

ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ APPLIED MEDICAL RESEARCH

Ιατρική βασιζόμενη σε ενδείξεις Μπεϋζιανή λογική

1. Εισαγωγή
2. Παράγοντας Bayes
3. Πολλαπλοί έλεγχοι των υποθέσεων
4. Σχέση τιμών P και παραγόντων Bayes
5. Παράγοντες Bayes και σύνθετες υποθέσεις
6. Εφαρμογή της μπεϋζιανής μεθοδολογίας
7. Κριτική
8. Σύνοψη

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(3):551-562
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(3):551-562

Π. Γαλάνης

Εργαστήριο Οργάνωσης και
Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας, Τμήμα
Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

Evidence-based medicine:
Bayesian logic

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ιατρική βασιζόμενη σε ενδείξεις
Μπεϋζιανή λογική
Παράγοντας Bayes
Πιθανοφάνεια
Τιμή P

Υποβλήθηκε 8.9.2009
Εγκρίθηκε 16.9.2009

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μπεϋζιανή λογική συχνά παρουσιάζεται ως μια μέθοδος εκτίμησης της μεταβολής του βαθμού πεποίθησης (degree of belief) ενός ερευνητή σχετικά με μια υπόθεση, με βάση το αποτέλεσμα μιας συγκεκριμένης μελέτης. Μολονότι η μπεϋζιανή μεθοδολογία έχει αναπτυχθεί σημαντικά τα τελευταία 30 χρόνια από στατιστική, τουλάχιστον, άποψη, οι επιστήμονες υγείας είναι απρόθυμοι να την υιοθετήσουν, θεωρώντας ότι πρόκειται για υποκειμενική προσέγγιση της ανάλυσης δεδομένων.* Δεν έχει γίνει κατανοητό ότι οι μπεϋζιανές μέθοδοι χαρακτηρίζονται από αντικειμενικότητα, τουλάχιστον στον ίδιο βαθμό με τις τιμές P και τους ελέγχους των υποθέσεων, καθώς στηρίζονται στα δεδομένα μιας μελέτης για την εκτίμηση της ένδειξης** (evidence). Αυτό επιτυγχάνεται με τον υπολογισμό του παράγοντα Bayes (Bayes factor), ο οποίος στην πράξη είναι ένας λόγος πιθανοφανειών.

* Επισημαίνεται ότι ο όρος «ανάλυση δεδομένων» (data analysis) είναι λαθεμένος, δεδομένου ότι (α) δεν υπάρχουν, σύμφωνα με τη σύγχρονη επιστημολογία, «καθαρά δεδομένα» στις εμπειρικές (πραγματολογικές) επιστήμες που δεν είναι θεωρητικά φορτισμένα και (β) τα «δεδομένα» αυτά δεν αναλύονται, αλλά συντίθενται. Εάν δηλαδή διατηρηθεί ο όρος «δεδομένα», τότε ο όρος «ανάλυση δεδομένων» πρέπει να αντικατασταθεί από τον όρο «σύνθεση δεδομένων» (data synthesis).

Το 1992, στο Πανεπιστήμιο McMaster του Καναδά, η ερευνητική ομάδα του David Sackett υιοθέτησε τον όρο «ιατρική βασιζόμενη σε ενδείξεις»*** (evidence-based medicine) για να δηλώσει την ανάγκη να καταφεύγουν οι επιστήμονες υγείας στις υπάρχουσες μελέτες σχετικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση, αποβλέποντας έτσι στη λήψη κλινικών αποφάσεων με ορθολογικό τρόπο.^{2,3}

** Σημαιολογικά, η έννοια ένδειξη είναι συνυφασμένη με την πληροφορία.¹ Όπως και η πληροφορία, έτσι και η ένδειξη μπορεί να οριστεί ως η συλλογή δεδομένων, τα οποία, εφόσον συλλεχθούν με τον κατάλληλο τρόπο, στον κατάλληλο χρόνο και χρησιμοποιηθούν στο κατάλληλο πλαίσιο, βελτιώνουν τη γνώση εκείνου που λαμβάνει την απόφαση, κατά τέτοιο τρόπο ώστε να τον καθιστούν ικανότερο να λαμβάνει τις βέλτιστες αποφάσεις. Οι ενδείξεις δημιουργούνται έπειτα από την αναζήτηση στη σχετική βιβλιογραφία και την κριτική της αξιολόγησης και εφόσον έχουν αποδειχθεί έγκυρες, σημαντικές και εφαρμόσιμες (με βάση συγκεκριμένα κριτήρια) χρησιμοποιούνται για τη λήψη της βέλτιστης δυνατής απόφασης σ' ένα συγκεκριμένο πάσχοντα. Η ένδειξη εκφράζει τη γνώση (ως αποτέλεσμα συνήθως των παρατηρήσεων) που είναι διαθέσιμη στους ερευνητές και η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό του βαθμού επικύρωσης (degree of confirmation) μιας υπόθεσης ή μιας εκτίμησης. Η υπόθεση (hypothesis), εξάλλου, αφορά σε άγνωστα γεγονότα (όπως π.χ. μια πρόβλεψη ή ένα νόμο) και κρίνεται με βάση την υπάρχουσα ένδειξη.

*** Η βασιζόμενη σε ενδείξεις Ιατρική συνιστά τη σύνθεση των βέλτιστων ενδείξεων της έρευνας με την κλινική εμπειρία και τις αξίες του πάσχοντα.¹ Ο συνδυασμός των τριών αυτών στοιχείων οδηγεί στη λήψη κλινικών αποφάσεων με ορθολογικό τρόπο, βελτιστοποιώντας έτσι τις κλινικές εκβάσεις και την ποιότητα ζωής των πασχόντων.

Έκτοτε, ο αριθμός των άρθρων που αφορούν στη βασισμένη σε ενδείξεις Ιατρική έχει αυξηθεί σημαντικά (από μία δημοσίευση το 1992 σε περίπου 1.000 το 1998), ενώ έχουν δημιουργηθεί και περιοδικά (όπως π.χ. το *Evidence-Based Medicine*, το *Journal of Evidence-Based Health*, το *Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, το *Evidence-Based Mental Health*, το *Evidence-Based Nursing* κ.ά.) που εστιάζονται σχεδόν αποκλειστικά προς την κατεύθυνση αυτή. Εντούτοις, στις περισσότερες περιπτώσεις, οι μέθοδοι του στατιστικού διαλογισμού που χρησιμοποιούνται δεν στηρίζονται στις ενδείξεις, με αποτέλεσμα να δημιουργείται σύγχυση. Πιο συγκεκριμένα, οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη βιοϊατρική έρευνα καταλήγουν στον υπολογισμό μιας πιθανότητας (που καλείται τιμή Ρ), η οποία χρησιμοποιείται για να «διαπιστωθεί» αν υπάρχει ή όχι σχέση μεταξύ προσδιοριστή* και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης,** χωρίς όμως να λαμβάνονται υπόψη τόσο η προϋπάρχουσα ένδειξη όσο και οι υπάρχοντες βιολογικοί μηχανισμοί. Με τον τρόπο αυτόν περιορίζεται σημαντικά η αξιοπιστία των συμπερασμάτων μιας μελέτης και παράλληλα είναι ανέφικτο να συνδυαστεί η ένδειξη που προκύπτει από μια συγκεκριμένη μελέτη με την ένδειξη που προέρχεται από το σύνολο των μελετών που έχουν ήδη διερευνήσει την ίδια επιστημονική υπόθεση.

Η χρήση του ελέγχου των υποθέσεων και των τιμών Ρ μπορεί να οδηγήσει σε επισφαλή συμπεράσματα και γι' αυτό συστήνεται η εγκατάλειψή τους και η υιοθέτηση της μπεϋζιανής μεθοδολογίας, που παρέχει τη δυνατότητα συνδυασμού της ένδειξης που προέρχεται από μια συγκεκριμένη μελέτη με την προϋπάρχουσα ένδειξη, οδηγώντας έτσι τους επιστήμονες υγείας στην ορθολογική λήψη απο-

φάσεων με βάση τις ενδείξεις.⁶ Έχοντας ήδη αναλύσει τα σημαντικά μειονεκτήματα που παρουσιάζει η εφαρμογή των τιμών Ρ και του ελέγχου των υποθέσεων για την εξαγωγή συμπερασμάτων στο βιοϊατρικό διαλογισμό,⁷ στο παρόν άρθρο θα γίνει εκτενής αναφορά στην εφαρμογή της μπεϋζιανής μεθοδολογίας για την ορθολογική λήψη αποφάσεων με βάση τις ενδείξεις.

2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ BAYES

Το σημαντικότερο ίσως μειονέκτημα των τιμών Ρ είναι ότι στηρίζουν τον παραγωγικό και όχι τον επαγωγικό τρόπο σκέψης, καθώς υπολογίζονται με δεδομένο ότι ισχύει η μηδενική υπόθεση, σύμφωνα με την οποία (συνήθως) δεν υπάρχει σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης.⁷⁻¹¹ Το σημείο αυτό συνιστά συχνά και το σημαντικότερο πλεονέκτημα της μπεϋζιανής μεθοδολογίας, η οποία παρέχει τη δυνατότητα εκτίμησης της (εκ των υστέρων) πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης να είναι αληθής σε συνδυασμό με την ένδειξη που προέρχεται από προγενέστερες μελέτες (μέσω της εκ των προτέρων πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης να είναι αληθής) και την ένδειξη που προκύπτει από μια συγκεκριμένη μελέτη (μέσω του υπολογισμού του παράγοντα Bayes). Ο συνδυασμός αυτός της ένδειξης από προγενέστερες μελέτες με την ένδειξη μιας συγκεκριμένης μελέτης για την εκτίμηση της εκ των υστέρων πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης επιτυγχάνεται μόνο μέσω της εφαρμογής του θεωρήματος του Bayes. Με τον τρόπο αυτόν, ο επαγωγικός διαλογισμός ευδοκιμεί μέσω της μπεϋζιανής μεθοδολογίας, οπότε είναι δυνατόν να προκύψουν αξιόπιστα συμπεράσματα για το φυσικό κόσμο (πραγματικότητα) με βάση τις εμπειρικές παρατηρήσεις (δεδομένα μιας συγκεκριμένης μελέτης). Εντούτοις, ακόμη και σήμερα, η εξαγωγή συμπερασμάτων στη βιοϊατρική έρευνα εξακολουθεί δυστυχώς να στηρίζεται στον έλεγχο των υποθέσεων, μιας παραγωγικής μεθόδου που δεν συμβάλλει ουσιαστικά στην αύξηση του πληροφοριακού περιεχομένου για το φυσικό κόσμο, καθώς δεν λαμβάνεται υπόψη η ένδειξη που παρέχεται από κάθε μελέτη ξεχωριστά, αλλά επιδιώκεται η μείωση του σφάλματος μακροπρόθεσμα έπειτα από τη διεξαγωγή ενός μεγάλου αριθμού μελετών όσο το δυνατόν πιο όμοιων μεταξύ τους.

