

A véletlen szerepéről

Ferenci Tamás
tamas.ferenci@medstat.hu

2017. október 22.

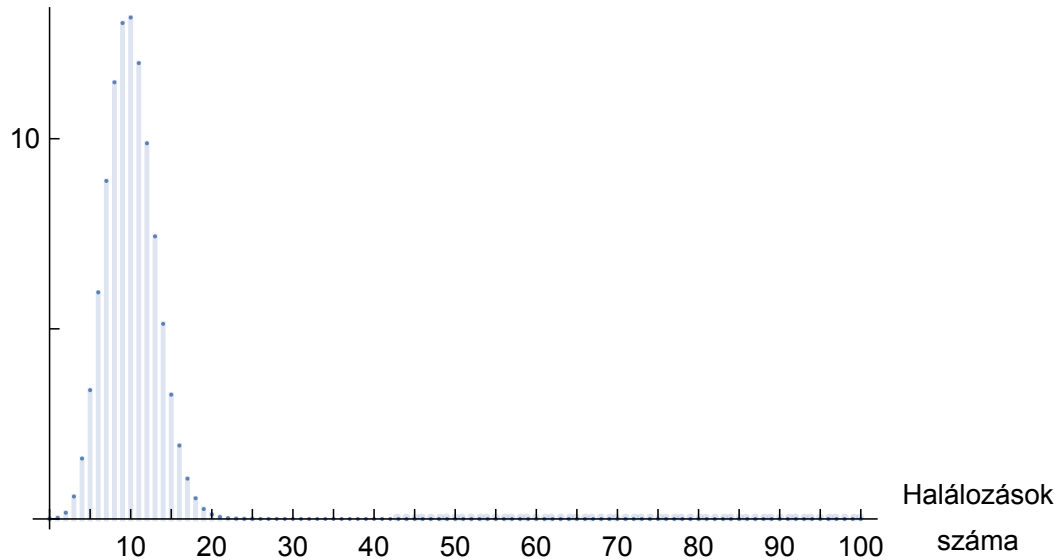
A véletlen megjelenése az orvosi kutatásokban

- A biológia nem (vagy ritkán) determinisztikus (egyik csoportban sem: sem az exponáltaknál, sem a nem exponáltaknál)
- 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 távvezetékétől 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:

Valószínűség [%]



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 „túlél”
 - A klinikai kutatás az, hogy a jól megkevert urnából vakon kihúzzunk 100 golyót
- Képzeltben 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 *mintá*, 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 érteve, hogy bármilyen értelemben „rosszul” vettük a mintát)

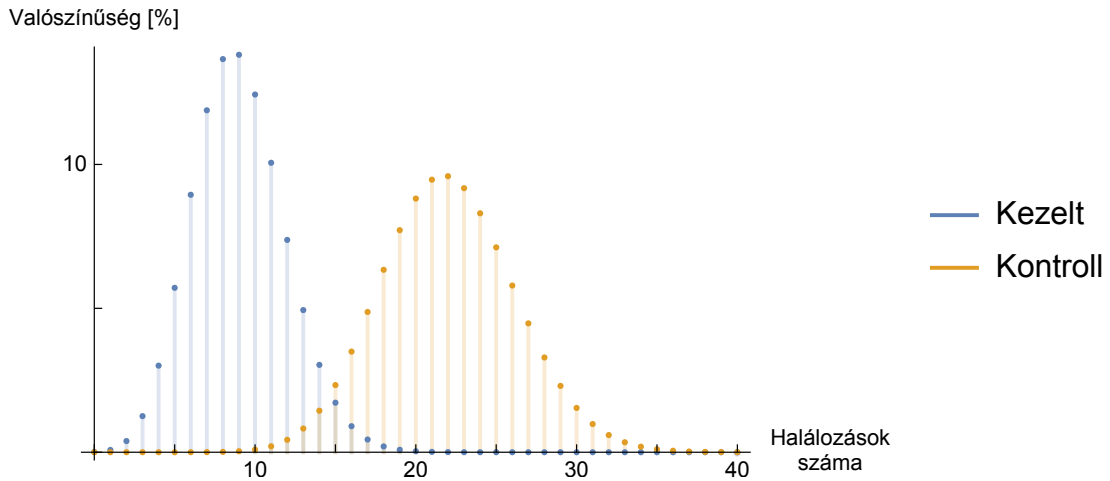
- Ez utóbbi tehát a mintavételi ingadozás, az ebből fakadó hiba a mintavételi hiba
- Kikerülhetetlen, de a jellegéről tudunk nyilatkozni

