Chi square - test

x^2 - test

Ζιντζαράς Ηλίας, M.Sc., Ph.D.

Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας
Εργαστήριο Βιομαθηματικών
Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Institute for Clinical Research and Health Policy Studies
Tufts University School of Medicine
Boston, MA, USA

Θεόδωρος Μπρότσης, MSc, PhD
Εντεταλμένος Διδάσκων
(http://biomath.med.uth.gr)
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Email: tmprotsis@uth.gr

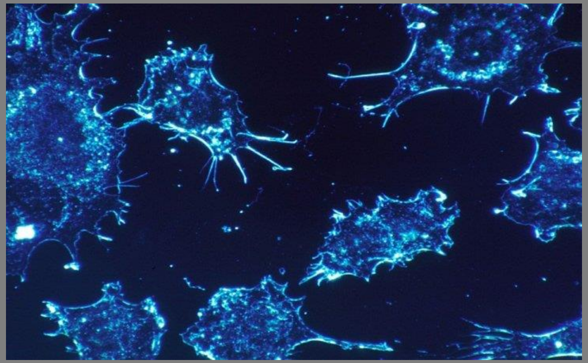
Πότε;

- Για να ελέγξουμε τη σχέση μεταξύ **δύο ποιοτικών δυαδικών μεταβλητών** που μπορούν να διαταχθούν σε έναν 2x2 πίνακα συχνοτήτων (συνάφειας) χρησιμοποιούμε το x^2 – test
- Ο έλεγχος αυτός είναι ισοδύναμος με τον έλεγχο της διαφοράς δύο ποσοστών

Προϋποθέσεις εφαρμογής

- Τυχαίο δείγμα και ανεξαρτησία των παρατηρήσεων
- Κανένα κελί με μηδενική τιμή
- Η τιμή των αναμενόμενων κελιών θα πρέπει να είναι 5 ή μεγαλύτερη στο 80% των κελιών και κανένα κελί δεν πρέπει να έχει αναμενόμενη τιμή κάτω από 1
- Στην περίπτωση ενός 2 x 2 πίνακα, οι αναμενόμενες συχνότητες μικρότερες από 5 θεωρούνται συνήθως αποδεκτές εάν εφαρμοστεί η διόρθωση κατά Yates’

Αποτελεσματικότητα νέας αντικαρκινικής μεθόδου



Πρόβλημα

Παράδειγμα

Σε μία κλινική μελέτη για να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα μίας νέας αντικαρκινικής μεθόδου (Α) σε σχέση με μία παλιά (Β), 501 ασθενείς χωρίσθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες που αντιστοιχούν στις δύο μεθόδους. Από τους 257 ασθενείς που εφαρμόσθηκε η Α, οι 41 απεβίωσαν και από τους 244 ασθενείς που εφαρμόσθηκε η μέθοδος Β, οι 64 απεβίωσαν.

Ερωτήσεις:

Υπάρχει διαφορά στους δείκτες θνητότητας για τις δύο μεθόδους ή υπάρχει σχέση μεταξύ της μεθόδου και του αποτελέσματος;

Πίνακας συνάφειας

	Αποτέλεσμα		
Μέθοδος	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
Α (1)	41	216	**257**
Β (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

Chi square - test

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
A (1)	41	216	**257**
B (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

Μπορούμε να εξετάσουμε αν η διαφορά μεταξύ των ποσοστών θνητότητας είναι σημαντική ή, ισοδύναμα, αν υπάρχει σχέση μεταξύ μεθόδου θεραπείας και αποτελέσματος χρησιμοποιώντας το

chi-square test (x^2-test)

Chi square - test

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
Α (1)	41	216	**257**
Β (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

Το x^2-test συγκρίνει τις διαφορές μεταξύ των 4 παρατηρούμενων αριθμών στο παραπάνω πίνακα με τις αντίστοιχες αναμενόμενες **αν υποθέσουμε ότι η αποτελεσματικότητα των δύο μεθόδων θεραπείας είναι ακριβώς ίδια** (δηλ. έχουν το ίδιο ποσοστό θνητότητας).

Κοινή θνητότητα

	Αποτέλεσμα		
Μέθοδος	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
Α (1)	41	216	**257**
Β (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

Αν υποθέσουμε ότι οι δύο μέθοδοι ήταν ίδιες, τότε οι δείκτες θνητότητας για την Α και Β θα ήταν ίδιοι.

Ποια είναι η κοινή θνητότητα της Α και Β;

Συνολικός δείκτης θνητότητας

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
Α (1)	41	216	**257**
Β (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

Η κοινή θνητότητα μπορεί να εκτιμηθεί από το συνολικό δείκτη θνητότητας (105/501).

