

Kauzalita v observačním výzkumu

Zdeněk Šmerhovský

Oddělení neinfekční epidemiologie
a hygieny práce,

Odbor hygieny práce
a pracovního lékařství,

Centrum odborných činností
SZÚ Praha

Filosofie vědeckého uvažování

- Induktivní logika
- Deduktivní logika
- Validita
- Kauzalita

Induktivní logika

- Francis Bacon, *Novum Organum* (1620)
 - vědecké myšlení je závislé na zobecňování neboli na induktivním myšlení, které dospívá od pozorovaných jednotlivostí k obecným přírodním zákonitostem. Pozorování indukuje formulaci přírodních zákonitostí ve vědomí vědce.

Induktivní logika

- John Stuart Mill (1806 – 1873)
 - Millovy kánony (1862)
 - Metoda shody
 - Jediná společná okolnost dvou nebo více jevů je považována za příčinu nebo účinek daného jevu
 - **Metoda rozdílu**
 - Jediná okolnost, kterou se liší dva případy, mající jinak všechny vlastnosti společné, je příčinou nebo účinkem daného jevu
 - Metoda sdružených změn
 - Mění-li se jeden jev spolu se změnami druhého, zatímco se ostatní okolnosti nemění, je mezi těmito jevy kauzální souvislost
 - Metoda zbytků
 - Odejmeme-li z jevu část známou na základě dřívějších induktivních závěrů jako účinek předchozích jevů, je zbytek tohoto jevu účinkem zbývajících předchozích jevů

Kritika induktivního myšlení

- David Hume (1711 – 1776)
 - Induktivní argument postrádá sílu logiky a proto nereprezentuje nic víc než předpoklad, že určité události budou v budoucnosti následovat ve stejném pořadí jako se vyskytly v minulosti.

Kritika induktivního myšlení

- Bertrand Russell (1872 - 1970)
 - Kauzální soudy založené toliko na koincidenci událostí jsou logickou chybou známou jako schéma *post hoc ergo propter hoc* („potom, tudíž proto“).
 - metodologická a logická chyba argumentace, časová následnost neznamena nutně příčinnou souvislost
 - Kokrhání kohouta je nezbytné pro východ slunce, protože svítání vždy předchází kokrhání.

Deduktivní logika

- Karl Popper

- Vědeckou hypotézu není možné dokázat žádným logickým způsobem

- Vědecká tvrzení prostě mohou být konzistentní s pozorováním. Protože je možné, že jedno pozorování je konzistentní s několika hypotézami, které mohou být vzájemně nekonzistentní, pak konzistence mezi hypotézou a pozorováním nemůže být důkaz hypotézy. Naproti tomu validní pozorování, které je v konfliktu s hypotézou znamená, že hypotéza je nesprávná a hypotézu vyvrací.

Deduktivní logika

- Karl Popper
- Vědu posouvá kupředu proces eliminace, který nazývá „procesem domnívání se a vyvracení“.
 - Vědec formuluje hypotézu na základě intuice, domněnky a předcházející zkušenosti. Dobrý vědec využívá deduktivní logiky, aby vyvozoval na základě hypotézy určité předpovědi a pak porovnává tyto předpovědi s výsledkem pozorování. Hypotézy, resp. předpovědi na nich postavené, souhlasící s pozorováním jsou ověřeny pouze v tom smyslu, že mohou být používány k vysvětlení fenoménu, kterým se zabývají. V jakémkoliv okamžiku však mohou být vyvráceny dalšími pozorováními a nahrazeny novými hypotézami, které realitu vysvětlují lépe. Tento pohled na vědecké uvažování se někdy nazývá refutacionismus, falzifikacionismus nebo hypoteticko-deduktivní metoda.

Konsensus

- Thomas Khun (1962)
 - Kritika modelu domněnek a vyvracení
 - Hlavní argument je, že i samotné vyvracení teorie zahrnuje výběr, volbu. Každé pozorování je samo o sobě závislé na teorii. Např. pozorování měsíců Jupitera pomocí teleskopu se nám jeví jako přímé pozorování, ale to jen proto, že optická teorie je všeobecně přijatá. Je-li vědec konfrontován s rozporným pozorováním, pak má na výběr buďto odmítnout validitu teorie, kterou testuje, nebo validitu vědecké infrastruktury teorií, na které je postaveno rozporné pozorování nebo odmítnout rozporné pozorování!
 - Věda je sociální proces

Epidemiologie a filosofie vědy

- Klasický pohledem na věc:
 - Konečným cílem vědeckého myšlení je zachytit alespoň nějaké objektivní pravdy o materiálním světě.
 - Jakákoliv teorie by měla být ideálně hodnocena podle toho, jak dobře nás k těmto pravdám vede.

