

UPPSALA
UNIVERSITET

Vetenskapsteori

Introduktion till vetenskapsteori med inriktning på medicinsk forskning

Epidemiologins historia del 1

Per Lytsy, MD, Ph.D



UPPSALA
UNIVERSITET


Denna föreläsning

Epidemiologins historia del 1

Kort introduktion till epidemiologin
Typer av epidemiologi
Den epidemiologiska modellen
Förhistorisk epidemiologi fram till 1900-talet

Epidemiologins historia del 2

Epidemiologins utveckling under 1900-talet
Förståelsen av begreppet kausalitet
Epidemiologins framtid



UPPSALA
UNIVERSITET

Vad som inte kommer att gå igenom på dessa föreläsningar (Epidemiologins historia 1 & 2)

Epidemiologiska studieupplägg


Kohort, case-control, tvärsnittsstudier, ekologiska studie, mm

Mått på sjukdomsförekomst, mått på effekt.

Incidens, prevalens, risker och rater, etiologisk fraktion

Felkällor

Slumpmässiga fel (p-värden och konfidensintervall)
Systematiska fel (bias och confounding)



UPPSALA
UNIVERSITET


Vad är epidemiologi?

Epi = bland

Demos = folket

Logos = läran om

Läran om hälsan i befolkningen.



UPPSALA
UNIVERSITET

Epidemiologi –definitioner

The study of the occurrence and distribution of health-related states or events in specified populations, including the study of the determinants influencing such states, and the application of this knowledge to control the health problems.

- Kvantitativ vetenskap
- Jämförande vetenskap
- Orsakssökande vetenskap

A Dictionary of Epidemiology, Porta M. Fifth edition 2008



UPPSALA
UNIVERSITET

Orsakssökande

*"The most significant purpose of epidemiology is to acquire knowledge of **causal mechanisms** that form a basis for preventive measures against diseases not currently preventable"*

MacMahon & Pugh, Epidemiology Principles and methods, 1970

Epidemiologins frågeställning – en enkel modell

Exponering
Orsak
Riskfaktor
Determinant
Risk indikator

Utfall
Verkan
Sjukdom/ohälsa
Ohälsa/utfall
Sjukdom

Till exempel rökning orsakar lungcancer

Epidemiologins frågeställning – en enkel modell

Faktor → Sjukdom/ohälsa

Om vi finner ett samband?

1. Beror sambandet på slump?
2. Är det kausalt, i så fall i vilken riktning?
3. Kan sambandet förklaras genom tredje faktor som korrelerar till både faktorn och sjukdomen? (en confounder)

Reichenbach's Common Cause Principle

Epidemiologins frågeställning – en mer komplex modell

Faktorer som påverkar exponering
Tox. socialgrupp

Faktorer som påverkar sårbarhet, tox. genetik och miljufaktorer

Riskfaktor → Sjukdom → Sociala, ekonomiska, psykologiska konsekvenser av sjukdom

Typen av epidemiologi

Deskriptiv Vilka hälsöhändelser sker?	Vad
Vem drabbas? Var sker händelserna? När sker händelserna?	Person Plats Tid
Analytisk Varför sker händelserna?	Orsak
Interventiv (experimentell, klinisk) Hur kan händelsen/händelsens förlopp påverkas?	Prevention

Epidemiologiska studier – en översikt

Icke-experimentell
Aggregerade data
Individbaserad data

Experimentell
RCT
Kvasi-experimentell

Deskriptiv
Analytisk
Deskriptiv
Analytisk

Tvärsnittsstudie
Kohortstudie
Case-Control

Epidemiologi - en statistisk vetenskap
utifrån ett urval dras slutsatser som antas gälla för populationen


Population

Urval → Urval → Analys

Generalisering (inferens)

Klinisk medicin
- utgår från individen, men hämtar kunskap från populationsundersökningar

Population
Aggregerad kunskap (populationskunskap) är relevant för en individ som ingår/skulle kunna ingå i populationen.



Symtom, fynd som känns igen

Evidensbaserad medicin

1. Patientrelaterad fråga
2. Sök kunskap
3. Värdera om denna kunskap är relevant för din patient
4. Låt kunskapen vara underlag för beslutsfattande.

