

PŘÍČINNOST V EPIDEMIOLOGII

Monokauzální a multifaktoriální vznik nemoci

Studium příčin jednotlivých poruch zdraví je základní částí epidemiologie. Zjišťování **kauzálních vztahů**, tj. vztahů mezi příčinami a jejich následky, se proto věnuje velká část epidemiologického výzkumu. Přes obrovský vývoj, kterého v této oblasti epidemiologie v průběhu času dosáhla, nenajdeme v ní jednoznačnou, všeobecně přijímanou definici kauzality.

V 19. století, v době významných mikrobiologických objevů, byla snaha pro každé infekční onemocnění identifikovat jeho jediného specifického původce. Časem se ale ukázalo, že přítomnost původce je nutnou, ale nikoliv dostačující příčinou nemoci a že vznik nemoci často nelze vysvětlit pouze přítomností jednoho kauzálního činitele. Epidemiologie se od **monokauzálního pojetí** příčinnosti začala přiklánět k multifaktoriálnímu. Přesto vysvětlení určitého zdravotního stavu pomocí jediné příčiny nemůžeme úplně vyloučit. Ve fyziologii a patologii jde najít příklady, kdy toto pojetí platí, např. po přetnutí míchy se vždycky dostaví paralýza. Také u nemocí, i když jen vzácně, existuje jedna příčina a jeden následek, typicky jde o nemoci genetické, kdy např. Huntingtonova choroba má jediný kauzální gen.

Medicína ale stále přináší další doklady o tom, že u naprosté většiny nemocí najdeme více příčin a podmínek jejich vzniku. Zvláště zjevný je multifaktoriální původ u chronických a degenerativních onemocnění, u nádorů, alergií, poruch metabolismu či duševních nemocí.

V současné epidemiologii se proto běžně uplatňuje **multifaktoriální pojetí vzniku nemoci**, kdy víme, že:

- jedna příčina může vést k mnoha různým následkům
- a mnoho různých příčin může vést k jednomu následku.

Deterministické a pravděpodobnostní pojetí příčinnosti

V současnosti vedle sebe koexistuje v epidemiologii několik pojetí kauzality a na ně navazujících modelů pro zkoumání příčinných vztahů. Je možné je rozdělit na dvě skupiny, a to

na různé deterministické koncepce a na pravděpodobnostní koncepci příčinnosti. Všechna pojetí kauzality mají svoje silné i slabé stránky a je tedy třeba připustit, že v různých kontextech může být smysluplné chápat příčinnost trochu odlišně.

Typy kauzálních vztahů

Zatímco deterministická pojetí kauzality se snaží odhalovat spíše dostačující a nutné příčiny vzniku nemocí, za jejichž určité konstelace se nemoc vždy objeví, pravděpodobnostní pojetí se obvykle orientují na identifikaci faktorů, se kterými se mění pravděpodobnost vzniku nemoci.

- **Dostačující příčina (*sufficient cause*)** je termín, který se používá k popisu situace, kdy přítomnost určitého faktoru postačuje k vyvolání konkrétního následku. To znamená, že pokud je takový faktor přítomný, objeví se vždy také nemoc. Nemoc však může mít více než jednu dostačující příčinu, potom se dostačující příčina buď skládá z několika dílčích příčin, nebo mohou působit různé dostačující příčiny nezávisle na sobě. Jde spíše o vzácnější případy nemocí. Z tohoto hlediska např. kouření není dostačující příčinou rakoviny plic, jelikož u mnoha kuřáků se v průběhu jejich života rakovina plic nevyvine.
- **Nutná příčina (*necessary cause*)** je faktor nezbytný pro vznik nemoci, ale obvykle není postačující sám o sobě. To znamená, že přítomnost nutné příčiny nezaručuje výskyt onemocnění, ovšem bez její přítomnosti se nemoc nevyvine. Např. bez přítomnosti organismu *Mycobacterium tuberculosis* nevznikne tuberkulóza, ale na druhou stranu někteří lidé mohou být jeho nositelem bez toho, aby tuberkulózou onemocněli. Kouření tedy vedle toho, že není dostačující příčinou, není ani nutnou příčinou pro vznik rakoviny plic, protože ta se objevuje i u lidí, kteří nejsou vystaveni cigaretovému kouři.
- **Rizikový (nebo *protektivní*) faktor** je taková charakteristika, jejíž přítomnost mění pravděpodobnost vzniku nemoci. Rizikové faktory mohou zahrnovat například obezitu, nezdravou stravu nebo nedostatečnou fyzickou aktivitu. Přítomnost takových faktorů v populaci zvyšuje riziko vzniku určitých onemocnění, ale samy o sobě nemusejí být ani dostačující, ani nutné pro jejich vývoj. Do této skupiny faktorů spadá právě i kouření, které je rizikovým faktorem rakoviny plic – kuřáci mohou mít až 20x vyšší riziko rakoviny plic ve srovnání s nekuřáky. Chápání rizikových faktorů jako příčin nemocí je typické pro

pravděpodobnostní pojetí kauzality. V tomto pojetí jde kouření cigaret chápat jako příčinu rakoviny plic, přestože nejde ani o dostačující, ani o nutnou příčinu této nemoci. Pravděpodobnostní pojetí kauzality upřednostňují jako užitečnější epidemiologové řešící otázky z oblasti Sociálního lékařství a obecně Public Health. V tomto smyslu jde o širší pojetí příčinnosti (ve srovnání s deterministickým pojetím) nemoci, kdy za příčinu je považován prostě jakýkoliv faktor, okolnost, charakteristika, nebo jejich kombinace, která zvyšuje pravděpodobnost vzniku nemoci.

