

Τα συστηματικά σφάλματα στις αιτιολογικές επιδημιολογικές μελέτες

Κ. Μέλληου,
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Systematic errors in etiological
epidemiological studies

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
2. Ορολογία
3. Τύποι συστηματικού σφάλματος
4. Συστηματικά σφάλματα επιλογής
 - 4.1. Παραδείγματα συστηματικού σφάλματος επιλογής στις μελέτες κοορτών
 - 4.2. Παραδείγματα συστηματικού σφάλματος επιλογής στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»
5. Συστηματικά σφάλματα πληροφορίας
 - 5.1. Οι συνέπειες της διαφορικής και της μη διαφορικής δυσταξινόμησης
 - 5.2. Παραδείγματα συστηματικού σφάλματος πληροφορίας στις μελέτες κοορτών
 - 5.3. Παραδείγματα συστηματικού σφάλματος πληροφορίας στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»
6. Η έννοια του συγχυτή
 - 6.1. Τα κριτήρια ενός συγχυτή
7. Συμπέρασμα

Λέξεις ευρετηρίου

Εγκυρότητα
Μεροληψία
Συγχυτής
Συστηματικό σφάλμα επιλογής
Συστηματικό σφάλμα πληροφορίας

Υποβλήθηκε 6.4.2004

Εγκρίθηκε 21.4.2004

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι επιδημιολογικές μελέτες (αιτιολογικές, διαγνωστικές και προγνωστικές) έχουν ως αντικείμενό τους τη μελέτη της σχέσης της συχνότητας μιας έκβασης (νοσήματος, θανάτου ή γενικότερα μιας κατάστασης ή ενός συμβάντος υγείας) και των διαφόρων χαρακτηριστικών (συστασιακών, περιβαλλοντικών, συμπεριφορικών) των ατόμων.¹ Στις μελέτες αυτές είναι δυνατό να υπεισέλθουν τυχαία (random errors) και συστηματικά σφάλματα (systematic errors), τα οποία οδηγούν σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της μελετώμενης σχέσης ή ακόμα και σε αντιστροφή της κατεύθυνσής της.

Αν και η έννοια του σφάλματος εισήχθη από πολύ παλιά στην επιδημιολογία και έχουν περιγραφεί πολλοί διαφορετικοί τύποι σφάλματος, εξακολουθούν να δημοσιεύονται ακόμα και σήμερα μελέτες με μεροληπτικά ή ανακριβή αποτελέσματα. Πολύ συχνά, επίσης, δημοσιεύονται άρθρα στα οποία δεν περιέχεται η απαραίτητη πληροφορία σχετικά με την αυθεντικότητα της μελέτης. Βρέθηκε ότι στο 10% των δημοσιευμένων μελετών σε 34 ιατρικά περιοδικά υψηλού επιστημονικού κύρους δεν αναφέρονταν οι πιθανοί συγχυτές της μελετώμενης σχέ-

σης και η στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εξουδετέρωσή τους.²

Σκοπός του άρθρου είναι η περιγραφή των σημαντικότερων και συχνότερων συστηματικών σφαλμάτων στις αιτιολογικές επιδημιολογικές μελέτες. Με δεδομένο το γεγονός ότι συστηματικά σφάλματα υπεισέρχονται σε όλες σχεδόν τις μελέτες, θα πρέπει να είναι διαθέσιμο το κατάλληλο θεωρητικό υπόβαθρο για την εκτίμηση της εγκυρότητας των μελετών που δημοσιεύονται, αλλά και για τη διεξαγωγή μελετών όσο το δυνατόν περισσότερο αυθεντικών.

2. ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Με τον όρο σφάλμα μέτρησης* νοείται κάθε απόκλιση της τιμής μιας (βιολογικής) μεταβλητής από την πραγματική τιμή, που δεν οφείλεται σε λάθος.

* Μέτρηση είναι ο εμπειρικός καθορισμός των τιμών μιας αριθμητικής συνάρτησης, δηλαδή μιας ποσοτικής έννοιας. Ο όρος χρησιμοποιείται και με ευρύτερη έννοια, για να περιλάβει την κατανομή αντικειμένων μιας κατηγορίας σε τάξεις (ποιοτικές έννοιες).³

Ο ορισμός του λάθους είναι κάτι δυσχερέστατο και, όπως παρατηρεί ο Δεσποτόπουλος, «η ελληνική γλώσσα πολιορκεί την ουσία του λάθους με πολλές λέξεις, που αντιστοιχούν κατά τη μεταφορική τους χρήση σε διαφορετικές νοητικές προσπελάσεις του. Τόσο η λέξη λάθος, όσο και οι λέξεις πλάνη και σφάλμα υποσημαίνουν αρνητικότητα, ελλειμματικότητα και προπάντων απαξία, αλλά καθεμιά από αυτές έχει διαφορετική προέλευση και σημασία».⁴

Η λέξη «σφάλμα» προέρχεται από το ρήμα «σφάλλομαι» και σημαίνει παραπάτημα ή και πτώση, αντίστοιχα προς την αρχική σημασία του «σφάλλομαι». Αφορά τα λάθη σε κάποιο υπολογισμό ή σε κάποια εκτίμηση και αντιστοιχεί στη διαφορά ανάμεσα στην πραγματική τιμή και την τιμή που προκύπτει από την εκτίμηση ή τον υπολογισμό. Αντίθετα, η λέξη «πλάνη» προέρχεται από το ρήμα πλανώμαι (στα νέα ελληνικά «περιπλανώμαι») και σημαίνει ατελέσφορη μετακίνηση δίχως ανεύρεση και προσέγγιση του επιδιωκόμενου σημείου του χώρου, ενώ αποτελεί εντελώς αστήρικτη επιστημονικά εκτίμηση.⁵ Τέλος, η λέξη «λάθος» προέρχεται από το ρήμα «λανθάνω», που η αρχική του σημασία ήταν «διαφεύγει την αντίληψη».⁴

Σε αντίθεση με τα λάθη που προκύπτουν συνήθως από άγνοια, απροσεξία, λαθεμένη αρχή της μεθόδου ή ασυνειδησία και τα οποία δεν είναι επιτρεπτά σε οποιαδήποτε μελέτη,⁶ τα σφάλματα μέτρησης είναι επιτρεπτά και το μέγεθός τους καθορίζει την ποιότητα της μέτρησης.

