

ΠΜΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ, ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ

Βιοστατική II

Ενότητα 3

Δείκτες Νοσηρότητας, Μέτρα Κινδύνου και Διαγνωστικού Ελέγχου

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ (ΔΙΑΦΑΝΕΙΕΣ 40-120)

Ιωάννης Ντζούφρας

Τμήμα Στατιστικής

Οικονομικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αθήνα, 13 Νοεμβρίου 2006

- Χιαστός λόγος των πιθανοτήτων που εμφανίζονται σε ένα 2×2 πίνακα συνάφειας.
- Ονομάζεται και « λόγος σταυρωτού ή χιαστού πολλαπλασίου » (“crossproduct ratio”).
- Στην Ιατρική Στατιστική χρησιμοποιούνται και οι όροι: « προσεγγιστικός σχετικός κίνδυνος » ή « σχετικός λόγος » ή απλά « σχετικός κίνδυνος » καθώς επίσης « σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων » (για λεπτομέρειες βλ. Τριχόπουλος, Τζώνου και Κατσουγιάννη, 2000, σελ. 70-75).
- Στους 2×2 πίνακες συνάφειας ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (ΛΣΠ) εκτιμάται από τον εκτιμητή

$$\widehat{OR} = \frac{p_{11}p_{22}}{p_{21}p_{12}} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{21}n_{12}}.$$

δηλαδή από το λόγο των χιαστών πολλαπλασίων του πίνακα συχνοτήτων.

3.4.4.2 Σύγκριση Σχετικών πιθανοτήτων με τη χρήση του Odds Ratio.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο « λόγος σχετικών πιθανοτήτων » (“odds ratio”) δίνεται από το λόγο των σχετικών πιθανοτήτων εμφάνισης της νόσου για διαφορετικά επίπεδα του παράγοντα κινδύνου.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΟΡΙΣΜΟΣ

Λόγος σχετικών πιθανοτήτων της νόσου για τους εκτεθειμένους έναντι των μη εκτεθειμένων στον παράγοντα κινδύνου

$$OR = \frac{odds_E}{odds_{\bar{E}}} = \frac{\pi_E(1 - \pi_{\bar{E}})}{\pi_{\bar{E}}(1 - \pi_E)} \quad (2)$$

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΟΡΙΣΜΟΣ: odds ratio σε 2×2 πίνακες

Λόγος σχετικών πιθανοτήτων του $X = 1$ έναντι του $X = 2$:

$$OR = \frac{odds(X=1)}{odds(X=2)} = \frac{\pi_{1|i=1}/\pi_{2|i=1}}{\pi_{1|i=2}/\pi_{2|i=2}} = \frac{\pi_{11}/\pi_{12}}{\pi_{21}/\pi_{22}} = \frac{\pi_{11}\pi_{22}}{\pi_{21}\pi_{12}}. \quad (3)$$

Ο ΛΣΠ χρησιμοποιείται ευρέως κυρίως στην Ιατρική.

Η δημοτικότητα του ΛΣΠ οφείλεται ...

- ... στη σχετικά εύκολη ερμηνεία του,
- ... στο γεγονός ότι μπορεί να υπολογιστεί και σε προοπτικές και σε αναδρομικές μελέτες
- ... στο ότι είναι σχεδόν ίσος με το σχετικό κίνδυνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις
- ... στο ότι αναφέρεται συγκρίσεις σχετικών πιθανοτήτων (odds)
- ... στο ότι προκύπτει άμεσα από τις παραμέτρους των μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης (που θα εξετάσουμε στα επόμενα κεφάλαια).

Ανεξαρτησία και odds ratio

Η σύνδεση το odds ratio με την έννοια της ανεξαρτησίας σε πίνακες 2×2 είναι άμεση αφού

$$\text{« ανεξαρτησία »} \Leftrightarrow OR = 1.$$

για το λόγο αυτό ο έλεγχος (1) μπορεί να γραφτεί και ως

$$H_0 : OR = 1 \text{ έναντι της εναλλακτικής } H_1 : OR \neq 1.$$

Αν $OR > 1$ \Rightarrow 1ο επίπεδο της κατηγορικής μεταβλητής (δηλαδή 1η γραμμή του πίνακα) είναι πιο πιθανή από το 2ο επίπεδο.

Π.χ. αν $OR = 4 \Rightarrow$ το 1ο επίπεδο της μεταβλητής X έχει σχετική πιθανότητα τετραπλάσια της σχετικής πιθανότητας του δεύτερου επιπέδου της μεταβλητής X .

Π.χ. αν $OR = 1/4 \Rightarrow$ η 2η γραμμή του πίνακα ($X = 2$) έχει σχετική πιθανότητα τετραπλάσια της σχετικής πιθανότητας της 1ης γραμμής ($X = 1$).

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ο ΛΣΠ αλλάζει (και η αντίστοιχη ερμηνεία του) αν αλλάξουμε τη σειρά των επιπέδων της μιας από τις δύο μεταβλητές.

Αν όμως αλλάξουμε τη σειρά και στις **δύο μεταβλητές** τότε ο ΛΣΠ δεν μεταβάλλεται.

ΙΣΟΔΥΝΑΜΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑΣ

- « η σχετική πιθανότητα του $Y = 1$ όταν $X = 1$ είναι ίση με OR φορές την αντίστοιχη συμπληρωματική πιθανότητα όταν $X = 2$ »
- « η σχετική πιθανότητα του $Y = 2$ όταν $X = 2$ είναι ίση με OR φορές την αντίστοιχη συμπληρωματική πιθανότητα όταν $X = 1$ ».

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑΣ ΣΤΙΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

1. **Αν $OR = a$** \Rightarrow η σχετική πιθανότητα της νόσου ($Y = 1$) όταν ένα άτομο εκτεθεί στον κίνδυνο ($X = 1$) είναι ίση με a φορές την ίδια σχετική πιθανότητα όταν δεν εκτεθεί στον κίνδυνο ($X = 2$).
 Ή ισοδύναμα: η σχετική πιθανότητα μη εμφάνισης της νόσου ($Y = 2$) όταν ένα άτομο δεν εκτεθεί στον κίνδυνο ($X = 2$) είναι ίση με a φορές την ίδια σχετική πιθανότητα όταν εκτεθεί στον κίνδυνο ($X = 1$).
2. **Αν $OR = a > 1$** \Rightarrow η σχετική πιθανότητα της νόσου ($Y = 1$) όταν ένα άτομο εκτεθεί στον κίνδυνο ($X = 1$) είναι $a - 1$ (ή $\{a - 1\}100\%$) φορές μεγαλύτερη της ίδιας σχετικής πιθανότητας όταν δεν εκτεθεί στον κίνδυνο ($X = 2$).
3. **Αν $OR = a < 1$** \Rightarrow η σχετική πιθανότητα της νόσου ($Y = 1$) όταν ένα άτομο εκτεθεί στον κίνδυνο ($X = 1$) είναι $1 - a$ (ή $\{1 - a\}100\%$) φορές μικρότερη της ίδιας σχετικής πιθανότητας όταν δεν εκτεθεί στον κίνδυνο ($X = 2$).

ΛΣΠ + Σχετικός κίνδυνος

- στενά συνδεδεμένοι
- διότι, κάτω από προϋποθέσεις, αποτελεί προσεγγιστική εκτίμηση του στις μελέτες μαρτύρων-ασθενών.

Επιβαρυντικός παράγοντας κινδύνου

Όταν $OR > 1$: παρουσία του παράγοντα $X \Rightarrow$ κίνδυνος \uparrow .

Προστατευτικός παράγοντας κινδύνου

Όταν $OR < 1$: παρουσία του $X \Rightarrow$ κίνδυνος \downarrow .

Λογαριθμοποίηση odds ratio

Στην στατιστική πολλές φορές χρησιμοποιούμε και το λογάριθμο του ΛΣΠ.

- Μπορούμε να βρούμε ποιά εύκολα την κατανομή του λογάριθμου του δειγματικού odds ratio
- Χρησιμοποιείται στα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης.

Στην περίπτωση αυτή η υπόθεση της ανεξαρτησίας (1) μπορεί να γραφεί ως

$$H_0 : \log OR = 0 \text{ έναντι της εναλλακτικής } H_1 : \log OR \neq 0.$$

Λόγος σχετικής πιθανότητας μιας νόσου (disease odds ratio)

Ο παραπάνω ΛΣΠ βασίζεται στη νόσο ως μεταβλητή απόκρισης

- Επιτυχία: η εμφάνιση της νόσου,
- συγκρίνει τις σχετικές πιθανότητες (της νόσου) μεταξύ των ατόμων που έχουν ή όχι εκτεθεί σε ένα παράγοντα κινδύνου.

Ο **λόγος των σχετικών πιθανοτήτων εμφάνισης μιας νόσου** για άτομα **διαφορετικής έκθεσης σε ένα παράγοντα κινδύνου** ονομάζεται και λόγος σχετικής πιθανότητας μιας νόσου (disease odds ratio, Rosner, 1994, σελ. 365).

ΛΣΠ έκθεσης σε ένα παράγοντα κινδύνου (exposure odds ratio)

- Επιτυχία: έκθεση στον κίνδυνο

Υπολογίζουμε το λόγο των **σχετικών πιθανοτήτων έκθεσης στον κίνδυνο** για **τους ασθενείς και μάρτυρες** → ΛΣΠ έκθεσης σε ένα παράγοντα (exposure odds ratio, Rosner, 1994, σελ. 366).

Σχέση ΛΣΠ νόσου και έκθεσης στον κίνδυνο σε 2×2 Πίνακες

- Σε 2×2 πίνακες \Rightarrow οι δύο ΛΣΠ συμπίπτουν.
- Σαν να βλέπουμε το ίδιο αντικείμενο από διαφορετική οπτική γωνία.
- Συνεπώς αν αλλάξουμε τη διάταξη των μεταβλητών σε ένα 2×2 πίνακα (δηλαδή ποια μεταβλητή καθορίζει τις γραμμές και ποια μεταβλητή τις στήλες του πίνακα) \Rightarrow **ο ΛΣΠ θα παραμείνει αμετάβλητος**.

3.4.5 Εκτίμηση του σχετικού κινδύνου και του ΛΣΠ με τη Χρήση SPSS.

Στο SPSS μπορούμε να υπολογίσουμε το σχετικό κίνδυνο και το λόγο σχετικών πιθανοτήτων για πίνακες 2×2 . Αυτό μπορεί να γίνει στο μενού

Analyze>Descriptive Statistics>Crosstabs.

