

Orvosi statisztika, informatika és telemedicina

5. előadás

Bevezetés a hipotézisvizsgálatokba

2021. október 6.

Agócs Gergely

Források: – Herényi L (2016): Statisztika és Informatika: 15.0–15.5 fejezetek
– Reiczgel J, Harnos A, Solymosi N (2014): Biostatisztika nem statisztikusoknak: 6. fejezet
– WolframMathWorld: Probability and Statistics (angolul):
<http://mathworld.wolfram.com/topics/ProbabilityandStatistics.html>
– Stanford Online Lagunita: Statistics in Medicine (angolul)

Az előadás célja

- Értsük meg a tudományos döntési folyamatot
 - filozófiai háttér: **a jó kérdés és a jó állítás**
 - **nullhipotézis (H_0) és ellenhipotézis (H_1)**
 - **mit is kell bizonyítanunk?**
- A hipotézisvizsgálat lépései **egy példán** keresztül
- Szignifikanciaszint és **p -érték**
 - a hipotézisvizsgálat kapcsolata a konfidenciaintervallummal
 - mitől függ a p -érték?
- Döntés és a valóság: hibák és hibavalószínűségek
- A p -érték csapdái
 - klinikai relevancia és statisztikai szignifikancia
 - többszörös próbák
 - H_0 -t nem vetem el $\neq H_0$ -t igazoltam
 - korreláció \neq ok-okozat
 - ne hasonlíts össze p -értékeket
 - kellene egyáltalán p -értéket használnunk?

1

Filozófiai háttér

A tudomány fejlődése

Egy állítás akkor tudományos, ha függetlenül igazolható, reprodukálható.
De ebből nem derül ki, hogy hogyan „keletkezik” a tudomány!

Induktívizmus:

- (1) Figyeljük meg a természetet.
- (2) Hozzunk létre egy elméletet a megfigyelések általánosításával.
- (3) Végezzünk további megfigyeléseket azért, hogy...
- (4) ...demonstráljuk az elmélet helyességét – vagy változtassunk rajt.
- (5) Ismételjük a (3) és (4) lépést.

Ennek az eljárásnak az alapja tehát az **igazolás (verifikáció)**.



Francis Bacon
1561–1626

Ahogy a tudomány ténylegesen „létrejön”:

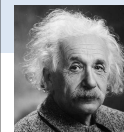
- (1) Van egy problémánk.
- (2) Kitalálunk egy megoldást (elméletet) a magyarázatára.
- (3) Ezután próbára tesszük az elméletet (megfigyelésekkel vagy ellentmondások felkutatásával)

Ennek az eljárásnak az alapja tehát a **cáfolat (falszifikáció)**.

2

Filozófiai háttér

A tudomány fejlődése



Albert Einstein
1879–1955

„Végtelensok kísérlet sem bizonyítja, hogy igazam van,
de egyetlen kísérlet is bizonyítja, hogy tévedtem.”

Albert Einstein: *Indukció és dedukció* nyomán

„Ha egy **tudományos állítás** a valóságról szól, akkor **cáfolhatónak kell lennie**;
ha nem cáfolható, akkor nem is a valóságról szól.”

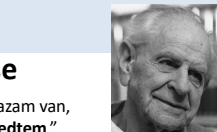
„Egy elmélet, melyet semmilyen elképzelhető esemény sem cáfolhat, nem tudományos.
Egy elmélet esetén a cáfolhatatlanság nem erény (ahogy azt elsőre gondolnánk), hanem bűn.
Egy elméletre irányuló bármely érdemi **vizsgálatnak egyetlen célja lehet: hogy megcáfolja.**”

„Akárhány fehér hattyút is láttam eddig,
ez nem igazolja a következtetést, hogy minden hattyú fehér.”

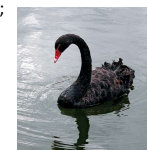


„Az indukció **logikailag érvénytelen**;
de a cáfolat vagy falszifikáció
mindig érvényes érv.”

