

A véletlen szerepéről

Ferenci Tamás
tamas.ferenci@medstat.hu

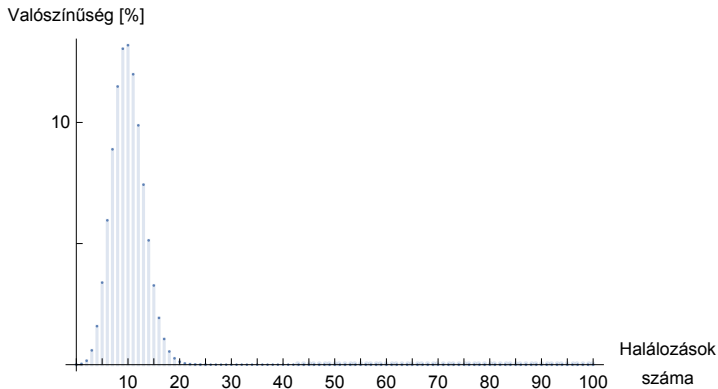
2017. október 22.

A véletlen megjelenése az orvosi kutatásokban

- ▶ A biológia nem (vagy ritkán) determinisztikus (egyik csoportban sem: sem az exponáltknál, sem a nem exponáltknál)
- ▶ Még ha hat is a gyógyszer, nem fog *minden* gyógyszert szedőnek csökkenni – és *ugyanannyit* – a vérnyomása (míg a többieknek marad állandó), még ha okoz is ilyen mellékhatást, nem lesz *minden* gyógyszert szedőnek hasmenése (míg a többiek közül senkinek), még ha van is hatása a távvezetéknek, nem lesz *mindenki* rákos a környékén (míg távvezetéktől távol senki) stb.
- ▶ Ha ez nem így lenne, az összes kérdés megválaszolható lenne két ember összehasonlításával. . . !
- ▶ A sztochasztikusság azt jelenti, hogy *ingadozni* fog a kimenet
- ▶ Az is ingadozás, hogy „a betegek 10% valószínűséggel halnak meg 30 napon belül”!

A véletlen ingadozás problémaköre

Attól mert 10% a halálozási arány egy csoportban, meghalhat 100-ból 9 vagy épp 11 (sőt, 5 vagy épp 15) is:



Egy szemléletes kép

- ▶ Egy lehetséges elképzelési mód, ami a későbbiek szempontjából is hasznos lesz, az urnamodell:
 - ▶ Van egy nagyon-nagyon-nagyon nagy urnánk, benne a golyók 10%-ára ráírva, hogy „meghalt”, 90%-ára, hogy „túlélt”
 - ▶ A klinikai kutatás az, hogy a jól megkevert urnából vakon kihúzzunk 100 golyót
- ▶ Képzletben megismételjük az egészet: visszadobjuk a golyókat, jól átkeverjük az urnát, és kezdjük előlről
- ▶ Ezt jó sokszor megismételjük: ekkor az előbbi ábra fogja mutatni, hogy milyen arányban fordulnak elő az egyes esetek (a „csupa meghaltot húzzunk”-tól a „csupa túlélőt húzzunk”-ig)

Egy szemléletes kép

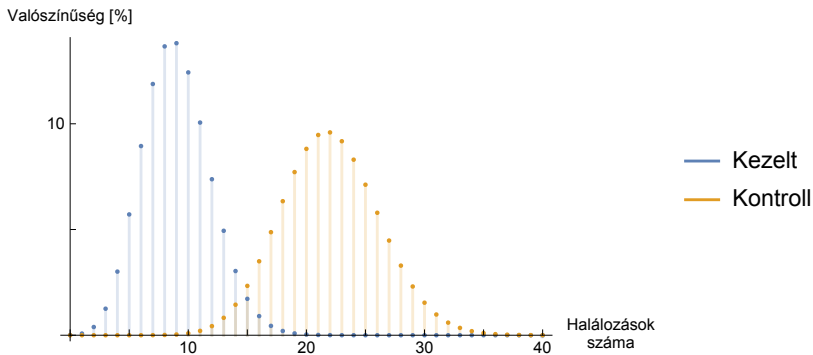
- ▶ Azt fogjuk mondani, hogy...
 - ▶ ... az urna a *sokaság* („a valóság”), amire kíváncsiak vagyunk, csak épp nem tudjuk közvetlenül megnézni – jelen esetben a 10%
 - ▶ ... a kivett 100 golyó a *mint*a, a szemüveg amin keresztül a sokaságot látjuk, csak épp ez nem mindig a valódi képet mutatja – jelen esetben az előbbi ábrán látott eloszlás
- ▶ A képzeletbeli újra-mintavétel szemlélete épp azért jó, mert érthetővé teszi ez utóbbit, hogy a mintából kapott érték ingadozik (noha a valódi érték adott, állandó – csak mi nem tudjuk, hogy mi)
- ▶ Úgy is fogjuk mondani: a mintából kapott érték mintavételről-mintavételre ingadozik – egyrészt attól függ, hogy mi a valódi érték, másrészt attól, hogy pont hogyan vettük a mintát (nem úgy érve, hogy bármilyen értelemben „rosszul” vettük a mintát)
- ▶ Ez utóbbi tehát a mintavételi ingadozás, az ebből fakadó hiba a mintavételi hiba
- ▶ Kikerülhetetlen, de a jellegéről tudunk nyilatkozni

