

# Berksons fallgrop: Aortaarterioskleros och stroke som exempel

Motstridiga fynd stödjer hypotesen att kalkinlagring är kopplad till låg risk



**JAN VAN DER LINDEN**, professor, thoraxkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Karolinska institutet, Stockholm  
Jan.vanderlinden@cfss.ki.se  
**WILLEM VAN DER LINDEN**,

professor, willem\_linden@hotmail.com  
**ADAM TAUBE**, professor, institutionen för informationsvetenskap, Uppsala universitet  
adam.taube@dis.uu.se

En del berömda vetenskapsmän har turen att få ge sitt namn åt speciella teorem som de har plockat fram. År 1946 publicerade den välkände biostatistikern vid Mayoklinikerna, Joseph Berkson, en artikel [1] som gjorde att han sedan fick ge namn, inte åt ett teorem, men väl åt ett speciellt statistiskt fenomen, Berksons fallgrop (Berkson's fallacy eller Berksonian type bias). Han hade lyckats identifiera en viktig felkälla vid tolkning av observationella (det vill säga icke experimentella) data från patientgrupper. Felkällan hade ställt till med mycken oreda i studier av samband mellan olika sjukdomar.

Berkson var, liksom den moderna statistikens stora portalfigur, sir Ronald Fisher, en inbiten rökare och som sådan, precis som Fisher, angelägen att finna en annan orsak till lungcancer än rökning. Berksons försök att kullkasta sambandet mellan lungcancer och rökning måtte ha givit tobaksindustrin segervittring – »har han lyckats sticka hål på ett samband, går det väl också med ett annat« –, och det fanns onekligen en viss likhet med sambandet mellan sjukdomar. Men det var en likhet som kunnat tjäna som illustration till Wordsworths ord: »Like – but oh how different!« Det slutade med att de två auktoriteterna fick se sig besegrade medan tobaksindustrin fick anledning att begrunda den ständigt aktuella Bibeltexten: »Lita aldrig på mäktiga män ...« (Psaltaren 146, vers 3).

Allt detta förringar naturligtvis på intet sätt värdet av Berksons pionjärbete. Han har visat varför och hur man vid studier av patienter, intagna på ett sjukhus, kan komma till felaktiga slutsatser om samband mellan sjukdomar. Senare har Mainland [2] tillämpat Berksons resonemang på obduktionsserier, och det är kanske där den så kallade Berksons fallgrop blivit mest uppmärksammas. Vi skall uppehålla oss ett tag vid denna form av bias (snedvridning), då den är väsentlig för vår fortsatta framställning.

## Mainlands tillämpning av Berksons fallgrop

Den av Berkson beskrivna felkällan kan förklaras även utan algebra eller räknexempel, och dess effekt är lätt att förstå i Mainlands tillämpning. Anta att vi genom att studera de avlidna vill jämföra två grupper vad beträffar förekomsten av en sjukdom, som medför en viss mortalitet och som, utan att vi vet detta, förekommer lika frekvent i båda grupperna. För vår jämförelse använder vi en konsekutiv obduktionsserie, som ger säkra diagnoser. Nu kan vi naturligtvis inte utan vidare anta att de två grupperna har samma mortalitet, det vill säga samma chans att bli inkluderade i vår undersökning. En skillnad i mortalitet kan sällan uteslutas, och om det finns en skillnad kan det

ta få ödesdigra följder för vår undersökning. Om den ena gruppens mortalitet är mycket hög gör det inte mycket till eller från att studiesjukdomens mortalitet drabbar också den gruppen. I denna grupp dör ju de flesta patienter ändå, oavsett om de har studiesjukdomen eller ej.

Om den andra gruppens mortalitet är låg spelar effekten av studiesjukdomens dödlighet en mycket större roll. Här överlever ju nästan alla patienter, förutsatt att de inte har studiesjukdomen. Studiesjukdomen svarar här således för en mycket större andel av gruppens mortalitet. Vi finner då att i obduktionsserien förekommer studiesjukdomen oftare i gruppen med den lägre mortaliteten och konstaterar en association trots att det i verkligheten inte finns något samband alls i den ursprungliga riskpopulationen.