Karl Popper: *A tudományos kutatás logikája*



Karl Popper
1902–1994



3

Filozófiai háttér

Cáfolható (vagyis tudományos) állítások

„Minden hattyú fehér.”

(Karl Popper)

„A Föld áll a világegyetem középpontjában.”

(Eppur si muove!)

„Semmi sem terjedhet a fénynél gyorsabban.”

(Albert Einstein)

„A legjobb tanárok általában azok, akik szabadok, hozzáértőek és eredeti kutatást akarnak végezni a könyvtárban vagy a laboratóriumban.”

(Daniel Coit Gilman; a felsőoktatás humboldti modellje)

Nem cáfolható (vagyis nem tudományos) állítások (esetleg igazolhatók)

„Valahol a Föld és a Mars között kering a Nap körül egy teáskanna.”

(Russell teáskannája)

„Él egy szörny a Loch Ness-ben.”

„Él egy tűzokádó sárkány a garázsomban.”

(Carl Sagan)

„Földönkívüliek űrhajója zuhant le egy tanyán az új-mexikói Roswell közelében.”

4

Filozófiai háttér

A bizonyítás terhe (*onus probandi*)

Onus probandi incumbit ei qui dicit, non ei qui negat: Aki egy új ötlettel előáll, annak kötelessége az azt alátámasztó bizonyítékokat is begyűjtenie és bemutatnia, s majd a tudományos közösség eldönti, hogy ezen bizonyítékok elegendőek-e. Ha nem, akkor az állítást elutasítják, és ehhez az ellenzők részéről nincs további érvelésre (pláne ellen-bizonyítékok gyűjtésére) szükség.

Quod gratis asseritur, gratis negatur: Ami bizonyíték nélkül állítható, az bizonyíték nélkül el is vethető.



5

A hipotézisvizsgálat gondolatmenete

Indirekt bizonyítás (*reductio ad absurdum*)

Egy zsákban van egy halom üveggolyóknak. Mindegyikük vagy piros, vagy kék.
Ki akarjuk találni, hogy hány mennyi a pirosak aránya.

1. eset:

A feltevésünk (H): mind piros.

Kísérlet: véletlenül kiveszünk egy golyót a dobozból.

Megfigyelés: a golyó kék színű.

Következtetés: a megfigyelésünk valsége, ha a feltevésünk igaz, 0: a feltevésünk 100% biztonsággal téves.

Lehetetlen
esemény

2. eset:

A feltevésünk (H): 99% piros és 1% kék.

Kísérlet: véletlenül kiveszünk és visszarakunk egy golyót, ezt 5-ször végezzük el.

Megfigyelés: mind kék.

Következtetés: a feltevésünk majdnem 100% biztonsággal téves: a megfigyelésünk valsége, ha a feltevésünk igaz, $0.01^5 = 10^{-10}$; (gyakorlatilag lehetetlen).

3. eset:

A feltevésünk (H): 50% piros és 50% kék.

Kísérlet: véletlenül kiveszünk és visszarakunk egy golyót, ezt 5-ször végezzük el.

Megfigyelés: mind kék.

Következtetés: most nem olyan egyértelmű, mit kellene csinálni: a megfigyelésünk valsége, ha a feltevésünk igaz, $0.5^5 = 0.03125$: alacsony de azért nem túl valószínűtlen...

4. eset:

A feltevésünk (H): mind kék.

Kísérlet: véletlenül kiveszünk és visszarakunk egy golyót, ezt 5-ször végezzük el.

Megfigyelés: mind kék.

Következtetés: a megfigyelésünk valsége, ha a feltevésünk igaz, $1^5 = 1$: Biztosak vagyunk, hogy mit kell tennünk?

6

A hipotézisvizsgálat gondolatmenete

Indirekt bizonyítás (*reductio ad absurdum*)

Egy zsákban van egy halom üveggolyóknak. Mindegyikük vagy piros, vagy kék.
Ki akarjuk találni, hogy hány mennyi a pirosak aránya.

1. eset:

A feltevésünk (H): mind piros.