A véletlen ingadozás problémaköre

Akkor, ha a 100 kezeltből 10 halt meg, a 100 kontrollból pedig 20...

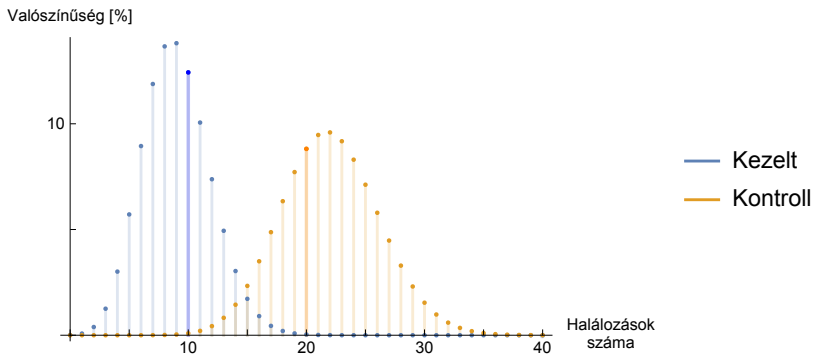
A véletlen ingadozás problémaköre

... hat a gyógyszer? (9%-ból 10, 22%-ból 20 a véletlen ingadozás miatt)



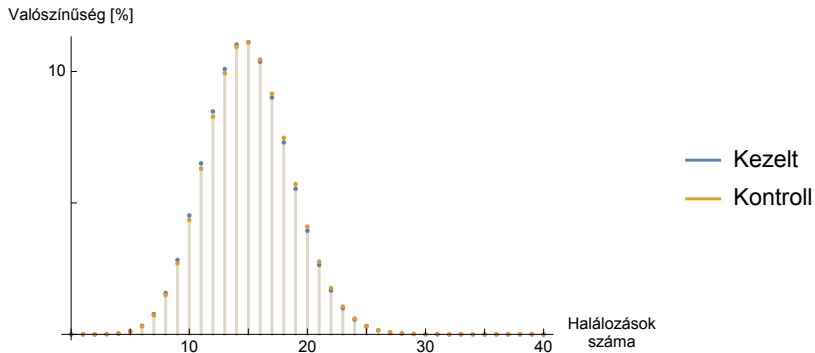
A véletlen ingadozás problémaköre

... hat a gyógyszer? (9%-ból 10, 22%-ból 20 a véletlen ingadozás miatt)



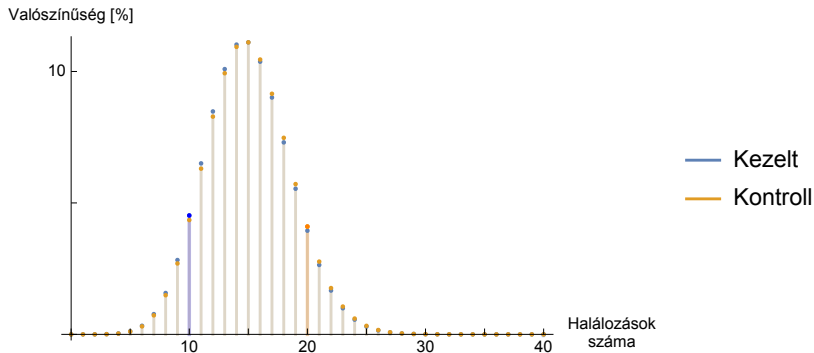
A véletlen ingadozás problémaköre

... nem hat a gyógyszer? (15%-ból 10, 15%-ból 20 a véletlen ingadozás miatt)



A véletlen ingadozás problémaköre

... nem hat a gyógyszer? (15%-ból 10, 15%-ból 20 a véletlen ingadozás miatt)



A véletlen ingadozás problémaköre

- ▶ Mi csak annyit látunk, hogy 10 és 20 halálozás – mindkét eset lehetséges!
- ▶ Biztosan tehát nem tudunk válaszolni a „hat a gyógyszer?” kérdésre...
- ▶ ...de valószínűségi alapon igen!
- ▶ Ehhez ismernünk kell az ingadozás matematikai törvényszerűségeit

Mintavételi ingadozás és a mintanagyság

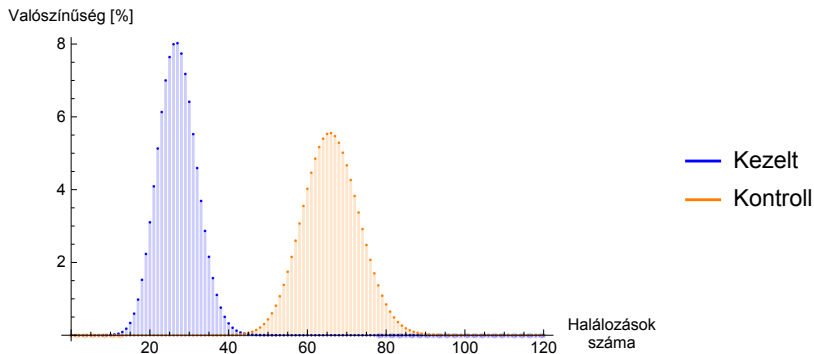
- ▶ Elkerülhetetlenül van ingadozás, és időgépünk sincs – mi a megoldás?
- ▶ Emberek helyett *csoportokat* kell vizsgálnunk, arra építve, hogy a nem-determinisztikusságból adódó véletlen ingadozások a „kiátlagolódás” révén csökkenjenek!
- ▶ Játsszuk még egyszer újra az előbbi eseteket, de most 100-100 beteg helyett 300-300 beteggel
- ▶ Azaz minden arány változatlan, csak a számok háromszorozódnak meg

A véletlen ingadozás problémaköre

Akkor, ha a 300 kezeltből 30 halt meg, a 300 kontrollból pedig 60...

A véletlen ingadozás problémaköre

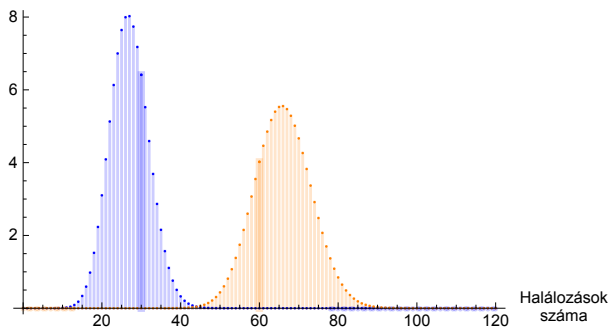
... hat a gyógyszer? (9%-ból 30, 22%-ból 60 a véletlen ingadozás miatt)



A véletlen ingadozás problémaköre

... hat a gyógyszer? (9%-ból 10, 22%-ból 20 a véletlen ingadozás miatt)

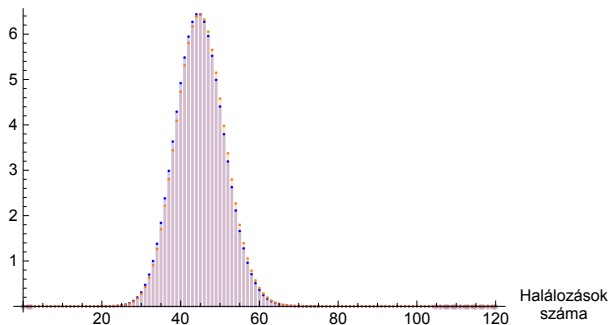
Valószínűség [%]



A véletlen ingadozás problémaköre

... nem hat a gyógyszer? (15%-ból 30, 15%-ból 60 a véletlen ingadozás miatt)

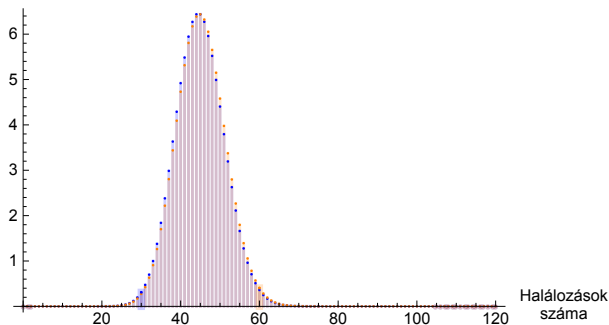
Valószínűség [%]



