

# Epidemiologisk udredning af årsags-sammenhænge

**Flemming Scheutz og Sven Poulsen**

I epidemiologien benytter man sig af mange metoder til identifikation af mulige sygdomsårsager uden at det dog er muligt at bevise at en bestemt faktor er en årsag. Det er kun muligt at fremlægge indicier for en årsagssammenhæng. Bl.a. af denne grund bør identifikation af årsager gennemføres på baggrund af eksplicite teorier. Vi tilslutter os den pragmatiske opfattelse at en faktor er en årsag hvis fjernelse af faktoren mindsker sygelighed. Endelig beskriver vi en deterministisk årsagsmodel, hvor sygdom udvikles når de nødvendige årsagskomponenter findes i et af flere mulige årsagskomplekser, der hver for sig udgør tilstrækkelige sæt af årsagskomponenter. Med en sådan årsagsforståelse bliver det en floskel at kalde en sygdom multifaktoriel. Vores opmærksomhed bør snarere rettes mod årsagskomponenter der kan fjernes med det formål at mindske sygelighed.

Artiklen bringes som parallelpublikation i Tandlægernes Nye Tidsskrift.

May the torch of criticism light the way.

*Douglas L. Weed (1)*

Sundhedsvidenskaberne har altid beskæftiget sig med at forstå hvad der forårsager sygelighed, men det er først med den empirisk-analytiske tilgang at forsøgene på årsagsudredning begynder at blive moderne. Den tyskfødte læge *Jakob Henle* lagde med udgangspunkt i infektionsmedicinen de første sten til grundlaget for vores nutidige opfattelse af hvad en årsag er. *Robert Koch*, som var *Henles* elev, reviderede og udbyggede *Henles* postulater. Man taler derfor om de *Koch-Henleske* krav om dokumentation for kausalitet (2):

- Årsagen findes altid hos de individer der har sygdommen
- Årsagen findes ikke ved andre sygdomme
- Det skal være muligt at isolere sygdomsårsagen fra det syge individ
- Når årsagen er isoleret fra de syge, skal den kunne fremkalde sygdom hos et modtageligt individ.

Disse krav stammer fra de klassiske infektionssygdommes periode, men allerede *Koch* selv erkendte at flere sygdomme ikke kunne opfylde alle disse strenge krav. Han foreslog derfor at det var tilstrækkeligt at de to første krav var opfyldt. Selv denne definition på en årsag er ikke særlig brugbar set med dagens viden om bl.a. sunde smittebærere og det ændrede sygdomspanorama med mange kroniske sygdomme (2). Det er også problematisk at inddrage årsagen i sygdomsdefinitionen, idet det ikke er særlig oplysende at få at vide at en bestemt mikroorganisme kan gøre et modtageligt individ sygt, når sygdommen netop er defineret vha. den pågældende mikroorganisme. Langt mere væsentligt og interessant er det at skaffe sig kendskab til hvilke forhold der er af betydning for om kontakt med det pågældende agens nu også giver øget sygelighed.

Når man i epidemiologisk forskning studerer populationer eller stikprøver og anvender de herfra indsamlede data til at nå til generelle konklusioner, benytter man sig af induktive ræsonnementer, og det resultat man kommer til er en induktiv slutning. Vi vil kort redegøre for denne videnskabsteoretiske retning.

## Induktion

Nogle begivenheder har en tendens til at blive efterfulgt af bestemte begivenheder, og sommetider har disse forløb en sådan karakter at vi opfatter dem som en årsagssammenhæng. Hvis vi mange gange ser det samme begivenhedsforløb, støtter det vores opfattelse af at der er tale om en årsagssammenhæng, og at der ikke blot er tale om et tilfældigt tidssammenfald af to begivenheder. Denne form for ræsonnement kaldes *induktiv*, dvs. man generaliserer fra et endeligt antal observa-

tionsudsagn af typen:  $A_1$  efterfølges af  $B_1$ ,  $A_2$  efterfølges af  $B_2$  ...  $A_n$  efterfølges af  $B_n$ , til et universelt udsagn:  $A$  efterfølges altid af  $B$ . En sådan måde at slutte om lovmæssigheder på er dog problematisk, som allerede den engelske filosof *David Hume* (1711-1776) viste (3). Vi observerer blot en række begivenheder og ikke årsagssammenhænge, selvom vi er stærkt tilbøjelige til at tro at det er det sidste vi gør. Et induktivt argument kan aldrig være et logisk gyldigt argument, idet det er tænkeligt at konklusionen *A efterfølges altid af B* er forkert, selvom de enkelte observationsudsagn er sande. Filosofen *Bertrand Russell* har illustreret dette i en morsom historie om en induktivistisk kalkun. Den pågældende kalkun konstaterede hurtigt efter sin ankomst til en kalkunfarm at den blev fodret hver morgen klokken ni. Men da den var en induktivistisk kalkun ville den ikke drage forhastede konklusioner. Derfor ventede den mange morgener, indtil den mente at den nu med sikkerhed kunne fastslå at den ville blive fodret hver morgen klokken ni. Desværre for kalkunen skulle denne konklusion vise sig at være forkert. Juleaftensdag fik den nemlig hugget hovedet af klokken ni – i stedet for at blive fodret (3).

Den induktivistiske opfattelse af hvad videnskabelig viden er kan sammenfattes på denne måde (4):

- Udgangspunktet for al videnskab er observationer
- Observationer udgør en sikker basis hvorpå videnskabelig viden kan bygges
- Videnskabelig viden afledes fra observationer ved en induktionsproces.

