

# Disegno di uno studio

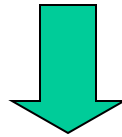
Comprende la visione del prodotto  
finale di uno studio

e

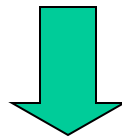
lo schema per condurre  
lo studio stesso

# 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

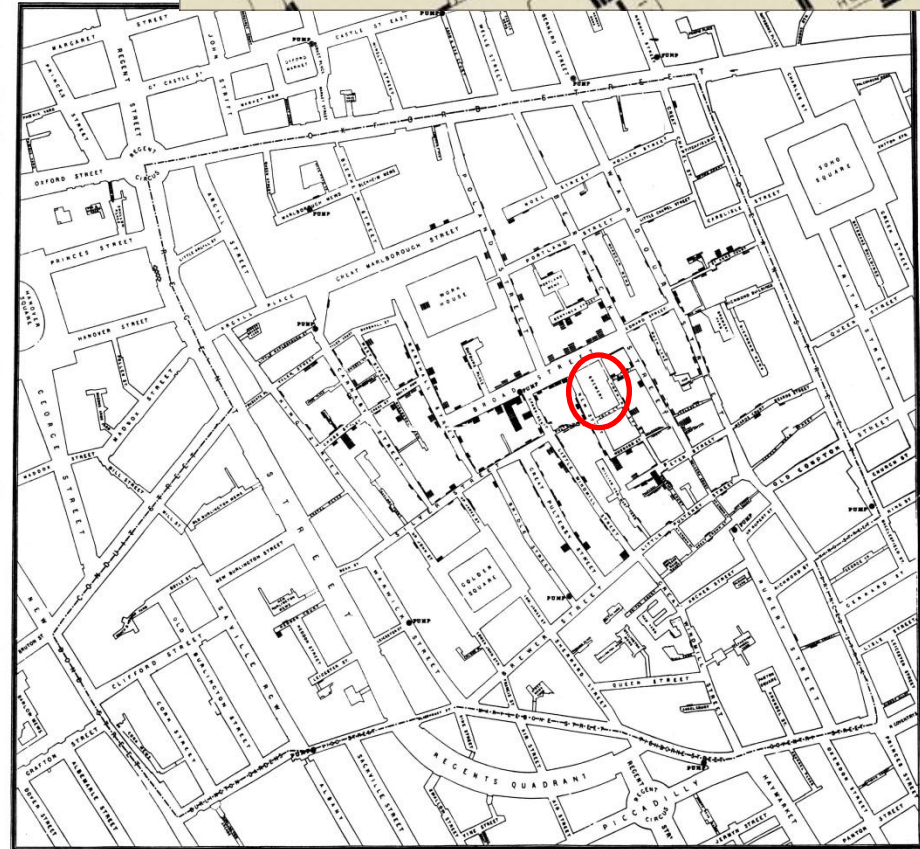
- 1854 epidemia di colera a Londra
- Area con due ditte fornitrici di acqua (Southwark & Vauxall Co e Lambeth) con bacini di utenza sovrapposti
- Tra il '48 e il '54 la Lambeth aveva spostato la sorgente di approvvigionamento a monte)
- John Snow indaga sulla mortalità per colera nelle case servite dalle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

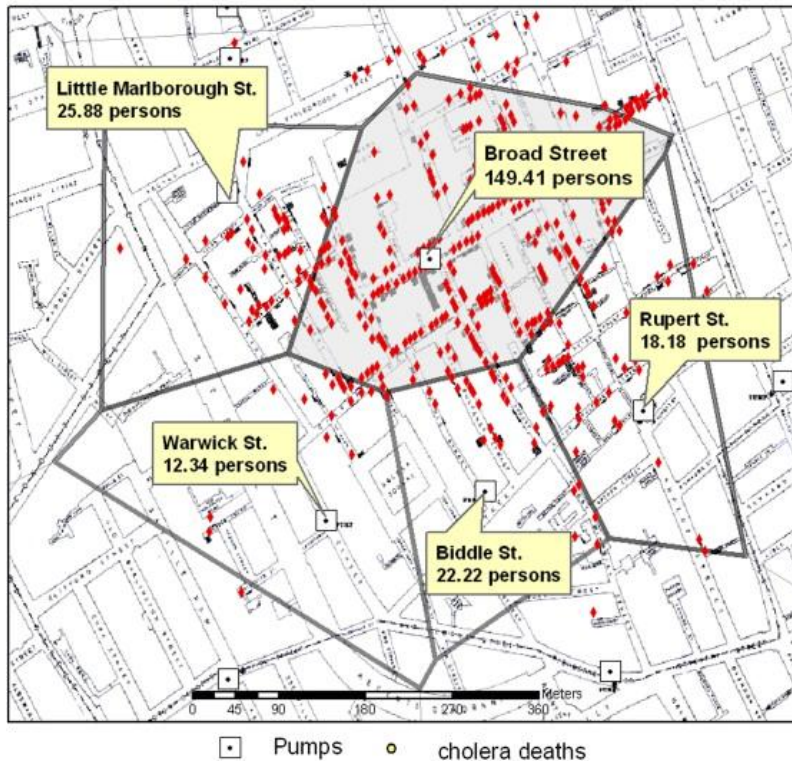
Registration Districts	Number of inhabited houses in 1851	Population in 1851	Estimated constant population per house	"Number of houses and estimated number of persons supplied in 1854 with water as under"				Water supply of houses in which fatal attacks cholera took place				Deaths from cholera in the epidemic of 1854	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		Southwark and Vauxhall Co.	Lambeth Co.
				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).

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

## Remaking Snow's 1855 Map

### Cholera Mortality per 1,000 persons

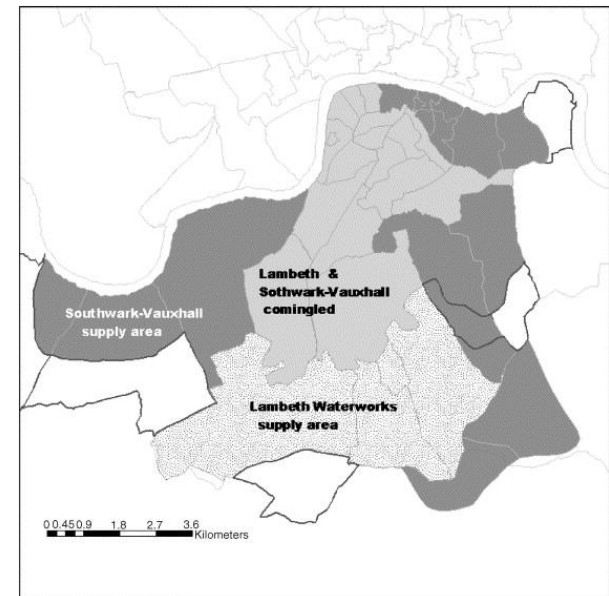


Cholera Mortality per 1,00 persons for central pump catchments.

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 street segments 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.

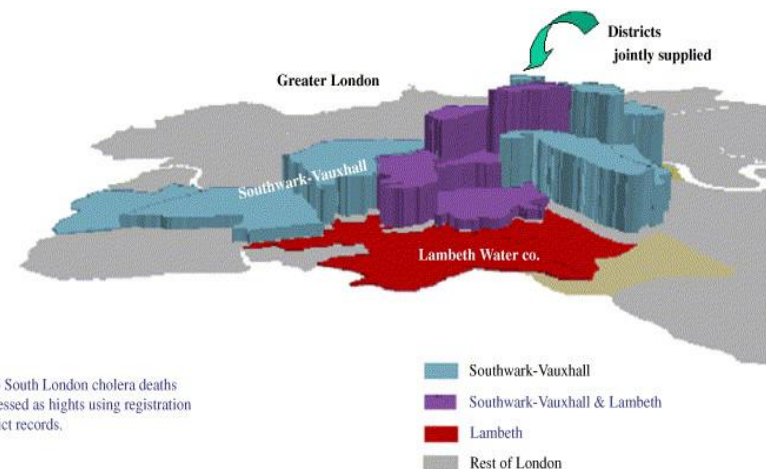


Water Company Supply Areas

- 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.



