

# Kausaalipäätely havainnoivissa tutkimuksissa

Sosiaalilääketieteellinen tutkimus voi harvoin nojautua kokeellisen tutkimuksen periaatteiden tarjoamaan vahvaan selkänojaan pyrkiessään arvioimaan sosiaalisten ilmiöiden tai ihmisen sosiaalisen ympäristön vaikutusta sairastavuuteen. Havainnoiva eli epäkokeellinen tutkimus on altis monenlaisille virhelähteille ja tutkijan onkin itse systemaattisesti arvioitava aineistonsa ja tutkimusasetelmansa luotettavuus tutkittavien valikoimattomuuden ja vertailukelpoisuuden suhteen. Tilastotieteen piirissä on viime vuosina syntynyt toisiaan täydentäviä ja toisaalta käsitteellisesti selvästi toisistaan eroavia koulukuntia tilastollisen kausaalipäätelyn suhteen, joiden pääpiirteitä esitellään vertailevasti ja esimerkkien avulla.

**MERVI EEROLA**

Syy-seuraussuhteiden ymmärtäminen on empiirisen tieteellisen tutkimuksen tavoitteena impliisitesti vaikka kausaalisuudesta sellaisenaan harvoin puhutaan. Hoitotoimenpiteiden tai väestötason interventoiden taustalla on tarve vaikuttaa suotuisasti potilaan vointiin tai yhteiskunnan toiminnassa havaittuihin epäkohtiin. Kummassakin tapauksessa on kyse tavoitteesta, jonka saavuttamiseksi on ymmärrettävä ilmiöiden välisiä monimutkaisia vaikutussuhteita, joita voimme osittain arvioida empiirisin keinoin. Näiden keinojen tulee kuitenkin perustua tieteellisen päätelyn periaatteisiin.

Tieteellinen evidenssi syntyy tutkimusnäytön ja sitä vastaan kohdistetun kritiikin vuoropuheluna. Kritiikissä etsitään puutteita havaintojen tekemisessä, aukkoja päättelyketjussa ja vaihtoehtoisia tulkintoja vertailtaessa uutta evidenssiä vanhaan. Vastaväitteet aiheuttavat lisäevidenssin tarvetta kunnes evidenssiä pidetään riittävänä ja kritiikinkestävänä. Kokeelliset tutkimukset jättävät vähemmän sijaa epäilyksille, koska tutkija voi etukäteen kontrolloida tutkimusasetelmaa, ja näin vähentää virhelähteiden mahdollisuuksia. Kokeelliset tutkimukset tuottavat siis yleensä nopeammin riittävään näyttöön perustuvaa evidenssiä kuin epäkokeelliset eli havainnoivat tutkimukset.

Koska satunnaistaminen ei kuitenkaan ole mahdollista kaikissa tilanteissa, on havainnoivan tutkimuksen tarpeisiin kehitetty tilastollisia periaatteita ja menetelmiä, joiden avulla niiden tuottaman evidenssin painoarvo voidaan arvioida (Rosenbaum 2002). Pääperiaatteena on saattaa havainnoiva tutkimusasetelma vastaamaan satunnaistetun kokeen tilannetta mahdollisimman hyvin. Olennaisia käsitteitä ovat vertailukelpoisuus, edustavuus, teorian mukaiset havaittavat vastineet aineistossa ja estimoidun kausaalivaikutuksen sensitiivisyys. Tässä artikkelissa esitellään kausaalipäätelyn yleisiä periaatteita tilastotieteen näkökulmasta.

Kausaalisuus liitetään usein luonnontieteelliseen ajattelutapaan ja tavoitteeseen tunnistaa kausaalisia mekanismeja. Lääketieteessä ilmeisenä tavoitteena on ymmärtää parantavan hoidon kausaalinen mekanismi, jotta hoidon vaikuttavuutta voidaan arvioida ja ennustaa. Nämä toimintamallit ovat kuitenkin niin monimutkaisia ja pääosin myös tuntemattomia, että päätelyyn liittyy väistämättä epävarmuutta. On siten luonnollista, että tilastollisella päätelyllä on keskeinen sija empiirissä kausaalianalysissä. Toisaalta jo tavanomaisen tilastollisen päätelyn ja kausaalisen päätelyn käsitteellisten erojen selventäminen edesauttaa tutkimustulosten kriittistä arviointia. Näiden ero-

jen tarkastelu on ollut viime vuosina vilkkaan tutkimuksen kohteena tilastotieteessä.

Tilastotieteen piirissä voidaan erottaa kolme kausaalipäättelyn koulukuntaa, joiden käsitteelliset lähtökohdat ovat erilaisia, mutta johtavat samankaltaisiin kausaalisiin päätelmiin. Kontrafaktuaalinen kausaliteetti (Rubin 1974, Robins 1987) perustuu klassisen koesuunnitteluun periaatteisiin ja korostaa vertailuasetelman merkitystä, graafiset kausaalimallit (mm. Pearl 2000) perustuvat polkuanalyysin traditioon ja ennustekausaliteetti (mm. Arjas ja Eerola 1993) siihen kausaalisuuden keskeiseen periaatteeseen, että syy edeltää ajallisesti seurausta, jonka muutos vallitsevissa olosuhteissa laukaisee. Viime vuosina on havaittu, että erilaisesta lähtökohdastaan huolimatta kontrafaktuaalisen kausaliteetin käsite on yhteneväinen graafisten mallien kausaliteetikäsitteen kanssa. Toisaalta kontrafaktuaalisten ennusteiden vertaaminen faktuaalisiin ennusteisiin voidaan nähdä dynaamisena yleistykseenä kontrafaktuaaliseen perusmalliin.

Tässä artikkelissa keskitytään erityisesti kontrafaktuaalisen kausaliteetin esittelyyn ja käydään läpi tilastollisia menetelmiä ja periaatteita, joiden avulla havainnoiva tutkimusasetelma voidaan saattaa mahdollisimman hyvin kokeellista, satunnaistettua koetta vastaavaan tilanteeseen. Tämän jälkeen tarkastellaan graafisten mallien teorian hyödyllisyyttä kausaalipäättelyssä. Ennustekausaliteetin osalta rajoitutaan epidemiologiassa valtavirtana esiintyviin malleihin, joissa kontrolloidaan ajassa muuttuvien tekijöiden vaikutusta kausaaliriippuvuuden estimoinnille. Lopuksi pohditaan menetelmien merkitystä kausaalipäättelyn kannalta yleisemmin. Kirjallisuudessa esiintyvät termit on esitetty suomenkielisinä, mutta koska terminologia ei ole vakiintunutta, on suluissa myös englanninkielinen nimitys.

## I. KONTRAFAKTUAALINEN KAUSAALISUUS

Kokeellisessa tutkimuksessa on kausaalipäättelyn kannalta keskeistä se, että tutkija voi kontrolloida käsittelyn tai intervention kohdentamista tutkimusjoukkoon eli päättää miten tutkittavat sijoituvat tutkimus- ja verrokkiryhmiin. Satunnaistetussa kokeessa kohdentaminen tapahtuu tunnetun satunnaismekanismin mukaisesti. Havainnoivassa tutkimuksessa tämä keskeinen vertailukelpoisuuteen liittyvä sääteleytekijä puuttuu. Tutkija voi vain havainnoida miten tutkittavat ovat päätyneet vertailuryhmiin.

