

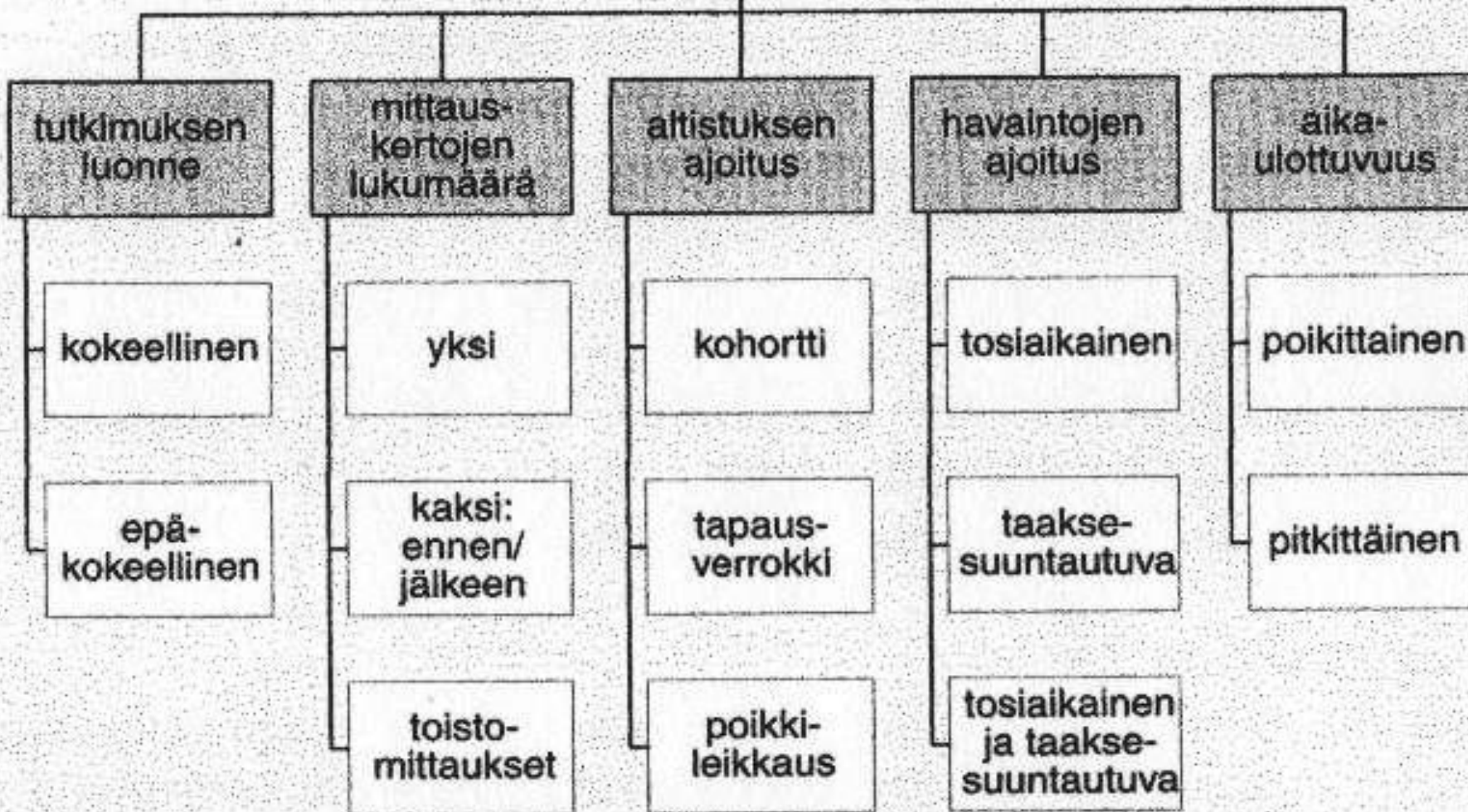
# Tutkimusasetelmat

Jouko Miettunen, dosentti  
Psykiatrian klinikka, OY  
Oulu 9.9.2013

# Esityksen sisältö

- Yleistä tutkimusasetelmista ja niiden valinnasta
- tapausselostus, tapaussarjat
- ekologiset tutkimukset
- rekisteritutkimus
- kohorttitutkimus
- tapaus-verrokkitutkimus

# tutkimusasetelmat



# Kokeellinen vs. epäkokeellinen tutkimus

## **Kokeellinen tutkimus (*experimental study*)**

- tutkija päättää käsittelyn eli altistuksen, järjestää koetilanteen
- vertaillaan tuloksia altistuksen saaneessa ryhmässä ja muissa ryhmissä

## **Epäkokeellinen tutkimus (*non-experimental study, observational study*)**

- tutkijalla ei ole päätäntävaltaa altistukseen, eli eri altistusryhmät muodostuvat tutkijasta riippumatta, eikä altistusryhmien vertailukelpoisuutta ole
- ei aktiivisesti vaikuteta altistumisen jakautumiseen tutkittavien kesken, eli ei sisällä interventiota tai koetta
- tutkija toimii vain havainnoijana

# Altistuksen ajoitus

## **Kohorttitutkimus (*cohort study*)**

- tiedonkeruu aloitetaan altisteesta ja lähdetään seuraamaan altistuneiden ja ei-altistuneiden ryhmiä: ketkä sairastuvat?

