

UPPSALA
UNIVERSITET

Vetenskapsteori

Introduktion till vetenskapsteori med inriktning på medicinsk forskning

Epidemiologins historia del 2

Per Lytsy, MD, Ph.D

UPPSALA
UNIVERSITET

Epidemiologins historia

Del 1

Epidemiologins ansats
Epidemiologins historia fram till 1900-talet.

Del 2 (denna föreläsning)

Epidemiologins utveckling under 1900-talet
Utmaningen med att förstå kausalitet
Epidemiologins framtid

UPPSALA
UNIVERSITET

Health transition (förändrad sjuklighet)

Huvudsakliga dödsorsaker i USA år 1900 respektive år 1990		
	1900	1990
1	Luftvägsinfektioner (pneumoni, influensa, bronkit)	Hjärt- och kärlsjukdomar
2	Tuberkulos	Cancer
3	Infektös diarrésjukdom	Stroke
4	Hjärt- och kärlsjukdomar	Olyckor

Brownson, Remington, Davis.
*Chronic Disease Epidemiology
and Control*, 1993.

UPPSALA
UNIVERSITET

Demographic transition (förändrad befolkningssammansättning)


Den förväntade livslängden i USA år 1900 var 47,3 år
År 1987 var den 75 år.

Andel av befolkningen (USA) som är/förväntas vara över 65 år.	
År	Andel
1900	4,1 %
1930	6,6 %
1980	11,3 %
2000	13,1 %
2030	18,3 %

McLeroy, Crump. *Health
promotion and disease prevention:
a historical perspective*. 1994.

UPPSALA
UNIVERSITET

Kroniska sjukdomar / välbefinnadssjukdomar fokus för epidemiologins utveckling under 1900-talet



"Agent host environment-modellen" inte tillräcklig för att förstå
uppkomst och orsak för kroniska sjukdomar.

Kroniska sjukdomar har inte **en** orsak och följaktligen behövs en
förståelse av multikausalitet.

Denna utveckling gick hand i hand med flera metodologiska
framsteg under 1900-talets första hälft.

- **Bias** – systematiska fel som kan uppstå vid insamling och tolkning av data.
- **Confounding** - förväxlingsfaktorer som kan göra det svårt att tolka orsaken till ett fenomen. Kan i viss mån hanteras metodologisk och statistiskt.
- **Utveckling av nya avancerade studiedesigner** såsom kohort-studier, case-control-studier och den randomiserade kontrollerade kliniska studien (RCT).

UPPSALA
UNIVERSITET

Tobak och lungcancer

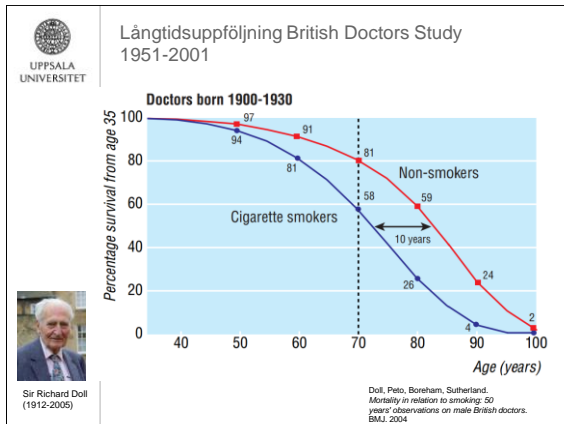


Ökad förekomst av lungcancer under 30-talet.

Flera olika hypoteser föreslogs: bilavgaser, hushållsgas, koleldning, industriella miljögifter, asfalt, långtidseffekter av Spanska sjukan och tobaksrökning.

De första studierna över sambandet mellan tobak och lungcancer var retrospektiva case-control studier, men så småningom genomfördes även prospektiva studier som visade på ett tydligt samband.

En mycket känd sådan studie är "British Doctors Study" som påbörjades av Sir Richard Doll år 1951 och avslutades först 2001.



UPPSALA UNIVERSITET

Tobak och lungcancer

Trots att det kom flera studier under 1950-talet som bekräftade ett samband mellan tobak och lungcancer så diskuterades flitigt om rökning var en **kausal** orsak eller en **förväxlingsfaktor** (confounder).

