



Αιτιακός διαλογισμός

Κώστας Τσιλίδης, ktsilidi@cc.uoi.gr
<http://users.uoi.gr/ktsilidi/teaching>

Ιωαννίδης: κεφάλαιο 2

Στόχοι της διάλεξης

- Τι είναι η αιτία;
- Στατιστική συσχέτιση vs. αιτιακή συσχέτιση
- Υποδείγματα (μοντέλα) αιτιακού διαλογισμού
 - Αιτιακές πίτες
 - Υποθετικές προτάσεις του «μη πραγματικού»
 - Γραφικά υποδείγματα
- «Κριτήρια» αιτιότητας
- Μέθοδος βασισμένη στα τεκμήρια – Διατύπωση και έλεγχος ανταγωνιστικών υποθέσεων

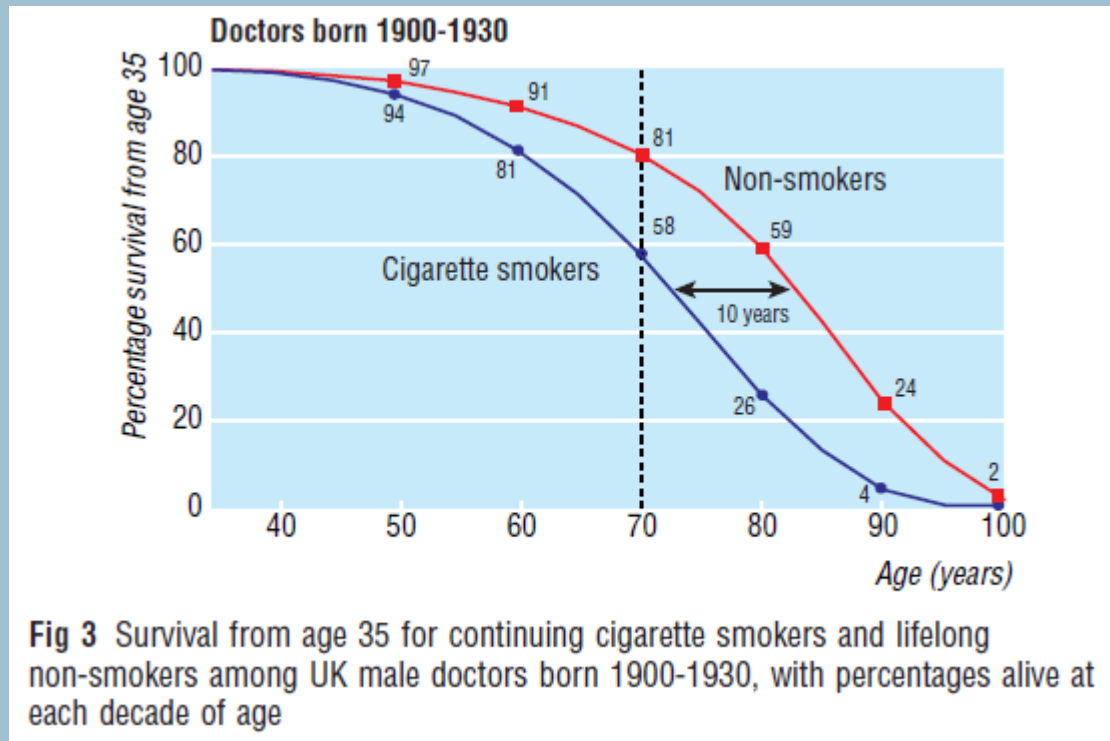


Στόχοι της επιδημιολογίας

- Συσχέτιση έκθεσης σε κάποιον παράγοντα (τρόπος ζωής, διατροφή, περιβάλλον, γονίδια) και εμφάνισης νόσου
- Η στατιστική σχέση που παρατηρείται σε μία δημοσίευση δεν συνεπάγεται απαραίτητα αιτιακή σχέση
- Ερμηνεία στατιστικής σχέσης
 - Αιτιακή σχέση
 - Εναλλακτική ερμηνεία (συστηματικά σφάλματα, συγχυτές, τύχη)



