



Matematisk statistik
Stockholms universitet

Skattning av behandlingseffekter
justerade för “post treatment
confounding”

Arvid Sjölander

Examensarbete 2004:12

Postadress:

Matematisk statistik
Matematiska institutionen
Stockholms universitet
106 91 Stockholm
Sverige

Internet:

<http://www.math.su.se/matstat>



Skattning av behandlingseffekter justerade för “post treatment confounding”

Arvid Sjölander*

juni 2004

Sammanfattning

Ett vanligt problem inom epidemiologi och klinisk forskning är att skatta effekten av en behandling eller exponering i närvaro av en eller flera störningsvariabler. Om störningsvariablerna är av karaktären “post-treatment” kan inte problemet hanteras med gängse metoder, som t ex stratifiering. Den här rapporten jämför tre sätt att hantera problemet. Alla tre baserar sig på den modell som kallas “Rubins kausala modell”. En grundläggande komponent i modellen är definitionen av så kallade “**principiella strata**” som utgörs av individer som betar sig lika oavsett om de behandlas eller ej. Denna komponent visar sig vara av stort intresse för den aktuella problemställningen. Det första tillvägagångssättet har föreslagits av Rubin och Frangakis och går ut på att identifiera principiell stratatillhörighet med hjälp av kovariater av typen pre-treatment. Det andra har föreslagits av Palmgren och går ut på att relatera den direkta effekten av behandlingen till den direkta effekten av störningsvariabeln. Ingendera är identifierbar, men med en god uppfattning om storleken på den senare erhålls en skattning av den tidigare, som är av primärt intresse. Ett MATLAB-program bifogas som skattar parametrarna i Palmgrens modell. Det tredje tillvägagångssättet har föreslagits av Joffe och Colditz och går ut på att relatera den direkta effekten av behandlingen, som ej är identifierbar, till den totala behandlingseffekten som kan identifieras. Det visas att Joffes tillvägagångssätt är baserat på antaganden som inte är korrekta. I ett appendix jämförs Rubins kausala modell med den modell som baseras på så kallade strukturekvationer.

*Postadress: Matematisk statistik, Stockholms universitet, 106 91, Sverige.
E-post: arvid_sjoland@hotmail.com Handledare: Juni Palmgren.

Abstract

A common problem in epidemiology and clinical research is to estimate the effect of a treatment or exposure when it is confounded by one or several variables. If the confounders are post treatment the problem can not be handled with ordinary methods, like for example stratification. This report compares three approaches to estimation of treatment effects confounded by post treatment variables. All three approaches are based on the framework usually named Rubin's causal model. One key quantity in this framework is the principal strata which can loosely be defined as a group of individuals whose behaviour is invariant under treatment compared to if they are not treated. It is shown that this quantity is of great interest for the actual problem. The first approach is proposed by Rubin and Frangakis and is about identification of principal strata by pre-treatment covariates. The second is proposed by Palmgren and is about relating the direct treatment effect to the direct effect of the confounder. Neither is identifiable but with an idea of the size of the latter, one can get an idea of the size of the former which is of primary interest. A MATLAB program is enclosed which estimates the parameters in Palmgren's model. The third approach is proposed by Joffe and Colditz and is about relating the direct effect of the treatment, which is not identifiable, to the total effect of the treatment which can be identified. It is shown that Joffe's approach is based on assumptions which are not valid. In one of the appendices Rubin's causal model is compared to the framework of Structural Equations.

Innehåll

Sammanfattning	1
Abstract	2
1. Inledning.....	5
2. Frangakis och Rubin.....	6
2.1 Kausal effekt och nettoeffekt	6
2.2 Principiell stratifiering och principiell effekt	7
3. Från ordnade mängder till fördelningar.....	8
4. Skattningar av potentiella utfall	9
5. SUTVA.....	10
6. Kan nettoeffekten vara en kausal effekt?	10
7. Palmgren.....	11
7.1 Modellval	11
7.2 Omparametrisering och antaganden.....	12
8. Jämförelse mellan Palmgren och Frangakis-Rubin.....	15
9. Empirisk analys	16
10. Specialfallet konstant baseline	20
11. Diskussion om antagandena i Palmgrens modell.....	22
12. Joffe och Colditz	23
12.1 Definitioner	23
12.2 F/β	24
12.3 $F - \beta$	26
Appendix 1	28
Appendix 2 – Strukturekvationer	30
A.2.1. Definitioner	30
A.2.2 Kausala diagram	31
A.2.3. Strukturekvationer och potentiella utfall.....	32
Appendix 3 – Naturlig direkt och indirekt effekt.....	35
Appendix 4 – Ett MATLAB-program för skattning av parametrarna i Palmgrens modell	36
Tack till	42
Referenser.....	42

1. Inledning

Ett vanligt problem inom epidemiologi och klinisk forskning är att skatta effekten av en behandling eller exponering i närvaro av en eller flera störningsvariabler (eng: confounder). En störningsvariabel är en variabel som är associerad med behandlingen och som skulle kunna ha inverkan på den effekt som är av primärt intresse. Då värdet på störningsvariabeln är känt vid behandlingstillfället (så kallad "pre-treatment") finns det flera accepterade sätt att korrigera för dess inverkan. Ålder och kön uppträder ofta som störningsvariabler och som exempel på metodik kan nämnas stratifiering. Då störningsvariabeln däremot antar sitt värde först efter genomförd behandling ("post-treatment") är lösningen på problemet inte lika enkel. Flera förslag till lösning på detta problem har framförts. Denna rapport jämför tre av förslagen framförda av Frangakis och Rubin (2002), Joffe och Colditz (1998) och Palmgren (2003). Jämförelsen syftar till att påvisa vilka likheter och olikheter i antaganden, modellval, etc som föreslås. Palmgrens modell diskuteras mer i detalj vad gäller skattning av modellens parametrar. Nedan skissas en situation som genomgående kommer att tjäna som konkretiserande exempel i rapporten.

En kohort bestående av ett antal slumpvis utvalda kvinnor deltar i ett experiment i syfte att undersöka sambandet mellan östrogenbehandling och bröstcancer. Experimentet går till så att varje kvinna får östrogenbehandling med en viss sannolikhet, och kvinnorna behandlas oberoende av varandra. Ett sätt att undersöka orsakssambandet mellan behandling och cancer vore att med jämna mellanrum låta alla kvinnor genomgå mammografi och jämföra proportionerna cancerdrabbade bland de behandlade och de obehandlade. Nu görs inte detta, utan varje kvinna får själv välja när och hur ofta hon genomgår mammografi. Med detta förfarande kommer inte alla fall av bröstcancer att upptäckas inom tidsramen för undersökningen, eftersom en del kvinnor går sällan, om ens alls, till sin läkare. Det behöver inte vara ett problem om man kan anta att kvinnor under östrogenbehandling mammograferar med samma frekvens som kvinnor utan östrogenbehandling. Då är "mörkertalet" i genomsnitt lika stort i de två behandlingsgrupperna. Det går dock inte att utesluta att kvinnorna i de två subkohorterna genomgår mammografi i olika hög grad. Många kvinnor genomgår mammografi lite oftare "för säkerhets skull" då de blivit behandlade, vilket leder till en lägre andel av oupptäckta cancerfall i subkohorten av behandlade kvinnor än i subkohorten av ej behandlade. Detta får till följd att östrogenbehandlingen "ser ut" att orsaka cancer – även om den skulle vara ofarlig. Det sätt på vilket kvinnorna i de två subkohorterna genomgår mammografi – när, hur ofta, etc – är alltså en störningsvariabel som antar sitt värde först efter genomförd behandling, och som bör korrigeras för.

Följande definitioner och beteckningar introduceras: Beteckna hela gruppen av försökspersoner med O . Låt Z_i vara östrogenbehandlingen för individ i (östrogen eller inte östrogen) och S_i värdet på störningsvariabeln för individ i . Z_i antas genomgående vara kontrollerbar¹ och dikotom, dvs varje individ i i undersökningen har "påtvingsats" ett värde 0 (ingen behandling) eller 1 (behandling). S_i kan vara antingen påtvingsad eller självvald. I exemplet ovan får varje kvinna själv välja när och hur ofta hon ska genomgå mammografi, S_i är i exemplet således självvald. Även S_i kommer att antas vara dikotom, dvs 0 (ej mammografi) eller 1 (mammografi). Låt Y_i vara utfallet för individ i . Y_i antas genomgående dikotom, dvs 0 (ej diagnosticerad cancer) eller 1 (diagnosticerad cancer). Låt Z , S , Y vara

¹ För en diskussion om skattning av orsakssamband då behandlingsnivå är självvald, dvs i en så kallad "observational study", hänvisas till Rosenbaum (1984) och avsnittet "Simpson's Paradox: An Anatomy" i kapitel 6 av Pearl (2000).

östrogenbehandling, störningsvariabel och utfall för en individ slumpmässigt dragen ur en större grupp. Om inte annat uttryckligen anges antas individen vara slumpmässigt dragen från O, dvs från hela gruppen av försökspersoner. Ovanstående beteckningar används genomgående, även i de fall där artikelförfattarna ursprungligen använt andra beteckningar.

För att skilja de situationer då S_i antas påtvingad från de då S_i antas självvald används funktionerna $see(.)$ och $do(.)$. $see(S)$ betecknar att S är självvald medan $do(S)$ betecknar att S är påtvingad.

För att kunna diskutera kausala begrepp krävs en modell för kausalitet. Två modellramar som är vanliga i litteraturen är den så kallade **Rubins kausala modell** och den modell som bygger på **strukturekvationer**. Här används genomgående Rubins kausala modell. En genomgång av denna ges avsnitt 2. I avsnitt 2 redogörs också för Frangakis och Rubins metod att lösa problemet med post-treatment confounding. I avsnitt 3-6 diskuteras viktiga aspekter av Rubins kausala modell mer ingående. Avsnitt 7-11 redogör för Palmgrens metod och avsnitt 12 för Joffes och Colditz metod. Appendix 1 är relaterat till parameterskattningar i Palmgrens modell. I appendix 2 ges en kortare översikt över strukturekvationer. Appendix 3 diskuterar en utvidgning av det effektbegrepp som definieras i avsnitt 2. I appendix 4 ges ett MATLAB-program som skattar parametrarna i Palmgrens modell.

2. Frangakis och Rubin

Frangakis och Rubin ([2002], nedan kallade FR) definierar begreppen ”potentiellt utfall”, ”kausal effekt” och ”nettoeffekt”. För att komma till rätta med störningsvariabler av typen post-treatment föreslår FR ”principiell stratifiering”. Flera av begreppen som behandlas i avsnitten nedan är teoretiska konstruktioner som i praktiken inte går att observera. Det diskuteras i avsnitt 4.

2.1 Kausal effekt och nettoeffekt

FR använder sig av begreppet ”potentiellt utfall” (eng: potential outcome) som är den grundläggande enheten i Rubins kausala modell. I ett experiment där varje individ genomgår en av flera möjliga behandlingar, och där varje individ reagerar med ett av flera möjliga utfall, representerar individens potentiella utfall av en viss behandling det utfall individen skulle uppvisa **om** hon gick igenom just denna behandling. Låt $Y_{i,z}$ vara det potentiella utfallet Y_i under behandling $Z_i = z$. Eftersom $Y_{i,z}$ antas vara deterministisk (om än okänd) karakteriseras varje individ av endera av följande fyra utfallskombinationer:

Z_i	$Y_{i,z}$			
0	0	0	1	1
1	0	1	0	1

Låt Q beteckna en godtycklig och påtvingad behandling, och $Y_{i,q}$ individ i :s potentiella utfall under $Q = q$. FR definierar ”kausal effekt” av en behandling Q som ett (godtyckligt) mått på skillnaden mellan de ordnade mängderna av potentiella utfall inom populationen O, dvs ett mått på skillnaden mellan

$$\{Y_{i,Q=1} : i \in O\} \text{ och } \{Y_{i,Q=0} : i \in O\} \quad (1)$$

Den kausala effekten av östrogenbehandlingen är alltså ett mått på skillnaden mellan:

$$\{Y_{i,Z=1} : i \in O\} \text{ och } \{Y_{i,Z=0} : i \in O\} \quad (2)$$

och definieras som **den totala effekten av Z**. I det inledande exemplet konstaterades att det kan finnas störningsvariabler av karaktären "post-treatment" som gör att den totala effekten av Z inte är ett intressant mått.

Låt $Y_{i,z,do(s)}$ vara det potentiella utfallet Y_i under $Z_i = z$ och påtvingat $S_i = s$. Ett sätt att justera för en "post-treatment" störningsvariabel är att helt enkelt "tvinga på" ett och samma värde för S på alla individer i undersökningen, dvs att mäta skillnaden mellan

$$\{Y_{i,Z=0,do(s)} : i \in O\} \text{ och } \{Y_{i,Z=1,do(s)} : i \in O\} \quad (3)$$

Skillnaden mellan (2) och (3) är att den senare även låter störningsvariabeln vara en del av själva behandlingen. Jämförelsen (3) är mao den kausala effekten av Z vid nivå S = s. Denna effekt definieras som **den direkta effekten av Z** (vid nivån S = s).

Tyvärr har man ofta inte kontroll över störningsvariabeln, dvs varje individ "väljer själv" sitt värde som alltså enbart kan observeras. Låt $Y_{i,z,see(s)}$ vara det potentiella utfallet Y_i under Z_i och självvalt S_i . Ett naivt sätt att justera för störningsvariabeln vore att stratifiera map det observerade värdet på denna, dvs att mäta skillnaden mellan

$$\{Y_{i,Z=0,see(s)} : i \in \Omega_0^{see(s)}\} \text{ och } \{Y_{i,Z=1,see(s)} : i \in \Omega_1^{see(s)}\} \quad (4)$$

där $\Omega_z^{see(s)}$ är den subgrupp av O för vilken S **observerats** ha värdet s under $Z = z$ i det självvalda fallet. Att individen väljs från $\Omega_z^{see(s)}$ innebär att index $see(s)$ är redundant information, men för tydlighets skull skrivs detta index ut. Jämförelsen (4) kallar FR för **"nettoeffekt"** (eng: "Net treatment effect"). FR förkastar nettoeffekten eftersom det inte är en kausal jämförelse, resonemanget utvecklas i nästa avsnitt.