Induktivister har forsøgt at imødegå kritikken af induktivismen som en uholdbar videnskabsteori ved at anlægge en sandsynlighedspræget indfaldsvinkel: Selvom ens generalisationer ikke kan garanteres at være 100% sande, så kan de begrundes som sandsynligt sande. Videnskabelig viden er efter denne opfattelse ikke absolut sand viden, men viden som er sand med stor sandsynlighed. Man kan formulere det således: Givet en række hypoteser  $H_1, H_2, H_3, \dots, H_n$  og en række observationer  $O$  vil vi foretrække den hypotese som har den maksimale sandsynlighed set i lyset af vores empiriske data. Det svarer til at maksimere værdien af størrelsen  $P(H|O)$ , dvs. sandsynligheden for  $H$  givet  $O$ . Denne indfaldsvinkel løser dog ikke det grundlæggende problem ved induktionsprincippet, idet man begrunder induktionsprincippet ved at anvende induktion, hvilket er en cirkelslutning. Vi må derfor logisk fastslå at induktionsprincippet er problematisk og at det strengt taget næppe kan anvendes til at verificere noget som værende en årsag, men som det vil fremgå af vores gennemgang benytter man sig alligevel af induktive ræsonnementer i epidemiologi.

Et af de væsentligste formål med videnskabelig forskning er

at kunne forklare og forudsige bestemte hændelser. Hvis vi derfor mener at vi ved induktion er nået frem til et sæt universale love, skulle vi fra disse love og initialbetingelser kunne konstruere en forståelsesramme. Med afsæt i denne forståelsesramme skulle vi kunne deducere nogle af de implikationer som kunne tjene som grundlag for forklaring og forudsigelse (3,4). Vi skal i det følgende afsnit kort redegøre for det deduktive ræsonnement.

## Deduktion

Epidemiologiske undersøgelser kan inddeles i adskillige typer (5), men vi kunne i nærværende forbindelse nøjes med at skelne mellem *beskrivende* undersøgelser og *forklarende og forudsigende* undersøgelser. I vores forsøg på at indkredse årsager behøver vi kun at se på den sidstnævnte type undersøgelser. Forklaring og forudsigelse behandles under ét, fordi forklaring og forudsigelse i logisk henseende har samme karakteristika. I begge situationer tager man udgangspunkt i en teori eller model som sammen med beskrivende data anvendes til at udlede udsagn om konkrete fænomener (4). At forklare er det samme som at vise at man ville have været i stand til at forudsige. Når udgangspunktet således er en på forhånd valgt forståelsesramme, taler man om det deduktive princip. Man fortolker konkrete forhold eller forudsiger bestemte forhold ud fra forståelsesrammen og drager deduktive slutninger. Det induktive og det deduktive princip illustreres i Fig. 1.

En teoriudvikling bør ske i forbindelse med en undersøgelses problemformulering, hvorfor de teorier man anvender får indflydelse på de iagttagelser der skal gennemføres. Empiriske data bliver således »teoribefængte og ens iagttagelser dermed aldrig uafhængige og neutrale størrelser« (4). Ens teori får dermed indflydelse på hvilke variable man ►

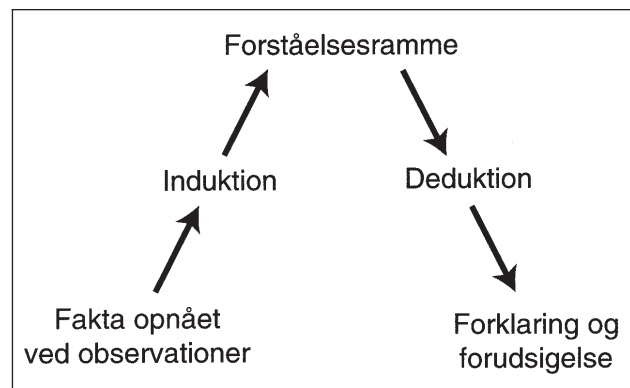


Fig. 1. Illustration af det induktive og deduktive princip.

Fig. 1. Schematic presentation of inductive and deductive reasoning.

beslutter sig til at indsamle, på registrerings- og målemetoder, og på fortolkningen af de indsamlede data. Kravet om at være kritisk over for egne forudsætninger er centralt, og i det omfang teorigrundlaget er gjort eksplicit kan andre vurdere om det nu også er tilfældet. Selvom teorigrundlag, dataindsamling, analyse og fortolkning af data og teori har været i orden er det ikke givet at man har fundet »sandheden«, ligesom generaliserbarheden af ens undersøgelse kan være diskutabel. Flere undersøgelser med forskellige metoder til belysning af en bestemt teori vil derfor normalt være påkrævet. En tilgang der må anses for at være induktiv. En deduktiv tilgang med en teoretisk forståelsesramme har mange fordele når man ønsker at identificere årsager. Nogle af disse skulle fremgå at det foregående.

### Falsifikation

Filosoffen *Karl Popper* har haft stor indflydelse med sin afvisning af induktiv tankegang som anvendelig til videnskabelig erkendelse (6). *Popper* lagde vægt på at kun falsifikation er mulig, hvorfor man skal stræbe efter at forkaste sine hypoteser. Hvis dette viser sig umuligt, må man indtil videre tro på at ens antagelser er sande, uden at man dog kan hævde at de hermed er bevist at være sande. *Poppers* tankegang har haft en del indflydelse på epidemiologien, men har også været udsat for kritik fra flere epidemiologer (1, 6-12). De fleste epidemiologer har ikke vanskeligt ved at tilslutte sig *Poppers* krav om at teste logiske deduktioner og a priori-hypoteser og dermed at ens påstande skal være testbare. *Poppers* krav om at man skal prøve at falsificere sine hypoteser understreger at en kontinuerlig kritisk søgen efter fejl og mangler i undersøgelser bør være en af grundpillerne i god videnskabelig adfærd. Ikke desto mindre kan epidemiologer have det svært med kravet om falsifikation som et universelt princip. Fx ville følgende udsagn om cariessygdommen kun i begrænset omfang være anvendelig i en forebyggende sammenhæng: »Hypotesen om at cariessygdommen skyldes forekomst af bakterier på tandoverfladen og at disse bakterier danner skadelige og emaljenedbrydende syrer er for øjeblikket vores bedste bud, men som alle teorier kan vores teori ikke betragtes som endeligt bevist.« Selv epidemiologer med stærk forkærlighed for falsifikationsprincippet ville nok mene at en ændring og en forenkling af budskabet ville være nødvendig, hvis det skulle anvendes i forebyggelsen.