Při studiu epidemiologických dat je ale důležité vždy pečlivě zohledňovat všechny tyto typy kauzálních vztahů. Identifikace dostačujících a nutných příčin a/nebo rizikových faktorů může poskytnout cenné informace pro prevenci a kontrolu nemocí v populaci.

Kauzální modely

Jako teoretická východiska pro zkoumání kauzality se využívají různé kauzální modely, které jsou zjednodušením zmíněných velmi složitých a komplexních kauzálních vztahů.

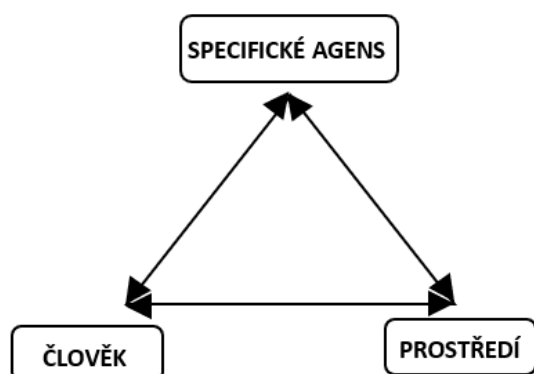
Etiologická triáda

Jde o model, který byl vytvořen v období mikrobiologických objevů a byl využíván zejména při odhalování vzniku infekčních nemocí a představuje rozšíření původní teorie o mikrobiálním původu nemoci, které předpokládaly, že ke vzniku nemoci stačí pouhá přítomnost specifického původce. Skládá se ze tří navzájem propojených prvků:

- původce onemocnění
- lidský organismus
- zevní prostředí

Specifický původce onemocnění může mít charakter biologický (např. viry, bakterie, houby), fyzikální (např. teplota, vlhkost, záření), chemický (jedy, nutriční elementy apod.) či sociální (např. sociálně podmíněný stres). Specifický původce je v tomto modelu **nutnou příčinou**

Obr. č. 9: Etiologická (též epidemiologická) triáda



vzniku onemocnění. Nemoc bývá způsobena nejen jeho přítomností, ale třeba i jeho absencí (např. avitaminóza). Výskyt nemoci může záviset i na míře působení původce, kdy vysoké hodnoty zapříčiňují jiné onemocnění než hodnoty nízké (např. úžeh a omrznutí). Ovšem specifický činitel často není sám o sobě dostatečnou podmínkou vzniku onemocnění. To vzniká až při souhře dalších příčin a podmínek, jež jsou chápány jako **dostačující příčina** a které v modelu reprezentují další dvě složky triády.

Tab. č. 4 : Příklad použití modelu pro vysvětlení šíření viru lidské imunodeficiency (HIV):

Specifický původce	Člověk	Prostředí
HIV je virová infekce, která napadá imunitní systém člověka, a ten je pak zranitelnější vůči jiným formám infekce. Vzhledem k tomu, že se virus zaměřuje právě na samotný imunitní systém, nemůže tělo účinně bojovat s HIV samo. HIV se přenáší přímým kontaktem s tělními tekutinami infikované osoby a primárně se šíří pohlavním stykem nebo u uživatelů drog společnými jehlami.	HIV zřejmě původně přenášeli šimpanzi. Lidé, kteří je lovili pro maso, se při kontaktu s krví šimpanzů nakazili zmutovanou formou viru. HIV se nachází v tělních tekutinách, přičemž mezi nejrizikovější z hlediska přenosu patří krev (včetně menstruační krve a některých krevních derivátů), dále sperma a poševní sekret. Virus se v nebezpečných koncentracích nachází i v mozkomíšní tekutině a mateřském mléku. HIV se může přenést, když se tělní tekutina, např. krev,	Známe mnoho různých socioekonomických faktorů a podmínek, které mohou ovlivnit šíření HIV v rámci komunity. Kupříkladu v regionech s vyšším výskytem pohlavně přenosných nemocí a nižším počtem nahlášených případů (např. kvůli stigmatizaci), je snazší šíření HIV. Chudoba zase omezuje přístup ke zdravotní péči a léčbě. Diskriminace osob s HIV může jedince odradit od testování nebo vyhledání péče.

	dostane do kontaktu se sliznicí nebo poškozenou tkání (otevřená rána nebo sliznice nacházející se v ústech). Lidé (např. svým sexuálním chováním) mohou výrazně ovlivňovat riziko přenosu HIV.	
--	--	--

Převzato z: Rivier University. What is the epidemiologic triangle? Rivier University. <https://www.rivier.edu/academics/blog-posts/what-is-the-epidemiologic-triangle/>. Accessed September 8, 2023.

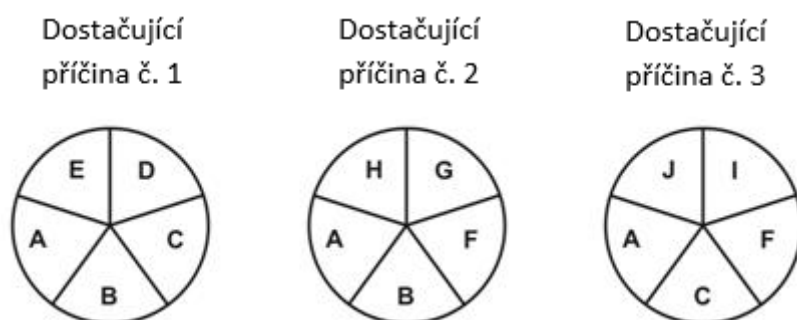
Člověk svými vlastnostmi (postoje, motivace, chování, zdravotní stav, získaná imunita, věk, emoce, kultura) ovlivňuje na jedné straně pravděpodobnost a míru setkání lidského organismu s původcem, na druhé straně pak vnímavost vůči jeho působení.