Τα σφάλματα ταξινομούνται σε τυχαία (random) και συστηματικά (systematic). Το τυχαίο σφάλμα ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της εμπειρικής τιμής και της μέσης τιμής των εμπειρικών τιμών που προκύπτουν από έναν απεριόριστο αριθμό μελετών με την ίδια μέθοδο μέτρησης, ενώ το συστηματικό σφάλμα ως η διαφορά μεταξύ της πραγματικής τιμής και της μέσης εμπειρικής τιμής που προκύπτει από έναν απεριόριστο αριθμό μελετών με την ίδια μεθοδολογία.⁷

Τα συστηματικά σφάλματα μέτρησης είναι μονοκατευθυνόμενα και οδηγούν σε εκτιμήτριες, που είναι μεγαλύτερες ή μικρότερες από την πραγματική τιμή στο μελετώμενο πληθυσμό. Όταν αφορούν σε ποιοτικές έννοιες,* φέρονται ως δυσταξινόμησεις (misclassifications),

για να διακριθούν από τα μετρικά συστηματικά σφάλματα που αφορούν σε ποσοτικές έννοιες.

Τα αποτελέσματα μιας μη πειραματικής επιδημιολογικής μελέτης είναι έγκυρα (valid), όταν ο σχεδιασμός της μελέτης (study design) διασφαλίζει τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων (comparability of effects*), τη συγκρισιμότητα των πληθυσμών (comparability of populations) και τη συγκρισιμότητα της πληροφορίας (comparability of information).⁸

Ο όρος μεροληψία (bias) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την παρουσία συστηματικών σφαλμάτων σε μια επιδημιολογική μελέτη, ενώ η απουσία τους αποδίδεται με τον όρο εγκυρότητα (validity).⁹ Είναι σημαντικό η λέξη-έννοια μεροληψία (bias) να μη συγχέεται με τη λέξη προκατάληψη (prejudice). Μεροληψία είναι οποιαδήποτε διαδικασία σε οποιαδήποτε φάση του διαλογισμού που τείνει να παράγει αποτελέσματα ή συμπεράσματα, τα οποία διαφέρουν συστηματικά από την πραγματικότητα.¹⁰ Αντίθετα, η προκατάληψη είναι η γνώμη που διαμορφώνεται εκ των προτέρων, χωρίς επισταμένη μελέτη και εξέταση των πραγμάτων.⁵

Ο όρος αυθεντικότητα (accuracy) χρησιμοποιείται, κατά κανόνα, τα τελευταία χρόνια για να εκφράσει την απουσία τόσο των τυχαίων όσο και των συστηματικών σφαλμάτων, ενώ παλιότερα ήταν συνώνυμος της εγκυρότητας.^{8,9} Πρέπει να τονιστεί ότι ο όρος, με τη στενή και σαφή σημασία του, αναφέρεται μόνο σε ποσοτικά μεγέθη.

3. ΤΥΠΟΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ

Έχουν περιγραφεί πολλοί διαφορετικοί τύποι συστηματικού σφάλματος και έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για την ταξινόμησή τους.^{11,12} Η προσέγγιση που χρησιμοποιείται σήμερα είναι η ταξινόμηση των συστηματικών σφαλμάτων σε τρεις κατηγορίες: (α) στα συστηματικά σφάλματα επιλογής (selection biases), (β) στα συστηματικά σφάλματα πληροφορίας (information biases) και (γ) στους συγχυτές (confounders).^{7,13} Η διάκριση αυτή βασίζεται στον τρόπο με τον οποίο τα σφάλματα εισάγονται στη μελέτη.¹⁴

Οι συγχυτές συνιστούν ιδιαίτερη κατηγορία συστηματικού σφάλματος, επειδή παρουσιάζουν μια σημαντι-

* Οι ποιοτικές έννοιες μπορούν να ταξινομηθούν σε κατηγορίες ή τάξεις (ταξινόμηκες έννοιες), δεν μπορούν όμως να μετρηθούν, παρόλο που καταχρηστικά χρησιμοποιείται ο όρος «ποιοτική κλίμακα» για να περιγράψει τη μετατροπή μιας «δυναμικής έκβασης» σε μεταβλητές δείκτες (indicator variables) ή ψευδομεταβλητές (dummy variables).

* Ο όρος effect, στην επιδημιολογία, αντιστοιχεί στη μεταβολή της παραμέτρου της έκβασης (επίπτωση ή επιπολασμός) που οφείλεται (προκαλείται) στην επίδραση μιας αιτίας ή ενός προληπτικού μέτρου, ενώ στη στατιστική είναι η τιμή της παραμέτρου της σχέσης.⁸

κή διαφορά σε σχέση με τα συστηματικά σφάλματα επιλογής και πληροφoρίας, των οποίων η παρουσία σε μια μελέτη οδηγεί αναπόφευκτα σε μεροληπτικά αποτελέσματα. Η παρουσία συγχυτών μπορεί να διορθωθεί και μετά τη συλλογή των δεδομένων, στη φάση της ανάλυσης, με την προϋπόθεση ότι η σύγχυση αναμενόταν εκ των προτέρων και ότι συλλέχθηκαν οι απαραίτητες πληροφορίες για την εξουδετέρωσή της.^{15,16}

4. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

Σε μια επιδημιολογική μελέτη δεν είναι δυνατό να περιληφθούν όλα τα άτομα του πληθυσμού που πάσχουν από ένα συγκεκριμένο νόσημα ή όλα τα άτομα που ανήκουν σε μια συγκεκριμένη κατηγορία του προσδιοριστή, με συνέπεια να επιλέγονται ορισμένα άτομα, που θα αποτελέσουν το μελετώμενο πληθυσμό (study population). Η διαδικασία που θα χρησιμοποιηθεί για την επιλογή των ατόμων του μελετώμενου πληθυσμού αποτελεί μέρος του σχεδιασμού της μελέτης (study design) και υπό ιδανικές συνθήκες οδηγεί σε έγκυρες συγκρίσεις. Πολλές φορές, όμως, έχει ως αποτέλεσμα την υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της μελετώμενης σχέσης και την εισαγωγή συστηματικού σφάλματος στη μελέτη.