## **Tapaus-verrokkitutkimus (*case-control study*)**

- ensin kerätään tapaukset ja heille verrokkit, vasta sen jälkeen selvitetään altistuminen kummassakin ryhmässä

## **Poikkileikkaustutkimus (*cross sectional study*)**

- tieto sairaudesta ja siihen liittyvistä tekijöistä saadaan yhtä aikaa

# Havaintojen ajoitus

## **Prospektiivinen tutkimus (*prospective study*)**

- etenevä tutkimus, altistuneita ja altistumattomia seurataan sairauden suhteen
- altistelähtöinen
- soveltuu harvinaiselle riskille
- kohorttitutkimus

## **Retrospektiivinen tutkimus (*retrospective study*)**

- tieto altistumisesta kerätään jälkikäteen, sairauden jo mahdollisesti ilmaannuttua
- sairauslähtöinen
- soveltuu harvinaiselle sairaudelle
- tapaus-verrokkitutkimus

# Aikaulottuvuus

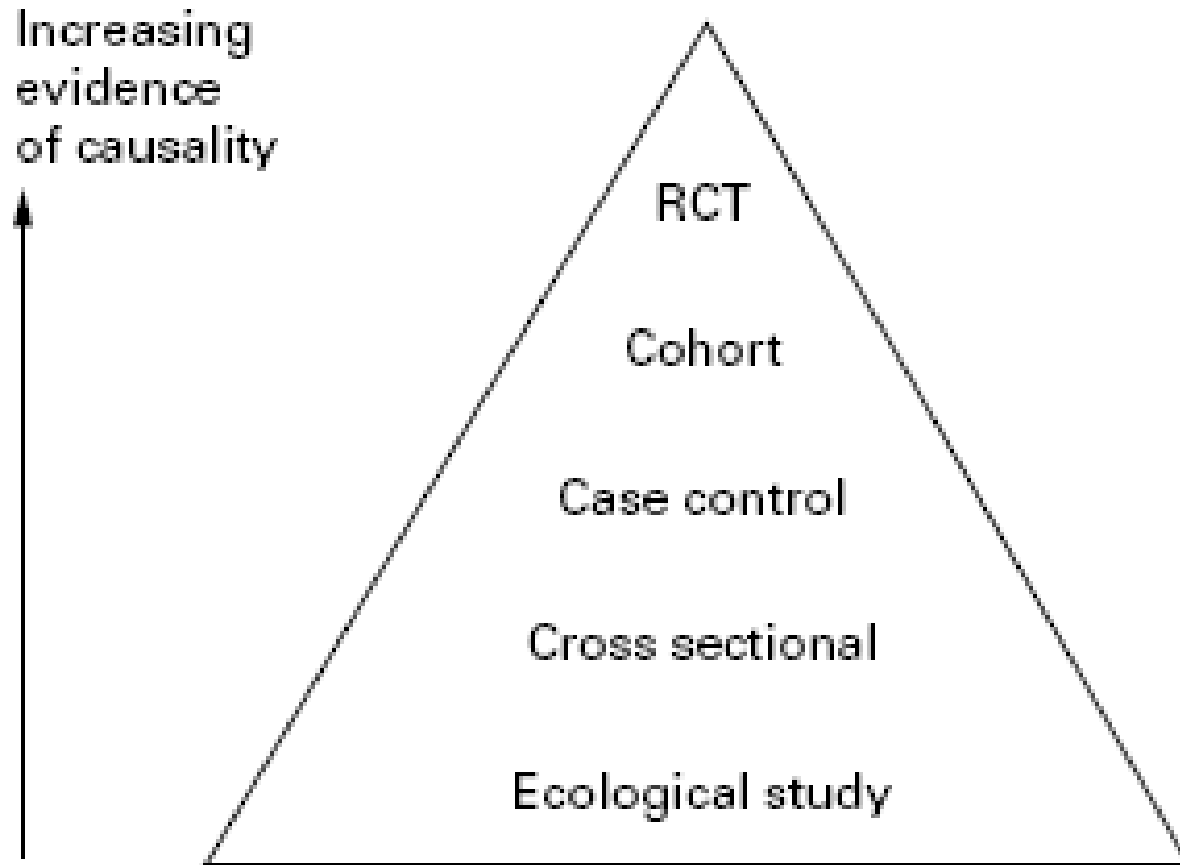
## **Pitkittäistutkimus (*longitudinal study*)**

