

Meta-Analysen

Betreuer: Prof. Dr. Thomas Augustin
Referent: Roman Hornung

15.06.09

Gliederung:

1. Einleitung

- 1.1 Begriff
- 1.2 Geschichte
- 1.3 Anforderungen & Gründe
- 1.4 Typen von Meta-Analysen
- 1.5 Beispiel

2. Ablauf

- 2.1 Vorbereitung & Studiengewinnung
- 2.2 Datenaufbereitung
- 2.3 Analyse der Datenstruktur
 - 2.3.1 Veröffentlichungs-Bias
 - 2.3.2 Homogenität / Heterogenität
- 2.4 Modelle
 - 2.4.1 Modell mit festen Effekten
 - 2.4.2 Modell mit zufälligen Effekten
 - 2.4.3 Modellwahl
- 2.5 bei Homogenität - Ermittlung der Gesamteffektgröße
- 2.6 bei Heterogenität
 - 2.6.1 Sensitivitätsanalyse
 - 2.6.2 Meta-Regression
- 2.7 Darstellung der Ergebnisse

Gliederung:

3. **Besonderheiten in der Soziologie**
4. **IPD Meta-Analysen**
5. **Diskussion**
6. **neue Entwicklungen & Tendenzen**
7. **Literatur**

1. Einleitung

1.1 Begriff:

meta = u.a. über [18, 2]; höhere Ebene [17, 63]

== > Meta – Analyse: Analyse über Analysen [18, 32]

1.2 Geschichte:

- frühestes Beispiel: Karl Pearson führte 1904 verschiedene Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Typhusimpfungen unter Berücksichtigung ihrer Genauigkeit zusammen [11, 249]
- Glass führte 1977 den Begriff Meta-Analyse ein, als er zur Untersuchung der Wirksamkeit von Psychotherapien die Ergebnisse von 375 Studien mittelte
- Seitdem wurden tausende Meta-Analysen durchgeführt und die Methoden immer weiter entwickelt [1, 1]

Einleitung

1.3 Anforderungen & Gründe:

- verwendete Studien müssen
 - thematisch vergleichbar und empirisch sein
 - quantitative, statistisch zu vereinbarende Resultate liefern
 - vergleichbare Methoden verwenden [1, 2-3]
- Gründe für Meta-Analysen:
 - einzelne Studien sind häufig zu klein um verlässliche Ergebnisse zu liefern
 - Studien zum gleichen Thema lieferten widersprüchliche Resultate [3, 832]
==> Untersuchung der Heterogenität
 - MA liefern Information über den aktuellen Stand der Forschung [6, 83]

Einleitung

1.4 Typen von Meta-Analysen:

(**narrativer Review:** rein qualitative Beschreibung der Studien)

anhand von Studienberichten: Verwendung nur der Studienergebnisse – der Makrodaten

Individual Patient Data (IPD): gemeinsame Re-Analyse der Studien unter Verwendung der Mikrodaten

Prospektive Meta-Analyse: spätere, gemeinsame Analyse der Studien bereits bei der Durchführung der Studien berücksichtigt – weitestgehende Standardisierung [6, 81]

Einleitung

1.5 Beispiel:



Meta-Analyse zum Nutzen von Nahrungsergänzungsmitteln:

Forscher vom Cochrane-Zentrum Kopenhagen führten 2008 eine Meta-Analyse zur langfristigen Sterblichkeit von gesunden und kranken Probanden bei Einnahme von Vitaminzusätzen durch.

67 randomisierte, placebo-kontrollierte Studien mit mehr als 230.000 Teilnehmern wurden eingeschlossen.

Das Ergebnis war, dass die Sterblichkeit in der Gruppe, die die Vitaminzusätze einnahmen mit 13, 1 % höher war, als in der Gruppe, der das Placebo verabreicht wurde (10, 5 %).

Somit konnte die allgemein vorherrschende Ansicht, dass Nahrungsergänzungsmittel die Sterblichkeit verringern nicht bestätigt werden. [12]

2. Ablauf

2.1 Vorbereitung & Studiengewinnung:

1. unmissverständliche und umfassende Formulierung des Themas
- Grundlage für weiteres Verfahren [1, 12]

2. Festlegung der Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien:

- z.B.: Schlüsselvariablen, Design, Veröffentlichungsart, -jahr, kultureller Bereich

- müssen vor Beginn der Studiensammlung festgelegt werden [1, 16-17]

- sollen Reproduzierbarkeit des Prozesses der Studiengewinnung gewährleisten und Selektions-Bias vermeiden [2, 19]

Ablauf

3. Studiengewinnung:

- gründliche Suche ist von zentraler Bedeutung zur Reduzierung des Veröffentlichungs- und Selektions-Bias
- Suche u.a. mittels:
 - Computergestützte Datenbanken
 - Kontaktieren von Experten
 - Zeitschriften, Bücher, Doktorarbeiten
 - Verweise in bereits gewonnenen Studien [3, 834]
 - ...