Epidemiologiska mått
Exponering → Utfall

Sjukdomsförekomst → Mått på samband (effektmaßt) → Mått på möjlig "impact" (påverkan/effekt)

<p>Incidens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kumulativ incidens • Incidensrisk • Incidensrat 	<p>Prevalens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punktprevalens • Periodprevalens 	<p>Absoluta mått</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riskdifferens (absolut risk reduktion, excess risk, attributable risk) • Numbers needed to treat (NNT) 	<p>Relativa mått</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk ratio (riskkvot, kumulativ incidenskvot) • Rate ratio • Odds ratio • Hazard ratio • Prevalens ratio 	<p>Impact om exponerade görs exponerings fria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative risk-reduktion • Attribuerad risk (attributable risk, excess risk) • Etiologisk fraktion 	<p>Impact om en exponerad population görs exponeringsfri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population attributable risk (PAR)
--	---	---	--	--	--

Epidemiologiska mått
Exponering → Utfall

Sjukdomsförekomst → Mått på samband (effektmaßt) → Mått på möjlig "impact" (påverkan/effekt)

Grundläggande epidemiologi	Avancerad analytisk epidemiologi	Avancerad analytisk epidemiologi
----------------------------	----------------------------------	----------------------------------

Epidemiologins historia
Är epidemiologi en nytt eller gammalt vetenskapsområde?

Helt klart är epidemiologi en relativt ny disciplin!

1600-tal	1700-tal	1800-tal	1900-tal
Klinisk observation "sterupptäcks"	Demografi Deskriptiv och jämförande statistik Sannolikhetslära	Förståelse för smittspridning Gryende förståelse av orsakssamband. Sannolikhetslära	Utveckling av studiedesigner. Fokus på kroniska sjukdomar. Riktlinjerbegreppet gör entré. Introduktion av avancerade statistiska metoder. Med mera.

Förhistorisk epidemiologi → Hippokrates → Med mera. →

Förhistorisk epidemiologi

Hippokrates (c 470-400 f. Kr)

- Tog avstånd från magiskt och religiöst tänkande och utgick från att sjukdomar har en förklaring som kan förstås.
- Tillämpade en tydlig och avgränsad diagnostik
- Insåg att miljöfaktorer har betydelse för hälsan

Hippocrates
On Airs, Waters and Places

"Whoever wishes to investigate medicine properly, should proceed thus: in the first place to consider **the seasons** of the year, and what effects each of them produces ..."

"We must also consider the **qualities of the waters**, for as they differ from one another in taste and weight, so also do they differ much in their qualities."

"In the same manner, when one comes into a city to which he is a stranger, he ought to consider **its situation, how it lies as to the winds and the rising of the sun**; for its influence is not the same whether it lies to the north or the south, to the rising or to the setting sun. These things one ought to consider most attentively..."

"... and the **mode in which the inhabitants live, and what are their pursuits, whether they are fond of drinking and eating to excess, and given to indolence, or are fond of exercise and labor, and not given to excess in eating and drinking.**"

UPPSALA UNIVERSITET

Tidig epidemiologisk metodutveckling

Thomas Sydenham, engelsk läkare verksam i mitten av 1600-talet

- Ibland kallad England Hippokrates
- Återuppväckte och förnyade Hippokrates tankar.
- Betonade noggranna observationer som grunden för att förstå sjukdomar och ställa diagnos

Bernardino Ramazzini, italiensk läkare, verksam i slutet av 1700-talet

- Pionjär inom "arbets- och yrkesmedicin"
- Skrev boken "De Morbis Artificum Diatriba" (Diseases of Workers)
- Ökade förståelsen hur miljöfaktorer (arbetsmiljö) påverkar uppkomsten av sjukdom.


UPPSALA UNIVERSITET

Tidig epidemiologisk metodutveckling - betydelsen av att räkna

John Graunt (1620–1674)

- Engelsk handelsman som utvecklade demografin
- Sammanställde dödsorsaksstatistik i London i mitten på 1600-talet
- Skrev boken "Natural and Political Observations made upon the bills of mortality"

- Redovisade sina data som frekvenser vilket är mycket lättare att jämföra.
- Jämförde dödligheten i olika grupper
- Skapade en förståelse kring vilka sjukdomar som orsakade flest dödsfall = **smittsamma sjukdomar i tätbefolkade områden**



UPPSALA UNIVERSITET

Från observation till prevention

På 1700-talet skördade smittkoppor många offer. Det var allmänt känt att den som drabbats av kokkoppor också hade ett skydd mot smittkoppor och den brittiske läkaren Edward Jenner undersökte om detta kunde utnyttjas i förebyggande syfte.