Flera namnkunniga epidemiologer och biostatistiker (bla. Fisher och Berkson) invände mot slutsatsen att rökning orsakar lungcancer.

De menade bland annat att det kan finnas en gemensam orsak till både lungcancer och rökning, t.ex. ett genetisk karaktärsdrag.

UPPSALA UNIVERSITET

Tobak och lungcancer

Dessutom så kände man inte till vad i tobak som var karcinogent, dvs. det som orsakar cancer på cellulär nivå

En ytterligare komplicerande faktor var det faktum att rökning var associerad med flera andra sjukdomar.

Var det så att mindre hälsosamma personer var mer benägna att börja röka, vilket kunde förklara sambandet mellan rökning och flera andra sjukdomar?

UPPSALA UNIVERSITET

Framingham Heart Study

1948 inleddes en prospektiv kohortstudie i staden Framingham strax utan för Boston, USA.

Alla invånare mellan 32 och 62 år ålder utan hjärt- och kärlsjukdom inbjöds att delta och drygt 5000 personer inkluderades.

Man samlade in information om mängder av olika exponeringar och utfallet – hjärtkärlsjukdom – har därefter följts kontinuerligt.

Frageställningar var:

- Om hjärt- och kärlsjukdomar ökar med åldern.
- Om högt blodtryck, kolesterol, rökning, alkohol, fysisk aktivitet, övervikt och diabetes var var riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom

UPPSALA UNIVERSITET

Framingham Heart Study

Framingham Heart Study har givit upphov till över 1000 vetenskapliga artiklar!

Termen "riskfaktor" dyker upp för första gången i samband med de tidigaste publikationerna.

Studien är nu inne på sin tredje generation.

Baserat på studiedata från FHS så har man tagit fram det så kallade Framingham Risk Score utifrån vilken man kan kalkylera en individs risk (baserat på variablerna ålder, kön, totalcholesterol, HDL-cholesterol, tobaksbruk, systoliskt blodtryck, läkemedelsbehandling mot högt blodtryck).

Pröva själv, googla: "Risk Assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart Attack"
 Websida: <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpi/calculator.asp>

Wilson, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998

UPPSALA UNIVERSITET

Kausalitet

Debatten kring lungcancerstudierna under 1950-talet illustrerar svårigheten att dra slutsatser om **kausalitet** utifrån funna statistiska samband vid kroniska sjukdomar.

"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

UPPSALA UNIVERSITET

Bradford Hill (1897-1991)



Engelsk epidemiolog och statistiker som vidareutvecklade Kochs kriterier för kausalitet

Problem med Kochs postulat (nedan):
Vid infektiösa sjukdomar fungerar det med att definiera orsaken (organismen) som både nödvändig och tillräcklig för att sjukdom skall uppstå, men detta stämmer ju inte vid riskfaktorer för kroniska sjukdomar!

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

UPPSALA UNIVERSITET

Bradford Hill (1897-1991)



1965 publicerade Bradford Hill en 9-punkter lång lista på förutsättningar för att bedöma kausalitet:


Kriterier

- Sambandets styrka
- Konsistens
- Specificitet
- Temporalitet (orsak före verkan)
- Biologisk gradient (dos respons samband)
- Plausibilitet
- Koherent
- Experimentella
- Analogi

Kriterierna är allmänt accepterade som av betydelse för att dra slutsats om kausalitet, men det råder delade meningar man i praktiken skall tillämpa dem.

UPPSALA UNIVERSITET

Bradford Hill (1897-1991)



1965 publicerade Bradford Hill en 9-punkter lång lista på förutsättningar för att bedöma kausalitet:


Kritiska frågor:

1. Sambandets styrka	beror på andra orsakskomponenter
2. Konsistens	inkonsistenta fynd är ej motbevis
3. Specificitet	men en orsak kan ha flera effekter...
4. Temporalitet	nödvändigt, men svårsmått ibland
5. Biologisk gradient	tröskelvärden? Icke-linjära samband
6. Plausibilitet	omöjligt i dag, sanning morgon?
7. Koherent	hur väl kan vi avgöra
8. Experimentella	varför?
9. Analogi	kreativ tänkade...

Höfler M. *The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual Perspective.* Emerging Themes in Epidemiology. 2005

UPPSALA UNIVERSITET

Kausalitet



Vid kroniska sjukdomar visade det sig inte vara möjligt att finna bestående orsakssamband på samma vis som vid infektiösa sjukdomar (germ theory).