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

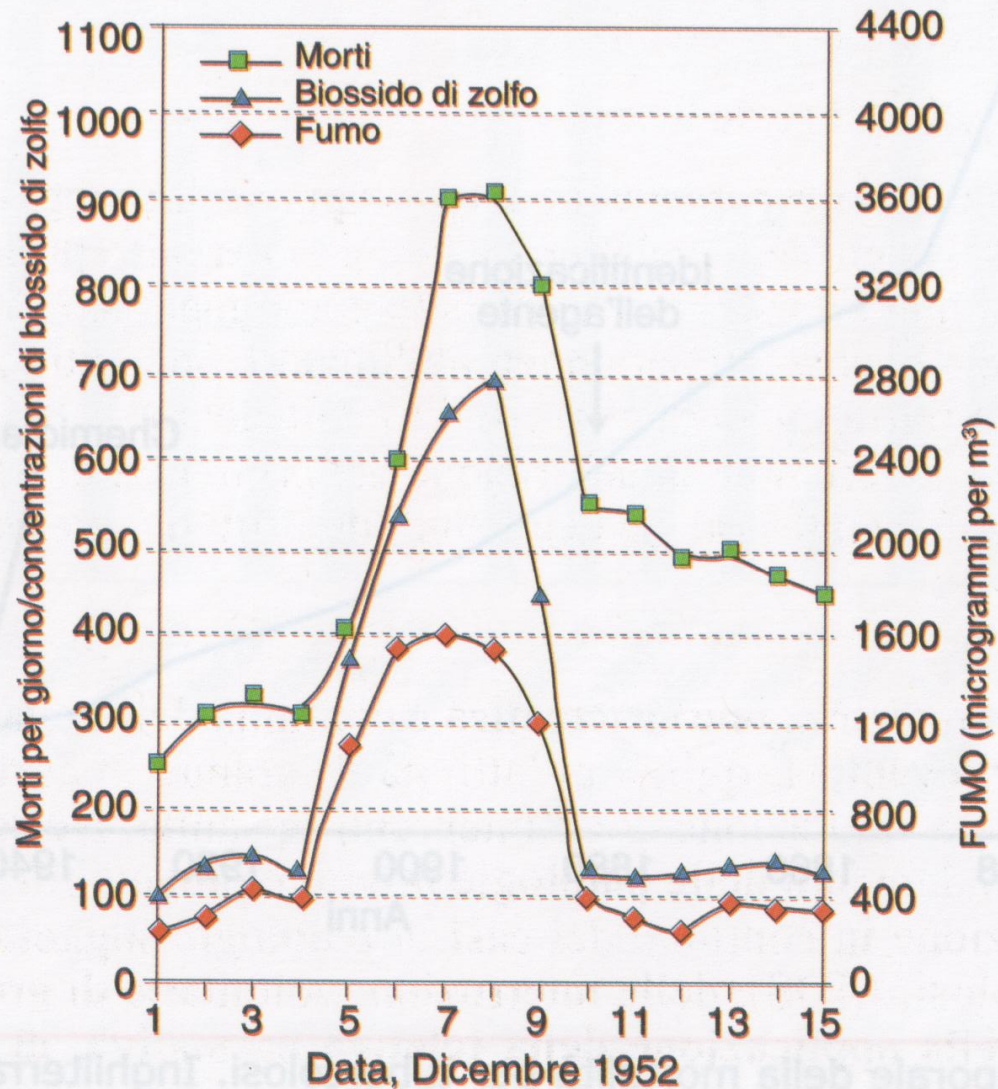
# Epidemia di colera Londra 1854

- In seguito alla relazione di Snow viene disabilitata la fontanella di Broad Street
- Nel 1857 fu promulgata una legge che faceva obbligo alle ditte fornitrici 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