Αναμενόμενες τιμές

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
Α (1)	41	216	**257**
Β (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

- Αφού στην Α έχουμε συνολικά 257 ασθενείς, ο αναμενόμενος αριθμός θανάτων για την Α (όταν οι θνητότητες των Α και Β είναι ίδιες) είναι:

  E_1 (expected) = 257 x (105 / 501) = 53.86
- Όμοια ο αναμενόμενος αριθμός θανάτων για την Β (όταν οι θνητότητες των Α και Β είναι ίδιες) είναι:

  E_2 (expected) = 244 x (105 / 501) = 51.14

Αναμενόμενες τιμές

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
A (1)	41	216	**257**
B (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

- Αντίστοιχα για το ποσοστό επιβίωσης, αν υποθέσουμε ότι οι δύο μέθοδοι ήταν ίδιες, τότε τα ποσοστά επιβίωσης των Α και Β θα ήταν ίδια
- Συνεπώς, το κοινό ποσοστό επιβίωσης των Α και Β θα εκτιμούνταν από το συνολικό ποσοστό επιβίωσης (396/501)

Chi square - test

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
A (1)	41	216	**257**
B (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

- Αφού στην Α έχουμε συνολικά 257 ασθενείς, ο αναμενόμενος αριθμός επιβιωσάντων για την Α (αν τα ποσοστά επιβίωσης των Α και Β ήταν ίδια) είναι:
  E_3 (expected) = 257 x (396 / 501) = 203.14
- Όμοια:
  E_4 (expected) = 244 x (396 / 501) = 192.86

Chi square - test

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
A (1)	O_1=41 (E_1=54)	O_3=216 (E_3=203)	**257**
B (2)	O_2=64 (E_2=51)	O_4=180 (E_4=193)	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

- Αν οι παρατηρούμενοι αριθμοί (observations) δεν διέφεραν από τους αντίστοιχους αναμενόμενους (expectations) τότε οι δύο μέθοδοι θα είχαν την ίδια αποτελεσματικότητα
- Σε αυτή την περίπτωση, όλες οι διαφορές O (observations) – E (expectations) θα ήταν μηδέν
- Όσο μεγαλύτερη η διαφορά μεταξύ των παρατηρούμενων αριθμών από τα αντίστοιχα αναμενόμενα τόσοι οι δύο μέθοδοι A και B διαφέρουν

Chi square - test

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
A (1)	O_1=41 (E_1=54)	O_3=216 (E_3=203)	**257**
B (2)	O_2=64 (E_2=51)	O_4=180 (E_4=193)	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

- Τότε η σύγκριση των παρατηρούμενων και των αναμενόμενων δίνεται από τη σχέση:
  $(O_1-E_1)+(O_2-E_2)+(O_3-E_3)+(O_4-E_4)=(41-54)+(64-51)+(216-203)+(180-193)$
- Και για να εξαλείψουμε τα αρνητικά πρόσημα, υψώνουμε στο τετράγωνο
  $(O_1-E_1)^2+(O_2-E_2)^2+(O_3-E_3)^2+(O_4-E_4)^2=(41-54)^2+(64-51)^2+(216-203)^2+(180-193)^2$
  και υπολογίζουμε τις σχετικές διαφορές

Chi square – test υπολογισμός

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
A (1)	O_1=41 (E_1=54)	O_3=216 (E_3=203)	**257**
B (2)	O_2=64 (E_2=51)	O_4=180 (E_4=193)	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

