

Μεθοδολογία της Έρευνας

Παντελής Μπάγκος

Καθηγητής

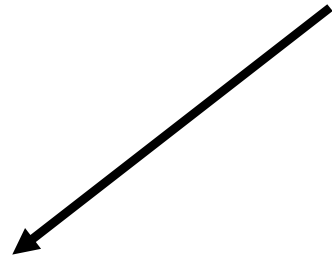
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, 2020

Επιδημιολογία

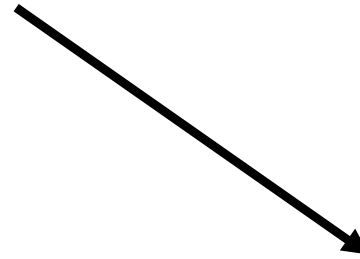
Ορισμός: Η μελέτη των ασθενειών και των καθοριστικών παραγόντων τους στον πληθυσμό.

- Η επιδημιολογία βάζει τους ανθρώπους σε ομάδες
- Κανένα άτομο δεν είναι ποτέ ακριβώς το ίδιο
- Αλλά όλοι έχουμε ορισμένα χαρακτηριστικά που μας ομαδοποιούν με άλλα άτομα (άνδρες/γυναίκες, ηλικία κ.λπ.)
- Η επιδημιολογία προσδιορίζει αυτές τις ομάδες και προσπαθεί να καθορίσει αν αυτός ο διαχωρισμός σε ομάδες μας λέει κάτι περισσότερο από ό,τι θα μπορούσαμε να μάθουμε παρατηρώντας απλά κάθε άτομο ξεχωριστά

Επιδημιολογία



Περιγραφική
Επιδημιολογία



Αναλυτική
Επιδημιολογία

Περιγραφική Επιδημιολογία

Περιγράφει τις περιπτώσεις από μια ασθένεια

- Πότε εμφανίζονται;
- Τι ηλικίες είναι;
- Υπάρχει κάποιο κοινό χαρακτηριστικό που να καθορίζει την ομάδα;
- Η περιγραφική επιδημιολογία αποκαλύπτει ενδιαφέροντα μοτίβα που δεν θα είχαμε παρατηρήσει εάν δεν είχαμε συλλέξει τα κρούσματα και δεν τα είχαμε ταξινομήσει με δομημένο τρόπο
- Και τότε το ερώτημα "γιατί" αναδύεται αμέσως.

Αναλυτική Επιδημιολογία

Αναζητά μια συγκεκριμένη αιτιολογία

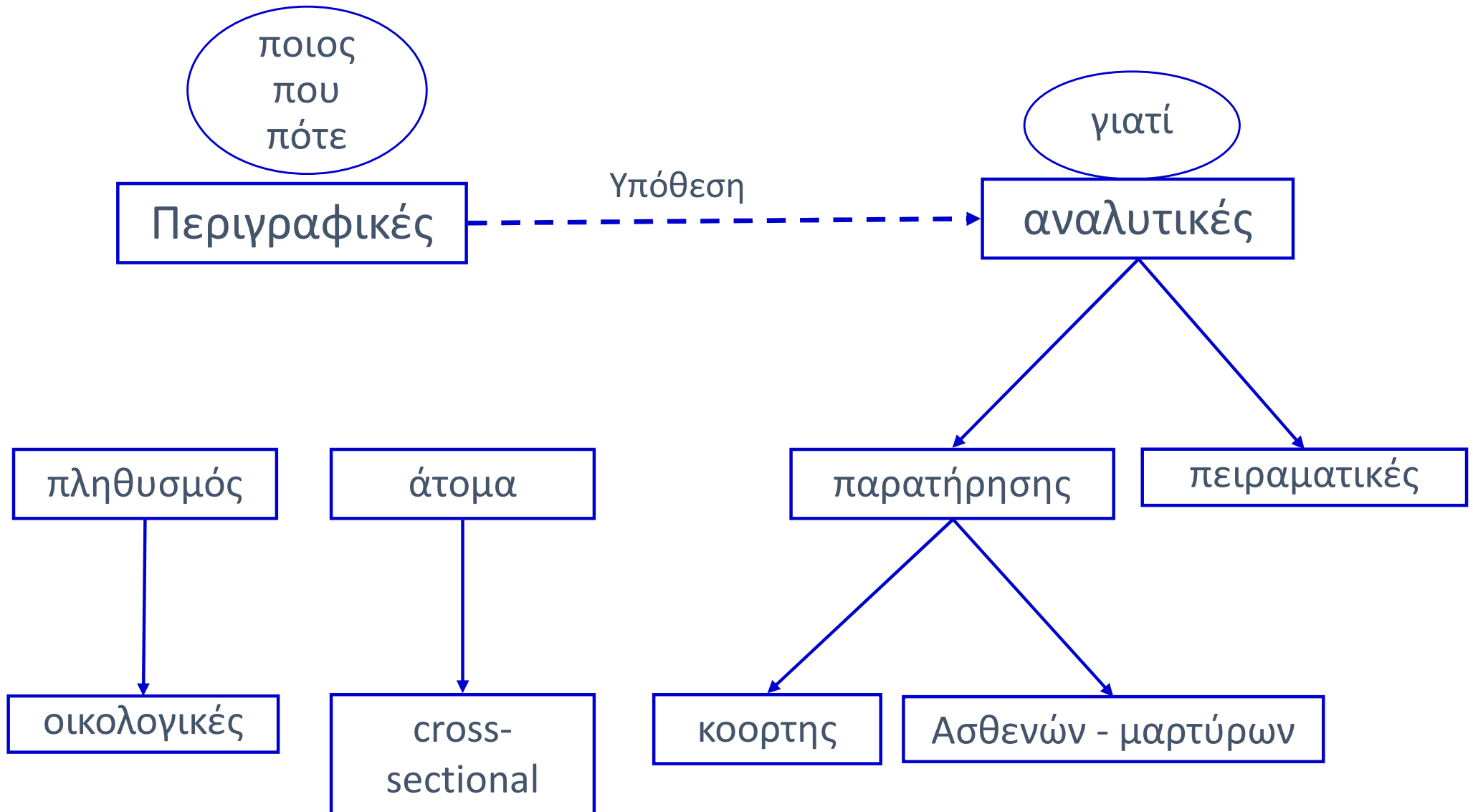
- Προσπαθούμε συστηματικά να συγκρίνουμε την ομάδα κρουσμάτων της νόσου με μια άλλη ομάδα υγιών ανθρώπων
- Ελέγχουμε τις ενδείξεις που προσφέρει η περιγραφική μελέτη
- Παραδείγματα:
 1. Μήπως οι περιπτώσεις γαστρεντερίτιδας έφαγαν κάτι που δεν έφαγαν οι υπόλοιποι;
 2. Τα παιδιά που προσβλήθηκαν από ιλαρά πήγαιναν σε διαφορετικό σχολείο σε σύγκριση με εκείνα που δεν προσβλήθηκαν από ιλαρά;

Πρόληψη

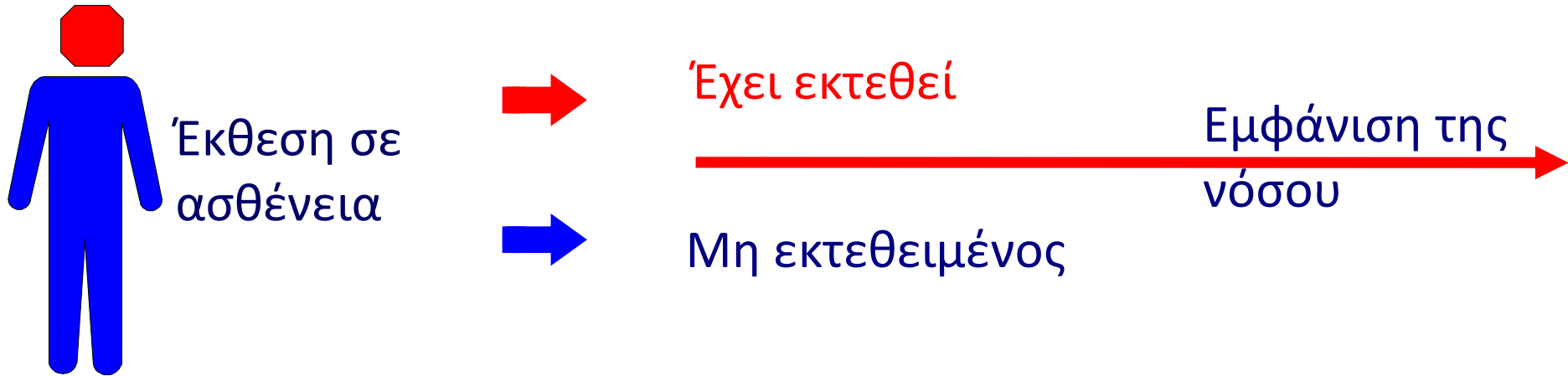
Το τελικό βήμα είναι να μετατρέψουμε τις γνώσεις μας για τις ασθένειες σε πρόληψη.

- Μπορούμε να επηρεάσουμε τη συμπεριφορά των ανθρώπων ώστε να μειώσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης μιας συγκεκριμένης ασθένειας;
- Υπάρχει κάποια προφυλακτική θεραπεία;
- Θα μπορούσαμε να αναπτύξουμε ένα εμβόλιο;
- Είχαν οι παρεμβάσεις πρόληψης την επίδραση στο πρότυπο της νόσου που ελπίζαμε;

Επιδημιολογικές μελέτες



Πείραμα



Αντιδεοντολογικό να γίνονται πειράματα σε
ανθρώπους
αν η έκθεση είναι επιβλαβής

Αν η έκθεση δεν είναι επιβλαβής

Θεραπεία

Προληπτικό μέτρο (εμβολιασμός)

Randomised
Controlled
Trial

τυχαιοποιημένη
δοκιμή

Blinded
Doses
Time period
Risk - effect
No bias

Τυφλή
Δόσεις
Χρονική περίοδος
Κίνδυνος -
αποτέλεσμα
Καμία μεροληψία

Αν RCT δεν είναι εφικτή

Έχουμε παρατηρήσεις από πειράματα
σχεδιασμένα από τη Φύση

Μελέτες κοόρτης (Cohort studies)

Μελέτες ασθενών - μαρτύρων (Case-Control studies)

Αβεβαιότητα στην Επιδημιολογία

Η Επιδημιολογία δεν είναι μια απόλυτη επιστήμη...

...η αβεβαιότητα είναι πάντα παρούσα

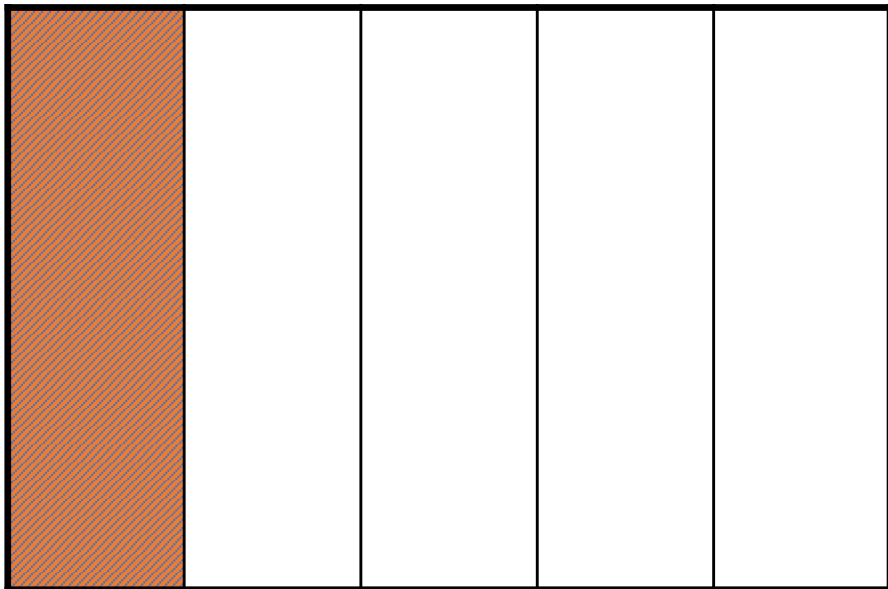
Η αβεβαιότητα μπορεί να εκφραστεί είτε:

- Ποιοτικά με όρους όπως "πιθανή", "δυνατή", "ενδεχόμενη"
- Ποσοτικά με τη χρήση πιθανοτήτων (P)
 - Πλεονέκτημα: σαφής ερμηνεία, ακρίβεια
 - Μειονέκτημα: μπορεί να αναγκάσει κάποιον να είναι πιο ακριβής από ό,τι δικαιολογείται!

Πιθανότητα και ενδεχόμενα

- Πιθανότητα (P) = ένα μέτρο της πιθανοφάνειας ότι ένα τυχαίο γεγονός θα συμβεί (μαθηματικά, μια συνάρτηση που αντιστοιχίζει σε τυχαία γεγονότα αριθμούς μεταξύ 0 και 1)
- Odds (λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων) = ο λόγος της πιθανότητας εμφάνισης ενός γεγονότος προς την πιθανότητα να μην συμβεί το γεγονός ή $P / (1 - P)$

Παράδειγμα: 1 στους 5 ασθενείς έχει γρίπη...



- $P = 1/5 = 0.20$ or 20% είναι η πιθανότητα του να έχει κάποιος γρίπη
- $Odds = (P) / (1-P)$
 $Odds = 0.2 / 0.8$ or 0.25
ή “ένα περιστατικό γρίπης στα 4 άτομα χωρίς γρίπη”

Risk, Odds and 2x2 tables

	Case	Non-case	
Exposed	a	b	<i>a+b</i>
Non Exposed	c	d	<i>c+d</i>
	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	

Risk of being a case in exposed = **a / a+b**

Risk of being a case in non exposed = **c / c+d**

Odds of being a case in exposed = **a / b**

Odds of being a case in non exposed = **c / d**

Σχέση μεταξύ πιθανότητας(probability) και odds

Probability και odds είναι σχεδόν ίσα όσο μικρότερη είναι η απόλυτη τιμή της P (risk)

Probability	Odds
0.80	4.0
0.67	2.0
0.60	1.5
0.50	1.0
0.40	0.67
0.33	0.50
0.25	0.33
0.20	0.25
0.10	0.11
0.05	0.053
0.01	0.0101

- $Odds = P / (1 - P)$

Παράδειγμα: if **P = 0.67**

$$Odds = 0.67 / (1 - 0.67)$$

$$**Odds = 0.67 / 0.33 = 2.0**$$

Μετρώντας την εμφάνιση της νόσου

Τα Odds ενός σπάνιου γεγονότος ισούνται με
τον κίνδυνο του σπάνιου γεγονότος

Το σύνολο των περιστατικών Ηπατίτιδας Α κατά τη
διάρκεια μιας έξαρσης

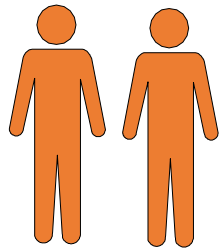
	Cases	Non-cases	Total
Hepatitis A	30	49,970	50,000

$$\text{Odds of disease} = \frac{30 / 50,000}{49,970 / 50,000} = 0.0006004$$

$$\text{Risk of disease} = 30 / 50,000 = 0.0006000$$

Μετρώντας την εμφάνιση της νόσου

Περιστατικά



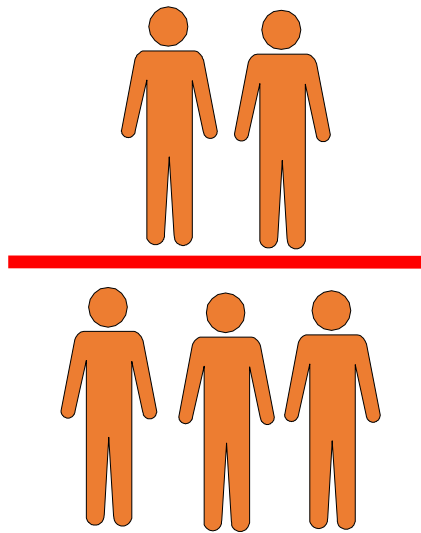
Αριθμός περιστατικών
“έχουμε 2 περιστατικά με καρκίνο”

Από μόνη της, αυτή η πληροφορία είναι πολύ λίγο
κατατοπιστική!!

Ποιος είναι ο παρονομαστής????

Σε ποια χρονική περίοδο συνέβησαν???

Μετρώντας την εμφάνιση της νόσου



Proportion - Αναλογία

Ratio - Λόγος

Rate - Ρυθμός

Τι, ποιος είναι ο παρονομαστής???

Σε ποια χρονική περίοδο συνέβησαν???

Αναλογία

- Η διαίρεση 2 αριθμών
- Ο αριθμητής **ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ** στον παρανομαστή
- Γενικά, οι ποσότητες (οντότητες) είναι της ίδιας φύσης
- Γενικά, κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1
- Ποσοστό = αναλογία x 100

$$\frac{\text{άνδρες}}{\text{πληθυσμός}} = 400 / 1000 = 40\%$$

Λόγος (Ratio)

- Η διαίρεση 2 αριθμών
- Ο αριθμητής **ΔΕΝ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ** στον παρανομαστή
- Επιτρέπει τη σύγκριση ποσοτήτων που δεν είναι της ίδιας φύσης

$$\frac{\text{αρσενικά}}{\text{θηλυκά}} = 5 / 2 = 2.5 / 1$$

$$\frac{\text{κρεβάτια}}{\text{γιατροί}} = 850 / 10 = 85 / 1$$

Ρυθμός / Πηλίκο (Rate)

- Η διαίρεση 2 αριθμών
- Ο χρόνος συμπεριλαμβάνεται στον παρανομαστή
- Ταχύτητα εμφάνισης ενός περιστατικού στο χρόνο

$$\frac{\text{HBV+ in 2015}}{\text{Πληθυσμός το 2015}} = 2,000 / 15,000,000 * 1 =$$

$$= 0.00013 = 1.3 \text{ κάθε } 10,000 \text{ κατοίκους το χρόνο}$$

- Ο ρυθμός μπορεί να εκφραστεί σε δυνάμεις του 10:
100, 1000, 10 000, 100 000, κοκ.

Μετρώντας την εμφάνιση της νόσου

Αριθμός περιστατικών της νόσου

Πληθυσμός

- Αριθμός κρουσμάτων μιας νόσου σε ένα δεδομένο πληθυσμό σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή
- Ποσοστό του πληθυσμού που έπασχε από την ασθένεια σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή
- Πιθανότητα εμφάνισης της νόσου (τιμές μεταξύ 0 και 1)



Επιπολασμός

Επιπολασμός

Country	Year	Population	HIV positive	Prevalence in population	Per 1000 persons
Greece	2005	11,000,000	9,300	~ 0.001	1
Country	Year	Population of men who have sex with men (MSM)	MSM with HIV	Prevalence in MSM	Per 1000 MSM
Greece	2005	550,000	4,650	~ 0.01	10

Μετρώντας την εμφάνιση της νόσου

Αριθμός των **νέων** περιστατικών μιας ασθένειας σε μια χρονική περίοδο

Υγιής πληθυσμός (σε κίνδυνο) στην αρχή αυτής της χρονικής περιόδου

- Αριθμός νέων κρουσμάτων μιας νόσου σε δεδομένο πληθυσμό σε συγκεκριμένη χρονική περίοδο
- Ποσοστό του πληθυσμού που αποκτά ή αναπτύσσει μια ασθένεια σε μια χρονική περίοδο
- Πιθανότητα εμφάνισης ασθένειας (τιμές μεταξύ 0 και 1)



Επίπτωση

Μετρώντας την εμφάνιση της νόσου

Ρυθμός επίπτωσης

Ταχύτητα εμφάνισης μιας νόσου

(κυμαίνεται από 0 έως άπειρο... δεν είναι αναλογία!)

Αριθμός νέων περιστατικών μιας νόσου

Συνολικός ανθρωπο-χρόνος παρατήρησης

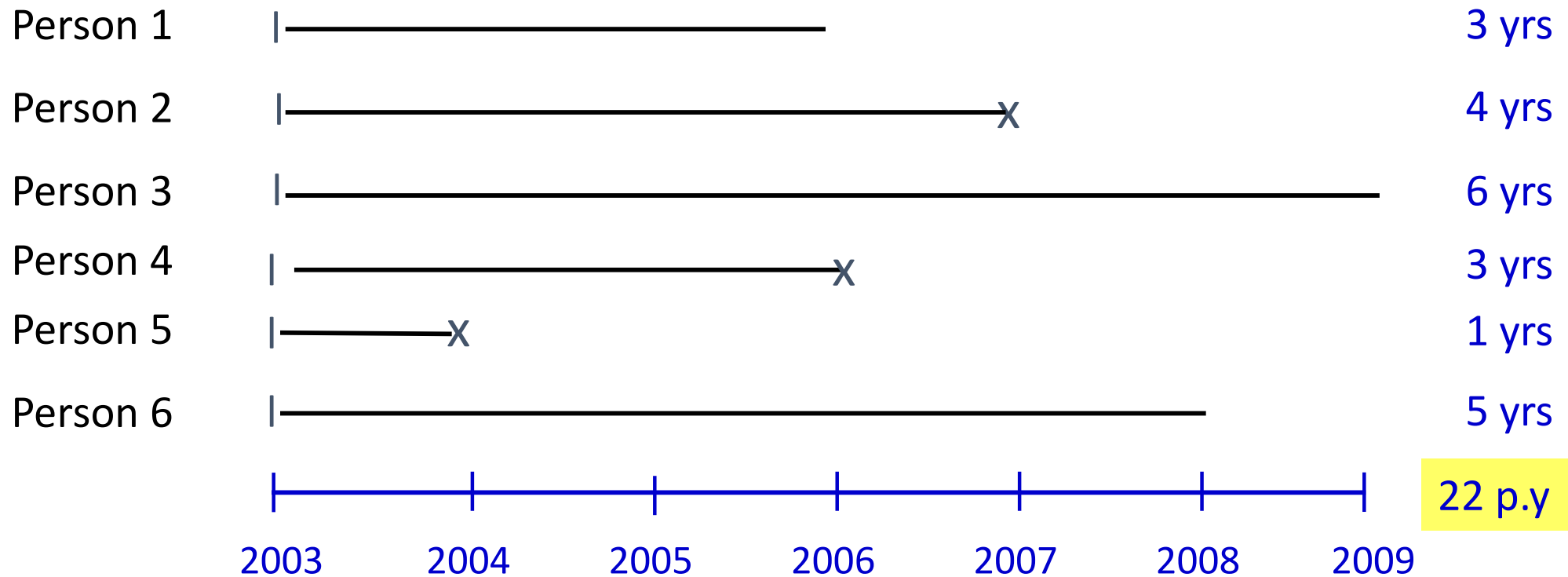
Παρανομαστής:

- είναι ένα μέτρο του χρόνου

- το άθροισμα του χρόνου επικινδυνότητας κάθε ατόμου

(το υποκείμενο δεν πάσχει από ασθένεια)

Αθροιστική επίπτωση και ρυθμός επίπτωσης



Αθροιστική επίπτωση = 3 περιστατικά / 6 άτομα = 50%

Ρυθμός επίπτωσης = 3 περιστατικά / 22 ανθρωπο-χρόνια = 0.14 = 14 περιστατικά / 100 ανθρωπο-χρόνια

Ρυθμός επίπτωσης

Subject	Period of follow-up	Years of follow-up	Outcome
1	1980–1984	5 years	Healthy
2	1981–1983	3 years	HIV+
3	1980–1984	5 years	Healthy
4	1980–1983	4 years	Lost
5	1980–1984	5 years	Healthy
6	1982	1 year	HIV+
7	1980–6/1982	2.5 years	HIV+
8	6/1983–1984	1.5 years	Drop-out
9	1980–1984	5 years	Healthy
Total		32 person-years	
Incidence rate		$3/32=0.094$ or 9.4 HIV infections per 100 individuals per year	

Μετρώντας την εμφάνιση της νόσου

Attack rate (δείκτης προσβολής)

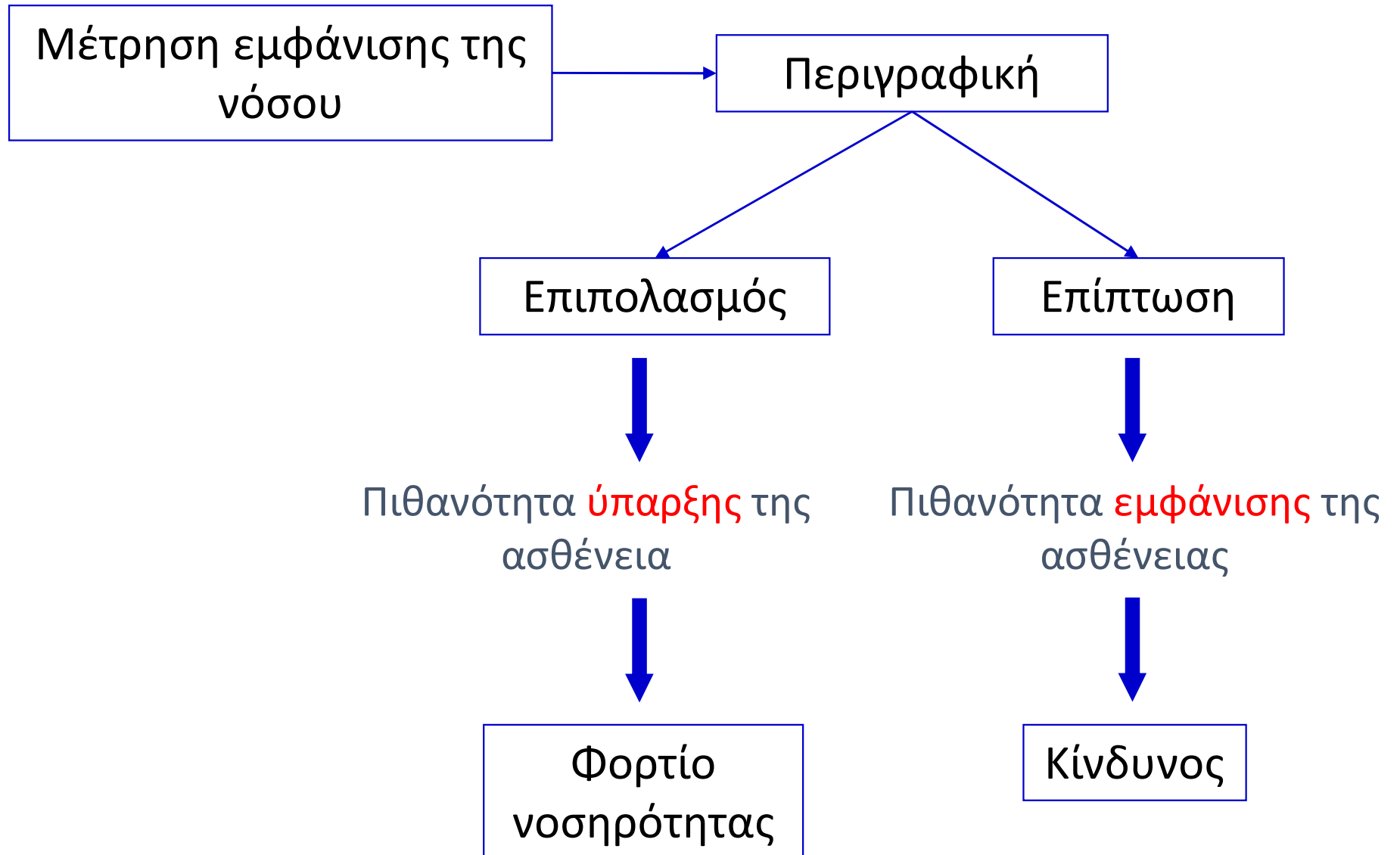
Αθροιστική επίπτωση κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας

- Εκφράζεται **κατά τη διάρκεια** της επιδημικής περιόδου, από το πρώτο μέχρι το τελευταίο κρούσμα
- Στην πραγματικότητα δεν είναι ρυθμός αλλά **αναλογία!**

Outbreak of gastroenteritis in a wedding ceremony

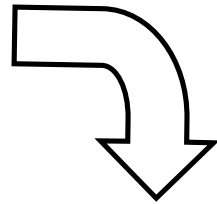
Number of cases	20
Population	200
Attack rate	10%

Ερμηνεία...