Prostředí, ve kterém člověk žije a pracuje, a to jak prostředí přírodní, tak sociální. V případě přírodního prostředí se sledují charakteristiky půdy, vody, vzduchu či podnebí. Sociální prostředí působí prostřednictvím faktorů ekonomických, politických či kulturních.

Kauzální koláče

Na deterministickém pojetí příčinnosti je vystavěn také mnohými epidemiology poměrně oblíbený model tzv. „kauzálních koláčů“, který propracoval americký epidemiolog K. J. Rothman.

Obr. č. 10: Rothmanovy kauzální koláče



Každý faktor (podmínku, charakteristiku), který přispívá ke vzniku nemoci, si můžeme představit jako kousek koláče. Když k sobě poskládáme všechny díly koláče, objeví se nemoc.

Jednotlivé kousky koláče jsou tedy **dílčí faktory** (*component factors*) a celý koláč pak představuje tzv. **dostačující příčinu** pro vznik nemoci. Nemoc může mít více než jednu dostatečnou příčinu, přičemž každá taková dostatečná příčina se většinou skládá z několika dílčích příčin, které se mohou (ale nemusejí) překrývat. Dílčí příčina obsažená v každé dostačující příčině, se označuje jako **nutná příčina** (na Obr. č. je to dílek A, najdeme ho ve všech třech dostačujících příčinách), protože bez ní nemoc nevznikne.

Kauzální sítě

Jde o model využívaný v pravděpodobnostním pojetí kauzality, jež vychází z pojetí příčinnosti vytvořeného M. W. Susserem. Velké množství poznatků o příčinách a podmínkách vzniku nemocí nám již nedovoluje zobrazovat systém kauzálních vztahů prostými řetězci propojených článků. Dnešním představám o etiologii nemocí lépe odpovídají složité kauzální sítě, ve kterých jsou důležité faktory propojeny v různých směrech s mnoha dalšími činiteli. Tato propojení mohou vést k výraznému zesílení vlivu jednotlivých faktorů (synergický efekt) nebo se mohou vzájemně vyrušit (antagonistický efekt). V kauzálních sítích nacházíme faktory hlavní a vedlejší, bezprostřední a vzdálené, silnější a slabší, důležitější a méně důležité, rizikové a protektivní, vzájemně posilující nebo oslabující svůj vliv. Podle úlohy, kterou mají různé faktory při vzniku nemoci, bývají rozdělovány do čtyř základních skupin:

Predisponující faktory jsou vlastnosti nebo podmínky jedince (*dispozice*), které zvyšují jeho náchylnost ke vzniku nemoci. Patří sem například genetická predispozice, věk, pohlaví, etnická příslušnost, životní styl nebo přítomnost jiných onemocnění. Tyto faktory mohou ovlivňovat imunitní systém lidí, fyziologické procesy, funkce orgánů nebo zvyšovat citlivost na infekční agens či environmentální faktory.

Umožňující faktory jsou faktory široce chápaného životního (vč. sociálního) prostředí (*dlouhodobá situace*), jde tedy spíše o podmínky nebo situace, ve kterých se mohou nemoci rozvinout. Tyto faktory mohou ovlivnit dostupnost ochranných zdrojů, dostupnost péče, životní úroveň, životní styl a další aspekty, jež mohou buď podporovat nebo omezovat zdraví jedince. Příkladem těchto faktorů jsou chudoba, nedostatečné hygienické podmínky, hustě osídlená oblast, nedostupnost zdravotní péče, nedostatečná vakcinace mohou být umožňujícími faktory pro vznik různých nemocí i jejich šíření.

Bezprostředně působící faktory jsou přímo spojené se vznikem nemoci. Patří sem například přímý kontakt s infikovanou osobou, nedostatečné mytí rukou, špatná manipulace s potravinami, mechanický stimul způsobující poranění.

Posilující faktory jsou činitelé, kteří zvyšují výskyt nemocí. Může to být například migrace obyvatelstva, přítomnost komorbidit, nedostatečné povědomí o infekčním onemocnění nebo nedostatečné reakce zdravotnických systémů. Tyto faktory mohou snižovat schopnost společnosti reagovat na epidemii a omezovat účinnost preventivních opatření.

Spolu pak vytvářejí komplexní pletivo vztahů, kde příčina a následek jsou často spojeny prostřednictvím jednoho nebo více nepřímých činitelů. Faktory, okolnosti, podmínky figurující v této kauzální síti souhrnně označujeme jako **determinanty zdraví a nemocí**.