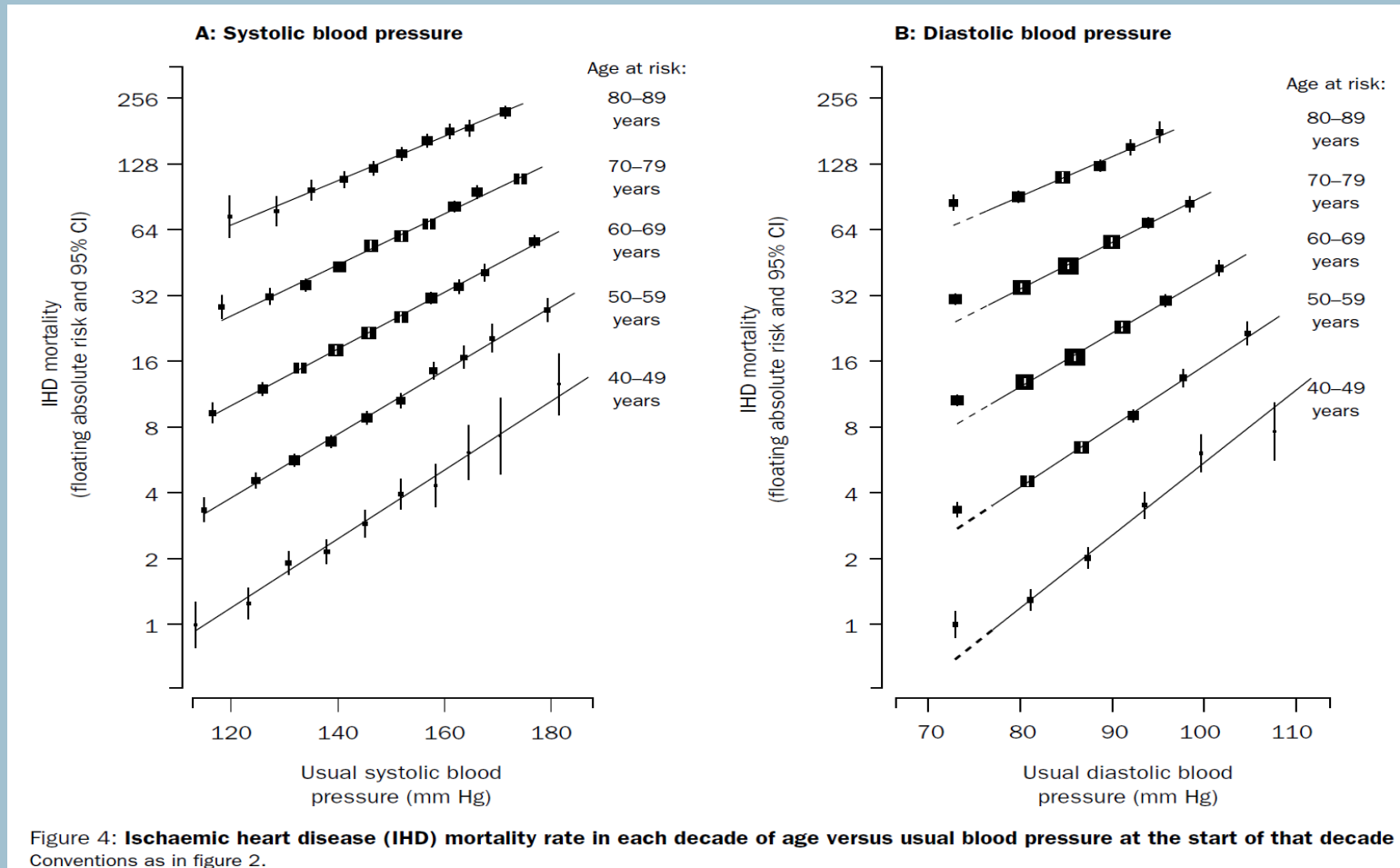
«Επιτυχίες» της επιδημιολογίας



Doll R, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004



«Επιτυχίες» της επιδημιολογίας



Lewington S, et al. Lancet 2002;360:1903-13



«Αποτυχίες» της επιδημιολογίας

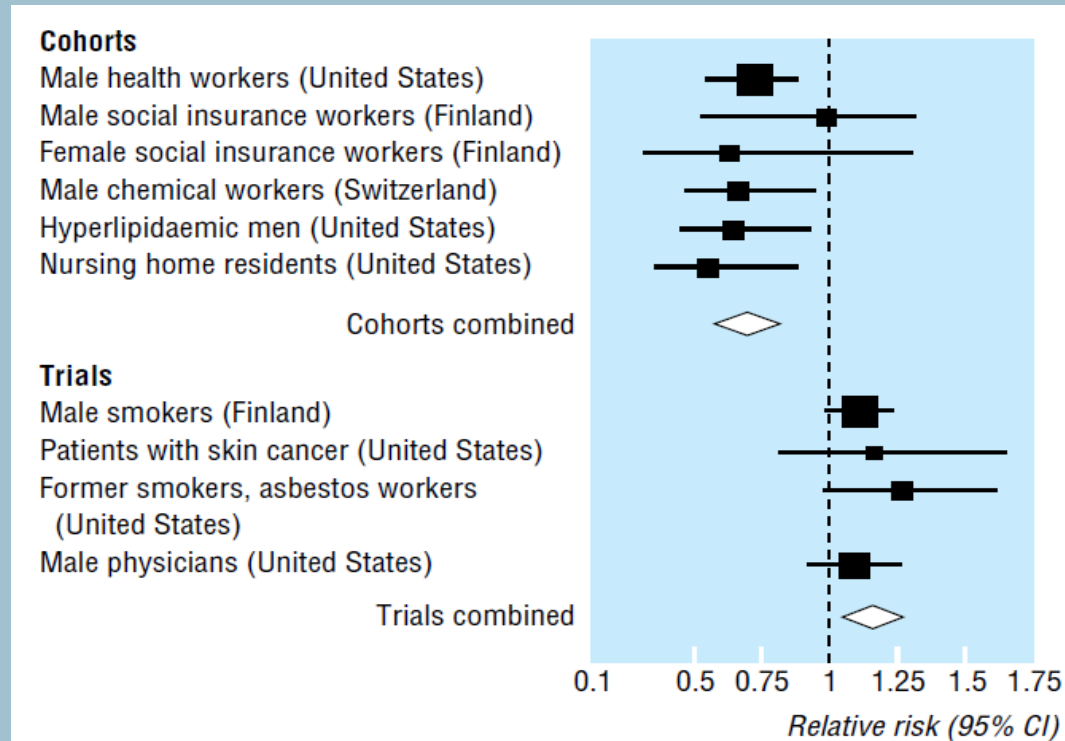


Fig 2 Meta-analysis of association between β carotene intake and cardiovascular mortality: results from observational studies show considerable benefit, whereas the findings from randomised controlled trials show an increase in the risk of death. Meta-analysis is by fixed effects model