### En pragmatisk definition på en årsag

Epidemiologien prøver at identificere faktorer eller determinanter der, hvis de blev fjernet, ville forhindre eller mindske sygelighed. En pragmatisk definition på en kausal sammenhæng i et begivenhedsforløb kunne være at ændringer i en

mulig årsag skal føre til ændring i sygelighed. Ganske vist er der situationer hvor ændring ikke er mulig eller ønskelig: Fx hvis køn eller alder ser ud til at have betydning for optræden af sygdom. I sådanne situationer vil troen på at udfaldet ville være anderledes hvis vi kunne ændre køn eller alder, retfærdiggøre vores opfattelse af at der er tale om en årsag. Sammenkædningen med en reel eller forventet forebyggende effekt kan derfor tjene som grundlag for en pragmatisk opfattelse af hvad vi skal forstå ved årsager i epidemiologisk sammenhæng.

Epidemiologien tilstræber at beskrive og analysere tingenes tilstand. Epidemiologien har derimod ingen synspunkter på tingenes tilstand eller på hvad der bør gøres for at mindske sygelighed. Alligevel må epidemiologer ofte agere og rådgive med en overbevisning om at bestemte sammenhænge er sande. Når epidemiologer benytter deres viden til at give råd mht. specifikke indsatser, kan man se det synspunkt at der ikke længere er tale om en videnskabelig disciplin (12), men om en aktivitet til fremme af folkesundhed (*public health*). Det kan derfor være uheldigt når man i danske oversættelser af *public health* benytter ordet videnskab. *Public health* bør snarere opfattes som en form for social aktivisme (12), hvor epidemiologer efter bedste overbevisning giver råd om hvilke indsatser der samfundsmæssigt vil være de mest hensigtsmæssige. I de senere år har man i øvrigt hævdet at epidemiologien måske har nået sine grænser når det drejer sig om identifikation af determinanter af betydning for helbreds-fænomener (13). Det er nok en lidt drastisk slutning at drage da epidemiologien utvivlsomt fortsat har en rolle at spille som et instrument til årsagsudredning. Hvad man måske med større ret kan hævde er at epidemiologien er et utilstrækkeligt instrument i forebyggelsesøjemed, hvorfor behovet for en øget indsats inden for sundhedstjenesteforskning er blevet åbenbar (13).

### Association mellem en mulig årsag og helbreds-fænomener

*Last* (14) påpeger at epidemiologiske resultater i sig selv ikke er tilstrækkelige til med sikkerhed at fastslå et årsagsforhold, men at god epidemiologisk forskning dog kan tilvejebringe stærke indicier for tilstedeværelsen af et årsagsforhold. Epidemiologien studerer faktorer af betydning for sygelighed, hvorfor man ofte vil se udtryk som at eksposition over for en bestemt faktor er associeret med en højere risiko for en bestemt sygdom eller et helbreds-fænomen. For at vurdere en mulig association mellem to fænomener har *MacMahon* & *Trichopoulos* (15) foreslået følgende sekvens i vurderingen:

1. Ingen statistisk underbygget association
2. Statistisk underbygget association

a) Ingen kausal association

b) Kausal association

- Indirekte kausalitet
- Direkte kausalitet.

Denne sekvens illustrerer ganske godt hvorledes man med udgangspunkt i en teoretisk model kan analysere et datasæt for associationer. Hvis man ikke finder statistisk underbyggede associationer mellem de helbredsforhold og de mulige årsager en undersøgelse er designet til at vurdere, vil man normalt afvise at der kan være tale om årsagssammenhænge. Vi har her tilladt os at antage at undersøgelsen er gennemført helt korrekt.

### Statistiske associationer

Vi vil nu ganske kort se på hvad man forstår ved en statistisk association. Hvis et bestemt fænomen optræder med en andel  $p_1$  i en population og et andet fænomen optræder med en andel  $p_2$ , vil andelen af personer som udviser begge fænomener, være  $p_1 \times p_2$ , når der er tale om uafhængige fænomener. Hvis vi forestiller os at de to fænomener er henholdsvis sygdom og en mulig determinant for sygdom, vil der i en stikprøve være en del af individerne der alene pga. tilfældigheder er syge og fremviser den pågældende determinant. Man taler om en statistisk underbygget association hvis dette antal er så stort eller så lille at det næppe skyldes tilfældigheder. Hvis associationen er større eller mindre end man skulle forvente i forhold til et på forhånd valgt niveau, siger man at associationen er statistisk signifikant.

Der er konsensus om at benytte sandsynligheder i sundhedsvidenskabelig forskning. Dette har givet ophav til en række konventioner mht. procedurerne for statistisk inferens. Kravet om at en hypotese må formuleres a priori, og at man prøver at forkaste den såkaldte nulhypotese, dvs. at der ikke er nogen forskel, passer godt med *Poppers* krav om falsifikation. Hvad der stemmer mindre godt overens med *Poppers* opfattelse er den bekræftelse der tillægges et statistisk signifikant resultat. En rigid fastholdelse af falsifikation som kriteriet for at drage en videnskabelig korrekt konklusion ville ikke vinde gehør i dagens videnskabelige praksis.

