



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**Scuola di  
Economia e Management**

**Corso di Laurea in  
Statistica**

**Candidato**  
Pietro Pratesi

**Relatore**  
Prof. Leonardo Grilli

Anno accademico 2019/2020

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	4
---------------------------	---

## **CAPITOLO 1**

### **Visione teorica del paradosso di Berkson**

1.1 Definizione di paradosso.....	6
1.2 Il paradosso di Berkson.....	8
1.3 Storia del paradosso di Berkson.....	11

## **CAPITOLO 2**

### **Presentazione pratica del paradosso di Berkson**

2.1 La fallacia diretta: associazione disease-disease.....	15
2.2 La fallacia indiretta: associazione exposure-disease.....	19
2.3 L'importanza della fase di progettazione.....	22
2.3.1 Soluzioni per evitare la fallacia di Berkson.....	23
2.4 Are handsome men really jerks?.....	24
2.5 Caso di studio sulle condizioni cliniche.....	26
2.6 Caso di studio sugli incidenti stradali.....	31

## **CAPITOLO 3**

### **Confronto tra paradossi: Berkson & Simpson**

3.1 Il paradosso di Simpson.....	35
3.2 Il confronto fra i due paradossi.....	38

<b>CONCLUSIONI</b> .....	42
--------------------------	----

**BIBLIOGRAFIA.....44**

# INTRODUZIONE

Il presente elaborato ha l'obiettivo di descrivere il paradosso di Berkson, il quale è, spesso, fonte di errore nelle analisi statistiche e di fondamentale importanza in vari ambiti, in particolare in quello medico ed epidemiologico.

Inizialmente viene fornita la definizione generica di paradosso dopo la quale si descrive, da un punto di vista teorico, il paradosso di Berkson, sia a livello concettuale sia a livello matematico, attraverso formule riguardanti le nozioni probabilistiche.

Seguono poi un breve esempio a titolo esplicativo e la storia di tale paradosso, descritto per la prima volta da Joseph Berkson, nella quale vengono citati gli studiosi che hanno contribuito alla sua scoperta e alla distinzione delle varie casistiche.

Una volta fornita la visione teorica, il paradosso è stato presentato da un punto di vista pratico. Sono state distinte due casistiche: il caso di più facile comprensione, ovvero la fallacia diretta, riguardante l'associazione tra due malattie, e quello più complesso, la fallacia indiretta, riguardante l'associazione tra una malattia A e un fattore di esposizione E. Per quanto riguarda quest'ultimo, sono state descritte varie ragioni per cui il fattore di esposizione e una seconda malattia B, non di interesse per lo studio, possono risultare associate. In seguito è stata evidenziata l'importanza della fase di progettazione negli studi caso-

controllo e sono state descritte alcune potenziali soluzioni per evitare che la fallacia di Berkson si verifichi.

Infine, il secondo capitolo si chiude con tre esempi: il primo frutto del lavoro di Jordan Ellenberg "How not to be wrong: The power of mathematical thinking", il secondo inserito per chiarire il concetto di fallacia diretta e riguardante un caso di studio, effettuato nell'Ontario meridionale, sulle condizioni cliniche di alcuni pazienti e il terzo inserito per chiarire il concetto di fallacia indiretta e riguardante un caso di studio, effettuato anch'esso in Ontario, sugli incidenti stradali.

Il terzo capitolo riguarda il confronto tra il paradosso di Berkson e quello di Simpson. Inizialmente viene presentato il paradosso di Simpson sia da un punto di vista concettuale sia matematico.

Successivamente viene descritto il famoso caso di studio relativo all'università di Berkeley per poi concludere con il confronto tra i due paradossi, con il quale se ne evidenziano le differenze e si descrivono i fenomeni contrapposti che li scatenano.

# Capitolo 1

## VISIONE TEORICA DEL PARADOSSO DI BERKSON

### 1.1 Definizione di paradosso

Un paradosso è, a un primo impatto, un concetto apparentemente irrazionale; tuttavia, se osservato più approfonditamente, risulta essere fondato su basi rigorosamente logiche o, comunque, ancorate a deduzioni che non prescindono da un ragionamento lineare.

Sotto il profilo concettuale, il paradosso è un'affermazione, proposizione, tesi, opinione che, per il suo contenuto o per la forma in cui è espressa, appare contraria all'opinione comune o alla verosimiglianza e riesce perciò sorprendente o incredibile. Il termine fu usato già dagli stoici, per designare quelle tesi, specialmente etiche, che apparivano contrastanti con l'esperienza comune.

Per quanto precede, ogni termine, parola o assunto può essere utilizzato soggettivamente od oggettivamente. Nel primo caso, il paradosso si traduce in un'affermazione che può risultare falsa o vera ma che, in ogni caso, è tale da destare stupore in chi lo ascolta o lo legge. Se, invece, è oggettivo, il paradosso si sostanzia in una tesi apparentemente contraddittoria con la comune opinione o le convenzioni o, ancora, con i principi generali di una scienza; tuttavia, al vaglio di una più approfondita analisi critica, si rileva fondata.

Ulteriormente argomentando, è paradossale anche una dimostrazione che, muovendo da un fondamento/presupposto falso, ma argomentata con rigore logico, si traduce risolutivamente in un sofisma, ossia in un ragionamento solo in apparenza corretto ma che, in realtà, è inconcludente poiché in contraddizione

con le leggi stesse del ragionamento. Lo stesso dicasi anche quando, muovendo da premesse vere o verosimili e rispettando assunti logici, si perviene a conclusioni inammissibili. In tali contesti, nel linguaggio matematico, si definisce paradossale una dimostrazione apparentemente rigorosa che, tuttavia, si traduce in un risultato/esito palesemente assurdo.

Più in dettaglio, i paradossi matematici partono da proposizioni contrastanti con precedenti risultati o con principi ritenuti incondizionatamente validi, dedotti da una dimostrazione che appare a prima vista rigorosa: è il caso, ad esempio, del cosiddetto Paradosso di Zenone, connesso a un'indebita estensione a insiemi infiniti di principi validi solo per insiemi finiti.

Ad analoghe conclusioni si giunge per i paradossi statistici e per le correlazioni generalmente individuate. Semplificando il concetto, l'intelligenza artificiale, assunte due variabili, determina in tempi rapidissimi, mediante algoritmi interni, il coefficiente di correlazione. Tuttavia, a ben vedere, la correlazione statistica in quanto tale non ha una valenza risolutiva, poiché occorre una puntuale conferma da parte dell'analista. Quest'ultimo dovrà esaminare i grafici che presentano una soddisfacente correlazione statistica, formulare un'ipotesi e, se del caso, rifiutarla in forza della sua esperienza personale e preparazione culturale.

È su questo aspetto che si innescano le criticità, ossia l'incapacità di stabilire se una correlazione sia causale o casuale: questa determinazione non può essere affidata al computer ma solo al fattore umano. Da questo tema trae origine una criticità che è alla base della ricerca: identificare i meccanismi causali, infatti, è il fine essenziale di numerose ricerche scientifiche poiché, individuando i menzionati meccanismi, è possibile avanzare nella conoscenza, comunque

parziale, di ciò che gravita intorno a noi. Con l'ovvia considerazione che, qualora avvenga di individuare correlazioni che appaiono inspiegabili, tale fatto induce nuovi stimoli per scoprire una potenziale causa.

In tale contesto rientra, a pieno titolo, il "Paradosso di Berkson", conosciuto anche come "Pregiudizio di Berkson" o "Fallacia di Berkson".

Su questa premessa si basano le osservazioni che saranno successivamente discusse, fermo restando che, proprio per la sua particolare connotazione, il Paradosso di Berkson non può essere approcciato con un metodo univoco, ma necessita, per così dire, di aggiustamenti sperimentali che variano di volta in volta in relazione alla casistica concretamente esaminata.

## 1.2 Il paradosso di Berkson

Il paradosso di Berkson è un risultato contro-intuitivo in termini probabilistici e statistici.

L'esempio più comune di tale paradosso è la falsa osservazione di una correlazione negativa tra due eventi generici A e B, anche se questi nella realtà non sono correlati o addirittura sono correlati positivamente.

Immaginiamo di avere due eventi indipendenti A e B. In caso di indipendenza abbiamo:

$$P(A|B) = P(A)$$

poiché la probabilità dell'evento A non è modificata dall'informazione che l'evento B si è verificato<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> P( | ) indica la probabilità condizionata



Il paradosso risiede nel fatto che, nel caso in cui almeno uno dei due eventi si verifichi, la conoscenza che B si sia verificato rende meno probabile che ciò avvenga per A:

$$P(A|B, A \cup B) < P(A|A \cup B)$$

Questo accade poiché entra in gioco un terzo evento C (nella realtà rappresenta la cosiddetta variabile di confondimento), che compromette l'indipendenza tra A e B:

$$P(A \cap B) = P(A) P(B) \not\Rightarrow P(A|C) P(B|C) = P(A \cap B|C) \quad ^2$$

Un esempio è riportato di seguito.

Nelle università americane sono solitamente considerati due requisiti per l'ammissione: il punteggio SAT (Scholastic Assessment Test)<sup>3</sup>, che nel nostro caso indichiamo come variabile A, e la GPA (Grade Point Average)<sup>4</sup> delle scuole superiori, considerata come variabile B. In generale, questi sono correlati positivamente; pertanto, si presuppone che anche all'interno di una determinata scuola siano positivamente correlati.

Il comitato per le ammissioni accetta studenti che hanno una GPA sufficientemente alta, un punteggio SAT sufficientemente alto o una combinazione dei due. Tuttavia, va considerato che i candidati che hanno sia un'alta GPA che un alto punteggio SAT probabilmente entreranno in una scuola

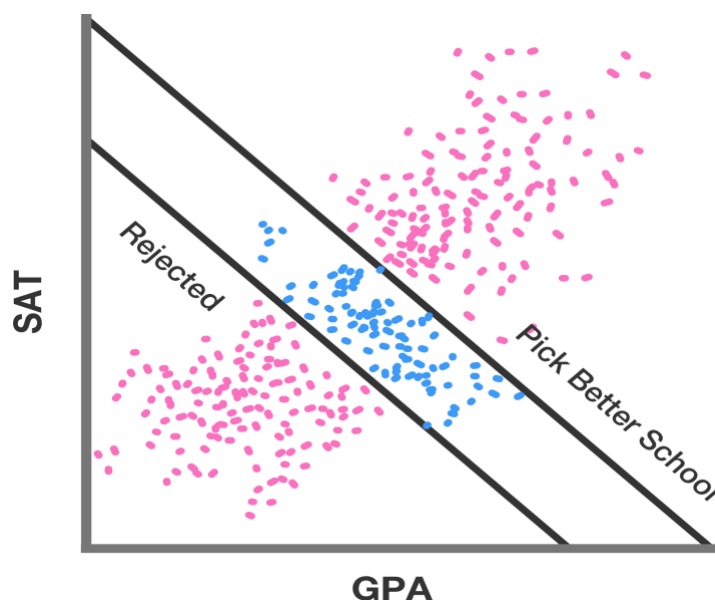
---

<sup>2</sup> Il simbolo  $\not\Rightarrow$  va interpretato come "non implica"

<sup>3</sup> Si tratta di un test per la valutazione del livello di conoscenze di uno studente in ambito scolastico

<sup>4</sup> Si tratta della media dei voti ottenuta in un certo periodo alla high school (la scuola superiore americana)

di livello superiore, anche se saranno accettati; quelli che hanno ottenuto un punteggio SAT basso e una GPA bassa, invece, non saranno ammessi.



**Fig. 1.** Combinazioni dei punteggi GPA, in ascissa, e SAT, in ordinata.

Inoltre, si consideri un'ulteriore variabile binaria C, che indica l'evento "studente che frequenta effettivamente la scuola". La quota di studenti che frequentano effettivamente la scuola è rappresentata dai punti blu in Fig. 1. Questi punti mostrano un'evidente correlazione negativa, nonostante la popolazione complessiva (punti rossi e blu) mostri una concordanza. Questa inversione legata all'associazione è dovuta dalla presenza di una variabile di confondimento, la frequenza universitaria, che è causata dai punteggi GPA e SAT.

Tale paradosso è spesso fonte di errore nelle analisi statistiche, soprattutto nell'ambito medico ed epidemiologico, ma anche in altri campi di studio.<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> L'epidemiologia è la scienza che studia la frequenza con cui si manifestano le malattie e le condizioni che favoriscono od ostacolano il loro sviluppo.

In particolare, assume rilevanza negli studi caso-controllo<sup>6</sup> ospedalieri, frequentemente utilizzati per la relativa facilità di applicazione rispetto ad altri progetti di studio.

Inoltre, può essere considerato un caso particolare di selezione campionaria, poiché la distorsione è causata proprio dalla scelta di un particolare campione di individui non rappresentativo della popolazione generale, ossia gli individui ospedalizzati.

### **1.3 Storia del paradosso di Berkson**

Il paradosso di Berkson fu descritto per la prima volta all'American Statistical Society circa 75 anni fa da chi lo teorizzò, ossia Joseph Berkson, come un tipo di distorsione in cui due malattie che sono indipendenti nella popolazione generale possono diventare "spuriamente associate" negli studi caso-controllo (nel 1946 condusse il celebre studio sull'associazione tra diabete e colecistite, successivamente descritto nel capitolo 2), come evidenziato nell'articolo *Commentary: A structural approach to Berkson's fallacy and a guide to a history of opinions about it* (Hernan M.A., Hernandez-Díaz S., Morabia A., Snoep J.D., Vandenbroucke J.P., 2014).

Joseph Berkson (1899 – 1982) è stato un medico e biostatistico che, a partire dal 1934, svolgeva il ruolo di capo della Divisione di Biometria e Statistica Medica della Mayo Clinic<sup>7</sup>.

---

<sup>6</sup> Studi osservazionali in cui un gruppo di persone con la malattia (casi) e un gruppo di persone senza la malattia (controlli) sono paragonati in base al fatto di essere o meno esposti a un certo fattore.

<sup>7</sup> Situata a Rochester, nello Stato del Minnesota.

Egli cercò di sfruttare la scoperta del paradosso per smentire l'associazione causale tra cancro ai polmoni e fumo, sostenendo che tale associazione era causata da un pregiudizio, piuttosto che da una causalità.

Berkson criticò il fatto che, in vari studi condotti precedentemente, l'eccesso di mortalità tra i fumatori non si limitava al cancro del polmone, ma evidenziava una chiara associazione con molte altre malattie (cancro alla vescica, malattie cardiovascolari, aneurisma dell'aorta, polmonite e influenza, ulcera gastrica e ulcera duodenale).

Sul punto affermò: “Abbiamo qui molto più di quanto era stato ipotizzato, e la maggior parte è priva di relazione con ciò che si intendeva studiare e spiegare, cioè l'aumento del tasso di mortalità per cancro del polmone”.

Di conseguenza, se invece di presentare i dati come mortalità proporzionale essi sono utilizzati per mostrare l'eccesso di morti tra i fumatori (o fumatori pesanti) rispetto ai non fumatori (o fumatori leggeri), si scopre che il cancro del polmone rappresenta solo una modesta percentuale del totale. Per un periodo di oltre 60 anni si svolsero molti dibattiti, durante i quali i ricercatori non si trovarono d'accordo sull'importanza e la natura della fallacia.

Emersero, infatti, due contrapposti orientamenti scientifici: alcuni sostenevano che il concetto si dovesse applicare soltanto alle associazioni tra malattie, ossia la forma diretta della fallacia; altri, invece, ritenevano opportuno estenderlo anche alle associazioni tra fattore di esposizione e malattia, ossia la forma indiretta.

Nel 1954 un altro importante biostatistico, Kraus AS.<sup>8</sup>, sosteneva, nell'articolo

---

<sup>8</sup> Lavorava presso il “Department of Health”, situato a New York.

*The Use of Hospital Data In Studying the Association Between a Characteristic And a Disease*, che la fallacia di Berkson riguardasse soltanto l'associazione tra due malattie, e non tra una malattia e un fattore di esposizione.

Tuttavia, nel 1978, Delmore T., Roberts R. S., Sackett D. L. e Spitzer O. W., nell'articolo *An empirical demonstration of Berkson's bias*, non furono d'accordo con il fatto che la fallacia di Berkson riguardasse soltanto l'associazione tra due malattie e, in particolare, affermarono: "...si potrebbero prevedere situazioni in cui il fattore causale sospetto potrebbe influenzare le decisioni di ospedalizzazione se si verificasse in concomitanza con un'altra malattia di interesse".

Inoltre, nel 1955 Berkson rivelò che la scoperta del paradosso era nata da uno studio caso-controllo, basato sull'autopsia, che fu condotto da Raymond Pearl (1879-1940), statistico e biologo della Johns Hopkins University<sup>9</sup>, nel 1929.

Pearl, da circa 7500 autopsie ospedaliere, ha selezionato come casi 816 pazienti che avevano sviluppato un tumore maligno confrontandoli con 816 pazienti senza nessun tipo di tumore, scelti come controlli. Dalle autopsie risultò che il 16,3% dei controlli e solo il 6,6% dei casi di cancro avevano la tubercolosi. La scoperta di Pearl apparve immediatamente rivoluzionaria poiché la tubercolosi sembrava essere negativamente associata con il cancro, come descritto nell'articolo *Assessing Bias in Case-Control Studies: Proper Selection of Cases and Controls* (Sutton-Tyrrell K., 1991)

---

<sup>9</sup> Situata a Baltimora, nello Stato del Maryland

Tuttavia, in seguito si è scoperto che i risultati erano invalidati: il campione di studio conteneva una sovrastima dei controlli esposti, ovvero molti pazienti appartenenti ai controlli erano morti per tubercolosi. Affinché lo studio potesse essere considerato valido Pearl, in fase di progettazione, oltre a escludere dai controlli i pazienti che non erano morti per un tumore maligno, avrebbe dovuto escludere anche coloro che erano morti a causa della tubercolosi e, successivamente, verificare se vi fossero differenze significative tra i casi e i controlli.

Nella storia individui che hanno fornito un contributo fondamentale per la medicina e la statistica, come David Lawrence Sackett<sup>10</sup>, si sono interessati a tale paradosso e hanno affermato che la fallacia di Berkson rappresenta un problema di primaria importanza negli studi caso-controllo ospedalieri.

---

<sup>10</sup> È stato un medico americano-canadese conosciuto come il padre della cosiddetta evidence-based medicine (EBM), ossia un metodo clinico ideato per il trasferimento delle conoscenze derivanti dalle ricerche scientifiche alla cura dei singoli pazienti

# Capitolo 2

## PRESENTAZIONE PRATICA DEL PARADOSSO DI BERKSON

### 2.1 La fallacia diretta: associazione disease-disease

Per facilitare la comprensione ed evidenziare l'importanza del paradosso, si menziona un importante studio condotto da Joseph Berkson nel 1946.

Si tratta dello studio riguardante l'associazione tra due malattie<sup>11</sup>: la colecistite, indicata con la variabile binaria A, e il diabete mellito, indicato con la variabile dicotomica B. In tipologie di studio come il seguente si utilizza l'espressione fallacia diretta, poiché il fattore di esposizione è una malattia (colecistite).

Tale studio caso-controllo è stato condotto considerando come popolazione di studio i soggetti ospedalizzati; quindi, consideriamo una variabile dicotomica C e indichiamo con l'espressione  $C = 1$  il ricovero ospedaliero (i soggetti che non sono stati ricoverati verranno indicati con l'espressione  $C = 0$ ). Come casi sono stati inclusi i soggetti che risultarono malati di diabete, mentre come controlli quelli con errori di rifrazione oftalmologica<sup>12</sup>, indicati con la variabile binaria D.

L'intenzione di Berkson era quella di confrontare la prevalenza<sup>13</sup> di colecistite A tra i casi con diabete mellito B e tra i controlli con errori rifrattivi oftalmologici D.

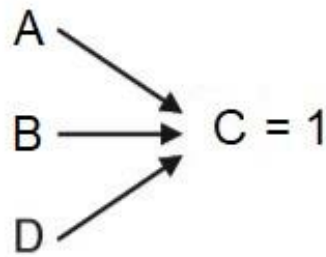
Uno schema iniziale è quello rappresentato in Fig. 2, dalla quale si evince che ciascuna delle tre malattie può comportare il ricovero ospedaliero.

---

<sup>11</sup> Si utilizza l'espressione "disease-disease" poiché lo studio riguarda l'analisi dell'associazione tra due malattie.

<sup>12</sup> L'oftalmologia, anche detta oculistica, è un ramo specialistico della medicina che studia la patologia dell'organo della vista e dei suoi annessi e che si occupa della sua prevenzione, diagnosi, riabilitazione e terapia sia medica che chirurgica, della correzione dei vizi refrattivi e delle patologie visive correlate.

<sup>13</sup> La prevalenza misura la proporzione di eventi, in questo caso la proporzione di individui che hanno sviluppato la malattia, presenti in una popolazione in un definito momento.

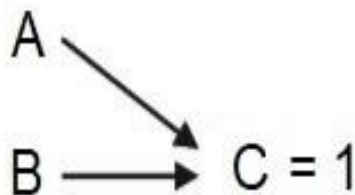


**Fig. 2.** Rappresentazione grafica delle malattie che possono comportare il ricovero ospedaliero.

Dalla Fig. 2 possiamo dedurre che, se si esamina la popolazione generale e non ci si condiziona al ricovero ospedaliero, la colecistite A e il diabete mellito B risultano essere indipendenti.

Tuttavia, nel momento in cui ci si condiziona al ricovero ospedaliero, le due malattie risultano essere spuriamente associate.

La fallacia di Berkson si sarebbe verificata anche nel caso in cui nello studio fossero stati utilizzati i controlli della popolazione generale, invece dei controlli con la malattia D. Ne consegue che il grafico in Fig. 2 può essere semplificato come segue.

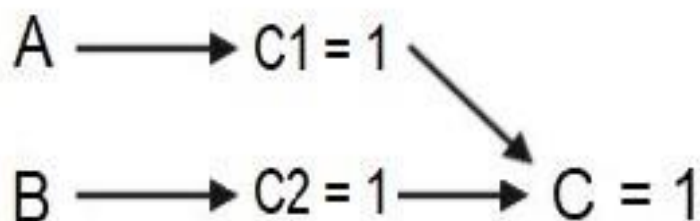


**Fig. 3.** Rappresentazione grafica della fallacia di Berkson considerando esclusivamente le due malattie oggetto dello studio.

Alla base dello studio di Joseph Berkson risiedeva l'ipotesi che le malattie A e B causassero l'ospedalizzazione tramite meccanismi indipendenti.



Il concetto può essere spiegato includendo due variabili dummy relative all'ospedalizzazione: il ricovero ospedaliero causato dalla malattia colecistite A è indicato con l'espressione  $C1 = 1$ ; quello causato dalla malattia diabete mellito B è indicato con  $C2 = 1$ , come raffigurato in Fig. 4.



**Fig. 4.** Rappresentazione grafica dei ricoveri ospedalieri di entrambe le malattie.

Dalla Fig. 4 possiamo notare che i meccanismi di ricovero ospedaliero sono indipendenti poiché non è presente nessuna relazione causale (freccia) che li lega, rispettivamente, all'altra malattia.

Nel caso di uno studio in cui le unità selezionate sono i soggetti non ospedalizzati non è presente nessuna associazione tra la colecistite e il diabete mellito. Questo perché i soggetti non sono ricoverati in ospedale, ossia  $C = 0$ , e ciò implica anche un condizionamento simultaneo, ovvero  $C1 = 0$  e  $C2 = 0$ . Le malattie, quindi, non potranno essere associate in alcun modo.

Tuttavia, il caso di studio analizzato riguarda i soggetti ospedalizzati, e il condizionamento su  $C = 1$ , a differenza del caso precedente, non implica un condizionamento simultaneo bensì è sufficiente che sia verificata soltanto una delle due condizioni  $C1 = 1$  o  $C2 = 1$ . Questo significa che avere una delle due malattie A o B è una condizione sufficiente per essere ricoverati in ospedale.

Berkson sostenne che i pazienti ricoverati in ospedale potevano non essere rappresentativi della popolazione generale.

Egli affermò, in particolare, che “I tassi di ospedalizzazione dipendono da varie circostanze, come la gravità dei sintomi, l'adattabilità delle malattie al trattamento o la reputazione di un particolare ospedale per il trattamento di particolari malattie. Inoltre, se un paziente soffre di più di una malattia, ogni malattia è di per sé aggravata nei suoi sintomi e l'effetto sarebbe quello di aumentare relativamente la rappresentazione di diagnosi multiple in ospedale. Pertanto, esiste una discrepanza tra l'ospedale e la popolazione generale” (Berkson J., 1946)

Esemplificando, gli individui che hanno sviluppato la colecistite e il diabete potrebbero essere ospedalizzati, come evidenziato in precedenza, per una delle due malattie o per entrambi. Tuttavia, gli individui affetti da colecistite o diabete possono essere ricoverati in ospedale a causa di una di queste malattie. Di conseguenza, si osserverà un tasso di ospedalizzazione maggiore per gli individui con entrambe le malattie, a sfavore di coloro che hanno sviluppato soltanto il diabete.

Deve essere evidenziata, infine, un'altra questione che caratterizza il paradosso di Berkson: essendo alcuni fattori di rischio ricorrenti in molteplici malattie, un paziente ricoverato in ospedale ha una probabilità maggiore di essere esposto al fattore di esposizione di interesse rispetto a un individuo della popolazione generale. Tale risultato sarà ottenuto indipendentemente dall'eventuale associazione tra il fattore di esposizione e la diagnosi di ricovero nella popolazione generale.

## 2.2 La fallacia indiretta: associazione exposure-disease

La comprensione della fallacia di Berkson è abbastanza intuitiva nel momento in cui si tratta la fallacia diretta. Tuttavia, la questione è più complicata nel momento in cui si esamina la fallacia indiretta.

Per l'appunto, quest'ultima in passato è stata oggetto di critiche poiché si dubitava della sua esistenza anche negli studi finalizzati a stimare l'effetto causale di un'esposizione sull'insorgenza di una malattia.

Si consideri il seguente esempio. Supponendo che l'esposizione sia un fattore di rischio come il fumo, i pazienti non verranno ricoverati in ospedale direttamente per tale fattore, bensì indirettamente per il trattamento di malattie che derivano da esso. In questo caso, quindi, i fumatori entrano nelle popolazioni ospedaliere in proporzioni superiori rispetto alla loro reale prevalenza nella popolazione generale a causa del legame tra la malattia e il fumo.

Il caso di studio illustrato di seguito chiarisce le cause che stanno alla base di tale fenomeno.

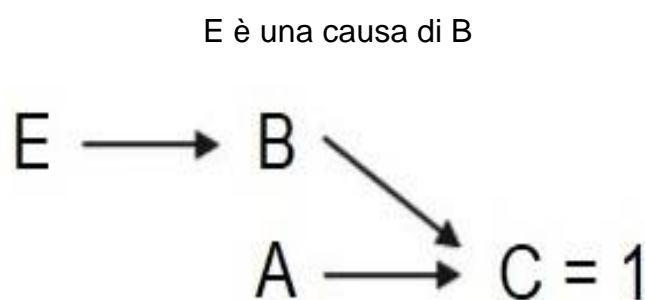
L'obiettivo è quello di analizzare l'associazione tra il fumo, considerato il fattore di rischio e indicato con la variabile E, e l'artrosi dell'anca, la malattia indicata con la variabile A.<sup>14</sup> Inoltre, il campione selezionato è composto dai pazienti che hanno sviluppato un'artrosi dell'anca e che sono stati ospedalizzati a causa di malattie correlate al fumo, in questo caso malattie cardiovascolari indicate con la variabile B che, tuttavia, non sono di interesse per lo studio.

---

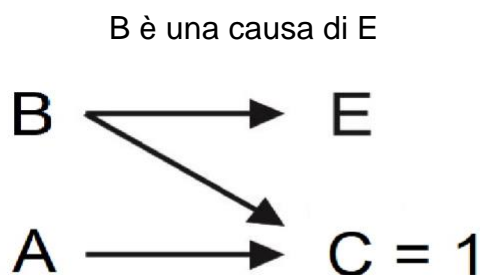
<sup>14</sup> L'espressione "exposure-disease" indica che lo studio è finalizzato a studiare l'associazione tra un fattore di esposizione e una malattia

Di conseguenza, risulta un'associazione tra l'artrosi dell'anca e il fumo, poiché quest'ultimo è associato alle malattie cardiovascolari e il condizionamento al ricovero ospedaliero, indicato ancora una volta con la variabile C, causa un'associazione tra le malattie cardiovascolari e l'artrosi dell'anca. In questo contesto è fondamentale comprendere con quali criteri sono associati il fumo e le malattie cardiovascolari.

In particolare, il fattore di esposizione E e le malattie B possono essere associate per tre ragioni, come descritto nell'articolo "*Commentary: Three worlds collide: Berkson's bias, selection bias and collider bias*" (Pearce N., Richiardi L.; 2014):

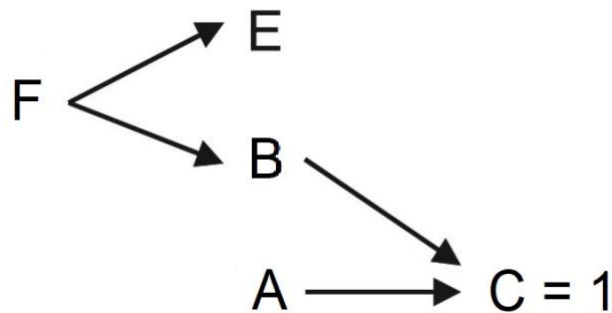


**Fig. 5.** Struttura della fallacia indiretta quando il fattore di esposizione causa la malattia



**Fig. 6.** Struttura della fallacia indiretta quando il fattore di esposizione è causato dalla malattia

E e B condividono una causa comune, indicata con la variabile F



**Fig. 7.** Struttura della fallacia indiretta quando il fattore di esposizione e la malattia condividono una causa in comune

Le figure sopra riportate rappresentano i meccanismi alternativi che stanno alla base della fallacia indiretta: a causa della presenza di una variabile di confondimento, ossia il condizionamento al ricovero ospedaliero, il fumo (E) e l'artrosi dell'anca (A) diventano spuriamente associate tramite le malattie cardiovascolari (B).

Inoltre, un importante contributo, per quanto riguarda le misure del grado di correlazione statistica utilizzabili quando siamo in presenza della fallacia indiretta, è stato fornito da Daniel Westreich<sup>15</sup> nel suo articolo *Berkson's bias, selection bias, and missing data*.

In particolare Westreich ha distinto vari casi: un primo caso in cui il fattore di esposizione E è l'unica causa del ricovero in ospedale C e nel quale tutti i "contrastati di rischio" (differenze di rischio, rapporti di rischio, rapporti di probabilità...) sono non distorti e conducono, quindi, a risultati attendibili; un secondo caso in cui la malattia A è l'unica causa del ricovero in ospedale C e nel

---

<sup>15</sup> È un professore associato di epidemiologia all'Università del Nord Carolina alla "Chapel Hill's Gillings School of Global Public Health".

quale, però, tutti i contrasti di rischio, ad eccezione dell'odds ratio, forniscono risultati non attendibili; infine, un terzo caso in cui sia il fattore di esposizione E sia la malattia A hanno un effetto causale sul ricovero in ospedale C e nel quale nessuna misura del grado di correlazione statistica risulta non distorta.

### **2.3 L'importanza della fase di progettazione**

La fase di progettazione di uno studio caso-controllo (anche, in generale, di un qualsiasi studio) assume un ruolo fondamentale. Tali studi sono particolarmente sensibili a causa della natura retrospettiva dei dati. Inoltre, se essi sono condotti in un ambiente ospedaliero, sono ancora più propensi a essere distorti poiché, spesso, le diagnosi che portano i pazienti a essere ospedalizzati sono legate al potenziale fattore di rischio o alla malattia di interesse.

Nel momento in cui i ricercatori decidono di condurre uno studio caso-controllo per analizzare il fenomeno di interesse, devono essere consapevoli delle fonti di potenziali distorsioni, come quella di Berkson, che potrebbero invalidare il risultato.

“Le distorsioni possono produrre associazioni spurie e mascherare le associazioni vere, portando a conclusioni di studio non valide. Il processo di riconoscimento delle distorsioni può essere difficile ed è stato descritto come un processo intuitivo piuttosto che come una scienza esatta. Questo perché le misure necessarie per prevenire le distorsioni sono spesso specifiche alle circostanze dello studio. Ad esempio, il meccanismo di selezione del soggetto appropriato per uno studio può essere inappropriato per un altro. I ricercatori devono condurre una valutazione del potenziale bias durante la fase di

progettazione di uno studio caso-controllo. Se vengono identificate le fonti di potenziali distorsioni, allora si possono intraprendere misure per controllarle o eliminarle. Se si aspetta che i dati siano stati raccolti, spesso si può fare ben poco per riparare il danno.” (Sutton-Tyrrell K., 1991)

La progettazione di uno studio risulta, quindi, particolarmente importante poiché le decisioni prese durante questa fase possono avere gravi conseguenze sull’esito finale e, soprattutto, perché dal momento in cui lo studio viene avviato non è più possibile apportare modifiche strutturali.

### **2.3.1 Soluzioni per evitare la fallacia di Berkson**

In passato molteplici studi caso-controllo sono stati influenzati dalla fallacia di Berkson, poiché sono stati condotti confrontando la prevalenza di un certo fattore di esposizione all’interno dei gruppi di casi e controlli. Tuttavia, il suggerimento fornito agli individui che conducono tali studi è quello di sfruttare un’altra misura di frequenza statistica, ossia l’incidenza.<sup>16</sup>

In questo caso la fallacia di Berkson si verifica raramente, considerando che l’utilizzo dei casi incidenti rende improbabile l’insorgenza quasi contemporanea di più di una malattia in un breve lasso di tempo. Vi è, però, un caso particolare che potrebbe rendere più probabile la comparsa della fallacia di Berkson, ossia quello in cui sono presenti molti individui che hanno sviluppato due nuove malattie diverse, all’incirca nello stesso lasso di tempo, e sono ricoverate in ospedale per la malattia che non è di interesse per lo studio. Tuttavia, quando i

---

<sup>16</sup> L’incidenza misura la proporzione di nuovi eventi, in questo caso la proporzione di nuovi casi ai quali è stata diagnosticata la malattia di interesse, in un certo lasso di tempo.

casi incidenti sono costituiti da individui che sono stati ospedalizzati a causa di un'unica motivazione, ossia a causa della sola malattia di interesse per lo studio, l'errore di Berkson non può verificarsi.

“Il bias di Berkson non si verifica negli studi basati sull'incidenza, quando i casi sono pazienti ospedalieri e i controlli sono membri della comunità perché il periodo di ospedalizzazione è breve e anche le malattie 'comuni' hanno tassi di incidenza relativamente bassi per brevi periodi di tempo. Pertanto, è improbabile, ad esempio, che si verifichino nuovi casi di meningioma diagnosticati tra le pazienti ricoverate in ospedale per un tumore al seno prevalente durante il periodo relativamente breve in cui le pazienti sono ricoverate per un tumore al seno (supponendo che non vi sia alcuna associazione tra le due malattie nella comunità).” (Flanders et al., 1989)

Infine, negli studi epidemiologici la selezione di un appropriato gruppo di controllo è una delle questioni più cruciali. In particolare, il consiglio è quello di utilizzare diagnosi di controllo con probabilità di ricovero in ospedale simili a quelle dei casi (si noti che è stato utilizzato il termine “simili” e non “uguali” poiché di solito non si conosce il valore esatto delle probabilità di ricovero delle malattie).

## **2.4 Are handsome men really jerks?**

Di seguito viene riportato un esempio, per fornire una prima spiegazione pratica del paradosso di Berkson, descritto da Jordan Ellenberg<sup>17</sup> nel suo libro “How not to be wrong: The power of mathematical thinking”. In particolare, l'autore ha cercato di fornire una spiegazione riguardante l'origine dello stereotipo secondo

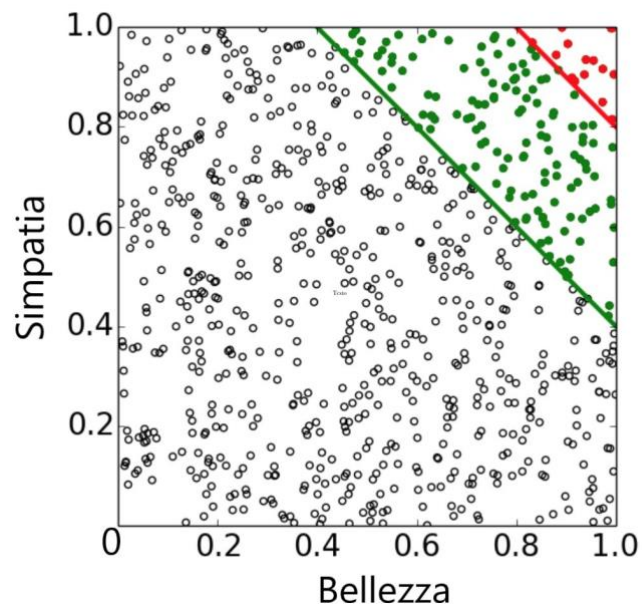
---

<sup>17</sup> È un matematico americano che svolge il ruolo di professore all'Università del Wisconsin-Madison.



il quale gli uomini più belli non sono simpatici oppure quelli più simpatici non sono belli.

Innanzitutto, ha assunto che la bellezza (che viene indicata in Fig. 8 come la variabile X sull'ascissa) e la simpatia (che viene indicata in Fig. 8 come la variabile Y sull'ordinata) fossero variabili indipendenti nella popolazione maschile e che gli uomini fossero distribuiti casualmente nel momento in cui si considerano tali variabili X e Y, come riportato in Fig. 8. Ogni punto nel seguente grafico rappresenta un uomo con una certa combinazione di bellezza e simpatia.



**Fig. 8** Grafico rappresentativo dell'esempio di Jordan Ellenberg.

Consideriamo una ragazza abbastanza bella e simpatica: con quali uomini uscirà? Come si può notare il grafico è suddiviso in tre porzioni: quella di colore rosso rappresenta gli uomini che sono sia molto belli sia molto simpatici, e questi individui raramente prenderanno in considerazione l'idea di uscire con tale ragazza; quella di colore nero rappresenta gli uomini che non hanno una combinazione sufficiente di bellezza e simpatia e che quindi verranno esclusi

poiché non hanno i requisiti per poter uscire con la ragazza in questione; di conseguenza gli uomini che effettivamente potranno uscire con tale ragazza sono rappresentati dalla porzione di grafico di colore verde, ovvero coloro che hanno una buona combinazione di simpatia e bellezza. Ciò significa anche che uomini poco belli ma molto simpatici potrebbero comunque uscire con la ragazza in questione (o viceversa), a patto che rientrino nella porzione verde del grafico. Come ben visibile, risulta una correlazione negativa (porzione verde) tra le due variabili X (bellezza) e Y (simpatia), nonostante queste siano indipendenti nella popolazione generale.

Questo esempio è una chiara dimostrazione del paradosso di Berkson: la correlazione negativa deriva da un pregiudizio di selezione, ovvero dal criterio di selezione che la ragazza adotta nel momento in cui definisce la porzione di uomini con i quali potrebbe uscire.

## **2.5 Caso di studio sulle condizioni cliniche**

Un'importante dimostrazione della fallacia diretta si è avuta nel 1977 quando vennero condotte varie indagini su campioni casuali di persone, di età pari o superiore a 25 anni, che vivevano nell'Ontario meridionale e nelle quali furono raccolti dati clinici e relativi all'utilizzo di servizi sanitari e di droghe.

In particolare, furono raccolte informazioni riguardanti la presenza o meno di problemi di salute dopo aver usufruito dei servizi sanitari e anche su eventi clinici non correlati ai servizi ricevuti.

In fase di elaborazione dei dati sono stati creati otto principali raggruppamenti di diagnosi, descritti nella seguente Tabella 1, tenendo conto del fatto che

l'intervistato fosse stato ricoverato in ospedale a una distanza massima di sei mesi dall'indagine:

<b>Condizioni cliniche</b>	<b>Numero dei pazienti con le condizioni</b>	<b>Numero dei pazienti ospedalizzati (%)</b>
Malattie relative al metabolismo, all'alimentazione e al sistema endocrino	149	22 (14,7)
Disturbi mentali, psicologici e di personalità	164	21 (12,8)
Malattie del sistema circolatorio	193	36 (18,7)
Malattie del sistema respiratorio	224	20 (8,9)
Malattie delle ossa e degli organi di movimento	201	23 (11,4)
Lesioni ed effetti avversi di sostanze chimiche	101	30 (29,7)
Disturbi artrici e reumatici	222	28 (12,6)
Affaticamento	140	28 (20,0)

**Tabella 1.** Rappresentazione dei pazienti a seconda delle condizioni cliniche

Dal punto di vista metodologico, gli autori dell'articolo "An empirical demonstration of Berkson's bias" hanno delineato il gruppo di controllo come individui non affetti dalla malattia di interesse.

Inoltre, questi hanno analizzato tutte le 28 possibili coppie delle otto condizioni cliniche e, successivamente, hanno tabulato i dati includendo sia tutti i soggetti sia solo coloro che erano stati ricoverati in ospedale.

Dunque, si ragiona in termini di fallacia diretta poiché si considerano due condizioni cliniche, che corrispondono alle malattie A e B (come indicato in Fig.3), la cui associazione varierà a causa del condizionamento al ricovero ospedaliero. Come metodo di misurazione del grado di correlazione statistica è stato utilizzato l'odds ratio (rapporto di probabilità), che rappresenta, in generale, l'odds<sup>18</sup> della malattia tra soggetti esposti diviso l'odds della malattia tra soggetti non esposti.

In particolare, data una generica tabella di contingenza 2x2, come quella riportata di seguito, in cui X e Y sono le due variabili oggetto di studio e, rispettivamente, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> le modalità rilevate per le due variabili, l'odds ratio è indicato con la seguente formula:

$$OR = \frac{a d}{b c}$$

X/Y	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>
X <sub>1</sub>	a	b
X <sub>2</sub>	c	d

**Tabella 2.** Tabella di contingenza generica 2x2

Per evidenziare la presenza del paradosso di Berkson, è stata considerata una qualsiasi delle 28 coppie, composta dalle malattie del sistema respiratorio,

---

<sup>18</sup> Con il termine "odds" si intende il rapporto fra il numero di volte in cui l'evento si verifica e il numero di volte in cui l'evento non si verifica.

indicate con A, e le lesioni ed effetti avversi di sostanze chimiche, indicate con B, e ne è stata studiata l'associazione.

Il campione comprendeva 2784 soggetti dei quali 257 (9,2%) avevano dichiarato di essere stati ricoverati in ospedale nei sei mesi precedenti al colloquio, come riportato nelle Tabelle 3 e 4:

		Lesioni ed effetti avversi di sostanze chimiche		
		Si	No	
Malattie respiratorie	Si	8	216	224
	No	93	2467	2560
		101	2683	2784

**Tabella 3.** Tabella rappresentativa dei soggetti, appartenenti alla popolazione generale, considerando la coppia di condizioni cliniche A "malattie respiratorie" e B "lesioni ed effetti avversi di sostanze chimiche"

		Lesioni ed effetti avversi di sostanze chimiche		
		Si	No	
Malattie respiratorie	Si	3	17	20
	No	27	210	237
		30	227	257

**Tabella 4.** Tabella rappresentativa dei soggetti, appartenenti alla specifica popolazione ospedaliera, considerando la coppia di condizioni cliniche A "malattie respiratorie" e B "lesioni ed effetti avversi di sostanze chimiche"

Per quanto riguarda l'odds ratio, nel primo caso, è pari a 0,98, e ciò indica che non vi è alcuna associazione tra A e B nella popolazione generale. Nel secondo caso, invece, è pari a 1,37, e possiamo osservare che si è verificato un aumento del 39% nel momento in cui si considera la popolazione ospedaliera.

Inoltre, gli autori hanno calcolato gli odds ratio per tutte le 28 coppie di condizioni cliniche e hanno concluso che differiscono in modo sostanziale tra quelli calcolati sulla popolazione generale e ospedaliera. In particolare “le differenze sono sia positive che negative e variano da +3.00 a – 2.09”.

Berkson sosteneva che la distorsione derivasse dai diversi tassi di ospedalizzazione con cui i pazienti vengono ricoverati: gli autori, avendo i dati a disposizione per ogni coppia di condizioni cliniche, sono riusciti a calcolare tali tassi<sup>19</sup>.

Riprendendo in esame la coppia di condizioni cliniche A “malattie respiratorie” e B “lesioni ed effetti avversi di sostanze chimiche”, otteniamo la seguente Tabella 5 dei tassi di ospedalizzazione:

		Lesioni ed effetti avversi di sostanze chimiche	
		Si	No
Malattie respiratorie	Si	37,5%	7,9%
	No	29%	8,5%

**Tabella 5.** Tassi di ospedalizzazione calcolati per la coppia di condizioni cliniche A e B

A sostegno della teoria di Berkson, si conclude: “Come ci si poteva aspettare, il tasso di ospedalizzazione per i soggetti senza una delle due condizioni è in generale più basso (cella d: 8,5%) e più alto per i soggetti con entrambe le malattie (cella a: 37,5%).” (Delmore T., Roberts R. S., Sackett D. L., Spitzer O. W., 1978).

<sup>19</sup> Ottenuti come il rapporto tra il numero dei pazienti ospedalizzati e il numero di quelli appartenenti alla popolazione generale. Ad esempio, 37,5% è stato ottenuto dal rapporto tra 3, appartenente alla cella a della Tabella 5, e 8, appartenente alla cella a della Tabella 4.

## **2.6 Caso di studio sugli incidenti stradali**

Il caso di studio, di seguito riportato, è in grado di fornire un esempio pratico della situazione riguardante la Fig.5, ossia della struttura della fallacia indiretta quando il fattore di esposizione causa la malattia.

Tale studio è stato condotto per verificare la relazione tra l'indossare un casco e una misura di gravità, in particolare utilizzeremo il ricovero in terapia intensiva (ICU).

In particolare, riferendosi allo schema illustrato in Fig. 5, indossare il casco è stato considerato come fattore di esposizione E, la variabile A rappresenta le condizioni tali da richiedere terapia intensiva, la variabile C riguarda l'ospedalizzazione mentre come variabile B si consideri, ad esempio, la commozione cerebrale.

Il campione dello studio comprendeva individui di età pari o superiore a 19 anni che avevano ricevuto cure mediche di emergenza in Ontario, Canada, a seguito di un incidente in fuoristrada tra il 1° aprile 2002 e il 31 marzo 2014.

Il campione degli individui ospedalizzati che avevano ricevuto cure di emergenza era pari a 2597: il 36% indossava un casco al momento della lesione mentre il restante 64% non indossava un casco.

A un primo impatto, i risultati sembravano sorprendenti: risultò un'associazione positiva tra l'utilizzo del casco e la gravità delle lesioni, ossia indossare un casco era associato a una gravità delle lesioni significativamente maggiore, compresa la probabilità di una commozione cerebrale.

In totale, per quanto riguarda coloro che erano stati ospedalizzati, si erano registrati 74 individui con il casco e 91 individui senza casco che erano stati

ricoverati in terapia intensiva, mentre 871 individui con il casco e 1561 senza casco che non erano stati ricoverati in terapia intensiva, come riportato in Tabella 6.

		Casco	
		Si	No
ICU	Si	74	91
	No	871	1561

**Tabella 6.** *Rappresentazione degli individui appartenenti al campione.*

Per quantificare tale associazione positiva è stato calcolato il rischio relativo (RR), ossia il rapporto tra l'incidenza nel gruppo degli esposti e l'incidenza nel gruppo dei non esposti.

Data una generica tabella di contingenza 2x2, come quella riportata di seguito, in cui X e Y sono le due variabili oggetto di studio e, rispettivamente, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> e Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> le modalità rilevate per le due variabili, il rischio relativo è indicato con la seguente formula:

$$RR = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

X/Y	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>
X <sub>1</sub>	a	b
X <sub>2</sub>	c	d

**Tabella 7.** *Tabella di contingenza generica 2x2*



Riferendosi alla Tabella 6, abbiamo:

$$RR = 74 (871+1561) / 871 (74+91) = 1,25$$

I risultati corrispondevano, quindi, a un aumento di circa il 25% della probabilità di essere ricoverati in terapia intensiva associate all'uso di un casco.

Questo risultava paradossale poiché, come è noto, la letteratura sulla salute pubblica ha ampiamente dimostrato che l'utilizzo di un casco durante la guida di una motocicletta fornisce una protezione significativa dalle lesioni: rispetto agli individui che non utilizzano il casco, tale protezione corrisponde a una riduzione del 69% della gravità delle lesioni.

Tuttavia, i risultati erano distorti poiché il campione comprendeva tutti gli individui che avevano ricevuto cure mediche di emergenza dopo un incidente, ma solamente una porzione di quelli che non hanno ricevuto cure mediche di emergenza grazie all'utilizzo del casco: ad esempio non erano compresi coloro che si sono rialzati e hanno abbandonato il luogo dell'incidente da soli. Inoltre, non considerava gli individui che erano deceduti poiché non protetti dal casco.

In questo esempio chiaramente la variabile E, indossare il casco, influenza la variabile A, ossia le condizioni tali da richiedere la terapia intensiva.; dunque la fallacia consiste nel modificare la relazione tra E e A.

Dunque, nel momento in cui si tratta il paradosso di Berkson, è necessario tenere presente sia dell'esistenza della fallacia diretta sia di quella indiretta. Il primo caso riguarda un concetto più semplice e intuitivo ma, comunque, non di minore rilevanza rispetto al secondo, che risulta più complesso poiché può essere originato da vari meccanismi alternativi.

Inoltre, è importante evidenziare l'importanza della fase di progettazione, specialmente quando si conducono studi caso-controllo i quali, spesso, sono soggetti a distorsioni e rischiano di portare a conclusioni non valide. Le fonti di potenziali distorsioni possono essere controllate o eliminate solamente in questa fase degli studi ed è per tale motivo che viene definito uno step "cruciale".

Una soluzione possibile per evitare che il paradosso di Berkson si verifichi frequentemente consiste nell'utilizzare casi incidenti piuttosto che prevalenti. Inoltre, un ruolo fondamentale è assunto dalla selezione di un appropriato gruppo di controllo, dal quale dipende, in gran parte, l'esito dello studio.

In letteratura vi sono molti casi di studio che trattano il paradosso di Berkson e che ne sottolineano l'importanza. Nei paragrafi precedenti ne sono stati riportati solamente alcuni. In particolare, si è esordito con il semplice e intuitivo esempio di Jordan Ellenberg "Are handsome men really jerks?", per poi proseguire con il caso di studio sulle condizioni cliniche, che fornisce una spiegazione pratica della fallacia diretta, e concludere con il caso di studio sugli incidenti stradali, riguardante la fallacia indiretta.

# CAPITOLO 3

## CONFRONTO TRA PARADOSSI: BERKSON & SIMPSON

### 3.1 Il paradosso di Simpson

Il paradosso di Simpson, come quello di Berkson, è un risultato contro-intuitivo in termini probabilistici e statistici.

Fu scoperto da George Udny Yule (1871-1951), famoso statistico britannico, nel 1903 e descritto dettagliatamente da Edward Hugh Simpson (1922-2019), anch'egli statistico britannico, nel 1951.

Esso assume una certa rilevanza in molteplici ambiti, in particolare in ambito medico poiché spesso è una possibile fonte di distorsione capace di alterare i risultati degli studi.

Il paradosso di Simpson si manifesta quando la relazione tra due variabili A e B nell'intera popolazione è molto diversa dalla relazione tra le stesse variabili nelle sottopopolazioni definite da una terza variabile C, tanto che le conclusioni sono opposte.

Ragionando in termini probabilistici, come descrisse Colin R. Blyth<sup>20</sup> nell'articolo *On Simpson's Paradox and the Sure-Thing Principle* (1972), il paradosso risiede nel fatto che è possibile avere:

$$P(A|B) < P(A|B')$$

e contemporaneamente anche:

$$P(A|B \cap C) \geq P(A|B' \cap C) \quad \text{e} \quad P(A|B \cap C') \geq P(A|B' \cap C')$$

---

<sup>20</sup> È stato un importante statistico canadese (1922-2019).

Un esempio è riportato di seguito.

Nel 1973, presso la sede dell'Università della California di Berkeley, fu effettuato uno studio riguardante la discriminazione di genere nell'ammissione ai corsi universitari.

Il campione era costituito in totale da 12763 individui, di cui 8442 di sesso maschile e 4321 di sesso femminile, che avevano fatto domanda di ammissione per i master post-laurea. Osservando la popolazione generale e confrontando il numero di studenti ammessi in base al sesso, risultò che furono ammessi 3738 (44%) individui di sesso maschile e 1494 (35%) di sesso femminile, come mostrato in Tabella 8:

	<b>Ammessi</b>	<b>Rifiutati</b>
<b>Uomini</b>	3738	4704
<b>Donne</b>	1494	2827

**Tabella 8.** Tabella riguardante gli individui ammessi e rifiutati ai corsi in base al sesso.

Dunque, la differenza, da un punto di vista statistico, fra i tassi di ammissione tra uomini e donne risultò evidente e si arrivò a pensare che l'università ammettesse gli individui in base al sesso, preferendo nettamente quelli di sesso maschile.

In seguito, per accertarsi della relazione tra la variabile A, il sesso, e la variabile B, l'ammissione ai corsi, furono condotti ulteriori studi analizzando in base a una terza variabile C, ovvero i singoli dipartimenti distinti in base alla specializzazione.

Tuttavia, i risultati che emersero non confermarono l'ipotesi e addirittura furono in contraddizione con quanto trovato precedentemente: non solo non sembrò esserci nessuna discriminazione nei confronti delle donne, ma risultò che, in media, gli uomini fossero in posizione di svantaggio, come mostrato in Tabella 9:

Dipartimento	Uomini		Donne	
	Numero di domande	% di individui ammessi	Numero di domande	% di individui ammessi
<b>A</b>	825	62%	108	82%
<b>B</b>	560	63%	25	68%
<b>C</b>	325	37%	593	34%
<b>D</b>	417	33%	375	35%
<b>E</b>	191	28%	393	24%
<b>F</b>	373	6%	341	7%

**Tabella 9.** Tabella riguardante gli individui ammessi e rifiutati ai corsi in base al sesso, analizzando per i singoli dipartimenti.

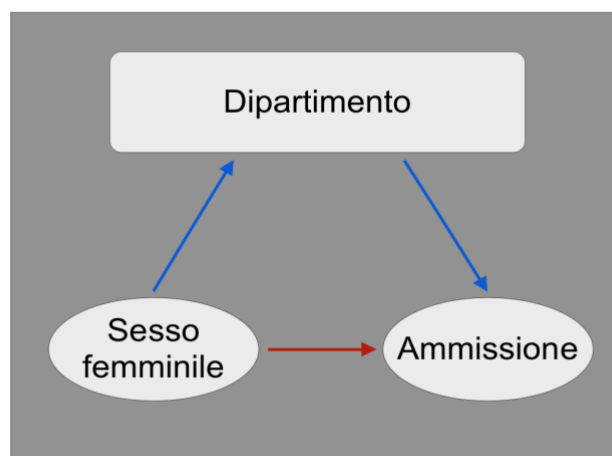
I tassi di ammissione elevati nei dipartimenti A e B mostrarono che era più facile essere accettati in tali dipartimenti piuttosto che nei restanti quattro. Il paradosso di Simpson derivò dal fatto che la maggioranza delle donne, per esattezza 1702 (93% del totale delle donne), aveva presentato domanda nei dipartimenti D,C,E,F, ovvero quelli in cui era più difficile essere accettati.

Dunque, lo studio non distorto risulta essere quello che studiò la relazione tra le variabili A e B (sesso e ammissione) includendo una terza variabile significativa C, ovvero i singoli dipartimenti.

### 3.2 Il confronto fra i due paradossi

Adesso è chiaro come l'elemento in comune tra il paradosso di Berkson e quello di Simpson sia il condizionamento a una certa variabile C. Tuttavia, questi due paradossi vengono scatenati da due fenomeni contrapposti.

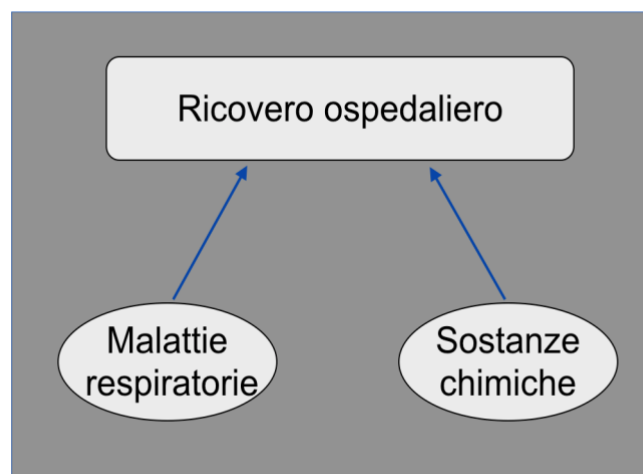
Considerando anche l'esempio citato nel paragrafo precedente, notiamo che la relazione tra le due variabili di interesse A e B si inverte quando ci si condiziona ad una terza variabile rilevante C. Dunque, l'analisi che ignora la variabile C, ovvero quella che considera l'effetto "diretto" tra il sesso femminile A e l'ammissione B (freccia rossa), è sbagliata, mentre quella che include la variabile C, e considera quindi l'effetto "indiretto" dato dai dipartimenti (frecce blu), è corretta. Lo scenario è mostrato in Fig. 9:



**Fig. 9.** Diagramma rappresentativo dello scenario del paradosso di Simpson riguardante il caso di studio dell'università di Berkeley.

Di conseguenza possiamo affermare che il paradosso di Simpson emerge a causa del mancato condizionamento ad una variabile rilevante e questa mancanza ha ripercussioni sul meccanismo causa-effetto tra le variabili che stanno alla base del processo.