Το σημαντικότερο πρόβλημα που αντιμετωπίζει ο μπεϋζιανός διαλογισμός είναι η προκατάληψη ότι πρόκειται για μια μέθοδο που μπορεί απλά να εκτιμήσει το βαθμό μεταβολής της πεποίθησης ενός ερευνητή σχετικά με μια υπόθεση έπειτα από την ένδειξη μιας συγκεκριμένης μελέτης. Για το λόγο αυτόν, οι περισσότεροι δυστυχώς θεωρούν την μπεϋζιανή μεθοδολογία ως υποκειμενική και μη

* Παράγοντας κινδύνου (risk factor) ή έκθεση (exposure) ή προσδιοριστής (determinant), όπως τελικά επικράτησε να λέγεται σήμερα, είναι το χαρακτηριστικό (συγγενές, περιβαλλοντικό ή συμπεριφορικό) των ατόμων από το οποίο εξαρτάται (σχετίζεται ή συναρτάται) η συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης.^{4,5} Ο προσδιοριστής της συχνότητας εμφάνισης μιας έκβασης περιλαμβάνει δύο κατηγορίες, δηλαδή την ενδεικτική κατηγορία (index category) και την κατηγορία αναφοράς (reference category). Προσδιοριστής, π.χ., της συχνότητας εμφάνισης της νεφρικής πάθησης δεν είναι η αρτηριακή υπέρταση, αλλά η αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια κατηγορία και συνήθως η ενδεικτική κατηγορία του προσδιοριστή, στην οποία μελετάται η συχνότητα εμφάνισης της νεφρικής πάθησης σε σχέση πάντοτε με τη συχνότητα εμφάνισής της στην κατηγορία αναφοράς, στην προκειμένη περίπτωση στην κατηγορία των ατόμων που δεν έχουν αρτηριακή υπέρταση.

** Έκβαση είναι το αποτέλεσμα ή, αλλιώς, η κατάληξη μιας διαδικασίας. Στην αιτιογνωστική Επιδημιολογία, η έκβαση (outcome) χρησιμοποιείται για να δηλώσει την εμφάνιση της πάθησης.⁵ Η έκφραση «σχετίζεται με την έκβαση» σημαίνει σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης της έκβασης και όχι με την έκβαση καθαυτή. Στην προγνωστική Επιδημιολογία, τα μελετώμενα άτομα πάσχουν ήδη από μια συγκεκριμένη πάθηση, οπότε η έκβαση χρησιμοποιείται για να δηλώσει το πέρας της πάθησης (π.χ. την ίαση, το θάνατο, την εμφάνιση καταλοίπων κ.ά.).

επιστημονική, ενδιαφερόμενοι μάλιστα για την ένδειξη που παρέχουν τα δεδομένα μιας μελέτης και όχι για το βαθμό μεταβολής της πεποίθησης σχετικά με μια υπόθεση, έπειτα από μια μελέτη.¹² Εντούτοις, η εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes αποτελεί το μοναδικό τρόπο συνδυασμού της ένδειξης που προέρχεται από μια συγκεκριμένη μελέτη με την ένδειξη που προέρχεται από προγενέστερες μελέτες σχετικά με μια συγκεκριμένη υπόθεση.

Το θεώρημα του Bayes εφαρμόζεται μέσω της παρακάτω ισότητας:⁶

$$\text{odds μηδενικής υπόθεσης}_{\text{εκ των προτέρων}} \times \text{παράγοντας Bayes} = \text{odds μηδενικής υπόθεσης}_{\text{εκ των υστέρων}} \quad (1)$$

Μέσω της ισότητας 1 είναι σαφές ότι το θεώρημα του Bayes αποτελείται από δύο τμήματα: Το πρώτο τμήμα (odds* της εκ των προτέρων μηδενικής υπόθεσης) εκφράζει το βαθμό πεποίθησης του ερευνητή σχετικά με τη μηδενική υπόθεση, ενώ το δεύτερο τμήμα (παράγοντας Bayes) εκφράζει την ένδειξη που προέρχεται από τα δεδομένα μιας συγκεκριμένης μελέτης. Το odds της εκ των προτέρων μηδενικής υπόθεσης υπολογίζεται με βάση την ένδειξη που προέρχεται από προγενέστερες μελέτες σχετικά με τη συγκεκριμένη μηδενική υπόθεση που διερευνάται. Εάν, π.χ., η μετα-ανάλυση προγενέστερων μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης, τότε η εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης να είναι αληθής θα είναι μικρή, ενώ αντίθετα, εάν η μετα-ανάλυση κατέληξε στο ότι δεν υπάρχει σημαντική σχέση, τότε η εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης να είναι αληθής θα είναι υψηλή. Το πρόβλημα έγκειται στην περίπτωση που δεν έχουν διεξαχθεί προγενέστερες μελέτες σχετικά με μια υπόθεση, οπότε οι ερευνητές καλούνται να προσδώσουν «υποκειμενικές» πιθανότητες στη μηδενική υπόθεση, με βάση ενδεχομένως τους υπάρχοντες βιολογικούς μηχανισμούς.

Ο παράγοντας Bayes εκφράζει την ένδειξη που προέρχεται από τα δεδομένα μιας συγκεκριμένης μελέτης, ενώ ο λογάριθμός του είναι γνωστός και ως βάρος της ένδειξης (weight of evidence).^{13,14} Αναλυτικότερα, ο παράγοντας Bayes είναι ουσιαστικά ένας λόγος πιθανοφανειών (likelihoods ratio), που συγκρίνει το πόσο καλά δύο υποθέσεις (η μηδενική και η εναλλακτική υπόθεση**) προβλέπουν τα δεδομένα μιας μελέτης:⁶

$$\text{Παράγοντας Bayes} = \frac{P(\text{δεδομένα/μηδενική υπόθεση})}{P(\text{δεδομένα/εναλλακτική υπόθεση})} \quad (2)$$

Ο παράγοντας Bayes είναι ο λόγος της πιθανότητας να προκύψουν τα δεδομένα μιας μελέτης με δεδομένο ότι ισχύει η μηδενική υπόθεση προς την πιθανότητα να προκύψουν τα δεδομένα της ίδιας μελέτης με δεδομένο όμως ότι ισχύει μια συγκεκριμένη εναλλακτική υπόθεση. Η υπόθεση που προβλέπει καλύτερα τα δεδομένα μιας μελέτης είναι εκείνη που παρέχει και τη μεγαλύτερη ένδειξη. Σε αντίθεση με τις τιμές P, ο παράγοντας Bayes έχει ισχυρό θεωρητικό υπόβαθρο και μπορεί να ερμηνευτεί κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να είναι δυνατή η εφαρμογή του τόσο στο διαλογισμό όσο και στη λήψη αποφάσεων. Εάν, π.χ., σε μια μελέτη ο παράγοντας Bayes για τη μηδενική υπόθεση σε σχέση με μια συγκεκριμένη εναλλακτική είναι ίσος με 1/2, τότε η ερμηνεία του περιλαμβάνει τα εξής:⁶

- (α) Τα δεδομένα της μελέτης είναι δύο φορές πιο πιθανό να προκύψουν με δεδομένο ότι ισχύει η εναλλακτική υπόθεση σε σχέση με τη μηδενική υπόθεση.
- (β) Η ένδειξη που παρέχουν τα δεδομένα της μελέτης στηρίζει δύο φορές περισσότερο την εναλλακτική υπόθεση σε σχέση με τη μηδενική υπόθεση.
- (γ) Το odds της μηδενικής υπόθεσης σε σχέση με την εναλλακτική υπόθεση έπειτα από τη διεξαγωγή της μελέτης είναι ίσο με το 1/2 του αντίστοιχου odds πριν από τη διεξαγωγή της μελέτης.

Είναι σαφές ότι ο επιθυμητός αυτός επαγωγικός τρόπος σκέψης στη βιοϊατρική έρευνα παρέχει τη δυνατότητα να συνδυαστεί η ένδειξη που προέρχεται από προγενέστερες μελέτες (μέσω της εκ των προτέρων πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης να είναι αληθής) με την ένδειξη που προκύπτει από μια συγκεκριμένη μελέτη (μέσω του υπολογισμού του παράγοντα Bayes) για τον υπολογισμό της εκ των υστέρων πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης να είναι αληθής (μέσω της εφαρμογής του θεωρήματος του Bayes).