Τα σφάλματα που πηγάζουν από τις διαδικασίες επιλογής του μελετώμενου πληθυσμού και από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμετοχή ή μη στη μελέτη ή σε συγκεκριμένη κατηγορία στα πλαίσια της μελέτης ονομάζονται συστηματικά σφάλματα επιλογής (selection biases).^{13,14,17} Συνεπώς, τα σφάλματα επιλογής προκύπτουν όταν η σχέση μεταξύ του προσδιοριστή και της συχνότητας του νοσήματος είναι διαφορετική στον πληθυσμό των ατόμων που συμμετέχουν στη μελέτη και διαφορετική στον πληθυσμό των ατόμων που δεν συμμετέχουν σε αυτή, όταν δηλαδή παρουσιάζεται επιλεκτική διαφοροποίηση του μελετώμενου πληθυσμού σε σχέση με τον πληθυσμό-πηγή.* Στις μελέτες κοορτών, τα συστηματικά σφάλματα επιλογής εμφανίζονται όταν η συμμετοχή στη μελέτη σχετίζεται με τη μελετώμενη έκβαση και στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», όταν η συμμετοχή σχετίζεται με το μελετώμενο προσδιοριστή.^{11,12,14}

* Πληθυσμός-πηγή (source population) ή υποκείμενος πληθυσμός (study population) είναι ο πληθυσμός από τον οποίο προέρχονται οι περιπτώσεις που περιλαμβάνονται στη μελέτη.⁶ Αντιπροσωπεύει τον υποθετικό μελετώμενο πληθυσμό, στον οποίο θα μπορούσε να είχε διεξαχθεί η μελέτη.¹³ Ενίοτε ως συνώνυμος όρος χρησιμοποιείται το φραστικό όνομα γεννήτορας πληθυσμός (parent population).

4.1. Παραδείγματα συστηματικού σφάλματος επιλογής στις μελέτες κοορτών

4.1.1. Συστηματικό σφάλμα παρακολούθησης. Συστηματικό σφάλμα παρακολούθησης (follow-up bias) προκύπτει όταν οι απώλειες ατόμων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης διαφέρουν μεταξύ των κατηγοριών του προσδιοριστή.⁷ Όταν τα χαρακτηριστικά των ατόμων που αποχώρησαν από τη μελέτη, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, είναι διαφορετικά από τα χαρακτηριστικά των ατόμων που εξακολουθούν να ανήκουν στο μελετώμενο πληθυσμό, εισάγεται στη μελέτη συστηματικό σφάλμα επιλογής. Μερικοί από τους λόγους που μπορούν να οδηγήσουν στην απώλεια ατόμων κατά την παρακολούθηση είναι ο θάνατος, η άρνηση για περαιτέρω συμμετοχή και η απόσυρση από τη μελέτη,¹⁴ καθώς και η αλλαγή του τόπου κατοικίας.

4.1.2. Συστηματικό σφάλμα άρνησης συμμετοχής στη μελέτη. Το συστηματικό σφάλμα αυτής της κατηγορίας (non-response bias) εισάγεται όταν τα άτομα που δέχονται να συμμετάσχουν σε μια μελέτη διαφέρουν από τα άτομα που αρνούνται.^{7,18} Σχεδόν πάντα, αυτές οι δύο κατηγορίες ατόμων διαφέρουν σημαντικά.¹⁷ Για παράδειγμα, τα άτομα των οποίων η βαρύτητα του νοσήματος δεν επιτρέπει τη συμμετοχή τους σε μια μελέτη θα υποαντιπροσωπεύονται. Τα υγιή, επίσης, άτομα, συνήθως δεν έχουν ισχυρά κίνητρα συμμετοχής σε μια επιδημιολογική μελέτη.

4.1.3. Συστηματικό σφάλμα της αυτο-επιλογής ή της εθελοντικής συμμετοχής σε μια μελέτη. Συνήθης απειλή για την εγκυρότητα στις μελέτες κοορτών αποτελεί το συστηματικό σφάλμα της αυτο-επιλογής (self-selection bias ή volunteer bias), αφού οι λόγοι της εθελοντικής συμμετοχής σε μια μελέτη συχνά σχετίζονται με τη μελετώμενη έκβαση. Είναι πιθανό οι εθελοντές και οι μη εθελοντές να διαφέρουν σε ορισμένα χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, η φυλή, το φύλο και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, που σχετίζονται με τη συχνότητα του μελετώμενου νοσήματος.¹⁴ Συχνά, οι εθελοντές έχουν καλύτερη υγειονομική συνείδηση σε σχέση με τους μη εθελοντές, ενώ είναι δυνατό ορισμένοι από αυτούς να συμμετέχουν σε μια μελέτη επειδή ανησυχούν ιδιαίτερα για τον κίνδυνο εμφάνισης του μελετώμενου νοσήματος.¹⁹

4.1.4. Το «φαινόμενο του υγιή εργάτη». Αυτός ο τύπος συστηματικού σφάλματος αφορά στην τάση των επαγγελματικά οριζόμενων πληθυσμών να εμφανίζουν μικρότερη θνησιμότητα ή νοσηρότητα από το «γενικό πληθυσμό» μετά από την εξουδετέρωση των συγχυτών

(ηλικία, φύλο, φυλή, ημερολογιακός χρόνος). Το συστηματικό σφάλμα, στην προκειμένη περίπτωση, πηγάζει από το γεγονός ότι στο γενικό πληθυσμό περιλαμβάνονται και άτομα που αδυνατούν να εργαστούν λόγω διαταραχών της υγείας τους. Το σφάλμα αυτό αναφέρεται ως το «φαινόμενο του υγιή εργάτη» (healthy worker effect) και οδηγεί σε υπο-εκτίμηση της αντίστοιχης νοσηρότητας ή θνησιμότητας στην ομάδα των εκτεθειμένων.^{7,13,20-22}

4.2. Παραδείγματα συστηματικού σφάλματος επιλογής στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»