Merkitään kausaalisuhdetta mittaavaa tutkimusasetelmaa  $Z \rightarrow Y|X$ , jossa syytekijä  $Z$  (esim. interventio, lääkitys, lainmuutos, koulutusohjelma) vaikuttaa vasteeseen  $Y$ , jonka muutosta (terveydentilassa, oppimistuloksissa, äänestyskäyttäytymisessä) kausaalikentässä  $X$  tutkitaan. Kutsutaan syytekijää jatkossa 'käsittelyksi' ja oletetaan, että on mahdollista ja mielekäästä tarkastella tilannetta, jossa 'käsittely' puuttuu. Niinpä esimerkiksi sukupuolen tarkasteleminen syytekijänä edellyttäisi, että olisi mielekäästä tarkastella muuten samoja olosuhteita, mutta 'käsittelyn' puuttuminen tarkoittaisi ei-mieheyttä tai ei-naisuutta. Kausaalikentällä  $X$  tarkoitetaan kaikkia kyseiseen kausaalisuhteeseen vaikuttavia tekijöitä (ikä, sukupuoli, koulutustaso jne.). Jos tekijät ovat mitattuja, kutsutaan niitä kausaalimallissa tavanomaiseen tapaan 'kovariaateiksi' tai taustamuuttujiksi. Oletetaan jatkossa yksinkertaisuuden vuoksi, että käsittely joko toteutuu tai ei toteudu, jolloin  $Z$  saa arvoja 1 ja 0. Yleisesti se voi olla moniluokkainen tai jatkuva, kunhan ylläesitetty käsitteellinen vertailu on mahdollista.

## REGRESSIOPÄÄTTELYN JA KAUSAALIPÄÄTTELYN ERO

Tavanomaisessa regressiopäättelyssä verrataan käsittelyryhmän ( $Z = 1$ ) ja kontrolliryhmän ( $Z = 0$ ) aineistosta estimoitavaa keskimääräisten vasteiden erotusta

$$E(Y|Z = 1) - E(Y|Z = 0),$$

jossa ehdollisella odotusarvolla  $E(Y|Z = 1)$  tarkoitetaan vastemuuttujan  $Y$  havaintojen keskiarvoa painotettuna muuttujan eri arvojen todennäköisyydellä ryhmässä ( $Z = 1$ ). Päättely siis tapahtuu ryhmätasolla.

Kausaalipäättelyssä vaikutusta arvioidaan sillä tasolla, jolla kausaalisten mekanismien oletetaan toimivan. Lääketieteellisissä tutkimuksissa mekanismit toimivat yleensä yksilön eli potilaan tasolla. Kausaalipäättelyssä verrataan siis yksilön vasteiden erotusta ( $Y_i(1) - Y_i(0)$  tilanteessa, jossa käsittely vaikuttaa, tilanteeseen, jossa käsittely ei vaikuta. Keskimääräinen kausaalivaikutus koko tutkimusjoukossa on silloin erotus

$$E(Y(1)) - E(Y(0)).$$

Koska regressiomallit ovat tutkijan perusvälineitä ilmiöiden välisiä yhteyksiä tutkittaessa, on kausaalipäättelyn kannalta olennainen kysymys mil-

loin nämä kaksi ryhmätason erotusta vastaavat toisiaan. Tähän tarvitaan ns. potentiaalisten vasteiden käsitteitä. Potentiaalisia vasteita kutsutaan myös kontrafaktuaalisiksi vasteiksi, koska ne ovat havaittuun tilanteeseen nähden todellisuuden vastaisia.

Jos  $Y_i(1)$  on vaste, joka havaitaan kun yksilö  $i$  kuuluu käsittelyryhmään, on  $Y_i(0)$  potentiaalinen vaste, joka havaittaisiin jos hän olisikin kuulunut kontrolliryhmään. Vastaavasti,  $Y_i(0)$  on vaste yksilölle, joka kuuluu kontrolliryhmään ja  $Y_i(1)$  potentiaalinen vaste, joka havaittaisiin jos hän olisikin kuulunut käsittelyryhmään. Tässä tapauksessa siis  $E(Y(1))$  tarkoittaisi tutkimusjoukon yksilöiden faktuaalisten tai kontrafaktuaalisten vasteiden keskimääräistä arvoa käsittelyryhmässä ja  $E(Y(0))$  kontrolliryhmässä.

Yleensä vain toinen yksilön potentiaalisista vasteista voidaan havaita, joten yksilötason erotusta eikä myöskään keskimääräistä kausaalivaikutusta pystytä estimoimaan havainnoista ilman oletusta valikoimattomuudesta. Tutkimusasetelma on valikoitumaton (ignorable) jos käsittelyn kohdentaminen (treatment assignment) ei riipu siitä miten yksilö tulisi reagoimaan käsittelyyn. Tämä voidaan formalisoida vaatimuksella, että yksilön potentiaaliset vasteet ovat riippumattomia käsittelystä taustatekijöiden muodostamissa ositteissa, jolloin

$$P(Z|X, Y(1), Y(0)) = P(Z|X).$$

Se vastaa oletusta, että käsittelyryhmään kuuluvien potentiaalinen vaste  $E(Y(0)|X, Z = 1)$  on sama taustatekijöiden ositteissa kuin olisi heidän odotettavissa oleva havaittava vasteensa  $E(Y|X, Z = 0)$  kontrolliryhmässä. Tällöin tutkimusasetelmassa ei ole valikoitumisharhaa ja tutkittavat ovat käsittelyn kohdentamisen kannalta vaihdettavia. Satunnaistaminen takaa juuri tämän edellyttäen, että tutkittava joukko on riittävän suuri. Tutkittavat jakaantuvat vertailuryhmiin siten, että ryhmät ovat keskimäärin tasapainossa taustamuuttujien  $X$  suhteen. Tämä vastaa sekoittuneisuuden puuttumista kausaalisuhteen estimoinnin kannalta. Havainnoivissa tutkimuksissa vaihdettavuutta vastaa heikompi ominaisuus, ehdollinen vaihdettavuus kausaalikentän taustamuuttujien  $X$  suhteen, joka on juuri edellä esitetty ominaisuus. Vaihdettavuus siis pätee tässä tapauksessa taustatekijöiden luoman jaon sisällä.

## KAUSAALIPÄÄTTELYN ENNUSTUSTEHTÄVÄ

Koska kontrafaktuaalinen kausaalipäättely perustuu potentiaalisten vasteiden vertailuun, se voidaan nähdä ennustustehtävänä: Mikä olisi yksilön vasteen  $Y$  ennuste jos hän olisi kuulunut käsittelyryhmään ( $Z = 1$ ) kun todellisuudessa kuului kontrolliryhmään ( $Z = 0$ ), tai päinvastoin? Tätä ennustustehtävää voidaan lähestyä kolmella tavalla: joko (i) käyttämällä satunnaistettuja tutkimusasetelmia, jolloin kontrolliryhmä toimii kontrafaktuaalisen tilan mittarina, (ii) muodostamalla mahdollisimman hyviä korvikkeita yksilötason ei-havaituille potentiaalisille vasteille (esimerkiksi käyttämällä yksilöä itseään verrokkina, cross-over trials) tai (iii) pyrkimällä tilastollisen mallintamisen avulla tasapainottamaan tutkimusasetelmaa sekoittavien tekijöiden suhteen. Näin se mahdollisimman hyvin jäljittelee satunnaistettua asetelmaa, jossa käsittelyyn valikoitumisen todennäköisyys on yhtä suuri vertailuryhmissä. Jatkossa tarkastellaan tilastollisia menetelmiä, joilla tasapainottaminen tapahtuu.