Egger M, et al. BMJ 1998;316:140-4



«Αποτυχίες» της επιδημιολογίας

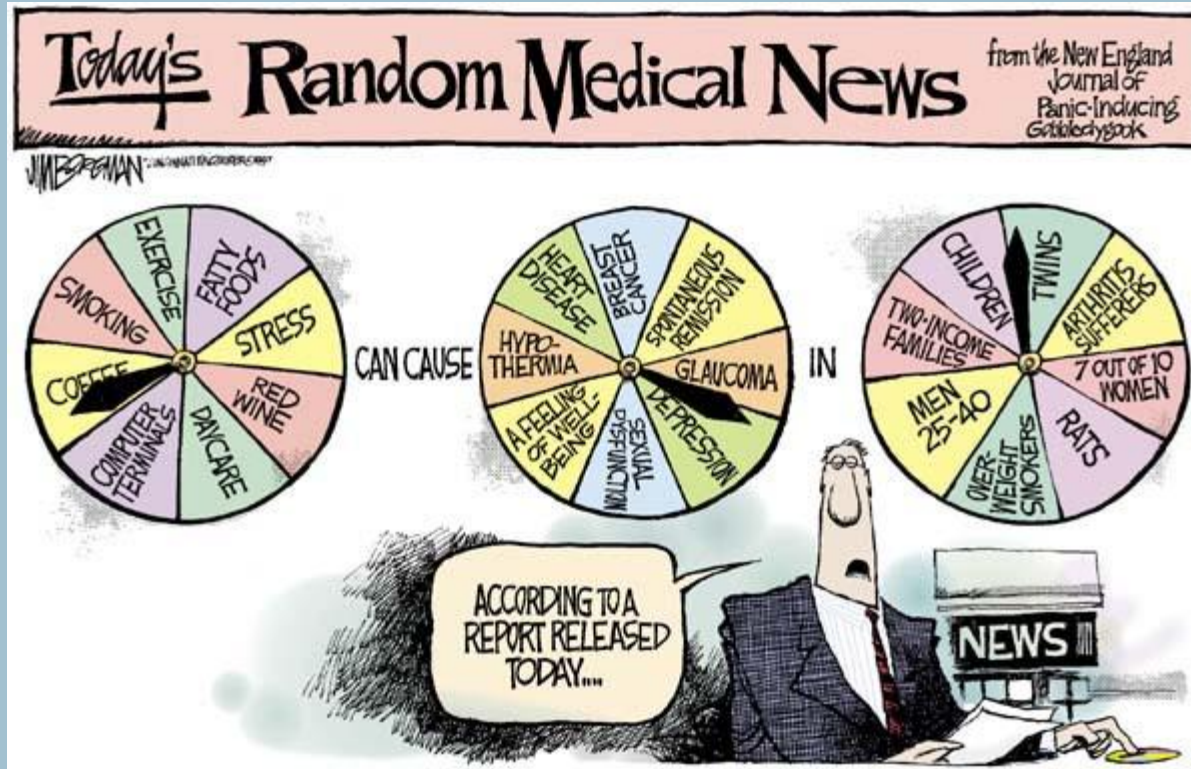
Table 2. Results from Observational Studies of Combined Hormone Therapy and from the Women's Health Initiative and the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study.*

Disease	Women's Health Initiative	Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study	Observational Studies of Estrogen with Progestin
	<i>relative risk (95% confidence interval)</i>		
Breast cancer <5 yr	1.26 (1.00–1.59)	1.30 (0.77–2.19)	1.15 ⁷
≥5 yr			1.53 ⁷
Colorectal cancer	0.63 (0.43–0.92)	NA	0.66 (0.59–0.74) ^{8†}
Hip fracture	0.66 (0.45–0.98)	1.10 (0.49–2.50)	0.75 (0.68–0.84) ^{9†}
Stroke	1.41 (1.07–1.85)	1.2 (1.0–1.4) [‡]	1.45 (1.10–1.92) ¹⁰
Pulmonary embolism	2.13 (1.39–3.25)	2.8 (0.9–8.7)	2.1 (1.2–3.8) ^{11†}
Coronary heart disease	1.29 (1.02–1.63)	0.99 (0.80–1.22)	0.61 (0.45–0.82) ¹²

Grodstein F, et al. N Engl J Med 2003;348:645-50



Αυτό που δεν επιθυμούμε είναι:



Jim Borgman, Cincinnati Inquirer and King Features Syndicate, Apr 27 1997



Αιτιακός διαλογισμός: ιστορική αναδρομή

- **Αριστοτέλης:** 4 αιτίες
- **Francis Bacon:** επαγωγικός διαλογισμός (induction), από το ειδικό στο γενικό, από την παρατήρηση στους νόμους της φύσης
- **David Hume:** αναγωγικός διαλογισμός (deduction)
- Είναι λογικά αδύνατον να **αποδείξουμε** την αλήθεια ή μη μιας επιστημονικής θεωρίας (Quine, 1951)
- **Thomas Kuhn:** το σύνολο της επιστημονικής κοινότητας καθορίζει εάν μια θεωρία είναι αποδεκτή ή μη
- **Bayesianism:** κάθε επιστημονική θεωρία έχει μία υποκειμενική a priori πιθανότητα να είναι σωστή ή λάθος

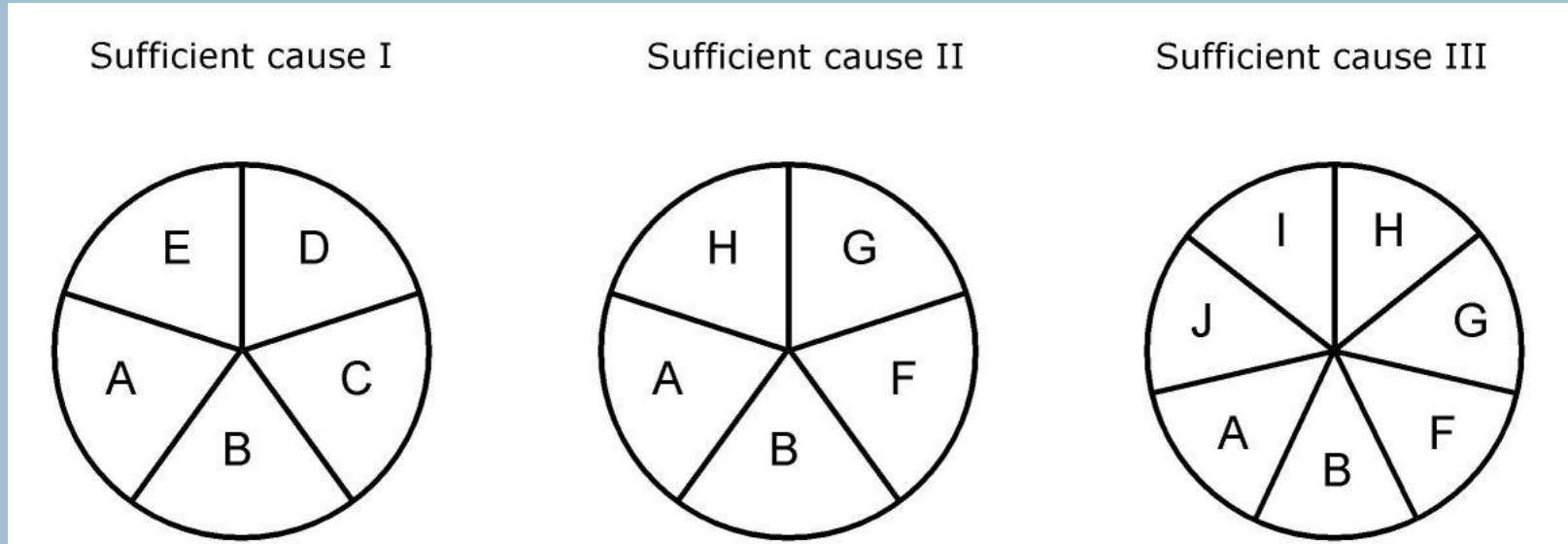


Αιτία

- Ένα συμβάν, κατάσταση ή χαρακτηριστικό που προηγείται ενός αποτελέσματος (π.χ. νόσος) και είναι αναγκαίο για την εκδήλωση της νόσου ή και επαρκές από μόνο του για την εκδήλωση της νόσου
- Τα περισσότερα νοσήματα είναι πολυπαραγοντικά και αντανακλούν συνδυασμό περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων



Το υπόδειγμα της «αιτιακής πίτας»



Επαρκής αιτία (sufficient cause): ένας πλήρης αιτιολογικός μηχανισμός της πάθησης, το ελάχιστο σύνολο συνιστωσών αιτιών που είναι επαρκές (ικανό) να προκαλέσει την πάθηση

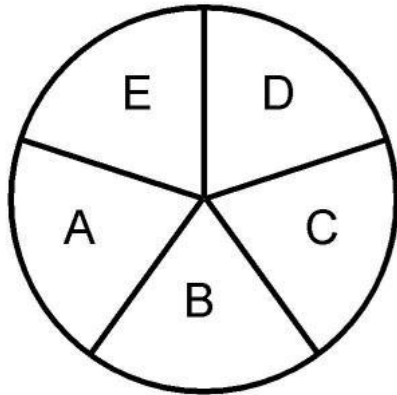
Rothman KJ. AJE 1976;104:587-92

Mackie L. Am Philosoph Quart 1965;2:245-64

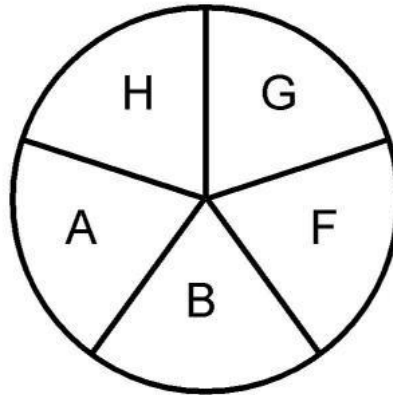


Το υπόδειγμα της «αιτιακής πίτας»

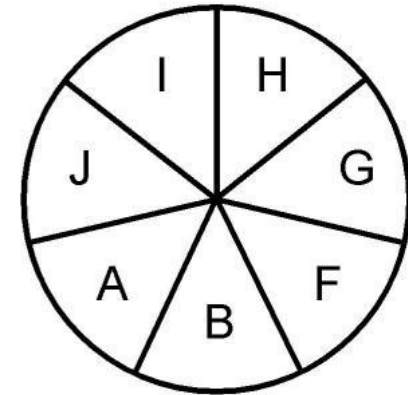
Sufficient cause I



Sufficient cause II



Sufficient cause III

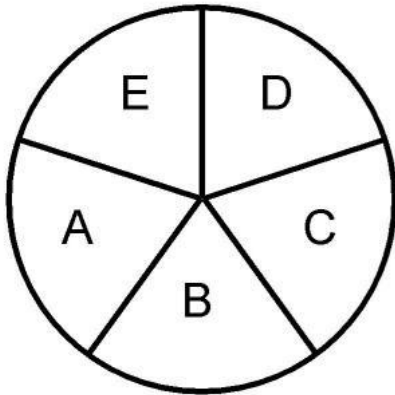


Αναγκαία αιτία (necessary cause): η αιτία που πρέπει οπωσδήποτε να είναι παρούσα για να προκληθεί η πάθηση (το A και το B στο παραπάνω παράδειγμα, π.χ. λοίμωξη με HIV για ανάπτυξη AIDS)

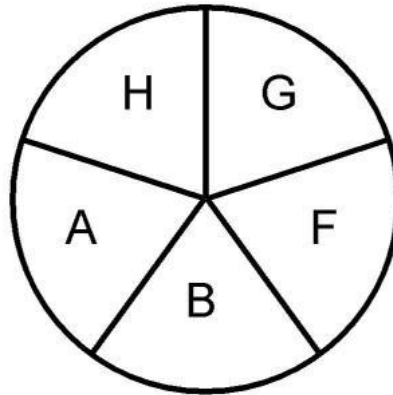


Το υπόδειγμα της «αιτιακής πίτας»