4.2.1. Διαγνωστικό συστηματικό σφάλμα. Το διαγνωστικό συστηματικό σφάλμα (diagnostic bias) εισάγεται σε μια μελέτη όταν η διάγνωση ενός νοσήματος είναι περισσότερο πιθανή στα άτομα που ανήκουν σε κάποια ή κάποιες από τις κατηγορίες του μελετώμενου προσδιοριστή.^{12,14} Συχνά, η γνώση ότι ένα άτομο έχει κάποιο χαρακτηριστικό, που πιστεύεται ότι αποτελεί προσδιοριστή της συχνότητας του μελετώμενου νοσήματος, επηρεάζει τη διαγνωστική προσέγγιση και το αποτέλεσμα της διαγνωστικής διαδικασίας.¹¹

Σε μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» που πραγματοποιήθηκαν στο παρελθόν για τη διερεύνηση της σχέσης της λήψης αντισυλληπτικών δισκίων και της συχνότητας της φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής, διαπιστώθηκε ότι σε ένα ποσοστό των γυναικών η διάγνωση της φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής έγινε, επειδή οι ιατροί υποπεύθησαν σχέση μεταξύ της λήψης αντισυλληπτικών δισκίων και του νοσήματος.²³ Οι μελέτες αυτές οδήγησαν σε υπερεκτίμηση της μελετώμενης σχέσης.

4.2.2. Συστηματικό σφάλμα παραπομπής – Συστηματικό σφάλμα του Berkson. Συστηματικό σφάλμα επιλογής μπορεί επίσης να προκύψει στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», όταν ο μελετώμενος πληθυσμός αποτελείται από νοσηλεύόμενα σε νοσοκομεία άτομα. Στην περίπτωση αυτή, μια σημαντική πηγή συστηματικού σφάλματος είναι η δυσανάλογη παραπομπή των περιπτώσεων (referral bias) στα νοσοκομεία τριτοβάθμιας (περιφερειακά, εκπαιδευτικά, πανεπιστημιακά) και δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας (νομαρχιακά). Το συστηματικό σφάλμα πηγάζει από τη δυσανάλογη επιλογή των ασθενών από τα διάφορα επίπεδα του νοσολογικού φάσματος του νοσήματος.²⁴ Στα πανεπιστημιακά νοσοκομεία, όπου πραγματοποιούνται και οι περισσότερες μελέτες, παραπέμπονται κατά κανόνα ασθενείς των οποίων η κατάσταση υγείας είναι βαρύτερη.

Ένας άλλος τύπος συστηματικού σφάλματος επιλογής, στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», με μελετώμενο πληθυσμό νοσηλεύόμενους ασθενείς είναι το συστηματικό σφάλμα εισαγωγής στο νοσοκομείο (admission-rate bias) ή πλάνη ή παράδοξο του Berkson,¹⁵ που εμφανίζεται όταν η συχνότητα νοσηλείας είναι διαφορετική μεταξύ ομάδων που διαφέρουν ως προς το μελετώμενο προσδιοριστή ή το νόσημα.^{11,15,25} Η σημασία του συστηματικού σφάλματος αυτής της κατηγορίας είναι ιδιαίτερη στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» που αφορούν σε νοσήματα σπάνια ή νοσήματα σε προχωρημένο στάδιο, τα οποία είναι δύσκολο να μελετηθούν σε μη νοσηλεύόμενους πληθυσμούς.¹¹

4.2.3. Συστηματικό σφάλμα άρνησης συμμετοχής στη μελέτη. Όταν αυτοί που συμμετέχουν σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» διαφέρουν από εκείνους που αρνούνται τη συμμετοχή τους σε αυτή, εισάγεται συστηματικό σφάλμα άρνησης συμμετοχής (non-response bias) στη μελέτη. Έχει βρεθεί ότι οι καπνιστές είναι λιγότερο πιθανό να επιστρέψουν τα ερωτηματολόγια που τους έχουν σταλεί σε σχέση με τους μη καπνιστές.²⁶ Επίσης, τα πολυάσχολα άτομα συχνά αρνούνται να συμμετάσχουν ως «μάρτυρες» σε μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων».

5. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

Τα συστηματικά σφάλματα πληροφορίας (information biases) εισάγονται στη μελέτη, όταν η πληροφορία που συλλέγεται σχετικά με την κατηγορία του προσδιοριστή, την έκβαση ή και τα δύο είναι εσφαλμένη.¹³⁻¹⁵ Όταν το μελετώμενο χαρακτηριστικό είναι ποιοτικό, το σφάλμα έχει ως αποτέλεσμα κάποια άτομα να τοποθετηθούν σε λάθος κατηγορία. Στην περίπτωση αυτή, το συστηματικό σφάλμα πληροφορίας αποτελεί δυσταξινόμηση (misclassification). Η έκταση της δυσταξινόμησης εξαρτάται από την ευαισθησία (sensitivity) και την ειδικότητα (specificity) της μεθόδου που χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των ατόμων, καθώς και από τη σχετική συχνότητα του προσδιοριστή και του νοσήματος.⁷ Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου εκφράζουν την πιθανότητα ένα άτομο που ανήκει σε μια συγκεκριμένη κατηγορία του προσδιοριστή και του νοσήματος να ταξινομηθεί σε αυτή την κατηγορία και όχι σε άλλη.

Η δυσταξινόμηση των ατόμων μπορεί να αφορά στο μελετώμενο προσδιοριστή, στο νόσημα ή και στα δύο και διακρίνεται, ανάλογα με τον τρόπο εμφάνισής της, στη διαφορική (differential misclassification) και στη μη διαφορική (non-differential misclassification) δυσταξινόμηση. Η μη διαφορική δυσταξινόμηση του προσδιοριστή

δεν σχετίζεται με την παρουσία ή απουσία του νοσήματος, ενώ η διαφορική δυσταξινόμησή του είναι διαφορετική για τους νοσούντες και διαφορετική για τους μη νοσούντες. Επίσης, η δυσταξινόμηση του νοσήματος είναι μη διαφορική όταν δεν διαφέρει μεταξύ των κατηγοριών του προσδιοριστή, ενώ στην αντίθετη περίπτωση είναι διαφορική.