- tieto sairaudesta ja siihen liittyvistä tekijöistä saadaan useammassa aikapisteessä

## **Poikkileikkaustutkimus (*cross-sectional study*)**

- tieto sairaudesta ja siihen liittyvistä tekijöistä saadaan yhtä aikaa

# Tutkimusasetelmien hierarkia kausaliteetin tutkimisessa



*Figure 1 Pyramid showing hierarchy of study designs in determining causality.*



# Tapausselostukset, tapausarjat



Tapausselostus (*case report*)= tarkka ja huolellinen kuvaus potilaasta, jolla on poikkeava, jopa ennestään tuntematon taudinkuva tai/ja taudin kulku

Voidaan myös kuvata usean samanlaisen potilaan sarjaa (tapaussarja, engl. *case series*) tai harvinaisen taudin poikkeuksellista kertymää (*case cluster*).

*Esim. tapaussarja: Post F. British Journal of Psychiatry 1994:*

- 291 henkilön tapaussarja: kuuluisia miespuolisia tieteentekijöitä, ajattelijoina, poliitikkoja, taiteilijoita
- kuvaili mielenterveyden häiriöiden määrää näillä luovilla henkilöillä
- tiedot henkilöiden elämänkertojen ja muun kirjallisuuden perusteella
- tulokset: masennusta 72% ja alkoholismia 28% kirjailijoista 10

# Tapausselostusten ja –sarjojen vahvuudet ja rajoitukset

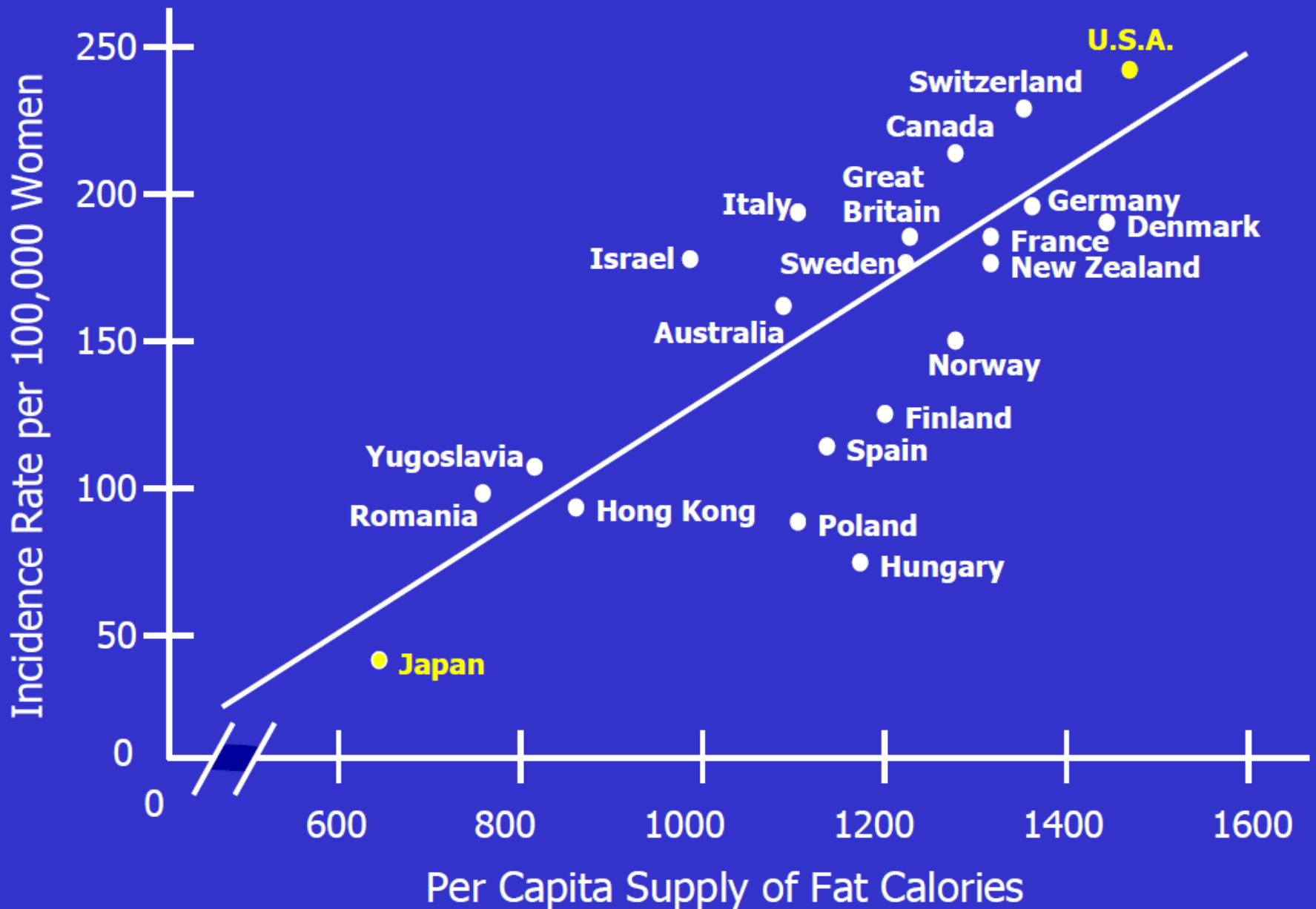
- Vahvuudet
  - ◆ joskus voi olla ainoa mahdollisuus tutkia aihetta
  - ◆ helppo toteuttaa
  - ◆ voi luoda uusia hypoteeseja, joita voidaan sitten testata luotettavimmilla tutkimusasetelmilla
- Rajoitukset
  - ◆ valikoitu aineisto
  - ◆ ei kontrolliryhmää, ei vertailupohjaa
  - ◆ ei kerro mitään yhteyksien kausaliteetista