## PUUTTUVAN TIEDON ONGELMA

Koska käsittelyn kohdentaminen on havainnoivassa tutkimuksessa tuntematonta, voidaan valikoituminen tulkita myös puuttuvan tiedon ongelmaksi. Ennen käsittelyä yksilön  $i$  vasteen ehdollinen todennäköisyys voidaan esittää painotettuna summana siitä, että käsittely hänen kohdallaan toteutuu tai ei toteudu

$$P(Y_i|X_i) = P(Y_i|X_i, Z_i = 1)P(Z_i = 1|X_i) + P(Y_i|X_i, Z_i = 0)P(Z_i = 0|X_i).$$

Satunnaistetussa kokeessa todennäköisyys  $P(Z|X)$  on tutkijan määräämänä tunnettu ja kiinteä, mutta havainnoivassa tutkimuksessa se joudutaan arvioimaan aineistosta. Lisäksi joudutaan ottamaan kantaa siihen, onko kaikilla tutkittavilla ylipäätään ollut mahdollisuus päätyä eri vertailuryhmiin (kaikilla oltava positiivinen  $P(Z|X) > 0$ ) ja ovatko yksilöiden todennäköisyydet riippumattomia toisistaan (Stable unit treatment assumption). Nämä kolme ehtoa (valikoimattomuus, positiivisuus, riippumattomuus) ovat olennaisia, jotta kausaalivaikutus ylipäätään voitaisiin estimoida havainnoivasta tutkimusasetelmasta.

On helppo keksiä esimerkkejä valikoitumisesta: jos opettaja valikoisi opetuskokeiluryhmään ne, joiden arvioisi hyötyvän kokeilusta eniten tai lääkäri hoitokokeiluun kaikkein motivoituneimmat tai hyväkuntoisimmat potilaansa, tulisi käsittelyn keskimääräinen kausaalivaikutus todennäköisesti yliarvioitua, ja vastaavasti toisen ääripään valinnassa aliarvioitua. Kun tutkija ei voi vaikuttaa valikoitumiseen, on vertailuryhmien syntymiseen lukuisia syitä. On selvää, ettei täydellistä varmuutta kaikkien vaikuttavien tekijöiden huomioimisesta voida koskaan saada, mutta tutkijan on syytä pohtia mahdollisia syitä valikoitumiselle huolellisesti, koska havainnoivissa tutkimuksissa yksittäisen syytekijän ja vaikutussuhteen määrittäminen on usein vaikeampaa kuin kokeellisessa tutkimuksessa.

### EMPIIRISEN EVIDENSSIN PUUTTUMINEN

Koska kontrafaktuaalisessa kausaalimallissa kontrafaktuaalisen tilanteen määrittely on olennaista, on aineistossa oltava evidenssiä sen arvioimiseksi. Vaikka keskeiset sekoittavat tekijät olisivatkin huomioitu, saattaa havaintoaineistosta puuttua mittauksia kaikista niiden arvoista vertailuryhmissä. Tutkimus ei tällöin sisällä empiiristä evidenssiä kontrafaktuaalisesta tilasta kaikissa tilanteissa. Kausaalitarkastelu tulee rajoittaa vain alueelle, josta havaintoja on olemassa kummassakin ryhmässä, ja tämä yleensä heikentää tulosten yleistämistä.

### HAVAINNOIVAN TUTKIMUSASETELMAN TASAPAINOTTAMINEN

Tutkimusasetelman tasapainottamiseen taustamuuttujien suhteen käytetään yleensä joko osittamista tai kaltaistamista. Osittamisessa havainnot jaetaan kausaalisuhteen kannalta merkityksellisten selitettävien tekijöiden suhteen homogeenisiin ryhmiin ja estimoidaan ryhmien havaintomäärillä painotettu keskimääräinen kausaalivaikutus. Kaltaistuksessa kullekin käsittelyryhmään kuuluvalla valitaan yksi tai useampi taustatekijöiden suhteen samankaltainen verrokkijoukko ja keskimääräinen kausaalivaikutus estimoidaan kaltaistusryhmien vaikutusten keskiarvona. Nämä keinot parantavat kausaalivaikutuksen estimointitarkkuutta, mutta eivät kovin tehokkaasti poista valikoitumisharhaa. Pyrittäessä rekonstruoimaan käsittelyryhmiin valikoitumisen mekanismi (eli todennäköisyys  $P(Z|X)$ ) on tärkeitä taustamuuttujia kuitenkin yleensä useita. Aineiston osittaminen kaikkien suhteen ei ole mahdollista ja tarvitaan mallinnusta.

Propensiteettipistemäärä (Rosenbaum ja Rubin 1983) on moniulotteisesta taustamuuttujien  $X$  joukosta muodostettu yksiulotteinen summa muuttuja. Olkoon  $P(X_s) = P(Z = 1|X_s)$  todennäköisyys kuulua käsittelyryhmään taustamuuttujien ositteessa  $s$ . Kuten satunnaistetussa kokeessa, on kaikille tutkittaville oltava mahdollista kuulua sekä käsittelyryhmään että kontrolliryhmään, joten oltava  $0 < P(X_s) < 1$ . Ositteen sisällä propensiteettipistemäärä on kaikille sama. Kuten satunnaistaminen, propensiteettipistemäärien suhteen osittaminen tai kaltaistaminen tasapainottaa vertailuryhmät kovariaattien suhteen keskimäärin vaikka yksilötasolla eroja olisikin. Estimoinnin onnistuneisuutta tulisikin aina tarkastella vertaamalla kovariaattien tasapainoa vertailuryhmissä. Piilevää harhan suhteen propensiteettipistemäärien käyttö ei tasapainota tutkimusasetelmaa yhtä tehokkaasti kuin satunnaistaminen, mutta harhan vaikutukselle voidaan tilastollisesti arvioida alaja ylärajat, johon palataan myöhemmin.

Jos vertailuryhmiä on kaksi, mallinnetaan käsittelyn todennäköisyyttä taustatiedon  $X$  valossa usein logistisella mallilla ja käytetään joko yksilön estimoitua pistemäärää  $\sum_j b_j x_{ij}$  tai estimoitua todennäköisyyttä itseään aineiston osittamisessa tai kaltaistamisessa. Mallien regressiokertoimien arvoilla ja merkitsevyydellä ei sinänsä ole merkitystä, koska tavoitteena on vain tasapainottaa taustatekijöiden jakaumat ryhmässä mahdollisimman hyvin. Itse kausaalivaikutuksen mallia ei ryhmien tasapainottamisessa tarvita millään tavoin. Aineiston osittamiseen käytetään usein propensiteettipistemäärien estimoidun jakauman kvintiilejä ja keskimääräinen kausaalivaikutus saadaan kvintiilikohtaisten vaikutusten painotetuna summana. Kaltaistettaessa pyritään luomaan pareja, joiden propensiteettipistemäärät ovat mahdollisimman lähellä toisiaan. Kausaalivaikutuksen suuruutta arvioidaan samankaltaisten parien tai kaltaistusryhmien sisällä.

Vaihtoehtoinen tapa tasapainottaa tutkimusasetelmaa perustuu survey tutkimuksen perinteeseen korjata otostutkimus väestötasoa vastaavaksi otantapainoja käyttäen (Horvitz ja Thompson 1952). Samaa periaatetta käytetään vastauskadon korjaamisessa painottamalla tutkittavia osallistumistodennäköisyyden käänteistodennäköisyydellä. Robins ym. (2000) esittivät käsittelyryhmän käänteistodennäköisyyksien (Inverse probability treatment weighting, IPTW) käyttämistä havainnoivan tutkimuksen valikoitumisharhan korjaamiseksi ja kutsuvat näin estimoituja malleja mar-

ginaalisiksi rakennemalleiksi (marginal structural models). Nämä käänneistodennäköisyydet laskeaan yksinkertaisesti estimoimalla kunkin yksilön todennäköisyys kuulua siihen ryhmään, johon todellisuudessa kuuluvatkin eli  $1/P(Z_i|X_i)$ . Erotuksena propensiteettipistemääriin estimoidaan tässä tapauksessa siis myös todennäköisyys kuulua kontrolliryhmään niiden osalta, jotka siihen kuuluvat.