5.1. Οι συνέπειες της διαφορικής και της μη διαφορικής δυσταξινόμησης

Η διαφορική δυσταξινόμηση του προσδιοριστή ή του νοσήματος μπορεί είτε να υπερεκτιμήσει είτε να υποεκτιμήσει μια σχέση και το μέγεθος του συστηματικού σφάλματος που εισάγεται στη μελέτη είναι δύσκολο να αξιολογηθεί.⁷ Αντίθετα, η μη διαφορική δυσταξινόμηση, που επηρεάζει κάθε επιδημιολογική μελέτη σε κάποιο βαθμό,¹⁴ οδηγεί σε περισσότερο προβλέψιμα συστηματικά σφάλματα. Αν ο προσδιοριστής έχει δύο μόνο κατηγορίες, η μη διαφορική δυσταξινόμησή του οδηγεί σε υποεκτίμηση της μελετώμενης σχέσης, ενώ εάν έχει περισσότερες από δύο κατηγορίες, είναι πιθανό να οδηγήσει και σε υπερεκτίμηση, ανάλογα με τις κατηγορίες στις οποίες τα άτομα έχουν δυσταξινομηθεί. Στην περίπτωση αυτή, είναι δυνατό να αυξηθεί πλασματικά το μέγεθος της σχέσης σε κάποιες από τις ενδιαμέσες κατηγορίες. Αν δεν υπάρχει σχέση μεταξύ του προσδιοριστή και της συχνότητας του νοσήματος, τότε η μη διαφορική δυσταξινόμηση του προσδιοριστή δεν θα εισάγει συστηματικό σφάλμα στην εκτίμηση της σχέσης,¹³ ενώ στην περίπτωση που υπάρχει μη διαφορική δυσταξινόμηση και του προσδιοριστή και του νοσήματος, η σχέση θα υποεκτιμάται.

5.2. Παραδείγματα συστηματικού σφάλματος πληροφορίας στις μελέτες κοορτών

Στις μελέτες κοορτών, διαφορική δυσταξινόμηση μπορεί να προκύψει στην περίπτωση που η πιθανότητα της διάγνωσης ενός νοσήματος είναι μεγαλύτερη στη μία από τις δύο κατηγορίες του προσδιοριστή. Σε μελέτες κοορτών για την εκτίμηση της σχέσης της καπνισματικής συνήθειας και της συχνότητας του εμφυσήματος για παράδειγμα, είναι πιθανό το εμφύσημα να αναγνωρίζεται συχνότερα στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Αυτό συμβαίνει επειδή οι ιατροί αναζητούν περισσότερο διεξοδικά την παρουσία νοσήματος του αναπνευστικού στους καπνιστές, λόγω της γνωστής βλαπτικής επίδρασης του καπνίσματος στην αναπνευστική λειτουργία.

Ο Sackett περιέγραψε το παραπάνω σφάλμα ως διαγνωστική μεροληψία (diagnostic bias),¹¹ αλλά, σε αντίθεση με τα διαγνωστικά σφάλματα στις μελέτες της χρήσης αντισυλληπτικών δισκίων και θρομβοεμβολής, δεν αποτελεί συστηματικό σφάλμα επιλογής, αφού εμφανίζεται μεταξύ ατόμων που ανήκουν ήδη στο μελετώμενο πληθυσμό.¹² Παρόλα αυτά, οι ομοιότητες μεταξύ κάποιων συστηματικών σφαλμάτων επιλογής και κάποιων σφαλμάτων διαφορικής δυσταξινόμησης είναι σημαντικές.

Πηγή μη διαφορικής δυσταξινόμησης στις μελέτες κοορτών αποτελεί η συνήθης πρακτική των ερευνητών να ενοποιούν ορισμένες από τις αρχικές κατηγορίες του νοσήματος, όταν αυτές περιλαμβάνουν λίγα άτομα. Με τον τρόπο αυτόν επιδιώκουν την αύξηση της ακρίβειας της μελέτης, σε βάρος της εγκυρότητας. Κάτι ανάλογο συνέβη στη μελέτη της τερατογόνου δράσης του φαρμάκου Bendectin.^{27,28} Λόγω του περιορισμένου αριθμού παιδιών που γεννήθηκαν με γενετική βλάβη (35 παιδιά), η έκβαση που μελετήθηκε ήταν η παρουσία ή μη γενετικής βλάβης και όχι ο κάθε τύπος γενετικής βλάβης χωριστά. Το σφάλμα, στην προκειμένη περίπτωση, προκύπτει από το γεγονός ότι κανένα τερατογόνο φάρμακο δεν προκαλεί όλες τις γενετικές βλάβες, οπότε η αποτυχία ανεύρεσης σχέσης ήταν αποτέλεσμα κατάταξης στην ίδια ομάδα γενετικών βλαβών που σχετίζονταν και γενετικών βλαβών που δεν σχετίζονταν με το συγκεκριμένο φάρμακο. Λεπτομερέστερη ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ισχυρή σχέση μεταξύ του συγκεκριμένου φαρμάκου και της συχνότητας των καρδιακών γενετικών βλαβών.

5.3. Παραδείγματα συστηματικού σφάλματος πληροφορίας στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων»

5.3.1. Σφάλμα ανάκλησης. Ένας συχνός τύπος συστηματικού σφάλματος πληροφορίας είναι το σφάλμα ανάκλησης (recall bias), που εμφανίζεται όταν η πληροφορία σχετικά με τον προσδιοριστή λαμβάνεται με τη συνέντευξη των ατόμων του μελετώμενου πληθυσμού μετά την εμφάνιση του νοσήματος. Οι νοσούντες και οι «μάρτυρες», εξ ορισμού, διαφέρουν όσον αφορά στην εμπειρία τους και τις γνώσεις τους ως προς το μελετώμενο νόσημα, με αποτέλεσμα αυτή η διαφορά να επηρεάζει, σε άλλοτε άλλο βαθμό, την ανάκληση.¹² Έχει, επίσης, βρεθεί ότι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της έκθεσης και της ανάκλησης αποτελεί σημαντικό προσδιοριστή της αυθεντικότητάς της.²⁹ Κατά συνέπεια, μελέτες όπου ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί είναι διαφορετικός στους νοσούντες και διαφορετικός στους

«μάρτυρες», είναι πιθανό να εμφανίσουν διαφορική δυσταξινόμηση.