A véletlen ingadozás problémaköre

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

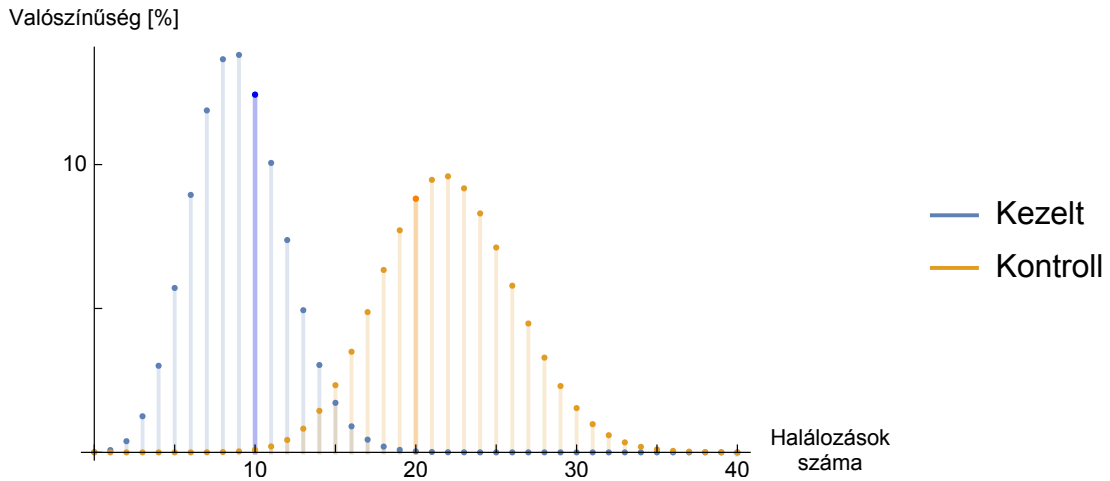
A véletlen ingadozás problémaköre

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



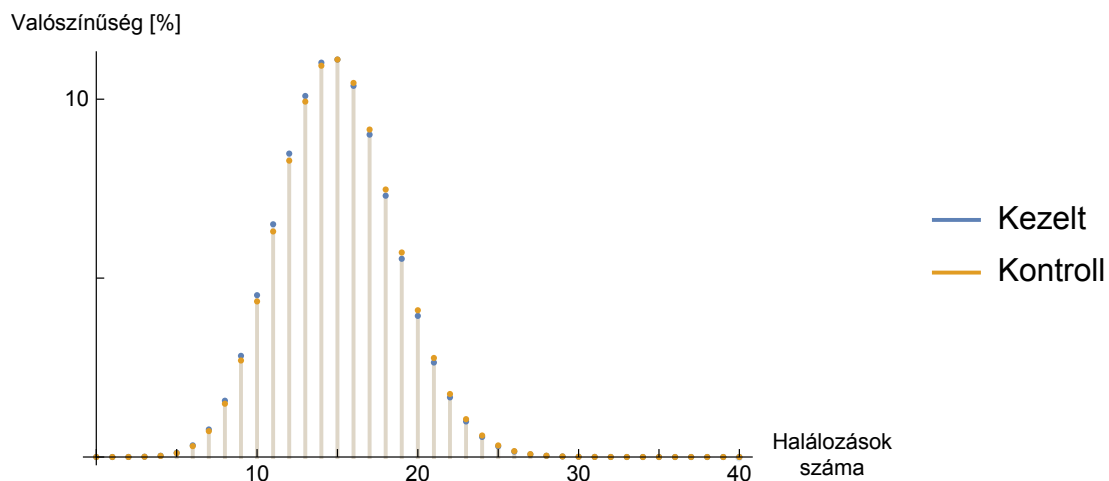
A véletlen ingadozás problémaköre

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



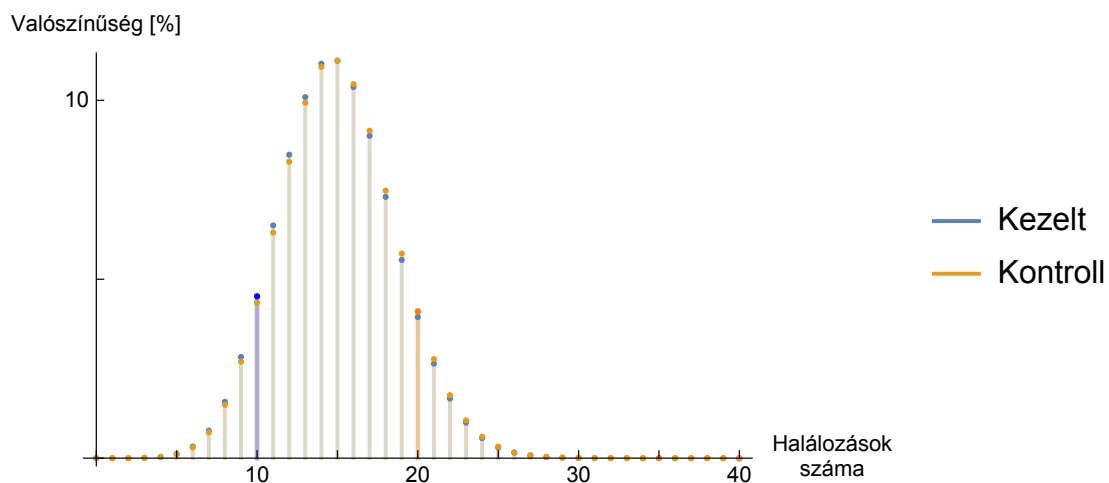
A véletlen ingadozás problémaköre

...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

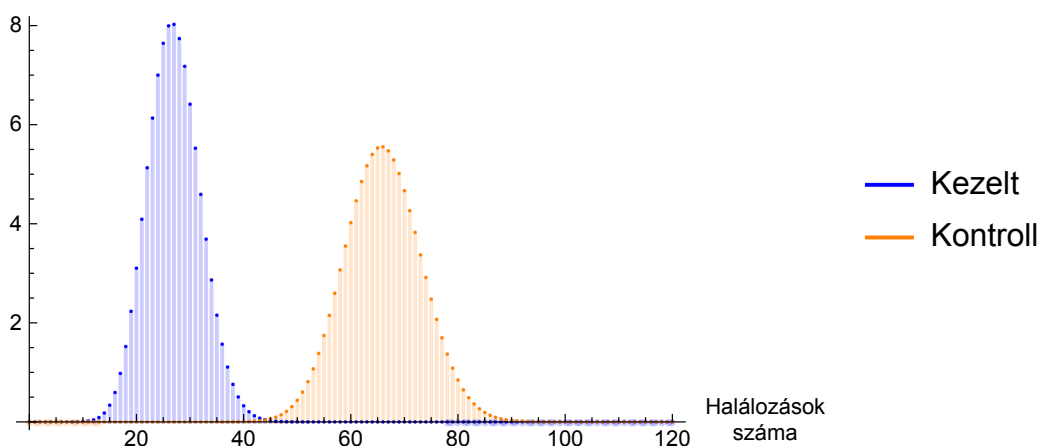
A véletlen ingadozás problémaköre

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

A véletlen ingadozás problémaköre

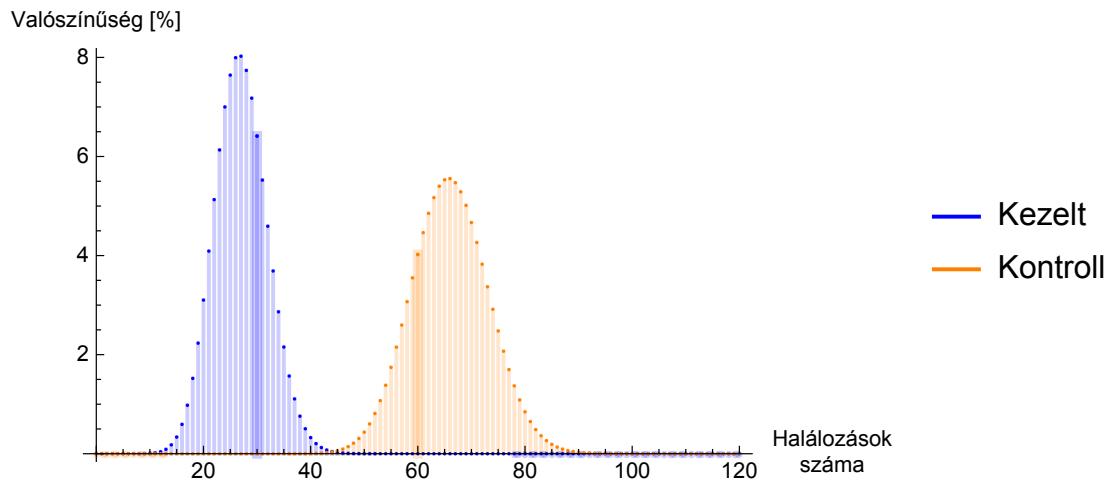
...hat a gyógyszer? (9%-ból 30, 22%-ból 60 a véletlen ingadozás miatt)