<=>

Jak dobře hypotéza vysvětluje pozorované
fenomény?

Aplikace hypoteticko-deduktivní metody v epidemiologii

- Testování konkurenčních epidemiologických teorií
 - Transformace pracovní hypotézy do podoby nulové hypotézy.
 - Sběr potřebných empirických dat.
 - Konfrontace nulové hypotézy s daty.
 - Odmítnutí či přijetí nulové hypotézy.

Odmítnutí nulové hypotézy

=>

existence asociace mezi příčinou a účinkem.

Validita asociace

- Asociace \neq kauzální vztah
- Validita = metodologická bezchybnost
 - Vyloučení alternativních vysvětlení (chyb v designu a provedení studie) pro pozorované výsledky.
 - Bias (systematické chyby)
 - Selekční
 - Informační
 - Confounding
 - Výsledek je ovlivněn dalšími nekontrolovanými faktory.
 - Náhoda
 - Statistické testy, konfidenční intervaly.

Asociace a kauzální vztah

Test hypotézy
Validita asociace

Kauzalita



Deduktivní logika

*Test nedokazuje
pravdivost hypotézy, jen
vyvrací nesprávné
hypotézy!*

Induktivní logika

*Nemá žádný potenciál
afirmativní cestou
cokoliv dokázat!*

Nemožnost vědeckého důkazu

Posuzování příčinných vztahů v epidemiologii

- I přes filosofickou kritiku kauzálního úsudku odvozeného na základě indukční logiky se v epidemiologii používají kauzální kritéria, ve své podstatě vycházející z indukčního způsobu myšlení.

A. B. Hill

- **Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1965 May; 58: 295 - 300**
 - Rozvinutí souboru kritérií použitých, v mnoha ohledech v historické zprávě U.S. Surgeon General „Kouření a zdraví“ (1964) a která jsou více méně produktem kánonů induktivní logiky Johna Stuarta Milla (1862) a pravidel navržených Humem (1739).

A. B. Hill (1965)

- Příčina nemoci?
- Preventivní medicína
 - Je výskyt nežádoucího jevu B ovlivňován charakteristikou prostředí A?
 - „Objasnění mechanismu může trvat velmi dlouho.“
 - „Máme sedět se založenýma rukama a čekat, až bude jev prostudován do detailu?“
 - Jaké charakteristiky asociace by se měly brát v úvahu, pokud se rozhodujeme, jde-li o kauzální vztah?
<=> intervence?

A. B. Hill (1965)

- Síla
- Konzistence
- Specifičnost
- Časový sled
- Biologický gradient
- Biologická věrohodnost, přijatelnost (plausibilita)
- Koherence
- Experimentální důkaz
- Analogie

Síla asociace

- Silné asociace jsou pravděpodobněji kauzální než asociace slabé, protože pokud jsou vysvětlitelné jinými faktory (confounding), vlastní efekt těchto faktorů by musel být ještě silnější než pozorovaná asociace a proto by neunikly pozornosti.
- Slabé asociace jsou naproti tomu, pravděpodobněji vysvětlitelné nedetekovanými bias.

Síla asociace – volba ukazatelů

- Studie britských lékařů – mortalita na rakovinu plic:
 - Nekuřáci = 0,07 / 1000 osob a rok
 - 1-14 cig. = 0,57 / 1000 osob a rok
 - 15-24 cig. = 1,39 / 1000 osob a rok
 - 25- + cig. = 2,27 / 1000 osob a rok
- Ukazatele účinku
 - Absolutní ukazatele = rozdíl ($I_{\text{exp}} - I_{\text{neexp}}$)
 - Relativní ukazatele = podíl ($I_{\text{exp}} / I_{\text{neexp}}$)

Volba ukazatele síly asociace

Expozice:	Mortalita na ZN plic/1000 osoboroků	Atributivní riziko	Relativní riziko
	<i>Incidence rate</i>	<i>Populační dopad</i>	<i>Síla asociace</i>
Nekuřáci	0,07	-	-
1 - 14	0,57	0,50	8
15 - 24	1,39	1,32	20
25 - +	2,27	2,20	32

Síla asociace - slabé vs. silné

- Silné asociace

Kouření

vs.

ZN plic

- Slabé asociace

Meningokok

vs.

meningokoková
encefalitida

- Slabá asociace nevylučuje kauzální vztah!
 - Systematické chyby , confounding???

Konzistence

- Opakovaná pozorování asociace v různých populacích za různých okolností.
- Vzhledem k množství testovaných hypotéz jsou popisovány statisticky signifikantní asociace. Jestli jde o skutečné riziko nebo náhodný výsledek může za některých okolností potvrdit či vyvrátit pouze opakované pozorování.

Konzistence

- Surgeon – General of U.S. Public Health Service 1964
 - Rakovina plic a kouření
 - 29 retrospektivních studií
 - 7 prospektivních studií
 - Jiné populace, jiné subjekty, jiný čas, konzistentní výsledky => tato pozorování nejsou s největší pravděpodobností výsledkem náhodných okolností.

Konzistence

- Nedostatek konzistence kauzalitu nevylučuje
 - Refinérie niklu v Jižním Walesu 1929-1938
 - Rakovina plic (SMR=16) a nosních dutin (SMR=10).
 - Experiment na zvířatech – žádný důkaz karcinogenity
 - Některé účinky jsou vyvolány svými příčinami pouze za zvláštních okolností.
- Konzistence slouží pouze tomu, aby se vyloučily hypotézy, že asociace je podmíněna některými faktory, které se v jednotlivých studiích mění.

Konzistence a evidence-based medicine

- Demonstrace konzistence \Leftrightarrow váha důkazu
 - Kritické review
 - Metaanalýza
 - Poolená analýza

 - Nejlepší možný důkaz!

Specificita

- „Pokud existuje asociace, která je omezená na konkrétní skupinu dělníků jako v tomto případě a konkrétní lokalizaci a typem onemocnění, a neexistuje-li asociace mezi prací a ostatními příčinami úmrtí, pak je to jasný argument ve prospěch kauzality.“
 - Chybně interpretováno ve smyslu, že příčina vede k jednomu účinku, nikoliv vícenásobným účinkům.
 - Zneužito při odmítání kauzální interpretace mnoha expozičních studií, kdy se zdálo, že mají množství různých účinků.
 - Obhajoba kouření jako příčiny rakoviny plic. Specifičnost účinku nepodpírá validitu žádnému úsudku o možném kauzálním vztahu .
 - Sám Hill byl při diskusi tohoto kritéria skeptický, s tím, že toto „kritérium“ je zneužitelné a velmi relativní.

Časový sled (temporalita)

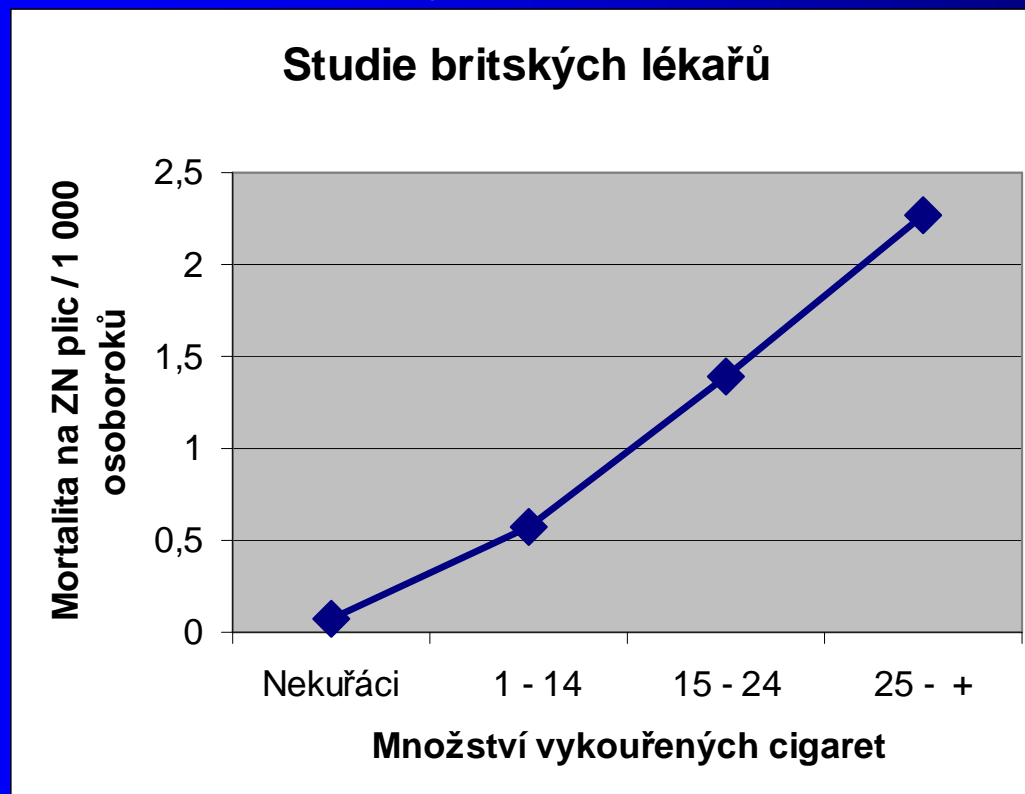
- Příčina předchází následek.
 - Kritický problém u studiu nemocí s dlouhou dobou latence.

Časový sled (temporalita)

- Epidemiologické designy a váha důkazu
 1. *Metaanalýza (poolená analýza)*
 2. Experiment
 3. Kohortová studie
 4. Studie případů a kontrol
 5. Průřezové studie
 6. Korelační/ekologické studie

Biologický gradient

- Existence monotónní (jednosměrné) křivky vztahu dávky a účinku



Biologický gradient

- Některé kauzální asociace ale představují skokový (kvalitativní, prahový) spíše než monotónní trend.
 - Diethylstilbesterol a adenokarcinom vaginy
 - Dávky diethylstilbesterolu byly ve všech případech dostatečně velké, aby vyvolaly maximální možný efekt diethylstilbesterolu.
 - Alergeny

Biologický gradient

- Nemonotónní kauzální vztahy mezi dávkou a účinkem vs. **konzistence**
 - Celková mortalita a konzumace alkoholu.
- Hormese
 - Pozitivní efekt velmi nízkých dávek jinak toxických/karcinogenních agens?

Biologická věrohodnost.

- Zvažuje věrohodnost, důvěryhodnost hypotézy z biologického hlediska.
 -„žádné biologické znalosti nepodporují (nebo nevylučují) Pottovo pozorování excessu rakoviny u kominíků v 18. stol.“
 -„Byl to nedostatek biologických vědomostí v 19. stol., který vedl známého esejistu , vyjadřujícího se k významu a zavádějícím výsledkům statistiky, aby došel k závěru, že pro cizince, který strávil noc v podpalubí lodě přivázející emigranty, by nemohlo být nic absurdnějšího než věřit, že za tyfus, kterým zde onemocněl, může havět, kterou můžou být zamořena těla nemocných, od kterých se infikovala.“

Biologická věrohodnost.

- Významné hledisko, ale relativní, závislé na stavu poznání v konkrétním okamžiku.

Koherence

- Příčinná interpretace diskutované asociace není v rozporu s tím, co se ví o normálním průběhu a biologické podstatě nemoci.
 - U.S. Surgeon General „Kouření a zdraví“ (1964)
 - Hill zdůrazňuje koherenci s experimentálními/laboratorními daty
 - Příklad = histopatologické účinky kouření na bronchiální epitel experimentálních zvířat (pro asociaci mezi kouřením a rakovinou plic).

Koherence

- Karcinogenita arzénu nebyla nikdy demonstrována experimentálně.
- John Snow a epidemie cholery na Broad Street
 - Na Kochův objev *V. cholerae* se čekalo dalších 30 let
- Významné hledisko, ale relativní, závislé na stavu poznání v konkrétním okamžiku.

Experimentální důkaz

Etická omezení pro experimentování s *a priori* škodlivým agens přímo na člověku

=>

experiment jen se zvířaty???