Per quanto riguarda, invece, il paradosso di Berkson, è valido il ragionamento opposto: è l'analisi condizionata alla variabile C a produrre risultati fuorvianti. Considerando anche il caso di studio sulle condizioni cliniche citato nel paragrafo 2.5, possiamo affermare che il paradosso emerge a causa del condizionamento a una variabile C (nell'esempio il ricovero ospedaliero) solitamente non rilevante ai fini dello studio poiché non riguarda il meccanismo causa-effetto tra le due variabili di interesse A e B (nell'esempio le "malattie del sistema respiratorio" e le "lesioni ed effetti avversi di sostanze chimiche") bensì la modalità di osservazione, ovvero il modo in cui il campione viene raccolto. Lo scenario è mostrato in Fig. 10:



**Fig. 10.** Diagramma rappresentativo dello scenario del paradosso di Berkson riguardante il caso di studio sulle condizioni cliniche.

Ne consegue che da una situazione di indipendenza tra le due variabili nella popolazione generale si passa a una situazione di dipendenza tra le stesse all'interno della popolazione ospedaliera. I risultati di eventuali studi condotti all'interno di quest'ultima non sono, quindi, generalizzabili.

Inoltre, nella maggior parte dei casi il paradosso di Simpson si riconosce con maggiore facilità poiché, conducendo delle analisi, a livello aggregato e disaggregato (considerando le variabili C rilevanti), si giunge a conclusioni opposte e, di conseguenza, occorre soltanto comprendere quale delle due analisi sia corretta. Tuttavia, nonostante i medici e gli statistici sappiano quali siano le variabili C potenzialmente rilevanti, va sottolineato che esistono casi in cui le analisi condizionate non sono fattibili, ad esempio quelle su variabili C non osservate sulle quali si possono soltanto fare delle ipotesi (anche se in molti ambiti la scienza fornisce una buona conoscenza del fenomeno per cui l'esistenza di una variabile C ignota che inverte il segno è poco verosimile).

Il paradosso di Berkson, invece, si identifica con maggiore difficoltà poiché non c'è nessun "indizio" in grado di segnalare che si sta effettuando un'analisi distorta. Tuttavia, nel paragrafo 3.2.1 sono state proposte delle accortezze da adottare a priori per evitare di incorrere nel paradosso di Berkson.

Inoltre, attualmente si dispone di una vastità di materiale in letteratura che permette di raccogliere informazioni, potersi confrontare e verificare se, effettivamente, è possibile essere caduti vittime della fallacia di Berkson. In particolare, un consiglio per verificare se si sta conducendo un'analisi statistica non distorta è quello di confrontarsi con altri studi simili, ovvero condotti sulle



stesse variabili di interesse, ma su popolazioni definite in modo diverso. Dunque, un'eventuale distorsione dello studio dovuta al paradosso di Berkson deve essere verificata nel particolare, ovvero caso per caso. Ad esempio, in ambito medico, ricordiamo ancora una volta l'elevato rischio di effettuare un'analisi distorta nel momento in cui ci si condiziona al ricovero ospedaliero.

Infine, un'altra indicazione, ove possibile, è quella di controllare o stimare i tassi di ospedalizzazione dei pazienti, come effettuato dagli autori nel caso di studio sulle condizioni cliniche (Tabella 5), verificando se questi entrano nelle popolazioni ospedaliere in proporzioni superiori rispetto alla loro reale prevalenza nella popolazione generale.

## CONCLUSIONI

L'elaborato appena concluso fornisce un'ampia dimostrazione della rilevanza che il paradosso di Berkson assume in molteplici studi, in particolare in quelli caso-controllo ospedalieri, come sottolineato nell'articolo *An empirical demonstration of Berkson's bias*: "Riteniamo quindi che il pregiudizio di Berkson sia un fenomeno importante che non può essere trascurato dagli investigatori che intraprendono ricerche epidemiologiche o cliniche per mostrare relazioni eziologiche di causa-effetto nelle popolazioni ospedaliere".

Con tale elaborato si vogliono mettere in guardia tutti quegli individui coinvolti nelle analisi statistiche, principalmente all'interno di ambienti ospedalieri, che potrebbero incorrere in tale paradosso. Quest'ultimo, infatti, può avere considerevoli conseguenze sui risultati finali, come si può notare dai casi di studio riportati nel secondo capitolo e, in particolare, osservando le differenze significative tra le misure del grado di correlazione statistica. Per l'appunto, l'attenzione si è incentrata anche sul ruolo cruciale che la fase di progettazione esercita all'interno degli studi.

È stato necessario descrivere come tale paradosso si manifesti nella realtà e, in particolare, evidenziare i differenti meccanismi che stanno alla base della fallacia diretta e di quella indiretta, poiché è di fondamentale importanza conoscere il fenomeno in tutte le possibili casistiche.

Inoltre, nonostante nelle analisi statistiche esistano moltissime fonti di distorsione, si è ritenuto importante inserire in questo elaborato il paradosso di Simpson poiché, essendo ampiamente conosciuto, ha permesso di sottolineare, tramite un confronto, il ruolo altrettanto rilevante che il paradosso di Berkson riveste e potrà rivestire negli studi moderni e futuri.

## BIBLIOGRAFIA

Ahlbom A., Feychting M., Schwartzbaum J., *Berkson's Bias reviewed*, in "European Journal of Epidemiology", Vol.18, pp. 1109-1112, 2003.

Atterbury C., Conn H., Snyder N., *The berkson bias in action*, in "The Yale Journal of Biology and Medicine", Vol. 52, pp. 141-147, 1979.

Bensal D., Modan B., Novikov I., Sadetzki S., *The limitations of using hospital controls in cancer etiology – one more example for Berkson's bias*, in "European Journal of Epidemiology", 18: 1127–1131, 2003.

Berkson J., *Limitations of the Application of Fourfold Table Analysis to Hospital Data*, in "International Biometric Society", Vol. 2, No. 3, pp. 47-53, giugno 1946.

Berkson's paradox. Wikipedia

[https://en.wikipedia.org/wiki/Berkson%27s\\_paradox](https://en.wikipedia.org/wiki/Berkson%27s_paradox)

Consultato il 05/04/2020

Bickel J. P., Hammel A. E., O'Connell J. W., *Sex bias in graduate admissions: data from Berkeley*, in "American Association for the Advancement of Science", Vol. 187, No. 4175, pp. 398-404, 7 febbraio 1975.

Blyth C. R., *On Simpson's Paradox and the Sure-Thing Principle*, in "Journal of the American Statistical Association", Volume 67, No. 338, pp 364-366, giugno 1972.

Boring J.R., Boyle C.A., Flanders W.D., *Bias associated with differential hospitalization rates in incident case-control studies*, in "Journal of Clinical Epidemiology", 42: 395-401, 1989.

Delmore T., Roberts R. S., Sackett D. L., Spitzer O. W., *An empirical demonstration of Berkson's bias*, in "Journal of Chronic Diseases", Vol. 31, pp. 119-128, 1978.

Hernan M.A., Hernandez-Diaz S., Robins J.M., *A Structural Approach to Selection Bias*, in "Lippincott Williams & Wilkins", Vol. 15, No. 5, settembre 2004.

Hernan M.A., Hernandez-Díaz S., Morabia A., Snoep J.D., Vandenbroucke J.P., *Commentary: A structural approach to Berkson's fallacy and a guide to a history of opinions about it*, in "International Journal of Epidemiology", pp. 515-521, 28 febbraio 2014.

Kraus A. S., *The Use of Hospital Data in Studying the Association Between a Characteristic and a Disease*, in "Public health reports", Vol. 69(13): 1211-1214, dicembre 1954.

Paradosso definizione. Enciclopedia Treccani

<http://treccani.it/enciclopedia/paradosso>

Consultato il 02/04/2020

Pearce N., Richiardi L., *Commentary: Three worlds collide: Berkson's bias, selection bias and collider bias*, in "International Journal of Epidemiology", pp. 521-524, 28 febbraio 2014.

Redelmeier D.A., Woodfine J.D. *Berkson's paradox in medical care*, in "Journal of Internal Medicine", 278; 424 – 426, 2015.

Rushdi M.A., Rushdi R.A., *Common Fallacies of Probability in Medical Context: A Simple Mathematical Exposition*, in "Journal of Advances in Medicine and Medical Research", 26(1): 1-21, 11 aprile 2018.

Simpson's paradox. Wikipedia

[https://en.wikipedia.org/wiki/Simpson%27s\\_paradox](https://en.wikipedia.org/wiki/Simpson%27s_paradox)

Consultato il 07/09/2020

Sutton-Tyrrell K., *Assessing Bias in Case-Control Studies: Proper Selection of Cases and Controls*, in "American Stroke Association", 22(7): 938-942, 1 luglio 1991.

Vineis P., *History of bias*, in "Sozial und Präventivmedizin", Vol.47, pp. 156-161, 2002.

Westreich D., *Berkson's bias, selection bias, and missing data*, in "National Institutes of Health", 2012.