

Disegno di uno studio

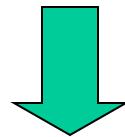
Comprende la visione del prodotto
finale di uno studio

e

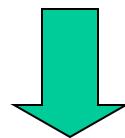
lo schema per condurre
lo studio stesso

Disegno di uno studio

Idea



Formulare l'ipotesi



Verificare l'ipotesi

Tipi di studio

- Osservazionali
- Sperimentali

Tipi di studio - tempo

- Prospettici
- Retrospettivi
- Trasversali

Tipi di studio - scopo

- Descrittivi
- Analitici
- Sperimentali

Studi descrittivi

Studiano la frequenza e la distribuzione temporo-spaziale di eventi sanitari in popolazioni o gruppi di individui (Mortalità, morbosità, ecc.)

Studi descrittivi - obiettivi

Descrivere un determinato fenomeno fornendone la collocazione spaziale, temporale e descrivendone la popolazione interessata

Studi descrittivi - Strumenti

Elaborazione ed analisi di dati sanitari correnti, già raccolti routinariamente nell'ambito di sistemi informativi che operano a livello regionale, nazionale o internazionale (dati di mortalità, dati su ricoveri ospedalieri, ecc.) eventualmente integrata da dati raccolti con indagini ad hoc

Studi descrittivi - Importanza

- Individua le caratteristiche dei soggetti a maggior rischio di contrarre una malattia, dove e quando questa si verifica.
- Fornisce informazioni essenziali per la programmazione sanitaria.
- Formula le ipotesi eziologiche che dovranno essere verificate con gli strumenti dell'epidemiologia analitica

Epidemia di colera Londra 1854

- 1854 epidemia di colera a Londra
- Area con due ditte fornitrice di acqua (Southwark & Vauxall Co e Lambeth) con bacini di utenza sovrapposti
- Tra il '48 e il '54 la Lambeth aveva spostato la sorgente di approvvigionamento a monte)
- John Snow indaga sulla mortalità per colera nelle case servite dalle diverse ditte



Epidemia di colera

Londra 1854

«Procedendo sul posto, trovai che quasi tutte le morti avevano avuto luogo entro breve distanza dalla pompa di Broad Street. C'erano soltanto dieci morti in case situate vicino a un'altra pompa stradale. In cinque di queste case le famiglie delle persone decedute si rivolgevano sempre alla pompa in Broad Street, in quanto preferivano l'acqua [di quest'ultima] a quella delle pompe che erano più vicino. In altri tre casi, i deceduti erano bambini che andavano a scuola vicino alla pompa in Broad Street...»



Il caso della birreria

There is a Brewery in Broad Street, near to the pump, and on perceiving that no brewer's men were registered as having died of cholera, I called on Mr. Huggins, the proprietor. He informed me that there were above seventy workmen employed in the brewery, and that none of them had suffered from cholera, -- at least in a severe form, -- only two having been indisposed, and that not seriously, at the time the disease prevailed. The men are allowed a certain quantity of malt liquor, and Mr. Huggins believes they do not drink water at all; and he is quite certain that the workmen never obtained water from the pump in the street."

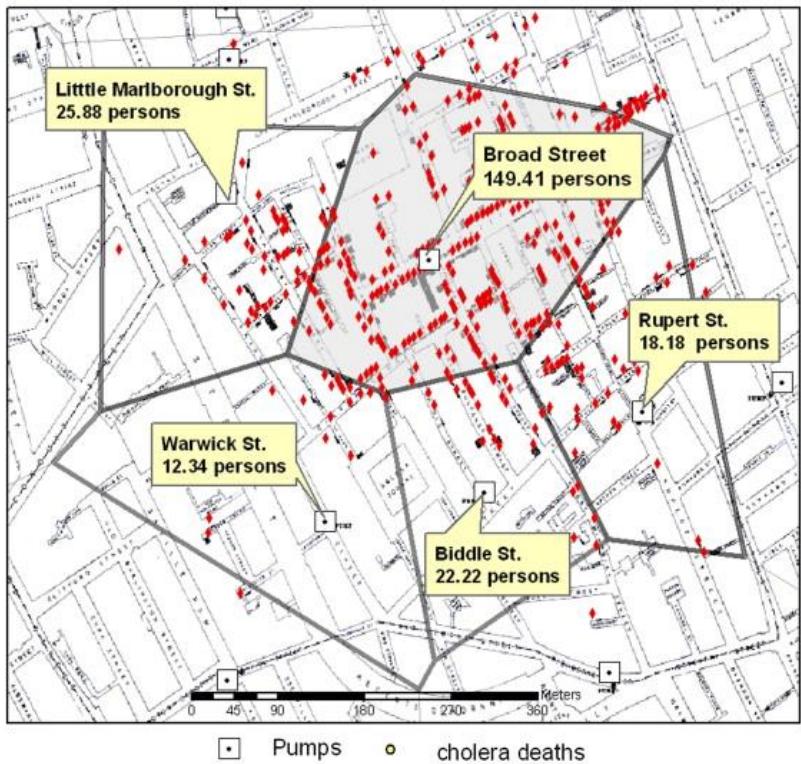
Registration Districts	Number of inhabited houses in 1851	Population in 1851	Estimated constant population per house	"Number of houses and estimated number of persons supplied in 1854 with water as under"				Water supply of houses in which fatal attacks cholera took place				Mortality per 10,000 supplied with water		
				By the Southwark and Vauxhall Co.		By the Lambeth Company		Southwark and Vauxhall Co.	Lambeth Co.	Pumps, wells, & other sources	Supply not ascertained	Deaths from cholera in the epidemic of 1854		
				No. of houses	Estimated population	No. of houses	Estimated population							
St. Saviour, Southwark.....	4,000	35,731	7.8	2,631	19,617	1,689	14,201	406	72	10	3	491	207	50
St. Olave, Southwark.....	2,960	19,735	8.2	2,193	18,638	0	0	277	0	8	28	313	148	-
Bermondsey.....	7,007	48,128	6.9	8,402	57,884	268	1,785	821	0	25	0	846	142	-
St. George, Southwark.....	6,992	51,824	7.4	3,419	25,039	3,183	23,712	388	99	0	56	543	155	41
Newington.....	10,458	64,816	6.2	5,224	31,940	5,473	33,531	458	58	2	176	694	143	17
Lambeth.....	20,447	139,325	6.8	8,077	54,982	11,763	83,786	525	138	24	240	927	96	16
Wandsworth.....	8,276	50,764	6.1	3,028	18,390	618	3,870	268	7	106	40	421	145	18
Camberwell.....	9,412	54,607	5.8	4,005	23,472	1,835	10,478	352	33	115	49	549	150	31
Rotherhithe.....	2,792	17,805	6.4	2,336	14,951	0	0	207	0	46	30	283	138	-
Greenwich & sub-dis. Sydenham....	-	-	-	-	-	-	-	4	4	2	1	11	-	-
Houses not identified.....	-	-	6.6	411	2712	25	165	-	-	-	-	-	-	-
Totals.....	72,344	482,435	0.7	39,726	267,625	24,854	171,528	37,706	411	338	623	5,078	138	23
Non-ascertained cases distributed in proportion to others.....	-	-	-	-	-	-	-	561	62	-	-	-	-	-
Population (Registrar-General).....	-	-	-	-	266,516	-	173,748	4,267	473	338	-	5,078	160	27

Fig. 3. Snow's Table V calculates mortality per 10,000 persons during the 1854 cholera epidemic for South London residents in 10 registrations districts based upon water supplier (1856, p. 16).

Approvvigionamento idrico	Numero di case	Morti per colera	Morti per 10.000 case
Southwark & Vauxall Co	40.046	1.263	315
Lambeth Co	26.107	98	37
Resto di Londra	256.423	1.422	59

Remaking Snow's 1855 Map

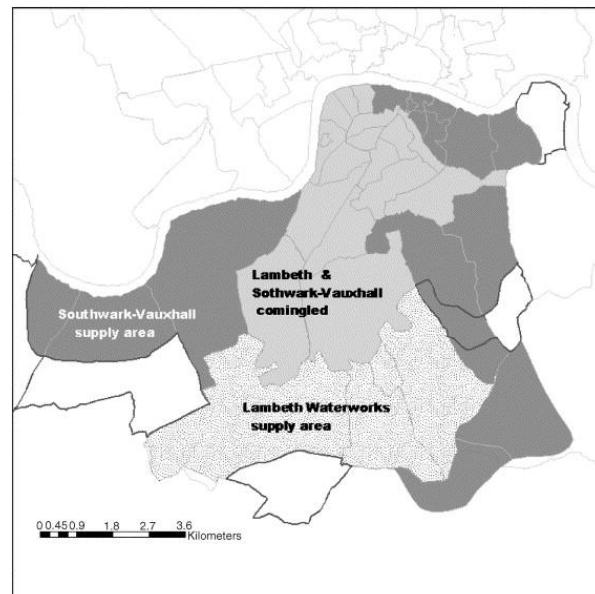
Cholera Mortality per 1,000 persons



A Dirichlet tessellation was used to create pump service areas in the area most affected by the 1854 cholera outbreak. Often called Thiessen polygons in a Voronoi network, each service area includes all cholera deaths nearer to it than any other public water source.

Mortality per 1000 persons is calculated by dividing the reported deaths in each service area by the number of houses on streets in that segment and multiplying that number by 10 persons per house.

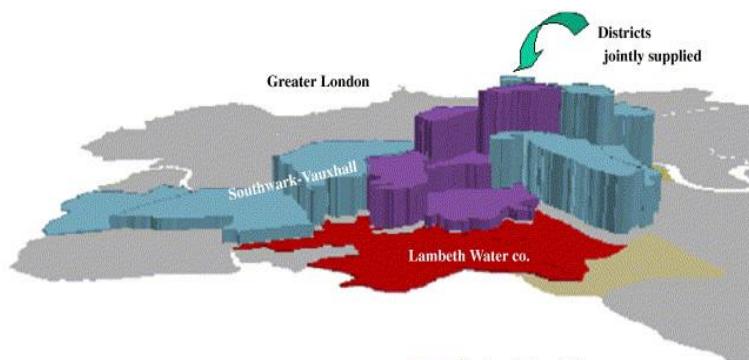
Mortality per 1000 persons was calculated for the central water service catchments by taking the number of deaths per area, dividing by the number of houses on street segments in each area, and multiplying by an estimated 10 persons per house.



- Lambeth Waterworks Company
- S-V and Lambeth Companies
- Southwark-Vauxhall Company
- Registration districts

Snow's 1855 water supply areas based on South London registration sub-district data (Table VI). Registration districts outside the study area are left blank.

A contemporary rendering of the water supply areas distinguished in Snow's map.



