

Några aspekter på etiologiska studier i icke experimentellt medicinskt material

Av docent *Willem van der Linden*, Lund

Studier av icke experimentella medicinska data möter ofta stora svårigheter på grund av statistiska selektionsmekanismer av olika slag. Dessa selektionsmekanismer är ofta svåra att upptäcka och ännu svårare att bemästra och de kan lätt leda till felaktiga slutsatser.⁷ Detta är kanske en av anledningarna till att de icke-experimentella studierna i mångas ögon inte har samma vetenskapliga prestige som de experimentella. Å andra sidan är det uppenbart, att många viktiga medicinska frågor endast kan lösas helt eller delvis med hjälp av studier av icke-experimentellt material. Hit hör i första hand många frågor rörande sjukdomsetiologi.

Möjligheterna och begränsningen av studier rörande sjukdomsetiologi med hjälp av icke-experimentella medicinska data har blivit klarare kartlagda under de senaste åren framför allt tack vare den intensiva debatten kring lungcancer—rökningsproblemet. I följande uppsats behandlas olika metoder för etiologiska studier i icke-experimentellt medicinskt material samt, utan anspråk på fullständighet, en del aspekter på dylika studier, såsom dessa framgått ur den aktuella debatten.

Man kan skilja på tre studiemetoder:

1. studierna av den enskilda patientens sjukdomshistoria
2. den prospektiva metoden
3. den retrospektiva metoden.

Studierna av den enskilda patientens sjukdomshistoria

Detta är den äldsta och fortfarande oftast tillämpade metoden för studium av sjukdomsetiologi. För patienten med den studerade sjukdomen registreras yrke, släktförhållande, matvanor eller andra karakteristika som man misstänker ha ett samband med sjukdomen. På detta sätt har vi fått mer eller mindre säkra uppfatt-

ningar om samband mellan t. ex. levercirros och spritkonsumtion, silikos och arbete i vissa gruvor eller bjärta färger i klädedräkten och hys-teri.¹ Det kan inte förnekas, att man med denna enkla metod har kunnat göra en hel del viktiga upptäckter. Men så småningom har man mer och mer kommit underfund med denna metods allvarliga brister. Vad man egentligen gör, är en jämförelse mellan förekomsten av en viss egenskap hos ett antal patienter med sjukdomen i fråga och det mer eller mindre vaga intryck man har av förekomsten av denna egenskap hos folk utan sjukdomen. Skillnaden måste vara ganska stor för att kunna bli upptäckt. Vid t. ex. delirium tremens är patienternas spritförtäring så iögonenfallande stor, att sambandet knappast kan undgå att bli upptäckt. Vid andra sjukdomar däremot, hos vilka man misstänker ett samband med alkoholkonsumtion, är skillnaden mellan patienter och friska mindre stor och man behöver således exakta upplysningar även rörande spritvanorna hos folk utan sjukdomen i fråga. Detta har lett till undersökning av vad som kallas kontroll- eller kontrastgrupper, det vill säga grupper som tjänstgör som jämförelsestandard. Metoden som på detta sätt vuxit fram, kallas för retrospektiv, därför att den börjar vid ett antal personer med och utan viss sjukdom och går tillbaka till de variabler, som har ett eventuellt samband med insjuknandet. Detta i motsats till den senare utarbetade prospektiva metoden, där man börjar vid oftast friska individer och sedan registrerar de som insjuknar. För att underlätta framställningen skall den sistnämnda metoden behandlas först.

Den prospektiva metoden

Den prospektiva metoden kan definieras som en metod, där man studerar förekomsten av en sjukdom bland individer med olika värden för

en viss variabel. Vid till exempel en dichotom variabel kan man dela in en population i en grupp utan och en grupp med en viss faktor. Under en viss period registrerar man sedan vilka individer som insjuknar i den studerade sjukdomen. En signifikant skillnad mellan procenten insjuknade i båda grupperna kan då leda till en slutsats rörande ett positivt eller negativt samband mellan faktorn och sjukdomen beroende på vilken grupp som har den största sjukdomsfrekvensen. Metoden kallas för prospektiv, forward study eller forward going survey, då den oftast, dock icke alltid, medför framtida observationer av en i förväg definierad population. Denna metod är statistiskt tilltalande så tillvida som den population slutsatserna gäller för är väl definierad. Dessutom kan förekomsten av variabeln beskrivas vid studiens början, varigenom vissa felkällor kan undvikas. Metoden är dock oftast dyrbar och tidskrävande och blir särskilt när det gäller sällsynta sjukdomar otymplig, eftersom den i så fall nödvändiggör observation av ett mycket stort antal individer, av vilka endast ett fåtal kommer att insjukna. Metoden ger direkta upplysningar rörande sjukdomsrisker för hela gruppen och för olika delgrupper. Vidare är den relativa risken att insjukna — kvoten av riskerna för de båda delgrupperna — lätt att beräkna. Till illustration följer här ett exempel. Vid läsning av detta exempel bör man hålla i minnet, att förhållandena är mycket schematiserade och siffrorna helt fiktiva.

Exempel 1. Man observerar under 1 års tid 300.000 män, av vilka 200.000 är rökare och 100.000 icke rökare. Under denna tidsperiod insjuknar 200 rökare och 40 icke rökare i lungcancer, vilket ger följande fyrfältstabell:

TABELL 1.

	lungca	ej lungca	Σ
Rökare	200	199.800	200.000
Icke rökare	40	99.960	100.000
Σ	240	299.760	300.000

Risken att få lungcancer under observations-tiden var här för en rökare 200/200.000 och för en icke rökare 40/100.000.

Den relativa risken att få lungcancer för en rökare jämförd med en icke rökare blir här

$$\frac{200}{200.000} : \frac{40}{100.000} = 2,5.$$

Den retrospektiva metoden

Den retrospektiva metoden kan definieras som en metod, där man studerar förekomsten av en viss variabel bland personer med och utan viss sjukdom. Exempel: En patientgrupp delas i två grupper med och utan en viss faktor och jämföres sedan med en kontrollgrupp utan sjukdomen, uppdelad på samma sätt. Denna metod är betydligt mindre dyrbar och tidskrävande än den prospektiva, vilken allt som oftast ligger utanför den enskilde forskarens möjligheter. Svårigheten vid denna metod ligger i besvarandet av representativitetsfrågan. Till illustration följer åter ett helt fiktivt exempel:

Exempel 2. Om populationen i exempel 1 är hänvisad till ett enda sjukhus, som inte tar emot andra patienter, diagnostiseras på detta sjukhus under 1 år 240 fall av lungca, av vilka 200 är rökare och 40 icke rökare. Om man nu skulle välja en kontrollgrupp på 240 icke lungcancerpatienter, skulle denna, bortsett från slumpvariationer, omfatta 160 rökare och 80 icke rökare. Vi får följande fyrfältstabell:

TABELL 2.

	lungca	ej lungca	Σ
Rökare	a 200	b 160	360
Icke rökare	c 40	d 80	120
Σ	240	240	480

Jämför vi nu tabell 2 och tabell 1, ser vi, att den viktigaste skillnaden ligger i att tabell 2 inte ger en korrekt bild av storleksförhållandet mellan cancergruppen och icke cancergruppen.

Den ger däremot en riktig bild av proportionen rökare och icke rökare i lungcancergruppen

$\left(\frac{a}{a+c} \text{ och } \frac{c}{a+c}\right)$ och i icke lungcancergruppen $\left(\frac{b}{b+d} \text{ och } \frac{d}{b+d}\right)$ Tabellen kan således endast läsas i en riktning (vertikalt).

Hur stor risken är för en rökare eller för en icke rökare att få lungcancer framgår inte ur tabell 2. Den relativa risken att få lungcancer för en rökare jämförd med en icke rökare, en storhet som framför allt intresserar oss, kan dock på ett enkelt sätt approximativt beräknas såsom angivits av Carnfield.³

Vi har sett att den retrospektiva undersökningsmetoden ger korrekta upplysningar om förekomsten av en faktor i patient- och kontrollgrupperna. I patientgruppen har vi en fraktion $\frac{a}{a+c}$ med faktorn och en fraktion $\frac{c}{a+c}$ utan, i kontrollgruppen har vi $\frac{b}{b+d}$ med och $\frac{d}{b+d}$ utan faktorn. Metoden har dock inte givit oss en uppfattning om proportionerna insjuknade (x) och icke insjuknade (1-x). Vi får således nedanstående tabell. (Tabell 3.)

Ser vi på proportionerna rökare och icke rökare i tabellens vertikala marginal angives dessa med två termer. Om x (risken att insjukna) är mycket liten i förhållande till proportionen personer med faktorn i kontrollgruppen

$\left(\frac{b}{b+d}\right)$ och proportionen personer utan faktorn i denna grupp $\left(\frac{d}{b+d}\right)$, vilket alltså oftast är fallet, kan den

sista av dessa två termer negligeras. Den relativa risken kan då uttryckas med

$$\frac{a/ (a+c) \cdot x}{b/ (b+d)} : \frac{c/ (a+c) \cdot x}{d/ (b+d)}, \text{ som kan förenklas till } \frac{ad}{bc}$$

Representativitetsfrågan

Vid varje retrospektiv studie är den allra viktigaste frågan, som forskaren för att undvika meningslöst arbete helst bör försöka att besvara i ett så tidigt skede som möjligt av undersökningen, frågan i vilken utsträckning de undersökta grupperna får anses vara representativa för den population, ifrån vilken de har kommit och för vilken slutsatserna senare skall få anses gälla. Urvalet av kontrollgruppen har man i sin hand, men för patientgruppen är undersökaren oftast hänvisad till sjukhuspopulationer, vilkas föga representativa karaktär den senaste tiden kommit i en allt tydligare dager. Det är därför av allra största vikt, att vid varje undersökning av en patientgrupp en noggrann studie göres av de krafter som kan ha influerat dess sammansättning. Ibland skall man därvid komma till slutsatsen, att ingen patientselektion har ägt rum, men oftare, förmodar jag, skall man upptäcka, att man har att göra med ett snedvridet urval, från vilket man ändå ibland skall kunna dra vissa slutsatser t. ex. genom en jämförelse av undergrupper med olika chanser att bli medtagna i materialet³ eller genom så kallad "solution approach".⁶

Ett nonchalerande av representativitetsfrågan kan endast leda till felaktiga eller i bästa fall opålitliga slutsatser hur väl bearbetningen av de samlade data än må genomföras.

Även vid prospektiva studier kan frågor av denna art dyka upp t. ex. när allt för många medlemmar av den studerade populationen vägrar att samarbeta eller när otränade intervjuare i överdriven nit börjar leta efter "lämpliga fall".⁹

TABELL 3.

	lungca	ej lungca	Σ	negligeras
Rökare	$a/ (a+c)$	$b/ (b+d)$	$b/ (b+d) +$	$x [a/ (a+c) - b/ (b+d)]$
Icke rökare	$c/ (a+c)$	$d/ (b+d)$	$d/ (b+d) +$	$x [c/ (a+c) - d/ (b+d)]$
Σ	x	1-x	1	