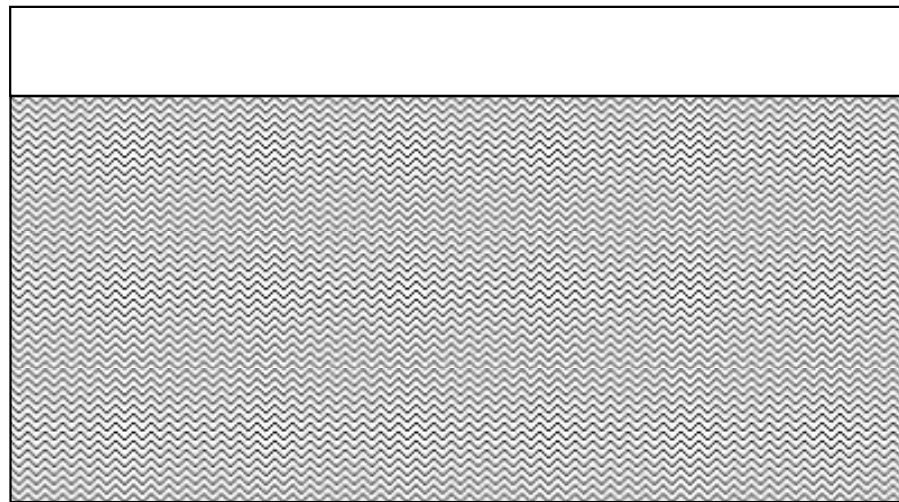
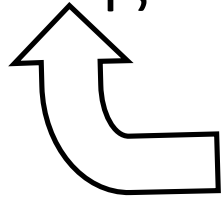


Το σκεπτικό της 'δεξαμενής' **Επιπολασμού**

Νέα περιστατικά
(**Επίπτωση**)



Ρυθμός
ανάρρωσης



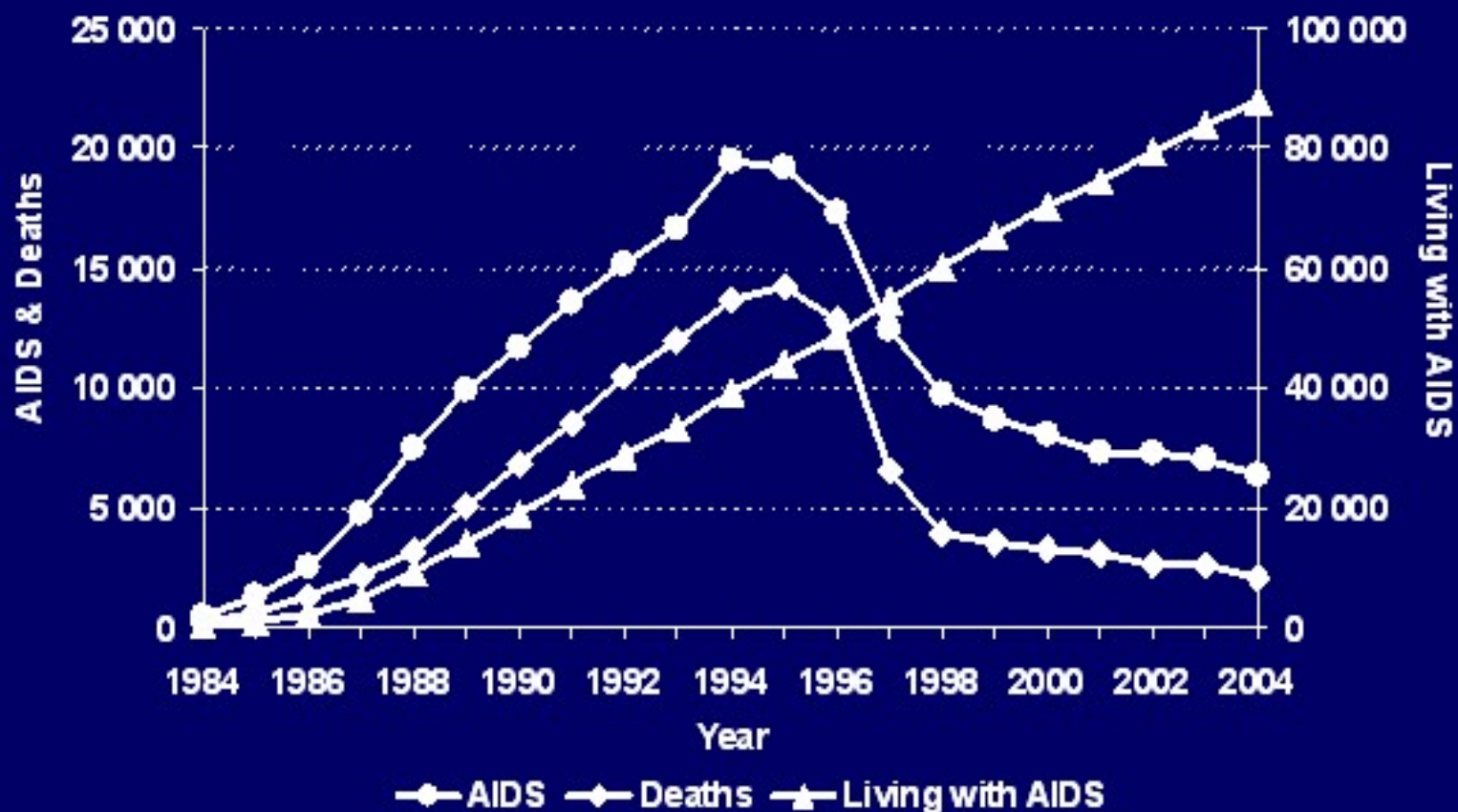
Θνησιμότητα

Σχέση μεταξύ **επιπολασμού** και **επίπτωσης**

- Ο επιπολασμός είναι μια συνάρτηση:
 - Της επίπτωσης της νόσου, και
 - Της μέσης διάρκειας της
 - η διάρκεια επηρεάζεται με τη σειρά της από τον ρυθμό ανάρρωσης και την θνησιμότητα
- **Επιπολασμός \approx Επίπτωση \times Διάρκεια**

Επίπτωση – Επιπολασμός

AIDS cases, deaths, and persons living with AIDS, by year, 1984-2004, western Europe*



Updates at 31 December 2004

Data adjusted for reporting delays

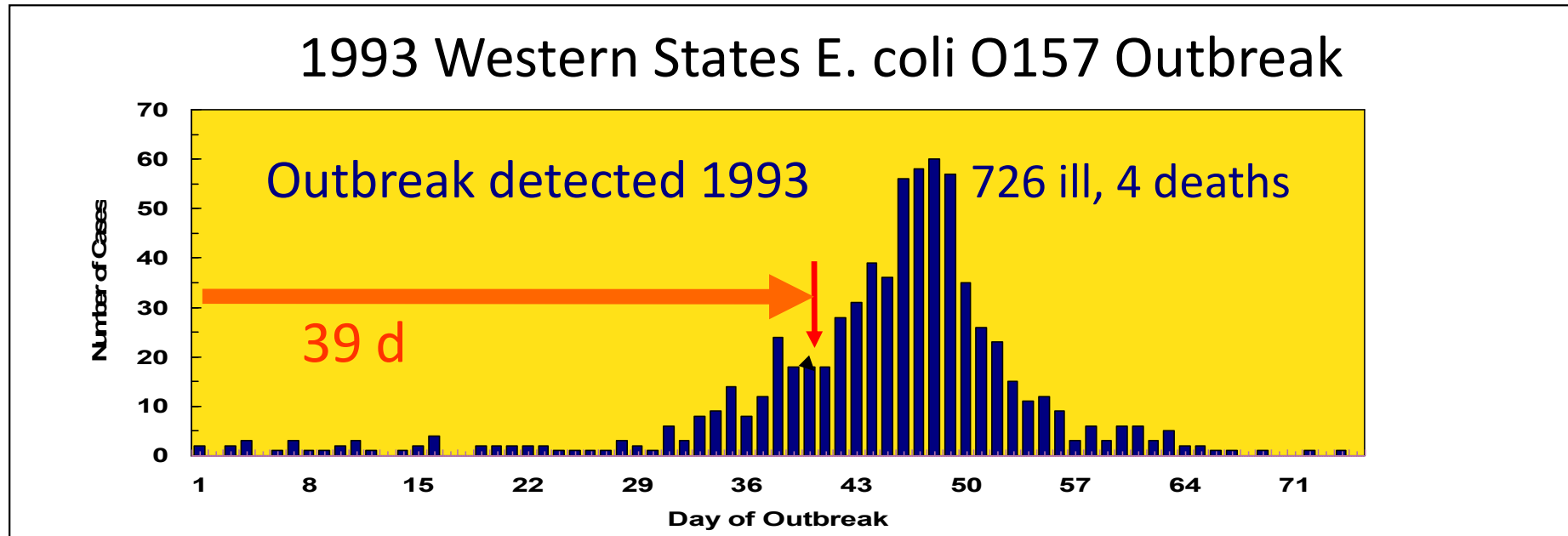
EuroHIV

Περιγραφική Επιδημιολογία

Περιγράφει τη νόσο στο:

- Χρόνο
- Τόπο
- Άνθρωπο

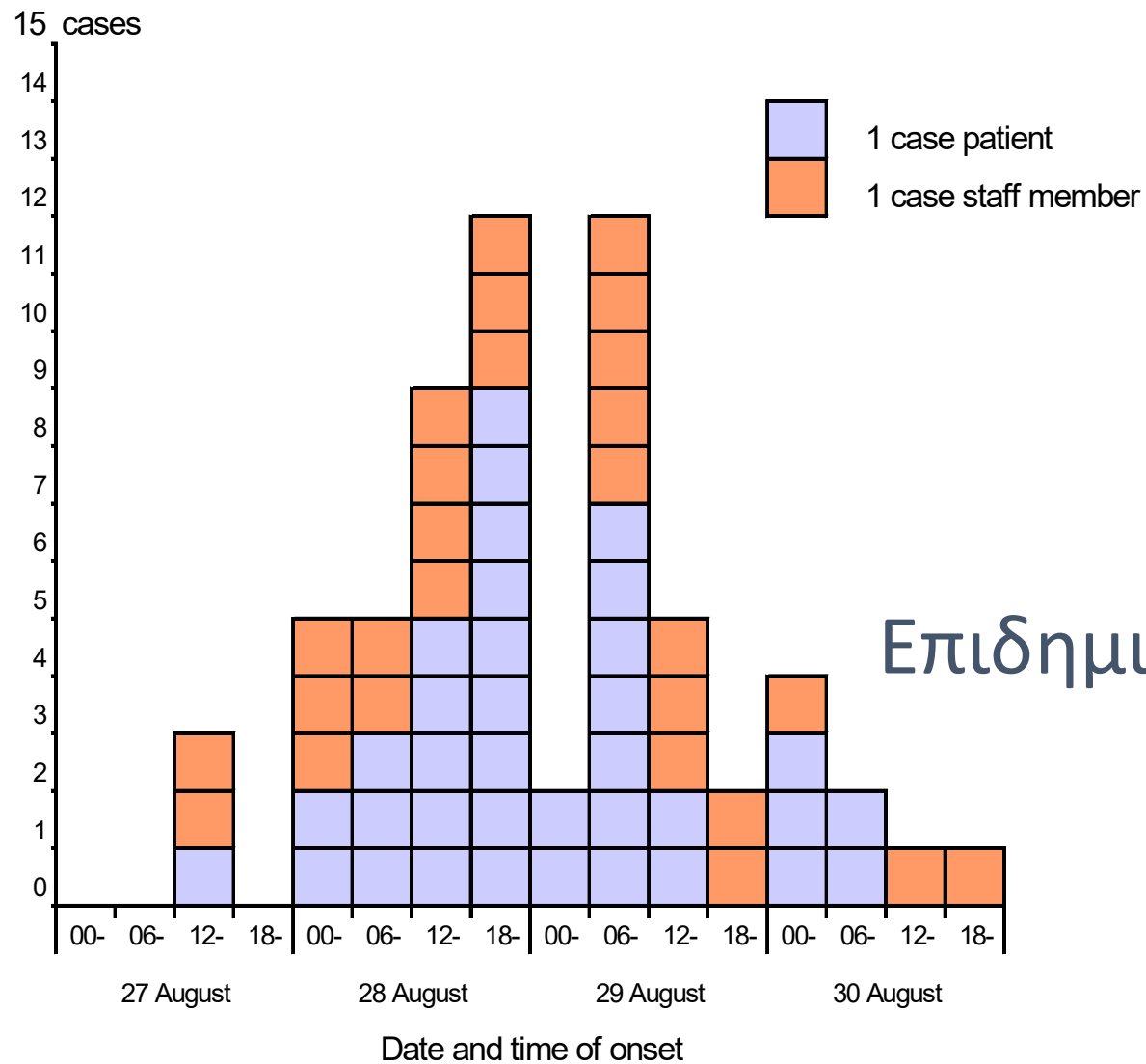
Με την πάροδο του χρόνου



Επιδημική καμπύλη!

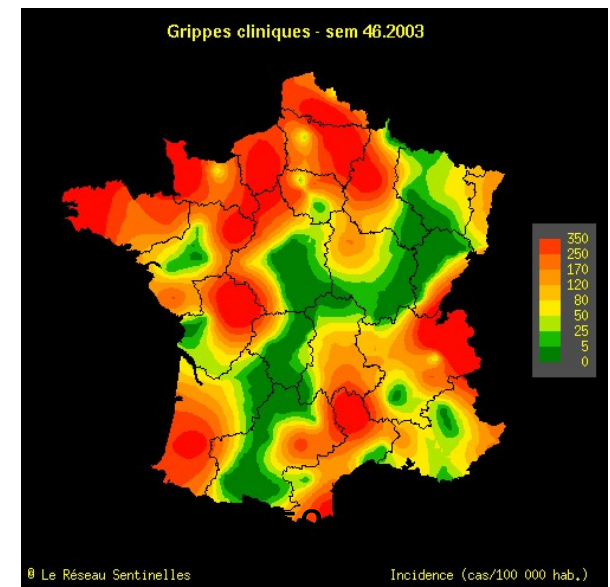
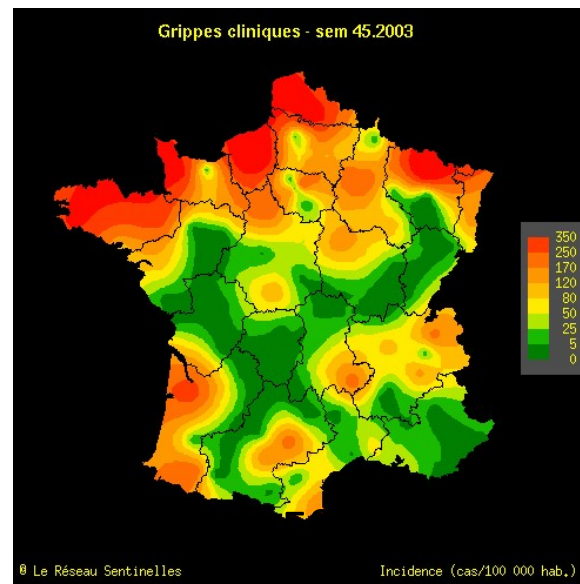
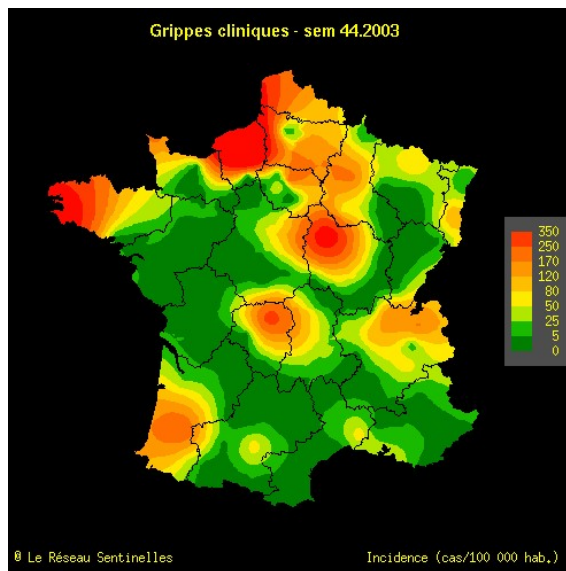
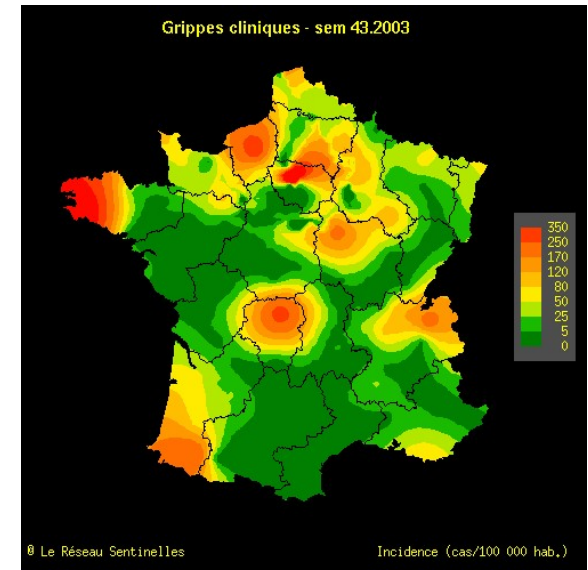
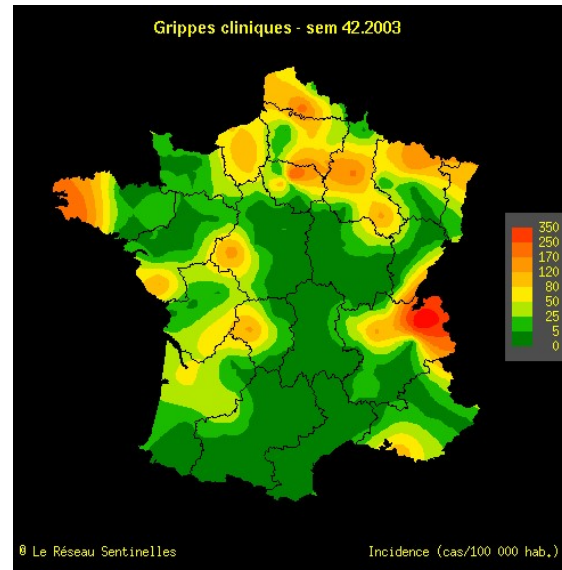
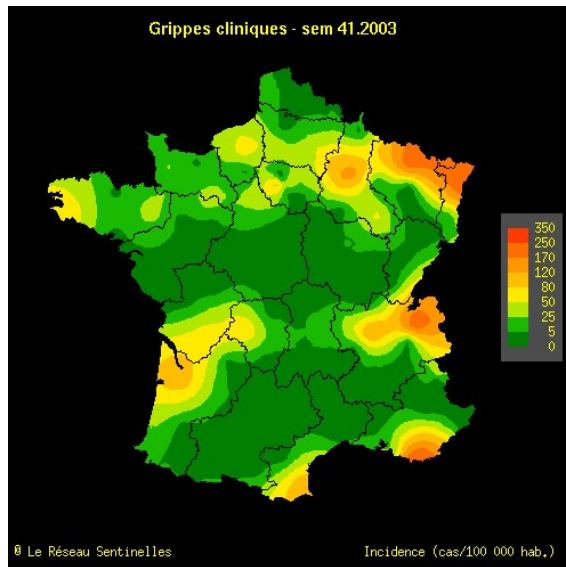
Με την πάροδο του χρόνου

Cases of salmonellosis (n=65) by date and time of onset of illness. Hospital A, Athens, August 2010



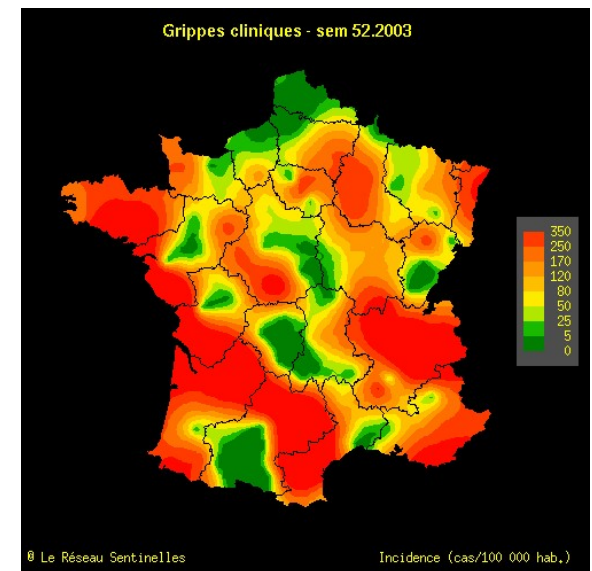
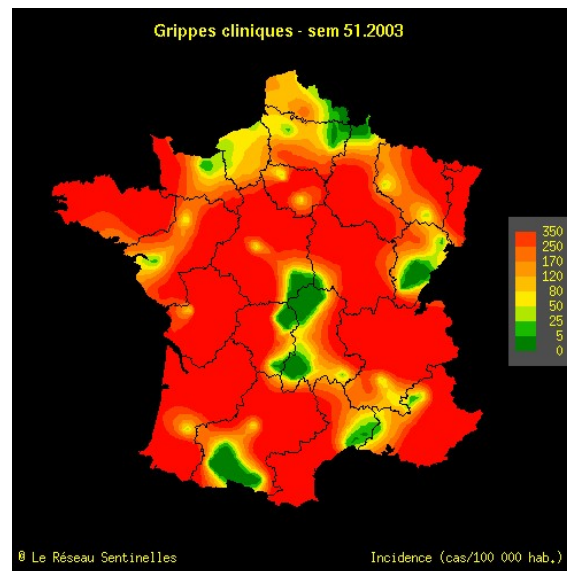
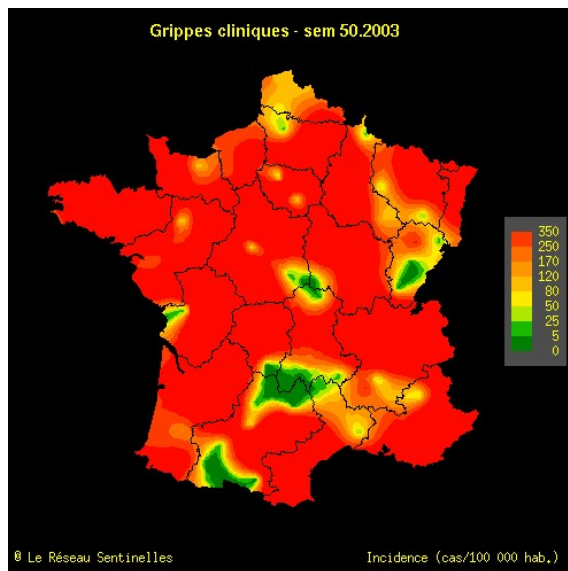
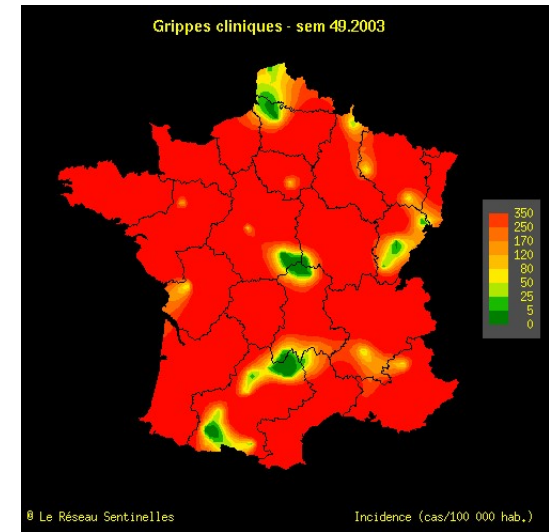
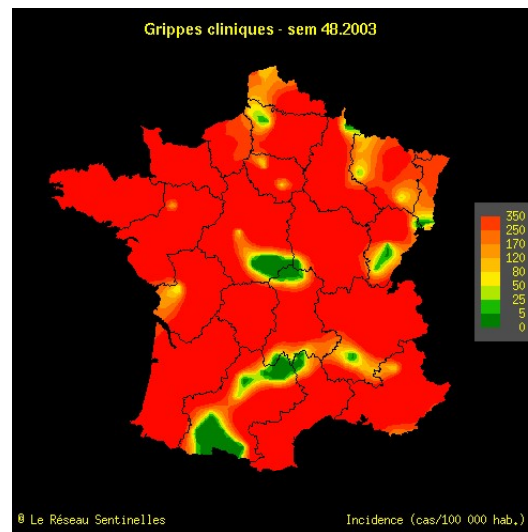
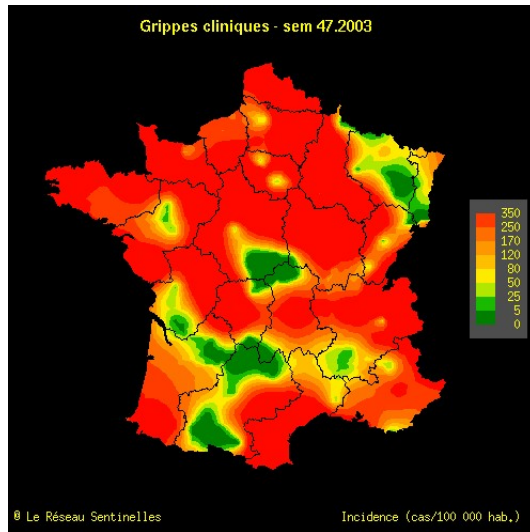
Επιδημική καμπύλη!