Valószínűség [%]



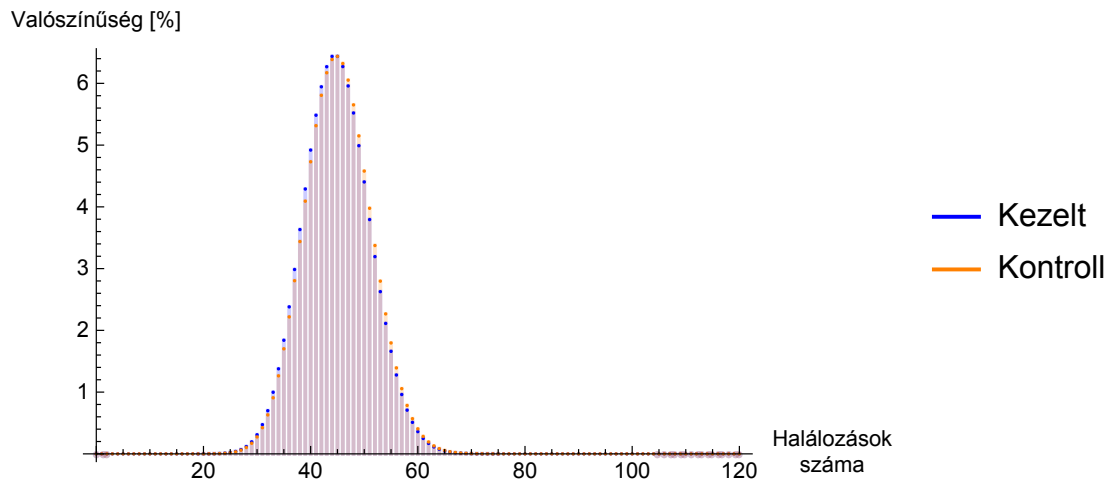
A véletlen ingadozás problémaköre

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



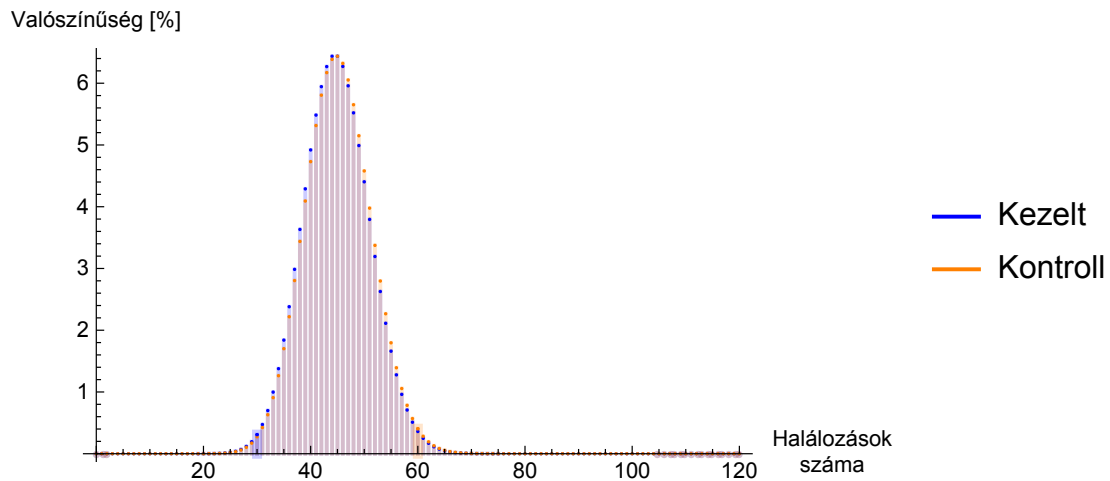
A véletlen ingadozás problémaköre

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



A véletlen ingadozás problémaköre

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



A következtető statisztikai apparátus lényege

- A feladat: tapasztalva egy adott hatást a kutatásban, például mennyire változott a halálzási 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

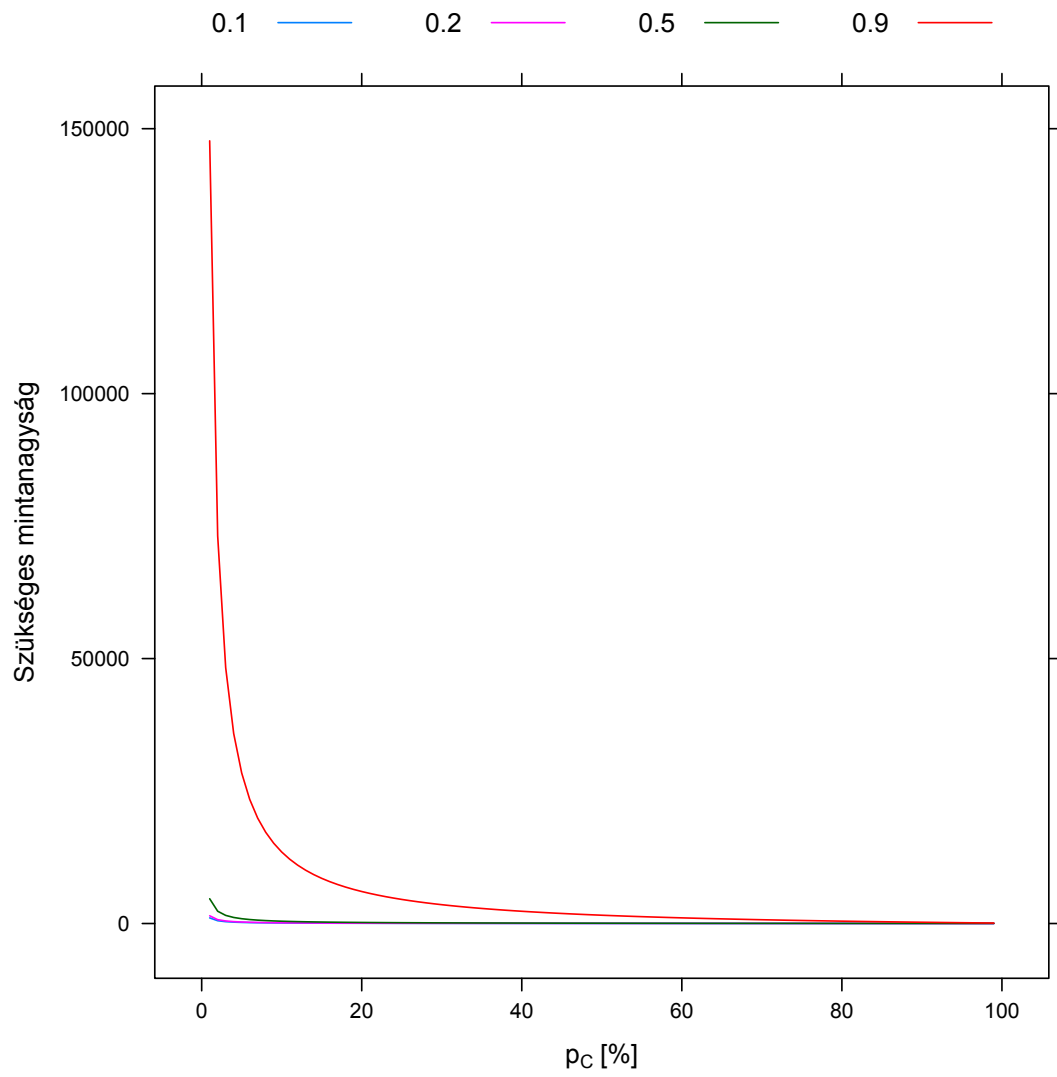
Mintanagyság tervezés

- 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)