Ο παράγοντας Bayes διαφέρει σημαντικά από την τιμή P. Καταρχήν, η τιμή P είναι μια πιθανότητα, λαμβάνοντας τιμές 0–1, ενώ ο παράγοντας Bayes είναι λόγος πιθανοφανειών, λαμβάνοντας τιμές 0–∞. Επιπλέον, η τιμή P λαμβάνει υπόψη της μόνο τη μηδενική υπόθεση, ενώ ο παράγοντας Bayes λαμβάνει υπόψη του τόσο τη μηδενική όσο και την εναλλακτική υπόθεση. Ο παράγοντας Bayes, εξάλλου, υπολογίζεται με βάση τα δεδομένα μίας μόνο μελέτης, ενώ ο υπολογισμός της τιμής P περιλαμβάνει και την επιδίωξη της μείωσης του σφάλματος μακροπρόθεσμα έπειτα από τη διεξαγωγή ενός μεγάλου αριθμού μελετών όσο το δυνα-

* Εάν η πιθανότητα εμφάνισης ενός ενδεχομένου είναι p, τότε το odds της πιθανότητας αυτής είναι p/(1–p). Το odds μιας πιθανότητας είναι ο λόγος των συμπληρωματικών πιθανοτήτων.

** Σε κάθε έλεγχο των υποθέσεων είναι απαραίτητο να καθορίζονται δύο είδη υποθέσεων, η μηδενική και η εναλλακτική. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, σύμφωνα με τη μηδενική υπόθεση δεν υπάρχει σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης, ενώ σύμφωνα με την εναλλακτική υπόθεση υπάρχει σχέση.

τόν πιο όμοιων μεταξύ τους. Έτσι, οι παράγοντες που δεν σχετίζονται με τα δεδομένα μιας μελέτης και επηρεάζουν την τιμή P, όπως π.χ. οι αιτίες διακοπής μιας μελέτης, δεν μπορούν να επηρεάσουν και τον παράγοντα Bayes.^{15,16}

Είναι γεγονός ότι η ένδειξη μιας μελέτης δυστυχώς έχει συνδυαστεί άμεσα με τις τιμές P και γι' αυτό είναι δύσκολη η κατανόηση ενός μέτρου της ένδειξης μιας μελέτης που είναι λόγος πιθανοφανειών και όχι πιθανότητα. Τα πράγματα απλουστεύονται αν αναλογιστεί κάποιος την έννοια της ενέργειας. Πιο συγκεκριμένα, μολονότι είναι γνωστό ότι υπάρχει ενέργεια, το πρόβλημα έγκειται στο ότι δεν είναι άμεσα παρατηρήσιμη και γι' αυτό την αντιλαμβάνεται κανείς μέσω του αποτελέσματος που επιφέρει, όπως π.χ. του κατά πόσο θερμαίνει το νερό ή πόσο ανυψώνει ένα βάρος ή πόσο μειώνει τη θερμοκρασία ενός σπιτιού κ.ά. Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και με τον παράγοντα Bayes, που μεταβάλλει τις εκ των προτέρων πιθανότητες (τις πιθανότητες δηλαδή πριν από τη διεξαγωγή μιας συγκεκριμένης μελέτης), αλλά αντιλαμβάνεται κάποιος την ένδειξη που προέρχεται από τα δεδομένα μιας μελέτης ως ασθενή, μέτρια ή ισχυρή μόνο έπειτα από τη σύγκριση των εκ των προτέρων πιθανοτήτων με τις εκ των υστέρων πιθανότητες.

Στον πίνακα 1 φαίνονται οι εκ των προτέρων και οι εκ των υστέρων πιθανότητες της μηδενικής υπόθεσης, καθώς και το μέγεθος της ένδειξης που προέρχεται από

Πίνακας 1. Η εκ των υστέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης, έπειτα από την εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes, ως συνάρτηση της εκ των προτέρων πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης και του παράγοντα Bayes.

| Παράγοντας Bayes | Μείωση στην πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης (%) | | Μέγεθος της ένδειξης |
|------------------|---|---|------------------------|
| | Από (εκ των προτέρων πιθανότητα) | Σε όχι λιγότερο από (εκ των υστέρων πιθανότητα) | |
| 1/5 | 90 | 64 | Ασθενής |
| | 50 | 17 | |
| | 25 | 6 | |
| 1/10 | 90 | 47 | Μέτρια |
| | 50 | 9 | |
| | 25 | 3 | |
| 1/20 | 90 | 31 | Μέτρια έως ισχυρή |
| | 50 | 5 | |
| | 25 | 2 | |
| 1/100 | 90 | 8 | Ισχυρή έως πολύ ισχυρή |
| | 50 | 1 | |
| | 25 | 0,3 | |

τα δεδομένα μιας μελέτης, ανάλογα με διάφορες τιμές του παράγοντα Bayes.⁶ Σε κάθε περίπτωση, οι τιμές της εκ των προτέρων πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης είναι 90%, 50% και 25%, υποδηλώνοντας αντίστοιχα μεγάλη, μέτρια και μικρή εμπιστοσύνη στη μηδενική υπόθεση. Εάν η εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης είναι 90%, τότε το odds της πιθανότητας αυτής είναι ίσο με $\frac{0,9}{1-0,9}=9$, οπότε στην περίπτωση που ο παράγοντας Bayes προκύψει, με βάση τα δεδομένα μιας συγκεκριμένης μελέτης, ίσος με 1/5, τότε το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης θα είναι ίσο με $\frac{9}{5}$, με βάση την ισότητα 1. Επομένως, η εκ των υστέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης θα είναι ίση με $\frac{p}{1-p} = \frac{9}{5} \Rightarrow p=0,64$ ή 64%.

Εάν, πριν από την πραγματοποίηση μιας μελέτης, θεωρείται πολύ πιθανό να μην υπάρχει σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης, οπότε η εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης είναι 90%, τότε ένας παράγοντας Bayes ίσος με 1/10 θα καταστήσει μέτρια την εμπιστοσύνη προς τη μηδενική υπόθεση, καθώς η εκ των υστέρων πιθανότητα της θα είναι ίση με 47%. Εάν όμως η εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης είναι 50%, τότε η ίδια ένδειξη (η ίδια τιμή δηλαδή του παράγοντα Bayes) από τα δεδομένα μιας μελέτης θα καταστήσει αρκετά μικρή την εμπιστοσύνη προς τη μηδενική υπόθεση, με την εκ των υστέρων πιθανότητά της να είναι ίση με 9%. Εάν η εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης είναι 90% και προκύψει τιμή του παράγοντα Bayes ίση με 1/100, τότε η εκ των υστέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης θα είναι μόλις 8%.

Ο παράγοντας Bayes λαμβάνει τιμές 0-∞, με τιμές >1 να αυξάνουν την εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης και τιμές <1 να μειώνουν την πιθανότητα αυτή. Όσο περισσότερο μειώνεται ο παράγοντας Bayes τόσο περισσότερο αυξάνεται το μέγεθος της ένδειξης που προέρχεται από τα δεδομένα μιας μελέτης, μετατρέποντας έτσι το σκεπτικισμό σε πίστη και την αβεβαιότητα σε αποδοχή. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι όσο πιο ισχυρή είναι η ένδειξη που προέρχεται από μια συγκεκριμένη μελέτη, τόσο πιο μικρή μπορεί να είναι η ένδειξη που προέρχεται από προγενέστερες μελέτες για την υποστήριξη μιας επισημονικής υπόθεσης. Αντίστροφα, όταν η ένδειξη που προέρχεται από προγενέστερες μελέτες είναι μικρή, τότε για την υποστήριξη μιας υπόθεσης απαιτείται πολύ πιο ισχυρή ένδειξη από τα δεδομένα μιας συγκεκριμένης μελέτης.

Ο υπολογισμός του παράγοντα Bayes και η εκτίμηση της ένδειξης μιας μελέτης είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην περίπτωση των κλινικών δοκιμών (clinical trials), καθώς

σε ορισμένες περιπτώσεις οι ερευνητές δεν αποδέχονται τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών που είναι σε μεγάλη αντίθεση με ισχυρές εκ των προτέρων πεποιθήσεις.^{17,18}

3. ΠΟΛΛΑΠΛΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΤΩΝ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ

Ο Olli Miettinen¹⁰ πρόσφατα επανέφερε στο προσκήνιο ένα εξαιρετικά σημαντικό μειονέκτημα που παρουσιάζει η θεωρία του ελέγχου των υποθέσεων και αποτελεί σημείο έντονων αντιπαραθέσεων. Σε αρκετές περιπτώσεις, η ανάλυση των δεδομένων μιας μελέτης μπορεί να περιλαμβάνει έναν πολύ μεγάλο αριθμό ελέγχων των υποθέσεων ανάλογα με τον αριθμό των προσδιοριστών και των εκβάσεων που διερευνώνται. Εάν, π.χ., σε μια μελέτη διερευνώνται 40 διατροφικά σχήματα, 100 διατροφικά συστατικά και 30 παθήσεις, τότε ο ελάχιστος αριθμός ελέγχων των υποθέσεων θα είναι 120.000.¹⁹ Σήμερα, πρόκειται για μια εξαιρετικά συνηθισμένη κατάσταση στη γενετική Επιδημιολογία, όπου η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου υλικού οδήγησε στην αναγνώριση περίπου 30.000 γονιδίων, καθένα από τα οποία μπορεί να σχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης οποιασδήποτε πάθησης.²⁰ Έτσι, εάν σε μια μελέτη διεξαχθούν πολλαπλοί έλεγχοι των υποθέσεων και η τιμή α διατηρηθεί ίση με 0,05 σε κάθε έλεγχο της υπόθεσης ξεχωριστά, τότε αυξάνεται σημαντικά το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων των ελέγχων, κάτι που πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη πριν από την ανάλυση των δεδομένων.²¹ Στην περίπτωση αυτή εφαρμόζονται ορισμένες στατιστικές δοκιμασίες με συχνότερη τη *διόρθωση κατά Bonferroni* (Bonferroni's correction), σύμφωνα με την οποία, εάν κατά την ανάλυση των δεδομένων μιας μελέτης πρόκειται να διεξαχθούν n έλεγχοι, τότε η συνολική τιμή α (για όλους τους ελέγχους της ανάλυσης) διαιρείται με το συνολικό αριθμό των ελέγχων, που είναι ίσος με n .