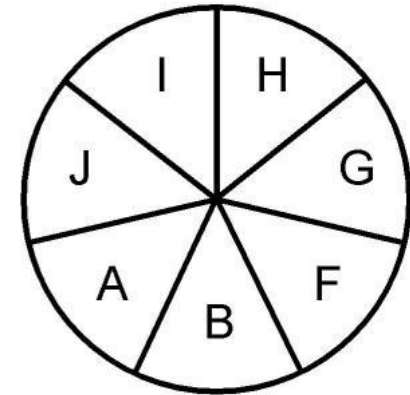
Sufficient cause I



Sufficient cause II



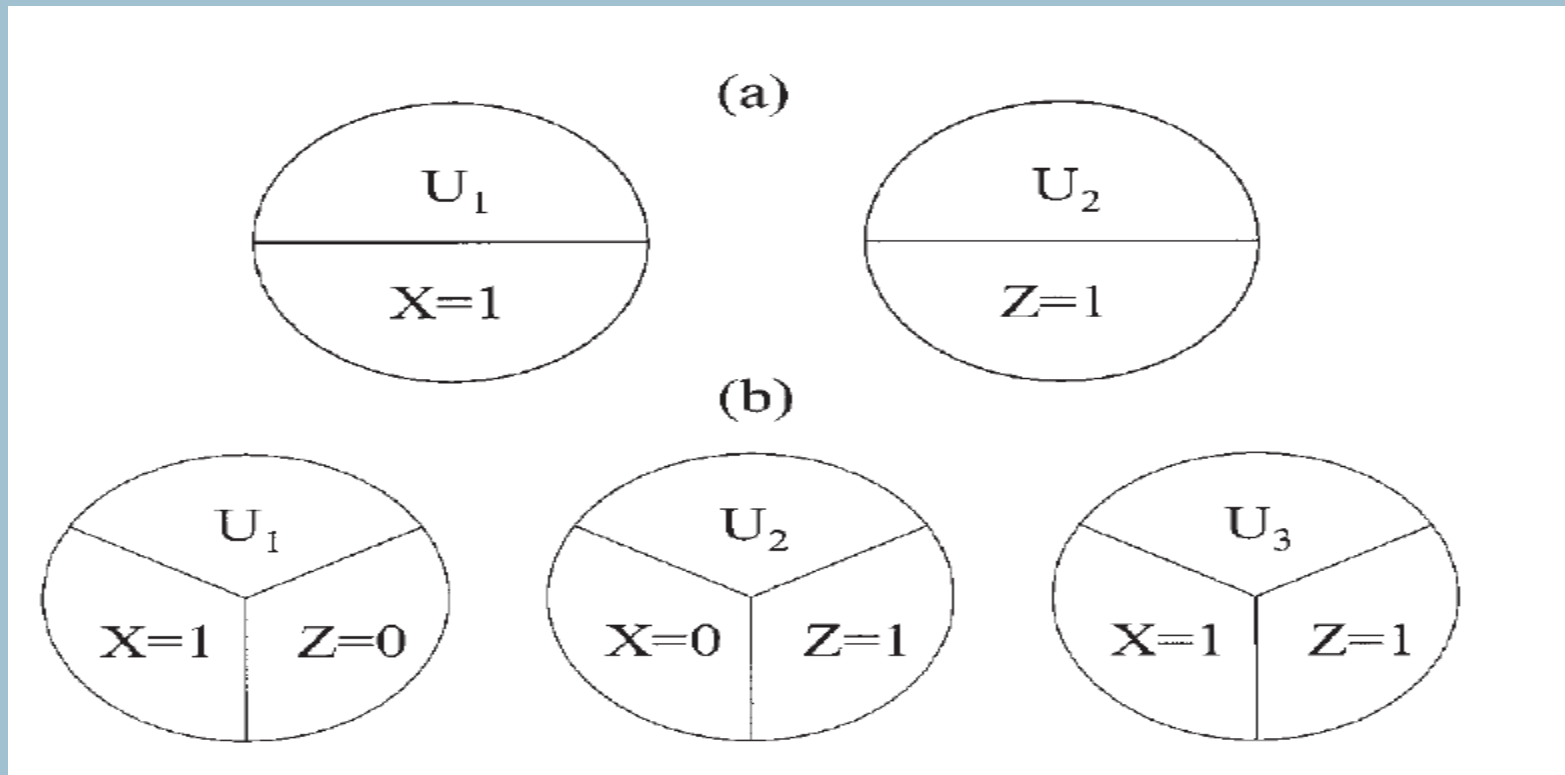
Sufficient cause III



Συνιστώσα αιτία (component cause): συμβάν ή κατάσταση ή χαρακτηριστικό που προηγείται της πάθησης και χωρίς το οποίο η πάθηση είτε δεν θα είχε συμβεί είτε θα είχε συμβεί σε μεταγενέστερο χρόνο με την ολοκλήρωση ενός άλλου αιτιολογικού μηχανισμού (επαρκούς αιτίας) (π.χ. κάπνισμα για ανάπτυξη καρκίνου πνεύμονος)



Αναγκαιότητα για ορισμό της συγκριτικής ομάδας



«Το ωμό κρέας μειώνει την επίπτωση καρκίνου παχέος εντέρου»

Ποια είναι η συγκριτική ομάδα στο παραπάνω παράδειγμα;

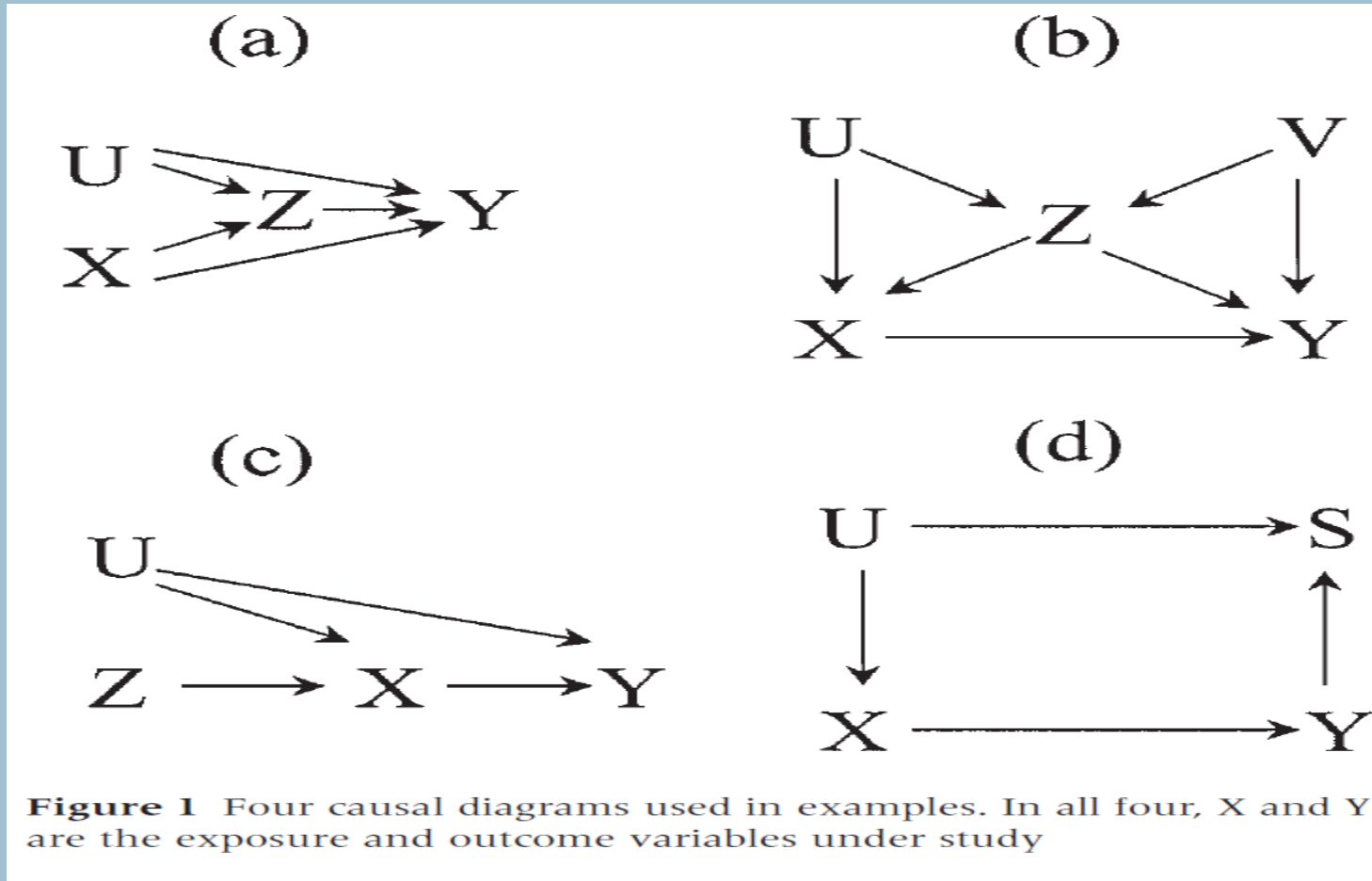


Το υπόδειγμα των υποθετικών προτάσεων του «μη πραγματικού»

- Μέτρηση της επίπτωσης της νόσου σε έναν πληθυσμό που όλοι είναι εκτεθειμένοι στον μελετώμενο παράγοντα
- Μέτρηση της επίπτωσης της νόσου στον ίδιο πληθυσμό, την ίδια χρονική περίοδο, κάτω από τις ίδιες συνοδές συνθήκες, όταν όλοι δεν είναι εκτεθειμένοι στον μελετώμενο παράγοντα
- Σύγκριση των δύο επιπτώσεων
- Πρόβλημα: μία από τις δύο επιπτώσεις είναι μη παρατηρήσιμη (counterfactual)



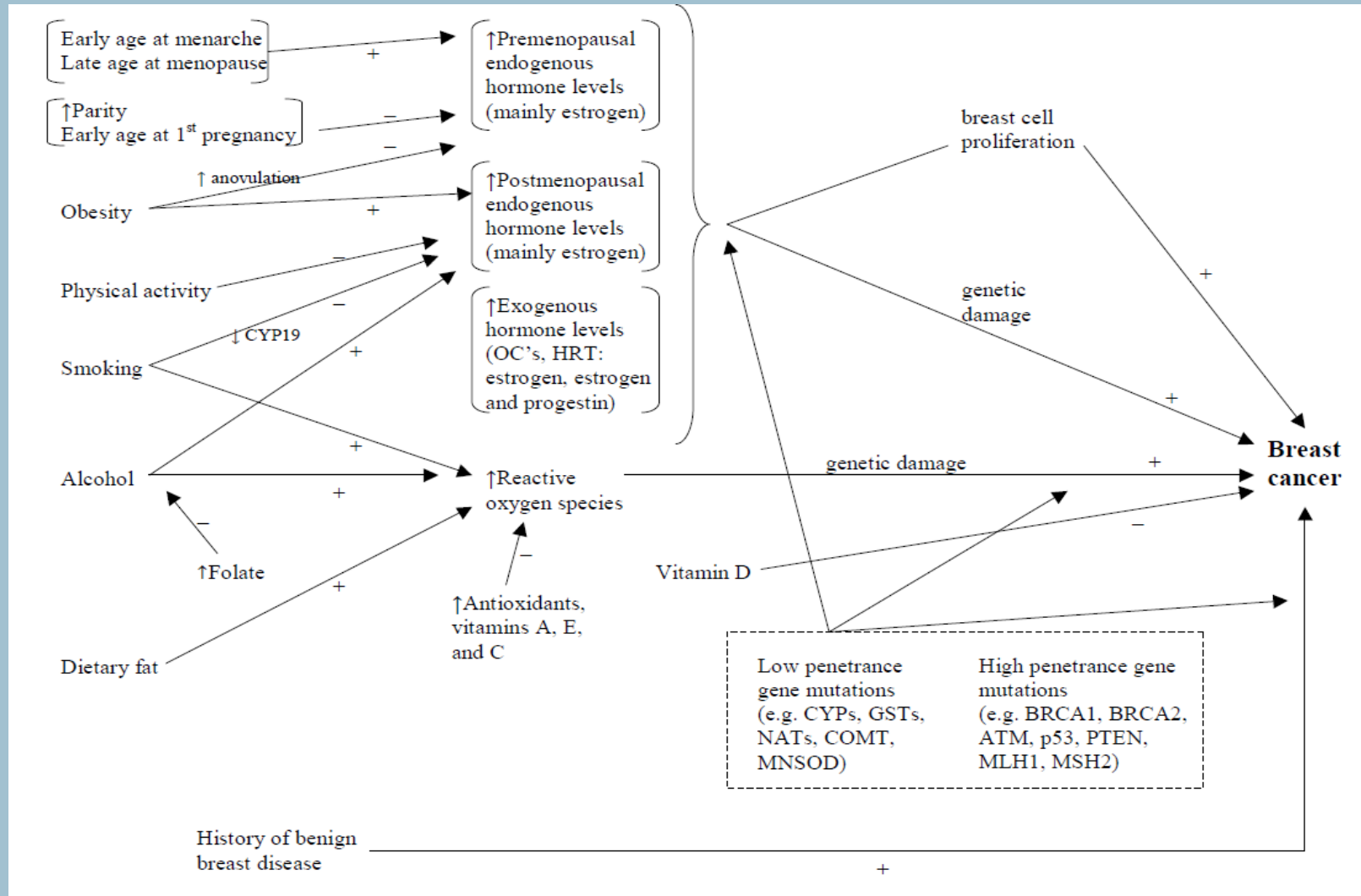
Γραφικά υποδείγματα (directed acyclic graphs)



Greenland S et al. Epidemiol 1999;10:37-48



Καρκίνος μαστού



«Κριτήρια» αιτιότητας

- Συμβατικά, προσφέρουν γενική καθοδήγηση, δεν προσφέρουν απόδειξη αιτιότητας!
- Hill AB. Proc R Soc Med 1965;58:295-300
 - Ισχύς της συσχέτισης
 - Συνέπεια (επαναλαμβανόμενο εύρημα)
 - Ειδικότητα
 - Χρονικότητα
 - Βιολογική διαβάθμιση
 - Αληθοφάνεια
 - Συνοχή
 - Πειραματική τεκμηρίωση
 - Αναλογία



Ισχύς της συσχέτισης

- Η σχέση μεταξύ της έκθεσης και της έκβασης είναι πολύ ισχυρή
- Μία ισχυρή σχέση είναι λιγότερο πιθανό να οφείλεται σε ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων ή συστηματικών σφαλμάτων
- Δεν ισχύει πάντα
 - Υπάρχουν ισχυροί συγχυτές και συστηματικά σφάλματα
 - Υπάρχουν αιτιολογικοί παράγοντες που είναι ασθενώς συσχετισμένοι με μία νόσο (π.χ. γονιδιακοί πολυμορφισμοί για πολυπαραγοντικά νοσήματα)



Συνέπεια της συσχέτισης

- Η σχέση μεταξύ της έκθεσης και της έκβασης αναγνωρίζεται σε διαφορετικές μελέτες, σε διαφορετικούς πληθυσμούς και με διαφορετικές συνοδές συνθήκες
- Έλλειψη της συνέπειας της συσχέτισης δεν αποκλείει την ύπαρξη αιτιακής σχέσης



Συνέπεια της συσχέτισης

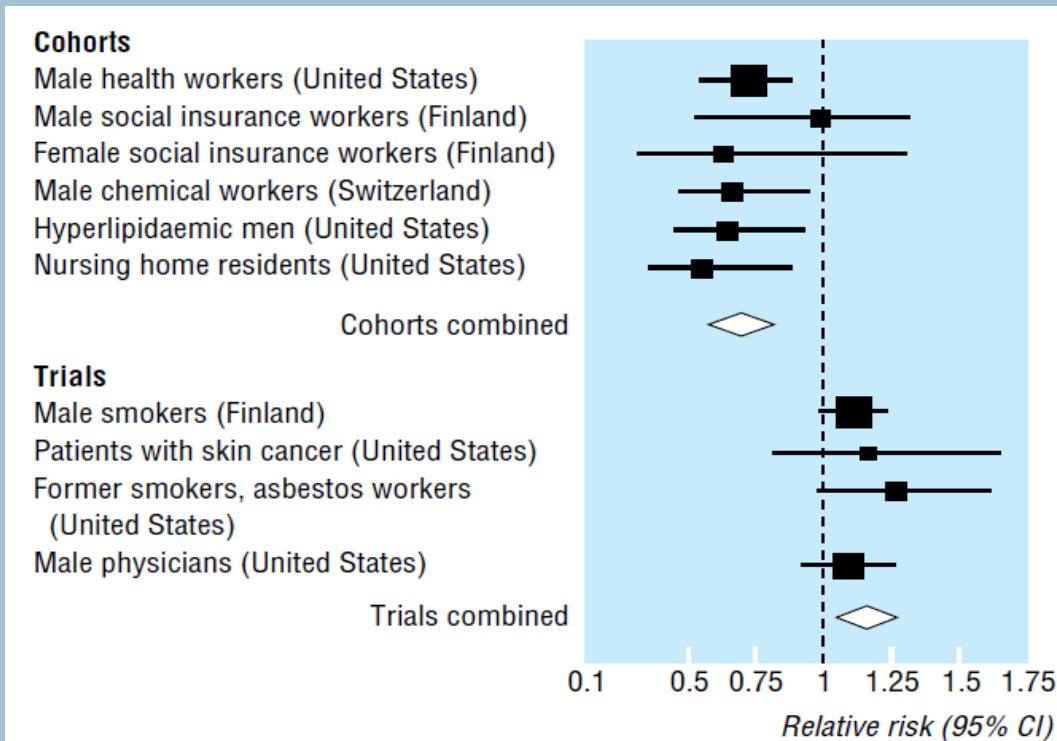


Fig 2 Meta-analysis of association between β carotene intake and cardiovascular mortality: results from observational studies show considerable benefit, whereas the findings from randomised controlled trials show an increase in the risk of death. Meta-analysis is by fixed effects model



Ειδικότητα της συσχέτισης

- Κάθε έκθεση οδηγεί σε μία μόνο έκβαση
- Παραπλανητικό κριτήριο, γιατί μία αιτία μπορεί να έχει πολλά αποτελέσματα (π.χ. κάπνισμα)



Χρονικότητα της συσχέτισης

- Η έκθεση πρέπει να προηγείται χρονικά της έκβασης
- Αποτελεί το πιο ισχυρό «κριτήριο» αιτιότητας
- Σε πολλές περιπτώσεις η χρονικότητα είναι δύσκολο να καθορισθεί