Istället var man tvungen att förlita sig på en probabilistisk syn på kausalitet.

Med detta menas att en misstänkt orsak (riskfaktor) kommer vara mer vanligt förekommande hos dem som utvecklar sjukdom.

Något som förekommer i högre sannolikhet behövs, emellertid, inte vara en kausal faktor.

UPPSALA UNIVERSITET

Kausalitet




Under 1960 söktes nya sätt att förstå kausalitet.
Ett var "chain of causality" – (A Lilienfeld, amerikans epidemiolog) som menade att alla orsaker kunde reduceras ned till cellnivå.

Kausal faktor A1
Kausal faktor A2
Kausal faktor A3
Kausal faktor A4

Reaktion på cellulär nivå, B

Sjukdom, C

UPPSALA UNIVERSITET



McMahon et al.'s "web of causation"
"Some components of the association between treatment for syphilis and jaundice"
In Epidemiologic methods. 1960

```

    graph TD
      A[Economic status of patients] --> B[Treatment in clinics]
      A --> C[Public provision of treatment facilities]
      A --> D[Occurrence of syphilis]
      A --> E[Knowledge of therapy]
      B --> F[Prior use for IV injection]
      B --> G[Serum remaining in syringe]
      B --> H[Poor syringe hygiene]
      B --> I[Inadequate injection]
      B --> J[Injection of neurophenamine]
      B --> K[Other therapeutic procedures]
      C --> L[Humor frailty]
      C --> M[Treatment for syphilis]
      D --> N[Biologic characteristics of hepatitis virus]
      D --> O[Epidemic hepatitis in community]
      D --> P[Injection of foreign serum]
      E --> Q[Injection of hepatitis virus]
      E --> R[Immunity status]
      E --> S[?]
      E --> T[Intoxus]
  
```

UPPSALA UNIVERSITET

Det kausala spindelnätet



Idén om den kausala kedjan (chain of causality) övergavs så småningom till förmån för en mer komplex idé: **the web of causation** (MacMahon, Pugh, Ibsen Epidemiologic Methods, 1960).

Det kausala spindelnätet blev snabbt en etablerad metafor för hur multikausalitet interagerar med stor grad av komplexitet...


Men begreppet är också ifrågasatt (Krieger, 1994)



Krieger. Epidemiology and the Web of Causation: Has Anyone seen the Spider? Soc. Sci. Med. 1994.

UPPSALA UNIVERSITET

Multikausalitet



Kenneth Rothman, amerikansk epidemiolog och författare till ett par epidemiologiböcker (Modern Epidemiology och Epidemiology: an Introduction) har starkt bidragit till att utveckla förståenden av vad vi menar med kausalitet och hur multikausalitet verkar.

Definition av orsak, enligt Rothman och Greenland:
"A cause of a disease event is an event, condition or characteristic that preceded the disease event and without which the disease event either would not have occurred at all or would not have occurred until some other time."

Rothman, Greenland: Causation and Causal Inference in Epidemiology. American Journal of Public Health 2005.

UPPSALA UNIVERSITET

Multikausalitet



Varje delorsak är en såkallad **component cause**.
 Alla delorsaker tillsammans utgör en tillräcklig orsak, **sufficient cause**.

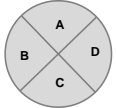


Rothman, Greenland: Causation and Causal Inference in Epidemiology. American Journal of Public Health 2005.

UPPSALA UNIVERSITET

En cirkel (causal pie) utgör en komplett kausal mekanism, sufficient cause.

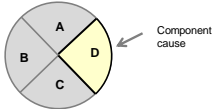
sufficient cause



UPPSALA UNIVERSITET

En cirkel (causal pie) utgör en komplett kausal mekanism, sufficient cause.

Varje delorsak är en component cause.

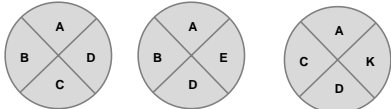


UPPSALA UNIVERSITET

En cirkel (causal pie) utgör en komplett kausal mekanism (sufficient cause)


Den kausala mekanismen (hos en individ/population) kan se olika ut för en given sjukdom, dvs. bestå av olika delkomponenter.

Orsaker till koloncancer



Koloncancer hos individ x,
 Koloncancer hos individ y, som har koloncancer i släkten,
 Koloncancer hos individ z, som har ulcerös kolit

UPPSALA UNIVERSITET

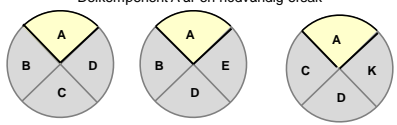


En cirkel (causal pie) utgör en komplett kausal mekanism (sufficient cause)

Den kausala mekanismen (hos en individ/population) kan se olika ut för en given sjukdom, dvs. bestå av olika delkomponenter.

Orsaker till koloncancer

Delkomponent A är en nödvändig orsak



UPPSALA UNIVERSITET

Typer av kausalitet

tillräckliga och nödvändiga faktorer

Faktor A → Sjukdom Faktor A är nödvändig och tillräcklig

Faktor A eller Faktor B eller Faktor C → Sjukdom Faktor A, B och C är tillräckliga men inte nödvändiga.

Faktor A och Faktor B och Faktor C → Sjukdom Faktor A, B och C är nödvändiga, men var för sig inte tillräckliga.

UPPSALA UNIVERSITET

Typer av kausalitet, forts

varken nödvändiga eller tillräckliga


Faktor A och Faktor D eller Faktor B och Faktor E eller Faktor C och Faktor F → Sjukdom

Faktor A, B, C, D, E och F är varken tillräckliga eller nödvändiga.

Detta gäller de flesta sjukdomar!

UPPSALA UNIVERSITET

Multikausalitet



Dagens epidemiologi går ut på att försöka mäta betydelsen av faktorer som A, B, C, D, E, F

Vanligen gör man en **kontrafaktiskt** jämförelse, vilket betyder att man undersöker risken mellan exponerade och oexponerade.

Detta kan man göra på individnivå, för att få fram ett mått som är av betydelse för individer.

Det går också att jämföra med andelen exponerade/oexponerade i befolkningen för att kunna beräkna hur mycket en sjukdom som förklaras av en viss riskfaktor i befolkningen (patient attributable risk, PAR)

UPPSALA UNIVERSITET

Jämfört med vad?

När vi bedömer om vilken betydelse en orsak (eller riskfaktor) har är det vanligt med en kontrafaktisk jämförelsen.

Det låter enkelt, men som Maldonado och Greenland visar i sin artikel *Estimating Causal Effects* så finns det ingen "sann" effekt av en riskfaktor, denna måste alltid relateras till en population och en tidsperiod.

Valet av jämförelsegrupp kan även påverka hur vi kategoriserar en orsak. I Lars Göran Johannssons bok finns ett exempel på om en orsak skall betraktas som arv eller miljö.

Trots att arvsmassan innehåller all den information som behövs för en organism så kan miljön ha betydelse för fenotypen.

Maldonado, Greenland. Estimating causal effects. Int. Journal of Epidemiology, 2002.


UPPSALA UNIVERSITET

Kausalitet

I genetiska försök har man odlat fram en muterad stam av bananflugor.

En effekt av mutationen är att dessa bananflugor utvecklar förkrympta vingar om temperaturen är cirka 22 grader C.

Höjer man temperaturen till cirka 32 grader så får de normala vingar.



Efter Lars-Göran Johannssons exempel

UPPSALA
UNIVERSITET

Kausalitet

Om man låter en normal stam bananflugor och den muterade stammen växa upp i normal rumtemperatur så kommer den ena gruppen få normala vingar, medan den andra (med genetisk defekt) får förkrympta.

Vad är orsaken till att den muterade gruppen får förkrympta vingar?

Orsaken är genetisk!

Etter Lars-Göranis
Johansson's exempel

UPPSALA
UNIVERSITET

Kausalitet

Men man låter två grupper av de muterade bananflugorna växa upp i olika temperaturer – rumtemperatur respektive 32 grader.

Då kommer den ena gruppen få förkrympta vingar medan den andra utvecklar normala.

Vad är orsaken till att den ena gruppen utvecklade förkrympta vingar?

Orsaken är temperaturskillnaden, en miljöfaktor!

Etter Lars-Göranis
Johansson's exempel

UPPSALA
UNIVERSITET

Kausalitet

Slutsats:
Vad man identifierar som orsak till de förkrympta vingarna beror vilken jämförelse man gör.