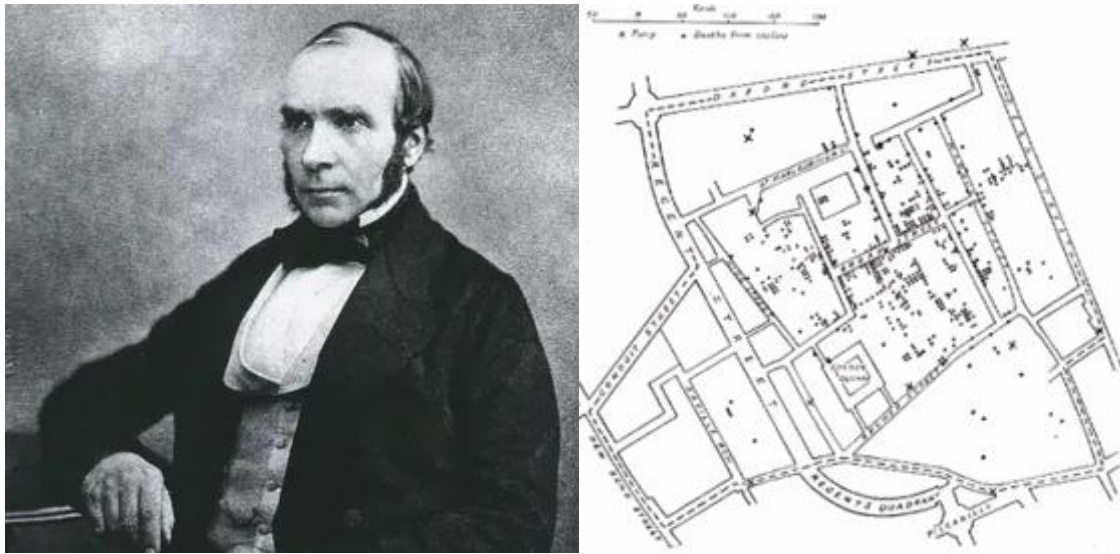
Model osoba – místo – čas

Zásadní otázky, které si klademe při studiu příčin nemoci pomocí tohoto modelu, zní: CO?, KDO?, KDY? a KDE?. Základem je tedy dobrý popis výskytu nemoci, který při propojení s dosavadními poznatky o nemoci, může přispět ke správnému odhadu etiologického faktoru i k účinným zdravotním opatřením. Klasickým příkladem použití tohoto modelu je zvládnutí cholery v Londýně v roce 1854, o nějž se zasloužil tamní lékař John Snow.

V centrálním Londýně v okolí Broad Street tehdy došlo během dvou týdnů k více než pěti stům úmrtím na cholera. John Snow, který se cholerou již dříve zabýval, měl podezření na spojitost tohoto onemocnění s konzumací kontaminované vody. Sám si zjišťoval informace o jednotlivých zemřelých a každý případ úmrtí zaznamenával do mapy, ve které byly také zakresleny pumpy, do nichž vodárenské společnosti dodávaly vodu.

John Snow zjistil, že s výjimkou 10 případů došlo ke všem úmrtím na cholera v blízkosti pumpy na Broad Street. U pěti těchto vzdálenějších případů se dozvěděl, že zemřelí odebírali vodu z Broad Street, ve třech dalších případech šlo o děti, které v okolí Broad Street chodily do školy

Obr. č. 11: Vlevo je Dr. John Snow, vpravo mapa se záznamy úmrtí na cholery v Londýně 1854.



a dva poslední případy cholery vznikly ještě před vypuknutím šetřené epidemie. Na základě svého rozboru situace kontaktoval vodárenskou společnost a po dohodě s ní byla pumpa na Broad Street uzavřena. Poté počet úmrtí na cholery v této oblasti rychle klesal, k poslednímu došlo 20 dnů po přijatém opatření. **John Snow** tak dokázal zamezit vzniku epidemie cholery bez znalosti jejího specifického biologického původce¹. Díky tomu je dnes považován **za zakladatele moderní epidemiologie**, neboť a) na základě dat, b) dokázal identifikovat zdroj problému (determinantu) a c) zavést účinné opatření.

Model osoba – znak – nemoc

Tento model umožňuje sledovat, zda existuje statistická závislost mezi výskytem sledovaného jevu a nemoci. Základem modelu je čtyřpolní tabulka (viz obr. 12), ve které zjišťujeme, jestli ve skupině osob se sledovaným znakem, se nemoc objevuje častěji než ve skupině bez něho. Samotná statistická závislost však ještě neznamena kauzální vztah a charakteristika, kterou sledujeme jako možnou příčinu může být sama výsledkem celé řady složitě propojených podmínek a okolností. Sledování celého komplexu podmínek může být často pro zkoumané nemoci důležitější než zjišťování jedné z všeobecných souvislostí vytržené příčiny.

¹ *Vibrio cholerae* bylo doktorem Robertem Kochem objeveno až roku 1883.

Obr. č. 12: Čtyřpolní tabulka je východiskem pro zjišťování vztahu mezi znakem a nemocí.

		nemoc		
		+	-	celkem
znak	přítomen	a	b	a + b
	nepřítomen	c	d	c + d
	Celkem	a + c	b + d	<u>a+b+c+d</u>

Možnosti vysvětlení pozorované asociace

Asociace a kauzalita

Kauzalita neboli *příčinná asociace* se vztahuje k situaci, kdy existuje přímý vztah mezi sledovaným faktorem a jeho následkem. Příčinná asociace je založena na důkazech získaných ve výzkumu, který se snaží identifikovat a porozumět příčinným vztahům mezi faktory a nemocemi. Naopak, **nepříčinná asociace** se týká situace, kdy existuje statistická souvislost mezi faktorem a výsledkem, ale není mezi nimi přímý příčinný vztah. Tato asociace může být založena na náhodě, zkreslení dat nebo na přítomnosti společného faktoru, který ovlivňuje oba jevy.

Samotná statistická asociace mezi expozicí a následkem neznamená, že jde o kauzální vztah. Chceme-li zhodnotit, zda pozorovaná asociace může ukazovat na kauzální vztah, je třeba nejdříve vyloučit jiná možná vysvětlení pozorované asociace. Jsou jimi: náhoda, confounding a bias. Teprve pak lze uvažovat o tom, že by zjištěná asociace mohla ukazovat na příčinný vztah.

Náhoda

Náhoda jako vysvětlení pozorované asociace souvisí s velikostí výběrového souboru. Obecně platí, že čím větší je pozorovaný výběrový soubor, tím klesá pravděpodobnost, že zjištěná asociace je pouze dílem náhody.

V analytických epidemiologických studiích a kontrolovaných pokusech srovnáváme vždy (alespoň) dvě skupiny osob. Při statistickém zpracování výsledků vytváříme tzv. **nulovou hypotézu**, která je vždy postavena tak, že předpokládá, že mezi skupinami z hlediska výskytu sledovaného jevu (nemoci, rizikového faktoru, zlepšení zdravotního stavu) není rozdíl (resp. že rozdíl není tak velký, aby nemohl být vysvětlený náhodnými vlivy). K nulové hypotéze se pak definuje alternativní (opačná) hypotéza, která předpokládá, že mezi skupinami rozdíl ve výskytu jevu existuje. K rozhodnutí mezi testovanou (nulovou) a alternativní (opačnou) hypotézou slouží ve statistice různé testy, které se obecně označují jako **testy významnosti**. Výstupem testu je přesně vypočítaná pravděpodobnost (tzv. **p-value**), že platí nulová hypotéza. Rozhodování na základě výsledku testu pak probíhá podobně jako v běžném životě. Pokud je pravděpodobnost platnosti nulové hypotézy jen velmi malá, chováme se tak, jako by nulová hypotéza neplatila a zamítneme ji. Velikost této pravděpodobnosti se označuje jako hladina významnosti a volí se v závislosti na tom, jaké důsledky by mělo nesprávné zamítnutí nulové hypotézy. V praxi se pracuje se dvěma hladinami významnosti, a to 5 % a 1 % . Tato procenta vyjadřují riziko nesprávného zamítnutí nulové hypotézy (tzv. chyba 1. druhu), musíme mít totiž na paměti, že statistické výsledky mají vždy pravděpodobnostní charakter. Pokud je pravděpodobnost náhodného výsledku menší než 5 %, hovoříme o statisticky významném výsledku (nulovou hypotézu zamítáme na 5% hladině významnosti) a pokud je nižší než 1 %, jde o výsledek vysoce statisticky významný (nulovou hypotézu zamítáme na 1% hladině významnosti).

Zamítnutí nulové hypotézy znamená, že pozorovaný rozdíl mezi skupinami je tak velký, že jen zřídka může být způsoben náhodou a můžeme předpokládat, že vedle náhodných vlivů působil na pozorované soubory nějaký faktor, který rozdíl způsobil. Pozor, nic to ale neříká o tom, co rozdíl způsobilo, proto je důležité studii uspořádat tak, aby počet možných vysvětlení zjištěného rozdílu byl co nejmenší. Na základě výsledku testu významnosti nelze automaticky říci, že rozdíl je způsoben sledovaným činitelem, neboť zde mohou působit další vlivy, jejichž působení se nepodařilo zamezit ani kontrolovat.

Pokud **nulovou hypotézu nezamítneme**, nemusí to nutně znamenat, že nulová hypotéza platí. I zde může dojít k chybě (tzv. chyba 2. druhu), kdy nezamítneme nulovou hypotézu,

přestože neplatí. Schopnost testu zamítnout nulovou hypotézu, když skutečně neplatí, souvisí se silou statistického testu, která je mj. daná také *velikostí sledovaného souboru*. Čím větší je sledovaný soubor, tím větší je pravděpodobnost zmítnutí nulové hypotézy, v případě, že opravdu neplatí.

Při hodnocení náhodnosti výsledků studií se také často používají **intervaly spolehlivosti** (též *konfidenční intervaly*). Ty nám umožňují odhadovat neznámou hodnotu parametru (např. relativního rizika) v cílové populaci na základě výpočtu ukazatele ve studovaném souboru, který byl z dané cílové populace vybrán. Každý interval spolehlivosti, má vždy dvě charakteristiky, a to je **spolehlivost a přesnost**. Čím vyšší je spolehlivost intervalu, tím větší je jeho délka, a tedy i menší přesnost odhadu. Také u intervalů spolehlivosti se pracuje nejčastěji se dvěma hodnotami spolehlivosti, a ty jsou 95 a 99 %. Devadesáti pěti procentní interval spolehlivosti, zapisuje se **95%CI (x, y)**, udává rozmezí hodnot, ve kterém se s 95% pravděpodobností vyskytuje hodnota neznámého populačního parametru. Dopočet spolehlivosti do 100 % pak udává riziko, že odhadovaný parametr leží mimo tento interval.

U zmíněného relativního rizika nás při zobecňování výsledků zajímá, zda zjištěnou asociaci mezi faktorem a nemocí (vyjádřenou hodnotou relativního rizika odlišnou od 1) ve studovaném souboru, můžeme zobecnit na cílovou populaci. Pokud konfidenční interval, kterým odhadujeme hodnotu relativního rizika v cílové populaci, neobsahuje 1 (znamenající nezávislost), pak je jen velmi malá pravděpodobnost, že by v cílovém souboru mělo relativní riziko hodnotu 1 a pozorovanou asociaci lze zobecnit.

Chyby 1. a 2. druhu nejsou ale nejvýznamnějšími překážkami při vytváření správných závěrů statistických analýz. Mnohem větší problémy představují neúplnost dat, používání jiných typů studií než kontrolovaného pokusu, nenáhodnost výběru a nedodržení dalších podmínek, za nichž má výsledek statistického testování vůbec smysl.

A ještě je tady na místě jedna poznámka ke zobecňování v epidemiologii. Vedle statistického zobecňování, o kterém byla doposud řeč, dochází také ke zobecňování teoretickému. A je důležité obě zobecňování rozlišovat.