2.2 Principiell stratifiering och principiell effekt

Problemet med nettoeffekten är att den uppstår vid en jämförelse av skillnaden mellan två olika grupper, mängden $\Omega_z^{see(s)}$ beror av Z. Kvinnor som väljer att gå igenom mammografi efter genomförd östrogenbehandling är en annan delgrupp av populationen än de som går igenom mammografi sig utan att de blivit behandlade. Nettoeffekten är mao ej en kausal effekt. Det är instruktivt att betrakta även det självvalda värdet på S_i som ett potentiellt utfall av Z_i , betecknat $S_{i,z}$. Varje individ tillhör då en av fyra möjliga kategorier, vidare kallade **principiella strata**:

Z_i	$S_{i,z}$			
	K=1	K=2	K=3	K=4
0	0	0	1	1
1	0	1	0	1

$\Omega_z^{see(s)}$ är alltså en union av principiella strata enligt:

$$\{Z, see(S)\} \quad \Omega_z^{see(s)}$$

{0, 0}	$K=1 \cup K=2$
{0, 1}	$K=3 \cup K=4$
{1, 0}	$K=1 \cup K=3$
{1, 1}	$K=2 \cup K=4$

Nettoeffekten för $S=0$ blir något mått på skillnaden mellan utfallen på Y_i för {individer av principiellt strata $K=1$ och $K=2$ i O } och {individer av principiellt strata $K=1$ och $K=3$ i O }. Om principiell stratatillhörighet är en faktor som har betydelse för utfallet av experimentet blir alltså nettoeffekten missvisande som mått på effekten av Z . FR:s förslag till lösning på problemet är helt enkelt att stratifiera map principiellt strata. En jämförelse mellan personer ur samma kategori (eller mellan individer ur samma union av kategorier) är ju definitionsmässigt en kausal effekt. Denna stratifiering kallar Rubin för "principiell stratifiering". Analogt är en "principiell effekt" ett mått på skillnaden mellan

$$\{Y_{i,0} : i \in O_?\} \text{ och } \{Y_{i,1} : i \in O_?\} \quad (5)$$

där $O_?$ är alla individer i O som tillhör en union ? av principiella strata. Problemet är att bestämma vilket principiellt strata en individ tillhör. Givet Z_i och $see(S_i)$ är ju alltid två principiella strata möjliga.

FR tänker sig att principiell stratatillhörighet skattas med utnyttjande av kovariater av typen pre-treatment. Detta resonemang utvecklas och exemplifieras av Barnard och Rubin et.al. (2003). Vilka kovariater man har att tillgå varierar från fall till fall, och metoden bör anpassas till det aktuella fallet. Angrist och Rubin et.al. (1996) har utvecklat en metod att bestämma kausala effekter av störningsvariabeln S då behandlingen Z inte har någon kausal effekt på utfallet vid en fix nivå $S=s$. Pearl ([2000], [2001], [2003]) har gjort en uttömmande och generell analys av vilka frågeställningar som går att besvara i en kausal modell. Palmgren (2003) visar att det, under vissa antaganden varken är nödvändigt att bestämma principiell stratatillhörighet för individen eller att ha tillgång till ytterligare kovariater för att kunna skatta den kausala effekten av Z vid nivån $do(s)$.

3. Från ordnade mängder till fördelningar

(1)-(5) är jämförelser mellan ordnade mängder av potentiella utfall. Det visar sig vara mer praktiskt att jämföra fördelningen för dessa utfall snarare än de faktiska utfallen. Låt $f_{Y|Z}(y | z)$ beteckna fördelningen för Y givet Z . Y är här det potentiella utfallet för en slumpvis utvald individ och behandlas som en stokastisk variabel. Låt $g(\cdot)$ vara en godtycklig funktion. Då kan den totala effekten av Z omdefinieras som ett mått på skillnaden mellan:

$$g(f_{Y|Z}(y | 0)) \text{ och } g(f_{Y|Z}(y | 1)) \quad (6)$$

Vi begränsar oss i den här rapporten till väntevärdet, dvs $g(f(x)) = \int_x f(x)dx$. För ett dikotomt utfallet gäller att $E(Y | \cdot) = p(Y=1 | \cdot)$. Den totala effekten av Z blir ett mått på skillnaden mellan

$$p(Y=1 | Z=0) \text{ och } p(Y=1 | Z=1) \quad (7)$$

Den direkta effekten av Z vid nivån $S=s$, är ett mått på skillnaden mellan

$$p(Y=1 | Z=0, do(s)) \text{ och } p(Y=1 | Z=1, do(s)), \quad (8)$$

nettoeffekten är ett mått på skillnaden mellan

$$p(Y=1 | Z=0, see(s), \Omega_0^{see(s)}) \text{ och } p(Y=1 | Z=1, see(s), \Omega_1^{see(s)}), \quad (9)$$

och den principiella effekten är ett mått på skillnaden mellan

$$p(Y=1 | Z=0, O_?) \text{ och } p(Y=1 | Z=1, O_?). \quad (10)$$

4. Skattningar av potentiella utfall

Fram till nu har vi resonerat som om de potentiella utfallen för varje individ vore mätbara, vilket är en förutsättning för att jämförelserna (1)-(5) ska vara genomförbara i praktiken. För att bestämma en individs potentiella utfall skulle krävas att individen genomgick varje typ av behandling, varefter de olika utfallen noteras. En sådan studie skulle dock sällan vara realistisk. I det dikotoma fallet ($Z=0,1$) delas vanligen den totala försöksgruppen genom randomisering in i två delgrupper, varav den ena genomgår behandling och den andra inte. Under detta förfarande kan storheterna i (7)-(10) skattas väntevärdesriktigt (se Rubin [1974], [1978]).

Beteckna med N_0 det totala antalet individer i den obehandlade gruppen ($Z=0$), samt med n_0 antalet individer i den obehandlade gruppen för vilka Y observerats ha värdet 1. Beteckna vidare med N_1 det totala antalet individer i den behandlade gruppen ($Z=1$), samt med n_1 antalet individer i den behandlade gruppen för vilka Y observerats ha värdet 1. Förutsatt att de två delgrupperna bildats genom randomisering kan nu $p(Y=1 | Z=0)$ väntevärdesriktigt

skattas med $\frac{n_0}{N_0}$ och $p(Y=1 | Z=1)$ med $\frac{n_1}{N_1}$. En väntevärdesriktig skattning av $p(Y=1 | Z=0,$

$see(s), \Omega_0^{see(s)})$ ges av $\frac{n_0^{see(s)}}{N_0^{see(s)}}$ där $n_0^{see(s)}$ respektive $N_0^{see(s)}$ är de delgrupper av n_0 respektive

N_0 för vilka S observerats ha värdet s . En väntevärdesriktig skattning av $p(Y=1 | Z=1,$

$see(s), \Omega_1^{see(s)})$ ges av $\frac{n_1^{see(s)}}{N_1^{see(s)}}$ där $n_1^{see(s)}$ respektive $N_1^{see(s)}$ är de delgrupper av n_1 respektive

N_1 för vilka S observerats ha värdet s . För att kunna skatta $p(Y=1 | z, do(s))$ analogt under randomiseringsförfarandet krävs att även S kan kontrolleras. För att kunna skatta $p(Y=1 | z, O_?)$ analogt under randomiseringsförfarandet krävs att principiell stratatillhörighet för varje individ är känd.

Vi sammanfattar genom att konstatera att FR:s definition av begreppen kausal effekt, nettoeffekt samt principiell effekt inbegriper ett mått på skillnaden mellan ordnade mängder av potentiella utfall. För att kunna mäta olika potentiella utfall för en individ måste individen genomgå olika typer av behandlingar. Ovan omdefinieras begreppen i (7)-(10) så att jämförelsen nu inbegriper väntevärden för potentiella utfall. Dessa väntevärden kan skattas väntevärdesriktigt genom att den totala gruppen individer genom randomisering delas in i två delgrupper, där ingen individ i den ena subgruppen behandlas och alla i den andra behandlas.

5. SUTVA

Ett modellantagande som hittills underförstått är det som Rubin benämner SUTVA ("stable-unit-treatment-value-assumption", Rubin [1986]). SUTVA består av två delar:

- Responsen $Y_{i,q}$ (se (1)) är oberoende av **hur** behandlingen $Q = q$ ansatts (t ex påtvingad eller självvald).
- $Y_{i,q}$ är oberoende av behandling och respons för individ $j \neq i$.

En konsekvens av a) är:

$$Y_{i,z} = Y_{i,z,do(s')} \text{ om } s' = S_{i,z} \quad (11)$$

Innebörden av (11) är att det potentiella utfallet Y för en individ under $Z = z$ inte förändras om individen påtvingas ett värde på S som är detsamma som individen skulle ha valt själv under $Z = z$. En konsekvens av (11) som kommer att användas framöver är:

$$p(Y=1 | z, see(s), \Omega_z^{see(s)}) = p(Y=1 | z, do(s), \Omega_z^{see(s)}) \quad (12)$$

där $\Omega_z^{see(s)}$ är någon delmängd av $\Omega_z^{see(s)}$. Det är viktigt att vara försiktig vid användandet av (11). Ett felaktigt användande är t ex att sätta likhet mellan $p(Y=1 | z, do(s))$ och $p(Y=1 | z, see(s))$. Den första sannolikheten gäller för hela gruppen O eftersom inte annat angetts. Den andra sannolikheten förutsätter en självvald situation vilket innebär att betingningen inskränker sannolikheten till att gälla enbart för subgruppen $\Omega_z^{see(s)}$. Att likhet mellan sannolikheterna inte (nödvändigtvis) gäller inses lättare genom att skriva dem som $p(Y=1 | z, do(s), O)$ respektive $p(Y=1 | z, see(s), \Omega_z^{see(s)})$.

6. Kan nettoeffekten vara en kausal effekt?

Betrakta definitionerna (3) och (4). Både den direkta effekten av Z vid $S=s$ och nettoeffekten är definierade som ett godtyckligt mått på skillnaden mellan ordnade mängder av potentiella utfall. Det kan finnas situationer då likhet mellan dessa effekter gäller vid en typ av mått men inte för en annan. För att likhet ska gälla vid alla mått krävs följande: Om alla individer i O tillhör antingen det första (de för vilka S i det självvalda fallet alltid är 0) eller det sista (de för vilka S i det självvalda fallet alltid är 1) principiella stratat (delpopulationerna för $K=2$ och $K=3$ är således tomma) gäller att $\Omega_z^{see(s)}$, oavsett Z , är samma mängd som O . Under denna

förutsättning, och under antagandet (11), kommer likhet alltid att råda mellan nettoeffekten och den direkta effekten av Z vid nivå $S=s$.

Betrakta nu definitionerna (8) och (9). Utifrån dessa definitioner finns ytterligare ett sätt att garantera likhet, nämligen genom att $p(Y=1 | z, do(s), \Omega_z^{see(s)})$ är oberoende av $\Omega_z^{see(s)}$. Bevis:

Enligt (8) och (9) gäller likhet mellan nettoeffekten och den direkta effekten av Z vid nivå $S=s$ om $p(Y=1 | z, see(s), \Omega_z^{see(s)}) = p(Y=1 | z, do(s))$.

$$p(Y=1 | z, see(s), \Omega_z^{see(s)}) = \{enl (12)\} = p(Y=1 | z, do(s), \Omega_z^{see(s)}) = \{om oberoende av \Omega_z^{see(s)}\} = p(Y=1 | z, do(s))$$

VSV.

Med ord: Vilket principiellt strata en individ tillhör definierar huruvida individen väljer att genomgå mammografi eller ej, beroende av om individen blivit behandlad eller ej. Om detta är **det enda** sätt som principiell stratatillhörighet påverkar sannolikheten att diagnosticera cancer genom, är det helt i sin ordning att justera för mammografi genom att stratifiera map om individen genomgått mammografi eller ej.

7. Palmgren

7.1 Modellval

Palmgren (2003) tänker sig en principiell stratifiering av den totala gruppen av individer. Således tillhör varje individ ett av fyra möjliga strata enligt avsnitt 2.2 ovan. Låt varje individ, oberoende av varandra, genomgå behandling Z med en på förhand bestämd sannolikhet. Situationen kan illustreras på följande sätt där $K=1,2,3,4$ enligt avsnitt 2.2 betecknar vilket principiellt strata en individ tillhör.

$$Z = 0$$

	K = 1	K = 2	K = 3	K = 4
Y = 0	p ₀₀₁	p ₀₀₂	p ₀₀₃	p ₀₀₄
Y = 1	p ₀₁₁	p ₀₁₂	p ₀₁₃	p ₀₁₄
S	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄

$$Z = 1$$

	K = 1	K = 2	K = 3	K = 4
Y = 0	p ₁₀₁	p ₁₀₂	p ₁₀₃	p ₁₀₄
Y = 1	p ₁₁₁	p ₁₁₂	p ₁₁₃	p ₁₁₄
S	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄

Tabell 1

där

$$p_{zyk} = p(y, k | z) \tag{13}$$

Modellens parametrar måste uppfylla följande bivillkor:

$$0 = p_{zyk} = 1 \quad (14)$$

$$p_{00k} + p_{01k} = p_{10k} + p_{11k} = d_k \quad (15)$$

$$\sum_{k=1,2,3,4} d_k = 1 \quad (16)$$

där (15) följer av att randomisering ger samma fördelning över principiella strata i de båda behandlingsgrupperna. Eftersom varje individ antingen behandlas eller ej, är det inte möjligt att, givet $\{Z_i, S_i, Y_i\}$, entydigt bestämma vilken cell i Tabell 1 individ i tillhör. Observerade data kan illustreras i följande tabell:

		Z = 0	
		$\{K = 1\} \cup \{K = 2\}$	$\{K = 3\} \cup \{K = 4\}$
Y = 0		$n_{001} + n_{002}$	$n_{003} + n_{004}$
Y = 1		$n_{011} + n_{012}$	$n_{013} + n_{014}$

		Z = 1	
		$\{K = 1\} \cup \{K = 3\}$	$\{K = 2\} \cup \{K = 4\}$
Y = 0		$n_{101} + n_{103}$	$n_{102} + n_{104}$
Y = 1		$n_{111} + n_{113}$	$n_{112} + n_{114}$

Tabell 2

där n_{zyk} är antalet observerade individer med kombinationen $\{Z=z, Y=y, K=k\}$. T ex är en individ som ej behandlats och ej diagnosticerats med cancer, och som tillhör det första principiella stratat, inte möjlig att skilja från dito ur det andra principiella stratat. Förutsatt oberoende observationer, samt betingat av antalet individer som inte behandlats, n_0 . . , och antalet som behandlats, n_1 . . , är data multinomialfördelade enligt

$$((n_{001}+n_{002}), (n_{003}+n_{004}), (n_{011}+n_{012}), (n_{013}+n_{014})) \sim \text{Multinomial}(n_0, ., (p_{001}+p_{002}), (p_{003}+p_{004}), (p_{011}+p_{012}), (p_{013}+p_{014})) \quad (17)$$

$$((n_{101}+n_{102}), (n_{103}+n_{104}), (n_{111}+n_{112}), (n_{113}+n_{114})) \sim \text{Multinomial}(n_1, ., (p_{101}+p_{102}), (p_{103}+p_{104}), (p_{111}+p_{112}), (p_{113}+p_{114}))$$

Utan andra restriktioner än (14)-(16) är inte p_{zyk} identifierbar, dvs entydiga (ML-)skattningen saknas (se appendix 1).