Για παράδειγμα, στις μελέτες όπου μελετώνται νεογνά με γενετικές ανωμαλίες, η πληροφορία λαμβάνεται με συνέντευξη των μητέρων μετά τον τοκετό. Έχει βρεθεί ότι οι μητέρες παιδιών που γεννήθηκαν με σοβαρές γενετικές ανωμαλίες θυμούνται με μεγαλύτερη ακρίβεια συμβάντα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της εγκυμοσύνης, όπως η λήψη φαρμάκων χωρίς συνταγογράφηση, επειδή η ανεπιθύμητη έκβαση της εγκυμοσύνης λειτουργεί ως ερέθισμα για τη μητέρα, έτσι ώστε να σκεφτεί περισσότερο διεξοδικά τις πιθανές αιτίες (μητρικό σφάλμα ανάκλησης, maternal recall bias).^{30,31}

Το σφάλμα ανάκλησης αποτελεί διαφορική δυσταξινόμηση και διαφέρει από τη συνήθη δυσκολία να θυμηθεί κάποιος συμβάντα του παρελθόντος, που αφορά σε όλα τα άτομα σε κάποιο βαθμό και οδηγεί σε μη διαφορική δυσταξινόμηση.

5.3.2. Συστηματικό σφάλμα της κοινωνικής αποδοχής. Ένα παράδειγμα μη διαφορικής δυσταξινόμησης σε μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» είναι το συστηματικό σφάλμα της κοινωνικής αποδοχής (unacceptability bias). Συχνά, τα άτομα του μελετώμενου πληθυσμού, ανεξάρτητα εάν πάσχουν ή όχι από το μελετώμενο νόσημα, απαντούν στις ερωτήσεις σχετικά με το μελετώμενο προσδιοριστή με τον περισσότερο κοινωνικά αποδεκτό τρόπο.

Σε μελέτες για το έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου ο μελετώμενος προσδιοριστής είναι η κατανάλωση τροφής υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λίπη, οι συμμετέχοντες είναι πιθανό να μην αναφέρουν την κατανάλωση τροφής υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη, επειδή πιστεύουν ότι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας είναι περισσότερο αποδεκτές από τον ερευνητή.

6. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΣΥΓΧΥΤΗ

Η ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων μιας επιδημιολογικής μελέτης προϋποθέτει η κατανομή των εξωγενών προσδιοριστών* της συχνότητας του νοσήματος να είναι παρόμοια στις συγκρινόμενες κατηγορίες του προσδιοριστή.⁸ Όταν ένας εξωγενής προσδιοριστής έχει διαφορετική κατανομή στις συγκρινόμενες κατηγορίες του προσδιοριστή, το μέτρο σχέσης που υπολογίζεται συγχέεται ή, αλλιώς, το εξωγενές χαρακτηριστικό αποτελεί συγχυτή της μελετώμενης σχέσης.

* Ο εξωγενής προσδιοριστής (extraneous determinant) υποδηλώνει ότι η προβλεπτικότητα για τη συχνότητα του νοσήματος περιλαμβάνει ένα μηχανισμό διαφορετικό από αυτόν που μελετάται.¹⁴

Οι συγχυτές οδηγούν είτε σε υπερεκτίμηση είτε σε υποεκτίμηση της σχέσης, ανάλογα με την κατεύθυνση της σχέσης του συγχυτή με τον προσδιοριστή και τη μελετώμενη έκβαση.¹³ Το συστηματικό σφάλμα που εισάγεται στη μελέτη από την παρουσία ενός συγχυτή μπορεί να είναι ιδιαίτερα μεγάλο και η πραγματική κατεύθυνση μιας σχέσης μπορεί ακόμα και να αντιστραφεί.³² Ένα χαρακτηριστικό, δηλαδή, που «προστατεύει» από την εμφάνιση του νοσήματος, μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για το νόσημα αυτό ή και αντίστροφα. Σύγχυση μπορεί να εμφανιστεί σε μια μελέτη, ακόμα και όταν ο μελετώμενος προσδιοριστής δεν σχετίζεται με τη συχνότητα του νοσήματος. Στην προκειμένη περίπτωση, το συστηματικό σφάλμα προκύπτει από τη σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συγχυτή.

6.1. Τα κριτήρια ενός συγχυτή

Ένα χαρακτηριστικό (συγγενές, περιβαλλοντικό ή συμπεριφορικό) αποτελεί συγχυτή της σχέσης του μελετώμενου προσδιοριστή με τη συχνότητα του νοσήματος, όταν πληροί τρία κριτήρια.

1ο κριτήριο. Ο συγχυτής αποτελεί προσδιοριστή (ή παράγοντα κινδύνου) της συχνότητας του νοσήματος τόσο στους εκτεθειμένους όσο και στους μη εκτεθειμένους.

Το πρώτο κριτήριο που πρέπει να πληροί ένας συγχυτής είναι να σχετίζεται με τη μελετώμενη έκβαση (outcome), τη συχνότητα, δηλαδή, του νοσήματος στις αιτιολογικές μελέτες, τόσο στους εκτεθειμένους όσο και στους μη εκτεθειμένους. Ένας περιορισμός, όσον αφορά στον ορισμό του συγχυτή, με βάση το κριτήριο αυτό, είναι ότι η σχέση του πιθανού συγχυτή με τη συχνότητα του νοσήματος δεν πρέπει να πηγάζει δευτερογενώς από τη σχέση του με το μελετώμενο προσδιοριστή.

Ας υποθεθεί ότι η συχνή κατανάλωση μπίρας σχετίζεται με την κατανάλωση πίτσας και ότι η κατανάλωση μπίρας αποτελεί προσδιοριστή της συχνότητας του καρκίνου του ορθού. Αρχικά, μπορεί να θεωρηθεί ότι η κατανάλωση πίτσας αποτελεί συγχυτή, αφού σχετίζεται και με τη συχνότητα του νοσήματος και με τον προσδιοριστή. Επειδή όμως η κατανάλωση πίτσας σχετίζεται με τη συχνότητα του καρκίνου του ορθού, μόνο δευτερογενώς, μέσω της σχέσης της με την κατανάλωση μπίρας, δεν αποτελεί συγχυτή.