Kísérlet: véletlenül kiveszünk egy golyót a dobozból.

Megfigyelés: a golyó kék színű.

Következtetés: a megfigyelésünk valsége, ha a feltevésünk igaz, 0: a feltevésünk 100% biztonsággal téves.

Lehetetlen
esemény

A falszifikáció
működik

A verifikáció
nem működik

A feltevés igaz

4. eset:

A feltevésünk (H): mind kék.

Kísérlet: véletlenül kiveszünk és visszarakunk egy golyót, ezt 5-ször végezzük el.

Megfigyelés: mind kék.

Következtetés: a megfigyelésünk valsége, ha a feltevésünk igaz, $1^5 = 1$: Biztosak vagyunk, hogy mit kell tennünk?

7

A hipotézisvizsgálat gondolatmenete

Indirekt bizonyítás (*reductio ad absurdum*)

Egy zsákban van egy halom üveggolyó. Mindegyikük vagy piros, vagy kék.
Ki akarjuk találni, hogy hány mennyiségű piros golyó van benne.

1. eset:
A feltevésünk (H): mind piros.
Kísérlet: véletlenül kiveszünk egy golyót a dobozból.
Megfigyelés: a golyó kék színű.
Következtetés: a megfigyelésünk **valsége**, ha a feltevésünk igaz, 0; a feltevésünk 100%-ig bizonyossággal téves.

4. eset:
A feltevésünk (H): mind kék.
Kísérlet: véletlenül kiveszünk és visszarakunk egy golyót, ezt 5-ször végezzük el.
Megfigyelés: mind kék.
Következtetés: a megfigyelésünk **valsége**, ha a feltevésünk igaz, $1^5 = 1$. Biztosak vagyunk, hogy mit kell tennünk?

A feltevés valsége, ha a megfigyelésünk igaz

A felverifikáció működik

A verifikáció nem működik

Lehetetlen esemény

A feltevés igaz

Biztos esemény

A hipotézisvizsgálat gondolatmenete

Indirekt bizonyítás (*reductio ad absurdum*)

Matematikai logika:
Van egy feltevésünk (H).
Ha H igaz, az E esemény nem következhet be.
 E bekövetkezik.
Tehát H hamis.
Amint azt az előzőekben láttuk, **egy feltevést csak elvetni tudunk.**

Statistikai logika:
Van egy feltevésünk (H).
Ha H igaz, az E esemény bekövetkezése nagyon valószínűtlen.
 E bekövetkezik.
Elvetjük H -t. De sohasem lehetünk 100%-ig bizonyosak, hogy H hamis.
Ez esetben egy feltevést még elvetni sem tudunk százszázalékos bizonyossággal.

9

Milyen kérdést vizsgálhatunk hipotézisvizsgálattal?

A kérdés...

...legyen eldöntendő (igen/nem, dichotomikus). „MHMHMK”

„-e?”

- 50%-e a mielómások öt éves túlélési aránya (vagyis valsége)? ✓
- Eltér-e a Cushing-kórosok vérkoleszterinszintje a normálisnak tartott 200 mg/dL értéktől? ✗
- Mekkora a mielómások öt éves túlélési aránya? ✗
- Mi a Cushing-kórosok koleszterinszintjének várható értéke? ✗

...esetek halmazára és ne egyedi esetre vonatkozzon.
(És a kérdés mindig az alapsokaságra irányul, nem a mintára.)

- 50%-e a mielómások öt éves túlélési aránya? ✓
- Élni fog-e még ez a mielómás beteg 5 év múlva? ✗
- 50%-e a mielómások öt éves túlélési aránya? ✓
- Kevesebb-e a mielómások túlélési aránya, mint 50%? ✗

...legalább az egyik válaszlehetőségnek egyértelműnek kell lennie.

10

Milyen válaszokat vizsgálhatunk?

Két válaszunk (feltevésünk) van a kérdésre:

A nullhipotézis (H_0)

- Egyértelmű: csak egyféleképpen teljesülhet. Valamilyen formában szerepel benne az = jel.
A mielóma öt éves túlélési aránya 50%.
- A tudomány **jelenleg elfogadott álláspontját** tükrözi,
A Cushing kórosok vérkoleszterinszintje megegyezik az egészségesek alapsokaságának átlagával, vagy valamit, ami „közhelyes”, kevés benne a megkötés (Occam borotvája).
Az érmefeldobásban a fejek valsége 50%.
- **Nem feltétlenül** nemleges válasz a feltett kérdésre.

Az alternatív vagy ellenhipotézis (H_1)

- Jellemzően **többféleképpen is teljesülhet.**
A mielóma öt éves túlélési aránya nem 50%.
(lehet kissé több vagy sokkal kevesebb stb.)
- A tudományos konszenzusnak ellentmondó **új megállapítást** fogalmaz meg,
A Cushing kórosok vérkoleszterinszintje eltér az egészségesek alapsokaságának átlagától, vagy egy kevésbé közhelyes, megkötéseket tartalmazó állítást.
Az érmefeldobásban a fejek valsége nem 50%.
- Legtöbbször a **H_0 -sel komplementer** (vagyis annak tagadása).
 $H_1 = \text{nem } H_0$

11

Kidolgozott példa

A mielómás betegek jelenlegi öt éves túlélési aránya 50% (2008–2012 közötti átlag).

Van egy új gyógyszerjelöltünk, mely patkánykísérletekben hatásosnak tűnik a mielóma ellen. Meg szeretnénk vizsgálni embereken is.

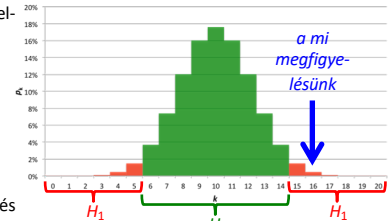
- 1.a Az orvos kérdése: Leváltsa-e a jelenlegi terápiás protokollt az új szer?
- 1.b A klinikus kérdése: Releváns-e a hatás? Elég nagy-e a változás a túlélési arányban?
- 1.c A statisztikus kérdése: Van-e hatás?
2. H_0 : A szernek nincs hatása: A túlélési arány a szerrel való kezelés esetén ugyanakkora, mint a hagyományos, bevett terápia alkalmazása esetén.
3. H_1 : A szernek van hatása: A túlélési arányok eltérnek.
4. A vizsgálat terve: Válasszunk ki véletlenszerűen 20 mielómás beteget és kezeljük őket a szerrel. Öt év után nézzük meg, hány beteg van még életben. Ezt a számot hívják általában **próbastatisztikának**.
5. Hozzuk létre a H_0 szerinti eloszlást: Esetünkben binomiális eloszlás $p = 0,5$ és $n = 20$ paraméterekkel. Ugyanaz, mint az érmefeldobásnál.
- 6.a Válasszuk ki a szignifikanciaszintet (α), mely egyúttal a konfidenciaszintet ($1-\alpha$) is megszabja: Legyen $\alpha = 5\%$. (5%-ot az orvostudományban történelmi okokból gyakran használják, de mi választunk.)
- 6.b Határozzuk meg, hogy mekkora változást fogadunk el klinikailag relevánsnak: Legalább 20%-nyi túlélési arány-javulást várunk el.



12

Kidolgozott példa

7. Határozzuk meg a konfidenciaintervallumot a H_0 eloszlás és α alapján: A binomiális eloszlásunkban a 6-tól 14 túlélőig terjedő kimenetek tartománya összesen kicsit több mint 95% valószínűséget képvisel. Ez azon kimenetek halmaza, melyeket túl gyenge bizonyítéknak tekintünk H_0 elvetéséhez.
8. Hajtsuk végre a kísérletet:
(Megjegyzés: ez csak a 8. lépés!)
A 20 új szerrel kezelt betegünk közül 16 még öt év után is él.
10. **Döntéshozatal:** Klinikai szempontból a hatás releváns (80% az eddigi 50% túlélés helyett); Statisztikai szempontból pedig szignifikáns: az eredmény a H_0 igaz volta esetén valószínűtlen, pontosabban az 5% legvalószínűtlenebb lehetséges kimenetel tartományába („ H_1 tartomány”) esik.
11. Válaszoljuk meg a kérdést: Ezzel még várjunk egy percet...