7.2 Omparametrisering och antaganden

Palmgren gör en omparametrisering. Först tre definitioner:

$$b_{s,k} \equiv \frac{p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0), k)}{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), k)} \quad (18)$$

dvs $\beta_{s,k}$ är den direkta effekten (som relativ risk) av Z vid nivån $S=s$ i det principiella stratat k .

$$R_{z,k} \equiv \frac{p(Y = 1 | z, do(S = 1), k)}{p(Y = 1 | z, do(S = 0), k)} \quad (19)$$

dvs $R_{z,k}$ är den direkta effekten (som relativ risk) av S vid nivån $Z = z$ i det principiella stratat k .

$$a_k = p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), k) \quad (20)$$

dvs a_k är sannolikheten att en slumpvis utvald individ ur det k :te principiella stratat som ej östrogenbehandlats och ej genomgått mammografi diagnosticeras med cancer. a_k är således en slags baseline. Nu kan $p_{z,s,k}$ skrivas om med hjälp av parametrarna d_k , $\beta_{s,k}$, $R_{z,k}$ och a_k (den andra likheten i varje ekvation följer av regeln för betingad sannolikhet, den tredje av att $see(S)$ definitionsmässigt är känd givet Z och K , och den fjärde av (12)):

$$\begin{aligned} p_{011} &\equiv p(Y = 1, K = 1 | Z = 0) = p(Y = 1 | Z = 0, K = 1)p(K = 1 | Z = 0) = \\ &= p(Y = 1 | Z = 0, see(S = 0), K = 1)p(K = 1) = \\ &= p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 1)p(K = 1) = \mathbf{a}_1 \mathbf{d}_1 \end{aligned} \quad (21)$$

$$\begin{aligned} p_{111} &\equiv p(Y = 1, K = 1 | Z = 1) = p(Y = 1 | Z = 1, K = 1)p(K = 1 | Z = 1) = \\ &= p(Y = 1 | Z = 1, see(S = 0), K = 1)p(K = 1) = \\ &= p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0), K = 1)p(K = 1) = \\ &= \frac{p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0), K = 1)}{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 1)} p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 1)p(K = 1) = \mathbf{b}_{0,1} \mathbf{a}_1 \mathbf{d}_1 \end{aligned} \quad (22)$$

$$\begin{aligned} p_{012} &\equiv p(Y = 1, K = 2 | Z = 0) = p(Y = 1 | Z = 0, K = 2)p(K = 2 | Z = 0) = \\ &= p(Y = 1 | Z = 0, see(S = 0), K = 2)p(K = 2) = \\ &= p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 2)p(K = 2) = \mathbf{a}_2 \mathbf{d}_2 \end{aligned} \quad (23)$$

$$\begin{aligned} p_{112} &\equiv p(Y = 1, K = 2 | Z = 1) = p(Y = 1 | Z = 1, K = 2)p(K = 2 | Z = 1) = \\ &= p(Y = 1 | Z = 1, see(S = 1), K = 2)p(K = 2) = \\ &= p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 1), K = 2)p(K = 2) = \\ &= \frac{p(Y = 1, Z = 1, do(S = 1), K = 2)}{p(Y = 1, Z = 1, do(S = 0), K = 2)} \frac{p(Y = 1, Z = 1, do(S = 0), K = 2)}{p(Y = 1, Z = 0, do(S = 0), K = 2)} \cdot \\ &= \frac{p(Y = 1, Z = 1, do(S = 1), K = 2)}{p(Y = 1, Z = 0, do(S = 0), K = 2)} p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 2)p(K = 2) = R_{1,2} \mathbf{b}_{0,2} \mathbf{a}_2 \mathbf{d}_2 \end{aligned} \quad (24)$$

$$\begin{aligned} p_{013} &\equiv p(Y = 1, K = 3 | Z = 0) = p(Y = 1 | Z = 0, K = 3)p(K = 3 | Z = 0) = \\ &= p(Y = 1 | Z = 0, see(S = 1), K = 3)p(K = 3) = \\ &= p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 1), K = 3)p(K = 3) = \\ &= \frac{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 1), K = 3)}{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 3)} p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 3)p(K = 3) = R_{0,3} \mathbf{a}_3 \mathbf{d}_3 \end{aligned} \quad (25)$$

$$\begin{aligned}
p_{113} &\equiv p(Y = 1, K = 3 | Z = 1) = p(Y = 1 | Z = 1, K = 3)p(K = 3 | Z = 1) = \\
&= p(Y = 1 | Z = 1, see(S = 0), K = 3)p(K = 3) = \\
&= p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0), K = 3)p(K = 3) = \\
&\frac{p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0), K = 3)}{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 3)} p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 3)p(K = 3) = \mathbf{b_{0,3}a_3d_3}
\end{aligned} \tag{26}$$

$$\begin{aligned}
p_{014} &\equiv p(Y = 1, K = 4 | Z = 0) = p(Y = 1 | Z = 0, K = 4)p(K = 4 | Z = 0) = \\
&= p(Y = 1 | Z = 0, see(S = 1), K = 4)p(K = 4) = \\
&= p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 1), K = 4)p(K = 4) = \\
&\frac{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 1), K = 4)}{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 4)} p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 4)p(K = 4) = \mathbf{R_{0,4}a_4d_4}
\end{aligned} \tag{27}$$

$$\begin{aligned}
p_{114} &\equiv p(Y = 1, K = 4 | Z = 1) = p(Y = 1 | Z = 1, K = 4)p(K = 4 | Z = 1) = \\
&= p(Y = 1 | Z = 1, see(S = 1), K = 4)p(K = 4) = \\
&= p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 1), K = 4)p(K = 4) = \\
&\frac{p(Y = 1, Z = 1, do(S = 1), K = 4)}{p(Y = 1, Z = 1, do(S = 0), K = 4)} \frac{p(Y = 1, Z = 1, do(S = 0), K = 4)}{p(Y = 1, Z = 0, do(S = 0), K = 4)} \cdot \\
&p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), K = 4)p(K = 4) = \mathbf{R_{1,4}b_{0,4}a_4d_4}
\end{aligned} \tag{28}$$

I tabellform motsvarar (21)-(28) följande:

		Z = 0			
		K = 1	K = 2	K = 3	K = 4
Y = 0		(1-a ₁)d ₁	(1-a ₂)d ₂	(1-R _{0,3} a ₃)d ₃	(1-R _{0,4} a ₄)d ₄
Y = 1		a ₁ d ₁	a ₂ d ₂	R _{0,3} a ₃ d ₃	R _{0,4} a ₄ d ₄
S		d ₁	d ₂	d ₃	d ₄

		Z = 1			
		K = 1	K = 2	K = 3	K = 4
Y = 0		(1-β _{0,1} a ₁)d ₁	(1-R _{1,2} β _{0,2} a ₂)d ₂	(1-β _{0,3} a ₃)d ₃	(1-R _{1,4} β _{0,4} a ₄)d ₄
Y = 1		a ₁ β _{0,1} d ₁	R _{1,2} β _{0,2} a ₂ d ₂	β _{0,3} a ₃ d ₃	R _{1,4} β _{0,4} a ₄ d ₄
S		d ₁	d ₂	d ₃	d ₄

Tabell 3

Fördelen med de nya parametrarna är att nu kan rimliga restriktioner ansättas som gör att den direkta effekten av Z kan uttryckas som en (numerisk) funktion av den direkta effekten av S vid Z=0 samt dito vid Z=1. Palmgren gör följande antaganden:

- a) $d_3 = 0$
- b) $\beta_{s,k}$ är oberoende av k, dvs $\beta_{s,k} = \beta_s \equiv \frac{p(Y = 1 | Z = 1, do(s))}{p(Y = 1 | Z = 0, do(s))}$
- c) $R_{z,k}$ är oberoende av k, dvs $R_{z,k} = R_z \equiv \frac{p(Y = 1 | z, do(S = 1))}{p(Y = 1 | z, do(S = 0))}$

Det första antagandet innebär i ord att inga individer tillhör det principiella strata som karakteriseras av individer som går på mammografi då de inte behandlas, men avstår från mammografi då de behandlats. Detta är en rimlig restriktion eftersom erfarenheten visar att fler kvinnor oftare genomgår mammografi då de östrogenbehandlats, något som t ex kan bero på just oron att drabbas av cancer pga östrogenbehandlingen. Med antagandena a)-c) kan situationen beskrivas i följande tabell:

		Z = 0			
		K = 1	K = 2	K = 3	K = 4
Y = 0		$(1-a_1)d_1$	$(1-a_2)d_2$	0	$(1-R_0a_4)d_4$
Y = 1		a_1d_1	a_2d_2	0	$R_0a_4d_4$
S		d_1	d_2	0	d_4

		Z = 1			
		K = 1	K = 2	K = 3	K = 4
Y = 0		$(1 - \beta_0 a_1)d_1$	$(1 - R_1 \beta_0 a_2)d_2$	0	$(1 - R_1 \beta_0 a_4)d_4$
Y = 1		$a_1 \beta_0 d_1$	$R_1 \beta_0 a_2 d_2$	0	$R_1 \beta_0 a_4 d_4$
S		d_1	d_2	0	d_4

Tabell 4

Under antagandena a)-c) kan β_0 uttryckas som en (numerisk) funktion av R_0 och R_1 vilket visas i Appendix 1.

En anmärkning: Den parametriserade modellen ovan innehåller både den direkta effekten av S vid nivån Z=0 och Z=1, men bara den direkta effekten av Z vid nivån S=0. Den direkta effekten av Z vid nivån S=1 ges dock av

$$\mathbf{b}_1 = \frac{p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 1))}{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 1))} = \frac{R_1}{R_0} \mathbf{b}_0 \quad (29)$$

och ingår alltså implicit i modellen.

8. Jämförelse mellan Palmgren och Frangakis-Rubin

FR:s metod är att mäta den kausala effekten av Z i ett principiellt strata, den så kallade principiella effekten. Palmgrens metod är att under antagandena a)-d) ovan skatta den direkta effekten av Z. Av (12) följer att den direkta effekten av Z vid nivån S=0 är ekvivalent med den principiella effekten i det första principiella stratat, samt att den direkta effekten av Z vid nivån S=1 är ekvivalent med den principiella effekten i det fjärde principiella stratat.

Det är belysande att granska vilka ytterligare omständigheter som krävs för att likhet ska gälla mellan den totala effekten av Z och den direkta effekten av Z vid nivån S=0. Skriv den totala effekten av Z som relativ risk:

$$\Phi \equiv \frac{p(Y = 1 | Z = 1)}{p(Y = 1 | Z = 0)} \quad (30)$$

Enligt Tabell 4 gäller:

$$\Phi = \mathbf{b}_0 \frac{\mathbf{d}_1 \mathbf{a}_1 + \mathbf{d}_2 \mathbf{a}_2 R_1 + \mathbf{d}_4 \mathbf{a}_4 R_1}{\mathbf{d}_1 \mathbf{a}_1 + \mathbf{d}_2 \mathbf{a}_2 + \mathbf{d}_4 \mathbf{a}_4 R_0} \quad (31)$$

Likhet mellan F och β_0 (och β_1) fås då:

$$\left\{ \begin{array}{l} R_1 = R_0 = 1 \\ \text{eller} \\ R_1 = R_0 \text{ och } \mathbf{d}_2 = 0 \end{array} \right. \quad (32)$$

9. Empirisk analys

I Appendix 4 bifogas ett MATLAB-program för (ML-)estimering av parametrarna i Palmgrens modell. Programmet ger skattningen av modellens parametrar i tabellform som funktion av R_0 och R_1 . Skattningen av β_0 ges även i diagramform samt med ett 95%-igt konfidensintervall. Användaren anger de observerade cellfrekvenserna (se Tabell 2), samt maximumvärde, minimumvärde och steglängd för R_0 och R_1 . Konfidensintervallen för β_0 bygger på den asymptotiska fördelningen för ML-skattningen av parametrarna som ges av (Svensson 1996) $\hat{\mathbf{q}} \xrightarrow{d} N(\mathbf{q}, I^{-1}(\mathbf{q}))$, och har beräknats som

$$\hat{\mathbf{b}} \pm 1.96 \sqrt{[I^{-1}(\hat{\mathbf{q}})]_{6,6}} \quad (33)$$

där $\mathbf{q} = [d_1, d_4, a_1, a_2, a_4, \beta_0]$, $d_2 = 1 - d_1 - d_4$ och ML-skattningen $\hat{\mathbf{q}}$ är lösningen till ML-ekvationerna $\frac{d \log L(n_{001}, \dots, n_{111}, \mathbf{q})}{d \mathbf{q}} = 0$. $I(\mathbf{q})$ är den förväntade Fisher-informationen, dvs

$I(\mathbf{q})_{i,j} = E_q \left\{ \frac{\partial}{\partial \mathbf{q}_i} \ln L \bullet \frac{\partial}{\partial \mathbf{q}_j} \ln L \right\}$. Det är dock inte säkert att skattningarna som programmet

ger uppfyller ML-ekvationerna. Cellsannolikheterna i en kontingenstabell där varje cell rymmer minst en observation måste ligga i intervallet (0 1). Därför måste även en skattning $\hat{\mathbf{q}}$ vara sådan att följande kvantiteter ligger i intervallet (0 1):

$$\mathbf{d}_k = p(k)$$

$$\mathbf{a}_k = p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), k)$$

$$\mathbf{a}_k \mathbf{b}_0 = p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0), k) \quad (34)$$

$$\mathbf{a}_k R_0 = p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 1), k)$$

$$\mathbf{a}_k \mathbf{b}_0 R_1 = p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 1), k)$$

Vidare gäller att skattningen av β_0 , som är en kvot av sannolikheter, måste ligga i intervallet $(0, \infty)$. För varje kombination av R_0 och R_1 ger programmet information om huruvida det största värdet på likelihooden i det tillåtna parameterrummet ligger på gränsen av detta. Om så är fallet är det inte säkert att parametervärdena som svarar mot funktionsvärdet uppfyller likelihoodekvationerna. Således är det inte heller säkert att den asymptotiska fördelningen för skattningarna är den som Svensson (1996) anger. Därför måste skattning och konfidensintervall tas med stor försiktighet då en eller flera av parametrarna ligger gränsen av det tillåtna parameterrummet.