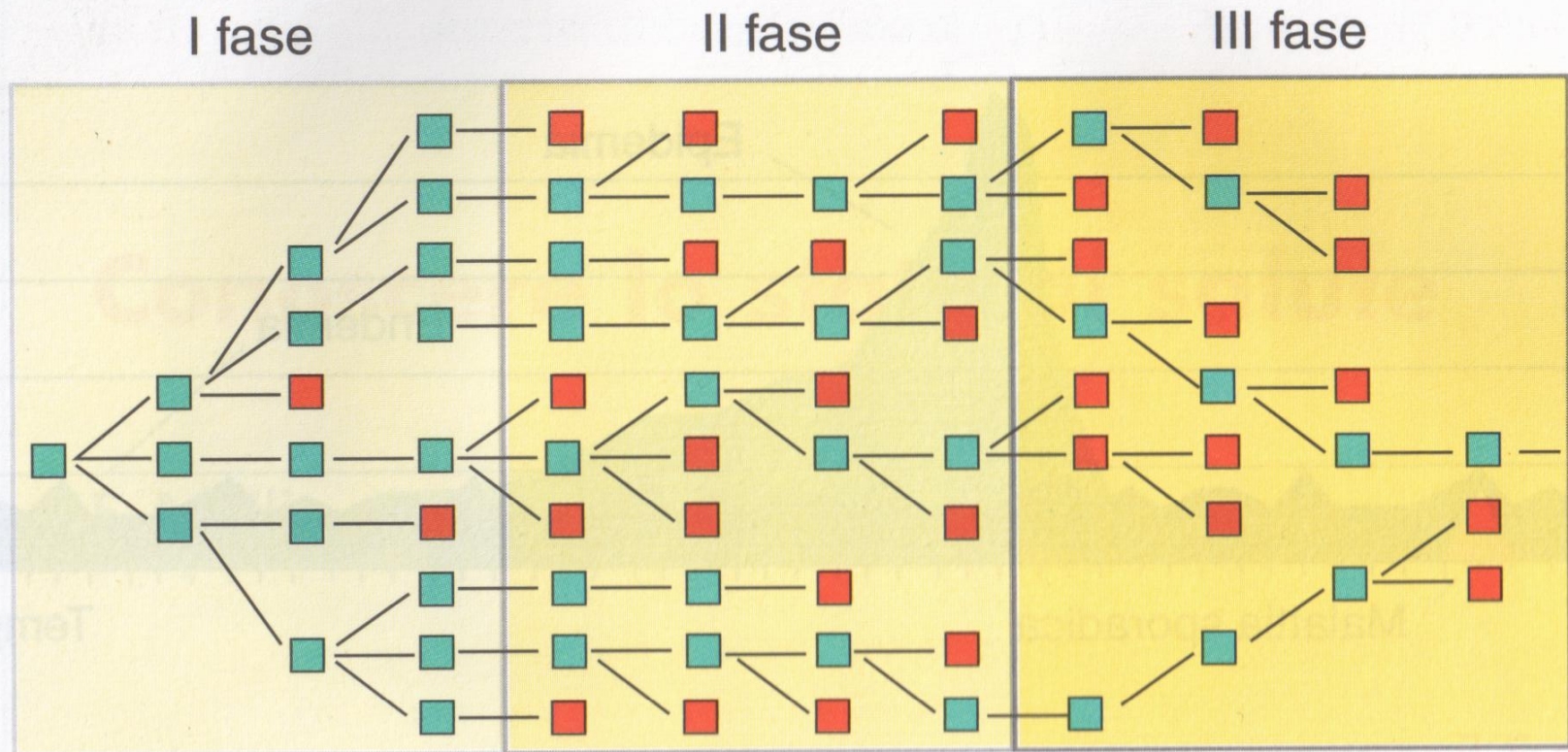
# Studi descrittivi variabili di studio

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

# Tempo

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

# Fasi di un epidemia

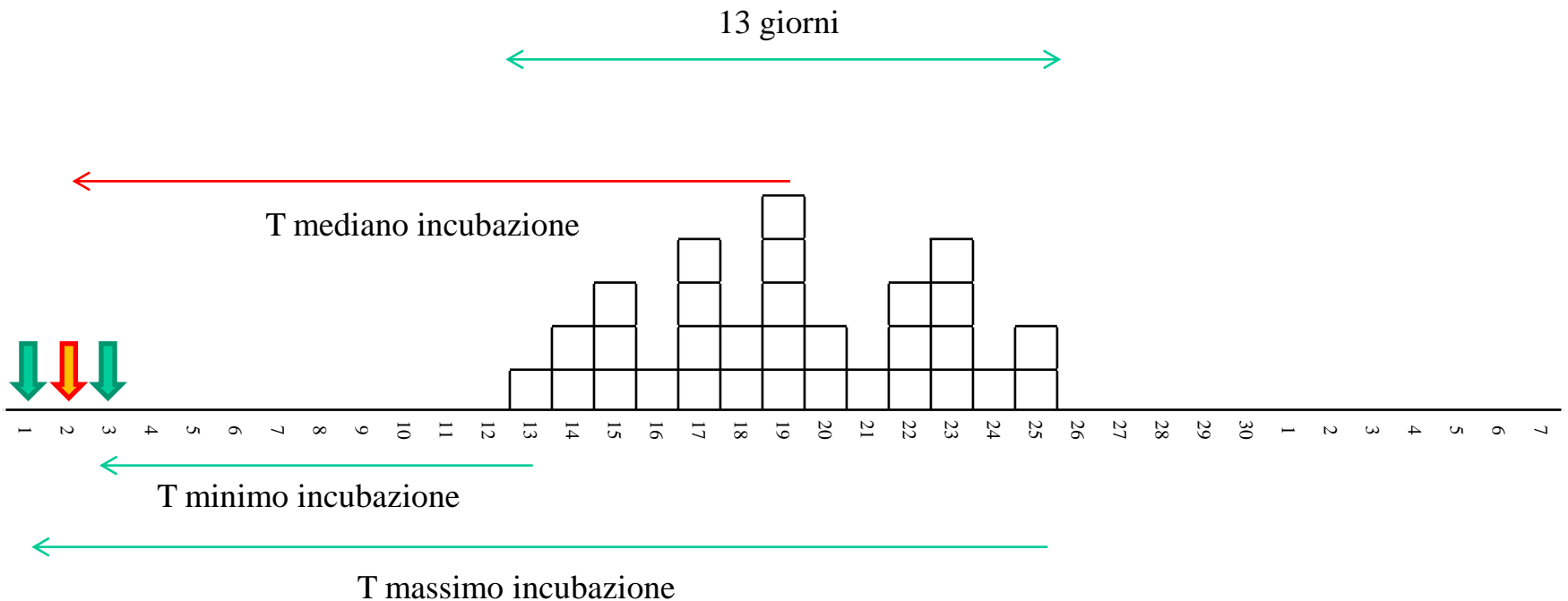


suscettibilità di popolazione

immunità di popolazione

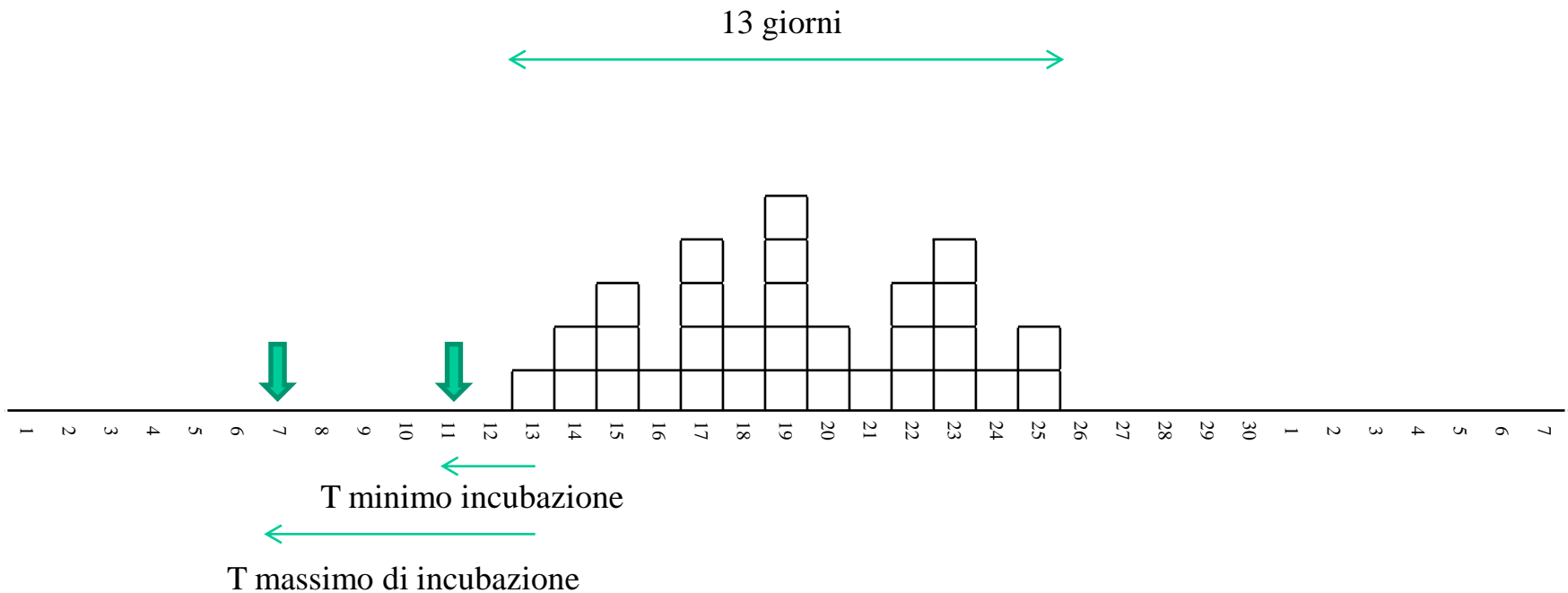
# Studio di epidemia

Periodo di incubazione: 17 (10-25)gg

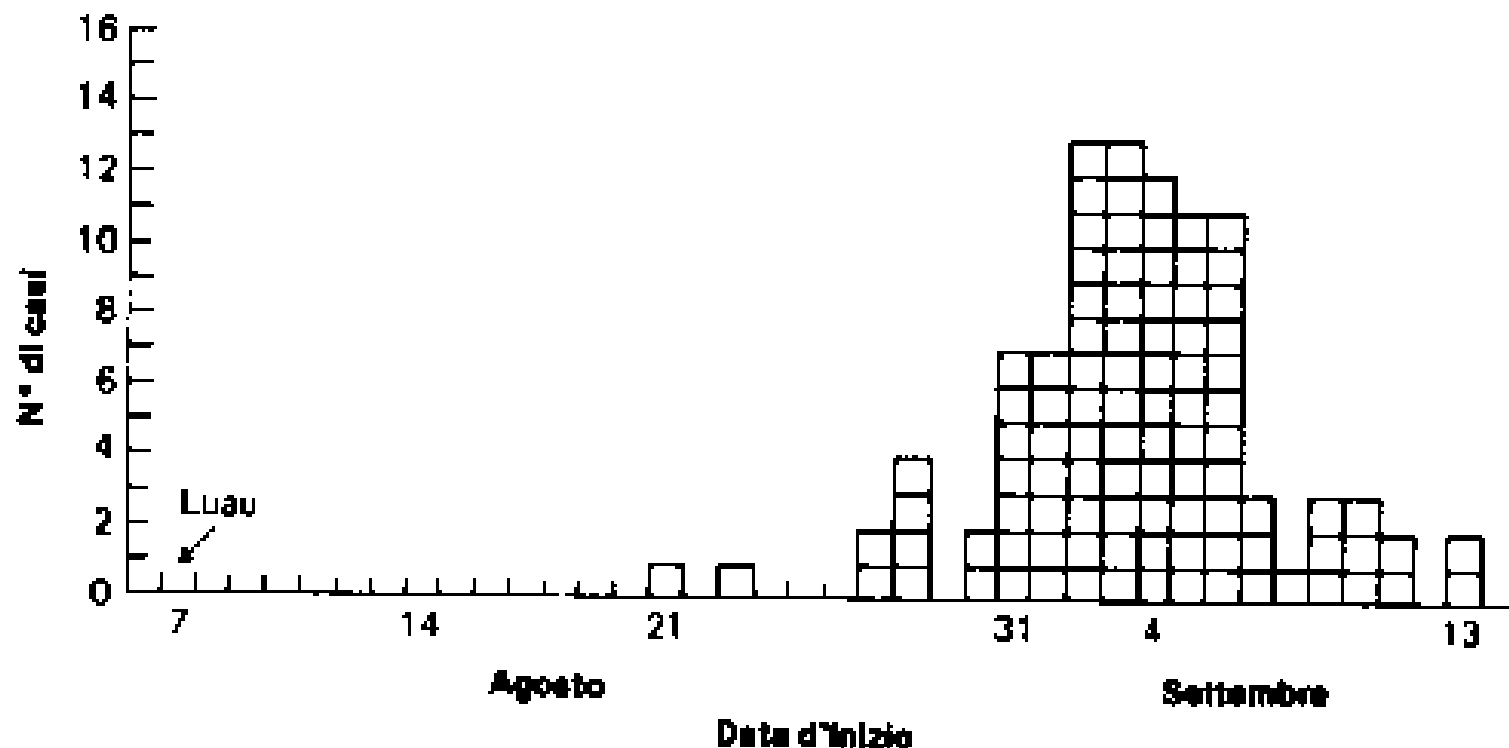


