

Mathematik und Zufall – Ein Widerspruch ?

Hansruedi Künsch

Seminar für Statistik
Departement Mathematik, ETH Zürich

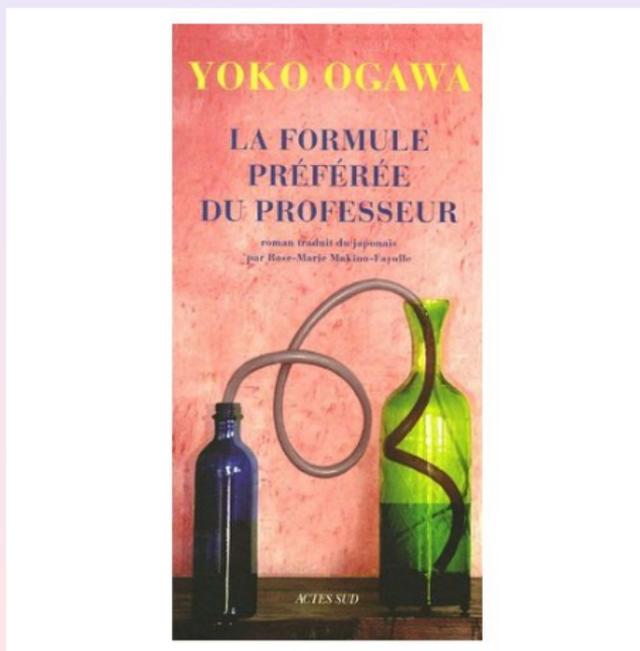
9. Juni 2008, KS Münchenstein

Inhalt

- 1 Einführung
 - Was ist Mathematik ?
 - Welche Art von Problemen löst Mathematik ?
- 2 Mathematik und Roulette
- 3 Medizinische Statistik
 - Die Salk-Impfstoffstudie
 - Statistische Analyse
 - Ethische Fragen

Eine berühmte Formel der Mathematik lautet

$$e^{j\pi} + 1 = 0.$$



Mathematik: Bild und Wirklichkeit

Mathematik ist in den Augen vieler

- unverständlich,
- langweilig,
- irrelevant.

Richtig ist:

- Viele mathematische Ideen sind auch Laien zugänglich,
- Mathematik hat einen ästhetischen Reiz,
- Mathematik ist unabdingbar für unsere kulturelle, technische und wirtschaftliche Entwicklung.

Mathematik: Bild und Wirklichkeit

Mathematik ist in den Augen vieler

- unverständlich,
- langweilig,
- irrelevant.

Richtig ist:

- Viele mathematische Ideen sind auch Laien zugänglich,
- Mathematik hat einen ästhetischen Reiz,
- Mathematik ist unabdingbar für unsere kulturelle, technische und wirtschaftliche Entwicklung.

Wo spielt die Mathematik eine grosse Rolle ?

Sicher bei Problemen,

- die in die Zwangsjacke der Logik passen,
- bei denen eine klare Ursache-Wirkungsbeziehung besteht,
- die komplizierte Berechnungen erfordern.

Wo spielt die Mathematik eine grosse Rolle ?

Sicher bei Problemen,

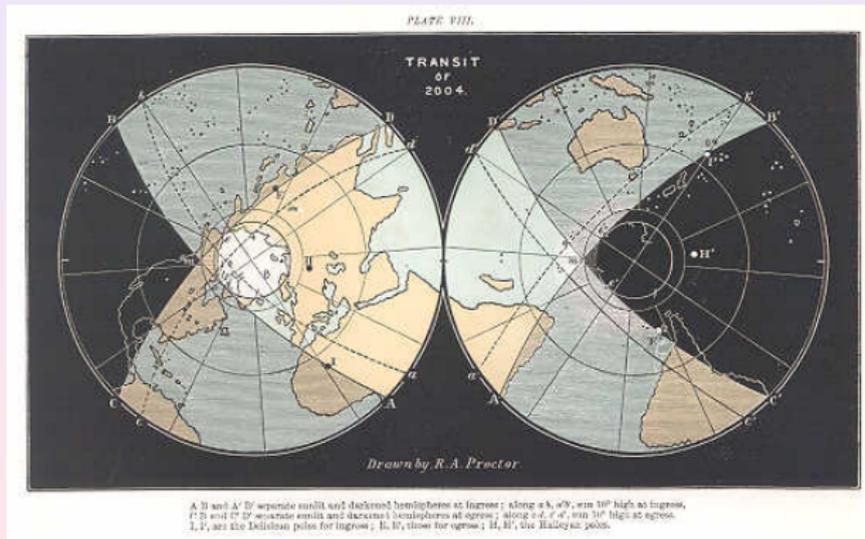
- die in die Zwangsjacke der Logik passen,
- bei denen eine klare Ursache-Wirkungsbeziehung besteht,
- die komplizierte Berechnungen erfordern.