Ablauf

2.2 Datenaufbereitung:

- Codierung der Effektgrößen:
 - Festlegung auf einen bestimmten Typ
z.B. binär: Odds Ratio, relatives Risiko, stetig: Korrelationskoeffizient, mittlere Differenz [1, 72]
 - Standardisierung aller in der Analyse zu berücksichtigenden Effektgrößen auf diesen Typ [1, 4]
 - Bestimmung der Standardfehler [1, 36-37]
- Codieren aller (aus den Studienberichten) ableitbaren Kovariablen, die Einfluss auf die Effektgröße haben könnten [1, 78]
- Darstellung der Charakteristiken und Ergebnisse der einzelnen Studien [3, 836]

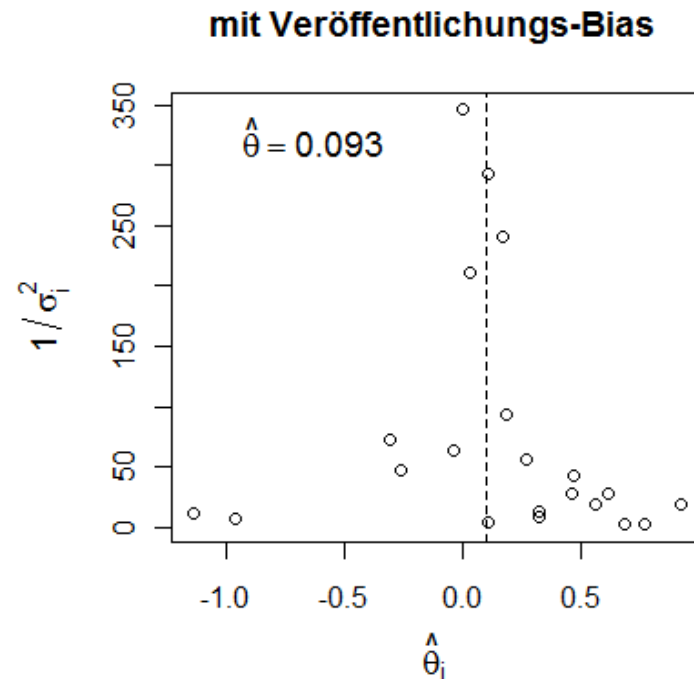
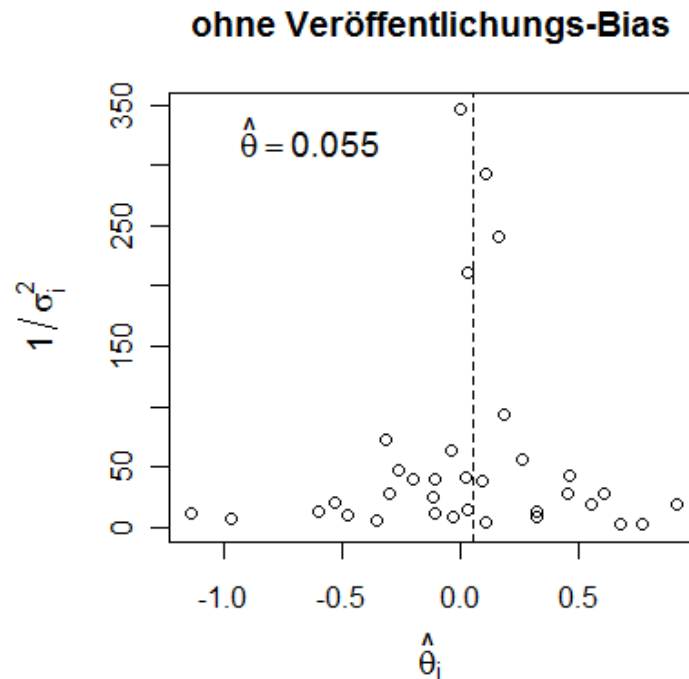
Ablauf

2.3.1 Veröffentlichungs-Bias:

- wichtigster Kritikpunkt der Meta-Analyse
- entsteht, wenn negative und/oder nicht-signifikante Ergebnisse seltener veröffentlicht werden
- führt zu einer **nicht vernachlässigbaren Überschätzung** des Gesamteffekts [3, 837]
- ist weniger ausgeprägt in Forschungsbereichen, in denen konkurrierende Ansichten bestehen [8, 41]
- wenn sehr viele Studien wählbar sind, nur die größten verwenden, da diese in der Regel veröffentlicht werden [8, 27]

Ablauf

- Funnel Plot (funnel = Trichter):