Στον χρόνο και στον τόπο



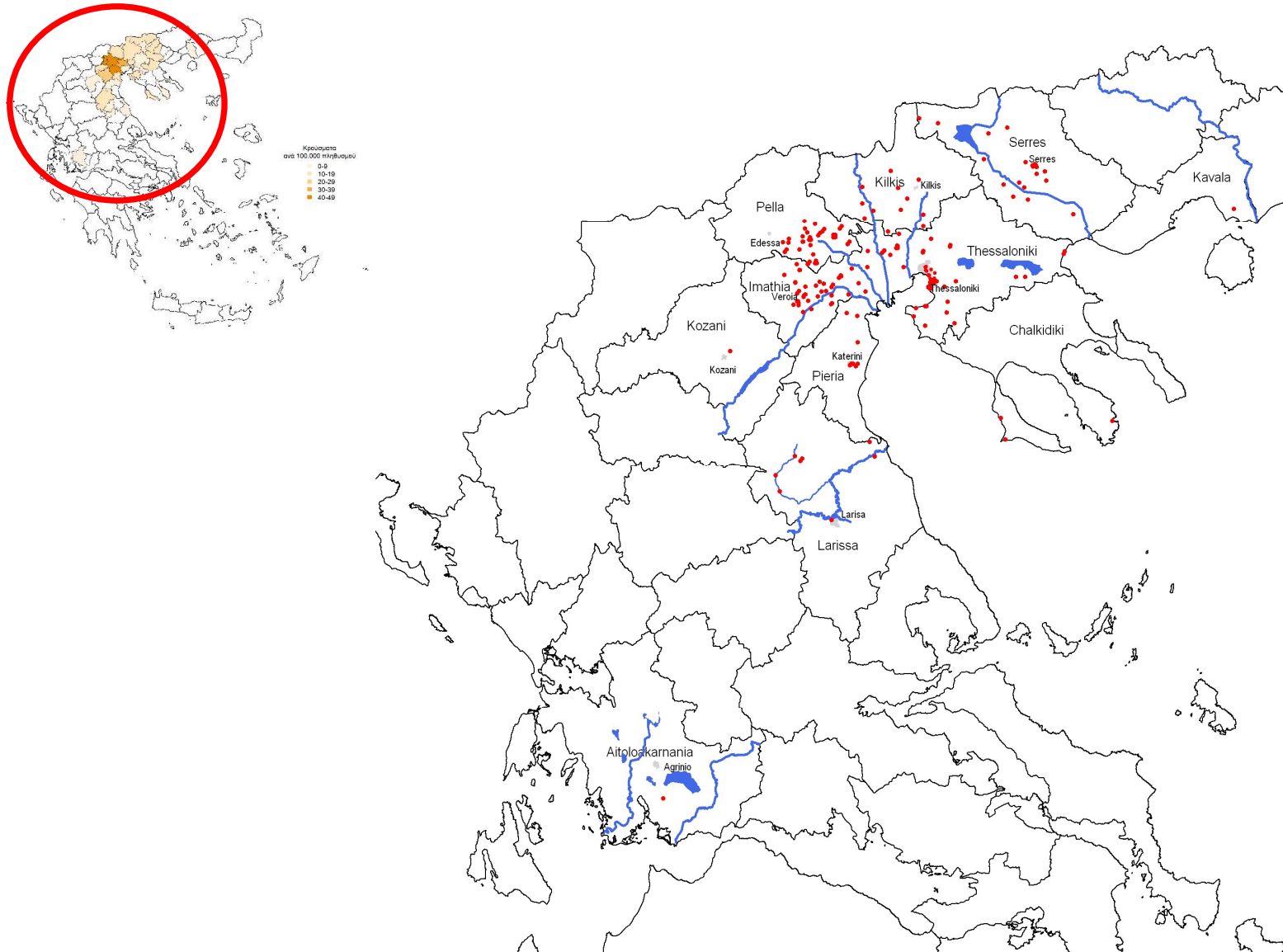
Sentinel surveillance of influenza in France

Στον χρόνο και στον τόπο



Sentinel surveillance of influenza in France

Στον χώρο-τόπο: Γεωγραφική κατανομή των περιστατικών του Δυτικού Νείλου στην Ελλάδα με συμπτώματα στο Κεντρικό Νευρικό σύστημα



Στον χώρο

HIV infections newly diagnosed: cases reported in 2005 per million population WHO European Region



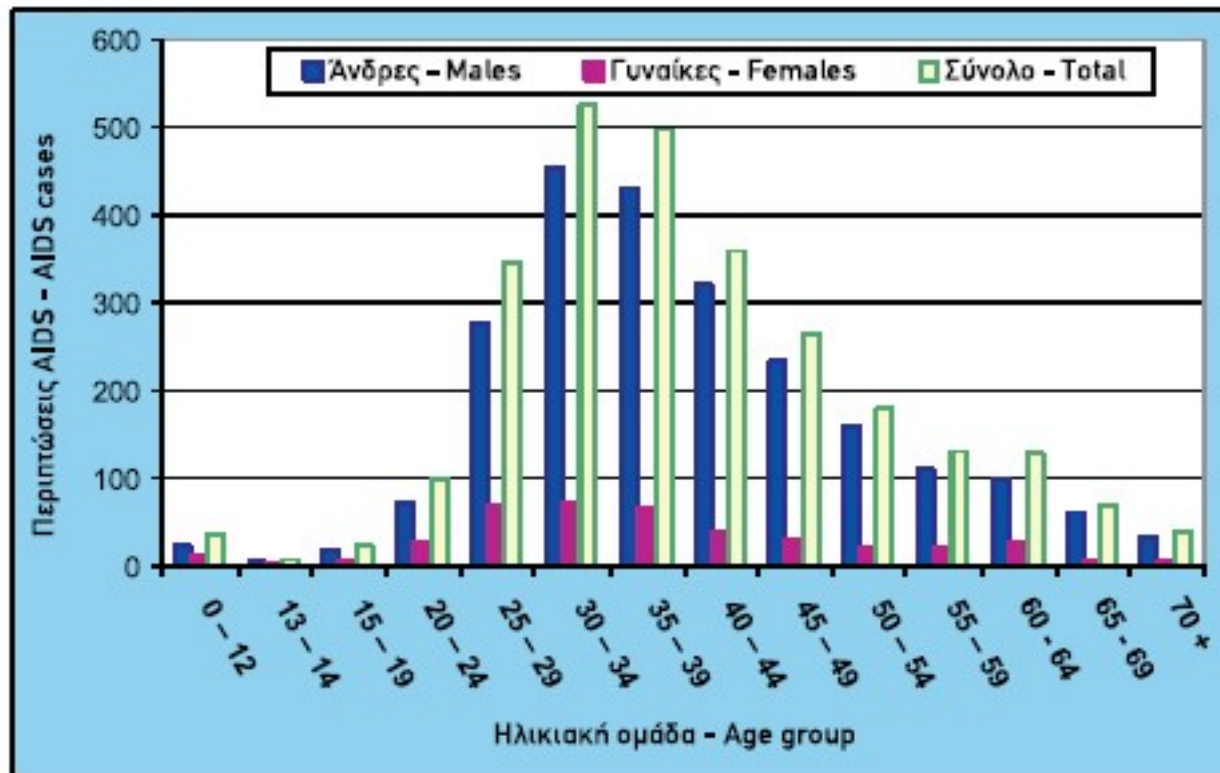
EuroHIV

Ανά άτομο

Σχήμα 15

Figure 15

Περιπτώσεις AIDS κατά ηλικιακή ομάδα κατά τη διάγνωση και κατά φύλο στην Ελλάδα μέχρι τις 31/10/2006
Cumulative AIDS cases by age group at diagnosis and gender reported in Greece by 31/10/2006

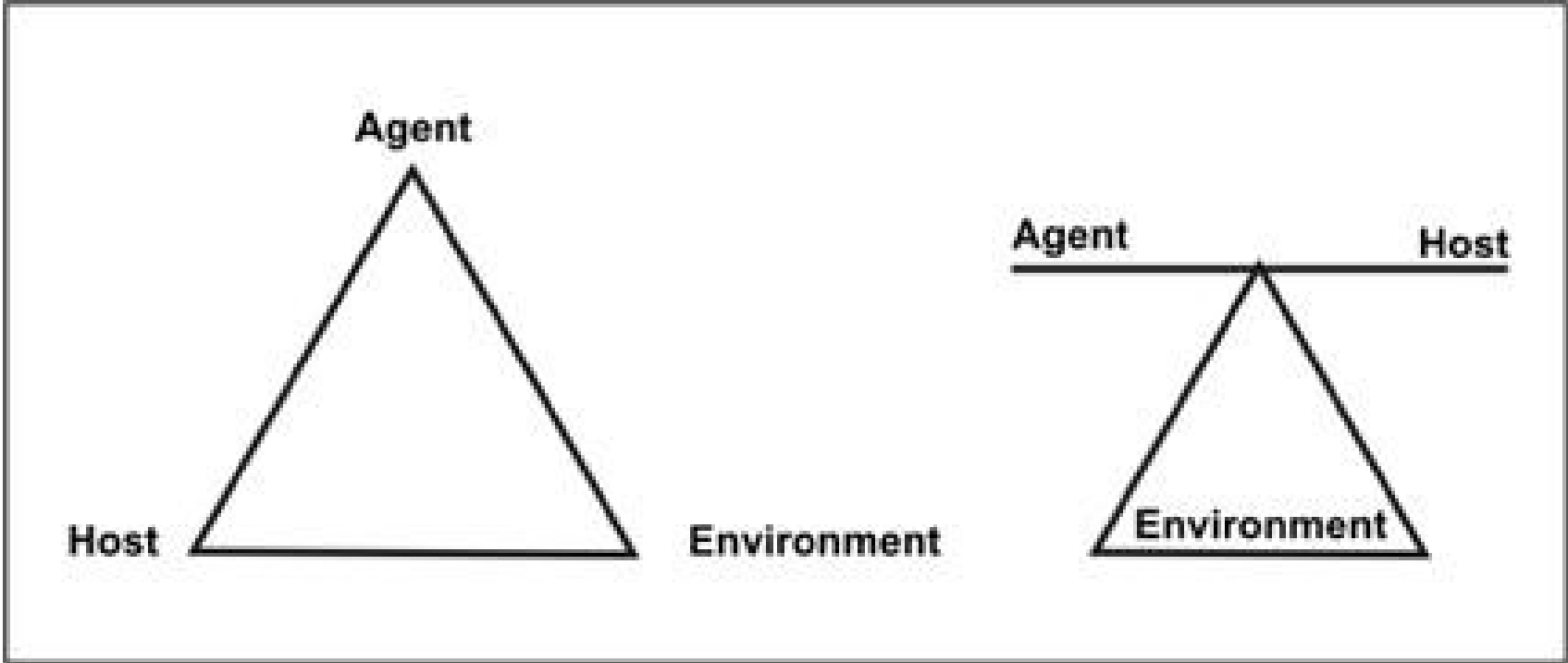


Αιτιότητα στη Επιδημιολογία

- Σχεδόν καμία ανθρώπινη ασθένεια δεν μπορεί να βρεθεί να ακολουθεί το απλό μοντέλο αιτία->αποτέλεσμα (στην πραγματικότητα, ούτε καν οι μολυσματικές ασθένειες δεν το κάνουν).
- Έχουν προταθεί ορισμένες εναλλακτικές λύσεις
 - Το μοντέλο της τριάδας
 - Το μοντέλο της πίτας
 - The pie model

Η τριάδα

- Η τριάδα αποτελείται από έναν εξωτερικό παράγοντα, έναν ευπαθή ξενιστή και ένα περιβάλλον που φέρνει κοντά τον ξενιστή και τον παράγοντα.
- Σε αυτό το μοντέλο, η ασθένεια προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ του παράγοντα και του ευπαθή ξενιστή σε ένα περιβάλλον που υποστηρίζει τη μετάδοση του παράγοντα από μια πηγή στον εν λόγω ξενιστή.
- Δύο τρόποι απεικόνισης αυτού του μοντέλου παρουσιάζονται στο Σχήμα



Το μοντέλο

- Ο όρος παράγοντας αρχικά αναφερόταν σε μολυσματικό μικροοργανισμό ή παθογόνο: ιός, βακτήριο, παράσιτο ή άλλο μικρόβιο. Γενικά, ο παράγοντας πρέπει να είναι παρών για να εμφανιστεί η ασθένεια- ωστόσο, η παρουσία αυτού του παράγοντα από μόνη της δεν αρκεί πάντα για να προκαλέσει ασθένεια.
- Ο ξενιστής αναφέρεται στον άνθρωπο που μπορεί να προσβληθεί από την ασθένεια. Μια ποικιλία παραγόντων εγγενών στον ξενιστή, που μερικές φορές αποκαλούνται παράγοντες κινδύνου, μπορούν να επηρεάσουν την έκθεση, την ευαισθησία ή την αντίδραση ενός ατόμου σε έναν αιτιολογικό παράγοντα
- Το περιβάλλον αναφέρεται σε εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τον παράγοντα και την ευκαιρία έκθεσης. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν φυσικούς παράγοντες, βιολογικούς παράγοντες και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες

- Ενώ η επιδημιολογική τριάδα χρησιμεύει ως ένα χρήσιμο μοντέλο για πολλές ασθένειες, έχει αποδειχθεί ανεπαρκής για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον καρκίνο και άλλες ασθένειες που φαίνεται να έχουν πολλαπλές αιτίες που συμβάλλουν χωρίς να υπάρχει μία μόνο αναγκαία

Component causes and causal pies

- Επειδή το μοντέλο παράγοντα-ξενιστή-περιβάλλοντος δεν λειτούργησε καλά για πολλές μη μολυσματικές ασθένειες, έχουν προταθεί διάφορα άλλα μοντέλα που προσπαθούν να υπολογίσουν την πολυπαραγοντική φύση της αιτιότητας. Ένα τέτοιο μοντέλο προτάθηκε από τον Rothman το 1976, και έχει γίνει γνωστό ως το μοντέλο της «αιτιακής πίτας»

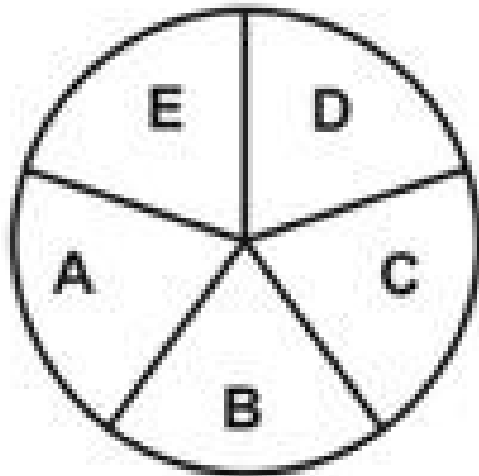
Το μοντέλο

- Ένας μεμονωμένος παράγοντας που συμβάλλει στην πρόκληση ασθένειας εμφανίζεται ως κομμάτι μιας πίτας. Αφού όλα τα κομμάτια της πίτας μπουν στη θέση τους, η πίτα είναι πλήρης - και εμφανίζεται η ασθένεια.
- Οι επιμέρους παράγοντες ονομάζονται συνιστώσες αιτίες. Η πλήρης πίτα, η οποία θα μπορούσε να θεωρηθεί αιτιώδης οδός, ονομάζεται επαρκής αιτία.
- Μια ασθένεια μπορεί να έχει περισσότερα από ένα επαρκή αίτια, με κάθε επαρκές αίτιο να αποτελείται από διάφορες συνιστώσες αιτίες, οι οποίες μπορεί να επικαλύπτονται ή να μην επικαλύπτονται.
- Μια συνιστώσα που εμφανίζεται σε κάθε πίτα ή μονοπάτι ονομάζεται αναγκαία αιτία, διότι χωρίς αυτήν η ασθένεια δεν εμφανίζεται

- Οι συνιστώσες αιτίες μπορεί να περιλαμβάνουν ενδογενείς παράγοντες του ξενιστή καθώς και τον παράγοντα και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες της τριάδας παράγοντας-ξενιστής-περιβάλλον.
- Ένα μεμονωμένο επιμέρους αίτιο σπάνια αποτελεί επαρκή αιτία από μόνο του. Για παράδειγμα, ακόμη και η έκθεση σε έναν εξαιρετικά μολυσματικό παράγοντα, όπως ο ιός της ιλαράς, δεν οδηγεί πάντοτε σε νόσο ιλαράς. Η ευαισθησία του ξενιστή και άλλοι παράγοντες του ξενιστή μπορούν επίσης να διαδραματίσουν ρόλο.
- Στο άλλο άκρο, ένας παράγοντας που είναι συνήθως αβλαβής σε υγιή άτομα μπορεί να προκαλέσει καταστροφική ασθένεια υπό διαφορετικές συνθήκες. Η *Pneumocystis carinii* είναι ένας οργανισμός που αποικίζει αβλαβώς την αναπνευστική οδό ορισμένων υγιών ατόμων, αλλά μπορεί να προκαλέσει δυνητικά θανατηφόρα πνευμονία σε άτομα των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα έχει αποδυναμωθεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Η παρουσία των οργανισμών *Pneumocystis carinii* αποτελεί επομένως αναγκαία αλλά όχι ικανή αιτία της πνευμονιοκυστικής πνευμονίας.

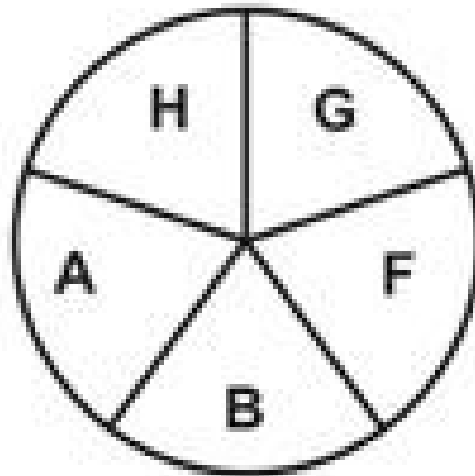
**Sufficient
Cause
I**

I



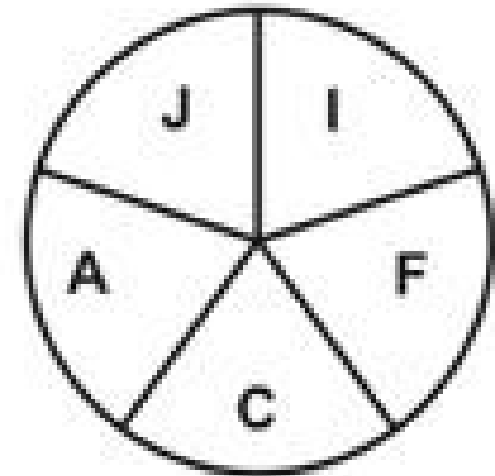
**Sufficient
Cause
II**

II



**Sufficient
Cause
III**

III

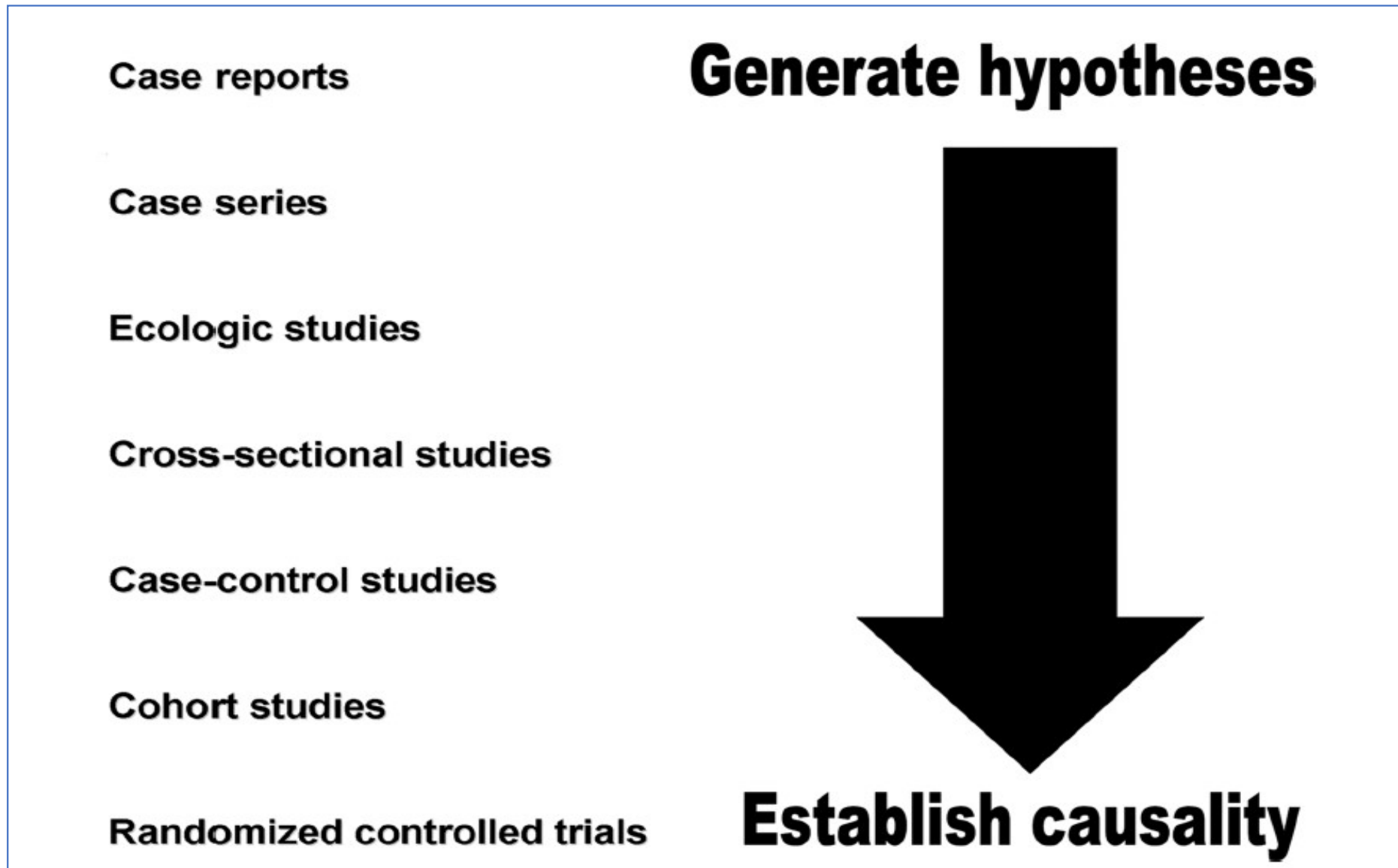


Rothman KJ. Causes. Am J Epidemiol 1976;104:587-92.

- Όπως δείχνει το μοντέλο, μια συγκεκριμένη ασθένεια μπορεί να οφείλεται σε μια ποικιλία διαφορετικών επαρκών αιτιών ή οδών. Για παράδειγμα, ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να προκύψει από μια επαρκή αιτία που περιλαμβάνει το κάπνισμα ως συνιστώσα αιτία. Ωστόσο, το κάπνισμα δεν αποτελεί από μόνο του επαρκή αιτία, διότι δεν αναπτύσσουν όλοι οι καπνιστές καρκίνο του πνεύμονα. Ούτε το κάπνισμα είναι αναγκαία αιτία, διότι ένα μικρό ποσοστό των θυμάτων καρκίνου του πνεύμονα δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Ας υποθέσουμε ότι η συνιστώσα αιτία Β είναι το κάπνισμα και η συνιστώσα αιτία Γ είναι ο αμίαντος. Η επαρκής αιτία Ι περιλαμβάνει τόσο το κάπνισμα (Β) όσο και τον αμίαντο (Γ). Η Επαρκής Αιτία ΙΙ περιλαμβάνει το κάπνισμα χωρίς αμίαντο και η Επαρκής Αιτία ΙΙΙ περιλαμβάνει τον αμίαντο χωρίς κάπνισμα. Επειδή όμως ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να αναπτυχθεί σε άτομα που δεν έχουν εκτεθεί ποτέ ούτε στο κάπνισμα ούτε στον αμίαντο, ένα κατάλληλο μοντέλο για τον καρκίνο του πνεύμονα θα πρέπει να παρουσιάζει τουλάχιστον μια ακόμη επαρκές αιτιώδη πίτα που δεν περιλαμβάνει ούτε το συστατικό Β ούτε το συστατικό Γ.

Σχεδιασμοί επιδημιολογικών μελετών

Ιεραρχία και Σχεδιασμοί Επιδημιολογικών Μελετών



Ιστορία

- 1854 Ξέσπασμα χολέρας στην Broad Street
- Ο John Snow ήταν σκεπτικιστής της θεωρίας του μιάσματος που επικρατούσε τότε, σύμφωνα με την οποία ασθένειες όπως η χολέρα και η βουβωνική πανώλη οφείλονταν στη ρύπανση ή σε μια επιβλαβή μορφή "κακού αέρα". Η θεωρία των μικροβίων για τις ασθένειες δεν είχε ακόμη αναπτυχθεί, οπότε ο Snow δεν κατανοούσε τον μηχανισμό με τον οποίο μεταδιδόταν η ασθένεια. Η παρατήρηση των στοιχείων τον οδήγησε να απορρίψει τη θεωρία του βρώμικου αέρα. Δημοσίευσε για πρώτη φορά τη θεωρία του σε ένα δοκίμιο του 1849, με τίτλο "On the Mode of Communication of Cholera" (Σχετικά με τον τρόπο μετάδοσης της χολέρας) και ακολούθησε μια πιο λεπτομερής πραγματεία το 1855, στην οποία ενσωμάτωσε τα αποτελέσματα της έρευνάς του σχετικά με το ρόλο της ύδρευσης στην επιδημία του Σόχο το 1854.
- Μιλώντας με τους κατοίκους της περιοχής (με τη βοήθεια του αιδεσιμότατου Henry Whitehead), εντόπισε ως πηγή της επιδημίας τη δημόσια αντλία νερού στην Broad Street (σημερινή Broadwick Street). Αν και η χημική και μικροσκοπική εξέταση του Snow σε δείγμα νερού από την αντλία της Broad Street δεν απέδειξε πειστικά την επικινδυνότητά της, οι μελέτες του για το πρότυπο της νόσου ήταν αρκετά πειστικές ώστε να πείσουν το τοπικό συμβούλιο να θέσει εκτός λειτουργίας την αντλία του πηγαδιού αφαιρώντας τη λαβή της.



Συγχρονικές μελέτες (Cross-Sectional studies)

Εξετάζουν τη σχέση μεταξύ ασθενειών (ή άλλων χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την υγεία) και μεταβλητών ενδιαφέροντος, όπως αυτές υπάρχουν σε έναν καθορισμένο πληθυσμό σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή (ένα "στιγμιότυπο" ...).

Τα βασικά χαρακτηριστικά των **Cross-Sectional** μελετών:

- Συνήθως λαμβάνουν ένα στιγμιότυπο ενός πληθυσμού σε ένα μόνο χρονικό σημείο
- Συνήθως μετρούν τον επιπολασμό της νόσου σε σχέση με τον επιπολασμό της έκθεσης

Cross-Sectional studies

Χρησιμότητα των cross-sectional μελετών:

- Σχεδιασμός Δημόσιας Υγείας
- Αιτιολογική έρευνα

Πλεονεκτήματα:

- Γενικευσιμότητα
- Χαμηλό κόστος

Περιορισμοί:

- Δεν μπορούν να συμπεράνουν τη χρονική αλληλουχία μεταξύ της έκθεσης και της νόσου
- Συνήθως εντοπίζουν υψηλό ποσοστό επιπολασμού περιστατικών μακράς διάρκειας

Cross-Sectional studies – An example

Research articles

HIV BIO-BEHAVIOURAL SURVEY AMONG MEN WHO HAVE SEX WITH MEN IN BARCELONA, BRATISLAVA, BUCHAREST, LJUBLJANA, PRAGUE AND VERONA, 2008-2009

M Mirandola (m.mirandola@crrps.org)¹, C Folch Toda², I Krampac³, I Nita⁴, D Stanekova⁵, D Stehlikova⁶, I Toskin⁷, L Gios¹, J P Foschia¹, M Breveglieri¹, M Furegato¹, E Castellani¹, M G Bonavina⁸, the SIALON network⁹

1. Regional Centre for Health Promotion, ULSS 20 – Veneto Region, Verona, Italy

2. Centre for Epidemiological Studies on HIV/AIDS in Catalonia (CEESCAT), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

3. Regional Public Health and Health Promotion Centre, Maribor, Slovenia

4. ACCEPT Association, Bucharest, Romania

5. National Reference Centre for HIV/AIDS - Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia

6. National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

7. Monitoring and Evaluation Division, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Geneva, Switzerland

8. Azienda ULSS 20 – Veneto Region, Verona, Italy

9. Members of the SIALON network are listed at the end of the article

This article was published on 9 December 2009.

Citation style for this article: Mirandola M, Folch Toda C, Krampac I, Nita I, Stanekova D, Stehlikova D, Toskin I, Gios L, Foschia JP, Breveglieri M, Furegato M, Castellani E, Bonavina MG, the SIALON network. HIV bio-behavioural survey among men who have sex with men in Barcelona, Bratislava, Bucharest, Ljubljana, Prague and Verona, 2008-2009. *Euro Surveill*. 2009;14(48):pii=19427. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19427>

Cross-Sectional studies – An example

TABLE 1

United Nations General Assembly Special Session (UNGASS) indicators by city; HIV bio-behavioural survey among men who have sex with men in Barcelona, Bratislava, Bucharest, Ljubljana, Prague and Verona, 2008-2009

	UNGASS 8 HIV testing n=2,356	95%CI^a	UNGASS 19 Condom use n=1,925	95%CI	UNGASS 23 HIV prevalence n=2,243	95%CI
Barcelona	56.2	±4.9	57.2	±5.1	17.0	±3.7
Bratislava	32.1	±4.9	30.8	±5.3	6.1	±2.5
Bucharest	43.2	±4.9	42.7	±5.3	4.6	±2.2
Ljubljana	38.2	±4.8	43.0	±5.6	5.1	±2.2
Prague	41.5	±4.8	29.8	±5.2	2.6	±1.6
Verona	53.0	±4.9	45.6	±5.2	11.8	±3.2

^a Confidence interval

Οικολογικές μελέτες (Ecological studies)

Εξετάζουν τα ποσοστά των ασθενειών σε σχέση με έναν παράγοντα που αναπτύσσεται σε επίπεδο πληθυσμού

Τα δύο βασικά χαρακτηριστικά των οικολογικών μελετών:

- Ο πληθυσμός είναι η μονάδα ανάλυσης
- Μια κατάσταση έκθεσης που αποτελεί ιδιότητα του πληθυσμού

Ecological studies

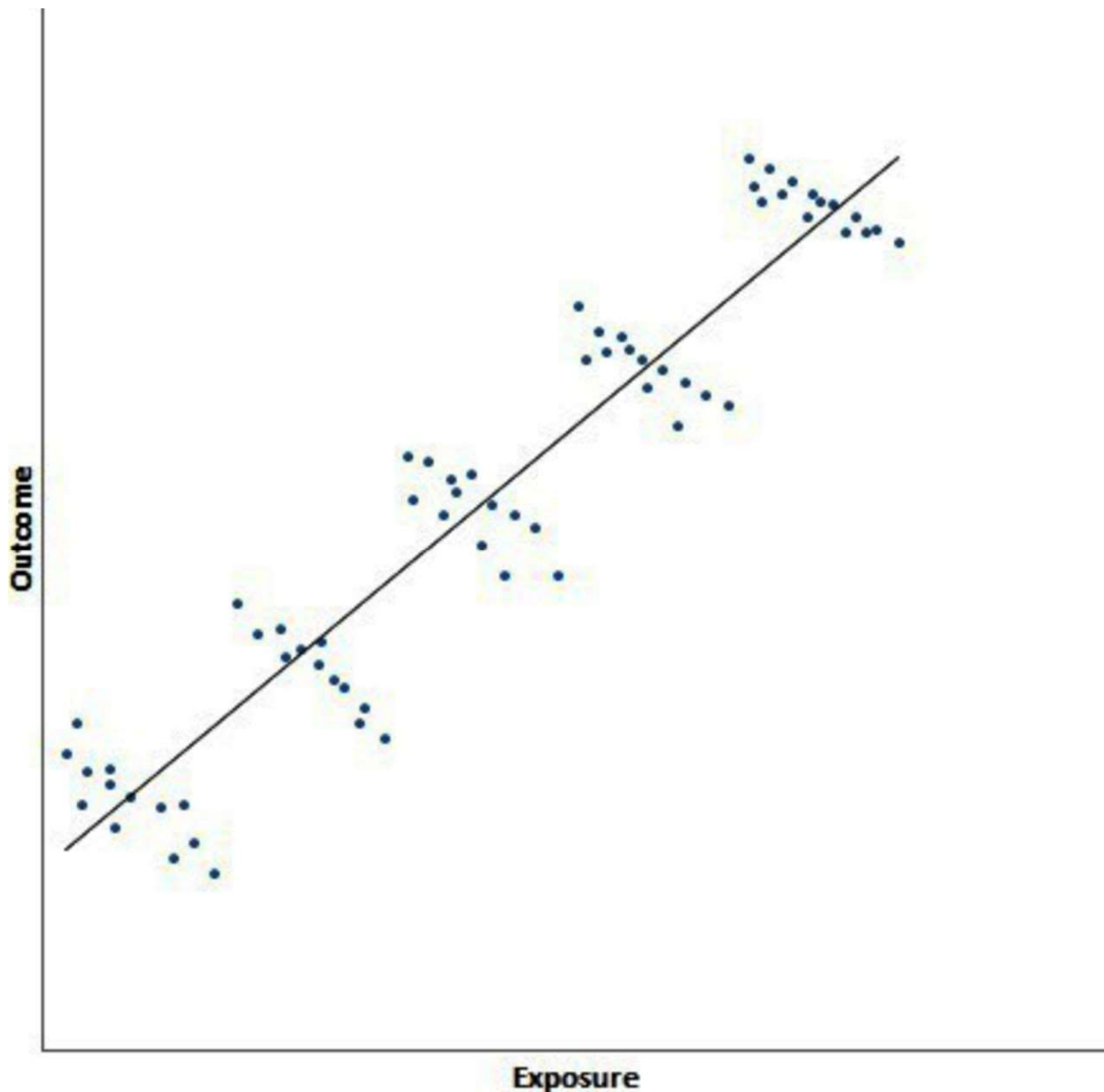
Ο παράγοντας σε επίπεδο πληθυσμού μπορεί να είναι:

- Ένα αθροιστικό μέτρο που συνοψίζει τα μεμονωμένα μέλη του πληθυσμού (π.χ. το ποσοστό των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών).
- Ένα περιβαλλοντικό μέτρο που περιγράφει τη γεωγραφική θέση όπου ο πληθυσμός κατοικεί ή εργάζεται (π.χ. το επίπεδο ατμοσφαιρικής ρύπανσης)
- Ένα συνολικό μέτρο που δεν έχει αναλογία σε ατομικό επίπεδο (π.χ. η πυκνότητα του πληθυσμού ή η ύπαρξη συστήματος υγειονομικής περίθαλψης)

Ecological studies

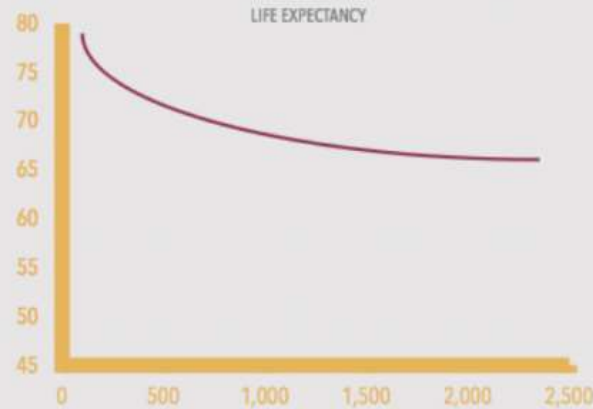
Περιορισμοί:

- Έλλειψη πληροφοριών σε ατομικό επίπεδο
- Μια συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ μεταβλητών σε επίπεδο πληθυσμού δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα τη συσχέτιση που υπάρχει σε ατομικό επίπεδο (οικολογική πλάνη ή μεροληψία)
- Αδυναμία ανίχνευσης περίπλοκων σχέσεων λόγω της ακατέργαστης φύσης των δεδομένων

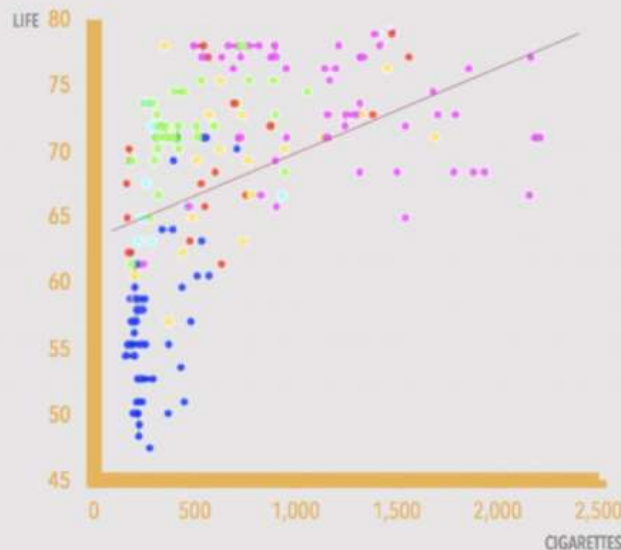


Is smoking cigarettes good for your health?

If we look at individual level data, we can see that the individual life expectancy decreases as smoking increases.



Is smoking cigarettes good for your health?



Statistical Summary

Coefficients	Estimate	Std. Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	65.075840	0.855974	183	76.025515	<.00001
Cigarettes	0.006915	0.000855	183	8.090493	<.00001

Countries with higher average cigarette consumption have longer life expectancies.

Ecological Fallacy. Interpreting data at a different level of the data.

Ecological studies

Παρόλα αυτά, παραμένουν δημοφιλή διότι:

- Μπορούν να γίνουν γρήγορα και οικονομικά αφού συνήθως στηρίζονται σε προϋπάρχοντα δεδομένα
- Η ανάλυση και η παρουσίασή τους είναι σχετικά απλή και εύκολα κατανοητή.
- Έχουν τη δυνατότητα να επιτύχουν ένα ευρύτερο φάσμα επιπέδων έκθεσης από ό,τι θα μπορούσε να αναμένεται από μια τυπική μελέτη σε ατομικό επίπεδο.

Ecological studies – An example

OPEN ACCESS Freely available online



An Ecological Study of the Determinants of Differences in 2009 Pandemic Influenza Mortality Rates between Countries in Europe

Georgios Nikolopoulos^{1,2}, Pantelis Bagos², Theodoros Lytras¹, Stefanos Bonovas^{1*}

¹ Hellenic Centre for Disease Control and Prevention, Athens, Greece, ² Department of Computer Science and Biomedical Informatics, University of Central Greece, Lamia, Greece

Ecological studies

Country	Fatal cases	Population	Mortality (per million)	Gas emissions ¹	PM emissions ²	Latitude	Hospital beds	Per capita government expenditure on health ³	Share of the population with unmet health needs	Gini coefficient ⁴	Gross Domestic Product ⁵	Employment rate	Percentage of people aged >65	Age dependency ratio ⁶	Female to male ratio
Austria	40	8 355 260	4.8	110.8	22.9	47.33	777.9	2 729	0.6	26	123	72.1	17.1	25.4	105.5
Belgium	19	10 750 000	1.8	92.9	26.0	50.83	660.1	2 264	0.5	28	115	62.4	17.1	25.8	104.2
Bulgaria	40	7 606 551	5.3	62.6	52.7	43	638.1	443	11.7	36	41	64.0	17.3	25.0	106.5
Cyprus	8	796 875	10.0	193.9	-	35	375.5	759	3.0	28	98	70.9	12.5	17.8	102.6
Czech Republic	102	10 467 542	9.7	72.5	29.8	49.75	727.3	1 309	0.3	25	80	66.6	14.6	20.5	104.2
Denmark	33	5 511 451	6.0	92.6	21.4	56	340.8	2 812	0.0	25	117	78.1	15.6	23.6	101.9
Estonia	21	1 340 415	15.7	49.6	11.1	59	557.3	734	0.9	31	62	69.8	17.2	25.3	117.2
Finland	44	5 326 314	8.3	99.7	14.3	64	673.6	1 940	0.5	26	110	71.1	16.5	24.8	104.1
France	344	64 350 759	5.3	93.6	24.1	46	700.3	2 833	1.6	28	107	64.9	16.3	25.1	106.7
Germany	254	82 002 356	3.1	77.8	21.1	51	829.1	2 548	1.6	30	116	70.7	19.9	30.0	104.1
Greece	141	11 260 402	12.5	122.8	36.8	39	473.8	1 317	4.3	33	95	61.9	18.6	27.8	101.9
Hungary	134	10 030 975	13.4	75.1	27.1	47	713.3	978	2.5	25	63	56.7	16.2	23.5	110.6
Iceland	2	319 368	6.3	142.9	11.5	65	-	2 758	1.2	27	120	83.6	11.5	17.1	96.1
Ireland	25	4 450 030	5.6	123.0	13.7	53	519.9	2 413	1.2	30	131	67.6	10.9	15.9	100.3

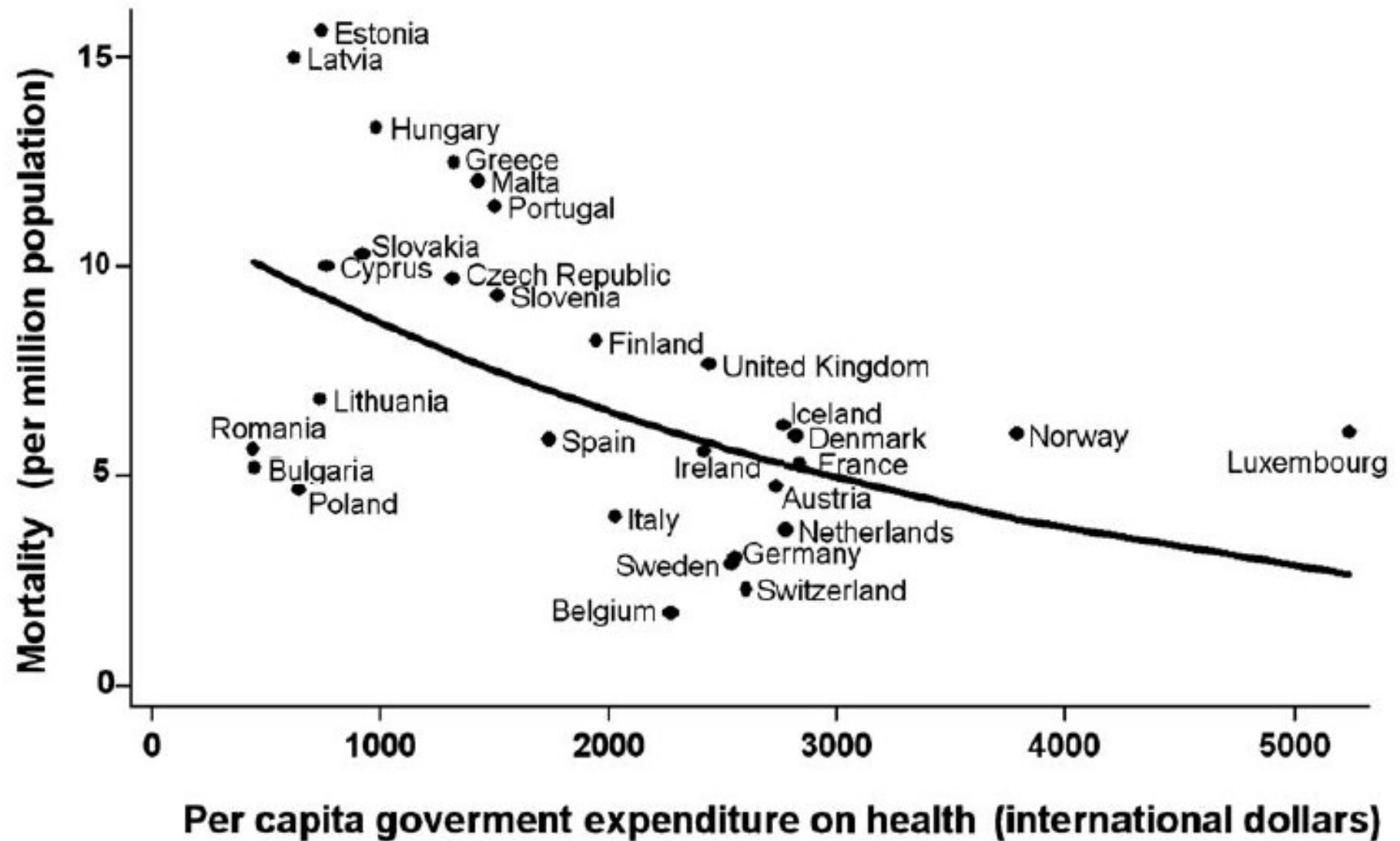
Ecological studies

Country	Fatal cases	Population	Mortality (per million)	Gas emissions ¹	PM emissions ²	Latitude	Hospital beds	Per capita government expenditure on health ³	Share of the population with unmet health needs	Gini coefficient ⁴	Gross Domestic Product ⁵	Employment rate	Percentage of people aged >65	Age dependency ratio ⁶	Female to male ratio
Ireland	25	4 450 030	5.6	123.0	13.7	53	519.9	2 413	1.2	30	131	67.6	10.9	15.9	100.3
Italy	244	60 045 068	4.1	104.7	34.3	42.83	386.3	2 022	3.9	31	102	58.7	20.0	30.4	105.9
Latvia	34	2 261 294	15.0	44.4	23.8	57	744.5	615	6.9	38	49	68.6	17.2	24.9	116.9
Lithuania	23	3 349 872	6.9	48.9	17.4	56	816.2	728	1.8	34	53	64.3	15.8	23.0	114.8
Luxembourg	3	493 500	6.1	95.2	-	49.75	571.4	5 233	0.5	28	268	63.4	14.0	20.6	101.9
Malta	5	413 609	12.1	144.2	29.3	35.83	737.3	1 419	0.5	27	78	55.3	13.5	19.3	101.0
Netherlands	62	16 485 787	3.8	97.6	25.2	52.5	481.5	2 768	0.0	28	130	77.2	14.7	21.8	102.2
Norway	29	4 799 252	6.0	108.0	18.9	62	382.3	3 780	0.2	25	177	78.0	14.6	22.1	100.8
Poland	180	38 135 876	4.7	87.3	33.4	52	642.5	636	2.7	32	56	59.2	13.5	18.9	107.0
Portugal	122	10 627 250	11.5	132.2	24.3	39.5	365.1	1 494	0.9	36	78	68.2	15.7	23.4	106.6
Romania	122	21 498 616	5.7	60.3	41.1	46	641.1	433	10.0	36	42	59.0	14.9	21.3	105.2
Slovakia	56	5 412 254	10.3	66.1	25.0	48.67	674.9	913	0.5	24	72	62.3	12.0	16.6	105.9
Slovenia	19	2 032 362	9.3	115.2	29.9	46	473.2	1 507	0.1	23	86	68.6	16.3	23.3	103.8
Spain	271	45 828 172	5.9	142.3	27.7	40	330.2	1 732	0.1	31	104	64.3	16.6	24.1	102.5
Sweden	27	9 256 347	2.9	88.3	17.6	62	287.7	2 533	0.6	24	120	74.3	17.5	26.7	101.2

Ecological studies

Covariates ¹	Univariable analysis ²	95% CI	p-value	Multivariable analysis including all covariates ²	95% CI	p-value	Multivariable analysis with significant covariates from univariable analysis ²	95% CI	p-value
Environmental parameters									
Greenhouse gas emissions ³ (2008)	-0.00111	-0.00680, 0.00458	0.702	0.00012	-0.01090, 0.01115	0.983			
Concentration of particulate matter ⁴ (2007–2008)	-0.00410	-0.02596, 0.01776	0.713	-0.02156	-0.07229, 0.02918	0.405			
Geographical latitude	-0.00790	-0.03204, 0.01624	0.521	-0.05095	-0.09792, -0.00398	0.034			
Health care resources-related parameters									
Hospital beds per 100,000 inhabitants (latest available)	0.00029	-0.00092, 0.00150	0.639	-0.00038	-0.00159, 0.00082	0.532			
Per capita government expenditure on health ⁵ (2006)	-0.00028	-0.00046, -0.00010	0.002	-0.00107	-0.00196, -0.00018	0.018	-0.00046	-0.00095, 0.00003	0.063
Unmet need for medical examination/treatment (2008)	0.01124	-0.05621, 0.07868	0.744	0.03591	-0.08143, 0.15325	0.549			
Economic parameters									
Gini coefficient ⁶ (2008)	0.01428	-0.02666, 0.05522	0.494	-0.04507	-0.09437, 0.00422	0.073			
Gross domestic product ⁷ per capita (2009)	-0.00631	-0.01112, -0.00151	0.010	0.01732	-0.00461, 0.03925	0.122	0.00756	-0.00591, 0.02102	0.271
Employment rate (2008)	-0.02227	-0.05172, 0.00718	0.138	0.04590	0.00011, 0.09170	0.049			
Demographic parameters									
Proportion of population aged 65 and over (2008)	-0.02897	-0.12256, 0.06462	0.544	-0.49838	-1.59463, 0.59787	0.373			
Old age dependency ratio ⁸ (2008)	-0.02676	-0.08329, 0.02978	0.354	0.27997	-0.39016, 0.95010	0.413			
Women per 100 men (2008)	0.04798	0.00960, 0.08636	0.014	0.06468	-0.00516, 0.13452	0.069	0.03154	-0.01399, 0.07706	0.175

Ecological studies



Προοπτικές μελέτες ή μελέτες Κοόρτης (Cohort studies)

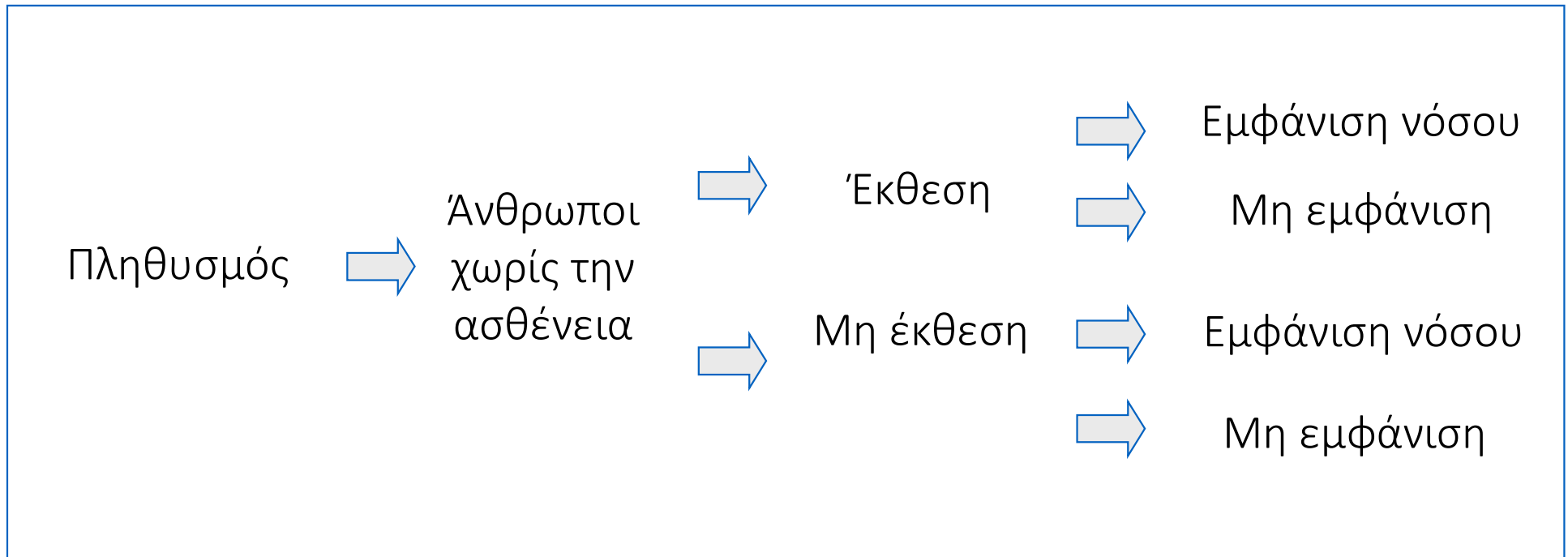
πορεία προς τα αποτελέσματα...

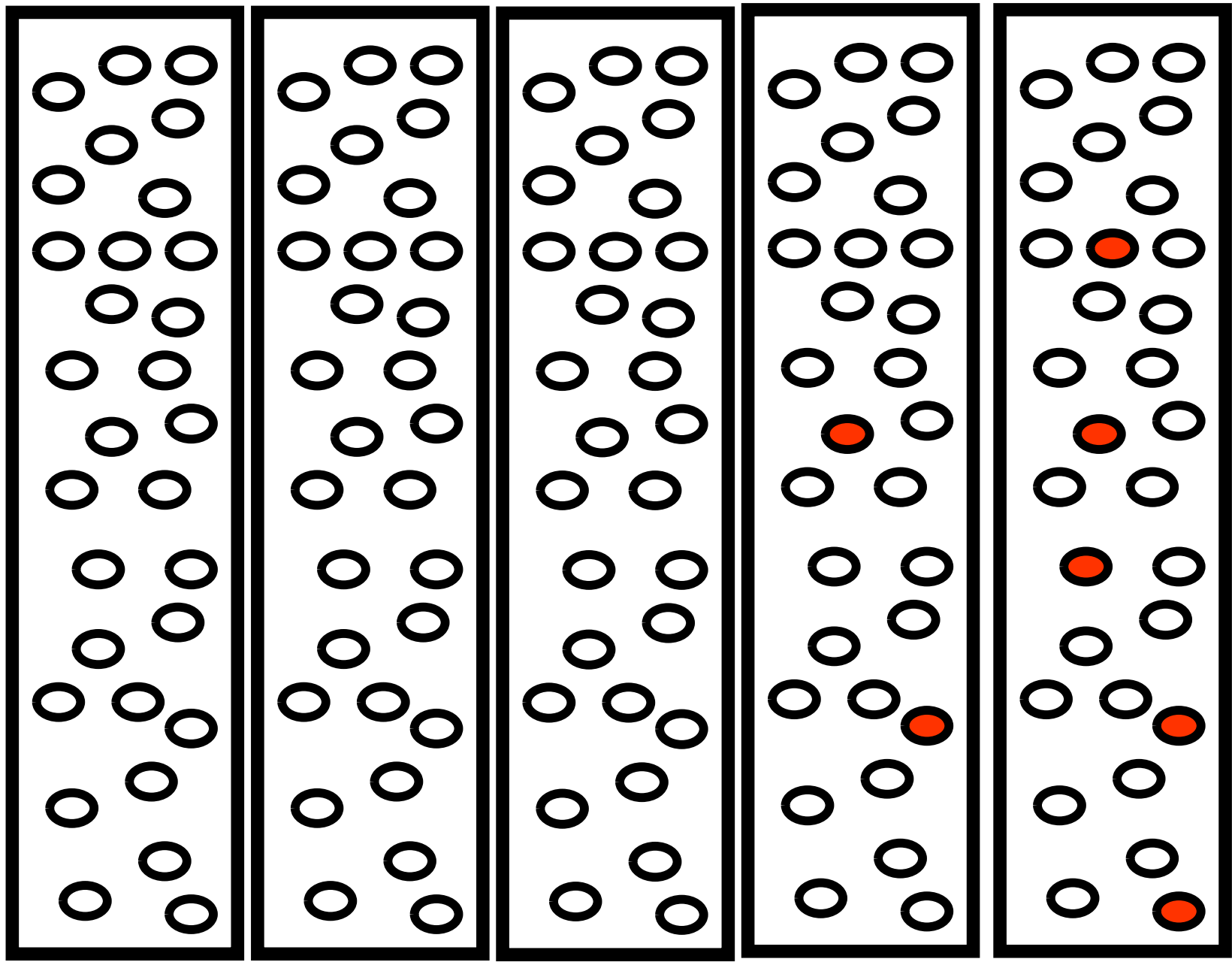


Τι είναι μια κοόρτη?

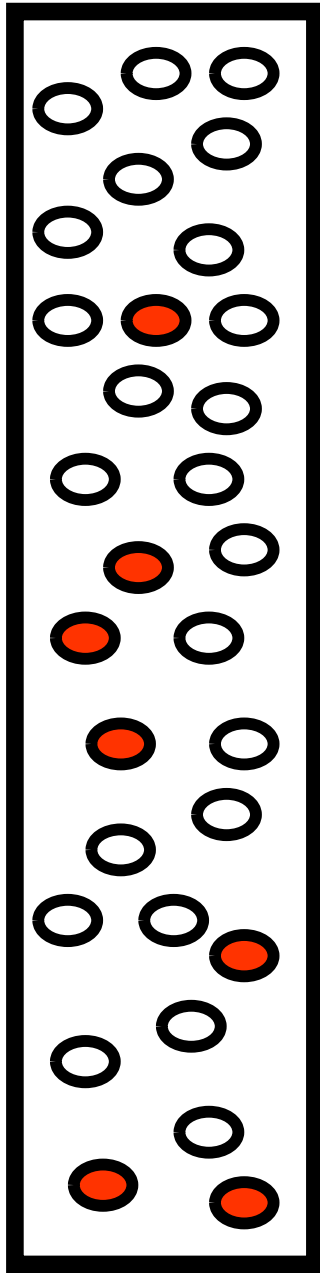
- Μία από τις 10 μονάδες μιας ρωμαϊκής λεγεώνας
- Στην Επιδημιολογία: Ομάδα ατόμων που
 - Μοιράζονται την ίδια εμπειρία
 - Παρακολουθούνται για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο
- Παραδείγματα:
 - Γεννητική κοόρτη
 - Κοόρτη καλεσμένων σε ένα μπάρμπεκιου
 - επαγγελματική συνομοταξία (κοόρτη) εργαζομένων σε χημικό εργοστάσιο

Cohort Studies





Περίοδος παρατήρησης



Υπολογισμός ενός μέτρου συχνότητας

- Αθροιστική επίπτωση
 - Αναλογία επίπτωσης
 - δείκτης προσβολής (επιδημία)
- Πυκνότητα επίπτωσης

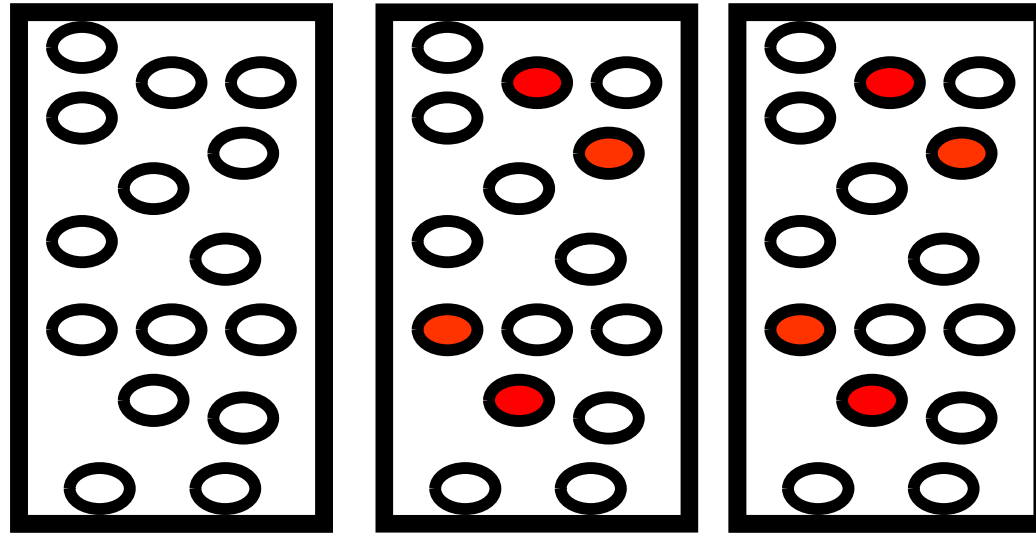
Τέλος της παρατήρησης.

Cohort studies

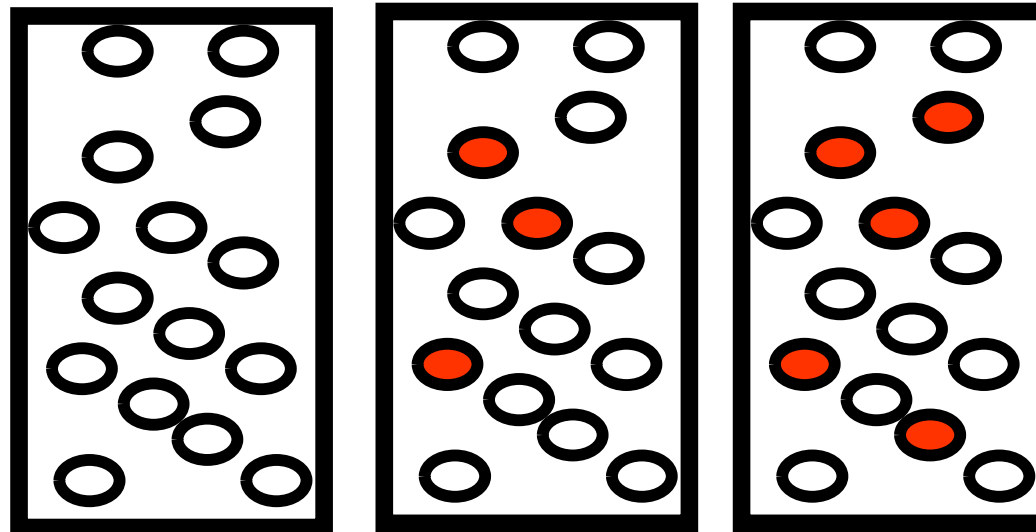
- Σκοπός
 - Μελέτη εάν μια έκθεση σχετίζεται με το αποτέλεσμα (τα αποτελέσματα);
 - Εκτίμηση του κινδύνου έκβασης στην εκτεθειμένη και μη εκτεθειμένη ομάδα
 - Σύγκριση του κινδύνου έκβασης σε δύο κοόρτες
- Συμμετοχή σε κοόρτη
 - Κίνδυνος για το(τα) υπό μελέτη αποτέλεσμα(τα)
 - Να είναι εν ζωή και
 - Ελεύθεροι από την έκβαση κατά την έναρξη της παρακολούθησης

Cohort studies

Εκτεθειμένοι

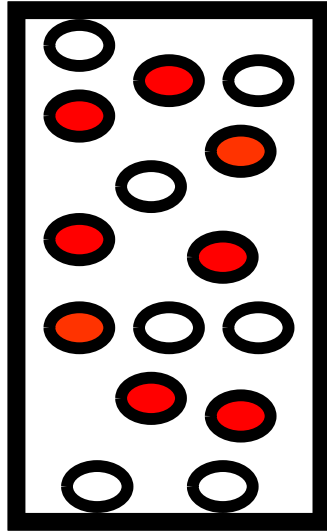


Μη εκτεθειμένοι



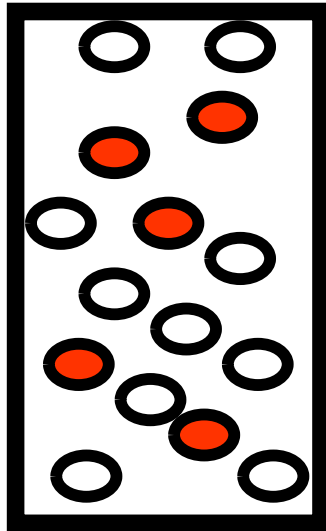
Cohort studies

Εκτεθειμένοι



Ποσοστά μεταξύ
των εκτεθειμένων

Μη εκτεθειμένοι



Ποσοστά μεταξύ
των μη εκτεθειμένων

Τέλος της παρατήρησης

Παρουσίαση δεδομένων κοόρτης:
Πίνακας 2x2

	Αρρώστησαν	Δεν αρρώστησαν	
98 έφαγαν παγωτό	49	49	98
10 δεν έφαγαν παγωτό	1	9	10

Παρουσίαση δεδομένων κοόρτης:
Ανθρωπο-χρόνια σε κίνδυνο

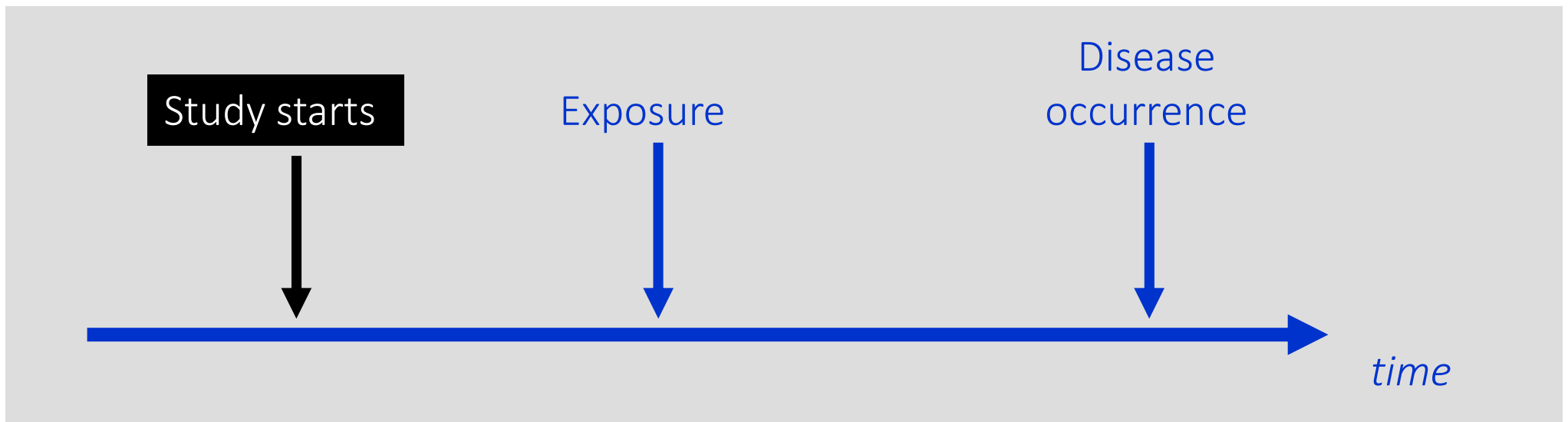
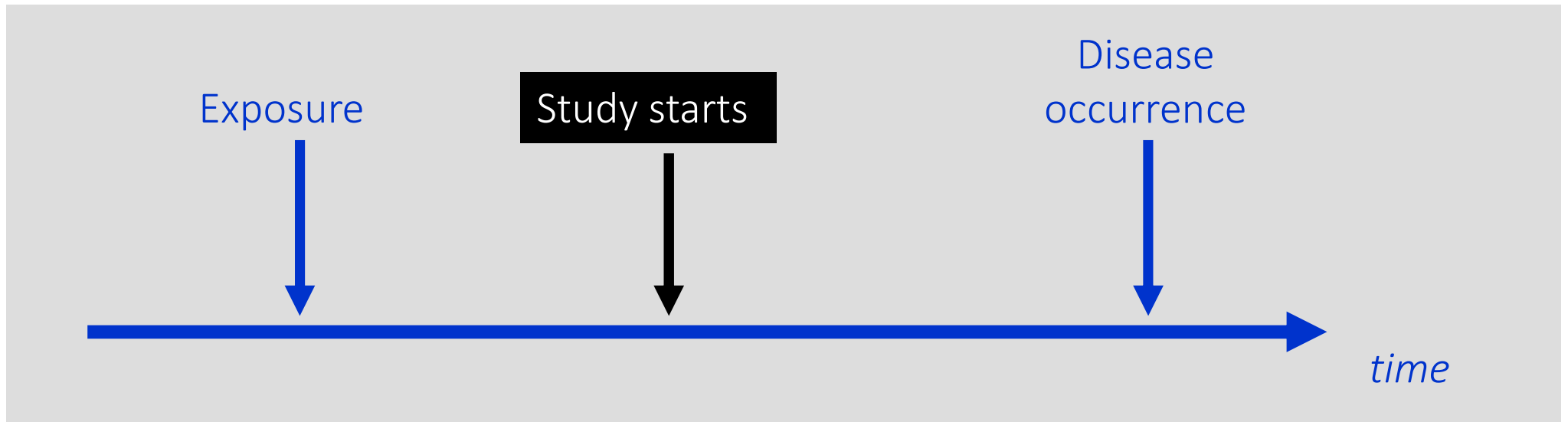
Kaposi sarcoma and HIV

	Person-years	Cases of KS
HIV+	28,010	41
Uninfected	19,017	15

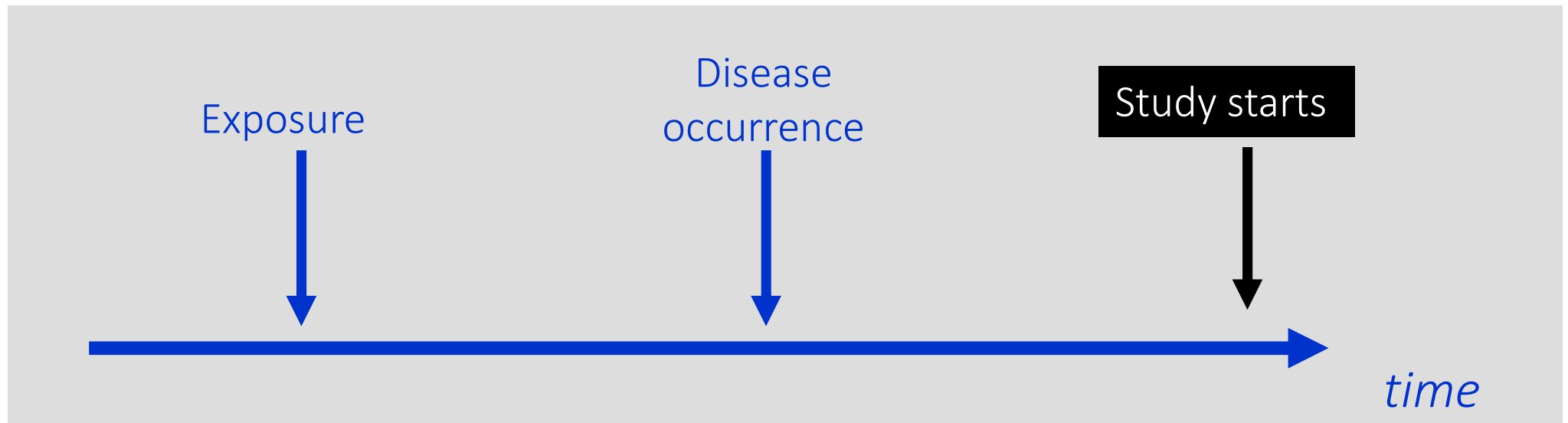
Τύποι μελετών κοόρτης

- Προοπτική μελέτη κοόρτης
- Αναδρομική (ιστορική) μελέτη κοόρτης
- Συνδυασμός αναδρομικής και προοπτικής μελέτης κοόρτης

Προοπτική μελέτη κοόρτης



Αναδρομική (ιστορική) μελέτη κοόρτης



Στοιχεία των μελετών κοόρτης

- Επιλογή των υποκειμένων της μελέτης
- Λήψη δεδομένων για την έκθεση
- Επιλογή της ομάδας σύγκρισης
- Παρακολούθηση
- Ανάλυση

Συνταγή: Μελέτη Cohort

- Προσδιορισμός της ομάδας
 - εκτεθειμένων ατόμων
 - μη εκτεθειμένων ατόμων
- Παρακολούθηση για την εμφάνιση της νόσου
 - Μέτρηση της επίπτωσης της νόσου
 - Σύγκριση της επίπτωσης μεταξύ εκτεθειμένης και μη εκτεθειμένης ομάδας

Ο στόχος μας είναι να συγκρίνουμε...

...το ποσοστό επίπτωσης στον εκτεθειμένο

πληθυσμό προς το ποσοστό επίπτωσης που θα είχε

παρατηρηθεί στον ίδιο πληθυσμό, την ίδια χρονική

στιγμή, εάν δεν είχε εκτεθεί...

Μέτρα επίδρασης σε μελέτες κοόρτης

- Απόλυτα μέτρα

- Διαφορά κινδύνου ή ρυθμού επίπτωσης (RD, IRD)

$$I_e - I_{ue}$$

- Σχετικά μέτρα

- Σχετικός Κίνδυνος ή λόγος επιπτώσεων (RR, IRD)

$$\frac{I_e}{I_{ue}}$$

I_e = επίπτωση στους εκτεθειμένους

I_{ue} = επίπτωση στους μη εκτεθειμένους

Cohort study: Risk Ratio

	ill	not ill		Incidence
ate ice cream	49	49	98	50 %
did not eat ice cream	1	9	10	10 %

Risk difference $50\% - 10\% = 40\%$

Relative risk $50\% / 10\% = 5.0$

Cohort study: Incidence rate ratio (λόγος επιπτώσεων)

	HIV	Uninfected	Total
KS	41	15	56
Person-years	28 010	19 017	47 027

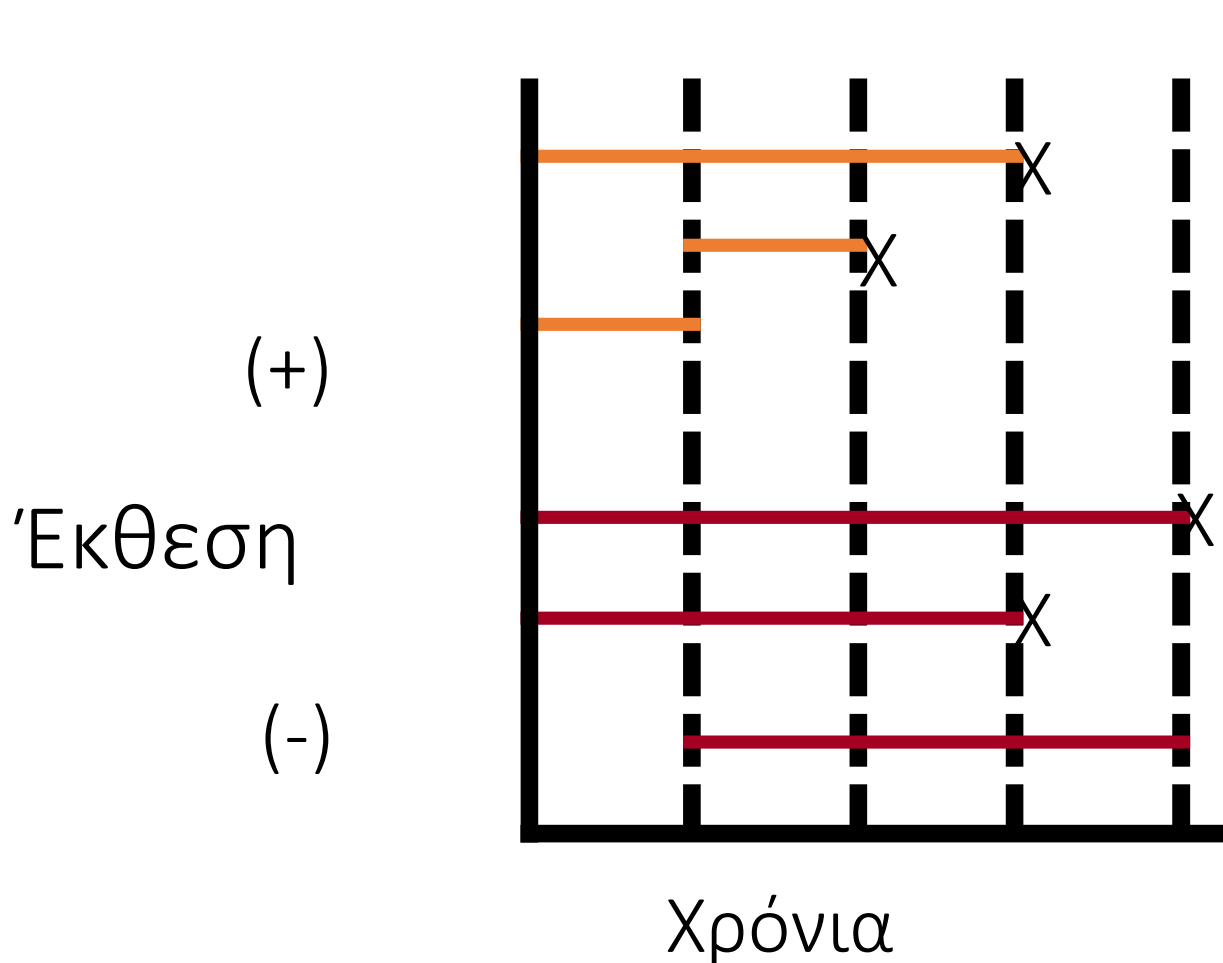
$$RR = (41/28,010) / (15/19,017) = 1.86$$

Cohort studies:

Αθροιστική αναλογία ποσοστού επίπτωσης vs.

Αναλογία ποσοστού επίπτωσης

Δυναμικός πληθυσμός



Risk ratio

$$= \frac{2/3}{2/3} = 1.0$$

Rate ratio

$$\frac{2/5_{py}}{2/10_{py}} = 2.0$$

Πλεονεκτήματα των μελετών κοόρτης

- Μπορούν να μετρήσουν άμεσα την επίπτωση της νόσου
- Μπορούν να εξετάσουν σπάνιες εκθέσεις
- Μπορούν να συμπεράνουν χρονικές σχέσεις
- Μπορούν να μελετηθούν πολλαπλές εκβάσεις
- Λιγότερο ευάλωτες σε μεροληψία (προοπτικές κοορτές)

Μειονεκτήματα των μελετών κοόρτης

- Μακροχρόνιες και ακριβές
- Αναποτελεσματικές για σπάνιες εκβάσεις
- Ακατάλληλες για ασθένειες με μεγάλη λανθάνουσα κατάσταση (προοπτικές κοορτές)
- Δύσκολη αξιολόγηση πολλαπλών εκθέσεων
- Η έκθεση μπορεί να αλλάξει

Δυνατά σημεία των μελετών κοότρης

- Μπορούν να εξετάσουν πολλαπλές επιδράσεις για μία μόνο έκθεση

Population	Outcome 1	Outcome 2	Outcome 3	exposed	N_e
------------	-----------	-----------	-----------	---------	-------

I_{e1}

I_{e2}

I_{e3}

unexposed N_{ne}

I_{ue1}

I_{ue2}

I_{ue3}

RR_1

RR_2

RR_3



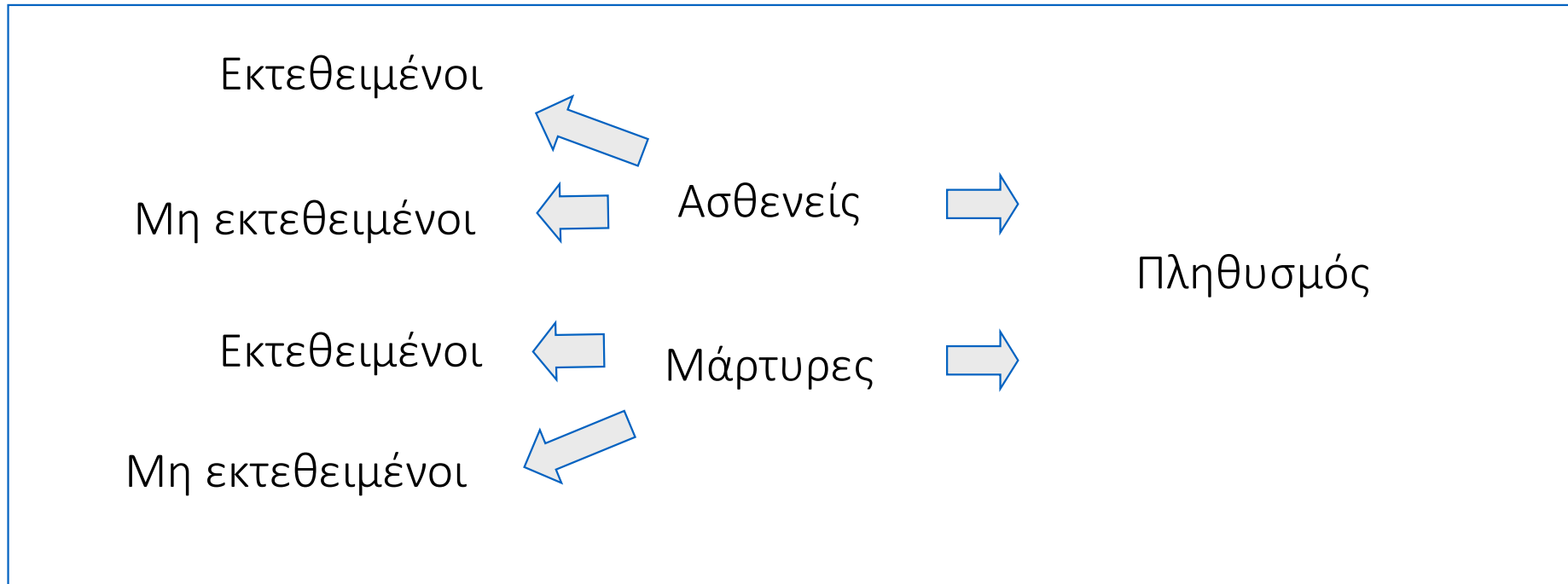
The cohort study
is the gold standard
of observational
epidemiology

CASE-CONTROL STUDIES HAVE THEIR PLACE IN
EPIDEMIOLOGY but if cohort study possible, do not settle
for second best

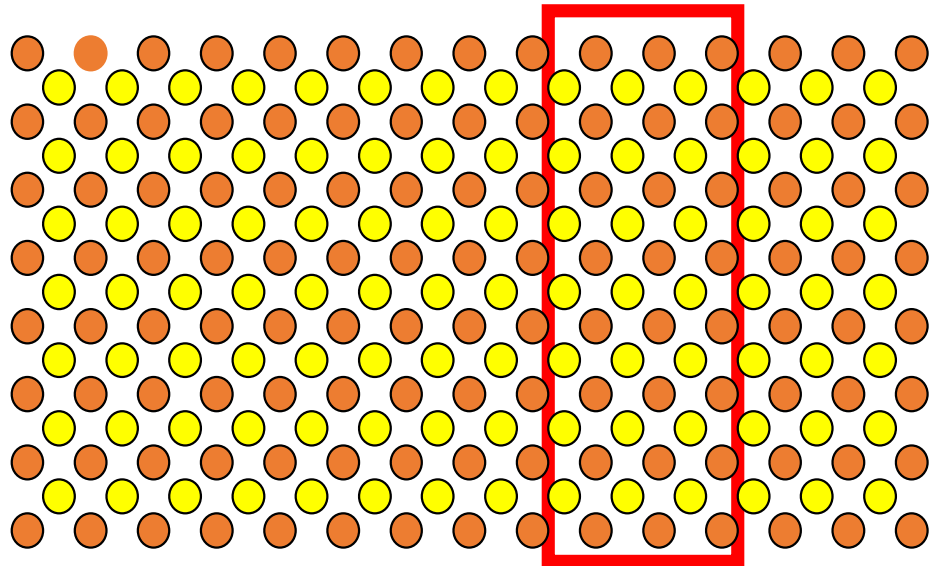
Μελέτες Ασθενών-Μαρτύρων



Μελέτες ασθενών - μαρτύρων

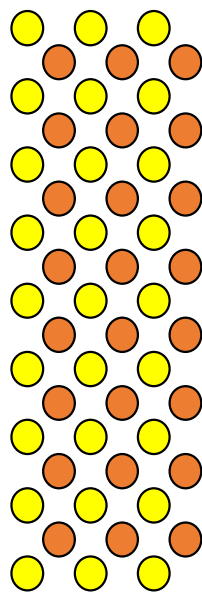


Αρχικός πληθυσμός

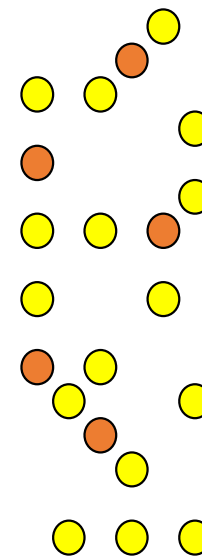


- Εκτεθειμένοι
- Μη εκτεθειμένοι

Δείγμα



Μάρτυρες



Περιστατικά- ασθενείς

Controls (μάρτυρες) = Δείγμα του αρχικού πληθυσμού

Αντιπροσωπευτικό (όσον αφορά την έκθεση) του πληθυσμού στον οποίο προκύπτουν τα περιστατικά

Διαισθητικά

εάν η συχνότητα έκθεσης είναι υψηλότερη μεταξύ των ασθενών από ό,τι στους μάρτυρες

τότε η επίπτωση θα είναι πιθανώς υψηλότερη μεταξύ των εκτεθειμένων από ό,τι των μη εκτεθειμένων

Μελέτη ασθενών - μαρτύρων

Έκθεση

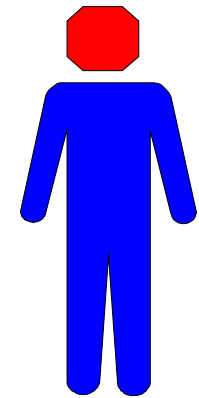
?

Περιστατικά



?

Μάρτυρες



Αναδρομικός χαρακτήρας

Πότε είναι επιθυμητή η διεξαγωγή μελέτης ασθενών - μαρτύρων?

- Όταν τα δεδομένα έκθεσης είναι ακριβά ή δύσκολο να αποκτηθούν
- Όταν η ασθένεια έχει μακρά λανθάνουσα περίοδο
- Όταν η ασθένεια είναι σπάνια
- Όταν λίγα είναι γνωστά για την ασθένεια
- Όταν ο υποκείμενος πληθυσμός είναι δυναμικός

Ασθενείς:

- Τα κριτήρια για τον ορισμό των ασθενών θα πρέπει να οδηγούν σε ακριβή ταξινόμηση της νόσου
- Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποτελεσματικές και ακριβείς πηγές για τον εντοπισμό των περιστατικών: υπάρχοντα μητρώα, νοσοκομεία

Μάρτυρες:

- Ορισμός: Αντιπροσωπευτικό δείγμα του αρχικού πληθυσμού από τον οποίο προέκυψαν οι ασθενείς
- Σκοπός: Εκτίμηση της κατανομής της έκθεσης στον πληθυσμό προέλευσης που παρήγαγε τα κρούσματα

Επιλέγοντας τους μάρτυρες

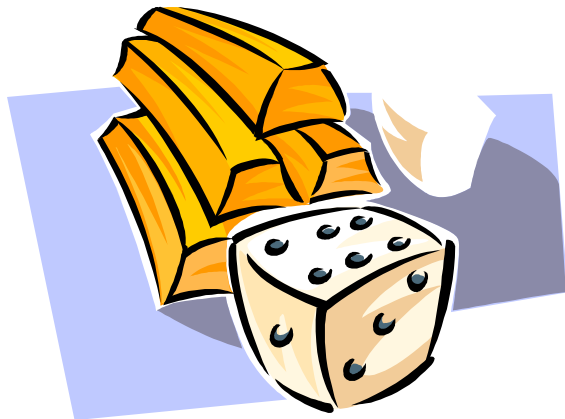
- Από το γενικό πληθυσμό
- Από νοσοκομεία
- Από ειδικές ομάδες όπως φίλοι, σύζυγοι, αδέρφια και θανόντα άτομα

Ανάλυση των μελετών ασθενών - μαρτύρων

	Cases Ασθενείς	Controls Μάρτυρες
Exposed Εκτεθειμένοι	a	B
Not exposed Μη εκτεθειμένοι	c	d

Υπενθύμιση: τι είναι το odds

- ο λόγος της πιθανότητας εμφάνισης ενός γεγονότος προς την πιθανότητα μη εμφάνισης του γεγονότος αυτού
- Παράδειγμα: odds του να έρθει βάρι όταν πετάς το ζάρι



$$\frac{1/6}{5/6} = 1/5 = 0.20$$

Ανάλυση των μελετών ασθενών - μαρτύρων

- Δύο πιθανά αποτελέσματα από ένα εκτεθειμένο άτομο: ασθενής ή μη

$$\text{Odds} = a/b$$

- Δύο πιθανά αποτελέσματα από ένα μη εκτεθειμένο άτομο: ασθενής ή μη

$$\text{Odds} = c/d$$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{Πιθανότητα ένας εκτεθειμένος να είναι ασθενής}}{\text{Πιθανότητα ένας μη εκτεθειμένος να είναι ασθενής}} = \frac{a/b}{c/d} = ad/bc$$

Ακριβώς όπως ο λόγος επιπτώσεων (IRD) και ο αθροιστικός λόγος επίπτωσης (RR), ο λόγος των συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio) είναι ένα μέτρο συσχέτισης

Odds ratio

	Άρρωστα άτομα	Υγιή άτομα	
Είχαν γεύμα στις 23 Ιανουαρίου	18	14	
Δεν είχαν γεύμα στις 23 Ιανουαρίου	19	43	

$$OR = 18 \times 43 / 14 \times 19 = 2.88$$

Πλεονεκτήματα των μελετών ασθενών - μαρτύρων

- Φτηνές, εύκολες και γρήγορες μελέτες
- Μπορούν να εξετάσουν πολλαπλές εκθέσεις
- Μπορούν να μελετήσουν σπάνιες ασθένειες και ασθένειες με μεγάλη λανθάνουσα κατάσταση

Μειονεκτήματα των μελετών ασθενών - μαρτύρων

- Υπόκειται σε μεροληψία
- Δεν είναι δυνατή η άμεση εκτίμηση της επίπτωσης
- Η χρονική σχέση δεν είναι σαφής
- Δεν μπορούν να μελετηθούν πολλαπλές εκβάσεις
- Αναποτελεσματική για σπάνιες εκθέσεις

Κάποιες υπενθυμίσεις...

Outcome measures of observational studies

- Cohort Studies
 - **Relative risk or risk ratio (RR)**

- Case-control Studies
 - **Odds ratio (OR)**

THE 2X2 GRID

		STATUS		
		DISEASED (D+)	NO DISEASE (D-)	
EXPO- SURE	EXPOSED (E+)	a	b	a+b
	NOT EX- POSED (E-)	c	d	c+d
		a+c	b+d	

INCIDENCE = # new events in population over specific time / population at risk for that event over that time

INCIDENCE RATE = # new events during followup time / person-years at risk

RISK / CUMULATIVE INCIDENCE = # new events during follow-up / initial population at risk

RISK RATIO = Incidence (E+) / Incidence (E-)

RELATIVE RISK = $[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$

ABSOLUTE RISK = Incidence (E+) - Incidence (E-)

Relative Risk (Risk Ratio)

$$RR = \frac{\text{Incid of outcome with exposure}}{\text{Incid of outcome w/o exposure}}$$

- Expresses how many times more (or less) likely an exposed person *develops an outcome* relative to an unexposed person
- Interpretation:
 - $RR > 1$ *Increased risk* of outcome
 - $RR = 1$ *No risk* of outcome
 - $RR < 1$ *Reduced risk* of outcome

What is the correct interpretation of a RR of 1.36?

1. Risk of disease is increased by 136%
2. Risk of disease is reduced by 36%
3. Risk of exposure is reduced by 36%
4. Risk of exposure is increased by 36%
5. Risk of disease is increased by 36%
6. Risk of exposure is increased by 136%

2 more

1. What is the interpretation of a RR of 0.80?
 - Risk of the outcome in the exposed group was reduced by 20% (or occurred 20% less) relative to the unexposed group.

2. What is the interpretation of a RR of 3.30?
 - Risk of the outcome in the exposed group was increased by 230% relative to the unexposed group or the outcome was 3.3 times more likely to occur in the exposed group than in the unexposed group.

Odds Ratio (OR)

Contingency (or 2 x 2) Table

	Cases	Controls	Total
Exposed	a	b	a+b
Unexposed	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

$$\begin{aligned} \text{OR} &= (a/c) / (b/d) \\ &= (a*d) / (b*c) \end{aligned}$$

Exposure

		Disease	
		+	-
+	a	b	
-	c	d	

Example:

		MI	
		+	-
+	355	3140	
-	140	2507	

Relative Risk =

Incidence of disease among those exposed

$$= (a/a+b) \quad 355/(355+3140) = 1.92$$

Incidence of disease among those not exposed

$$(c/c+d) \quad 140/(140+2507)$$

Odds Ratio =

Odds of people with disease being exposed

$$= (a/c) \quad 355/140 = 2.02$$

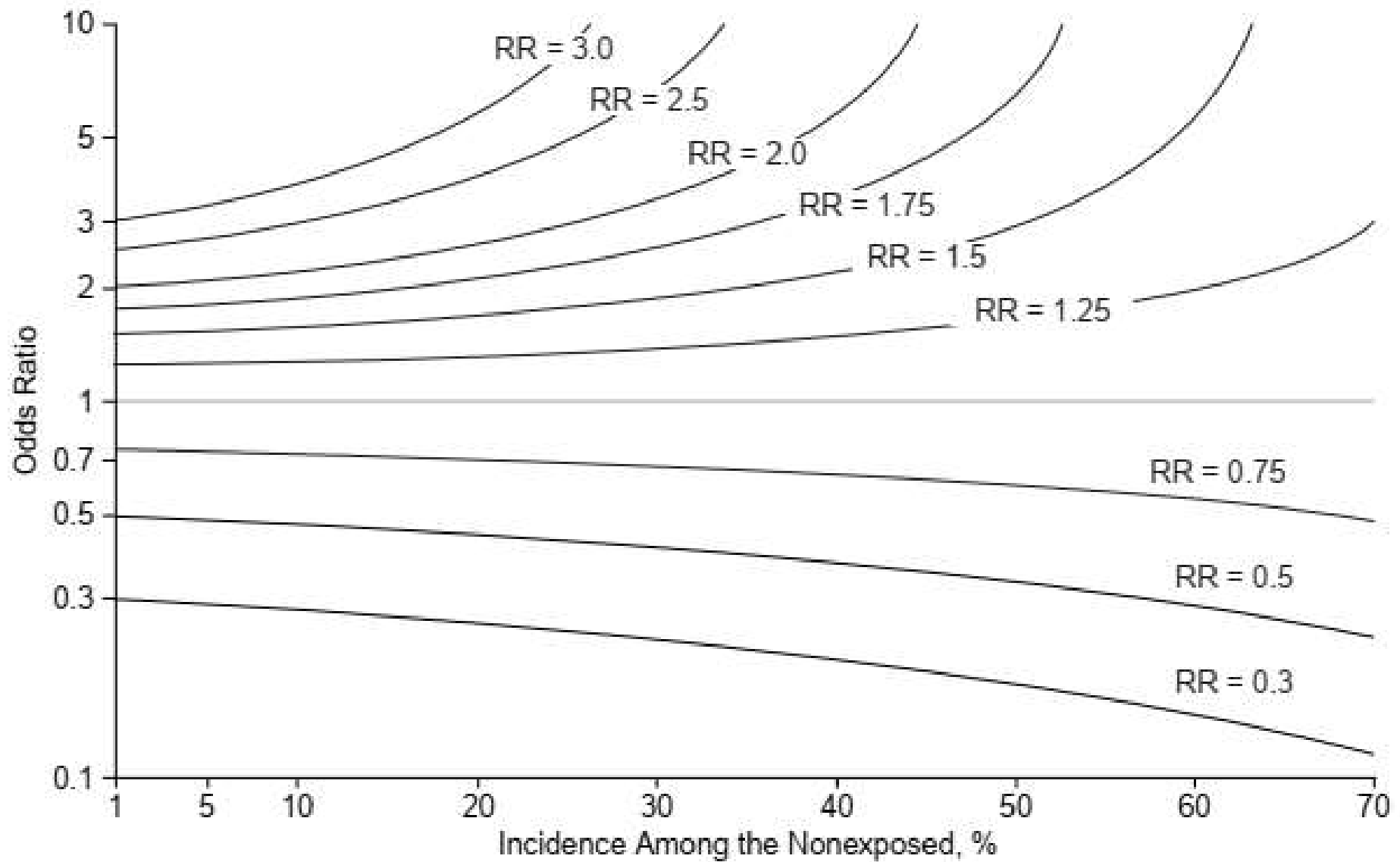
Odds of people without disease being exposed

$$(b/d) \quad 3140/2507$$

Odds Ratio

$$\text{OR} = \frac{\text{Odds of exposure in those with disease}}{\text{Odds of exposure in those w/o disease}}$$

- How many times more likely the odds of finding an *exposure* in someone with disease is compared to finding the exposure in someone without the disease
- Interpretation:
 - OR > 1 Increased frequency of exposure among cases
 - OR = 1 No change in frequency of exposure
 - OR < 1 Decreased frequency of exposure



“For rare diseases OR is a good approximation for RR”

Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes in a Series of Simulated Cohorts*

True RR	Crude RR (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Logistic OR (95% CI)	M-H RR (95% CI)	Corrected RR (95% CI)	P ₀ , %
7.4	6.5 (4.4-9.7)	9.4 (5.9-15.2)	14.1 (7.8-27.5)	8.0 (5.2-12.2)†	8.3 (5.4-11.4)	5
4.2	3.6 (2.8-4.8)	5.6 (3.9-8.1)	8.7 (5.5-14.3)	4.3 (3.2-5.8)†	4.6 (3.6-5.6)	12
3.0	2.9 (2.5-3.2)	25.0 (17.2-35.7)	27.4 (17.2-45.8)	3.0 (2.6-3.4)	2.9 (2.8-3.0)	32
2.0	0.93 (0.73-1.2)	0.90 (0.66-1.2)	4.5 (2.7-7.8)	2.0 (1.6-2.5)	2.3 (1.8-2.7)	27
0.37	0.34 (0.27-0.42)	0.23 (0.17-0.32)	0.25 (0.17-0.37)	0.37 (0.28-0.48)	0.36 (0.25-0.49)	40
0.14	0.13 (0.09-0.17)	0.08 (0.06-0.11)	0.09 (0.05-0.14)	0.14 (0.10-0.20)	0.14 (0.08-0.21)	40

*RR indicates risk ratio; CI, confidence interval; OR, odds ratio; logistic OR, odds ratio from logistic regression; M-H RR, risk ratio from Mantel-Haenszel estimate; P₀, incidence of outcome of interest in the nonexposed group; and corrected RR, risk ratio corrected by the above formula using logistic OR.

†Due to the sample sizes used in the simulation and the need to round numbers to integers, the M-H RR differs from the true RR.

- Σε μια μελέτη κοόρτης,
 - P_0 υποδηλώνει τη συχνότητα εμφάνισης του αποτελέσματος ενδιαφέροντος στην μη εκτεθειμένη ομάδα και P_1 στην εκτεθειμένη ομάδα;
 - OR, odds ratio; RR, risk ratio:
 - $OR = (P_1/1 - P_1)/(P_0/1 - P_0)$; έτσι,
- $(P_1/P_0) = OR/[(1 - P_0) + (P_0 \times OR)]$. Αφού $RR = P_1/P_0$,
- Το διορθωμένο:

$$RR = \frac{OR}{(1 - P_0) + (P_0 \times OR)}$$

	Εκτεθειμένοι			Μη εκτεθειμένοι		
	Events Περιστατικά	Persons Άτομα	Person-time Ανθρωπο- χρόνος	Events Περιστατικά	Persons Άτομα	Person-time Ανθρωπο- χρόνος
	$c1$	$n1$	$T1$	$c0$	$n0$	$T0$

Parameter (θ)	Estimate ($\hat{\theta}$)	Standard Error ($se_{\hat{\theta}}$)
RD	$\frac{c_{i1}}{n_{i1}} - \frac{c_{i0}}{n_{i0}}$	$\sqrt{\frac{c_{i1}(n_{i1} - c_{i1})}{n_{i1}^3} + \frac{c_{i0}(n_{i0} - c_{i0})}{n_{i0}^3}}$
logRR	$\log\left(\frac{c_{i1}}{n_{i1}}\right) - \log\left(\frac{c_{i0}}{n_{i0}}\right)$	$\sqrt{\frac{1}{c_{i1}} + \frac{1}{c_{i0}} - \frac{1}{n_{i1}} - \frac{1}{n_{i0}}}$
logOR	$\log\left(\frac{c_{i1}}{n_{i1} - c_{i1}}\right) - \log\left(\frac{c_{i0}}{n_{i0} - c_{i0}}\right)$	$\sqrt{\frac{1}{c_{i1}} + \frac{1}{c_{i0}} + \frac{1}{n_{i1} - c_{i1}} + \frac{1}{n_{i0} - c_{i0}}}$
IRD	$\frac{c_{i1}}{T_{i1}} - \frac{c_{i0}}{T_{i0}}$	$\sqrt{\frac{c_{i1}}{T_{i1}^2} + \frac{c_{i0}}{T_{i0}^2}}$
logIRR	$\log\left(\frac{c_{i1}}{T_{i1}}\right) - \log\left(\frac{c_{i0}}{T_{i0}}\right)$	$\sqrt{\frac{1}{c_{i1}} + \frac{1}{c_{i0}}}$

Στατιστικός έλεγχος

- Wald Test: $z = \theta / SE(\theta) \sim N(0,1)$

- 95% confidence intervals:

$$\theta \pm 1.96SE(\theta)$$

- Προσοχή στα μέτρα που είναι σε μορφή πηλίκου (OR, RR, IRD). Σε αυτές τις περιπτώσεις η παράμετρος (θ) είναι ο νεπέριος λογάριθμος τους, άρα για να βγάλουμε διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο πρέπει να αντιστρέψουμε

		Event	
		Yes	No
Exposure	Yes	a	b
	No	c	d

Odds Ratio = $\frac{\text{odds of the event in exposed group}}{\text{odds of the event in non-exposed group}}$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

$$\text{Upper 95\% CI} = e^{\left[\ln(\text{OR}) + 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right]}$$

$$\text{Lower 95\% CI} = e^{\left[\ln(\text{OR}) - 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)} \right]}$$

X-ray fluoroscopy
Exposed Unexposed

Breast cancer cases	41	15
Person-years	28,010	19,017

. iri 41 15 28010 19017

	Exposed	Unexposed	Total
Cases	41	15	56
Person-time	28010	19017	47027
Incidence rate	.0014638	.0007888	.0011908
	Point estimate	[95% Conf. Interval]	
Inc. rate diff.	.000675	.0000749	.0012751
Inc. rate ratio	1.855759	1.005684	3.6093 (exact)
Attr. frac. ex.	.4611368	.0056519	.722938 (exact)
Attr. frac. pop	.337618		

(midp) Pr(k>=41) = 0.0177 (exact)
 (midp) 2*Pr(k>=41) = 0.0355 (exact)

	Antibody level	
	High	Low
Diarrhea	7	12
No diarrhea	9	2

. csi 7 12 9 2, exact

	Exposed	Unexposed	Total	
Cases	7	12	19	
Noncases	9	2	11	
Total	16	14	30	
Risk	.4375	.8571429	.6333333	
	Point estimate		[95% Conf. Interval]	
Risk difference	-.4196429		-.7240828	-.1152029
Risk ratio	.5104167		.2814332	.9257086
Prev. frac. ex.	.4895833		.0742914	.7185668
Prev. frac. pop	.2611111			

1-sided Fisher's exact P = 0.0212

2-sided Fisher's exact P = 0.0259

	Chlordiazopoxide use	
	Yes	No
Case mothers	4	386
Control mothers	4	1250

. cci 4 386 4 1250, level(90)

	Exposed	Unexposed	Total	Proportion Exposed
Cases	4	386	390	0.0103
Controls	4	1250	1254	0.0032
Total	8	1636	1644	0.0049
	Point estimate		[90% Conf. Interval]	
Odds ratio	3.238342		.7698467	13.59664 (exact)
Attr. frac. ex.	.6912		-.2989599	.9264524 (exact)
Attr. frac. pop	.0070892			

chi2(1) = 3.07 Pr>chi2 = 0.0799

csi 5 90 14995 14910

	Exposed	Unexposed	Total	
Cases	5	90	95	
Noncases	14995	14910	29905	
Total	15000	15000	30000	
Risk	.0003333	.006	.0031667	
	Point estimate		[95% Conf. Interval]	
Risk difference	-.0056667		-.0069366	-.0043967
Risk ratio	.0555556		.0225814	.1366797
Prev. frac. ex.	.9444444		.8633203	.9774186
Prev. frac. pop	.4722222			

chi2(1) = 76.29 Pr>chi2 = 0.0000

csi 9 86 14991 14914

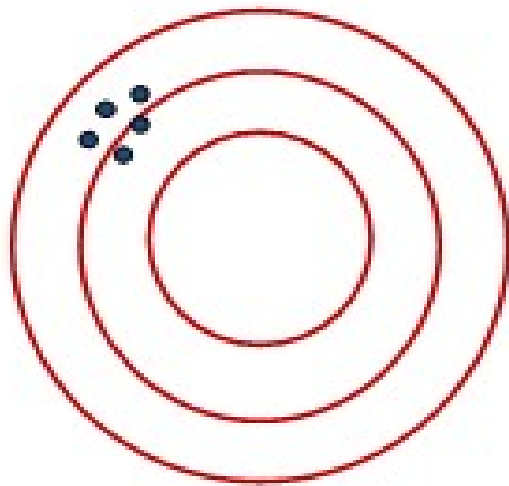
	Exposed	Unexposed	Total	
Cases	9	86	95	
Noncases	14991	14914	29905	
Total	15000	15000	30000	
Risk	.0006	.0057333	.0031667	
	Point estimate		[95% Conf. Interval]	
Risk difference	-.0051333		-.0064035	-.0038631
Risk ratio	.1046512		.052686	.2078706
Prev. frac. ex.	.8953488		.7921294	.947314
Prev. frac. pop	.4476744			

chi2(1) = 62.61 Pr>chi2 = 0.0000

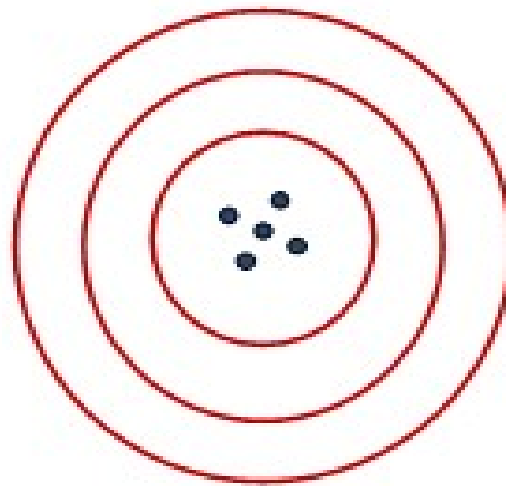
Τυχαίο και συστηματικό σφάλμα

Όταν εξετάζουμε τη σχέση μεταξύ ενός επεξηγηματικού παράγοντα και ενός αποτελέσματος, μας ενδιαφέρει να εντοπίσουμε παράγοντες που μπορούν να τροποποιήσουν την επίδραση του παράγοντα στο αποτέλεσμα (τροποποιητές της επίδρασης). Πρέπει επίσης να έχουμε επίγνωση της πιθανής μεροληψίας ή σύγχυσης σε μια μελέτη, διότι αυτά μπορεί να προκαλέσουν παραπλανητική αναφορά μιας αναφερόμενης συσχέτισης (ή έλλειψης συσχέτισης). Η μεροληψία και η σύγχυση σχετίζονται με τη μέτρηση και το σχεδιασμό της μελέτης.

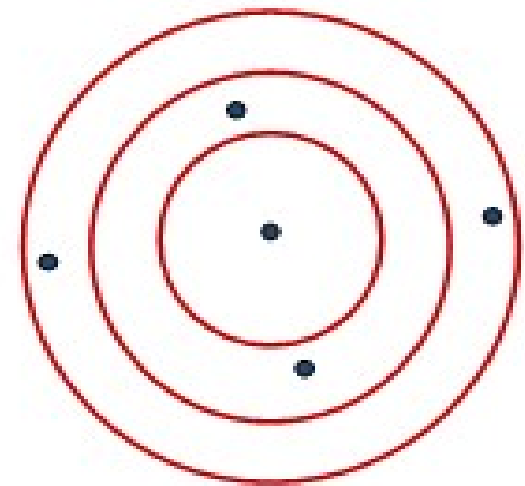
- **Μεροληψία:** Ένα συστηματικό σφάλμα στο σχεδιασμό, την πρόσληψη, τη συλλογή δεδομένων ή την ανάλυση που οδηγεί σε εσφαλμένη εκτίμηση της πραγματικής επίδρασης της έκθεσης και της έκβασης.
- **Σύγχυση:** Μια κατάσταση στην οποία η επίδραση ή η συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και έκβασης διαστρεβλώνεται από την παρουσία μιας άλλης μεταβλητής. Εμφανίζονται τόσο η θετική σύγχυση (όταν η παρατηρούμενη συσχέτιση στρεβλώνεται μακριά από τη μηδενική υπόθεση) όσο και η αρνητική σύγχυση (όταν η παρατηρούμενη συσχέτιση στρεβλώνεται προς τη μηδενική υπόθεση).
- **Τροποποίηση της επίδρασης :** μια μεταβλητή που τροποποιεί διαφορετικά (θετικά και αρνητικά) την παρατηρούμενη επίδραση ενός παράγοντα κινδύνου στην κατάσταση της νόσου. Διαφορετικές ομάδες έχουν διαφορετικές εκτιμήσεις κινδύνου όταν υπάρχει τροποποίηση επίδρασης.



Reliable
Precise
Lack of Random Error



Reliable and Valid



Valid
Lack of Systematic Error

Εάν η αληθινή τιμή είναι το κέντρο του στόχου, οι μετρούμενες αποκρίσεις στο αριστερό σχήμα μπορεί να θεωρηθούν αξιόπιστες, ακριβείς ή με αμελητέο τυχαίο σφάλμα, αλλά όλες οι αποκρίσεις αστοχούν κατά πολύ από την αληθινή τιμή. Έχει ληφθεί μια μεροληπτική εκτίμηση. Αντίθετα, ο στόχος στα δεξιά έχει μεγαλύτερο τυχαίο σφάλμα στις μετρήσεις, ωστόσο τα αποτελέσματα είναι έγκυρα, χωρίς συστηματικό σφάλμα. Η μέση απόκριση βρίσκεται ακριβώς στο κέντρο του στόχου. Ο μεσαίος στόχος απεικονίζει τον στόχο μας: παρατηρήσεις που είναι τόσο αξιόπιστες (μικρό τυχαίο σφάλμα) όσο και έγκυρες (χωρίς συστηματικό σφάλμα).

Μεροληψία

Η μεροληψία περιορίζει την εγκυρότητα (την ικανότητα μέτρησης της αλήθειας στο πλαίσιο του σχεδιασμού της μελέτης) και τη δυνατότητα γενίκευσης (την ικανότητα εφαρμογής των αποτελεσμάτων με βεβαιότητα σε μεγαλύτερο πληθυσμό) των αποτελεσμάτων της μελέτης. Η μεροληψία σπάνια εξαλείφεται κατά την ανάλυση. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι μεροληψίας:

- Μεροληψία επιλογής: συστηματικό σφάλμα κατά την επιλογή ή τη διατήρηση των συμμετεχόντων
- μεροληψία εσφαλμένης ταξινόμησης: συστηματικό σφάλμα λόγω ανακριβούς μέτρησης ή ταξινόμησης της νόσου, της έκθεσης ή άλλων μεταβλητών.

Μεροληψία επιλογής

- Ας υποθέσουμε ότι επιλέγετε περιπτώσεις ρήξεων του στροφικού πετάλου (τραυματισμός του ώμου). Πολλοί ηλικιωμένοι άνθρωποι έχουν βιώσει σε κάποιο βαθμό αυτόν τον τραυματισμό, αλλά δεν έχουν υποβληθεί ποτέ σε θεραπεία γι' αυτόν. Τα άτομα που αντιμετωπίζονται από ιατρό έχουν πολύ περισσότερες πιθανότητες να διαγνωστούν (και να αναγνωριστούν ως περιπτώσεις) από τα άτομα που δεν αντιμετωπίζονται από ιατρό. **Εάν μια μελέτη περιλαμβάνει μόνο περιπτώσεις μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν ιατρική περίθαλψη, θα υπάρξει μεροληψία επιλογής.**

- Ορισμένοι ερευνητές μπορεί να εντοπίσουν περιπτώσεις που βασίζονται σε προηγούμενη έκθεση. Ας υποθέσουμε ότι ένα νέο ξέσπασμα σχετίζεται με μια συγκεκριμένη έκθεση, για παράδειγμα ένα συγκεκριμένο παυσίπονο. Εάν ένα δελτίο τύπου ενθαρρύνει τους ανθρώπους που λαμβάνουν αυτό το παυσίπονο να προσέλθουν σε μια κλινική για να ελεγχθούν για να διαπιστωθεί εάν είναι κρούσμα και αυτοί οι άνθρωποι γίνονται στη συνέχεια τα κρούσματα για τη μελέτη, έχει δημιουργηθεί μια μεροληψία στην επιλογή του δείγματος. Μόνο όσοι έπαιρναν το φάρμακο αξιολογήθηκαν για το πρόβλημα. Η εξακρίβωση μιας περίπτωσης με βάση την προηγούμενη έκθεση δημιουργεί μια μεροληψία που δεν μπορεί να αφαιρεθεί μόλις επιλεγεί το δείγμα.

- **Η έκθεση μπορεί να επηρεάσει την επιλογή των μαρτύρων** - π.χ. οι νοσηλευόμενοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν υπάρξει καπνιστές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Εάν οι μάρτυρες επιλεγούν μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών, η σχέση μεταξύ μιας έκβασης και του καπνίσματος μπορεί να υποεκτιμηθεί λόγω της αυξημένης επικράτησης του καπνίσματος στον πληθυσμό ελέγχου.

- Σε μια μελέτη κοόρτης, τα άτομα που μοιράζονται ένα παρόμοιο χαρακτηριστικό μπορεί να χαθούν στην παρακολούθηση. Για παράδειγμα, τα άτομα που είναι μετακινούμενα είναι πιθανότερο να αλλάξουν τόπο διαμονής και να χαθούν στην παρακολούθηση. **Εάν ο χρόνος διαμονής σχετίζεται με την έκθεση, τότε το δείγμα μας μεροληπτεί προς άτομα με μικρότερη έκθεση.**

- Σε μια συγχρονική μελέτη, το δείγμα μπορεί να μην ήταν αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού. Αυτό οδηγεί σε μεροληψία. Για παράδειγμα, ας υποθέσουμε ότι ο **πληθυσμός της μελέτης περιλαμβάνει πολλές φυλετικές ομάδες, αλλά τα μέλη μιας φυλής συμμετέχουν λιγότερο συχνά στο είδος της μελέτης. Προκύπτει μεροληψία.**

Μεροληψία εσφαλμένης ταξινόμησης

▪ Εξοπλισμός

- ένα ανακριβώς βαθμονομημένο όργανο που δημιουργεί συστηματικό σφάλμα

▪ Λανθασμένη διάγνωση

- εάν μια διαγνωστική εξέταση είναι σταθερά ανακριβής, τότε θα εμφανιστεί μεροληψία πληροφόρησης

▪ Μεροληψία ανάκλησης

- εάν τα άτομα δεν μπορούν να θυμηθούν με ακρίβεια τις εκθέσεις, τότε θα εμφανιστεί μεροληψία πληροφοριών

▪ Λανθάνουσες ή ελλιπείς πληροφορίες

- εάν ορισμένα άτομα έχουν συστηματικά ελλιπή δεδομένα, τότε θα προκύψει μεροληψία πληροφοριών

▪ Κοινωνικά επιθυμητή απάντηση

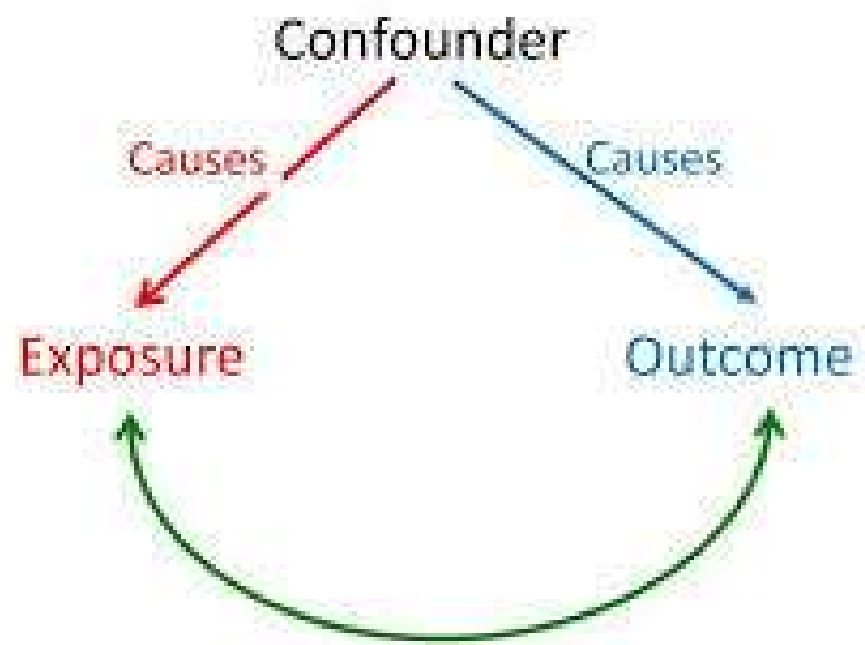
- αν οι συμμετέχοντες στη μελέτη δίνουν σταθερά την απάντηση που θέλει να ακούσει ο ερευνητής, τότε θα εμφανιστεί μεροληψία πληροφοριών

Σύγχυση

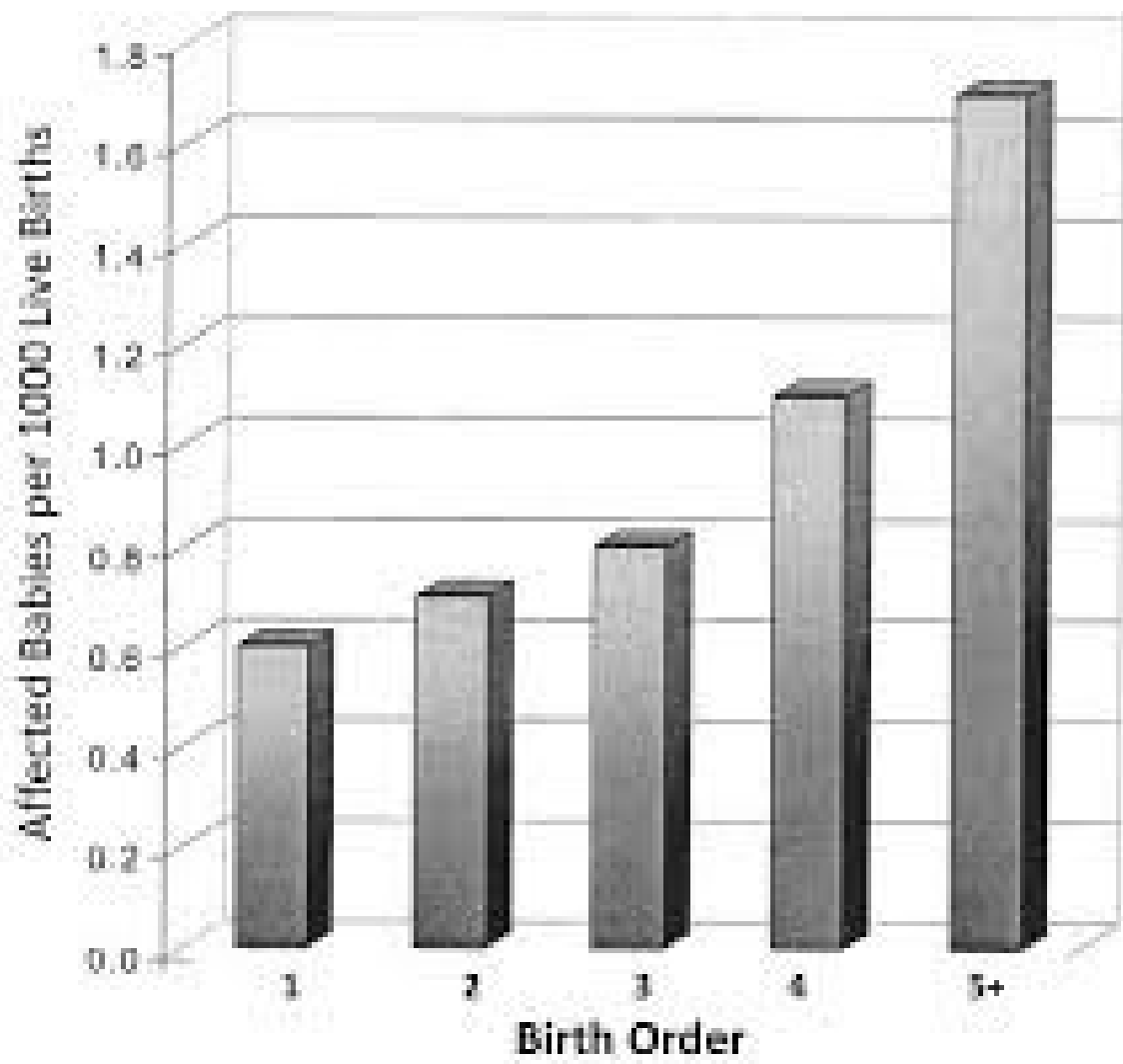
- ένας συγχυτής (επίσης συγχυτική μεταβλητή, συγχυτικός παράγοντας ή λανθάνουσα μεταβλητή) είναι μια μεταβλητή που επηρεάζει τόσο την εξαρτημένη μεταβλητή όσο και την ανεξάρτητη μεταβλητή, προκαλώντας ψευδή συσχέτιση. Ο συγχυτικός παράγοντας είναι μια αιτιώδης έννοια και ως εκ τούτου δεν μπορεί να περιγραφεί με όρους συσχετίσεων ή αλληλεπιδράσεων

Ορισμός

- Η σύγχυση ορίζεται σε όρους δεδομένων που δημιουργούν το μοντέλο (όπως στο παραπάνω σχήμα). Έστω X κάποια ανεξάρτητη μεταβλητή, Y κάποια εξαρτημένη μεταβλητή. Για να εκτιμήσει την επίδραση της X στην Y , ο στατιστικός πρέπει να καταστείλει τις επιδράσεις των ξένων μεταβλητών που επηρεάζουν τόσο τη X όσο και την Y . Λέμε ότι η X και η Y συγχέονται από κάποια άλλη μεταβλητή Z , όποτε η Z είναι αιτία τόσο της X όσο και της Y .



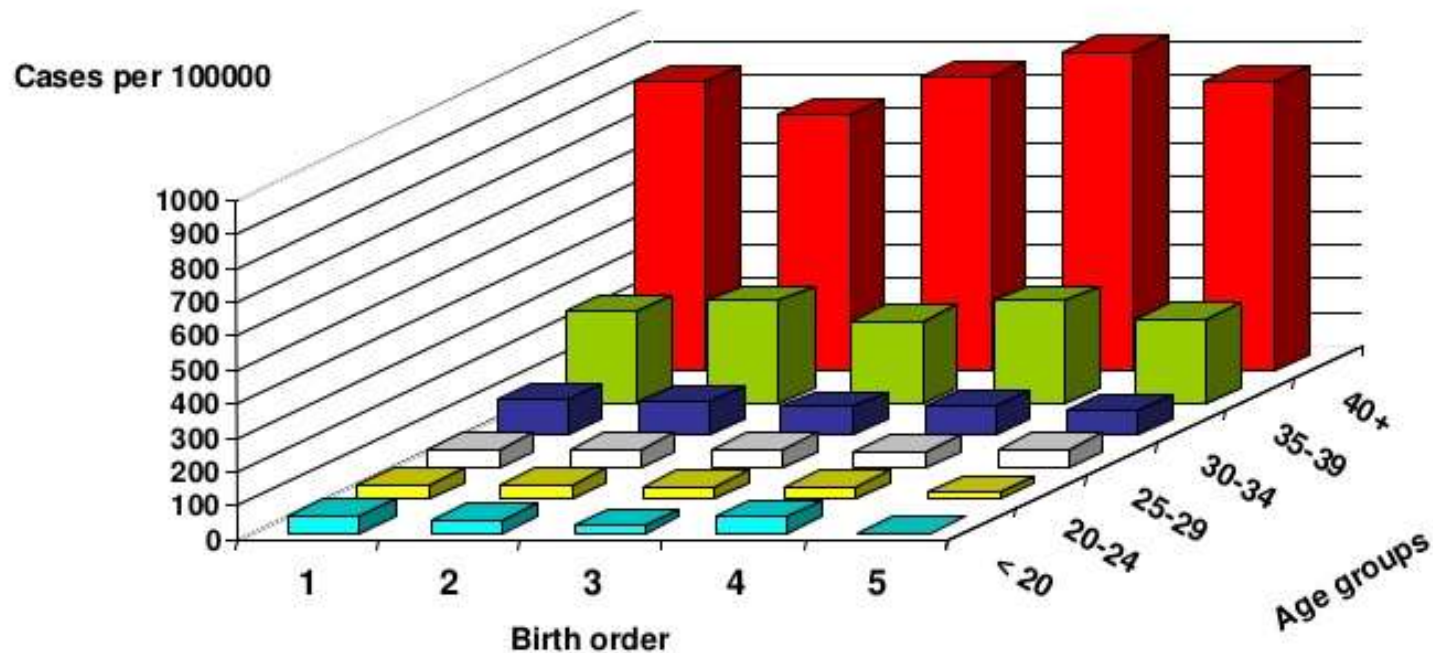
Distorted association when failing to control for confounder



Παραδείγματα

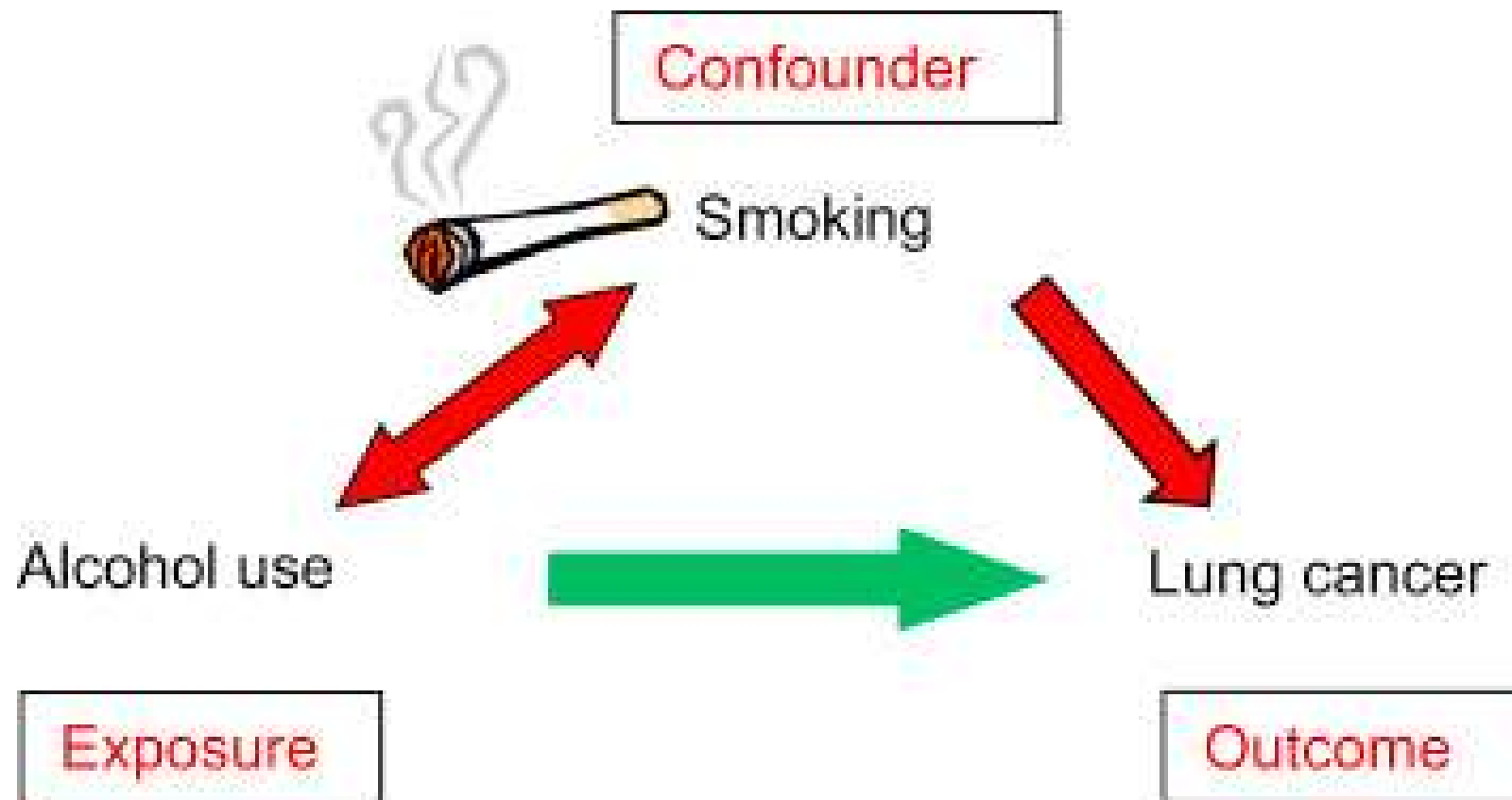
- Σε ένα συγκεκριμένο παράδειγμα, ας πούμε ότι κάποιος μελετά τη σχέση μεταξύ της σειράς γέννησης (1ο παιδί, 2ο παιδί κ.λπ.) και της παρουσίας του συνδρόμου Down στο παιδί. Σε αυτό το σενάριο, η ηλικία της μητέρας θα ήταν μια συγχυτική μεταβλητή:
 - Η υψηλότερη ηλικία της μητέρας συνδέεται άμεσα με το σύνδρομο Down στο παιδί
 - Η υψηλότερη ηλικία της μητέρας συνδέεται άμεσα με το σύνδρομο Down, ανεξάρτητα από τη σειρά γέννησης (μια μητέρα που αποκτά το 1ο έναντι του 3ου παιδιού της στην ηλικία των 50 ετών ενέχει τον ίδιο κίνδυνο).
 - Η ηλικία της μητέρας σχετίζεται άμεσα με τη σειρά γέννησης (το 2ο παιδί, εκτός από την περίπτωση των διδύμων, γεννιέται όταν η μητέρα είναι μεγαλύτερη από ό,τι ήταν κατά τη γέννηση του 1ου παιδιού).
 - Η ηλικία της μητέρας δεν είναι συνέπεια της σειράς γέννησης (η απόκτηση 2ου παιδιού δεν αλλάζει την ηλικία της μητέρας)

Cases of Down Syndrome by Birth Order and Maternal Age



If each case is matched with a same-age control, there will be no association. If analysis is repeated after stratification by age, there will be no association with birth order.

- παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και το μορφωτικό επίπεδο συχνά επηρεάζουν την κατάσταση της υγείας και γι' αυτό θα πρέπει να ελέγχονται. Πέρα από αυτούς τους παράγοντες, οι ερευνητές μπορεί να μην λαμβάνουν υπόψη τους ή να μην έχουν πρόσβαση σε δεδομένα σχετικά με άλλους αιτιολογικούς παράγοντες.
- Ένα παράδειγμα αφορά τη μελέτη της επίδρασης του καπνίσματος στην ανθρώπινη υγεία. Το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η διατροφή είναι δραστηριότητες του τρόπου ζωής που σχετίζονται μεταξύ τους. Μια εκτίμηση κινδύνου που εξετάζει τις επιπτώσεις του καπνίσματος αλλά δεν ελέγχει την κατανάλωση αλκοόλ ή τη διατροφή μπορεί να υπερεκτιμήσει τον κίνδυνο του καπνίσματος. Το κάπνισμα και η σύγχυση εξετάζονται σε εκτιμήσεις επαγγελματικού κινδύνου, όπως η ασφάλεια της εξόρυξης άνθρακα. Όταν δεν υπάρχει μεγάλος δειγματοληπτικός πληθυσμός μη καπνιστών ή μη πτότων σε ένα συγκεκριμένο επάγγελμα, η εκτίμηση κινδύνου μπορεί να μεροληπτεί προς την κατεύθυνση της διαπίστωσης αρνητικής επίδρασης στην υγεία



Crude

	Lung Ca	No Lung Ca
Matches	820	340
No Matches	180	660

$$OR_{crude} = 3.8$$

Stratified

Smokers

Non-Smokers


	Lung Ca	No Lung CA
Matches	810	270
No Matches	90	30

$$OR_{CF+} = OR_{smokers} = 1.0$$

	Lung Ca	No Lung CA
Matches	10	70
No Matches	90	630

$$OR_{CF-} = OR_{non-smokers} = 1.0$$



Jeffrey Morris  · Aug 17, 2021 · 13 min read



Israeli data: How can efficacy vs. severe disease be strong when 60% of hospitalized are vaccinated?

Updated: Oct 20, 2021

Age	Population (%)		Severe cases		Efficacy vs. severe disease
	Not Vax %	Fully Vax %	Not Vax per 100k	Fully Vax per 100k	
All ages	1,302,912 18.2%	5,634,634 78.7%	214 16.4	301 5.3	67.5%

Here I will define effectiveness vs. severe disease as $1 - V/N$, where V =rate of infection per 100k for fully vaccinated, N =rate of infection per 100k for unvaccinated. This represents percent reduction in serious infection rate in the vaccinated group relative to the unvaccinated group.

The effectiveness of vaccine vs. severe disease can be computed from this ratio by:

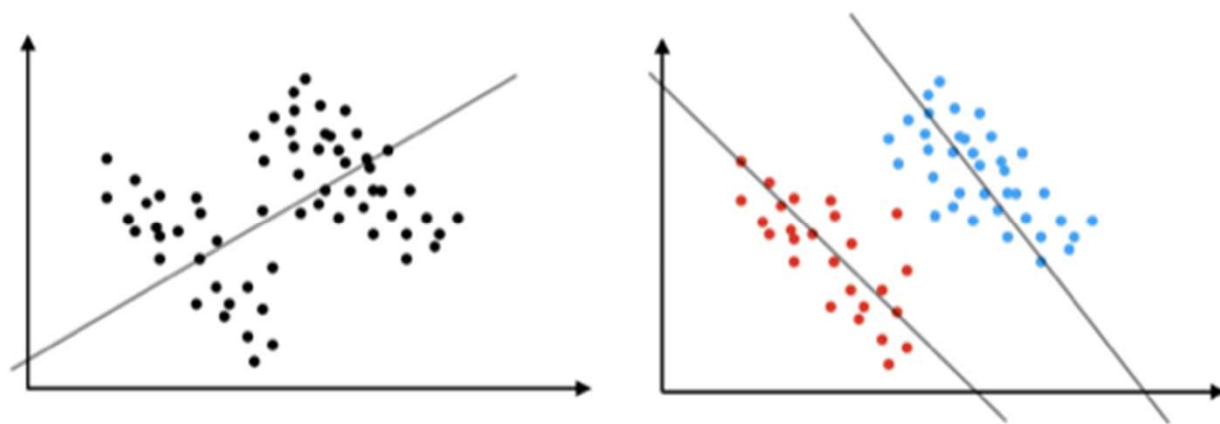
$$\text{Vaccine Effectiveness vs. Severe disease} = 1 - 5.3/16.4 = 67.5\%.$$

Age	Population (%)		Severe cases		Efficacy vs. severe disease
	Not Vax %	Fully Vax %	Not Vax per 100k	Fully Vax per 100k	
All ages	1,302,912 18.2%	5,634,634 78.7%	214 16.4	301 5.3	67.5%
<50	1,116,834 23.3%	3,501,118 73.0%	43 3.9	11 0.3	91.8%
>50	186,078 7.9%	2,133,516 90.4%	171 91.9	290 13.6	85.2%

Simpson's paradox explained

There are various nice explanations of Simpson's paradox online, including [here](#) and [here](#).

I will borrow a plot from the latter reference and give a simple illustration:



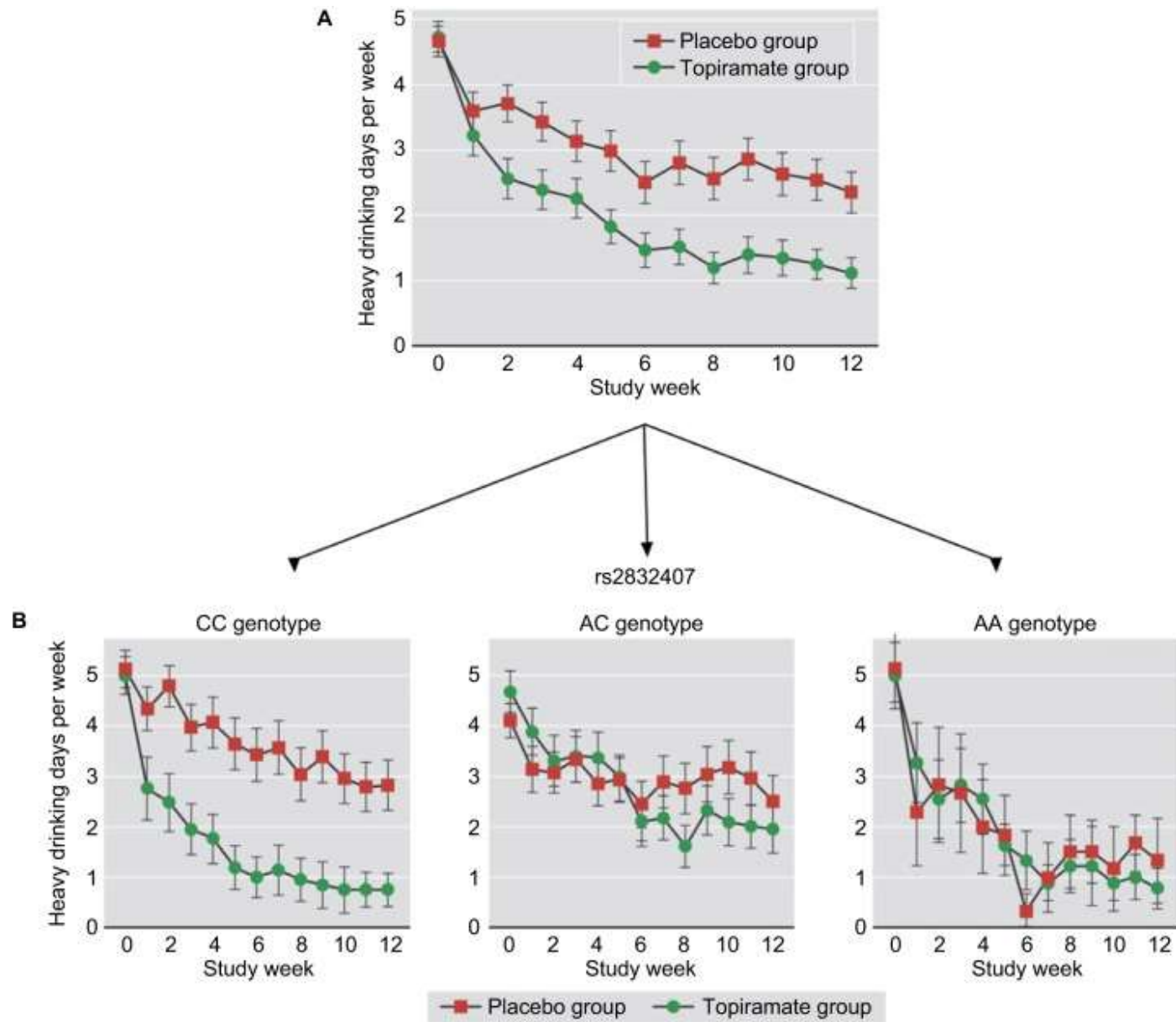
A visual example: the overall trend reverses when data is grouped by some colour-represented category.

Age	Population (%)		Severe cases/100k		Severe Case Risk	Efficacy
	% Not Vax	% Fully Vax	Not Vax	Fully Vax	Ratio w/ 30-39 UnVax	vs. severe disease
12-15	62.1%	29.9%	0.30	0.00	1/20x	100%
16-19	21.9%	73.5%	1.60	0.00	1/4x	100%
20-29	20.5%	76.2%	1.50	0.00	1/4x	100%
30-39	16.2%	80.9%	6.20	0.20	1	96.8%
40-49	13.2%	84.4%	16.50	1.00	2.7x	93.9%
50-59	10.0%	88.0%	40.20	2.90	6.5x	92.8%
60-69	8.8%	89.8%	76.60	8.70	12.4x	88.7%
70-79	4.2%	94.6%	190.10	19.80	30.7x	89.6%
80-89	5.6%	92.6%	252.30	47.90	40.7x	81.1%
90+	6.1%	90.5%	510.9	38.60	82.4x	92.4%

<https://www.covid-datascience.com/post/israeli-data-how-can-efficacy-vs-severe-disease-be-strong-when-60-of-hospitalized-are-vaccinated>

Τροποποίηση επίδρασης

- Η τροποποίηση της επίδρασης συμβαίνει όταν το μέγεθος της επίδρασης της πρωτογενούς έκθεσης σε ένα αποτέλεσμα (δηλαδή η συσχέτιση) διαφέρει ανάλογα με το επίπεδο μιας τρίτης μεταβλητής.
- Σε αυτή την περίπτωση, ο υπολογισμός μιας συνολικής εκτίμησης της συσχέτισης είναι παραπλανητικός. Ένας συνήθης τρόπος αντιμετώπισης της τροποποίησης της επίδρασης είναι η εξέταση της συσχέτισης χωριστά για κάθε επίπεδο της τρίτης μεταβλητής. Για παράδειγμα, ας υποθέσουμε ότι διεξάγεται μια κλινική δοκιμή και το φάρμακο αποδεικνύεται ότι οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης. Ωστόσο, ας υποθέσουμε ότι με μια πιο προσεκτική εξέταση των δεδομένων, οι ερευνητές διαπιστώνουν ότι **το φάρμακο είναι αποτελεσματικό μόνο σε άτομα με έναν συγκεκριμένο γενετικό δείκτη και ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση σε άτομα που δεν διαθέτουν τον δείκτη. Η επίδραση της θεραπείας είναι διαφορετική ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία του γενετικού δείκτη. Αυτό είναι ένα παράδειγμα τροποποίησης του αποτελέσματος ή "αλληλεπίδρασης".**



Corraini P, Olsen M, Pedersen L, Dekkers OM, Vandenbroucke JP, Clin Epidemiol. 2017;9:331–338.

- Σε αντίθεση με τη σύγχυση, η τροποποίηση της επίδρασης είναι ένα βιολογικό φαινόμενο κατά το οποίο η έκθεση έχει διαφορετικό αντίκτυπο σε διαφορετικές συνθήκες.
- Ένα άλλο καλό παράδειγμα είναι η επίδραση του καπνίσματος στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Το κάπνισμα και η έκθεση στον αμίαντο είναι και οι δύο παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα. Οι μη καπνιστές που εκτίθενται στον αμίαντο έχουν 3-4 φορές αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, ενώ οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα περίπου 20 φορές. Ωστόσο, οι εργαζόμενοι στα ναυπηγεία που εισέπνεαν χρόνια ίνες αμιάντου και παράλληλα κάπνιζαν είχαν περίπου 64 φορές αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Με άλλα λόγια, οι επιπτώσεις του καπνίσματος και του αμιάντου δεν ήταν απλώς προσθετικές - ήταν πολλαπλασιαστικές. Αυτό υποδηλώνει συνέργεια ή αλληλεπίδραση, δηλαδή ότι η επίδραση του καπνίσματος μεγεθύνεται κατά κάποιο τρόπο σε άτομα που έχουν εκτεθεί επίσης στον αμίαντο. Οι πολυμεταβλητές μέθοδοι μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της τροποποίησης της επίδρασης.

- Η **στρωματοποιημένη ανάλυση** παρέχει έναν τρόπο για τον εντοπισμό της τροποποίησης των επιδράσεων. Υπενθυμίζεται ότι χρησιμοποιήσαμε μια στρωματοποιημένη ανάλυση για να εντοπίσουμε τη σύγχυση. Όταν υπάρχει μόνο σύγχυση, τα μέτρα συσχέτισης μέσα στις υποομάδες θα διαφέρουν από το ακατέργαστο μέτρο συσχέτισης, **αλλά τα μέτρα συσχέτισης για όλες τις υποομάδες θα είναι παρόμοια**. Αντίθετα, όταν υπάρχει τροποποίηση της επίδρασης, τα μέτρα συσχέτισης στις υποομάδες διαφέρουν μεταξύ τους.

Table 1

Relative risk of endometrial cancer in postmenopausal women continuously using combined hormone replacement therapy (HRT), and the effect modification by body mass index (BMI)

Exposure status	Relative risk of endometrial cancer (95% CI)		
	BMI <25 kg/m ²	BMI 25–29 kg/m ²	BMI ≥30 kg/m ²
Continuous, combined HRT user	1.07 (0.73–1.56)	0.88 (0.60–1.30)	0.28 (0.14–0.55)
Never HRT user	Reference group	Reference group	Reference group

Note: Data from the Million Women Study.¹⁵

Το αποτέλεσμα της αξιολόγησης της τροποποίησης της επίδρασης με βάση τον ΔΜΣ σε στρωματοποιημένη ανάλυση παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Εδώ, η κύρια επίδραση ήταν συνεπής μόνο στην υποομάδα των γυναικών με ΔΜΣ ≥ 30 kg/m² κατά την έναρξη της μελέτης. Έτσι, μόνο στις γυναίκες με ΔΜΣ ≥ 30 kg/m² φαίνεται ότι ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου μειώνεται από την HRT

Table 3

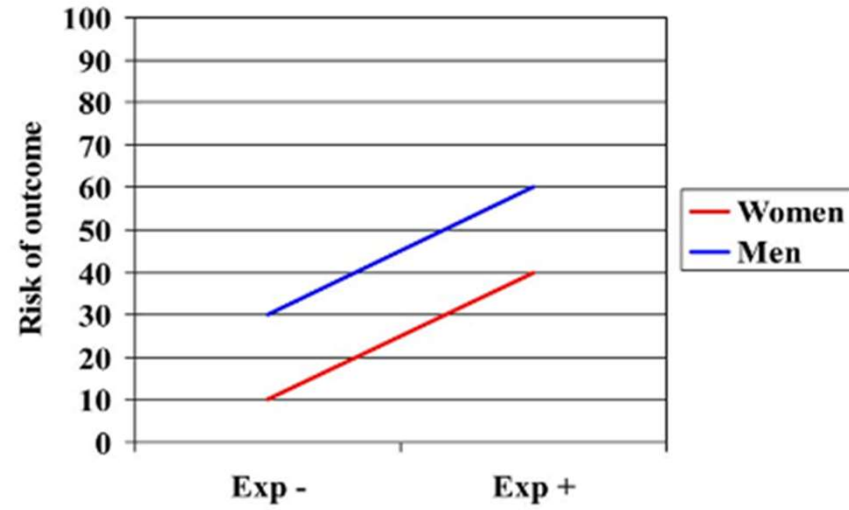
Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding in a case-control study using research databases in Denmark, 2000–2004

Exposure group	Odds ratio (95% CI)
No antithrombotic use at all	Reference category
Aspirin use alone	2.4 (2.0–2.8)
Clopidogrel use alone	3.1 (1.7–5.6)
Aspirin and clopidogrel use	12.6 (6.6–24)

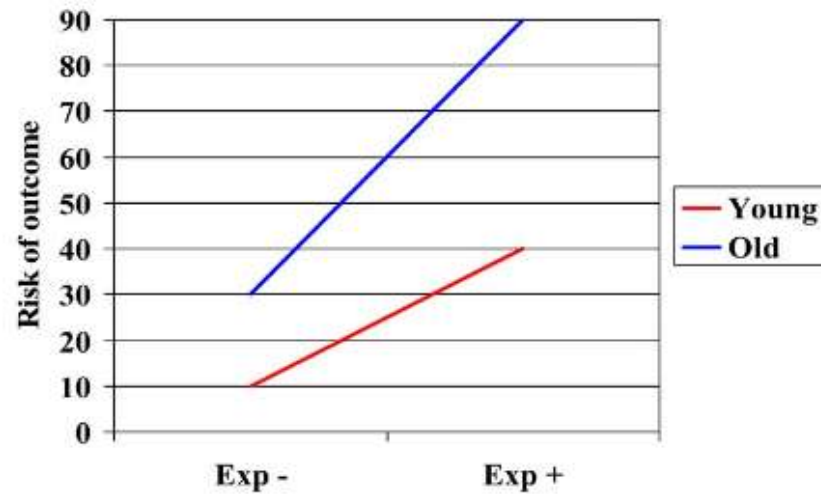
Note: Data from Hallas et al.[18](#)

Οι αναλογίες πιθανοτήτων (OR) που παρέχονται στον πίνακα 3 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ληφθεί ένα άλλο μέτρο αλληλεπίδρασης, δηλαδή ο σχετικός κίνδυνος λόγω αλληλεπίδρασης. Σε αυτό το παράδειγμα, ο σχετικός κίνδυνος λόγω αλληλεπίδρασης μπορεί να υπολογιστεί με την αφαίρεση της επίδρασης μεταξύ της ομάδας διπλής έκθεσης από τις επιδράσεις των δύο ομάδων μονής έκθεσης, προστιθέμενες κατά ένα, δηλαδή $(12,6) - (3,1) - (2,4) + 1 = 8,1$.

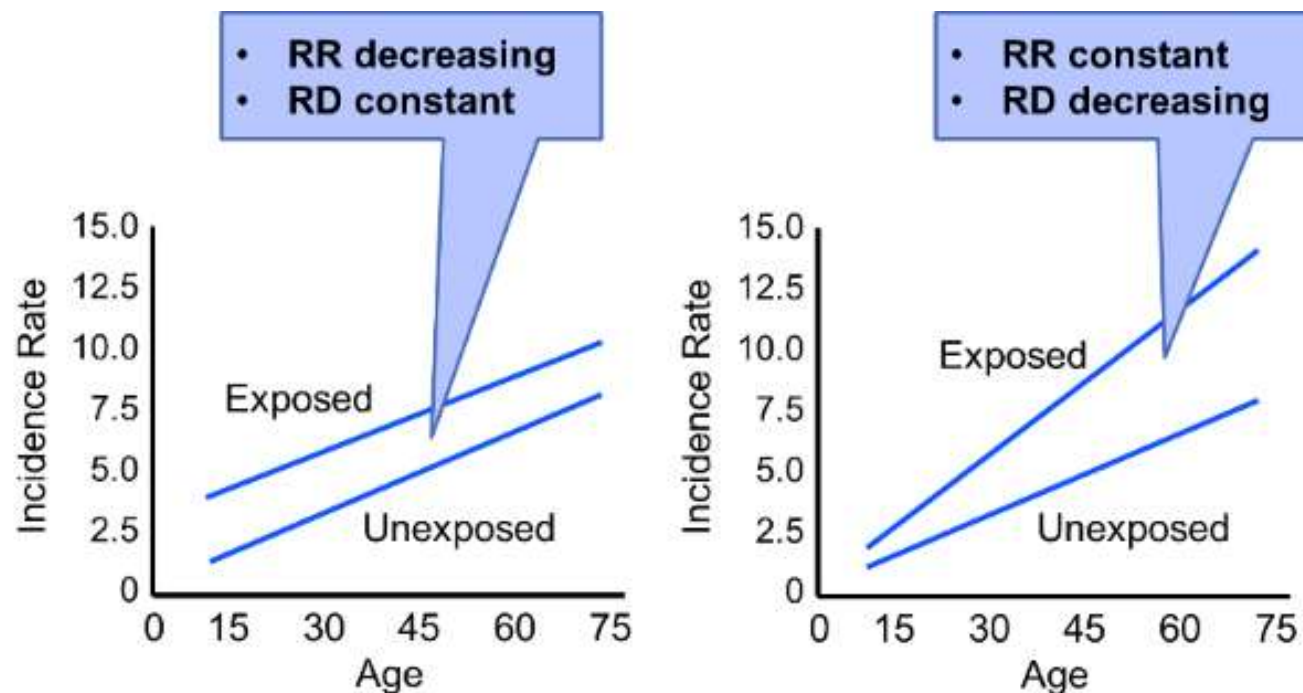
Graphical Example of No Interaction



Graphical Example of Interaction



- Ενώ η παραπάνω συζήτηση παρέχει μια τυπική περιγραφή της τροποποίησης των επιδράσεων, η έννοια της τροποποίησης των επιδράσεων είναι πιο περίπλοκη από αυτή. Σκεφτείτε το παρακάτω σχήμα (από KJ Rothman: Epidemiology - An Introduction, Oxford University Press, 2002.) Βλέπουμε δύο σενάρια στα οποία τα ποσοστά επίπτωσης σε εκτεθειμένα και μη εκτεθειμένα άτομα αξιολογούνται σε διαφορετικές ηλικίες. Ο λόγος των ποσοστών και η διαφορά των ποσοστών είναι και τα δύο μέτρα της επίδρασης, αλλά ανάλογα με το ποιο χρησιμοποιούμε, τα συμπεράσματά μας σχετικά με την τροποποίηση της επίδρασης διαφέρουν.



Διαμεσολάβηση (Mediation)

- Η αξιολόγηση της διαμεσολάβησης υποκινείται από την επιθυμία κατανόησης των διαδρομών, μέσω των οποίων μια έκθεση οδηγεί σε ένα αποτέλεσμα. Για να είναι μεσολαβητής ή ενδιάμεσος παράγοντας, μια μεταβλητή μπορεί να είναι ένα βήμα στην αλυσίδα των γεγονότων ή των διαδρομών μεταξύ της έκθεσης και του αποτελέσματος. Αυτό σημαίνει ότι ο ενδιάμεσος παράγοντας μπορεί να εξηγεί εν μέρει ή εξ ολοκλήρου τη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης και του αποτελέσματος.

Direct effect
reducing insomnia



Intermediate or mediated effect - via pain reduction

Table 4

Total effect of fibromyalgia treatment (pregabalin vs placebo) on restorative sleep improvement (measured using the Sleep Quality Daily Diary score), and indirect effect via pain scale reduction

Type of effect	Mean change in Sleep Quality score
Total effect (irrespective of whether pain reduction occurs)	
Pregabalin treatment → restorative sleep	-1.295
Indirect or mediated effect (via pain reduction)	
Pregabalin treatment → pain reduction → restorative sleep	-0.718

Note: Data from the randomized controlled trial (RCT) published by Mease et al²⁶ and analyzed by Russell et al.²⁷

Το μέγεθος της ενδιάμεσης αντιστοιχούσε στο 55% της συνολικής επίδρασης της πρεγκαμπαλίνης στον αναπνευστικό ύπνο. Έτσι, η μείωση του πόνου ενδέχεται να μεσολαβεί στην επίδραση της πρεγκαμπαλίνης στον αναπνευστικό ύπνο σε ασθενείς με ινομυαλγία

Table 5

Total effect of blood group (non-O vs O) on the occurrence of deep venous thrombosis, and the direct effect of blood group on the occurrence of deep venous thrombosis, from the case-control Leiden Thrombophilia study

Type of effect	Odds ratio (95% CI)
Total effect (irrespective of clotting factor VIII)	
Non-O blood type → deep venous thrombosis	2.0 (1.4–2.8)
Non-O blood type → factor VIII → deep venous thrombosis	
Direct effect (adjusting for clotting factor VIII)	
Non-O blood type → deep venous thrombosis	1.5 (1.0–2.1)

Note: Data from Le Cessie et al.²⁹

Η συνολική επίδραση μετρήθηκε αρχικά ως το OR για εν τω βάθι φλεβική θρόμβωση μεταξύ των ατόμων με ομάδα αίματος μη O. Η επίδραση αυτή θα μπορούσε να προκύψει μέσω διαφόρων μηχανισμών, ανεξάρτητα από τον παράγοντα πήξης VIII. Η άμεση επίδραση της ομάδας αίματος μη-O μετρήθηκε στη συνέχεια ως η επίδραση που δεν εμφανίζεται μέσω του πιθανού ενδιάμεσου παράγοντα με προσαρμογή της αρχικής ανάλυσης για τον παράγοντα πήξης VIII. Η συνολική επίδραση μειώθηκε από 2,0 σε 1,5. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η συνολική επίδραση αντιπροσωπεύει διαισθητικά το άθροισμα των άμεσων και έμμεσων επιδράσεων,²⁴ και εδώ, η άμεση επίδραση ήταν κατώτερη της συνολικής επίδρασης. Συνεπώς, υπήρξε έμμεση επίδραση και ο παράγοντας VIII μπορεί να μεσολαβεί στη συσχέτιση μεταξύ της ομάδας αίματος μη O και της εν τω βάθι φλεβικής θρόμβωσης.

Box 1

Type of assessment	Aim of the assessment
Effect modification	Separate exposure effects according to another variable ^{12,41}
Interaction	Evaluate individual and joint effects of exposures ⁴
Mediation	Evaluate direct and indirect effects of exposures ^{22,45}

Main motivation for the assessment of effect modification, interaction and mediation.