Η εκ των προτέρων γνώση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση της σχέσης του συγχυτή με τη μελετώμενη έκβαση, καθώς και στην επιλογή των χαρακτηριστικών εκείνων που πρέπει να εξουδετερωθούν. Έστω

μια μελέτη της έκθεσης σε αμίαντο και της συχνότητας του καρκίνου του πνεύμονα, στην οποία δεν παρατηρείται σχέση μεταξύ του καπνίσματος (πιθανός συγχυτής) και της συχνότητας του καρκίνου του πνεύμονα εντός των επιπέδων της έκθεσης. Τα δεδομένα, δηλαδή, της συγκεκριμένης μελέτης δεν συμφωνούν με την εκ των προτέρων γνώση ότι η καπνισματική συνήθεια αποτελεί προσδιοριστή της συχνότητας του καρκίνου του πνεύμονα. Η απουσία της σχέσης στα δεδομένα δεν σημαίνει ότι το κάπνισμα δεν αποτελεί συγχυτή της μελετώμενης σχέσης. Είναι πιθανό, ορισμένοι από τους επιπλέον καρκίνους στην ομάδα των βαριά εκτεθειμένων να οφείλονται αποκλειστικά και μόνο στο κάπνισμα και η έλλειψη σχέσης μεταξύ καπνισματικής συνήθειας και συχνότητας του καρκίνου του πνεύμονα να οφείλεται σε μη μετρημένη σύγχυση.

Αν και η εξωγενής πληροφορία σχετικά με την παρουσία ή απουσία μιας σχέσης υπερισχύει της πληροφορίας που περιέχεται στα δεδομένα, συνήθως στην πράξη είναι ανεπαρκής ή ακόμα και εσφαλμένη. Γι' αυτό, σε πολλές περιπτώσεις, οι ερευνητές βασίζονται στα δεδομένα τους για να προσδιορίσουν την προβλεπτική αξία των πιθανών συγχυτών.

2ο κριτήριο. Ο συγχυτής σχετίζεται με το μελετώμενο προσδιοριστή στον πληθυσμό-πηγή.

Για να θεωρηθεί ένα χαρακτηριστικό ως συγχυτής μιας σχέσης, θα πρέπει επίσης να σχετίζεται με το μελετώμενο προσδιοριστή στον πληθυσμό-πηγή και η σχέση αυτή να μην πηγάζει δευτερογενώς από τη σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας του νοσήματος.

Στις μελέτες κοορτών, η σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συγχυτή πρέπει να υφίσταται από την αρχή της περιόδου παρακολούθησης και η εκτίμηση της συγχυτικής ή μη επίδρασης ενός χαρακτηριστικού γίνεται με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα της μελέτης, χωρίς να εξαρτάται από την υφιστάμενη γνώση. Στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», η σχέση του συγχυτή με το μελετώμενο προσδιοριστή πρέπει να είναι παρούσα στον πληθυσμό-πηγή απ' όπου προήλθαν οι περιπτώσεις του νοσήματος. Επειδή όμως αξιόπιστη εξωγενής πληροφορία, σχετικά με την παρουσία ή μη σχέσης στον πληθυσμό-πηγή, σπάνια είναι διαθέσιμη, κατά κανόνα η παρουσία της σχέσης εκτιμάται με βάση τον πληθυσμό των «μαρτύρων», που αποτελεί υποκατάστατο του πληθυσμού-πηγή, με την προϋπόθεση ότι είναι αρκετά μεγάλος και ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα επιλογής. Στην πρά-

ξη, λοιπόν, και στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων», η εκτίμηση του δεύτερου κριτηρίου του συγχυτή βασίζεται στα διαθέσιμα δεδομένα και όχι στην εκ των προτέρων γνώση.

3ο κριτήριο. Ο συγχυτής δεν αποτελεί ενδιάμεσο στάδιο στον αιτιακό μηχανισμό μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης (μελετώμενο νόσημα).

Κάθε χαρακτηριστικό που απορρέει από το μελετώμενο προσδιοριστή και αποτελεί ενδιάμεσο στάδιο στον αιτιακό μηχανισμό που συνδέει τον προσδιοριστή και το νόσημα, πληροί τις παραπάνω δύο προϋποθέσεις, μολονότι δεν αποτελεί συγχυτή της μελετώμενης σχέσης.^{12,13,33} Η τρίτη προϋπόθεση ικανοποιείται όταν ο πιθανός συγχυτής είναι παρών πριν από την παρουσία του προσδιοριστή και την εμφάνιση του νοσήματος. Στην αντίθετη περίπτωση, απαιτείται πληροφορία εκτός των δεδομένων για να διαπιστωθεί αν πληρούνται ή όχι το συγκεκριμένο κριτήριο, αν υπάρχει, δηλαδή, αιτιακός μηχανισμός που οδηγεί από τον προσδιοριστή ή το νόσημα στον πιθανό συγχυτή.

Αν, για παράδειγμα, η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λίπη οδηγεί σε υψηλά επίπεδα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) στο αίμα και η υψηλή LDL οδηγεί σε αθηροσκλήρωση, τότε το επίπεδο χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης στο αίμα θα σχετίζεται τόσο με τη δίαιτα (προσδιοριστής), όσο και με την αθηροσκλήρωση (νόσημα). Παρόλα αυτά, η LDL δεν αποτελεί συγχυτή της σχέσης μεταξύ δίαιτας και αθηροσκλήρωσης, αφού αποτελεί συνέπεια του προσδιοριστή και ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ προσδιοριστή και νοσήματος.¹³

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η γνώση των συστηματικών σφαλμάτων που συχνότερα υπεισέρχονται στις αιτιολογικές επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και των μεθόδων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση των σφαλμάτων αυτών, είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανάπτυξη της κριτικής σκέψης των επιστημόνων υγείας και τη χρήση των ευρημάτων έγκυρων μελετών στην πράξη. Παράλληλα, κατά τη διεξαγωγή μιας επιδημιολογικής μελέτης, θα πρέπει ο ερευνητής να διαθέτει το κατάλληλο θεωρητικό υπόβαθρο για την αποφυγή των συστηματικών σφαλμάτων και την παραγωγή έγκυρων αποτελεσμάτων.