- $\frac{1}{\sigma_i^2}$ sind die Gewichte, mit denen die einzelnen Effekte in das Endergebnis eingehen - siehe später
- Abweichung von der Trichterform weist auf Veröffentlichungs-Bias hin. [4, 632]
- Spitze kann als grobe Einschätzung des Gesamteffekts dienen. [8, 45]

Nachteile:

- Graphische Methoden sind subjektiv.
- Andere, unberücksichtigte Störgrößen könnten, unabhängig von einem möglichen Veröffentlichungs-Bias, auch zu einer abweichenden Form führen. [4, 632]

Ablauf

Quantitative Beurteilung:

- Regression:

$$\theta_i = \alpha + \beta \frac{1}{\sigma_i^2} + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, n, \quad \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$$

==> Wenn kein Veröffentlichungs-Bias besteht, sollte die Gerade annähernd parallel verlaufen ($\hat{\beta}$ nicht signifikant von Null verschieden). [3, 838]

- Begg und Mazumdar-Test: adjustierter Rang-Korrelationstest

- Egger Test:

- Modell: $\frac{\theta_i}{\sigma_i} = \alpha + \beta \frac{1}{\sigma_i} + \epsilon_i$

- Getestet wird die Signifikanz von $\hat{\alpha}$. [7, 75-77]

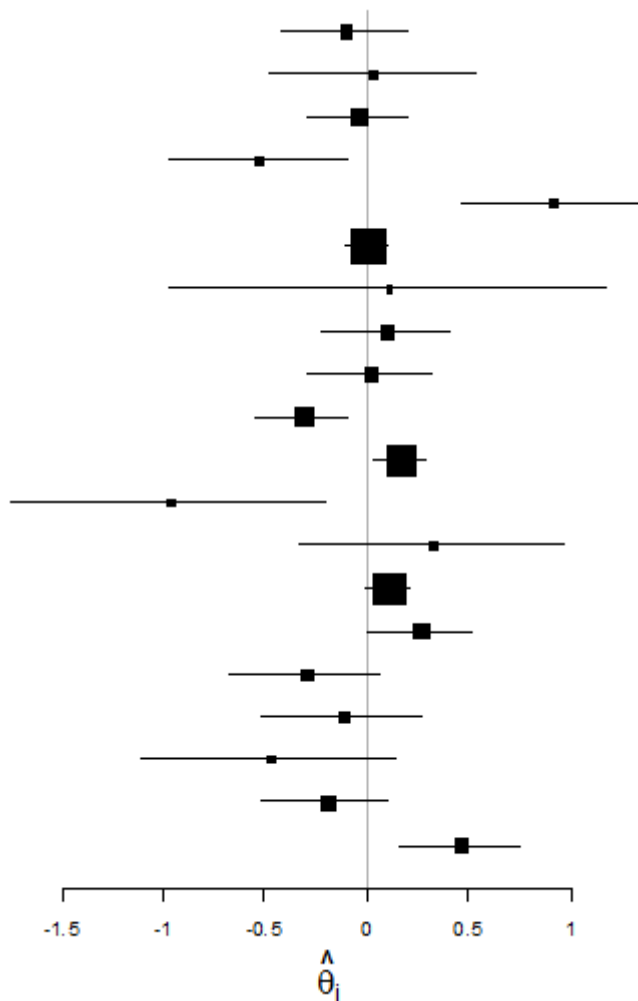
- Nachteil: hohe Fehler 1. Art-Quote bei binären Effektgrößen. [4, 632]

Ablauf

2.3.2 Homogenität / Heterogenität:

Frage: „Schätzen die einzelnen Effektgrößen alle denselben Gesamteffekt?“

- Forest Plot:



- stellt die Effekte der einzelnen Studien mit ihren Konfidenzintervallen dar

- gibt so einen ersten Überblick über die Homogenität / Heterogenität der Studienpopulation [3, 836]

Ablauf

- parametrischer Test auf Homogenität:

Chi-Quadrat-Test:

$$\chi_{het}^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(\hat{\theta} - \hat{\theta}_i)^2}{\sigma_i^2} \sim \chi_{n-1}^2$$

H0: Homogenität, H1: Heterogenität

$$\chi_{het}^2 > \chi_{n-1, 1-\alpha}^2 \implies H1 \text{ [3, 840]}$$

schwerwiegender Nachteil:

hohe Fehler 2. Art-Rate, d.h. vorhandene Heterogenität wird häufig nicht erkannt, insbesondere bei kleiner Studienzahl und/oder kleinen Studiengrößen.
[2, 117]

- Deshalb: zusätzlich informelle Analyse:

Vergleich der Ergebnisse aufgeteilt nach Merkmalen, die die Effektgrößen beeinflussen könnten, z.B. Design in unterschiedlichen Regionen;
Anwendung weiterer graphischer Methoden [6, 86]