Statistisk signifikante forskelle synes at være en af de vigtige forudsætninger for at drage troværdige konklusioner. Det er således i dag vanskeligt at forestille sig publikation af en videnskabelig undersøgelse der ikke opfylder de gængse statistiske konventioner. Der kan dog, som *Olsen* (16) har påpeget, være grund til at diskutere nogle af de mange tommelfingerregler der benyttes til vurdering af om et resultat er signifikant eller ej. Vi skal ikke i denne artikel komme ind på alle de påpegede problemer, men nøjes med at pege på nogle enkelte.

### Eksempel

Lad os illustrere påvisning af en statistisk association, og dermed også en mulig kausal association, med et hypotetisk eksempel hvor man har brugt fluor til forebyggelse af caries. I to lige store grupper af unge, som på alle andre væsentlige områder var ens, fik forsøgsgruppen fluorbehandling, mens kontrolgruppen kun fik placebo. Det viste sig at 30 af 100 unge i kontrolgruppen udviklede ny caries, mens der i forsøgsgruppen kun var tale om 10 af 100. Den fundne forskel er så stor at den næppe skyldes tilfældigheder, idet den relative risiko er 3,0 med et 95% sikkerhedsinterval på 1,6-5,8 ( $p < 0,001$ ). Der er altså tale om en statistisk underbygget association. Da undersøgelsen uden blev gennemført korrekt, vil man konkludere at der muligvis er tale om en kausal association. Der kan være grund til at fremhæve at en association måles på gruppeniveau og ikke på enkeltindivider. I undersøgelsen var der da også 10% af de unge i forsøgsgruppen der fik caries, men generelt kan man sige at jo stærkere en association er, jo mere sandsynligt er det også at den identificerede årsag forklarer udfaldet for det enkelte individ.

Nogle undersøgelser angives at være problematiske pga. underdimensionering af deltagerantal og deraf muligvis en for lille teststyrke, dvs. der er for stor risiko for at acceptere nulhypotesen selvom den er falsk. Man kunne få det indtryk at der findes en magisk værdi mht. dimensionering af undersøgelser. Så at sige en værdi der skulle kunne adskille undersøgelser med informationsværdi fra undersøgelser uden informationsværdi. P-værdier angiver ikke sandsynligheden for at nulhypotesen er sand, men sandsynligheden for det givne undersøgelsesresultat, givet at nulhypotesen faktisk er sand. Ikke desto mindre kan man se en »negativ« undersøgelse blive fortolket som om nulhypotesen er sand. Det er naturligvis ikke hensigtsmæssigt at en undersøgelse er underdimensioneret, men et fornuftigt synspunkt synes snarere at være at en undersøgelse har informativ værdi hvis den er gennemført uden bias. Er det tilfældet har alle undersøgelser en informationsværdi.

Ret beset er det kun i det klinisk kontrollerede forsøg at man kan tillade sig at benytte statistisk inferens i sin rene form, idet man i dette design har randomiseret deltagerne til eksperimentgruppen og kontrolgruppen. I epidemiologien kan man, hvis der er tale om en tilfældig stikprøve, udtale sig med en vis usikkerhed om populationens parametre. Derimod spiller randomisering ingen eller kun en lille rolle i ►

andre epidemiologiske undersøgelser, hvorfor der ikke er grund til at antage at eventuelle konfoundere er stokastisk fordelt. En konfounder kan kort defineres som en konkurrerende sygdomsårsag der er skævt fordelt imellem de eksponerede og de ikke-eksponerede. Brug af konventionel statistisk inferens er derfor diskutabel og p-værdier og sikkerhedsgrænser bør i epidemiologien ret beset blot betragtes som en primitiv måde hvormed man kan beskrive datas variation (12,17). Måske bør vores opmærksomhed i højere grad rettes mod de indsamlede datas oprindelse og kvalitet og de teoretiske overvejelser der ligger til grund for en undersøgelse.

### Kausale associationer

Da statistisk underbyggede associationer er en primitiv og ufuldstændig måde at identificere mulige kausale associationer på, må vi supplere med andre kriterier. Sådanne forsøg på at opstille bestemte kriterier eller betingelser for at styrke gyldigheden, dvs. validiteten, af en række fund af årsager er grundlæggende en positivistisk tankegang, baseret på en induktiv proces med det mål at verificere nogle bestemte antagelser. Hill (18) har givet en række kriterier der skal være opfyldt for at acceptere en association som kausal. Hill (18) opfattede ikke selv sine kriterier som absolutte, og flere af dem savner da også et biologisk grundlag (19). MacMahon & Trichopoulos (15) har foreslået et forenklet vurderingsgrundlag og mener at det er tilstrækkeligt at se på tre forhold, når man ønsker at vurdere om der er tale om en kausal sammenhæng:

- Årsagen skal optræde før sygdommen
- Styrken af associationen
- Overensstemmelsen med vores øvrige viden.

Det er uomgængeligt at årsagen må komme før effekten. I de situationer hvor tidsforløbet ikke lader sig bestemme med sikkerhed, må man i det mindste have grund til at mene at en sådan tidsmæssig sammenhæng er mulig og sandsynlig. Jo stærkere en association er mellem den mulige årsag og udfaldet, jo større grund er der til at tro at der er tale om en kausal sammenhæng. I visse situationer kan der være tale om en dosis-respons-sammenhæng, dvs. jo større eksposition af den mulige årsag, jo større sygelighed. Som eksempler på overensstemmelse med vores øvrige viden kan man nævne at fordelingen af sygdom og den mulige årsag må underbygge ens antagelse af en årsagssammenhæng. En kausal sammenhæng kan også understøttes gennem dyreforsøg og vores øvrige biologiske viden.

### Direkte og indirekte kausale associationer?

Kausale associationer kan være direkte eller indirekte. Hvis fx A forårsager B, og B forårsager D, vil der være en årsagssam-

menhæng mellem A og D. Associationen er dog indirekte da der indgår to andre årsagsforløb. Et kendt eksempel kunne være overførsel af hepatitis B-virus i forbindelse med brug af kanyler. Snavsede kanyler blev hurtigt identificeret som den direkte årsag til hepatitis. Senere blev man klar over at der var små mængder serum fra patienter i de snavsede kanyler. Denne form for hepatitis fik derfor navnet serumhepatitis. Senere blev man i stand til at identificere hepatitis B-virus, hvorfor man nemmere kunne identificere de mere direkte årsager til smitte.

#### Eksempel

For cariessygdommens vedkommende er der påvist sammenhæng med en lang række biologiske, adfærdsmæssige og sociale faktorer. Disse faktorer agerer imidlertid ikke alle lige tæt på sygdommens opståen. Man taler derfor om årsagskæder, hvor den ene faktor afløser den anden for til sidst at lede til sygdom. Når fx lav social status i nogle dele af verden øger sandsynligheden for opståen af caries, skyldes det ikke at lav status i sig selv er årsag til caries, men at lav status påvirker levevis og adfærd som igen påvirker kostvaner og mundhygiejne. Dette understreges yderligere af at lav social status i andre sociokulturelle sammenhænge er negativt associeret med lav forekomst af caries.

Kendskabet til den direkte årsags mekanismer er sjældent til stede i et sådant omfang at man kan fastslå at lige netop dette er årsagen. Ofte er mere direkte årsager slet ikke identificerede. I forebyggelsen må man derfor ofte benytte sig af foranstaltninger der retter sig mod en eller flere indirekte årsager.

### Årsagsnet

Vi har indtil nu i et vist omfang ladet som om der var tale om én årsag og ét udfald. Det er ikke tilfældet medmindre man, som vi tidligere har nævnt, lader årsagen indgå i sygdomsdefinitionen. Dette indebærer at det at sige at en sygdom er multifaktoriel altid er sandt – og dermed også en floskel. Da sygdomme i vores forståelsesramme altid har flere årsager er det bedre at tale om et årsagsnet (15). Lad os som eksempel tage danske tandlægers risiko for at pådrage sig en hepatitis B-virus (HBV) infektion. Et forenklet årsagsnet kunne se ud nogenlunde som på Fig. 2. Den øverste del af Fig. 2 omfatter den erhvervs-mæssigt betingede risiko for smitte, mens den nederste del beskriver den seksuelt betingede risiko for smitte. Man kan i årsagsnettet skelne mellem direkte og indirekte



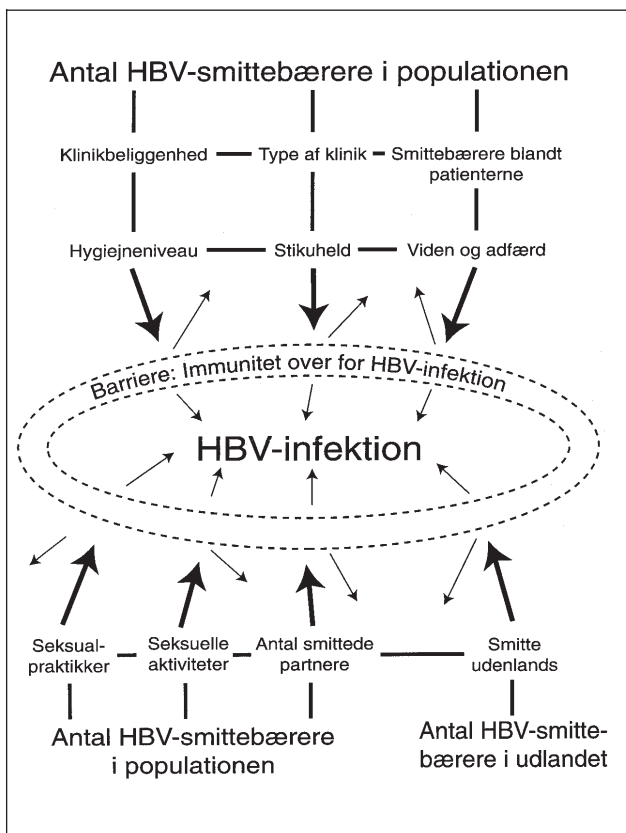


Fig. 2. Et forenklet årsagsnet benyttet til udredning af danske tandlægers erhvervsmæssige risiko for at blive smittet med hepatitis B-virus

Fig. 2. A simplified causal web used to estimate Danish dentists' occupational risk of becoming infected with hepatitis B virus.

årsager, og de enkelte elementer i årsagsnettet indeholder alle deres eget årsagsnet, som dog ikke er vist her. Årsagsnettet har dannet grundlag for en teoretisk model og flere hypoteser mhp. en årsagsudredning af danske tandlægers erhvervsmæssige risiko for at blive smittet med HBV (20).

Kun sjældent redegør epidemiologiske undersøgelser detaljeret for de teoretiske overvejelser der ligger til grund for en undersøgelses design, metoder og analyser. Dette på trods af at netop sådanne teoretiske overvejelser, i det omfang de overhovedet har fundet sted, spiller en afgørende rolle for undersøgelsen og forfatterens konklusioner.

Som tidligere antydnet kan vi desuden af gode grunde ikke have kendskab til alle direkte eller indirekte årsager, så selv omhyggeligt konstruerede årsagsnet vil altid være en stærk forenkling af det »sande« årsagsnet. Forskere tager normalt kun en mindre del af et muligt årsagsnet med i en undersøgelse. Når det er tilfældet, kan det skyldes at det er umuligt at indsamle al information, eller fordi man ønsker at begrænse

undersøgelsens omfang. En videnskabelig artikel fremstiller kun en udvalgt flig af virkeligheden, uden at man som læser altid ved hvorfor lige netop den flig fremvises, endside hvorledes den er fremkommet. Da epidemiologisk forskning sjældent tillader egentlige eksperimenter, og ingen forsker kan siges at være fuldstændig objektiv, bør man også af disse grunde være forsigtig med at tro på alle postulerede årsags-sammenhænge.

### En deterministisk årsagsmodel

Den opfattelse at sygdomme har flere årsager medfører en række problemer af begrebsmæssig og metodologisk art. Traditionelt har man talt om tilstrækkelige og nødvendige årsager. Årsager betragtes som tilstrækkelige såfremt deres tilstedeværelse uafvendeligt fører til sygdom. Årsager betragtes som nødvendige såfremt deres tilstedeværelse er påkrævet for at sygdom vil udvikle sig. Det strengeste krav man kan stille til årsager er at de både er nødvendige og tilstrækkelige. De fleste vil ikke have problemer med at acceptere at eksposition over for et eller andet agens ikke nødvendigvis er tilstrækkeligt til at fremkalde en bestemt sygdom. Ikke alle individer der spiser meget sukker, får caries. Det er ikke alle med dårlig mundhygiejne der får fæstetab. Mange vil derimod måske have vanskeligere ved at acceptere at årsager kun er nødvendige når de selv samme årsager er en del af definitionen på udfaldet. Fx har infektionssygdomme, genetisk betingede sygdomme, ulykker m.fl. kun nødvendige årsager fordi disse sygdomme netop er definerede ud fra disse årsager. I disse tilfælde har sygdomsmål som fx relativ risiko, dvs. ratio mellem sygdomsrisiko blandt eksponerede og ikke-eksponerede, og ætiologisk fraktion, dvs. den forventede reduktion af sygelighed når den pågældende årsagskomponent fjernes, kun relevans, når man inddrager supplerende årsager. I modsætning hertil er kroniske sygdomme som kræft og kredsløbssygdomme karakteriserede ud fra en række kriterier, hvorfor de kan have årsager der hverken er nødvendige eller tilstrækkelige. For sådanne sygdomme er effektmål, fx relativ risiko, altid af afgørende betydning, når disse sygdommes ætiologi søges udredet. Inddeling af årsager i tilstrækkelige og nødvendige årsager er altså ikke særlig anvendelig i epidemiologien (21).

Vores dagligdags opfattelse af årsagsbegrebet har formentlig sin oprindelse i vores erfaringer mht. hvordan omverdenen fungerer. Lad os tage et eksempel som de fleste af os kender til, nemlig at bilen en morgen ikke vil starte når man drejer startnøglen om. Man vil næppe i den situation synes at man blot er uheldig. Det sandsynlige er at man vil begynde at lede efter en årsag blandt en lang række mulige årsager til at bilen ikke vil starte. En automekaniker ville formentlig hurtigt ►

kunne finde årsagen fordi han ved hvordan bilmotorer er sat sammen og fungerer. Mennesket har skabt bilen og har derigennem et grundigt kendskab til de mulige funktionsforstyrrelser. I modsætning til bilmotorer er mennesket ikke menneskeskabt. Vi har derfor ikke a priori kendskab til hvad der kan forårsage sygdom. I bileksemplet er der en umiddelbar tidsmæssig sammenhæng mellem årsag og effekt. Ofte er det ikke tilfældet når det drejer sig om sygdom. Her kan der gå mange år efter den første eksposition over for en årsag inden det giver sig helbredsmæssige udslag. En tilstrækkelig årsag er et sjældent fænomen inden for sundhedsvidenskaberne da der er tale om en flerhed af årsager. En sådan opfattelse indebærer ikke alene at ingen af denne flerhed af faktorer er overflødige, men også at vi ikke kender alle de årsagskomponenter, der udgør en tilstrækkelig årsag.

### Eksempel

Fx kan sukker betragtes som en årsag til caries, blot ikke en tilstrækkelig årsag. Sukkerarten og den måde og hyppighed hvormed sukkeret indtages må specificeres. Hvad der er lige så vigtigt er at ikke alle med samme sukkerforbrug vil udvikle caries. Nogle centrale spørgsmål bliver derfor: Hvem er de modtagelige individer? Hvem risikerer at få caries og hvem risikerer det ikke? Med andre ord: Hvad er det for nogle andre delkomponenter der opererer sammen med sukkeret og forårsager caries? Disse delkomponenter kunne fx være mængden og arten af den tilstedeværende plak, emaljens karakteristika, den mikrobielle flora, genetiske særpræg og fluor.

Adskillige årsagsmodeller er i tidens løb blevet foreslået, men den model *Rothman* (19,22) har foreslået, har vundet stor udbredelse, idet den kan hjælpe med til at forstå at sygdomme har flere årsager. Samtidig er modellen nyttig til at vise hvorledes årsager kan være enten nødvendige eller tilstrækkelige eller begge dele. Endelig er denne årsagsmodel også brugbar når man ønsker at forstå de effektmål der benyttes i epidemiologien. I Fig. 3 ses et eksempel på denne model.

Udfaldet optræder, dvs. sygdom udvikles, når de nødvendige delårsager eller årsagskomponenter i et samlet kompleks af årsager er til stede. Hvert kompleks repræsenterer et tilstrækkeligt sæt af årsagskomponenter. En årsagskomponent betragtes som en nødvendig årsag, hvis der kun findes ét årsagskompleks eller hvis den pågældende årsagskomponent er til stede i alle årsagskomplekser. Som det fremgår af Fig. 3 kan de enkelte årsagskomponenter spille en rolle i ét, to eller alle tre årsagskomplekser. Lad os antage at faktorerne A, B, og

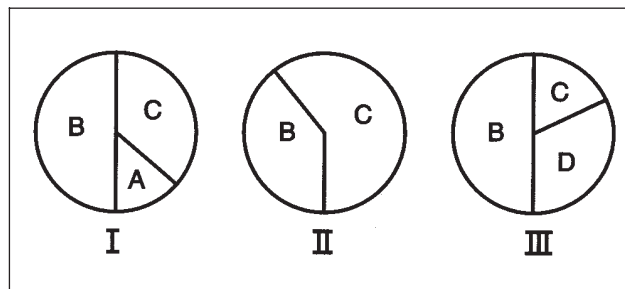


Fig. 3. Illustration af årsagskomponenter og årsagsfelter i epidemiologien.

Fig. 3. Conceptual schematization of deterministic causal models in epidemiology.

C er almindeligt forekommende hos alle individer og at D er en sjældent forekommende faktor. På trods af at alle faktorer er årsager vil faktor D komme til at fremstå som en meget væsentlig determinant for sygelighed fordi individer med faktor D vil blive tilskrevet en større risiko end individer uden D. Styrken af en årsag bliver således bestemt af den relative forekomst af de øvrige årsagskomponenter.

En sådan forståelse af sygdomsårsager kaldes deterministisk selvom det er utænkeligt at alle årsagskomponenter er kendte. Årsagsmodellen passer også godt til opfattelsen af sygelighed som noget der har mange årsager. Vores manglende viden om alle en sygdoms determinanter, som i eksemplet med caries, hvor cariesforekomsten bortset fra sukker syntes bestemt af tilfældigheder, betyder også at sandsynlighed for sygelighed har en plads i epidemiologien (23). Endelig tvinger forekomsten af ukendte årsagskomponenter os til at tilskrive en gennemsnitlig risiko til alle de individer der er eksponerede over for et bestemt årsagskompleks.

### Eksempel

Anvendes modellen på cariessygdommen vil man se at cariessygdommen kan forårsages af kombinationer af en række årsagskomponenter i mange årsagsfelter. Således kan man forestille sig at lav bufferkapacitet i saliven hos individer med dårlig mundhygiejne og lav fluoridtilførsel kan udløse caries mens lav bufferkapacitet i saliven ikke vil medføre caries hos individer med god mundhygiejne og tilstrækkelig fluoridtilførsel. Et højt sukkerindtag kan på tilsvarende vis medføre caries hos personer med dårlig mundhygiejne mens fx hyppig brug af fluortandpasta hos andre patienter med højt sukkerforbrug ikke vil medføre caries.

Epidemiologisk forskning, der tager udgangspunkt i den nævnte årsagsmodel, må nødvendigvis stræbe efter at påvise så mange årsagskomponenter som muligt. I det forebyggende arbejde vil en »blokering« af en af årsagskomponenterne i et årsagskompleks være tilstrækkelig. De udsigtsløse diskussioner om hvad der er »årsagen« til fx caries eller parodontose bliver ikke alene unødvendige, men også lidt komiske. Tag fx et udsagn som »Ny forskning frikender sukker og slik. Fluor gør ikke tænderne stærkere. Bakteribelægninger på tænderne er skyld i at vi får huller. Hvis belægningerne får lov til at sidde i fred udvikler de sig nemlig til rene syrefabrikker.«

Mere frugtbart vil det være at rette opmærksomheden mod at identificere hvilke faktorer det vil være mest hensigtsmæssigt at gribe ind over for mhp. en så effektiv forebyggelse som mulig i en given population. Modellen peger også på behovet for at styrke samarbejdet mellem epidemiologien og biologisk, sociologisk og psykologisk forskning. En mere tværfaglig forskning ville måske forhindre megen forskning i at låse sig fast på bestemte årsagsopfattelser. Når der er enighed om årsagen til øget sygelighed blandt forskere kan det skyldes at der er tale om en bestemt forsknings legitimering, snarere end denne forsknings gyldighed. Der er dog en afgørende forskel på om bestemte forskningsresultater er legitimerede eller om de er gyldige. Det første er et sociologisk fænomen hvor man er enige om at den pågældende viden er »sand«. Om de samme resultater evt. også er gyldige er et ontologisk spørgsmål, altså et spørgsmål om tingenes sande natur – hvilket er noget helt andet. Delegeret viden kan sagtens være sand, ligesom legitimeret viden kan være usand. Så længe en bestemt opfattelse af årsager er legitimeret, men altså ikke nødvendigvis gyldig, ser det ud til at den kan eksistere og fungere uden særlig begrundelse. Ja, uden at man overhovedet forsøger at komme med en begrundelse. Man kan derfor ofte få den opfattelse at det er enigheden om at en faktor er en årsag der gør den til det snarere end en videnskabeligt underbygget argumentation.

### Konklusion

Et gennemgående træk i litteraturen er at får man blot identificeret årsagen, så vil man kunne iværksætte en rationel forebyggelse, men det er ikke nemt at identificere årsager. Da de fleste epidemiologiske undersøgelser er ikke-eksperimentelle, er det kun muligt at fremlægge indicier for om givne ekspositioner er mulige årsager til øget sygelighed. I epidemiologien benytter man sig af et sammensurium af induktive og deduktive slutninger i jagten på sygdomsårsager, hvorfor det bl.a. derfor er vigtigt at årsagsudredninger sker med udgangspunkt i teoretiske overvejelser.

Vi har også påpeget at det er en floskel at betegne sygdomme som multifaktorielle. Troen på en bestemt årsag som den eneste ene er ufrugtbar og udsigtsløs i epidemiologien. Vi har i stedet fremlagt den pragmatiske opfattelse at en faktor er en årsag, når ændring i den giver ændringer i sygelighed. Vi har i Fig. 4 forsøgt at illustrere hvorledes man kan gå frem når man ønsker at identificere årsager (Fig. 4).

Desværre er det ofte først når forskere er uenige om grundlæggende problemstillinger at diskussioner om årsager får den rolle de altid burde have. Og det er jo en skam. ■

### English summary

#### *Unravelling causation in epidemiology*

In epidemiology where prevention of disease by removing risk factors plays a central role the concept of causes has profound implications. Epidemiology relies heavily on empirical observations, but empirical knowledge does not guarantee correct conclusions. The influential philosopher *Sir Karl Popper* argued that science advances by the process of deduction alone, but the Popperian methods proposed have so far failed to meet all the needs of epidemiology.

We support a pragmatic concept of a cause as any factor that has an effect on health status. The possible presence of a cause of a health disorder is identified by its coincidence, outside agreed bounds of chance, with the supposed effect after adjustment for confounders. Frequency statistics are, however, inadequate in dealing with unknown determinants in non-randomised epidemiologic studies. In non-randomised observational studies conventional statistics should merely be used as crude measures to assist in the identification of causes. We emphasise the need for certain criteria: time order ▶

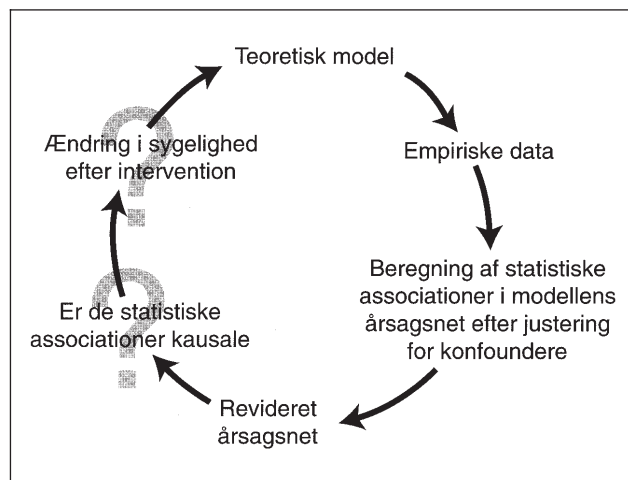


Fig. 4. Identifikation af årsager med udgangspunkt i en teoretisk model.

Fig. 4. Identification of causes based on a conceptual model.



of cause and effect, strength of the association and coherence with current knowledge, although these criteria, apart from time order, are not absolute.

In general, causes of diseases are often discussed as if single causes can explain the occurrence of disease. However, the cause of an effect must consist of a constellation of components that interact, that not all people exposed to a particular factor develop disease unless the etiologic agent is included in the definition of the disease. We describe a model with a concept of component causes and sufficient causes. A sufficient cause is defined as a set of minimal conditions, characteristics or events that inevitably produces disease. The sufficient cause constitutes series of component causes. These component causes are only followed by disease conditionally upon the other component causes in the given sufficient cause. This concept of component causes and sufficient causes has major implications in understanding both risk estimation and etiologic fractions. We conclude that if such a model is adopted, the futile discussions about »what the cause is« would become superfluous.

### Litteratur

1. Weed DL. Criticism and its constraints: a selfappraisal and rejoinder. In: Rothman KJ, editor. Causal inference. Chestnut Hill, MA: Epidemiology Resources Inc.; 1988. p. 201-7.
2. Evans AS. Causation and disease: a chronological journey. Am J Epidemiol 1995; 142: 1126-35.
3. Chalmers AF. Hvad er videnskab? København: Gyldendal; 1995.
4. Knudsen C. Empirisk analytisk videnskabsteori. Del I: Induktivismen og dens kritikere. I: Andersen H, red. Videnskabsteori og metodelære. Bind I. Introduktion. Frederiksberg: Samfundslitteratur; 1994. p. 81-100.
5. Scheutz F. Basic principles and methods of oral epidemiology. In: Pine CM, editor. Community oral health. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 55-74.
6. Popper KR. The logic of scientific discovery. London: Hutchinson; 1986.
7. Susser M. The logic of Sir Karl Fx and the practice of epidemiology. Am J Epidemiol 1986; 124: 711-8.
8. Weed DL. On the logic of causal inference. Am J Epidemiol 1986; 123: 965-79.
9. Weed DL. Causal criteria and Popperian refutation. In: Rothman KJ, editor. Causal inference. Chestnut Hill, MA: Epidemiology Resources Inc.; 1988. p. 15-32.
10. Maclure M. Popperian refutation in epidemiology. Am J Epidemiol 1985; 121: 343-50.
11. Karhausen LR. The poverty of Popperian epidemiology. Int J Epidemiol 1995; 24: 869-74.
12. Greenland S. Probability versus Popper: an elaboration of the insufficiency of current Popperian approaches for epidemiologic analysis. In: Rothman KJ, editor. Causal inference. Chestnut Hill, MA: Epidemiology Resources Inc.; 1988. p. 95-104.
13. Udvalget vedr. sundhedstjenesteforskning. Forskeruddannelse til sundhedstjenesteforskning. København: Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd; 1996.
14. Last JM. A dictionary of epidemiology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995.
15. MacMahon B, Trichopoulos D. Principles of epidemiology. Boston: Little, Brown & Co; 1996.
16. Olsen J. P-værdier til glæde eller besvær. Ugeskr Laeger 1987; 149: 691-2.
17. Greenland S. Randomization, statistics, and causal inference. Epidemiology 1990; 1: 421-9.
18. Hill AB. The environment and disease. Association or causation? Proc R Soc Med 1965; 58: 295-300.
19. Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston, MA: Little, Brown & Co.; 1986.
20. Scheutz F, Melbye M, Esteban JI, Aldershvile J, Ebbesen P, Alter HJ. Hepatitis B virus infection in Danish dentists. A case-control and follow-up study. Am J Epidemiol 1988; 128: 190-6.
21. Olsen J, Overvad K, Juul S. Analytisk epidemiologi. København: Munksgaard; 1994.
22. Rothman KJ. Causes. Am J Epidemiol 1976; 104: 587-92.
23. Karhausen LR. The logic of causation in epidemiology. Scand J Soc Med 1996; 24: 8-13.

### Forfattere

*Flemming Scheutz*, docent, Dr.P.H., dr.odont., og *Sven Poulsen*, professor, lic. et dr.odont.

Afdeling for Samfundsodontologi og Pæodonti, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet