

# Metoder inom de medicinska vetenskaperna

Peter Währborg

## Vetenskap – ett träd med många grenar och en gemensam rot?

Vetenskapen är inte förutsättningslös. Det engelska ordet science härstammar visserligen från grekiskans "att veta", men trots detta bygger den medicinska vetenskapen, liksom andra vetenskapsområden, på ett antal antaganden. Det råder stor samstämmighet om några sådana antaganden (postulat), särskilt inom naturvetenskapen. Kännetecknande för dessa postulat är att de inte låter sig bevisas utan är just överordnade och nödvändiga för att få ihop pusslet om människan och hennes omvärld. Alla delar inte denna uppfattning, som t.ex. vissa logiska positivisterna (se nedan). Överordnade och metafysiska satser av detta slag anser man i stället vara meningslösa då de inte låter sig bevisas eller falsifieras.

Till dessa grundläggande antaganden hör uppfattningen att i/ *naturen upprätthåller en ordning* som kan beskrivas som lagar (naturlagar) och ii/ *som låter sig förstås* av oss människor (se t.ex. Khatchadourian 1955, Nachmias 1993, Heilbron 2003). Lite pretentiöst kan tyckas. Kan vi verkligen vara säkra på att den komplicerade och komplexa ordningen i naturen och för den delen i universum låter sig förstås av oss människor med vårt begränsade intellekt? Och kan vi verkligen vara säkra på att inte vissa händelser är helt oförutsägbara, dvs slumpmässiga? Detta kan man ägna både en och två kvällar till att diskutera.

Ett annat omhuldat postulat är iii/ *att alla fenomen har en naturlig förklaring*. Tesen är förstås sann om det finns en sådan ordning som förutsattes i de första postulaten. Trots detta tycks vi människor älska att fascineras av det "obegripliga". Filmer och böcker av olika slag osv. underhåller och underblåsar denna kittlande och lite skräckinjagande känsla det "obegripliga" framkallar. Är det bara för spänningens skull eller är vi människor inte klokare än att vi tror att det finns spöken och andra mystiska saker som inte går att förklara? Stoff för ytterligare några kvällars diskussion.

Slutligen styrs vetenskapen av antagandet att iv/ *kunskap är överlägsen okunskap (ignorans)*. Även denna sats har en lång vetenskapshistoria med sitt ursprung hos Sokrates (469 – 399 f.kr.) vars liv och tankar huvudsakligen förmedlades av hans vän Platon (427 – 347 f.kr.). De sokratiske samtalen (grek. elenchus = undersökande samtal, *min övers.*) syftade till att göra människor medvetna om sin okunskap vilket skulle leda dem till ökad visdom. Sokrates kallade sig därför filosof då detta just betyder "älskare av visdom". Den yttersta visdomen, menade Sokrates, låg i insikten att veta att man ingenting vet (*docta ignorantia*). Vetande och kunskap anses av vetenskapsfilosofer, som inspirerat den naturvetenskapliga forskningen, kunna leda till ny och användbar kunskap som ökar vår frihet (se Marc-Wogau K 1970). Jag delar denna uppfattning därför att okunskapen innebär inte att man aktivt avvisar eller negligerar kunskap utan ersätter den med trosföreställningar (beliefs). Historien har visat oss flerfaldigt att

sådana föreställningar ofta visat sig vara vanföreställningar som förorsakat många människor (t.ex. judar, färgade och homosexuella) ett betydande lidande.

Inom naturvetenskapen har grundforskningen en betydelsefull roll genom att ackvirera kunskap för dess egen skull och inte bara för att kunna tillämpas (tillämpad forskning). Grundforskning är en nödvändig del av den växande forskningen. Såväl grundforskningen som den tillämpade forskningen inom de medicinska disciplinerna har utgångspunkter gemensamma med andra forskningsområden. Inom det medicinska forskningsfältet ryms frågeställningar och infallsvinklar som inte alls är att betrakta som exklusivt naturvetenskapliga. Då variationsvidden är så stor och den medicinska forskningen utgör ett så omfattande forskningsområde varierar också de metoder man använder sig av för att kunna vidga och fördjupa kunskapen. Det medicinska vetenskapsträdet har flera grenar. Forskning inom andra områden spelar en mycket betydelsefull roll. Stor del av såväl den medicinska grundforskningen som den tillämpade forskningen bygger på kunskaper inhämtade inom kemi, fysik, biologi, psykologi osv. Kanske är denna gränsöverskridande kunskapsinhämtning ett av de viktigaste bidragen i vår tid till den växande kunskapen om människans funktion och sjukdomar. Fördelen med vetenskapen i sig själv är att den tillämpas inom så många olika områden och att den ständigt är under debatt och utvecklas. Av den anledning finns det många grenar på kunskapsträdet där en liten del av roten är gemensam, men där utgångspunkterna, metoderna och tillvägagångssätten att finna kunskap varierar. Så, kanske finns där inte ens en gemensam rot, men flera rötter, som i en skog. Kanske är det just denna mångfald som gör vetenskapslandskapet så spännande. En skog där de olika synsätten befruktar varandra.

Några aspekter har stor betydelse för den medicinska forskningen och vilka metoder som används och vad som påverkar dessa. Låt mig först beröra några allmänna aspekter.

## Epistemologiska aspekter

Hur kan vi egentligen veta något och vad är egentligen vetenskap? Dessa och andra frågor om kunskapssökande och dess metoder är grundläggande för att kunna diskutera de vetenskapliga metodernas giltighet, tillförlitlighet och relevans. Kunskap i dess vidaste mening inhämtar alla människor genom att göra sig förtrogna med olika fenomen. Denna typ av kunskap bygger som regel på exploration, personlig erfarenhet och osystematiskt inhämtande av viss "boklig" kunskap. Sådan *förtrogenhetskunskap*, eller *tyst kunskap*, underkastas sällan eller aldrig någon kritisk granskning eller systematisk prövning. Kunskapen i sig kan ta lång tid att inhämta och kräver som regel både deltagande och engagemang. Denna erfarenhetsbaserade kunskap kan vara avgörande för resultatet om man t.ex. skall genomföra en operation. Det kirurgerna ibland kallar "vävnadskänsla" är inget man kan tänka sig till eller än mindre läsa sig till. När jag själv var ung hjärtläkare kom en gång vår skicklige och mycket ansedde barnhjärtkirurg och uppvisade en ny kirurgisk operationsstrategi som han ritat på ett bakpapper under natten. Han frågade oss nyfiket och engagerat "vad tror ni om detta"? Det var ett omfattande ingrepp som ingen tidigare genomfört så vitt känt. Förutsättningen för att genomföra ett nytt ingrepp som aldrig prövats på detta sätt kräver förstås mer än bara översiktlig och ytlig kunskap. Den personligt tillägnade kunskapen kan, som i detta fall, vara djup och beundransvärd men är otillräcklig på lång sikt. Metoden måste prövas och jämföras

med andra metoder, om de nu finns, för att bli en accepterad operationsmetod. Det gick bra för den unge patienten och metoden är idag allmänt tillämpad och väldokumenterad.

Personlig kunskap och skicklighet i ett yrke skall aldrig vare sig över- eller underskattas. I detta fall hade det lilla barnets liv varit i överhängande fara om ingreppet inte utförts. Så är det med många innovativa insatser. Det finns ingen "allmängiltig" kunskap att falla tillbaka på och då är den personliga förtrogenhetskunskapen en stor och betydelsefull tillgång. En del av dessa erfarenheter kan visa sig vara myter eller traditioner snarare än väl genomtänkta och prövade metoder, medan andra kan visa sig vara briljanta bidrag till den medicinska kunskapens utveckling. Sådana erfarenheter finns naturligtvis inom många yrken och verksamheter som t.ex. läraryrket eller hos bilmekanikern.

En annan form av kunskap är den vi till vardags talar om som "*sunt förnuft (common sense)*". Begreppet härstammar från antikens Grekland och filosofen Aristoteles (384 – 322 f.kr) . Han hävdade uppfattningen att våra sinnen bygger upp en enhetlig och för alla människor gemensam uppfattning om ett föremål (se Sachs 2001). Sunt förnuft kan beskrivas som en situation där flertalet människor kan anamma en okonstlad uppfattning om saker och ting förutsatt att man också delar åsikten och tycker motsatsen är felaktig (fritt efter Smedslund 1982). Detta är en vardaglig och pragmatisk kunskap som fortsatt mycket av t.ex. sjukvården vilar på. Den tysta kunskapen inom sjukvården kan i denna mening sägas vara en lokal variant av sunt förnuft kombinerad med specialkunskaper baserade på vetenskap. Så tillkom t.ex. insikten om att vanligt vattenledningsvatten kan användas vid sårtvätt utan problem, fast att det inte är registrerat som läkemedel.

Den vetenskapliga processen för att inhämta och införliva kunskap med vårt tidigare vetande är vad detta kapitel skall handla om och då framförallt inom de medicinska kunskapsområdena. Läran om hur kunskap kan och får inhämtas (epistemologi) är dessvärre underskattad inom den medicinska akademiska utbildningen eller åtminstone mycket ojämnt fördelad och begränsad till sitt omfång och särskilt så inom läkarutbildningen. Detta innebär att mycken forskning inom området bygger på en mästare-lärlingsprincip. Man rekryteras till en forskningsgrupp och får där lära sig "hantverket" utan att särskilt mycket tillfälle ges till kritisk eftertanke. Till stor del har detta dels att göra med den hierarkiska ordningen inom sjukvården, men också en viss brist på vetenskapsteoretisk skolning. Dessutom har man som regel fullt upp med att lära sig den eller de metoder och frågeställningar som numera är mycket komplicerade inom den medicinska forskningen.

## Ontologiska aspekter

Det finns många exempel på att en och samma metod leder till helt skilda resultat. Så kan det vara med en operation, användande av ett läkemedel eller genomförande av en psykoterapi. Betydelsen av den som utför ett ingrepp eller en behandling kan således variera även om man tycker sig följa samma metod eller kunskapsunderlag. Inte bara utföraren har betydelse utan också andra aspekter som när man väljer att utföra en behandling, platsen för utförandet kan spela en roll ibland, liksom tidpunkten i ett sjukdomsförlopp. Inte minst kan sättet man presenterar en behandling få en avgörande betydelse för resultatet. Det latinska begreppet placebo (= jag skall behaga) är ett exempel på detta. Många patienter uttrycker tacksamhet och uppskattning i bemötandet, vilket kan spela en mycket betydelsefull roll vid utvärderingen av en medicinsk metod. Detsamma gäller begreppet nocebo (= jag skall skada). Med

noceboeffekten avses inte att man avsiktligt skadar någon, men att närmandet till patienten frambringar sidoreaktioner som antingen förvärrar lidandet eller till och med framkallar ett ökat lidande. En oförsiktig och okänslig penetration av kvinnans slida vid en gynekologisk undersökning kan t.ex. leda till långvariga och svåra besvär för patienten liksom ett okänsligt framfört budskap om en sjukdoms karaktär och eventuella orsaker. Tillit och omtanke är således svårvärderade variabler men välkänt av stor betydelse för utfallet av en behandling. Med andra ord; om man tror att man utvärderar en särskild metod enligt vetenskapens alla principer kan helt andra och "okända" förhållanden få en avgörande betydelse för utfallet. Även patientens kunskaper och förväntningar på en behandlingsinsats kan spela roll både för patientens val av behandlingsmetod och utfall. När jag som hjärtläkare ofta ställde patienter inför valmöjligheten att antingen genomgå öppen hjärtkirurgi (koronar arteriell bypass vanligen med insättande av ett vengraft) eller s.k. ballongvidgning (perkutan koronar intervention, PCI) av hjärtats kranskärl vid kärlekskramp fick jag ofta svaret att man föredrog "den stora operationen" (dvs öppen hjärtkirurgi) istället för den där man gick in med katetrar via ljumsken eller armen. Som skäl angavs ofta att "då ser man ju vad man gör". Det gör man naturligtvis även vid "ballongvidgning" men patienten upplevde inte de båda alternativen som jämbördigt valbara. Skalpellen tycks för en del som om den har en egen inneboende och läkande kraft. Man föredrar då "den stora operationen för då blir det riktigt gjort". Ibland kan det förstås vara precis tvärtom. Man fruktar sövning och hjärt-lungmaskinen men inte katetrarna som förs in i vaket tillstånd.

Ontologi är läran om varandet, läran om det som är och hur världen är beskaffad, men också tingen. Skalpellen existerar i det här fallet i människors medvetande trots att de flesta av de tillfrågade aldrig vare sig sett eller använt en sådan.

## Etiska aspekter

Inom den medicinska forskningen studeras ofta levande varelser, djur eller människor. Även celler eller organ från levande eller avlidna varelser förekommer, t.ex. vid transplantationer av olika slag. En sådan hantering kräver förstås en genomtänkt moral. Den teoretiska reflektionen över moralens sedvänjor och oskrivna lagar brukar beskrivas som etik. Inom forskningen både bör och måste man följa vissa etiska riktlinjer. Ett problem i detta sammanhang är att moraluppfattningen kan variera högst avsevärt mellan människor och olika kulturer. Det är därför ganska svårt att formulera etiska riktlinjer som kan godtas universellt. Vilka etiska riktlinjer som skall följas finns därför att tillgå på såväl nationell nivå som i internationella deklARATIONER. Lokalt finns det vid varje universitet särskilda kommittéer som har att handlägga forskningsetiska frågor och att godkänna de forskningsprojekt som genomförs vid universitet eller högskola. Dessutom finns en central etikprövningsmyndighet som måste godkänna alla studier som utförs på människor och djur. Några forskningsetiska aspekter har en avgörande betydelse för hur man väljer forskningsmetod (se ALLEA 2018 för en mer uttömmande diskussion i detta avseende).

Medicinsk forskning måste vara *tillförlitlig*. Detta innebär att de studier som genomförs skall kunna besvara den aktuella forskningsfrågan, varför storleken på materialet (t.ex. antal studerade personer) måste vara tillräckligt stort för att tillåta rimliga slutsatser. Den övergripande modellen för hur forskningen skall genomföras (design) måste vara tillräckligt solid för att kunna besvara forskningsfrågan. Metoden skall redovisas och granskas av en

forskningsetisk kommitté för att godkännas och därmed motsvara samhällets krav på kvalitet och trovärdighet. Detsamma gäller hur forskarna avser att dra slutsatser från den undersökning man vill genomföra.

Ett annat oundgängligt krav på forskare och forskning är *ärlighet*. Det kan tyckas självklart att forskningen skall vara transparent och att resultatredovisningen skall vara fullständig och sann. Dessvärre finns det ett antal exempel på där så inte har varit fallet vilket förstärkt äventyrligheten tilltron till såväl den enskilde forskaren som forskningen i allmänhet.

Ett annat moraliskt rimligt krav är att forskaren eller forskargruppen visar *respekt* för den, det eller de som deltar i forskningen. Detta gäller förstärkt också kollegor och andra som berörs av forskningen.