Exempel: Antag att Palmgrens modell är en adekvat beskrivning av östrogen-mammografi-bröstcancer-exemplet från inledningen, samt att antagandena a) - c) på sid 29 är riktiga. Antag vidare att de sanna (och okända) parametervärdena ges av:

$$\begin{aligned} d_1 &= 0.5 \\ d_2 &= 0.3 \\ d_4 &= 0.2 \\ a_1 &= 0.02 \\ a_2 &= 0.03 \\ a_4 &= 0.07 \\ \beta_0 &= 1.1 \\ R_0 &= 2 \\ R_1 &= 1.5 \end{aligned}$$

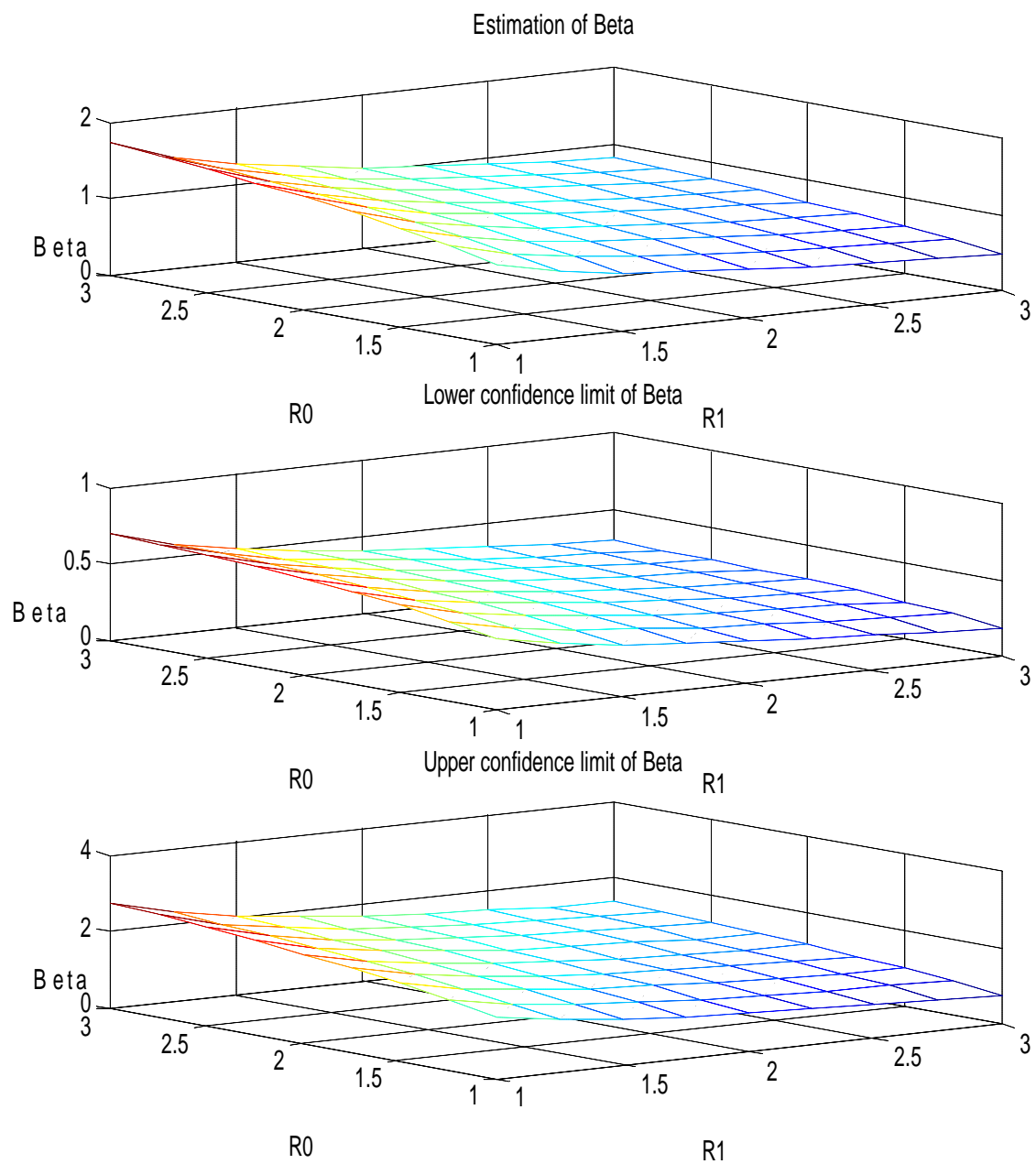
Här består alltså populationen av tre principiella strata. Det första, som karakteriseras av att individerna aldrig mammograferar, utgör hälften av populationen. Det andra, som karakteriseras av att individerna endast mammograferar under behandling, utgör 30% av populationen. Det tredje, som karakteriseras av att individerna alltid mammograferar, utgör en femtedel av populationen. Det tredje stratat har en betydligt högre baseline-risk att diagnosticera bröstcancer (7% jämfört med 2% i det första stratat och 3% i det andra stratat). En förklaring till detta skulle t ex kunna vara att individer som regelbundet går på mammografi ofta gör det av (en befogad) oro för att ha anlag för bröstcancer eftersom släktingar drabbats i hög utsträckning. Vidare finns i detta exempel en (positiv) direkt effekt av östrogen på diagnosen av bröstcancer för individer som inte genomgår mammografi eftersom β_0 är större än 1. Slutligen ökar sannolikheten med 100% att diagnosticera bröstcancer för icke behandlade individer som mammograferar jämfört med om de inte mammograferar. För behandlade individer är ökningen 50%. Skillnaden mellan R_0 och R_1 kan tänkas bero på att östrogenbehandlingen förändrar karaktären på eventuella tumörer och gör de svårare att upptäcka.

Antag att den totala populationen består av 1000 individer. För en så stor population kommer de observerade cellfrekvenserna att ligga nära de förväntade. Då sannolikheten är 50% att behandlas ($p(Z=0)=0.5$) utgörs dessa av (jämför Tabell 2):

	Z = 0	
	{K = 1} ∪ {K = 2}	{K = 4}
Y = 0	390	86
Y = 1	10	14

	Z = 1	
	{K = 1}	{K = 2} ∪ {K = 4}
Y = 0	244	231
Y = 1	6	19

Med dessa data som input till programmet i Appendix 4 fås (här visas endast skattningen av β_0 – av programmet kallad "Beta" - med konfidensintervall):



net_effekt =

0.9263

total_effekt =

1.0415

Beta:

R1	1	1.25	1.5	1.75	2	2.25	2.5	2.75	3
R0									
1	1.04	0.88	0.77	0.7	0.64	0.59	0.55	0.51	0.48
1.25	1.18	1	0.88	0.79	0.72	0.67	0.63	0.6	0.56
1.5	1.3	1.1	0.96	0.87	0.8	0.74	0.7	0.66	0.63
1.75	1.4	1.18	1.04	0.93	0.86	0.8	0.75	0.71	0.68
2	1.48	1.25	1.1	0.99	0.91	0.84	0.79	0.75	0.72
2.25	1.56	1.32	1.15	1.04	0.95	0.89	0.83	0.79	0.75
2.5	1.62	1.37	1.2	1.08	0.99	0.92	0.87	0.82	0.78
2.75	1.68	1.42	1.24	1.12	1.03	0.95	0.9	0.85	0.81
3	1.73	1.46	1.28	1.15	1.06	0.98	0.92	0.88	0.83

Upper confidence limit:

R1	1	1.25	1.5	1.75	2	2.25	2.5	2.75	3
R0									
1	1.62	1.37	1.2	1.09	1	0.93	0.87	0.82	0.77
1.25	1.84	1.55	1.37	1.24	1.14	1.06	1	0.95	0.9
1.5	2.03	1.71	1.51	1.36	1.25	1.17	1.1	1.05	1.01
1.75	2.19	1.85	1.63	1.47	1.35	1.26	1.19	1.13	1.09
2	2.33	1.97	1.73	1.56	1.44	1.34	1.27	1.21	1.16
2.25	2.45	2.07	1.83	1.65	1.52	1.42	1.34	1.27	1.22
2.5	2.56	2.17	1.91	1.72	1.59	1.48	1.4	1.33	1.27
2.75	2.66	2.25	1.98	1.79	1.65	1.54	1.45	1.38	1.32
3	2.75	2.33	2.05	1.85	1.7	1.59	1.5	1.43	1.37

Lower confidence limit:

R1	1	1.25	1.5	1.75	2	2.25	2.5	2.75	3
R0									
1	0.47	0.39	0.34	0.3	0.28	0.25	0.23	0.21	0.2
1.25	0.53	0.44	0.39	0.34	0.31	0.28	0.26	0.24	0.23
1.5	0.57	0.48	0.42	0.37	0.34	0.31	0.29	0.27	0.25
1.75	0.61	0.51	0.45	0.4	0.36	0.33	0.3	0.28	0.26
2	0.64	0.54	0.47	0.42	0.38	0.34	0.32	0.3	0.28
2.25	0.66	0.56	0.48	0.43	0.39	0.36	0.33	0.31	0.29
2.5	0.68	0.57	0.5	0.44	0.4	0.36	0.34	0.31	0.29
2.75	0.69	0.58	0.51	0.45	0.41	0.37	0.34	0.32	0.3
3	0.7	0.59	0.51	0.46	0.41	0.38	0.35	0.32	0.3

Några iakttagelser: β_0 är en monotont växande funktion av R_0 och en monotont avtagande funktion av R_1 . För $R_0 = 2$ och $R_1 = 1.5$ är skattningen av β lika med 1.1, dvs algoritmen ”träffar rätt” i detta fall. Konfidensintervallet för β_0 vid $R_0 = 2$ och $R_1 = 1.5$ är [0.47 1.73]. Således kan man inte med stor säkerhet säga om östrogen har en direkt effekt på diagnos av bröstcancer som är större eller mindre än 1 – även om man har en så pass god uppfattning om värdet på R_0 och R_1 att man gissar rätt på dessa. Slutligen; skattningen av nettoeffekten är lika med 0.93. Om detta värde togs som ett mått på effekten av östrogen på diagnosen av bröstcancer ”ser det alltså ut” som att östrogen minskar sannolikheten att diagnosticera bröstcancer justerad för mammografi, medan det i själva verket förhåller sig precis tvärtom.

10. Specialfallet konstant baseline

Betrakta specialfallet a_k oberoende av k , dvs $a_k = a$. Detta innebär att sannolikheten att en slumpvis utvald individ ur det k :te principiella stratat diagnosticeras med cancer givet att $Z=0$ och $S=0$ är densamma i de fyra principiella strata. Under antagandena a)-c) avsnitt 7.2 innebär det att modellen måste uppfylla följande två linjärt oberoende bivillkor:

$$\mathbf{a}_1 = \mathbf{a}_2 \Leftrightarrow \frac{p_{011}}{p_{011} + p_{001}} = \frac{p_{012}}{p_{012} + p_{002}} \quad (35)$$

$$\mathbf{a}_4 = \mathbf{a}_2 \Leftrightarrow \frac{p_{114}}{p_{114} + p_{104}} = \frac{p_{112}}{p_{112} + p_{102}} \quad (36)$$

Enligt appendix 1 är dessa två bivillkor under antagandena a)-c) tillräckliga för att modellens parametrar ska vara identifierbara. I detta specialfall går det även att finna en analytisk lösning på ML-ekvationerna. Låt de observerbara frekvenserna enligt Tabell 2 betecknas med:

$$\begin{aligned} n_1 &= n_{001} + n_{002} \\ n_2 &= n_{004} \\ n_3 &= n_{011} + n_{012} \\ n_4 &= n_{014} \\ n_5 &= n_{101} \\ n_6 &= n_{102} + n_{104} \\ n_7 &= n_{111} \\ n_8 &= n_{112} + n_{114} \end{aligned}$$

ML-skattningarna av modellens parametrar ges av:

$$\hat{\mathbf{a}} = \frac{n_3}{n_3 + n_1} \quad (37)$$

$$\hat{\mathbf{b}}_0 = \frac{n_7(n_3 + n_1)}{n_3(n_5 + n_7)} \quad (38)$$

$$\hat{R}_0 = \frac{n_4(n_3 + n_1)}{n_3(n_2 + n_4)} \quad (39)$$

$$\hat{R}_1 = \frac{n_8(n_5 + n_7)}{n_7(n_6 + n_8)} \quad (40)$$

$$\hat{d}_1 = \frac{n_5 + n_7}{n_5 + n_6 + n_7 + n_8} \quad (41)$$

$$\hat{d}_2 = 1 - \hat{d}_1 - \hat{d}_4 \quad (42)$$

$$\hat{d}_4 = \frac{n_2 + n_4}{n_1 + n_2 + n_3 + n_4} \quad (43)$$

Ytterligare en konsekvens av att a_k är oberoende av k , är att d_1 och d_4 är ortogonala mot varandra och mot de övriga parametrarna i den meningen att loglikelihooden kan skrivas som $L_A(d_1) + L_B(d_4) + L_C(a, \beta_0, R_0, R_1)$. Det gäller nämligen att:

$$\begin{aligned} \log L \propto & n_1 \log[d_1(1-a_1) + d_2(1-a_2)] + n_2 \log[d_4(1-a_4 R_0)] + n_3 \log[d_1 a_1 + d_2 a_2] + n_4 \log[d_4 a_4 R_0] + \\ & n_5 \log[d_1(1-\beta_0 a_1)] + n_6 \log[d_2(1-\beta_0 a_2 R_1) + d_4(1-\beta_0 a_4 R_1)] + n_7 \log[d_1 \beta_0 a_1] + \\ & n_8 \log[d_2 \beta_0 a_2 R_1 + d_4 \beta_0 a_4 R_1] = \{a_k \text{ ober. av } k, d_2 = 1 - d_1 - d_4\} = \end{aligned} \quad (44)$$

$$\begin{aligned} & n_1 \log[(1-a)(1-d_4)] + n_2 \log[d_4(1-a R_0)] + n_3 \log[(1-d_4)a] + n_4 \log[d_4 a R_0] + \\ & n_5 \log[d_1(1-\beta_0 a)] + n_6 \log[(1-d_1)(1-\beta_0 a R_1)] + n_7 \log[d_1 \beta_0 a] + n_8 \log[(1-d_1) \beta_0 a R_1] = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & (n_5 + n_7) \log(d_1) + (n_6 + n_8) \log(1-d_1) + (n_2 + n_4) \log(d_4) + (n_1 + n_3) \log(1-d_4) + \\ & n_1 \log(1-a) + n_2 \log(1-a R_0) + n_3 \log(a) + n_4 \log(a R_0) + n_5 \log(1-\beta_0 a) + \\ & n_6 \log(1-\beta_0 a R_1) + n_7 \log(\beta_0 a) + n_8 \log(\beta_0 a R_1) \end{aligned}$$

En anmärkning: Effektskattningen (38) är identisk med (ML-)skattningen av nettoeffekten. Detta är naturligt, under antagandena b) och c) ovan kombinerat med antagandet om konstant baseline är nämligen nettoeffekten identisk med den direkta effekten. Bevis:

Enligt avsnitt 6 gäller att nettoeffekten är identisk med den direkta effekten om $p(Y=1 | z, do(s), \Omega_z^{see(s)})$ är oberoende av $\Omega_z^{see(s)}$. Eftersom $\Omega_z^{see(s)}$ är en union av principiella strata gäller även likhet mellan effekterna om $p(Y=1 | z, do(s), k)$ är oberoende av k . För dikoma Z och S kan $p(Y=1 | z, do(s), k)$ för varje k anta värdena

$$\begin{aligned} p(Y=1 | Z=0, do(S=0), k) &= a_k \\ p(Y=1 | Z=0, do(S=1), k) &= R_{0,k} a_k \\ p(Y=1 | Z=1, do(S=0), k) &= \beta_{0,k} a_k \\ p(Y=1 | Z=1, do(S=1), k) &= R_{1,k} a_k \end{aligned}$$

Då a_k , $\beta_{0,k}$, $R_{0,k}$ och $R_{1,k}$ är oberoende av k gäller även att parvisa produkter av dessa är oberoende av k .

V.S.V.

11. Diskussion om antagandena i Palmgrens modell

Palmgrens modell baserar sig på Rubins kausala modell (se avsnitt 2). Den grundläggande enheten i Rubins kausala modell är det **potentiella utfallet** för en individ under en viss behandling, dvs det utfall individen skulle reagera med **om** hon utsattes för denna behandling. Det potentiella utfallet är definitionsmässigt deterministiskt (om än okänt), vilket är en förutsättning för att en population ska kunna delas upp i principiella strata enligt t ex Tabell 2. Huruvida potentiella utfall existerar i verkligheten eller ej är en frågeställning av tämligen filosofisk natur som jag överlåter åt andra att besvara. Man kan dock konstatera att begreppet är accepterat av många forskare inom området kausalitet (se t ex Angrist et.al. [1996], Barnard et.al. [2003], Joffe et.al. [1998], Pearl [2001], [2003], Robins et.al. [1992]).

En förutsättning för att data verkligen är multinomialfördelat i Palmgrens modell är att behandling, respons och principiell stratatillhörighet för en individ ej är beroende av dito för en annan individ. Detta antagande formulerades delvis i avsnitt 5 [del b) av SUTVA] och delvis i inledningen av avsnitt 7. Oberoende utfall är ett antagande som vanligen ligger till grund för analysen av kontingenstabeller och som inte är orimligt i detta sammanhang.

Parametriseringen 21) - 28) förutsätter del a) av SUTVA, avsnitt 5. Detta antagande säger att det potentiella utfallet för en individ under en viss behandling inte får vara beroende av **hur** behandlingen ansattes (t ex påtvingad eller självvald). I det genomgående exemplet i den här rapporten utgörs responsen av ”diagnosticerad bröstcancer” och behandling av ”östrogen i kombination med självvald eller påtvingad mammografi”. Det känns orimligt att sannolikheten att diagnosticera bröstcancer skulle vara beroende av om en viss mammografifrekvens är påtvingad eller resultatet av ett fritt val, således borde antagandet a) av SUTVA vara befogat i detta exempel. Det är dock inte otänkbart att man kan tänka sig andra exempel i vilka detta antagande är mer kontroversiellt.

En förutsättning för att den direkta effekten av Z ska kunna uttryckas som en funktion av den direkta effekten av S i Palmgrens modell är att antagandena a) – c) på sid 29 är giltiga. Antagandet a) innebär att inga individer tillhör det principiella strata som karakteriseras av $see(S=0)$ under $Z=1$ och $see(S=1)$ under $Z=0$. Detta är ett rimligt antagande i exemplet med östrogen och mammografi eftersom erfarenheten har visat att en eventuell skillnad i (självvald) mammografifrekvens då en östrogenbehandling påbörjas nästan alltid utgörs av en ökning. I andra exempel kan man tänka sig att detta antagande inte är lika rimligt. Antagandena b) och c) innebär att den direkta effekten av Z respektive den direkta effekten av S är densamma i alla principiella stratum. Dessa antaganden är svårare att argumentera för. Dessvärre kan de ej verifieras eftersom principiell stratatillhörighet ej kan bestämmas. För att komma runt detta problem skulle man kunna utvidga Palmgrens modell genom att införa flera populationer, definierade t ex genom kön eller ålder. Varje population beskrivs av Tabell 3 där varje parameter är populationsberoende. Istället för att införa restriktioner över principiella strata skulle man nu kunna införa restriktioner över populationer som både möjliggör identifiering av parametrarna och som kan verifieras.

Vad händer om antagande a) är korrekt men inte b) och c)? Enligt Appendix 1 innebär inte b) och c) någon restriktion för ursprungsparametrarna p_{zyk} . Vad b) och c) innebär är att sambanden mellan p_{zyk} och parametrarna α_k , β_0 , d_k , R_0 , R_1 gäller enligt Tabell 4. Under a), b) och c) gäller:

$$\mathbf{b}_0 = \frac{P_{111}}{P_{011}} \quad (45)$$

$$R_0 = \frac{P_{014}P_{112}}{P_{114}P_{012}} \quad (46)$$

$$R_1 = \frac{P_{112}P_{011}}{P_{012}P_{111}} \quad (47)$$

En inspektion av Tabell 3 (som inte förutsätter a), b) och c)) visar att allmänt gäller:

$$\frac{P_{111}}{P_{011}} = \mathbf{b}_{0,1} \quad (48)$$

$$\frac{P_{014}P_{112}}{P_{114}P_{012}} = R_{0,4} \frac{R_{1,2}}{R_{1,4}} \frac{\mathbf{b}_{0,2}}{\mathbf{b}_{0,4}} \quad (49)$$

$$\frac{P_{112}P_{011}}{P_{012}P_{111}} = R_{1,2} \frac{\mathbf{b}_{0,2}}{\mathbf{b}_{0,1}} \quad (50)$$

En skattning av funktionen $\beta_0=f(R_0,R_1)$ som baserar sig på a), b) och c) kommer alltså snarare att skatta funktionen $\mathbf{b}_{0,1} = f(R_{0,4} \frac{R_{1,2}}{R_{1,4}} \frac{\mathbf{b}_{0,2}}{\mathbf{b}_{0,4}}, R_{1,2} \frac{\mathbf{b}_{0,2}}{\mathbf{b}_{0,1}})$ då a) men inte b) och c) gäller.

12. Joffe och Colditz

Joffes och Colditz (nedan kallade JC) metod att lösa problemet med post-treatment confounding är att finna en population sådan att den totala effekten, som är identifierbar, är ungefär lika med den direkta effekten. Efter en genomgång av JC:s artikel har jag kommit fram till att deras resultat är felaktiga. I mailkorrespondens med Joffe har jag lyckats övertyga honom om att artikeln baserar sig på felaktiga premisser. Vad som är fel redogörs för nedan.

12.1 Definitioner

JC (1998) definierar den totala effekten av Z enligt (7), dvs som ett mått på skillnaden mellan

$$p(Y=1 | Z=0) \text{ och } p(Y=0 | Z=1) \quad (51)$$

och de betecknar den F. Den direkta effekten av Z vid nivån S=0 definieras enligt (8) som ett mått på skillnaden mellan

$$p(Y=1 | Z=0, do(s)) \text{ och } p(Y=0 | Z=1, do(s)) \quad (52)$$

och betecknas β_s . Den direkta effekten av störningsvariabeln S vid nivån $Z=z$ definieras analogt med (8) som ett mått på skillnaden mellan

$$p(Y=1 | z, do(S=1)) \text{ och } p(Y=0 | z, do(S=0)) \quad (53)$$

och betecknas R_z . Visserligen antar inte JC att Y är dikotom, men här är det inte väsentligt om (51)-(53) definieras via väntevärden eller sannolikheter.

Låt $p_z^{see(s)}$ beteckna $p(see(s) | z)$ samt ? beteckna differensen $p_1^{see(1)} - p_0^{see(1)}$, vilket är en observerbar storhet. JC antar antaganden så att följande gäller:

$$\begin{aligned} a_{\text{kvot}}) F / \beta_0 &\sim 1 \text{ då } ? \sim 0 \\ b_{\text{kvot}}) F / \beta_0 &\text{ är en monotont växande funktion av } ? \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} a_{\text{diff}}) F - \beta_0 &\sim 0 \text{ då } ? \sim 0 \\ b_{\text{diff}}) F - \beta_0 &\text{ är en monotont växande funktion av } ? \end{aligned}$$

Om en ”bra” approximation β_0' av β_0 definitionsmässigt uppfyller $\beta_0' / \beta_0 \sim 1$ fås som konsekvens:

Under a_{kvot}) att β_0 approximeras bra av F i en population för vilket ? observerats vara liten, samt under b_{kvot}) att β_0 approximeras bäst av F i den population O för vilken ? är minst.

Om en ”bra” approximation β_0' av β_0 definitionsmässigt uppfyller $\beta_0' - \beta_0 \sim 0$ gäller:

Under a_{diff}) att β_0 approximeras bra av F i en population för vilket ? observerats vara liten, samt under b_{diff}) att β_0 approximeras bäst av F i den population O för vilken ? är minst.

Problemet med JC:s framställning är att deras antaganden inte är tillräckliga för att a_{kvot}) och b_{kvot}), samt a_{diff}) och b_{diff}) ska gälla. Detta illustreras i följande avsnitt.

12.2 F / β

JC formulerar $p(Y = 1 | z)$ som

$$p(Y = 1 | z) = \sum_{s \in S} p_z^{see(s)} p(Y = 1 | z, do(s)) \quad (54)$$

och gör följande omorganisation:

$$p(Y = 1 | z) = p(Y = 1 | z, do(S = 0)) + \sum_{s \in S} p_z^{see(s)} [p(Y = 1 | z, do(s)) - p(Y = 1 | z, do(S = 0))] \quad (55)$$

Som tidigare definierar vi den totala effekten respektive den direkta effekten som:

$$\Phi \equiv \frac{p(Y = 1 | Z = 1)}{p(Y = 1 | Z = 0)} \quad (56)$$

$$\mathbf{b}_0 \equiv \frac{p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0))}{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0))} \quad (57)$$

$$R_z \equiv \frac{p(Y = 1 | z, do(S = 1))}{p(Y = 1 | z, do(S = 0))} \quad (58)$$

Likheten i (55) implicerar

$$\begin{aligned} \Phi &= \frac{p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0)) + \sum_{s \in S} p_1^{see(s)} [p(Y = 1 | Z = 1, do(s)) - p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0))]}{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0)) + \sum_{s \in S} p_0^{see(s)} [p(Y = 1 | Z = 0, do(s)) - p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0))]} = \\ \mathbf{b}_0 \left\{ \frac{1 + p_1^{see(1)} [R_1 - 1]}{1 + p_0^{see(1)} [R_0 - 1]} \right\} &= \mathbf{b}_0 \left\{ 1 + \frac{p_0^{see(1)} [R_1 - R_0] + \Delta [R_1 - 1]}{1 + p_0^{see(1)} [R_0 - 1]} \right\} \end{aligned} \quad (59)$$

JC ställer nu upp antagandena

- i_{kvot}) $R_1 = R_0$
- ii_{kvot}) R_1 och R_0 är populationsoberoende
- iii_{kvot}) $p_0^{see(1)}$ är populationsoberoende

Under antagandena i_{kvot}), ii_{kvot}), iii_{kvot}) gäller att a_{kvot}) och b_{kvot}) ovan är uppfyllda.

JC gör dock ett fundamentalt fel i framställningen genom att utgå från att (54) är giltig. $p(Y = 1 | z)$ kan skrivas om som

$$p(Y = 1 | z) = \sum_{s \in S} p_z^{see(s)} p(Y = 1 | z, see(s), \Omega_z^{see(s)}) \quad (60)$$

men det finns ingen garanti för att $p(Y=1 | z, see(s), \Omega_z^{see(s)}) = p(Y | z, do(s))$, jmf avsnitt 5. Faktum är att om likhet gällde skulle nettoeffekten enligt avsnitt 6 vara en kausal effekt, vilket innebär att man kan justera för störningsvariabeln med de standardmetoder som används för kovariater av typen pre-treatment, t ex stratifiering.

För att se att JC:s felaktiga antagande (54) har betydelse kan (12) användas för att skriva om (60) som

$$p(Y = 1 | z) = \sum_{s \in S} p_z^{see(s)} p(Y = 1 | z, do(s), \Omega_z^{see(s)}) \quad (61)$$

En omorganisation ger:

$$p(Y = 1 | z) = p(Y = 1 | z, do(S = 0)) + \sum_{s \in S} p_z^{see(s)} [p(Y = 1 | z, do(s), \Omega_z^{see(s)}) - p(Y = 1 | z, do(S = 0), \Omega_z^{see(s)})] \quad (62)$$

Definiera

$$R_z^{see(s)} \equiv \frac{p(Y = 1 | z, do(S = 1), \Omega_z^{see(s)})}{p(Y = 1 | z, do(S = 0), \Omega_z^{see(s)})}$$

Enligt (62) fås

$$\Phi = \frac{p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0)) + \sum_{s \in S} p_1^{see(s)} [p(Y = 1 | Z = 1, do(s), \Omega_1^{see(s)}) - p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0), \Omega_1^{see(s)})]}{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0)) + \sum_{s \in S} p_0^{see(s)} [p(Y = 1 | Z = 0, do(s), \Omega_0^{see(s)}) - p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), \Omega_0^{see(s)})]} \\ \mathbf{b}_0 \left\{ \frac{1 + p_1^{see(1)} \Psi_1 [R_1^{see(1)} - 1]}{1 + p_0^{see(1)} \Psi_0 [R_0^{see(1)} - 1]} \right\} = \mathbf{b}_0 \left\{ 1 + \frac{p_1^{see(1)} \Psi_1 [R_1^{see(1)} - 1] - p_0^{see(1)} \Psi_0 [R_0^{see(1)} - 1]}{1 + p_0^{see(1)} \Psi_0 [R_0^{see(1)} - 1]} \right\} \quad (63)$$

där

$$\Psi_1 = \frac{p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0), \Omega_1^{see(1)})}{p(Y = 1 | Z = 1, do(S = 0))} \quad (64)$$

$$\Psi_0 = \frac{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0), \Omega_0^{see(1)})}{p(Y = 1 | Z = 0, do(S = 0))} \quad (65)$$

Utan att göra ytterligare antaganden gäller inte likhet mellan (59) och (63).

12.3 F – β

Definiera

$$F_{\text{diff}} = p(Y=1 | Z=1) - p(Y=1 | Z=0) \quad (66)$$

$$\beta_{0,\text{diff}} = p(Y=1 | Z=1, do(S=0)) - p(Y=1 | Z=0, do(S=1)) \quad (67)$$

$$R_{z,\text{diff}} = p(Y=1 | z, do(S=1)) - p(Y=1 | z, do(S=0)) \quad (68)$$

JC använder (55) (som tidigare konstaterats inte är giltig) för att ställa upp

$$\begin{aligned}\Phi_{diff} - \mathbf{b}_{0,diff} &= \sum_{s \in S} p_1^{see(s)} [p(Y=1 | Z=1, do(s)) - p(Y=1 | Z=1, do(S=0))] - \\ &\sum_{s \in S} p_0^{see(s)} [p(Y=1 | Z=0, do(s)) - p(Y=1 | Z=0, do(S=0))] = \\ p_1^{see(1)} R_{1,diff} - p_0^{see(1)} R_{0,diff} &= p_0^{see(1)} [R_{1,diff} - R_{0,diff}] + \Delta R_{1,diff}\end{aligned}$$

(69)

JC ansätter antagandena

$$\begin{aligned}\text{i}_{diff}) R_{1,diff} &= R_{0,diff} \\ \text{ii}_{diff}) R_{1,diff} &\text{ är populationsoberoende}\end{aligned}$$

Under $\text{i}_{diff})$ och $\text{ii}_{diff})$ gäller att $F_{diff} - \mathbf{b}_{0,diff}$ enligt (69) är direkt proportionell mot ?, vilket innebär att a1) och b1) ovan gäller.

Eftersom (55) inte är giltig är inte heller (69) giltig, och således är inte $\text{i}_{diff})$ och $\text{ii}_{diff})$ tillräckliga för att $\mathbf{a}_{diff})$ och $\mathbf{b}_{diff})$ ska gälla.

Däremot kan $\text{i}_{diff})$ och $\text{ii}_{diff})$ utökas med ytterligare ett antagande så att $\mathbf{a}_{diff})$ och $\mathbf{b}_{diff})$ fortfarande gäller.

Definiera

$$R_{z,diff}^{see(s)} = p(Y=1 | z, do(S=1), \Omega_z^{see(s)}) - p(Y=1 | z, do(S=0), \Omega_z^{see(s)}) \quad (70)$$

Enligt (62) fås

$$\begin{aligned}\Phi_{diff} - \mathbf{b}_{0,diff} &= \sum_{s \in S} p_1^{see(s)} [p(Y=1 | Z=1, do(s), \Omega_1^{see(s)}) - p(Y=1 | Z=1, do(S=0), \Omega_1^{see(s)})] - \\ &\sum_{s \in S} p_0^{see(s)} [p(Y=1 | Z=0, do(s), \Omega_0^{see(s)}) - p(Y=1 | Z=0, do(S=0), \Omega_0^{see(s)})] \quad (\\ p_1^{see(1)} R_{1,diff}^{see(1)} - p_0^{see(1)} R_{0,diff}^{see(1)} &= p_0^{see(1)} [R_{1,diff}^{see(1)} - R_{0,diff}^{see(1)}] + \Delta R_{1,diff}^{see(1)}\end{aligned}$$

71)

(71) är ekvivalent med (69) om följande gäller:

$$\text{iii}_{diff}) R_{z,diff}^{see(s)} \text{ är oberoende av } \Omega_z^{see(s)}, \text{ dvs } R_{z,diff}^{see(s)} = R_{z,diff} \quad (72)$$

Under antagande $\text{i}_{diff})$, $\text{ii}_{diff})$ och $\text{iii}_{diff})$ gäller således $\mathbf{a}_{diff})$ och $\mathbf{b}_{diff})$. Eftersom $\Omega_z^{see(s)}$ är en union av principiella strata enligt avsnitt 2.2 är $\text{iii}_{diff})$ helt analog med Palmgrens antagande c) på sid 15.

Appendix 1

I detta avsnitt visas att antagandena a)-c) i avsnitt 7.2 leder till att β_0 kan uttryckas som en (numerisk) funktion av R_0 och R_1 .

Givet antalet individer som inte behandlats, $n_{0..}$, och antalet som behandlats, $n_{1..}$, är de observerade frekvenserna multinomialfördelade:

$$\begin{aligned} &((n_{001}+n_{002}), (n_{003}+n_{004}), (n_{011}+n_{012}), (n_{013}+n_{014})) \sim \\ &\text{Multinomial}(n_{0..}, (p_{001}+p_{002}), (p_{003}+p_{004}), (p_{011}+p_{012}), (p_{013}+p_{014})) \\ &((n_{101}+n_{102}), (n_{103}+n_{104}), (n_{111}+n_{112}), (n_{113}+n_{114})) \sim \\ &\text{Multinomial}(n_{1..}, (p_{101}+p_{102}), (p_{103}+p_{104}), (p_{111}+p_{112}), (p_{113}+p_{114})) \end{aligned} \quad (73)$$

där p_{zyk} är $p(y,k | z)$.

Detta är ekvivalent med en modell där var och en av frekvenserna antas följa en Poissonfördelning:

$$\begin{aligned} (n_{001}+n_{002}) &\sim \text{Po}(\mu_{001}+\mu_{002}) \\ (n_{003}+n_{004}) &\sim \text{Po}(\mu_{003}+\mu_{004}) \\ (n_{011}+n_{012}) &\sim \text{Po}(\mu_{011}+\mu_{012}) \\ (n_{013}+n_{014}) &\sim \text{Po}(\mu_{013}+\mu_{014}) \\ (n_{101}+n_{103}) &\sim \text{Po}(\mu_{101}+\mu_{103}) \\ (n_{102}+n_{104}) &\sim \text{Po}(\mu_{102}+\mu_{104}) \\ (n_{111}+n_{113}) &\sim \text{Po}(\mu_{111}+\mu_{113}) \\ (n_{112}+n_{114}) &\sim \text{Po}(\mu_{112}+\mu_{114}) \end{aligned} \quad (74)$$

under förutsättning att restriktionerna

$$\begin{aligned} \mu_{0yk} &= n_{0..}p_{0yk} \\ \mu_{1yk} &= n_{1..}p_{1yk} \end{aligned} \quad (75)$$

är uppfyllda.

Loglikelihooden för modellen (74), (75) är

$$\begin{aligned} \log L &\propto (n_{001}+n_{002})\log(p_{001}+p_{002})+(n_{003}+n_{004})\log(p_{003}+p_{004})+ \\ &(n_{011}+n_{012})\log(p_{011}+p_{012})+(n_{013}+n_{014})\log(p_{013}+p_{014})+ \\ &(n_{101}+n_{103})\log(p_{101}+p_{103})+ (n_{102}+n_{104})\log(p_{102}+p_{104})+ \\ &(n_{111}+n_{113})\log(p_{111}+p_{113})+ (n_{112}+n_{114})\log(p_{112}+p_{114})-n_{0..}p_{0..}-n_{1..}p_{1..} \end{aligned} \quad (76)$$

Derivatan av (76) med avseende på de 16 sannolikheterna ger endast åtta linjärt oberoende ekvationer. Således skulle det krävas ytterligare åtta linjärt oberoende bivillkor för att skatta de 16 sannolikheterna. Eftersom sannolikheten att en individ tillhör principiellt strata K är oberoende av om individen genomgått behandling Z eller ej, gäller att

$$p_{00k}+p_{01k}=p_{10k}+p_{11k} \quad (77)$$

för $k=1,2,3,4$. Notera att (77) innehåller redundant information; då likheten gäller för $k=1,2,3$ gäller även likheten automatiskt för $k=4$. (77) innehåller alltså tre linjärt oberoende bivillkor. Det saknas alltså fem linjärt oberoende bivillkor.

Palmgren gör tre antaganden:

- a) Ingen individ tillhör det tredje stratat, dvs $p_{003}=p_{013}=p_{103}=p_{113}=0$
- b) $p_{s,k}$ är oberoende av k , dvs $\beta_{s,k} = \beta_s$
- c) $R_{z,k}$ är oberoende av k , dvs $R_{z,k} = R_z$

Antagande a) innebär att (76) reduceras till

$$\begin{aligned} \log L \propto & (n_{001}+n_{002})\log(p_{001}+p_{002})+(n_{004})\log(p_{004})+ \\ & (n_{011}+n_{012})\log(p_{011}+p_{012})+(n_{014})\log(p_{014})+ \\ & (n_{101})\log(p_{101})+ (n_{102}+n_{104})\log(p_{102}+p_{104})+ \\ & (n_{111})\log(p_{111})+ (n_{112}+n_{114})\log(p_{112}+p_{114})-n_{0..}p_{0..}-n_{1..}p_{1..} \end{aligned} \quad (78)$$

Loglikelihooden är nu en funktion av 12 parametrar och derivatan av dito ger fortfarande åtta linjärt oberoende ekvationer. Antagande a) innebär vidare att (77) nu bidrar med två linjärt oberoende bivillkor. Det saknas alltså två linjärt oberoende bivillkor.

Sannolikheterna omparametreras nu enligt (21)-(28), dvs

$$\begin{aligned} p_{001} &= (1-a_1)d_1 \\ p_{011} &= a_1d_1 \\ p_{101} &= (1-\beta_{0,1}a_1)d_1 \\ p_{111} &= \beta_{0,1}a_1d_1 \\ \\ p_{002} &= (1-a_2)d_2 \\ p_{012} &= a_2d_2 \\ p_{102} &= (1-R_{1,2}\beta_{0,2}a_2)d_2 \\ p_{112} &= R_{1,2}\beta_{0,2}a_2d_2 \\ \\ p_{004} &= (1-R_{0,4}a_4)d_4 \\ p_{014} &= R_{0,4}a_4d_4 \\ p_{104} &= (1-R_{1,4}\beta_{0,4}a_4)d_4 \\ p_{114} &= R_{1,4}\beta_{0,4}a_4d_4 \end{aligned} \quad (79)$$

Notera att i avsnittet 7.2 ovan skedde omparametriseringen innan antagandet a) gjordes. Denna inbördes ordning har ingen betydelse. Fördelen med att omparametrera innan det tredje stratat utesluts från modellen är att det då är lättare att få en intuitiv känsla för vad de nya parametrarna egentligen står för, se Tabell 3.

Antagandena b) och c) innebär att (79) kan skrivas något enklare, nämligen som

$$\begin{aligned} p_{001} &= (1-a_1)d_1 \\ p_{011} &= a_1d_1 \\ p_{101} &= (1-\beta_0a_1)d_1 \\ p_{111} &= \beta_0a_1d_1 \\ \\ p_{002} &= (1-a_2)d_2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
p_{012} &= a_2 d_2 \\
p_{102} &= (1 - R_1 \beta_0 a_2) d_2 \\
p_{112} &= R_1 \beta_0 a_2 d_2
\end{aligned} \tag{80}$$

$$\begin{aligned}
p_{004} &= (1 - R_0 a_4) d_4 \\
p_{014} &= R_0 a_4 d_4 \\
p_{104} &= (1 - R_1 \beta_0 a_4) d_4 \\
p_{114} &= R_1 \beta_0 a_4 d_4
\end{aligned}$$

Under restriktion (77) samt antagande a) innebär inte b) och c) någon ytterligare restriktion för ursprungsparametrarna. Detta är inte alls trivialt men kan förstås på följande sätt: Under antagande a) kvarstår 12 av de 16 ursprungsparametrarna. Eftersom $p_{0..} = p_{1..} = 1$ måste gälla per definition, och eftersom (77) låser två parametrar, kan åtta av dessa tolv ursprungsparametrar skattas fritt. Betrakta nu (80). Att a_1 , d_1 , och β_0 kan väljas fritt innebär att p_{001} , p_{011} , och p_{101} kan väljas fritt medan p_{111} är given. Att vidare a_2 , d_2 , och R_1 kan väljas fritt innebär att p_{002} , p_{012} , och p_{102} kan väljas fritt medan p_{112} är given. Villkoret $p_{0..} = p_{1..} = 1$ är detsamma som $d_4 = 1$, vilket innebär att då d_1 och d_2 är fixerade är även d_4 given. Kvar att välja fritt är alltså a_4 och R_0 , vilket innebär att p_{004} och p_{014} kan väljas fritt medan p_{104} och p_{114} är givna. Således kan även åtta av de tolv ursprungsparametrarna skattas fritt under antagandena b) och c) eller mao: under restriktion (77) samt antagande a) innebär inte b) och c) någon ytterligare restriktion för ursprungsparametrarna.

En konsekvens av antagande b) och c) är däremot att R_0 och R_1 kan uttryckas i ursprungsparametrarna som:

$$\frac{p_{014} p_{112}}{p_{114} p_{012}} = R_0 \tag{81}$$

$$\frac{p_{112} p_{011}}{p_{012} p_{111}} = R_1 \tag{82}$$

Med R_0 och R_1 fixa och kända erhålls alltså de sista två nödvändiga linjärt oberoende bivillkoren för att modellens parametrar ska kunna skattas. Vilket innebär att β_0 under antagandena a) – c) kan uttryckas som en (numerisk) funktion av R_0 och R_1 .

Appendix 2 – Strukturekvationer

A.2.1. Definitioner

Fram till nu har den situation som beskrevs i det inledande exemplet formulerats med hjälp av Rubins kausala modell. Pearl (2003) föreslår att situationer som involverar kausala frågeställning formuleras med hjälp av **strukturekvationer**. Strukturekvationer har följande utseende:

$$\begin{aligned}
x_1 &= f_{X1}(x_2, \dots, x_N, e_1) \\
x_2 &= f_{X2}(x_1, x_3, \dots, x_N, e_2) \\
&\dots
\end{aligned} \tag{83}$$

$$\dot{x}_N = f_{XN}(x_1, x_2, \dots, x_{N-1}, e_N)$$

där $f_{X1}, f_{X2}, \dots, f_{XN}$ är godtyckliga, möjligen okända funktioner och e_1, e_2, \dots, e_N är godtyckligt fördelade stokastiska variabler som inte förklaras av modellen. Vidare uppfyller strukturekvationer följande viktiga kriterium: de är **autonoma**, dvs varje ekvation är invariant under förändringar i de andra ekvationerna.

En intervention (t ex en behandling) som innebär $do(X_m = x_{m0})$ representeras i systemet av strukturekvationer av att ekvationen för X_m ersätts med

$$x_m = x_{m0} \tag{84}$$

Ett konkretiserande exempel:

$$\begin{aligned} x &= ? \\ y &= a + bx + e \end{aligned} \tag{85}$$

Den första ekvationen talar om att x är fördelad enligt fördelningen för $?$. Den andra ekvationen påminner starkt om vanlig enkel regression, men det finns en avgörande skillnad. Ett observerat regressionssamband behöver inte vara autonomt, dvs behöver inte alls vara giltigt under interventionen $do(X = x_0)$. Att detta är en väsentlig skillnad kan inses på följande sätt: Antag att (85) är en adekvat beskrivning av verkligheten. Antag vidare att data för Y och X samlas in i en observationsstudie. I syfte till att analysera sambandet mellan Y och X ansätts regressionsmodellen

$$x = a' + b'y + e' \tag{86}$$

Denna modell kommer att passa data väl eftersom (85) kan omformas till:

$$x = -a/b + y/b - e \tag{87}$$

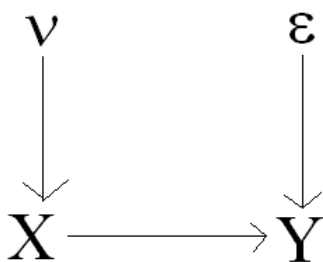
vilket är identiskt med den ansatta regressionsmodellen med $a' = -a/b$, $b' = 1/b$ och $e' = -e$. Antag nu att man i syfte att påverka X påtvingar Y värdet y_0 , dvs genomför $do(Y = y_0)$. Enligt regressionsmodellen (86) skulle nu X påverkas enligt $x = a' + b'y_0 + e'$. Systemet av strukturekvationer (85) får dock utseendet:

$$\begin{aligned} x &= ? \\ y &= y_0 \end{aligned}$$

dvs X lämnas opåverkad av interventionen $do(Y = y_0)$.

A.2.2 Kausala diagram

Ett system av strukturekvationer visualiseras vanligen med ett kausalt diagram där varje kausalt samband representeras av en pil. Systemet (85) får utseendet:



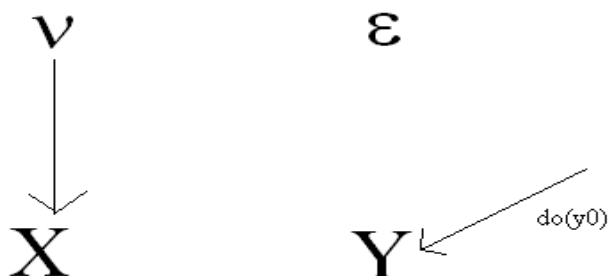
Figur 1

Vanligen underförstås de stokastiska variabler som inte förklaras av modellen i ett kausalt diagram. Systemet (85) får då utseendet:



Figur 2

En intervention $do(X_m=x_{m0})$ representeras i det kausala diagrammet av att alla ingående pilar till X_m ersätts av en pil märkt " $do(x_{m0})$ ". Under interventionen $do(Y=y_0)$ får systemet (85) utseendet (med e och ? utritade för tydlighets skull):



Figur 3

A.2.3. Strukturekvationer och potentiella utfall

I avsnitt 2.1 formulerades Rubins kausala modell. Här görs ett försök att uttrycka Rubins modell mer generellt för att visa på likheterna mellan Rubins och Pearls modell. Framställningen nedan är i stora drag lånad från Pearl (2003) avsnitt 4.

Låt $\{X\}$ beteckna en mängd stokastiska variabler. Låt vidare X_n beteckna en variabel ur $\{X\}$ samt $\{X\}'$ en delmängd av $\{X\}$. Det fundamentala antagandet i Rubins kausala modell är följande: Till varje X_n och $\{X\}'$ finns en variabel U_{X_n} sådan att värdet på X_n är deterministiskt givet värdet på $\{X\}'$ och U_{X_n} . Värdet på X_n givet värdet av $\{X\}'$ och U_{X_n} kallas **det potentiella utfallet** av X_n under $\{X\}'$ för U_{X_n} . Rubin antar vidare att U_{X_n} har ett värde för

varje fysisk individ och för varje X_n och $\{X\}'$, dvs: för ett värde på $\{X\}'$ är X_n alltid deterministisk (om än okänd) för varje fysisk individ.

Rubins kausala modell kan nu uttryckas i strukturekvationer på följande sätt:

$$\begin{aligned}
 u_{X_1} &= f_{U_1}(u_{X_2}, \dots, u_{X_N}, i) \\
 &\cdot \\
 &\cdot \\
 u_{X_N} &= f_{U_N}(u_{X_1}, u_{X_2}, \dots, u_{X_{N-1}}, i) \\
 &\cdot \\
 &\cdot \\
 x_1 &= f_{X_1}(x_2, \dots, x_N, u_{X_1}) \\
 &\cdot \\
 &\cdot \\
 x_N &= f_{X_N}(x_1, x_2, \dots, x_{N-1}, u_{X_N})
 \end{aligned} \tag{88}$$

Under interventionen $do(X_m = x_{m0})$ får systemet utseendet:

$$\begin{aligned}
 u_1 &= f_{U_1}(u_{X_2}, \dots, u_{X_N}, i) \\
 &\cdot \\
 &\cdot \\
 u_N &= f_{U_N}(u_{X_1}, u_{X_2}, \dots, u_{X_{N-1}}, i) \\
 &\cdot \\
 &\cdot \\
 x_1 &= f_{X_1}(x_2, \dots, x_N, u_{X_1}) \\
 &\cdot \\
 x_m &= x_{m0} \\
 &\cdot \\
 &\cdot \\
 x_N &= f_{X_N}(x_1, x_2, \dots, x_{N-1}, u_N)
 \end{aligned} \tag{89}$$

Det potentiella utfallet av X_n under interventionen $do(X_m = x_{m0})$ för $U=u_{X_n}$ ges direkt av ekvationen för X_n i systemet (89). För en fix individ i är U_{X_n} deterministisk och således är även det potentiella utfallet deterministiskt. Om däremot individen väljs slumpmässigt från en större population är i en stokastisk variabel vilket får till följd att alla variabler utom X_m i (89) är stokastiska.

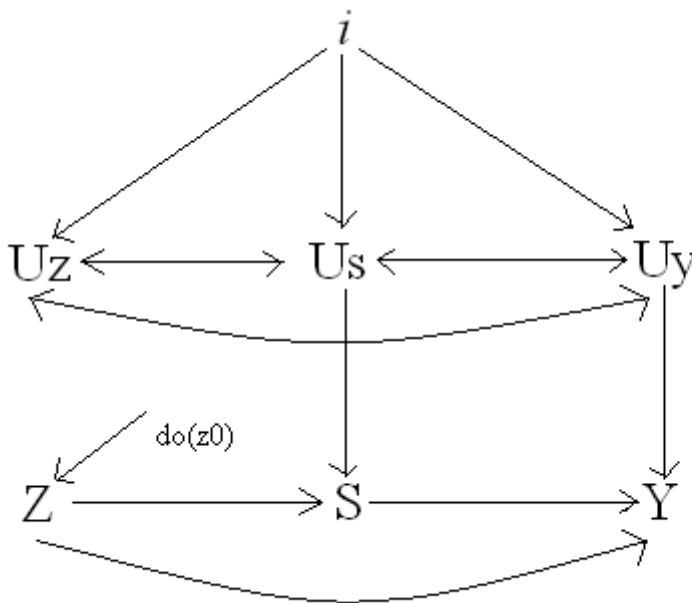
En viktig skillnaden mellan (88) och (83) är att den mer generella modellen (83) tillåter X_1, \dots, X_N att bero av variabler e_1, \dots, e_N som inte nödvändigtvis är deterministiska på individnivå. Att U_{X_1}, \dots, U_{X_N} och därmed X_1, \dots, X_N är deterministiska givet i innebär inte att de är kända givet i , överföringsfunktionerna $f_{U_1}, \dots, f_{U_N}, f_{X_1}, \dots, f_{X_N}$ kan ju fortfarande vara okända. Att de är deterministiska för en fix individ är däremot en förutsättning för de metoder som diskuterades i den här rapporten. T ex förutsätter ju Palmgrens metod att individer kan fördelas över principiella strata enligt Tabell 2. Således är det inte bara en filosofisk fråga huruvida en individs utfall är förutbestämt eller inte, utan snarare ett viktigt modellantagande.

Det är även värt att notera att antagandet (11) ”kommer på köpet” då Rubins modell formuleras mha strukturekvationer (jmf Pearl [2003] sid 313).

I avsnitt 2 formulerades exemplet från inledningen i Rubins kausala modell. Översatt till strukturekvationer blir modellen:

$$\begin{aligned}
u_Z &= f_{UZ}(u_S, u_Y, i) \\
u_S &= f_{US}(u_Z, u_Y, i) \\
u_Y &= f_{UY}(u_Z, u_S, i) \\
Z &= z_0 \\
s &= f_S(Z, u_S) \\
y &= f_Y(Z, s, u_Y)
\end{aligned}
\tag{90}$$

Den kausala grafen får utseendet:



Figur 4

I avsnitt 6 visades att nettoeffekten är lika med den direkta effekten av Z vid en fix nivå $S=s$ om

- a) Alla individer tillhör antingen det första eller det sista principiella stratat, definierade enligt avsnitt 2.2. Detta är detsamma som att säga att Z inte har någon som helst effekt på S , vilket i Figur 4 innebär att U_S låser S till ett fixt värde oavsett värdet på Z och oavsett i . Därmed kan även pilen mellan Z och S raderas.

eller

- b) Principiell stratatillhörighet påverkar inte sannolikheten att diagnosticera cancer på annat sätt än genom valet av mammografi.. Detta är detsamma som att säga att U_S inte påverkar Y annat än genom S , vilket i Figur 4 innebär att pilen mellan U_S och U_Y inte existerar.

Appendix 3 – Naturlig direkt och indirekt effekt

I inledningen gavs ett exempel i vilket den totala effekten av en behandling Z inte är ett adekvat mått på behandlingens effekt. Ett bättre mått i exemplet är den direkta effekten av Z vid en fix nivå $S=s$. Det finns situationer när inte heller detta mått är passande. Antag att ett läkemedelsföretag tagit fram ett medel mot en viss sjukdom. Utöver en eventuell effekt på sjukdomen har medlet den bieffekten att det orsakar huvudvärk. Patienter med huvudvärk tenderar att äta aspirin, som i sin tur kan ha en effekt på sjukdomen. Läkemedelsföretaget är intresserade av att mäta den effekt av medlet som beror av medlet i sig och inte på ett ökat intag av aspirin. Därför är den totala effekten av medlet inte intressant. Den direkta effekten av medlet vid en viss nivå av aspirin är inte heller intressant av följande skäl: det är orealistiskt att tänka sig att företaget skulle kunna påtvinga alla patienter samma nivå av aspirinintag. Mer realistiskt är att företaget lyckas eliminera bieffekten av medlet. En del patienter kommer fortfarande att få huvudvärk, men av andra orsaker. Pearl (2001) föreslår **den naturliga direkta effekten** av Z som mått i en sådan situation. Den definieras som en jämförelse mellan:

$$P(Y=1 \mid Z=0) \text{ och } P(Y=1 \mid Z=1, do(S_i=S_{i,Z=0})) \quad (91)$$

Skillnaden mellan (8) och (91) är att den senare inte fixerar S vid en given nivå utan för varje individ på den nivå individen skulle vara då $Z=0$.