# Studio di epidemia

Periodo di incubazione: 4(2-6)gg

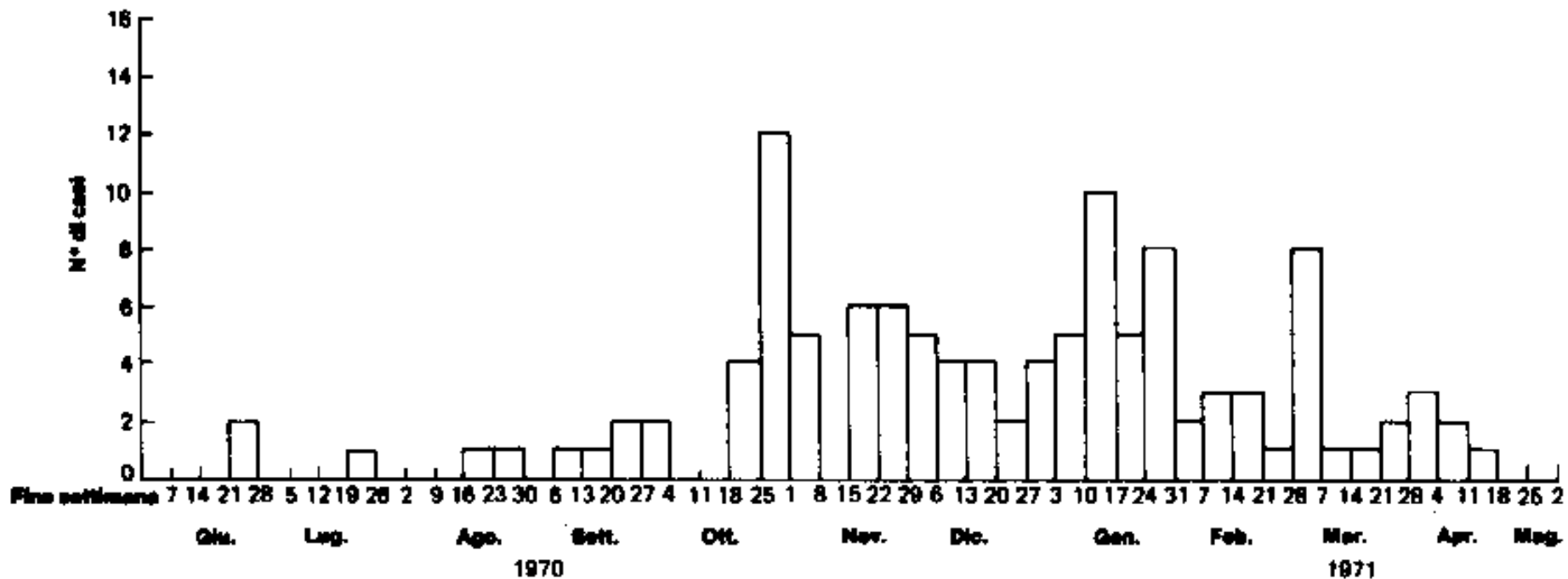


# Epidemia a sorgente comune



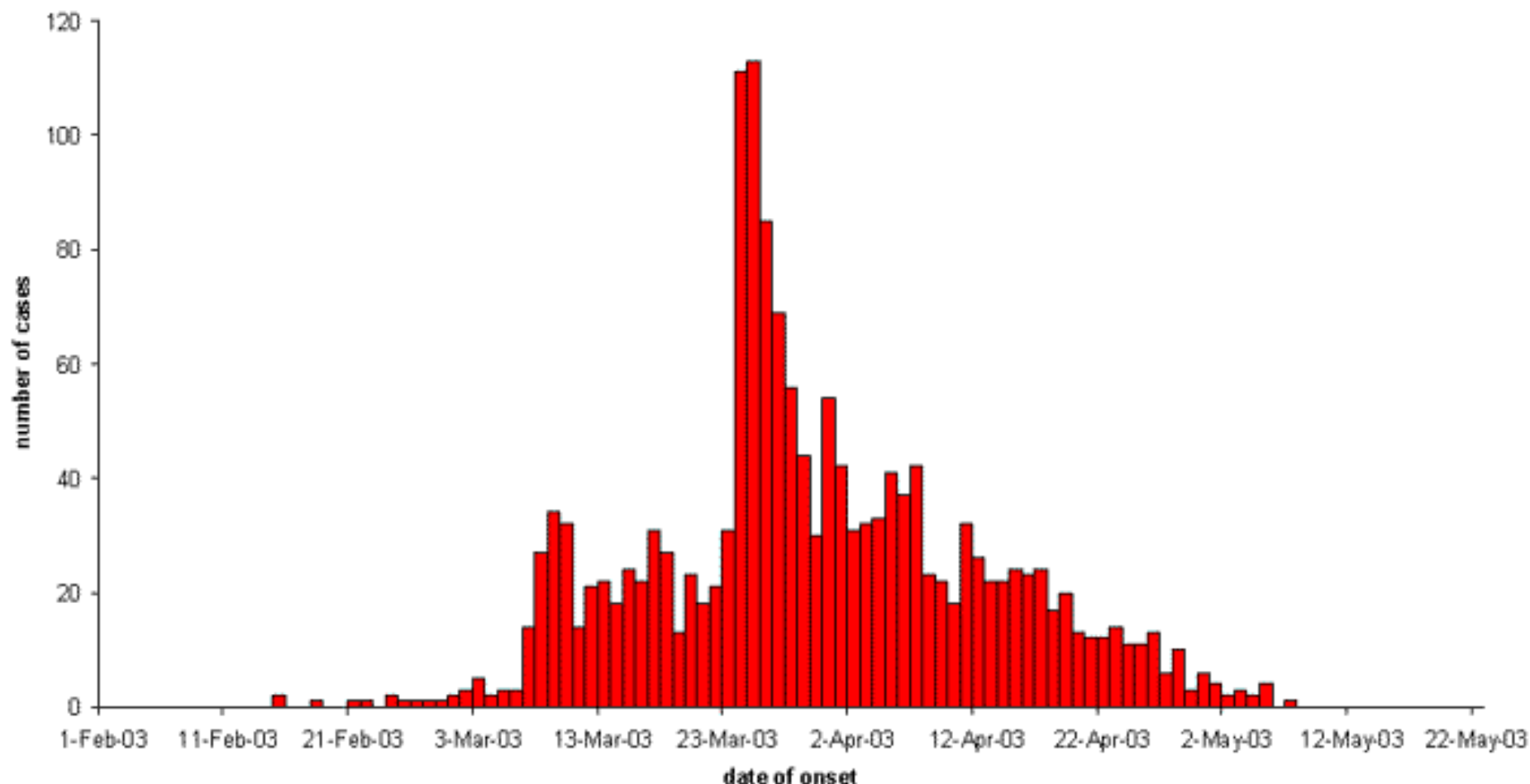
**Fig. 5.9** Casi di epatite virale fra le persone che avevano partecipato ad un picnic, distribuiti per giorno di esordio. Contea di Orange, California, 1971 (non è conosciuta la data di esordio per un caso) (riproduzione autorizzata da: Philip e al., 1972).

# 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: Corman e al., 1971*).

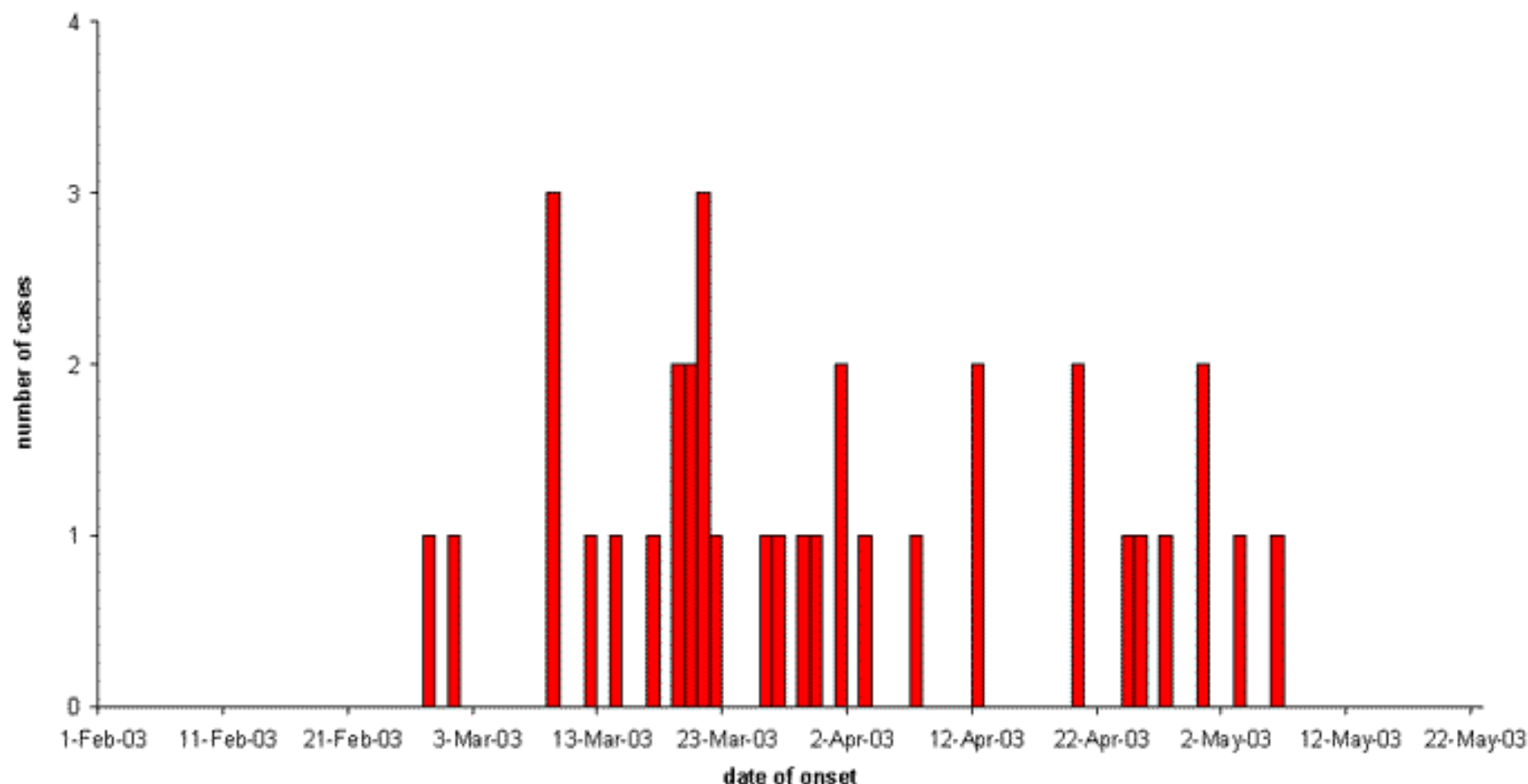
**Probable cases of SARS by date of onset**  
**Hong Kong SAR, China, 1 February - 9 May 2003 (n=1,641\*)**



\* 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

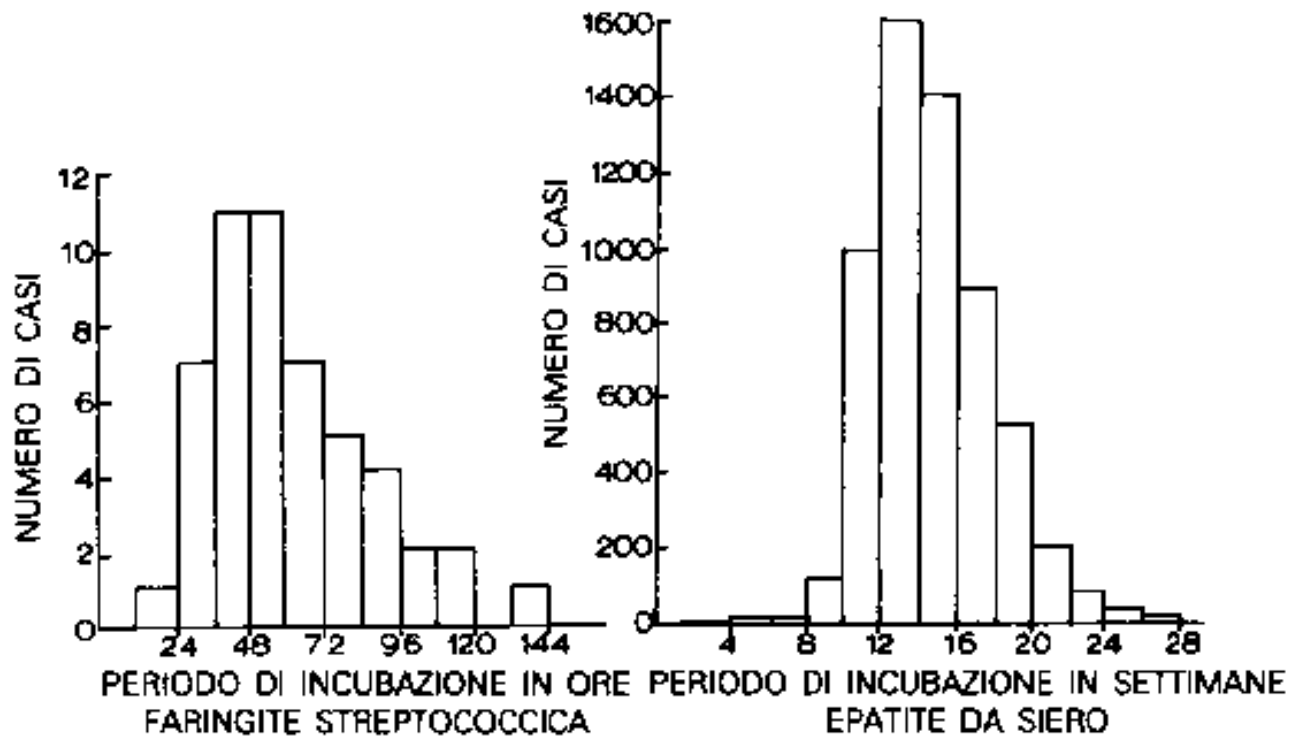
**Probable cases of SARS by date of onset**  
**WHO European Region, 1 February - 20 May 2003 (n=35\*)**



\* 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

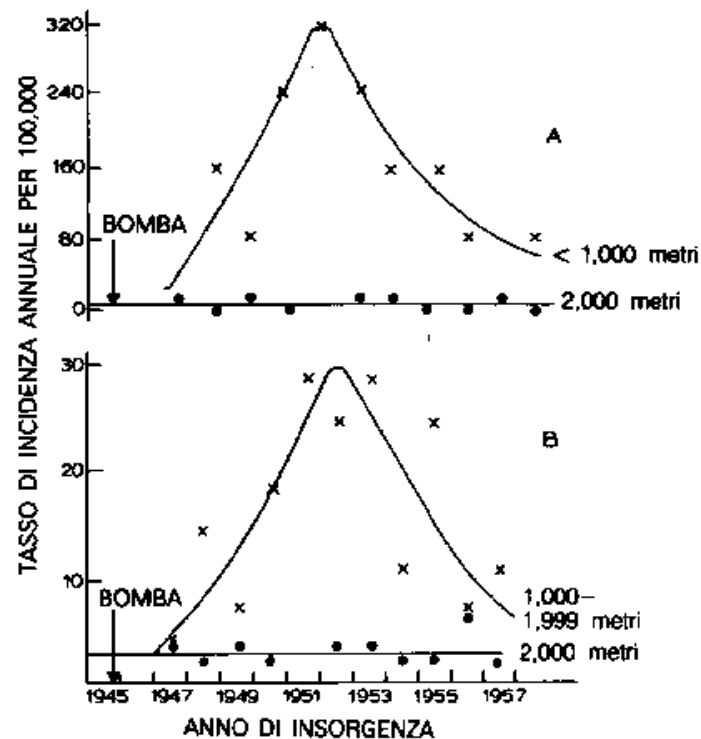
# Periodo incubazione malattie infettive



**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

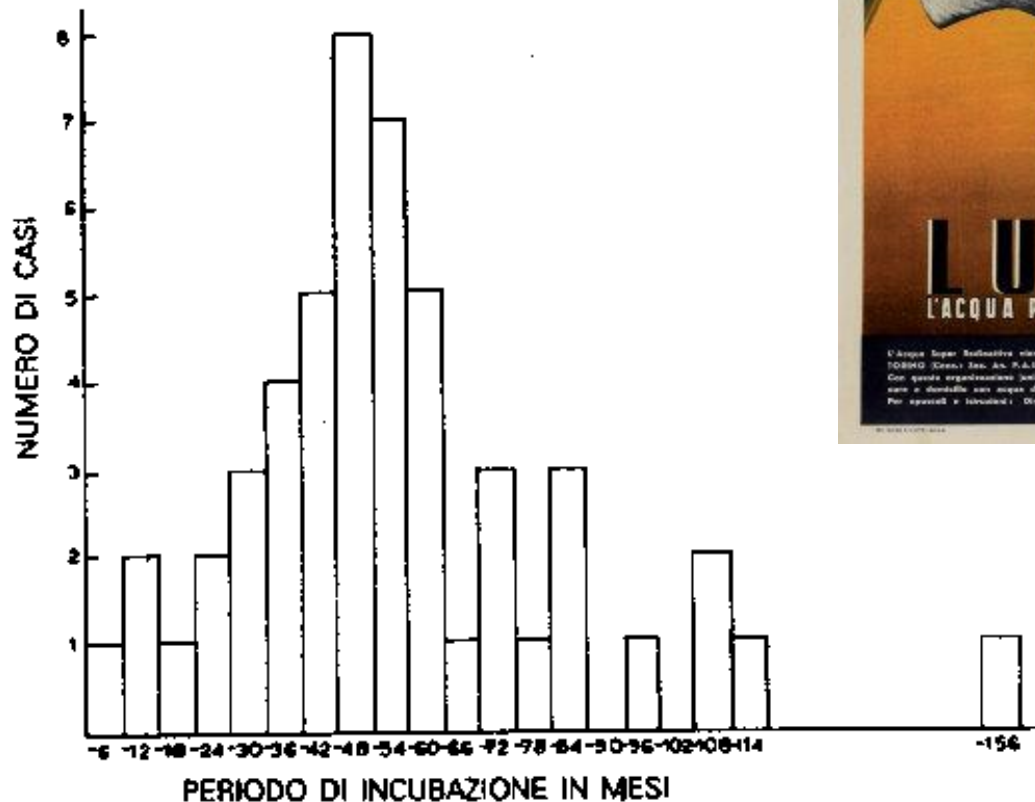


**Fig. 3.5.** Tasso di incidenza annuale di leucemia successivo alla esplosione atomica tra i sopravvissuti che erano residenti di Hiroshima al momento della diagnosi\*.

\* (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.

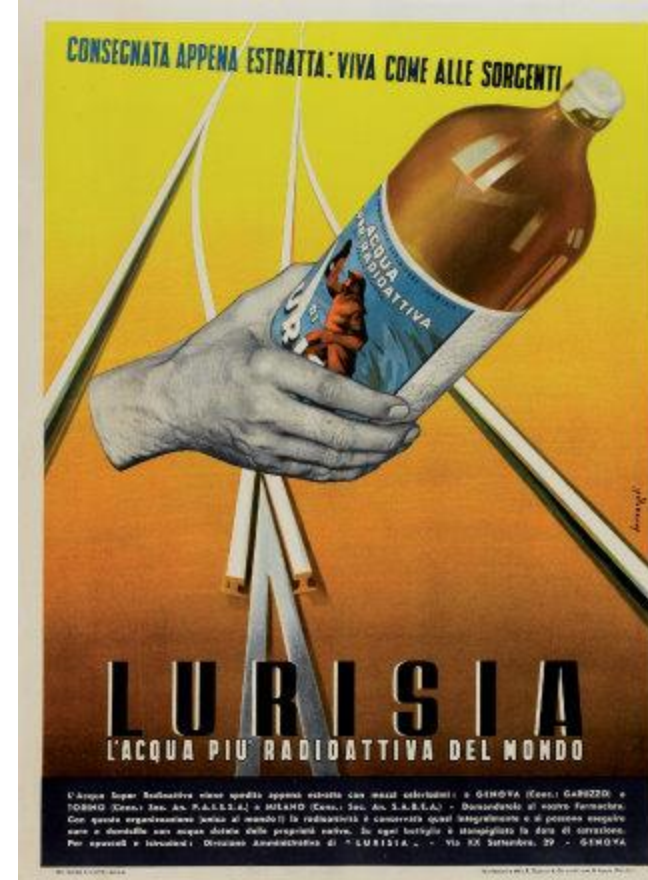
*Fonte:* Cobb, Miller e Wald (7).

# Periodo di incubazione

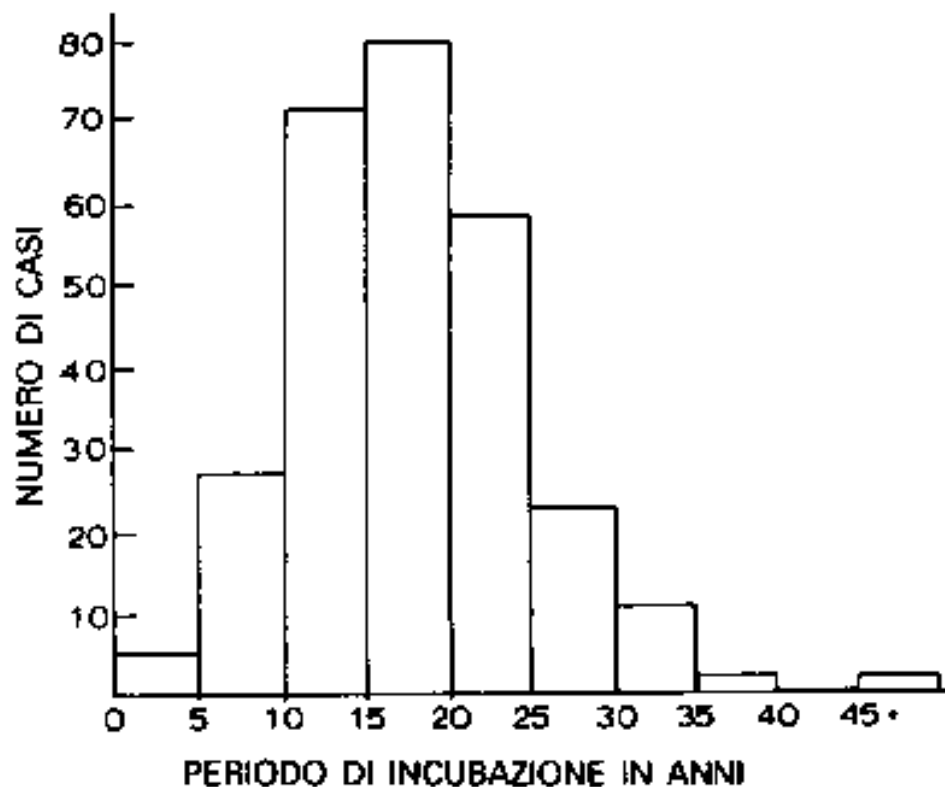


**Fig. 3.6.** Distribuzione di periodi di incubazione di casi di leucemia successivi a irradiazione per spondilite anchilosante.

*Fonte:* Cobb, Miller e Wald (7).



# Periodo di incubazione



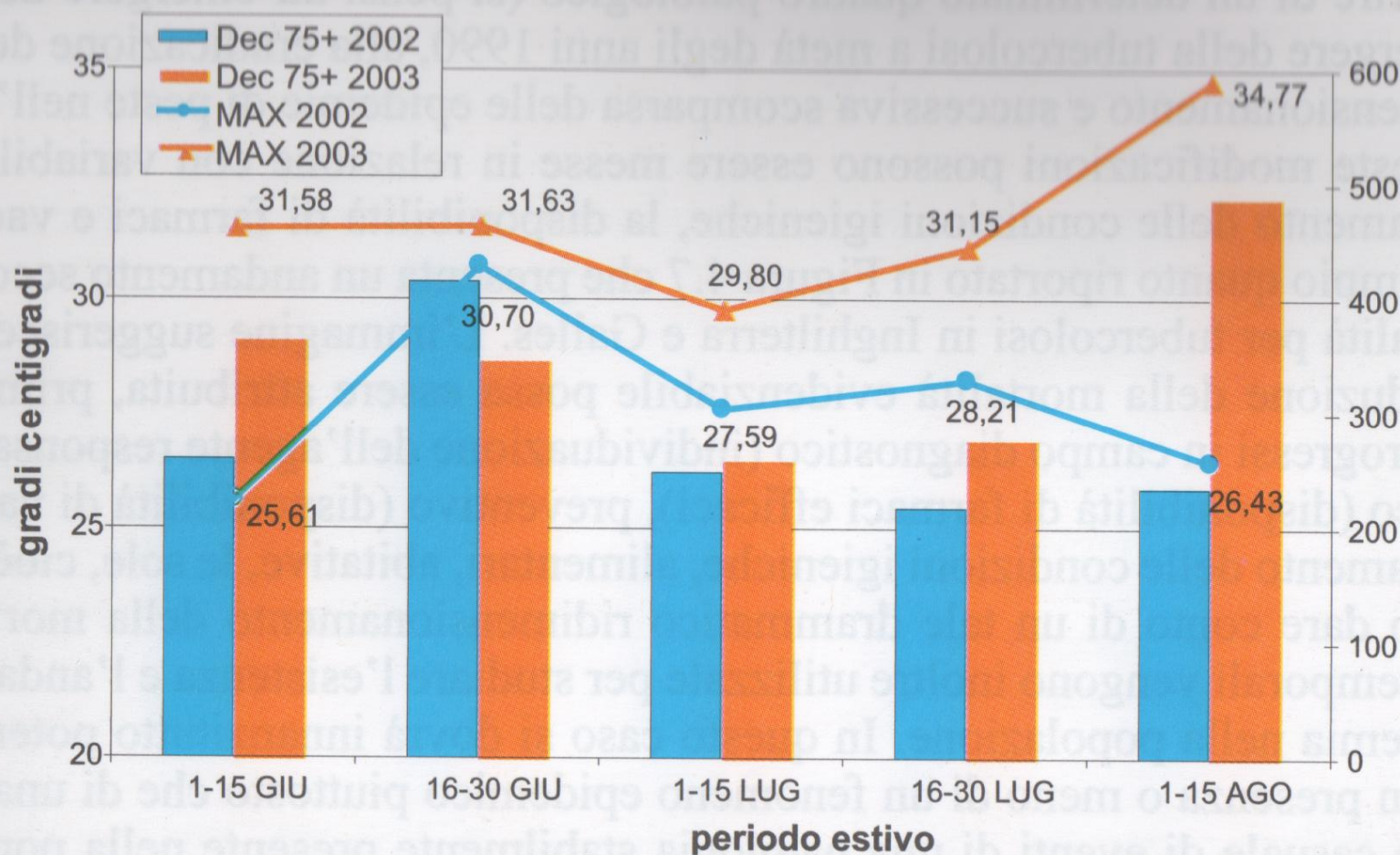
**Fig. 3.8.** Distribuzione di periodi di incubazione per 281 casi di tumore della vescica tra lavoratori esposti a coloranti.

*Fonte:* Case et al. (6).

# Tempo

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

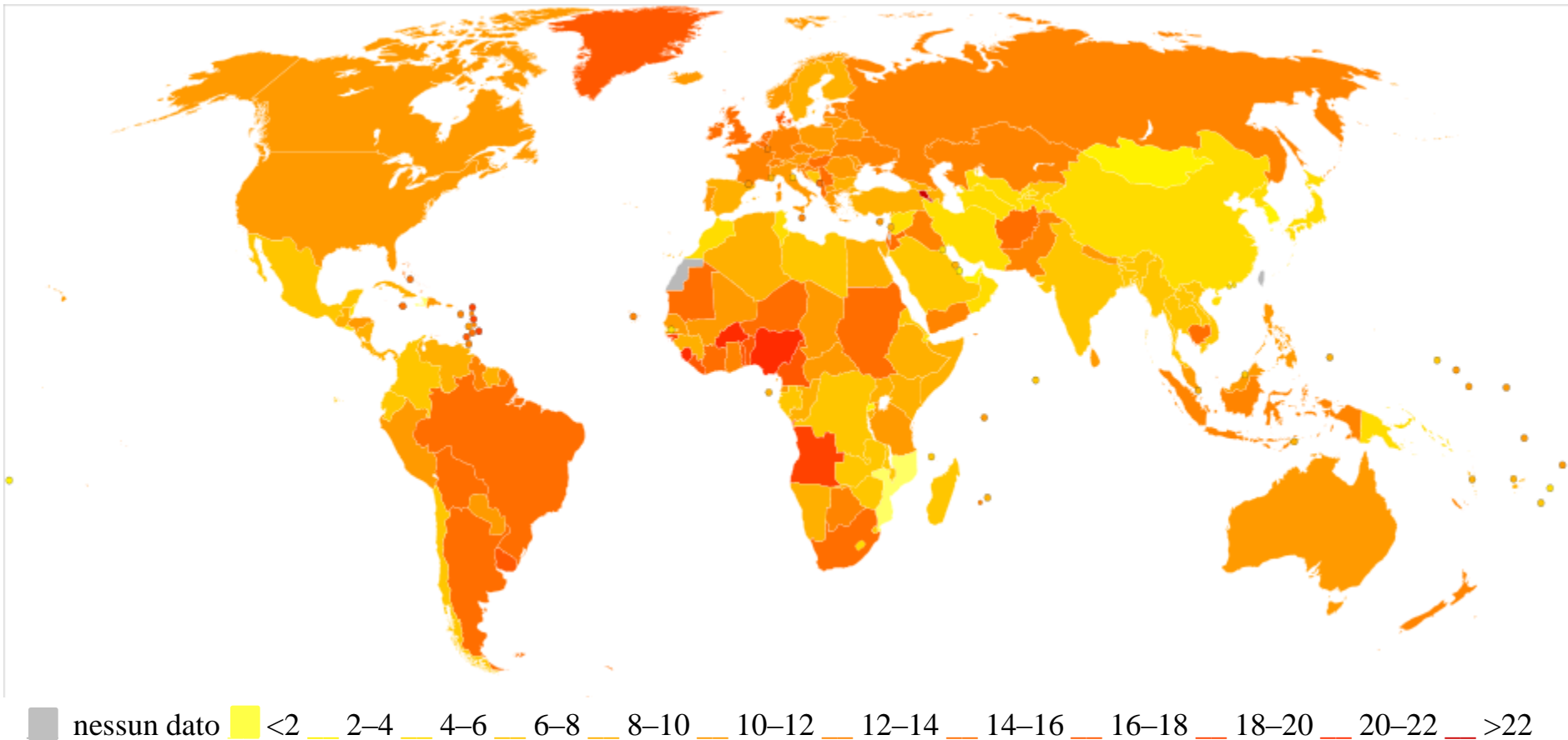
# Mortalità a Milano e temperature massime registrate nelle estati 2002 e 2003