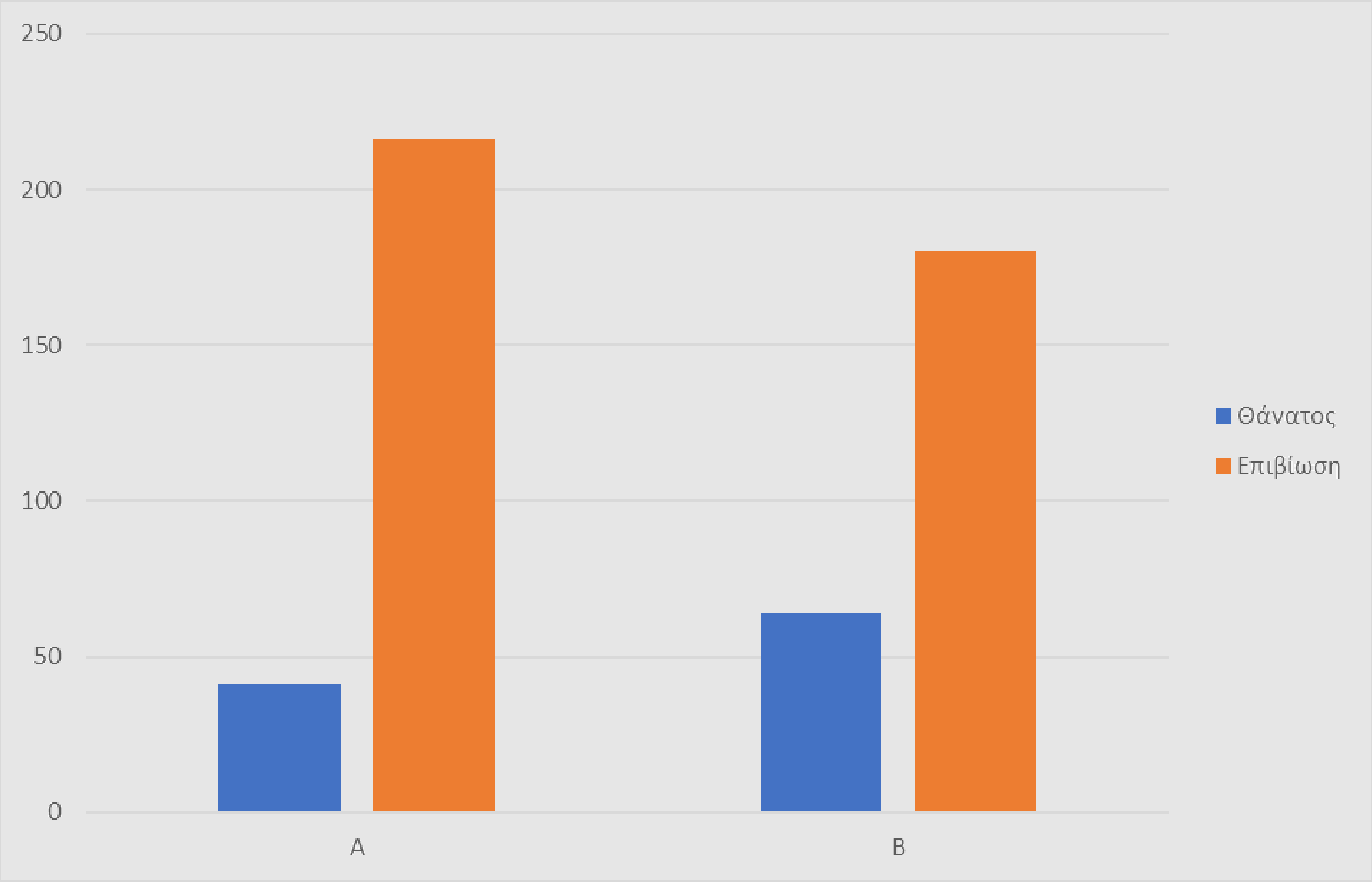
$$\chi^2 = \frac{\sum(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

$$\chi^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2} + \frac{(O_3 - E_3)^2}{E_3} + \frac{(O_4 - E_4)^2}{E_4} = \frac{(41-54)^2}{54} + \frac{(64-51)^2}{51} + \frac{(216-203)^2}{203} + \frac{(180-193)^2}{193} = 7.98$$