1854 South London cholera deaths expressed as heights using registration district records.

Mortality per 10,000 persons for all registration districts added to the water supply areas mapped by Snow in the South London study area..

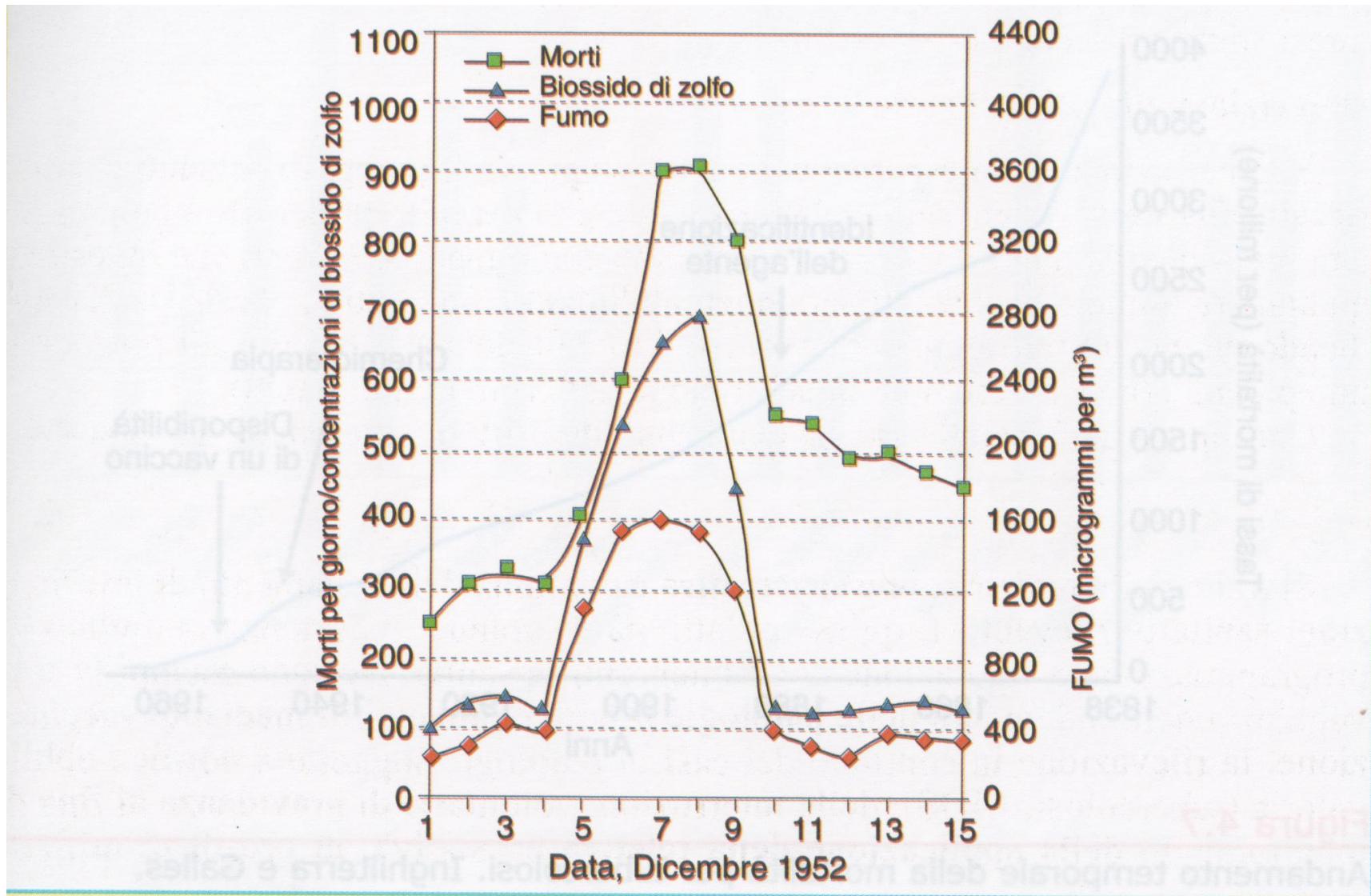
Epidemia di colera Londra 1854

- In seguito alla relazione di Snow viene disabilitata la fontanella di Broad Street
- Nel 1857 fu promulgata una legge che faceva obbligo alle ditte fornitrice di acqua a Londra di filtrare le acque
- Nel 1883 Koch identifica il Vibrione del Colera (già descritto peraltro da Filippo Pacini nel 1854)

Studi descrittivi

- Eccesso di mortalità per affezioni respiratorie a Londra nel dicembre 1952 ed aumento della concentrazione di fumi e di anidride solforosa nell'atmosfera.
- Epidemia di AIDS nel 1979 – 1980 negli U.S.A. (CDC)
- Epidemia di SARS nel 2003 in Viet Nam e nella regione del Guandong in Cina

Mortalità a Londra nel dicembre 1952



Studi descrittivi

- Eccesso di mortalità per affezioni respiratorie a Londra nel dicembre 1952 ed aumento della concentrazione di fumi e di anidride solforosa nell'atmosfera.
- Epidemia di AIDS nel 1979 – 1980 negli U.S.A. (CDC)
- Epidemia di SARS nel 2003 in Viet Nam e nella regione del Guandong in Cina

La scoperta dell'AIDS

- Prima del 1980, il sarcoma di Kaposi era un tumore molto raro negli USA
 - 3 casi al New York Cancer Research Centre tra il 1960 ed il 1979
- La polmonite da *Pneumocystis Carinii* era rarissima se non in casi di immunodeficienza
 - Ottobre 1980-maggio 1981 (5 giovani omosessuali ricoverati in tre ospedali di Los Angeles per polmonite da *Pneumocystis Carinii*)
 - Luglio 1981 (26 casi di sarcoma di Kaposi in omosessuali a New York e in California)
 - Agosto 1981 (108 casi di sarcoma di Kaposi e polmonite da *Pneumocystis Carinii*, di cui 96 in omosessuali)

Studi descrittivi

- Eccesso di mortalità per affezioni respiratorie a Londra nel dicembre 1952 ed aumento della concentrazione di fumi e di anidride solforosa nell'atmosfera.
- Epidemia di AIDS nel 1979 – 1980 negli U.S.A. (CDC)
- Epidemia di SARS nel 2003 in Viet Nam e nella regione del Guandong in Cina

SARS

- I primi casi si verificano probabilmente nel novembre del 2002 nel Guandong
- Viene inizialmente sottovalutata e solo nel febbraio 2003 viene lanciato l'allarme internazionale
- Nel marzo 2003 viene scoperto il Coronavirus della SARS

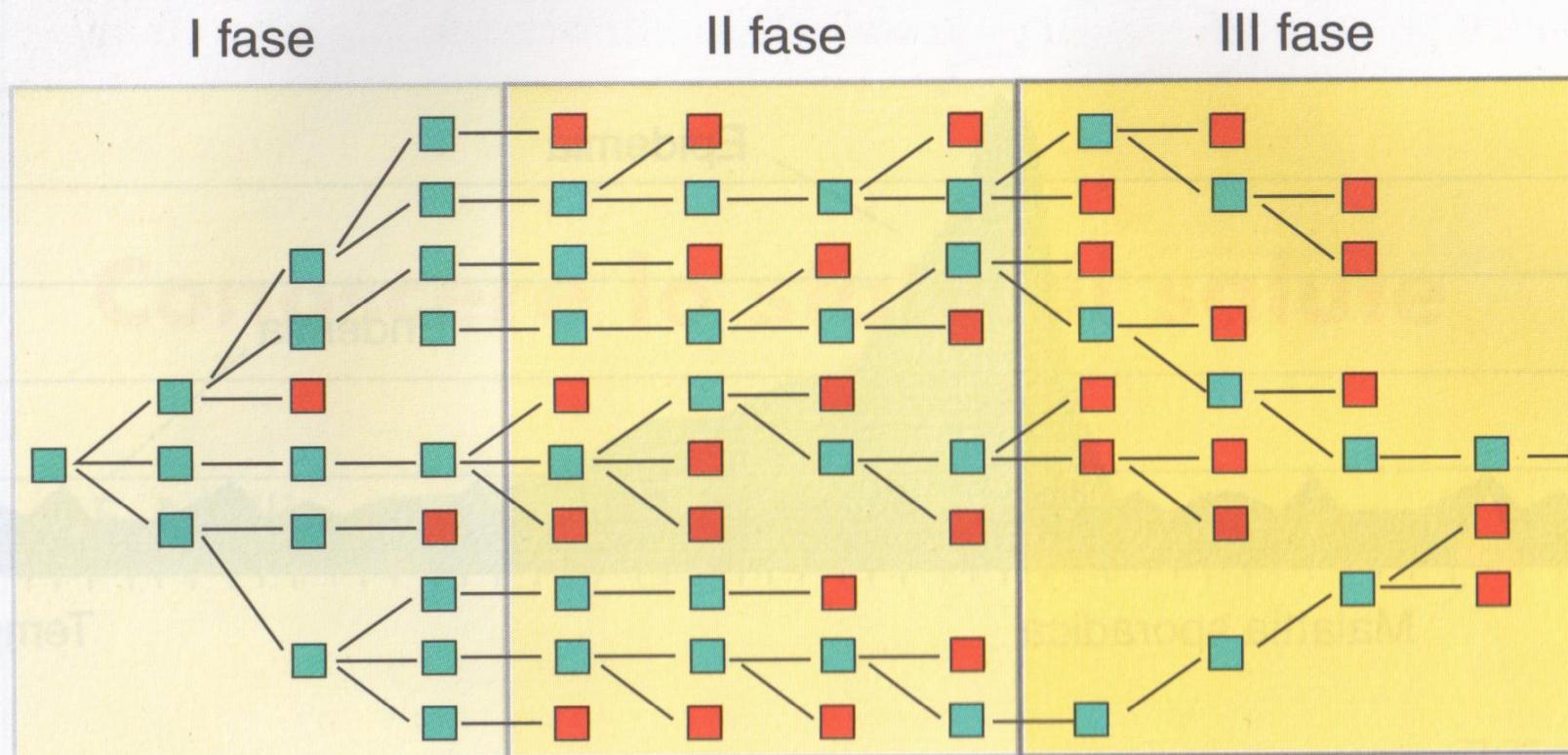
Studi descrittivi variabili di studio

- *Tempo*
- *Spazio*
- *persona*

Tempo

- *Studio di epidemia*
- *Variazioni stagionali*
- *Variazioni annuali*
- *Variazioni a lungo termine*