Εάν, π.χ., η συνολική τιμή α για όλους τους ελέγχους είναι 0,05 και πρόκειται να διεξαχθούν 100 έλεγχοι, τότε η τιμή α για καθέναν από τους ελέγχους αυτούς ξεχωριστά θα είναι ίση με $\frac{\alpha}{n} = \frac{0,05}{100} = 0,0005$, ενώ αν πρόκειται να διεξαχθούν 500 έλεγχοι, τότε η τιμή α για κάθε έλεγχο ξεχωριστά θα είναι ίση με $\frac{\alpha}{n} = \frac{0,05}{500} = 0,0001$. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η τιμή α για κάθε έλεγχο ξεχωριστά, έτσι ώστε η συνολική τιμή α της μελέτης να διατηρηθεί ίση με 0,05. Είναι σαφές ότι εάν δεν εφαρμοστεί η διόρθωση κατά Bonferroni* τα αποτελέσματα μπορεί να είναι τελείως παραπλανητικά, καθώς μια τιμή P ίση με 0,001 είναι στατιστικά σημαντική (οδηγώντας δυστυχώς στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης) χωρίς τη διόρθωση κατά Bonfer-

roni, αλλά δεν είναι στατιστικά σημαντική έπειτα από τη διόρθωση κατά Bonferroni και εφόσον η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης περιλαμβάνει τουλάχιστον 50 ελέγχους των υποθέσεων.

Αρκετοί δυστυχώς θεωρούν ότι το πρόβλημα των πολλαπλών συγκρίσεων επιλύεται με την εφαρμογή επιπλέον στατιστικών μεθόδων, όπως η διόρθωση κατά Bonferroni, γεγονός όμως που δεν ισχύει στην πραγματικότητα. Η μοναδική αξιόπιστη λύση στο πρόβλημα αυτό είναι η εφαρμογή μπεϋζιανών μεθόδων και ειδικότερα ο υπολογισμός του παράγοντα Bayes, καθώς στην περίπτωση αυτή λαμβάνεται υπόψη τόσο η ένδειξη μιας συγκεκριμένης μελέτης όσο και η εκ των προτέρων πιθανότητα μιας υπόθεσης.²²⁻²⁷ Ο Miettinen¹⁰ σημειώνει χαρακτηριστικά ότι η εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης να μην υπάρχει σχέση ανάμεσα σ' ένα αυθαίρετα επιλεγμένο γονίδιο και στη συχνότητα εμφάνισης μιας συγκεκριμένης πάθησης είναι εξαιρετικά μεγάλη, οπότε η εύρεση στατιστικά σημαντικής σχέσης (έπειτα από τη σύγκριση της τιμής P με την τιμή α) είναι εξαιρετικά πιθανό (με πιθανότητα κοντά στο 1) να οφείλεται στην τύχη παρά στην πραγματικότητα. Για το λόγο αυτόν, είναι απαραίτητο να ληφθούν σοβαρά υπόψη (μέσω της εφαρμογής του θεωρήματος του Bayes) τόσο η ένδειξη μιας συγκεκριμένης μελέτης όσο και η εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης (της μη ύπαρξης σχέσης μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης), έτσι ώστε να υπολογιστεί η εκ των υστέρων πιθανότητα της μηδενικής αυτής υπόθεσης. Τονίζεται και πάλι ότι η εφαρμογή πολλαπλών ελέγχων της υπόθεσης στην ανάλυση των δεδομένων μιας μελέτης (και ιδιαίτερα στην περίπτωση της γενετικής Επιδημιολογίας) απαιτεί ιδιαίτερη περίσκεψη για την αποφυγή λανθασμένων συμπερασμάτων.^{18,23,28-32}

4. ΣΧΕΣΗ ΤΙΜΩΝ P ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ BAYES

Η αντικατάσταση των τιμών P με τους αντίστοιχους παράγοντες Bayes επιτυγχάνεται σχετικά εύκολα, καθώς συνδέονται μεταξύ τους με μια απλή σχέση που προκύπτει έπειτα από ορισμένες παραδοχές.⁶ Αναλυτικότερα, ο παράγοντας Bayes πρέπει να υπολογίζεται με βάση την υπόθεση με την οποία υπολογίζεται και η τιμή P . Η τιμή P υπολογίζεται πάντοτε με βάση το αποτέλεσμα μιας συγκεκριμένης μελέτης, οπότε και ο παράγοντας Bayes πρέπει να υπολογίζεται με βάση το εμπειρικό αυτό αποτέλεσμα. Σημειώνεται ότι το εμπειρικό αποτέλεσμα μιας μελέτης

* Ο Ιταλός μαθηματικός Carlo Emilio Bonferroni (1892–1960) διατέλεσε από το 1933 καθηγητής μαθηματικών στο πανεπιστήμιο της Φλωρεντίας. Το επιστημονικό του έργο επικεντρώθηκε στη θεωρία των πιθανοτήτων και στη γεωμετρία.

αντιστοιχεί στην εναλλακτική υπόθεση που στηρίζει, στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό, τα δεδομένα της μελέτης. Μικρότερες τιμές P εξάλλου δηλώνουν μικρότερη στήριξη στη μηδενική υπόθεση ή, αλλιώς, μεγαλύτερη ένδειξη εναντίον της και γι' αυτό ο παράγοντας Bayes πρέπει να κατασκευαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε μικρότερες τιμές του να δηλώνουν μικρότερη στήριξη στη μηδενική υπόθεση. Έτσι, όπως φαίνεται και στην ισότητα 2, η πιθανοφάνεια που αφορά στη μηδενική υπόθεση τοποθετείται στον αριθμητή του παράγοντα Bayes, ενώ η πιθανοφάνεια που αφορά σε μια εναλλακτική υπόθεση τοποθετείται στον παρονομαστή. Τοποθετώντας στον παρονομαστή την ένδειξη που προέρχεται από την εναλλακτική υπόθεση με τη μεγαλύτερη στήριξη στα δεδομένα (την εναλλακτική δηλαδή υπόθεση που αντιστοιχεί στο εμπειρικό αποτέλεσμα της μελέτης), προκύπτει ο μικρότερος δυνατός λόγος πιθανοφανειών, ο ελάχιστος δηλαδή παράγοντας Bayes με βάση τη μηδενική υπόθεση. Ο ελάχιστος παράγοντας Bayes είναι αντίστροφος του μέγιστου λόγου πιθανοφανειών και είναι γνωστός και ως πρότυπη πιθανοφάνεια (standardized likelihood). Ο ελάχιστος παράγοντας Bayes (ή, αλλιώς, ο ελάχιστος λόγος πιθανοφανειών) αντιστοιχεί στη μικρότερη δυνατή ένδειξη που στηρίζει τη μηδενική υπόθεση ή, με άλλη διατύπωση, στη μεγαλύτερη δυνατή ένδειξη εναντίον της μηδενικής υπόθεσης, με βάση τα δεδομένα μιας συγκεκριμένης μελέτης.

Όταν οι στατιστικοί έλεγχοι που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση των δεδομένων μιας μελέτης στηρίζονται στην κανονική κατανομή, όπως άλλωστε συμβαίνει και στις περισσότερες περιπτώσεις, τότε προκύπτει η απλούστερη σχέση μεταξύ των τιμών P και των παραγόντων Bayes. Στην περίπτωση αυτή, ο ελάχιστος παράγοντας Bayes (ή ελάχιστος λόγος πιθανοφανειών) υπολογίζεται με βάση τους ίδιους αριθμούς που υπολογίζεται και μια τιμή P.³³⁻³⁵ Η ισότητα που συνδέει την τιμή P με τον ελάχιστο παράγοντα Bayes είναι η εξής:^{6,10}

$$\text{Ελάχιστος παράγοντας Bayes} = e^{-\frac{z^2}{2}} \quad (3)$$

Στην ισότητα 3, με z συμβολίζεται ο αριθμός των τυπικών σφαλμάτων από την απουσία αποτελέσματος (null effect). Σημειώνεται εξάλλου ότι η ισότητα 3 μπορεί να εφαρμοστεί και στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ο έλεγχος t, οπότε αντικαθίσταται η τιμή z με την τιμή t, ή ο έλεγχος χ^2 , οπότε αντικαθίσταται η τιμή z με την τιμή χ^2 . Τα δεδομένα αντιμετωπίζονται με την προϋπόθεση ότι προέρχονται από μια μελέτη με σταθερό μέγεθος «δείγματος».

Στην περίπτωση που ισχύει η υπόθεση της κανονικής κατανομής, η ισότητα 3 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απλή και άμεση μετατροπή των τιμών P σε παράγοντες Bayes. Στον πίνακα 2 φαίνονται οι ελάχιστες τιμές που

λαμβάνει ο παράγοντας Bayes για διάφορες τιμές P στην περίπτωση όπου ισχύει η υπόθεση της κανονικής κατανομής. Σημειώνεται και πάλι ότι ο ελάχιστος παράγοντας Bayes αφορά στην εναλλακτική υπόθεση που αντιστοιχεί στην ένδειξη ή, αλλιώς, στο αποτέλεσμα μιας συγκεκριμένης μελέτης. Εάν η απόσταση του αποτελέσματος μιας μελέτης από το σημείο της απουσίας αποτελέσματος είναι ίση με 1,96 τυπικά σφάλματα (που αντιστοιχεί σε τιμή P ίση με 0,05), τότε ο ελάχιστος παράγοντας Bayes θα είναι ίσος με 0,15.