13

Kidolgozott példa

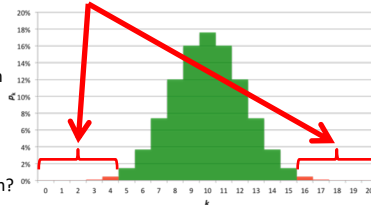
Mennyire szignifikáns az eredmény?

Nyilvánvaló, hogy 20-ból 16 túlélő szignifikánsabb (azaz valószínűtlenebb H_0 esetén), mint 14 a 20-ból, de kevésbé szignifikáns, mint 18 a 20-ból. Hogyan lehet ezt számszerűen kifejezni?

9. Adjuk meg a minta p -értékét: A p -érték a következő statisztika Szent Grálja. A megfigyelésünk (vagy egy annál is valószínűtlenebb megfigyelés) valószínűségét adja meg feltéve, hogy H_0 igaz. Esetünkben ez mindazon kimenetek valószínűségének összege, melyek az általunk megfigyelttel (16 túlélő a 20-ból) azonos vagy kisebb valószínűségeket képviselnek. $p_{\text{sample}} = 0,0118$. Ezt pirossal mutatjuk a grafikonban.

11. Válaszoljuk meg a kérdést: „A gyógyszerjelölttel kezelt csoportban ($n = 20$) a túlélési arány 80% volt, amely szignifikánsan több ($p = 1,18\%$) mint a konvencionális kezelés esetén elérhető 50%.

Így most már nagyjából kész lennénk. De még egyszer: biztosunk a döntésünk helyességében?



14

Döntési hibalehetőségek

Mint az esetleg feltűnt, a következő statisztika döntéshozatali mechanizmusa hasonló valamelyest a bírósági eljárásokhoz. Lássuk:

- Van egy vád (H_1), mely szemben áll az ártatlansággal (H_0)
- Az ártatlanságot kell vélelmeznünk* (a hatástalanság vélelme)
- A bizonyítás kötelessége (*onus probandi*) a vádlót terheli (aki valamit állít)
- Bizonyítékokat gyűjtünk H_0 ellen (mintavétel).
- A vádlottat vagy felmentjük (H_0 -t nem vetjük el) vagy elítéljük (H_0 -t elvetjük) az alapján, hogy a bizonyítékok meglepte mennyire valószínű, ha H_0 (az ártatlanság) igaz.
- Természetesen a bírói tévedés (döntési hiba) lehetősége fennáll ezen döntések során:

*vélelmez = vél, feltételez \neq védelmez

		A mi döntésünk	
		H_0 -t nem vetjük el	H_0 -t elvetjük
A valóság (sohasem ismert)	H_0 igaz	helyes döntés $1 - \alpha$	α vagy elsőfajú hiba $p(H_0\text{-t elvetjük} H_0 \text{ igaz}) \leq \alpha$
	H_0 hamis	β vagy másodfajú hiba $p(H_0\text{-t nem vetjük el} H_0 \text{ hamis}) \leq \beta$	helyes döntés $1 - \beta$

15

Döntési hibalehetőségek

Ha H_0 igaz...

- Maximalizálhatjuk a **hiba valségét**: Mi magunk szabjuk meg a hibahatárt. H_0 -t csak akkor vetjük el, ha a minta p -értéke (p_{minta}) kisebb mint az általunk kijelölt szignifikanciaszint (α más néven p_{krit}). A szignifikanciaszintet mi választjuk meg, vagyis mi határozzuk meg előre, hogy mekkora valséggel követünk el döntési hibát, ha H_0 igaz.
- Egy alacsonyabb szinten meghúzott α -val lecsökkentjük az elsőfajú hiba valségét, amivel konzervatívabbá tesszük az eljárást. Mivel így a H_0 el nem vetési tartomány kiszélesedik, ezért α -t a **próba terjedelmének (size)** is nevezik.
- Az általunk kijelölt α szinten kívül semmi egyéb nem befolyásolja az elsőfajú hiba (vagyis a H_0 téves elvetésének) valségét.