Fasi di un'epidemia

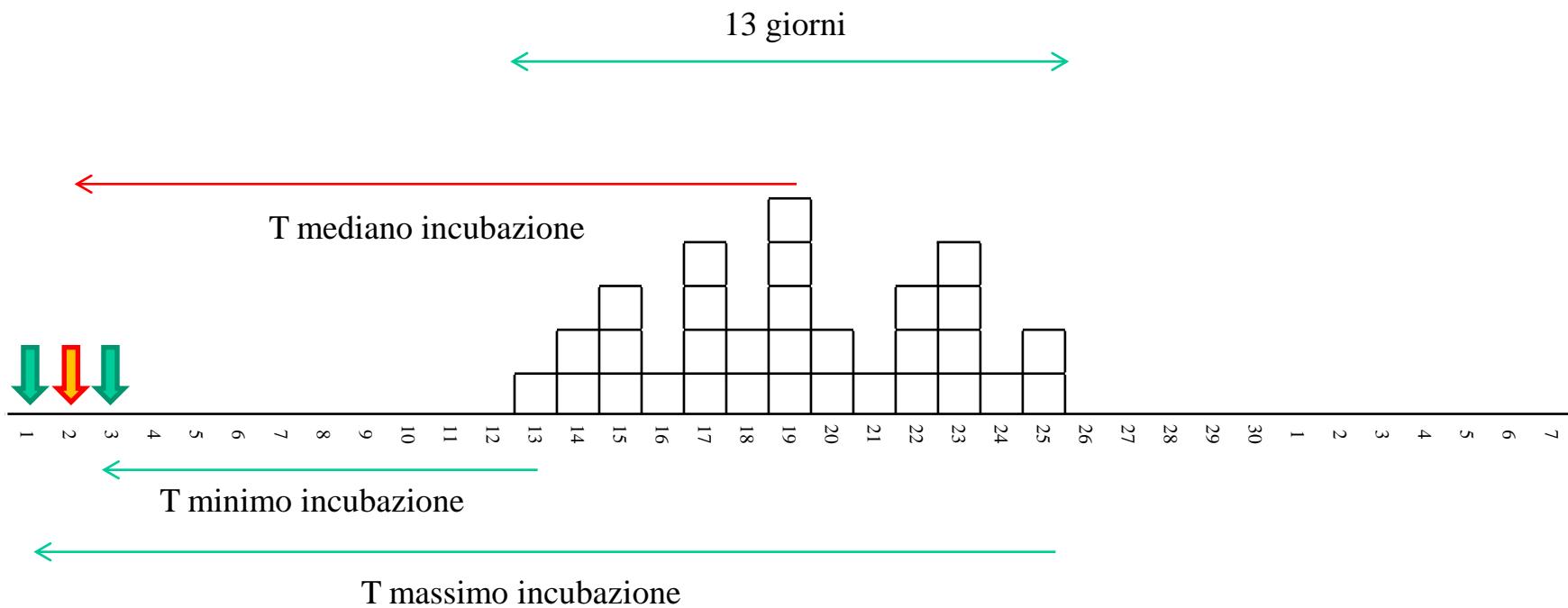


suscettibilità di popolazione

immunità di popolazione

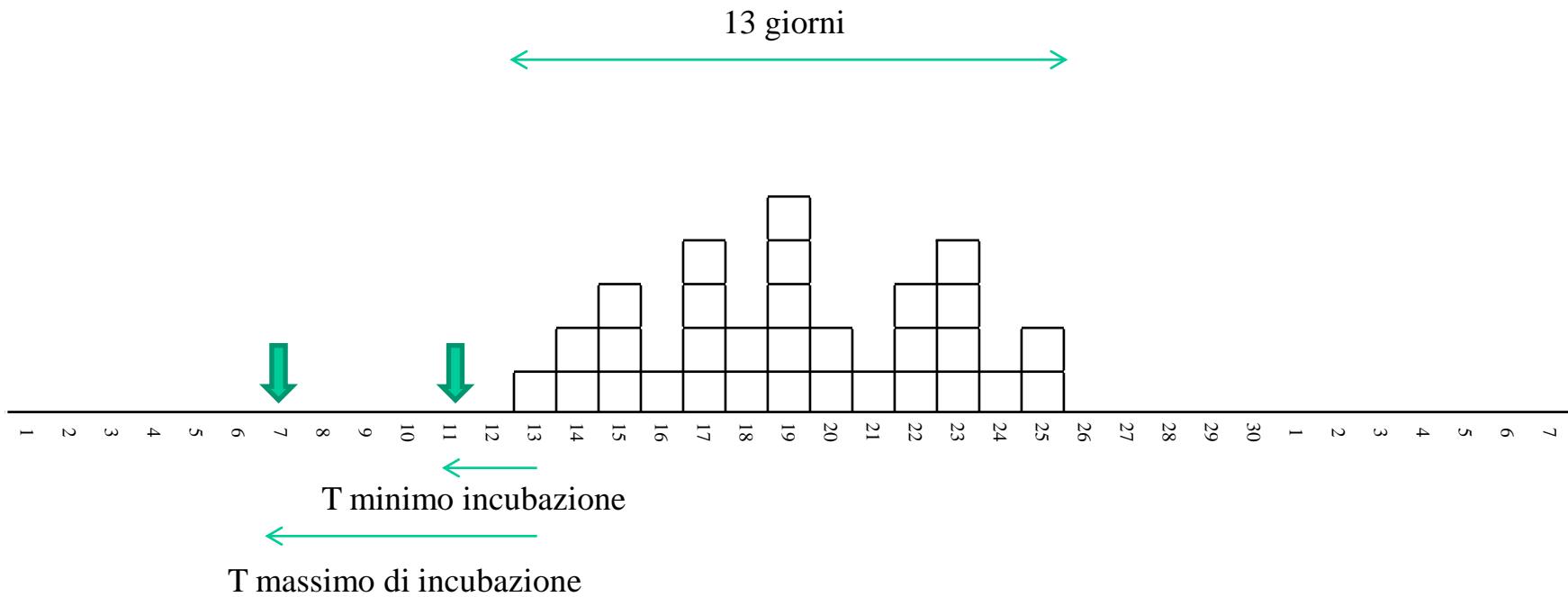
Studio di epidemia

Periodo di incubazione: 17 (10-25) gg

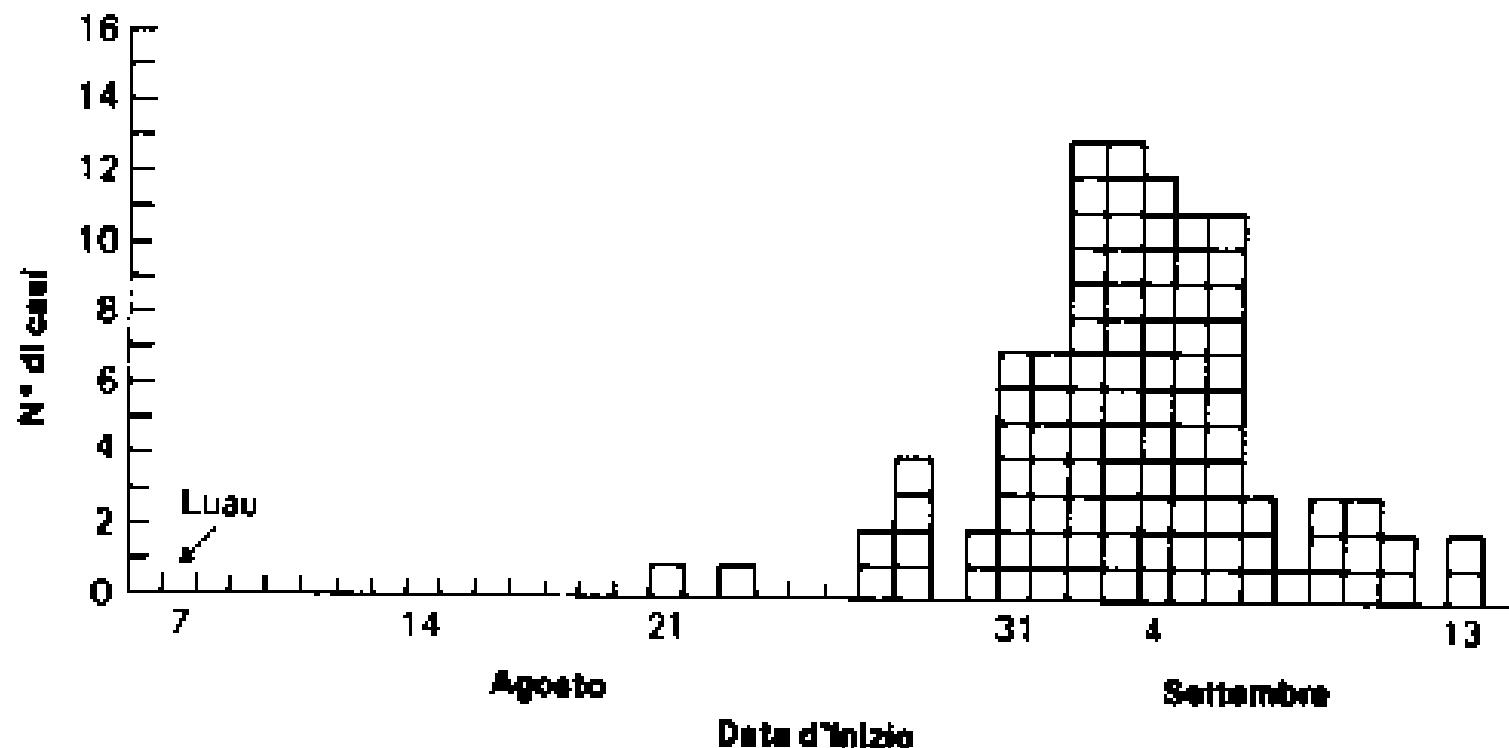


Studio di epidemia

Periodo di incubazione: 4(2-6)gg



Epidemia a sorgente comune



Epidemia a trasmissione inter-umana

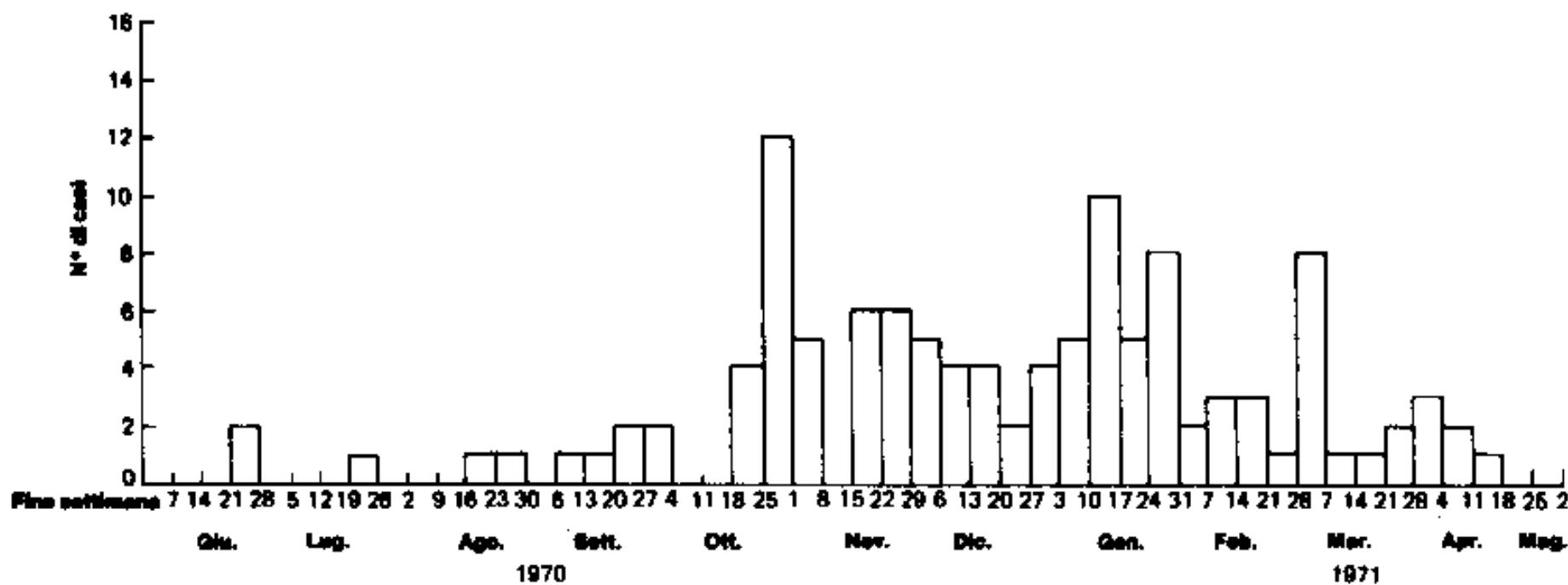
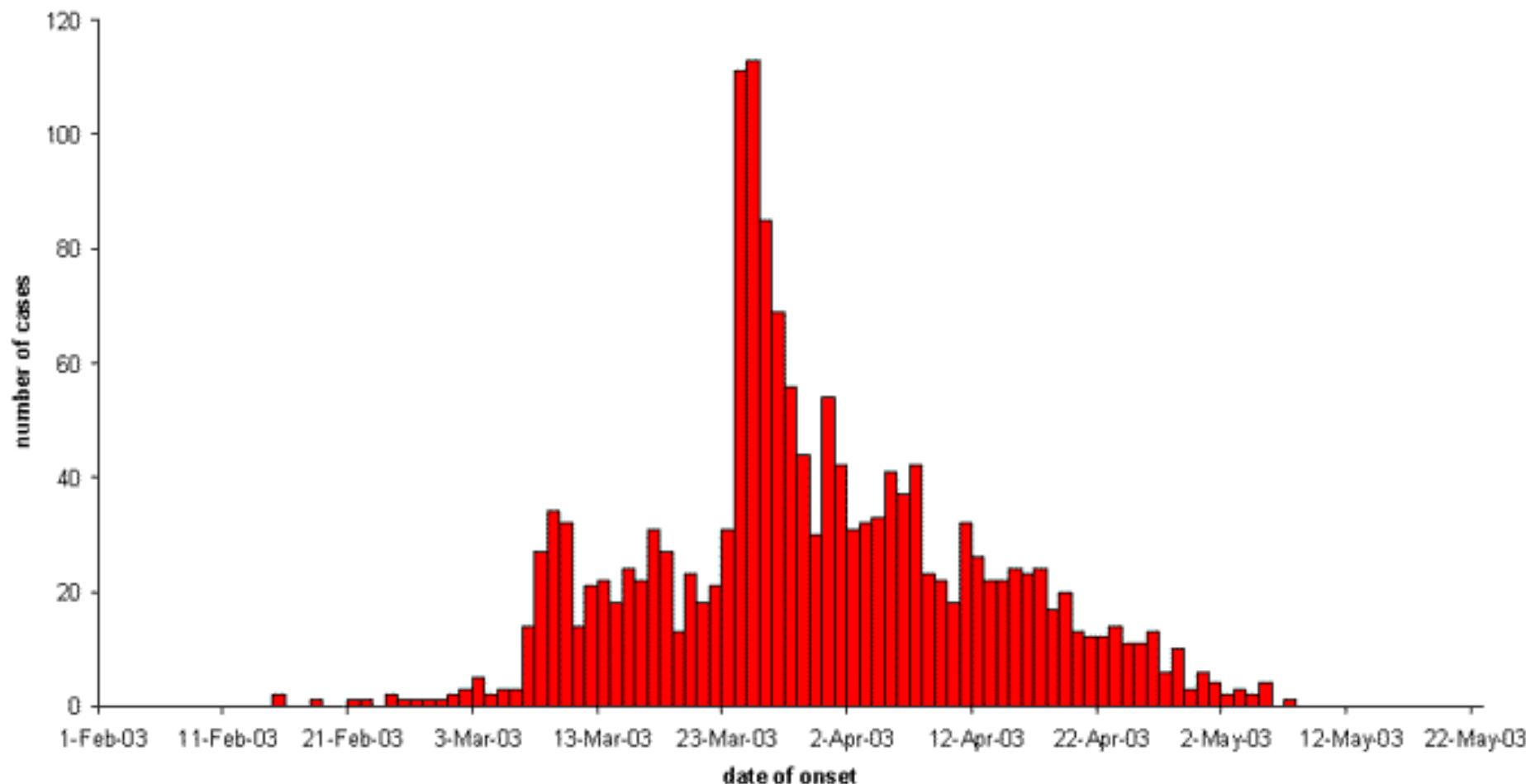


Fig. 5.8 Casi di epatite virale, per settimana di esordio. Contea di Barren, Kentucky, giugno 1970-aprile 1971 (riproduzione autorizzata da: Cerman e al., 1971).