Detta förhållande åskådliggörs i Figur 1. Två patientgrupper med olika dödsrisker (80 procent och 20 procent) drabbas i lika stor utsträckning av en studiesjukdom (S) med 50 procent mortalitet. Man bör betänka att en patient med två potentiellt dödliga sjukdomar dör endast en gång. I den första studiegruppen avlider 80 procent oavsett om de har studiesjukdomen eller ej. I den andra avlider 20 procent av individerna oavsett om de har studiesjukdomen eller ej. Bland dem som har studiesjukdomen avlider hälften – oavsett om de tillhör grupp I eller II. Exemplet visar att när gruppens dödlighet blir lägre spelar studiesjukdomens dödlighet en större roll för den kombinerade mortaliteten.

Regeln blir: Om man i en obduktionsserie jämför de avlidna från två grupper med olika dödsrisk vad beträffar förekomsten av en sjukdom som också den medför en viss mortalitet, så finner man en större andel fall av studiesjukdomen i gruppen med den lägsta mortaliteten.

Samma sak gäller för jämförelser bland intagna patienter på ett sjukhus. Rollerna, som i en obduktionsstudie tillfaller dödsriskerna, övertas då av de jämförda patientgruppernas chanser att bli intagna på sjukhuset. Ett exempel på detta har

## SAMMANFATTAT

**Felkällan Berksons fallgrop** har främst använts för att förkasta vissa obduktionsfynd som selektionsfenomen, utgående ifrån uppenbara mortalitetsskillnader. Vid omvänd tillämpning utgår man ifrån vissa obduktionsfynds selektiva karaktär och använder Berksons fallgrop för att postulera skillnader i mortalitet. **Relationen mellan aortaarterioskleros och stroke** kan tjäna som exempel. Såväl kalkin-

lagringarnas skenbara stroke-reducerande effekt bland patienter, som det härmed kontrasterande sambandet mellan kalk och stroke i en obduktionsserie, kan enkelt förklaras. Man behöver endast anta att risken förknippad med arterioskleros varierar och beakta de selektionsmekanismer som variationen utlöser. Vid interindividuell riskvariation innebär kalkinlagring låg risk.

Grupp I			Grupp II																				
Ej S	S	Riskpopulation 2x1 000 personer	Ej S	S																			
600 personer	400 personer		600 personer	400 personer																			
480	160	40	120	40	40																		
Dödsrisiker 80 procent i I 20 procent i II 50 procent i S																							
480	360	Obduktionsserie 1 200 avlidna	120		240																		
<table border="0"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>Grupp I</b></td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>Grupp II</b></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ej S</td> <td style="text-align: center;">480</td> <td style="text-align: center;">120</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">S</td> <td style="text-align: center;">360</td> <td style="text-align: center;">240</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>						<b>Grupp I</b>		<b>Grupp II</b>				Ej S	480	120				S	360	240			
<b>Grupp I</b>		<b>Grupp II</b>																					
Ej S	480	120																					
S	360	240																					

**Figur 1.** Två patientgrupper med mortalitet 80 procent respektive 20 procent drabbas i lika stor utsträckning av en studiesjukdom S med 50 procent mortalitet. I studiegrupp I avlider 80 procent av individerna oavsett om de har studiesjukdomen eller ej, och i grupp II avlider 20 procent oavsett om de har studiesjukdomen eller ej. Bland dem som har studiesjukdomen avlider hälften, oavsett om de tillhör grupp I eller II. Av 400 sjuka i grupp I dör  $0,8 \times 400 = 320$ ; av de överlevande 80 personerna dör  $0,5 \times 80 = 40$ . Totalt 360 döda. Av 400 sjuka i grupp II dör  $0,2 \times 400 = 80$ ; av de överlevande 320 personerna dör  $0,5 \times 320 = 160$ . Totalt 240 döda. Alternativt kan man räkna så här: Av 400 sjuka i grupp I dör  $0,5 \times 400 = 200$ ; av de överlevande 200 personerna dör  $0,8 \times 200 = 160$ . Totalt 360 döda. Av 400 sjuka i grupp II dör  $0,5 \times 400 = 200$ ; av de överlevande 200 personerna dör  $0,2 \times 200 = 40$ . Totalt 240 döda.

beskrivits i denna tidskrift för nästan ett halvt århundrade sedan [3].

### Selektionsfenomen – faror och möjligheter

Bland offren för Berksons fallgrop finns synnerligen framstående vetenskapsmän som Raymond Pearl [4] vid Harvard (men då verksam vid Johns Hopkins [5]) och Folke Henschen vid Karolinska sjukhuset [6]. Ingen behöver således skämmas om han hamnat i denna grop, för så fint sällskap som där möter man bara om man blir inbjuden till Nobelpristesterna. De två nyssnämnda ryktbara forskarna hade analyserat obduktionsserier och funnit att tuberkulos (Pearl) [5] respektive arterioskleros (Henschen) [6] förkom mindre ofta bland cancerfall än bland icke-cancerfall. Detta föranledde dem att misstänka en antagonism mellan cancer och sjukdomen som de studerade.

En jämförelse cancer–icke cancer innebär emellertid en jämförelse mellan två grupper med mycket olika mortalitet, och enligt vår ovannämnda regel finner vi då i icke-cancergruppen, det vill säga gruppen med den lägsta dödligheten, oftare arterioskleros, tuberkulos, eller vilken annan icke med cancer samvarierande sjukdom som man än råkat välja.

Läxan är tydlig. Vid tolkning av observationella studier i patientgrupper är det klokt att hålla ett öga på möjligheten av selektion och Berksons fallgrop. Patientgrupper är selekterade grupper, och det är en självklarhet att fynd i dylika grupper ibland bör tillskrivas selektionen. Givetvis skall man inte gå så långt att man under hänvisning till farorna av selektion förkastar alla resultat från observationella studier i patientgrupper som tvivelaktiga. Vi skulle då avstänga oss från en mycket viktig källa till klinisk kunskap.

Innan vi accepterar fynd i patientgrupper bör vi emellertid

undersöka huruvida det är möjligt att tyda dem, utgående ifrån selektionens eventuella effekt. Om detta är möjligt kan det leda till alternativa förklaringshypoteser.

### Omvänd tillämpning av Berksons fallgrop

Användningen av Berksons fallgrop har hittills varit begränsad. Man utgick från uppenbara skillnader i mortalitet (till exempel cancer–icke cancer), och använde sig av denna fallgrop för att förkasta vissa obduktionsfynd som selektionsfenomen. Här nedan demonstreras att det omvända också är möjligt.

Man kan utgå ifrån att vissa obduktionsfynd är selektionsfenomen och använda sig av Berksons fallgrop för att postulera skillnader i mortalitet. Ett exempel såväl på Berksons fallgrop som på denna form av tolkning gäller en association som under senare år har väckt stort intresse, nämligen relationen mellan arterioskleros i aorta ascendens och stroke.

Trots allt detta stora intresse har man märkligt nog underlåtit att fundera över riskerna av selektion och Berksons fallgrop. Dessa risker är långt ifrån fiktiva, särskilt inte vid jämförelser mellan undergrupper.

### Sambandet mellan arterioskleros i aorta och stroke

Hos strokepatienter fann man ofta arterioskleros i aorta ascendens [7], och man fastställde också att patienter med denna form av arterioskleros ofta fick stroke [8, 9]. Sambandet ifråga är baserat på fynd i två slags patientgrupper, strokepatienter som överlevt en stroke, och patienter med hjärtbesvär som, till exempel efter att ha överlevt en infarkt, bedömdes lämpliga för kranskärlskirurgi. Bägge patientgrupperna hade selekterats fram först genom sjukdomen och sedan genom döden. Det är här således inte fråga om patientserier utan om överlevandenserier. De som dog innan de hann komma till behandling kunde inte inkluderas i undersökningen.

Den kliniska betydelsen av denna association är självklar. Den upplyser läkarna om vad de kan förvänta sig hos dubbelt selekterade patienter på ungefär samma sätt. Ifall man däremot försöker att tyda eventuella fynd i etiologiska termer bör den utpräglat selektiva karaktären av grupperna i vilka fynden har gjorts hållas i minnet. Med andra ord bör man vara säker på att man inte har att göra med selektionsfenomen. Vid somliga aspekter av associationen är detta långtifrån säkert, och mest misstänkt i detta avseende är rollen av kalk i kärilväggen [10].

### Motstridiga fynd rörande rollen av kalk

Studier av kalkens roll har givit skenbart motstridiga resultat. Franska forskare följde strokepatienter under längre tid och fann att patienter med kalkinlagringar mindre ofta hade recidiv av stroke än patienter utan [11]. Kalkinlagring tycktes således reducera risken för stroke. I en obduktionsserie fann tyska patologer däremot en association mellan förkalkning och stroke [12]. Det rör sig här om omsorgsfullt utförda studier publicerade i ansedda tidskrifter. Trots detta ledde studierna till rakt motsatta resultat. Båda studierna förkastade nollhypotesen, men medan den ena studien fann en negativ korrelation mellan kalkinlagringar och stroke fann den andra en positiv korrelation. Genom att multiplicera de bägge P-värdena kan man få en idé om sannolikheten för att något så ovanligt inträffar av en ren slump när nollhypotesen är sann. Räkneövningens resultat ger vid handen att vi inte bör acceptera fynden såsom de presenteras. Låt oss

**»Man kan utgå ifrån att vissa obduktionsfynd är selektionsfenomen och använda sig av Berksons fallgrop för att postulera skillnader i mortalitet.«**

därför se vad vi kan få fram om vi betraktar fynden utgående från effekten av selektion och Berksons fallgrop. Vi bör då fråga oss om en arteriosklerospatients risk för kalkinlagring möjligen kan samvariera med hans risk för död och hans risk för stroke [10].

## Selektion kan sannolikt förklara fynden

Ett karakteristiskt särdrag av den mänskliga förmågan att försvara sig mot etiologiska hot, av vilken art de än må vara, är dess påfallande tendens till interindividuell variation. Av oklara skäl dör somliga av de drabbade medan andra knappast blir sjuka. Därför torde det vara tillåtet att anta att riskerna förknippade med ateroskleros i aorta också varierar. Om så är fallet finns det lågrisk- och högriskfall. Definitionsmässigt lever lågriskpatienter längre med sin sjukdom, och eftersom kalkinlagring kräver tid, har de större chans till förkalkning. Får de ändå en stroke har de som lågriskpatienter mindre risk för recidiv. Detta förklarar de franska fynden.

Tidigare har vi sett att om man i en obduktionsserie jämför förekomsten av en studiesjukdom i två grupper med olika risk för att dö, så finner man studiesjukdomen oftare i gruppen med den lägre mortaliteten. Det uppstår då ett falskt samband mel-

lan studiesjukdomen och gruppen med lägre mortalitet. I sin obduktionsserie fann tyskarna ett samband mellan deras studiesjukdom (stroke) och kalkinlagring. Då dessa fynd kontrasterar skarpt med fynd bland överlevande misstänker vi att de bör betraktas som selektionsfenomen. Om de tillskrivs Berksons fallgrop innebär fynden enligt vår regel för obduktionsserier att patienter med kalkinlagring har en lägre mortalitet. Dessa fynd bekräftar således vår tidigare hypotes att kalkinlagring innebär låg risk.

Av ovanstående framgår att de bägge undersökningarnas resultat inte motsäger varandra alls. De stämmer överens om man utgår ifrån att riskerna förknippade med arterioskleros varierar och man tar hänsyn till de selektionsmekanismer som utlöses av denna interindividuell variation. Hypotesen att kalkinlagring hos en arteriosklerospatient tyder på låg risk visade sig kunna förklara såväl kalkinlagringens skenbara strokereducerande effekt i en patientgrupp som dess skenbara samband med stroke i en obduktionsserie [10].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics Bulletin*. 1946;2:46-53.
- Mainland D. The risk of fallacious conclusions from autopsy data on the incidence of diseases with applications to heart disease. *Am Heart J*. 1953;45:644-54.
- van der Linden W, Taube A. Arterioskleros och cancer i obduktionsmaterial. *Svenska Läkartidningen*. 1959;56:3536-9.
- Goldman IL. Raymond Pearl Smoking and longevity. *Genetics*. 2002;162:997-1001.
- Pearl R. Cancer and tuberculosis. *Am J Hygiene*. 1929;9:97-159.
- Henschen F. Arteriosklerosens korrelation till ålder, kön, nutritions-tillstånd, hjärtsvikt, diabetes, gallsten, tuberkulos och maligna svulster. *Sv läkartidn*. 1959; 56: 1674-86.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1992;326:221-5.
- Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, Memmesheimer C, Tepe C, Stierle U, et al. Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke*. 1997;28:36-9.
- van der Linden J, Hadjinikolaou L, Bergman P, Lindblom D. Postoperative stroke in cardiac surgery is related to the location and extent of atherosclerotic disease in the ascending aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:131-5.
- van der Linden J, van der Linden W. Role of calcium in the aortic atherosclerosis/stroke relation. *Am J Cardiol*. 2005;96:1753-4.
- Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P. Aortic plaque morphology and vascular events. A follow-up study in patients with ischemic stroke. *Circulation*. 1997;96:3838-41.
- Khatibzadeh M, Mitusch R, Stierle U, Gromoll B, Sheikhzadeh A. Aortic atherosclerotic plaques as a source of systemic embolism. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:664-9.

kvarts liggande annons