Ett obligat återkommande krav i den medicinska forskningen är att deltagandet är *frivilligt* och har föregåtts av såväl *skriftlig som muntlig information* om forskningsprojektet och vad forskningsdeltagaren förväntas bistå med samt att detta inte i övrigt kommer att påverka vård eller andra kontakter med sjukvården.

Ansvarsförhållanden måste klargöras liksom insikten om att forskaren har *ansvar* för att publicera, förklara och leda hela forskningsprocessen. Detta inbegriper också medarbetare, anställda och ev. finansiärer. Ibland kan det också förekomma försäkringsfrågor som behöver beaktas och hanteras.

Slutligen bör det påpekas att det numera finns utarbetade riktlinjer för hur publicering av vetenskapliga artiklar skall gå till. En central aspekt av de vetenskapliga publikationerna är att de skall *förhandsgranskas* (= peer review) vilket utgör en granskning av såväl den vetenskapliga nivån som efterlevandet av rimliga och stundom bestämda etiska krav. Denna granskning sker via de olika tidskrifterna och genomförs av erkända experter inom området.

## Medicinsk antropologi

Strövtåg i den medicinska vetenskapens antropologi kan vara nog så spännande. Här tillåter vare sig utrymmet eller syftet med kapitlet någon längre utflykt. Några förhållanden är dock så intressanta och viktiga att de inte kan förbigås i ett kapitel om metoder inom den medicinska forskningen.

Vi förleds gärna tro att världen är just den vi kan överblicka och förstå. Så är det förstärkt inte. Detta kan få stor betydelse för hur man skall försöka vinna kunskap om medicinska förhållanden i olika delar av världen, men också i vårt eget land. Inte minst *generaliserbarheten* av den vunna kunskapen måste prövas mot detta faktum. Migrationen i världen blir allt mer omfattande. Detta för stundom med sig att kulturer och kulturella föreställningar hamnar i dissonans med varandra som kan leda till konflikter och ohörsamhet för det faktum att alla människor i världen inte är av samma uppfattning när det gäller orsak till sjukdom eller hur den skall botas. Inte ens råder samstämmighet om vad som skall betecknas som sjukdom i flera fall och ännu större uppmärksamhet rönerna dessa kulturella förhållanden då frågan om vissa medicinska ingrepp kommer på tal. Dit kan räknas omskärelse, oskuldoperationer eller andra starkt kulturellt betingade önskemål om medicinska insatser.

I den medicinska forskningen har man i stor utsträckning anammat betydelsen av *könsskillnader (inklusive könsroller)* och i större utsträckning försökt genomföra studier på ett sätt så att de är representativa för den population som är aktuell. Frågan om olika grupper skall skiljas åt i analyserna är dock mer kontroversiell. I USA är det okontroversiellt att använda ras-begrepp eller tala om etnicitet. I Sverige skulle detta definitivt bli föremål för diskussion. *Religion* kan i flera fall spela en betydelsefull roll i den medicinska forskningen om den t.ex. handlar om orsaker till sjukdom eller hur den skall behandlas. Blodtransfusioner accepteras t.ex. inte av vissa kristna grupper som Jehovas vittnen. *Relationen mellan vårdgivare och patient* varierar högst avsevärt mellan olika kulturer liksom uppfattningen om vissa symtom. Några forskare talar om *kultursjukdomar* vilket sannolikt har att göra med en skiftande syn mellan människor på vissa förhållanden som t.ex. trötthet, utmattning och depression, men även cykler i våra liv som barndom och åldrande.

Inom viss del av den medicinska forskningen tillställs respondenterna frågeformulär. Dessa präglas ofta av kulturspecifika uttryck som många känner sig främmande inför. Vissa idiomatiska uttryck som t.ex. "har du ofta fjärilar i magen" kan bli svårt att förstå om man översätter uttrycket ordagrant.

I stora omfattande studier som inkluderar flera länder och ibland flera kontinenter måste man således ta hänsyn till alla dessa kulturella skillnader som kan få en avgörande betydelse för utfallet i studien. Medicinsk antropologi har därför en betydelsefull plats i den medicinska metodologin.

## Flera olika medicinska discipliner

Medicinsk vetenskap bedrivs inom flera olika områden och inom flera olika medicinska professioner. Sjuksköterskor, fysioterapeuter, arbetsterapeuter, biomedicinska analytiker osv. bedriver alla forskning inom ramen för sina discipliner där särskilda kärnområden förekommer. Ibland beskrivs dessa verksamheter som paramedicinska, men de bidrar förstas med lika betydelsefull kunskap som den som ryms inom den traditionella medicinska forskningen. Detsamma gäller alla de vetenskaper som på olika sätt tangerar de renodlade medicinska disciplinerna. Dit hör t.ex. kemi, teknik, biologi, psykologi, statistik osv. Ur metodologisk synpunkt kan detta ibland vålla problem då andra discipliner har sina forskningstraditioner och favoritmetoder för att presentera "sin" kunskap.

## Vad är då medicinsk vetenskap?

All vetenskap har jämte den medicinska ett gemensamt och övergripande mål i form av *sökandet efter att lösa problem genom att vinna kunskap på ett kontrollerat och systematiskt sätt* (se t.ex. Wilson 1999). Denna ambition tillmötesgår man dock på olika sätt beroende på vilken vetenskaplig metod man använder. Vidare syftar vetenskapen till att lösa ett problem som stundom kan hägra långt borta i horisonten, men som för sin lösning kräver att man ådagalägger sig *basal kunskap om förutsättningarna för att lösa problemet*. Vad som skiljer vetenskap från andra områden är just det kontrollerade och systematiska sökandet. Självklart kan journalister, poliser och många andra ha ett kunskapssökande intresse och syfte. Vetenskapen kräver dock att de metoder som används uppfyller kraven på kontroll och

systematik. I denna sats ryms också förutsättningen att andra och alternativa förklaringar skall prövas. Den *kritiska och självkritiska granskningen* av forskningen har en avgörande betydelse för att inte forskningsresultaten enbart skall vara ett uttryck för ett godtyckligt urval av fakta som gagnar en redan i förväg (medvetet eller omedvetet) bildad uppfattning. Det är av denna anledning som kritisk granskning av såväl forskaren själv som andra experter och opponenter är så viktig.

Vetenskaplig forskning är i mångt och mycket en färskvara. Vetenskap vore inte just vetenskap om inte dess "sanningar" förändrades med tiden. Historian vittnar med så många exempel om att vår världsbild och uppfattning förändras. Vissa förhållanden förblir dock oförändrade trots försök att kullkasta vår uppfattning om dem som t.ex. att vi alla skall dö en dag, att vi åldras och att det finns någonting bortom vår planet. Någon definitiv och slutgiltig sanning kan vetenskapen inte erbjuda, men däremot kontrollerad och systematiskt framtagen kunskap och som därför brukar beskrivas som evidensbaserad inom de medicinska forskningsområdena (Sackett DL et al. 1996).

De medicinska vetenskaperna är således flera och bedrivs inom skilda discipliner med olika mål och förutsättningar. Det finns dock ett övergripande och gemensamt mål nämligen att *förstå och förklara förhållanden som har med människans hälsa och ohälsa att göra*. Detta mål i sin tur omfattar allt ifrån *basal kunskap om människans biologi till förebyggande åtgärder mot sjukdom och ohälsa*. Dessa förtydliganden av begreppet medicinsk vetenskap återkommer i de flesta definitioner som florerar. Självklart kan definitionen utvidgas högst avsevärt om man vill ha med alla tänkbara aspekter av vad den medicinska vetenskapen engagerar sig i. Medicinsk vetenskap är också en del av den verksamhet som bedrivs inom läkemedelsindustrin där såväl grundforskare som forskare inom tillämpad medicin huserar sida vid sida tillsammans med specialister inom vetenskaplig metodologi, statistik och juridiska frågor.

## Vad är kunskap?

Kunskapen är ständigt föränderlig, men vad är egentligen kunskap och vad skall den vara bra för? Platon beskrev kunskap som en *sann berättigad tro* och för att vara det måste den uppfylla några kriterier: a/man måste *tro eller vara övertygad* (eng. beliefs), b/man måste ha *goda skäl* att tro (eng. justification) och c/i denna mening blir det jag *tror också sant* (eng. truth). Kunskap är således en fråga om vad man tror och att denna tro kan anses bekräftad. Därmed har man kunskap om något. Låt mig ge ett exempel: om man t.ex. tror sig veta att alla svanar i världen är vita blir man överraskad när man på sin semesterresa till Australien plötsligt får syn på ett par svarta svanar. Om man då fortsätter insistera på att alla svanar är vita har man kanske ett problem med synen eller solglasögonen, men verkligen ingen kunskap om svanars färg. De goda skälen att fortsätta tro att alla svanar är vita har plötsligt gått upp i rök. Kunskap handlar således både om min tro eller uppfattning om någonting, hur detta kan bekräftas på ett trovärdigt sätt och vad som är sant. Kunskap kan då, enligt Platon, beskrivas som en delmängd av tre storheter, mina trosföreställningar (eng. beliefs), den bekräftelse som finns (eng. justification) och sanningen (eng. truth).

Inom den medicinska sfären möter vi tydligt två skilda typer av kunskap. Den ena typen kan vi kalla *färdigheter* (icke-propositionell kunskap) som att operera, ta ett venprov eller "bränna" bort en hudförändring. Den andra typen av kunskap kan vi kalla *vetskap* (propositionell

kunskap), dvs kunskap om hur saker och ting förhåller sig. Beträffande den sistnämnda kunskapen, dvs vetenskap, kan den vara sann eller falsk. Så förhåller det sig inte lika tydligt när det gäller färdigheter då vi är några stycken som lyssnat till människor som säger sig kunna spela fiol. I den medicinska vardagen kan färdigheterna var nog så viktiga som den uppfattning vederbörande har om de vetenskapsteoretiska aspekterna på venös provtagning.

Kunskap kan beskrivas som de färdigheter och den vetenskap den enskilde individen (subjektet) tillägnat sig. Vetenskap är det sätt man tillägnat sig kunskap på och med anspråk på att vara objektiv och allmängiltig.

## Vetenskapsfilosofiska utgångspunkter inom medicinsk forskning

### Inledning

Sedan människan lämnade det vidskepliga tänkandet vid cirka 600-talet f.kr. började behandlingsmetoder som trollformler och amulettor trängas tillbaka för en mer vetenskaplig syn på sjukdomars orsaker och behandling. En betydelsefull roll i denna utveckling hade Hippokrates (460 – 370 f.kr.) som i sitt (och sannolikt flera medförfattares) monumentalverk *Corpus Hippocraticum* framhållde i uppfattningen att sjukdomar hade naturliga orsaker. Med denna nya naturvetenskapliga syn har Hippokrates kommit att beskrivas som läkekonstens fader. Detta då han på ett avgörande sätt medverkade till att göra medicinen till en naturvetenskaplig disciplin snarare än en konst. Med Hippokrates "föddes" den empiriskt baserade medicinen. Det är i denna empiriska tradition som de *kvantitativa* forskningsansatserna växer fram.

Likaledes med grekiskt ursprung och i dess mytologi dyker guden Hermes upp. Enligt den grekiska mytologin framförde guden Hermes de övriga gudarnas budskap till folket. Han ansågs kunna tolka de budskap gudarna ville förmedla till folket. Ur denna saga växer begreppet *hermeneutik* fram under medeltiden och då handlade det i huvudsak om tolkning av bibliska texter. Genom analys och tolkning av skilda fenomen växer vetande och förståelse fram vilket är centrala element i de *kvalitativa* forskningsmetoderna.

Den medicinska forskningen har i allt väsentligt anslutit sig till den empiriska traditionen, men med reservationer som jag kommer till längre fram. Denna filosofiska tradition har således som utgångspunkt att all kunskap om yttvärlden har sitt ursprung i sinnesintryck, dvs vad våra sinnen kan observera och tillägna sig som en erfarenhet. Ibland talar man därför inom medicinen om systematiskt erfarenhetsvunnen kunskap. Detta innebär emellertid inte att man utesluter, eller avvisar, andra ansatser. De kvalitativa forskningsansatserna har vunnit ett allt större utrymme även i de medicinska tidskrifter som publicerar vetenskapliga artiklar inom ämnesområdet.

### Det vetenskapliga paradigmet

Begreppet paradigm introducerades av den amerikanske fysikern och vetenskapsteoretikern Thomas Kuhn (1922 – 1996). I sin uppmärksammade bok "The structure of the scientific revolutions" (1970) beskriver Kuhn att vetenskapen genomgår perioder av vad han kallar



”normalvetenskap” då forskarna inom ett område arbetar på likartat sätt och med likartade grundantaganden och metoder. Dessa perioder avlöses av ”vetenskapliga revolutioner” som förändrar dessa mönster, eller paradig. Vetenskapssyn, forskningsinriktning, världsbild osv. förändras. Dessa förändrade paradig låter sig inte logiskt jämföras med varandra, menade Kuhn.

Den vetenskapliga modell, eller det paradig, som vuxit fram inom den medicinska forskningen dikterar således hur kunskapsutvecklingen kan och får beskrivas (vetenskapssynen), hur detta bör ske (forskningsinriktning), hur världen är beskaffad (världsbild) men också hur forskaren bör förhålla sig till denna verklighet (forskarrollen). Sammantaget skapar detta den vetenskapsteoretiska basen för forskningen. För att förstå det empiriska forskningsidealets karaktär, som beskrivs i det följande avsnittet, lämnas i nedanstående tabell 1 en jämförande översikt mellan den traditionella empirismens forskningsideal och det hermeneutiska.

**Tabell 1: Översiktlig jämförelse mellan empirisk och hermeneutisk forskningsansats**

	<b>Empirism</b>	<b>Hermeneutik</b>
<b>VETENSKAPSSYN</b> (ideal)	Naturvetenskaplig, söker statistiskt säkerställda (signifikanta) och förklarande samband (kausalitet).	Humanistisk/samhällsvetenskaplig, söker förståelse genom tolkning.
<b>FORSKNINGSINRIKTNING</b>	Objektiv, söker förklaring via mätbara samband (operationalism). Strävar efter lagbundenheter och förutsägbarhet.	Subjektiv, söker identifiera, beskriva och förstå sammanhang.
<b>VÄRLDSBILD</b>	Materiell, lagbunden – kausal.	Materiell, för-och motargument som samlas till en logisk syntes (dialektisk).
<b>FORSKARROLL</b>	Värderingsfri, passiv med distans till studieobjektet.	Ej värderingsfri, aktiv, deltagande, engagemang i studiesubjektet.
<b>METODER</b>	Tydliga, reproducerbara, formella (statistiska metoder); använder mätning, test, frågeformulär djurmodeller och/eller simuleringsmodeller Slumpmässiga urval. Prövar hypoteser.	Mindre tydliga, mindre reproducerbara, systematisk kodning, tematisering, sammanfattning och tolkning som sker cykliskt. Observation, intervjuer, exploration. Strategiskt urval. Bildar teorier.

Den empiriska traditionen har liksom den hermeneutiska utvecklats genom åren och förekommer numera i olika varianter. Idag talar man oftare om kvantitativa versus kvalitativa metoder inom den tillämpade forskningen. Till detta återkommer jag också längre fram i detta kapitel.

## Empirism, logisk empirism och positivism – kort bakgrund och kritiska synpunkter

Redan tidigt i den västerländska filosofins historia kan man skönja en allt mer materialistisk inriktning med målsättningen att förklara tillvaron och därmed finna möjligheter att kontrollera och styra utvecklingen. Framträdande filosofer som de brittiska filosoferna John Locke (1632 – 1704) och David Hume (1711 – 1776) var några av dessa som företrädde denna uppfattning och som menade att det var externa, *observerbara och mätbara förhållanden som bör utgöra grunden för kunskapssökandet*. Människan föds som "en tom tavla", (lat. tabula rasa), menade t.ex. Locke redan 1689 (1996), en uppfattning som också Hume delade. Sinnesintryck som sedan ordnades mentalt lade grunden för barns förmåga att tänka menade man. Förhållningssättet skall ses mot bakgrund av att de metafysiska och religiösa spekulationer och doktriner som dittills haft en dominerande roll i samhället. Den franske filosofen Auguste Comte (1798 – 1857) utvecklade detta synsätt ytterligare. Han menade bl.a. att släktets utveckling skett i stadier. Dessa beskrev han som det teologiska (fiktiva) till det metafysiska (abstrakta) och därefter det positiva (reella). Comte kallade sin inställning för positivism och grundade sin inställning på följande resonemang: Eftersom naturlagarna är oföränderliga och invariabla går dessa genom olika former av observationer och experiment att förklara. Detta ger i sin tur människan möjlighet att förutsäga denna möjlighet till styrning och kontroll där man, enligt Comte, i stället för det inbillade, osäkra, vaga och onyttiga kunde nå det verkliga, säkra, precisa och nyttiga för individen och samhället (se Lenzer G 2009). Auguste Comte kom genom sina resonemang att lansera positivismen som vetenskapsmetod, men också bli grundare av den sociologiska disciplinen.

De positivistiska grundprinciperna kom att betonas ytterligare under 1900-talets första hälft genom en grupp filosofer och vetenskapsmän i den s.k. "Wienkretsen", en vetenskaplig rörelse "för rationalitet". Fysikern och filosofen Moritz Schlick (1882 – 1936), som kallats till en professur "i de induktiva vetenskapernas filosofi" vid universitetet i Wien, var tongivande i utvecklingen av det man beskrev som den *logiska empirismen eller logiska positivismen*. Avsikten var att skapa en vetenskapernas enhet och en ideologiskt neutral och antispekulativ vetenskaplig världsuppfattning som skulle kunna vara gemensam för alla vetenskaper men med naturvetenskapen som ideal. Detta slog man bl.a. fast i ett manifest publicerat 1929 (se Molander 2003).

Den logiska positivismen har sedermera kritiserats hårt och den ödesdigra kritiken blev också till stor del dess fall. En av de viktigaste kritikerna var själv "en outsider" i Wienkretsen, nämligen Karl Popper (1902 – 1994) som ansåg sig ha "mördat" positivismen. I huvudsak är det följande förhållanden som föranlett misstro mot denna vetenskapliga inriktning:

Den logiska empirismen bygger på induktiv inferens vilken kritiserats av bl.a. Popper. Till detta skall vi strax återkomma.

Problem med verifieringsprincipen, dvs man kan inte bevisa att någonting är sant, eller meningsfullt med denna strategi (Popper 1972).

Objektiviteten i strategin kan ifrågasättas (ibid)

Uppdelningen i subjekt och objekt kan ifrågasättas (se t.ex. Währborg 2009 och diskussionen om kropp/själ).

## Rationalismen

Under 16-och 1700-talen växte en nygammal vetenskapssyn fram, nämligen *rationalismen* vars främsta företrädare var René Descartes (1596 – 1650), Baruch Spinoza (1632 – 1677) och Gottfried Leibniz (1646 – 1716). *Förnuft och tänkande* ersatte det tänkande som präglade den traditionella empirismen. Den induktiva slutledningsstrategin ersattes med en deduktiv (se nedan). Redan Platon hade förespråkat en sådan ansats, men först under 1600-talet fick uppfattningen nya företrädare.

De övergripande antagandena i den rationalistiska traditionen var att i/ människan kan förstå världen oberoende av observerbara fenomen och ii/ former av kunskap finns redan innan vi får personlig erfarenhet, a priorikunskap. Kunskap kan sedan erhållas genom att strikt hålla sig till logikens former och formler. Rationalismen företrädde också en *reduktionistisk* vetenskapssyn som innebar att kunskap kunde vinnas genom att betrakta de minsta beståndsdelarna i motsats till den omvända uppfattningen som betecknas som *holism*. Rationalismen skiljer sig således på ett flertal punkter från empirismen. En jämförelse återfinns i tabell 2 nedan.

Rationalismen ådrog sig förstås kritik från empiristernas företrädare, framförallt därför att dessa inte ansåg att a priorikunskap tillför något nytt eller intressant som man inte redan vet.

**Tabell 2: Jämförande översikt mellan empirism och rationalism**

	EMPIRISM	RATIONALISM
Källa till kunskap	Erfarenhet	Logiskt tänkande
Betydelse av observationer	Nödvändigt	Ej nödvändigt
Kunskapsbildning	A posteriori (efter vunnen erfarenhet)	A priori (genom logiskt tänkande och före erfarenheten)
Slutledning genom	Induktion	Deduktion

## Hermeneutik

Den hermeneutiska forskningstraditionen har lika gamla anor som den empiriska. Ursprungligen betecknade begreppet läran om tolkning av framförallt språkliga satser och ofta förknippat med frågor om bibelns tillkomst (exegetik) och hur den skall tolkas (hermeneutik). Senare har traditionen utvecklats till att söka principer för förståelsen av vad människan tänker, säger och gör. Synsättet har framförallt haft en betydande plats inom humaniora som historia, filosofi och så småningom socialvetenskaperna. Synsättet präglas tydligt av en relativistisk syn som ifrågasätter den naturvetenskapliga synen på människan och världen.

Verkligheten beskrivs som relativistisk och oförståelig om inte sammanhanget samtidigt tillmäts avgörande betydelse. Detta kan beskrivas som att de enskilda orden i en dikt har en mening men saknar betydelse om de inte förstås som en del av den helhet dikten utgör, *den hermeneutiska cirkeln*. Till denna cirkel läggs också individens tidigare dikt-läsande eller förståelse för innebörden, för-förståelsen. Hermeneutiken har härigenom kommit att fokusera på processen för förståelse av andra människor och världsliga förhållanden. Människan bär med sig erfarenheter som skapar en förförståelse.

Man drar dock en skarp gräns mellan fysiska och sociala (psykiska och kulturella) fenomen. En framträdande forskare inom hermeneutiken, den tyske filosofen Wilhelm Windelband (1848 – 1915) drev denna tes så långt att han menade att forskning inom samhälls- och kulturvetenskaperna skiljer sig från den naturvetenskapliga där den förstnämnda är *ideografisk* (subjektivt perspektiv) och den sistnämnda *nomotetisk* (sökande efter lagbundenheter). *Utgångspunkten för det hermeneutiska synsättet är således den enskilda människans uppfattning och tolkning*. Betydelsen av detta synsätt torde vara alldeles uppenbar för alla och envar som läst en text eller hört ett musikstycke och upplever innehållet som diametralt motsatt grannens syn på saken. Perspektivförskjutningen är uppenbar i den hermeneutiska traditionen, från objekt till subjekt, Man måste förstå människan från hennes egna perspektiv, en tes som också omhuldas inom sociologin och då framförallt av en av dess tidiga förgrundsgestalter Max Weber(1864 – 1920).

## Fenomenologi

Samtida med hermeneutikens företrädare och dess framväxt var den tyske filosofen Edmund Husserl (1859 – 1938). Han vände sig mot förförståelsens betydelse för att analysera ett fenomen då förutfattade meningar och fördomar inte skulle få stå i vägen för tolkningsutrymmet (gr. Epoché, dvs parentessättande av allt man tidigare trott sig veta). Husserl kritiserade positivismens "fysikalism". Han fokuserade istället på upplevelserna av "sakerna själva". Själva varseblivningen av objekt och föremål betecknade han som fenomen. Fenomenologin studerar således *människan i ett första-persons-perspektiv*. Den fenomenologiska ansatsen har utvecklats av flera olika forskare och filosofer och är idag en ganska brokig vetenskapsfilosofi. Utgångspunkten är dock gemensam i så motto att det är "sakerna själva och vår tillgång till dem genom erfarenheten" som måste få tala (Bengtsson 2001).

## Olika principer för slutledning – om induktion och deduktion

Ett av vetenskapsteorins viktigaste problem är frågan om hur man kan tillåta sig att dra slutsatser. De två huvudsakliga principer som skiljer sig åt är den induktiva metoden versus den deduktiva. Metoderna har sina rötter i antikens Grekland och beskrevs bl.a. av Aristoteles. Den *induktiva metoden* bygger på att man med utgångspunkt från empiriska observationer kan dra generella slutsatser (induktiv inferens). Ett klassiskt exempel är de svanar jag redan exemplifierat med. Gör man en stickprovsundersökning och frågar respondenterna vilken färg svanar har är sannolikheten stor för att man genomgående får svaret "vita". Slutsatsen blir då att svanar är vita. Nu vet vi att det finns svarta svanar och då plötsligt förlorar slutsatsen sitt sanningsvärde. Att dra generella slutsatser från ett antal begränsade observationer är således inte tillfyllest för att dra slutsatser med ett högre sanningsvärde. Detta brukar kallas

*induktionsproblemet*. Metoden är inte tillförlitlig och kan inte göra anspråk på att vara vetenskapligt korrekt. Karl Popper (1935) ägnade stor del av sin forskargärning åt att förkasta den induktiva inferensens logik. Att utgå från enskilda iakttagelser till att göra universella påståenden är således förknippat med betydande risker och stundom med förödande konsekvenser. I den medicinska vetenskapshistorien har man fått erfara detta vid flera tillfällen, t.ex. då man undersöker ett läkemedel och dess eventuella biverkningar. Talidomid (Neurosedyn<sup>®</sup>) och oxikinolin (Entero-vioform<sup>®</sup>) är exempel på läkemedel där (enligt uppgift) de prövningar som gjorts ej uppvisat några biverkningar av det slag som sedan skadade ett stort antal människor svårt, Neurosedyn i form av missbildningar och Oxikinolin i form av ögonskador (SMON = subakut myelo-optisk neuropati). Studerar man djur eller en speciell grupp människor är detta ingen som helst garanti för att allvarliga biverkningar inte kan uppstå i en annan livsform (människor till skillnad från djur), livssituation (t.ex. graviditet) eller population (Japaner). I ett sådant sammanhang är det uppenbart att induktiv inferens är otillräcklig, vilket inte minst framgick av de senaste årens diskussion om vaccinationer.

Den *deduktiva metoden* utgår från en generell teori som genom logisk slutledning leder till en slutsats, kallas ibland läran om korrekta resonemang. Man går således från en generell uppfattning till det enskilda genom logisk slutledning som den filosofiska rationalisten, matematikern och juristen René Descartes (1596 – 1650) beskrev metoden redan 1637. Denna vetenskapsfilosofiska tradition spelade stor för utvecklingen av den deduktiva metoden. Descartes formulerade detta i sin berömda cogito-sats (cogito ergo sum) "jag tänker alltså finns jag". Det går inte att tvivla utan att tänka och inte att tänka utan att finnas till. En av mina goda vänner som starkt företrädde den hermeneutiska vetenskapstraditionen och kraftigt kritiserade positivismens vetenskapsideal sammanfattade sin uppfattning om positivismen och den induktiva logikens brister på ett ganska roligt sätt tycker jag: "jag tänker inte, alltså forskar jag".

Deduktiva slutsatser bygger således på att man utgår från vissa förutsättningar som betecknas som premisser (P). Från dessa premisser följer sedan, enligt satslogikens slutledningsregler, en slutsats (S). Ett exempel på en slutledningsregel i satslogiken (modus ponens) kan illustrera resonemanget:

(P) Alla människor kommer att dö

(P) Johan är en människa

(S) Johan kommer att dö

Detta kan också skrivas som:

(1) Om A så B

(2) A

(3) Alltså B

Metoden bygger på matematisk härledning av samband och utveckling av teoretiska modeller. I den propositionella logiken, som är en del av den deduktiva metoden, ställer man upp förslagsvisa (eng. propositions) påståenden som antingen är sanna eller falska. Med en annan satslogisk analys (modus tollens) kan man då negera en premiss (P). Exempel:

(P) Om min klocka går rätt,

(Q) så är tåget försenat

(Ej Q) Tåget är inte försenat

(Ej P) Min klocka går inte rätt

Eller i bokstavsform: P, då Q. Inte Q. Därför inte P.

Denna strategi utvecklades av framstående analytiska filosofer. Bland de mer namnkunniga återfinns den brittiske nobelpristagaren, filosofen, matematikern och historikern m.m. Bertrand Russel (1872 – 1970) samt den brittiske filosofen Ludwig Wittgenstein (1889 – 1951).

Ett annat kontroversiellt exempel på användningen av syllogismer i den deduktiva logiken är det s.k. teodicéproblemet, eller "ondskans problem" som det ibland kallas. Det kan beskrivas på följande sätt:

(P) Gud finns

(P) Gud är god

(P) Gud är allsmäktig

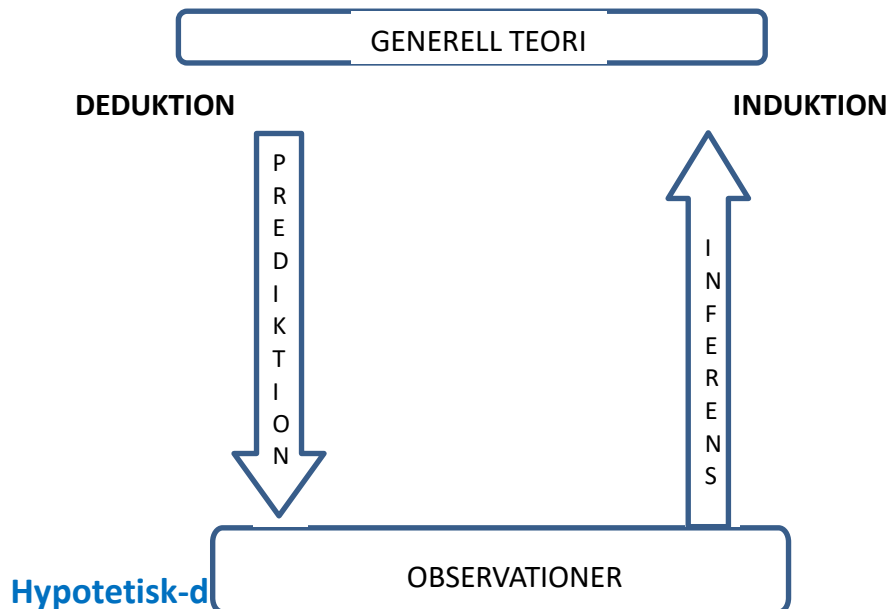
(P) Onda gärningar har förekommit och förekommer alltjämt

(S) Leder till en kontradiktion då två motsägelsefulla satser inte kan vara sanna samtidigt.