Wo spielt die Mathematik eine grosse Rolle ?

Sicher bei Problemen,

- die in die Zwangsjacke der Logik passen,
- bei denen eine klare Ursache-Wirkungsbeziehung besteht,
- die komplizierte Berechnungen erfordern.

Sichtbarkeit des Venusdurchgangs vor der Sonne im Jahr 2004 – berechnet im Jahr 1874 von Richard Proctor.



Wo spielt die Mathematik eine kleine Rolle ?

Man könnte vermuten, dass Mathematik nichts zu sagen hat bei Problemen,

- die keine eindeutige Lösung haben,
- bei denen unterschiedlichste Ursachen hineinspielen,
- bei denen der Zufall eine Rolle spielt.

“Zufall ist das unberechenbare Geschehen, das sich unserer Vernunft und unserer Absicht entzieht”.
(Deutsches Wörterbuch)

Wo spielt die Mathematik eine kleine Rolle ?

Man könnte vermuten, dass Mathematik nichts zu sagen hat bei Problemen,

- die keine eindeutige Lösung haben,
- bei denen unterschiedlichste Ursachen hineinspielen,
- bei denen der Zufall eine Rolle spielt.

“Zufall ist das unberechenbare Geschehen, das sich unserer Vernunft und unserer Absicht entzieht”.
(Deutsches Wörterbuch)

Wo spielt die Mathematik eine kleine Rolle ?

Man könnte vermuten, dass Mathematik nichts zu sagen hat bei Problemen,

- die keine eindeutige Lösung haben,
- bei denen unterschiedlichste Ursachen hineinspielen,
- bei denen der Zufall eine Rolle spielt.

“Zufall ist das unberechenbare Geschehen, das sich unserer Vernunft und unserer Absicht entzieht”.
(Deutsches Wörterbuch)

Wo spielt die Mathematik eine kleine Rolle ?

Man könnte vermuten, dass Mathematik nichts zu sagen hat bei Problemen,

- die keine eindeutige Lösung haben,
- bei denen unterschiedlichste Ursachen hineinspielen,
- bei denen der Zufall eine Rolle spielt.

“Zufall ist das unberechenbare Geschehen, das sich unserer Vernunft und unserer Absicht entzieht”.

(Deutsches Wörterbuch)



How dare we speak of the laws of chance ? Is not chance the antithesis of all law ? (Bertrand Russell)

Was sagt die Mathematik über das Rouletterad ?

Für ein einzelnes Spiel praktisch nichts:

- Alle 37 Zahlen (1-36, sowie die Null) sind gleich wahrscheinlich, keine ist bevorzugt oder benachteiligt.
- Der Zufall hat kein Gedächtnis; jedes Mal beginnt man von Neuem. Es gibt keine Kompensation für Zahlen, die bisher besonders oft oder besonders selten aufgetreten sind.

Bei vielen Spielen oder vielen SpielerInnen sehr viel:

- Auf lange Sicht gewinnt das Kasino 2.7% der gesamten Einsätze.
- Es gibt keine Strategie, mit der Spieler diese Bilanz zu ihren Gunsten ändern können.

Was sagt die Mathematik über das Rouletterad ?

Für ein einzelnes Spiel praktisch nichts:

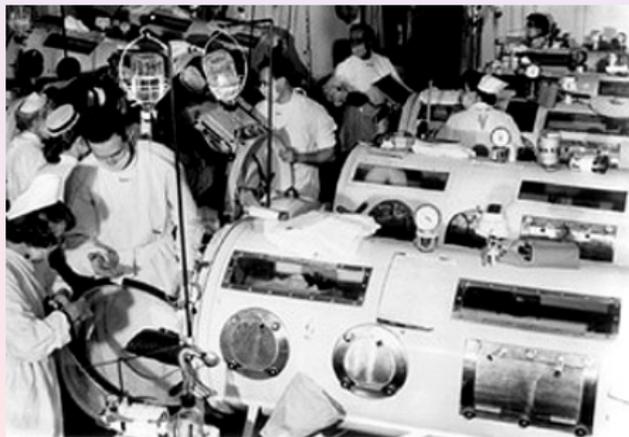
- Alle 37 Zahlen (1-36, sowie die Null) sind gleich wahrscheinlich, keine ist bevorzugt oder benachteiligt.
- Der Zufall hat kein Gedächtnis; jedes Mal beginnt man von Neuem. Es gibt keine Kompensation für Zahlen, die bisher besonders oft oder besonders selten aufgetreten sind.

