

PROVE DI SIGNIFICATIVITA'

- Tutti i test statistici di significatività assumono inizialmente la cosiddetta ipotesi zero (o ipotesi nulla)
- Quando si effettua il confronto fra due o più gruppi di dati, l'ipotesi zero prevede sempre che non esista alcuna differenza tra i gruppi riguardo al parametro considerato
- In altre parole, secondo l'ipotesi zero i gruppi sono fra loro uguali e le eventuali differenze osservate vanno attribuite al solo caso
- **IPOTESI ZERO:** le differenze sono dovute al caso
- Ovviamente l'ipotesi zero può essere accettata o respinta, ma in che modo?

La significatività

PROVE DI SIGNIFICATIVITA'

- Si procede applicando un test statistico di significatività, il cui risultato va confrontato con un valore critico tabulato in apposite tabelle
- Se il risultato del test supera il valore critico, allora la differenza fra i gruppi viene dichiarata statisticamente significativa e, quindi, l'ipotesi zero viene respinta
- In caso contrario l'ipotesi zero viene accettata

PROVE DI SIGNIFICATIVITA'

- Come sempre avviene, i risultati di un test statistico non hanno un valore di assoluta e matematica certezza, ma soltanto di *probabilità*
- Pertanto, una decisione di respingere l'ipotesi zero (presa sulla base del test statistico) è probabilmente giusta, ma potrebbe essere errata
- La misura di questo rischio di cadere in errore si chiama livello di significatività del test

LIVELLO DI SIGNIFICATIVITA'

- Il livello di significatività di una prova può essere scelto a piacere dallo sperimentatore
- Tuttavia, di solito si sceglie un livello di probabilità di 0.05 (5%) o di 0.01 (1%)
- Questa probabilità (detta valore p) rappresenta una stima quantitativa della probabilità che le differenze osservate siano dovute al caso

LIVELLO DI SIGNIFICATIVITA'

- Più precisamente, il valore p è "la probabilità di ottenere un risultato altrettanto estremo o più estremo di quello osservato se la diversità è interamente dovuta alla sola variabilità campionaria, assumendo quindi che l'ipotesi iniziale nulla sia vera"
- Notare che p è una probabilità e quindi può assumere solo valori compresi fra 0 e 1
- Un valore p che si avvicina a 0 testimonia una bassa probabilità che la differenza osservata possa essere ascritta al caso

SIGNIFICATIVITA'

- Il livello di significatività 5% viene adottato molto frequentemente in quanto si ritiene che il rapporto 1/20 (cioè 0.05) sia sufficientemente piccolo da poter concludere che sia piuttosto improbabile che la differenza osservata sia dovuta al semplice caso
- In effetti, la differenza *potrebbe* essere dovuta al caso, e lo sarà 1 volta su 20
- Tuttavia, questo evento è improbabile
- Ovviamente, se si vuole escludere con maggiore probabilità l'effetto del caso, si adotterà un livello di significatività inferiore (es. 1%)

SIGNIFICATIVITA'

- Quindi, se l'ipotesi zero viene respinta al livello di significatività 5%, allora abbiamo il 5% di probabilità di respingere un'ipotesi zero che - in effetti - era vera; se l'ipotesi zero viene respinta al livello di significatività 1%, allora abbiamo l'1% di probabilità di respingere un'ipotesi zero che - in effetti - era vera
- In generale, se l'ipotesi zero viene respinta al livello di significatività $n\%$, allora abbiamo $n\%$ di probabilità di respingere un'ipotesi zero che - in effetti - era vera

STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO

- Infine, è necessario sottolineare un concetto molto importante:
 - statisticamente significativo non vuol dire importante, o di grande interesse, o rilevante ma significa semplicemente che ciò che è stato osservato è difficilmente dovuto al caso