Παρατηρώντας τον πίνακα 2 είναι σαφές πόσο διαφορετικά μπορεί να είναι τα συμπεράσματα μιας μελέτης, ανάλογα με το αν χρησιμοποιούνται οι τιμές P ή οι παράγοντες Bayes για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Μια τιμή P, π.χ., ίση με 0,05 δηλώνει στατιστική σημαντικότητα και από πολλούς θεωρείται ως ισχυρή ένδειξη της ύπαρξης σχέσης μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης. Αυτή η τιμή P όμως αντιστοιχεί σε ελάχιστο παράγοντα Bayes ίσο με 0,15, που δηλώνει, στην καλύτερη περίπτωση, μέτρια ένδειξη εναντίον της μηδενικής υπόθεσης. Επιπλέον, οι τιμές P μεταξύ 0,001–0,01 αντιστοιχούν σε ελάχιστους παράγοντες Bayes μεταξύ 0,005–0,036,

Πίνακας 2. Σχέση μεταξύ των τιμών P και των ελάχιστων τιμών του παράγοντα Bayes, καθώς και το αποτέλεσμα της ένδειξης αυτής στην πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης, εφόσον ισχύει η προϋπόθεση της κανονικής κατανομής και το μέγεθος του «δείγματος» είναι σταθερό.

| Τιμή P (τιμή z) | Ελάχιστος παράγοντας Bayes | Μείωση στην πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης (%) | | Μέγεθος της ένδειξης |
|--------------------|----------------------------------|--|--|------------------------------|
| | | Από (εκ των προτέρων πιθανότητα) | Σε όχι λιγότερο από (εκ των υστέρων πιθανότητα) | |
| 0,10 (1,64) | 0,26 (1/3,8) | 75 | 44 | Ασθενής |
| | | 50 | 21 | |
| | | 17 | 5 | |
| 0,05 (1,96) | 0,15 (1/6,8) | 75 | 31 | Μέτρια |
| | | 50 | 13 | |
| | | 26 | 5 | |
| 0,03 (2,17) | 0,095 (1/11) | 75 | 22 | Μέτρια |
| | | 50 | 9 | |
| | | 33 | 5 | |
| 0,01 (2,58) | 0,036 (1/28) | 75 | 10 | Μέτρια έως ισχυρή |
| | | 50 | 3,5 | |
| | | 65 | 5 | |
| 0,001 (3,28) | 0,005 (1/216) | 75 | 1 | Ισχυρή έως πολύ ισχυρή |
| | | 50 | 0,5 | |
| | | 92 | 5 | |

δηλώνοντας, στην καλύτερη περίπτωση, μέτρια έως ισχυρή ένδειξη, ενώ οι τιμές $P < 0,001$ αντιστοιχούν σε ελάχιστους παράγοντες Bayes $< 0,005$, δηλώνοντας ισχυρή έως πολύ ισχυρή ένδειξη. Σημειώνεται ότι, όταν η τιμή P είναι πολύ μικρή, δεν διαφέρει ιδιαίτερα από τον ελάχιστο παράγοντα Bayes, επιβεβαιώνοντας την άποψη ότι η ισχυρή ένδειξη εμφανίζεται ισχυρή, ανεξάρτητα από το μέτρο που χρησιμοποιείται για τη μέτρησή της.

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι μεταβολές της εκ των προτέρων πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης ανάλογα με τις διάφορες τιμές P . Εάν, π.χ., η εκ των προτέρων πιθανότητα –σύμφωνα με την ένδειξη που προέρχεται από προγενέστερες μελέτες– της μηδενικής υπόθεσης να μην υπάρχει σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης είναι ίση με 50% και η ένδειξη που προκύπτει από τα δεδομένα μιας συγκεκριμένης μελέτης οδηγήσει σε ελάχιστη τιμή του παράγοντα Bayes ίση με 0,15 (που αντιστοιχεί σε τιμή P ίση με 0,05), τότε τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης μειώνουν την εμπιστοσύνη στη μηδενική υπόθεση σε όχι λιγότερο από 13%. Εάν όμως τα δεδομένα της μελέτης οδηγούσαν σε ελάχιστη τιμή του παράγοντα Bayes ίση με 0,005 (που αντιστοιχεί σε τιμή P ίση με 0,001), τότε η εμπιστοσύνη στη μηδενική υπόθεση θα μειωνόταν σε όχι λιγότερο από 0,5%.

Αναλύοντας τους πίνακες 1 και 2 έγινε σαφές ότι το βάρος της ένδειξης εναντίον της μηδενικής υπόθεσης δεν είναι τόσο ισχυρό όσο δηλώνεται από τις τιμές P , παρά μόνο στις περιπτώσεις όπου οι τιμές P είναι πολύ μικρές ($< 0,0001$). Αυτός είναι ο κυριότερος λόγος για τον οποίο αρκετές αναλύσεις κλινικών δοκιμών στηριζόμενες στην μπεύζιανη μεθοδολογία κατέληξαν στο ότι οι εμπειρικές διαφορές που παρατηρήθηκαν μάλλον δεν οφείλονται στην πραγματικότητα.^{36–38} Σημειώνεται ότι το γεγονός αυτό δεν παρατηρείται πάντοτε εξαιτίας του ότι η εκ των προτέρων αντιφατική ένδειξη υπερισχύει της ένδειξης μιας συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις και εξαιτίας του ότι η ένδειξη μιας κλινικής δοκιμής, εφόσον μετράται με τον κατάλληλο τρόπο, δεν είναι ιδιαίτερα ισχυρή ανεξάρτητα από την ισχύ της εκ των προτέρων ένδειξης. Επιπλέον, η εφαρμογή της μπεύζιανης μεθοδολογίας δικαιολογεί και την άποψη έμπειρων ερευνητών για μείωση της τιμής P (αρκετά κάτω από 0,05) στις μετα-αναλύσεις.^{39,40}

Ο Edwards* ήταν ο πρώτος που εισήγαγε την έννοια της πιθανοφάνειας, αλλά το όνομά της και η πλήρης θεωρητική της θεμελίωση οφείλονται στον Sir Ronald Aylmer Fisher.⁴¹ Ο Fisher, μάλιστα, εισήγαγε αρχικά τη θεωρία της μέγιστης πιθανοφάνειας ως μια θεωρία της σχετικής συχνότητας, αναγνωρίζοντας αρκετά χρόνια αργότερα την αξία της

πιθανοφάνειας στη διαδικασία του διαλογισμού.⁴² Οι Edwards⁴³ και Royall³³ επικεντρώθηκαν σε ορισμένες ιδέες του Fisher, διερευνώντας την εφαρμογή των πιθανοφανειών ως μέτρο της ένδειξης πέρα από την εφαρμογή της μπεύζιανης μεθοδολογίας. Στα πλαίσια του μπεύζιανου διαλογισμού, οι Jeffreys⁴⁴ και Good¹³ ήταν μεταξύ των πρώτων που ανέπτυξαν τη θεωρία των παραγόντων Bayes. Στη βιοϊατρική έρευνα, η πρώτη αναφορά ότι ο ελάχιστος παράγοντας Bayes (ή, αλλιώς, ο ελάχιστος λόγος πιθανοφανειών) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο της ένδειξης που παρέχουν τα δεδομένα μιας μελέτης καταγράφηκε το 1963.³⁵

5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ BAYES ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΤΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

Προηγουμένως αναλύθηκε ο σχετικά απλός τρόπος υπολογισμού του ελάχιστου παράγοντα Bayes, με βάση την τιμή P που προκύπτει έπειτα από την εφαρμογή ενός ελέγχου της υπόθεσης σε μια μελέτη. Εντούτοις, μπορούν να υπολογιστούν και άλλες τιμές του παράγοντα Bayes, οι οποίες είναι μεγαλύτερες από την ελάχιστη τιμή του. Ωστόσο, με τη διαδικασία αυτή εμφανίζονται ορισμένες τεχνικές δυσκολίες, που δεν πρόκειται να αναλυθούν εκτενώς.^{37,44–46}

Ο παράγοντας Bayes ισούται με το λόγο της πιθανότητας των εμπειρικών δεδομένων μιας μελέτης με δεδομένο ότι ισχύει μια υπόθεση προς την πιθανότητα των εμπειρικών δεδομένων με δεδομένο ότι ισχύει μια άλλη υπόθεση. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η μια υπόθεση είναι η μηδενική υπόθεση, σύμφωνα με την οποία δεν υπάρχει σχέση μεταξύ προσδιοριστή και συχνότητας εμφάνισης της έκβασης. Η δεύτερη υπόθεση, γνωστή και ως εναλλακτική υπόθεση, μπορεί να καθοριστεί με δύο τρόπους. Στην περίπτωση που η εναλλακτική υπόθεση λάβει μια συγκεκριμένη τιμή, καλείται *απλή υπόθεση* (simple hypothesis).⁶ Εάν, π.χ., σε μια μελέτη η εναλλακτική υπόθεση δηλώνει ότι «η αληθινή διαφορά των μέτρων συχνότητας στους εκτεθειμένους και μη είναι ίση με 15%», τότε η υπόθεση αυτή είναι απλή. Η μηδενική υπόθεση και η εναλλακτική υπόθεση που αντιστοιχεί στα εμπειρικά δεδομένα μιας μελέτης –και η οποία χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ελάχιστου παράγοντα Bayes– είναι απλές υποθέσεις.

Συνήθως, όμως, η διαδικασία υπολογισμού του παράγοντα Bayes είναι δυσκολότερη, καθώς η εναλλακτική υπόθεση διατυπώνεται γενικότερα, δηλώνοντας π.χ. ότι «η αληθινή διαφορά των μέτρων συχνότητας δεν είναι

* Ο Anthony Edwards (1935) είναι Άγγλος στατιστικός, γενετιστής και βιολόγος και υπήρξε μαθητής του Fisher, με σημαντικό αριθμό δημοσιεύσεων σχετικά με την έννοια της πιθανοφάνειας και τη φυλογενετική ανάλυση.

μηδέν» ή ότι «η μια θεραπευτική παρέμβαση είναι αποτελεσματικότερη έναντι της άλλης» κ.ά. Στην περίπτωση αυτή, η εναλλακτική υπόθεση καλείται *σύνθετη υπόθεση* (composite hypothesis), καθώς αποτελείται από πολλές απλές υποθέσεις («η αληθινή διαφορά είναι 1%, 2%, 3% κ.λπ.).⁶ Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται ένα σημαντικό πρόβλημα κατά τον υπολογισμό του παράγοντα Bayes, καθώς πρέπει να υπολογιστεί η πιθανότητα των εμπειρικών δεδομένων μιας μελέτης με δεδομένη διαφορετική εναλλακτική υπόθεση κάθε φορά. Στο σημείο αυτό εντοπίζεται και η διαφορά ανάμεσα στους παράγοντες Bayes (όχι όμως και στον ελάχιστο παράγοντα Bayes) και στους λόγους πιθανοφανειών, καθώς οι λόγοι πιθανοφανειών περιορίζονται στη σύγκριση απλών υποθέσεων, ενώ οι παράγοντες Bayes παρέχουν τη δυνατότητα εφαρμογής του θεωρήματος του Bayes για την εκτίμηση της ένδειξης που αφορά σε σύνθετες υποθέσεις.

Στην περίπτωση των σύνθετων υποθέσεων, με την εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes αρχικά υπολογίζεται η πιθανότητα των εμπειρικών δεδομένων μιας μελέτης με δεδομένη κάθε απλή εναλλακτική υπόθεση ξεχωριστά (αληθινή διαφορά=1%, αληθινή διαφορά=2% κ.λπ.) και έπειτα υπολογίζεται ο αντίστοιχος μέσος όρος. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους προσδίδονται τα «βάρη» (weights) στα συστατικά που συνιστούν το μέσο όρο. Σύμφωνα με το θεώρημα του Bayes, πρέπει να χρησιμοποιούνται «βάρη» που καθορίζονται από την καμπύλη μιας εκ των προτέρων πιθανότητας. Η καμπύλη μιας εκ των προτέρων πιθανότητας υποδηλώνει την αληθοφάνεια κάθε πιθανής εναλλακτικής υπόθεσης, με βάση την ένδειξη που προέρχεται από προγενέστερες μελέτες. Το πρόβλημα στην περίπτωση αυτή έγκειται στο γεγονός ότι οι εκ των προτέρων πιθανότητες μπορεί να διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών ατόμων, με αποτέλεσμα να προκύπτουν διαφορετικοί παράγοντες Bayes από τα ίδια δεδομένα. Ο απλούστερος ίσως τρόπος για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα αυτό είναι η διεξαγωγή μιας ανάλυσης ευαισθησίας (sensitivity analysis), υπολογίζοντας τους παράγοντες Bayes που προκύπτουν από ένα εύρος εκ των προτέρων πιθανοτήτων.^{47,48} Μια δεύτερη λύση, που σχετίζεται στενά με την πρώτη, είναι ο υπολογισμός του ελάχιστου παράγοντα Bayes για διάφορες εκ των προτέρων πιθανότητες.⁴⁹ Μια άλλη προσέγγιση είναι η χρησιμοποίηση κατανομών εκ των προτέρων πιθανοτήτων, που προσφέρουν κατά προσέγγιση ίσα «βάρη» στις σύνθετες υποθέσεις, περιορίζοντας έτσι τη σημασία των εκ των προτέρων πιθανοτήτων και προσφέροντας μεγαλύτερη βαρύτητα στα δεδομένα μιας συγκεκριμένης μελέτης για τον υπολογισμό των παραγόντων Bayes.^{44,45,50} Τέλος, αντί του υπολογισμού του μέσου όρου των διαφόρων παραγόντων Bayes είναι δυνατόν να υπολογιστεί μόνο ο ελάχιστος παράγοντας

Bayes που προσφέρει την ισχυρότερη ένδειξη εναντίον της μηδενικής υπόθεσης.⁶

Σημειώνεται ότι οι εκ των προτέρων πιθανότητες που χρησιμοποιούνται στην μπεϋζιανή μεθοδολογία εκφράζουν την προϋπάρχουσα γνώση και κάτω από ιδανικές συνθήκες πρέπει να στηρίζονται στις ήδη υπάρχουσες ενδείξεις. Είναι γεγονός ότι η εκ των προτέρων πιθανότητα μιας υπόθεσης εκφράζει το βαθμό πεποίθησης ενός ερευνητή και για το λόγο αυτόν αρκετοί θεωρούν την εκτίμηση της πιθανότητας αυτής ως υποκειμενική προσέγγιση, απορρίπτοντας έτσι την εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes στη λήψη αποφάσεων στη βιοϊατρική έρευνα. Εντούτοις, όπως προαναφέρθηκε, η εκτίμηση της εκ των προτέρων πιθανότητας μιας υπόθεσης δεν αποτελεί υποκειμενική αλλά αντικειμενική προσέγγιση εφόσον στηρίζεται στην προϋπάρχουσα ένδειξη και όχι βεβαίως στην ενόραση, την υποκειμενική κρίση ή το «συμφέρον» των ερευνητών. Στην πράξη, πάντως, ανεξάρτητα από το αν εφαρμόζεται ή όχι η μπεϋζιανή μεθοδολογία, πάντοτε λαμβάνεται υπόψη η προϋπάρχουσα ένδειξη σχετικά με μια υπόθεση κατά τη συζήτηση των αποτελεσμάτων μιας μελέτης. Έτσι, ακόμη και όταν εφαρμόζονται οι έλεγχοι των υποθέσεων και οι τιμές P για τη διαπίστωση της ύπαρξης σχέσεων, η προϋπάρχουσα ένδειξη λαμβάνεται υπόψη, έστω και έμμεσα. Στην περίπτωση αυτή, όμως, το μειονέκτημα των ελέγχων των υποθέσεων είναι ότι δεν ποσοτικοποιείται η προϋπάρχουσα ένδειξη και δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί η εκ των υστέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης έπειτα από το συνδυασμό της προϋπάρχουσας ένδειξης και της ένδειξης μιας συγκεκριμένης μελέτης. Η προϋπάρχουσα ένδειξη μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής:⁶

- Αποτελέσματα παρόμοιων μελετών
- Αποτελέσματα μελετών που διερευνούν σχέσεις με παρόμοιους υποκείμενους μηχανισμούς
- Αποτελέσματα εργαστηριακών πειραμάτων που διερευνούν το μηχανισμό της μελετώμενης σχέσης
- Αποτελέσματα που προκύπτουν σε άλλα πειράματα και τα οποία θα μπορούσαν να ερμηνευτούν από τον προτεινόμενο μηχανισμό
- Κλινική γνώση βασισμένη σε διαφορετικούς ασθενείς με την ίδια όμως πάθηση ή σε διαφορετικές παρεμβάσεις με τον ίδιο όμως προτεινόμενο μηχανισμό.

Τονίζεται ότι, από τις παραπάνω πηγές προϋπάρχουσας γνώσης, μόνο τα αποτελέσματα παρόμοιων μελετών μπορούν να συνδυαστούν, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της μετα-ανάλυσης, για την εξαγωγή ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Οι υπόλοιπες πηγές προϋπάρχουσας γνώσης περιλαμβάνουν κατά προσέγγιση υπολογισμούς και βασίζονται στον αιτιακό διαλογισμό.

6. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΜΠΕΥΖΙΑΝΗΣ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ

Στη συνέχεια, για την καλύτερη κατανόηση της εφαρμογής της μπευζιανής μεθοδολογίας στη βιοϊατρική έρευνα θα αναφερθεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα.

Σε μια μελέτη διερεύνησης της σχέσης μεταξύ μιας φαρμακευτικής παρέμβασης και της συχνότητας ανακούφισης από την ημικρανία βρέθηκε ότι το ποσοστό ανακούφισης από την ημικρανία γι' αυτούς που ελάμβαναν τη νέα φαρμακευτική παρέμβαση ήταν 60%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για εκείνους που ελάμβαναν την καθιερωμένη θεραπευτική παρέμβαση ήταν 50%, χωρίς όμως η σχέση αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (τιμή $P=0,1$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης = -5% έως 20%). Αυτή η τιμή P αντιστοιχεί σε ελάχιστο παράγοντα Bayes ίσο με 0,26 (πίν. 2). Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης μείωσαν το odds της μηδενικής υπόθεσης, το πολύ, κατά έναν παράγοντα της τάξης του 4, υποδηλώνοντας έτσι ασθενή έως μέτρια ένδειξη για την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής παρέμβασης. Με βάση τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης, η εκ των υστέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης –σύμφωνα με την οποία δεν υπάρχει σχέση μεταξύ φαρμακευτικής παρέμβασης και συχνότητας ανακούφισης από την ημικρανία– θα είναι ίση με 5%, μόνον όταν η προϋπάρχουσα ένδειξη δικαιολογεί μια εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης $\leq 17\%$. Η προϋπάρχουσα ένδειξη όμως δεν δικαιολογεί μια εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης $< 50\%$, οπότε η ένδειξη που προέρχεται από τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης είναι ανεπαρκής για να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η νέα φαρμακευτική παρέμβαση είναι αποτελεσματικότερη έναντι της παλαιότερης. Εάν όμως η προϋπάρχουσα ένδειξη δικαιολογούσε μια εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης ίση με 17%, τότε η ένδειξη της συγκεκριμένης μελέτης θα ήταν επαρκής για να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η νέα φαρμακευτική παρέμβαση είναι αποτελεσματικότερη έναντι της παλαιότερης, καθώς η εκ των υστέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης θα ήταν ίση με 5%.

Είναι σαφές ότι η εφαρμογή της μπευζιανής μεθοδολογίας μπορεί να οδηγήσει σε τελείως διαφορετικά συμπεράσματα αν χρησιμοποιηθούν διαφορετικές εκ των προτέρων πιθανότητες της μηδενικής υπόθεσης. Για το λόγο αυτόν, οι εκ των προτέρων πιθανότητες πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο αντικειμενικές και να στηρίζονται στην προϋπάρχουσα ένδειξη και όχι βεβαίως στην ενόραση, την υποκειμενική κρίση ή το «συμφέρον» των ερευνητών.

7. ΚΡΙΤΙΚΗ

Το παραπάνω παράδειγμα δεν αντανάκλα πλήρως

την εφαρμογή της μπευζιανής μεθοδολογίας, η οποία ενδεχομένως θα περιελάμβανε τη χρήση ενός εύρους εκ των προτέρων πιθανοτήτων για τον υπολογισμό διαφόρων παραγόντων Bayes και όχι μόνο του ελάχιστου παράγοντα Bayes ή τη χρήση εκ των προτέρων πιθανοτήτων με βάση τη γνώμη των ειδικών.^{48,51,52}

Εντούτοις, το παραπάνω παράδειγμα καθιστά σαφές ότι ο ελάχιστος παράγοντας Bayes, ως μέτρο της ένδειξης μιας μελέτης, μπορεί να υπολογιστεί άμεσα και εύκολα με βάση την πληροφορία που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των τιμών P ή των διαστημάτων εμπιστοσύνης, χωρίς να είναι απαραίτητη η γνώση σύνθετων στατιστικών μεθόδων ή η χρήση ιδιαίτερων στατιστικών προγραμμάτων ανάλυσης δεδομένων. Βέβαια, όπως και στην περίπτωση της εφαρμογής των ελέγχων των υποθέσεων, απαιτείται η γνώση της κατανομής των μελετώμενων χαρακτηριστικών στους πληθυσμούς από τους οποίους προέρχονται. Πάντως, ακόμη και στην περίπτωση που δεν ισχύει η υπόθεση της κανονικής κατανομής –που διευκολύνει σημαντικά τους υπολογισμούς και ισχύει στις περισσότερες περιπτώσεις– αρκετά στατιστικά προγράμματα ανάλυσης δεδομένων παρέχουν τη δυνατότητα σε ένα στατιστικό να υπολογίσει σχετικά εύκολα τον ελάχιστο παράγοντα Bayes. Το γεγονός εξάλλου ότι ο ελάχιστος παράγοντας Bayes δεν εξαρτάται από τις εκ των προτέρων πιθανότητες επιβεβαιώνει την αντικειμενικότητά του.

Το πλέον σημαντικό είναι ότι ο παράγοντας Bayes δεν επιτρέπει τη διείσδυση της στατιστικής ένδειξης στην εξαγωγή συμπερασμάτων. Υπολογίζοντας αρχικά τον παράγοντα Bayes και εφαρμόζοντας έπειτα το θεώρημα του Bayes, συνδυάζεται η προϋπάρχουσα ένδειξη με την ένδειξη μιας συγκεκριμένης μελέτης, κάτι που είναι αδύνατο να επιτευχθεί με τις τιμές P ή τα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Επιπλέον, με το παραπάνω παράδειγμα γίνεται σαφές ότι η γνώση του ελάχιστου παράγοντα Bayes επιτρέπει την εφαρμογή της μπευζιανής ανάλυσης, έστω και στην απλούστερη μορφή της, με τη χρήση μίας μόνο τιμής (ως ορίου) για τον καθορισμό της εκ των προτέρων πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης. Αρκεί, επομένως, με βάση την προϋπάρχουσα ένδειξη να οριστεί η εκ των προτέρων πιθανότητα της μηδενικής υπόθεσης ως μεγαλύτερη ή μικρότερη από ένα όριο. Εάν η ισχυρότερη ένδειξη εναντίον της μηδενικής υπόθεσης, που υποδηλώνεται από τον ελάχιστο παράγοντα Bayes, δεν είναι αρκετά «ισχυρή» για να δικαιολογήσει ένα συμπέρασμα, τότε εξίσου «αδύναμη» θα είναι και η ασθενέστερη ένδειξη που θα αντιστοιχεί στον παράγοντα Bayes ο οποίος θα προκύψει από μια πλήρη μπευζιανή ανάλυση των ίδιων δεδομένων.

Η χρησιμοποίηση του ελάχιστου παράγοντα Bayes

δεν αποκλείει την εφαρμογή μιας πλήρους μπεϋζιανής ανάλυσης, αλλά αντίθετα, αποτελεί στην πράξη το πρώτο βήμα της ανάλυσης αυτής.^{38,48,52-56}

8. ΣΥΝΟΨΗ

Ο έλεγχος των υποθέσεων αντιμετωπίζει την πιθανότητα ως σχετική συχνότητα των γεγονότων που περιγράφονται στη στατιστική υπόθεση και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή συμπερασμάτων με βάση τα δεδομένα μίας μόνο μελέτης. Επιπλέον, δεν λαμβάνεται υπόψη η προϋπάρχουσα γνώση, με αποτέλεσμα να προκύπτουν σημαντικά πρακτικά και λογικά προβλήματα. Το σημαντικότερο μειονέκτημα εξάλλου των μπεϋζιανών μεθόδων –με την εφαρμογή των οποίων επιτυγχάνεται ο επαγωγικός διαλογισμός σε κάθε μελέτη ξεχωριστά– είναι το γεγονός ότι μακροπρόθεσμα τα συμπεράσματα, τα οποία προέκυψαν με βαθμό εμπιστοσύνης ίσο με 95%, δεν είναι βέβαιο ότι θα είναι αληθή στο 95% των περιπτώσεων.⁵⁷ Το μειονέκτημα αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι μπεϋζιανές κατανομές των εκ των προτέρων πιθανοτήτων δεν μπορούν να περιγράψουν ποσοτικά με ιδανικό τρόπο τη γνώση ή, αλλιώς, την άγνοια για το φυσικό κόσμο, με αποτέλεσμα το θεώρημα του Bayes να συνιστά ένα ατελές μοντέλο.⁵⁸⁻⁶⁰ Έτσι, οι έλεγχοι των υποθέσεων δεν πρέπει να αγνοούνται τελείως, καθώς προσφέρουν σημαντική πληροφορία σχετικά με το σφάλμα που υπεισέρχεται μακροπρόθεσμα, έπειτα από την επανάληψη της ίδιας μελέτης, αλλά σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη διαπίστωση

της ύπαρξης ή όχι σχέσεων, έπειτα από τη σύγκριση της τιμής P με την τιμή α.

Ακόμη και εάν δεν πραγματοποιηθεί η πλήρης μπεϋζιανή ανάλυση των δεδομένων μιας μελέτης, η χρησιμοποίηση του παράγοντα Bayes για τη διαπίστωση του μεγέθους της ένδειξης της μελέτης και η εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes για την εκτίμηση της εκ των υστέρων πιθανότητας της μηδενικής υπόθεσης μπορούν να στηρίξουν τον επαγωγικό διαλογισμό και να αποτελέσουν μια αποτελεσματική λύση απέναντι στη λανθασμένη εφαρμογή των τιμών P και των ελέγχων των υποθέσεων στη βιοϊατρική έρευνα.

Σε κάθε περίπτωση, πάντως, όπως σωστά επισημαίνει και ο Miettinen,¹⁰ ο ρόλος των ερευνητών δεν είναι να εξαγουν συμπεράσματα και να καταλήγουν στη διαπίστωση σχέσεων, αλλά να παρουσιάζουν αναλυτικά τον ερευνητικό σχεδιασμό* μιας μελέτης, καθώς και τη στατιστική μεθοδολογία που χρησιμοποιείται, παρέχοντας τη δυνατότητα στους αναγνώστες να κρίνουν το μέγεθος και την αξιοπιστία της ένδειξης που παρέχουν τα δεδομένα μιας μελέτης. Σήμερα, η μπεϋζιανή μεθοδολογία είναι η μόνη που μπορεί να συμβάλλει αποφασιστικά προς την κατεύθυνση αυτή, εκτιμώντας την ένδειξη που προέρχεται από τα δεδομένα μιας συγκεκριμένης μελέτης –μέσω του υπολογισμού του παράγοντα Bayes– και επιτρέποντας στους αναγνώστες να συνδυάσουν την ένδειξη αυτή με την προϋπάρχουσα ένδειξη, μέσω της εφαρμογής του θεωρήματος του Bayes, για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων.

ABSTRACT

Evidence-based medicine: Bayesian logic

P. GALANIS

Center for Health Services Management and Evaluation, Department of Nursing, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(3):551-562

Hypothesis tests and P values are used wrongly by most researchers for detecting relations and extracting conclusions in biomedical research. Over the last 20 years, systematic efforts are being made for the establishment of evidence-based medicine, which requires health scientists to resort to studies based on a specific scientific hypothesis, in order to make clinical decisions in a rational way. Bayesian methodology can contribute decisively, leading to sure conclusions by an inductive way. Although Bayesian methodology has been developed considerably in the last 30 years, at least in the field of statistics, health scientists have been reluctant to embrace what they perceive as a subjective approach to data analysis. It has been poorly understood that Bayesian methods are at least as objective

* Ο ερευνητικός σχεδιασμός περιλαμβάνει το σχεδιασμό του αντικείμενου και το σχεδιασμό της μεθόδου κάθε μελέτης.⁵⁶¹ Με τον όρο αντικείμενο νοείται το τελικό αποτέλεσμα μιας μελέτης και, πιο συγκεκριμένα, το είδος και η ποσότητα της εμπειρικής πληροφορίας

που αυτή παρέχει. Με τον όρο μέθοδος νοείται ο τρόπος προσέγγισης του τελικού αποτελέσματος, δηλαδή η διεργασία απόκτησης της εμπειρικής πληροφορίας.

as P values and hypothesis test, since they rely on data derived from a study for the estimation of evidence. This estimation is achieved with the calculation of the Bayes factor, which in fact is a likelihoods ratio. Bayesian methodology can combine the evidence from earlier studies (by the prior probability of null hypothesis to be true) with the evidence of a specific study (by the calculation of Bayes factor), in order to calculate the posterior probability of null hypothesis to be true (by the application of Bayes theorem). Researchers should in this way not extract conclusions and find relationships, but report in an analytic way the research design of a study and the statistical methodology that is used. In this situation, readers have the opportunity to judge for themselves the magnitude and credibility of the evidence derived from the data of a study. Today, this can happen only with the application of Bayesian methodology, which provides the possibility of estimating the evidence of a specific study and combining this with previously reported evidence, in order to extract credible conclusions.

Key words: Bayes factor, Bayesian logic, Evidence-based medicine, Likelihood, P value

Βιβλιογραφία

1. SACKETT DL, STRAUS SE, RICHARDSON SW, ROSENBERG W, HAYNES BR. *Επί ενδείξεων βασιζόμενη Ιατρική. Πώς να ασκείτε και να διδάσκετε την EBI* (Ελληνική μετάφραση: Ε. Ανευλαβής). Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2002:21–55
2. EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992, 268:2420–2425
3. ΣΠΑΡΟΣ Λ, ΔΕΛΗΟΛΑΝΗΣ Ι. Ιατρική βασιζόμενη στη γνώση. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2008, 25:389–395
4. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine*. John Wiley & Sons, New York, 1985
5. ΓΑΛΑΝΗΣ ΠΑ, ΣΠΑΡΟΣ ΛΔ. *Εγχειρίδιο Επιδημιολογίας*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2010
6. GOODMAN S. Toward evidence-based medical statistics. 2: The Bayes factor. *Ann Intern Med* 1999, 130:1005–1013
7. ΓΑΛΑΝΗΣ ΠΑ. Η λανθασμένη εφαρμογή των τιμών P και του ελέγχου των υποθέσεων στη βιοϊατρική έρευνα. *Αρχ Ελλ Ιατρ* (υπό δημοσίευση)
8. GOODMAN S. Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. *Ann Intern Med* 1999, 130:995–1004
9. GOODMAN S. P values, hypothesis tests and likelihood: Implications for epidemiology of a neglected historical debate. *Am J Epidemiol* 1993, 137:485–496
10. ΜΙΕΤΤΙΝΕΝ ΟΣ. Up from “false positives” in genetic –and other– epidemiology. *Eur J Epidemiol* 2009, 24:1–5
11. GOODMAN S. Of P-values and Bayes: A modest proposal. *Epidemiology* 2001, 12:295–297
12. FISHER LD. Comments on Bayesian and frequentist analysis and interpretation of clinical trials. *Control Clin Trials* 1996, 17:423–434
13. GOOD I. *Probability and the weighing of evidence*. Charles Griffin, New York, 1950
14. CORNFIELD J. The Bayesian outlook and its application. *Biometrics* 1969, 25:617–657
15. BERGER JO, BERRY DA. Statistical analysis and the illusion of objectivity. *American Scientist* 1988, 76:159–165
16. BERRY D. Interim analyses in clinical trials: Classical vs Bayesian approaches. *Stat Med* 1985, 4:521–526
17. BELANGER D, MOORE M, TANNOCK I. How American oncologists treat breast cancer: An assessment of the influence of clinical trials. *J Clin Oncol* 1991, 9:7–16
18. OMOIGUI NA, SILVER MJ, RYBICKI LA, ROSENTHAL M, BERDAN LG, PIEPER K ET AL. Influence of a randomized clinical trial on practice by participating investigators: Lessons from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT). CAVEAT I and II investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:265–272
19. GREENLAND S. Multiple comparisons and association selection in general epidemiology. *Int J Epidemiol* 2008, 17:430–434
20. ORR HA. *The genetic adventurer*. New York Rev Books, New York, 2008:20
21. BOFFETTA P, McLAUGHLIN J, La VECCHIA C, TARONE R, LIPWORTH L, BLOT WZ. False-positive results in cancer epidemiology: A plea for epistemological modesty. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:988–995
22. ROTHMAN KJ, GREENLAND S, LASH TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008
23. GREENLAND S, ROBINS JM. Empirical-Bayes adjustments for multiple comparisons are sometimes useful. *Epidemiology* 1991, 2:244–251
24. GREENLAND S. Variable selection and shrinkage in the control of multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2008, 167:523–529
25. GREENLAND S. Bayesian methods for epidemiologic research. II. Regression analysis. *Int J Epidemiol* 2007, 36:195–202
26. THOMAS DC, SEMIATYCKI J, DEWAR R, ROBINS J, GOLDBERG M, ARMSTRONG BG. The problem of multiple inference in studies designed to generate hypotheses. *Am J Epidemiol* 1985, 122:1080–1095
27. GREENLAND S. Methods for epidemiologic analyses of multiple exposures: A review and comparative study of maximum likelihood, preliminary testing, and empirical-Bayes regression. *Stat Med* 1993, 12:717–736
28. DAVID HA. First (?) occurrence of common terms in mathematical statistics. *American Statistician* 1995, 49:121–133
29. GOODMAN S. Multiple comparisons, explained. *Am J Epidemiol* 1998, 147:807–812
30. ROTHMAN KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990, 1:43–46

31. POOLE C. Multiple comparisons? No problem! (editorial). *Epidemiology* 1991, 2:241–242
32. SAVITZ DA, OLSHAN AF. Multiple comparisons and related issues in epidemiologic research. *Am J Epidemiol* 1995, 142:904–908
33. ROYALL R. *Statistical evidence: A likelihood primer. Monographs on statistics and applied probability, #71*. Chapman & Hall, London, 1997
34. BERGER J. *Statistical decision theory and Bayesian analysis*. Springer-Verlag, New York, 1985
35. EDWARDS W, LINDMAN H, SAVAGE L. Bayesian statistical inference for psychological research. *Psychol Rev* 1963, 70:193–242
36. BROPHY JM, JOSEPH L. Placing trials in context using Bayesian analysis. GUSTO revisited by Reverend Bayes. *JAMA* 1995, 273:871–875
37. DIAMOND GA, FORRESTER JS. Clinical trials and statistical verdicts: Probable grounds for appeal. *Ann Intern Med* 1983, 98:385–394
38. LILFORD R, BRAUNHOLTZ D. The statistical basis of public policy: A paradigm shift is overdue. *Br Med J* 1996, 313:603–607
39. PETO R. Why do we need systematic overviews of randomized trials? *Stat Med* 1987, 6:233–244
40. POGUE J, YUSUF S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1998, 351:47–52
41. EDWARDS A. A history of likelihood. *Int Stat Rev* 1974, 42:9–15
42. FISHER RA. *Statistical methods and scientific inference*. 3rd ed. McMillan, New York, 1973
43. EDWARDS A. *Likelihood*. Cambridge University Press, Cambridge, 1972
44. JEFFREYS H. *Theory of probability*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1961
45. KASS R, RAFTERY A. Bayes factors. *JAMA* 1995, 90:773–795
46. CORNFIELD J. A Bayesian test of some classical hypotheses – with applications to sequential clinical trials. *JASA* 1966, 61:577–594
47. KASS RE, GREENHOUSE JB. Comments on “investigating therapies of potentially great benefit: ECMO” by Ware JH. *Statistical Science* 1989, 4:310–317
48. SPIEGELHALTER DJ, FREEDMAN LS, PARMAR MKB. Bayesian approaches to randomised trials. *J Royal Statistical Soc Series A-Statistics in Society* 1994, 157:357–387
49. BERGER J, SELLKE T. Testing a point null hypothesis: The irreconcilability of P-values and evidence. *JAMA* 1987, 82:112–139
50. CARLIN C, LOUIS T. *Bayes and empirical Bayes methods for data analysis*. Chapman & Hall, London, 1996
51. CHALONER K, CHURCH T, LOUIS T, MATTS J. Graphical elicitation of a prior distribution for a clinical trial. *Statistician* 1993, 42:341–353
52. BERRY D, STANGL D. *Bayesian biostatistics*. Marcel Dekker, New York, 1996
53. FAYERS PM, ASHBY D, PARMAR MK. Tutorial in biostatistics: Bayesian data monitoring in clinical trials. *Stat Med* 1997, 16:1413–1430
54. ETZIONI RD, KADANE JB. Bayesian statistical methods in public health and medicine. *Annu Rev Public Health* 1995, 16:23–41
55. BERRY DA. Benefits and risks of screening mammography for women in their forties: A statistical appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:1431–1439
56. HUGHES MD. Reporting Bayesian analyses of clinical trials. *Stat Med* 1993, 12:1651–1664
57. RUBIN D. Bayesianly justifiable and relevant frequency calculations for the applied statistician. *Ann Stat* 1984, 12:1151–1172
58. SHAFER G. Savage revisited. *Statistical Science* 1986, 1:463–501
59. WALLEY P. *Statistical reasoning with imprecise probabilities*. Chapman & Hall, London, 1991
60. TVERSKY A, KAHNEMAN D. Judgment under uncertainty: Heuristics and biases. In: Slovic P, Tversky A, Kahneman D (eds) *Judgment under uncertainty: Heuristics and biases*. Cambridge University Press, Cambridge, 1982:1–20
61. ΣΠΑΡΟΣ ΛΔ, ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΖΑΧΟΣ Ι, ΤΣΙΛΙΔΗΣ Κ. *Επιδημιολογία Ι*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2004

Corresponding author:

P. Galanis, 14 Dikis street, GR-157 73 Athens, Greece
e-mail: pegalan@nurs.uoa.gr