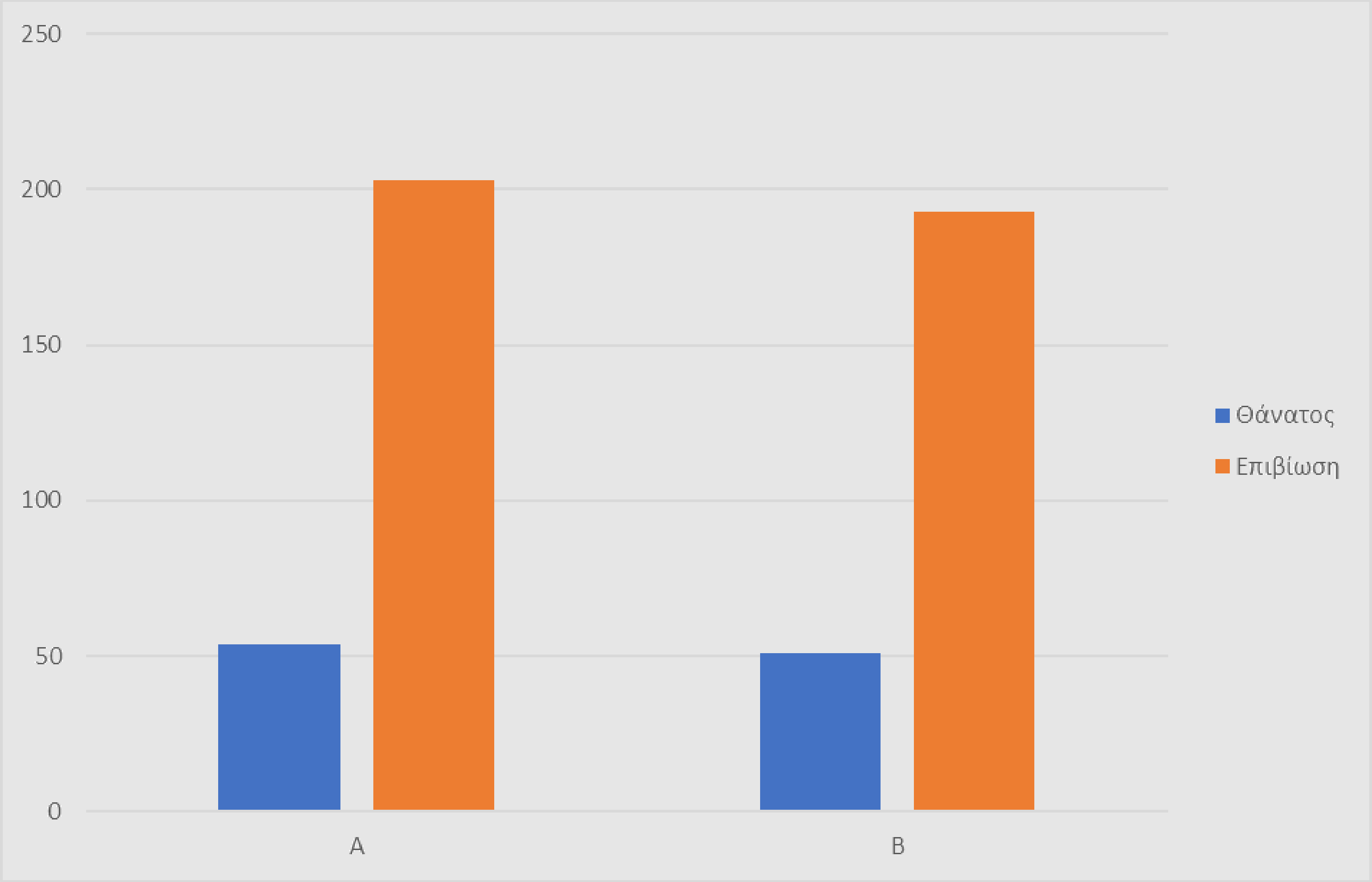
$(O - E)^2/E$

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
Α (1)	3.070546	0.814116	3.884662233
Β (2)	3.23386	0.857511	4.09137114
Σύνολο	6.304406	1.671628	**7.976033373**