ALTRI TEST

- Numerosi test statistici vengono usati per determinare con un certo grado di probabilità l'esistenza (o l'assenza) di differenze significative nei dati in esame o meglio, più in generale, di accettare o rigettare una ipotesi zero
- Nella tabella vengono elencati succintamente alcuni dei test più comunemente impiegati nella ricerca medica ed il loro campo di applicazione

Test statistici di comune impiego in medicina

SIGNIFICATIVITA' STATISTICA DI UNA DIFFERENZA	
Test	Confronto fra:
Test del chi quadrato	due o più proporzioni o percentuali (con molte osservazioni)
Test esatto di Fisher	due o più proporzioni o percentuali (con poche osservazioni)
Test U di Mann-Whitney	due mediane
Test t di Student	due medie
Test t di Bonferroni	più medie
Test f	2 o più medie

DESCRIZIONE DEL GRADO DI UNA ASSOCIAZIONE	
Test	Confronto fra:
Coefficiente di regressione	una variabile indipendente ed una variabile dipendente
Test r di Pearson	due variabili

CONSIDERAZIONI

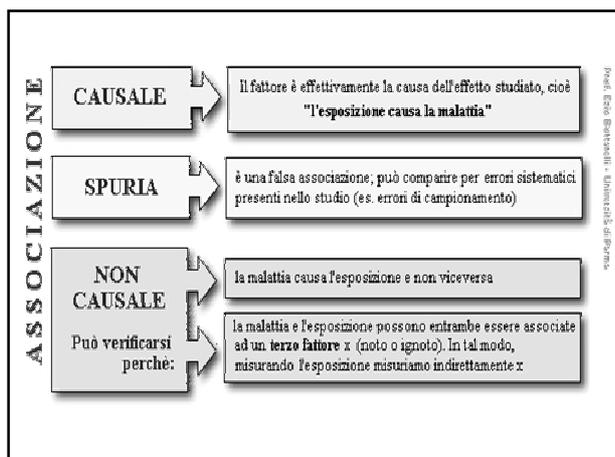
- I test statistici consentono di stimare il grado di certezza di affermazioni e la precisione di misure effettuate su un campione casuale di una determinata popolazione
- Per ottenere risultati validi, bisogna scegliere, fra le tante disponibili, le procedure statistiche adatte all'indagine o all'esperimento effettuato
- Le procedure statistiche presuppongono che i campioni siano stati estratti a caso dalle popolazioni studiate altrimenti i risultati che si ottengono possono non avere alcun valore
- Occorre stabilire con esattezza quale popolazione essi rappresentino, perché, come si verifica di frequente in pazienti ricoverati in ospedali raramente si ha una reale rappresentatività della popolazione generale

MODELLO GENERALE DI ASSOCIAZIONE CASUALE O CAUSALE

- Una associazione statistica può indicare l'esistenza di una correlazione causale tra la variabile in studio ed il fenomeno osservato
- Tuttavia non dimostra necessariamente l'esistenza di un rapporto causa-effetto

ASSOCIAZIONE E CAUSALITA': TIPI DI ASSOCIAZIONE

- Gli studi epidemiologici spesso sono rivolti a stabilire l'esistenza di un'associazione statistica tra un presunto determinante (o un'esposizione ad un certo fattore) ed una malattia
- L'accertamento dell'associazione è soltanto il primo passo, che richiede poi l'interpretazione del significato dell'associazione
- Infatti, associazione non è sinonimo di causalità, dal momento che esistono anche associazioni non causali oppure associazioni spurie



ASSOCIAZIONE SPURIA

- Un'associazione spuria è quella dovuta alla presenza di errori sistematici
- L'errore sistematico è un errore che prevedibilmente causa lo stesso tipo di errore ad ogni osservazione ed è dovuto a vizi di impostazione o di esecuzione di uno studio
- Gli errori sistematici possono conseguire a svariati fattori (es. errato campionamento, imprecisione nella diagnosi, ecc.) e, in definitiva, conducono ad una stima errata (per difetto o per eccesso) della forza dell'associazione

ASSOCIAZIONE NON CAUSALE

- Un'associazione non causale può essere la conseguenza di una *confusione* fra causa ed effetto
- Essa può anche derivare dal fatto che la malattia e l'esposizione sono entrambe associate ad un altro fattore x, il quale è il vero responsabile dell'associazione; in questo caso si dice che l'associazione è *mediata* dal fattore x

CAUSA-EFFETTO

- Le regole per dichiarare l'esistenza di una relazione causa-effetto variano in rapporto ai settori di studio
- Le scienze fisiche sono privilegiate, in quanto consentono di disegnare esperimenti nei quali un singolo componente può essere isolato e studiato
- Grandissime difficoltà emergono invece in altri settori

I CRITERI DI CAUSALITA'

- I metodi statistici non possono costituire, di per sé, la prova che un'associazione tra due fenomeni sia basata su una relazione causa-effetto
- Questa prova deve avvenire seguendo una metodica accettata, e cioè verificando la rispondenza a precisi criteri di causalità

CRITERI DI CAUSALITA'

- I cinque criteri di causalità qui proposti derivano dalla proposta dello statistico inglese Bradford Hill (1965) e del Comitato Consultivo per la Salute Pubblica degli U.S.A. nel 1964
- I criteri sono accettati nella comunità scientifica e sono adattabili anche alle malattie umane

I CINQUE CRITERI

- Consistenza
- Forza
- Specificità
- Temporalità
- Coerenza

CONSISTENZA

- La consistenza di un'associazione richiede che studi diversi, eseguiti in tempi diversi ed in diverse condizioni sperimentali, evidenzino la stessa associazione

FORZA

- La forza di una associazione è un concetto più complesso
- In sintesi, una associazione fra un presunto determinante di malattia e la malattia medesima può essere più o meno forte
- Tale forza può essere quantificata, ossia misurata calcolando, per esempio, il *rischio relativo* che viene stimato attraverso il rapporto fra [proporzione di individui colpiti nel gruppo esposto alla presunta causa] e [proporzione di individui colpiti nel gruppo non esposto]

FORZA

- Ovviamente, più alto è il rischio relativo, più è probabile che l'associazione sia causale
- Inoltre, la forza dell'associazione aumenta se si riesce ad individuare l'esistenza di un effetto dose-effetto (cioè, più intensamente o a lungo agisce la presunta causa, più aumenta il rischio relativo)

SPECIFICITA'

- La specificità misura la costanza con cui una specifica esposizione produce una determinata malattia; più la risposta biologica alla presunta causa è costante, più è probabile che quest'ultima sia una causa effettiva

SPECIFICITA'

- Questo criterio è applicabile soprattutto alle malattie infettive, nelle quali - generalmente - l'esposizione ad un particolare agente di malattia provoca la comparsa di quella stessa malattia
- È invece difficilmente applicabile a molte malattie cronico-degenerative ove un singolo determinante (es. fumo di sigaretta) può provocare effetti molto diversi (bronchiti, tumori, malattia cardiovascolari, ecc.)

TEMPORALITA'

- La temporalità dell'associazione è basata sul principio che ogni causa deve precedere il relativo effetto
- Questo criterio sembra così evidente da risultare quasi banale

TEMPORALITA'

- Bisogna però considerare che, soprattutto per le malattie croniche, la successione temporale degli eventi può essere difficile da stabilire, anche perchè l'inizio dell'effetto non sempre è facilmente evidenziabile
- Ad esempio: quando inizia un tumore?
In alcune condizioni è possibile addirittura incorrere nell'errore di assumere che una variabile abbia preceduto temporalmente un'altra variabile quando invece si è verificato l'opposto

COERENZA

- **La coerenza può venire definita anche plausibilità biologica**
- **Essa richiede che la presunta causa sia verosimilmente inquadrabile nel contesto delle conoscenze sull'argomento e sulla patogenesi**
- **Può essere stabilita, per esempio, su modelli animali o su cellule viventi o su colture d'organo**