ABSTRACT

Systematic errors in etiological epidemiological studies

K. MELLOU, L. SPAROS

*Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Nursing, University of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(2):199–207*

Measurement error refers to deviations between the estimated and the true value of a (biological) variable, which are not caused by mistakes. In epidemiological studies, errors are classified into random and systematic and the three categories of systematic error are selection bias, information bias and confounding. Selection biases result from procedures used to select the study population and from factors that influence study participation or participation in a specific group of the study. In cohort studies, these errors occur when participation is associated with the outcome under study and in case-control studies when participation is associated with the determinant. Information biases are introduced in a study when collected information regarding the category of the determinant, the outcome, or both is distorted. When the characteristic under study is qualitative and error leads some persons to be included in a wrong category, the bias is a misclassification. Finally, confounders are the external determinants of the frequency of the disease that are associated with the determinant under study and are not intermediate steps in the causal mechanism between the determinant and the disease. As opposed to selection and information biases, confounders can be controlled during both study design and data analysis.

Key words: Bias, Confounder, Information bias, Selection bias, Validity

Βιβλιογραφία

1. COLE P. The evolving case-control study. *J Chron Dis* 1979, 32:15–27
2. MULLNER M, MATTHEWS H, ALTMAN DG. Reporting on statistical methods to adjust for confounding: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med* 2002, 136:122–126
3. ΓΕΜΤΟΣ ΠΑ. *Μεθοδολογία των κοινωνικών επιστημών. Μεταθεωρία και ιδεολογική κριτική των επιστημών του ανθρώπου*. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 1987
4. ΔΕΣΠΟΤΟΠΟΥΛΟΣ ΚΙ. *Φιλοσοφίας εγκώμιον*. Εκδόσεις Ελληνικά Γράμματα, Αθήνα, 2000
5. ΜΠΑΜΠΙΝΙΩΤΗΣ ΓΔ. *Λεξικό της νέας Ελληνικής γλώσσας*. Κέντρο Λεξικολογίας, Αθήνα, 1998
6. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ Μ. *Επεξεργασία, αξιολόγηση και παρουσίαση αναλυτικών δεδομένων*. Εκδόσεις Αθανασόπουλος, Αθήνα, 1978
7. ΑΗΛΒΟΜ Α, ΝΟΡΕΛΛ Σ. *Εισαγωγή στη σύγχρονη επιδημιολογία*. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1992
8. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley and Sons Inc, New York, 1985
9. ΣΠΑΡΟΣ Λ. *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001
10. MURPHY EA. *The logic of medicine*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1976
11. SACKETT DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979, 32:51–63
12. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1998
13. ROTHMAN KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford University Press, Oxford, 2002
14. GREENBERG RS, DANIELS SR, FLANDERS WD, ELEY JW, BORING JR. *Medical epidemiology*. Appleton and Lange, 1996
15. GRIMES DA, SCHULZ KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002, 359:248–252
16. CHECKOWAY H, PEARCE NE, CRAWFORD-BROWN DJ. *Research methods in occupational epidemiology. Issues of study design and analysis*. Oxford University Press, New York, 1989
17. BROWNSON RC, PETITTI DB. *Applied epidemiology. Theory to practice*. Oxford University Press, New York, 1998
18. KLEINBAUM DG. Epidemiologic methods: the “art” in the state of the art. *J Clin Epidemiol* 2002, 55:1196–1200
19. CALDWELL GG, KELLEY DB. Leukemia among participants in military maneuvers at a nuclear bomb test: a preliminary report. *JAMA* 1980, 244:1575–1578
20. WANG J, ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. Occupational mortality studies: principles of validity. *Scand J Work Environ Health* 1982, 8:153–158
21. FOX AJ, COLLIER PF. Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. *Br J Prev Soc Med* 1976, 30:225–230
22. McMICHAEL AJ. Standardized mortality ratios and the “healthy worker effect”: scratching beneath the surface. *J Occup Environ Med* 1976, 18:165–168

23. SARTWELL PE, MASI AT, ARTHES FG, GREENE GR, SMITH HE. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study. *Am J Epidemiol* 1969, 90:365–380
 24. MELTON LJ. Selection bias in the referral of patients and the natural history of surgical conditions. *Mayo Clin Proc* 1985, 60:880–885
 25. KRONMAL RA, WHITNEY CW, MUMFORD SD. The intrauterine device and pelvic inflammatory disease: the women's health study reanalyzed. *J Clin Epidemiol* 1991, 44:109–122
 26. SELTZER CC, BOSSE R, GARVEY AJ. Mail survey response by smoking status. *Am J Epidemiol* 1974, 100:453–457
 27. FLEGAL KM, KEYL PM, NIETO FJ. Differential misclassification arising from non-differential errors in exposure measurement. *Am J Epidemiol* 1991, 134:1233–1244
 28. SMITHELLS RW, SHEPARD S. Teratogenicity testing in humans: a method demonstrating the safety of Bendectin. *Teratology* 1978, 17:31–36
 29. KLEMETTI A, SAXEN L. Prospective versus retrospective approach in the search for environmental causes of malformations. *Am J Public Health* 1967, 57:2071–2075
 30. ROCKENBAUER M, OLSEN J, CZEIZEL AE, PEDERSEN L, SORENSEN HT, EUROMAP GROUP. Recall bias in a case-control surveillance system on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology* 2001, 12:461–466
 31. McINTOSH AM, HOLMES S, GLEESON S, BURNS JK, HODGES AK. Maternal recall bias, obstetric history and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2002, 181:520–525
 32. ROTHMAN KJ. Epidemiologic methods in clinical trials. *Cancer* 1977, 39:1771–1775
 33. ROBINS JM, GREENLAND S. Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology* 1992, 3:143–155
- Corresponding author:*

L.D. Sparos, 123 Papadiamadopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece
