

Διαγνωστική ποιότητα Λόγος πιθανοφανειών

Ν. Πετρόγλου,
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Diagnostic quality. Likelihood ratio

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
2. Λόγος πιθανοφανειών
 - 2.1. Λόγος πιθανοφανειών σε διχοτομικά εκφραζόμενα αποτελέσματα διαγνωστικών δοκιμασιών
 - 2.2. Λόγος πιθανοφανειών για πολυεπίπεδες τιμές (εύρος τιμών) των αποτελεσμάτων μιας διαγνωστικής δοκιμασίας
3. Διακύμανση του λόγου πιθανοφανειών σε συνάρτηση με τις πιθανοφάνειες
4. Πλεονεκτήματα του λόγου πιθανοφανειών έναντι των πιθανοφανειών
5. Διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου πιθανοφανειών
6. Παράγωγα του λόγου πιθανοφανειών

Λέξεις ευρετηρίου

Αναμενόμενη πληροφοριακή αξία
Διακριτική ικανότητα
Δυσνητικό εύρος της πληροφορίας
Λόγος πιθανοφανειών
Πληροφοριακή αξία

Υποβλήθηκε 24.3.2005
Εγκρίθηκε 30.3.2005

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένας εναλλακτικός, πλέον ισχυρός, τρόπος έκφρασης της διακριτικής ικανότητας μιας διαγνωστικής δοκιμασίας (ικανότητα να διακρίνει τους πάσχοντες από τους μη πάσχοντες από το συγκεκριμένο νόσημα για το οποίο αυτή επιτελείται), που παρέχει το αυτό είδος πληροφορίας όπως και το ποσοστό των αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (πιθανοφάνειες), είναι ο λόγος πιθανοφανειών (likelihood ratio).

Το αποτέλεσμα μιας δοκιμασίας, που εμφανίζεται συχνότερα (ή λιγότερο συχνά) στους πάσχοντες από ένα νόσημα απ' ό,τι στους μη πάσχοντες, αποτελεί ένδειξη-πληροφορία που συνηγορεί υπέρ (ή κατά) της παρουσίας του νοσήματος. Το πόσο πιο συχνά (ή λιγότερο συχνά) εμφανίζεται, αποτελεί μέτρο ισχύος της ένδειξης, η οποία εκτιμάται με το λόγο πιθανοφανειών.¹

2. ΛΟΓΟΣ ΠΙΘΑΝΟΦΑΝΕΙΩΝ

Λόγος πιθανοφανειών, ΛΠ (likelihood ratio, LR) του αποτελέσματος μιας δοκιμασίας (Δ) είναι ο λόγος της πιθανότητας του αποτελέσματος της δοκιμασίας δεδομένης της παρουσίας του νοσήματος (N⁺) προς την πιθανότητα του αποτελέσματος της δοκιμασίας δεδομέ-

νης της απουσίας του νοσήματος (N⁻).¹⁻⁵ Πρόκειται, δηλαδή, για λόγο δύο πιθανοφανειών:

$$\Lambda\P = \frac{p(\Delta/N^+)}{p(\Delta/N^-)} \quad (1)$$

Ο ΛΠ εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά (ή λιγότερο συχνά) εμφανίζεται το αποτέλεσμα της δοκιμασίας στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται.³

Όταν η τιμή του ΛΠ=1, δηλαδή όταν η συχνότητα (ή η πιθανότητα) του αποτελέσματος της δοκιμασίας είναι ίδια στους πάσχοντες και στους μη πάσχοντες από το νόσημα, τότε το αποτέλεσμα της δοκιμασίας δεν προσφέρει καμιά διαγνωστική πληροφορία και η διακριτική ικανότητα αυτής είναι προφανώς μηδενική.

Όταν η τιμή του ΛΠ >1, δηλαδή όταν η συχνότητα (ή η πιθανότητα) του αποτελέσματος της δοκιμασίας είναι μεγαλύτερη στους πάσχοντες απ' ό,τι στους μη πάσχοντες από το νόσημα, τότε το αποτέλεσμα της δοκιμασίας αποτελεί πληροφορία που συνηγορεί υπέρ της παρουσίας του νοσήματος.

Αντίθετα, όταν η τιμή του ΛΠ <1, δηλαδή όταν η συχνότητα (ή η πιθανότητα) του αποτελέσματος της δοκιμασίας είναι μικρότερη στους πάσχοντες απ' ό,τι στους μη πάσχοντες από το νόσημα, τότε το αποτέλε-

σμα της δοκιμασίας αποτελεί πληροφορία που συνηγορεί κατά της παρουσίας του νοσήματος.

Ο ΛΠ μπορεί να εφαρμοστεί είτε για τιμές αποτελεσμάτων διαγνωστικών δοκιμασιών που εκφράζονται διχοτομικά (θετικό-αρνητικό ή παθολογικό-φυσιολογικό), είτε για πολλαπλά επίπεδα τιμών (εύρος τιμών) των αποτελεσμάτων μιας δοκιμασίας.

2.1. Λόγος πιθανοφανειών σε διχοτομικά εκφραζόμενα αποτελέσματα διαγνωστικών δοκιμασιών

Όταν το αποτέλεσμα μιας δοκιμασίας εκφράζεται διχοτομικά, δηλαδή «θετικό» ή «αρνητικό», τότε υπάρχουν δύο λόγοι πιθανοφανειών που περιγράφουν τη διακριτική της ικανότητα: ένας για το θετικό και ένας για το αρνητικό αποτέλεσμα (πίν. 1).

Θετικός λόγος πιθανοφανειών ή λόγος πιθανοφανειών του θετικού αποτελέσματος μιας δοκιμασίας (likelihood ratio for a positive test result, LR⁺ ή L) είναι ο λόγος της πιθανότητας του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας (Δ⁺) δεδομένης της παρουσίας του νοσήματος (N⁺), προς την πιθανότητα του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας δεδομένης της απουσίας του νοσήματος (N⁻) ή, αλλιώς, είναι ο λόγος του ποσοστού των αληθώς θετικών (%ΑΘ) προς το ποσοστό των ψευδώς θετικών (%ΨΘ) αποτελεσμάτων της δοκιμασίας:^{1,2,6-8}

$$L \text{ (ή LR}^+ \text{)} = \frac{p(\Delta^+N^+)}{p(\Delta^+N^-)} = \frac{\%ΑΘ}{\%ΨΘ} = \frac{\%ΑΘ}{1-\%ΑΑ} \quad \text{ή} \quad \left(\frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} \right) \quad (2)$$

Ο θετικός λόγος πιθανοφανειών (L) εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται.

Ο L, σύμφωνα με τον τύπο 2, είναι δυνατόν να πάρει τιμές από 0, όταν το %ΑΘ αποτελεσμάτων είναι ίσο με 0, έως άπειρο, όταν το %ΑΑ αποτελεσμάτων είναι 1. Όταν %ΑΘ=1-%ΑΑ (ή %ΑΘ+%ΑΑ-1=0),* τότε η τιμή του L είναι 1 και στην περίπτωση αυτή το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας στερείται διαγνωστικής χρησιμότητας, εφόσον εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα στους πάσχοντες και στους μη πάσχοντες από το νόσημα.

* %ΑΘ+%ΑΑ-1=δείκτης του Youden, ο οποίος σπανίως χρησιμοποιείται σήμερα ως μέτρο εγκυρότητας μιας δοκιμασίας.^{1,7}

Πίνακας 1. Λόγος πιθανοφανειών του θετικού (L) και του αρνητικού (λ) αποτελέσματος μιας δοκιμασίας.

		Νόσημα		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Αποτέλεσμα δοκιμασίας	Θετικό	ΑΘ a	ΨΘ b	a+b
	Αρνητικό	ΨΑ c	ΑΑ d	c+d
Σύνολο		a+c	b+d	a+b+c+d
		ΑΘ+ΨΑ	ΑΑ+ΨΘ	
		$\%ΑΘ = \frac{ΑΘ}{ΑΘ+ΨΑ}$	$\%ΨΘ = \frac{ΨΘ}{ΑΑ+ΨΘ}$	$L = \frac{\%ΑΑ}{\%ΨΨ}$
		$\%ΨΑ = \frac{ΨΑ}{ΑΘ+ΨΑ}$	$\%ΑΑ = \frac{ΑΑ}{ΑΑ+ΨΘ}$	$\lambda = \frac{\%ΨΨ}{\%ΑΑ}$

ΑΘ: Αληθώς θετικά, ΨΘ: Ψευδώς θετικά, ΨΑ: Ψευδώς αρνητικά, ΑΑ: Αληθώς αρνητικά αποτελέσματα, %ΑΘ: Ποσοστό αληθώς θετικών, %ΨΘ: Ποσοστό ψευδώς θετικών, %ΨΑ: Ποσοστό ψευδώς αρνητικών, %ΑΑ: Ποσοστό αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων

Για να είναι διαγνωστικώς «χρήσιμο» το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα πρέπει ο L να έχει τιμή >1, δηλαδή η συχνότητα του θετικού αποτελέσματος να είναι μεγαλύτερη στους πάσχοντες απ' ό,τι στους μη πάσχοντες από το νόσημα, οπότε η εμφάνισή του συνηγορεί υπέρ της παρουσίας του νοσήματος.

Αρνητικός λόγος πιθανοφανειών ή λόγος πιθανοφανειών του αρνητικού αποτελέσματος μιας δοκιμασίας (likelihood ratio for a negative test result, LR⁻ ή λ) είναι ο λόγος της πιθανότητας του αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας (Δ⁻) δεδομένης της παρουσίας του νοσήματος (N⁺), προς την πιθανότητα του αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας δεδομένης της απουσίας του νοσήματος (N⁻) ή, αλλιώς, είναι ο λόγος του ποσοστού των ψευδώς αρνητικών (%ΨΑ) προς το ποσοστό των αληθώς αρνητικών (%ΑΑ) αποτελεσμάτων της δοκιμασίας:^{1,2,6-8}

$$\lambda \text{ (ή LR}^- \text{)} = \frac{p(\Delta^-N^+)}{p(\Delta^-N^-)} = \frac{\%ΨΑ}{\%ΑΑ} = \frac{1-\%ΑΘ}{\%ΑΑ} \quad \text{ή} \quad \left(\frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}} \right) \quad (3)$$

Ο αρνητικός λόγος πιθανοφανειών (λ) εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας στους μη πάσχοντες σε σχέση με τους πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται.

Ο λ, σύμφωνα με τον τύπο 3, είναι δυνατόν να πάρει τιμές από 0, όταν το %ΑΘ αποτελεσμάτων είναι 1, έως

άπειρο, όταν το %AA αποτελεσμάτων είναι 0. Όταν $\%AA=1-\%A\Theta$ (ή $\%A\Theta+\%AA-1=0$), η τιμή του λ είναι 1 και στην περίπτωση αυτή το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας στερείται διαγνωστικής χρησιμότητας, εφόσον εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα στους πάσχοντες και στους μη πάσχοντες από το νόσημα.

Για να είναι διαγνωστικώς «χρήσιμο» το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα πρέπει ο λ να έχει τιμή <1 , δηλαδή η συχνότητα του αρνητικού αποτελέσματος να είναι μικρότερη στους πάσχοντες απ' ό,τι στους μη πάσχοντες από το νόσημα (ή, αλλιώς, να είναι μεγαλύτερη στους μη πάσχοντες απ' ό,τι στους πάσχοντες), οπότε η εμφάνισή του συνηγορεί κατά της παρουσίας του νοσήματος.

Παράδειγμα: Από μελέτη 96 ασθενών με στρεπτοκοκκική (β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας A) ή μη κυνάγχη, με σκοπό την εκτίμηση της διαγνωστικής ποιότητας της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος στη διάγνωση της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης, προέκυψαν τα αποτελέσματα που περιλαμβάνονται στον πίνακα 2. Ως μέθοδος αναφοράς για τη διάκριση των ατόμων σε πάσχοντες και μη από στρεπτοκοκκική κυνάγχη χρησιμοποιήθηκε ο τίτλος των αντιστρεπτολυσινών του ορού. Με βάση τα δεδομένα αυτά, υπολογίστηκαν οι λόγοι πιθανοφανειών του θετικού (L) και του αρνητικού (λ) αποτελέσματος της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος.

Όπως προκύπτει από τον πίνακα 2, η τιμή του L είναι 3, που σημαίνει ότι το θετικό αποτέλεσμα της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος είναι 3 φορές πιο συχνό στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από στρεπτοκοκκική κυνάγχη.

Πίνακας 2. Λόγος πιθανοφανειών του θετικού (L) και του αρνητικού (λ) αποτελέσματος της καλλιέργειας φαρυγγικού επιχρίσματος σε πάσχοντες από στρεπτοκοκκική ή μη στρεπτοκοκκική κυνάγχη.

		Στρεπτοκοκκική κυνάγχη		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Αποτέλεσμα καλλιέργειας	Θετικό	27	20	47
	Αρνητικό	3	46	49
	Σύνολο	30	66	96

$$\%A\Theta = 0,90 \quad \%P\Theta = 0,30 \quad L = \frac{0,90}{0,30} = 3$$

$$\%P\Lambda = 0,10 \quad \%A\Lambda = 0,70 \quad \lambda = \frac{0,10}{0,70} = 0,14$$

%AΘ: Ποσοστό αληθώς θετικών, %PΘ: Ποσοστό ψευδώς θετικών, %PΛ: Ποσοστό ψευδώς αρνητικών, %AΛ: Ποσοστό αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων

Η τιμή του λ είναι 0,14, που σημαίνει ότι το αρνητικό αποτέλεσμα της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος είναι 7 (1/0,14) φορές λιγότερο συχνό στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από στρεπτοκοκκική κυνάγχη ή, καλύτερα, είναι 7 φορές πιο συχνό στους μη πάσχοντες σε σχέση με τους πάσχοντες από στρεπτοκοκκική κυνάγχη.

Μια διαγνωστική δοκιμασία, που το αποτέλεσμά της εκφράζεται διχοτομικά, έχει τόσο μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα, όσο μεγαλύτερος είναι ο θετικός λόγος πιθανοφανειών (L) της και όσο μικρότερος είναι ο αρνητικός λόγος πιθανοφανειών (λ) της.

Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του L, δηλαδή όσο περισσότερο συχνά εμφανίζεται το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας στους πάσχοντες απ' ό,τι στους μη πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται, τόσο μεγαλύτερη είναι η διαγνωστική συμβολή του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας. Αντίθετα, η διαγνωστική συμβολή του αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας είναι τόσο μεγαλύτερη όσο μικρότερη είναι η τιμή του λ (όσο προσεγγίζει το 0), δηλαδή όσο περισσότερο συχνά εμφανίζεται το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας στους μη πάσχοντες απ' ό,τι στους πάσχοντες από το νόσημα.^{2,7}

Εάν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι ποσοτικό, τότε, όπως και οι πιθανοφάνειες, έτσι και οι λόγοι πιθανοφανειών (θετικός και αρνητικός) είναι συνάρτηση της τιμής του διαχωριστικού ορίου (ΔΟ), της τιμής, δηλαδή, πάνω από την οποία το εύρημα χαρακτηρίζεται «θετικό» (παθολογικό) και κάτω από την οποία το εύρημα είναι «αρνητικό» (φυσιολογικό).^{2,7}

2.2. Λόγος πιθανοφανειών για πολυεπίπεδες τιμές (εύρος τιμών) των αποτελεσμάτων μιας διαγνωστικής δοκιμασίας

Όταν τα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας δεν εκφράζονται διχοτομικά, αλλά διακρίνονται σε πολλαπλά επίπεδα τιμών, τότε σε καθένα από τα επίπεδα αυτά αντιστοιχεί και ένας λόγος πιθανοφανειών.

Παράδειγμα: Από μελέτη 809 ασθενών με σιδηροπενική αναιμία και 1770 ασθενών με μη σιδηροπενική αναιμία, με σκοπό την εκτίμηση της διαγνωστικής ποιότητας της φερριτίνης του ορού στη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας, προέκυψαν τα αποτελέσματα που φαίνονται στον πίνακα 3,⁹ τα οποία έχουν ομαδοποιηθεί σε 5 επίπεδα συνεχών τιμών. Ως μέθοδος αναφοράς για τη διάκριση των ατόμων σε πάσχοντες και μη χρησιμοποιήθηκε η εξέταση του μυελού των οστών με χρώση για σίδηρο.

Πίνακας 3. Λόγοι πιθανοφανειών για πέντε επίπεδα τιμών φερριτίνης ορού.

Επίπεδα φερριτίνης ορού (Δ) (μmol/L)	Σιδηροπενική αναιμία (N)				Λόγος πιθανοφανειών [ΛΠ = $p(\Delta/N^+)/p(\Delta/N^-)$]
	Ναι (N ⁺)		Όχι (N ⁻)		
	Αριθμός ατόμων	$p(\Delta/N^+)$	Αριθμός ατόμων	$p(\Delta/N^-)$	
<15	474	474/809=0,585	20	20/1770=0,011	0,585/0,011=52
15-34	175	175/809=0,216	79	79/1770=0,044	0,216/0,044=4,8
35-64	82	82/809=0,101	171	171/1770=0,096	0,101/0,096=1
65-94	30	30/809=0,037	168	168/1770=0,094	0,037/0,094=0,39
≥95	48	48/809=0,059	1332	332/1770=0,752	0,059/0,752=0,08
Σύνολο	809		1770		

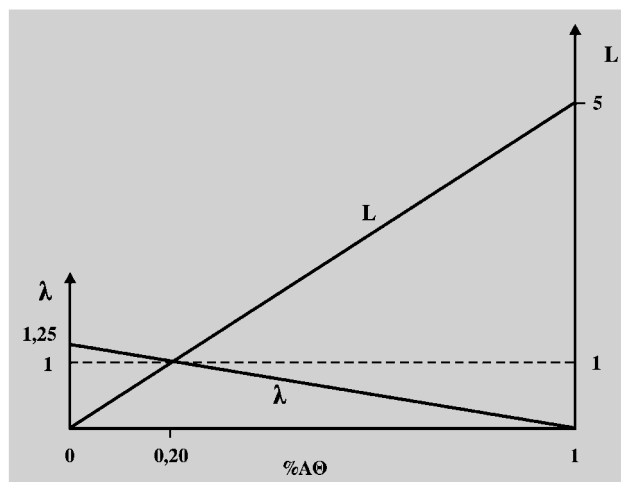
Σύμφωνα με τα δεδομένα του πίνακα 3, η πιθανότητα τιμής φερριτίνης ορού (δοκιμασία: Δ) <15 μmol/L στους πάσχοντες (N⁺) από σιδηροπενική αναιμία είναι $p(\Delta/N^+)=474/809=0,585$, ενώ στους μη πάσχοντες (N⁻) είναι $p(\Delta/N^-)=20/1770=0,011$, οπότε ο λόγος πιθανοφανειών (ΛΠ) για το συγκεκριμένο επίπεδο τιμών φερριτίνης ορού, σύμφωνα με τον τύπο 1, είναι $\Lambda\Pi=p(\Delta/N^+)/p(\Delta/N^-)=0,585/0,011=52$. Αυτό σημαίνει ότι τιμή φερριτίνης ορού <15 μmol/L είναι 52 φορές πιο συχνή στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από σιδηροπενική αναιμία. Με τον ίδιο τρόπο έχουν υπολογιστεί οι λόγοι πιθανοφανειών και για τα υπόλοιπα επίπεδα τιμών.

Όπως προκύπτει από τους λόγους πιθανοφανειών που αντιστοιχούν στα διάφορα επίπεδα, τιμή φερριτίνης ορού <35 μmol/L συνηγορεί υπέρ της σιδηροπενικής αναιμίας (ΛΠ>1), ενώ, αντίθετα, τιμή φερριτίνης ορού ≥65 μmol/L συνηγορεί κατά της σιδηροπενικής αναιμίας (ΛΠ<1). Τέλος, τιμή φερριτίνης 35-64 μmol/L δεν παρέχει κάποια διαγνωστική πληροφορία (ΛΠ=1).

3. ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ ΠΙΘΑΝΟΦΑΝΕΙΩΝ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΠΙΘΑΝΟΦΑΝΕΙΕΣ

Εάν το ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (%AA) παραμένει σταθερό, ο θετικός λόγος πιθανοφανειών (L) είναι γραμμική (ευθύγραμμη) θετική συνάρτηση του ποσοστού των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (%ΑΘ). Δηλαδή, όταν αυξάνει το %ΑΘ, τότε αυξάνει αναλογικά και ο L. Αντίθετα, ο αρνητικός λόγος πιθανοφανειών (λ) είναι αρνητική γραμμική (ευθύγραμμη) συνάρτηση του %ΑΘ. Δηλαδή, όταν αυξάνει το %ΑΘ, ο λ μειώνεται αναλογικά.^{2,6,7}

Στην εικόνα 1 φαίνεται η διακύμανση των δύο λόγων (L και λ) συναρτήσει του %ΑΘ, όταν το %AA είναι σταθερό και ίσο με 0,80.



Εικόνα 1. Διακύμανση του θετικού (L) και αρνητικού (λ) λόγου πιθανοφανειών σε συνάρτηση με το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (%ΑΘ) για ποσοστό αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (%AA) σταθερό και ίσο με 0,80.

Όταν το $\%ΑΘ=1-\%ΑΑ=1-0,80=0,20$, οι δύο λόγοι πιθανοφανειών ισούνται με 1 και η δοκιμασία στερείται διαγνωστικής σημασίας. Η διαγνωστική χρησιμότητα του αποτελέσματος (θετικού ή αρνητικού) της δοκιμασίας αυξάνει γραμμικά, όταν το %ΑΘ αυξάνει από 0,20 σε 1 ($L>1$ και $\lambda<1$).

Ο λόγος λ επηρεάζεται σημαντικά και από μικρές ακόμη διακυμάνσεις του %ΑΘ, όταν αυτό είναι υψηλό. Έτσι, όταν το %ΑΘ της δοκιμασίας αυξάνει από 0,95 σε 0,99, ο λόγος λ από 0,06 κατέρχεται στο 0,01, ενώ είναι 0 όταν το %ΑΘ είναι ίσο με τη μονάδα. Αντίθετα, ο λόγος L μεταβάλλεται ελάχιστα (για %ΑΘ 0,95, 0,99 και 1 ο L είναι 4,75, 4,95 και 5, αντίστοιχα).

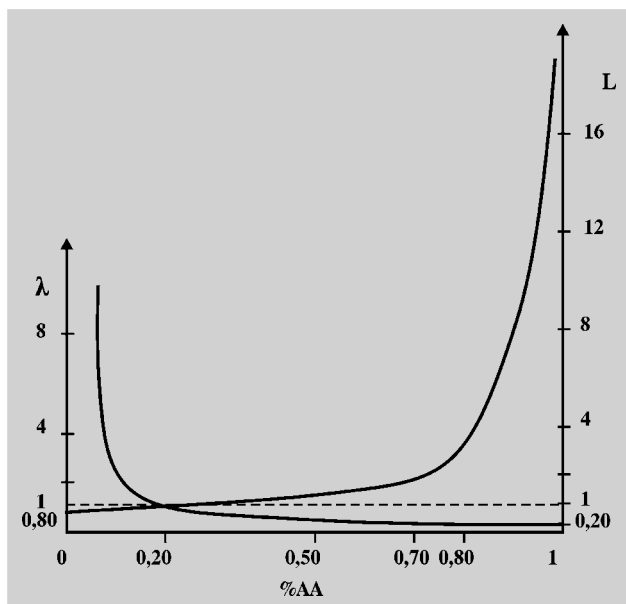
Εάν το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (%ΑΘ) παραμένει σταθερό, τότε οι δύο λόγοι πιθανοφανειών (L και λ) είναι συναρτήσεις υπερβολής του ποσοστού των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (%AA).^{2,6,7}

Στην εικόνα 2 φαίνεται η διακύμανση των δύο λόγων (L και λ) συναρτήσει του %AA, όταν το %AΘ είναι σταθερό και ίσο με 0,80.

Όταν το $\%AA=1-\%A\Theta=1-0,80=0,20$, οι δύο λόγοι πιθανοφανειών ισούνται με 1 και η δοκιμασία στερείται διαγνωστικής σημασίας. Η διαγνωστική χρησιμότητα του αποτελέσματος (θετικού ή αρνητικού) της δοκιμασίας αυξάνει, όταν το %AA αυξάνει από 0,20 σε 1 ($L>1$ και $\lambda<1$).

Όπως φαίνεται, σαφώς, στην εικόνα 2, ο λόγος L αυξάνει ταχύτατα όταν το %AA είναι $>0,70$, ενώ επηρεάζεται σημαντικά και από μικρές ακόμη διακυμάνσεις του %AA όταν αυτό είναι υψηλό. Έτσι, όταν το %AA της δοκιμασίας αυξάνει από 0,95 σε 0,99, ο λόγος L από 16 ανέρχεται στο 80, ενώ τείνει προς το άπειρο όταν το %AA τείνει προς τη μονάδα. Αντίθετα, ο λόγος λ μεταβάλλεται ελάχιστα όταν το %AA αυξάνει από 0,50 σε 1 και παραμένει σχεδόν σταθερός και ίσος με 0,20.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι ο λόγος πιθανοφανειών του θετικού αποτελέσματος μιας δοκιμασίας (L) επηρεάζεται κυρίως από το %AA αποτελεσμάτων αυτής και, έτσι, το θετικό αποτέλεσμα δοκιμασίας με υψηλό %AA αποτελεσμάτων (νοσολογική ειδικότητα) δραστηκά θέτει τη διάγνωση* (L πολύ υψηλό που $\rightarrow\infty$).^{1,2,7,10} Παρομοίως, ο λόγος πιθανοφανειών του αρνητικού απο-



Εικόνα 2. Διακύμανση του θετικού (L) και αρνητικού (λ) λόγου πιθανοφανειών σε συνάρτηση με το ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (%AA) για ποσοστό αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (%AΘ) σταθερό και ίσο με 0,80.

τελέσματος μιας δοκιμασίας (λ) επηρεάζεται κυρίως από το %AΘ αποτελεσμάτων αυτής και, έτσι, το αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας με υψηλό %AΘ αποτελεσμάτων (νοσολογική ευαισθησία) δραστηκά αποκλείει τη διάγνωση** (λ πολύ χαμηλό που $\rightarrow 0$).^{1,10}

Η διακύμανση αυτή των δύο λόγων L και λ προκύπτει και από τον πίνακα 4, όπου αναφέρονται ενδεικτικά οι τιμές του %AΘ, του %AA, καθώς και των λόγων L και λ ορισμένων δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη. Σύμφωνα με τα δεδομένα του πίνακα 4, το υπερηχογράφημα (διάγνωση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης) και η αξονική τομογραφία (CT) κοιλίας (διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος) έχουν το ίδιο σχεδόν %AΘ (0,93 και 0,92, αντίστοιχα), όμως το υπερηχογράφημα έχει πολύ πιο υψηλό L λόγω του εξαιρέτου %AA. Αντίθετα, η CT κοιλίας (διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος) και η δοκιμασία CK (μία μέτρηση) για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου έχουν το ίδιο %AA, όμως η CT κοιλίας έχει πολύ πιο χαμηλό λ λόγω του υψηλού %AΘ.

4. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ ΠΙΘΑΝΟΦΑΝΕΙΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΠΙΘΑΝΟΦΑΝΕΙΩΝ

Ο λόγος πιθανοφανειών (ΛΠ) είναι ένας εναλλακτικός τρόπος έκφρασης της αποδοτικότητας μιας διαγνωστικής δοκιμασίας, που παρέχει το αυτό είδος πληροφορίας όπως το ποσοστό των αληθώς θετικών (%AΘ) και αληθώς αρνητικών (%AA) αποτελεσμάτων (πιθανοφάνειες), παρουσιάζει όμως ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι αυτών.

Το κύριο πλεονέκτημα του ΛΠ είναι ότι μπορεί να υπολογιστεί και για πολλαπλά επίπεδα τιμών των αποτελεσμάτων μιας δοκιμασίας, σε αντίθεση με το %AΘ και το %AA, για τον υπολογισμό των οποίων τα αποτελέσματα της δοκιμασίας εκφράζονται κατ' ανάγκη διχοτομικά, «θετικό» ή «αρνητικό».

Ο περιορισμός των αποτελεσμάτων μιας δοκιμασίας σε δύο μόνο καταστάσεις οδηγεί αναπόφευκτα σε απώλεια σημαντικής διαγνωστικής πληροφορίας και συχνά ανακριβή συμπεράσματα, μη λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι κάθε τιμή του αποτελέσματος της δοκιμα-

* Οπότε επιβεβαιώνεται ο μνημοτεχνικός κανόνας **SnNout** (sufficiently high Sensitivity - Negative result rules out the diagnosis)¹¹ ή ΕυΑ-Οχι [υψηλή ευαισθησία - αρνητικό αποτέλεσμα - αποκλείει (όχι) τη διάγνωση].⁹

** Οπότε επιβεβαιώνεται ο μνημοτεχνικός κανόνας **SpPin** (sufficiently high Specificity - Positive result rules in the diagnosis)¹¹ ή ΕιΘεΝαι [υψηλή ειδικότητα - θετικό αποτέλεσμα - θέτει (ναι) τη διάγνωση].⁹

Πίνακας 4. Ποσοστό αληθώς θετικών (%ΑΘ) και αληθώς αρνητικών (%ΑΑ) αποτελεσμάτων και θετικός (L) και αρνητικός (λ) λόγος πιθανοφαιών ορισμένων διαγνωστικών δοκιμασιών.

Νόσημα	Δοκιμασία	%ΑΘ	%ΑΑ	L	λ
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ¹	Υπερηχογράφημα	0,93	0,98	46,5	0,07
Έμφραγμα μυοκαρδίου ¹²	CK (μία μέτρηση)	0,38	0,80	1,9	0,77
	CK (επανελημμένες μετρήσεις)	0,98	0,67	2,96	0,03
	CK MB (μία μέτρηση >4 ώρες)	0,34	0,88	2,83	0,75
	CK MB (επανελημμένες μετρήσεις)	1	0,98	50	0
Στεφανιαία νόσος ¹	Δοκιμασία κόπωσης	0,65	0,89	5,91	0,39
Φαιοχρωμοκύττωμα ¹²	Έκκριση κατεχολαμινών στα ούρα	0,82	0,95	16,4	0,19
	CT κοιλίας	0,92	0,80	4,6	0,1

CK: Κρεατινοφωσφοκινάση, CK MB: Μυοκαρδιακό κλάσμα της CK, CT: Αξονική τομογραφία

σίας, ανάλογα με το βαθμό θετικότητας ή αρνητικότητας της, παρέχει κάποια πληροφορία σχετικά με την πιθανότητα του νοσήματος.^{1,3,8,11} Προφανώς, η παρουσία του νοσήματος είναι περισσότερο πιθανή (ή λιγότερο πιθανή) όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι «εξαιρετικά θετικό» (ή «εξαιρετικά αρνητικό»), παρά όταν είναι «οριακά θετικό» (ή «οριακά αρνητικό»).

Παράδειγμα: Από μελέτη 773 ασθενών, με σκοπό την εκτίμηση της διαγνωστικής ποιότητας του ενζύμου κρεατινοφωσφοκινάση (creatine kinase, CK) ορού για τη διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που προσέρχονται με προκάρδιο άλγος, προέκυψαν τα αποτελέσματα που περιλαμβάνονται στον τετράπτυχο πίνακα 5.^{8,13} Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρήθηκε θετικό για τιμές του ενζύμου μεγαλύτερες από 120 IU/L και αρνητικό για τιμές μικρότερες από 120 IU/L. Υπολογίστηκαν οι πιθανοφάνειες καθώς και οι λόγοι πιθανοφαιών για το θετικό (L) και για το αρνητικό (λ) αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

Πίνακας 5. Λόγοι πιθανοφαιών του θετικού (L) και αρνητικού (λ) αποτελέσματος της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK) ορού σε πάσχοντες και μη από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

		Έμφραγμα του μυοκαρδίου		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Αποτέλεσμα CK ορού (IU/L)	Θετικό (CK>120)	28	251	279
	Αρνητικό (CK<120)	23	471	494
Σύνολο		51	722	773

$$\%ΑΘ = 0,55 \quad \%ΨΘ = 0,35 \quad L = 0,55/0,35 = 1,58$$

$$\%ΨΑ = 0,45 \quad \%ΑΑ = 0,65 \quad λ = 0,45/0,65 = 0,69$$

%ΑΘ: Ποσοστό αληθώς θετικών, %ΨΘ: Ποσοστό ψευδώς θετικών, %ΨΑ: Ποσοστό ψευδώς αρνητικών, %ΑΑ: Ποσοστό αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων

Σύμφωνα με τα δεδομένα του πίνακα 5, το %ΑΘ είναι 0,55 και το %ΑΑ 0,65. Ο L είναι 1,58, δηλαδή το θετικό αποτέλεσμα είναι 1,58 φορές πιο συχνό στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από έμφραγμα μυοκαρδίου, ενώ ο λ είναι 0,69, δηλαδή το αρνητικό αποτέλεσμα είναι 1,45 (1/0,69=1,45) φορές πιο συχνό στους μη πάσχοντες σε σχέση με τους πάσχοντες από έμφραγμα μυοκαρδίου.

Τόσο οι τιμές των πιθανοφαιών όσο και των λόγων τους δεν είναι τέτοιες που να βοηθούν στο να θέσει ή να αποκλείσει κάποιος τη διάγνωση, έχοντας ένα θετικό ή ένα αρνητικό αποτέλεσμα.

Για να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός και να βελτιωθεί η διαγνωστική αποδοτικότητα μιας μεμονωμένης τιμής της CK, υπολογίστηκαν οι ΛΠ για πολλαπλά επίπεδα τιμών των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας, έτσι ώστε να ληφθεί υπόψη και ο βαθμός θετικότητας ή αρνητικότητας της τιμής (πίν. 6).

Όπως φαίνεται στον πίνακα 6, συγκέντρωση CK στον ορό μεταξύ 121 και 240 IU/L («οριακά θετική» τιμή) είναι 2,4 (1/0,42=2,4) φορές λιγότερο συχνή στους πάσχοντες από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με τους μη πάσχοντες, ενώ συγκέντρωση CK >480 IU/L («εξαιρετικά θετική» τιμή) είναι 9,26 φορές πιο συχνή στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες.

Γίνεται, λοιπόν, φανερό ότι, με τη διάκριση των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας σε πολλαπλά επίπεδα, η πληροφορία που αντιπροσωπεύεται με το βαθμό θετικότητας (ή αρνητικότητας) του αποτελέσματος της δοκιμασίας δεν χάνεται.^{3,8,11}

Για παράδειγμα, ενώ τιμή CK ίση με 145 IU/L, βάσει της υπεραπλουστευμένης, αδρής διαίρεσης των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας σε «θετικό» και «αρνητικό»

Πίνακας 6. Λόγοι πιθανοφανειών για διάφορα επίπεδα τιμών κρεατινοφωσφοκινάσης (CK) ορού σε πάσχοντες και μη από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Επίπεδα CK ορού (IU/L)	Έμφραγμα του μυοκαρδίου		Λόγος πιθανοφανειών (ΛΠ)
	Ναι Αριθμός ατόμων	Όχι Αριθμός ατόμων	
>480	9	14	(9/51)/(14/722)=9,26
361-480	6	12	(6/51)/(12/722)=7,31
241-360	7	24	(7/51)/(24/722)=4,15
121-240	6	201	(6/51)/(201/722)=0,42
1-120	23	471	(23/51)/(471/722)=0,69
Σύνολο	51	722	

(πίν. 5), συνηγορεί υπέρ της παρουσίας εμφράγματος του μυοκαρδίου ($L > 1$), η ίδια τιμή συνηγορεί κατά της παρουσίας του νοσήματος (ο ΛΠ για τιμή CK από 121 έως 240 IU/L είναι $0,42 < 1$) όταν ληφθεί υπόψη και ο βαθμός θετικότητας της (πίν. 6).

Με άλλα λόγια, οι ΛΠ εκφράζουν ρεαλιστικότερα την πρακτική του κλινικού, να αξιολογεί ως μεγαλύτερης βαρύτητας υψηλές ή χαμηλές τιμές των αποτελεσμάτων μιας δοκιμασίας από οριακές τιμές, προκειμένου να προσδιορίσει την πιθανότητα παρουσίας ενός συγκεκριμένου νοσήματος δεδομένου του αποτελέσματος της δοκιμασίας.³

Ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα του ΛΠ, έναντι των %ΑΘ και %ΑΑ αποτελεσμάτων, είναι ότι παρέχει έναν άμεσο, πιο εύκολο και ακριβή τρόπο για την εκτίμηση της πιθανότητας του νοσήματος σε ένα συγκεκριμένο άρρωστο δεδομένης της έκβασης της δοκιμασίας, πληροφορία που ενδιαφέρει άμεσα τον κλινικό. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της διατύπωσης του θεωρήματος του Bayes με τη βοήθεια του ΛΠ και του odds* της πιθανότητας του νοσήματος πριν από τη διενέργεια της δοκιμασίας** (odds_{πριν τη δοκιμασία}: pretest odds) και μετά από τη διενέργεια της δοκιμασίας*** (odds_{μετά τη δοκιμασία}: posttest odds), που δίνεται από τον τύπο:^{5,8,9,11,13,14}

* Το odds της πιθανότητας (p) του νοσήματος υπολογίζεται βάσει του τύπου: $\text{odds} = \frac{p}{1-p}$. Κατ' αναλογία, η πιθανότητα (p) του νοσήματος υπολογίζεται από το odds βάσει του τύπου: $p = \frac{\text{odds}}{\text{odds}+1}$

** Εκ των προτέρων ή πρότερη ή πρωτογενής ή προγενέστερη ή *a priori* πιθανότητα του νοσήματος: p(N).

*** Εκ των υστέρων ή ύστερη ή δευτερογενής ή μεταγενέστερη ή διαγνωστική ή *a posteriori* πιθανότητα του νοσήματος: p(N/Δ).

$$\text{Odds}_{\text{μετά τη δοκιμασία}} = \text{Odds}_{\text{πριν τη δοκιμασία}} \times \text{ΛΠ} \quad (4)$$

Το odds_{πριν τη δοκιμασία} περιέχει την ίδια πληροφορία με την *a priori* πιθανότητα του νοσήματος και το odds_{μετά τη δοκιμασία} με την *a posteriori* πιθανότητα του νοσήματος, ενώ ο ΛΠ περιέχει την ίδια πληροφορία με το %ΑΘ και το %ΑΑ αποτελεσμάτων, η οποία, όμως, συμπυκνώνεται σε ένα μόνο αριθμό.

Εάν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας εκφράζεται διχοτομικά, τότε η τιμή του ΛΠ είναι αυτή του L για το θετικό αποτέλεσμα και του λ για το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας. Εάν τα αποτελέσματα της δοκιμασίας έχουν διακριθεί σε πολλαπλά επίπεδα τιμών, τότε η τιμή του ΛΠ είναι αυτή που αντιστοιχεί στο συγκεκριμένο εύρος τιμών του αποτελέσματος της δοκιμασίας.

Έτσι, η διατύπωση αυτή του θεωρήματος του Bayes, σε αντίθεση με εκείνη βάσει του %ΑΘ και του %ΑΑ,* προσφέρει όχι μόνο έναν πιο εύκολο και γρήγορο τρόπο για τον υπολογισμό της πιθανότητας του νοσήματος δεδομένου του αποτελέσματος της δοκιμασίας, αλλά και πιο ακριβή, αφού επιτρέπει να ληφθεί υπόψη και ο βαθμός θετικότητας ή αρνητικότητας του αποτελέσματος στο συγκεκριμένο ασθενή.

Παράδειγμα: Η πιθανότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου, πριν από τη διενέργεια οποιασδήποτε δοκιμασίας, σε ένα συγκεκριμένο ασθενή που προσέρχεται με προκάρδιο άλγος εκτιμάται βάσει της κλινικής εικόνας ότι είναι 20%, οπότε το odds της πιθανότητας του νοσήματος πριν από τη δοκιμασία είναι: $\text{odds}_{\text{πριν τη δοκιμασία}} = 0,20/(1-0,20)=0,25$. Στη συνέχεια, από τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του ενζύμου κρεατινοφωσφοκινάση (CK) στον ορό βρέθηκε τιμή >480 IU/L, στην οποία, βάσει του βαθμού θετικότητάς της, αντιστοιχεί, σύμφωνα με τον πίνακα 6, τιμή ΛΠ ίση με 9,26. Εφαρμόζοντας τον τύπο 4, το odds της πιθανότητας του νοσήματος μετά από τη δοκιμασία είναι: $\text{odds}_{\text{μετά τη δοκιμασία}} = 0,25 \times 9,26 = 2,34$, οπότε η πιθανότητα εμφράγματος μυοκαρδίου μετά από τη διενέργεια της δοκιμασίας στο συγκεκριμένο ασθενή είναι $2,34/(2,34+1)=0,70$ ή 70%.

Η ανάγκη μετατροπής των odds σε πιθανότητες και αντίστροφα μπορεί να αποφευχθεί και τα πράγματα γίνονται ακόμη πιο εύκολα με τη βοήθεια του νομογράμματος του θεωρήματος του Bayes, που δίνει άμεσα την πιθανότητα του νοσήματος δεδομένου του αποτελέσματος της δοκιμασίας σε συνάρτηση με την πιθανότητα του νοσήματος πριν από τη δοκιμασία και το ΛΠ.^{5,11,12,14}

* $p(N/\Delta^+) = p(N) \times \%ΑΘ / [p(N) \times \%ΑΘ + (1-p(N)) \times (1-\%ΑΑ)]$
 $p(N/\Delta^-) = p(N) \times (1-\%ΑΘ) / [p(N) \times (1-\%ΑΘ) + (1-p(N)) \times \%ΑΑ]$

Τέλος, οι λόγοι πιθανοφανειών (θετικός και αρνητικός) προτιμώνται σε σχέση με το %ΑΘ και %ΑΑ για τη σύγκριση της διαγνωστικής αποδοτικότητας δύο δοκιμασιών. Μια δοκιμασία μπορεί να έχει μικρότερο %ΑΘ ή %ΑΑ αποτελεσμάτων από τη συγκρινόμενη με αυτή τη δοκιμασία και εντούτοις η διαγνωστική αξία της να είναι μεγαλύτερη.^{15,16}

5. ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ ΠΙΘΑΝΟΦΑΝΕΙΩΝ

Ο λόγος πιθανοφανειών (ΛΠ) παρέχει χρήσιμη πληροφορία, η οποία συμπυκνώνεται σε ένα μόνο αριθμό. Όμως, χωρίς τον προσδιορισμό του διαστήματος εμπιστοσύνης, μια σημειακή εκτίμηση του ΛΠ, που γίνεται βάσει παρατηρήσεων από σχετικώς μικρά δείγματα του πληθυσμού (όπως και οι πιθανοφάνειες), μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα.¹³ Το διάστημα εμπιστοσύνης (συνήθως το 95%) παρέχει ένα μέτρο της ακρίβειας (ή αβεβαιότητας) της εκτίμησης του ΛΠ, που επιτρέπει τη διατύπωση συμπερασμάτων αναφορικά με τον πληθυσμό από τον οποίο ελήφθη το δείγμα.

Η εκτίμηση του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης, δηλαδή του εύρους των τιμών μέσα στο οποίο με πιθανότητα 95% βρίσκεται η πραγματική τιμή του θετικού (L) και του αρνητικού (λ) λόγου πιθανοφανειών, γίνεται σε λογαριθμική κλίμακα βάσει των τύπων:¹⁷

α. Θετικός λόγος πιθανοφανειών (L):

$$\text{αντιλογάριθμος } \{(\ln L) \pm 1,96 \times SE(\ln L)\} \quad (5)$$

όπου: $\ln L$: Ο νεπέρειος λογάριθμος του L

$SE(\ln L)$: Το πιθανό σφάλμα (standard error) του νεπέρειου λογαρίθμου του L, που δίνεται από τον τύπο:

$$SE = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{(a+c)} + \frac{1}{(b+d)}} \quad (6)$$

β. Αρνητικός λόγος πιθανοφανειών (λ):

$$\text{αντιλογάριθμος } \{(\ln \lambda) \pm 1,96 \times SE(\ln \lambda)\} \quad (7)$$

όπου: $\ln \lambda$: Ο νεπέρειος λογάριθμος του λ

$SE(\ln \lambda)$: Το πιθανό σφάλμα (standard error) του νεπέρειου λογαρίθμου του λ, που δίνεται από τον τύπο:

$$SE = \sqrt{\frac{1}{c} + \frac{1}{d} + \frac{1}{(a+c)} + \frac{1}{(b+d)}} \quad (8)$$

Παράδειγμα: Όσον αφορά στα δεδομένα του παραδείγματος στον πίνακα 2, το πιθανό σφάλμα του νεπέρειου λογαρίθμου του $L=3$ ισούται με:

$$SE \ln L = \sqrt{\frac{1}{27} + \frac{1}{20} + \frac{1}{30} + \frac{1}{66}} = 1,19$$

και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του L: αντιλογάριθμος $\{(\ln 3) \pm 1,96 \times 1,19\}$ δηλαδή, 2,02–4,36.

Με παρόμοιο τρόπο, το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του $\lambda=0,14$ είναι 0,05–0,42.

Το εύρος του διαστήματος εμπιστοσύνης καθορίζει την ακρίβεια των εκτιμήσεων. Όσο πιο μικρό είναι το διάστημα εμπιστοσύνης, τόσο η ακρίβεια των εκτιμήσεων αυξάνει και αντιστρόφως. Σύμφωνα με τους τύπους 5–8, το εύρος του διαστήματος εμπιστοσύνης και επομένως η ακρίβεια που αυτό εκφράζει, σε μεγάλο βαθμό, προσδιορίζεται από τον αριθμό των ατόμων που μελετήθηκαν (μέγεθος του δείγματος).

6. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ ΠΙΘΑΝΟΦΑΝΕΙΩΝ

Τα παράγωγα του λόγου πιθανοφανειών, όπως και οι πιθανοφάνειες και ο λόγος πιθανοφανειών, εκφράζουν τη διακριτική ικανότητα των διαγνωστικών δοκιμασιών, την ικανότητα δηλαδή αυτών να διακρίνουν ασθενείς με ή χωρίς το υπό διερεύνηση νόσημα.

Παρόλο που τα παράγωγα του λόγου πιθανοφανειών παρέχουν το αυτό είδος πληροφορίας όπως και οι πιθανοφάνειες και ο λόγος πιθανοφανειών, η χρησιμοποίησή τους έχει επικρατήσει για τη διευκόλυνση, κυρίως, των υπολογισμών.

Τα παράγωγα του λόγου πιθανοφανειών είναι τα εξής:^{2,18}

- Το βάρος ένδειξης ή βάρος πληροφορίας ή πληροφοριοκρατικότητα ή πληροφοριακή αξία (weight of evidence, WE) του αποτελέσματος της δοκιμασίας
- Το score της πληροφοριακής αξίας
- Το αναμενόμενο (προσδοκώμενο) βάρος ένδειξης ή το αναμενόμενο (προσδοκώμενο) βάρος πληροφορίας ή η αναμενόμενη (προσδοκώμενη) πληροφοριακή αξία ή η αναμενόμενη (προσδοκώμενη) πληροφοριακή ικανότητα (expected weight of evidence, EWE) της δοκιμασίας
- Το δυνητικό εύρος της πληροφορίας ή το δυνητικό εύρος της ένδειξης (potential range of evidence).

Με τον όρο βάρος ένδειξης ή βάρος πληροφορίας ή πληροφοριοκρατικότητα ή πληροφοριακή αξία αποδίδεται ο αγγλικός όρος “weight of evidence”. Ο στατιστικός όρος “weight of evidence” εισήχθη το 1878 από τον Peirce.¹⁹

περιγράφηκε πλήρως το 1950 από τον Good*,¹⁹⁻²¹ ενώ από το 1971 άρχισε να εφαρμόζεται και στη διαγνωστική έρευνα.

Η πληροφοριακή αξία του αποτελέσματος μιας διαγνωστικής δοκιμασίας ισούται με το φυσικό-νεπέριο λογάριθμο** (\log_e ή \ln) του λόγου πιθανοφανειών.

Όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας εκφράζεται διχοτομικά (θετικό - αρνητικό), διακρίνουμε την πληροφοριακή αξία του θετικού και του αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας, που ισούται με το νεπέριο λογάριθμο του θετικού (L) και αρνητικού (λ) λόγου πιθανοφανειών, αντίστοιχα:^{2.18}

- Πληροφοριακή αξία του θετικού αποτελέσματος ή θετική πληροφοριακή αξία:

$$WE(+)=\ln L$$

- Πληροφοριακή αξία του αρνητικού αποτελέσματος ή αρνητική πληροφοριακή αξία:

$$WE(-)=\ln \lambda$$

Ο νεπέριος λογάριθμος αριθμών μεγαλύτερων της μονάδας είναι θετικός αριθμός, ενώ αριθμών μικρότερων της μονάδας είναι αρνητικός αριθμός. Ο νεπέριος λογάριθμος του 1 ισούται με μηδέν.

Με σκοπό να αποφευχθούν οι δεκαδικοί αριθμοί και να διευκολυνθούν ακόμη περισσότερο οι μαθηματικοί υπολογισμοί, οι Spiegelhalter και Knill-Jones (1984) πρότειναν τον πολλαπλασιασμό της πληροφοριακής αξίας επί 100 και τη χρησιμοποίηση αυτής με τη μορφή του score:^{2.20}

- Score της θετικής πληροφοριακής αξίας:

$$\text{score } WE(+)=100 WE(+)=100 \ln L$$

- Score της αρνητικής πληροφοριακής αξίας:

$$\text{score } WE(-)=100 WE(-)=100 \ln \lambda$$

Η ποσότητα της προσδοκώμενης πληροφορίας από την εφαρμογή μιας δοκιμασίας εκφράζεται με δύο τρόπους:¹⁸

* Εάν H είναι μια υπόθεση και \bar{H} η άρνησή της, E η πρόταση που εκφράζει την ένδειξη-πληροφορία που λαμβάνεται από πείραμα ή παρατήρηση και G η πρόταση που εκφράζει την υπάρχουσα πληροφορία, τότε το *βάρος ένδειξης* (W) που παρέχεται από την E όσον αφορά στην H δεδομένης της G είναι: $W(H: E/G)=\log \{p(E/H.G)/p(E/\bar{H}.G)\}$, όπου p : πιθανότητα και H, G η λογική σύζευξη των H και G . Συνήθως, η G λαμβάνεται ως δεδομένη και παραλείπεται από τη σχέση.

Στη διαγνωστική έρευνα, H είναι το νόσημα (N) και E το αποτέλεσμα της δοκιμασίας (Δ) (κλινικό ή εργαστηριακό εύρημα), οπότε: $W(N:\Delta)=\log \{p(\Delta/N)/p(\Delta/\bar{N})\}$.

Ο λόγος στη δεξιά πλευρά της σχέσης, όπως γίνεται φανερό, είναι ο λόγος πιθανοφανειών.^{20.21}

** Ο λογάριθμος με βάση τη σταθερά $e = 2,718$

- Από την αναμενόμενη (προσδοκώμενη) πληροφοριακή αξία

- Από το δυνητικό εύρος της πληροφορίας.

Η αναμενόμενη (προσδοκώμενη) πληροφοριακή αξία ισούται με το άθροισμα της θετικής και αρνητικής πληροφοριακής αξίας (εκφρασμένων με τη μορφή του score), σταθμισμένων με το ποσοστό των αληθώς θετικών (%ΑΘ) και ψευδώς αρνητικών (%ΨΑ) αποτελεσμάτων, αντίστοιχα:^{2.18}

$$EWE = \text{score } WE(+)\times(\%ΑΘ) + \text{score } WE(-)\times(\%ΨΑ) = 100 \ln L \times (\%ΑΘ) + 100 \ln \lambda \times (\%ΨΑ)$$

Το δυνητικό εύρος της πληροφορίας εκφράζεται μαθηματικά από τη διαφορά της θετικής και αρνητικής πληροφοριακής αξίας εκφρασμένων με τη μορφή του score:^{2.18}

$$\text{score } WE(+)-\text{score } WE(-)=100 \ln L-100 \ln \lambda$$

Παράδειγμα: Σύμφωνα με τα δεδομένα του παραδείγματος για τη διάγνωση της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης (πίν. 2), το ποσοστό των αληθώς θετικών (%ΑΘ) και ψευδώς αρνητικών (%ΨΑ) αποτελεσμάτων της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος είναι 0,90 και 0,10, αντίστοιχα και ο λόγος πιθανοφανειών του θετικού (L) και αρνητικού (λ) αποτελέσματος της καλλιέργειας 3 και 0,14, αντίστοιχα.

Επομένως, η θετική πληροφοριακή αξία ή η πληροφοριακή αξία του θετικού αποτελέσματος της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος είναι:

$$WE(+)=\ln L=\ln 3=1,10$$

ενώ η αρνητική πληροφοριακή αξία ή η πληροφοριακή αξία του αρνητικού αποτελέσματος της καλλιέργειας είναι:

$$WE(-)=\ln \lambda=\ln 0,14=-1,97$$

Το score της θετικής πληροφοριακής αξίας είναι:

$$\text{score } WE(+)=100 WE(+)=100 \times 1,10=110$$

και το score της αρνητικής πληροφοριακής αξίας:

$$\text{score } WE(-)=100 WE(-)=100 \times (-1,97)=-197$$

Η ποσότητα, δηλαδή, της πληροφορίας που λαμβάνεται από το αρνητικό αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι σχεδόν δύο φορές μεγαλύτερη σε απόλυτη τιμή από αυτή του θετικού αποτελέσματος.

Η αναμενόμενη (προσδοκώμενη) πληροφοριακή αξία από την εφαρμογή της καλλιέργειας είναι:

$$EWE = \text{score } WE(+)\times(\%ΑΘ) + \text{score } WE(-)\times(\%ΨΑ) = 110 \times 0,90 + (-197) \times 0,10 = 99 - 19,7 = 79,3 \approx 79 \text{ συμβατικές μονάδες πληροφορίας}$$

και το δυνητικό εύρος της πληροφορίας

$$\text{score } WE(+)-\text{score } WE(-)=110-(-197)=110+197=307 \text{ συμβατικές μονάδες πληροφορίας}$$

Τόσο η αναμενόμενη (προσδοκώμενη) πληροφοριακή αξία όσο και το δυνητικό εύρος της πληροφορίας χρησιμοποιούνται, κυρίως, για τη σύγκριση διαφορετικών δοκιμασιών όσον αφορά στη διαγνωστική αποδοτικότητα τους προς επιλογή της καλύτερης για τη διάγνωση ενός συγκεκριμένου νοσήματος.

Παράδειγμα: Έστω ότι θέλουμε να συγκρίνουμε τη διαγνωστική αποδοτικότητα της καλλιέργειας του φαρυγγικού εκκρίματος (σχετικά αργή μέθοδος) με αυτή μιας ταχείας δοκιμασίας (ταυτοποίηση αντιγόνων του στρεπτοκοκκικού εντός μερικών λεπτών), για τη διάγνωση της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης. Στον πίνακα 7² φαίνεται η διαγνωστική ποιότητα (πιθανοφάνειες, λόγος πιθανοφανεσιών, παράγωγα του λόγου πιθανοφανεσιών) των δύο δοκιμασιών, για την εκτίμηση της οποίας έχει χρησιμοποιηθεί η ίδια μέθοδος αναφοράς (τίτλος αντι-στρεπτολυσίνης ορού).

Όπως φαίνεται από τα δεδομένα του πίνακα 7, η πληροφοριακή αξία –εκφρασμένη με τη μορφή του score- του θετικού αποτελέσματος της ταχείας δοκιμασίας (139) δεν είναι παρά λίγο μεγαλύτερη από αυτή της καλλιέργειας (110). Αντίθετα, η πληροφοριακή αξία του αρνητικού αποτελέσματος της ταχείας δοκιμασίας (-76) είναι σε απόλυτη τιμή 2,5 φορές μικρότερη από αυτή της καλλιέργειας (-197).

Έτσι, εάν υπάρχει η δυνατότητα χρησιμοποίησης και των δύο δοκιμασιών, προτείνεται η πραγματοποίηση πρώτα της ταχείας δοκιμασίας, καθώς αυτή είναι πολύ πιο γρήγορη. Εάν το αποτέλεσμα της ταχείας δοκιμασίας είναι θετικό, τότε τίθεται η διάγνωση της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης και συνιστάται η χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας. Αντίθετα, δεδομένου ότι η πληροφοριακή αξία του αρνητικού αποτελέσματος της ταχείας δοκιμασίας είναι 2,5 φορές μικρότερη από αυτή της καλλιέργειας, δεν μπορεί να απορριφθεί η διάγνωση

Πίνακας 7. Διαγνωστική ποιότητα της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος και της ταχείας δοκιμασίας για τη διάγνωση της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης.

Διαγνωστική ποιότητα	Καλλιέργεια	Ταχεία δοκιμασία
Πιθανοφάνειες		
Ποσοστό αληθώς θετικών (%ΑΘ)	0,90	0,80
Ποσοστό αληθώς αρνητικών (%ΑΑ)	0,70	0,85
Λόγος πιθανοφανεσιών		
Θετικός (L)	3	4
Αρνητικός (λ)	0,14	0,47
Πληροφοριακή αξία		
Θετική [WE(+)] = ln L	1,1	1,39
Αρνητική [WE(-)] = ln λ	- 1,97	- 0,76
Score WE(+) = 100 ln L	110	139
Score WE(-) = 100 ln λ	- 197	- 76
Αναμενόμενη πληροφοριακή αξία	79	52
Δυνητικό εύρος πληροφορίας	307	214

ση της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης επί αρνητικού αποτελέσματος της ταχείας δοκιμασίας χωρίς την προηγούμενη επιβεβαίωσή του με τη διενέργεια καλλιέργειας.

Συγκρίνοντας τις δύο δοκιμασίες ως προς την ποσότητα της πληροφορίας που προσδοκείται από την εφαρμογή τους, παρατηρείται ότι τόσο η αναμενόμενη πληροφοριακή αξία όσο και το δυνητικό εύρος της πληροφορίας που παρέχει η καλλιέργεια (79 και 307 συμβατικές μονάδες πληροφορίας, αντίστοιχα) είναι σαφώς μεγαλύτερα από αυτά της ταχείας δοκιμασίας (52 και 214 συμβατικές μονάδες πληροφορίας, αντίστοιχα). Επομένως, η καλλιέργεια του φαρυγγικού επιχρίσματος επιλέγεται, τελικά, ως καλύτερη δοκιμασία για τη διάγνωση της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης.

ABSTRACT

Diagnostic quality. Likelihood ratio

N. PETROGLOU, L. SPAROS

Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Nursing, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(3):287–297

The clinical usefulness of a diagnostic test (laboratory test or clinical finding) is determined by the discriminating ability of the test, meaning its ability to correctly classify patients with or without the disease. Likelihood ratios summarize the same kind of information as sensitivity and specificity (likelihood) but provide an alternative, more powerful way of describing the discriminating ability of a diagnostic test. Likelihood ratios express how many times more (or less) likely a test result is to be found in diseased, as compared to nondiseased,

people. Their main advantage is that, unlike sensitivity and specificity (which limit the number of test results to just two levels, “positive” and “negative”), they can be generated for multiple levels of the diagnostic test results, taking into account the degree of positivity of the test. When applied to the pretest odds of the target disorder, likelihood ratio generates the posttest odds for that disorder, by means of a simple formulation of Bayes’ theorem. Finally, likelihood ratios (positive and negative) provide a more appropriate comparison of the diagnostic abilities of two or more diagnostic tests. Although derivatives of the likelihood ratio provide the same kind of information as likelihoods and their ratios, they are mainly used because they facilitate calculations.

Key words: Discriminating ability, Expected weight of evidence, Likelihood ratio, Potential range of evidence, Weight of evidence

Βιβλιογραφία

- GLASZIOU PP. Probability revision. *Prim Care* 1995, 22:235–245
- GRENIER B. Qualités diagnostiques des tests. In: *Evaluation de la décision médicale. Introduction à l’analyse médico-économique*. Masson, Paris, 1990:31–59
- FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. Diagnosis. In: *Clinical epidemiology. The essentials*. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1988:42–75
- WEINSTEIN MC, FINEBERG HV. The use of diagnostic information to revise probabilities. In: *Clinical decision analysis*. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1980:75–129
- ΑΝΕΥΛΑΒΗΣ Ε. Το εργαστήριο στην κλινική πράξη: Πρόφαση για αμυντική Ιατρική ή απόφαση για ορθολογική χρήση σε συνθήκες αβεβαιότητας; 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, Αθήνα, 1998
- ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαγνωστική ποιότητα των κλινικών και παρακλινικών δεδομένων. Στο: *Θεωρία της λήψης των κλινικών αποφάσεων*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1999:83–94
- ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαγνωστική ποιότητα των κλινικών και παρακλινικών δεδομένων. Στο: *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:105–115
- RADACK KL, ROUAN G, HEDGES J. The likelihood ratio. An improved measure for reporting and evaluating diagnostic test results. *Arch Pathol Lab Med* 1986, 110:689–693
- SACKETT DL, STRAUS SE, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. Διάγνωση και προσυμπτωματικός έλεγχος. Στο: *Επί ενδείξεων βασιζόμενη Ιατρική. Πώς να ασκείτε και να διδάσκετε την EBI*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2002:125–160
- MURRAY JF, BERGUS GR. Using data from epidemiologic studies to revise probabilities. *Prim Care* 1995, 22:247–259
- SACKETT DL, HAYNES RB, GUYATT GH, TUGWELL P. The interpretation of diagnostic data. In: *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*. 2nd ed. Little, Brown & Co, Boston, 1991:69–152
- HALKIN A, REICHMAN J, SCHWABER M, PALTIEL O, BREZIS M. Likelihood ratios: Getting diagnostic testing into perspective. *QJM* 1998, 91:247–258
- CENTOR RM. Estimating confidence intervals of likelihood ratios. *Med Decis Making* 1992, 12:229–231
- SACKETT DL. The rational clinical examination. A primer on the precision and accuracy of the clinical examination. *JAMA* 1992, 20:2638–2644
- ΣΠΑΡΟΣ Λ. Οι έννοιες των οτζ και λότζιτ στην εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. Στο: *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:53–68
- ΠΕΤΡΟΓΛΟΥ Ν, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Καμπύλη ROC στη διαγνωστική έρευνα. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:179–194
- SACKETT DL, STRAUS SE, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. Διαστήματα αξιοπιστίας. Στο: *Επί ενδείξεων βασιζόμενη Ιατρική. Πώς να ασκείτε και να διδάσκετε την EBI*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2002:333–343
- KNOTTNERUS JA. Application of logistic regression to the analysis of diagnostic data: Exact modeling of a probability tree of multiple binary variables. *Med Decis Making* 1992, 12:93–108
- SPIEGELHALTER DJ, KNILL-JONES RP. Statistical and knowledge-based approaches to clinical decision-support systems, with an application in gastroenterology. *J Roy Stat Soc A* 1984, 147:35–77
- GOOD IJ. Weight of evidence, corroboration, explanatory power, information and the utility of experiments. *J Roy Stat Soc B* 1960, 22:319–331
- HUNINK MG, GLASZIOU PP, SIEGEL J, WEEKS JC, PLISKIN JS, ELSTEIN AS ET AL. Multiple test results. In: *Decision making in health and medicine. Integrating evidence and values*. Cambridge University Press, Cambridge, 2001:177–213

Corresponding author:

N. Petroglou, 11 Moutalaski street, GR-142 34 Athens, Greece

e-mail: nikipetroglou@yahoo.gr