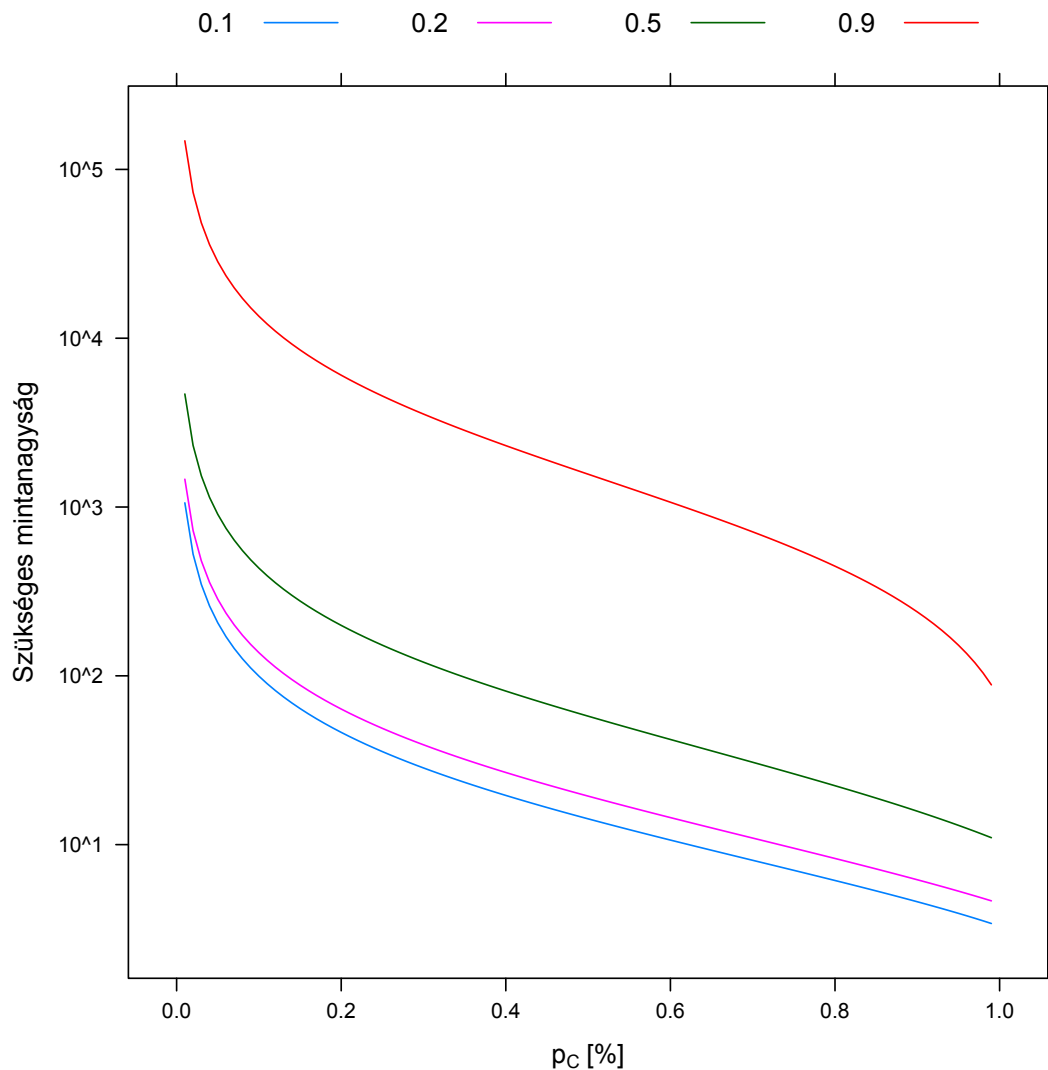
Mintanagyság tervezésének szemléltetése

- 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



Sziükséges mintanagyság



Mintavételi hiba (variancia)

- A mintavételi hibára azt szokták mondani: *variancia* típusú hiba
- A becült érték eltérhet a valóságtól, de ha sokszor megismételnénk 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 – következtetős 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 kézbentartható, variancia típusú hiba, mintanagysággal csökken) vs. nem-mintavételi hiba (elkerülhető lehet de nehezen karakterizálható, torzítás típusú hiba, mintanagysággal nem – feltétlenül csökken)