# Ekologinen tutkimus

# Ekologinen tutkimus (*ecological study*)

- korrelaatiotutkimus
- vertaillaan väestöissä riskitekijän ja sairauden yleisyyksiä
- antaa väestötason vastauksia, verrataan usein esim. eri maita tai kaupunkeja keskenään
- voi myös tutkia sairauden esiintyvyyttä ja riskitekijöitä eri aikoina (aikasarjat)
  - ◆ esimerkiksi: syntymäkohorttien sairauden esiintyvyyden vertailu eri vuosina
- Esimerkkejä tutkimuskysymyksistä:
  - ◆ Onko ilman lyijypitoisuus yhteydessä keskenmenojen määrään?
  - ◆ Onko savukkeiden myynti yhteydessä sepelvaltimotautikuolleisuuteen?

# Correlation between fat intake and breast cancer by country

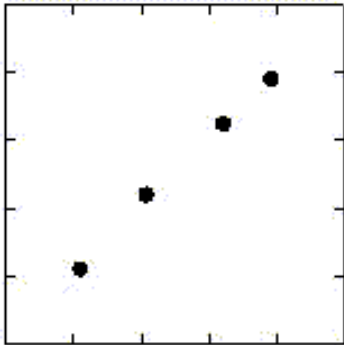


# Ekologinen tutkimus – vahvuudet ja rajoitukset

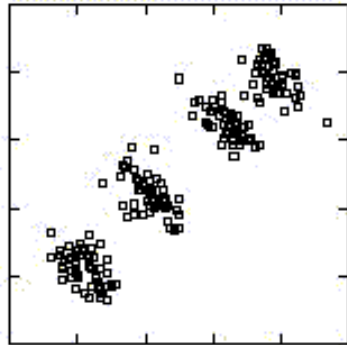
- Vahvuudet:
  - ◆ ei kallista aineiston keräämistä
  - ◆ voi olla halpa ja kätevä keino tutkia yhteyttä silloin, kun altisteen määrä ei juurikaan vaihtele yhteisön jäsenten välillä, mutta altisten määrä on hyvin erilainen vertailtavien eri väestöryhmien välillä
- Heikkoudet:
  - ◆ hyvin heikko todistus kausaliteetille, suuret mahdollisuudet löydöksille jotka selittyvät sekoittavilla tekijöillä
  - ◆ ecological fallacy: yhteys todettavissa ryhmätasolla, muttei yksilötasolla

# ecological fallacy

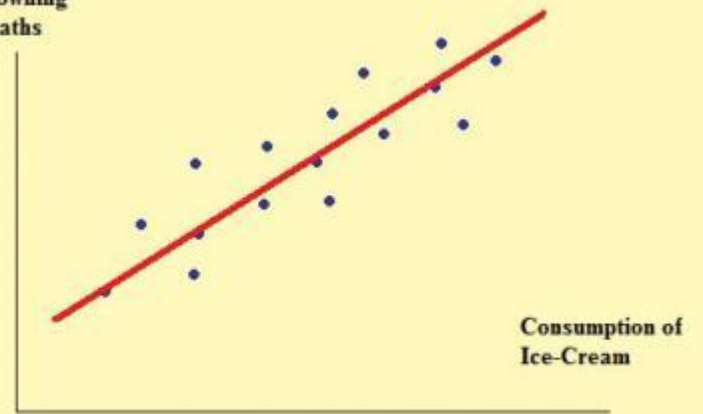
Countries



Individuals



Drowning  
Deaths





# rekisteritutkimus

**Miettunen J, ym. Use of register data for psychiatric epidemiology in the Nordic countries. In: Textbook in Psychiatric Epidemiology. Wiley-Blackwell, 2011.**

Table 8.1 Starting years of various nationwide health care registers in Nordic countries.