Bei vielen Spielen oder vielen SpielerInnen sehr viel:

- Auf lange Sicht gewinnt das Kasino 2.7% der gesamten Einsätze.
- Es gibt keine Strategie, mit der Spieler diese Bilanz zu ihren Gunsten ändern können.

Vom Kasino zur medizinischen Statistik

“Es ist bemerkenswert dass eine Wissenschaft, die mit der Untersuchung von Glücksspielen begann, zur wichtigsten Erkenntnis der Menschheit wurde.” (Pierre Simon Laplace, 1812)



Ein Beispiel aus der **Medizin**: Polio war in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine bedrohliche Krankheit, für die es keine Heilung gab.

Der erste Impfstoff



Der erste erfolgsversprechende Impfstoff wurde um 1950 von Dr. Jonas Salk entwickelt.

Vollständiger Schutz gegen Polio war nicht zu erwarten. Statistik spielte eine grosse Rolle bei der Planung und Auswertung der Studie, in der die Wirksamkeit des Impfstoffs getestet wurde.

Das Ergebnis der Polio-Impfstudie von 1954

Behandlungsgruppe
200'000 geimpfte Kinder
57 Polioerkrankungen

Kontrollgruppe
200'000 ungeimpfte Kinder
142 Polioerkrankungen

Kann dies ein Zufallstreffer sein ?

Mit Hilfe der Statistik kommt man zum Schluss, dass der Zufall **keine plausible Erklärung** für den Unterschied zwischen der Kontroll- und der Behandlungsgruppe sein kann, sondern dass der Impfstoff das Risiko, an Polio zu erkranken, reduziert.

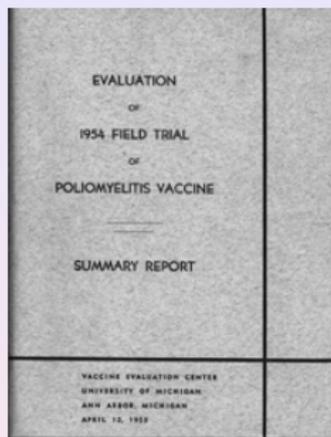
Das Ergebnis der Polio-Impfstudie von 1954

Behandlungsgruppe
200'000 geimpfte Kinder
57 Polioerkrankungen

Kontrollgruppe
200'000 ungeimpfte Kinder
142 Polioerkrankungen

Kann dies ein Zufallstreffer sein ?

Mit Hilfe der Statistik kommt man zum Schluss, dass der Zufall **keine plausible Erklärung** für den Unterschied zwischen der Kontroll- und der Behandlungsgruppe sein kann, sondern dass der Impfstoff das Risiko, an Polio zu erkranken, reduziert.



Diese Studie war jedoch erst der erste Schritt zur Ausrottung von Polio. Es zeigte sich im nächsten Jahr, dass der Impfstoff in seltenen Fällen schwere Fälle von Polio verursachen konnte. Daraufhin wurde ein verbesserter Impfstoff entwickelt.

Statistische Prinzipien bei klinischen Studien

Dass die Salk Impfstoff-Studie klare Schlussfolgerungen ermöglichte, war der Beachtung der folgenden Prinzipien zu verdanken:

- **Randomisierung:** Das Los entscheidet, wer zur Behandlungsgruppe und wer zur Kontrollgruppe gehört.
- **Doppelblinde Durchführung:** Ob eine Versuchsperson zur Behandlungs- oder zur Kontrollgruppe gehört, ist weder der Person selber noch dem behandelnden Arzt bekannt.

Konsequenzen aus der Randomisierung I

Angenommen, die Impfung ist völlig wirkungslos. Unter dieser Hypothese wäre jedes der $142 + 57 = 199$ Kinder auch dann erkrankt, wenn es in die andere Gruppe eingeteilt worden wäre.

Da die Zuteilung zu den beiden Gruppen durch das Los erfolgte, wären damit rein zufällig 142 von 199 Kindern in die Kontrollgruppe eingeteilt worden. Wie wahrscheinlich ist dies ?

Dies ist gleich wahrscheinlich wie bei 199 Münzwürfen 142 mal Kopf zu erhalten, also gleich

$$\frac{199!}{142! 57!} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{199}$$

Konsequenzen aus der Randomisierung I

Angenommen, die Impfung ist völlig wirkungslos. Unter dieser Hypothese wäre jedes der $142 + 57 = 199$ Kinder auch dann erkrankt, wenn es in die andere Gruppe eingeteilt worden wäre.

Da die Zuteilung zu den beiden Gruppen durch das Los erfolgte, wären damit rein zufällig 142 von 199 Kindern in die Kontrollgruppe eingeteilt worden. Wie wahrscheinlich ist dies ?

Dies ist gleich wahrscheinlich wie bei 199 Münzwürfen 142 mal Kopf zu erhalten, also gleich

$$\frac{199!}{142! 57!} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{199}.$$

Konsequenzen aus der Randomisierung II

Man berechnet

$$\frac{199!}{142! 57!} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{199} \approx 4.5 \cdot 10^{-10}.$$

Wenn die Hypothese stimmt, dass der Impfstoff wirkungslos ist, muss also ein extremer Glücksfall eingetreten sein. Solche Glücksfälle schliessen wir aus und betrachten daher diese Hypothese als widerlegt.

Man kann argumentieren, dass es überzeugender ist, die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, dass **142 oder mehr** Kinder zufällig in die Kontrollgruppe eingeteilt werden. Dies ergibt $7.4 \cdot 10^{-10}$ und ändert nichts an der Folgerung.

Was ist zufällig ?

Wir haben hier den Zufall bei der **Einteilung in die beiden Gruppen** benutzt. Da wir diesen Mechanismus selber einsetzen, stellt sich die Frage nicht, ob unser mathematisches Modell für den Zufall korrekt ist.

Man kann auch den Prozess der **Erkrankung** als zufällig ansehen. Wenn der Impfstoff wirkungslos ist, wäre die Wahrscheinlichkeit, Polio zu bekommen, in beiden Gruppen gleich. Weil Polio eine ansteckende Krankheit ist, ist es schwierig ein korrektes mathematisches Modell dafür aufzustellen (die Unabhängigkeit ist verletzt).

Weshalb doppelblinde Studien ?

Doppelblinde Studien vermeiden systematische Fehler:

- Polio ist manchmal schwierig zu diagnostizieren: Wenn der untersuchende Arzt weiss, dass ein Kind geimpft war, wird er in Zweifelsfällen eher eine andere Krankheit diagnostizieren.
- Psychologische Momente sind wichtig: Wer sich gesund fühlt, wird weniger oft krank. Das Wissen geimpft zu sein, kann dazu beitragen, sich gesund zu fühlen. Man spricht vom **Placebo-Effekt**.

Wie gross muss die Studie sein ?

Angenommen, wir hätten ähnliche Resultate in einer zehn Mal kleineren Studie erhalten:

Behandlungsgruppe

20'000 geimpfte Kinder

6 Polioerkrankungen

Kontrollgruppe

20'000 ungeimpfte Kinder

14 Polioerkrankungen

Dies kann jetzt noch knapp als Zufallstreffer gelten: die Wahrscheinlichkeit, bei 20 Münzwürfen 14 mal oder öfter Kopf zu werden, ist 6%.

Ethische Fragen bei klinischen Studien

Wir haben die Rolle der beiden Prinzipien **Randomisierung** und **Doppelblinde Durchführung** gesehen. Diese Prinzipien können jedoch nicht immer befolgt werden, und sie werfen auch ethische Fragen auf:

- Ist es vertretbar, Menschen in die Kontrollgruppe einzuteilen und sie so von einer möglichen wirkungsvollen Behandlung auszuschliessen ?
- Wenn der Arzt nicht weiss, ob ein Patient das Medikament wirklich erhalten hat, dann kann er die weitere Behandlung nicht darauf abstellen.

Ethische Fragen bei klinischen Studien

Wir haben die Rolle der beiden Prinzipien **Randomisierung** und **Doppelblinde Durchführung** gesehen. Diese Prinzipien können jedoch nicht immer befolgt werden, und sie werfen auch ethische Fragen auf:

- Ist es vertretbar, Menschen in die Kontrollgruppe einzuteilen und sie so von einer möglichen wirkungsvollen Behandlung auszuschliessen ?
- Wenn der Arzt nicht weiss, ob ein Patient das Medikament wirklich erhalten hat, dann kann er die weitere Behandlung nicht darauf abstellen.

Ethische Fragen bei klinischen Studien

Wir haben die Rolle der beiden Prinzipien **Randomisierung** und **Doppelblinde Durchführung** gesehen. Diese Prinzipien können jedoch nicht immer befolgt werden, und sie werfen auch ethische Fragen auf:

- Ist es vertretbar, Menschen in die Kontrollgruppe einzuteilen und sie so von einer möglichen wirkungsvollen Behandlung auszuschliessen ?
- Wenn der Arzt nicht weiss, ob ein Patient das Medikament wirklich erhalten hat, dann kann er die weitere Behandlung nicht darauf abstellen.

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !