als Confounder gelten für viele Zielgrößen z.B. das Alter und das Geschlecht (steigendes Risiko für Darmkrebs bei älteren Männern).
- **Scheinassoziationen**
Scheinassoziationen sind Faktoren, die in keinem direkten Zusammenhang zur Krankheit stehen, zwar mit der Einflussvariablen assoziiert sind, aber nicht Ziel der Untersuchung sind.
- **Zusätzliche Einflüsse** (supplement risk factors)
Als Zusätzliche Einflüsse werden Faktoren betrachtet, die sich direkt auf die Krankheit auswirken, aber nicht mit der Einflussvariablen assoziiert und nicht Ziel der Untersuchung sind.

Das Ursache-Wirkungsmodell wird in der untenstehenden Abbildung schematisiert.

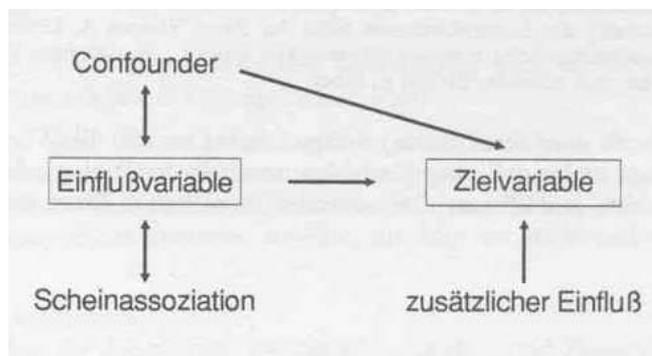


Abbildung 1: Schema der Ursache-Wirkungsbeziehung (Kreienbrock/Schach 1995, S.55)

2.1.2 Kausalität

Kausalität (lat. *causa*: Ursache) bezeichnet die Beziehung zwischen Ursache und Wirkung, d.h. ein Ereignis A ist die Ursache einer Wirkung B, wenn A ein Grund ist, der B herbeiführt. Eine Kausalität ist in der in der Epidemiologie gegeben, wenn

- die Erkrankung zeitlich der Exposition mit der Einflussgröße folgt,
- eine Veränderung der Exposition eine Veränderung der Krankheitshäufigkeit bewirkt,
- die Assoziation von Einflussgröße und Krankheit nicht durch eine Assoziation mit einem vorhergegangenen Einflussfaktor entsteht.

Bei der Betrachtung einer Kausalbeziehung ist es wichtig, sicher zugehen, dass es sich nicht lediglich um eine indirekte Beziehung handelt. Die Annahme lässt sich aus den Hinweisen schlussfolgern,

- wie stark die Assoziation ist, d.h. bei einer starken Assoziation steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Kausalbeziehung,
- welche Konsistenz die Assoziation besitzt, d.h. inwiefern die Assoziation auch in anderen Populationen mit verschiedenen Studientypen gefunden werden kann,
- wie die Spezifität der Assoziation ist, d.h. ob mit hoher Sicherheit beim Auffinden eines Faktors die Krankheit vorausgesagt werden kann,
- dass die vorhandene Dosis-Wirkungsbeziehung einen Anstieg der Krankheitsausbrüche aufzeigt, falls die Expositionsbelastung erhöht wird,
- ob eine Kohärenz mit bestehendem Wissen existiert, d.h. die Assoziation lässt sich biologisch oder mit dem gegebenen Wissenstand erklären.

Diese Hinweise führen zu einer Verhärtung der Annahme, dass eine Kausalbeziehung zwischen Einflussvariable und Krankheit vorhanden ist.

2.1.3 Stichprobenerhebung

Bei der Planung einer (epidemiologischen) Studie stellt sich gleich zu Beginn die Frage, wie die Daten bzw. Informationen gesammelt werden sollen. Dabei sollte die zu untersuchende Stichprobenpopulation so gewählt werden, dass sie möglichst repräsentativ für die Zielpopulation ist.

Leider ist eine möglichst repräsentative Datenerhebung nicht immer möglich.

Im Folgenden sollen die gängigsten Datenerhebungsmöglichkeiten aufgezeigt werden:

Zufall

Die einfachste Möglichkeit besteht darin, Stichproben nach dem Zufallsprinzip auszuwählen, wobei eine Stichprobenerhebung desto repräsentativer ist, je näher sie nach dem Zufallsprinzip entstanden ist.

Dabei hat man bereits zuvor ein Fragenkatalog erstellt, was man von zufällig oder eingeschränkt zufällig ausgesuchten Personen beantworten lässt.

Die Auswahl kann durch Hausbesuche, Telefonanrufe oder Straßenbefragungen erfolgen. Allerdings ist die Repräsentativität auch bei zufälligen Befragungen eingeschränkt sein, indem sie z.B. in eine wohlhabenderen Gegenden oder an Plätzen durchgeführt werden, an denen tendenziell eher jüngere Personen anzutreffen sind. Dadurch kann die Aussagekraft stark auf bestimmte Bevölkerungsgruppen beschränkt sein.

Ein weiteres Problem bezüglich der Aussagekraft solcher Stichprobenerhebungen besteht in der möglicherweise geringen Bereitschaft der Teilnehmer, überhaupt oder wirklich alle Fragen korrekt und überlegt beantworten, was insbesondere bei Nichtbetroffenen der Fall sein kann.

Außerdem sind diese Befragungen (z.B. Hausbesuche) nicht in allen Ländern durchführbar, die Bereitschaft, Fremden die Tür zu öffnen wird in Ländern und Gegenden mit hoher Kriminalität eher gering sein.

Bester-Freund-Methode

Eine weitere Möglichkeiten, Datenerhebungen durchzuführen, stellt die Bester-Freund-Methode dar.

Dabei werden zufällig ausgewählte Personen gebeten, einen Bekannten zu nennen, der ebenfalls befragt werden kann. Der Vorteil an diesem Verfahren besteht in der steigenden Wahrscheinlichkeit, dass dieser Bekannte ebenfalls an der Studie teilnimmt, wenn er weiß, dass auch ein Freund von ihm teilgenommen hat.

Allerdings kann auch bei dieser Methode die Aussagekraft eingeschränkt sein, da die Ähnlichkeiten zwischen den Befragten bezüglich demographischen und sozialen Eigenschaften sehr hoch sein können.

Krankenhaus

Die einfachste Methode, Stichproben für Erkrankte auszuwählen besteht darin, Befragungen im Krankenhaus durchzuführen. Die Teilnahmebereitschaft ist im Allgemeinen sehr hoch, insbesondere wenn Befragungen durch Ärzte erfolgen.

Allerdings müssen bei dieser Methode auch Patienten befragt werden, deren Diagnosen nicht mit der zu untersuchenden Krankheit zusammenhängen. Das könnte evtl. nicht immer eindeutig zu bestimmen sein und wirft die Möglichkeit auf, dass Patienten mit einer völlig fremde Diagnose nicht repräsentativ für die Studie sein könnten.

Weiterhin muss hinterfragt werden, ob das Expositionsniveau der Erkrankten tatsächlich dem Expositionsniveau der Patienten mit anderen Diagnosen entspricht und ob dieses Expositionsniveau der Realität entspricht.

Matching

Diese Methode des Matchings kann zum einen als Gruppen-Matching (frequency matching) oder als Individuelles Matching (matched pairs) geführt werden.

Beim Gruppen-Matching werden erkrankte Teilnehmer mit einigen bestimmten Merkmalen (Alter, Essgewohnheiten...) ausgewählt und dazu die gleiche Anzahl an Gesunden mit diesen Merkmalen gesucht.

Die Realisierung dieser Methode wird immer schwieriger, je mehr Merkmale betrachtet werden sollen.

Beim individuellen Matching wird jedem erkrankten Teilnehmer ein gesunder gegenübergestellt, der die gleichen Merkmale besitzt.

Allerdings kann dieses Merkmal, nach welchem das Paar gebildet wurde nicht mehr untersucht werden.

Unter Umständen kann es bei der Stichprobenerhebung zu einem Overmatching kommen. In diesem Fall erhält man zusätzliche unbeabsichtigte Matchings, z.B. indem durch die Bester-Freund-Methode weitere gleiche Merkmale entstanden sind, bedingt durch den gleichen sozio-ökonomischen Status der betrachteten Paare.

Die Aussagekraft des Matching ist stark von den gewählten Merkmalen abhängig.

2.2 Epidemiologische Maßzahlen

Nachfolgend sollen zunächst die epidemiologische Maßzahlen erläutert werden, die für epidemiologische Studien verwendet werden.

2.2.1 Morbidität

Die Morbidität (lat. *morbidus*: krank) gibt als statistische Größe die Krankheitshäufigkeit in einer bestimmten Population an. Dabei wird eine Krankheit als ein Ereignis in einer Bevölkerungsgruppe betrachtet und die **Morbidität** stellt die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt dieses Ereignisses dar.

$$\text{Morbidität} = P(K = 1)$$

2.2.2 Inzidenz

Bezieht sich die Morbidität auf Zeiträume, spricht man von Inzidenz, d.h. sie betrachtet die „[...]Anzahl neuer Krankheitsfälle, die in einem bestimmten Zeitraum auftreten, bezogen auf die Bevölkerung mit gleichem Erkrankungsrisiko.“ (Gordis 2001, S. 36)

Die Fragestellung bei der **kumulativen Inzidenz** lautet, ob die Befragten jemals erkrankt sind und sie wird berechnet durch:

$$CI = \frac{\text{Anzahl Neuerkrankungen im Studienzeitraum}}{\text{Anzahl exponierter Personen zu Studienbeginn}}$$

Diese Berechnung kann unter Umständen nur eine geringe Aussagekraft haben, da Änderungen in der Bevölkerung unberücksichtigt bleiben. Daher wird besser die **Inzidenzdichte** verwendet:

$$ID = \frac{\text{Anzahl Krankheitsfälle im Studienzeitraum}}{\text{Gesamtpersonenzeit unter Exposition E}}$$

E_i: Zeit der i-ten Person unter Exposition

Diese Formel ist wesentlich aussagekräftiger, da die einzelnen Personen über unterschiedliche Zeiträume beobachtet werden.

2.2.3 Prävalenz

Bezieht sich die Morbidität auf Zeitpunkte, spricht man von Prävalenz, d.h. sie betrachtet den „[...] Anteil der Personen, die in einem bestimmten Zeitraum und einem gegebenen Gebiet an einer spezifischen Erkrankung erkrankt sind [...]“ (Böhning 1998, S. 26).

Die Fragestellung bei der **Prävalenz** ist, ob die Befragten zur Zeit erkrankt sind und lässt sich dadurch berechnen als:

$$P = \frac{\text{Anzahl Krankheitsfälle zu bestimmten Zeitpunkt}}{\text{Gesamtzahl Bevölkerung zu diesem Zeitpunkt}}$$

Die Prävalenz dient als Zustandsbeschreibungen einer Krankheit und eignet sich daher besonders für länger andauernde und chronische Krankheiten (z.B. AIDS). Während die Prävalenz recht hoch ist, kann die Inzidenz bei chronischen Krankheiten eher gering sein, und umgekehrt bei akuten und kurzzeitigen Krankheiten (z.B. Grippe).

Präventive Maßnahmen lassen sich gut anhand der Prävalenzzahl bewerten.

Eine Verknüpfung der Betrachtungen eines Zeitpunkts und Zeitraums bietet die **Periodenprävalenz**, d.h. betrachtet wird die „[...] Zahl der an einem bestimmten Stichtag vorhandenen und in einem bestimmten Zeitabschnitt aufgetretenen Krankheitsfälle, bezogen auf die Gesamtpopulation.“ (Kreienbrock/Schach 1995, S. 12)

Die Fragestellung bei der **Periodenprävalenz** lautet, ob die Befragten in einem bestimmten Zeitraum erkrankt sind und sie lässt sich berechnen als:

$$PP = \frac{\text{(Anzahl Erkrankte am Stichtag + Anzahl Erkrankter im Studienzeitraum)}}{\text{Populationsgröße}}$$

Die Periodenprävalenz ist sowohl von der Periodendauer als auch von der Krankheitslänge abhängig. Sie ist auch bei akuten Krankheiten aussagekräftig und ist bei chronischen Krankheiten ähnlich der Prävalenz.

Die Prävalenz gibt im Gegensatz zur Inzidenz keine Maßzahl für ein Erkrankungsrisiko an, lässt setzt sich aber aus einem solchen zusammen:

$$\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz} * \text{Krankheitsdauer} \text{ (Gordis 2001, S. 44)}$$

Ein Problem bei der Betrachtung der Erkrankungsrisiken stellen die Populationsveränderungen während des Studienzeitraums dar. Die folgende Abbildung zeigt mögliche Populationsveränderungen in einem bestimmten Zeitraum bei der Zielpopulation sowie bei den Erkrankten.

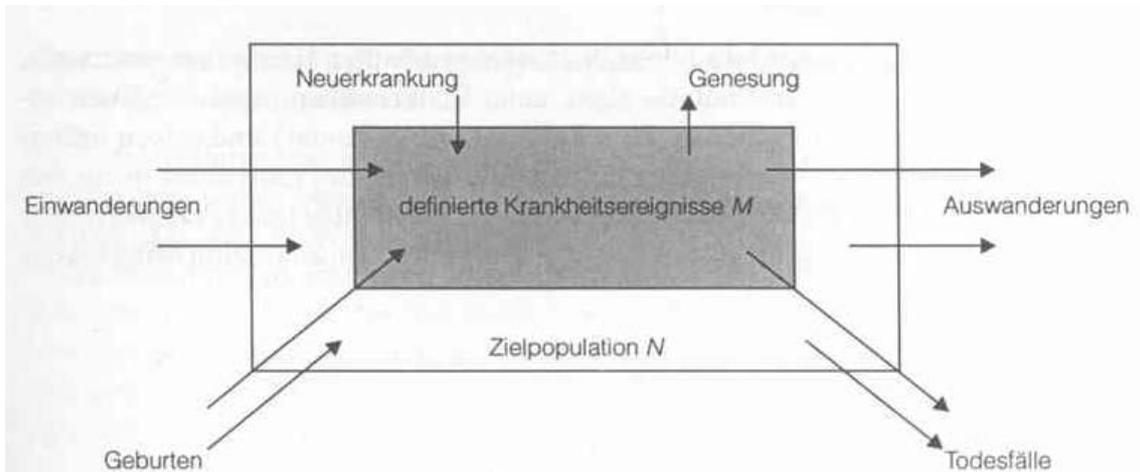


Abbildung 2: Dynamische Prozesse in einer Zielpopulation
(Kreienbrock 1999, S.15)

2.2.4 Vier-Felder-Tafel (Risiko)

Im Bereich der Epidemiologie steht das Risiko für die Wahrscheinlichkeit einer Person, in einem bestimmten Zeitraum an der zu untersuchenden Krankheit zu erkranken. Das Risiko kann durch die Inzidenz ausgedrückt werden.

Weiterhin lässt sich das Risiko an der Vierfeldertafel ablesen:

	Krank (K = 1)	Nicht krank (K = 0)	gesamt
Exponiert (E = 1)	P_{11}	P_{10}	$P_{11} + P_{10} = P_1$
Nicht exponiert (E = 0)	P_{01}	P_{00}	$P_{01} + P_{00} = P_0$
gesamt	$P_{11} + P_{01} = .P_1$	$P_{10} + P_{00} = .P_0$	P

Tabelle 2: Vierfeldertafel für die Risikoberechnung

Aus der Tafel lässt sich das Risiko zu erkranken, als bedingte Wahrscheinlichkeit berechnen, wenn eine Exposition besteht:

$$\text{Risiko} \mid \text{exponiert} = P_{11} / (P_{11} + P_{10})$$

Das Risiko zu erkranken, wenn keine Exposition vorhanden ist, beträgt:

$$\text{Risiko} \mid \text{nicht exponiert} = P_{01} / (P_{01} + P_{00})$$

(Kreienbrock 1999, S. 17-19)

Ist das Erkrankungsrisiko von Exponierten gleich dem Erkrankungsrisiko von Nicht-Exponierten ($P_{11} = P_{01}$), so scheint die untersuchte Einflussgröße keine Exposition darzustellen.

2.2.5 Relatives Risiko

Weicht das Erkrankungsrisiko von Exponierten von dem Risiko Nicht-Exponierte ab, so gibt das relative Risiko als Faktor der Division dieser Risiken an, ob ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bedingt durch die Exposition besteht oder nicht.

Das relative Risiko (risk ratio) lässt sich demnach berechnen als Quotient vom Erkrankungsrisiko wenn exponiert und Erkrankungsrisiko wenn nicht exponiert:

$$RR = (P_{11} / (P_{11} + P_{10})) / (P_{01} / (P_{01} + P_{00})) = (P_{11} * (P_{01} + P_{00})) / (P_{01} * (P_{11} + P_{10}))$$

Ist $RR < 1$, so besteht durch die Exposition ein protektiver Einfluss, die Einflussgröße wirkt präventiv.

Falls $RR = 1$, so besteht kein Zusammenhang zwischen Krankheit und Exposition.

Für $RR > 1$ besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch die Exposition.

(Kreienbrock 1999, S. 17-19)

Für die Berechnung des relativen Risikos werden Inzidenzdaten benötigt.

2.2.6 Odds Ratio

Ein weiteres Vergleichsmaß in der Epidemiologie stellt das Odds⁴ Ratio dar. Das Odds Ratio gibt als Faktor an, ob durch eine Exposition eine erhöhte Chance zu erkranken besteht. Das Odds Ratio lässt sich als Quotient der Wahrscheinlichkeit, dass eine exponierte Person erkrankt und der Wahrscheinlichkeit, dass eine nicht-exponierte Person erkrankt:

$$OR = (P_{11} / P_{10}) / (P_{01} / P_{00}) = (P_{11} * P_{00}) / (P_{01} * P_{10})$$

Es lässt sich als Kreuzprodukt aus der Vierfeldertafel darstellen.

Analog zum relativen Risiko gibt ein $OR < 1$ einen protektiven Einfluss der Exposition an, ein $OR = 1$ bedeutet, dass kein Zusammenhang zwischen Krankheit und Exposition besteht. Für ein $OR > 1$ führt die Exposition auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

[SSK, S. 18-19]

Bei seltenen Krankheiten sind P_{11} und P_{01} sehr klein, daher entspricht das Odds Ratio in diesem Fall dem relativen Risiko wegen $P_{11} + P_{10} \approx P_{10}$ und $P_{01} + P_{00} \approx P_{00}$. Daher eignet sich das Odds Ratio als Schätzer für das relative Risiko.

2.3 Qualität der Studien / Fehler

Epidemiologische Studien können niemals fehlerfrei sein, daher hängt die Qualität der Studie von der Fehleridentifizierung, -beachtung und -minimierung ab. Epidemiologische Studien werden zunächst durch die Frage nach der Validität⁵ bewertet. Die Validität gibt an ob, ein Studienergebnis relevant für die eigentliche Fragestellung ist und ob es repräsentativ für die Zielpopulation sein kann.

Weiterhin hängt die Qualität einer Studie vom Gesamtfehler ab, der aus der Differenz der wahren Größe der Zielgesamtheit und dem geschätzten Parameter der Studiengesamtheit besteht. Dieser kann aus Zufallsfehlern und / oder systematischen Fehlern bestehen. Diese beiden Fehlertypen werden nachfolgend erläutert.

⁴ Odds (engl.) = Chancen

⁵ Validität (lat. validus: stark, wirksam, gesund): gibt das Vorhandensein methodisch-logischer Qualitätskriterien für empirische Studien an. Die Gültigkeit der Studie bezeichnet stärker deren argumentatives Gewicht als ihre Richtigkeit an sich.

2.3.1 Zufallsfehler

Ein Zufallsfehler, der die Differenz des Studienergebnisses von dem wahren Parameter der Zielgesamtheit darstellt, entsteht dadurch, „[...] daß die Individuen, die an der Untersuchung teilnehmen, zufällig ausgewählt wurden.“ (Kreienbrock/Schach 1995, S.61) Der Zufallsfehler wird umso größer, je kleiner der Stichprobenumfang gewählt wurde und je größer die „natürliche Variabilität“ ist.

Die „natürliche Variabilität“ basiert auf die Reliabilität einer Studiendurchführung, d.h. die Stabilität des „[...] Ergebnisses bei Wiederholungen der Messung unter konstant gehaltenen Messbedingungen[...]“.(Kreienbrock 1999, S.23)

Daher spielt die Stichprobenumfangbestimmung eine wichtige Rolle bei der Studienplanung. Wenn OR das Studienergebnis darstellt, OR den tatsächlichen Wert und ε den Zufallsfehler, so gilt:

$$OR = OR + \varepsilon$$

2.3.2 Systematische Fehler

Systematische Fehler, auch Verzerrungen oder Bias genannt, sind Fehler bei der Durchführung der Studie. Unabhängig von den Individuen ist eine Abweichung des Ergebnisses von der Zielgesamtheit in eine bestimmte Richtung zu erwarten.

Wenn OR das Studienergebnis darstellt, OR das tatsächliche Odds Ratio, B die systematische Fehlerkomponente und ε den zufälligen Fehler gilt:

$$OR = OR + B + \varepsilon,$$

wobei sich der Bias B schlecht quantifizieren lässt.

Wenn der zufällige Fehler nicht vorhanden ist, so gibt B eine Über- oder Unterschätzung des tatsächlichen Odds Ratio an. Bei einer Überschätzung des Odds Ratio (falls $B > 0$) werden die Zusammenhänge starker unterstellt als sie reell vorhanden sind. Bei einer Unterschätzung des (falls $B < 0$) wird ein vorhandener Zusammenhang zu gering oder als nicht vorhanden eingestuft.

Im Folgenden werden die systematischen Fehler in drei Typen unterteilt.

2.3.2.1 Selection Bias

Der Selection Bias stellt eine Auswahlverzerrung dar, die durch die Auswahl der Studienpopulation aus der Zielpopulation entsteht. Ein Beispiel hierfür sei bei der nicht zufälligen Auswahl Auskunftsverweigerungen. Durch den Anteil an Verweigerer werden die Studienergebnisse verfälscht.

	Krank (K = 1)	Nicht krank (K = 0)
Exponiert (E = 1)	$W_{11} * P_{11}$	$W_{10} * P_{10}$
Nicht exponiert (E = 0)	$W_{01} * P_{01}$	$W_{00} * P_{00}$

Tabelle 3: Vierfeldertafel mit Auswahlanteilen

Angenommen, die Vierfeldertafel der Studienpopulation entsteht durch die Auswahl eines Personenanteils W_{ij} , $i, j = 0, 1$ aus der Tafel der Zielpopulation, so lässt sich das Odds Ratio schätzen als:

$$OR = ((W_{11} * P_{11}) * (W_{00} * P_{00})) / ((W_{01} * P_{01}) * (W_{10} * P_{10})) = ((W_{11} * W_{00}) / (W_{10} * W_{01})) * OR$$

Daraus ergibt sich das Odds Ratio der Auswahlanteile als:

$$W = (W_{11} * W_{00}) / (W_{10} * W_{01})$$

Falls $W = 1$, so wird das Odds Ratio unverzerrt geschätzt. Für $W > 1$ wird es überschätzt, bei $W < 1$ unterschätzt. Für eine unverzerrte Schätzung müssen die Auswahlwahrscheinlichkeiten für alle vier Felder nicht zwingend identisch sein, eine Ausgewogenheit kann zum gleichen Ergebnis führen.

(Bei Kohortenstudien müssen Exponierte und Nicht-Exponierte nicht im gleichen Verhältnis auftreten wie in der Zielpopulation; bei Fall-Kontrollstudien müssen Fälle und Kontrollen nicht im gleichen Verhältnis auftreten wie in der Zielpopulation)

Nachfolgend werden die häufigsten Verzerrungen bei der Stichprobenauswahl erläutert:

Response Bias

Der Response Bias ist eine Verzerrung der Studienergebnisse durch systematische Nicht-Teilnahme der Stichprobenpopulation.

Wenn am Studienende Daten einer exponierten Person fehlen, z.B. weil diese verstorben ist, so verringert sich der Anteil W_{11} und das Odds Ratio wird unterschätzt.

Bei der Teilnahmeverweigerung eines Nicht-Exponierten verringert sich der Anteil W_{00} und das Odds Ratio wird überschätzt.

(Diese Verzerrung tritt besonders bei Querschnittstudien auf, da Erkrankte und Exponierte eine höhere Teilnahmebereitschaft aufbringen.

Bei Fall-Kontroll-Studien trifft diese Verzerrung insbesondere dann auf, wenn die Kontrollgruppe als populationsbezogene Stichprobe technisch vollkommen anders als die Fälle (z.B. Krankenhaus) ausgewählt wurde.

Bei Kohortenstudien wird diese Verzerrung häufig durch „Follow-Up-Verluste“ (Tod oder Teilnahmeverweigerung) verursacht, d.h. am Studienende sind von Personen keine oder nur unvollständige Informationen vorhanden. Wenn diese Follow-Up-Verluste mit der zu untersuchenden Krankheit zusammenhängen und die Verlustquoten für Exponierte und Nicht-Exponierte unterschiedlich sind, kommt es zu einer Verzerrung.)

Migration Bias

Der Migration Bias wird durch Wanderungsbewegungen in der Stichprobenpopulation verursacht. Von besonderem Interesse ist die Expositionsänderung Erkrankter Personen in einem nicht-exponierten Status.

In diesem Fall würde der Anteil W_{11} sinken, dafür der Anteil W_{01} steigen, wodurch $W < 1$ werden würde und dadurch käme es zu einer Unterschätzung des Odds Ratio.

Healthy Worker Effect (Membership Bias)

Beim Healthy Worker Effect entsteht eine Verzerrung dadurch, dass trotz starker Exposition die Erkrankten diesen Status verlassen, bevor die Krankheit diagnostiziert wird und dadurch trotz Exposition viele Gesunde festzustellen sind. Somit ist der Anteil W_{10} erhöht und das Odds Ratio wird unterschätzt.

(z.B. ändern Rentner die Abgasbelastung indem sie aufs Land ziehen)

Prävalenz-Inzidenz-(Neyman-) Bias

Bei diesem Bias handelt es sich um eine verzerrende Assoziation zwischen der Krankheitsdauer und Exposition. Abhängig davon, ob die Krankheitsdauer von der Exposition positiv oder negativ beeinflusst wird, kommt es zu einer Über- oder Unterschätzung des Odds Ratio.

(Bei Querschnittsstudien kann die Krankheitsdauer durch eine Exposition verlängert werden, wodurch der Anteil W_{11} erhöht und das Odds Ratio überschätzt wird.

Bei Fall-Kontroll-Studien mit prävalenten Fallgruppen sollten besser nur inzidente Fälle betrachtet und die Zeitspanne zwischen Diagnose und Interview festgelegt werden (auch Survival Bias genannt, da es sich oft um lebensbedrohliche Krankheiten handelt)

Detection Bias (Unmasking)

Bei dieser Art von Verzerrung tritt durch eine Exposition ein Symptom auf, das nicht mit der Krankheit zusammenhängt. Dadurch wird die Krankheit erkannt und genauer untersucht, wobei sich der Anteil W_{11} erhöht und das Odds Ratio überschätzt.

Admission-Rate-Bias (bei Fall-Kontroll-Studien)

In diesem Fall ist die Exposition bei Krankenhauskontrollen unrepräsentativ hoch, wodurch der Anteil W_{10} erhöht und $W < 1$ wird. Das Odds Ratio wird damit unterschätzt. Analog dazu wird das Odds Ratio überschätzt, bei zu geringer Exposition.

Daher sollten in den Kontrollgruppen Personen mit Krankheiten ausgeschlossen werden, die mit der zu untersuchenden Exposition zusammenhängen.)

2.3.2.2 Information Bias

Ein Information Bias entsteht, “[...] wenn sich durch das Verfahren der Messung, Beobachtung oder Befragung der Untersuchungssubjekte oder –objekte eine Über- oder Unterschätzung des Odds Ratio ergibt.“ (Kreienbrock/Schach 1995, S. 150)

Die Verzerrung ist hier vom Verfahren der Informationsbeschaffung abhängig (besondere Vorsicht geboten bei Fall-Kontroll-Studien, da die Datenerhebung retrospektiv erfolgt).

Beim Information Bias kann es zu einer Fehlklassifikation der Krankheit kommen, indem Erkrankte fälschlicherweise (insbesondere bei geringer Standardisierung von diagnostischen Kriterien) als gesund klassifiziert wird. Zum anderen kann eine Fehlklassifikation der Exposition auftreten, insbesondere bei retrospektiven (zurückschauenden) Expositionsbestimmungen.

Im Folgenden werden die häufigsten Arten von Verzerrungen bei der Informationsbeschaffung erläutert:

Interviewer Bias

Die Verzerrung entsteht in diesem Fall durch den Interviewer selbst. Dabei könnte der Befragende an Exponierten oder Erkrankten ein höheres Interesse haben und dadurch die Nicht-Exponierten oder Gesunden unfair behandeln, z.B. durch gezielte oder hartnäckige Fragestellungen bei der interessanteren Gruppe.

Diese Verzerrung könnte vermieden werden, indem standardisierte Fragebögen verwendet oder Blind-Befragung (Status einer Person wird dem Interviewer nicht mitgeteilt) durchgeführt werden.

Recall Bias

Der Recall Bias ist durch die unterschiedliche Erinnerungsfähigkeit und -bereitschaft an die Exposition von Gesunden und Erkrankten bedingt. Erkrankte Personen haben möglicherweise bereits nach Expositionen gesucht und versuchen intensiver, sich zurückzuerinnern.

Durch strukturierte Fragebögen kann diese Informationsdiskrepanz abgeschwächt werden, im Idealfall sollten objektive Messungen bei retrospektiven Datenerhebungen verwendet werden. Leider ist diese Methode nur in seltenen Fällen möglich.

Diagnostic Suspicion Bias

Diese Verzerrung tritt insbesondere bei Kohortenstudien auf und basiert darauf, dass Exponierte eine gründlichere medizinische Untersuchung erhalten als Nicht-Exponierte. Dadurch wird eine Krankheit häufiger festgestellt, wodurch die Exposition überschätzt werden könnte.

Diese Verzerrung kann dadurch vermieden werden, indem die medizinischen Untersuchungen standardisiert werden und somit zugleich eine faire Behandlung garantiert wird.

Reporting Bias

Dieser Berichtsbias entsteht durch das Unwillen einer zu untersuchenden Person, eine Exposition zugeben. Gründe für die Verleugnung könnten Einstellungen, Glaubensfragen und unbewusste Wahrnehmungen sein oder eine Verleugnung von Expositionen, für die die Person selber die Schuld tragen müsste, z.B. Rauchen oder überhöhter Alkoholkonsum.

2.3.2.3 Confounding Bias

Der Confounding Bias ist eine Verzerrung der Exposition, die dann auftritt, wenn das Erkrankungsrisiko für die Exponierten und Nicht-Exponierten bereits beim Fehlen der Exposition unterschiedlich ist, d.h. ein Drittfaktor ist zu betrachten, welcher mit der Exposition assoziiert ist.

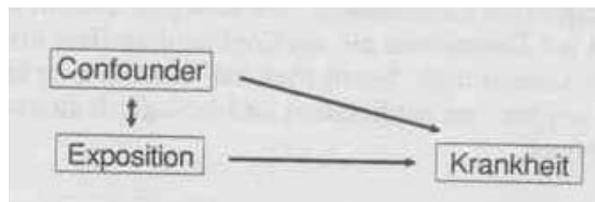


Abbildung 3: Darstellung der Ursache-Wirkungsbeziehung durch einen Confounder
(Kreienbr, S.165)

Ein Confounder kann dadurch charakterisiert werden, dass er auch bei nichtvorhandener Exposition ein Erkrankungsrisiko darstellt. Er ist mit der Exposition assoziiert, resultiert aber nicht aus der Exposition und beschreibt keinen Zwischenschritt zwischen Exposition und Krankheit.

Typische Confounder, die häufig vorkommen sind Geschlecht, Alter und Rauchen.

Über die Richtung von störgrößenbedingten Verzerrungen kann nichts ausgesagt werden, da sie vom untersuchten Gegenstand abhängig ist und dadurch einer Vielzahl von Wirkungsmechanismen unterliegt.

Interaktionen (Wechselwirkungen)

Im Gegensatz zu Confoundern gibt es auch Faktoren, die zusammen mit dem Expositionsfaktor auf die Krankheit einwirken. In diesem Fall spricht man von Interaktionen, die die Wirkung der Exposition verändern können. Wenn ein Drittfaktor zusammen mit der Exposition eine größere Wirkung hat als angenommen, so spricht man von Synergismen. Bei einer geringeren Wirkung spricht man von Antagonismen.

Für die Wirkungsmodifikation durch Interaktionen gibt es zwei Möglichkeiten:

- Es besteht keine Assoziation zwischen dem Faktor und der Exposition:

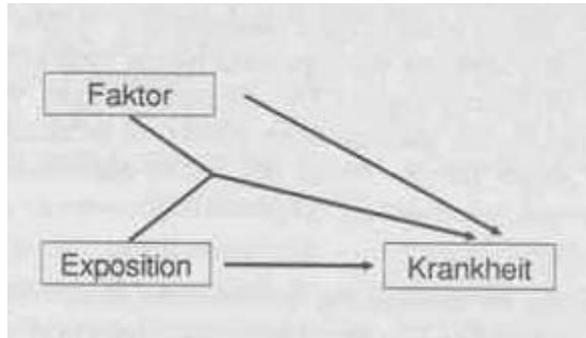


Abbildung 4: Interaktion zwischen Exposition und Faktor

(Kreienbrock/Schach 1995, S.167)

- Besteht eine Assoziation zwischen einem Faktor und der Exposition, so ist auch eine Verknüpfung der Interaktion mit einem Confounder möglich:

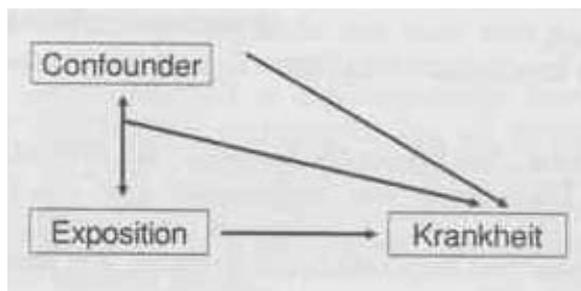


Abbildung 5; Interaktion zwischen Exposition und Confounder

(Kreienbrock/Schach 1995, S.167)

Eine Interaktion sollte sowohl nach inhaltlichen (biologisch oder medizinisch erklärbar) und methodischen (wie damit umgegangen werden soll) Kriterien untersucht werden. Sie ist durch einen Vergleich der Wirkungen des Faktors darstellbar, z.B. anhand des Odds Ratio durch den Faktor und des Odds Ratio der ursprünglichen Expositionsfaktoren. Stimmt das Odds Ratio überein, so kann keine Interaktion nachgewiesen werden.

3 Epidemiologische Studientypen

Je nach Studienziel oder vorhandene Daten stehen mehrere Studientypen zur Verfügung. Auf der ersten Ebene lassen sich epidemiologische Studien in experimentelle und Beobachtungsstudien einteilen. Bei experimentellen Studien (z.B. klinische Therapiestudien und Interventionsstudien) wird die Exposition geplant und gesteuert (z.B. Raucherentwöhnungsprogramme). Beobachtungsstudien erfassen und weisen die möglichen Zusammenhänge zwischen der Exposition und Krankheit nach. Die folgende Abbildung zeigt die Aufteilung in zwei Studienarten.

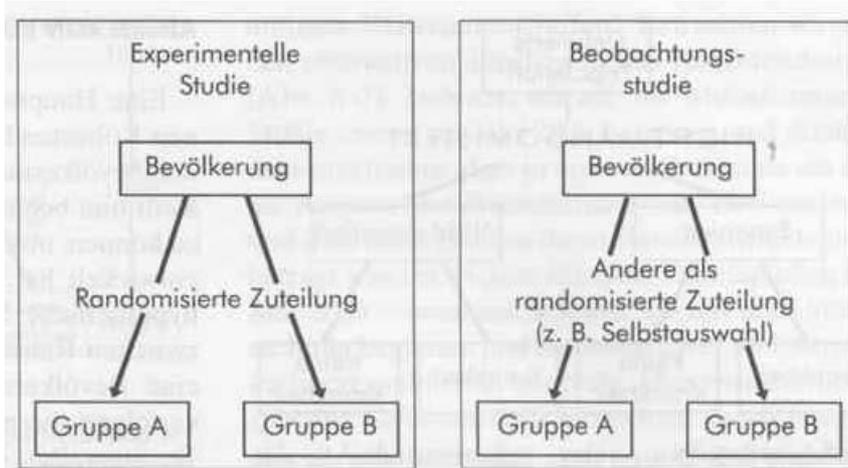


Abbildung 6: Auswahl von Studiengruppen bei experimentellen und Beobachtungsstudien
(Gordis 2001, S.157)

Diese Ausarbeitung befasst sich nur mit Beobachtungsstudien stellt drei davon vor.

3.1 Kohortenstudie

Kohortenstudien (Längs- oder Follow-Up-Studien) sind prospektive⁶ Studien. Diese Studien weisen den höchsten ätiologischen Wert auf, da das Auftreten einer Krankheit als Folgeerscheinung einer bestehender Exposition als Kausalitätsnachweis dient und über den gesamten Zeitraum beobachtet werden kann.

Die Kohortenstudie basiert darauf, dass der Expositionsstatus der Studienpopulation zum Studienbeginn bekannt und für die Studienlaufzeit unverändert bleibt. Dadurch lassen sich zwei Gruppen (Kohorten) aus Exponierten und Nicht-Exponierten bilden, die auf das Auftreten der Krankheit hin verglichen werden. Falls die exponierte Gruppe eine höhere Inzidenz aufweist, so deutet das auf ein Risikofaktor hin.

Die nachstehende Abbildung zeigt den Aufbau dieser Studien.

⁶ Betreffen die Weiterentwicklung (Daten werden in der Gegenwart erhoben)

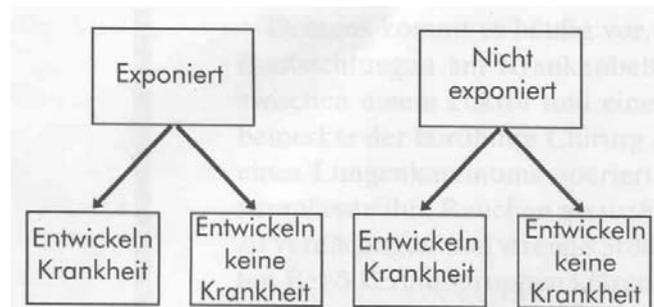


Abbildung 7: Design einer Kohortenstudie
(Gordis 2001, S.156)

Kohortenstudien werden erst durchgeführt, wenn ausreichend Hinweise für die Assoziation zwischen Krankheit und Exposition vorhanden sind.

Die Berechnung von Maßzahlen erfolgt über die Vierfeldertafel, in der die Zeilensummen zu Studienbeginn fest vorgegeben sind, die Aufteilung erfolgt im Studienverlauf.

	Krank (K = 1)	Nicht krank (K = 0)	gesamt
Exponiert (E = 1)	P_{11}	P_{10}	$P_{11} + P_{10} = P_1.$
Nicht exponiert (E = 0)	P_{01}	P_{00}	$P_{01} + P_{00} = P_0.$
gesamt	$P_{11} + P_{01} = .P_1$	$P_{10} + P_{00} = .P_0$	P

Tabelle 4: Vierfeldertafel für Kohortenstudien

Aus der Vierfeldertafel lassen sich folgende Schätzungen berechnen:

Kumulative Inzidenz der Exponierten:

$$CI_{E=1} = P_{11} / (P_{11} + P_{10})$$

Kumulative Inzidenz der Nicht-Exponierten:

$$CI_{E=0} = P_{01} / (P_{01} + P_{00})$$

Relatives Risiko:

$$RR = CI_{E=1} / CI_{E=0}$$

Odds Ratio:

$$OR = (P_{11} / P_{10}) / (P_{01} / P_{00}) = (P_{11} * P_{00}) / (P_{10} * P_{01})$$

Das Erkrankungsrisiko lässt sich damit quantifizieren und Ursache-Wirkungsbeziehungen verifizieren.

Bei der Kohortenstudie können zwei Arten von Vergleichsgruppen gebildet werden: Bei der internen Vergleichsgruppen wird die Studienpopulation in unterschiedlich stark exponierte Kohorten eingeteilt. Bei der externen Vergleichsgruppe handelt es sich bei der Studienpopulation um die exponierte Gruppe, die mit einer externen Gruppe verglichen wird.

Anders als zu den bisher angenommenen geschlossenen Kohorten, könnte es durch eine lange Studienlaufzeit durch den Abgang und Eintritt neuer Personen zu Studienpopulationsveränderungen kommen. In diesem Fall handelt es sich um offene (dynamische) Kohorten, bei denen als Maßzahl die Inzidenzdichte berechnet werden muss.

Trotz dem hohen ätiologischen Wert von Kohortenstudien, ist ihre Durchführbarkeit begrenzt, da die Beobachtungsdauer ausreichend lang sein muss (sehr lang bei Krankheiten mit langen Latenzzeiten⁷) und bei seltenen Krankheiten sehr große Kohorten gefunden werden müssen.

Dadurch sind Kohortenstudien im Allgemeinen sehr kostenintensiv und knüpfen oftmals erst an vorangegangene Studien an.

3.2 Fall-Kontroll-Studie

Fall-Kontroll-Studien sind retrospektive⁸ Studien und gehen im Gegensatz zu Kohortenstudien von der Einteilung der Studienpopulation in zwei Gruppen aus, die Erkrankten (Fällen) und Gesunden (Kontrollen). Diese zwei Gruppen werden auf eine Expositionsverteilung hin untersucht.

Da bei diesen Studien nur der gegenwärtige Zeitpunkt, ob eine Erkrankung besteht oder nicht, relevant ist, muss die Prävalenz als vergleichende Maßzahl verwendet werden.

Besteht eine Assoziation zwischen Exposition und Krankheit, so liegt die Expositionsprävalenz bei den Fällen höher als bei den Kontrollen.

In der folgenden Abbildung ist der Aufbau von Fall-Kontroll-Studien dargestellt:

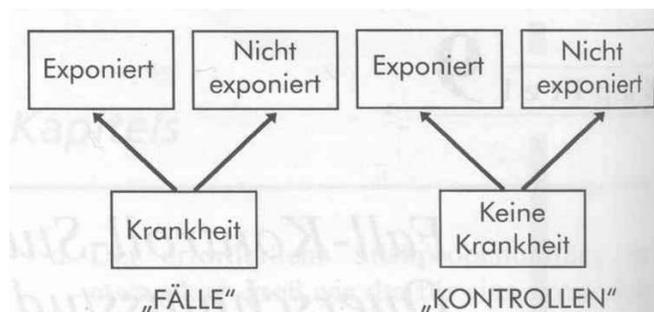


Abbildung 8: Design von Fall-Kontroll-Studien
(Gordis 2001, S.166)

Durch die Auswahl der Studienpopulation lassen sich Fall-Kontroll-Studien in zwei Typen unterteilen:

- Populationsbezogene Fall-Kontroll-Studien:
Bei dieser Form werden die Fälle als Stichprobe aus den Krankheitsfällen der Bevölkerung erhoben (eigentlich wären dafür Register sämtlicher Erkrankungen notwendig), die Kontrollen als Stichprobe aus der Bevölkerung. Der ätiologische Wert ergibt sich aus dem Repräsentativitätsgrad der Zielgesamtheit durch die beiden Gruppen.
- Auswahlbezogene Fall-Kontroll-Studien:
„Weicht man bei der Fall- oder Kontrollgruppe oder beiden vom Prinzip des Populationsbezuges ab, so spricht man von auswahlbezogenen Fall-Kontroll-Studien.“ (Kreienbrock/Schach 1995, S.70)
Ein Beispiel hierfür ist die Rekrutierung von Fällen aus Krankenhauspatienten, wobei hier die Schwierigkeit besteht, repräsentative Kontrollen zu finden. Außerdem wollte die Fälle aus mehreren Krankenhäusern untersucht werden, um die evtl. Spezialisierung (z.B. auf Krebsforschung) zu berücksichtigen.

⁷ **Latenzzeit** (lat. *latens*: verborgen): (Inkubationszeit) Zeitdauer von dem Ansteckungszeitpunkt bis zum Krankheitsausbruch

⁸ rückblickend, Daten werden aus der Vergangenheit erhoben

Bei der Auswahl von Kontrollpersonen ist zu entscheiden, ob die Kontrollpersonen bis auf die zu untersuchende Krankheit den Fällen ähneln sollen, oder ob sie allgemein die Nichterkrankte Bevölkerung darstellen sollen. „Entscheiden ist, daß Fälle und Kontrollen für die Faktoren vergleichbar sind, die mit der Krankheit und der Exposition assoziiert sind.“(Kreienbrock/Schach 1995, S.71) Dies muss nicht unbedingt gelten, wenn eine Assoziation nur zwischen Exposition und Faktoren besteht.

Eine mögliche Auswertung kann über die Prävalenz erfolgen. Allerdings sind in diesem Fall lang andauernde Krankheiten überrepräsentiert, seltene Krankheiten gehen unter. Besser eignet sich auch hier die Inzidenz, bei der jede Person während der Studienlaufzeit beobachtbar ist, am Studienende eindeutig als Fall oder Kontrolle und exponiert oder nicht-exponiert klassifiziert werden kann.

Vergleichende Maßzahlen lassen sich aus der Vierfeldertafel entnehmen. Zu Studienbeginn steht die Anzahl der Erkrankten und Nichterkrankten fest, damit sind Spaltensummen vorgegeben.

	Krank (K = 1)	Nicht krank (K = 0)	gesamt
Exponiert (E = 1)	P_{11}	P_{10}	$P_{11} + P_{10} = P1.$
Nicht exponiert (E = 0)	P_{01}	P_{00}	$P_{01} + P_{00} = P0.$
gesamt	$P_{11} + P_{01} = .P1$	$P_{10} + P_{00} = .P0$	P

Tabelle 5: Vierfeldertafel für Fall-Kontroll-Studien

Da die Spaltensummen sich erst im Studienverlauf auf Exponierte und Nichtexponierte aufteilen, ist es nicht möglich einen Schätzer für das relative Risiko anzugeben. Es ist aber möglich, das Odds Ratio als Schätzgröße zu berechnen, da es sich aus dem Verhältnis der Expositionschancen berechnen lässt:

Schätzgröße für das Odds Ratio:

$$OR = (P_{11} / P_{01}) / (P_{10} / P_{00}) = (P_{11} * P_{00}) / (P_{01} * P_{10})$$

Dadurch sind bei Fall-Kontroll-Studien auch Dosis-Wirkungsberechnungen möglich.

Da Fall-Kontroll-Studien eine relativ kurze Studiendauer aufweisen, eine geringe Anzahl an Stichproben erfordern und dadurch weniger Personal, sind diese Studien relativ kostengünstig.

Ob eine Exposition besteht (d.h. einer Krankheit vorausgeht und nicht umgekehrt) wird erst im nachhinein festgestellt, daher lassen sich mehrere Risikofaktoren für eine Krankheit untersuchen. Dabei lassen sich auch Aussagen zu seltenen Expositionen machen, wenn ein hoher Teil der Fälle auf diesen Risikofaktor zurückführt.

Außerdem eignen sich diese Art von Studien für seltene Krankheiten oder welche mit langen Latenzzeiten (z.B. Krebs).

Außerdem können keine Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund von Populationsänderungen auftreten, allerdings könne häufig Verzerrungen auftreten, die durch die retrospektive Expositionsbestimmung (selektive Erinnerung) bedingt sind.

Nachteilig ist die Tatsache, dass „[...] die Studienpopulation nicht repräsentativ ist, so dass man nur dann von der Stichprobe auf die Zielgesamtheit verallgemeinern kann, wenn der Selektionsmechanismus in die Fall- und Kontrollgruppe beschrieben werden kann[...]“.

(Kreienbrock 1999, S.22)

Die untenstehende Abbildung fasst die wesentlichen Unterschiede zwischen Fall-Konroll- und Kohortenstudien zusammen:

3.3 Querschnittsstudie

Querschnittsstudien sind Prävalenzstudien (cross-sectional study) und stellen eine statistische Datenerhebung dar, indem sie den IST-Zustand beschreiben. Daher können sie zur Hypothesengenerierung beitragen.

Bei Querschnittsstudien wird an einem Stichtag eine Personengruppe aus der Zielpopulation ausgewählt, für die der Krankheits- und Expositionsstatus erfasst wird, wobei auch vergangene Expositionsbelastungen beachtet werden.

Die folgende Abbildung zeigt den Aufbau von Querschnittsstudien:

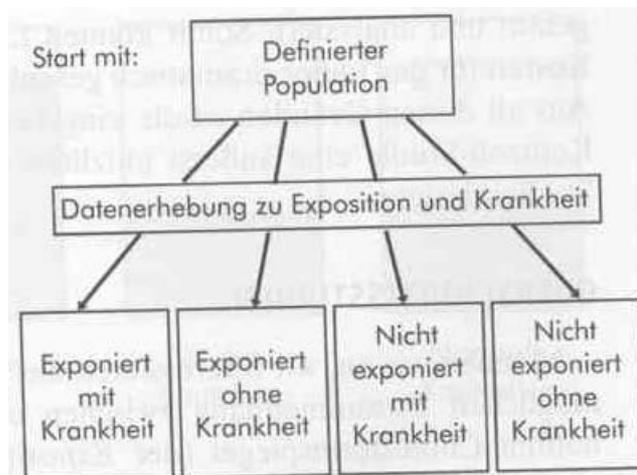


Abbildung 9: Design von Querschnittsstudien [Gordis, S.182]

Da bei Querschnittsstudien nur prävalente Angaben gemacht werden, lässt sich das relative Risiko nicht genau berechnen, sondern lediglich approximieren.

Die dafür notwendigen Maßzahlen lassen sich aus der Vierfeldertafel berechnen:

	Krank (K = 1)	Nicht krank (K = 0)	gesamt
Exponiert (E = 1)	P_{11}	P_{10}	$P_{11} + P_{10} = P_1$
Nicht exponiert (E = 0)	P_{01}	P_{00}	$P_{01} + P_{00} = P_0$
gesamt	$P_{11} + P_{01} = .P_1$	$P_{10} + P_{00} = .P_0$	P

Tabelle 6: Vierfeldertafel für Querschnittsstudien

Die Studienteilnehmeranzahl P am Stichtag ist vorgegeben, ihre Aufteilung erfolgt nach dem Zufallsprinzip.

Anhand der Vierfeldertafel lassen sich folgende Schätzwerte berechnen:

Schätzwert für Prävalenz:

$$P(K=1 \wedge E=1) = P_{11} / P \quad \text{und} \quad P(K=1 \wedge E=0) = P_{01} / P$$

Schätzwert für Odds Ratio:

$$OR = (P_{11} * P_{00}) / (P_{01} * P_{10})$$

Das relative Risiko kann durch das Prävalenzratio (Quotient der Prävalenzen) approximiert werden, wenn man annimmt, dass die Inzidenz ähnlich der Prävalenz ist:

$$RR = (P_{11} / (P_{11} + P_{10})) / (P_{01} / (P_{01} + P_{00}))$$

Da die Datenerhebung bei der Querschnittsstudie an einem Stichtag erfolgt, sind die Studienkosten sehr gering. Sie kann bei nicht zu seltenen und lang andauernden Krankheiten aussagekräftig sein, bei seltenen und kurzen Krankheiten ist sie nur dann sinnvoll, wenn die Krankheit in einer Teilpopulation stark verbreitet ist.

Falls die Zufallsauswahl repräsentativ ist, lässt sich leicht von der Studien- auf die Zielpopulation verallgemeinern, wobei die zeitliche Abfolge von Exposition und Krankheit unberücksichtigt bleibt und Verzerrungen wie Migration der und Recall Bias auftreten können.

3.4 Vergleich der Studienformen

Merkmale	Kohortenstudie	Fall-Kontrollstudie	Querschnittsstudie
Studiengruppe	Exponierte Personen	Erkrankte Personen (Fälle)	Exponierte Erkrankte
Vergleichsgruppe	Nicht-exponierte Personen	Nichterkrankte Personen	Restliche Personengruppen
Ergebnisse	Inzidenz der Nicht- / Exponierten	Anteil exponierter Fälle und Kontrollen	Prävalenz der Nicht- / Exponierten
Epidemiologische Maße	Relatives Risiko Odds Ratio	Odds Ratio	Relatives Risiko Odds Ratio
Zeitlicher Bezug der Exposition	Leicht herzuleiten	U.U. schwierig	Zum Befragungszeitpunkt
Zeitaufwand	Groß	Eher gering	Sehr gering
Kosten	Hoch	Eher gering	gering
Umfang der Studienpopulation	Relativ groß	Klein	Relativ klein
Am besten geeignet	Seltene Exposition, Erkrankung bei vorhandener Exposition häufig	Erkrankung selten, Exposition bei festgestellter Erkrankung häufig	Lang andauernde Krankheiten, falls Krankheit in einer Teilpopulation sehr häufig, IST-Zustand
Probleme	Auswahl nicht-exponierter Vergleichsgruppe schwierig, Änderung von Methoden und Kriterien während Studienlaufzeit	Auswahl passender Kontrollpersonen schwierig, unvollständige Informationen über Exposition	Unvollständige Informationen (insb. zeitlicher Bezug) über Exposition, mangelnde Aussagekraft

Tabelle 7: Vergleich der drei Studienarten

4 Auswertung epidemiologischer Studien anhand von Hypothesentests

Im Anschluss einer epidemiologischen Studie erfolgt ihre Auswertung, die sich in zwei Phasen unterteilen lässt: deskriptive und induktive Auswertung. Die deskriptive Auswertung erfolgt durch epidemiologische Maßzahlen und Studienergebnisse, wobei die Aussagen nur für die Studienpopulation gelten.

Die induktive Auswertung ermöglicht eine Schlussfolgerung auf die Allgemeinheit, wenn die Studienpopulation eine Stichprobe der Zielpopulation darstellt.

Im folgenden werden zwei Hypothesentests als Auswertungsverfahren für epidemiologische Studien genannt und kurz erläutert werden. Dabei wird eine Ursache-Wirkungsbeziehung mit dichotomen Einflussvariablen vorausgesetzt.

Bei einem großen Studienumfang P kann von einer asymptotischen Verteilung ausgegangen werden.

Daraus entsteht die Vierfeldertafel:

	Krank (K = 1)	Nicht krank (K = 0)	gesamt
Exponiert (E = 1)	P_{11}	P_{10}	$P_{11} + P_{10} = P_1.$
Nicht exponiert (E = 0)	P_{01}	P_{00}	$P_{01} + P_{00} = P_0.$
gesamt	$P_{11} + P_{01} = .P_1$	$P_{10} + P_{00} = .P_0$	P

Tabelle 8: Vierfeldertafel für Hypothesentests

Soll die zu testende Hypothese lauten, dass es keinen Zusammenhang zwischen Krankheit und Exposition gibt, so lässt sich H_0 auf verschiedenen Arten ansetzen:

$$H_0: R_{exp} = R_{nichtexp}, \text{ d.h. } P_{11} / (P_{11} + P_{10}) = P_{01} / (P_{01} + P_{00})$$

$$H_0: RR = 1$$

$$H_0: \text{Odds Ratio} = 1$$

Zwei-Stichproben-Binomialtest:

Dieser Test wird insbesondere bei Kohortenstudien angewandt und überprüft die Hypothese H_0

Für die Risikoschätzer R_{exp} und $R_{nichtexp}$ gilt:

$$\frac{(R_{exp} - R_{exp})}{\sqrt{(R_{exp} * (1 - R_{exp}) / P_1)}} \rightarrow N(0,1)^9 \quad \text{für } P_1 \rightarrow \infty$$

$$\frac{(R_{nichtexp} - R_{nichtexp})}{\sqrt{(R_{nichtexp} * (1 - R_{nichtexp}) / P_0)}} \rightarrow N(0,1) \quad \text{für } P_0 \rightarrow \infty$$

und damit kann Teststatistik angegeben werden, die normalverteilt ist, wenn H_0 zutrifft, als:

$$T = (R_{exp} - R_{nichtexp}) / \sqrt{(((1/P_1) + (1/P_0)) * (.P_1/P) * (1 - (.P_1/P)))}$$

H_0 kann verworfen werden, wenn¹⁰

$$|T| > u_{1-\alpha/2} \quad \text{wenn gilt: } H_0: R_{exp} = R_{nichtexp} \text{ und } H_1: R_{exp} \neq R_{nichtexp}$$

$$T > u_{1-\alpha} \quad \text{wenn gilt: } R_{exp} > R_{nichtexp}$$

$$T < u_{\alpha} \quad \text{wenn gilt: } R_{exp} < R_{nichtexp}$$

⁹ d.h. ist standardnormalverteilt

¹⁰ α ist als Fehlerniveau frei wählbar.

X² -Test auf Homogenität

Bei diesem Test wird die Testgröße T quadriert. T² hat als Entscheidungsgröße das Odds Ratio und ist somit für alle Studientypen geeignet.

Die Testgröße X² lässt sich berechnen als:

$$X^2 := X^2(P_{11}, P_{10}, P_{01}, P_{00}) = P * ((P_{11} * P_{00} - P_{01} * P_{10}) / (P_{11} * P_{00} * P_{10} * P_{00}))$$

Ist der Schätzer für das Odds Ratio OR ≈ 1, so ist der Zähler fast 0 und deutet auf eine Hypothesenannahme hin.

H₀ wird abgelehnt, wenn

$$X^2 > X_{1; 1-\alpha}^2$$

Um zu entscheiden, ob die Exposition das Risiko zu erkranken erhöht, wird der Test auf positive Abhängigkeit durchgeführt: H₀: OR ≤ 1 und H₁: OR > 1.

H₀ wird hier abgelehnt, falls

$$X^2 > X_{1; 1-2\alpha}^2 \text{ und } P_{11} * P_{00} - P_{01} * P_{10} > 0.$$

5 Probleme bei epidemiologischen Studien

„Das höchste Ziel der Epidemiologie ist die Verbesserung der menschlichen Gesundheit [...]“ (Gordis 2001, S.344). Allerdings kann der Weg zu diesem Ziel als sehr umstritten sein. Die größten ethische Probleme entstehen in der Epidemiologie bei der Studiendurchführung und in der Interpretation der Ergebnisse.

Ein wichtiger Punkt stellt die Vertraulichkeit für die Studienteilnehmer dar. Dies kann gerade bei Kohortenstudien oder durch neue Erkenntnisse (z.B. HIV-infizierte Studienteilnehmer, die angeben, Blut gespendet zu haben) nicht immer eingehalten werden.

Im Bezug auf Expositionsfaktoren stellt sich die ethische Frage, inwiefern Studienteilnehmer diesen ausgesetzt werden, wenn man bereits ein erhöhtes Risiko vermutet. Ab wann bricht man eine solche Studie ab oder versucht, den Expositionsstatus der Teilnehmer zu ändern. Sollte man nach der Studienlaufzeit Teilnehmer beunruhigen, indem man ihnen mitteilt, wenn sich der Expositionsfaktor als sehr hoch herausgestellt hat, aber keine Krankheit festgestellt wurde?

Um Vermutungen zu verifizieren und Präventivmaßnahmen zu entwickeln, ist die Medizin auf epidemiologische Studien angewiesen, allerdings stellt sich oft die Frage, inwiefern einzelne Personen im Sinne der Forschung für die Allgemeinheit einem Risiko ausgesetzt werden dürfen.

Nach Auswertung einer Studie stellt sich die Frage, inwiefern die Ergebnisse für welche Gruppe relevant sind und ob sie öffentlich gemacht werden sollen.

Wurde z.B. in einer Studie nach Rasse-Kriterien unterschieden, so muss im Nachhinein hinterfragt werden, ob die Ergebnisse wirklich aufgrund der Rasse relevant sind, oder ob andere Umstände dazu geführt haben (z.B. Säuglingssterblichkeit bei schwarzer Bevölkerung kann zwar erhöht sein, der Grund können aber höhere Armutsanteile und schlechtere medizinische Versorgung sein).

Als besonders wichtig erscheint die Frage, ab wann eine Exposition statistisch relevant genug ist, der Öffentlichkeit mitgeteilt zu werden (z.B. Sterberisiken durch Rauchen).

Die Studienergebnisse müssen sorgsam interpretiert werden und unnötige Beunruhigungen der Öffentlichkeit vermieden werden.

Somit bestehen die größten ethischen und politischen Problem der Epidemiologie aus dem Informationsmanagement.

Literaturverzeichnis

Kreienbrock L., Schach S. (1995): Epidemiologische Methoden. Gustav Fischer Verlag Stuttgart;Jena; New York 1995

Kreienbrock, L. (1999): Epidemiologische Maßzahlen, Studientypen und andere grundlegende Definitionen epidemiologischer Untersuchungsmethoden. In: Methoden, Probleme und Ergebnisse der Epidemiologie, Klausurtagung der Strahlenschutzkommission 13.-15. Mai 1998. Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Urban und Fischer, München 1999, S.9-28

Gordis Leon (2001): Epidemiologie. Verlag im KILIAN, Marburg 2001

Böhning, Dankmar (1998): Allgemeine Epidemiologie und ihre methodischen Grundlagen. R. Oldenbourg Verlag 1998

Immich, Herbert (1974): Medizinische Statistik – Eine Einführungsvorlesung. F.K. Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart 1974

Blettner M., Sauerbrei W., Schumacher M. (1999): Bedeutung statistischer Prinzipien für die Auswertung und Interpretation von Beobachtungsstudien. In: Methoden, Probleme und Ergebnisse der Epidemiologie, Klausurtagung der Strahlenschutzkommission 13.-15. Mai 1998. Hrsg.: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Urban und Fischer, München 1999, S.29-50