Skälet till att problemet rönt sådan uppmärksamhet sedan antikens dagar är att någon av premisserna torde vara felaktig, vilket resulterat i att flera filosofer landat i slutsatsen att gud inte finns. Andra har sökt en annan lösning (= teodicé) (se t.ex. Jonsson U 2004). Den deduktiva logikens principer tillämpas således inom fler områden än den medicinska vetenskapen.

I nedanstående figur 1 beskrivs de två diskuterade principerna för slutledning inom vetenskapen på ett översiktligt sätt.

**Figur 1: Två principer för slutledning inom vetenskapen**



Ett betydande genombrott i de forskningsteoretiska strävandena bestod Karl Popper med 1934 (se Popper 1935 och 1972). Han avvisade kraftfullt den induktiva metoden och menade att den inte var tillräcklig för att dra slutsatser. "It is usual to call an inference 'inductive' if it passes from *singular statements* (sometimes also called 'particular' statements), such as accounts of the results of observations or experiments, to universal statements, such as

hypotheses or theories.... Now it is far from obvious, from a logical point of view, that we are justified in inferring universal statements from singular ones, no matter how numerous; for any conclusion drawn in this way may always turn out to be false: no matter how many instances of white swans we may have observed, this does not justify the conclusion that all swans are white" (Popper 1972, sid. 27).

Tiden var definitivt mogen för en revision av tidigare forskningsteoretiska modeller och särskilt så inom den medicinska forskningen. Karl Poppers resonemang om betydelsen av en deduktiv bas för forskning och slutsatser räckte inte utan att också tillföra ny kunskap. Inte heller var insamlandet av data tillräckligt för att bygga ett resonemang för en hållbar och utvecklingsbar vetenskap. Den framstående franske matematikern Henri Poincaré (1854 – 1912) hade redan tidigare framhållt betydelsen av en hypotes för att kunna bringa någon vettig reda i de data som samlas in. Han skrev bl.a. "Science is built with facts, as a house is with stones. But a collection of facts is no more a science than a heap of stones in a house" (Poincaré 1902). Utöver den deduktiva metodens logiska överlägsenhet tillförde Popper betydelsen av att därigenom kunna falsifiera en teori. Eftersom verifierbarhet var omöjlig menade han dock att falsifierbarhet var möjlig och nödvändig.

Den hypotetisk-deduktiva modellen kan enkelt sammanfattas på följande sätt:

i/ hypotesformulering

ii/ härledning (deduktion) av hypotesens konsekvenser

iii/ observation (empirisk) bedömning av huruvida observationerna överensstämmer med hypotesen och dess konsekvenser

iv/ om inte alla observationer överensstämmer med hypotesen förkastas (falsifieras) den

v/ om alla observationer överensstämmer med hypotesen kan den vara sann

Den hypotetisk-deduktiva metoden har en framskjuten och delvis dominerande roll inom den moderna medicinska forskningen. Detta har dock inte inneburit att andra strategier har uttrangerats. Fortfarande har man t.ex. inom den epidemiologiska forskningen en induktiv och empiristisk tradition som i första hand syftar till att påvisa förhållanden och där man med statistiska metoder (i bästa fall) tillämpar principer för att beskriva graden av tillförlitlighet i de data som presenteras. Den hypotetiskt deduktiva strategin har dock vunnit en större roll genom åren. Falsifieringsprincipen har dock uppenbart varit svår att tillämpa då även forskare drivs av ambitionen att kunna publicera eller visa någonting.

## Kvalitativ forskning

Hittills har huvudsakligen det s.k. kvantitativa forskningsidealt beskrivits. Detta för att den medicinska vetenskapen huvudsakligen vilar på detta ideal. Parallellt med detta ideal har en helt annan modell vuxit fram, med andra utgångspunkter och syften. Empirismens grundläggande ideal beskrivs i tabell 1 i jämförelse med hermeneutikens. De *kvalitativa forskningsmetoderna* följer de hermeneutiska och fenomenologiska vetenskapstraditionerna med en *subjektiv och holistisk* utgångspunkt. Man tillämpar i huvudsak *induktiv metod* och ifrågasätter ofta den gängse uppfattningen om verkligheten (kritisk realism). Man *betvivlar kunskapens allmängiltighet* och menar att *kunskap är en konstruktion* snarare än en avbild av verkligheten (konstruktivism). De kvalitativa metoderna har huvudsakligen tillämpats inom humaniora och samhällsvetenskaperna, men även inom omvårdnadsområdet, arbetsterapi, fysioterapi och delvis psykologi.

Det finns självklart en hel rad frågor inom sjukvården som inte till fullo låter sig besvaras av den traditionella kvantitativa forskningsmetoden. Redan Hippokrates uppmärksammade betydelsen av det unika och individuella perspektivet i sin aforism "Det är viktigare att veta vilken slags människa som har en sjukdom, än vilken slags sjukdom en människa har". Inom psykiatri har detta perspektiv funnits sedan lång tid tillbaka om än allt oftare ersatt med ett "kvantitativt" perspektiv. Mycken kritik har riktats mot den kvalitativa forskningsansatsen, framförallt från de mer utpräglade naturvetenskapliga grenarna av medicinen. De kvalitativa metoderna har i denna mening haft större framgång inom humaniora och samhällsvetenskaperna. Även i detta avseende anar man ett paradigmskifte då allt mer av den utbredda ohälsan förefaller vara relaterad till individens livssituation. Trots detta har kritiken mot de kvalitativa metoderna varit hård inom medicinen då den kvalitativa forskningen har betydande begränsningar; resultaten går sällan eller aldrig att verifiera. Sällan eller aldrig kan man pröva giltighet (validitet), tillförlitlighet (reliabilitet) eller generaliserbarheten i studierna. Detta skapar dessutom missförstånd kring vilka slutsatser som kan dras från kvalitativa studier. Kritik har också framförts därför att tolkningsprocessen kan resultera i omtolkningar och tendentiöst urval av information som en följd av forskarens förförståelse och/eller politiska/sociala motiv. I brist på möjligheter till falsifierbarhet faller därmed den kvalitativa forskningen utanför demarkationslinjen för vad Popper definierar som forskning (Popper 1972).

Ett flertal olika kvalitativa metoder har lanserats genom åren. I nedanstående beskrivs mycket kortfattat de forskningsmetoder som numera vanligen beskrivs som kvalitativa

## Kvalitativa forskningsmetoder

*Innehållsanalys* bygger på analys av en text (t.ex. transkriberad intervju) för att bilda sig en uppfattning om helheten. Meningsbärande meningar i förhållande till frågeställningarna extraheras. Dessa meningar kondenseras för att korta ned texten men med bibehållande av sammanhanget. De meningsbärande utsagorna kodas och grupperas i kategorier (manifesta innehållet). Slutligen bildar man teman från dessa kategorier där innehållet i intervjuerna framgår (Graneheim & Lundman 2004).

*Diskursanalys* handlar om hur man diskuterar ett visst ämne. Hur man debatterar, vilka ord som används och vilka konsekvenser detta får. Man vill identifiera hur man talar om något. Frågor man ställer sig är varför dessa ord används och på vilket sätt de används. Kort sagt; man analyserar en diskussion utifrån ett antal premisser och analyserar (tolkar) frågor om hur och varför.

Den *fenomenologiska metoden* är mångfacetterad. Någon enhetlig metod saknas egentligen, utan som regel beskrivs i stället syftet med metoden som det centrala. Syftet är att förstå och beskriva hur människor tänker, känner och förhåller sig till vissa fenomen, dvs hur man uppfattar, tolkar och reagerar känslomässigt på det som finns och händer i relation till en själv och andra. Några fenomenologiska studier har i princip genomförts på samma sätt som innehållsanalys är beskriven ovan. Man söker som regel i första hand essensen i ett fenomen, det gemensamma. Många fenomenologer menar att detta kan ske på olika sätt, genom deltagande som vid *etnografisk forskning, observation eller deltagande observation, innehållsanalys* av olika dokument och intervjuer. Intervjuerna kan genomföras i *fokusgrupper*



där fokus ligger på en frågeställning som diskuteras i en relevant grupp eller med enstaka individer där intervjun successivt fördjupas (*djupintervjuer*).

Ur fenomenologin har en forskningsmetod vuxit fram som betecknas *fenomenografi*. Jag studerade själv vid den institution (Pedagogiska institutionen vid Göteborgs Universitet) där sedermera professor Ference Marton utvecklade denna kvalitativa forskningsmetod (Marton och Booth 2000). Det var en tid med många diskussioner kring vetenskapsfilosofiska och metodologiska ansatser. Metoden bygger på principen att analysera intervjuer och sammanställa dessa i beskrivande kategorier. Dessa kan sedan jämföras i ett fenomenografiskt utfallsrum där man kan jämföra uppfattningarna om det studerade fenomenet (Larsson 1986).

*Grounded theory eller grundad teori* har till syfte att studera sociala processer. Grundad teori används framför allt där målet med forskningen är att generera sannolikhetsgrundade teorier om människors beteende genom analys av kvalitativa data. Syftet är att formulera en teori, en modell som förklarar ett fenomen. I denna mening är grundad teori en empirisk forskningsmodell. Metoden har både ett induktivt och deduktivt element. Induktivt genom att formulera hypoteser på basen av insamlade data och deduktivt genom att dra slutsatser baserade på hypoteserna. Den induktiva komponenten dominerar dock då någon prövning i formell mening inte företas. Studerade fenomen etiketteras i likhet med innehållsanalysen och den hermeneutiska metoden. Återkommande likartade etiketter utgör sedan en kod (*öppen kodning*) som skall representera ett specifikt fenomen i det studerade sammanhanget. Efter en analys av samband (kvalitativ och icke statistisk) utkristalliseras en *kärnvariabel* med högt förklaringsvärde (*selektiv kodning*). Därefter avgränsas all data till områden som beskriver kärnvariabeln och dess egenskaper (selektivt teoretiskt dataurval). Målet är att nå *teoretisk mättnad*, dvs en situation där nya signifikanta händelser kan förklaras av teorin (Thulesius et al 2004, Thornberg et al. 2009).

Ett specialfall av den kvalitativa forskningen är *aktionsforskning*. Metoden introducerades av den tysk-amerikanske socialpsykologen Kurt Lewin (1890 – 1947) som också bistått med tänkvärda aforismer; t.ex. "nothing is so practical as a good theory" (1952). Lewin har spelat en mycket betydelsefull roll inom psykologin och beskrev bl.a. den mycket enkla men etablerade ekvation som beskriver att människans beteende är en funktion av henne själv och hennes miljö ( $B = f[P, E]$ ), där B = behaviour, f = funktion av, P = person och E = environment. Klassisk aktionsforskning utgår från idén att giltig kunskap är den kunskap som utvecklas genom handling och att den sker utan distansering till de studerade. Metoden beskrivs fortfarande med utgångspunkt från upphovsmannen, dvs den s.k. Lewinska spiralen "a comparative research on the conditions and effects of various forms of social action and research leading to social action" that uses "a spiral of steps, each of which is composed of a circle of planning, action, and fact-finding about the result of the action" (Lewin 1946). Metoden förutsätter intim samverkan mellan den som studerar och den studerade. Vidare omfattar aktionsforskning, till skillnad från t.ex. fallstudier, att forskaren försöker medverka till förändring och samtidigt studera effekterna av den åstadkomna förändringen. Aktionsforskning är egentligen mer än fråga om hur forskning kan bedrivas och mindre om sättet forskningen bedrivs på.

De kvalitativa forskningsmetoderna har den induktiva metoden gemensamt, förutom möjligen den grundade teorin. Man fokuserar dock på olika aspekter av det studerade. Den kvalitativa innehållsanalysen fokuserar på delarna i en utsaga; likheter, skillnader och betydelse. Diskursanalysen fokuserar hur man pratar om ett fenomen. Hermeneutiken i sin

tur fokuserar på betydelsen av ett fenomen i sitt sammanhang och fenomenografin om vår uppfattning om olika fenomen. Etnografin avser att beskriva fenomen i sitt kulturella sammanhang. Grundad teori tar snarare sikte på att beskriva den process som ligger bakom ett fenomen.

Kvalitativa ansatser kan härigenom tillföra mycket betydelsefull kunskap om än med brister i flera avseenden. Kort sagt kan dessa ansatser beskriva förhållanden som inte är åtkomliga med andra vetenskapliga metoder.

## Den moderna medicinska forskningens utgångspunkter och terminologi

Den medicinska forskningen sönderfaller i tre grenar; autonom och målinriktad grundforskning samt tillämpad forskning. Den *autonoma grundforskningen* engagerar sig i övergripande studier av t.ex. hur vårt cirkulationssystem fungerar. Man utvecklar metoder och teorier för att öka kunskapen inom detta och andra områden som berör själva livet och livsprocessen. Grundläggande kunskap av denna natur utgör också en viktig del i utbildningen av läkare och andra befattningshavare inom sjukvården. Grundforskning bedrivs huvudsakligen vid de medicinska fakulteterna och ofta i samarbete med andra fakulteter vid universitet och högskolor.

Den *riktade grundforskningen* engagerar sig i ett specifikt problem, t.ex. att utveckla ett vaccin mot Covid-19. Med denna utmaning krävs omfattande kunskap om hur vårt immunsystem fungerar och vilka tänkbara möjligheter som står till buds för att kunna skydda oss mot olika smittsamma mikroorganismer. Den riktade grundforskningen bedrivs såväl vid universiteten som inom olika delar av industrin, t.ex. läkemedelsindustrin.

Den *tillämpade forskningen* verkar i gränslandet mellan forskningsinstitutionerna och den kliniska vardag i vilken den tillämpade forskningen som regel äger rum. Frågeställningen kan t.ex. gälla vilka som drabbas av hypertoni (högt blodtryck) eller vilka som drabbas av biverkningar av ett vaccin. Den tillämpade forskningen är mycket bred och kan omfatta snart sagt alla aspekter av frisk- och sjukvård.