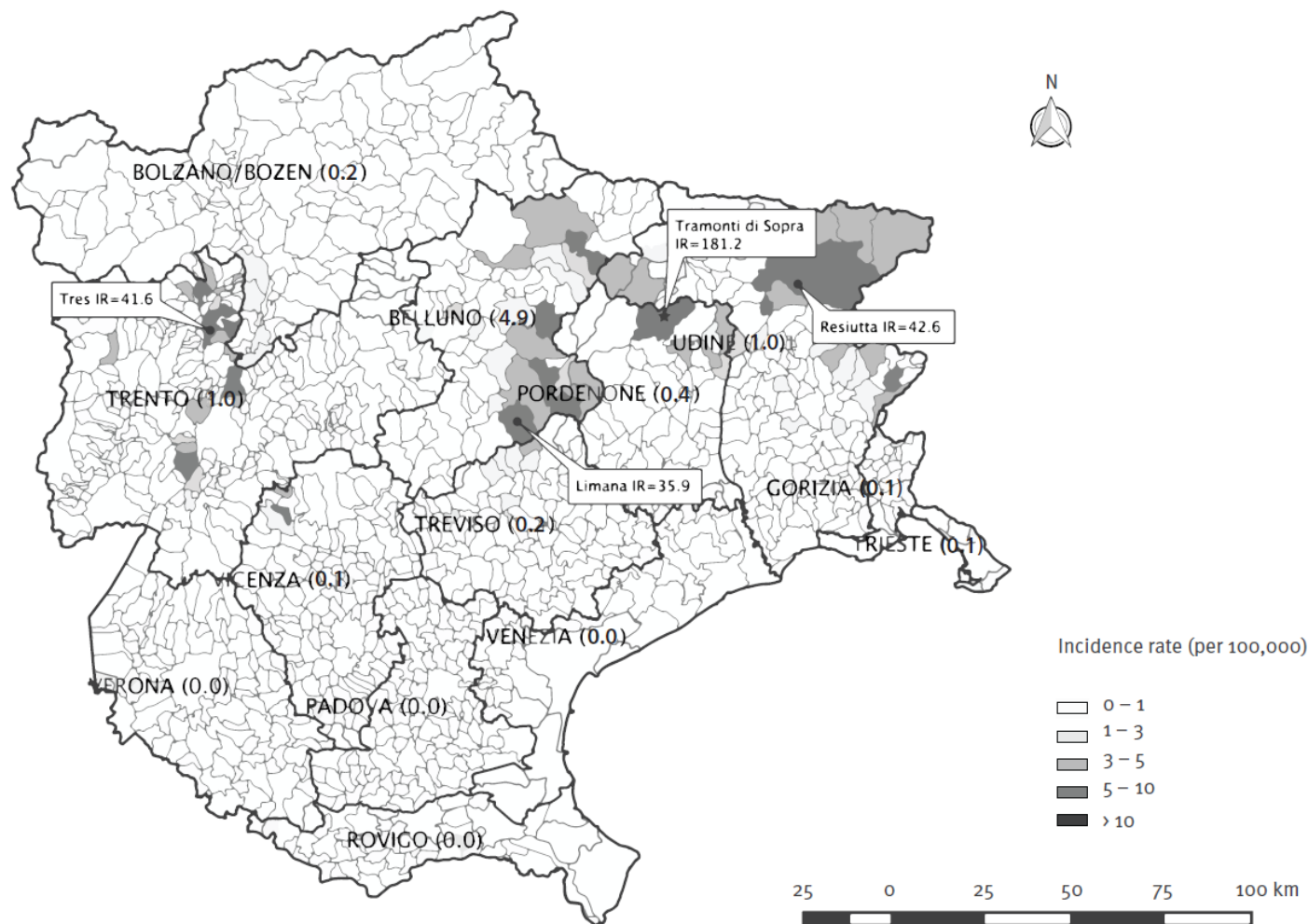
# Spazio

- 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

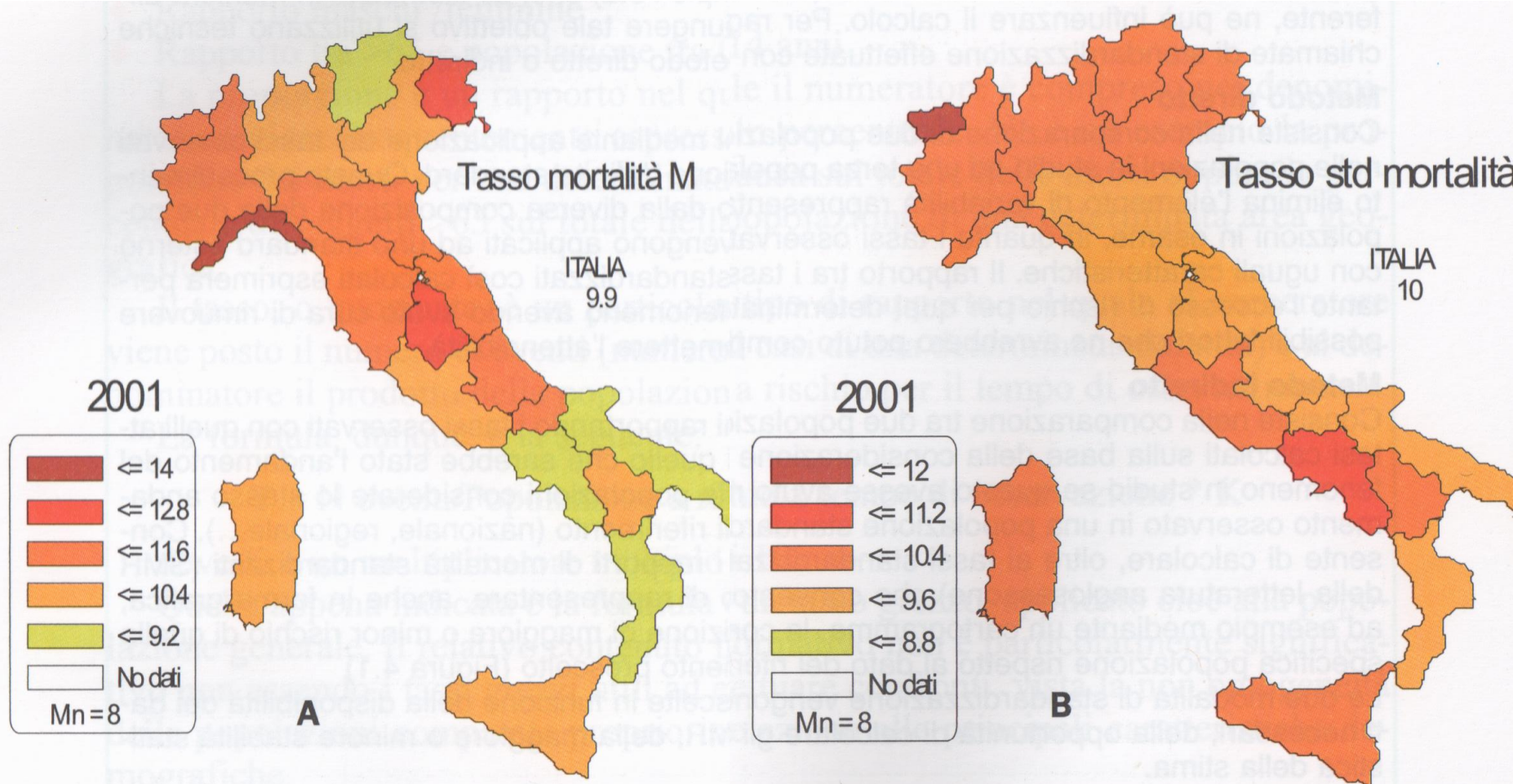


# Tassi annui di incidenza di TBE (x100,000 ab.) per provincia nell'Italia nord-orientale, 2000-2013



IR: incidence rate.

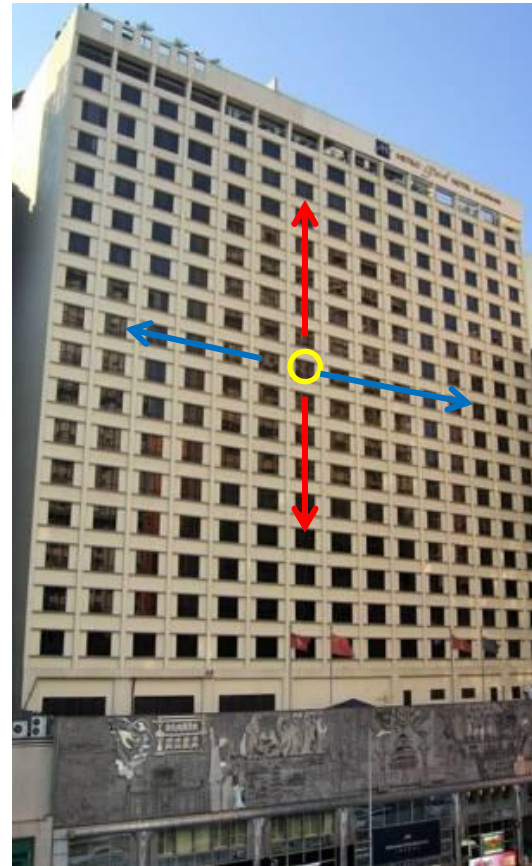
# Confronto fra tassi





# 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:

**$Z\alpha$  = 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. Sistemático**
- **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			
			maggiore o uguale a 65	
<b>Sesso</b>	tra 14 e 34	tra 35 e 64		
Maschi	1879	1046	789	3714
Femmine	1756	976	1002	3734
	3635	2022	1791	7448

numerosità degli strati	classi di età			
<b>Sesso</b>	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
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	tra 14 e 34	tra 35 e 64	maggiore o uguale a 65	
Maschi	<b>0,25</b>	<b>0,14</b>	<b>0,11</b>	0,50
Femmine	<b>0,24</b>	<b>0,13</b>	<b>0,13</b>	0,50
	0,49	0,27	0,24	1,00

composizione di un campione stratificato di 500 unità	tra 14 e 34	tra 35 e 64	maggiore o uguale a 65	
Maschi	<b>126</b>	<b>70</b>	<b>53</b>	249
Femmine	<b>118</b>	<b>66</b>	<b>67</b>	251
	244	136	120	<b>500</b>

$$126 = 0.25 * 500$$

$$53 = 0.11 * 500$$

## 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 sottoinsiemi.

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 (I° 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  $\gamma$  nell’ambiente e Incidenza di cancro nell’infanzia
- Studi seriali nel tempo
  - Studi di valutazione effetto coorte età periodo