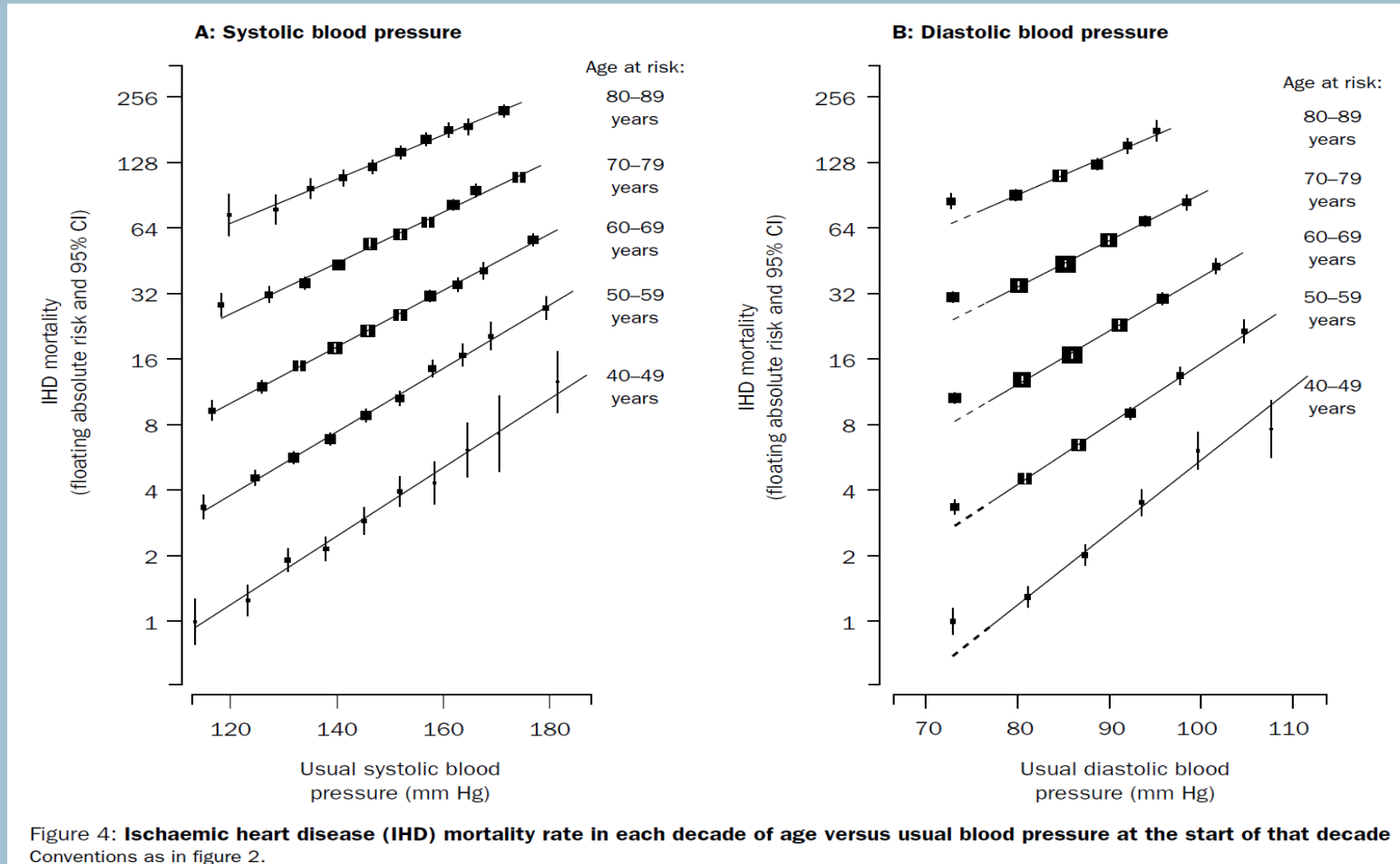


Βιολογική διαβάθμιση της συσχέτισης

- Η παρουσία μεγαλύτερης ποσότητας ή δόσης της έκθεσης πρέπει να συνοδεύεται και με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης έκβασης
- Δεν ισχύει πάντα
 - Ύπαρξη συγχυτών
 - Τα φαινόμενα με ουδό δεν εμφανίζουν βιολογική διαβάθμιση (π.χ. αρκετές καρκινογόνες ουσίες)



Βιολογική διαβάθμιση της συσχέτισης



Αληθοφάνεια της συσχέτισης

- Μία αιτιακή σχέση δεν πρέπει να έρχεται σε αντίθεση με τη σύγχρονη αποδεκτή επιστημονική γνώση, κάτι βεβαίως που είναι επιστημονικά απαράδεκτο, καθώς δεν πρέπει να θεωρείται ότι υπάρχουν αδιαμφισβήτητες επιστημονικές αλήθειες



Συνοχή της συσχέτισης

- Σχεδόν ταυτόσημη με την αληθοφάνεια



Πειραματική τεκμηρίωση της συσχέτισης

- Μείωση ή εξάλειψη μιας έκθεσης σε πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους ή ζώα μειώνει αντίστοιχα την επίπτωση της έκβασης
- Η διενέργεια πειραματικών μελετών δεν είναι πάντα εφικτή



Αναλογία της συσχέτισης

- Επιστημονική τεκμηρίωση αιτιακής σχέσης με βάση ανάλογες εκβάσεις που προκαλεί μία έκθεση
- Ασθενές κριτήριο



Σχολιασμός «κριτηρίων» αιτιότητας

- Με εξαίρεση την χρονικότητα μιας συσχέτισης, όλα τα υπόλοιπα «κριτήρια» έχουν αμφισβητηθεί
- Τα κριτήρια μπορεί να ισχύουν χωρίς ύπαρξη αιτιακής σχέσης
- Τα κριτήρια μπορεί να μην ισχύουν και να υπάρχει αιτιακή σχέση



Αιτιακός διαλογισμός

- Το κάθε υπόδειγμα αιτιακού διαλογισμού και τα «κριτήρια» αιτιότητας έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, αλλά μας βοηθούν να κατανοήσουμε τη βαθύτερη φιλοσοφική έννοια της αιτίας
- Οι αιτιολογικές σχέσεις είναι σύνθετες, εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις με άλλους παράγοντες, επιρροές από συγχυτές και συστηματικά σφάλματα και διαφέρουν σε διαφορετικά άτομα και πληθυσμούς
- Ο ορισμός μιας σχέσης ως αιτιακής αποτελεί μια δύσκολη κριτική διαδικασία που πρέπει να συνυπολογίζει όλα τα υπάρχοντα επιστημονικά τεκμήρια
- Η ορθότερη προσέγγιση για τον αιτιακό διαλογισμό είναι η διατύπωση και ο έλεγχος ανταγωνιστικών θεωριών (π.χ. ταμπόν και τοξικό σοκ)



Πρόσθετη βιβλιογραφία

- Rothman KJ, et al. Modern Epidemiology. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2008
- Greenland S, et al. An overview of relations among causal modeling methods. Int J Epidemiol 2002;31:1030-7
- Γαλάνης Π, et al. Εγχειρίδιο επιδημιολογίας. Ιατρικές εκδόσεις Βήτα, Αθήνα, 2010
- Σπάρος Λ, et al. Επιδημιολογία Ι. Ιατρικές εκδόσεις Βήτα, Αθήνα, 2004