## Den medicinska forskningsprocessen – problem och syfte

Utgångspunkten för varje forskare är en *frågeställning som skall besvaras eller åtminstone belysas*. En nödvändig förutsättning för detta är god kännedom om tidigare forskning och vilka ansatser som prövats. En *systematisk genomgång av litteraturen* inom området är därför nödvändig. Frågeställningen som aktualiserats måste också undergå en rimlig analys av huruvida den är möjlig att besvara, vilket mycket väl förstås kan handla om att falsifiera en hypotes. Ett problem fler handledare än jag har upplevt är att frågeställningen är utomordentligt vidlyftig och knappast låter sig besvaras eller ens belysas på den tid som står forskaren/doktoranden till buds. Ofta är detta ett uttryck för att man bortsett från problemanalysen och kastat sig över ett projekt utan närmare eftertanke. Alla dessa frågor avhandlas initialt i form av en *forskningsplan eller ett forskningsprotokoll*. En central del i vetenskapsprocessen är formuleringen av *syftet* med studien. Detta låter sig egentligen inte göras förrän man bestämt design och metod (se nedan). Processen är i detta avseende

dubbelriktad. De formuleringar som använts för att beskriva syftet återkommer ofta vid disputationer inom medicinsk vetenskap. En vanlig fråga från opponenter är huruvida man anser sig ha uppfyllt syftet eller syftena med de studier som redovisas. Syftet bör vara så precist formulerat som möjligt då det också spelar en roll för möjligheterna att söka stipendier eller finansiellt stöd för studien. Ur vetenskaplig synpunkt skall syftet spegla hela den forskningsinsats man förväntas genomföra och vilka rimliga slutsatser man kan förvänta sig av studien.

## Den medicinska forskningsprocessen – design

En central frågeställning i all medicinsk forskning är vilken design och vilken metod man väljer att använda sig av. Designen är planen för hela undersökningens genomförande där metoden är en del. I designen beskrivs ofta förloppet i form av ett flödesschema över de olika faserna i studien. Denna undersökningsplan utgör själva kartan över hur man skall navigera sig fram till forskningsfrågan och hur man skall tackla frågan. Ofta bestäms designen av till synes ovidkommande frågor som hur lång tid man har på sig, hur mycket undersökningen får kosta och i vilken utsträckning man har personella och materiella resurser att genomföra projektet. Inte minst viktigt är förstås huruvida man har tillgång till undersökningsmaterialet, dvs eventuella patienter, försökspersoner, kontrollpersoner osv. Allra mest avgörande är förstås den frågeställning man har. Dessa överväganden kräver också den forskningsetiska analys som beskrivs i inledningen av kapitlet.

En annan viktig aspekt är på vilken vetenskaplig nivå man vill tillföra sin kunskap. I medicinska forskningssammanhang finns en relativt väl utarbetad hierarki för vilket förklaringsvärde man anser att olika studietyper har. Man talar generellt om evidensgrad vilket är centralt inom den evidensbaserade medicinen. Evidensgraden bestäms dels av stora organisationer nationellt som t.ex. Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering (SBU). Även i stora internationella medicinska tidskrifter som British Medical Journal använder man sig av graderingssystem för att bedöma den vetenskapliga kvaliteten (GRADE, se Guyatt et al. 2008 a och b).

När man beslutar vilken design en studie skall ha bör man ta hänsyn till det "bevisvärde" metoden har, dvs vilken eller vilka metoder man tänkt använda sig av. Detta val kan bli avgörande för vilket inflytande (*impact*) studien kommer att ha i litteraturen inom området. Å andra sidan, som tidigare nämnts, är det frågeställningen som primärt skall vara avgörande för den design och metod man tillämpar. Alla forskare har förstås en önskan om att dels få sin forskning publicerad och att den tillerkänns ett värde i den praktiska hälso- och sjukvården. Detta kan dock vara en känslig och svår fråga varför den bör diskuteras och hanteras innan man påbörjar projektet. I tabell 3 listas kortfattat de olika studietyper som vanligen förekommer inom den tillämpade medicinska forskningen (fritt efter Süt 2014).

**Tabell 3: Typer av design och metoder i medicinsk forskning**

GRUNDFORSKNIN G	OBSERVATIONELL A	EXPERIMENTELL A	EKONOMISKA	ÖVERSIKTER
	<i>Deskriptiva</i>	<i>Interventionella</i>	<i>"Cost-benefit"</i>	

Djurmodell	Fallrapport	Randomiserad - kontroll	Kostnadsanaly s	Metaanalyse r
Metodutveckling	Fallserie	Ej randomiserad - kontroll	Cost-effectiveness	Systematisk review
Genetiska	Tvärsnitt	Egen kontroll	Cost-utility	
Cellbiologiska	<i>Analytiska</i>	Crossover		
	Survey/Cohort			
	Fall-kontroll			

En förutsättning för den kliniskt tillämpade medicinen är de grundläggande upptäckter om människans, funktion och sjukdomar som görs inom *grundforskningen*. Denna bedrivs vanligen vid de medicinska institutionerna som är uppdelade i ämnesområden, t.ex. fysiologi, anatomi, cellbiologi, genetik, mikrobiologi osv. Närmandet mellan denna basala forskning och den tillämpade forskningen sker i allt ökad utsträckning via den *translationella* medicinen där problem som identifieras inom sjukvården, t.ex. en ny virussjukdom, föranleder snabba insatser från den pre-kliniska grundforskningen för att snabbt initiera utveckling av ett vaccin mot den sjukdom som förorsakas av viruset i fråga.

Inom de flesta medicinska specialiteter möter man problem som har att göra med det sjukdomsframkallande ämnet och dess svar i människokroppen. Form, struktur, komposition och andra egenskaper hos sådana sjukdomsframkallande förhållanden kräver som regel basal experimentell forskning. Grundforskningen kan enkelt delas upp i explorativa, deskriptiva och förklarande ansatser. Metoderna varierar från en frågeställning till en annan. Ibland används djurmodeller, vilket dock blir alltmera sällsynt. En angelägen fråga inom grundforskningen är därför utveckling av metoder som bl.a. kan ersätta djurmodeller, men också utveckling av nya hjälpmedel som t.ex. cellodlingar, datorsimuleringar osv. Gemensamt är dock att man vanligen använder statistiska metoder i syfte att finna prövbara hypoteser enligt den hypotetiskt-deduktiva modellen. Här skall vi emellertid i första hand fokusera på den kliniska och tillämpade medicinens forskningsansatser.

## Observationella ansatser

De metoder som vanligen förekommer inom den tillämpade medicinska forskningen är antingen observationella eller experimentella där de sistnämnda har till syfte att studera effekterna av en intervention.

De *observationella* metoderna innebär att man antingen följer en grupp med samma egenskap(er) (t.ex. rökare) under en längre period – en *prospektiv* studie, eller ”ser” bakåt under en bestämd tidsperiod – *retrospektiv* studie. *Fallrapporter och fallserier* används som regel för att uppmärksamma ett nytt fenomen, t.ex. biverkningar av ett läkemedel eller ett ”nytt” sjukdomstillstånd. Ett enstaka fall eller flera kan ibland spela en betydelsefull roll för att uppmärksamma ett nytt fenomen, men kan inte utgöra grund för någon slutsats.

Detsamma gäller *tvärsnittsstudien*. En sådan studie syftar till att beskriva ett förhållande vid en viss given tidpunkt och är därför vare sig pro- eller retrospektiv. En frågeställning som kan belysas är t.ex. hur många som är vaccinerade vid en viss given tidpunkt (*prevalens*) i den studerade populationen. En sådan beskrivning har ofta begränsningar i form av att bara en del i den aktuella populationen har studerats. Ett exempel på detta är ju de regelbundet återkommande väljarundersökningarna.

En studie där man prospektivt följer de studerade under en längre tidsperiod benämns som en *cohort* eller *survey*. I en *cohort* följer man en viss definierad population, t.ex. kvinnor födda 1970, utan att de utsätts för någon form av intervention. Detsamma gäller en *survey*, emedan denna snarare försöker att identifiera trender i den studerade populationen, t.ex. hur många kvinnor i denna åldersgrupp som drabbas av bröstcancer vid de olika tillfällen detta studeras (*prevalens*). Då är det förstås viktigt att det studerade stickprovet är så representativt som möjligt för populationen om man avser att generalisera resultaten. Denna urvalsprocess är normalt en av de stora utmaningarna i en sådan typ av studie. Har man erforderlig information kan en sådan studie tillföra kunskap om *risk- och skyddsfaktorer* för att drabbas av bröstcancer. För att analysera sådana samband används statistiska metoder som t.ex. regressionsanalys. Denna analys innebär att man med olika statistiska metoder studerar sambandet (kausaliteten) mellan en responsvariabel (beroende variabel) och en eller flera förklarande variabler (kallas oberoende variabler, prediktorer eller covariater).

*Fall-kontroll studie* är ett annat exempel på en observationell metod. Principen är att fallen, t.ex. personer som drabbats av biverkningar efter en vaccination jämförs med så likartade personer som möjligt för att identifiera huruvida vissa karakteristika finns i den grupp som drabbats jämfört med kontrollerna. Ofta används metoden för att identifiera ovanliga fenomen. Dessa studier är normalt retrospektiva eftersom data som insamlas, de oberoende variablerna, inhämtas retrospektivt. En oberoende **variabel är således en variabel som antas påverka en annan variabel, i det här exemplet biverkan av en vaccination.**

## Interventionella studier

Den enklaste och mest kritiserade modellen för bedömning av en intervention är det några kallar en "*single group outcome study*" och andra "*one-group pre- and posttest design*". Metoden avser att mäta ett fenomen (en variabel) vid ett tillfälle och då vanligen en "responsvariabel" (beroende variabel) eller alternativt en eller flera oberoende variabler som antas påverka den beroende variabeln. Därefter införs en intervention. Efter en bestämd tidsperiod gör man om samma mätning och på detta sätt blir försökspersonen *sin egen kontroll*. Skälet till att metoden kritiseras är att många andra faktorer kan påverka individen och hela den studerade gruppen sedan det första testet. Andra spontant uppkomna förändringar, som inte har med interventionen att göra, kan påverka resultatet på ett avgörande sätt. Genomförandet av interventionen kan bidra med placebo-effekter och tvärtom, till exempel andra behandlingsinsatser. Det är också ett välkänt statistiskt problem att de som vid det första testet uppvisat extrema värden tenderar att närma sig normala värden (*regression to the mean*) vid den efterföljande mätningen. Ytterligare ett problem är frågan om hur den studerade gruppen har valts ut. Om det är en mycket motiverad grupp till att genomgå interventionen, eller tvärtom, kommer detta påverka resultatet (*selection bias*). Eftersom metoden saknar kontrollgrupp brukar den betecknas som kvasi-experimentell.

En annan vanlig studietyp är den där man jämför två eller flera interventioner, vanligen behandlingsinsatser, genom att först exponera försökspersonerna för en behandlingsmetod (A) och sedan en annan (B). Mätningar av aktuella variabler görs innan, efter avslutad första behandling (A) och sedan efter avslutad behandling (B). Denna studietyp kallas ”*cross over design*”. Olika typer av randomisering kan förekomma, t.ex. med avseende på turordningen i genomgåendet av de respektive grenarna (A eller B). Uppdelning av interventionerna kan också vara så att den ena armen utgörs av en placebobehandling (icke teoretiskt verksamt behandling) och den andra med en aktiv intervention (t.ex. ett läkemedel). De flesta crossover-studier är utformade så att de upprätthåller en viss balans, dvs så att alla försökspersoner får samma antal behandlingar och deltar i samma antal perioder. Interventionernas ordning, periodernas längd och antal interventioner kan varieras högst avsevärt. Metoden är tämligen enkel och kan ge goda indikationer, men tillförlitligheten begränsas av i vilken ordning som interventionerna presenteras. Kvardröjande effekter från en tidigare intervention kan påverka effekten av den efterföljande.

## Kontrollerade kliniska studier

Undersökningar som har till syfte att prospektivt pröva effekten av en intervention, t.ex. ett läkemedel, kallas kliniska studier eller en klinisk prövning. Denna typ av studie kan vara randomiserad eller ej (Randomised Controlled Trial, RCT eller non-RCT), dvs de som deltar i studien lottas antingen till en interventionsgrupp eller en kontrollgrupp. Vidare kan studien vara utformad så att vare sig försöksledaren (eller de som ordinerar/genomför en behandling) vet om det är en teoretiskt verksamt behandling eller placebo. Placebo kan utgöras av tablettor eller injektion med inerta läkemedel eller lösningar (”sockerpiller”, koksalt eller shame operation). Studien kallas då dubbelblindad. Vid enkel blindning, som t.ex. shame operationer, vet förstås den som gör ingreppet, vilket slags ingrepp som skall göras. Vid den enkla blindningen vet försöksledaren vad försökspersonen erhåller, men försökspersonen själv är ovetande. För enkelhetens skull kallar vi fortsättningsvis försöksledaren för läkare och försökspersonen för patient, eftersom detta är det vanliga förhållandet vid kliniska studier inom sjukvården. Ett specialfall är studier som likaså är prospektiva, randomiserade och öppna (ej blindade) där den studerade variabeln (endpoint) analyseras utan kännedom om vilken grupp försökspersonen tillhört (Prospective Randomised Open with Blinded Endpoints, PROBE, Hansson et al. 1992). Om det redan finns ett behandlingsalternativ som tillämpas vid den aktuella sjukdomen kan och skall som regel jämförelsen göras med det hittills bäst kända behandlingsalternativet. Detta innebär som regel att blindningen inte kan tillämpas. Vanligen jämförs bara två grupper, interventionsgruppen och kontrollgruppen. Av statistiska skäl krävs betydligt fler försökspersoner om jämförelsen skall göras mellan flera alternativ. Metoden är hypotetisk-deduktiv och där nollhypotesen  $H_0$  är att det inte finns någon skillnad och där den alternativa hypotesen ( $H_A$ ) att den studerade interventionen är bättre än tidigare praktiserade metoder. Eftersom denna undersökningsmetod är den i särklass mest använda inom den medicinska tillämpade interventionsforskningen i dag kommer jag att gå igenom de olika stegen i detta förfarande något mer noggrant.

Det första steget är att analysera den eventuella studien ur etisk synpunkt. I samband med detta ansöker man om ett forskningsetiskt godkännande vari alla detaljer kring studien redovisas och underkastas granskning av etikprövningsmyndigheten (se avsnittet ovan om ”etiska aspekter”).

Nästa steg är att definiera vilka som skall ingå i studien, den potentiella studiepopulationen och avgränsa densamma, t.ex. alla som inkommer till sjukhuset med akut hjärtinfarkt under en viss tidsperiod. Alla dessa potentiellt tillgängliga patienter i studien skall sedan *logg*as, dvs uppföras i en loggbok. Patienter som senare exkluderas skall vara med i en sådan loggning och anledningen till att de exkluderas. För att tillmötesgå alla förutbestämda krav på deltagande skall således ett antal *inklusionskriterier* vara uppfyllda, t.ex. att hjärtinfarkten har verifierats och hur. Som regel har man flera sådana inklusionskriterier. Dessutom tillämpar man ett antal *exklusionskriterier* som på motsvarande sätt skall negeras, t.ex. att patienten inte bor i det aktuella sjukhusets upptagningsområde eller att diagnosen inte verifierats korrekt enligt studieprotokollet. Ibland avgränsas studier av detta slag av andra skäl, t.ex. för att erhålla en balanserad könsfördelning eller att patienten inte kan följas upp av olika skäl. Anledningen till loggningen är att man skall kunna beskriva hur många tillgängliga patienter som exkluderas av olika skäl. Detta för att undvika systematisk snedvridning eller skevhet (*bias*) som gör att studien förlorar i generaliserbarhet.

Innan någon inklusion i studien kan ske skall patienten tillfrågas om sitt informerade och frivilliga deltagande (se avsnittet ovan om "etiska aspekter"). Detta skall som regel ske såväl skriftligt som muntligt och så att patienten ges en rimlig betänketid. Först därefter sker randomiseringen där man i normalfallet har lika stor chans att hamna i interventionsgruppen som i kontrollgruppen. Beroende på tillståndet sker detta blint (se ovan). Om alternativen är olika typer av kirurgiska interventioner etc. skall informationen utvidgas och ofta inkluderas också en anhörig med god kännedom om patienten. Kontrollgruppen fråntas naturligtvis inte någon etablerad behandlingsåtgärd. Vanligen är kontrollalternativet vad som kallas "*treatment as usual*", dvs man får den behandling som innan den aktuella studien påbörjades var rutin och bäst evidensbaserade (underbyggda).

Randomiseringsförfarandet innebär att sannolikheten för att de båda grupperna i alla avseenden är så lika varandra som möjligt. Detta innebär att alla data om patientens förhållanden skall anges och tabellariskt jämföras mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Om det trots allt finns olikheter i de båda grupperna som kan spela en roll för slutresultatet kan man korrigera för detta med statistiska metoder (multipel regressionsanalys, logistisk regression eller Cox proportionella hazardkvot).

## **Analys och tolkning av kontrollerade kliniska studier – några nyckelfaktorer**

I det ovanstående exemplet kan vi anta att den rutinmässiga behandlingen vid akut hjärtinfarkt, av det slag som inkluderats i studien, var behandling med kateterburen intervention (PCI). Rent hypotetiskt kan vi anta att det tillkommit en ny metod för att behandla akut hjärtinfarkt, t.ex. en kombinationsbehandling med PCI och samtidig tillförsel av ett läkemedel som förbättrar blodflödet i hjärtats små kärl som inte är åtkomliga med en kateter. Vi kallar den första metoden PCI och den andra PCI+. Om nu patienter randomiseras till endera gruppen så är fortfarande nollhypotesen,  $H_0$ , att de båda metoderna är jämförbara. Den alternativa hypotesen,  $H_A$ , är att storleken av den aktuella hjärtinfarkten (endpoint) blir mindre med PCI+. Frågan är nu i vilken riktning en eventuell skillnad går. Med ett riktat statistiskt test (one-tailed test) respektive icke-riktat test (two-tailed test) kan detta avgöras. Det icke-riktade testet tar hänsyn till i vilken riktning förändringen går eftersom det beräknar betydelsen av båda svansarna i fördelningen (t distribution) av utfall. Ett icke-riktat test är lämpligt om man bara vill avgöra om det finns någon skillnad mellan de jämförda grupperna.

I nästa steg av hypotesprövningen vill man avgöra hur mycket av den eventuella skillnaden som kan tillskrivas slumpen. Man beräknar därför *signifikansnivån* som är ett uttryck för hur stor denna risk är.  $H_0$  förkastas, eller falsifieras, om risken är mindre än 1 på 100 ( $<0,01$ ) att skillnaden som uppmätts sannolikt (probability =  $p$ ) förorsakats av slumpen ( $p = <0,01$ ). Normalt sätts den accepterade sannolikhetsnivån aldrig till större värde än 0,05, dvs  $p = <0,05$  för att förkasta  $H_0$ -hypotesen. Ibland blir denna procedur fel beroende på hur data hanterats och kan därmed leda till felaktiga slutsatser. Ett Typ I-fel (falskt positiv) innebär att ett falskt samband påvisas och ett typ II-fel innebär motsatsen, dvs att man avvisar ett samband som faktiskt finns (Neyman och Pearson 1928)

Det är förstås viktigt att inse att en skillnad är en skillnad först om den gör skillnad. Risken för fel minskar förstås ju "tuffare" signifikansgräns man väljer och ju större det studerade materialet är.

En annan betydelsefull aspekt av jämförande kliniska studier är om materialet analyseras med avseende på alla som randomiserats (*intention to treat-analys*) eller bara de som fullföljt interventionen (*per protokoll-analys*). Båda metoderna har för- och nackdelar. Om en intervention (behandling) t.ex. innebär biverkningar eller svårigheter att fullfölja är detta betydelsefullt för resultatet då det ju minskar följsamheten till ett behandlingsalternativ. Å andra sidan vet man ju inte säkert om den studerade interventionen faktiskt har en effekt om alltför många faller bort. Ibland väljer man därför att bara studera dem som genomgått behandlingen.

Utöver alla ytterligare statistiska analyser som kan genomföras beroende på experimentets uppläggning och syfte, är en aspekt angelägen att studera, nämligen *effekten* av den studerade interventionen. Detta under förutsättning att den verkligen haft en signifikant effekt, dvs att inferensiell testning skett. Inte minst ur ekonomisk synpunkt är detta angeläget då en intervention kan vara mycket kostsam, men uppvisa ringa effekt. Med en enkel ekvation (standardiserad medelvärdeskillnad, SMD) kan man uppskatta skillnaden i effekt mellan de två grupperna. Utöver signifikansberäkningar torde detta vara den mest angelägna beräkningen i en studie eftersom den ger information om hur betydelsefulla resultaten är.

Effektstorleken kan skrivas med en metod utvecklad av den amerikanske statistikern Jacob Cohen (1923 – 1998):  $Cohen's\ d = M_1 - M_2 / S_p$  där  $M_1$  och  $M_2$  är medelvärdena i de respektive grupperna och  $S_p$  den poolade standardavvikelsen. Standardavvikelsen är ett statistiskt mått på hur mycket de olika värdena för en population avviker från medelvärdet. Den poolade standardavvikelsen beräknas genom  $\sqrt{[(M_1^2 + M_2^2) / 2]}$  (se Sawilowsky 2009). Använder man denna ekvation kan man sedan bedöma effektstorleken med nedanstående tabell.

**Tabell 4: Effektstorlek beräknad med Cohens d**

Effektstorlek Cohens d	<i>d</i>
---------------------------	----------



Liten	0.20
Moderat	0.50
Stor	0.80

Att analysera och tolka resultat av en randomiserad eller icke-randomiserad klinisk studie kan vara mycket omfattande. Avgörande för fortsatta analyser av olika slag är huruvida HO kan falsifieras eller ej. I kliniska studier talar man som regel om endpoints och delar upp dessa i primära och sekundära, i sällsynta fall tertiära. Den primära endpointen är således ett uttryck för och en bekräftelse på att den alternativa hypotesen (HA) är sannolik. Om så är fallet kan man tillåta sig analyser av sekundära endpoints om studiematerialet är tillräckligt stort för detta och analysen finns med i den ursprungliga planeringen av studien. Ad hoc analyser i efterhand har inget inferensiellt värde, eller bevisvärde om man så vill. För en detaljerad överblick över de kliniska studiernas möjligheter och begränsningar hänvisas till Spilker (1991) och annan relevant statistisk litteratur.

## Ekonomiska studier och livskvalitet

Kliniska studier har som regel en medicinsk effektvariabel som huvudsaklig endpoint. Oavsett vilken effekt interventionen har får den som regel också andra konsekvenser för individen. En sjukdom har ju ofta betydande konsekvenser för livskvaliteten, vilket också en behandlingsinsats kan ha. Av dessa skäl är det vanligt att man också försöker fånga denna aspekt av interventionens betydelse för patienten. Vid t.ex. jämförande studier mellan olika kirurgiska interventioner kan också andra vitala funktioner påverkas högst avsevärt än de som var avsikten att studera. Först några ord om mätning av livskvalitet eller "Quality of Life" (QoL) vilket numera är en central del av de flesta kliniska studier.

I de flesta fall mäts QoL med hjälp av ett frågeformulär. För att detta skall ha något vetenskapligt värde skall det ha föregåtts av:

i/ en *kvalitativ definition* av begreppet, dvs vad man vill mäta.

ii/ en *operationalisering* av begreppet, dvs en beskrivning av hur man reducerat begreppet till specifika frågeområden och i ett format som låter sig besvaras numeriskt. Detta skall sedan resultera i

iii/ en uppsättning frågor eller påståenden som respondenten skall ta ställning till, dvs ett frågeformulär.

Det slutliga frågeformuläret består av frågor som med statistisk metodik extraherats fram som särskilt värdefulla för att belysa frågeområdena i den operationella definitionen. Därefter skall formuläret underkastas reliabilitets- och validitetsprövning (tillförlitlighet och giltighet). Metoderna för detta är många och varierar med avseende på statistisk och ambition. Ofta används graden av frågornas inbördes samband (internal consistency) som ett mått på *reliabiliteten*. Detta mått (Cronbachs alfa koefficient) bör vara över 0,9 för att instrumentet

skall kunna användas för individuella jämförelser och 0,6 vid gruppjämförelser. Få test uppfyller detta krav.

*Validiteten* kan studeras antingen genom jämförelser med andra väldokumenterade test som mäter samma sak eller en delaspekt av det formuläret avser att mäta. En annan möjlighet är att använda statistiska metoder såsom t.ex. faktoranalys för att öka eller minska antalet enskilda frågor som avser att avspegla en och samma faktor (t.ex. känslomässigt välbefinnande). *Faktoranalys* utgår från en interkorrelationsmatris. Från denna kan sedan relationer mellan variablerna studeras liksom deras s.k. faktorladdningar. En tredje och mindre tillförlitlig metod är att lita på den intuitiva uppfattningen att frågan verkligen mäter vad den avser att mäta (*face validity*).

En tredje viktig egenskap i instrument som avser att mäta QoL är känsligheten (sensitiviteten). Med *sensitivitet* avses i dessa sammanhang dugligheten att uppfatta förändring i tillståndet. Sensitiviteten i ett frågeformulär avspeglas i vilken utsträckning det förmår att skilja de undersökta åt, dvs formulärets diskriminationsförmåga. Denna egenskap i ett instrument kan åskådliggöras genom att studera skillnader mellan resultaten före och efter en väldokumenterad intervention. Även statistiska egenskaper i fördelningsmått (fördelningens utseende i den studerade populationen) ger en antydning om ett formulärs sensitivitet.

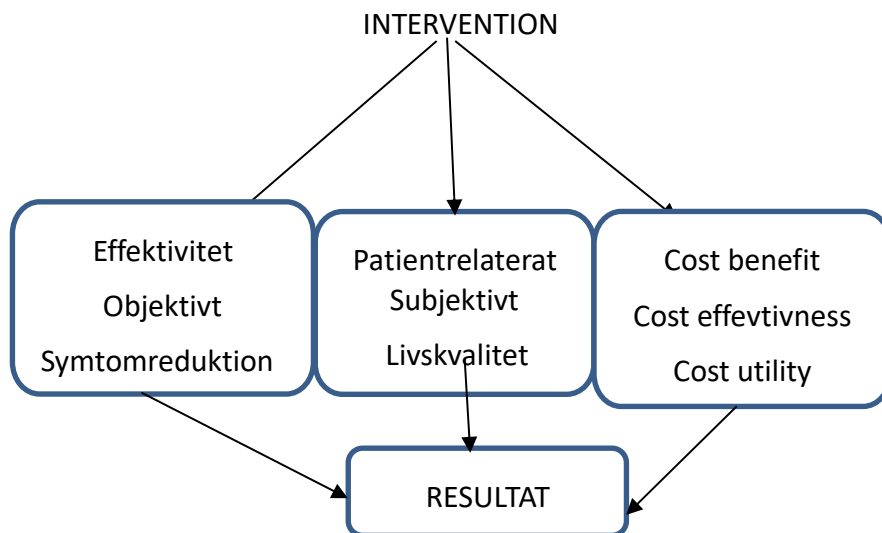
En god reliabilitet är en förutsättning för att instrumentet skall äga god validitet. Således bör validitetskoefficienten för ett instrument alltid vara mindre än eller på sin höjd lika med kvadratroten ur reliabilitetskoefficienten. Reliabilitet och validitet bör vara studerade i den population som undersöks.

Sensitiviteten i ett test är avgörande för i vilken utsträckning man kan dra slutsatser av resultatet. Saknar instrumentet nödvändig sensitivitet kan undersökaren komma till felaktigt grundade slutsatser om t.ex. en behandlingsmetods effektivitet.

Ett instrument kan vara konstruerat antingen för att mäta QoL i flera olika dimensioner (fysiskt, psykiskt och socialt välbefinnande, smärta osv.). Ett sådant instrument, med en mer vidlyftig ambition att mäta QoL, kallas *generiskt*. Om det är speciellt ägnat att studera QoL vid sjukdom och förändringar i QoL på grund av sjukdom eller ohälsa kallas det *hälsorelaterat*. Är instrumentet konstruerat för att mäta QoL i relation till en viss sjukdom eller sjukdomsgrupp kallas det *sjukdomsspecifikt*. Ett exempel på detta är The Cardiac Health Profile som är avsett att mäta livskvalitet före och efter en intervention relaterad till hjärtsjukdom (Währborg och Emanuelsson 1996). Även funktionsförändringar till följd av en intervention, t.ex. kirurgi med inkopplad hjärt-lungmaskin, kan utgöra en central aspekt i utvärderingen av en intervention (Währborg et al. 2004)

Kostnaden för en intervention kan sedan ställas i relation till förändringarna i den subjektiva förändring som ägt rum i patientens livskvalitet (*cost utility*). På samma sätt kan man beräkna kostnaden i relation till effektiviteten (*cost-effectiveness*). Denna typ av kostnad-nytt (cost benefit) mätningar är nödvändiga av flera skäl, dels därför att patientens uppfattning om interventionen är betydelsefull, men också för att kunna bedöma vilka insatser inom sjukvården som är kostnadseffektiva. Detta har stor betydelse för hur man inom sjukvården prioriterar insatser (SOU 1995). Resultatvärdering av interventionella studier inom den medicinska tillämpade forskningen tar således hänsyn till flera faktorer, vilket illustreras i figur 2.

Figur 2: Resultatvärdering av interventionella studier



### Den medicinska forskningsprocessen – problem och metodval

Det finns inte en medicinsk forskningsprocess utan flera. Frågeställningen, som återigen påpekas, är helt avgörande för vilken metod som kan och bör tillämpas. Inom grundforskningen är man hänvisade till helt andra förutsättningar än inom den tillämpade kliniska forskningen. Inom den sistnämnda forskningstraditionen varierar också frågeställningar och förutsättningar högst avsevärt. Epidemiologin har som regel helt andra syften än de discipliner där man genom interventioner söker åstadkomma god och säker sjukvård. Inom områden som klinisk farmakologi, klinisk neurofysiologi, klinisk farmakologi och klinisk mikrobiologi etc. är likaså förutsättningarna annorlunda än inom de mer renodlade "behandlingsdisciplinerna". Mot bakgrund av dessa skilda perspektiv kommer också forskningsansatserna att se olika ut och med tillämpning av skilda strategier som är anpassade till just de frågor och möjligheter som står till buds inom denna disciplins forskningsområden.

Det finns emellertid gemensamma drag i den forskning som bedrivs vid de medicinska fakulteterna. Två linjer kan skönjas; dels en empirisk och dels en hypotetisk-deduktiv. Inom t.ex. epidemiologin är deskriptiva studier vanliga, men också etiologiska där man söker identifiera orsakssamband. Metoderna skiljer sig då åt där den ena har ett empiriskt beskrivande syfte och den andra en tydligare hypotetiskt-deduktiv strategi. Båda dessa strategier har förstås ett stort värde beroende på vilken frågeställning man avser att försöka belysa eller eventuellt besvara. Kunskapen om vetenskapliga metoder är därför central, men dessvärre ofta underskattad då föga utrymme lämnas för vidareutbildning inom detta område inom den moderna sjukvården. Med den "gränsöverskridande" translationella forskningen och den allt mer utvecklade forskningen inom de paramedicinska disciplinerna kan man hoppas på en utveckling och fördjupning av den metodologiska kompetensen inom den medicinska forskningen. Avståndet mellan grundforskningens institutioner och den kliniskt tillämpade forskningen bör också förkortas avsevärt. Eftersom de har skilda huvudmän (universitet och regioner) äventyras också förutsättningarna för ett bättre och berikande samarbete.

Det finns således ingen förlösande algoritm för hur medicinsk forskning kan och skall bedrivas. Ej heller finns det en tillräckligt god infrastruktur för att utveckla en god och fruktbar

forskningsmetodik. Trots detta är vi med den diversifierade forskningsmetodologin framgångsrika i Sverige. Ett förhållande som dock skulle kunna förbättras avsevärt.

## Evidensgradering

Som beskrivits tidigare har Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering (SBU), Socialstyrelsen och Läkemedelsverket upprättat en gradering av evidensvärdet för olika studietyper och hur de genomförts. Evidensgradering tillämpas numera i de flesta länder i västvärlden med innebörden att olika typer av vetenskapliga studier tillmäts vetenskaplig styrka beroende på dess metod och hur väl studien genomförts. Den svenska evidensgraderingen har tagit sin utgångspunkt från det internationellt vanligen tillämpade GRADE-systemet som utvecklas kontinuerligt via GRADE Working Group där även SBU ingår. Det är dock inte bara studietypen som avgör bevisvärdet utan också utfallet i studien, dvs hur entydiga resultaten är och dess kvalitet (Guyatt et al 2011, Balshem et al. 2011). Evidensgradering förekommer i fyra nedanstående kategorier:

*Evidensgrad 1:* Minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller en systematisk översikt av flera originalstudier med högt bevisvärde.

*Evidensgrad 2:* En studie med högt bevisvärde plus minst två med medelhögt bevisvärde och entydiga resultat.

*Evidensgrad 3:* Minst två studier med medelhögt bevisvärde och entydigt resultat.

*Evidensgrad 4:* Enbart studier med lågt bevisvärde eller avsaknad av studier. Expertutlåtanden eller konsensusutlåtanden utan explicit systematisk genomgång.

Med *högt bevisvärde*, eller starkt vetenskapligt stöd, avses randomiserade studier och då särskilt dubbelblindade studier. Resultaten skall då utfalla på ett övertygande och entydigt sätt. "Allt eller intet"-studier räknas normalt till denna grupp, som t.ex. insulinbehandling vid diabetes eller penicillin vid vissa infektioner. Vid laboratoriestudier handlar det om huruvida H0 med säkerhet kan avvisas då inga data i studien talar emot detta. Högt bevisvärde tillskrives också metaanalyser och systematiska genomgångar (reviews) av originalstudier med högt bevisvärde förutsatt att dessa analyser i sin tur genomförts på ett korrekt sätt.

Med *medelhögt bevisvärde* avses vanligen RCT-studier med entydiga resultat. Även öppna randomiserade studier kan räknas hit liksom kohortstudier och fall-kontroll studier som är väl genomförda och uppvisar entydiga resultat kan komma ifråga för denna gradering.

Med *lågt bevisvärde* avses studier som ej bör ligga till grund för några slutsatser. Epidemiologiska studier som uppvisar relativ risk med mindre än 2 (eller mindre än 100%) anses ha lågt bevisvärde på grund av hög risk för confounding (okända bakomliggande faktorer) och snedvridning då risken är låg om studien uppvisar relativ risk högre än 5 (Breslow NE & Day NE 1980). Även alla andra icke randomiserade studier räknas vanligen till denna grupp.

Deskriptiva och tvärsnittsstudier saknar egentligt bevisvärde utan har i huvudsak ambitionen att vara hypotesgenererande. En grundprincip kan sägas vara att ju starkare evidensstyrka som föreligger desto mindre är sannolikheten att andra efterföljande studier kommer att förändra bilden.

Hur är det då med kvalitativa studier? Det pågår ett arbete in en projektgrupp (GRADE-CERQual) med att finna en rimlig strategi för detta. Det är dock för tidigt att konkludera något från projektgruppens arbete (Lewin et al. 2018).

## Den medicinska forskningsprocessen – slutsatser och rapportering

En central och avgörande del av den medicinska forskningsprocessen är vilka slutsatser man tillåter sig att dra från den genomförda undersökningen. I detta avseende är det viktigt vilken kunskap författaren har om de vetenskapsteoretiska förutsättningarna för att dra en slutsats med utgångspunkt från den metod man använt. Om inte annat kommer granskarna (peer reviewers) av arbetet att påpeka detta. Dessvärre är även den medicinska litteraturen full av överdrifter och otillåtna slutsatser. Än värre är det förstås i sådan litteratur som inte genomgått någon granskning av experter. Några punkter är ur metodologisk och vetenskapsteoretisk synpunkt särskilt viktiga:

- i/ slutsatserna skall vara tydligt beskrivna med "nyckelresultaten" tydligt framhållna
- ii/ slutsatserna skall tydligt vara relaterade till design, metod och resultat
- iii/ tolkning av slutsatserna skall vara tydligt baserade på de data som studien uppvisat och kopplade till den eller de hypoteser som studien haft. Övertolkning av resultaten är dessvärre vanligt. Vidare skall tolkningen kunna härledas till en bakomliggande teori
- iv/ alternativa tolkningar av resultaten bör övervägas
- v/ begränsningar i studien och tillkortakommanden skall redovisas
- vi/ effekter av studien bör diskuteras (statistisk signifikans i förhållande till meningsfullhet)
- vii/ eventuell relation till finansörer eller annan påverkan som inte redovisats på annan plats skall anges
- viii/ teoretiska implikationer och synpunkter på framtida forskning bör anges

Särskilt värdefullt är självkritiska synpunkter beträffande metodval, populationsstorlek och i övrigt använd design.

Efter en lång forskningsinsats vill man förstås gärna publicera sina resultat. I medicinska sammanhang sker detta huvudsakligen i tidskrifter varav några åtnjuter ett högt anseende som t.ex. New England Journal of Medicine (NEJM), The Lancet, Journal of American Medical Association (JAMA), The BMJ (tidigare British Medical Journal) och Annals of Internal Medicine. Tidskrifterna har olika *impact factors*, som är en beräkning av hur många gånger tidskriften citeras i vetenskapliga tidskrifter. Detta mått skall inte betraktas som någon kvalitetsindikator. Det är som regel mer intressant att bli publicerad i en specialtidsskrift inom ett smalt område där läsekretsen kan antas vara mer förtrogen med det aktuella forskningsområdet. Ett sannolikt minst lika vanligt sätt att publicera sina forskningsresultat är olika former av uppsatser inom olika medicinska utbildningar och framförallt i form av doktorsavhandlingar. Numera är s.k. sammanläggningsavhandlingar absolut vanligast inom de medicinska disciplinerna. Det innebär att flera redan publicerade artiklar kompletteras med något ännu inte publicerat manuskript och läggs samman till en avhandling. Till denna fogas sedan inledningsvis en sammanfattning av hela forskningsinsatsen.

## Personliga reflektioner och kritiska synpunkter

Medicinsk vetenskap är en generisk term, dvs ett paraplybegrepp. Hur den ser ut och vilka metoder den använder är som att fråga hur en människa ser ut. Visst finns det gemensamma drag, men i övrigt är skillnaderna stora. I ett kapitel om metodfrågor i den medicinskt vetenskapliga forskningen hinner man bara beröra något av den gemensamma historiska utvecklingen och de gemensamma drag den fortfarande har efter alla vetenskapliga bataljer och duster den genomgått. Många detaljer har fått lämnas åt den så opålitliga slumpen, vilket naturligtvis innebär att någon tycker sig förbigången av den slumpgenerator som författaren till kapitlet förvandlats till. Trots detta tror jag mig ha korrekt beskrivit att den medicinska forskningen har mycket gemensamt såväl inom "kärnfamiljen" som bland alla andra vetenskapsfamiljer. Kunskapssökandet och sanningsidealen har en framträdande plats. Problemet är bara vilken sanning och vilken kunskap man vill söka och hur i all sin dar man skall nå dit.

Ett sätt skulle kunna vara att gå en omväg; fråga sig vilka de stora medicinska genombrotten är och hur man nått fram i sina tankar till dessa landmärken i medicinens historia. Det visar sig dock vara svårt eftersom de flesta av dessa märkespersoner har en sådan hög grad av integritet att de föga undsluppit sig några detaljer om sin tankeverksamhet. En sak står dock klar. Det kännetecknande är de tankesprång man gjort från något etablerat till något alldeles nytt och spännande. Så var det med Hippokrates som genom logiskt filosofiskt tänkande slöt sig till en annan syn på människan än den förhärskande. "En läkare som samtidigt är en filosof är som en Gud" lär han ha sagt (Uddenberg 2015). Vaccinets intåg i mänsklighetens historia är ett annat exempel på ett lysande genombrott för den medicinska forskningen. Edward Jenner (1749 – 1823) utvecklade vaccinationen mot smittkoppor genom vilket han kom att rädda miljontals liv. 1980 var sjukdomen utrotad tack vare ett idogt experimentellt arbete av Jenner baserat på hypotesen att ett litet innehåll från en kokoppa injicerad i mottagarens blodomlopp skulle kunna skydda också mot den så fruktade smittkoppsjukdomen. Den logiska och deduktiva tankemodell Jenner följde byggde förstas på tidigare forskning såväl innehållsmässigt som metodologiskt. Sådan är evolutionen också med avseende på vårt tänkande.

Upptäckten att man kunde bedöva och försätta en patient i ett lugnt, nästan sovande och smärtfritt tillstånd praktiserades först av en tandläkare och utbildad läkare vid ansedda Harvard Medical School, William Thomas Green Morton (1819–1868), som genomförde det första ingreppet (tandutdragning) med eternarkos 1846. Såväl lustgas som eter var kända kemiska ämnen men användes mest av marknadsgycklare. Den mer eller mindre slumpmässiga upptäckten att inhalation av eterångor låg till grund för utvecklingen av anestesin (anestesi fr gre. = "utan känsel"). Alkohol, diverse mossor och mesmerismen (hypnos) kunde förpassas till de medicinska historieböckerna. Här spelade slumpen i händerna på en kliniker som behövde kunna försätta patienten i detta bedövade tillstånd, men utan kunskap om de kemiska ämnena skulle detta hopp från marknadsgyckel till en ny vetenskapsgren inte ägt rum, åtminstone inte då.

Många fler viktiga upptäckter kan vara av intresse att studera i ett vetenskapsmetodologiskt sammanhang. Viktiga bidrag till denna kunskapsutveckling bestod två betydelsefulla forskare med, fransmannen Louis Pasteur (1822–1895) och tysken Robert Koch (1843–1910, som tilldelades nobelpriset i fysiologi eller medicin 1905). Bakterier var kända sedan 1600-talet tack vare upptäckten av mikroskopet där dessa små gynnare för första gång blev synliga för

ögat. Antonie van Leeuwenhoek (1632–1723) konstruerade flera kraftfulla mikroskop och upptäckte 1676 de små organismer vi i dag kallar bakterier. Kemisten och mikrobiologen Pasteur kopplade ihop dessa mikroorganismer med sjukdomar. Den tyske läkaren Koch arbetade bl.a. med att isolera bakterier och uppfann en ny teknik för detta ändamål. Båda var mycket rationella och disciplinerade i sitt vetenskapliga tänkande. Det sägs att Pasteur gärna höll läkare borta från sitt laboratorium "då dessa gärna accepterade illa underbyggda teorier och började tillämpa dem kliniskt innan de var vetenskapligt belagda" (Uddenberg 2015, sid 213). En viss rivalitet fanns mellan de båda forskarna men betydelsen av deras gemensamma forskningsinsatser är mycket stor. Koch utvecklade ett antal postulat (se tabell 5) som till följd av tillkommande kunskap fått modifieras något. Postulatet är dock ett lysande exempel på hur den hypotetiskt deduktiva metoden haft betydande framgång i den medicinska forskningens historia.

#### **Tabell 5: Kochs postulat, något modifierad**

1. Mikroorganismen ska/bör kunna påvisas i stort antal hos alla individer, som lider av sjukdomen, men den får inte finnas hos friska individer.
2. Mikroorganismen ska/bör kunna odlas fram i renkultur från prov, som kommer från den sjuke individen.
3. Den framodlade mikroorganismen ska/bör kunna orsaka samma sjukdom hos friska individer (försöksdjur).
4. Mikroorganismen ska/bör sedan kunna odlas fram från eller påvisas i det sjuka försöksdjuret.

---

Fotnot: I den ursprungliga versionen av postulaten gällde ska, men med dagens kunskap måste man använda bör eftersom det finns många undantag. Det första kriteriet var man tvungen att överge, när det upptäcktes att det finns **symtomlösa (asymtomatiska) bärare** av vissa mikroorganismer, s.k. **subkliniska infektioner**. Det andra kriteriet måste ibland också överges eftersom det finns mikroorganismer, som inte går att odla. Det tredje kriteriet är inte heller alltid giltigt eftersom yttre omständigheter kan påverka resultatet av en experimentell infektion. Koch's slutsats av sina postulat var att om alla kriterier är uppfyllda så har man bevisat samband mellan mikroorganism och sjukdom, men om inte alla kriterier är uppfyllda, så kan det ändå finnas ett samband.

Många fler exempel skulle kunna lämnas på de forskningsmetodologiska ansatserna i den medicinska historien. Några tillägg skulle behöva göras eftersom den medicinska forskningen utvecklats mot en allt större komplexitet. Avbildningstekniker som röntgen, datortomografi och magnetresonanstomografi m.m. är några exempel. Här har teknisk ingenjörskunskap bidragit på ett avgörande sätt och med sina strategier för att vinna ny vetenskap. Detsamma gäller förutom andra naturvetenskaper också omvårdnad, fysioterapi, arbetsterapi, psykologi osv. Kännetecknande för den moderna medicinska vetenskapen är den translationella och gränsöverskridande forskningen.

### **Är systemteori en ny framkomlig väg även för den medicinska vetenskapen?**

Såväl den medicinska forskningen som dess kliniska tillämpning, dvs sjukvården, präglas av en atomistisk syn, eller ett "stuprörstänkande" som det populärt benämns ibland när det gäller sjukvården. Inom den medicinska forskningen saknas ett teoretiskt perspektiv och en

vetenskaplig forskningsmetod som lämpar sig för samordnade och övergripande analyser. Låt mig först beskriva vad jag menar.

Biologiska system präglas av samspel mellan levande organismer och den miljö de befinner sig i. Det är detta vi beskriver som ekologiska system. Människan kan beskrivas som ett sådant system där de olika organen, funktionerna etc. befinner sig i ständigt samspel med varandra. Människan har därutöver betydelsefulla relationer till andra levande organismer (biotiska relationer) och "döda" ting (abiotiska relationer). Hos alla system finns det mer eller mindre tydliga gränser som avskiljer ett visst ekologiskt system från ett annat. I biologiska sammanhang talar man då om en biotop. Människan är ingen biotop, men kan beskrivas på likartat sätt som en homotop, systemet som avgränsar människan som individ i ett sammanhang. En enskild cell med sina organeller utgör också ett system med någon form av inbördes ordning och med ett cellmembran som avgränsar cellen från sin omgivning. Andra yttre system som påverkar oss kan beskrivas som konceptuella, ett språk, en kultur, ett klimat osv. Andra system är svårare att avgränsa, är mer abstrakta, men likafullt med någon form av inbördes relationer som avgränsar systemet.

I början av 1900-talet introducerade den österrikiske biologen Ludwig von Bertalanffy (1901 – 1972) den *generella systemteorin* där han beskrev alla system, såväl biologiska som icke-biologiska som bestående av växelverkande komponenter som ömsesidigt påverkar varandra (von Bertalanffy 1976). Alla dessa system följer gemensamma principer för sin existens och utveckling även om principerna skiljer sig åt mellan *öppna* och *slutna* system. Öppna system är mottagliga för utifrån kommande influenser medan slutna är mer otillgängliga eller helt slutna. Fysikens lagar beskriver öppna respektive slutna system på skilda sätt. De helt slutna systemen följer termodynamikens andra lag om ökande entropi (kan enkelt beskrivas som ett mått på oordningen hos ett tillstånd). Biologiska och sociala system utgör definitionsmässigt öppna system i strävan mot jämvikt (homeostas) eller anpassning (allostas). Det öppna systemet till skillnad från det slutna har större potential att utnyttja synergieffekter i systemet. Synergi tillför således systemet tillgänglig energi. Energi har i denna mening inget egenvärde. Den kan ju till exempel användas för att skapa konflikter eller försämra funktionen i systemet.

Systemteorins grundläggande hypoteser kan, i min tolkning, beskrivas i följande punkter:

1. Helheten är mer än summan av delarna.

Non-summativitet är inte bara ett villkor för biologisk utveckling utan också en förutsättning för att förstå det biologiska och sociala samspelets roll för individen.

2. Alla delar i det homotopa systemet påverkar och påverkas ömsesidigt av varandra och av den sociala infrastrukturen som helhet. Människan både importerar och exporterar information som ständigt förändrar jämviktstillståndet.

3. Det homotopa systemet strävar mot stabilitet

En förutsättning för alla systems överlevnad är att de erhåller återkoppling (feed-back). Biologiska system kännetecknas som regel av att det finns autonoma återkopplingsstrukturer som till exempel reglerar hormonproduktion eller ökad aktivitet i något nervsystem. Denna biologiska återkopplingsmekanism är avgörande för både överlevnad och utveckling. Hos människan saknas ibland tillräckliga återkopplingsmekanismer med potentiellt ödesdigra följder som till exempel då en åderförkalkningssjukdom inte upptäcks förrän en hjärt- eller hjärninfarkt uppdragas.



De sociala återkopplingsmekanismerna kan ha likartade syften som de biologiska. Antingen skall en fungerande jämvikt bibehållas (homeostas) eller anpassas (allostas). De sociala återkopplingsmekanismerna kan emellertid också ha ett annat syfte nämligen att ifrågasätta eller förkasta den sociala ordningen. Återkopplingen kan därigenom bli både oönskad och hotfull. Den sociala ordningen kan då endast bibehållas genom att öka stabiliteten i systemet, vilket sker på bekostnad av ett reducerat informationsutbyte med andra sociala infrastrukturer. Det är av denna anledning som de flesta sociala system försöker upprätthålla den sociala kontrollen genom människors vilja snarare än mot den. Den ökade interna stabiliteten syftar i detta fall till att motstå yttre förändring snarare än att anpassning till den. Sociala system under yttre tryck tenderar att göra så eftersom det har ett överlevnadsvärde för det egna sociala systemet.

#### 4. Öppna system befinner sig i ständig rörelse och strävar mot expansion

Ett system är a priori aktivt och befinner sig i ständig rörelse eftersom relationer och interaktion är en del av systemets energi. Synergi i systemet reducerar entropin och ökar därigenom systemets energi vilket i sin tur leder till att systemets energi expanderar. Denna tes kan exemplifieras med ett fotbollslag, där alla spelare på planen befinner sig i rörelse eller en position som avser att tjäna laget så mycket som möjligt. Laget i sin helhet får sin energi genom varje spelares insats och varje spelares bidrag, men kan avsevärt förbättra sin prestation om spelarna utnyttjar varandras energi på bästa sätt. Ju bättre de spelar tillsammans desto bättre blir laget och desto bättre placerar dem sig i serietabellen.

#### 5. Såväl öppnas som slutna system är uppbyggda i hierarkiska strukturer.

Alla system omges definitionsmässigt av gränser, tydliga eller otydliga, som delar upp systemet i över- och underordnade system. Dessa supra- respektive subsystem inordnas i en hierarkisk ordning som bestäms av systemets övergripande mål och "maktstruktur".

En systemteoretisk forskningsansats tror jag har mycket att tillföra de medicinska forskningsområdena. Analyser av biologiska processer, strävan från renodlad "empirialism", (som en student under en lektion benämnde empirisk forskning) och vidhängande "stuprörstänkande" inom den kliniskt tillämpade medicinen gissar jag kommer vara mindre fruktbar under de kommande decennierna då sjukdomspanoramata tenderar att förändras allt mer i riktning mot vad man brukar beskriva som livsstilsrelaterade sjukdomar. Systemteori är i alla avseenden inte lätt att tillämpa inom alla medicinska forskningsområden. Det är en komplex teori men verkligen en "grand theory" med stora förutsättningar att knyta samman flera forskningslinjer till en helhet som avsevärt kan komma att öka förståelsen för många sjukdomars komplexitet både med avseende på orsaker och behandling (se Währborg 2023)

## 9.9 Sammanfattning

Med utgångspunkt från några vanliga och gemensamma antaganden inom naturvetenskapen diskuteras några centrala aspekter av forskningen; epistemologi, ontologi, antropologi och etik. Efter ett försök till avgränsning av den medicinska vetenskapen riktas fokus mot den vetenskapsteoretiska utvecklingen med fokus på hur tänkandet inom de medicinska

vetenskaperna utvecklats. Vägen fram till den metod som ter sig mest omhuldad, den hypotetiskt-deduktiva, har varit lång. Principer och tankegångar kring empirism, hermeneutik och rationalism avhandlas samt de skilda metoderna för hur man kan nå slutsatser i forskningen; induktion respektive deduktion. Även falsifikationsprincipen diskuteras liksom skillnaderna mellan olika typer av kvantitativ respektive kvalitativ forskning. Den medicinska forskningsprocessen och dess steg beskrivs liksom de olika typer av design som förekommer i den medicinska forskningen, samt vilket bevisvärde dessa tillskrivs i den moderna evidensbaserade medicinen. Även de statistiska metoderna beskrivs kortfattat med avseende på deras plats framförallt i kliniska prövningar. Här diskuteras också generellt resultatvärdering och betydelsen av kompletterande information såsom kunskap om livskvalitet och ekonomiska konsekvenser. Utifrån avslutande personliga reflektioner kring den medicinska forskningen avslutas kapitlet med en fråga om huruvida ett systemteoretiskt perspektiv kan tillföra den medicinska forskningen ytterligare en viktig dimension.

## 9.10 Referenser

All European Academie (ALLEA). *Den europeiska kodexen för forskningens integritet. Reviderad upplaga*. Berlin, ALLEA, 2018.

Andersson S. filosofen som inte ville tala. Stockholm, Norstedts, 2012.

Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011 Apr;64(4):401-6.

Bengtsson J. *Sammanflätningar: Husserls och Merleau-Pontys fenomenologi*, Göteborg, Daidalos, 2001 sid 26.

Von Bertalanffy L. *General System Theory: Foundations, Development, Applications*, New York: George Braziller, reviderad utgåva 1976.

Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume I - The analysis of case-control studies*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Scientific Publications 1980;(32):5-338.

Descartes R. *Discours de la méthode* (1637), i *Oeuvres de Descartes*: VI, 11 vol. (1902), Paris: Libraire Philosophique J. Vrin, 1996. Svensk översättning: *Avhandling om metoden*, i *Valda skrifter*. Stockholm, Natur och Kultur, 1998.

Graneheim U.H. & Lundman B. *Qualitative content analysis in nursing research: concepts, procedures and measures to achieve trustworthiness*. *Nurse Education Today* 2004; 24(2), 105-112.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ (Clinical research ed)*. 2008a;336(7651):995-8.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008b;336(7650):924-6.

- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of finding tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
- Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective Randomized Open Blinded End-point (PROBE) Study. A novel design for intervention trials, *Blood Pressure*, 1992; 1:2, 113-119.
- Hansson B. *Skapa vetande: vetenskapsteori från grunden*. Lund, Studentlitteratur, 2011.
- Heilbron J.L. (editor-in-chief) in *Preface of The Oxford Companion to the History of Modern Science*. New York: Oxford University Press 2003, sid. vii–x.
- Jonsson Ulf. *Med tanke på Gud: en introduktion till religionsfilosofin*. Skellefteå, Artos&Norma bokförlag, 2004.
- Khatchadourian H. *Some Metaphysical Presuppositions of Science*, *Philosophy of Science* 1955;22(3):194-204.
- Kuhn T. *The structure of the scientific revolutions*. Chicago, University of Chicago press. 1970.
- Larsson S. *Kvalitativ analys - exemplet fenomenografi*. Lund, Studentlitteratur, 1986.
- Lenzer G. *Auguste Comte and Positivism: The Essential Writings*, New Brunswick and London, 5<sup>th</sup> ed., 2009.
- Lewin K. Action research and minority problems. *Journal of Social Issues* 1946; 2(4): 34–46.
- Lewin K. *Field theory in social science: Selected theoretical papers by Kurt Lewin*. London: Tavistock, 1952.
- Lewin S, Booth A, Glenton C, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implementation Science* 2018;13, 2
- Locke J. *An Essay Concerning Human Understanding*, 2:a boken kap 1:2 från 1689. Ed. K Winkler, Indianapolis, K.P. Hackett Publishing Company 1996.
- Marc-Wogau K. *Filosofin genom tiderna – antiken, medeltiden, renässansen*. Stockholm, Bonniers 1970, sid. 40-143.
- Marton, F. & Booth, S. *Om lärande*. Lund: Studentlitteratur 2000.
- Molander B. *Vetenskapsfilosofi - En bok om vetenskapen och den vetenskapande människan*. Stockholm, Bokförlaget Thales 2003.
- Nachmias C.F. och D. *Research Methods in the Social Sciences*. Edward Arnold UK, St Martin's Press (4:th edition), 1993.
- Neyman J och Pearson E.S. On the Use and Interpretation of Certain Test Criteria for Purposes of Statistical Inference Part I. *Biometrika*. 1928; 20A (1–2): 175–240.
- Nordin S. *Filosofins historia*, Studentlitteratur, Lund 2017.
- Poincaré H. *La Science et l'Hypothèse*. Paris: Ernest Flammarion, 1902. Hämtat från "Henri Poincaré", Wikipedia, 2021. [Online].
- Popper K. *Logik der Forschung: zur Erkenntnistheorie der Modernen Naturwissenschaft*. Schriften zur Wissenschaftlichen Weltauffassung ; 9. Wien: Julius Springer, 1935
- Popper K. *The logic of scientific discovery*, London, Hutchinson&co Publ., 3<sup>rd</sup> ed. 1972.

- Sachs J. *Aristotle's On the Soul and On Memory and Recollection*, Santa Fe New Mexico, Green Lion Press 2001 och 2004.
- Sackett D.L. Rosenberg W.M. Gray J.A. Haynes R.B. Richardson W.S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't, *British Medical Journal* 1996; 312 (7023): 71–72.
- Sawilowsky S. New effect size rules of thumb. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*. 2009; 8 (2): 467–474.
- Smedslund J. Common sense as psychosocial reality: A reply to Sjöberg. *Scandinavian Journal of Psychology*. 1982; 23 (1): 79–82.
- Statens Offentliga Utredningar (SOU) *Vårdens svåra val*, Stockholm, Socialdepartement 1995:5.
- Süt N. Study designs in medicine. *Balkan Med J*. 2014;31(4):273-277.
- Thornberg R. Forslund Frykedal K. *Grundad Teori*. I A Fejes, R Thornberg (ed). *Handbok i Kvalitativ Analys*. Stockholm, Liber 2009.
- Thulesius H, Barfod T, Ekström H, Håkansson A. *Grundad teori utvecklar läkekonsten. Populär beteendevetenskaplig forskningsmetod kan finna nya samband*. *Läkartidningen* 2004; 101:306 – 310.
- Wilson EO. *The natural sciences. Consilience: The Unity of Knowledge* (Reprint ed.). New York, New York: Vintage. 1999, sid. 49–71.
- Währborg P, Booth JE, Clayton T, Nugara F, Pepper J, Weintraub W, Sigwart U, Stables RH, for the SoS Neuropsychology Substudy Investigators. Neuropsychological Outcome After Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting Results From the Stent or Surgery (SoS). *Circulation* 2004; 110:3411-3417.
- Uddenberg N. *Lidande&låkedom I, Medicinens historia fram till 1800*, Stockholm, Fri tanke 2015.
- Währborg P. *Stress och den nya ohälsan*, Stockholm, Natur&Kultur 2009.
- Währborg P. & Emanuelsson H. The cardiac health profile: content, reliability and validity of a new disease-specific quality of life questionnaire. *Coronary Artery Disease* 1996; 7:11:823-9.
- Währborg P. *Komplexa syndrom – om vanliga kontroversiella och svårbegripliga sjukdomstillstånd*, Lund, Studentlitteratur 2023.