Diagnosens tillförlitlighet

Medicinska diagnoser kan ofta icke ställas med 100% säkerhet. Därigenom kan man — både vid prospektiva och vid retrospektiva undersökningar — bland patienterna få en del osäkra fall. Rådet i dylika situationer brukar vara att inskränka undersökningen till patienter med en säkerställd diagnos.⁴ På detta sätt kan, åtminstone i retrospektiva studier, denna svårighet undvikas. Ett viktigt tillägg är här dock, att chansen på en säker diagnos bör vara lika för patienter med och utan den undersökta faktorn. Om till exempel läkare i allmänhet hos hostande äldre rökare fortare tänker på lungcancer än hos hostande äldre icke rökare — och jag har svårt att föreställa mig att så icke är fallet efter allt som har skrivits om lungcancer och rökning — är det möjligt, att chansen på en säkerställd diagnos lungcancer blir större för rökare, vilket skulle snedvrider en undersökning om samband mellan lungcancer och rökning. Rådet i dylika situationer bör vara att om möjligt inskränka undersökningen till en grupp så pass klara och tydliga fall, att man får anta, att alla dess medlemmar har blivit diagnostiserade. Jämförelsen av denna grupp med de övriga mera svårdiagnostiserade fallen kan ge ett intryck av verkan av den klinisk-diagnostiska selektionen.⁸ Även jämförelse av säkra och osäkra fall eller fall som visats vara feldiagnostiserade⁵ kan vara av intresse.

Diagnostiska problem kan också vid retrospektiva studier uppstå vid undersökning av kontrollgruppen där det inte alltid är möjligt att med säkerhet utesluta den undersökta sjukdomen. Ersättning av osäkra kontrollpersoner med andra medför risk för omedveten inverkan av forskarens personliga uppfattningar. Det torde här vara att föredraga att behålla dessa osäkra kontrollpersoner, väl medveten om, att man på detta sätt endast kan underskatta ett eventuellt samband.

Tillförlitligheten av de undersökta variabelernas registrering

Risken finns att man vid retrospektiva studier rörande variabler, för vilkas registrering

man är hänvisad till de undersökta personernas egna uppgifter, icke får jämförbara upplysningar ifrån patienter och kontrollpersoner. Den sjuke befinner sig ju i en så helt annan situation än den friske. Det är t. ex. mycket möjligt, att den sjuke ägnar mera tid åt att grubbla över förekomsten av samma sjukdom i sin släkt (*Spiegel's* invändning),¹¹ vilket kan vara ytterligare en snedvridande faktor vid retrospektiva studier rörande en sjukdoms familjära förekomst. Vid prospektiva studier däremot föreligger inga sådana risker.

Prevalens och Incidens

*Neyman*¹⁰ har konstruerat ett exempel på en population, i vilken flera icke rökare än rökare insjuknar i lungcancer, men då rökare med lungcancer i detta exempel har en betydligt lägre mortalitet än icke rökare med lungcancer får man, när man undersöker populationen vid ett visst ögonblick, ändå en övervikt av rökare bland lungcancerpatienterna. Denna övervikt uppstår således i detta fiktiva exempel trots att flera icke rökare än rökare insjuknar i lungcancer och på grund av omständigheten att icke rökare när de insjuknat dör undan mycket snabbare. Dylika situationer förekommer i verkligheten. Så finns det i Förenta staterna relativt ungefär lika många vita patienter som negerpatienter med Tbc, trots att relativt fler negrer än vita insjuknar. Förklaringen ligger i negrernas högre mortalitet.¹² Man bör här skilja mellan prevalens och incidens. Den första termen syftar på det relativa antalet individer som har sjukdomen i fråga vid ett visst tillfälle (point prevalence) eller vid något tillfälle under ett intervall (interval prevalence) medan den andra termen syftar på det relativa antalet individer som insjuknar under en viss period. Det framgår av *Neyman's*¹⁰ exempel, att det vid ett visst tillfälle förefintliga patientmaterialet inte lämpar sig för retrospektiva studier.

Masssignifikansproblemet

Utvecklingstendensen av prospektiva och retrospektiva undersökningar tycks gå mot en ständig utökning av antalet undersökta variabler.

Frestelsen att "passa på när man ändå håller på" är säkert stor, men man bör hålla i minnet att vid varje undersökt variabel, det vill säga vid varje signifikanstest man gör, blir risken för slumpsignifikanser större. Ökning av signifikansnivån, som är en vanlig rekommendation, är ett tveeggat svärd då detta givetvis minskar antalet slumpsignifikanser men samtidigt gör de verkliga signifikanserna svårare att upptäcka. En inskränkning av antalet variabler till sådana som motsvarar någotsånär rimliga hypoteser vore här att föredraga. Det förefaller sannolikt att den litteratur vi läser, innehåller relativt många slumpsignifikanser, då undersökningar, som av en slump har givit ett signifikant utslag, sällan hamnar i forskarens papperskorg och inte heller så ofta blir refuserade av tidskriftsredaktioner. Resultatet verkar ju vara "statistiskt säkerställt". Upprepningar av en viss undersökning har därför ofta en stor uppgift att fylla.

Inferens

Det framgår av ovanstående att riskerna för felaktiga slutsatser från icke-experimentella studier icke får underskattas men att ett noggrant aktgivande på eventuella felkällor och framför allt en noggrann undersökning av representativtetsfrågan kan minska dessa risker. Har nu studien resulterat i påvisandet av ett samband som inte kan förklaras i selektiva termer, ställes forskaren inför ett tolkningsproblem. Givetvis är vårt intresse mest riktat på kausala etiologiska tolkningar men resultaten av icke-experimentella studier kan sällan direkt tolkas på detta sätt.

I diskussionen kring bland annat sambandet lungcancer—rökning och cardioskleros — dietfett har frågan dryftats huruvida man av ett kausalt etiologiskt samband bör kunna kräva, att det är specifikt, att det således endast gäller en viss sjukdom och enbart ett visst element i faktorn.^{2, 13}

Denna fråga, om ett kausalt etiologiskt samband bör vara specifikt, besvaras olika. *Cornfield et al.*⁴ anser specificitet inte behövas och som exempel ger de "The Great Fog of London", dimperioden 1952 då mortaliteten i en mängd

olika sjukdomar tilltog. Här stod således en faktor, dimman, i direkt kausalt samband med många olika sjukdomar. Exemplet är enligt mitt förmenande föga övertygande. Om en population utsättes för ogynnsamma yttre omständigheter såsom köld, svält eller dimma ökar mortaliteten i många olika sjukdomar exempelvis Tbc. pulm. eller pneumoni. Kunskap om kausala samband av detta slag ökar dock knappast vår förståelse för dessa sjukdomars etiologi. Vid Tbc. pulm. eller pneumoni t. ex. vet vi, att sjukdomarna förorsakas av vissa mikro-organismer. Om dessa hade kunnat elimineras under "The Great Fog of London", skulle mortaliteten i ifrågavarande sjukdomar i stället för att ha ökat ha reducerats till noll oberoende av hur tät dimman hade blivit.

Finns det då något skäl som hindrar att en faktor x , som under vissa omständigheter förorsakar sjukdom A, under andra omständigheter kan förorsaka sjukdom B? Givetvis inte, men allt eftersom man upptäcker att faktor x står i något slags samband inte bara med sjukdom A utan även med B, C, D och så vidare, förefaller det allt mindre sannolikt att sambandet i fråga, även om det skulle kunna kallas kausalt, skulle kunna ge upplysningar om alla dessa sjukdomars etiologi. Samtidigt blir det då allt mera sannolikt att man endast har kartlagt något diffust förhållande med sådana gemensamma nämnare som försämrade levnadsbetingelser, nedsatt motståndskraft eller dylikt.

Man har t. ex. mer eller mindre övertygande bevis för samband mellan fetma och en stor mängd totalt olika sjukdomar. Här skulle man kunna tänka sig biologisk ålder som gemensam nämnare. Om det i en viss kronologisk åldersgrupp finns individer av olika biologiska åldrar kan man på grund av den positiva korrelationen mellan ålder och fetma vänta sig, att de biologiskt äldre individerna är fetare medan de samtidigt har en större morbiditet i alla möjliga sjukdomar.⁸

Man har även diskuterat värdet av den relativa riskens storleksordning vid bedömning av den eventuellt non-kausala arten av en faktor. Algebraiskt är det enkelt att bevisa,⁴ att om personer med faktor A har x gånger så stor risk att få en viss sjukdom än personer utan A, enbart

därför att A råkar vara korrelerad med den kausala faktorn B, förekomsten av B bland personer med A måste vara åtminstone x gånger så stor som bland personer utan A. Ju större den relativa risken vid en viss faktor är desto svårare blir det att ge denna faktor en icke-kausal förklaring. Man bör här dock komma ihåg, att själva omständigheten att man talar om en relativ risk innebär att man endast har avslöjat en del av den kausala bilden. Är faktorn i fråga den enda orsaken, insjuknar ju inte en enda individ utan denna faktor. Den relativa risken blir då oändlig eftersom man får en nolla i bråkets nämnare.

Debatten kring dessa problem är säkert långtifrån avslutad, men även om uppfattningarna om tolkningsmöjligheter fortfarande går isär, torde de flesta undersökare dock hålla med om, att direkta kausala tolkningar i etiologiska termer sällan är möjliga och att de icke experimentella medicinska studiernas huvuduppgift ligger i att ge ledtrådar och uppslag för undersökningar av annan art.

Some aspects of etiological studies in non-experimental medical data

Willem van der Linden

Summary

A short description is given of different observational methods in etiological studies and some aspects of these methods are discussed. The question as to whether the data to be analysed are representative is stressed and it is pointed out that this important question should be thoroughly investigated in every single study. Questions regarding the reliability of the diagnoses and of the registration of the investigated variables are treated. Finally, after mentioning the multiple comparison problem, the possibilities of drawing valid conclusions from this kind of studies are discussed.

(From Dept. of Psych. II, Lund University, Lund, Sweden. Head: Prof. Eberhard Nyman M.D.)
28.XI.1961.

LITTERATUR:

1. Ask-Upmark, E.: Akut Medicin. Stockholm 1961.
2. Berkson, J.: J. Amer. Stat. Ass., 53: 28, 1958.
3. Cornfield, J.: J. Nat. cancer Inst., 11: 1269, 1951.
4. Cornfield, J. et al.: J. nat. Cancer Inst., 22: 173, 1959.
5. Doll, R. & Hill, A. B.: Brit. med. J., 2: 1071, 1956.
6. Eklund, G.: Studies of Selection Bias in applied Statistics. 2nd Ed. Almqvist & Wiksell, Uppsala, 1961.
7. Linden, W. van der & Taube, A.: Nord. Med., 1962 (under tryckning).
8. Linden, W. van der: Acta chir. scand. Suppl. 269, 1961.
9. Mainland, D. & Herrera, L.: J. chron. Dis., 4: 240, 1956.
10. Neyman, J.: Science, 122: 401, 1955.
11. Spiegel, E.: Deutsch. Arch. klin. Med., 126: 145, 1918.
12. Sartwell, P. E. & Merrill, M.: Amer. J. Pub. Health, 42: 579, 1952.
13. Yerushalmy, J. & Hilleboe, H. E.: N.Y. St. J. Med., 57: 2343, 1957.

HÖRSELFRÄMJANDETS RIKSFÖRBUND

Kommendörsgatan 30
Stockholm Ö
Tel. 62 50 90

Intresseorganisation för hörselskadade

Exp.tid 10—14	
Rådfrågning tidsbest.	62 50 90
Kassa	60 25 30
Skr.	67 66 22
Rikslotteriet	60 25 30
Rehabiliteringscentralen ..	51 36 59
Postgiro 5 41 72	
Rikslotteriets giro 55 44 19	