A véletlen ingadozás problémaköre

... nem hat a gyógyszer? (15%-ból 30, 15%-ból 60 a véletlen ingadozás miatt)

Valószínűség [%]



— Kezelt
— Kontroll

A következő statisztikai apparátus lényege

- ▶ A feladat: tapasztalva egy adott hatást a kutatásban, például mennyire változott a halálozási arány, megmondani, hogy ez betudható-e egyszerűen a mintavételi ingadozásnak, tehát a valóságban nem hat a gyógyszer, vagy olyan nagy, hogy azt feltételezzünk, hogy valódi különbség van mögötte (tényleg hat a gyógyszer)
- ▶ Úgy fogjuk mondani: (statisztikai értelemben) lényeges, vagy más szóval *szignifikáns* a tapasztalt hatás
- ▶ Persze az, hogy mire mondjuk, hogy „ez még betudható” és mire, hogy „ez már nem”, döntés kérdés: limitet kell valahol húzni
- ▶ Ez a limit lesz a kompromisszum: minél szigorúbbak vagyunk, annál valószínűbb, hogy amire azt mondjuk, hogy hat, az tényleg hat a valóságban is, de cserében annál több valóságban hatóra is azt fogjuk mondani, hogy nem hat; e kettő között kell egyensúlyozni
- ▶ Ez lesz majd az ún. *szignifikanciaszint*

Mintavételi ingadozás és a mintanagyság

- ▶ Most gondoljunk az előbbi megállapításunkra, hogy ti. a mintavételi hiba, bár soha nem szüntethető meg teljesen, de a mintanagyság növelésével – minden mást változatlanul tartva – csökkenthető
- ▶ Tehát minél nagyobb a mintanagyság, adott hatást annál nagyobb valószínűséggel tudunk észrevenni, hiszen az egyre kisebb mintavételi ingadozás mellett egyre biztosabb, hogy az adott, rögzített méretű hatásra már azt mondjuk, hogy nem a mintavételi ingadozásnak tudható be
- ▶ A kutatás *erejének* nevezzük annak valószínűségét, hogy ha van egy adott nagyságú hatás, akkor azt észre is vesszük (értsd: szignifikánsnak bizonyul)
- ▶ A dolog természetesen fordítva is elmondható, ez csak megfogalmazás kérdése: azt is mondhatjuk, hogy minél nagyobb a mintanagyság, adott valószínűséggel annál kisebb hatást is észre tudunk venni

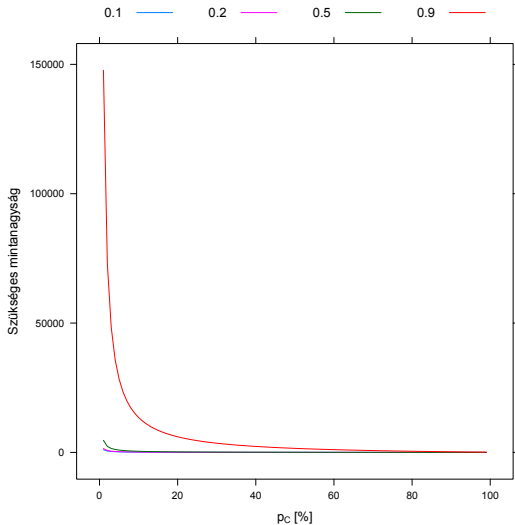
Mintanagyság tervezés

- ▶ Ez lehetővé teszi a mintanagyság racionális tervezését
- ▶ Ha megadjuk a mintanagyságot és pár egyéb paramétert, kiszámolható, hogy mekkora az erő adott hatás kimutatásához. . .
- ▶ . . . fordítsuk ezt most meg!
- ▶ Megadva, hogy mekkora hatást akarunk kimutatni, és mekkora erővel, kiszámolható, hogy ehhez mekkora minta kell
- ▶ (Furcsa lehet, hogy előre meg kell adnom a hatást, hiszen a kutatás célja épp ennek kiszámolása, de ez olyan mint a csillagászat: minél halványabb csillagot akarok kimutatni, annál nagyobb távcső kell – úgyhogy amikor távcsövet veszünk, kell valamilyen feltételezéssel élni a csillag fényességéről)