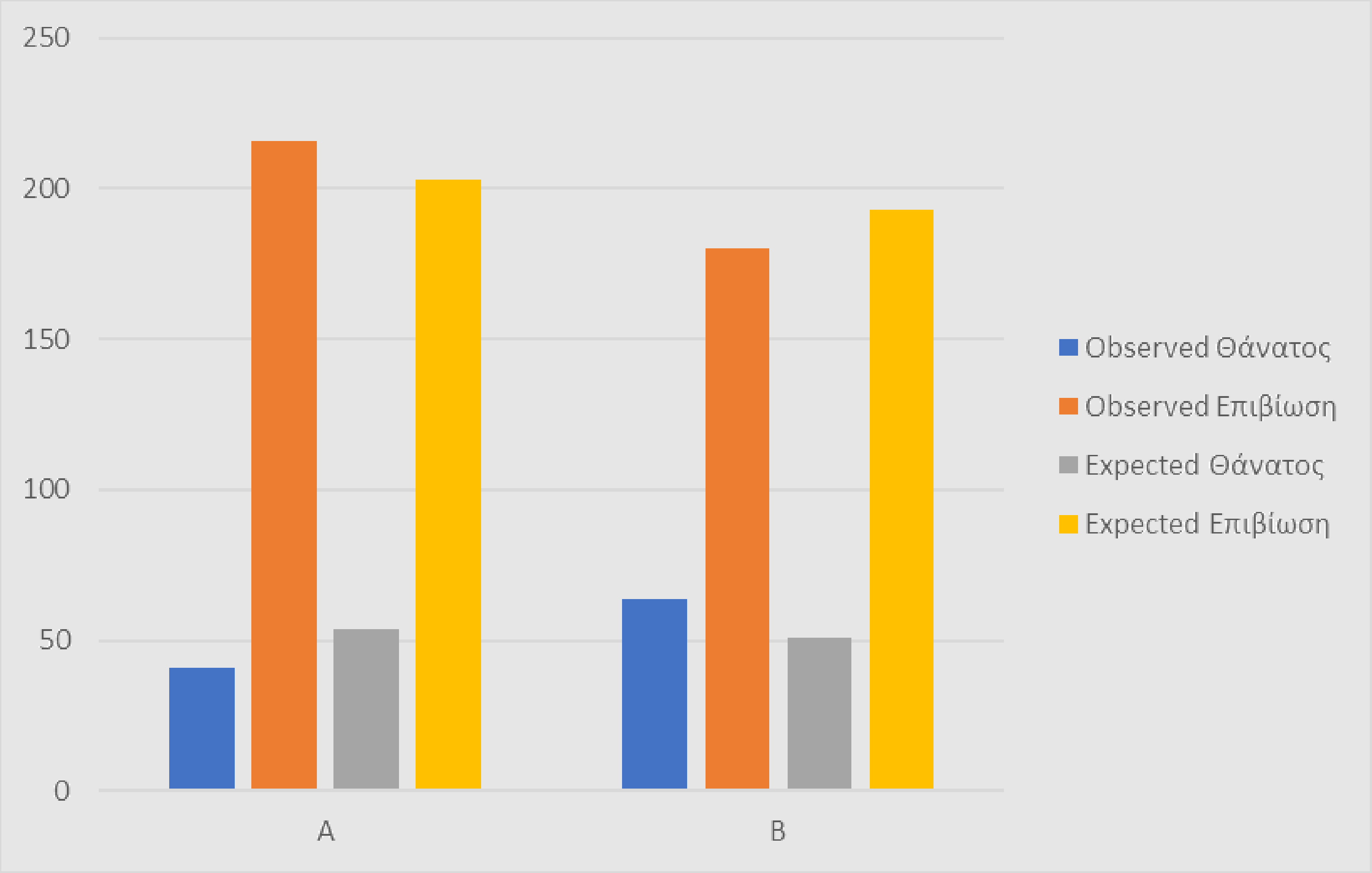
Ραβδόγραμμα παρατηρούμενων τιμών



Ραβδόγραμμα αναμενόμενων τιμών



Παρατηρούμενες έναντι Αναμενόμενες τιμές

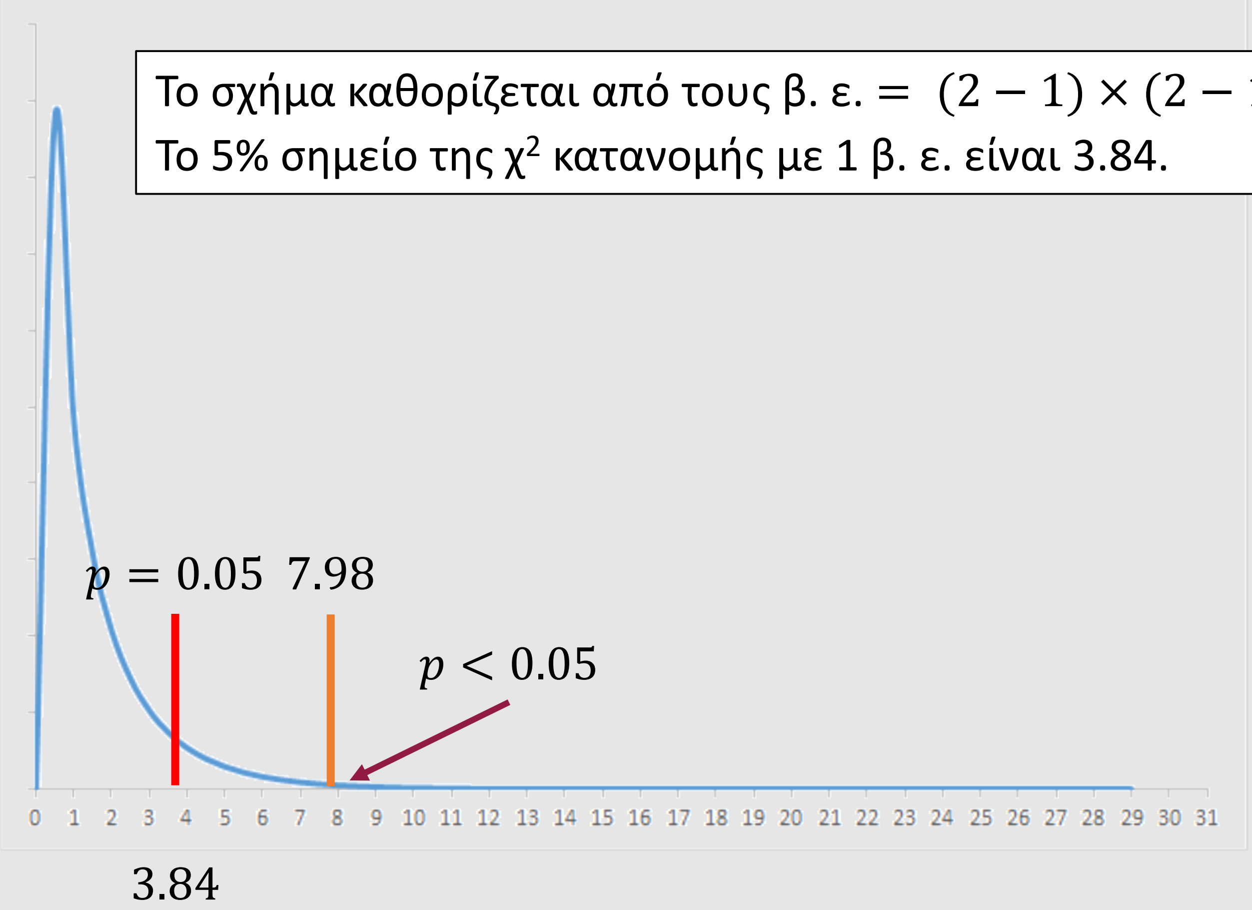


χ^2 - κατανομή

Αν επαναλάβουμε (προσομοιώσουμε) την μελέτη πάρα πολλές φορές (υποθέτοντας ότι δεν σχετίζονται οι μεταβλητές), υπολογίσουμε κάθε φορά την ποσότητα χ^2 και κατασκευάσουμε την κατανομή χ^2 τότε η κατανομή έχει την διπλανή μορφή:

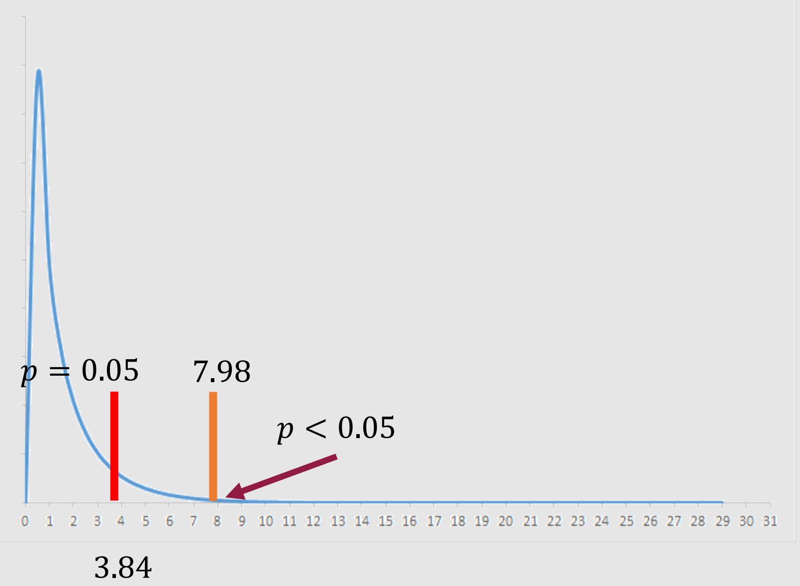
Το σχήμα καθορίζεται από τους β. ε. $= (2-1) \times (2-1) = 1$

Το 5% σημείο της χ^2 κατανομής με 1 β. ε. είναι 3.84.



Αποτελέσματα χ^2 δοκιμής

- Η χ^2 δοκιμή παρήγαγε την τιμή 7.98
- Θα κάνουμε χρήση του 5% σημείου της χ^2 κατανομής
- Οι βαθμοί ελευθερίας $= (2-1) \times (2-1) = 1$
- Στο Excel με χρήση της συνάρτησης $= CHISQ.INV.RT(0.05, 1)$ έχουμε ως κρίσιμο σημείο την τιμή $\chi^2 = 3.84$
- Συμπεραίνουμε ότι η τιμή 7.98 δεν είναι τυπική τιμή της κατανομής (δηλ. δεν είναι μία τυχαία τιμή, είναι μία πραγματική τιμή) καθώς $\chi^2 > critical, 7.98 > 3.84$
- Δηλαδή αναμένουμε ένα ποσοστό $p < 0.05$ $(p = 0.005)$ από τις χ^2 – δοκιμές που προσομοιώσαμε να είναι μεγαλύτερο από το 7.98



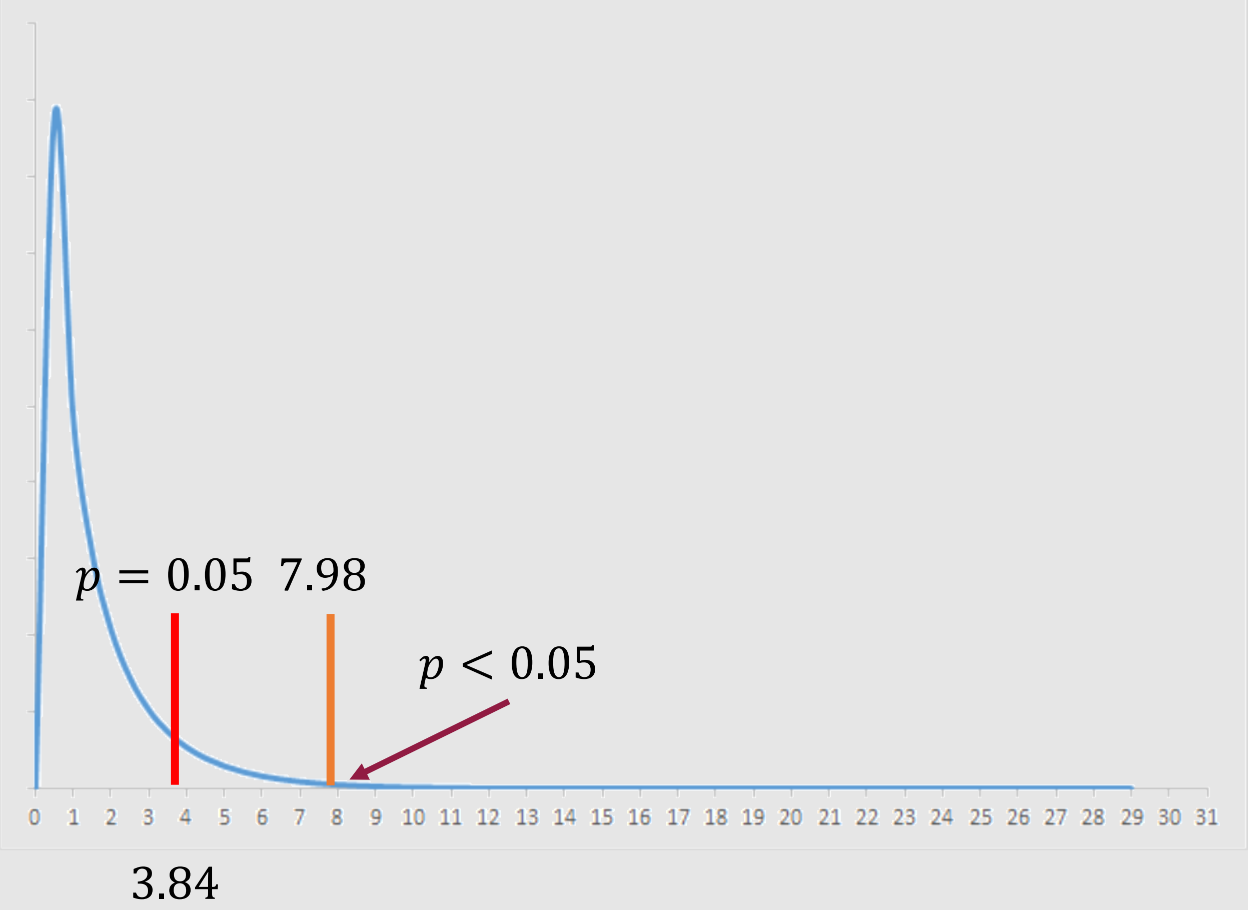
Εύρεση του 5% σημείου της χ^2 κατανομής για 1 df στο Excel

3.841459
=CHISQ.INV.RT(0.05, 1)

Συμπέρασμα

Συνεπώς, με σφάλμα $p < 0.05$ $(p = 0.005)$ συμπεραίνουμε ότι

- Οι μέθοδοι Α και Β διαφέρουν ή
- Το αποτέλεσμα σχετίζεται με τη μέθοδο ή
- Ότι οι θνητότητες των δύο μεθόδων διαφέρουν



Κρίσιμα σημεία της χ^2 κατανομής

	Percentace points of the chi-square distribution			
	p-value			
df	0.1	0.05	0.025	0.01
1	2.71	3.84	5.02	6.63
2	4.61	5.99	7.38	9.21
3	6.25	7.81	9.35	11.34
4	7.78	9.49	11.14	13.28
5	9.24	11.07	12.83	15.09
6	10.64	12.59	14.45	16.81
7	12.02	14.07	16.01	18.48
8	13.36	15.51	17.53	20.09
9	14.68	16.92	19.02	21.67
10	15.99	18.31	20.48	23.21
11	17.28	19.68	21.92	24.72
12	18.55	21.03	23.34	26.22
13	19.81	22.36	24.74	27.69
14	21.06	23.68	26.12	29.14
15	22.31	25	27.49	30.58
16	23.54	26.3	28.85	32
17	24.77	27.59	30.19	33.41
18	25.99	28.87	31.53	34.81
19	27.2	30.14	32.85	36.19
20	28.41	31.41	34.17	37.57
21	29.62	32.67	35.48	38.93
22	30.81	33.92	36.78	40.29
23	32.01	35.17	38.08	41.64
24	33.2	36.42	39.36	42.98
25	34.38	37.65	40.65	44.31
26	35.56	38.89	41.92	45.64
27	36.74	40.11	43.19	46.96
28	37.92	41.34	44.46	48.28
29	39.09	42.56	45.72	49.59
30	40.26	43.77	46.98	50.89

Odds Ratio

Σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων

Ανασκόπηση πιθανοτήτων

$$p = \frac{πιθανότητα\ επιτυχόντων\ γεγονότων}{αριθμός\ όλων\ των\ πιθανών\ γεγονότων}$$

Δίκαιο νόμισμα

$$p(κεφαλη) = \frac{1}{2} = 0.5$$

Ζάρι

$$p(1\ or\ 2) = \frac{2}{6} = \frac{1}{3} = 0.333$$

Κούπες από τράπουλα

$$p(κούπες) = \frac{13}{52} = \frac{1}{4} = 0.25$$

Σχετική πιθανότητα

$$odds = \frac{P(πιθανότητα\ εμφανισης\ ενός\ ενδεχομενου)}{P(πιθανότητα\ μη\ εμφανισης\ του\ ενδεχομενου)}$$

$$odds = \frac{p}{1-p}$$

Δίκαιο νόμισμα

$$odds(κεφαλη) = \frac{0.5}{0.5} = 1\ or\ 1:1$$

Ζάρι

$$odds(1\ or\ 2) = \frac{0.333}{0.666} = \frac{1}{2} = 0.5\ or\ 1:2$$

Κούπες από τράπουλα

$$odds(κούπες) = \frac{0.25}{0.75} = \frac{1}{3} = 0.333\ or\ 1:3$$

Σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio)

Ο λόγος αναλογιών ή odds ratio είναι ακριβώς αυτό που λέει ότι είναι, ένας λόγος (κλάσμα) από δύο αναλογίες (a ratio of two odds)

Δίκαιο νόμισμα

$$p(\kappa\varepsilon\varphi\alpha\lambda\eta) = \frac{1}{2} = 0.5$$

$$odds(\kappa\varepsilon\varphi\alpha\lambda\eta) = \frac{0.5}{0.5} = 1 \; or \; 1:1$$

Κίβδηλο νόμισμα

$$p(\kappa\varepsilon\varphi\alpha\lambda\eta) = \frac{6}{10} = 0.7$$

$$odds(\kappa\varepsilon\varphi\alpha\lambda\eta) = \frac{0.6}{0.4} = 1.5$$

$$odds\ ratio = \frac{odds_1}{odds_0}$$

$$odds\ ratio = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_0}{1-p_0}}$$

$$odds\ ratio = \frac{\frac{0.6}{0.4}}{\frac{0.5}{0.5}} = \frac{0.6}{0.4} \times \frac{0.5}{0.5} = 1.5$$

Η σχετική πιθανότητα να έχουμε κεφαλή με το κίβδηλο νόμισμα είναι 1.5 φορές μεγαλύτερη από το δίκαιο νόμισμα

Odds ratio (λόγος αναλογιών)

Μέθοδος	**Αποτέλεσμα**		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
Α (1)	41	216	**257**
Β (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

- Έχουμε ήδη δείξει ότι υπάρχει σχέση μεταξύ θεραπείας και αποτελέσματος όμως μας ενδιαφέρει να βρούμε και το μέγεθος αυτής της σχέσης
- Το μέγεθος της σχέσης δίνεται από το **Odds Ratio (OR)**

Odds ratio (λόγος αναλογιών)

Μέθοδος	**Αποτέλεσμα**		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
A (1)	41	216	**257**
B (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

$$OR = \frac{\text{«πιθανότητα–αναλογία» θανάτου με την μέθοδο A}}{\text{«πιθανότητα–αναλογία» θανάτου με την μέθοδο B}}$$

$$OR = \frac{\frac{41}{216}}{\frac{64}{180}} = 0.53$$

Συνεπώς, υπάρχει σχεδόν 1/0.53=1.88 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου με την μέθοδο B σε σχέση με την μέθοδο A

95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου αναλογιών

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
Α (1)	41	216	**257**
Β (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

Η σημαντικότητα του OR προσδιορίζεται από το 95% CI

Επειδή το SE[1] του OR δεν είναι γνωστό, βρίσκουμε πρώτα το 95% CI του ln(OR):

$$(\ln(OR)-1.96*SE, \ln(OR)+1.96*SE)$$

[1] Το OR έχει περιορισμένο κάτω όριο καθώς δεν μπορεί να είναι αρνητικό, αλλά απεριόριστο πάνω όριο, οπότε δεν παρουσιάζει συμμετρική κατανομή. Αντίθετα το ln odds ratio μπορεί να πάρει οποιαδήποτε τιμή και έτσι έχει περίπου κανονική κατανομή.

95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου αναλογιών

95% CI του ln(OR)

(ln(OR)-1.96*SE, ln(OR)+1.96*SE)

Μέθοδος	**Αποτέλεσμα**		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
A (1)	41	216	**257**
B (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

Είναι ln(OR) = ln(0.53) = -0.63

και $\mathrm{SE}\big(\ln(\mathrm{OR})\big) = \sqrt{\frac{1}{216}+\frac{1}{41}+\frac{1}{180}+\frac{1}{64}} = 0.224$

Επομένως έχουμε: (-0.63-1.96*0.224, -0.63+1.96*0.224) = (-1.07, -0.19)

Οπότε, για να βρούμε το 95% CI του OR, αντι-λογαριθμίζουμε τα όρια του 95% CI του ln(OR).

95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου αναλογιών

- Συνεπώς, το 95% CI του OR είναι $(e^{-1.07}, e^{-0.19}) = (0.34, 0.83)$
- Επειδή το 1 δεν συμπεριλαμβάνεται στο 95% CI, συμπεραίνουμε ότι το OR είναι σημαντικό (δηλ. διαφορετικό από την μονάδα).
- Επομένως, υπάρχει αυξανόμενος κίνδυνος (διπλάσιος) θανάτου με την μέθοδο Β.

Μέθοδος	**Αποτέλεσμα**		
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	**Σύνολο**
Α (1)	41	216	**257**
Β (2)	64	180	**244**
Σύνολο	**105**	**396**	**501**

Παρατήρηση: Αν κάνω χρήση του 1/OR, δηλ. 1/0.53=1.886 θα πρέπει να προσαρμόσω κατάλληλα και το 95% CI. Στην περίπτωση αυτή το Lower limit γίνεται Upper limit με τιμή 1/0.34=2.906 και το Upper Limit γίνεται Lower Limit με τιμή 1/0.83=1.207, οπότε το 95% CI είναι (1.207, 2.906)