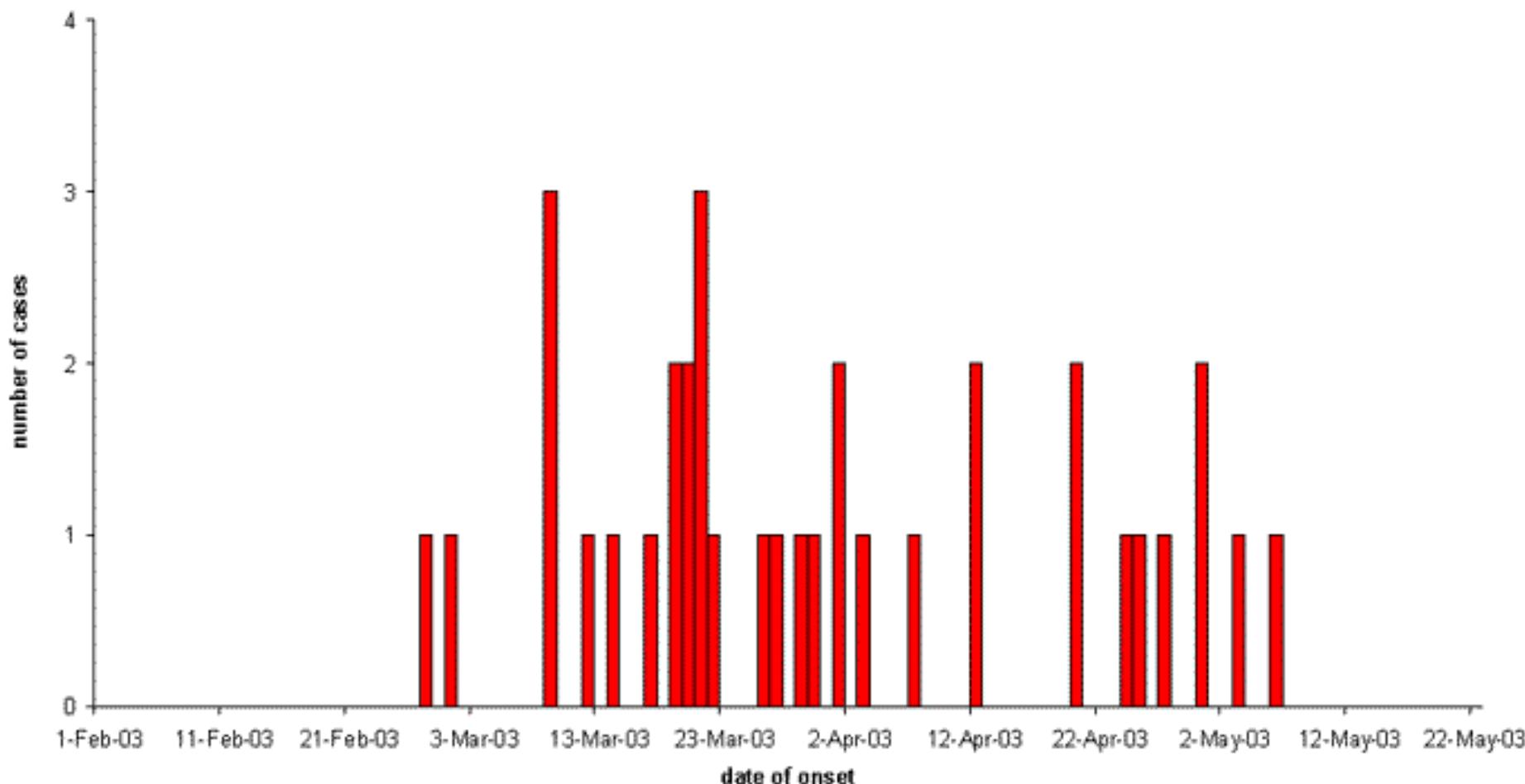
Probable cases of SARS by date of onset
Hong Kong SAR, China, 1 February - 9 May 2003 (n=1,641*)



* As of 20 May 2003, an additional 77 probable cases of SARS have been reported from Hong Kong SAR, China, for whom no dates of onset are available.

Source: Department of Health, Hong Kong Special Administrative Region of China

Probable cases of SARS by date of onset
WHO European Region, 1 February - 20 May 2003 (n=35*)



* As of 20 May 2003 an additional 2 probable cases of SARS have been reported from countries in the WHO European Region for whom no dates of onset are available.

Source: WHO EURO

Periodo incubazione malattie infettive

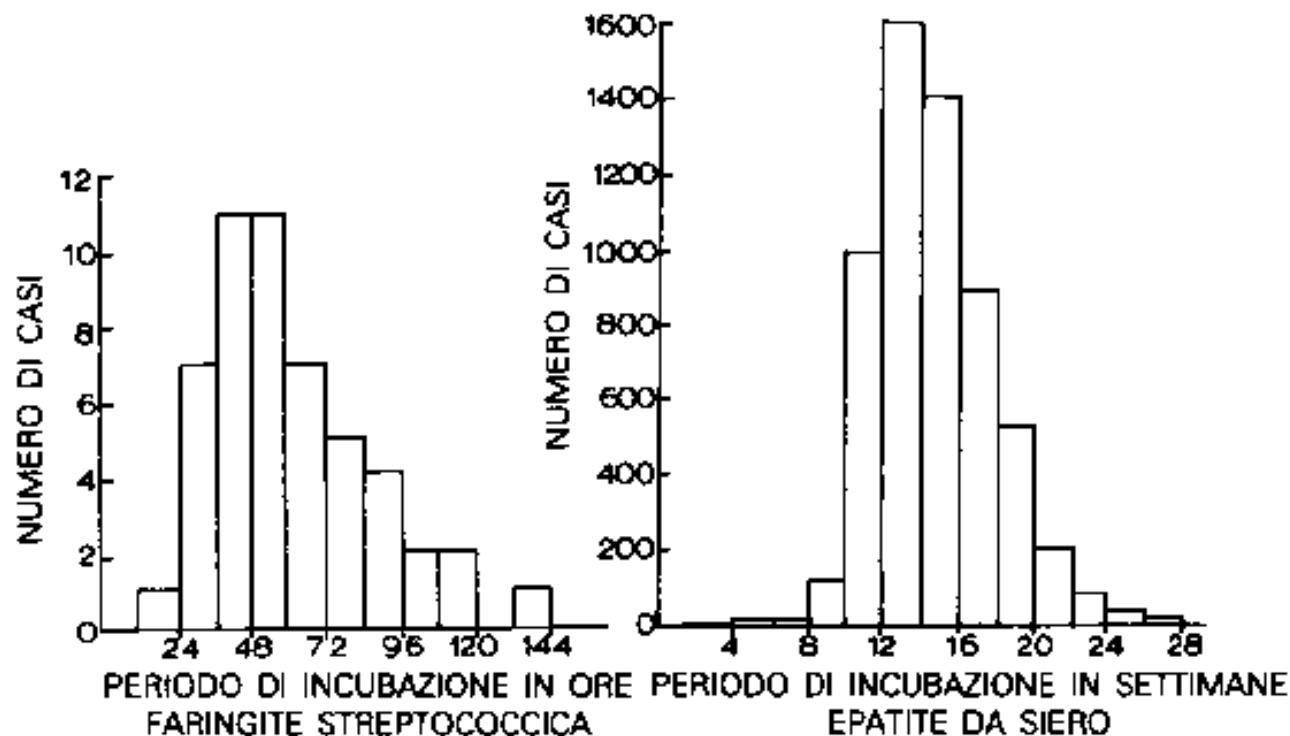


Fig. 3.3. Distribuzione dei periodi di incubazione in un'epidemia di faringite streptococcica da cibo e una serie di casi di epatite da siero dopo somministrazione di dosi itterogene di vaccino della febbre gialla.

Fonte: Sartwell (22).

Curva epidemica malattie degenerative

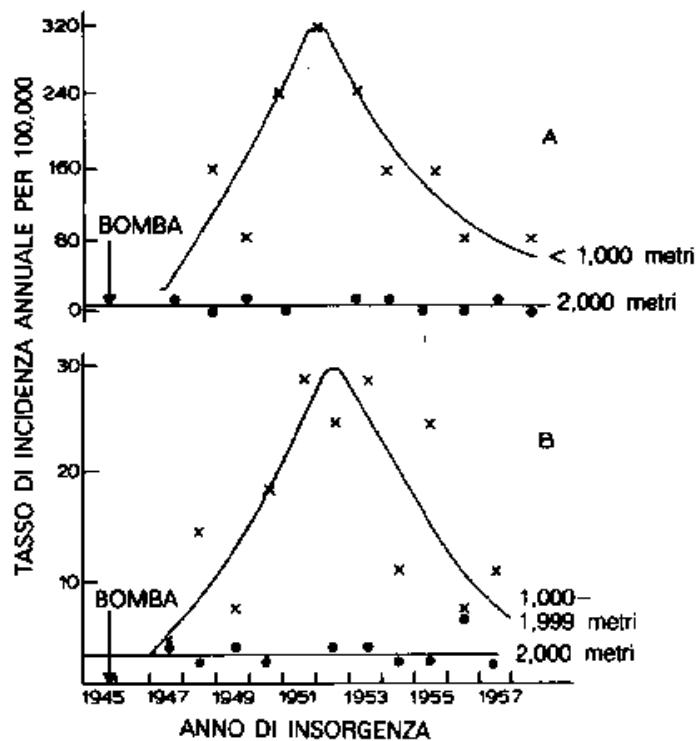


Fig. 3.5. Tasso di incidenza annuale di leucemia successivo alla esplosione atomica tra i sopravvissuti che erano residenti di Hiroshima al momento della diagnosi*.

* (A) Persone a meno di 1,000 metri dall'ipocentro confrontate con persone a 2,000 o più metri dall'ipocentro al momento dell'esplosione. (B) Persone da 1,000 a 1,999 metri dall'ipocentro confrontate con persone a 2,000 o più metri dall'ipocentro al momento dell'esplosione.

Fonte: Cobb, Miller e Wald (7).

Periodo di incubazione

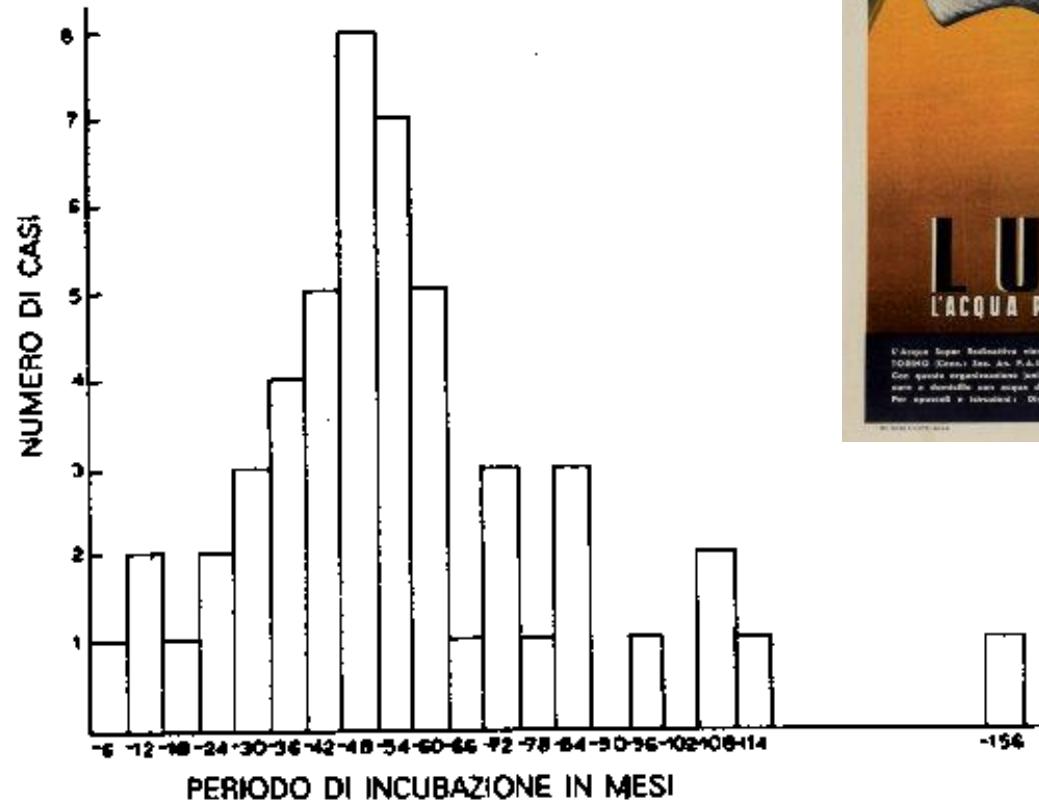
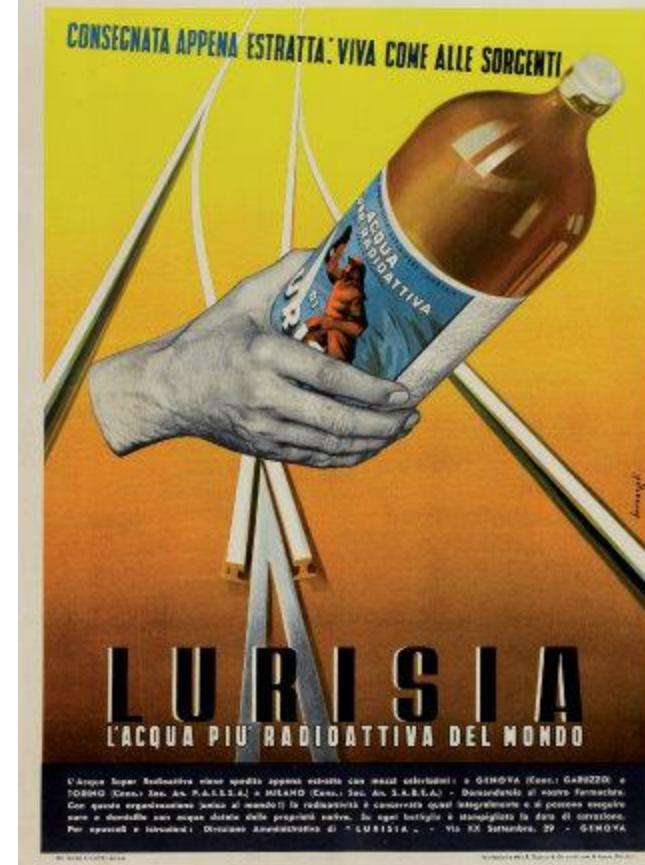


Fig. 3.6. Distribuzione di periodi di incubazione di casi di leucemia successivi a irradiazione per spondilite anchilosante.

Fonte: Cobb, Miller e Wald (7).



Periodo di incubazione

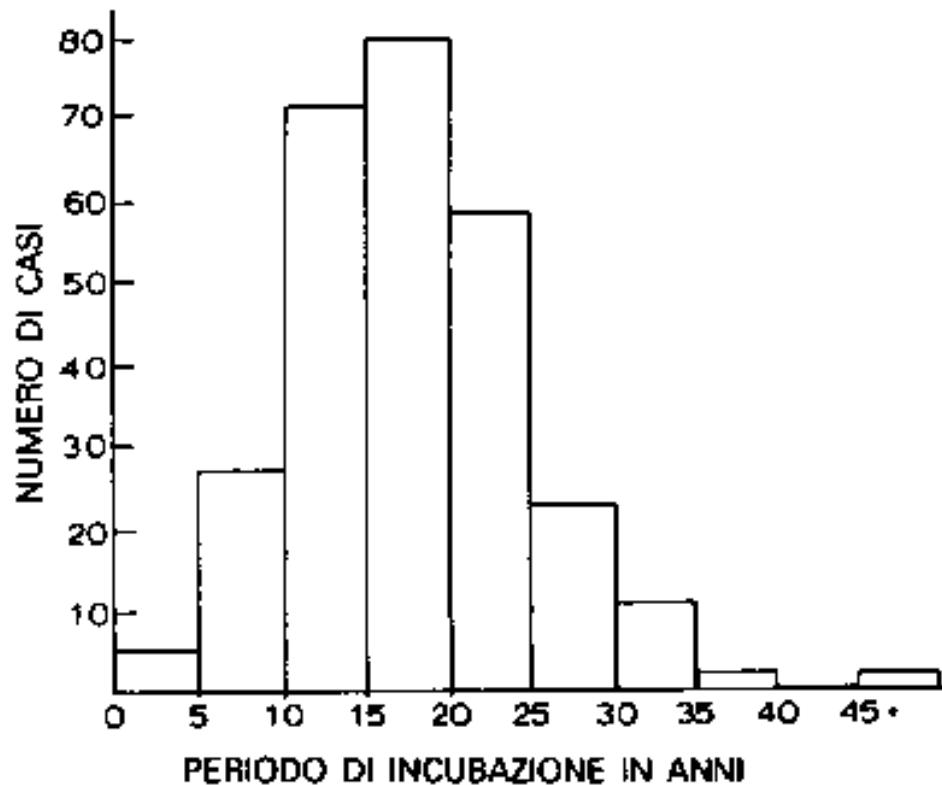


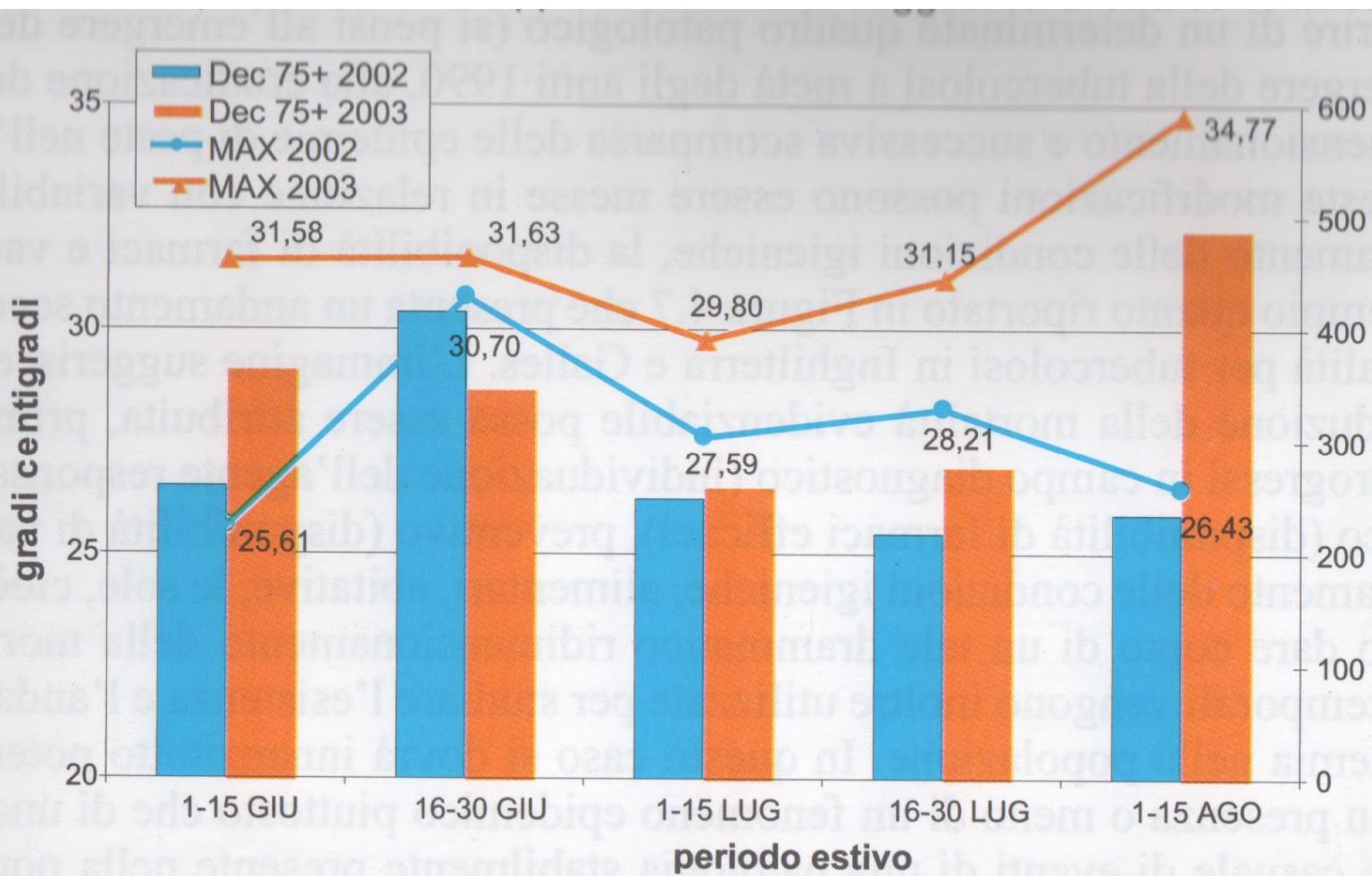
Fig. 3.8. Distribuzione di periodi di incubazione per 281 casi di tumore della vescica tra lavoratori esposti a coloranti.

Fonte: Case et al. (6).

Tempo

- *Studio di epidemia*
- *Variazioni stagionali*
- *Variazioni annuali*
- *Variazioni a lungo termine*

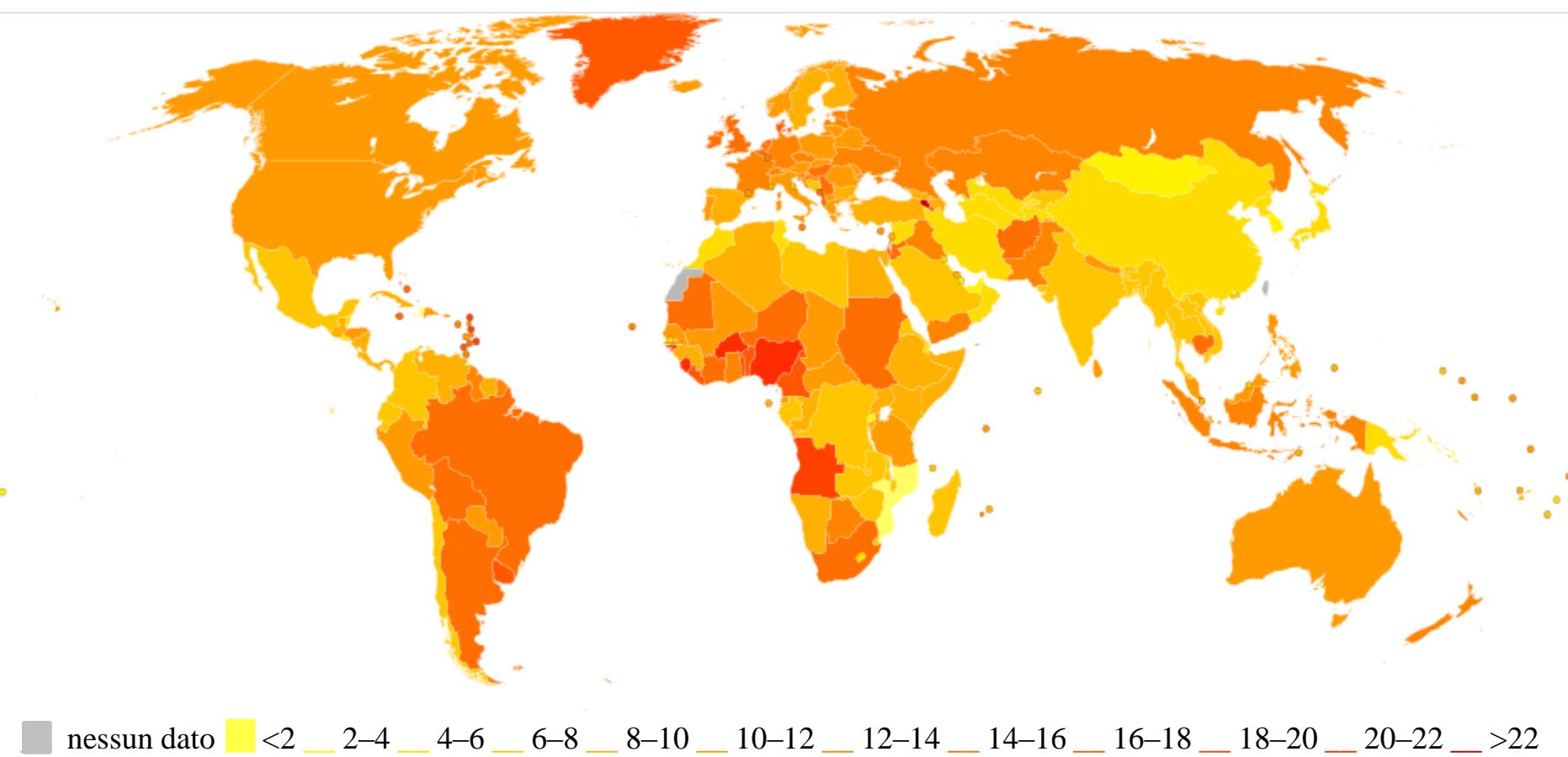
Mortalità a Milano e temperature massime registrate nelle estati 2002 e 2003