Käänneistodennäköisyyksien avulla luodaan pseudopopulaatio kasvattaen niiden osuutta, joiden kovariaattien yhdistelmällä on havaintoaineistossa pieni todennäköisyys kuulua käsittelyryhmään, ja päinvastoin. Samalla tavalla puuttuvat yksilöt tulevat korvattua sellaisten yksilöiden tiedoilla, joilla on pieni estimoitu osallistumistodennäköisyys. Niinpä pseudopopulaation mukainen asetelma vastaa satunnaistettua koetta, jossa vertailuryhmissä on yhtä suuri todennäköisyys päätyä käsittelyryhmään. Ehtona IPTW:n käytölle on, että tutkimusasetelmassa on huomioitu kaikki oleelliset sekoittavat tekijät ("no unmeasured confounders"), ja että kaikista kovariaattien yhdistelmistä löytyy havaintoja sekä käsittelyryhmässä että kontrolliryhmässä (positiivisuusehto). On selvää, että mitä tarkempaa tietoa puuttuvista yksilöistä ja ylipäätään seurattavista on, sitä paremmin painottamistekniikka toimii.

## VÄLINEMUUTTUJAT

Tutkimusasetelman tasapainottamisen sijasta käytetään joskus väline- eli instrumenttimuuttujia, jotka epäsuorasti tuovat satunnaistamisen vaikutuksen tutkimusasetelmaan. Kun käsittelyyn liittyy voimakkaita henkilökohtaisia toimintatapojen tai mieltymysten muutoksia (lääkkeiden ottaminen tarkkojen ohjeiden mukaisesti, liikuntakäyttäytymisen muuttaminen, syömistottumusten muuttaminen jne.), saattaa tutkimusprotokollan noudattaminen olla ongelmallista. Lääketehteellisissä kokeissa hoitomyöntyvyydellä (compliance) saattaa olla merkittävä vaikutus kausaalisuhteen estimoinnille.

Instrumenttimuuttujien analyysia kutsutaan myös 2-vaiheiseksi regressioksi, koska se sovittaa itse asiassa kaksi regressiomallia,  $I \rightarrow Z$  ja  $Z \rightarrow Y$ .

Jotta välinemuuttujasta  $I$  olisi hyötyä, tulee sen korreloida vahvasti käsittelymuuttujan  $Z$  kanssa ja vaikuttaa vasteeseen  $Y$  ainoastaan käsittelymuuttujan kautta. Tutkittavien on oltava valikoitumattomia instrumentin suhteen, jotta satunnaistamisen vaikutus pätee. Lisäksi instru-

mentin vaikutuksen tulee olla joko kausaalivaikutusta lisäävä tai vähentävä eli monotoninen.

Tarkastellaan esimerkkiä, jossa tutkitaan liikunnan määrän vaikutusta terveydelle. Satunnaistetaan tutkittavat käsittelyryhmään, jota motivoidaan liikkumaan tietyn ohjelman mukaisesti ja vertailuryhmään, joka jatkaa entiseen tapaan. Satunnaistettu motivointi on tässä tapauksessa instrumentti todelliselle liikunnan määrälle. Jotta instrumentti (kannustaminen) olisi hyödyllinen, on pystyttävä kuvittelemaan kontrafaktuaalisia vastineita tilanteille, jossa kannustusta seuraa käyttäytymisen muutos eli liikunnan lisääntyminen. Informatiivisia eivät ole ne, jotka kannustuksesta huolimatta liikkuisivat («maratoonarit») tai ne, jotka eivät kannustuksesta huolimatta liikkuisi («sohvaperunat»). Heidän kohdallaan kannustaminen ei aiheuta satunnaisuutta vastemuuttajaan 'liikunnan määrän lisääntyminen'. Informatiivisia tapauksia ovat siis ne, jotka eivät ilman kannustusta olisi lisänneet liikuntaa («herännäisliikkujat»). Yksinkertaisten oletetaan, että kannustuksen vaikutus on monotoninen (kannustus lisää liikunnan harrastamista). Sovelletaan pois-sulkukriteeriä: vaikutusta estimoitaessa tarkastellaan vain yksilöitä, joihin kannustuksella voitaisiin vaikuttaa.

Liikunnan keskimääräinen kausaalivaikutus terveydelle lasketaan terveystavasteiden erotusten keskiarvona "herännäisliikkujien" ryhmässä, jossa kannustuksella on merkitystä, sillä muissa ryhmissä erotukset ovat nolli. Tämä ns. Intent-to-treat (ITT) vaikutus perustuu satunnaistamisen luomaan jakoon riippumatta siitä, miten yksilöt todellisuudessa toimivat. Koska kausaalivaikutuksen estimointi tapahtuu kuitenkin vain niiden joukossa, joiden kohdalla kontrafaktuaalinen tilanne on ylipäätään kuviteltavissa, kutsutaan tulosta lokaaliksi keskimääräiseksi kausaalivaikutukseksi. Joissakin tapauksissa se väestötasolla kuvastaa paremmin interventioiden vaikutusta, koska huomioi ihmisten todellisen käyttäytymisen. Vaikutuksen ja vaikuttavuuden ero onkin olennainen kysymys tutkimuksissa, joissa hoitomyöntyvyys on tärkeää. Vaikutus (efficacy) mittaa käsittelyn vaikutusta ihanneolosuhteissa kun tutkimuksen protokolla toteutuu suunnitellusti. Vaikuttavuus (effectiveness) puolestaan mittaa intervention vaikutusta todellisessa ympäristössä.

## VÄLIIN TULEVAT TEKIJÄT

Vaikka satunnaistaminen olisi mahdollista, takaa se asetelman tasapainon ainoastaan satunnaista-

mista edeltävien tekijöiden suhteen. On tunnettua, että ehdollistaminen satunnaistamisen jälkeen toteutuneilla tapahtumilla saattaa sekoittaa kausaalivaikutuksen estimointia. Erityisesti jos käsittelytekijä  $Z$  vaikuttaa myös tällaisen väliin tulevan tekijän (intermediate factor) arvoon, tuottaa sen suhteen ehdollistaminen harhaa kausaalivaikutuksen arviointiin. Havainnoivassa tutkimuksessa tämä harha vielä moninkertaistuu, koska jo itse käsittelymuuttujan vaikutusta estimoitaessa joudutaan tekemään oletuksia valikoitumisesta.

Yksinkertaisimmillaan kyse on kuvan 1 kaltaisesta tilanteesta, jossa tekijän  $Z$  vaikutus välittyy (osittain) väliin tulevan tekijän  $X$  kautta. Itse asiassa tällainen tilanne on hyvin yleinen. Käsittelimme aikaisemmin instrumenttimuuttujia, joiden vaikutus välittyy syytekijän kautta vasteeseen. Niin ikään hoitomyöntyvyys satunnaistamisen jälkeen, tutkimuksesta poisjäänti, sensuroituminen tai muu ei-protokollan mukainen käyttäytyminen voidaan esittää vastaavana graafina. Frangakis ja Rubin (2002) kutsuvat väliin tulevan tekijän luomaa potentiaalista jakoa aineistoon pääosituksiksi (principal stratification). Asetelmaa, jossa käsittely  $Z$  on riippumaton potentiaalisista vasteista ehdolla pääositus ja taustatekijät he kutsuvat latentisti valikoitumattomaksi. Asetelma vastaa siis instrumenttimuuttujien analyysiä, jossa käsittelyryhmään valikoituminen luo aineistoon pääosituksen instrumentin satunnaistamisen jälkeen.

Yhteenvetona voi todeta, että havainnoivan tutkimusasetelman tasapainottaminen tarkoittaa sen tarkastelua puuttuvan tiedon kehikossa («broken experiment», Rubin 2007), jossa takautuvasti pyritään rekonstruoimaan käsittelyryhmiin valikoitumisen tuntematon mekanismi. Tutkimusasetelma voidaan tasapainottaa mitattujen taustatekijöiden suhteen propensiteettipistemäärien avulla tai tarvittaessa käyttää välinemuuttujia satunnaisuuden tuomiseksi asetelmaan. On syytä muistaa, että propensiteettipistemäärät ovat vain tekninen väline, jolla parannetaan havainnoivan tutkimusasetelman mahdollisuutta kausaalipäätelyyn. Propensiteettipistemäärien merkitys kausaalianalyysissä perustuu järkevästi muotoiltuun kausaalikenttään eivätkä ne korjaa huonosti suunniteltua tutkimusasetelmaa. IPTW-menetelmässä käänteistodennäköisyydet estimoidaan niin ikään aineistosta oletuksien, joita ei varsinaisesti voida havainnoista todentaa, mutta

teknisesti menetelmän avulla voidaan tasapainottaa tutkimusasetelma. Havainnoivissa tutkimuksissa taustatekijöiden  $X$  informaatio vertailuryhmiin kuulumiselle ei välttämättä kuitenkaan ole samanlaista. Eerola ym. (2005) tarkastelivat kyselytutkimuksen osallistumistodennäköisyyden mallintamista ja käyttöä painoina ja totesivat mallien sensitiivisyyden ja spesifisyyden olevan ryhmissä hyvin erilaisia. Instrumenttimuuttujien hyödyllisyys taas riippuu siitä kuinka vahva yhteys niillä on käsittelyyn; mikäli se on heikko, voi niihin perustuva analyysi olla harhainen kausaalipäätelyn kannalta.

Kaikkia edellä mainittuja tasapainottamisen tapoja voidaan käyttää tavanomaisten ohjelmistojen osana: SAS, SPSS ja STATA (psmatch, pscore, nnmatch), R (MatchIt) sisältävät propensiteettipistemääriin perustuvia kaltaistus- ja osittamisohjelmia sekä IPTW-estimointiohjelmia. Myös instrumenttimuuttujien analyysia varten löytyy tavanomaisista paketeista ohjelmia.

#### HAVAINNOIVAN TUTKIMUKSEN SENSITIIVISYYSANALYYSI

Propensiteettipistemäärillä osittaminen tai kaltaistaminen vähentää mitattujen kovariaattien epätasapainon vaikutusta estimoinnissa, mutta ei piilevän harhan vaikutusta. Voidaanko piilevän harhan vaikutusta ylipäätään poistaa tutkimusasetelmasta? Osoittautuu, että voimme kyllä tilastotieteen keinoin vastata kysymykseen: Kuinka suuri tulisi piilevän tekijän  $U$  vaikutuksen ainakin olla, jotta se selittäisi (pois) aineistosta estimoidun kausaalivaikutuksen? Voimme siis arvioida ylä- ja alarajoja estimoidun kausaalivaikutuksen sensitiivisyydelle. Tämä tapahtuu jälleen kohdentamistodennäköisyyden mallin avulla. Tarkastellaan kahden sellaisen yksilön ristitulosuhdetta (odds ratio) käsittelyn kannalta, joilla on täsmälleen samat havaittujen kovariaattien  $X$  arvot. Jos mallissa niiden lisäksi olisi piilevä tekijä  $U$  niin voimme asettaa ristitulosuhteelle ala- ja ylärajat, jotka kertovat havainnoista lasketun kausaalivaikutuksen herkkyyttä piilevälle tekijälle. Tämä perustuu ajatukselle, että ongelmansa hyvin tunteva tutkija olisi todennäköisesti tietoinen piilevästä tekijästä, jonka vaikutus on hyvin merkittävä. Mikäli estimoitu kausaalivaikutus on herkkä myös vähemmän merkittävien tekijöiden suhteen, voidaan estimoitua vaikutusta pitää sensitiivisenä piilevälle harhalle.

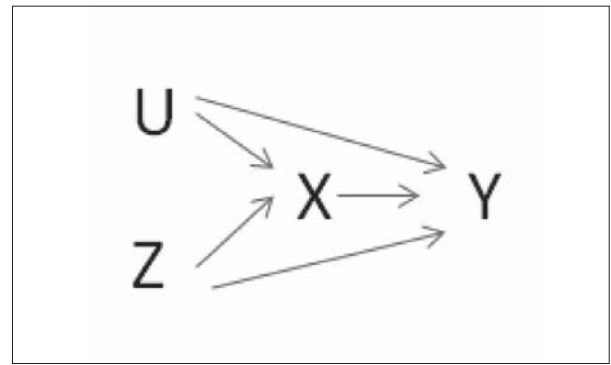
## 2. GRAAFISET KAUSAALIMALLIT

Kontrafaktuaalinen malli pelkistää kausaaliongelman käsittely- ja kontrolliryhmän vertaamiseen. Käytännössä kausaalikenttä voi olla moniulotteinen ja ilmiöiden rooli kausaalikentässä vaikeasti hahmotettavissa. Polkuanalyysissa (Wright, 1921) ilmiöiden välinen monimutkaisten yhteyksien verkko esitetään graafina, joka koostuu solmuista ja niiden välisistä linkeistä eli yhteyksistä. Graafit ovat pohjana monille sosiaali- ja käyttäytymistieteissä sekä taloustieteissä yleisesti käytettyille malleille kuten rakenneyhtälömalleille. Solmut voivat olla ilmiöitä kuvaavia havaittuja tai latentteja muuttujia. Graafi tiivistää tutkijan käsityksen kausaaliongelman rakenteesta ja ilmiöiden välisistä yhteyksistä. Puuttuva linkki tarkoittaa tulkintaa puuttuvasta yhteydestä ilmiöiden välillä. Kausaalissa graafissa linkit ovat suunnattuja eikä niihin liity palautuvuutta (directed acyclic graphs).

Epidemiologisissa tutkimuksissa on usein keskeistä sekoittavien tekijöiden hallinta ehdollistamisen avulla. Graafisten mallien teorian avulla voidaan etukäteen arvioida mitä tietoa ylipäätään tulisi kerätä tietyn kausaalisuhteen estimoimiseksi, koska kausaalisen graafin tulisi sisältää kausaalisuhteen kannalta olennaisten muuttujaparien yhteiset syytekijät. Assosiaatiota nimittäin syntyy aineistossa jos ilmiöiden  $Z$  ja  $Y$  välillä on todellista kausaalista yhteyttä, mutta myös silloin kun tekijöillä on jokin yhteinen syytekijä  $U$ , jota ei ole mitattu. Niin ikään ehdollistettaessa kahden tekijän yhteisen vastemuuttujan suhteen, luodaan aineistoon keinotekoisesti riippuvuutta, jota koko aineistossa ei välttämättä ole. Tällainen 'törmästekijä' (collider) on kahden tekijän jälkeläinen. Kuvassa 1 (Greenland ja Brumback 2002)  $X$  on tekijöiden  $Z$  ja  $U$  jälkeläinen, ja ehdollistamalla analyysi sen suhteen luotaisiin itse asiassa assosiaatio niiden välille ainakin jossakin tekijän  $X$  ositteessa. Tämä sekoittaisi kausaalivaikutuksen  $Z \rightarrow Y$  estimointia. Graafit ovatkin osoittautuneet hyödyllisiksi näennäisten riippuvuuksien paljastamisessa.

Ajatellaan esimerkkinä ikääntyneiden itsenäiseen selviytymiseen vaikuttavien tekijöiden välisiä riippuvuuksia. Oletetaan, että mittauksia on mm. tutkittavien kognitiivisesta suoriutumisesta, liikuntakyvystä ja asumismuodosta (koti, senioritalo, tehostettu palveluasuminen). Jos analyysi ehdollistettaisiin asumismuodon suhteen, olisivat kognitiivinen suoriutuminen ja liikuntakyky to-

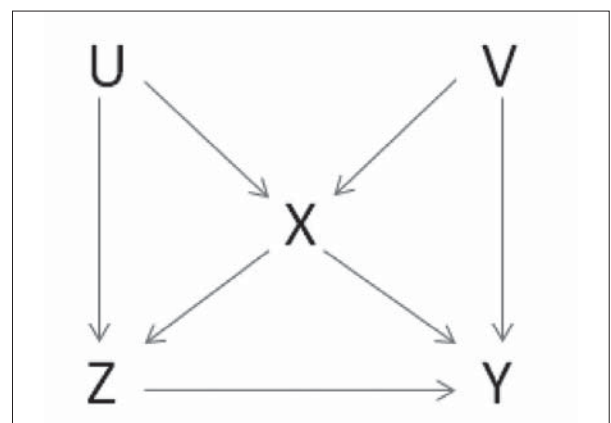
Kuva 1



dennäköisesti vahvasti korreloituneita ainakin asumismuodon ositteessa 'tehostettu palveluasuminen', koska 'pääsyyvaatimuksena' on usein henkilön pitkälle edennyt muistisairaus, joka ennen pitkää vie myös liikuntakyvyn. Koko tutkimusjoukossa nämä tekijät eivät välttämättä olisi vahvasti korreloituneita.

Kausaalisten mekanismien kannalta olennaista on tunnistaa suorat ja epäsuorat kausaaliset polut syyn ja seurauksen välillä. Pyrittäessä estimoimaan syytekijän suoraa vaikutusta, on tärkeätä sulkea pois mahdolliset epäsuorat vaikutuskanavat. Graafisten mallien teorian avulla voidaan paikallistaa ne kausaalikentän tekijät, joiden suhteen mallissa tulisi ehdollistaa sekoittumisen poistamiseksi ja toisaalta ne, joiden suhteen ei tulisi ehdollistaa, jotta uusia epäsuoria polkuja ei avattaisi. Ns. takaovipolut (backdoor paths, Pearl 2000) suljetaan ehdollistamalla polun muiden kuin törmästekijöiden (colliders) tai niiden jälkeläisten suhteen. Niiden suhteen ehdollistaminen avaa suljetun polun eli luo assosiaation 'vanhempien' välille. Kuvassa 2 riittävän joukon takaovipolkujen sulkemiseksi muodostavat solmut  $\{X, U\}$  tai  $\{X, V\}$ . Pelkästään tekijän  $X$  suhteen ehdollistaminen ei riitä, koska se on tekijöiden  $U$  ja  $V$  jälkeläinen (collider) ja näin avaisi takaoven esimerkiksi polulle  $(Z - U - V - Y)$ .

Kuva 2



Graafiset mallit pakottavat siis tutkijan arvioimaan huolellisesti eri tekijöiden roolia kausaalikentässä kausaalivaikutuksen estimoinnin kannalta. Käsitteellisestä hyödyllisyydestään huolimatta graafien avulla pystytään käsittelemään vain kvalitatiivista informaatiota kausaalista ongelmasta. Kausaalivaikutuksen suuruutta voidaan arvioida tilastollisten mallien avulla. Tarkastellaan seuraavassa yksinkertaisen rakenneyhtälömallin yhteyttä graafisten mallien oletuksiin.

Perinteiset rakenneyhtälömallit ovat lineaarisia yhtälöryhmiä, joiden taustalla oleva multinormaali-jakaumaoletus tarjoaa tulkinnallisia yhteyksiä graafisiin malleihin. Kuvaa 1 vastaava rakenneyhtälömalli on kahden lineaarisen yhtälön joukko

$$\begin{aligned} X &= b_{ux}U + b_{zx}Z + \epsilon \\ Y &= b_{uy}U + b_{xy}X + b_{zy}Z + \delta \end{aligned}$$

jonka regressiokertoimet kuvaavat vaikutusten voimakkuutta ja  $\epsilon$  ja  $\delta$  ovat ei-mitattuja virhetermejä, jotka oletetaan riippumattomiksi toisistaan. Lineaaristen mallien tapauksessa ilmiöiden ehdollisen riippumattomuuden käsite vastaa osittaiskorrelaatiokerroin nolla-arvoa. Koska mallin osittaisregressiokerroin voidaan ilmaista osittaiskorrelaation ja hajontatermien avulla seuraavasti

$$b_{yz|u} = r_{yz|u} \frac{s_y}{s_z}$$

on myös osittaisregressiokerroin nolla tässä tapauksessa. Se ei ole rakenneyhtälömallissa identifioituva jos mallin yhtälöiden virhetermit ovat korreloituneita eli niitä kuvaavien ilmiöiden suhteita ei ole kausaalivaikutuksen kannalta tyhjentävästi kuvattu mallin yhtälöiden avulla. Rakenneyhtälömallit ovat ekvivalentteja kuvauksia kausaalista ongelmasta jos niiden kovarianssirakenne on sama. Graafisten mallien kannalta ne ovat ekvivalentteja jos rakenneyhtälömallissa on sama ehdollisten osittaiskorrelaatioiden nolla-joukko kuin graafin v-rakenne eli vanhempien ja jälkeläisten joukko (Pearl 2000). Graafisten mallien teoriaa voidaan siis käyttää rakenneyhtälömallin suorien ja epäsuorien vaikutusten identifioituvuuden arviointiin ja riittävän ehdollistavan muuttujajoukon löytämiseen.

Suorien ja epäsuorien vaikutusten estimointi on tavanomaisissa regressio- ja rakenneyhtälömallissa taustalla oleva lineaarisuusoletuksen takia suoraviivaista.

Lääketieteessä yleiset tapahtumaa (sairastumista) kuvaavat seurantatutkimuksen mallit ovat

kuitenkin epälineaarisia. Rakenneyhtälömallit voivat yleisesti olla mielivaltaisia funktioita kausaalisen graafin termeistä, mutta suorien ja epäsuorien vaikutusten erottaminen ei siinä tapauksessa ole yhtä suoraviivaista.

### 3. AJAN MERKITYS JA ENNUSTEKAUSALITEETTI

Minimaalinen kausaalisuuden oletus on, että syyn täytyy edeltää seurausta, jotta niiden välillä voi olla aiheuttamisrelaatio. Ennustekausaliteetin näkökulmasta ei ylipäätään ole mielekäästä puhua keskimääräisestä kausaalivaikutuksesta, koska kausaaliset tapahtumat toteutuvat muuttuvissa olosuhteissa. Näin ollen myös kausaalivaikutuksen suuruus riippuu siitä milloin ja missä olosuhteissa sitä tarkastellaan. On todennäköistä, että vaativan sydänleikkauksen läpikäyneen potilaan riski kuolla lyhyellä aikavälillä on korkea, jolloin leikkauksen kausaalivaikutus voisi olla negatiivinen. Pitkällä aikavälillä onnistunut operaatio kuitenkin vaikuttaa positiivisesti potilaan ennusteseen. Sama operaatio voi siis eri olosuhteissa ja potilaan tautiprosessin eri vaiheissa tuottaa erilaisen vaikutuksen. Ennustekausaliteetin mielessä kausaalinen vaikutus on muutos vasteen ennusteessa vallitsevien olosuhteiden muutoksen seurauksena (esim. Eerola 1994). Esimerkkitapauksessa se olisi siis muutos potilaan elinajan ennusteessa leikkaushetkellä ja operaatio muutos potilaan vallitsevissa olosuhteissa. Ennusteen muutos on luonnollisesti myös ajasta ja tarkasteluperspektiivistä riippuva. Tätä ennusteen muutosta voidaan verrata kontrafaktuaaliseen ennusteseen, jossa muutosta olosuhteissa ei kyseisellä hetkellä tapahdu.

Lääketieteellisissä sovelluksissa käsittelytekijä saattaa olla kompleksinen sarja toimenpiteitä, jotka itsessään vaikuttavat paitsi potilaan terveydentilaan myös olosuhteisiin, joissa kausaalivaikutusta arvioidaan. Kontrafaktuaalisen kausaalimallin puitteissa on luotu joukko menetelmiä, jotka huomioivat toisaalta ajassa muuttuvaa valikoitumista hoidon suhteen ja toisaalta käsittelytekijän itsensä aiheuttamaa kausaalivaikutuksen sekoittumista ajassa. Kutsutaan seuraavassa hoitotoimenpiteiden sarjaa hoitostrategiaksi käsittelyn sijasta. Tällainen tilanne on tyypillinen esimerkiksi HIV-potilaiden hoidossa, joka edellyttää potilaalta kurinalaista sitoutumista hoitostategiaan. Hoitoon sitoutumisen (compliance) merkitys on hoidon todellisen kausaalivaikutuksen kannalta tällöin erittäin merkittävä. Tämä onkin ollut syynä siihen, että erityisesti epidemiologian

piirissä syntyneet kehitelmät ovat muodostuneet kausaalipäättelyn valtavirraksi aikariippuvien tekijöiden kontrolloinnissa. Sinänsä ne perustuvat täysin yleisiin todennäköisyyslaskennan periaatteisiin, joita ovat esittäneet esimerkiksi Arjas ja Eerola (1993), Eerola (1994), Arjas ja Parner (2004).

Robins (1987) kutsuu g(eneral) –laskennaksi (g-computation algorithm) käsittelyvaikutuksen päivittämistä seurantavälillä  $[0, T]$  potilaan tilanteen ja olosuhteiden mukaisesti. Klassinen esimerkki tällaisesta analyysistä on HIV-potilaiden AIDS:in ilmaantumista edeltävän ajan ( $Y$ ) ennustaminen kun hoitostrategiana ( $Z$ ) on tietynlainen AR (antiretroviral) terapia ja taudin etenemisen kuvaajana CD4 solujen määrän kehitys ( $X$ ), johon terapia myös vaikuttaa.

Algoritmi laskee marginaalisen eli koko tutkimusjoukon vasteen  $E(Y(z))$  vertailuryhmissä noudatettaessa kiinnitettyä hoitostrategiaa  $z$ . Koska sekä hoitotoimenpiteet että olosuhteet voivat muuttua ajassa, tarvitaan kausaalivaikutuksen estimointia varten niiden ehdollinen todennäköisyys kummankin aikaisemman historian suhteen. Merkitään hoitotoimenpiteiden ja kovariaattien historiaa  $H_{t-1}(X, Z)$  hetkellä  $t - 1$ . Kullakin tarkasteluhetkellä taustatekijä voi sekoittaa tulevien hoitotoimenpiteiden vaikutusta, toisaalta se voi myös toimia välittäjänä (mediator) aikaisempien hoitotoimenpiteiden vaikutuksille. Tällaisten ajassa muuttuvien tekijöiden vaikutuksen arviointi edellyttää tutkijalta kausaalisen ongelman syvällistä pohdintaa, koska mittaamatta jääneet tekijät, jotka vaikuttavat sekä tekijään että vastemuuttujaan, voivat nekin sekoittaa hoidon kausaalivaikutusta. Todellisen vaikutuksen estimoimiseksi tarvitaan jätteen oletusta siitä, ettei tällaisia piileviä tekijöitä asetelmaan liity ('no unmeasured confounders').

Kiinnitetyn hoitostrategian  $Z = z$  mukainen marginaalinen vaste voidaan estimoida vaiheittain käyttäen kaavaa

$$E(Y(z)) = \sum_x E(Y|H_T(X, z)) \prod_t P(X_t|H_{t-1}(X, z)).$$

G-laskennan kulkua voidaan kuvata seuraavasti: kiinnitetään hoitostrategia, jolloin sen todennäköisyys on 1 kaikilla  $t = 0, \dots, T$ , ja näin ollen häviää kaavasta. Estimoidaan aineistosta taustamuuttujien  $X$  ehdolliset todennäköisyydet kullakin tarkasteluhetkellä kiinnitetyn hoitostrategian  $z$  ja niiden oman historian suhteen. Koko polun todennäköisyys saadaan laskemalla tulo yli seu-

rantavälin  $[0, T]$ . Marginaalinen eli koko tutkimusjoukon kausaalivaikutus saadaan summamalla yli kaikkien mahdollisten yksilöllisten kovariaattihistorioiden  $x$ .

Edellä esitetyt todennäköisyyslausekkeet ovat täysin yleisiä ja todellisten vaikutusten estimointi edellyttää, että teemme oletuksia vasteen ja kovariaattien tilastollisista malleista. Vastemalli voi yo. kaavassa esimerkiksi olla muotoa

$$E(Y|H_T(z)) = \gamma_0 + \gamma_1 \sum_t^T z_t$$

jossa  $z_t$  kuvaa testattavan hoitostrategian arvoa tarkasteluhetkellä  $t = 0, \dots, T$  ja parametri  $\gamma_1$  sen kumuloituvaa vaikutusta. Tällöin kausaalinen nollahypoteesi olisi  $\gamma_1 = 0$  eli hoitostrategialla ei ole vaikutusta tutkimusjoukossa.

Marginaalinen rakennemalli voidaan estimoida aineistosta olettaen, ettei hoitostrategian valinta tietyllä hetkellä riipu taustatekijöiden tai potilaan vasteen tulevista arvoista ehdolla aikaisempi historia. Dynaamisissa kausaalimalleissa joudumme siis jokaisella tarkasteluhetkellä  $t$  arvioimaan taustatekijöiden vaikutusta valikoitumiselle. Sama oletus voidaan ilmaista graafisten mallien terminologiaa käyttäen: jokainen takaovipolku (backdoor path) käsittelyn  $Z_t$  ja kovariaatin  $X_{t+1}$  välillä on suljettu aikaisempien käsittelytekijöiden ja kovariaattien ( $Z_{t-1}, X_t$ ) avulla. Tämä oletus vastaa poikkileikkausmalleissa tehtyä oletusta "no unmeasured confounders" eli malli sisältää kaiken ehdollistamisen kannalta olennaisen informaation. Se vastaa myös aikaisemmin tekemäämme valikoimattomuusoletusta (ignorability), että käsittelyryhmiin jako on riippumaton yksilön potentiaalisista vasteista ehdolla tunnetut taustatekijät.

IPTW-estimointimenetelmä yleistyy ajassa muuttuvien hoitotoimenpiteiden ja kovariaattien tapauksessa seuraavasti: painot määritellään ehdollisina hoitotoimenpiteiden todennäköisyyksinä ehdolla niiden ja kovariaattien aikaisempi historia. Yleensä käytetään ns. stabiloituja painokertoimia, koska suorat painot (käänteistodennäköisyydet) vaihtelevat liikaa. Yksilökohtaiset stabiloidut painot ovat muotoa

$$SW_i = \frac{\prod_t^T P(Z_t|H_{t-1}(Z))}{\prod_t^T P(Z_t|H_t(X), H_{t-1}(Z))}$$

jossa  $H_{t-1}(Z)$  on jälleen hoitotoimenpiteiden ja  $H_{t-1}(Z, X)$  sekä hoitotoimenpiteiden että kovari-

aattien historia hetkeen  $t - 1$  saakka. Kahden vertailuryhmän tapauksessa voidaan jälleen käyttää logistisia regressiomalleja todennäköisyyksien estimointiin. Mallien selittäjinä ovat hoitotoimien ja taustatekijöiden aikaisemmat arvot. Painottaminen takaa, että pseudopopulaatiossa taustatekijöiden jakauma on tasapainossa vertailuryhmissä kullakin tarkasteluhetkellä.

Testattavan hoitostrategian määrittely riippuu ongelmasta. Yleisimmin verrataan hypoteettisia ääritapauksia eli keskimääräistä vastetta niiden joukossa, jotka pysyvät koko ajan käsittelyryhmässä niiden keskimääräiseen vasteeseen, jotka pysyvät koko ajan kontrolliryhmässä. Voidaan myös testata erilaisia ehdollisia hoitostrategioita, kuten tietyn kriittisen arvon hetkellä  $t$  ylittäneiden joukkoa sen alittaneisiin jne.

#### 4. KAUSAALISET MEKANISMIT

Edellä kuvatut menetelmät perustuvat kausaalisen vertailun periaatteeseen: asiantilan tulisi olla toisin jos kausaalinen tekijä vaikuttaa verrattuna siihen ettei se vaikuta. Kausaalisen nollahypoteesin mukaan eroa ei tulisi olla. Kun sekä käsittely että olosuhteet voivat muuttua ajassa, on nollahypoteesin testaaminen käytännössä varsin monimutkaista. Vaikka ennustekausaliteetissa tavoitteet ovat yleensä moninaisempia kuin poikkileikkaustilanteen kontrafaktuaalisissa mallissa, myös se perustuu kahden historian suhteen ehdollisen ennusteen vertailuun, joissa kaikki muu on yhteistä, mutta toisessa kausaalinen tapahtuma toteutuu tietyllä hetkellä ja toisessa ei.

Kuten edellä on käynyt ilmi, joudutaan epäkokeellisissa tutkimuksissa tekemään oletuksia, joita ei aineistosta yleensä pystytä todentamaan. Niiden eksplisiittinen kirjaaminen pakottaa tutkijan kuitenkin pohtimaan kausaalikentän määrittelyä huolellisesti. Kausaalipäätelyyn kehitetyt

tilastolliset menetelmät tarjoavat välineitä ja selkeästi määriteltyjä periaatteita vertailukelpoisuuden varmistamiseksi. Keskustelu eri koulukuntien välillä jatkuu edelleen ja kirjallisuudesta on löydettävissä laajennuksia menetelmiin, joista lähde-luettelossa on mainittu vain alkuperäiset lähteet. Sosiaalitieteellisen näkökulman erityisesti kontrafaktuaalisiin kausaalimalleihin tarjoaa Morgan ja Winship (2007).

Luonnollinen jatkokysymys kausaaliriippuvuuden ymmärtämiseksi on miten ja miksi vaikutus tapahtuu jos sellaista aineistossa havaitaan. Perusmuodossaan kontrafaktuaaliset mallit eivät vastaa näihin kysymyksiin, koska tavoitteena on vain estimoida keskimääräinen koko tutkimusjoukkotason kausaalivaikutus. Teknisesti tämä tarkoittaa, että marginalisoidaan pois yksilöiden välisiä eroja kuvaava informaatio. Juuri se saattaisi kuitenkin olla olennaista kausaalisten prosessien ymmärtämiseksi. Mitä syvemmälle kausaalisten prosessien ymmärtämisessä pyritään, sitä monimutkaisempia ja monitasoisempia vaikutussuhteet ovat. Kunkin tarkastelutason alta paljastuu vielä tarkempi ja yksityiskohtaisempi vaikutussuhteiden verkko. Voidaankin sanoa, että edellä kuvatut yleiset metodologiset periaatteet antavat puitteet kausaalianalyysille, mutta kausaalisten prosessien ymmärtäminen antaa varsinaisen sisällön.

Artikkelin lähtökohtana ollutta kausaalista tutkimusasetelmaa tutkijan määrittelemässä kausaalikentässä voidaan modernein termein tulkita kuin hypertekstiä, joka sellaisenaan sisältää vain kausaalisen ongelman pääpiirteet. Kutakin aktiivista linkkiä tutkimalla tutkija saa syvällisemmän käsityksen ongelmasta. Kausaalisen suhteen kerroksellisuus paljastuu vasta sen osien eli vaikutusmekanismien ymmärtämisen kautta.

Research in social medicine can seldom rely on the strong principles of randomized experiments when trying to assess the causal effects of social phenomena or individuals' social environment on their health. Observational studies are vulnerable to different kinds of biases, and it is the responsibility of the investigator to evaluate the possibili-

ty of selection bias and the comparability of the study subjects. In statistics, three different approaches to causal inference exist which are conceptually different but complement each other. In this article, the main principles of the approaches are discussed and compared with examples.

## KIRJALLISUUS

- Arjas E, Eerola M. On predictive causality in longitudinal studies. *J Statist Plann Inference* 1993;34:361–386.
- Arjas E, Parner, J. Causal reasoning for longitudinal data. *Scand. J Statist*, 2004;31:171–204.
- Eerola M. Probabilistic Causality in Longitudinal Studies. *Lecture Notes in Statistics* 92. Springer-Verlag, Berlin 1994.
- Eerola M, Huurre T, Aro H. The problem of attrition in a Finnish longitudinal survey on depression. *Eur J Epidemiol* 2005;20:113–120.
- Frangakis CB, Rubin DB. Principal strata in causal inference. *Biometrics* 2002;58:21–29.
- Greenland S, Brumback B. An overview of relations among causal modelling methods. *Int J Epidemiology*, 2002;31:1030–1037.
- Horvitz DG, Thompson DJ. A generalization of sampling without replacement from a finite universe. *J Am Stat Assoc* 1952;47:663–685.
- Morgan, S, Winship, C. *Counterfactuals and Causal Inference: Methods and Principles for Social Research*. Cambridge University Press, 2007.
- Pearl J. *Causality*. Cambridge University Press, 2000.
- Robins JM. A new approach to causal inference in mortality studies with sustained exposure periods: application to control of the healthy worker survivor effect (erratum appear in *Math Modelling* 1987;14:917–921). *Math Modelling* 1987;7:1393–1512.
- Robins, J, Hernan, MA Brumback, B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*, 2000;11:550–560.
- Rosenbaum PR. *Observational studies*. Second ed. New York: Springer, 2002.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41–55.
- Rubin DB. Estimating causal effect of treatments in randomized and nonrandomized studies. *J Educational Psychol* 1974;66:688–701.
- Rubin DB. The design *versus* the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat. Medicine* 2007;26:20–36.
- Wright, S. Correlation and causation. *J. Agricultural Research*, 1921;20:557–5.

## MERVI EEROLA

*professori*

*Turun yliopisto*

*Matematiikan ja tilastotieteen laitos*