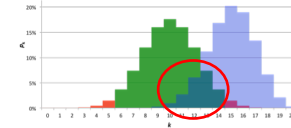
		A mi döntésünk	
		H_0 -t nem vetjük el	H_0 -t elvetjük
A valóság (sohasem ismert)	H_0 igaz	helyes döntés $1 - \alpha$	α vagy elsőfajú hiba $p(H_0\text{-t elvetjük} H_0 \text{ igaz}) \leq \alpha$
	H_0 hamis		

16

Döntési hibalehetőségek

Ha H_0 hamis...

- A hiba valószínűsége attól függ, hogy a **tényleges hatás** milyen mértékben tér el a H_0 -tól.
- Tegyük fel, hogy példánkban a **tényleges túlélési arány** a gyógyszerjelölttel kezelték körében 75%: ekkor ki tudjuk számolni (Excelben a `=BINOM.ELOSZL()` függvénnyel), hogy mekkora valséggel kapunk 6-tól 14-ig terjedő (a H_0 tartományba eső) kimeneteket: `=BINOM.ELOSZL(14;20;75%;1)-BINOM.ELOSZL(5;20;75%;1)`. Az eredmény 38,28%.



		A mi döntésünk	
		H_0 -t nem vetjük el	H_0 -t elvetjük
A valóság (sohasem ismert)	H_0 igaz		
	H_0 hamis	β vagy másodfajú hiba $p(H_0\text{-t nem vetjük el} H_0 \text{ hamis}) \leq \beta$	helyes döntés $1 - \beta$

17

Döntési hibalehetőségek

Ha H_0 hamis...

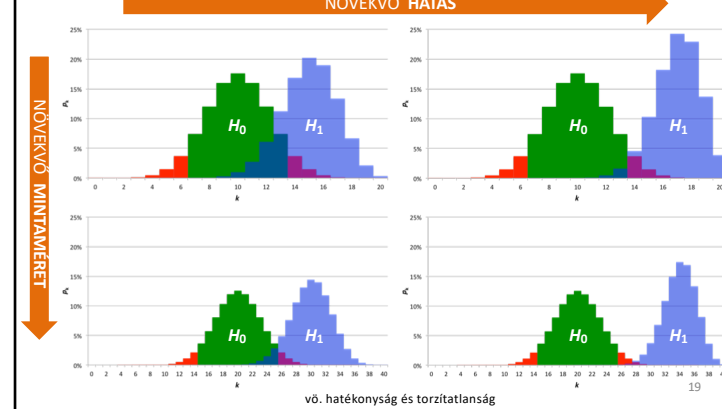
- Általában a **bétabát** nem ismerjük, de megadhatunk egy **"minimális" ellenhipotézist**, mely az általunk minimálisan elvárt (klinikailag már releváns) hatás méretet tükrözi
- Minél nagyobb a **tényleges hatás**, annál kisebb az átfedés a H_0 és H_1 eloszlása között, vagyis **kisebb a valsége, hogy nem vetjük el a H_0 -t**.
- Ha **növeljük a minta méretét**, a mintastatisztika hibája kisebb lesz, ami szintén **csökkenti a bétabáta valségét**.
- Annak a valsége, hogy a próba ki tud mutatni egy létező hatást, $1 - \beta$, ezt nevezzük a **próba erejének (power)**.

		A mi döntésünk	
		H_0 -t nem vetjük el	H_0 -t elvetjük
A valóság (sohasem ismert)	H_0 igaz		
	H_0 hamis	β vagy másodfajú hiba $p(H_0\text{-t nem vetjük el} H_0 \text{ hamis}) \leq \beta$	helyes döntés $1 - \beta$

18

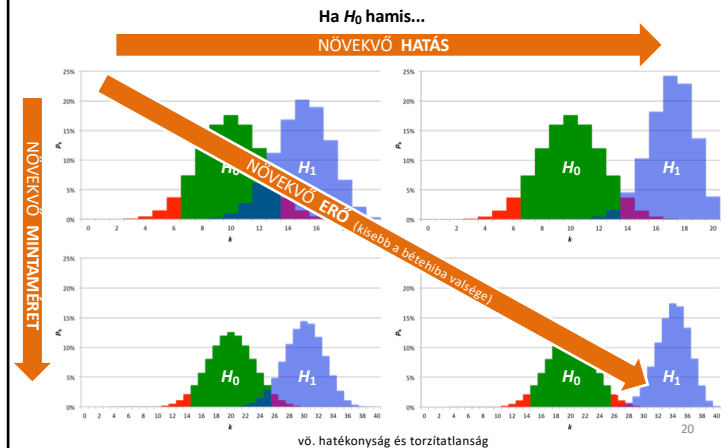
Döntési hibalehetőségek

Ha H_0 hamis...



vö. hatékonyság és torzítatlanság

Döntési hibalehetőségek



A p -érték csapdái

- **klinikai relevancia és statisztikai szignifikancia:** ha valami szignifikáns, az még nem feltétlenül releváns is (megfordítva is ez a helyzet).
- **többszörös próbák:** ha ugyanazon a mintán egy sor statisztikai próbát végrehajtunk, az elsőfajú hiba valószínűsége megnő: ha pl. az α értéket 5%-ban határozzuk meg, az azt jelenti, hogy 20 próbából átlagosan egyszer akkor is lesz szignifikáns eredményünk, ha valójában nincs hatás. Ez egy nagy probléma a tudományban, mivel inszignifikáns eredményeket nem nagyon szoktak (nem is nagyon lehet) leköszölni, szóval nem igazán lehet tudni, hogy valaki hány próbát végzett el, csak azt, hogy mennyi volt szignifikáns.
- **H_0 -t nem vetjük el $\neq H_0$ -t igazoltuk:** idézzük fel a piros és fehér golyók példáját; feltevést nem lehet igazolni csak cáfolni.
- **korreláció \neq ok-okozat:** ha két változó valamilyen módon együtt változik, még nem feltétlenül jelenti, hogy oksági kapcsolat is van közöttük. Lásd pl.: <https://www.fastcompany.com/3030529/hilarious-graphs-prove-that-correlation-isnt-causation>
- **Szabad egyáltalán p -értéket használni?** Folyamatos vita zajlik arról, hogy a p -értékek feltüntetését úgy ahogy van meg kellene tiltani a tudományos közleményekben. Főbb okok: gyakori (olykor szándékosan) hibás használat, félreértés és félremagyarázás. Csak hogy más mérőszámokat sem könnyebb megérteni. Maga a tudományos érvelés az összetett, nem csupán az ahhoz társuló matematika.

21

Összegzés

- Csak a cáfolható állítás tekinthető tudományosnak.
- A bizonyítás kötelessége azt terheli, aki állít valamit.
- A H_0 a tudomány jelenlegi állását kell tükrözze.
- Az H_1 a mi állításunk, mely valamiben az eddigi konszenzusnak ellentmond.
- A p -érték a megfigyelésünk (vagy egy még szélsőségesebb megfigyelés) valószínűsége, ha H_0 igaz.
- Egy alacsony p -érték bizonyíték a H_0 -val szemben, de egy magas p -érték nem bizonyíték a H_0 mellett.
- Ha a p -érték magas, akkor a H_0 -t nem „elfogadjuk”, hanem nem vetjük el. Ez nem csak játék a szavakkal: azt hangsúlyozzuk, hogy H_0 érvényessége a megelőző ismereteken (tudomány állása, lásd H_0 létrehozásának szempontjait) és nem az aktuális mintából számolt p -értéken alapul.
- A döntéshozatal hibalehetőséget rejt magában. De ez a hiba mérhető és valamelyest kontrollálható.

22