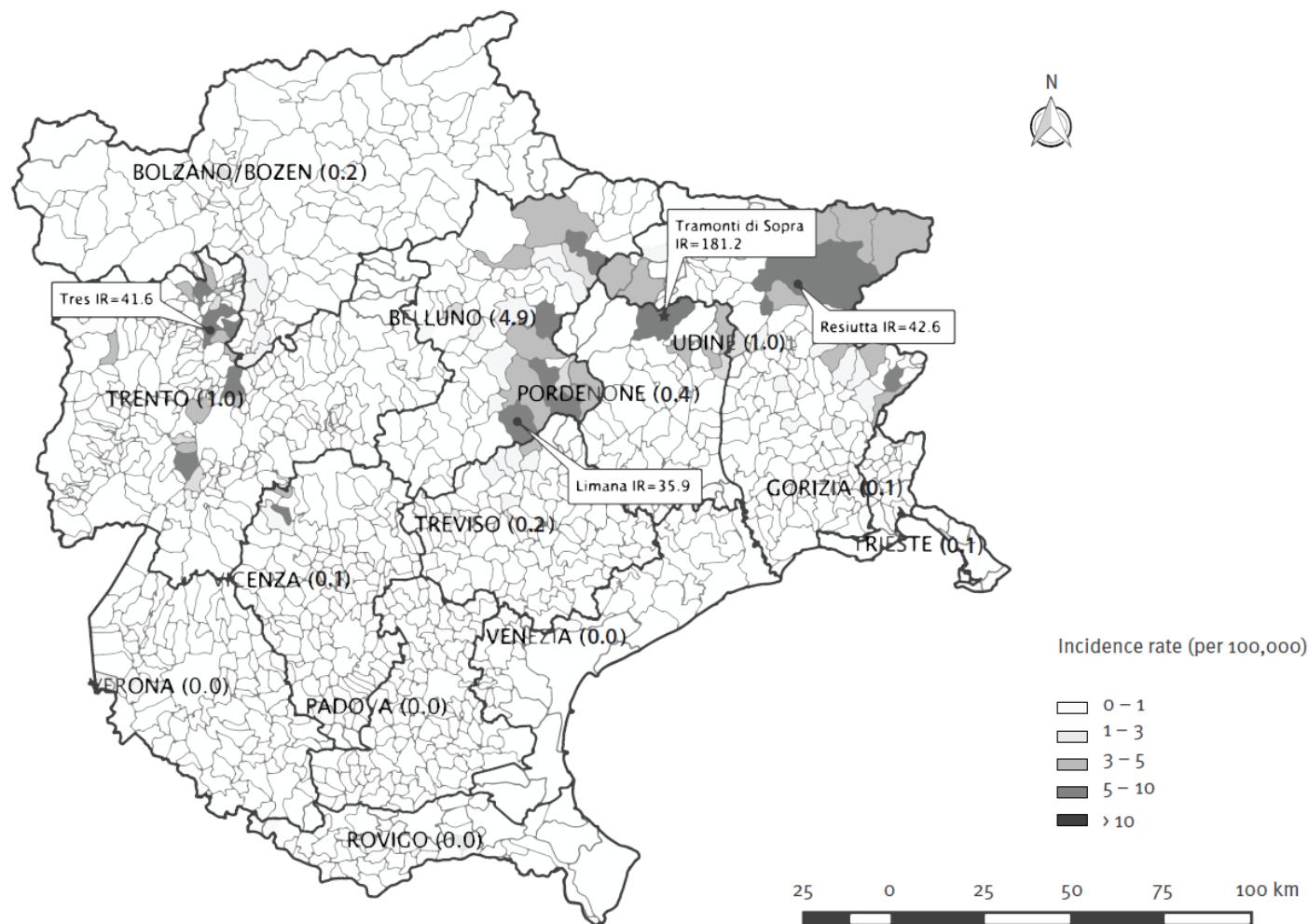
Spazio

- Confronti tra paesi
- Confronti tra regioni
- Confronti tra province / città
- Confronti tra quartieri
- Confronti tra micro ambienti

Tasso di mortalità standardizzato per tumore alla mammella per 100.000 abitanti nel 2004



Tassi annui di incidenza di TBE (x100,000 ab.) per provincia nell'Italia nord-orientale, 2000-2013



IR: incidence rate.

Confronto fra tassi

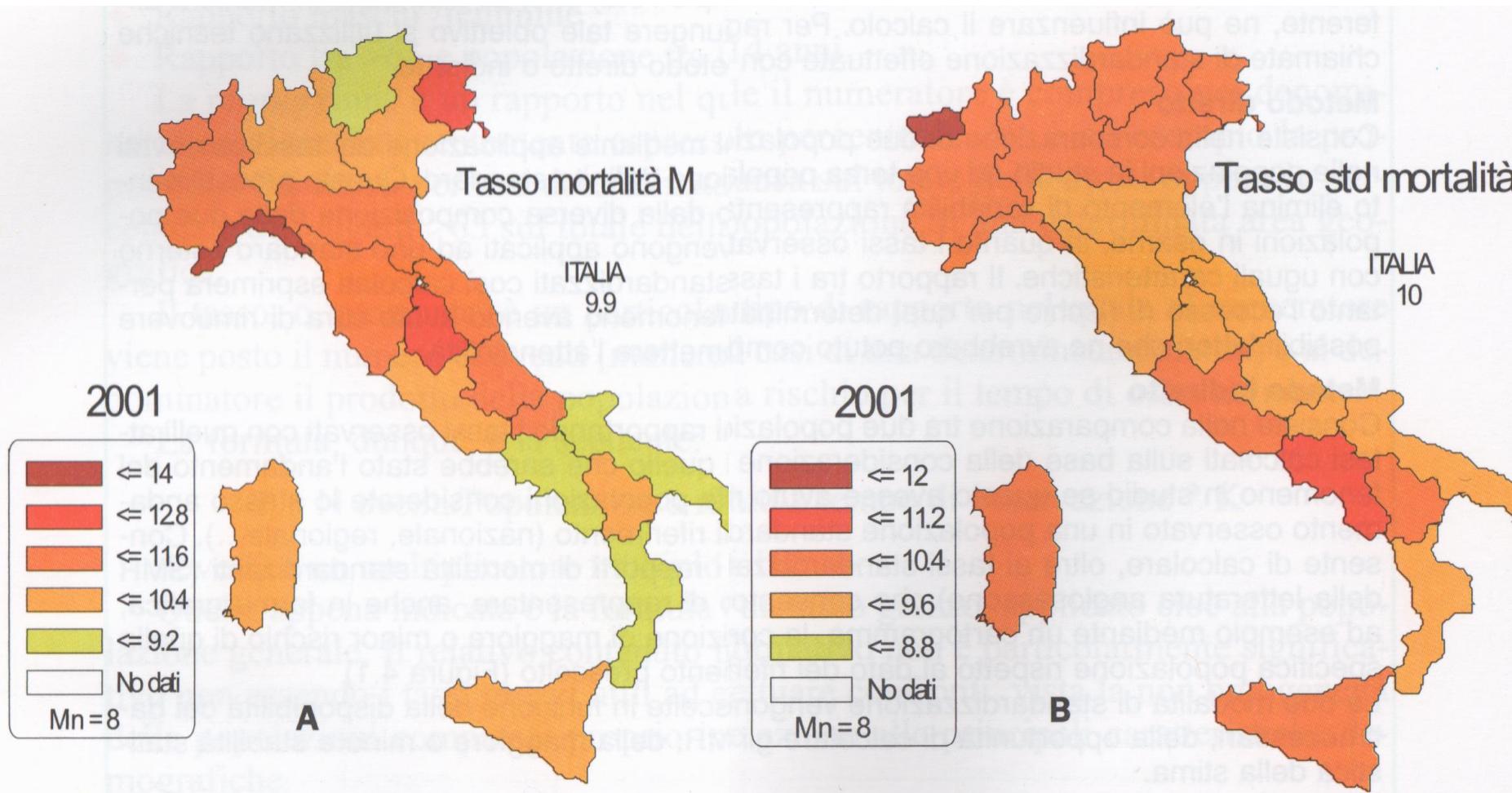
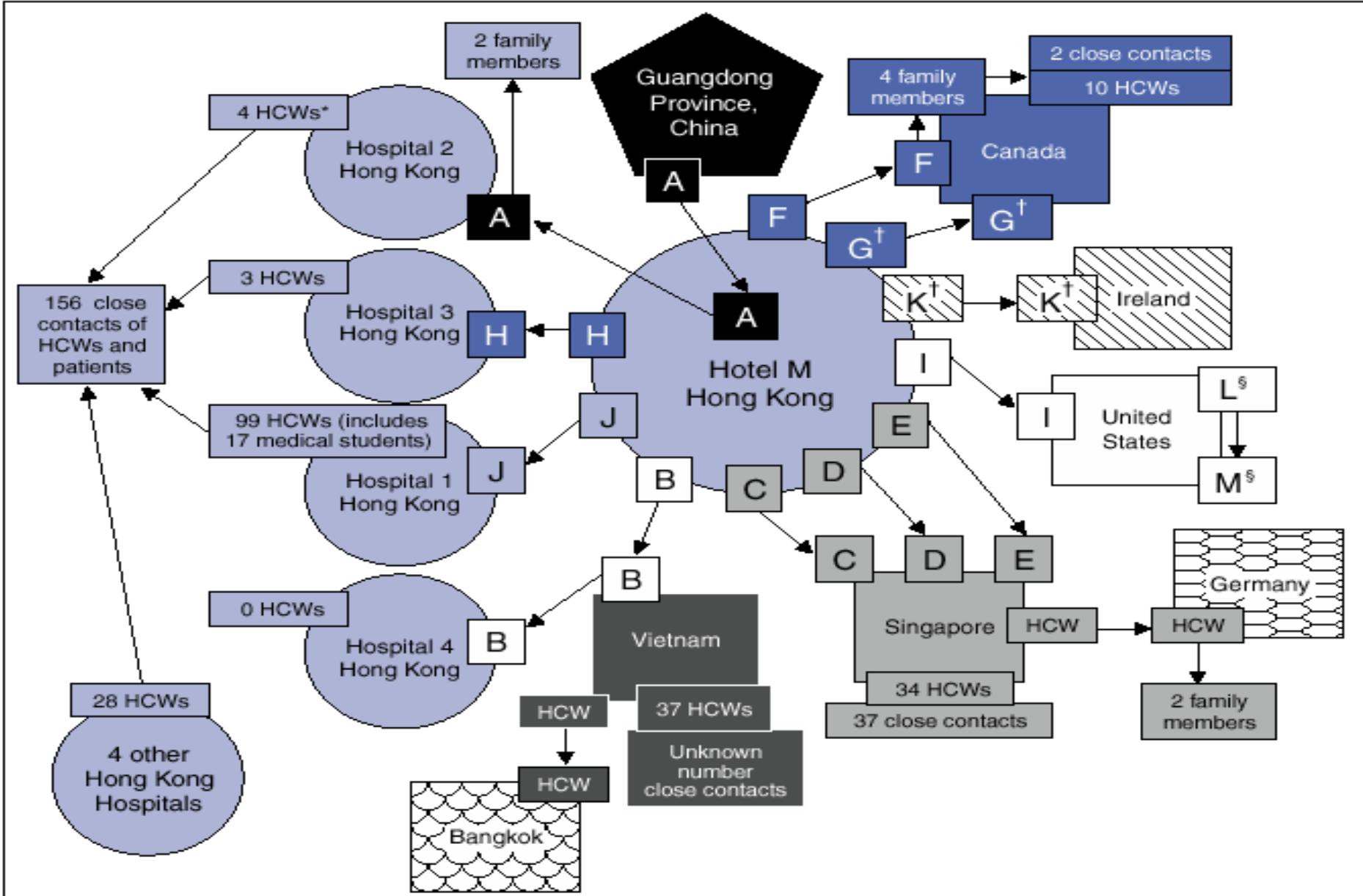