Ablauf

2.4 Modelle:

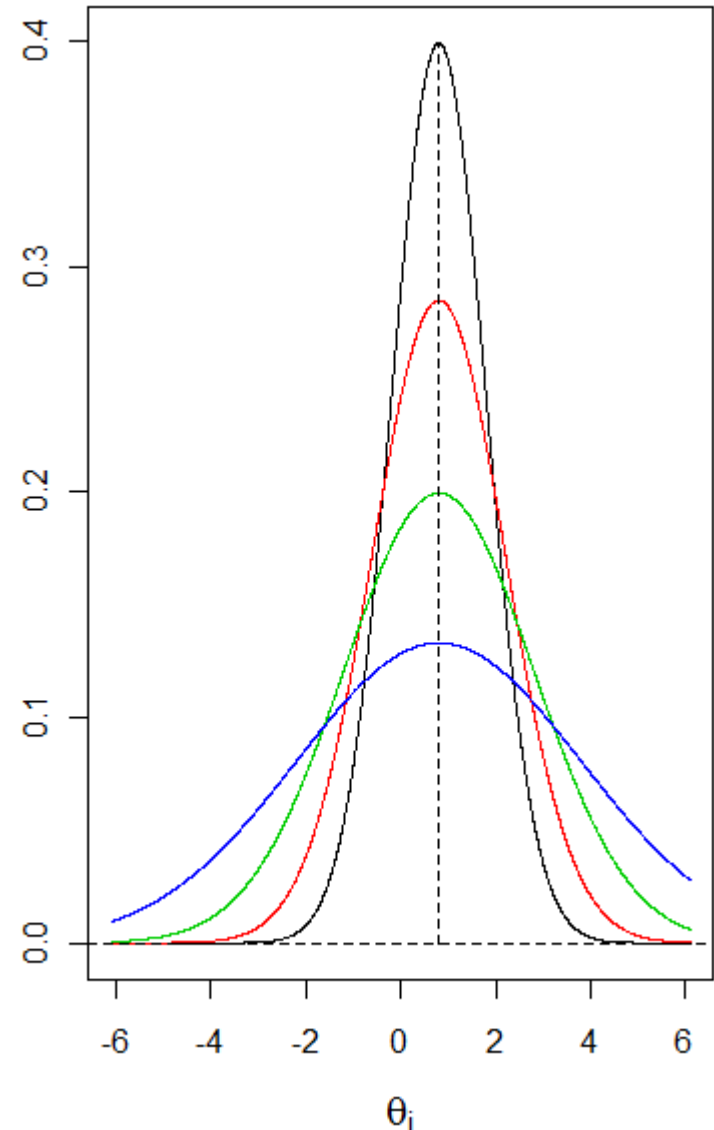
2.4.1 Modell mit festen Effekten

- **Frage:** „War der Effekt in den bisherigen Studien von Null verschieden?“ [2, 93]
- **Annahme:** Der wahre zu schätzende Effekt ist derselbe in allen Studien

==> Nur die Varianz innerhalb der einzelnen Studien wird berücksichtigt

$$V(\theta_i) = \sigma_i^2$$

- **Modell:** $\theta_i = \theta + \epsilon_i, \quad \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$ [3, 840]