Det finns två orsaker till förkrympta vingar som båda är nödvändiga faktorer

- Genetisk defekt
- Rätt temperaturbetingelser

Etter Lars-Göranis
Johansson's exempel

UPPSALA
UNIVERSITET

Kausalitet PKU, fenyketonuri



Fenyketonuri (PKU) är en ovanlig sjukdom som alla nyfödda barn screenas för.


Den har fenyketonuri har en enzymdefekt som gör att man inte kan bryta ned aminosyran fenylalanin. Detta leder till toxiska resprodukter som ger upphov till svåra och bestående skador på nervsystemet.

Sjukdomen behandlas med fenylalaninfri kost.

Etter Johan Hallqvist, i Platsen, individen och folkhälsoan-teorier, metoder och tolkningar. 2005. FHH.

UPPSALA
UNIVERSITET

Kausalitet PKU, fenyketonuri



Aminosyran fenylalanin finns i praktiskt taget all mat och det som varierar i befolkningen är förekomsten av mutationen som orsakar sjukdomen.

Sjukdomen betraktas därmed som genetisk.

Betänk om fenylalanin endast funnits i alkoholhaltiga drycker. Då hade sjukdomen bara drabbat personer som dricker alkohol och förmodligen uppfattas som alkoholrelaterat.

Risikfaktorer som beror på ett samspel mellan arv och miljö kan utifrån valet av jämförelsegrupp uppfattas som genetisk respektive miljöbetingat.


Etter Johan Hallqvist, i Platsen, individen och folkhälsoan-teorier, metoder och tolkningar. 2005. FHH.

UPPSALA
UNIVERSITET

Black box epidemiologi

Mycket epidemiologisk forskning går ut på att finna samband mellan mängder av olika faktorer.

Denna typ av forskningsansats har kritiserats under benämningen **black box epidemiology** där man förvisso kan påvisa olika samband, men där sambanden inte vilar på någon klar förståelse kring vad som händer i den svarta lådan.



Susser and Susser. *Choosing a future for Epidemiology I. Eras and Paradigms.* Am J Public Health. 1996; 86:1000-1004.
Susser and Susser. *Choosing a future for epidemiology: II. From black box to Chinese boxes and eco-epidemiology.* Am J Public Health. 1996; 86:1005-1008.

Weed. *Beyond black box epidemiology.* Am. Journal of Public Health. 1998; 88:1000-1001.

Greenland, Gago-Dominguez, Castella. *The value of risk-factor ("black-box") epidemiology.* Epidemiology. 2004; 15:1000-1001.

UPPSALA UNIVERSITET

Black box epidemiology

En viss gen → Sjukdom X

En miljöexponering → Sjukdom X

En livsstilsfaktor → Sjukdom X

Socioekonomisk status → Sjukdom X

Hur kan alla dessa funna samband, för sjukdomen X förenas i en bild som ger ökad förståelse för X?

Chinese boxes?

Eco-epidemiologi?

UPPSALA UNIVERSITET

Epidemiologiska eror och paradig

(enligt Mervyn och Ezra Susser)

Era	När	Paradigm
Sanitet	Tidigt 1800-tal	Miasma
Infektiosa sjukdomar	Sent 1800-tal och tidigt 1900-tal	Germ Theory
Kroniska sjukdomar	Sent 1900-tal	Risikfaktorer och black box epidemiologi
Eco-epidemiologi	Under utveckling?	Chinese boxes, multi-levelmodeller

Susser and Susser. Choosing a future for Epidemiology I. Eras and Paradigms. Am J Public Health. 1996

Susser and Susser. Choosing a future for epidemiology; II. From black box to Chinese boxes and eco-epidemiology. Am J Public Health. 1996

UPPSALA UNIVERSITET

Mer läsning

Böcker:

Susser and Stein, Eras in Epidemiology, 2009

Morabia. A History of Epidemiologic Methods and Concepts, 2004.

Rodolfo Saracci. Introducing the history of Epidemiology. Kap 1 in Teaching Epidemiology, 2003 (finns på nätet)

Artiklar.

Andersen H. History and Philosophy of Modern Epidemiology. Talk at HPS Conrerens, Pittsburgh, Oct 2007 (finns på nätet).