- Experimenty na zvířatech poskytují informace o jiných druzích. Navíc jsou úrovně expozice obvykle podstatně jiné, než přichází v úvahu u člověka.

Experimentální důkaz

- Experiment v pozitivním smyslu
 - Eliminace konkrétního škodlivého faktoru v populaci v rámci intervenčního nebo preventivního programu (Susser 1991).
 - Chybění takového důkazu představuje přinejmenším pragmatický problém pro aplikaci tohoto kritéria.

Analogie

- Hill: „ Za určitých okolností by bylo docela rozumné posuzovat na základě analogie. Máme-li před sebou účinky thalidomidu a zarděnek, jistě budeme ochotni akceptovat slabší, ale podobný důkaz pro jiný lék nebo virové onemocnění v těhotenství.“
- Biologická věrohodnost (plausibilita) ???

Analogie

- Jakékoliv proniknutí do podstaty věcí založené pouze na analogii je hendikepováno stupněm představivosti – obdařený vědec může vidět analogie ve všem.
- V nejlepším případě je analogie zdrojem propracovanějších hypotéz o studované asociaci.
- Chybění analogie je pouze projevem nedostatku představivosti nebo zkušeností a nijak nevyvrací posuzovanou hypotézu.

Hill a „kritéria“ kauzality

- „V co nevěřím, jak také uvádím, že je možné stanovit nějaká pevná a jednoduchá pravidla, která musí být splněna dříve, než akceptujeme příčinu a následek. Žádný z mých pohledů na věc nemůže přinést neoddiskutovatelný důkaz pro nebo proti kauzální hypotéze a žádný nemůže být považován za *sine qua non*. Větší či menší měrou mohou přispět pomoci k rozhodnutí o zásadní otázce – existuje jiný způsob, jak vysvětlit soubor faktů, ležící před námi, existuje jiná odpověď, která je stejně nebo více pravděpodobná než příčinný vztah?“

Hill a „kritéria“ kauzality

- Sherlock Holmes:

„Pokud vyloučíte nemožné, cokoliv zbude, jakkoliv málo pravděpodobné, musí být pravda.“

Absolutní kritérium - temporalita

- Jediné kritérium kauzality – časový sled, resp. pravidlo, že příčina předchází následek, je pro kauzalitu *sine qua non*.
 - Jestliže uvažovaná příčina nepředchází účinek, pak je to jednoznačný důkaz, že pozorovaná asociace není kauzální (čímž ale není vyloučena možnost, že za jiných okolností může uvažovaná příčina předcházet následku).
 - Žádná jiná z výše uvedených podmínek není ani podmínkou nutnou, ani podmínkou dostatečnou k tomu, aby bylo možné posuzovanou asociaci prohlásit za kauzální.

Hill a testy statistické významnosti

- Žádný formální test statistické významnosti nemůže na tyto otázky odpovědět.
- Účelem testování je připomenout skutečnost, že (pozorované) účinky mohou být důsledkem působení náhody.
- Test statistické signifikance informuje o velikosti vlivu náhodných účinků na výsledek.
- **Kromě této výjimky statistické testy k průkazu hypotézy ničím nepřispívají!**

Závěr

- Kauzální úsudek nemůže nikdy dosáhnout jistoty logické dedukce
- Někteří vědci pokračují ve vyhlašování kauzálních kritérií jako opory pro úsudek o kauzalitě (Susser 1991)
- Jiní protiargumentují tím, že nabízení seznamu kritérií ve skutečnosti vede jen k zamlžování procesu myšlení (Cannes and Poole 1984)
- Střední proud, reprezentovaný refutacionismem, se snaží transformovat jednotlivá kritéria do podoby deduktivních testů kauzálních hypotéz (Maclure 1985, Weed 1986).

Veškeré plody vědecké práce v epidemiologii, stejně jako v jiných disciplínách, jsou přinejlepším pouze nejisté formulace popisující přírodu, i když práce sama o sobě byla provedena bezchybně. Nejistoty v našich vědomostech však nebrání v jejich praktických aplikacích. Ty by ale měli být skeptické a kritické a to nejen pokud jde o práci jiných, ale i pokud jde o práci vlastní.