Αφού εισάγουμε τις μεταβλητές που επιθυμούμε στις στήλες και στις γραμμές, επιλέγουμε το δεύτερο σε σειρά κουτί επιλογών που εμφανίζεται στο κάτω μέρος της οθόνης με τίτλο **Statistics** και τσεκάρουμε την εκτύπωση των δεικτών κινδύνου με ένδειξη **Risk**. Προσοχή οι δείκτες κινδύνου (σχετικός κίνδυνος και λόγος σχετικών πιθανοτήτων) υπολογίζονται μόνο για 2×2 πίνακες.

3.5 Σχέση Σχετικού Κινδύνου και ΛΣΠ (Odds Ratio)

ΛΣΠ έγινε δημοφιλής στην Ιατρική στατιστική (ή Βιοστατιστική) γιατί

- ο ΛΣΠ μπορεί να υπολογιστεί και στους δύο τύπους μελετών (προοπτικές και αναδρομικές)
- ο σχετικός κίνδυνος μπορεί να υπολογιστεί μόνο σε προοπτικές μελέτες.

ΛΣΠ είναι ασυμπτωτικά ίσος με το σχετικό κίνδυνο όταν η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου είναι μικρή δηλαδή στις σπάνιες αρρώστιες.

Γιατί odds ratio \approx RR;

$$\begin{aligned} OR &= \frac{Odds_E}{Odds_{\bar{E}}} = \frac{Odds(X=1)}{Odds(X=2)} = \frac{\pi_{j=1|1}/\pi_{j=2|1}}{\pi_{j=1|2}/\pi_{j=2|2}} = \frac{\pi_{j=1|1}}{\pi_{j=1|2}} \times \frac{\pi_{j=2|2}}{\pi_{j=2|1}} \\ &= \frac{RR(Y=1)}{RR(Y=2)}. \end{aligned}$$

Αν το γεγονός που εξετάζουμε (νόσος) έχει πιθανότητα εμφάνισης πολύ μικρή (π.χ. σπάνια ασθένεια) τότε

$$\pi_{j=2|1} \approx 1 \text{ και } \pi_{j=2|2} \approx 1 \Rightarrow RR(Y=2) \approx 1$$

καταλήγοντας στο αποτέλεσμα

$$OR \approx RR(Y=1).$$

Έχουμε ικανοποιητική προσέγγιση όταν ο επιπολασμός της νόσου είναι μικρότερος του 0.10 (βλ. Rosner, 1994, σελ. 368).

Γιατί ο RR δεν υπολογίζεται σε Αναδρομικές μελέτες;

- Για RR χρειαζόμαστε την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου $\pi_{j=1|1}$ και $\pi_{j=1|2}$.
- Δεν μπορούν να εκτιμηθούν από μελέτες μαρτύρων-ασθενών γιατί
 - το μέγεθος τόσο των ασθενών όσο και των μαρτύρων είναι προκαθορισμένο λόγω του σχεδιασμού της μελέτης
- Αντίθετα στις προοπτικές μελέτες, όπου λαμβάνεται δείγμα αντιπροσωπευτικό του υπό μελέτη πληθυσμού, αυτές οι ποσότητες μπορούν να εκτιμηθούν άρα να υπολογιστεί και ο σχετικός κίνδυνος.

ΛΣΠ της νόσου δίνεται από τον τύπο

$$OR = \frac{odds_E}{odds_{\bar{E}}} = \frac{\pi_E(1 - \pi_{\bar{E}})}{\pi_{\bar{E}}(1 - \pi_E)} = \frac{\pi_{j=1|1} \pi_{j=2|2}}{\pi_{j=1|2} \pi_{j=2|1}}$$

ο οποίος προαπαιτεί την εκτίμηση αυτών των πιθανοτήτων π_E και $\pi_{\bar{E}}$.

Αναλύοντας όμως τον παραπάνω τύπο έχουμε

$$\begin{aligned} OR &= \frac{\pi_{1|i=1}/\pi_{2|i=1}}{\pi_{1|i=2}/\pi_{2|i=2}} = \frac{\pi_{11} \pi_{22}}{\pi_{21} \pi_{12}} = \frac{\pi_{i=1|1} \pi_{i=2|2}}{\pi_{i=1|2} \pi_{i=2|1}} \Leftrightarrow \\ OR &= \frac{\pi_{i=1|1} \pi_{i=2|2}}{\pi_{i=1|2} \pi_{i=2|1}} \quad (\text{δηλ. ο ΛΣΠ έκθεσης στον κίνδυνο!}). \end{aligned} \quad (4)$$

- Συνεπώς ΛΣΠ ορίζεται επαρκώς αν αντί για τις δεσμευμένες πιθανότητες $\pi_{j=1|i}$ χρησιμοποιήσουμε τις πιθανότητες $\pi_{i|j=1}$ οι οποίες μπορούν να εκτιμηθούν από μια μελέτη μαρτύρων-ασθενών.
- ΑΡΑ ο ΛΣΠ μπορεί να εκτιμηθεί χωρίς πρόβλημα ανεξαρτήτως ποια από τις δύο μεταβλητές (X ή Y) θα είναι τυχαία.
- Συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί και να υπολογιστεί και στις αναδρομικές και στις προοπτικές μελέτες.

3.6 Υπολογισμός του Σχετικού Κινδύνου στις Μελέτες Μαρτύρων-Ασθενών

$$RR = \frac{P(A|E)}{P(A|\bar{E})} = \frac{\pi_E}{\pi_{\bar{E}}}.$$

- Στις μελέτες μαρτύρων-ασθενών \Rightarrow κατανομή των ασθενών (A) και μαρτύρων \bar{A} είναι προκαθορισμένη \Rightarrow οι παραπάνω πιθανότητες και ο RR δεν μπορούν να εκτιμηθούν.
- Θα χρησιμοποιήσουμε το θεώρημα του Bayes για να εκφράσουμε το RR ως συνάρτηση των πιθανοτήτων του παράγοντα κινδύνου X (δηλαδή E και \bar{E}).

$$RR = \frac{P(A|E)}{P(A|\bar{E})} = \frac{P(A, E)/P(E)}{P(A, \bar{E})/P(\bar{E})} = \frac{P(E|A)P(A)/P(E)}{P(\bar{E}|A)P(A)/P(\bar{E})} = \frac{P(E|A)}{P(\bar{E}|A)} \times \frac{P(\bar{E})}{P(E)}.$$

Στην παραπάνω ισότητα, η πιθανότητα έκθεσης και μη έκθεσης αναφέρεται στο γενικό πληθυσμό.

Σε μία μελέτη μαρτύρων ασθενών, λόγω της δειγματοληψίας, αυτή πιθανότητα δεν εκτιμάται σωστά. Αρά με τη χρήση του θεωρήματος της ολικής πιθανότητας μπορούμε να γράψουμε

$$\begin{aligned} RR(A) &= \frac{P(E|A)}{1 - P(E|A)} \times \frac{P(\bar{E}|A)P(A) + P(\bar{E}|\bar{A})P(\bar{A})}{P(E|A)P(A) + P(E|\bar{A})P(\bar{A})} \\ &= \frac{P(E|A)}{1 - P(E|A)} \times \frac{[1 - P(E|A)]P(A) + [1 - P(E|\bar{A})][1 - P(A)]}{P(E|A)P(A) + P(E|\bar{A})[1 - P(A)]}. \end{aligned}$$

Στην παραπάνω ισότητα πρέπει να γνωρίζουμε

1. τις πιθανότητες έκθεσης στον παράγοντα κινδύνου δεδομένου ότι κάποιος έχει ή όχι τη νόσο (δηλαδή είναι ασθενής ή μάρτυρας) - πιθανότητες $P(E|A)$ και $P(E|\bar{A})$ που υπολογίζονται σε αναδρομικές μελέτες.
2. τον επιπολασμό της νόσου $P(A)$ ο οποίος δεν μπορεί να εκτιμηθεί από μια μελέτη μαρτύρων-ασθενών αλλά από μία συγχρονική ή προοπτική μελέτη με τυχαίο δείγμα από το γενικό πληθυσμό.

3.7 Παραδείγματα

3.7.1 Μυοκαρδιακή Ανεπάρκεια και Αντισύλληψη (Μελέτη Μαρτύρων-Ασθενών).

Παράδειγμα 3.1 Τα δεδομένα του 2×2 Πίνακα 59 προέρχονται από την ερευνητική δουλειά των Mann et al. (1975, Brit. J. Med.). Στη έρευνα αυτή 58 γυναίκες κάτω των 45 χρονών με μυοκαρδιακή ανεπάρκεια εξετάστηκαν ως προς τη χρήση ή όχι αντισυλληπτικού χαπιού. Το δείγμα προερχόταν από δύο νοσοκομεία της Αγγλίας και της Ουαλίας την περίοδο 1968-1972. Επίσης επιλέχτηκε περίπου τριπλάσιος αριθμός μαρτύρων από τα ίδια νοσοκομεία που δεν είχαν την νόσο της μυοκαρδιακής ανεπάρκειας. Τα δεδομένα αυτά δίνονται επίσης στις σελ. 11-13 από τον Agresti (1990).

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

| X: | Y: Μυοκαρδιακή Ανεπάρκεια | | Περ.Κατ. |
|--------------|---------------------------|--------|----------|
| Αντισυλ.Χάπι | 1: Ναί | 2: Όχι | X |
| 1: Ναί | 23 | 34 | 57 |
| 2: Όχι | 35 | 132 | 167 |
| Περ.Κατ. Y | 58 | 166 | 224 |

Πίνακας 1: Δεδομένα Παραδείγματος 3.1: Μυοκαρδιακή Ανεπάρκεια και Αντισυλληπτικό Χάπι (Mann et al. , 1975).

3.7.1.1 Από κοινού και δεσμευμένες Συναρτήσεις Πιθανότητας.

Η από κοινού συνάρτηση κατανομής δίνεται από τον ακόλουθο πίνακα

| X: Αντισυλ.Χάπι | Y: Μυοκαρδιακή Ανεπάρκεια | | Περ.Κατ. X |
|--------------------|---|--|---|
| | 1: Ναί | 2: Όχι | |
| 1: Ναί | $\pi_{11} = \frac{23}{224} = 0.103$ | $\pi_{12} = \frac{34}{224} = 0.152$ | $\pi_{1\bullet} = \frac{23+34}{224} = 0.255$ |
| 2: Όχι | $\pi_{21} = \frac{35}{224} = 0.156$ | $\pi_{22} = \frac{132}{224} = 0.589$ | $\pi_{2\bullet} = \frac{35+132}{224} = 0.745$ |
| Περ.Κατ. Y | $\pi_{\bullet 1} = \frac{24+35}{224} = 0.259$ | $\pi_{\bullet 2} = \frac{34+132}{224} = 0.741$ | |

| X: Αντισυλ.Χάπι | Y: Μυοκαρδιακή Ανεπάρκεια | |
|--------------------|---|--|
| | 1: Ναί | 2: Όχι |
| 1: Ναί | $\pi_{1 i=1} = \frac{23}{57} = \mathbf{0.404}$ | $\pi_{2 i=1} = \frac{34}{57} = 0.596$ |
| 2: Όχι | $\pi_{1 i=2} = \frac{35}{167} = \mathbf{0.210}$ | $\pi_{2 i=2} = \frac{132}{167} = 0.790$ |
| Περ.Κατ. Y | $\pi_{\bullet 1} = \frac{24+35}{224} = 0.259$ | $\pi_{\bullet 2} = \frac{34+132}{224} = 0.741$ |

- Συνεπώς στον παραπάνω πίνακα θέλουμε να συγκρίνουμε τις πιθανότητες εμφάνισης της νόσου στις δύο ομάδες δηλαδή το 0.404 με το 0.210.
- Η σύγκριση αυτή είναι ισοδύναμη με το έλεγχο της ισότητας των πιθανοτήτων της μη εμφάνισης της νόσου (δηλαδή του 0.596 με το 0.79).

ΠΡΟΣΟΧΗ: Στο παραπάνω πρόβλημα η κατανομή της μυοκαρδιακής ανεπάρκειας είναι σταθερή (προκαθορισμένη) από το σχεδιασμό του πειράματος - μελέτης.

⇒ η εξέταση των παραπάνω κατανομών δεν έχει νόημα.

⇒ μπορούμε να ελέγξουμε αν οι κατανομές $P(X|Y)$ εφόσον το X είναι όντως τυχαίο. (χωρίς όμως να μπορεί να μας μεταφέρει όλη τη επιθυμητή πληροφορία)

- Μεταβλητή απόκρισης είναι η μυοκαρδιακή ανεπάρκεια
- Μας ενδιαφέρει να συγκρίνουμε την **κατανομή της νόσου** μεταξύ **των ατόμων που χρησιμοποίησαν αντισύλληψη** με την **αντίστοιχη κατανομή** στην **ομάδα των ατόμων που χρησιμοποίησαν αντισύλληψη**.
- Η σύγκριση αυτή θα μας δώσει και την επίδραση της χρήσης αντισυλληπτικού χαπιού στην πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.
- Θα συγκρίνουμε τις δεσμευμένες κατανομές $P(Y|X = 1)$ και $P(Y|X = 2)$ (για τις ομάδες που χρησιμοποιούν ή όχι αντισυλληπτικό χάπι αντίστοιχα).
- Έτσι οι δεσμευμένες κατανομές της νόσου δίνονται από τον ακόλουθο πίνακα:

| X: Αντισυλ.Χάπι | Y: Μυοκαρδιακή Ανεπάρκεια | |
|--------------------|---|--|
| | 1: Ναί | 2: Όχι |
| 1: Ναί | $\pi_{1 i=1} = \frac{23}{57} = 0.404$ | $\pi_{2 i=1} = \frac{34}{57} = 0.596$ |
| 2: Όχι | $\pi_{1 i=2} = \frac{35}{167} = 0.210$ | $\pi_{2 i=2} = \frac{132}{167} = 0.790$ |
| Περ.Κατ. Y | $\pi_{\bullet 1} = \frac{24+35}{224} = 0.259$ | $\pi_{\bullet 2} = \frac{34+132}{224} = 0.741$ |

Οι δεσμευμένες κατανομές της χρήσης του χαπιού στους μάρτυρες και τους ασθενείς δίνεται από τον ακόλουθο πίνακα:

| X: Αντισυλ.Χάπι | Y: Μυοκαρδιακή Ανεπάρκεια | | Περ.Κατ. X |
|--------------------|---------------------------------------|---|---|
| | 1: Ναί | 2: Όχι | |
| 1: Ναί | $\pi_{1 j=1} = \frac{23}{58} = 0.397$ | $\pi_{1 j=2} = \frac{34}{166} = 0.205$ | $\pi_{1\bullet} = \frac{23+34}{224} = 0.255$ |
| 2: Όχι | $\pi_{2 j=1} = \frac{35}{58} = 0.603$ | $\pi_{2 j=2} = \frac{132}{166} = 0.795$ | $\pi_{2\bullet} = \frac{35+132}{224} = 0.745$ |

- Μπορούμε να συγκρίνουμε το ποσοστό των ασθενών που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικό χάπι (39.7%) με το αντίστοιχο ποσοστό των μαρτύρων (20.5%).
- Με χρήση του θεωρήματος του Bayes μπορούμε να υπολογίσουμε και τις δεσμευμένες κατανομές $P(Y|X)$ που μας ενδιαφέρουν αλλά χρειαζόμαστε να ξέρουμε το ποσοστό της ασθένειας στον πληθυσμό (επιπολασμός).

3.7.1.2 Εκτίμηση ΛΣΠ και Συνάρτησης Κινδύνου.

Το επόμενο βήμα είναι να υπολογίσουμε το ΛΣΠ.

| X: | Y | Περ.Κατ. |
|--------------|--------------------------|----------|
| Αντισυλ.Χάπι | 1: Ναί 2: Όχι | X |
| 1: Ναί | 23 ↘ ↗ 34 | 57 |
| 2: Όχι | 35 ↙ ↘ 132 | 167 |
| Περ.Κατ. Y | 58 166 | 224 |

$$\widehat{OR} = \frac{23 \times 132}{35 \times 34} = 2.551$$

ΕΡΜΗΝΕΙΑ $OR = 2.551$

1. Η σχετική πιθανότητα της μυοκαρδιακής ανεπάρκειας ($Y = 1$) μιας γυναίκας που χρησιμοποιεί αντισυλληπτικό χάπι ($X = 1$) είναι ίση με 2.55 φορές την αντίστοιχη πιθανότητα μιας γυναίκας που δε χρησιμοποιεί αντισυλληπτικό χάπι ($X = 2$).
2. Αν αλλάξουμε τη σειρά των κατηγοριών και στις δύο μεταβλητές τότε δεν αλλάζει ο ΛΣΠ:
Η σχετική πιθανότητα μη εμφάνισης της μυοκαρδιακής ανεπάρκειας ($Y = 2$) σε μια γυναίκα που δεν χρησιμοποιεί αντισυλληπτικό χάπι ($X = 2$) είναι ίση με 2.55 φορές την αντίστοιχη πιθανότητα μιας γυναίκας που χρησιμοποιεί αντισυλληπτικό χάπι ($X = 1$).
3. Πιο απλά θα μπορούσαμε να πούμε ότι η χρήση του αντισυλληπτικού χαπιού από τις γυναίκες αυξάνει τη σχετική πιθανότητα (ή τον κίνδυνο εμφάνισης) μυοκαρδιακής ανεπάρκειας.
4. Η χρήση του αντισυλληπτικού χαπιού αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου για τη μυοκαρδιακή ανεπάρκεια.

3.7.1.3 Σχετικός και Αποδιδόμενος κίνδυνος

Εδώ θα υπολογίσουμε και ερμηνεύσουμε το σχετικό και αποδιδόμενο κίνδυνο.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Σε μελέτες μαρτύρων-ασθενών όπως και εδώ δεν μπορούμε να τα υπολογίσουμε γιατί δεν εκτιμούν σωστά τα ακόλουθα δειγματικά μέτρα. Εδώ τα υπολογίζουμε και τα ερμηνεύουμε μόνο ως παράδειγμα.

| X: | Y | Περ.Κατ. |
|--------------|---------------|------------|
| Αντισυλ.Χάπι | 1: Ναί 2: Όχι | X |
| 1: Ναί | 23 34 | 57 |
| 2: Όχι | 35 132 | 167 |
| Περ.Κατ. Y | 58 166 | 224 |

$$RR(Y = 1) = RR(myocard = 1) = \frac{23/57}{35/167} = \frac{0.404}{0.210} = 1.936$$

Η πιθανότητα μυοκαρδιακής ανεπάρκειας για μια γυναίκα που χρησιμοποιεί αντισυλληπτικό χάπι είναι 93% υψηλότερη από την αντιστοιχή πιθανότητα μιας γυναίκας που δε χρησιμοποιεί τέτοιο είδος αντισύλληψης.

| X: | Y | | Περ.Κατ. |
|--------------|--------|------------|------------|
| Αντισυλ.Χάπι | 1: Ναί | 2: Όχι | X |
| 1: Ναί | 23 | 34 | 57 |
| 2: Όχι | 35 | 132 | 167 |
| Περ.Κατ. Y | 58 | 166 | 224 |

$$RR(Y = 2) = RR(myocard = 2) = \frac{34/57}{152/167} = \frac{0.596}{0.790} = 0.759$$

Η πιθανότητα να μην εμφανίσει τη νόσο της μυοκαρδιακής ανεπάρκειας μια γυναίκα που χρησιμοποιεί αντισυλληπτικό χάπι είναι 24% μικρότερη της αντίστοιχης πιθανότητας μιας γυναίκας που δε χρησιμοποιεί τέτοιου είδους αντισύλληψη.

| X: | Y | | Περ.Κατ. |
|--------------|--------|------------|------------|
| Αντισυλ.Χάπι | 1: Ναί | 2: Όχι | X |
| 1: Ναί | 23 | 34 | 57 |
| 2: Όχι | 35 | 132 | 167 |
| Περ.Κατ. Y | 58 | 166 | 224 |

$$AR(Y = 2) = AR(myocard = 2) = \frac{34}{57} - \frac{152}{167} = \frac{0.596}{0.790} = 0.5965 - 0.7904 = -0.1939$$

[Το αποτέλεσμα είναι ίδιο όπως πριν με διαφορετικό πρόσημο]

| X: | Y | | Περ.Κατ. |
|--------------|-----------|--------|------------|
| Αντισυλ.Χάπι | 1: Ναί | 2: Όχι | X |
| 1: Ναί | 23 | 34 | 57 |
| 2: Όχι | 35 | 132 | 167 |
| Περ.Κατ. Y | 58 | 166 | 224 |

$$AR(Y = 1) = AR(myocard = 1) = \frac{23}{57} - \frac{35}{167} = 0.4035 - 0.2096 = 0.1939$$

19% των γυναικών που χρησιμοποίησαν αντισυλληπτικό χάπι δε θα είχαν μυοκαρδιακή ανεπάρκεια αν δεν έκανα χρήση αυτού του είδους της αντισύλληψης.

3.8 Συμπερασματολογία και Έλεγχοι Υπόθεσης για 2×2 Πίνακες Συνάφειας

3.8.1 Ισότητα Δύο Διωνυμικών Ποσοστών

3.8.1.1 Αποδιδόμενος κίνδυνος

- Δίτιμη μεταβλητή απόκρισης Y (έχει ή όχι τη νόσο, A και \bar{A})
- 2 ομάδες με διαφορετική έκθεση στον κίνδυνο E και \bar{E}
- Μας ενδιαφέρει να ελέγξουμε αν η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου είναι ίδια στις δύο ομάδες.

Συνεπώς

$$\left. \begin{array}{l} H_0 : P(A|E) = P(A|\bar{E}) \\ \text{έναντι της εναλλακτικής} \\ H_1 : P(A|E) \neq P(A|\bar{E}) \end{array} \right\} \Leftrightarrow \left. \begin{array}{l} H_0 : P(A|E) - P(A|\bar{E}) = 0 \\ H_1 : P(A|E) - P(A|\bar{E}) \neq 0 \end{array} \right\} \Leftrightarrow$$

$$\left. \begin{array}{l} H_0 : \pi_E = \pi_{\bar{E}} \\ \text{έναντι της εναλλακτικής} \\ H_1 : \pi_E \neq \pi_{\bar{E}} \end{array} \right\} \Leftrightarrow \left. \begin{array}{l} H_0 : \pi_E - \pi_{\bar{E}} = 0 \\ H_1 : \pi_E - \pi_{\bar{E}} \neq 0 \end{array} \right\} \Leftrightarrow \begin{array}{l} H_0 : AR = 0 \\ H_1 : AR \neq 0 \end{array}.$$

Συνεπώς έχουμε

$$Y|E \sim \text{Bin}(\pi_E, n_E) \text{ και } Y|\bar{E} \sim \text{Bin}(\pi_{\bar{E}}, n_{\bar{E}}).$$

Από τα παραπάνω \Rightarrow μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τη διωνυμική κατανομή για να ελέγξουμε κατά πόσο ο αποδιδόμενος κίνδυνος είναι μηδέν ή όχι.

Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το κεντρικό οριακό θεώρημα και να φτιάξουμε ένα $z - \text{test}$.

Αν $n_E \pi_E, n_E(1 - \pi_E), n_{\bar{E}} \pi_{\bar{E}}$ και $n_{\bar{E}}(1 - \pi_{\bar{E}}) \geq 5 \Rightarrow$

$$p_E \sim N\left(\pi_E, \frac{\pi_E(1 - \pi_E)}{n_E}\right) \text{ και } p_{\bar{E}} \sim N\left(\pi_{\bar{E}}, \frac{\pi_{\bar{E}}(1 - \pi_{\bar{E}})}{n_{\bar{E}}}\right)$$

όπου p_E και $p_{\bar{E}}$ είναι τα δειγματικές αναλογίες εμφάνισης της νόσου για τις ομάδες με έκθεση ή όχι στον παράγοντα κινδύνου.

Αν τώρα πάρουμε τις διαφορές θα έχουμε

$$\widehat{AR} = p_E - p_{\bar{E}} \sim N\left(\pi_E - \pi_{\bar{E}}, \frac{\pi_E(1 - \pi_E)}{n_E} + \frac{\pi_{\bar{E}}(1 - \pi_{\bar{E}})}{n_{\bar{E}}}\right).$$

Άρα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για τον παραπάνω έλεγχο τη συνάρτηση ελέγχου:

$$z = \frac{\widehat{AR} - AR}{\sqrt{\frac{\pi_E(1 - \pi_E)}{n_E} + \frac{\pi_{\bar{E}}(1 - \pi_{\bar{E}})}{n_{\bar{E}}}}} \sim N(0, 1).$$

Αν ισχύει η H_0 τότε $AR = \pi_E - \pi_{\bar{E}} = 0$ και $\pi_E = \pi_{\bar{E}} = \pi$ συνεπώς η συνάρτηση

ελέγχου γίνεται

$$z = \frac{\widehat{AR}}{\sqrt{\pi(1 - \pi)\left(\frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_{\bar{E}}}\right)}} \sim N(0, 1).$$

Αντικαθιστούμε το κοινό π με την αντίστοιχη εκτίμηση του

$p = (n_E p_E + n_{\bar{E}} p_{\bar{E}}) / (n_E + n_{\bar{E}})$ οπότε

$$z = \frac{\widehat{AR}}{\sqrt{p(1 - p)\left(\frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_{\bar{E}}}\right)}} = \frac{p_E - p_{\bar{E}}}{\sqrt{p(1 - p)\left(\frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_{\bar{E}}}\right)}} \sim N(0, 1).$$

- Εφόσον ο αποδιδόμενος κίνδυνος μπορεί να εκτιμηθεί μόνο στις προοπτικές μελέτες, μόνο εκεί μπορούμε να εφαρμόσουμε την παραπάνω προσέγγιση.
- Στις αναδρομικές μελέτες, η παραπάνω σύγκριση μπορεί να γίνει ανάποδα για να συγκρίνουμε την έκθεση στον κίνδυνο για τους μάρτυρες και τους ασθενείς, δηλαδή να ελέγξουμε την υπόθεση

$$H_0 : P(E|A) = P(E|\bar{A}) \text{ έναντι της εναλλακτικής } H_1 : P(E|A) \neq P(E|\bar{A}).$$

ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΕΛΕΓΧΟΥ AR

$$H_0 : \pi_E = \pi_{\bar{E}} \text{ έναντι της εναλλακτικής } H_1 : \pi_E \neq \pi_{\bar{E}} \Leftrightarrow$$

$$H_0 : AR = 0 \text{ έναντι της εναλλακτικής } H_1 : AR \neq 0$$

$$z_{AR} = \frac{p_E - p_{\bar{E}}}{\sqrt{p(1 - p)\left(\frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_{\bar{E}}}\right)}} \\ p = \frac{n_E p_E + n_{\bar{E}} p_{\bar{E}}}{n_E + n_{\bar{E}}}$$

Απορρίπτουμε την H_0 όταν $|z_{AR}| < Z_{\alpha/2}$.

ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ

Από τα παραπάνω επίσης προκύπτει ότι μπορούμε να φτιάξουμε $100(1 - \alpha)\%$ διαστήματα εμπιστοσύνης για τον αποδιδόμενο κίνδυνο το οποίο θα δίνεται από τον τύπο

$$\widehat{AR} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_E(1-p_E)}{n_E} + \frac{p_{\bar{E}}(1-p_{\bar{E}})}{n_{\bar{E}}}}.$$

Αποδιδόμενος κίνδυνος σε πίνακες 2×2 :

ΕΚΤΙΜΗΣΗ AR

Στους πίνακες 2×2 όπου η σειρά των ενδεχομένων για τις δύο μεταβλητές είναι (E, \bar{E}) και (A, \bar{A}) ο αποδιδόμενος κίνδυνος δίνεται από τον τύπο

$$AR = \pi_E - \pi_{\bar{E}} = \pi_{1|1} - \pi_{1|2}$$

και εκτιμάται

$$\begin{aligned} \widehat{AR} &= p_E - p_{\bar{E}} = p_{1|1} - p_{1|2} \\ &= \frac{n_{11}}{n_{1\bullet}} - \frac{n_{21}}{n_{2\bullet}} = \frac{n_{11}}{n_{11} + n_{12}} - \frac{n_{21}}{n_{21} + n_{22}} \\ &= \frac{n_{11}n_{21} + n_{11}n_{22} - n_{21}n_{11} - n_{21}n_{12}}{(n_{11} + n_{12})(n_{21} + n_{22})} \\ &= \frac{n_{11}n_{22} - n_{21}n_{12}}{(n_{11} + n_{12})(n_{21} + n_{22})} = \frac{n_{11}n_{22} - n_{21}n_{12}}{n_{1\bullet}n_{2\bullet}} \end{aligned}$$

ΤΥΠΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ ΕΚΤΙΜΗΤΡΙΑΣ AR

Το κοινό ποσοστό εκτιμάται ίσο με

$$p = \frac{n_{\bullet 1}}{n} = \frac{n_{11} + n_{21}}{n_{11} + n_{12} + n_{21} + n_{22}}.$$

Επιπλέον το τυπικό σφάλμα του αποδιδόμενου κινδύνου, εάν η H_0 ισχύει, θα είναι ίση με

$$\begin{aligned} se(\widehat{AR}) &= \sqrt{p(1-p) \left(\frac{1}{n_{1\bullet}} + \frac{1}{n_{2\bullet}} \right)} = \sqrt{\frac{n_{\bullet 1}n_{\bullet 2}}{n^2} \left(\frac{1}{n_{1\bullet}} + \frac{1}{n_{2\bullet}} \right)} \\ &= \sqrt{\frac{n_{\bullet 1}n_{\bullet 2}}{n^2} \left(\frac{n_{1\bullet} + n_{2\bullet}}{n_{1\bullet}n_{2\bullet}} \right)} = \sqrt{\frac{n_{\bullet 1}n_{\bullet 2}}{n n_{1\bullet}n_{2\bullet}}}. \end{aligned}$$

ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΕΛΕΓΧΟΥ AR

Συνεπώς η συνάρτηση ελέγχου δίνεται από τον τύπο

$$\begin{aligned} Z &= \frac{\frac{n_{11}}{n_{11}+n_{12}} - \frac{n_{21}}{n_{21}+n_{22}}}{\sqrt{\frac{n_{\bullet 1}n_{\bullet 2}}{n n_{1\bullet}n_{2\bullet}}}} = \frac{\frac{n_{11}n_{22} - n_{21}n_{12}}{n_{1\bullet}n_{2\bullet}}}{\sqrt{\frac{n_{\bullet 1}n_{\bullet 2}}{n n_{1\bullet}n_{2\bullet}}}} \\ &= \frac{(n_{11}n_{22} - n_{21}n_{12})\sqrt{n}}{\sqrt{n_{\bullet 1}n_{\bullet 2}n_{1\bullet}n_{2\bullet}}}. \end{aligned}$$

Οι παραπάνω τύποι δε θα αλλάξουν αν χρησιμοποιήσουμε αντίστροφα (όπως είναι και ο συνηθισμένος τρόπος) τα ενδεχόμενα των δύο μεταβλητών δηλαδή έχουμε $X = (\bar{E}, E)$ και $Y = (\bar{A}, A)$.

3.8.1.2 Σχετικός κίνδυνος.

Σχετικός κίνδυνος = λόγος των πιθανοτήτων εμφάνισης κινδύνου για τις δύο ομάδες διαφορετικής έκθεσης στον κίνδυνο δηλαδή $RR = \pi_E / \pi_{\bar{E}}$.

Μας ενδιαφέρει η κατανομή δειγματοληψίας του δειγματικού σχετικού κινδύνου $\widehat{RR} = p_E / p_{\bar{E}}$ την οποία μπορούμε να τη χρησιμοποιήσουμε για την κατασκευή διαστημάτων εμπιστοσύνης και ελέγχων υποθέσεων.

Για την ακρίβεια θα ασχοληθούμε με την κατανομή δειγματοληψίας του λογαρίθμου του σχετικού κινδύνου:

$$\log \widehat{RR} = \log p_E - \log p_{\bar{E}}$$

γνωρίζοντας ότι

$$n_E p_E \sim \text{Bin}(\pi_E, n_E)$$

$$n_E p_{\bar{E}} \sim \text{Bin}(\pi_{\bar{E}}, n_{\bar{E}}),$$

όπου $\text{Bin}(p, n)$ είναι η διωνυμική κατανομή με πιθανότητα επιτυχίας p και αριθμό επαναλήψεων n .

Από τα προηγούμενα είδαμε ότι για αρκετά μεγάλο δείγμα (πιο συγκεκριμένα για $n_E p_E, n_E(1 - p_E), n_{\bar{E}}, p_{\bar{E}} \geq 5$) μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η κατανομή του p_E προσεγγίζεται ικανοποιητικά από την κανονική κατανομή. Συνεπώς έχουμε

$$p_E \sim N\left(\pi_E, \frac{\pi_E(1 - \pi_E)}{n_E}\right) \text{ και } p_{\bar{E}} \sim N\left(\pi_{\bar{E}}, \frac{\pi_{\bar{E}}(1 - \pi_{\bar{E}})}{n_{\bar{E}}}\right).$$

Συνεπώς με βάση τους τρεις πρώτους όρους της σειρά Taylor έχουμε

$$E(h(X)) \approx h(\mu) + h''(\mu) \frac{V(X)}{2}. \quad (5)$$

Όμοια μπορούμε να υπολογίσουμε τη διακύμανση βασιζόμενοι στους δύο πρώτους όρους της σειράς. Έτσι έχουμε

$$E(h(X)) \approx \{h'(\mu)\}^2 V(X). \quad (6)$$

Γυρνώντας στην περίπτωση του σχετικού κινδύνου, έχουμε

- $X = p_E$,
- $h(X) = \log(p_E)$,
- $E(X) = \pi_E$ και
- $V(X) = \pi_E(1 - \pi_E)/n_E$

Συνεπώς

$$\begin{aligned} E(\log p_E) &\approx \log \pi_E - \frac{1}{\pi_E^2} \frac{\pi_E(1 - \pi_E)}{2n_E} = \log \pi_E - \frac{1}{2n_E} \frac{(1 - \pi_E)}{\pi_E} \\ &\approx \log \pi_E \text{ για μεγάλο } n_E. \end{aligned}$$

Συνεπώς το $\log p_E$ είναι ασυμπτωτικά αμερόληπτος εκτιμητής του $\log \pi_E$.

Όμοια από τον τύπο (6) προκύπτει ότι

$$V(\log p_E) \approx \frac{1}{\pi_E^2} \frac{\pi_E(1 - \pi_E)}{n_E} = \frac{1}{n_E} \frac{(1 - \pi_E)}{\pi_E}.$$

Συνεπώς προκύπτει ότι

$$\log p_E \stackrel{\text{ασυμπτ.}}{\sim} N \left(\log \pi_E, \frac{1}{n_E} \frac{(1 - \pi_E)}{\pi_E} \right).$$

Με ακριβώς τα ίδια επιχειρήματα βρίσκουμε και την ασυμπτωτική κατανομή του $\log p_{\bar{E}}$ η οποία δίνεται ως

$$\log p_{\bar{E}} \stackrel{\text{ασυμπτ.}}{\sim} N \left(\log \pi_{\bar{E}}, \frac{1}{n_{\bar{E}}} \frac{(1 - \pi_{\bar{E}})}{\pi_{\bar{E}}} \right).$$

Από τις παραπάνω εξισώσεις προκύπτει και η κατανομή δειγματοληψίας του λογαρίθμου (υποθέτοντας ανεξαρτησία των δύο ομάδων έκθεσης στον κίνδυνο) η οποία θα δίνεται από τον τύπο

$$\log \widehat{RR} = \log p_E - \log p_{\bar{E}} \stackrel{\text{ασυμπτ.}}{\sim} N \left(\log RR, \frac{1}{n_E} \frac{(1 - \pi_E)}{\pi_E} + \frac{1}{n_{\bar{E}}} \frac{(1 - \pi_{\bar{E}})}{\pi_{\bar{E}}} \right).$$

Στην πράξη εκτιμούμε το τυπικό σφάλμα χρησιμοποιώντας του τις δειγματικές αναλογίες p_E και $p_{\bar{E}}$ από τον τύπο

$$\begin{aligned} V(\log \widehat{RR}) &= \frac{1}{n_E} \frac{(1 - p_E)}{p_E} + \frac{1}{n_{\bar{E}}} \frac{(1 - p_{\bar{E}})}{p_{\bar{E}}} \\ &= \frac{1}{n_E} \frac{n_E - r_E}{r_E} + \frac{1}{n_{\bar{E}}} \frac{(n_{\bar{E}} - r_{\bar{E}})}{r_{\bar{E}}} \\ &= \frac{1}{r_E} - \frac{1}{n_E} + \frac{1}{r_{\bar{E}}} - \frac{1}{n_{\bar{E}}}. \end{aligned}$$

όπου r_E και $r_{\bar{E}}$ είναι ο παρατηρούμενος αριθμός των ασθενών στις ομάδες με ή χωρίς έκθεση στον κίνδυνο αντίστοιχα.

ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ

Ένα $100(1 - \alpha)\%$ διάστημα εμπιστοσύνης για το λογάριθμο του σχετικού κινδύνου θα δίνεται από τις τιμές $\log \widehat{RR} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{V(\log \widehat{RR})}$ δηλαδή

$$\log \widehat{RR} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{r_E} - \frac{1}{n_E} + \frac{1}{r_{\bar{E}}} - \frac{1}{n_{\bar{E}}}}$$

όπου z_q είναι το $100q$ ποσοστημόριο της τυποποιημένης κανονικής κατανομής. Αντίστοιχα για το σχετικό κίνδυνο το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης προκύπτει από τις τιμές

$$e^{\log \widehat{RR} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{r_E} - \frac{1}{n_E} + \frac{1}{r_{\bar{E}}} - \frac{1}{n_{\bar{E}}}}}$$

όπου $e \approx 2.71$ είναι η βάση των φυσικού λογαρίθμου.

Η παραπάνω προσέγγιση είναι ικανοποιητική μόνο αν $n_E p_E (1 - p_E) \geq 5$ και $n_{\bar{E}} p_{\bar{E}} (1 - p_{\bar{E}}) \geq 5$.

ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΕΛΕΓΧΟΥ

Αν θέλουμε να ελέγξουμε την υπόθεση της ανεξαρτησίας μεταξύ νόσου και παράγοντα κινδύνου τότε μπορούμε να κάνουμε τον έλεγχο:

$$H_0 : \log RR = 0 \text{ έναντι της εναλλακτικής } H_1 : \log RR \neq 0.$$

Χρησιμοποιούμε τη συνάρτηση ελέγχου

$$Z = \frac{\log \widehat{RR}}{\sqrt{\frac{1}{r_E} - \frac{1}{n_E} + \frac{1}{r_{\bar{E}}} - \frac{1}{n_{\bar{E}}}}} \sim N(0, 1).$$

Αν $|Z| < z_{1-\alpha/2}$ τότε δεν απορρίπτουμε την υπόθεση της ανεξαρτησίας σε επίπεδο σημαντικότητας $100\alpha\%$ αλλιώς απορρίπτουμε την H_0 .

Επιπλέον πολλές φορές μας ενδιαφέρει και αν ένας παράγοντας είναι επιβαρυντικός ή προστατευτικός.

- $H_1 : RR > 1$ (επιβαρυντικός παράγοντας)
- $H_1 : RR < 1$ (προστατευτικός παράγοντας).
- Οι παραπάνω εναλλακτικές υποθέσεις αναφέρονται σε ελέγχους μίας ουράς (one sided tests) όπου απορρίπτουμε την H_0 .
Περιοχή απόρριψης:
 - $Z > Z_{1-\alpha}$ όταν ελέγχουμε αν ο παράγοντας είναι επιβαρυντικός ($H_1 : RR > 1$).
 - $Z < Z_\alpha$ όταν ελέγχουμε αν ο παράγοντας είναι προστατευτικός ($H_1 : RR < 1$) και

3.8.1.3 Λόγος σχετικών Πιθανοτήτων.

Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (ΛΣΠ ή Odds Ratio ή OR) δίνεται από τον τύπο

$$OR = \frac{Odds_E}{Odds_{\bar{E}}} = \frac{\pi_E / (1 - \pi_E)}{\pi_{\bar{E}} / (1 - \pi_{\bar{E}})} = \frac{\pi_E (1 - \pi_{\bar{E}})}{\pi_{\bar{E}} (1 - \pi_E)}$$

και εκτιμάται από το

$$\widehat{OR} = \frac{p_E / (1 - p_E)}{p_{\bar{E}} / (1 - p_{\bar{E}})} = \frac{p_E (1 - p_{\bar{E}})}{p_{\bar{E}} (1 - p_E)}.$$

Όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις δουλεύουμε με το λογάριθμο δηλαδή με

$$\log \widehat{OR} = \log \frac{p_E}{1 - p_E} - \log \frac{p_{\bar{E}}}{1 - p_{\bar{E}}}.$$

Σχετικός κίνδυνος σε 2×2 Πίνακες: Σε 2×2 πίνακες το τυπικό σφάλμα του $\log \widehat{RR}$ είναι ίσο με

$$se(\log \widehat{RR}) = \frac{1}{n_{11}} - \frac{1}{n_{1.}} + \frac{1}{n_{21}} - \frac{1}{n_{2.}}.$$

Ακολουθούμε την ίδια προσέγγιση όπως στην κατανομή δειγματοληψίας του σχετικού κινδύνου με

- $X = p_E$
- $h(p_E) = \log p_E - \log(1 - p_E)$
- $h'(p_E) = p_E^{-1} + (1 - p_E)^{-1} = 1/[p_E(1 - p_E)]$ και
- $h''(p_E) = -p_E^{-2} + (1 - p_E)^{-2}.$

Έτσι έχουμε

$$\begin{aligned} E \left(\log \frac{p_E}{1 - p_E} \right) &\approx \log Odds_E + \frac{1}{n_E} \left(Odds_E - \frac{1}{Odds_E} \right) \\ &\approx \log Odds_E \text{ για μεγάλο } n_E. \\ V \left(\log \frac{p_E}{1 - p_E} \right) &\approx \frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_E - r_E}. \end{aligned}$$

Όμοια είναι τα αποτελέσματα για τα την ομάδα των μη εκτεθειμένων στον κίνδυνο (αντικαθιστούμε το E με \bar{E}).

Συνεπώς

$$E(\log \widehat{OR}) = \log \frac{\pi_E}{1 - \pi_E} - \log \frac{\pi_{\bar{E}}}{1 - \pi_{\bar{E}}} = \log Odds_E - \log Odds_{\bar{E}} = \log OR$$

$$V(\log \widehat{OR}) = \frac{1}{r_E} + \frac{1}{n_E - r_E} + \frac{1}{r_{\bar{E}}} + \frac{1}{n_{\bar{E}} - r_{\bar{E}}}.$$

άρα για $(n_E, n_{\bar{E}})$ αρκετά μεγάλα έχουμε

$$\log \widehat{OR} \stackrel{\text{ασυμπτ.}}{\sim} N \left(\log OR, \frac{1}{r_E} + \frac{1}{n_E - r_E} + \frac{1}{r_{\bar{E}}} + \frac{1}{n_{\bar{E}} - r_{\bar{E}}} \right).$$

Η παραπάνω απόδειξη μπορεί να προκύψει ως άμεσο αποτέλεσμα από την κατανομή δειγματοληψίας του σχετικού κινδύνου αν γράψουμε το ΛΣΠ ως

$$\log \widehat{OR} = \log \frac{\pi_E}{\pi_{\bar{E}}} - \log \frac{1 - \pi_E}{1 - \pi_{\bar{E}}} = \log \widehat{RR} - \log \widehat{RR}'.$$

Στην προηγούμενη ενότητα έχουμε υπολογίσει την κατανομή του $\log \widehat{RR}$ ενώ η κατανομή του $\log \widehat{RR}' = \log \frac{1 - \pi_E}{1 - \pi_{\bar{E}}}$ προκύπτει με τον ίδιο τρόπο αφού είναι ο σχετικός κίνδυνος του συμπληρωματικού ενδεχομένου \bar{A} (ενώ ο RR εξετάζει το A).

ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ

Ένα $100(1 - \alpha)\%$ διάστημα εμπιστοσύνης για το λογάριθμο του ΛΣΠ θα δίνεται από τις τιμές $\log \widehat{OR} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{V(\log \widehat{OR})}$ δηλαδή

$$\log \widehat{OR} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{r_E} + \frac{1}{n_E - r_E} + \frac{1}{r_{\bar{E}}} + \frac{1}{n_{\bar{E}} - r_{\bar{E}}}}$$

όπου z_q είναι το $100q$ ποσοστημόριο της τυποποιημένης κανονικής κατανομής.

Αντίστοιχα για το ΛΣΠ το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης προκύπτει από τις τιμές

$$e^{\log \widehat{OR} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{r_E} + \frac{1}{n_E - r_E} + \frac{1}{r_{\bar{E}}} + \frac{1}{n_{\bar{E}} - r_{\bar{E}}}}}$$

όπου $e \approx 2.71$ είναι η βάση των φυσικού λογαρίθμου.

Η παραπάνω προσέγγιση είναι ικανοποιητική μόνο αν $n_E p_E (1 - p_E) \geq 5$ και $n_{\bar{E}} p_{\bar{E}} (1 - p_{\bar{E}}) \geq 5$.

ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΕΛΕΓΧΟΥ

Αν θέλουμε να ελέγξουμε την υπόθεση της ανεξαρτησίας μεταξύ νόσου και παράγοντα κινδύνου τότε μπορούμε να κάνουμε τον έλεγχο:

$$H_0 : \log OR = 0 \text{ έναντι της εναλλακτικής } H_1 : \log OR \neq 0.$$

Χρησιμοποιούμε τη συνάρτηση ελέγχου

$$Z = \frac{\log \widehat{OR}}{\sqrt{\frac{1}{r_E} + \frac{1}{n_E - r_E} + \frac{1}{r_{\bar{E}}} + \frac{1}{n_{\bar{E}} - r_{\bar{E}}}}} \sim N(0, 1).$$

Αν $|Z| < Z_{1-\alpha/2}$ τότε δεν απορρίπτουμε την υπόθεση της ανεξαρτησίας σε επίπεδο σημαντικότητας $100\alpha\%$ αλλιώς απορρίπτουμε την H_0 .

Όμοια με τους αντίστοιχους ελέγχους του σχετικού κινδύνου μπορούμε να ελέγξουμε αν ένας παράγοντας είναι προστατευτικός ($H_1 : OR < 1$) ή επιβαρυντικός ($H_1 : OR > 1$).

ΛΣΠ σε 2×2 Πίνακες:

Σε 2×2 πίνακες ο παραπάνω τύπος απλοποιείται σε

$$\log \widehat{OR} \stackrel{\text{ασυμπτ.}}{\sim} N \left(\log OR, \frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}} \right).$$

ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ

$$\log \frac{n_{11} n_{22}}{n_{12} n_{21}} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{22}}} \Leftrightarrow e^{\log \widehat{OR} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{r_E} + \frac{1}{n_E - r_E} + \frac{1}{r_{\bar{E}}} + \frac{1}{n_{\bar{E}} - r_{\bar{E}}}}}.$$

ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΕΛΕΓΧΟΥ

$$Z = \frac{\log(n_{11} n_{22}) - \log(n_{21} n_{12})}{\sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{22}}}} \sim N(0, 1).$$

Έστω και μια συχνότητα σε ένα κελί = 0 \Rightarrow **ΠΡΟΒΛΗΜΑ**:

- ΛΣΠ = 0 ή ∞ .
- Τυπικό σφάλμα = ∞ .

ΛΥΣΗ: Προσθέτουμε την ποσότητα $\delta = 0.5$ σε όλα τα κελιά και να ξαναυπολογίζουμε τον εκτιμητή και τη διακύμανση του δηλαδή

$$\widehat{OR}_{cor} = \frac{(n_{11} + \delta)(n_{22} + \delta)}{(n_{21} + \delta)(n_{12} + \delta)}$$

$$Var(\log \widehat{OR}_{cor}) = \frac{1}{n_{11} + \delta} + \frac{1}{n_{12} + \delta} + \frac{1}{n_{21} + \delta} + \frac{1}{n_{22} + \delta}.$$

Όταν όλα τα n_{ij} είναι σχετικά μεγάλα τότε ο παραπάνω εκτιμητής διαφέρει ελάχιστα του αρχικού εκτιμητή.

3.8.1.4 Παράδειγμα

Παράδειγμα 3.2 Σε μια προοπτική μελέτη κατά την οποία εξετάσθηκαν 368 άνδρες καπνιστές ηλικίας κάτω των 60 ετών οι οποίοι έπαδαν μια καρδιακή ανακοπή και επιβίωσαν. Μετά από 2 έτη εξετάσθηκαν πόσοι από αυτούς είχαν επιβιώσει και τους χωρίσαμε ανάλογα εάν είχαν κόψει το τσιγάρο ή όχι. Έτσι εδώ μας ενδιαφέρει να εξετάσουμε αν το σταμάτημα του καπνίσματος (X) είχε ευνοϊκή επίδραση στην επιβίωση μετά από δύο έτη (Y). Τα δεδομένα δίνονται στον 2×2 Πίνακα που ακολουθεί

| X : | Y : Επιβίωση σε 2 χρόνια | | Περ.Κατ. |
|------------------------|----------------------------|-------------|----------|
| Συνέχισαν το κάπνισμα; | 1: Πεθαμένος | 2: Ζωντανός | X |
| 1: Ναι | 19 (12.3%) | 135 (87.7%) | 154 |
| 2: Όχι | 15 (7.0%) | 199 (93.0%) | 214 |
| Περ.Κατ. Y | 34 (9.2%) | 334 (90.8%) | 368 |

Πίνακας 2: Δεδομένα Παραδείγματος 3.2: Κάπνισμα και Επιβίωση σε Ασθενείς Καρδιακής Ανεπάρκειας (Daly et al., 1983).

Μπορούμε να υπολογίσουμε όλα τα μέτρα κινδύνου (AR , RR και OR).

α) Αποδιδόμενος κίνδυνος: $\widehat{AR} = p_E - p_{\bar{E}} = 0.123 - 0.070 = 0.053$.

Επιθυμούμε να δούμε αν η διαφορά θνησιμότητας είναι στατιστικά σημαντική, συνεπώς θέλουμε να ελέγξουμε την υπόθεση

$$H_0 : AR = 0 \text{ έναντι της εναλλακτικής } H_1 : AR \neq 0.$$

Αν η μηδενική υπόθεση ισχύει έχουμε

$$V(\widehat{AR}|H_0) = p(1-p) \left(\frac{1}{n_E} + \frac{1}{n_{\bar{E}}} \right) = \frac{34}{368} \frac{334}{368} \left(\frac{1}{154} + \frac{1}{214} \right) = 0.000936 \Leftrightarrow$$

$$se(\widehat{AR}|H_0) = \sqrt{0.000936} = 0.0306.$$

$$\left. \begin{array}{l} \widehat{AR} = 0.053 \\ se(\widehat{AR}|H_0) = 0.0306 \end{array} \right\} \Rightarrow z = 0.0503/0.0306 = 1.7413 < z_{0.975} = 1.96$$

\Rightarrow δεν απορρίπτουμε την H_0

\Rightarrow **δεν υπάρχει στατιστική διαφορά της θνησιμότητας ανάλογα αν ο ασθενής συνεχίσει το κάπνισμα.**

\Rightarrow **το σταμάτημα του καπνίσματος δεν επηρεάζει τη θνησιμότητα.**

ΠΡΟΣΟΧΗ: Η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική για $\alpha = 0.10$

Σημείωση: ισχύει η προϋπόθεση $n_E p_E (1 - p_E) = 154 \times 0.123(1 - 0.123) = 16.6 > 5$ και $n_{\bar{E}} p_{\bar{E}} (1 - p_{\bar{E}}) = 214 \times 0.07(1 - 0.07) = 23.96 > 5$.

Για να βρούμε το 95% διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίζουμε πρώτα το τυπικό σφάλμα

$$se(\widehat{AR}) = \sqrt{\frac{p_E(1-p_E)}{n_E} + \frac{p_{\bar{E}}(1-p_{\bar{E}})}{n_{\bar{E}}}} = \sqrt{\frac{0.123(1-0.123)}{154} + \frac{0.07(1-0.07)}{214}} \\ = \sqrt{0.000700461 + 0.0003042056} = 0.0317$$

συνεπώς το 95% ΔΕ δίνεται από τον τύπο $0.053 \pm 1.96 \times 0.0317 = (-0.009, 0.115)$.

β) Σχετικός κίνδυνος:

$$\widehat{RR} = \frac{p_E}{p_{\bar{E}}} = 0.123/0.070 = 1.76$$

$$\log \widehat{RR} = \log 1.76 = 0.5654$$

$$se(\log \widehat{RR}) = \sqrt{\frac{1}{19} - \frac{1}{154} + \frac{1}{15} - \frac{1}{214}} = \sqrt{0.108132} = 0.3288$$

95% ΔΕ: για $\log RR \Rightarrow 0.5654 \pm 1.96 \times 0.3288 = (-0.0791, 1.2099)$.

95% ΔΕ: για $RR \Rightarrow (e^{-0.0791}, e^{1.2099}) = (0.924, 3.353)$.

Έλεγχος υπόθεσης: $H_0 : RR = 1$ έναντι της εναλλακτικής $H_1 : RR \neq 1$

$\Rightarrow Z_{RR} = 0.5654/0.3288 = 1.72 < z_{0.975}$

\Rightarrow δεν απορρίπτουμε την H_0 για $\alpha = 5\%$

\Rightarrow τα ποσοστά θνησιμότητας δεν αλλάζουν για τα άτομα που συνέχισαν να καπνίζουν σε σχέση με τα άτομα που σταματήσαν το κάπνισμα.

γ) Λόγος σχετικών πιθανοτήτων:

$$\widehat{OR} = \frac{19 \times 199}{15 \times 135} = 1.867$$

$$\log \widehat{OR} = \log 1.867 = 0.6244$$

$$se(\log \widehat{OR}) = \sqrt{\frac{1}{19} + \frac{1}{135} + \frac{1}{15} + \frac{1}{199}} = \sqrt{0.1317} = 0.363$$

95% ΔΕ: για $\log OR \Rightarrow 0.6244 \pm 1.96 \times 0.363 = (-0.0867, 1.3358)$.

95% ΔΕ: για $OR \Rightarrow (e^{-0.0867}, e^{1.3358}) = (0.9167, 3.8030)$.

Έλεγχος υπόθεσης: $H_0 : OR = 1$ έναντι της εναλλακτικής $H_1 : OR \neq 1$

$\Rightarrow Z_{OR} = 0.6244/0.363 = 1.72 < z_{0.975}$

\Rightarrow δεν απορρίπτουμε την H_0 για $\alpha = 5\%$

\Rightarrow η σχετική πιθανότητα θανάτου δεν διαφοροποιείται σημαντικά για τα άτομα που συνέχισαν να καπνίζουν σε σχέση με τα άτομα που σταματήσαν το κάπνισμα.

3.8.2 Έλεγχος Ανεξαρτησίας χ^2 του του Pearson.

- Οι προηγούμενοι έλεγχοι αναφέρονται στον έλεγχο της σχέσης (εξάρτησης) δύο δίτιμων κατηγορικών μεταβλητών.
 - δηλ. ισότητα 2 διωνυμικών αναλογιών - ποσοστών.
 - Όταν θέλουμε να ελέγξουμε γενικότερα την ισότητα της πιθανότητας εμφάνισης της νόσου σε πολλές διαφορετικές ομάδες ή γενικότερα μεταξύ **δύο κατηγορικών μεταβλητών με πολλά επίπεδα**.
- \Rightarrow έλεγχος ανεξαρτησίας του Pearson.

- Έχουμε X και Y κατηγορικές μεταβλητές με I και J επίπεδα.
- Ελέγχουμε την υπόθεση H_0 : «Ανεξαρτησία μεταξύ X και Y » έναντι της εναλλακτικής H_1 : « X και Y είναι εξαρτημένες μεταβλητές».

$$\text{Ανεξαρτησία} \Rightarrow \pi_{ij} = \pi_{i\bullet} \pi_{\bullet j}$$

- Αναμενόμενες τιμές των κελιών i, j κάτω από την υπόθεση της ανεξαρτησίας:

$$E(N_{ij}|H_0) = e_{ij} = n\pi_{i\bullet} \pi_{\bullet j}$$

οι οποίες θα εκτιμηθούν στο δείγμα από τις ποσότητες

$$e_{ij} = n \frac{n_{i\bullet}}{n} \frac{n_{\bullet j}}{n} = \frac{n_{i\bullet} n_{\bullet j}}{n}.$$

- Υποθέτοντας ότι $N_{ij} \sim \text{Poisson}(e_{ij}) \Rightarrow \frac{N_{ij} - e_{ij}}{\sqrt{e_{ij}}} \underset{\text{ασυμ.}}{\sim} N(0, 1).$

$$\Rightarrow \left(\frac{N_{ij} - e_{ij}}{\sqrt{e_{ij}}} \right)^2 \underset{\text{ασυμ.}}{\sim} \chi_1^2$$

\Rightarrow το άθροισμα τους ακολουθεί τη χ^2 κατανομή με $(I-1)(J-1)$ βαθμούς ελευθερίας.

$$\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \frac{(N_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}} \underset{\text{ασυμ.}}{\sim} \chi_{(I-1)(J-1)}^2. \quad (7)$$

- Πρακτικά στο δείγμα χρησιμοποιούμε τα αντίστοιχα δειγματικά μέτρα :
 - παρατηρούμενη συχνότητα n_{ij} κάθε κελιού (i, j)
 - εκτιμώμενη από το δείγμα αναμενόμενη τιμή e_{ij} κάθε κελιού (i, j) .
- Συνεπώς έχουμε

$$\chi_{obs}^2 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}. \quad (8)$$

- Απορρίπτουμε την υπόθεση της ανεξαρτησίας όταν $\chi_{obs}^2 > \chi_{(I-1)(J-1), 0.95}^2$.
- Η παραπάνω προσέγγιση είναι ικανοποιητική για $e_{ij} \geq 5$.

2 × 2 Πίνακες Συνάφειας

- Σε 2×2 πίνακες συνάφειας ο έλεγχος απλοποιείται ως

$$\chi^2 = \frac{n(n_{11}n_{12} - n_{12}n_{21})^2}{\sqrt{n_{1\bullet}n_{2\bullet}n_{\bullet 1}n_{\bullet 2}}} = z^2. \quad (9)$$

- Έλεγχος ανεξαρτησίας του Pearson στους 2×2 πίνακες είναι ισοδύναμος με τον έλεγχο για τον αποδιδόμενο κίνδυνο που περιγράψαμε στην ενότητα 3.8.1.1.
- Στους πίνακες 2×2 για λόγους καλύτερης προσέγγισης χρησιμοποιείται το χ^2 τεστ με τη διόρθωση του Yates το οποίο δίνεται από τον τύπο :

$$\chi_{Yates}^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(|n_{ij} - e_{ij}| - 1/2)^2}{e_{ij}} \sim \chi_1^2. \quad (10)$$

Παράδειγμα 3.2 (συνέχεια): Στο παράδειγμά μας

$$\chi^2 = \frac{368(19 \times 199 - 15 \times 135)^2}{34 \times 334 \times 154 \times 214} = 3.03 (= 1.74^2) < \chi_{0.95}^2 = 3.841$$

άρα δεν απορρίπτουμε την υπόθεση της ανεξαρτησίας.

Εναλλακτικά μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τον τύπο (8) οπότε

$$e_{11} = 34 \times 154 / 368 = 14.23$$

$$e_{12} = 139.77$$

$$e_{21} = 19.77$$

$$e_{22} = 194.23$$

$$\chi^2 = \frac{(19 - 14.23)^2}{14.23} + \frac{(135 - 139.77)^2}{139.77} + \frac{(15 - 19.77)^2}{19.77} + \frac{(199 - 194.23)^2}{194.23}$$

$$= 3.03 \Leftrightarrow p\text{-value} = 0.082.$$

Τέλος αν χρησιμοποιήσουμε το χ^2 με τη διόρθωση του Yates έχουμε

$$\chi_{Yates}^2 = \frac{(|19 - 14.23| - 1/2)^2}{14.23} + \frac{(|135 - 139.77| - 1/2)^2}{139.77} + \frac{(|15 - 19.77| - 1/2)^2}{19.77} + \frac{(|199 - 194.23| - 1/2)^2}{194.23}$$

$$= 2.43 \Leftrightarrow p\text{-value} = 0.119.$$

3.8.3 Έλεγχος Μεγίστης Πιθανοφάνειας.

Το 1935 ο Wilks απέδειξε

$$G^2 = -2 \log \frac{L_0}{L_1} \sim \chi_{d_1 - d_0}^2$$

- L_k είναι η πιθανοφάνεια του μοντέλου μας (ή της H_k υπόθεσης).
- d_k είναι ο αριθμός των εκτιμώμενων παραμέτρων κάτω από την υπόθεση H_k
- $k = 0, 1$.

$I \times J$ Πίνακες Συνάφειας

- H_0 : «X,Y ανεξάρτητες μεταβλητές» έναντι της H_1 : «X,Y εξαρτημένες μεταβλητές».
- $H_1 \Rightarrow$ εκτιμούμε όλες τις από κοινού πιθανότητες $\pi_{ij} \Rightarrow d_1 = IJ - 1$ (αφαιρούμε μία επειδή ισχύει ότι $\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \pi_{ij} = 1$ άρα εκτιμούμε μία λιγότερη αφού την τελευταία την υπολογίζουμε απλά ως συνάρτηση των υπολοίπων).
- $H_0 \Rightarrow$ εκτιμούμε τις περιθωριακές κατανομές $\pi_{i\bullet}$ και $\pi_{\bullet j} \Rightarrow d_0 = (I - 1) + (J - 1) = I + J - 2$.

$$\Rightarrow d_1 - d_0 = IJ - 1 - I - J + 2 = IJ - I - J + 1 = I(J - 1) - (J - 1) = (I - 1)(J - 1).$$

Επιπλέον, υποθέτοντας πολυωνυμική κατανομή έχουμε

$$L_0 = \prod_{i=1}^I \prod_{j=1}^J (\pi_{i\bullet} \pi_{\bullet j})^{N_{ij}} \Leftrightarrow \log L_0 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J N_{ij} \log \pi_{i\bullet} + \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J N_{ij} \log \pi_{\bullet j}$$

$$L_1 = \prod_{i=1}^I \prod_{j=1}^J \pi_{ij}^{N_{ij}} \Leftrightarrow \log L_1 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J N_{ij} \log \pi_{ij}.$$

$$G^2 = -2(\log L_0 - \log L_1) = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J N_{ij} \log \frac{\pi_{i\bullet} \pi_{\bullet j}}{\pi_{ij}}$$

$$= \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J N_{ij} \log \frac{\varepsilon_{ij}/n}{\pi_{ij}} = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J N_{ij} \log \frac{\varepsilon_{ij}}{n\pi_{ij}} \Rightarrow$$

$$G_{obs}^2 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J n_{ij} \log \frac{e_{ij}}{n_{ij}}.$$

- **Απορρίπτουμε** την υπόθεση της ανεξαρτησίας αν $G_{obs}^2 > \chi_{(I-1)(J-1), 1-\alpha}^2$.
- **Προϋπόθεση** $n/(IJ) \geq 5$ (δεν είναι τόσο αυστηρή όσο οι προϋποθέσεις του ελέγχου ανεξαρτησίας του Pearson).
- G^2 = μέτρο απόκλισης παρατηρούμενων (n_{ij}) & αναμενόμενων (e_{ij}) συχνοτήτων.
- Αν υποθέσουμε κατανομή Poisson ή διωνυμική \rightarrow Ίδιο αποτέλεσμα.
- Όταν H_0 αληθής $\Rightarrow \chi^2$ δοκιμασία του Pearson + έλεγχος πιθανοφάνειας θα \rightarrow ίδιο συμπέρασμα.

3.8.4 Ακριβής Έλεγχος Ανεξαρτησίας του Fisher.

- Οι παραπάνω έλεγχοι είναι ασυμπτωτικοί (δείγμα ικανοποιητικά μεγάλο).
 - Ακριβής (exact) έλεγχος \Rightarrow δε βασίζεται σε ασυμπτωτικά αποτελέσματα
- \Rightarrow δεν προαπαιτεί την ισχύ προϋποθέσεων για το μέγεθος/σύνθεση του δείγματος.

- Οι ασυμπτωτικοί έλεγχοι χρησιμοποιούνται διότι βασίζονται στην κανονική και στις παράγωγες της κατανομές (όπως για παράδειγμα τη χ^2).

\Rightarrow κριτικές τιμές και τα p – value και μπορούν να υπολογιστούν εύκολα .

Εδώ θα ασχοληθούμε με τον ακριβή έλεγχο του Fisher (Fisher's exact test)

- βασίζεται στο αποτέλεσμα: ανεξαρτησία + σταθερές τις περιθωριακές συχνότητες $\Rightarrow N_{11}$ θα ακολουθεί υπεργεωμετρική κατανομή.

\Rightarrow Μπορούμε να υπολογίσουμε όλους τους πιθανούς πίνακες που αντιστοιχούν στις συγκεκριμένες περιθωριακές συχνότητες και τις αντίστοιχες πιθανότητες με βάση την υπεργεωμετρική κατανομή.

- Υπολογίζουμε το p – value ως άθροισμα των πιθανοτήτων που αντιστοιχούν σε πίνακες με χειρότερη ή ίση τιμή ελεγχουσυνάρτησης από αυτή που έχουμε παρατηρήσει.

| X | Y | | Περ.Κατ. X | Πίνακας Α |
|------------|---|-----------|---------------|--------------|
| | A | \bar{A} | | |
| E | 3 | 1 | 4 | $n_{11} = 3$ |
| \bar{E} | 1 | 3 | 4 | |
| Περ.Κατ. Y | 4 | 4 | 8 | $OR = 9$ |

| X | Y | | Περ.Κατ. X | Πίνακας Β |
|------------|-------|-----------|---------------|---------------------------------|
| | A | \bar{A} | | |
| E | 3+1=4 | 1-1=0 | 4 | $n_{11} = 4$ |
| \bar{E} | 1-1=0 | 3+1=4 | 4 | |
| Περ.Κατ. Y | 4 | 4 | 8 | $OR = \infty$ ή $OR_{cor} = 81$ |

| X | Y | | Περ.Κατ. X | Πίνακας Γ |
|------------|-------|-----------|---------------|--------------|
| | A | \bar{A} | | |
| E | 3-1=2 | 1+1=2 | 4 | $n_{11} = 2$ |
| \bar{E} | 1+1=2 | 3-1=2 | 4 | |
| Περ.Κατ. Y | 4 | 4 | 8 | $OR = 1$ |

Παράδειγμα 3.3 Έστω ότι έχουμε παρατηρήσει τον πίνακα

| X | Y | | Περ.Κατ. X |
|------------|---|-----------|---------------|
| | A | \bar{A} | |
| E | 3 | 1 | 4 |
| \bar{E} | 1 | 3 | 4 |
| Περ.Κατ. Y | 4 | 4 | 8 |

και μας ενδιαφέρει να ελέγξουμε την υπόθεση $H_0 : OR = 1$ έναντι της $H_1 : OR > 1$.

Φυσικά δε μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις παραπάνω ασυμπτωτικές διαδικασίες αλλά θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε την ακριβή δοκιμασία του Fisher. Εφόσον οι περιθωριακές συχνότητες είναι σταθερές οι πιθανές τιμές του n_{11} είναι 0, 1, 2, 3, 4. Άρα πιθανοί πίνακες είναι

| X | Y | | Περ.Κατ. X | Πίνακας Δ |
|------------|-------|-----------|---------------|--------------------|
| | A | \bar{A} | | |
| E | 3-2=1 | 1+2=3 | 4 | $n_{11} = 1$ |
| \bar{E} | 1+2=3 | 3-2=1 | 4 | |
| Περ.Κατ. Y | 4 | 4 | 8 | $OR = 1/9 = 0.111$ |

| X | Y | | Περ.Κατ. X | Πίνακας Ε |
|------------|-------|-----------|---------------|--------------------------------------|
| | A | \bar{A} | | |
| E | 3-3=0 | 1+3=4 | 4 | $n_{11} = 0$ |
| \bar{E} | 1+3=4 | 3-3=0 | 4 | |
| Περ.Κατ. Y | 4 | 4 | 8 | $OR = 0$ ή $OR_{cor} = 1/81 = 0.012$ |

Για να υπολογίσουμε το $p - value$ θα βρούμε τις πιθανότητες των πινάκων με OR μεγαλύτερο ή ίσο του 9 που παρατηρήσαμε στο δείγμα. Συνεπώς

$$\begin{aligned} p - value &= P(A) + P(B) = \frac{\binom{4}{3} \binom{4}{1}}{\binom{8}{4}} + \frac{\binom{4}{4} \binom{4}{0}}{\binom{8}{4}} \\ &= P(A) + P(B) = \frac{4 \times 4}{5 \times 6 \times 7 \times 8 / (2 \times 3 \times 4)} + \frac{1}{5 \times 6 \times 7 \times 8 / (2 \times 3 \times 4)} \\ &= \frac{16}{5 \times 2 \times 7} + \frac{1}{5 \times 2 \times 7} = \frac{17}{70} = 0.24286. \end{aligned}$$

συνεπώς δεν απορρίπτουμε την H_0 .

Αν κάνουμε τον έλεγχο δύο ουρών τότε

$$\begin{aligned} p - value &= P(\text{Πίνακες με } OR \geq 9) + P(\text{Πίνακες με } OR \leq 1/9) \\ &= P(A) + P(B) + P(\Delta) + P(E) = 1 - P(\Gamma) = 1 - \frac{\binom{4}{2} \binom{4}{2}}{\binom{8}{4}} \\ &= 1 - \frac{36}{70} = 1 - 0.514 = 0.486 \end{aligned}$$

Δεν απορρίπτουμε την H_0 ούτε στον έλεγχο των δύο ουρών.

2 × 2 Πίνακες Συνάφειας

Στους 2 × 2 πίνακες η πιθανότητα ενός πίνακα δίνεται και από τον τύπο

$$P(n_{11}, n_{12}, n_{21}, n_{22} | n_{\bullet 1}, n_{\bullet 2}, n_{1 \bullet}, n_{2 \bullet}) = \frac{n_{\bullet 1}! n_{\bullet 2}! n_{1 \bullet}! n_{2 \bullet}!}{n! n_{11}! n_{12}! n_{21}! n_{22}!},$$

για λεπτομέρειες παραπέμπουμε στο βιβλίο του Rosner (1994, σελ. 371).

Έλεγχος Fisher σε 4 βήματα

1. Κατασκευάζουμε όλους τους πιθανούς πίνακες που αντιστοιχούν στις περιθωριακές συχνότητες που έχουμε παρατηρήσει.
2. Υπολογίζουμε την συνάρτηση ελέγχου για κάθε πίνακα.
3. Υπολογίζουμε την πιθανότητα εμφάνισης για τους πίνακες με χειρότερη (πιο απομακρυσμένη) ή ίση τιμή ελεγχουσυνάρτησης από αυτή που παρατηρήσαμε στο δείγμα μας.
4. Υπολογίζουμε το p-value
 - (α') Αν $H_1 : \pi_E \neq \pi_{\bar{E}}$ ή $H_1 : OR \neq 1$ τότε
 $p\text{-value} = 2 \min\{P(N_{11} \leq n_{11}), P(N_{11} \geq n_{11})\}.$
 - (β') Αν $H_1 : \pi_E > \pi_{\bar{E}}$ ή $H_1 : OR > 1$ τότε $p\text{-value} = P(N_{11} \leq n_{11}).$
 - (γ') Αν $H_1 : \pi_E < \pi_{\bar{E}}$ ή $H_1 : OR < 1$ τότε $p\text{-value} = P(N_{11} \geq n_{11}).$

Οι ακριβείς έλεγχοι ισχύουν πάντα αλλά τους εφαρμόζουμε μόνο αν $e_{ij} < 5$ όποτε δε μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τους αντίστοιχους ασυμπτωτικούς ελέγχους.

3.8.5 Μόντε Κάρλο Έλεγχοι Ανεξαρτησίας.

- Στις περισσότερες περιπτώσεις, όταν χρειάζεται να υπολογίσουμε τα ακριβή τεστ, ο αριθμός των πιθανών πινάκων είναι μεγάλος.
- Εναλλακτικά μπορούμε να προσομοιώσουμε έναν αριθμό από αυτούς (δηλαδή να κατασκευάσουμε ένα τυχαίο δείγμα) έτσι ώστε να εκτιμήσουμε το πραγματικό $p - value$.
- Το μέγεθος του δείγματος που προσομοιώνουμε είναι μεγάλο (π.χ. 10000 πίνακες) έτσι ώστε να εκτιμήσουμε με ακρίβεια το $p - value$.
- Αποτέλεσμα \Rightarrow διάστημα εμπιστοσύνης (συνήθως 99%) για το $p - value$.
- Απορρίπτουμε H_0 αν **όλο** το διάστημα εμπιστοσύνης να είναι μικρότερο του α .
- Αν το α εμπεριέχεται στο ΔΕ του $p - value \Rightarrow$ δεν μπορούμε να αποφασίσουμε για την H_0 .