Register	Denmark	Finland	Norway	Sweden
Hospital discharge register	1969 <sup>a</sup>	1967 <sup>b</sup>	1990 <sup>c</sup>	1965 <sup>d</sup>
Causes of death register	1970 <sup>e</sup>	1969	1951	1952
Disability pension register	1996	1962	1967	1971
Prescription register	1994	1994	2004	2005
Medical birth register	1973	1987	1967	1973
Cancer register	1987	1953	1953	1958

<sup>a</sup>Attempted suicide since 1989.

<sup>b</sup>Full coverage since 1972.

<sup>c</sup>The data are not identifiable to person. Personally identifiable data are now being gathered and when finished will be available from 1 March 2007.

<sup>d</sup>Full coverage since 1987.

<sup>e</sup>Suicides.

# Rekisteritutkimukset

- Tietojen yhdistäminen muuhun tietoon
  - ◆ tunnistetiedot? luvat?
- Mahdollisuus isoon otoskokoon
- Vähän puuttuvaa tietoa
  - ◆ Tiedot tarkistettava
    - ☞ vuosirekisterit (esim. HILMO)
    - ☞ päällekkäisiä jaksoja?
    - ☞ jatkuvasti päivittyvät rekisterit
    - ☞ alueellisia systemaattisia eroja?

# Rekisteritutkimukset

- Iso otoskoko monen muuten vaikeasti tutkittavan hypoteesin luotettavan tutkimisen.
- Hyvä rekisteritutkimus (riittävä otos jne.) voi olla eettisesti parempi ratkaisu kuin haastattelututkimus (liian pieni otos?).
- Mahdollisuus useisiin kovariaatteihin

# Rekisteritutkimukset

## Etuja

- Otokoko
- Ei katoa
- Systemaattinen tietojenkeräys

## Heikkouksia

- Kaikesta ei rekistereitä!
- Tiedon tarkkuus? Virheitä?
- Todellisuus, esim. käyttäkö lääkettä?

# Rekisteritutkimuksen tukikeskus - ReTki

- tutkimusinfrastruktuuri, jonka tavoitteena on edistää kansallisten rekisterien tutkimuskäyttöä
- [www.rekisteritutkimus.fi](http://www.rekisteritutkimus.fi)
  - ◆ esityksiä
  - ◆ rekisteriselosteita
  - ◆ luvat ja tietosuoja
  - ◆ jne.

# THL on huolissaan EU:n tietosuojauudistuksen valmistelusta

11.3.2013

Euroopan parlamentti käsittelee parhaillaan ehdotusta EU:n uudeksi tietosuoja-asetukseksi. Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) näkemyksen mukaan parlamentin käsittelemä mietintöluonnos ei ota riittävästi huomioon terveystiedon ja rekistereiden merkitystä tieteelliselle tutkimukselle. Ehdotuksen mukainen asetus voi vaarantaa rekistereiden ja kansallisten tietovarantojen hyödyntämisen tieteellisiin tutkimuksiin ja tärkeisiin asiantuntijaselvityksiin.

THL:n merkittävin huoli liittyy Albrechtin esittämiin 81 ja 83 artiklojen muutoksiin. Mietintöluonnoksen mukaan kansallisella lailla ei voitaisi säätää poikkeuksista suostumukselle kuin erityisen tärkeää yleistä etua varten (exceptionally high public interest). Voimassa oleva direktiivi puhuu tärkeästä yleisestä edusta.

Jos jäsenvaltioiden harkintaa kavennettaisiin, mahdollisuus kansallisesti säätää tutkimuspoikkeuksesta vaikeutuisi. Tämä saattaisi vaarantaa suomalaisten tilasto- ja tutkimusrekistereiden kustannustehokkaan käytön, kansanterveystutkimuksen ja biopankkien toiminnan.

# Kohorttitutkimus



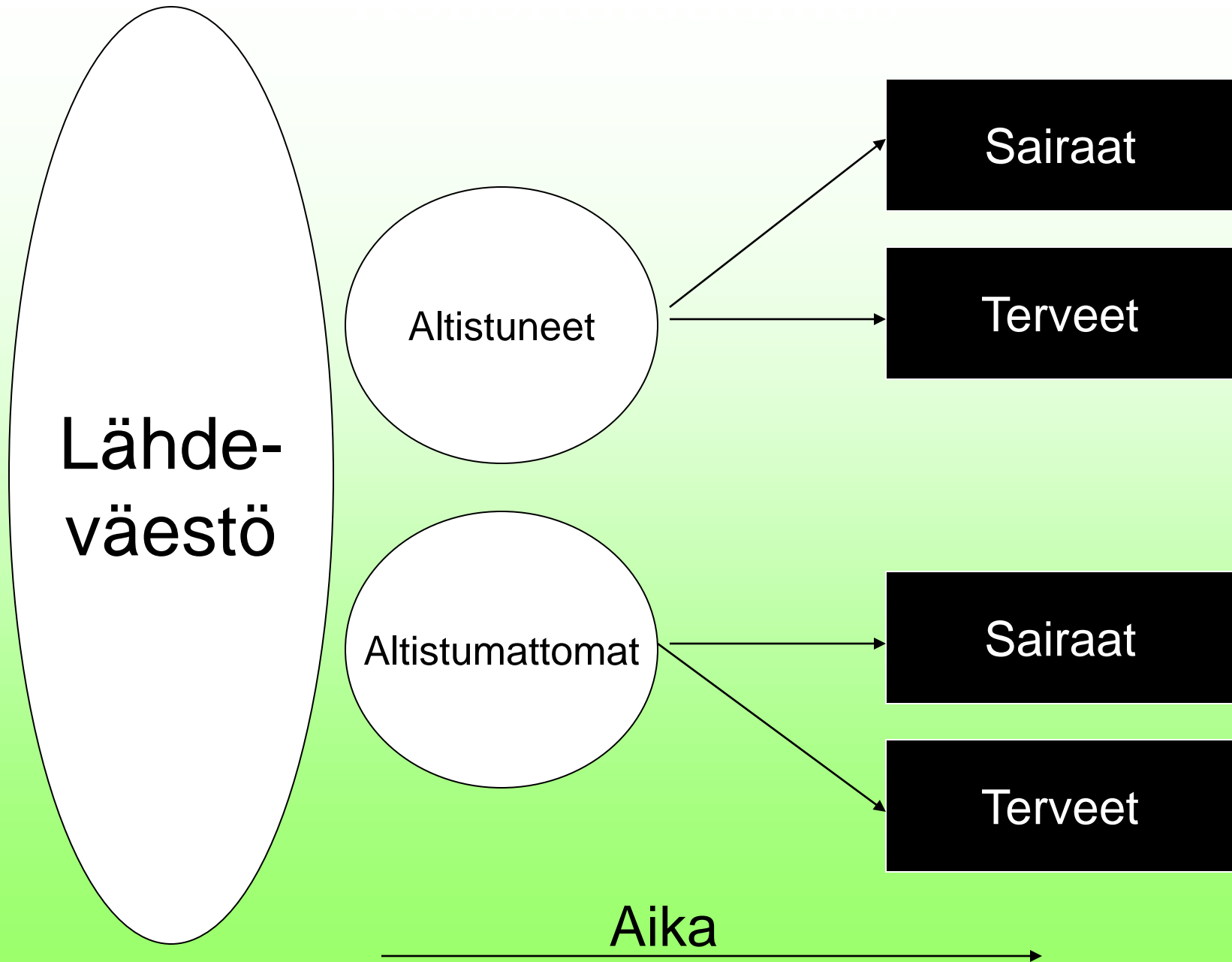


# Tutkimusväestö

- Väestö jota tutkittava hypoteesi koskee
- Maantieteellinen raja-  
aus? Ikä? Diagnoosi? Altiste?  
Tietty sairaala?
- Ajallinen määritelmä
  - ◆ Esim. ei vielä sairastuneet ?
- Suljettu (esim. syntymäkohortti) tai avoin (esim. Oulun asukkaat)
- Inklusio- ja eksluusiokriteerit

# Kohorttitutkimus

- Kohortti voi muodostua esim:
  - ◆ riskitekijä (*baseline*) tutkimukseen osallistuneista
  - ◆ syntymäkohortin jäsenistä
  - ◆ tietyn työpaikan työntekijöistä
- Kohortti on suljettu väestö
- Tutkimuksen alussa:
  - ◆ tutkittavilla ei ole tutkimuksen kohteena olevaa sairautta
  - ◆ jokaisen jäsenen altistetaso mitataan ennen seuranta-aikaa (ja huomioidaan myös altistumisen muutos seuranta-aikana)
  - ◆ tiedot mahdollisista sekoittavista tekijöistä



# Kohorttitutkimus

- Kohortin koko riippuu
  - ◆ oletetusta sairastumiseroista altistuneiden ja altistumattomien välillä
  - ◆ sairauden ilmaantuvuudesta
  - ◆ seurannan pituudesta
- Kohortin jäseniä seurataan, kunnes
  - ◆ henkilö sairastuu tutkittavaan tautiin
  - ◆ kuolee muusta syystä
  - ◆ tutkimus päättyy
  - ◆ tutkittava katoaa seurannasta

# Kohorttitutkimus – erilaisia tutkimustyypppejä

## Prospektiivinen kohorttitutkimus

- altistuminen (ja sekoittavat tekijät) mitataan lähtötilanteessa
- tapaukset identifioidaan seurannan aikana

## Retrospektiivinen kohorttitutkimus

- sekä altistuminen että sairastuminen ovat tapahtuneet ennen tutkimuksen alkua
- selvitetään historialliset altistumistiedot – ammatti, työpaikka, sosiaaliluokka jne.
- tehokas ja edullinen, jos altistumistiedot saatavissa
- tiedot mahdollisista sekoittavista tekijöistä ovat usein puutteellisia

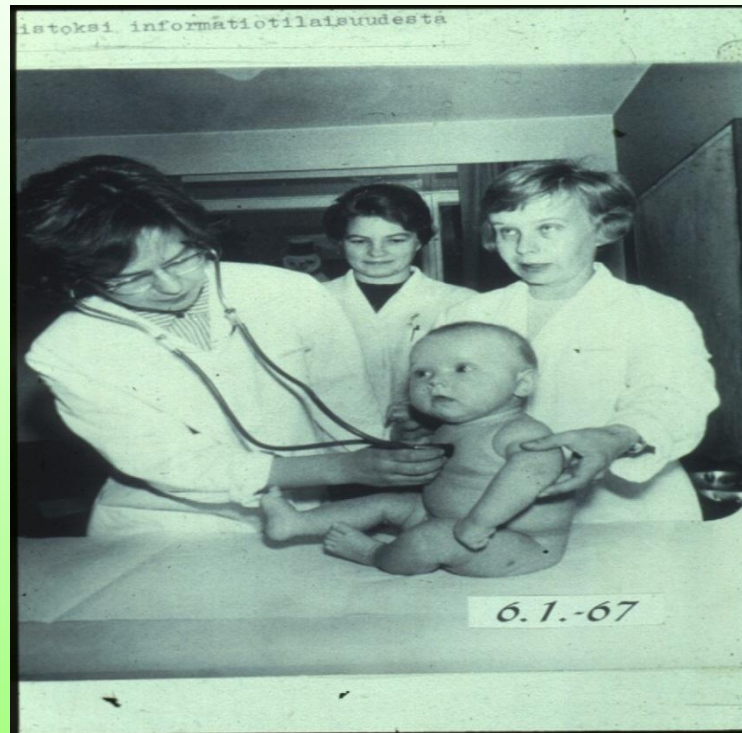
# Kohorttitutkimus - vahvuudet

- aikajärjestys on selvä – altistuminen edeltää sairastumista
- käyttökelpoinen tutkimusasetelma, jos altiste on harvinainen
- useamman kuin yhden sairauden tutkiminen mahdollista samalla kertaa
- harhojen hallinta helpompaa
  - ◆ valikoitumisharhan (selection bias) todennäköisyys pieni
- sallii ilmaantuvuuden suoran mittaamisen altistuneilla ja altistumattomilla

# Kohorttitutkimus - rajoitukset

- Usein kalliita ja pitkäaikaisia, koska useimmiten joudutaan seuraamaan suuria ihmisjoukkoja pitkän aikaa.
- Ei sovi sairauksille joiden kehittyminen kestää kauan.
- Eivät sovellu harvinaisille taudeille.
- Seuranta sinänsä voi vaikuttaa sairastumiseen, esim. ihmiset voivat muuttaa käyttäytymistään kuuluessaan seurantatutkimukseen.
- Tutkimuksen alussa mitatut tekijät voivat muuttua (esim. henkilö voi lopettaa tupakoinnin).
- Osa tutkittavista voi kadota seurannasta.
  - ◆ seurannan epätäydellisyys voi aiheuttaa harhaa
- retrospektiivinen kohorttitutkimus edellyttää, että historialliset tiedot ovat saatavilla

# Pohjois-Suomen syntymäkohortit



<http://kelo.oulu.fi/NFBC/>



# NFBC 1986

(outcome, predictor and covariate)