Základem teoretického zobecnění je dobré porozumění biologickému procesu, který vede k výskytu nemoci. Například zobecnění poznatků o ionizujícím záření jako příčině rakoviny bylo

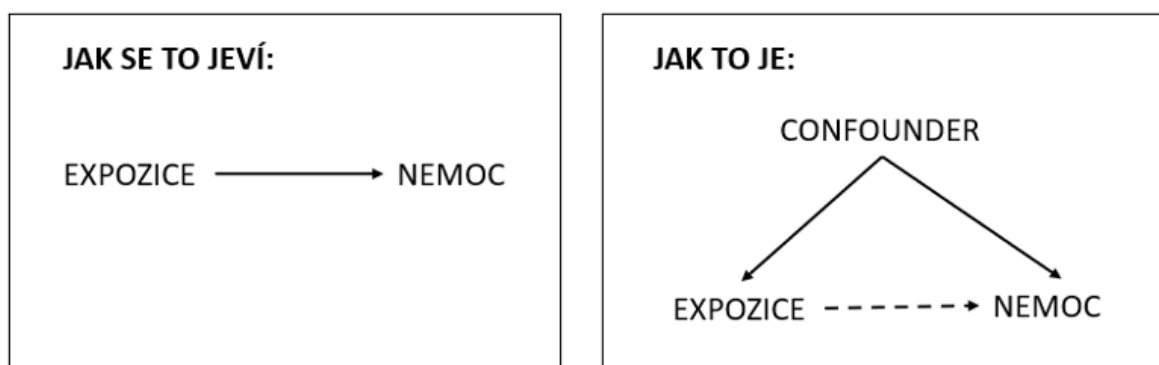
založeno právě na pochopení biologického mechanismu, ne na základě reprezentativnosti vzorku ve studii. U takového zobecnění pak již není důležitá reprezentativnost statistická, ale biologická. Epidemiologové se zaměřují na identifikaci specifických biologických mechanismů, které spojují expozici s nemocí. Tímto způsobem se snaží pochopit, jak přesně daná expozice ovlivňuje biologické procesy v těle a vede k vzniku nemoci.

Na základě takového porozumění je proto možné zobecňovat výsledky získané z jedné konkrétní studie na jiné situace. Předpokládá se, že pokud jsou biologické mechanismy podobné, pak by mohla být zjištění aplikována na jiné populace či expozice. Příkladem může být využití poznatků o patofyziologii a imunitních odpovědích při studiu infekčních nemocí.

Confounding (třetí faktor)

Confounding je označení pro jiné vysvětlení pozorované asociace, a to tzv. třetím faktorem (confounderem). Objevuje se v situaci, kdy určitý (třetí) faktor je asociován jak se sledovaným rizikovým faktorem, tak s jeho pozorovaným následkem, přičemž tento faktor je v porovnávaných skupinách nerovnoměrně zastoupen. Může se objevit bez ohledu na to, jestli je sledovaný rizikový faktor skutečně asociován s následkem či nikoli. Je-li vztah mezi sledovaným faktorem a nemocí způsobený (částečně nebo úplně) confounderem, znamená to, že tento vztah existuje, ale je vysvětlitelný (částečně nebo úplně) působením dalšího faktoru.

Obr. č. 13: Schéma působení confounderu



Confounder je faktor asociovaný s expozicí i s výskytem nemoci, který neleží na kauzální cestě mezi expozicí a nemocí.

Typickým confounderem je věk. Například můžeme mít studii, ve které budeme sledovat souvislost mezi fyzickou aktivitou a ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Zjistíme, že u lidí s nízkou pohybovou aktivitou je více případů ICHS než ve skupině s dostatečnou aktivitou. Je ale otázkou, zda tato asociace není pouze výsledkem toho, že ve skupině s nízkou pohybovou aktivitou je vyšší zastoupení starších lidí, jež mají častěji méně pohybu současně se u nich častěji vyskytuje také ICHS.

Při plánování studie je potřeba do pozorování zahrnout všechny potenciální confoundery, aby ve statistické analýze mohl být odhalen jejich případný vliv na asociaci mezi expozicí a nemocí. K odhalení vlivu confounderu lze použít vícero postupů.

- **Stratifikace** spočívá v hodnocení vztahu pro vytvořené podskupiny (strata) a v následném shrnutí výsledků. Pokud je confounderem věk, můžeme sledovat vztah v souhlasných věkových podskupinách, při hodnocení za celé skupiny lze pak počítat např. věkově **standardizované ukazatele**.
- Vliv confounderu lze eliminovat **restrikcí**. V případě, že sledovaným confounderem je věk, může být studie omezena na určitou věkovou skupinu, např. pouze na lidi ve věku 40-44 let. Toto omezení je ale třeba následně reflektovat při zobecňování zjištěných závěrů.
- Lze využít také **párování** (mačování, matching), kdy např. ve studii případů a kontrol ke každé osobě zařazené do skupiny případů vybereme do kontrolní skupiny osobu, která se s ní shoduje v důležitých charakteristikách, jež by mohly být potenciálními confoundery.
- V experimentech se při dostatečně velkém souboru provádí **randomizace**, kdy účastníci studie jsou náhodně (třeba losováním) rozděleni do skupiny experimentální a do skupiny kontrolní. To v dostatečně velkých souborech zajistí, že všechny potenciální (známé, ale i dosud neznámé) confoundery budou rovnoměrně zastoupeny v obou skupinách.
- Často se používá **multivariační analýza dat**, která umožňuje sledovat více možných confounderů současně a odlišit skutečné důsledky působení rizikového faktoru od vlivu confounderů.

Je třeba mít na paměti, že v žádné jednotlivé studii není možné sledovat celou objektivní realitu, že v nich pracujeme s neúplnými systémy, a tudíž vždy existuje určité riziko, že někde je nějaký confounder, který jsme do naší studie nezahrnuli a který by mohl částečně či úplně celou pozorovanou asociaci vysvětlit.

Bias

Bias, neboli systematická chyba, je zkreslení výsledků studie (nahodnocením nebo podhodnocením sledovaného efektu) v důsledku chyby nenáhodné povahy. Tato chyba může vzniknout v jakékoli fázi studie, od jejího plánování, přes sběr a analýzu dat až po publikaci výsledků. Pokud k tomuto zkreslení dojde, nelze se s ním vyrovnat jako u confounderu v průběhu zpracování dat. Jedinou možností je se takového zkreslení vyvarovat. V literatuře je popsáno mnoho různých typů zkreslení i postupů, jak jim předejít. Mezi úplně základní typy bias patří výběrová a informační chyba.

Výběrová chyba (*selection bias*) souvisí s tím, že většina epidemiologických studií probíhá formou výběrových šetření a dochází k ní v případě, že výběrový soubor lidí zařazených do studie není reprezentativním vzorkem populace, o které chceme činit závěry. Reprezentativní vzorek lze získat pouze nějakou formou **náhodného výběru**, který zajišťuje, že všechny jednotky cílové populace mají stejnou pravděpodobnost být vybrány do výběrového souboru.

- U průřezových studií může dojít k tomu, že lidé vybraní do studie se ve velké míře odmítají studie účastnit, a tím se dosažený vzorek odchyluje od složení cílové populace.
- V prospektivních studiích, zejména těch s delší dobou trvání, dochází k úbytku účastníků studie, což může také narušit reprezentativnost zkoumaného výběrového souboru.
- Ve studiích případů a kontrol může k výběrové chybě dojít jak při vytváření souboru případů, tak souboru kontrol. Např. když při studiu vztahu mezi kouřením a respiračními nemocemi jsou jako případy bráni lidé hospitalizovaní v určité nemocnici s respiračním onemocněním a kontrolní skupinu tvoří lidé hospitalizovaní v téže nemocnici s jinými diagnózami. Výsledkem bude podhodnocení vztahu mezi sledovanou expozicí a následkem. Důvodem je skutečnost, že mezi hospitalizovanými v kontrolní skupině bude více kuřáků než v běžné populaci, jelikož kouření je asociováno s horším zdravotním stavem a mezi hospitalizovanými jich bude pravděpodobně více než v běžné populaci.

Informační bias (*information bias*) vzniká kvůli nepřesným nebo nesprávným metodám sběru dat. Může k němu docházet na straně výzkumníka (*interviewer bias*), ale i na straně účastníků studie (*recall bias*). Příkladem interviewer bias může být špatně zvolený nebo nastavený měřicí přístroj, nepřesná definice sledované nemoci, tendence diagnostikovat nemoc častěji u lidí vystavených rizikovému faktoru, nesprávně formulované otázky nebo nabídnuté odpovědi

v dotaznících. Recall bias se může objevit ve studiích případů a kontrol, kdy nemocní si lépe vzpomínají na události v minulosti, protože se jí v souvislosti s nemocí zabývají více než lidé bez nemoci. Na druhou stranu v určitých případech mohou nemocní zatajovat vystavení rizikovému faktoru, např. v situacích kdy je dobré povědomí o škodlivých účincích určitého chování, jako je např. konzumace alkoholu v těhotenství.

Pokud k informačnímu bias dochází ve stejné míře v obou porovnávaných skupinách, hovoří se o nediferenční chybě. V tomto případě bývá obvykle obtížnější najít vztah mezi sledovaným faktorem a nemocí, příp. bývá tento vztah podhodnocený. Je-li však výskyt bias ve studované a kontrolní skupině odlišný, jde o tzv. diferenční chybu, při které, může být asociace pozorována tam, kde ve skutečnosti neexistuje a obráceně.

Pokud se určitému bias nepodařilo ve studii vyhnout, je důležité pokusit se třeba i dodatečným získáním informací odhadnout, jakým způsobem (směr a síla asociace) byla zjištění ve studii ovlivněna.

Příčinný vztah

Kauzální vztah mezi sledovaným faktorem a jeho následkem nelze vzhledem k pravděpodobnostní povaze závěrů observačních studií a riziku možných zkreslení a chyb prokázat jedinou studií. Většinou jde o dlouhou cestu, kdy na základě mnoha různých typů studií, dojde odborná veřejnost ke shodě na tom, že daný vztah je kauzální. Při úvahách o tom, zda by případně sledovaná asociace mohla být kauzální, se v epidemiologii používá mnoho pravidel a kritérií. Často jsou např. zmiňována **kritéria významného britského epidemiologa Sira Austina Bredforda Hilla**. On sám nepovažoval žádné ze svých níže uvedených kritérií za nutnou podmínku kauzality, zdůrazňoval potřebu individuálního pohledu na každý studovaný vztah. Stanovená kritéria považoval spíše za **hlediska**, ze kterých má být vztah posuzován a která mohou pomoci zjistit, jestli pro něj neexistuje jiné vysvětlení. Nesplnění jakéhokoli kritéria nevede k vyloučení kauzálního vztahu, protože neplatí vždy jednoznačně a existují z nich výjimky.

Síla asociace

Hill předpokládal, že čím je vztah mezi expozicí a následkem silnější, tím je větší pravděpodobnost, že jde o kauzální vztah. Podle něj totiž hrozí menší riziko, že silná asociace je zcela způsobena nějakým neznámým confounderem či bias. Naopak u slabších asociací je pravděpodobnost vlivu zkreslujících faktorů větší. Hill sám ovšem uznal skutečnost, že slabá asociace, nevylučuje příčinný vztah. Třeba u chronických nemocí se často objevují relativně slabé, ale statisticky významné asociace (např. mezi kouřením a ischemickou chorobou srdeční), které mohou být kauzální. Stejně tak lze najít příklady silných, ale nekauzálních asociací. Silná statistická závislost existuje třeba mezi Downovým syndromem a pořadím narozeného dítěte, ve skutečnosti je ale příčinným faktorem věk matky. S rozvojem statistických metod se větší důraz klade na statistickou významnost než na sílu (těsnost) vztahu. Ani statistická významnost ovšem sama o sobě nezaručuje smysluplné vysvětlení asociace, klinický význam ani její příčinný charakter. Každou asociaci je nutné podrobit hodnocení v širším kontextu včetně dalších níže uvedených hledisek.

Konzistence

Podle tohoto hlediska je větší pravděpodobnost, že jde o příčinný vztah, pokud odlišně uspořádané studie provedené na různých místech a u různých populací docházejí ke stejným závěrům. Ovšem je známo, že někdy se v důsledku náhodných chyb liší i výsledky velmi podobně navržených studií. Protichůdné závěry studií mohou být také zjištěny, když je vztah mezi expozicí a následkem zkoumán za podmínek, které nemusely být v dosavadních studiích sledovány (např. určitá konstelace dílčích příčinných faktorů). Konzistence výsledků se pak může projevit později, až když jsou rozpoznány všechny důležité aspekty příčinného mechanismu, s čímž se však setkáváme jen zřídka. Protichůdný výsledek může ale být způsoben třeba i tím, že u všech dříve provedených studií docházelo ke stejnému zkreslení.

Specifická a reversibilita

U tohoto hlediska se posuzuje, zda se sledovaná příčina váže ke vzniku pouze jedné nemoci. Má význam např. při prokazování specifického biologického původce infekční nemoci, ovšem zejména v případě multifaktoriálního pojetí vzniku chronických nemocí, kdy jeden faktor (např. kouření) může být příčinou více různých nemocí, nemá použití tohoto kritéria příliš velké opodstatnění. I přesto ale platí, že pokud se sledovaná příčina vyskytuje pouze u určité

nemoci, je vyšší pravděpodobnost, že půjde o kauzální vztah. Se specificitou je spojována též reversibilita, kdy se sleduje, jestli odstranění příčiny vede k poklesu rizika onemocnění, což opět zvyšuje pravděpodobnost kauzálního vztahu.

Časová následnost

Asi jediné ze zde uvedených hledisek, které musí platit vždy. Příčina musí předcházet (dostatečně dlouho) vzniku sledovaného následku.

Biologický gradient (vztah dávky a účinku)

Pokud jsou vyšší hladiny expozice asociovány s vyšším rizikem nemoci, svědčí to podle Hilla ve prospěch kauzality. Ale ani toto není podmínkou kauzálního vztahu. A nejde jen o otázku přesného stanovení expozice nebo o možný vliv confounderů, ale rovněž o to, že ne každá kauzální asociace musí nutně vykazovat gradient (tj. jednosměrnou, resp. monotónní závislost). Riziko nemusí pravidelně růst s rostoucí expozicí, k jeho zvýšení může dojít po dosažení určité prahové hodnoty (např. různé intoxikace).

Biologická plauzibilita

Pokud je znám biologický mechanismus vzniku nemoci, zvyšuje se pravděpodobnost kauzálního vztahu. Jestliže takový mechanismus neznáme, nemusí to nutně znamenat, že nejde o kauzální vztah, ale pouze to, že sledovaný vztah není zatím dostatečně prozkoumán.

Koherence

Koherence se v Hillově pojetí blíží již dvěma dříve uvedeným hlediskům – konzistenci a biologické plauzibilitě. Jde o jejich rozšíření v tom smyslu, že pokud je sledovaný faktor příčinou nemoci, nemělo by být jeho působení v rozporu s poznatky z žádných studií a ze žádného vědního oboru. Pro zkoumaný vztah by nemělo by existovat žádné jiné možné vysvětlení.

Experimentální potvrzení

Experimentální studie poskytují nejobektivnější výsledky o vlivu sledovaného faktoru na vznik nemoci ze všech typů studií. Díky randomizaci (tj. náhodnému rozdělení účastníků studie do skupiny experimentální a do skupiny kontrolní) zde dochází k vyváženému výskytu všech

známých i neznámých charakteristik a faktorů ve srovnávaných skupinách, čímž se eliminuje jejich vliv na získané výsledky. Navíc obvyklé dvojité zaslepení studie umožňuje vyhnout se určitým systematickým chybám. Velikou nevýhodou však je, že velké většině případů nelze z etických důvodů tímto způsobem prokazovat vliv sledovaného faktoru na vznik nemoci (není přípustné určovat, kdo bude a kdo nebude vystaven působení faktoru).

Použité zdroje:

- Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol.* 2015;12:14. Published 2015 Sep 30. doi:10.1186/s12982-015-0037-4
- Holčík J, Žáček A, Koupilová I. *Sociální lékařství*. 3rd ed. Masarykova univerzita; 2011.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd edition. Wolters Kluwer; 2008.
- Webb P, Bain C. *Essential Epidemiology*. Cambridge University Press; 2011.
- Rivier University. What is the epidemiologic triangle? Rivier University. <https://www.rivier.edu/academics/blog-posts/what-is-the-epidemiologic-triangle/>. Accessed September 8, 2023.