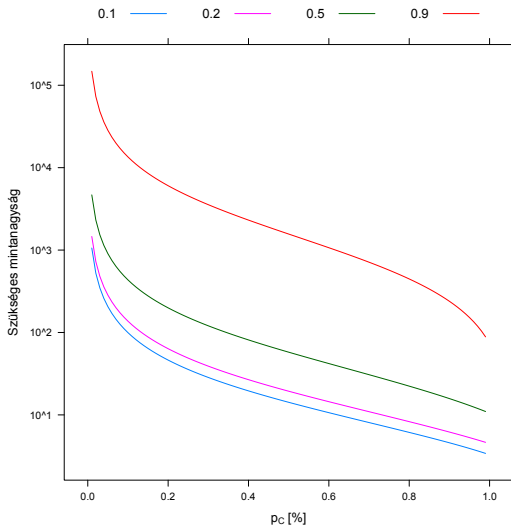
Mintanagyság tervezésének szemléltetése

- ▶ Kiindulópont: annál könnyebb szignifikánsnak kimutatni valamit, minél nagyobb az abszolút különbség is a csoportok között (még ha a relatív különbség állandó is!)
- ▶ Kis szemléltetés: a kontrollcsoportban p_C a kockázat, a kezelés ezt 10, 20, 50, 80 illetve 90%-kal csökkenti
- ▶ Mekkora mintanagyság kell ennek a kimutatásához?
- ▶ (Szokásosan $\alpha = 0,05$ szignifikanciaszint, $\beta = 0,8$ erő)

Szükséges mintanagyság



Szükséges mintanagyság



Mintavételi hiba (variancia)

- ▶ A mintavételi hibára azt szokták mondani: *variancia* típusú hiba
- ▶ A becsült érték eltérhet a valóságtól, de ha sokszor megismételnék a mintavételt, akkor *átlagosan* nem lenne eltérés: ingadozik ugyan az eredményünk, de legalább a jó érték körül
- ▶ ...és minél nagyobb a mintanagyság, annál kevésbé
- ▶ Tehát ez a fajta hibázás nem bináris, nem arról van szó, hogy van ilyen vagy nincs, hanem számszerűen lemérhető: *mennyire* ingadozik a mintából kapott érték annak átlaga körül (pl. mekkora a szórása: ez az ún. standard hiba)
- ▶ Azt, hogy milyen kicsi ez a variancia szokták a vizsgálat precizitásának is nevezni
- ▶ Jól bevált apparátussal – következtető statisztika: *p*-értékek, konfidenciaintervallumok stb. – vizsgálható jellemezhető

Nem-mintavételi hiba (torzítás)

- ▶ Minden, ami nem a mintavételi ingadozásból fakad
- ▶ ... úgyhogy egyet már nagyon is láttunk eddig is: épp ilyen a confounding is!
- ▶ Egy másik tipikus példa: mi van, ha a mintát nem olyan tökéletesen választjuk (azaz nem lehet belőle következtetni a sokaságra)?
- ▶ Általános jellemzője az ilyen hibáknak, hogy még ismételt mintavétellel sem tartanak a nullába, azaz a mintából kapott értékeknek az átlaga sem a valódi érték
- ▶ Tehát: nem is a jó érték körül ingadozik az eredmény!
- ▶ Az ilyen típusú hibákat nevezzük *torzításnak* (lemérhető az átlag és a valódi érték különbségével, ennek neve az ellenség megtévesztése végett szintén torzítás)
- ▶ Sokszor keveset beszélnek róla az orvosi gyakorlatban, pedig rettentő fontos tud lenni...
- ▶ A következtető statisztikai dolgok a torzítás(ok)ról semmit nem mondanak!

Variancia és torzítás

- ▶ Nagyon nagy általánosságban beszélve a torzítástól félünk jobban
- ▶ Lehet a kettőt együtt is mérni: mennyire ingadozunk a jó érték körül
- ▶ Ebben benne van mindkét komponens: mennyire ingadozunk az átlag körül (variancia) és az átlag hol van a jó értékhez képest (torzítás)!
- ▶ Neve átlagos négyzetes hiba (belátható, hogy értéke a torzítás és a variancia négyzetesnek összege)

Hibák vizsgálata

- ▶ Mindezek persze elméleti kérdések, olyan értelemben, hogy egyetlen minta alapján úgysem tudjuk megmondani, hogy a hibázás variancia vagy torzítás-e
- ▶ Ezért is mondtuk, hogy „képzeletbeli ismételt mintavételek” kontextusában értelmezhető
- ▶ Szebben szólva ezek vizsgálatához mind valamilyen modellt kell feltételeznünk

Összefoglalva

Mintavételi hiba (elkerülhetetlen de kézbe tartható, variancia típusú hiba, mintanagysággal csökken) vs. nem-mintavételi hiba (elkerülhető lehet de nehezen karakterizálható, torzítás típusú hiba, mintanagysággal nem – feltétlenül csökken)