- Regular smoker
- Heavy drinker
- Cannabis use
- Other intoxicant use

SELF REPORTS

8 years

15 to 16 years

20 to 25 years

AGE

1993 - 1994

2000 - 2001

2005 - 2010

YEAR

TEACHERS AND PARENTS

SELF REPORTS

REGISTERS

Rutter scales  
(for previous year)

- Externalizing problems
- Internalizing problems

(predictor and covariate)

Youth Self-Report (YSR)  
(for previous six months)

- Externalizing problems
- Internalizing problems

(covariate)

Hospital & Criminal Registers  
(from age 15 to 16)

- Internalizing disorders (-2010)
- Violent and property offences (-2005)

(outcome)

# Tapaus-verrokkitutkimus



# Tapaus-verrokkitutkimus

- Aineisto kerätään vastemuuttujien perusteella (tutkittavat ja verrokkit)
- Tutkittavat sairastavat tutkittavaa tautia, verrokkit eivät sairasta ko. tautia
- Vertaillaan altistumisen yleisyyttä tutkittavien ja verrokkien välillä
- Valitaan mieluummin uusia sairaustapauksia (*incident cases*)

# Tapaus-verrokkitutkimus

- Inkluisio/ekskluisiokriteerit
  - ◆ Esim. jokin muu somaattinen tai psykiatrinen sairaus
- Kaltaistaminen (*matching*)
  - ◆ Valitaan tunnetun sekoittavan tekijän (esim. sukupuoli) mukaan suhteessa yhtä paljon tutkittavia ja verrokkeja
  - ◆ Esim. kaksoistutkimuksessa kaltaistetaan identtisen kaksosen suhteen
  - ◆ Verrokkien lukumäärä suhteessa tutkittaviin
    - ☞ Useimmiten 1:1 tai 1:2
    - ☞ Mikäli tapauksia vaikea saada, tilastollisen voiman kannalta suositeltava 1:4

Schlesselman J. Case-control studies: design, conduct, analysis.  
New York: Oxford University Press, 1982.

# Verrokkien valinta

- Tapausten ja verrokkien perustautiriskin tulisi olla sama
- Väestöstä
  - ◆ valikoitumaton
  - ◆ alhainen osallistumisprosentti
- Sairaalasta
  - ◆ yhdestä tai useammasta
  - ◆ motivoituneita osallistumaan
  - ◆ Berkson's bias (tautia ja altistetta voi olla enemmän myös näillä verrokkipotilailla)

# Tapaus-verrokkitutkimus – vahvuudet ja rajoitukset

## Vahvuudet

- Suhteellisen edullinen
- Hyvä jos harvinainen sairaus
- Tulokset saadaan suhteellisen nopeasti

## Rajoitukset

- Valikoitumisharha
  - ◆ tutkittavat ja verrokki
- Tutkittavat muistavat asiat erillä tavoin kuin verrokki (*recall bias*)
- Tapahtumien (altiste/sairaus) aikajärjestys ei välttämättä selviä
- Ei hyvä, jos harvinainen altiste

# Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

## *Explanation and Elaboration*

*Jan P. Vandembroucke,\* Erik von Elm,†‡ Douglas G. Altman,§ Peter C. Gøtzsche,¶  
Cynthia D. Mulrow,|| Stuart J. Pocock,\*\* Charles Poole,†† James J. Schlesselman,‡‡  
and Matthias Egger,†§§ for the STROBE Initiative*

*Cohort study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up. For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed

*Case-control study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls. For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case.

*Cross-sectional study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants.

# STROBE: statistical methods

- (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
- (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
- (c) Explain how missing data were addressed
- (d) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed

*Case-control study*—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed

*Cross-sectional study*—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy

- (e) Describe any sensitivity analyses



# STROBE: results

## Participants

- (a) Report the numbers of individuals at each stage of the study—eg, numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analyzed
- (b) Give reasons for non-participation at each stage
- (c) Consider use of a flow diagram

# STROBE: results

## Descriptive data

- (a) Give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
- (b) Indicate the number of participants with missing data for each variable of interest
- (c) *Cohort study*—Summarize follow-up time (e.g., average and total amount)

# STROBE: results

## Outcome data

*Cohort study*—Report numbers of outcome events or summary measures over time

*Case-control study*—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure

*Cross-sectional study*—Report numbers of outcome events or summary measures

# Tutkimusasetelmat - kirjallisuutta

- Hennekens CH ym. Epidemiology in medicine. Boston, Little, Brown and Co, 1987.
- Pearce N. Classification of epidemiological study designs. Int J Epidemiol 2012; 41:393-7.
- Szklo M & Nieto FJ. Epidemiology: beyond the basics. Jones and Bartlett Publishers, 2006.
- Vandembroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Explanation and Elaboration. Epidemiology 2007;18: 805–835.