Ablauf

2.4.2 Modell mit zufälligen Effekten

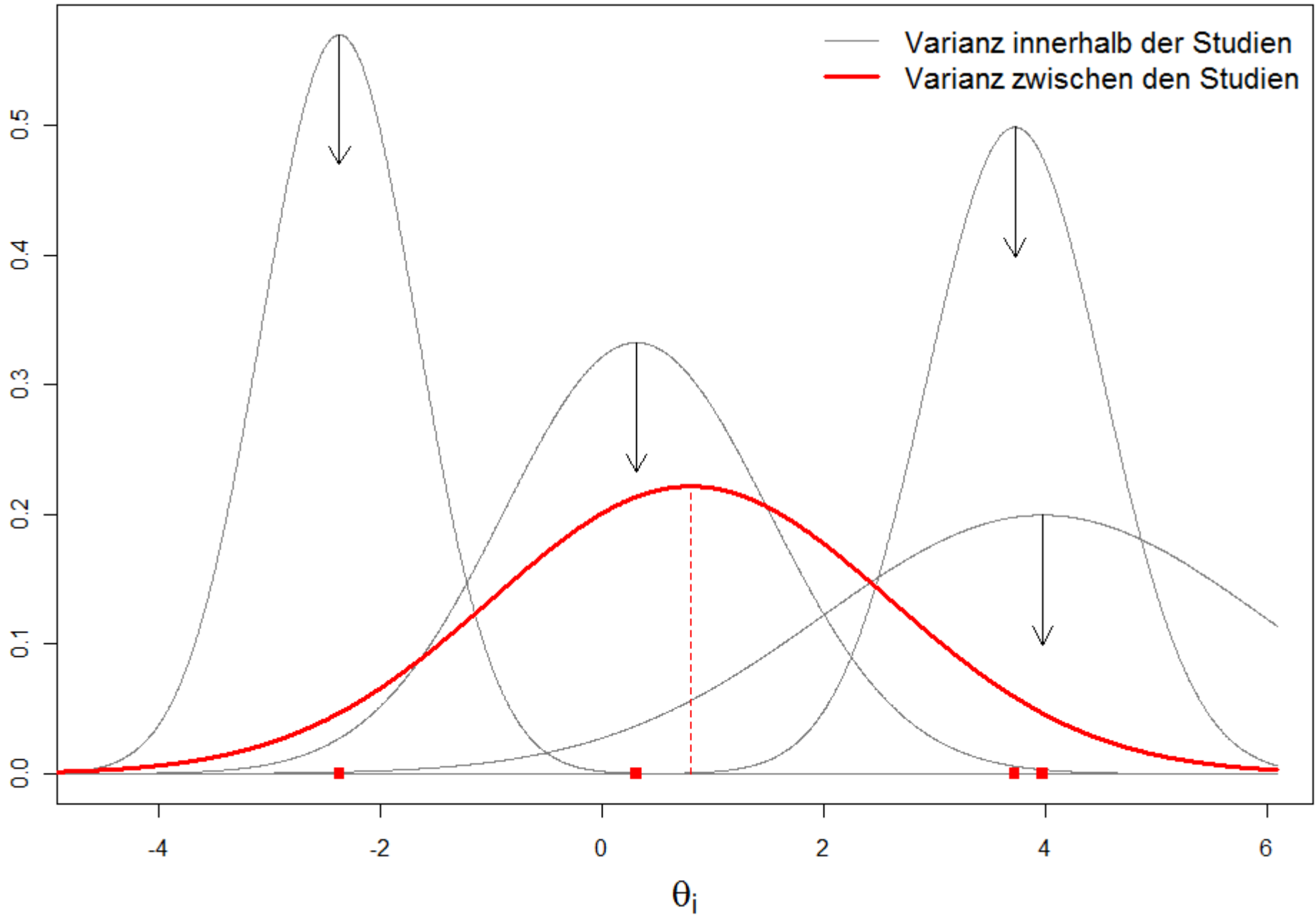
- **Frage:** „Wird der Effekt in Zukunft von Null verschieden sein?“ [2, 93]
- **Annahme:** Die ausgewählten Studien sind eine zufällige Auswahl aus einer hypothetischen Studienpopulation. [2, 91]

=> Sowohl die Varianz innerhalb der Studien als auch die Varianz zwischen den Studien muss berücksichtigt werden.

$$V(\theta_i) = \tau^2 + \sigma_i^2$$

- **Modell:** $\theta_i = \theta + b_i + \epsilon_i, \quad b_i \sim N(0, \tau^2), \quad \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$ [3, 840-843]

Ablauf



Ablauf

2.4.3 Modellwahl:

- Wenn die Effekte homogen sind, liefern beide Modelle dasselbe Ergebnis.
- Das Modell mit zufälligen Effekten berücksichtigt Heterogenität mehr, und liefert in Folge größere Konfidenzintervalle [2, 95], reicht aber, besonders bei stärkerer Heterogenität nicht aus; es sollte dann zusammen mit Sensitivitätsanalysen und wenn möglich Meta-Regression angewendet werden. [3, 846]
- Anpassungstests, z.B. Likelihood Ration Test, Bayesianisches Informationskriterium (BIC)
- Beim Modell mit zufälligen Effekten sind auch andere Verteilungsannahmen für die Effekte möglich, z.B. diskrete Verteilung: Studieneffekte stammen aus k verschiedenen Studienpopulationen, innerhalb welchen jeweils derselbe Effekt gemessen wird [3, 844]

Ablauf

2.5 bei Homogenität - Ermittlung der Gesamteffektgröße:

Gesamteffekt:
$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^n w_i}, \quad w_i = \frac{1}{V(\hat{\theta}_i)}$$

Varianz:
$$V(\hat{\theta}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

Die Unsicherheit in der Schätzung der $V(\hat{\theta}_i)$ wird dabei vernachlässigt. [3, 839, 843]

Nachteil: Unterschiedliche Qualität der Studien geht nicht in die Schätzung ein.