Som komplement till den naturliga direkta effekten definieras **den naturliga indirekta effekten** av Z som:

$$P(Y=0 \mid Z=0) \text{ och } P(Y=0 \mid Z=1, do(S_i=S_{i,Z=1})) \quad (92)$$

Den direkta effekten av Z vid $S=s$ kan utan vidare antaganden skattas väntevärdesriktigt i ett randomiserat försök där både Z och S kan kontrolleras. För att skatta den naturliga direkta och indirekta effekten utan vidare antaganden krävs dels att både Z och S kan kontrolleras, dels att $S_{i,z}$ är känt för varje individ. För att känna till $S_{i,z}$ för en individ krävs att individen utsätts för den ena nivån av Z , därefter ”startas om” och utsätts för den andra nivån. Detta är i de allra flesta fall inte görligt. Pearl (2001) diskuterar vilka ytterligare antaganden som krävs för att (91) och (92) ska vara skattningsbara då både Z och S kan kontrolleras, men $S_{i,z}$ är okänd. En tidigare artikel som tar upp problemet är Robins och Greenland (1992).

Appendix 4 – Ett MATLAB-program för skattning av parametrarna i Palmgrens modell

```
% n1,...,n8 are the observed cell frequencies
% R0min, R0max, R1min, R1max are the min and max values for R0 and R1
% step is the step size for R0 and R1
% the parameters in Palmgren's model are estimated as numerical functions
% of R0 and R1. the estimate of Beta is given within confidence limits
function main_prog(n1,n2,n3,n4,n5,n6,n7,n8,R0min,R0max,R1min,R1max,step)

% initial guess for parameters, x=[alpha1 alpha2 alpha4 delta1 delta4 Beta]
x0=[0.1,0.1,0.1,0.33,0.33,1.1]';

% define linear constraints
A=[0 0 0 1 1 0;0 0 0 -1 -1 0];
B=[0.999;-0.001];
Aeq=[];
Beq=[];

% define lower and upper bounds
LB=[0.001,0.001,0.001,0.001,0.001,0.001]';
UB=[0.999,0.999,0.999,0.999,0.999,Inf]';

% find b for R0 and R1 between 1 and 3
R=[];
b=[];
b_var_observed=[];
b_var_expected=[];
R0=R0min:step:R0max;
R1=R1min:step:R1max;
options=optimset('LargeScale','Off');
X=[];
for n=1:length(R0)
    for m=1:length(R1)
        disp('R0=')
        disp(R0(n))
        disp('R1=')
        disp(R1(m))
        [x,fval,EXITFLAG]=fmincon(@fun,x0,A,B,Aeq,Beq,UB,LB,@nonlcon,...
            options,R0(n),R1(m),n1,n2,n3,n4,n5,n6,n7,n8);
        if EXITFLAG==1
            b(n,m)=x(6);
            information_expected=fisher(x,R0(n),R1(m),...
                n1,n2,n3,n4,n5,n6,n7,n8);
            b_var_expected(n,m)=information_expected(6,6);
        else
            b(n,m)=-1;
            b_var_expected(n,m)=0;
        end
    end
end
```

```

        X=[X [R0(n);R1(m);x]];
    end
end

% round X
X=(round(X*100))./100;

% calculate net and total effect
net_effekt=n7/(n5+n7)/n3*(n1+n3)
total_effekt=(n7+n8)/(n5+n6+n7+n8)/(n3+n4)*(n1+n2+n3+n4)

% display all parameters
space_temp=[];
for k=1:8
    space_temp=[space_temp; ' '];
end
disp('All parameters:')
par_names=['R0 ' ;'R1 ' ;'alfa1 ' ;'alfa2 ' ;'alfa4 ' ;...
    'delta1 ' ;'delta4 ' ;'Beta '];
disp(strcat([par_names,space_temp,num2str(X)]))
disp([' '])

% display Beta
space_temp=[];
for k=1:length(R0)
    space_temp=[space_temp; ' '];
end
Beta=(round(b*100))./100;
disp('Beta:')
disp(strvcat(strcat([' R1',' ',num2str(R1)]),' R0',...
    strcat([num2str(R0) space_temp num2str(Beta)])))

% calculate (rounded) confidence intervals
upper_confidence_limit=(round((b+1.96*sqrt(b_var_expected))*100))./100;
lower_confidence_limit=(round((b-1.96*sqrt(b_var_expected))*100))./100;

% display confidence intervals
disp([' '])
disp('Upper confidence limit:')
disp(strvcat(strcat([' R1',' ',num2str(R1)]),' R0',...
    strcat([num2str(R0) space_temp num2str(upper_confidence_limit)])))
disp([' '])
disp('Lower confidence limit:')
disp(strvcat(strcat([' R1',' ',num2str(R1)]),' R0',...
    strcat([num2str(R0) space_temp num2str(lower_confidence_limit)])))

% plot estimation of Beta with confidence intervals
subplot(3,1,1)
mesh(R1,R0,b);
xlabel('R1');

```

```

ylabel('R0');
xlabel('Beta');
title('Estimation of Beta')
subplot(3,1,2)
mesh(R1,R0,b-1.96*sqrt(b_var_expected));
xlabel('R1');
ylabel('R0');
xlabel('Beta');
title('Lower confidence limit of Beta')
subplot(3,1,3)
mesh(R1,R0,b+1.96*sqrt(b_var_expected));
xlabel('R1');
ylabel('R0');
xlabel('Beta');
title('Upper confidence limit of Beta')

% x is the estimated values of the parameters of Palmgren's model
% f is the likelihood function value
function f=fun(x,R0,R1,n1,n2,n3,n4,n5,n6,n7,n8)

%names for separate parameters
a1=x(1);
a2=x(2);
a4=x(3);
d1=x(4);
d4=x(5);
b=x(6);
d2=1-d1-d4;

% multinomial likelihood distribution
f=-(n1*log(d1*(1-a1)+d2*(1-a2))+...
    n2*log(d4*(1-a4*R0))+...
    n3*log(d1*a1+d2*a2)+...
    n4*log(d4*a4*R0)+...
    n5*log(d1*(1-a1*b))+...
    n6*log(d2*(1-a2*R1*b)+d4*(1-a4*R1*b))+...
    n7*log(d1*a1*b)+...
    n8*log(d2*a2*R1*b+d4*a4*R1*b));

% C are the nonlinear constraints for the parameters in Palmgren's model
function [C,Ceq]=nonlcon(x,R0,R1,n1,n2,n3,n4,n5,n6,n7,n8)

%names for separate parameters
a1=x(1);
a2=x(2);
a4=x(3);
d1=x(4);
d4=x(5);
b=x(6);
d2=1-d1-d4;

```



```

% define nonlinear constraints
C=[0.001-a1*b,a1*b-0.999,0.001-a1*R0,a1*R0-0.999,...
    0.001-a1*b*R1,a1*b*R1-0.999,0.001-a2*b,a2*b-0.999,...
    0.001-a2*R0,a2*R0-0.999,0.001-a2*R1*b,a2*R1*b-0.999,...
    0.001-a4*b,a4*b-0.999,0.001-a4*R0,a4*R0-0.999,...
    0.001-a4*R1*b,a4*R1*b-0.999];
Ceq=[];

% I is the expected Fisher matrix
function I=fisher(x,R0,R1,n1,n2,n3,n4,n5,n6,n7,n8)

% names for separate parameters
a1=x(1);
a2=x(2);
a4=x(3);
d1=x(4);
d4=x(5);
b=x(6);
nA=n1+n2+n3+n4;
nB=n5+n6+n7+n8;
d2=1-d1-d4;

% calculate expected values
my1=nA*(d1*(1-a1)+d2*(1-a2));
my2=nA*(d4*(1-a4*R0));
my3=nA*(d1*a1+d2*a2);
my4=nA*(d4*a4*R0);
my5=nB*(d1*(1-a1*b));
my6=nB*(d2*(1-a2*R1*b)+d4*(1-a4*R1*b));
my7=nB*(d1*a1*b);
my8=nB*(d2*a2*R1*b+d4*a4*R1*b);

% poisson distributed data: variance = expected value
var_n1=my1;
var_n2=my2;
var_n3=my3;
var_n4=my4;
var_n5=my5;
var_n6=my6;
var_n7=my7;
var_n8=my8;

% define matrix V
v=[var_n1 var_n2 var_n3 var_n4 var_n5 var_n6 var_n7 var_n8]';
V=diag(1./v);

% computation of the derivatives of the expected values
% with respect to the parameters
dmy1da1=-nA*d1;

```

```

dmy1da2=-nA*(1-d1-d4);
dmy1da4=0;
dmy1dd1=nA*(a2-a1);
dmy1dd4=-nA*(1-a2);
dmy1db=0;
dmy2da1=0;
dmy2da2=0;
dmy2da4=-nA*d4*R0;
dmy2dd1=0;
dmy2dd4=nA*(1-a4*R0);
dmy2db=0;
dmy3da1=nA*d1;
dmy3da2=nA*(1-d1-d4);
dmy3da4=0;
dmy3dd1=nA*(a1-a2);
dmy3dd4=-nA*a2;
dmy3db=0;
dmy4da1=0;
dmy4da2=0;
dmy4da4=nA*d4*R0;
dmy4dd1=0;
dmy4dd4=nA*a4*R0;
dmy4db=0;
dmy5da1=-nB*d1*b;
dmy5da2=0;
dmy5da4=0;
dmy5dd1=nB*(1-a1*b);
dmy5dd4=0;
dmy5db=-nB*d1*a1;
dmy6da1=0;
dmy6da2=-nB*(1-d1-d4)*R1*b;
dmy6da4=-nB*d4*R1*b;
dmy6dd1=-nB*(1-a2*R1*b);
dmy6dd4=nB*R1*b*(a2-a4);
dmy6db=nB*((1-d1-d4)*(-a2*R1)+d4*(-a4*R1));
dmy7da1=nB*d1*b;
dmy7da2=0;
dmy7da4=0;
dmy7dd1=nB*a1*b;
dmy7dd4=0;
dmy7db=nB*a1*d1;
dmy8da1=0;
dmy8da2=nB*(1-d1-d4)*R1*b;
dmy8da4=nB*d4*R1*b;
dmy8dd1=-nB*a2*R1*b;
dmy8dd4=nB*(a4-a2)*R1*b;
dmy8db=nB*((1-d1-d4)*a2*R1+d4*a4*R1);

%define matrix H
H=[dmy1da1 dmy1da2 dmy1da4 dmy1dd1 dmy1dd4 dmy1db;...

```

```
dmy2da1 dmy2da2 dmy2da4 dmy2dd1 dmy2dd4 dmy2db;...  
dmy3da1 dmy3da2 dmy3da4 dmy3dd1 dmy3dd4 dmy3db;...  
dmy4da1 dmy4da2 dmy4da4 dmy4dd1 dmy4dd4 dmy4db;...  
dmy5da1 dmy5da2 dmy5da4 dmy5dd1 dmy5dd4 dmy5db;...  
dmy6da1 dmy6da2 dmy6da4 dmy6dd1 dmy6dd4 dmy6db;...  
dmy7da1 dmy7da2 dmy7da4 dmy7dd1 dmy7dd4 dmy7db;...  
dmy8da1 dmy8da2 dmy8da4 dmy8dd1 dmy8dd4 dmy8db];
```

```
% calculate expected Fisher information  
I=inv(transpose(H)*V*H);
```

Tack till

Professor Juni Palmgren vid Matematisk Statistik, Stockholms Universitet, samt MEB, Karolinska Institutet, för ett spännande och givande val av ämne, många kloka råd på vägen, entusiastisk uppbackning, samt eminent handledning i största allmänhet.

Professor M. M. Joffe vid University of Pennsylvania School of Medicine för tålmodigt besvarande av mina frågvisa mail.

Slobodan Zdrakovic vid Institutionen för Miljömedicin, KI, för kontakter med Tvillingregistret vid MEB, samt hjälp med databearbetning.

Doc Krista Fischer vid Institutionen för Folkhälsovetenskap, Estland, för intressanta och givande diskussioner om kausalitet.

Professor D. B. Rubin och professor J. M. Robins för värdefulla litteraturtips.

Referenser

- Angrist, J. D., Guido W. I. och Rubin D.B. (1996). Identification of causal effects using instrumental variables. *Journal of the American Statistical Association* **91**, 444-472.
- Barnard, J., Frangakis, C. E., Hill, J. J., och Rubin, D. B. (2003). Principal stratification approach to broken randomized experiments: A case study of school choice vouchers in New York City. *Journal of the American Statistical Association* **98**, 299-323.
- Frangakis, C. E. och Rubin, D. B. (2002). Principal stratification in causal inference. *Biometrics* **58**, 21-29.
- Joffe, M. M. och Colditz, G. A. (1998). Restriction as a method for reducing bias in the estimation of direct effects. *Statist. Med.* **17**, 2233-2249.
- Palmgren, J. (2003). Intermediate variables in the causal pathway from exposure to Disease. IMS-ISBA International Conference, Puerto Rico, USA.
- Pearl, J. (2000). *Causality: Models, Reasoning, and inference*. Cambridge University Press, New York.
- Pearl, J. (2001). *Direct and indirect effects*. Proceedings of the seventeenth conference on uncertainty in artificial intelligence, San Francisco, CA: Morgan Kaufmann, 411-20.
- Pearl, J. (2003). Statistics and causal inference: A review. *Sociedad de Estadística e Investigación Operativa Test* **12**, 281-345.
- Robins, J. M. och Greenland, S. (1992). Identifiability and exchangeability of direct and

indirect effects. *Epidemiology* **3**, 143-155.

Rosenbaum, P.R. (1984). From association to causation in observational studies: The role of tests of strongly ignorable treatment assignment. *Journal of the American Statistical Association* **79**, 41-47.

Rubin, D.B. (1974). Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of Educational Psychology* **66**, 688-701.

Rubin, D.B. (1978). Bayesian inference for causal effects. *Annals of Statistics* **6**, 34-58.

Rubin, D.B. (1986). Comment: Which ifs have causal answers. *Journal of the American Statistical Association* **81**, 961-962.

Svensson, Å. (1996). Asymptotiska resultat inom inferensteorin. *Stockholms Universitet*.