FIGURE 1. Chain of transmission among guests at Hotel M — Hong Kong, 2003



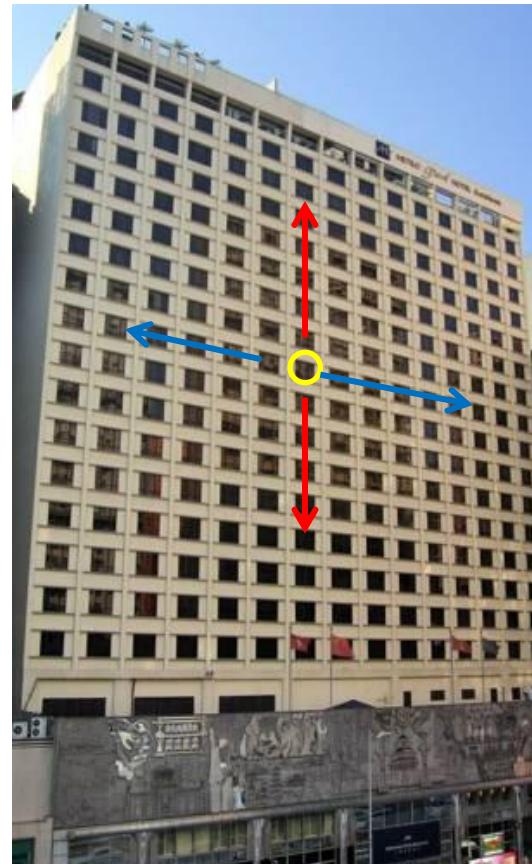
* Health-care workers.

[†]All guests except G and K stayed on the 9th floor of the hotel. Guest G stayed on the 14th floor, and Guest K stayed on the 11th floor.

[§]Guests L and M (spouses) were not at Hotel M during the same time as index Guest A but were at the hotel during the same times as Guests G, H, and I, who were ill during this period.

Epidemia SARS

- Hotel Metropol di Hong Kong, paziente fonte
- Diffusione orizzontale per contatto diretto
- Diffusione verticale per...
- Aerosol



Persona

- Età
- Sesso
- Razza
- Luogo di nascita
- Religione
- Stato di nutrizione
- Livello
socioeconomico
- Caratteristiche
familiari
- Abitudini di vita
- Condizioni di
lavoro

Studi trasversali

**Indagini osservazionali che hanno
l'obiettivo di misurare in una
popolazione la presenza di una o
più condizioni nell'istante t**

Studi trasversali

Obiettivi dello studio

- **Valutare la prevalenza di una malattia o di un determinante nella popolazione**
- **Stabilire una relazione di occorrenza tra il determinante e la malattia**

Obiettivi di studi trasversali

- **Stima della prevalenza di malattie croniche di cui i flussi informativi correnti forniscono dati solo sulle forme gravi**
- **Stima della distribuzione dei fattori di rischio**
- **Stima della distribuzione di caratteristiche biologiche**
- **Ripetizione dello stesso studio in periodi diversi per studiare l'evoluzione del fenomeno.**
- **Studio della domanda e dell'offerta di prestazioni per la pianificazione di servizi o interventi sanitari**
- **Generazione di ipotesi etiologiche**

Fasi dello studio trasversale

1. Definizione degli obiettivi dello studio
 - Valutazione del modello di studio
 - Rassegna bibliografica
 - Definizione delle variabili da rilevare
2. Scelta e definizione della popolazione
3. Definizione dei metodi di rilevazione e analisi statistica
4. Esecuzione dell'indagine
5. Analisi e valutazione dei risultati

Definizione degli obiettivi dello studio

È importante che vengano definiti *a priori* tutti gli obiettivi della ricerca.

A posteriori, dopo l'analisi dei dati, potranno emergere nuove domande ma non risposte a quesiti non formulati.

Scelta e definizione della popolazione

- Definire la popolazione da indagare
- Definire il tipo di indagine:
 - **Indagine censuale estesa a tutta la popolazione**
 - **Indagine su un campione casuale della popolazione**
 - **Indagine mirata su gruppi specifici di popolazione**

Dimensione del campione

Dipende da:

Z_α = certezza della stima (in termini statistici liv. di confidenza, probabilità di ottenere una stima errata, 5% = 1.96, 1% = 2.58)

p = stima della prevalenza del fenomeno

$q = 1 - p$

d^2 = precisione della stima (scarto tra il valore del campione e nella popolazione: 4% = 0.04)

Tecniche di campionamento

- **C. Casuale semplice**
- **C. Sistematico**
- **C. Casuale stratificato (età, sesso, livello socio economico)**
- **C. a grappolo**
 - Suddivisione della popolazione in clusters
 - Estrazione di un campione casuale dei clusters
 - Selezione di tutti o di un campione di soggetti dei clusters estratti
- **C. a più stadi**
- **C. non casuale**

Metodi di campionamento

- Campioni probabilistici
- Campione casuale semplice
- Campione sistematico
- Campione stratificato
- A due o più stadi
- Campione a grappoli
- Campioni non probabilistici
- Campioni di unità già disponibili
- Campioni di volontari

Campionamento sistematico

Qualora si disponga di elenchi degli elementi di una popolazione da campionare per individuare le n unità del campione tra gli N della Popolazione si sceglie dagli elenchi una unità ogni K (N/n) elementi, a partire da una qualunque unità scelta a caso fra le prime K .

Si voglia estrarre un campione di 10 unità da una popolazione di 1000. Si sceglie un passo di $1000/10=100$. Supponiamo che il numero scelto a caso tra 1 e 100 sia 77. Le unità campionate sono le seguenti: 77; 177; 277; 377; 477; 577; 677; 777; 877; 977

Campionamento stratificato

La popolazione è divisa in strati internamente omogenei e quindi si procede con campionamento casuale da ciascuno strato.

Supponiamo di avere una popolazione di 7448 unità stratificate per sesso e classe di età dalla quale estrarre un campione di 500 soggetti.

numerosità degli strati	classi di età			
Sesso	tra 14 e 34	tra 35 e 64	maggiore o uguale a 65	
Maschi	1879	1046	789	3714
Femmine	1756	976	1002	3734
	3635	2022	1791	7448

numerosità degli strati	classi di età			
	tra 14 e 34	tra 35 e 64	maggiore o uguale a 65	
Sesso				
Maschi	1879	1046	789	3714
Femmine	1756	976	1002	3734
	3635	2022	1791	7448
pesi degli strati	tra 14 e 34	tra 35 e 64	maggiore o uguale a 65	
Maschi	0,25	0,14	0,11	0,50
Femmine	0,24	0,13	0,13	0,50
	0,49	0,27	0,24	1,00

pesi degli strati	maggiore o uguale a 65			0,50
	tra 14 e 34	tra 35 e 64	0,11	
Maschi	0,25	0,14	0,11	0,50
Femmine	0,24	0,13	0,13	0,50
	0,49	0,27	0,24	1,00
composizione di un campione stratificato di 500 unità				
Maschi	maggiore o uguale a 65			249
	tra 14 e 34	tra 35 e 64	53	
Femmine	118	66	67	251
	244	136	120	500

$$126 = 0.25 * 500$$

$$53 = 0.11 * 500$$

Campionamento a grappolo

La popolazione è divisa in grappoli (gruppi di unità statistiche elementari) si estrae un campione casuale di grappoli

Campionamento a più stadi

E' una tecnica di campionamento che risulta molto vantaggiosa quando la popolazione da studiare è molto numerosa e gli elementi possono essere raggruppati in diversi sottosinsiemi.
Essa consiste in una prima fase caratterizzata da uno o più campionamenti a grappolo, seguita da una seconda fase in cui, all'interno dei "clusters" selezionati, si procede al campionamento delle unità seguendo una delle metodiche precedentemente enunciate (es. campionamento casuale semplice e campionamento stratificato)

Le indagini sulle famiglie dell'Istat seguono un piano di campionamento in cui i comuni (unità primarie) vengono stratificati e scelti a caso (1° stadio) e da ogni comune campionato viene scelto un campione di famiglie (2° stadio)

Esecuzione dell'indagine

- **Scelta ed addestramento dei rilevatori**
 - Manuale di istruzioni per l'intervistatore
 - Definizione dei metodi di addestramento
 - Controlli di qualità tra e intra intervistatori
- **Scelta dei metodi di rilevazione**
 - Indagini dirette sui partecipanti tramite esame clinico e/o laboratoristico o strumentale
 - Interviste / questionari
 - Esame di documenti sanitari

Analisi e valutazione dei risultati

Valutazione dei risultati

- **Validità interna**
 - **Distorsioni**
 - **Inaccuratezza nella raccolta**
 - **Imprecisione degli strumenti di misura**
 - **Inadeguata dimensione del campione**
- **Validità esterna**
 - **Rappresentatività del campione**

Prevalenza

- I casi con lunga durata della malattia hanno un'elevata probabilità di essere contati nella prevalenza istantanea
- I casi di durata breve hanno al contrario una bassa probabilità di comparire come casi prevalenti

Studi trasversali

Se lo studio trasversale viene utilizzato per ricercare una relazione di occorrenza

Si deve pianificare la raccolta dei dati e la loro analisi in maniera da controllare gli eventuali fattori di confondimento.

Esempio

Studio tra bronchite cronica e quartiere di residenza

- Evento bronchite cronica
- Determinante residenza
- Confondente età

Studi trasversali

L'associazione statistica tra evento in studio e determinante

dimostrata con uno studio trasversale

non può essere considerata

Associazione causale

Studi ecologici

Negli studi ecologici
vengono confrontati i dati
aggregati relativi ai
determinanti
ed agli
eventi sanitari
di aree diverse

Studi ecologici

In uno studio ecologico tutte le variabili (esposizione, malattia, covariate) sono misure ecologiche e l'unità di misura è il gruppo (regione, sede di lavoro, strato demografico, ecc.).

Non sono note le combinazioni delle variabili all'interno del gruppo

Studi ecologici - misure

- Misure aggregate: medie, proporzioni
 - Proporzione di fumatori
 - Reddito familiare medio
- Misure ambientali
 - Livelli di inquinamento atmosferico
- Misure globali
 - Densità di popolazione
 - Tipo di sistema sanitario

Studi ecologici - tipologia di studi

- Studi tra gruppi di popolazioni
 - Mortalità per cancro e paese
 - Studi su migranti
- Studi “analitici”
 - Livelli medi di radiazioni γ nell’ambiente e Incidenza di cancri nell’infanzia
- Studi seriali nel tempo
 - Studi di valutazione effetto coorte età periodo