Ablauf

Ansatz: Berücksichtigung der unterschiedlichen Qualität durch Einbauen in die Gewichte mit Hilfe von **Quality Scores** [2, 84]

Probleme:

- kein Konsens über Auswahl der Qualitätskriterien [1, 9]
- Ratings basieren auf den möglicherweise unvollständigen oder fehlerhaften Berichten [2, 88]
- keine interpretierbare Effektgröße [1, 109] usw.

==> Diese Methode wird **nicht empfohlen**. [1, 108-109]

Stattdessen:

Splitte die Studienpopulation nach den Qualitätskriterien auf und untersuche dann, ob diese einen Einfluss auf die Effektgrößen haben [15, 245]

Ablauf

2.6 bei Heterogenität:

2.6.1 Sensitivitätsanalyse:

Frage: „Wie robust ist das Ergebnis gegen unterschiedliche Annahmen?“ [2, 229]

- wichtige Beispiele:

- Vergleich von Modell mit festen mit dem mit zufälligen Effekten [2, 242]

- Untersuchung der Veränderung der Ergebnisse nach Entfernen von umstrittenen Studien mit auffallend großen Effektgrößen oder solchen, bei denen nicht festgestellt werden kann, ob sie einzelne Einschlusskriterien erfüllen [2, 240]

Ablauf

- bei mehreren Effektgrößen pro Studie: getrennte Analysen für alle Effektgrößen und Vergleich der Ergebnisse [2, 241]
 - Aufsplittung der Studienpopulation nach bestimmten Kovariablen wie Design, Qualitätsmerkmalen usw. [15, 245]
- ==> Wenn sich die Ergebnisse zu stark unterscheiden, sollte kein über alle Studien gepooltes Gesamtergebnis angegeben werden, sondern mehrere Ergebnisse, getrennt nach den relevanten Faktoren. [3, 840]

Ablauf

2.6.2 Meta-Regression:

- bedeutet eine Regression der Effekte der Studien auf eine oder mehrere Kovariablen auf Studienebene [13, 2983]
- Erweiterung der Sensitivitätsanalyse
- in den meisten Meta-Analysen aufgrund zu geringer Studienzahl nicht möglich [6, 88]
- Lineares Modell mit einer Kovariable:

- mit festen Effekten:

$$\theta_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \epsilon_i, \quad \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$$

- mit zufälligen Effekten

$$\theta_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + b_i + \epsilon_i, \quad b_i \sim N(0, \tau^2), \quad \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$$

[3, 846]

Ablauf

- Additive, auf den genauen Outcome-Typ bezogene Modelle sind generell zu bevorzugen [4, 629]

Nachteile:

- geringe Power
- Verzerrung möglich, wenn sich der Zusammenhang zwischen der Effektgröße der Studie und der auf Studienebene zusammengefassten Kovariable von dem zugrundeliegenden Zusammenhang zwischen Outcome und den einzelnen Kovariablenwerten unterscheidet
- Kovariablen könnten in den einzelnen Studien konfundiert sein [13, 2983]

Ablauf

2.7 Darstellung der Ergebnisse:

- ausführliche und adäquate Präsentation der Ergebnisse ist von zentraler Bedeutung
- Beschreibung des Vorgehens bei der Studienwahl, einem möglichen Quality Scoring, der Codierung und der statistischen Analyse
- Eingehen auf die Möglichkeit eines Veröffentlichungs-Bias [2, 197-199]
- Tabellierung der einzelnen Studien mit ihren Effektgrößen und wichtigen Eigenschaften [14, 440]

Ablauf

- Angeben der Gesamteffektgröße oder der mittleren Effektgrößen für durch relevante Kovariablen bestimmte Subgruppen mit ihren Konfidenzintervallen [14, 440]
- Graphische Darstellung
besonders geeignet: Funnel Plots, Forest Plots, Histogramme, Stamm-Blatt-Diagramme, Streudiagramme, Box-Plots [1, 142-143]

3. Besonderheiten in der Soziologie / Sozialwissenschaften

- vor allem in Deutschland noch sehr selten im Einsatz – dagegen häufig qualitativ-beschreibende Reviews [10, 250, 251]
- meist größere, dafür aber weniger Studien zu einem Thema
==> weniger Bedarf an Meta-Analysen [10, 252]
- anders als bei anderen Wissenschaften randomisierte Experimente meist nicht möglich
==> Umfragestudien mit mehreren Kovariablen notwendig – aber kein Konsens über relevante Kovariablen [10, 253]
==> (multiple) Regressionsmodelle mit unterschiedlichen Einflussgrößen
==> Koeffizienten schätzen unterschiedliche Parameter
==> Mittelung der Effekte in dieser Form nicht möglich [10, 255]

