

Ερευνητική Μεθοδολογία

1^ο Μάθημα:

Αιτιότητα, σχεδιασμός έρευνας

ΑΙΤΙΟΤΗΤΑ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- MacMahon & Trichopoulos. Epidemiology. Principles & Methods. Κεφ. 2. Concepts of Cause. 1996
- Rothman & Greenland. Modern Epidemiology. Κεφ. 2. Causation and Causal Inference. 1998
- Rothman. Modern Epidemiology. Κεφ. 2. Causal Inference in Epidemiology. 1986
- Τριχόπουλος. Επιδημιολογία: Αρχές, Μέθοδοι, Εφαρμογές. Κεφ.2.1. Έννοιες της αιτίας και της αιτιότητας στην Επιδημιολογία. 1982
- Aschengrau & Seage. Επιδημιολογία. Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης: Α. Χατζάκης. Αθήνα 2012, Πασχαλίδης

Τι λέμε αιτιολογική σχέση?

- Αιτιολογική σχέση είναι η συσχέτιση μεταξύ γεγονότων ή χαρακτηριστικών, όπου η αλλαγή στη συχνότητα ή την ποιότητα του ενός οδηγεί σε αλλαγή στο άλλο (Τριχόπουλος και MacMahon - Trichopoulos).
- Δύο γεγονότα ή χαρακτηριστικά μπορεί να είναι:
 - A: Μη στατιστικά συσχετισμένα
 - B: Στατιστικά συσχετισμένα
 - Μη αιτιολογικά
 - Αιτιολογικά
 - » α. Έμμεσα
 - » β. Άμεσα
- Οι στατιστικές συσχετίσεις αφορούν ομάδες, δείγματα, πληθυσμούς. Όχι άτομα.

- Οι περισσότερες στατιστικές συσχετίσεις είναι μη-αιτιολογικές και οφείλονται στην επίδραση συγχυτικών παραγόντων.
- Σ' ένα πείραμα μπορούμε δυνητικά να ελέγξουμε την φύση μιας συσχέτισης. Στις έρευνες παρατήρησης, αυτό δεν είναι συνήθως δυνατό. Προς αυτήν την κατεύθυνση έχουν προταθεί κατά καιρούς «κριτήρια αιτιότητας» με πιο γνωστά και ευρύτερα χρησιμοποιούμενα αυτά του BRADFORD HILL (1965).

Θνησιμότητα από χολέρα στις περιοχές του Λονδίνου που υδρεύονται από την Εταιρεία Southwark & Vauxhall και αυτές που υδρεύονται από την Εταιρεία Lambeth (Δεδομένα 1854).

Εταιρεία	Πληθυσμός 1851	Θάνατοι	Θάνατοι/1000 κάτοικοι
S & V	167654	844	5,0
L	19133	18	0,9
Και από τις 2	300149	652	2,2

Από MacMahon & Trichopoulos σελ. 8
(βασίζεται στο J. Snow: On the Mode of
communication of cholera, 1955)

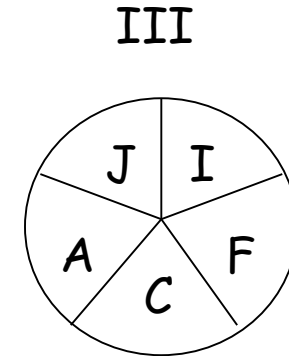
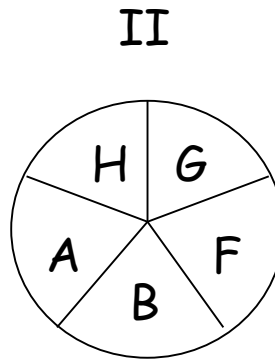
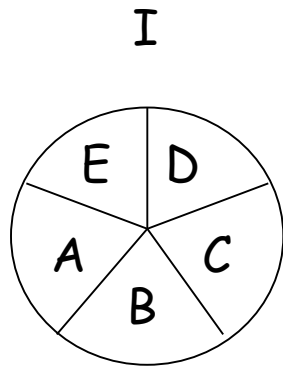
Τα νοσήματα που είναι σημαντικά στη σημερινή Ευρώπη

- ΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΩΝΤΑΙ ΕΧΟΥΝ ΣΧΕΔΟΝ ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.
- ΑΝΑΓΚΑΙΑ ΑΙΤΙΑ
- ΕΠΑΡΚΗΣ ΑΙΤΙΑ
- ΕΜΜΕΣΗ ΑΙΤΙΑ $(A \longrightarrow B \longrightarrow \Gamma)$
- Ευτυχώς, δεν είναι αναγκαίο να γνωρίζουμε όλη την αιτιολογική αλυσίδα για να εφαρμόσουμε αποτελεσματικά μέτρα πρόληψης.

- Παραδείγματα: - Ο John Snow στην αντιμετώπιση της χολέρας γύρω στα 1850 στο Λονδίνο, πριν ανακαλυφθούν τα μικρόβια.
- Το κάπνισμα στον καρκίνο του πνεύμονα

ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ROTHMAN

ΕΠΑΡΚΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΑ



Από Rothman σελ.13

ΑΙΤΙΑ (κατά τους Rothman-Greenland) ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΓΕΓΟΝΟΣ, ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ή ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ ΠΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΟΥ ΔΕΝ ΘΑ ΣΥΝΕΒΑΙΝΕ Η ΝΟΣΟΣ, ΣΤΟΝ ΧΡΟΝΟ ΠΟΥ ΣΥΝΕΒΗ.

ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΟΥ Rothman ΕΙΝΑΙ ΝΤΕΤΕΡΜΙΝΙΣΤΙΚΟ

- Το A είναι αναγκαία αιτία. Προκαλεί το 100% της νόσου.
- Το B εμφανίζεται σε 2 επαρκή συμπλέγματα. Προκαλεί το αντίστοιχο % της νόσου.
- (Φυσικά το άθροισμα δεν θα είναι 100%)

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ BRADFORD HILL

1. STRENGTH

- Δύναμη της σχέσης. Οι πιο αδύναμες σχέσεις είναι πιθανότερο να είναι αποτέλεσμα συγχυτικών επιδράσεων. Ωστόσο δεν είναι απόλυτο:
- παραδείγματα αδύναμων σχέσεων που σήμερα είναι γενικά αποδεκτό ότι είναι αιτιολογικές:
 - κάπνισμα και καρδιαγγειακά νοσήματα
 - παθητικό κάπνισμα και καρκίνος πνεύμονα
- παραδείγματα ισχυρών σχέσεων που δεν είναι αιτιολογικές:
 - το σύνδρομο Down και η σειρά γέννησης

2. CONSISTENCY

- Συνέπεια η σταθερότητα (του ευρήματος στον τόπο και χρόνο).

Μπορούν να συνεκτιμηθούν:

- Οικολογικές συσχετίσεις (δηλαδή η συμβατή κατανομή της νόσου και του παράγοντα σε διάφορους πληθυσμούς).
- Προσπάθειες να τεκμηριωθούν εναλλακτικές ερμηνείες.
- Ύπαρξη βιολογικού μηχανισμού ή/και πειραματικών δεδομένων.

3. SPECIFICITY

Ειδικότητα. (Μια αιτία να οδηγεί σ' ένα μόνο και όχι σε πολλά αποτελέσματα). Αυτό το κριτήριο θεωρείται σήμερα αδύναμο, γιατί γνωρίζουμε παράγοντες που προκαλούν πολλά αποτελέσματα, σε διαφορετικά συστήματα π.χ. κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ.

4. TEMPORALITY

Χρονολογική αλληλουχία. Απαραίτητο κριτήριο για αιτιολογική σχέση.

5. BIOLOGIC GRADIENT

Δοσολογική απόκριση (δηλαδή παρουσία δοσολογικής (dose-response) καμπύλης, που αναφέρεται στο γεγονός ότι μεγαλύτερη έκθεση προκαλεί, πολλές φορές, το νόσημα με μεγαλύτερη πιθανότητα).

6. PLAUSIBILITY

Αληθοφάνεια (βιολογική).

7. COHERENCE

Συνέπεια (όχι αντιφάσεις με την υπάρχουσα γνώση).

8. EXPERIMENTAL EVIDENCE. Πειραματικά δεδομένα.

9. ANALOGY. Αναλογία με άλλα ευρήματα..

- Ο ίδιος ο Hill αναγνώρισε ότι αυτά τα κριτήρια - λέξη που δεν χρησιμοποίησε ο ίδιος - είναι σχετικά και όχι απόλυτα.

ΑΙΤΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΔΥΝΑΜΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ

- Αν ένας παράγοντας του αιτιολογικού συμπλέγματος είναι σπάνιος και οι άλλοι συχνοί, τότε ο σχετικός κίνδυνος των εκτεθειμένων στον Παράγοντα αυτόν, σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους θα είναι μεγάλος.

Φιλοσοφία του επιστημονικού διαλογισμού (Rothman - Greenland σελ. 16-22)

- Παραγωγική λογική (deductive)
- Επαγωγική λογική (inductive)
- Refutationism (διαψευσιμότητα) (Popper)
- Consensus (Kuhn)
- Bayesian inference

- Η απόδειξη είναι αδύνατη με την εμπειρική έρευνα, ακόμα και με πειραματικές μεθόδους.

- Στην επιδημιολογία συχνά η έρευνα επικεντρώνεται
- στη διάψευση μιας υπόθεσης.

Από το βιβλίο MacMahon & Trichopoulos (σελ. 25)
Επισημαίνεται το παρακάτω απόσπασμα:

- "...Caution in judging relationships to be causal is laudable. On occasion, however, such caution is carried to an unrealistic extreme and may indeed be simply a cover for dislike of the consequences of accepting a relationship as causal. When the derivation of experimental evidence is either impractical or unethical, there comes a point in the accumulation of observational evidence when it might be more prudent to act on the assumption that the association is causal rather than to await further evidence. If there is controversy, it should center around the question of whether that point has been reached and not on the unanswerable question of whether the causal hypothesis is proven".

Γιατί γίνεται ιατρική έρευνα?

- Αιτιολογία - Πρόληψη νοσημάτων
- Διάγνωση
- Πρόγνωση- Θεραπεία

Σκοπός της έρευνας

- Τίθεται απαραίτητως εκ των προτέρων
- Ο σχεδιασμός της έρευνας γίνεται έτσι ώστε να εξυπηρετεί το σκοπό
- Δεν είναι σωστό να συλλέγεται ένα υλικό χωρίς σχεδιασμό (πχ από τα περιστατικά μιας κλινικής) και μετά να προσπαθούμε να το «εκμεταλλευτούμε»
- Επιπλέον σημαντικό πρόβλημα που έχουμε στην Ελλάδα είναι ότι τα περιστατικά μιας κλινικής ή ενός νοσοκομείου δεν αντιπροσωπεύουν έναν καθορισμένο πληθυσμό

Είδη ερευνών

- Μπορούμε να ταξινομήσουμε τις μελέτες με βάση ορισμένα κριτήρια:
 - Πειραματικές- Έρευνες παρατήρησης
 - Καταγράφουν Ατομικά ή Πληθυσμιακά δεδομένα
 - Διαχρονικές ή συγχρονικές

Ορολογία

- Συνήθως με μια ιατρική έρευνα θέλουμε να διερευνήσουμε τη σχέση μεταξύ μιας "έκθεσης" (exposure) και μιας "έκβασης" (outcome)
- Έκθεση μπορεί να είναι ένα γενετικό χαρακτηριστικό (πχ άσπρο δέρμα), μια συνήθεια (πχ κάπνισμα, κατανάλωση φρούτων), μια περιβαλλοντική ή επαγγελματική έκθεση (πχ έκθεση σε αιωρούμενα σωματίδια), μια συγκεκριμένη θεραπεία
- Έκβαση μπορεί να είναι οποιοδήποτε γεγονός που αφορά την υγεία πχ ένα σύμπτωμα, μια νόσος, η θεραπεία, η υποτροπή, ο θάνατος

Έρευνες παρατήρησης

- Με δεδομένα σε πληθυσμιακό επίπεδο: **Οικολογικές ή πληθυσμιακές έρευνες**
 - Η ομαδοποίηση των δεδομένων συχνά είναι σε γεωγραφικό επίπεδο, πχ συγκρίνονται 2 χώρες ή 2 πόλεις ως προς τις καπνισματικές συνήθειες και τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα
 - Ή μπορεί να είναι και σε χρονολογικό επίπεδο πχ να συγκρίνονται ημέρες με υψηλή ή χαμηλή ατμοσφαιρική ρύπανση ως προς τον αριθμό θανάτων από αναπνευστικά περιστατικά (τέτοιες κατεξοχήν είναι οι μελέτες χρονοσειρών)

Οικολογικές ή πληθυσμιακές μελέτες

- Στην κλασική αξιολόγηση των ερευνών θεωρούνται λιγότερο σημαντικές. Θεωρείται ότι χρησιμεύουν για τη διαμόρφωση υποθέσεων και όχι για τον έλεγχο τους. Σε ορισμένους τομείς έρευνας, όπως στην περιβαλλοντική επιδημιολογία, κατέχουν μια ευρύτερη θέση.

Έρευνες παρατήρησης

- Με δεδομένα σε ατομικό επίπεδο
 - Συγχρονικές (cross-sectional)
 - Διαχρονικές (longitudinal)

Συγχρονικές μελέτες

- Αποτυπώνουν μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Μετρούν την έκθεση και την έκβαση ταυτόχρονα.
- Δεν μπορεί να τεκμηριωθεί έτσι η χρονική αλληλουχία
- Άρα είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί ο αιτιολογικός χαρακτήρας μιας σχέσης

Παραδείγματα συγχρονικών μελετών

- Επίπεδα μολύβδου στο αίμα και δείκτης ευφυΐας
- Έκθεση σε περιβαλλοντικό θόρυβο και υπέρταση

Έρευνες αναλυτικής επιδημιολογίας με διαχρονικό χαρακτήρα

- Προοπτικές έρευνες ή έρευνες κοόρτης (cohort studies)
- Έρευνες ασθενών- μαρτύρων (case-control studies)

Προοπτικές έρευνες ή έρευνες κοόρτης (cohort studies)

- Επιλογή εκτεθειμένων και μη-εκτεθειμένων ατόμων
- Καταγραφή δεδομένων στην αρχή της έρευνας
- Διαχρονική παρακολούθηση (το χρονικό διάστημα εξαρτάται από την υστέρηση και τη συχνότητα της έκβασης)
- Καταγραφή του χρόνου εμφάνισης της έκβασης ή του χρόνου τέλους παρακολούθησης
- Είναι δυνατόν να γίνουν και αναδρομικά
- Ακριβές, δύσκολες, χρονοβόρες

Παραδείγματα προοπτικών ερευνών

- Η έρευνα του Framingham για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα από το 1948 (Framingham Heart Study)
- EPIC (European Prospective Investigation on Nutrition and Cancer)

Έρευνες ασθενών- μαρτύρων (case-control studies)

- Επιλογή ασθενών και «υγιών» ατόμων, θεωρητικά από τον ίδιο βασικό πληθυσμό
- Καταγραφή της έκθεσης στο παρελθόν
- Είναι καταλληλότερες για σπάνια νοσήματα (σπάνιες εκβάσεις)
- Θεωρούνται πιο εκτεθειμένες σε σφάλματα από τις προοπτικές

Πειραματικές μελέτες (σε ανθρώπους)

- Κλινικές δοκιμές - Clinical trials (με συμμετέχοντες ασθενείς)
- Έρευνες πεδίου - Field trials (με συμμετέχοντες υγιείς)
- Έρευνες παρέμβασης στη κοινότητα - Community intervention trials (με συμμετέχοντες όλα τα άτομα μιας κοινότητας)

Κύρια χαρακτηριστικά των πειραματικών μελετών

- Παρέμβαση του ερευνητή
- Έλεγχος των συνθηκών έκθεσης

Κλινικές δοκιμές

- Αξιολόγηση θεραπευτικών σχημάτων (σε ασθενείς)
- Καθιερωμένη και αποδεκτή μέθοδος
- Αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης με πολύ προχωρημένη τυποποιημένη μεθοδολογία

Έρευνες πεδίου

- Οι συμμετέχοντες είναι υγιείς
- Πιο πολύπλοκες και ακριβές
- Πχ η δοκιμή του εμβολίου Salk για την πολιομυελίτιδα (σε σύγκριση με placebo) που έγινε σε 1000000 μαθητές τη δεκαετία του '50 ή η μελέτη MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) με παρεμβάσεις δυνητικά προστατευτικές για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε 12866 άτομα και κόστος 115 εκατομμύρια \$.

Έρευνες παρέμβασης στη κοινότητα

- Η παρέμβαση αφορά ολόκληρη την κοινότητα πχ η προσθήκη φθορίου στο πόσιμο νερό

Πλεονεκτήματα των πειραματικών ερευνών

- Έλεγχος των συνθηκών έκθεσης
- Ομοιότητα των ομάδων που λαμβάνουν τα διαφορετικά (θεραπευτικά ή άλλα) σχήματα

Φυσικά πειράματα

- Λέγονται εκείνες οι μελέτες στις οποίες υπάρχει μια παρέμβαση που όμως δεν βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο του ερευνητή
- Η μελέτη για την αιτιολογία της χολέρας του John Snow στο Λονδίνο στο μέσον του 19ου αιώνα
- Η μελέτη των επιδράσεων ενός σεισμού στην μετέπειτα καρδιαγγειακή θνησιμότητα
- Η μελέτη των θετικών επιδράσεων της μείωσης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης από την τρίμηνη απεργία σε ένα χαλυβουργείο στην Πολιτεία Utah

Γιατί δεν γίνονται πιο πολλές πειραματικές έρευνες στην ιατρική?

- Κυρίως γιατί προσκρούουν σε προβλήματα δεοντολογίας
- Αλλά και γιατί ο χρόνος μεταξύ της έκθεσης και της έκβασης μπορεί να είναι απαγορευτικά μεγάλος για να είναι δυνατόν πρακτικά να γίνει ένα πείραμα, αλλά και στην πράξη ένα πείραμα δεν είναι δυνατόν να καλύψει όλα τα είδη πληθυσμών

- Έχει βρεθεί ότι σε χώρες με μεγάλη κατανάλωση λίπους στη διατροφή εμφανίζεται μεγάλη επίπτωση του καρκίνου του μαστού.
- Τι είδος έρευνα είναι αυτή? Μπορούμε να βασιστούμε στα συμπεράσματα της?

- Αρκετές αναλυτικές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης κατά την εμμηνόπαυση μειώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ενώ αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Μια μεγάλη καλά σχεδιασμένη κλινική δοκιμή έδειξε ότι αυξάνει τον κίνδυνο και για τα δύο νοσήματα.
- Που μπορεί να οφείλεται αυτή η διαφορά? Πιο εύρημα νομίζετε ότι είναι πιο αξιόπιστο?

- Θέλουμε να διερευνήσουμε αν η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση άσθματος σε παιδιά.
- Τι σχεδιασμό έρευνας θα επιλέξουμε?

- Θέλουμε να διερευνήσουμε αν η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση κρίσης άσθματος σε ασθματικά άτομα.
- Τι σχεδιασμό έρευνας θα επιλέξουμε?

Σφάλματα

- Τυχαία (Random)
- Συστηματικά (Bias)

Τυχαία σφάλματα

- Σχετίζονται με την εγγενή **αβεβαιότητα** στα βιολογικά φαινόμενα
- Μικρότερα τυχαία σφάλματα σχετίζονται με μεγαλύτερη **ακρίβεια** στις εκτιμήσεις μας
- Ένας τρόπος να μειωθούν τα τυχαία σφάλματα είναι να κάνουμε **περισσότερες** παρατηρήσεις (μεγαλύτερες έρευνες, περισσότεροι συμμετέχοντες)
- Ένας άλλος είναι να βελτιωθεί η **αποτελεσματικότητα του σχεδιασμού**, ώστε να έχουμε παρατηρήσεις σε όλους τους συνδυασμούς έκθεσης-έκβασης

Συστηματικά σφάλματα (μεροληψίες)

- Σχετίζεται με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων
- Μπορεί να ταξινομηθεί σε 3 βασικές κατηγορίες:
 - Σφάλμα επιλογής (selection bias)
 - Σφάλμα πληροφορίας (information bias)
 - Επίδραση συγχυτικού παράγοντα (confounding)

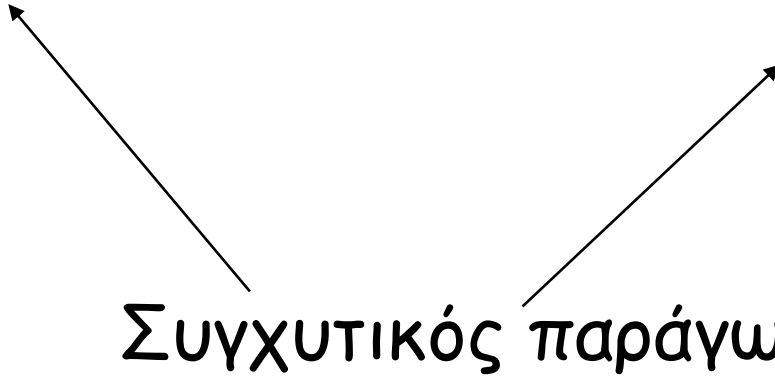
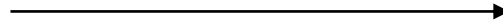
- Σε μια μελέτη ασθενών - μαρτύρων για τη διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού, επιλέχθηκαν ως μάρτυρες ορθοπεδικοί ασθενείς (με κατάγματα).
- Μπορεί να υπάρχει κάποιο είδος συστηματικού σφάλματος?

- Διερευνήθηκε η συχνότητα αναπνευστικών προβλημάτων σε ταχυδρομικούς υπαλλήλους που μοίραζαν αλληλογραφία πεζή σε δρόμους μεγάλης κυκλοφορίας αυτοκινήτων και συγκρίθηκε με την αντίστοιχη συχνότητα σε υπαλλήλους γραφείου του ΕΛΤΑ.
- Είναι πιθανό να υπάρχει κάποιο συστηματικό σφάλμα?

Οι επιδράσεις των συγχυτικών παραγόντων

Έκθεση

Έκβαση



Συγχυτικός παράγων

Αποτέλεσμα της επίδρασης ενός συγχυτικού παράγοντα

- Πλασματική δευτερογενής συσχέτιση
 - (εξ ολοκλήρου ή εν μέρει)
- Παραδείγματα
 - Κίτρινο δάχτυλο και καρκίνος του πνεύμονα
 - Οικογενειακή κατάσταση και έμφραγμα του μυοκαρδίου