Edward Jenner utförde den första framgångsrika vaccinationen mot smittkoppor 1796, genom att inokulera (medvetet smitta) sekret från kokkoppor.

UPPSALA UNIVERSITET

Första vaccinationen 1796.

Pojken, Phipps fick sekret från kokkoppor ympat på armen.

Några veckor senare gjorde Jenner en inokulation på samma pojke, men denna gång med sekret från smittkoppor.

Denna inokulation ledde inte till någon sjukdom för Phipps var vid det laget (tack och lov) immun mot smittkoppor



UPPSALA UNIVERSITET

Från observation till prevention

Jenners vaccinationsförsök ledde till en samhälllig debatt (rådsla) för att medvetet smitta sig med kokkoppor – en djursjukdom, men när det var uppenbart att metoden kunde förebygga sjukdom och död så accepterades den.

År 1979, drygt 200 år efter Jenners första vaccination, förklarade världshälsoorganisationen, WHO, smittkoppor som utrotad sjukdom



UPPSALA UNIVERSITET

Kolera



Smittan kom med handels skepp från fjärran östern. Skepp med smittade sjömän seglade under gul flagg och skulle som regel sättas i karantän på någon ö i flera månader innan de fick lägga till i hamn på fastlandet.

Men smittan spreds ändå till London och orsakade flera epidemier.

UPPSALA UNIVERSITET

Kolera

Det fanns vid mitten av 1800-talet olika teorier kring orsaken till kolera. (Kolerabakterien upptäcktes först på 1880-talet)

Det stod klart att kolera var en smittsam sjukdom eftersom det var uppenbart att sjukdom breddes ut sig i epidemier – men hur spreds smittan.



 **Miasma-teorin**

 **Vattenburen smitta.**

UPPSALA UNIVERSITET


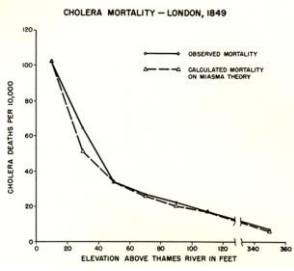
William Farris förklaring miasma-teorin

Död i kolera per 10 000 invånare per boendes höjd över havsnivå, London, 1848-1849

Höjd över havet (ft)	Död per 10 000 inv.
<20	120
20-40	65
40-60	34
60-80	27
80-100	22
100-120	17
140-160	8

UPPSALA UNIVERSITET

William Farris förklaring miasma-teorin

UPPSALA UNIVERSITET

John Snows förklaring vattenburen smitta

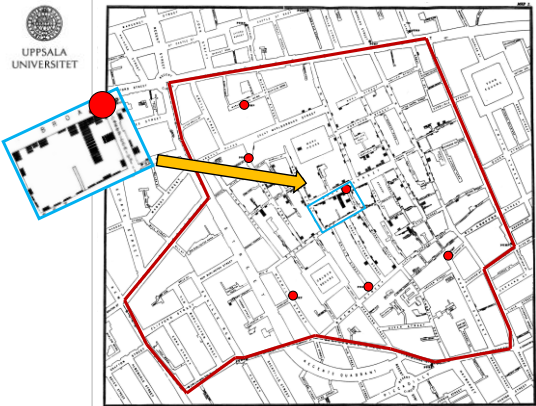



John Snow, anestesilog, hygieniker, epidemiolog.

John Snow var verksam i distriktet Soho, som under mitten av 1800-talet närmast var ett slumområde.

John Snow började föra geografisk statistik över var dödsfall inträffade.

UPPSALA UNIVERSITET



UPPSALA UNIVERSITET

John Snows förklaring vattenburen smitta





John Snow sökte även upp anhöriga där dödsfall skett och frågade dem varifrån hushållet fick sitt vatten ifrån och blev utifrån detta mer och mer övertygad om att vissa pumpar var orsaken till smittspridning.

Snow bad myndigheterna att stänga dem.

De vägrade med argumentet "this is purely statistical evidence".

UPPSALA UNIVERSITET



Dödfall i kolera per vattenleverantör i London (8/7-26/8 1854)			
Vattenleverantör	Antal hushåll	Dödsfall i kolera	Dödsfall per 1000 invånare
Southwark and Vauxhall Co.	167 654	844	5,0
Lambeth Co.	19 133	18	0,9
Totalt inkl andra företaget	300 149	652	2,2


Förklaringen till skillnad i dödlighet var att Southwark and Vauxhall tog sitt vatten **nedströms** i Themsen, där vattnet var mer förorenat av avloppsvatten och därmed i högre utsträckning smittat med kolerasmitta.

UPPSALA UNIVERSITET

John Snows

John Snow – en legend.

- Analys utifrån tid, plats, person.
- Observerade, sammanställde, räknade och drog slutsats om kausalitet.
- Gick från slutsats till intervention / prevention.
- Bröt den kausala kedjan på "rätt" plats.





William Farr, som trots på miasma-teorin, accepterade så småningom (i god vetenskaplig anda) bevisen att kolera spreds med vatten.

UPPSALA UNIVERSITET

Sannolikhetslära, matematik och biostatistik

Flera personer bidrog under 17-1800-talet med matematisk kunskaps och metodutveckling: Bernoulli, Euler, Laplace,, Condorcet med flera.



En central person var Pierre Charles Alexandre Louis (1787–1872), fransk läkare, som utvecklade den "numeriska metoden" inom medicin, ett konceptuellt tänkande att kunskap om en sjukdom, dess utveckling och behandling, kan härledas från **aggregerade** patientdata.

Detta är epidemiologins kärna: att den samlade datan från en population kan ge förståelse kring ett fenomen hos individer.

Pierre Louis är även känd för den som med statistiska metoder visade att återlätning var ineffektiv, för att inte säga farligt.

UPPSALA UNIVERSITET

Ignaz Semmelweis

Var verksam vid en förlösningsavdelning i Wien i mitten på 1800-talet.



Semmelweis observerade att dödligheten i barnsängsfeber skilde kraftigt mellan avdelning 1 och 2 trots att de tillämpade samma tekniker.

Semmelweis tillämpade Pierre Louis *numeriska metod* och sammanställde tabeller med födelse och dödsstatistik.

UPPSALA UNIVERSITET


Dödstal på avdelning 1 och 2 under åren 1841-1846

Year	First clinic (%)	Second clinic (%)
1841	8	4
1842	16	8
1843	9	6
1844	8	3
1845	7	2
1846	12	3

UPPSALA UNIVERSITET

Ignaz Semmelweis

Det fanns många teorier kring orsaken till barnsängsfeber endemiska och epidemiska, förlängt värkarbete, överbeläggningar på avdelningar med mera.



Semmelweis sammanställde 60 tabeller över statistik över födslar och dödsfall och kunde med utgångspunkt i dessa avfärda många hypoteser.

När en kollega till Semmelweis skar sig vid en obduktion, utvecklade samma symtom som vid barnsängsfeber innan han dog så antog Semmelweis att någon form av "likämne" var orsaken till både kollegans sjukdom och den höga dödligheten i barnsängsfeber.

Detta var innan "germ theory"n, dvs... innan bakterier var kända.

UPPSALA UNIVERSITET



Ignaz Semmelweis

Den smittspridningsvägen var fullt möjlig eftersom läkarna och studenterna brukade obducera lik och därefter gå och assistera föreläsningar utan att tvätta händerna.

Semmelweis införde desinfektion av händerna med kloralkalisklösning efter obduktioner varefter antalet dödsfall föll med 90 %!

Semmelweis fynd accepterades inte av etablerade medicinare och av olika skäl tog det tid innan kunskapen etablerades och Semmelweis upptäckt fick det erkännande det förtjänade.

Semmelweis anses vara en av de första som i medicinska sammanhang använde insamlade data och enkel statistik för att testa hypoteser.

UPPSALA UNIVERSITET




Rudolf Virchow (1821-1902)

Tysk läkare, patolog, biolog och politiker.

Känd för att ha "grundat" cellbiologin (*Die Cellularpathologie*, 1858).
Hade också ett socialmedicinsk synsätt:
"Medicine is a social science and politics is nothing else but medicine on a large scale"

Virchow anammade även synsättet att orsaker till sjukdom kan separeras i tid och betraktas som **direkta** eller **indirekta**.

UPPSALA UNIVERSITET



Virchow skilde ut olika typer av orsaker:


"The form of the bulletin indicated by Mr. Farr can be recommended from the practical and medical point of view, because it contains one column for the disease, and another for the consequences of the diseases that have been the immediate cause of death; for it is one of the most important aims of statistics to know not only the **direct causes** of death but also **the indirect ones**, i.e. the pathological state which produces the truly lethal alterations.

The mechanism itself of death is of interest for practical statistics only in the case of crime, or of a lesion due to violence, or of accident. In contrast, practical hygiene is most interested in appraising the aetiology of mortality."

Från anförande vid internationella statistikkongressen 1855.

Virchow skilde alltså på bakomliggande, förklarande orsaker och dödsorsaker

UPPSALA UNIVERSITET



Robert Koch (1843-1910)


Tysk läkare, bakteriolog och så småningom Nobelpristagare.

Koch är känd för att han upptäckte att olika typer av bakterier ger upphov till olika typer av sjukdomar.

Koch satte upp kriterier för kausal inferens mellan mikrob och sjukdom (Kochs postulat, Henle-Kochs postulat)

1. Organismen måste finnas i alla sjuka patienter men inte i några friska.
2. Måste kunna isoleras och växa i en kultur.
3. Infekteras en frisk individ med organismen måste den infekterade bli sjuk.
4. Man måste kunna isolera samma organism från den nys infekterade värden.

UPPSALA UNIVERSITET



Bacillus anthracis, mjältbrandsbakterier

The Germ Theory

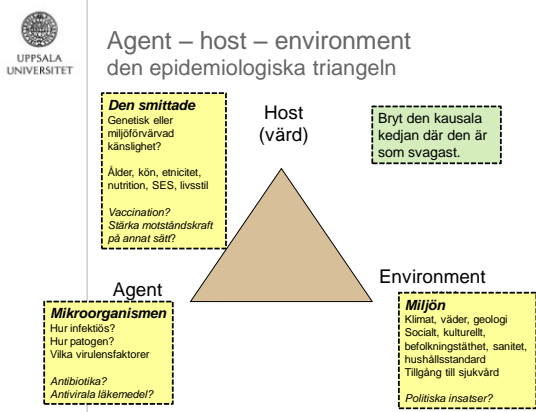
Flera vetenskapliga upptäckter (Snow, Semmelweis, Redi, Pasteur) under 17-1800-talet talade för att många sjukdomar orsakas av "germs", mikroorganismer.

Detta var en kontroversiell uppfattning under 1800-talet, men när Kochs visade att mjältbrand orsakas av bakterier accepterades denna teori.

I sin förlängning gav en förståelse kring olika metoder att förebygga sjukdom genom den så kallade **agent-host-environment-triaden**.

UPPSALA UNIVERSITET

Agent – host – environment den epidemiologiska triangeln




Den smittade
Genetisk eller miljöförvärvad känslighet?
Ålder, kön, etnicitet, nutrition, SES, livsstil
Vaccination?
Stärka motståndskraft på annat sätt?

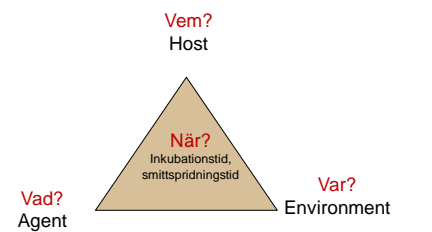
Host (värd)
Bryt den kausala kedjan där den är som svagast.

Agent
Mikroorganismen
Hur infektiös?
Hur patogen?
Vilka virulensfaktorer
Antibiotika?
Antivirala läkemedel?

Environment
Miljön
Klimat, väder, geologi
Socialt, kulturellt, befolkningstäthet, sanitet, hushållsstandard
Tillgång till sjukvård
Politiska insatser?

 UPPSALA
UNIVERSITET

"Agent host environment – triangeln" relaterar till de epidemiologiska grundfrågorna: vad, vem, var, när



Vem?
Host

När?
Inkubationstid,
smittspridningstid

Vad?
Agent

Var?
Environment

Triangelns är epidemiologisk modell som ökar förståelsen av hur epidemier uppkommer och sprids.
I en vidare mening behöver "Agent" inte vara en mikroob utan kan vara någon annan exponering, t.ex.. stress, miljögifter, strålning m.m.