Besonderheiten in der Soziologie / Sozialwissenschaften

- IPD Meta-Analysen daher in der Soziologie von besonderer Bedeutung
 - nachträgliche, vereinheitlichende Adjustierung der Effekte häufig möglich
 - umfangreichere Heterogenitätsanalyse
 - <==> Beschaffung der Individualdaten schwer möglich, etwa aus Datenschutzgründen [10, 252]
- Studien sind auch sonst heterogener als in anderen Anwendungsbereichen
 - ==> Vereinigung problematisch, allerdings größere Generalisierbarkeit der Ergebnisse [10, 254]
- weiteres Problem: häufig Angabe mehrerer Effektgrößen in den Studienberichten, z.B. Koeffizienten aus verschiedenen Modellen
 - <==> nur eine darf verwendet werden, sonst abhängige Messungen [9, 85]
- adäquate Verfahren, die den genannten Problemen begegnen, müssen noch weiter entwickelt werden [9, 86]

Besonderheiten in der Soziologie / Sozialwissenschaften

- ABER: Meta-Analysen sind notwendig in der Soziologie
 - wachsende Zahl an unterschiedlichen Studien – Meta-Analysen bieten eine Möglichkeit, diese vereint zu analysieren
 - ==> Aufschluss über aktuellen Forschungsstand
 - ==> Vermeidung von unnötigen Studien
 - ==> Gelder werden effizienter verteilt [10, 251]

4. IPD Meta-Analysen

- gelten als Gold Standard der Meta-Analysen [4, 636]
- sehr kosten- und zeitintensiv und nur mit einer Vielzahl von Mitarbeitern durchführbar [5, 2058]
 - ==> vor der Durchführung muss geklärt werden, ob die Vorteile von Mikrodaten diesen Aufwand wirklich aufwiegen [4, 637]
- erfordern eine enge und anhaltende Zusammenarbeit der Betreiber der einzelnen Studien [5, 2068]
 - ==> Zahlreiche Vorteile, z.B. komplettere Identifikation der relevanten Studien ==> geringerer Veröffentlichungs-Bias
- Möglichkeiten:
 - Subgruppen-Analysen
 - Überprüfung der Datenqualität und der Angemessenheit der Analysen [5, 2058]

IPD Meta-Analysen

- Standardisierung der Datensätze und neue, einheitliche Regressionsmodelle
- effizientere Heterogenitätsanalyse
- Adjustierung von Konfundierungsvariablen [6, 83-84]
- Überlebenszeit- und Time-To-Event-Analysen
- Aktualisierung von Follow-Up-Informationen [5, 2058]

- Es existieren Methoden zur Mischung von Einzeldaten und aggregierten Daten für den Fall, dass nicht zu jeder Studie die Einzeldaten gewonnen werden können. [4, 637]

- nicht immer alle durchgeführten Studien zur Beantwortung bestimmter Fragen notwendig, wähle z.B. nur neue, große und gute Studien [6, 95]

- wenig Literatur über die statistischen Methoden für IPD Meta-Analysen [4, 637]

5. Diskussion

Vorteile von Meta-Analysen:

- quantitative Einschätzung im Gegensatz zu rein qualitativer Zusammenfassung bei narrativen Reviews
- nachvollziehbar und reproduzierbar bei konsequenter Dokumentation
- Aufschluss über die Rolle von studieneigenen Charakteristiken, wie z.B. Ort, Design
- organisierter Umgang mit einer Vielzahl von Studien [1, 5-7]

Diskussion

Nachteile von Meta-Analysen:

- Veröffentlichungs-Bias: scheinbar präzise Schätzungen könnten durch nicht-veröffentlichte Studien stark verzerrt sein [3, 850]
- Studien sind häufig zu unterschiedlich, insbesondere hinsichtlich der Zielgrößen („Äpfel & Birnen“-Problem)
- variierende methodische Qualität („Müll rein, Müll raus“-Problem) [2, 213]
- abhängige Messungen, wenn mehrere Effektgrößen anhand des selben Datensatz berechnet wurden [1, 105]

Diskussion

- hoher Aufwand und notwendiges Expertenwissen
- zu geringe Flexibilität für manche Anwendungen [1, 7]
- Meta-Analysen verhindern durch ihre (scheinbare) Präzision die Durchführung neuer Studien zum selben Thema ==> Stagnation der Forschung [2, 213]

6. Neue Entwicklungen & Tendenzen

- Heterogenität als gegeben hinnehmen
<==> mehr Analyse der Gründe für die Heterogenität als bloße Ermittlung einer Gesamteffektgröße;
verstärkte Nutzung von Modellen mit zufälligen Effekten
- effizientere Methoden zur Schätzung der Varianz zwischen den Studien [4, 628]
- mehr Meta-Analysen mit einzelnen Daten [16, 3418]
- verstärkter Einsatz bayesianischer Methoden:
Nutzung von externen Vorinformationen, z.B. aus Studien, die nicht für die Meta-Analyse wählbar sind, aber dennoch nützliche Informationen zum Thema liefern [4, 630]
- Methoden zur Modellierung von Veröffentlichungs-Bias innerhalb der Studien („reporting bias“) [4, 633]

Neue Entwicklungen & Tendenzen

- kumulative Meta-Analysen: Die Studien werden chronologisch geordnet und mit jeder hinzukommenden Studie eine neue Meta-Analyse durchgeführt
 - <==> Probleme: Multiples Testen, hohe Fehler 1. Art-Quote
 - ==> Sequentielle Methoden wurden entwickelt, die diese Probleme beheben [4, 629]
- complex synthesis:
 - gemeinsame Analyse grundlegend unterschiedlicher Größen
 - häufig maßgeschneiderte Modelle
 - wichtiges Beispiel: Mixed Treatment Comparisons (MTC)
erlaubt den Vergleich aller Behandlungsarten in einem Bereich [4, 633-634]

7. Literatur

1. Lipsey, M., Wilson, D., (2001). *Practical Meta-Analysis*. Thousands Oaks: Sage, London, New Dehli.
2. Petition, DB., (1994). *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis*. Oxford University Press, New York.
3. Blettner, M., Schlattmann, P. (2005). Meta-Analysis in Epidemiology. In W. Ahrens, I. Pigeot (Eds.), *Handbook of Epidemiology* (pp. 829–858). Springer, Berlin
4. Sutton, A. J., Higgins, J. P. T. (2008). Recent developments in meta-analysis. *Statistics in Medicine* **27**, 625-650.
5. Stewart, L. A., Clarke, M. J. (1995). Practical methodology of meta-analysis (overviews) using updated individual patient data. *Statistics in Medicine* **14**, 2057– 2079.
6. Sauerbrei, W., Blettner, M. (2003). Issues of traditional reviews and meta-analysis of observational studies in medical research. In R.Schulze, H.Holling, D.Böhning (Eds.), *Metaanalysis. New developments and applications in medical and social sciences* (pp. 79-98). Hogrefe & Huber, Göttingen.

Literatur

7. Schwarzer, G., Antes, G. Schumacher, M. (2003). Statistical Tests for the Detection of Bias in Meta-Analysis. In R. Schulze, H. Holling, D. Böhning (Eds.), *Metaanalysis. New developments and applications in medical and social sciences* (pp. 71-78). Hogrefe & Huber, Göttingen.
8. Stanley, TD. (2005). Beyond Publication Bias. In C. Roberts, TD. Stanley (Eds.), *Meta-Regression Analysis: Issues of Publication Bias in Economics* (pp. 15-51). Blackwell Publishing, Oxford
9. Brüderl, J. (2004). Meta-Analyse in der Soziologie: Bilanz der deutschen Scheidungsforschung oder „statistischer Fruchtsalat“?. *Zeitschrift für Soziologie* **33** (1), 84-86.
10. Weiß, B., Wagner, M. (2008). Potentiale und Probleme von Meta- Analysen in der Soziologie. *Sozialer Fortschritt* **10/11**, 250–255.
11. Cebulla, A. (2008). Meta-Analyse – Eine Einleitung. *Sozialer Fortschritt* **10/11**, 249–250.
12. Bartens, W. (2008). Schädliche Nahrungsergänzung - Vorsicht, Vitamine!. In: *sueddeutsche.de*. Stand: 26.05.2009.
URL: <http://www.sueddeutsche.de/gesundheit/401/301398/text/>

Literatur

13. Simmonds, M. C., Higgins, J. P. T. (2007). Covariate heterogeneity in meta-analysis: Criteria for deciding between meta-regression and individual patient data. *Statistics in Medicine* **26**, 2982–2999.
14. Cooper, H. M., Hedges, L. V. (1994). *The Handbook of Research Synthesis*. Russell Sage Foundation, New York.
15. Zhou, X., Fang, J., Yu, C., Xu, Z., Lu, Y. (2003). Meta-Analysis. In Y. Lu, J. Fang (Eds.), *Advanced Medical Statistics* (pp. 233-317). World Scientific, River Edge, NJ.
16. Turner, R. M., Omar, R. Z., Yang, M., Goldstein, H., Thompson, S. G. (2000). A multilevel model framework for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Statistics in Medicine* **19**, 3417-3432
17. Bachim, S. (2008). *Metaanalyse zu Behandlungseffekten bei Störungen des Sozialverhaltens - Diplomarbeit*. Grin, München.
18. Bausch, A., Tintelnot, J. (2003). *Internationalisierung und Erfolg bei kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) – Eine Meta-Analyse*. Stand: 31.05.09.
URL: <http://ebme.uni-giessen.de>