

Διαγνωστικές πιθανότητες Θεώρημα του Bayes και λογιστική παλινδρόμηση

Ν. Πετρόγλου,
Λ. Σπάρος

Εργαστήριο Κλινικής Επιδημιολογίας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Diagnostic probabilities. Bayes'
theorem and logistic regression

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή
2. Επιποθασμός και πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα του νοσήματος
3. Διαγνωστικές πιθανότητες
 - 3.1. Ορισμοί
4. Θεώρημα του Bayes
 - 4.1. Διατύπωση του θεωρήματος του Bayes
 - 4.2. Διατύπωση του θεωρήματος του Bayes με τα odds
 - 4.2.1. Odds
 - 4.2.2. Διατύπωση του θεωρήματος του Bayes με τα odds
 - 4.2.3. Λόγος των odds
5. Διάστημα εμπιστοσύνης των διαγνωστικών πιθανοτήτων
 - 5.1. Διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου των odds
6. Διακύμανση της διαγνωστικής αξίας σε συνάρτηση με την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος
 - 6.1. Ουδός θεραπευτικής απόφασης
7. Διαγνωστικό κέρδος της δοκιμασίας
8. Φαινόμενο συμπύκνωσης-αραίωσης
9. Διακύμανση της διαγνωστικής αξίας σε συνάρτηση με τη διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας
10. Περιορισμοί κατά την εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes
 - 10.1. Συνθήκες εφαρμογής
 - 10.2. Γενίκευση του θεωρήματος του Bayes
 - 10.3. Κριτική του μπαγιεσιανού διαλογισμού
11. Υπόδειγμα της λογιστικής παλινδρόμησης

Λέξεις ευρετηρίου

Διαγνωστική αξία
Διαγνωστικό κέρδος
Θεώρημα του Bayes
Λογιστική παλινδρόμηση
Ουδός θεραπευτικής απόφασης
Φαινόμενο συμπύκνωσης-αραίωσης

Υποβλήθηκε 24.3.2005
Εγκρίθηκε 30.3.2005

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πιθανοφάνειες (ποσοστό αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων και τα συμπληρωματικά αυτών ποσοστά), καθώς και ο λόγος τους, καθορίζουν τη διαγνωστική ποιότητα μιας δοκιμασίας,* η οποία πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη κατά την παραγγελία της δοκιμασίας. Εκφράζουν τη δεσμευμένη πιθανότητα του θετικού ή αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας, δεδομένου ότι (είναι γνωστό ότι) ο άρρωστος πάσχει ή όχι από ένα συγκεκριμένο νόσημα.

Όμως, στην καθημερινή κλινική πρακτική, ο κλινικός δεν γνωρίζει εάν ο άρρωστος πάσχει ή όχι πραγματικά

από το νόσημα που διερευνάται. Τότε, άλλωστε, δεν θα χρειαζόταν η διαγνωστική δοκιμασία. Αντίθετα, έχοντας ένα θετικό ή ένα αρνητικό αποτέλεσμα, προσπαθεί να προσδιορίσει την πιθανότητα του νοσήματος στο συγκεκριμένο άρρωστο. Το ερώτημα, λοιπόν, συνίσταται στο εξής: «Ποια είναι η πιθανότητα ο συγκεκριμένος άρρωστος να πάσχει ή να μην πάσχει από ένα συγκεκριμένο νόσημα, δεδομένου του θετικού ή αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας;».

Η πιθανότητα παρουσίας ή απουσίας του νοσήματος δεδομένου του αποτελέσματος (θετικού ή αρνητικού) μιας δοκιμασίας καλείται διαγνωστική αξία (diagnostic value) ή διαγνωστική πιθανότητα (diagnostic probability) της δοκιμασίας (πίν. 1).

Η διαγνωστική πιθανότητα, ως έκφραση της διαγνωστικής αβεβαιότητας, αποτελεί τη βασική συνιστώσα, που, σε συνάρτηση με την έννοια της χρησιμότητας (utility), προσφέρουν –σύμφωνα με τη θεωρία της λήψης των

* Κάθε εργαστηριακό αποτέλεσμα, αλλά και κάθε κλινικό εύρημα (σύμπτωμα, σημείο) που προκύπτει από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση, αποτελεί μια διαγνωστική «δοκιμασία», η γνώση του αποτελέσματος της οποίας αποτελεί μια επιπλέον πληροφορία, που τροποποιεί (αυξάνει ή μειώνει) την αρχική πιθανότητα ύπαρξης του νοσήματος.

Πίνακας 1. Συνώνυμα της διαγνωστικής πιθανότητας.

Διαγνωστική πιθανότητα: <i>Diagnostic probability</i>
Πιθανότητα του νοσήματος μετά τη δοκιμασία: <i>Post-test probability</i>
Εκ των υστέρων (ή <i>a posteriori</i>)* πιθανότητα: <i>a posteriori probability</i>
Ύστερη** πιθανότητα: <i>Posterior probability</i>
Μεταγενέστερη πιθανότητα: <i>Posterior probability</i>
Δευτερογενής πιθανότητα: <i>Secondary probability</i>
Διαγνωστική αξία: <i>Diagnostic value</i>
Προβλεπτική ή προρρηπτική αξία: <i>Predictive value</i>

* *a posteriori* (*a posteriori*) επίρρ. ελλην. *εκ των υστέρων*. ANT. *a priori*, *εκ των προτέρων*. [ΕΤΥΜ. < λατ. *a posteriori* < *posterior*, συγκρ. βαθμός του επιθ. *poster(us)* «ύστερος» < επίρρ. *Post* «ύστερα, μετά»].²

** *ύστερος*, -*n*, -*o*=μεταγενέστερος, αυτός που ακολουθεί ή έρχεται στο τέλος, τελευταίος στη σειρά ΣΥΝ. κατοπινός, επόμενος: ΦΡ. *εκ των υστέρων* έπειτα από κάτι που έχει προηγηθεί, αφού έχει διαπραχθεί.²

κλινικών αποφάσεων— ένα ορθολογικό κριτήριο επιλογής ενός διαγνωστικού ενδεχόμενου και εφαρμογής της ανάλογης θεραπείας.¹

Η διαγνωστική πιθανότητα συναρτάται άμεσα με τη διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας (πιθανοφάνειες, λόγοι πιθανοφανειών) και την πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα (*pre-test probability*) του νοσήματος, δηλαδή την πιθανότητα του νοσήματος πριν από την επιτέλεση της δοκιμασίας (πίν. 2).²

2. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ

Εάν η επιλογή ενός αρρώστου από ένα συγκεκριμένο πληθυσμό γινόταν τυχαία, τότε η *πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα* (*pre-test probability*) του υπό διερεύ-

Πίνακας 2. Συνώνυμα της προ της δοκιμασίας πιθανότητας του νοσήματος.

Προ της δοκιμασίας πιθανότητα του νοσήματος: <i>Pre-test probability</i>
Εκ των προτέρων (ή <i>a priori</i>)* πιθανότητα: <i>A priori probability</i>
Πρότερη** πιθανότητα: <i>Prior probability</i>
Προγενέστερη πιθανότητα: <i>Prior probability</i>
Πρωτογενής πιθανότητα: <i>Primary probability</i>
Επιπολασμός του νοσήματος: <i>Prevalence of disease</i>

* *a priori* (*a priori*) επίρρ. ελλην. *εκ των προτέρων* 1. χωρίς να έχει προηγηθεί διερεύνηση. ΣΥΝ. από πριν 2. ΦΙΛΟΣ. για γνώση που δεν στηρίζεται στα δεδομένα της εμπειρίας, αλλά προϋπήρχε βασισμένη στην καθαρή λογική ANT. *a posteriori*, *εκ των υστέρων*. [ΕΤΥΜ. < λατ. *a priori* < *prior* «πρότερος», συγκρ. βαθμός του επιθ. *primus* «πρώτος»].²

** *πρότερος*, -*n* (λογιότ. *προτέρα*), -*o* {κ. *προτέρου/-ων*, -*ους*} (λόγ.) αυτός που προηγείται ΣΥΝ. πρωύτερος ANT. *ύστερος*, επόμενος: ΦΡ. *εκ των προτέρων* από πριν.²

νηση νοσήματος ή, αλλιώς, η *εκ των προτέρων* (*a priori*) *πιθανότητα* του νοσήματος (πριν από τη λήψη οποιασδήποτε κλινικής πληροφορίας) θα ήταν ο επιπολασμός* (*prevalence*) του νοσήματος στον πληθυσμό αυτόν.³⁻⁵

Όμως, στην κλινική πράξη οι άρρωστοι δεν επιλέγονται τυχαία. Ούτε οι υποψήφιοι για δοκιμασία διαλογής επιλέγονται τυχαία. Αφετηρία κάθε διαγνωστικής διαδικασίας είναι ο άρρωστος, που προσέρχεται με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (π.χ. φύλο, ηλικία, συνυπάρχοντα νοσήματα: *προφίλ** κινδύνου*) και κλινικά ευρήματα (συμπτώματα και σημεία: *προφίλ υγείας*). Από τη γνώση αυτών των συγκεκριμένων σε τόπο και χρόνο χαρακτηριστικών του αρρώστου, που προκύπτουν από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση, και σε συνδυασμό με τον επιπολασμό των διαφοροδιαγνωστικώς συναφών νοσημάτων, προσδιορίζεται η πιθανότητα του νοσήματος που αναζητείται στο συγκεκριμένο άρρωστο.^{3,5}

Η πιθανότητα αυτή είναι εξαρτημένη (δεσμευμένη) από τις πληροφορίες που ήδη διαθέτει (γνωρίζει) ο κλινικός για τον άρρωστο. Δηλαδή, είναι ουσιαστικά μια *εκ των υστέρων* (*a posteriori*) *πιθανότητα*. Παράλληλα, όμως, αποτελεί την *εκ των προτέρων* (*a priori*) *πιθανότητα* ή, καλύτερα, την *πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα* (*pre-test probability*) του νοσήματος ή την *πρότερη πιθανότητα* (*prior probability*),*** σε σχέση με μια μελλοντική δοκιμασία, της οποίας το αποτέλεσμα δεν είναι ακόμη γνωστό.^{3,4}

Παράδειγμα: Η εκτίμηση της πιθανότητας του καρκίνου του παχέος εντέρου πριν από τη διενέργεια δοκιμασίας για την ανίχνευση αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα βασίζεται στην ηλικία, το φύλο, το ατομικό κλινικό ιστο-

* Ο επιπολασμός είναι μέτρο συχνότητας των νοσημάτων και ορίζεται ως το ποσοστό των ατόμων του πληθυσμού που πάσχουν από το νόσημα σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή (σημειακός επιπολασμός).

** Από δεκαετίες περίπου έχει εισαχθεί στην ιατρική ορολογία ο όρος *προφίλ* (*client profile*), ο οποίος συνίσταται από το *προφίλ υγείας* (*health profile*), που περιλαμβάνει τα κλινικά ευρήματα, και από το *προφίλ κινδύνου* (*risk profile*), που περιλαμβάνει χαρακτηριστικά του ατόμου που συνδέονται με τη συχνότητα του νοσήματος (π.χ. φύλο, ηλικία, συνυπάρχοντα νοσήματα).^{1,6}

*** Σύμφωνα με τους Leadley και Lusted (1959),⁷ η πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα του αναζητούμενου νοσήματος καθορίζεται μόνο από τα χαρακτηριστικά του αρρώστου (π.χ. φύλο, ηλικία: *προφίλ κινδύνου*) ανεξάρτητα από την κλινική εικόνα (*προφίλ υγείας*). Κατ' άλλους, η πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα του αναζητούμενου νοσήματος καθορίζεται από το συνδυασμό όλων των στοιχείων που γνωρίζει ο κλινικός για το συγκεκριμένο άρρωστο όσον αφορά τόσο στο *προφίλ υγείας* όσο και στο *προφίλ κινδύνου* του αρρώστου. Τέλος, κατ' άλλους, η πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα του νοσήματος δεν βασίζεται σε οτιδήποτε είναι γνωστό για το συγκεκριμένο άρρωστο, αλλά είναι η συχνότητα του αναζητούμενου νοσήματος στον πληθυσμό (επιπολασμός).⁸

ρικό και το οικογενειακό ιστορικό του αρρώστου. Κατ' αυτή την έννοια, η πιθανότητα αυτή είναι ουσιαστικά μια εκ των υστέρων πιθανότητα εξαρτημένη από όλους αυτούς τους παράγοντες (π.χ. πιθανότητα καρκίνου του παχέος εντέρου σε έναν άνδρα 50 ετών, του οποίου η μητέρα είχε επίσης καρκίνο του παχέος εντέρου), ενώ, παράλληλα, είναι μια πρότερη πιθανότητα σε σχέση με τη δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα και τη γνώση του αποτελέσματος αυτής. Η πρότερη (ή πριν από τη δοκιμασία) πιθανότητα εδώ αντανακλά το ποσοστό των αρρώστων με παρόμοια χαρακτηριστικά, στους οποίους θα αναμενόταν η παρουσία καρκίνου του παχέος εντέρου.⁵

Όμως, πώς μπορεί να εκτιμήσει ο κλινικός την πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα του νοσήματος στο δικό του άρρωστο; Υπάρχουν διάφορες πηγές πληροφορίας: Τοπικές ή εθνικές στατιστικές, βάσεις δεδομένων, επιδημιολογικές μελέτες ειδικά αφιερωμένες στον υπολογισμό των *a priori* πιθανοτήτων, κλινική εμπειρία.^{5,9-11}

Ο κλινικός θα μπορούσε να καταφύγει σε τοπικές ή εθνικές στατιστικές αναζητώντας τη συχνότητα του υπό διερεύνηση νοσήματος (επιπολασμό) στο γενικό πληθυσμό ή σε ορισμένο υποπληθυσμό. Οι πληροφορίες από τις πηγές αυτές είναι τόσο αξιόπιστες, όσο αξιόπιστες είναι οι διαγνώσεις επί των οποίων βασίζονται. Αυτού του είδους οι στατιστικές, αν και παρέχουν κάποια βοήθεια για την εκτίμηση των *a priori* πιθανοτήτων, δεν συμπεριλαμβάνουν στον υπολογισμό τους και το προφίλ του αρρώστου.⁹

Το πρόβλημα θα μπορούσε να ξεπεραστεί διερευνώντας τοπικές ή εθνικές βάσεις δεδομένων κλινικής πρακτικής, που περιλαμβάνουν αρρώστους με τα ίδια κλινικά προβλήματα και καταγράφουν τη συχνότητα των διαφόρων διαγνώσεων στους αρρώστους αυτούς. Παρόλο που υπάρχουν ορισμένα τέτοια παραδείγματα, οι βάσεις δεδομένων αφορούν στο μέλλον και η χρησιμοποίησή τους θα εξαρτάται από το βαθμό αξιοπιστίας των διαγνωστικών κριτηρίων και τους σαφείς ορισμούς των συμπτωμάτων.⁹

Τέλος, επιδημιολογικές μελέτες ειδικά αφιερωμένες στον υπολογισμό των *a priori* πιθανοτήτων σειράς διαγνώσεων σε αρρώστους που προσέρχονται με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και κλινική εικόνα, παρόμοια με εκείνα του υπό διερεύνηση αρρώστου, αποτελούν τη λιγότερο μεροληπτική πηγή πληροφορίας. Εντούτοις, είναι σπάνιο να βρεθούν δεδομένα συναφή για το συγκεκριμένο άρρωστο που αντιμετωπίζει ο κλινικός, ενώ τέτοιες μελέτες και για μεγάλο αριθμό αρρώστων είναι πολύ δύσκολο να διενεργηθούν.^{5,9}

Έτσι, ο κλινικός, τις περισσότερες φορές, αναγκάζεται να προσφύγει στην κλινική του εμπειρία και τον προσδιορισμό *υποκειμενικών πιθανοτήτων** (*subjective probability*) ως εναλλακτική λύση προκειμένου να λάβει μια διαγνωστική απόφαση. Όμως, κατά την εκτίμηση των υποκειμενικών πιθανοτήτων υφίσταται σημαντική πιθανότητα λάθους και μεροληψίας (*bias*).

Καταρχήν, είναι αδύνατο ένας κλινικός, ιδιαίτερα όταν βρίσκεται στην αρχή της σταδιοδρομίας του, να έχει παρατηρήσει έναν αρκετά μεγάλο αριθμό περιπτώσεων, ώστε η εκτίμησή του να είναι αξιόπιστη. Επίσης, υπάρχουν τρεις αρχές *ευρετικής*** (*heuristic*), που χρησιμοποιούνται συνήθως για την εκτίμηση των υποκειμενικών πιθανοτήτων, οι οποίες είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε λανθασμένες αποφάσεις.

Η εκτίμηση της πιθανότητας ενός νοσήματος βασίζεται συχνά στην ευκολία με την οποία ανακαλείται η κλινική εμπειρία από προηγούμενους αρρώστους με παρόμοιο προφίλ με τον υπό διερεύνηση άρρωστο. Όμως, η ανάκληση της κλινικής εμπειρίας επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, εκτός από τη συχνότητα του νοσήματος. Οι πλέον πρόσφατες, όπως και οι περισσότερο παράξενες, σπάνιες ή σοβαρές περιπτώσεις, συνήθως ανακαλούνται πιο εύκολα, με αποτέλεσμα την υπερεκτίμηση της πιθανότητας αυτών. Ο κλινικός, για παράδειγμα, που ανακαλύπτει πορφυρία σε έναν άρρωστο που προσέρχεται με κοιλιακό άλγος, είναι πιθανό να υπερεκτιμήσει την πιθανότητα πορφυρίας στα επόμενα άτομα που θα προσέλθουν με το ίδιο σύμπτωμα.^{10,11,13}

Ένας άλλος, συχνά παραπλανητικός τρόπος εκτίμησης της πιθανότητας του νοσήματος, που οδηγεί συνήθως σε υπερεκτίμηση αυτής, είναι η σύγκριση της κλινικής εικόνας (*clinical picture*) του συγκεκριμένου αρρώστου με τη νοσολογική εικόνα (*clinical pattern*) του υπό διερεύνηση νοσήματος. Έτσι, π.χ., στην περίπτωση που η κλινική εικόνα του αρρώστου ταιριάζει με τη νοσολογική εικόνα δύο (ή περισσότερων) διαφορετικών νοσημάτων, ο κλινικός συχνά προσδίδει λανθασμένα την ίδια πιθανότητα και στα δύο νοσήματα, χωρίς να λαμβάνει υπόψη του και τη συχνότητα (επιπολασμό) του κάθε νοσήματος στον πληθυσμό. Ακόμα και εάν η κλινική εικόνα του αρρώστου ταιριάζει σε σημαντικό βαθμό με τη νοσολογική εικόνα του υπό διερεύνηση νοσήματος,

* Η υποκειμενική πιθανότητα ουσιαστικά εκφράζει το βαθμό (μέτρο) πεποίθησης του κλινικού για την πιθανότητα του νοσήματος.

** Η *ανευρετική* ή *ευρετική* μέθοδος αποδίδει τον ξένο όρο *heuristic*, που με τη σειρά του ανάγεται στο ελλην. ευρίσκω. Η μέθοδος αυτή στηρίζεται κυρίως στην αναζήτηση της γνώσης μέσω των εμπειρικών δεδομένων, αντί να στηρίζεται εξ ολοκλήρου σε ορισμένα, άτεγκτα δεσμευτικά, θεωρία και σε αξιωματικού τύπου θεωρήσεις.¹²

η πιθανότητα να πάσχει ο συγκεκριμένος άρρωστος από το νόσημα αυτό είναι μικρή, όταν η συχνότητα του νοσήματος στον πληθυσμό είναι μικρή.^{10,11,13}

Τέλος, συχνά εκτιμάται η πιθανότητα του νοσήματος ξεκινώντας από μια αρχική τιμή (συνήθως τον επιπολασμό του νοσήματος), η οποία στη συνέχεια αναθεωρείται ανάλογα με τις πληροφορίες που συλλέγονται για το συγκεκριμένο άρρωστο. Το πρόβλημα είναι ότι η αρχική εκτίμηση είναι συχνά λανθασμένη ή η τελική τροποποίηση της πιθανότητας του νοσήματος δεν είναι επαρκής. Διαφορετικές αρχικές τιμές οδηγούν σε διαφορετικές τελικές εκτιμήσεις. Όμως, παρόλο που η εκτίμηση της πριν από τη δοκιμασία πιθανότητας σπάνια είναι πολύ ακριβής, το λάθος συνήθως δεν είναι τόσο μεγάλο, ώστε να αλλάξει τις κλινικές αποφάσεις που βασίζονται σε αυτή.¹⁴

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα του νοσήματος εκφράζει την πεποίθηση του κλινικού για την πραγματική κατάσταση του αρρώστου. Ο άρρωστος είτε πάσχει είτε όχι από το νόσημα. Η πληροφορία που λαμβάνεται, στη συνέχεια, από το αποτέλεσμα της δοκιμασίας δεν αλλάζει βέβαια την πραγματική κατάσταση του αρρώστου, απλά μεταβάλλει την πεποίθηση του κλινικού για την πιθανότητα του νοσήματος στο συγκεκριμένο άρρωστο.

3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΕΣ

Για ένα άτομο που επιλέγεται τυχαία από το σύνολο του πληθυσμού που εξετάστηκε για τον προσδιορισμό της διαγνωστικής ποιότητας της δοκιμασίας (πιθανοφάνειες) –το ποσοστό των πασχόντων στον πληθυσμό αυτόν (επιπολασμός) αποτελεί την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος– οι διαγνωστικές πιθανότητες υπολογίζονται από την οριζόντια ανάλυση («διάβασμα») του τετράπτυχου πίνακα (πίν. 3).

Πίνακας 3. Διαγνωστικές πιθανότητες και επιπολασμός.

		Νόσημα		Σύνολο		
		Ναι	Όχι			
Αποτέλεσμα δοκιμασίας	Θετικό	ΑΘ	ΨΘ	ΑΘ+ΨΘ	$\Theta\Delta\Lambda = \frac{ΑΘ}{ΑΘ+ΨΘ}$	$\Theta\Delta\Sigma = \frac{ΨΘ}{ΑΘ+ΨΘ}$
	Αρνητικό	ΨΑ	ΑΑ	ΨΑ+ΑΑ		
		a+c	b+d	a+b+c+d	$P = \frac{ΑΘ+ΨΑ}{ΑΘ+ΨΑ+ΨΘ+ΑΑ}$	
Σύνολο		ΑΘ+ΨΑ	ΨΘ+ΑΑ	ΑΘ+ΨΑ+ΨΘ+ΑΑ		

ΑΘ: Αληθώς θετικά, ΨΘ: Ψευδώς θετικά, ΨΑ: Ψευδώς αρνητικά, ΑΑ: Αληθώς αρνητικά αποτελέσματα, ΘΔΛ: Θετική διαγνωστική αξία, ΛΔΛ: Αρνητική διαγνωστική αξία, ΘΔΣ: Θετικό διαγνωστικό σφάλμα, ΛΔΣ: Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα, Ρ: Επιπολασμός

3.1. Ορισμοί^{5,15-17}

Διαγνωστικές αξίες

Θετική διαγνωστική αξία, ΘΔΛ (positive predictive value, PPV) μιας δοκιμασίας είναι η πιθανότητα να πάσχει ο άρρωστος από ένα συγκεκριμένο νόσημα (N⁺), δεδομένου ότι το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό (Δ⁺). Ως δεσμευμένη πιθανότητα διατυπώνεται συμβολικά ως p(N⁺/Δ⁺) και υπολογίζεται ως το ποσοστό των ατόμων με θετικό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, τα οποία πάσχουν από το νόσημα που διερευνάται:

$$\Theta\Delta\Lambda = p(N^+/Δ^+) = \frac{ΑΘ}{ΑΘ+ΨΘ} \quad \text{ή} \quad \left[\frac{a}{a+b} \right]$$

Αρνητική διαγνωστική αξία, ΛΔΛ (negative predictive value, NPV) μιας δοκιμασίας είναι η πιθανότητα να μην πάσχει ο άρρωστος από ένα συγκεκριμένο νόσημα (N⁻), δεδομένου ότι το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό (Δ⁻). Ως δεσμευμένη πιθανότητα διατυπώνεται συμβολικά ως p(N⁻/Δ⁻) και υπολογίζεται ως το ποσοστό των ατόμων με αρνητικό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, τα οποία δεν πάσχουν από το νόσημα που διερευνάται:

$$\Lambda\Delta\Lambda = p(N^-/Δ^-) = \frac{ΑΑ}{ΨΑ+ΑΑ} \quad \text{ή} \quad \left[\frac{d}{c+d} \right]$$

Διαγνωστικά σφάλματα

Θετικό διαγνωστικό σφάλμα, ΘΔΣ (positive predictive error, PPE) μιας δοκιμασίας είναι η πιθανότητα να μην πάσχει ο άρρωστος από ένα συγκεκριμένο νόσημα (N⁻), δεδομένου ότι το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό (Δ⁺). Ως δεσμευμένη πιθανότητα διατυπώνεται συμβολικά ως p(N⁻/Δ⁺) και υπολογίζεται ως το ποσοστό των ατόμων με θετικό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, τα οποία δεν πάσχουν από το νόσημα που διερευνάται:

$$\Theta\Delta\Lambda = p(N^-/Δ^+) = \frac{ΨΘ}{ΑΘ+ΨΘ} \quad \text{ή} \quad \left[\frac{b}{a+b} \right]$$

Το θετικό διαγνωστικό σφάλμα αποτελεί τη συμπληρωματική πιθανότητα της θετικής διαγνωστικής αξίας:

$$\Theta\Delta\Sigma [p(N^+/\Delta^+)] = 1 - \Theta\Delta\Lambda = 1 - p(N^+/\Delta^+).$$

Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα, ΑΔΣ (negative predictive error, NPE) μιας δοκιμασίας είναι η πιθανότητα να πάσχει ο άρρωστος από ένα συγκεκριμένο νόσημα (N^+), δεδομένου ότι το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό (Δ^-). Ως δεσμευμένη πιθανότητα διατυπώνεται συμβολικά ως $p(N^+/\Delta^-)$ και υπολογίζεται ως το ποσοστό των ατόμων με αρνητικό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, τα οποία πάσχουν από το νόσημα που διερευνάται:

$$ΑΔΣ = p(N^+/\Delta^-) = \frac{\Psi\Lambda}{\Psi\Lambda + ΑΑ} \quad \text{ή} \quad \left[\frac{c}{c+d} \right]$$

Το αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα αποτελεί τη συμπληρωματική πιθανότητα της αρνητικής διαγνωστικής αξίας:

$$ΑΔΣ [p(N^+/\Delta^-)] = 1 - ΑΔΑ = 1 - p(N^+/\Delta^-).$$

Ο *επιπολασμός* του νοσήματος (prevalence, P), δηλαδή το ποσοστό των πασχόντων από το νόσημα στο σύνολο του πληθυσμού που εξετάστηκε, εκφράζει την πιθανότητα του νοσήματος πριν από τη διενέργεια της δοκιμασίας (*a priori πιθανότητα*) και υπολογίζεται ως:

$$P = \frac{ΑΘ + \Psi\Lambda}{ΑΘ + \Psi\Lambda + \Psi\Theta + ΑΑ} \quad \text{ή} \quad \left[\frac{a+c}{a+b+c+d} \right]$$

Παράδειγμα: Από τη μελέτη 96 ασθενών με στρεπτοκοκκική (β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α) ή μη κυνάγχη με σκοπό την εκτίμηση της διαγνωστικής ποιότητας της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος στη διάγνωση της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης, προ-

έκυψαν τα αποτελέσματα που περιλαμβάνονται στον πίνακα 4. Ως μέθοδος αναφοράς για τη διάκριση των ατόμων σε πάσχοντες ή μη από στρεπτοκοκκική κυνάγχη χρησιμοποιήθηκε ο τίτλος των αντιστρεπτολυσινών του ορού.¹⁸ Με βάση τα δεδομένα αυτά, υπολογίστηκαν ο επιπολασμός της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης στον πληθυσμό καθώς και οι διαγνωστικές πιθανότητες («αξίες» και «σφάλματα») της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 4, ο επιπολασμός της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης στο μελετώμενο πληθυσμό, δηλαδή η πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης πριν από τη γνώση του αποτελέσματος της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος, είναι 0,31 και της μη στρεπτοκοκκικής κυνάγχης (απουσία στρεπτοκοκκικής κυνάγχης): $1-P=(66/96)=0,69$. Όταν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι θετικό, η πιθανότητα να πάσχει ο άρρωστος από στρεπτοκοκκική κυνάγχη ($\Theta\Delta\Lambda$) από 0,31 ανέρχεται στο 0,57. Αντίθετα, όταν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι αρνητικό, η πιθανότητα ($ΑΔΣ$) κατέρχεται στο 0,06. Η πιθανότητα, τώρα, της μη στρεπτοκοκκικής κυνάγχης από 0,69 κατέρχεται στο 0,43 όταν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι θετικό ($\Theta\Delta\Sigma$), ενώ ανέρχεται στο 0,94 όταν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι αρνητικό ($ΑΔΑ$). Το πρακτικό κλινικό ερώτημα που τίθεται τώρα είναι: «*Είναι επιτρεπτό και αξιόπιστο να χρησιμοποιηθούν αυτές οι εκ των υστέρων πιθανότητες που προέκυψαν από τη μελέτη του πληθυσμού των 96 ατόμων στον υπό διερεύνηση άρρωστο, ο οποίος δεν ανήκει στον πληθυσμό αυτόν; Ισχύουν και για το γενικό πληθυσμό;*».

Πίνακας 4. Διαγνωστικές αξίες της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος σε πάσχοντες από στρεπτοκοκκική ή μη κυνάγχη.

		Στρεπτοκοκκική κυνάγχη				
		Ναι	Όχι	Σύνολο		
Αποτέλεσμα καλλιέργειας	Θετικό	27	20	47	$\Theta\Delta\Lambda = \frac{27}{47} = 0,57$	$\Theta\Delta\Sigma = \frac{20}{47} = 0,43$
	Αρνητικό	$\frac{a}{c}$	$\frac{b}{d}$	$\frac{a+b}{c+d}$	$ΑΔΣ = \frac{3}{49} = 0,06$	$ΑΔΑ = \frac{46}{49} = 0,94$
	Σύνολο	$\frac{a+c}{30}$	$\frac{b+d}{66}$	$\frac{a+b+c+d}{96}$	$P = \frac{30}{96} = 0,31$	
		30	66	96		
		$\%ΑΘ = \frac{27}{30} = 0,90$	$\%\Psi\Theta = \frac{20}{66} = 0,30$	$L = \frac{0,90}{0,30} = 3$		
		$\%\Psi\Lambda = \frac{3}{30} = 0,10$	$\%ΑΑ = \frac{46}{66} = 0,70$	$\lambda = \frac{0,10}{0,70} = 0,14$		

$\Theta\Delta\Lambda$: Θετική διαγνωστική αξία, $ΑΔΑ$: Αρνητική διαγνωστική αξία, $\Theta\Delta\Sigma$: Θετικό διαγνωστικό σφάλμα, $ΑΔΣ$: Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα, P: Επιπολασμός, $\%ΑΘ$: Ποσοστό αληθώς θετικών, $\%\Psi\Theta$: Ποσοστό ψευδώς θετικών, $\%\Psi\Lambda$: Ποσοστό ψευδώς αρνητικών, $\%ΑΑ$: Ποσοστό αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (πιθανοφάνειες), L: Θετικός λόγος πιθανοφανειών, λ : Αρνητικός λόγος πιθανοφανειών

Η απάντηση είναι, γενικά, όχι. Ως γνωστό, οι περισσότερες μελέτες που γίνονται για την αξιολόγηση μιας δοκιμασίας διενεργούνται σε μια υποομάδα του γενικού πληθυσμού, στην οποία το υπό διερεύνηση νόσημα είναι αρκετά συχνό ώστε να παρέχει ικανοποιητικό αριθμό περιπτώσεων για μελέτη. Συνεπώς, οι εκτιμήσεις των *εκ των υστέρων* πιθανοτήτων που υπολογίστηκαν άμεσα από τον πίνακα ισχύουν μόνο για το μελετώμενο πληθυσμό (υποομάδα του γενικού πληθυσμού), όπου ο επιπολασμός της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης είναι 0,31. Οι τιμές αυτές των *εκ των υστέρων* πιθανοτήτων δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν παρά μόνο εάν ο επιπολασμός του νοσήματος στον πληθυσμό όπου πρόκειται να εφαρμοστεί η συγκεκριμένη δοκιμασία είναι ίδιος με τον επιπολασμό του νοσήματος στο μελετώμενο πληθυσμό.^{4,5}

Έτσι, για την εκτίμηση των διαγνωστικών πιθανοτήτων στον υπό διερεύνηση άρρωστο, ο κλινικός θα πρέπει να εκτιμήσει αρχικά την *εκ των προτέρων* πιθανότητα (επιπολασμό) του νοσήματος στον πληθυσμό από τον οποίο προέρχεται ο συγκεκριμένος άρρωστος. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα όσον αφορά στη διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας (πιθανοφάνειες) από το μελετώμενο πληθυσμό, μπορεί να υπολογίσει τις διαγνωστικές πιθανότητες.^{4,5,15}

Ένας τρόπος για να γίνει αυτό είναι η κατασκευή ενός «υποθετικού» τετράπτυχου πίνακα σαν η μελέτη να είχε γίνει σε έναν πληθυσμό όπου ο επιπολασμός του νοσήματος είναι ίδιος με αυτόν του πληθυσμού από τον οποίο προέρχεται ο υπό διερεύνηση άρρωστος, ακολουθώντας τα παρακάτω βήματα:

Το *πρώτο βήμα* είναι η τροποποίηση των απόλυτων περιθωριακών* συχνοτήτων¹⁹ του τετράπτυχου πίνακα (a+c, b+d και a+b+c+d), έτσι ώστε να αντανakλούν τον επιπολασμό του νοσήματος στον πληθυσμό που ενδιαφέρει. Εάν, π.χ., ο επιπολασμός της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης είναι 0,10 και το σύνολο του υποθετικού πληθυσμού που μελετήθηκε είναι a+b+c+d=1000 άτομα, τότε a+c=10%×1000=100, άρα b+d=900 (πίν. 5).

Το *δεύτερο βήμα* είναι η χρησιμοποίηση του «γνωστού» από τη μελέτη %ΑΘ** αποτελεσμάτων για τη συμπλήρωση των απόλυτων συνδυαστικών*** συχνοτήτων¹⁹ (a, c) στην αριστερή στήλη του πίνακα, που αφορά στους πάσχοντες από στρεπτοκοκκική κυνάγχη. Εφόσον το %ΑΘ είναι 0,90, το 90% των πασχόντων θα έχουν θετικό το αποτέλεσμα της καλλιέργειας, δηλαδή, a=90%×100=90, άρα c=10 (πίν. 5).

Το *τρίτο βήμα* είναι η χρησιμοποίηση του «γνωστού» από τη μελέτη %ΑΑ**** αποτελεσμάτων για τη συμπλήρωση των απόλυτων συνδυαστικών συχνοτήτων (b, d) στη δεξιά στήλη του πίνακα, που αφορά στους μη πάσχοντες από στρεπτοκοκκική κυνάγχη. Εφόσον το %ΑΑ είναι 0,70, το 70% των μη πασχόντων θα έχουν αρνητικό το αποτέλεσμα της καλλιέργειας, δηλαδή, d=70%×900=630, άρα b=270 (πίν. 5).

Το *τέταρτο* και *τελευταίο βήμα* είναι η συμπλήρωση των υπολοίπων απόλυτων περιθωριακών συχνοτήτων του τετράπτυχου πίνακα, που αφορούν στο συνολικό αριθμό των θετικών (a+b) και αρνητικών (c+d) αποτελεσμάτων της καλλιέργειας (πίν. 5). Από το συμπληρωμένο με τα νέα δεδομένα τετράπτυχο πίνακα είναι δυνατόν να υπολογιστούν οι διαγνωστικές πιθανότητες στον πληθυσμό όπου ο επιπολασμός του νοσήματος είναι 0,10 (πίν. 5).

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του πίνακα 5 με εκείνα του πίνακα 4, είναι φανερό ότι η διαγνωστική αξία της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος μεταβλήθηκε σημαντικά με τη μείωση του ποσοστού των πασχόντων στον πληθυσμό από 0,31 (πίν. 4) στο 0,10 (πίν. 5) (όταν το %ΑΘ και το %ΑΑ αποτελεσμάτων παραμένουν σταθερά). Η μείωση του επιπολασμού οδήγησε σε σημαντική μείωση της ΘΔΑ (από 0,57 στο 0,25) και αύξηση του ΘΔΣ (από 0,43 στο 0,75) της δοκιμασίας. Έτσι, η πλειονότητα των αρρώστων με θετικό το αποτέλεσμα της καλλιέργειας δεν πάσχουν από στρεπτοκοκκική κυνάγχη. Παράλληλα, σημειώνεται λιγότερο σημαντική αύξηση της ΑΔΑ (από 0,94 στο 0,98) και μείωση του ΑΔΣ (από 0,06 στο 0,02) της δοκιμασίας. Η μεταβολή αυτή στη διαγνωστική αξία της δοκιμασίας εξηγείται από τη δραματική αύξηση της αναλογίας των μη πασχόντων από στρεπτοκοκκική κυνάγχη (b και d) σε σχέση

* Οι απόλυτες συχνότητες (αριθμοί) που καταλαμβάνουν την ακραία σειρά και την ακραία στήλη του πίνακα διπλής ταξινόμησης, τα «περιθώρια» του πίνακα, λέγονται απόλυτες *περιθωριακές συχνότητες* (*marginal frequencies*) ή *περιθωριακά σύνολα* (*marginal totals*). Οι αριθμοί αυτοί δείχνουν την κατανομή συχνότητας κάθε μεταβλητής (νόσημα, αποτέλεσμα δοκιμασίας) ανεξάρτητα από την άλλη.¹⁹

** Παρόλο που το %ΑΘ αποτελεσμάτων (νοσολογική ευαισθησία) της δοκιμασίας είναι δυνατόν να μεταβάλλεται με τη μεταβολή του επιπολασμού, θεωρείται ότι παραμένει σταθερό.

*** Οι απόλυτες συχνότητες (αριθμοί) στα κελιά του πίνακα διπλής ταξινόμησης λέγονται απόλυτες *συνδυαστικές συχνότητες* και δείχνουν τον αριθμό των ατόμων που έχουν *συγχρόνως* και τα δύο χαρακτηριστικά που καθορίζονται από την αντίστοιχη στήλη και σειρά.¹⁹

**** Παρόλο που το %ΑΑ αποτελεσμάτων (νοσολογική ειδικότητα) της δοκιμασίας είναι δυνατόν να μεταβάλλεται με τη μεταβολή του επιπολασμού, θεωρείται ότι παραμένει σταθερό.

Πίνακας 5. Διαγνωστική αξία της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος σε πάσχοντες από στρεπτοκοκκική ή μη κυνάγχη όταν ο επιπολασμός της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης είναι 10%.

		Στρεπτοκοκκική κυνάγχη		Σύνολο		
		Ναι	Όχι			
Αποτέλεσμα καλλιέργειας	Θετικό	90	270	360	$\Theta\Delta\Lambda = \frac{90}{360} = 0,25$	$\Theta\Delta\Sigma = \frac{270}{360} = 0,75$
	Αρνητικό	10	630	640	$\Lambda\Delta\Sigma = \frac{10}{640} = 0,02$	$\Lambda\Delta\Lambda = \frac{630}{640} = 0,98$
	Σύνολο	100	900	1000	$P = \frac{100}{1000} = 0,10$	
		$\%A\Theta = \frac{90}{100} = 0,90$	$\%\Psi\Theta = \frac{270}{900} = 0,30$	$L = \frac{0,90}{0,30} = 3$		
		$\%\Psi\Lambda = \frac{10}{100} = 0,10$	$\%A\Lambda = \frac{630}{900} = 0,70$	$\lambda = \frac{0,10}{0,70} = 0,14$		

$\Theta\Delta\Lambda$: Θετική διαγνωστική αξία, $\Lambda\Delta\Lambda$: Αρνητική διαγνωστική αξία, $\Theta\Delta\Sigma$: Θετικό διαγνωστικό σφάλμα, $\Lambda\Delta\Sigma$: Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα, P : Επιπολασμός, $\%A\Theta$: Ποσοστό αληθώς θετικών, $\%\Psi\Theta$: Ποσοστό ψευδώς θετικών, $\%\Psi\Lambda$: Ποσοστό ψευδώς αρνητικών, $\%A\Lambda$: Ποσοστό αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων, L : Θετικός λόγος πιθανοφαινείων, λ : Αρνητικός λόγος πιθανοφαινείων

με τους πάσχοντες από στρεπτοκοκκική κυνάγχη (α και c) στον πληθυσμό λόγω μείωσης του επιπολασμού του νοσήματος.

Όπως προκύπτει, λοιπόν, από τα παραπάνω, η διαγνωστική αξία μιας δοκιμασίας εξαρτάται από την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος, την πιθανότητα δηλαδή του νοσήματος πριν από την εφαρμογή της δοκιμασίας.

Ένας εναλλακτικός τρόπος για τον υπολογισμό των διαγνωστικών πιθανοτήτων είναι η εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes.

4. ΘΕΩΡΗΜΑ ΤΟΥ BAYES

Το θεώρημα του Bayes,* το οποίο εισήχθη στον υπολογισμό των διαγνωστικών πιθανοτήτων το 1959 από τους Ledley και Lusted,⁷ ορίζει την πιθανότητα (p) παρουσίας ή απουσίας του νοσήματος (N) σε συνάρτηση με το αποτέλεσμα (θετικό ή αρνητικό) της δοκιμασίας (Δ) και τον επιπολασμό του νοσήματος, την πιθανότητα,

δηλαδή, του νοσήματος πριν από την επιτέλεση της δοκιμασίας.^{8,15,16,20,21}

4.1. Διατύπωση του θεωρήματος του Bayes

Σύμφωνα με τη θεωρία των πιθανοτήτων, η συνδυασμένη πιθανότητα (*joint probability*), δηλαδή η πιθανότητα ταυτόχρονης παρουσίας του νοσήματος και του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας $p(\Delta^+ \text{ και } N^+)$, σχετίζεται με τη δεσμευμένη πιθανότητα (*conditional probability*) του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας δεδομένης της παρουσίας νοσήματος $p(\Delta^+/N^+)$ (ποσοστό αληθώς θετικών αποτελεσμάτων: $\%A\Theta$), ως εξής:

$$p(\Delta^+ \text{ και } N^+) = p(\Delta^+/N^+) \times p(N^+) \quad (1)$$

Επίσης, σχετίζεται με τη δεσμευμένη πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος δεδομένου του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας $p(N^+/\Delta^+)$ (θετική διαγνωστική αξία: $\Theta\Delta\Lambda$) ως εξής:

$$p(\Delta^+ \text{ και } N^+) = p(N^+/\Delta^+) \times p(\Delta^+) \quad (2)$$

Από τους τύπους 1 και 2 προκύπτει:

$$p(N^+/\Delta^+) = p(N^+) \times \frac{p(\Delta^+/N^+)}{p(\Delta^+)} \quad (3)$$

Ο τύπος 3 αποτελεί την πρώτη διατύπωση του θεωρήματος του Bayes, που δείχνει ότι η πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος δεδομένου του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας [$p(N^+/\Delta^+)$: $\Theta\Delta\Lambda$] ισούται με το γινόμενο της *εκ των προτέρων πιθανότητας* (επιπολασμός) του νοσήματος [$p(N^+)$] επί την πιθανότητα του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας δεδομένης της

* Ο Άγγλος μαθηματικός και Πρεσβυτεριανός αιδεσιμότατος Thomas Bayes (Λονδίνο 1702 - Τάνμπριτζ Γουέλς, Κεντ 1761) σπούδασε μαθηματικά, λογική και θεολογία στο Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου της Σκωτίας. Η θεωρία του πάνω στις πιθανότητες (*doctrine of chances*) δημοσιεύτηκε μετά το θάνατό του (1763). Το σχετικό άρθρο εστάλη από τον Richard Price στη Βασιλική Εταιρεία. Εξελέγη μέλος της τελευταίας, παρά το γεγονός ότι μέχρι τότε δεν είχε δημοσιεύσει καμιά εργασία του σχετική με τα μαθηματικά. Στην πραγματικότητα, καμιά εργασία του δεν δημοσιεύτηκε πριν από το θάνατό του υπό το όνομά του. Και το θεώρημά του αυτό βρέθηκε στα γραπτά του μετά από το θάνατό του.^{16,21}

παρουσίας του νοσήματος [$p(\Delta^+/N^+)$: %ΑΘ], προς την πιθανότητα του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας στο σύνολο του μελετώμενου πληθυσμού [$p(\Delta^+)$].*

Η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος [$p(N^+)$] εκφράζει τις πληροφορίες για τον άρρωστο, που ήδη κατέχει (γνωρίζει) ο κλινικός. Το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας αποτελεί μια *νέα πληροφορία*, η οποία μεταβάλλει (αναθεωρεί, τροποποιεί) την εκ των προτέρων πιθανότητα σε μια νέα πιθανότητα, την εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος. Η μεταβολή αυτή της πιθανότητας του νοσήματος εκφράζεται με το λόγο $\frac{p(\Delta^+/N^+)}{p(\Delta^+)}$ ή $\frac{\%ΑΘ}{p(\Delta^+)}$, δηλαδή με το *λόγο της πιθανότητας του θετικού αποτελέσματος στους πάσχοντες προς την πιθανότητα του θετικού αποτελέσματος στο σύνολο του μελετώμενου πληθυσμού*.

Ο λόγος αυτός ονομάζεται *λόγος νέας πληροφορίας (new diagnostic information ratio)* και δείχνει πόσες φορές μεγαλύτερη είναι η εκ των υστέρων από την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος.^{16,23} Όμως, το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας μπορεί να παρατηρηθεί τόσο παρουσία του νοσήματος (N^+) όσο και απουσία του νοσήματος (N^-), δηλαδή:

$$p(\Delta^+) = p(\Delta^+ \text{ και } N^+) + p(\Delta^+ \text{ και } N^-) \quad (4)$$

Αντικαθιστώντας τις συνδυασμένες πιθανότητες στο δεξιό μέλος της σχέσης με δεσμευμένες πιθανότητες (δέσμευση όσον αφορά στην παρουσία ή την απουσία του νοσήματος) προκύπτει:

$$p(\Delta^+) = p(\Delta^+/N^+) \times p(N^+) + p(\Delta^+/N^-) \times p(N^-) \quad (5)$$

Τελικά, αντικαθιστώντας τη σχέση 5 στη σχέση 3, ο τύπος του θεωρήματος του Bayes (για τη ΘΔΑ) παίρνει την εξής μορφή:

$$p(N^+/\Delta^+) = \frac{p(N^+) \times p(\Delta^+/N^+)}{p(N^+) \times p(\Delta^+/N^+) + p(N^-) \times p(\Delta^+/N^-)} \quad (6)$$

που μπορεί να γραφεί και ως

$$p(N^+/\Delta^+) = \frac{P \times \%ΑΘ}{P \times \%ΑΘ + (1-P) \times \%ΨΘ} \quad (7)$$

Αν διαιρεθεί ο αριθμητής και ο παρονομαστής του τύπου 7 με το %ΨΘ αποτελεσμάτων, επειδή, ως γνωστό, ο λόγος %ΑΘ/%ΨΘ είναι ο θετικός λόγος πιθανοφανειών (L), η ΘΔΑ ισούται με:

* Ο παρονομαστής του θεωρήματος του Bayes, δηλαδή το $p(\Delta^+)$, φέρεται και ως "expectedness of the evidence" (όρος που εισήχθη από τον W.C. Salmon), ενώ οι διάφοροι τύποι του θεωρήματος του Bayes (3 κ.λπ.) φέρονται και ως *μαγισισανοί αλγόριθμοι*. Ο όρος εισήχθη από τον T. Kuhh και χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος επιλογής μεταξύ ανταγωνιστικών υποθέσεων.²²

$$\Theta\Delta A = \frac{P \times L}{P(L-1) + 1} \quad (8)$$

Κατά τον ίδιο τρόπο, προκύπτει η διατύπωση του θεωρήματος του Bayes και για τις υπόλοιπες διαγνωστικές πιθανότητες:

- Η πιθανότητα του νοσήματος δεδομένου ότι το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό $p(N^-/\Delta^-)$ (*αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα: ΑΔΣ*), ισούται με:

$$p(N^-/\Delta^-) = \frac{p(N^-) \times p(\Delta^-/N^-)}{p(N^+) \times p(\Delta^-/N^+) + p(N^-) \times p(\Delta^-/N^-)} \quad (9)$$

$$ΑΔΣ = \frac{P \times \%ΨΑ}{P \times \%ΨΑ + (1-P) \times \%ΑΑ} \quad (10)$$

Αν διαιρεθεί ο αριθμητής και ο παρονομαστής του τύπου 10 με το %ΑΑ αποτελεσμάτων, επειδή, ως γνωστό, ο λόγος %ΨΑ/%ΑΑ είναι ο αρνητικός λόγος πιθανοφανειών (λ), το ΑΔΣ ισούται με:

$$ΑΔΣ = \frac{P \times \lambda}{P(\lambda-1) + 1} \quad (11)$$

- Η πιθανότητα απουσίας του νοσήματος δεδομένου ότι το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό $p(N^-/\Delta^+)$ (*θετικό διαγνωστικό σφάλμα: ΘΔΣ*), ισούται με:

$$p(N^-/\Delta^+) = \frac{p(N^-) \times p(\Delta^+/N^-)}{p(N^+) \times p(\Delta^+/N^+) + p(N^-) \times p(\Delta^+/N^-)} \quad (12)$$

$$\Theta\Delta\Sigma = \frac{(1-P) \times \%Ψ\Theta}{(1-P) \times \%Ψ\Theta + P \times \%Α\Theta} \quad (13)$$

$$\Theta\Delta\Sigma = \frac{(1-P)}{P(L-1) + 1} \quad (14)$$

- Τέλος, η πιθανότητα απουσίας του νοσήματος δεδομένου ότι το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό $p(N^-/\Delta^-)$ (*αρνητική διαγνωστική αξία: ΑΔΑ*), ισούται με:

$$p(N^-/\Delta^-) = \frac{p(N^-) \times p(\Delta^-/N^-)}{p(N^+) \times p(\Delta^-/N^+) + p(N^-) \times p(\Delta^-/N^-)} \quad (15)$$

$$ΑΔΑ = \frac{(1-P) \times \%ΑΑ}{(1-P) \times \%ΑΑ + P \times \%ΨΑ} \quad (16)$$

$$ΑΔΑ = \frac{(1-P)}{P(\lambda-1) + 1} \quad (17)$$

Παράδειγμα: Σύμφωνα με το παράδειγμα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης (πίν. 4), η πιθανότητα στρεπτοκοκκικής κυνάγχης πριν από την επιτέλεση της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος (επιπολασμός) είναι $P=0,31$ και η διαγνωστική ποιότητα της καλλιέργειας είναι: $\%A\Theta=0,90$, $\%\Psi\Theta=0,30$, $\%\Psi A=0,10$, $\%A A=0,70$, $L=3$ και $\lambda=0,14$. Εφαρμόζοντας το θεώρημα του Bayes, η εκ των υστέρων πιθανότητα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης όταν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος είναι θετικό (*θετική διαγνωστική αξία*), σύμφωνα με τον τύπο 7, είναι:

$$p(N^+/\Delta^+) = \Theta\Delta A = \frac{0,31 \times 0,90}{0,31 \times 0,90 + 0,69 \times 0,30} = 0,57$$

ή, εφαρμόζοντας τη διατύπωση του θεωρήματος του Bayes με το λόγο πιθανοφανειών (τύπος 8):

$$p(N^+/\Delta^+) = \Theta\Delta A = \frac{0,31 \times 3}{0,31 \times (3-1) + 1} = 0,57$$

Κατά τον ίδιο τρόπο, υπολογίζονται και οι υπόλοιπες διαγνωστικές πιθανότητες.

Όταν το αποτέλεσμα της διαγνωστικής δοκιμασίας δεν εκφράζεται διχοτομικά (θετικό, αρνητικό), τότε η διατύπωση του θεωρήματος του Bayes για οποιοδήποτε αποτέλεσμα Δ της δοκιμασίας και για την παρουσία του νοσήματος (N^+) είναι:

$$p(N^+/\Delta) = \frac{p(N^+) \times p(\Delta/N^+)}{p(N^+) \times p(\Delta/N^+) + p(N^-) \times p(\Delta/N^-)} \quad (18)$$

ενώ για την απουσία του νοσήματος (N^-) είναι:

$$p(N^-/\Delta) = \frac{p(N^-) \times p(\Delta/N^-)}{p(N^-) \times p(\Delta/N^-) + p(N^+) \times p(\Delta/N^+)} \quad (19)$$

Από όλες τις παραπάνω διατυπώσεις του θεωρήματος του Bayes γίνεται φανερό ότι οι διαγνωστικές πιθανότητες είναι συναρτήσεις αφενός της *διαγνωστικής ποιότητας* της δοκιμασίας, που εκφράζεται με τις πιθανοφάνειες ή τους λόγους πιθανοφανειών, και αφετέρου του επιπολασμού του νοσήματος ή της *πριν από τη δοκιμασία πιθανότητας* του νοσήματος.

4.2. Διατύπωση του θεωρήματος του Bayes με τα odds

4.2.1. Odds. Η πιθανότητα του νοσήματος συχνά εκφράζεται με τη μορφή των odds. Το ενδιαφέρον για τη μετατροπή των πιθανοτήτων σε odds προκύπτει από τη μεγάλη διευκόλυνση που παρέχουν στην εκτίμηση των διαγνωστικών (εκ των υστέρων) πιθανοτήτων, ιδιαίτερα στα αυτοματοποιημένα συστήματα υπολογισμών.

Εάν η πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος είναι P και επομένως η πιθανότητα απουσίας του είναι $1-P$, τότε το *odds υπέρ της παρουσίας* του νοσήματος (*Odds υπέρ odds favoring*)^{4,5} ισούται με:

$$\text{Odds υπέρ} = \frac{P}{1-P}$$

ενώ το *odds κατά της παρουσίας* (*Odds κατά: odds against*)^{4,5} του νοσήματος (ή, αλλιώς, το odds υπέρ της απουσίας του νοσήματος) ισούται με:

$$\text{Odds κατά} = \frac{1-P}{P}$$

Παραδείγματος χάριν, εάν η πιθανότητα παρουσίας ενός νοσήματος (P) σε ένα συγκεκριμένο άρρωστο είναι 0,20, τότε το odds υπέρ είναι $0,20/(1-0,20)=0,20/0,80$ ή 1:4 (που διαβάζεται 1 προς 4 υπέρ του νοσήματος) ή 0,25 και το odds κατά είναι $(1-0,20)/0,20=0,80/0,20$ ή 4:1 (που διαβάζεται 4 προς 1 κατά του νοσήματος) ή 4.

Αντίθετα, εάν είναι γνωστό το odds υπέρ (ή το odds κατά) της παρουσίας του νοσήματος, μπορεί να υπολογιστεί η πιθανότητα P του νοσήματος βάσει των τύπων:

$$P = \frac{\text{odds}_{\text{υπέρ}}}{1+\text{odds}_{\text{υπέρ}}} \quad \text{και} \quad P = \frac{1}{1+\text{odds}_{\text{κατά}}}$$

Έτσι, εάν το odds υπέρ είναι 1:4 (ή 0,25), τότε η πιθανότητα παρουσίας του νοσήματος είναι 20%, γιατί $0,25/(1+0,25)=0,20$. Κατά τον ίδιο τρόπο, εάν το odds κατά είναι 4:1 (ή 4), τότε η πιθανότητα του νοσήματος είναι 20%, γιατί $1/(1+4)=0,20$.

Όπως προκύπτει από τους παραπάνω τύπους, καθώς η πιθανότητα P του νοσήματος κυμαίνεται από 0 έως 1, το αντίστοιχο odds υπέρ κυμαίνεται από 0 έως άπειρο, ενώ το odds κατά κυμαίνεται από άπειρο έως 0. Όταν η πιθανότητα του νοσήματος είναι 50%, τότε το odds (υπέρ και κατά) είναι ίσο με $0,50/0,50$ ή 1:1 ή 1.⁴

4.2.2. Διατύπωση του θεωρήματος του Bayes με τα odds. Από τη διαίρεση των τύπων 18 και 19, που αποτελούν τη γενική διατύπωση του θεωρήματος του Bayes για την παρουσία και την απουσία του νοσήματος δεδομένου του αποτελέσματος Δ μιας δοκιμασίας, προκύπτει:

$$\frac{p(N^+/\Delta)}{p(N^-/\Delta)} = \frac{p(N^+)}{p(N^-)} \times \frac{p(\Delta/N^+)}{p(\Delta/N^-)} \quad (20)$$

Όπως είναι φανερό, ο λόγος:

$\frac{p(N^+/\Delta)}{p(N^-/\Delta)}$ είναι το *odds της εκ των υστέρων* (μετά τη

γνώση του αποτελέσματος Δ της δοκιμασίας) *πιθανότητας* του νοσήματος, $\frac{p(N^+)}{p(N^-)}$ είναι το *odds της εκ των προτέρων* (πριν από την επιτέλεση της δοκιμασίας) *πιθανότητας* του νοσήματος και $\frac{p(\Delta/N^+)}{p(\Delta/N^-)}$ είναι ο γνωστός *λόγος πιθανοφανειών (ΛΠ)* του αποτελέσματος Δ της δοκιμασίας.

Η διατύπωση αυτή του θεωρήματος του Bayes, εκφρασμένη σε όρους odds και όχι πιθανοτήτων, μπορεί να γραφεί γενικά ως εξής:^{8,15,24}

$$\text{Odds}_{\text{μετά από τη δοκιμασία}} = \text{Odds}_{\text{πριν από τη δοκιμασία}} \times \text{ΛΠ} \quad (21)$$

Το odds, δηλαδή, της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος ισούται με το γινόμενο του odds της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος επί το λόγο πιθανοφανειών ΛΠ του αποτελέσματος Δ της δοκιμασίας.

Παράδειγμα: Η πιθανότητα σιδηροπενικής αναιμίας, πριν από τη διενέργεια οποιασδήποτε δοκιμασίας, σε συγκεκριμένη άρρωστη που προσέρχεται με αναιμία εκτιμάται ότι είναι 0,45 ή 45% και, επομένως, το odds της πιθανότητας της σιδηροπενικής αναιμίας πριν από τη δοκιμασία είναι: $\text{Odds}_{\text{πριν από τη δοκιμασία}} = 0,40 / (1 - 0,40) = 0,40 / 0,60 = 1:1,5$ ή 0,66. Μετά τον προσδιορισμό της φεριτίνης του ορού, βρέθηκε τιμή ίση με 15 $\mu\text{mol/L}$, στην οποία αντιστοιχεί ΛΠ ίσος με 4,8. Εφαρμόζοντας τον τύπο 21, το odds της πιθανότητας της σιδηροπενικής αναιμίας μετά από τη δοκιμασία είναι: $\text{Odds}_{\text{μετά από τη δοκιμασία}} = 1:1,5 \times 4,8 = 3,2:1$ ή 3,2. Άρα, η πιθανότητα σιδηροπενικής αναιμίας μετά από τον προσδιορισμό της φεριτίνης του ορού στη συγκεκριμένη άρρωστη είναι: $P_{\text{μετά από τη δοκιμασία}} = 3,2 / (1 + 3,2) = 0,76$ ή 76%.

Το $\text{odds}_{\text{πριν από τη δοκιμασία}}$ εκφράζει την πληροφορία που υπάρχει ήδη πριν από τη διενέργεια της δοκιμασίας, ενώ ο ΛΠ εκφράζει τη νέα πληροφορία που παρέχεται από το αποτέλεσμα της δοκιμασίας. *Η τιμή του ΛΠ δείχνει το βαθμό στον οποίο η γνώση του συγκεκριμένου αποτελέσματος της δοκιμασίας τροποποιεί (αυξάνει ή μειώνει) το odds της πιθανότητας του νοσήματος.*²⁵

Έτσι, εάν η τιμή του ΛΠ είναι ίση με 1, το odds της πιθανότητας του νοσήματος (πριν και μετά από τη δοκιμασία) –επομένως και η πιθανότητα του νοσήματος– παραμένουν ίδια, δηλαδή το αποτέλεσμα της δοκιμασίας δεν προσφέρει επιπλέον διαγνωστική πληροφορία. Τιμή του ΛΠ > 1 σημαίνει ότι η εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι μεγαλύτερη από την εκ των προτέρων πιθανότητα και μάλιστα τόσο μεγαλύτερη, όσο

μεγαλύτερη είναι η τιμή του ΛΠ. Το αντίθετο ακριβώς ισχύει για τιμές του ΛΠ < 1.^{25,26}

Όμως, στις ποιοτικές εκφράσεις «μεγαλύτερη από» ή «μικρότερη από» υπάρχει εγγενής ασάφεια ως προς το πόσο μεγάλος ή μικρός πρέπει να είναι ο αριθμός, ώστε να οδηγεί σε σχετικά ασφαλή συμπεράσματα. Για παράδειγμα, το ίδιο συμπέρασμα μπορεί να εξαχθεί από λόγο πιθανοφανειών 3 και 10 ή 0,8 και 0,1;²⁷

Ως αδρός οδηγός για την αξιολόγηση του ΛΠ αναφέρεται η κλίμακα στον πίνακα 6,^{26,27} όπου φαίνεται η επίδραση του αποτελέσματος της δοκιμασίας, ανάλογα με την τιμή του ΛΠ, στην πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα του νοσήματος.

Παράδειγμα: Στον πίνακα 7²⁵ φαίνεται η πιθανότητα της στεφανιαίας νόσου σε συνάρτηση με το μέγεθος (mm) πτώσης του διαστήματος ST που παρατηρείται στη δοκιμασία κόπωσης. Οι διαγνωστικές πιθανότητες έχουν υπολογιστεί βάσει του θεωρήματος του Bayes με τα odds και το ΛΠ και για εκ των προτέρων πιθανότητα της στεφανιαίας νόσου ίση με 0,59 ή 59% [$\text{odds}_{\text{πριν από τη δοκιμασία}} (\text{odds}_{\text{πριν}}) = 0,59 / 0,41 = 1,44$]. Ως δοκιμασία αναφοράς για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου χρησιμοποιήθηκε η στεφανιογραφία.

Όπως προκύπτει από τα δεδομένα του πίνακα 7, πτώση του διαστήματος ST ≥ 2 mm, στην οποία αντιστοιχεί ΛΠ > 10, προκαλεί μεγάλη και σχεδόν καθοριστική μεταβολή της εκ των προτέρων πιθανότητας της στεφανιαίας νόσου. Πτώση του διαστήματος ST μεταξύ 1,0–1,99 mm (ΛΠ = 2–5) και < 0,5 mm (ΛΠ = 0,2–0,5) προκαλεί μικρή έως μέτρια μεταβολή της πιθανότητας της στεφανιαίας νόσου (αύξηση και μείωση της εκ των προτέρων πιθανότητας, αντίστοιχα). Τέλος, πτώση του ST μεταξύ 0,5–0,99 mm δίνει ΛΠ πλησίον της μονάδας (0,92). Μια τέτοια κατάσταση δεν μεταβάλλει ουσιωδώς την εκ των προτέρων πιθανότητα της στεφανιαίας νόσου.

Πίνακας 6. Επίδραση του αποτελέσματος της δοκιμασίας, ανάλογα με την τιμή του λόγου πιθανοφανειών (ΛΠ), στην πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα του νοσήματος.

ΛΠ	Επίδραση του αποτελέσματος της δοκιμασίας στην πριν από τη δοκιμασία πιθανότητα του νοσήματος
>10 και 0–0,1	Μεγάλη και συχνά καθοριστική
5–10 και 0,1–0,2	Μέτρια ως μεγάλη
2–5 και 0,2–0,5	Μικρή ως μέτρια
1–2 και 0,5–1	Αμελητέα ως μικρή
1	Καμιά

Πίνακας 7. Πιθανότητα στεφανιαίας νόσου σε συνάρτηση με την κατάσταση του διαστήματος ST και για εκ των προτέρων πιθανότητα (P) ίση με 0,59.

Κατάσταση ST (mm)	Λόγος πιθανοφανειών (ΛΠ)	Odds _{πριν} [P/(1-P)]	Odds _{μετά} [odds _{πριν} ×ΛΠ]	Διαγνωστική πιθανότητα [odds _{μετά} /(1+odds _{μετά})]
≥2,5	39	1,44	56,12	0,98
2,0-2,49	11	1,44	16,00	0,94
1,5-1,99	4,19	1,44	6,03	0,86
1,0-1,49	2,12	1,44	3,05	0,75
0,5-0,99	0,92	1,44	1,32	0,57
<0,5	0,23	1,44	0,33	0,25

Odds_{πριν}: Odds πριν από τη δοκιμασία, Odds_{μετά}: Odds μετά από τη δοκιμασία

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 (εικ. 1),²⁸ στο οποίο το odds τόσο της εκ των προτέρων όσο και της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος έχουν ήδη μετατραπεί στις αντίστοιχες πιθανότητες (εκφρασμένες ως ποσοστά).

Το νομόγραμμα του θεωρήματος του Bayes δίνει άμεσα την εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος σε συνάρτηση με την εκ των προτέρων πιθανότητα και το λόγο πιθανοφανειών του αποτελέσματος της διαγνωστικής δοκιμασίας.^{15,16,21}

Η αριστερή κάθετος αντιστοιχεί στην εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος, η μεσαία κάθετος στο λόγο πιθανοφανειών (ΛΠ) και η δεξιά κάθετος στην εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος. Η ευθεία που ενώνει την εκ των προτέρων πιθανότητα με το λόγο πιθανοφανειών, προεκτεινόμενη, τέμνει τη δεξιά κάθετο και προσδιορίζει την εκ των υστέρων διαγνωστική πιθανότητα.

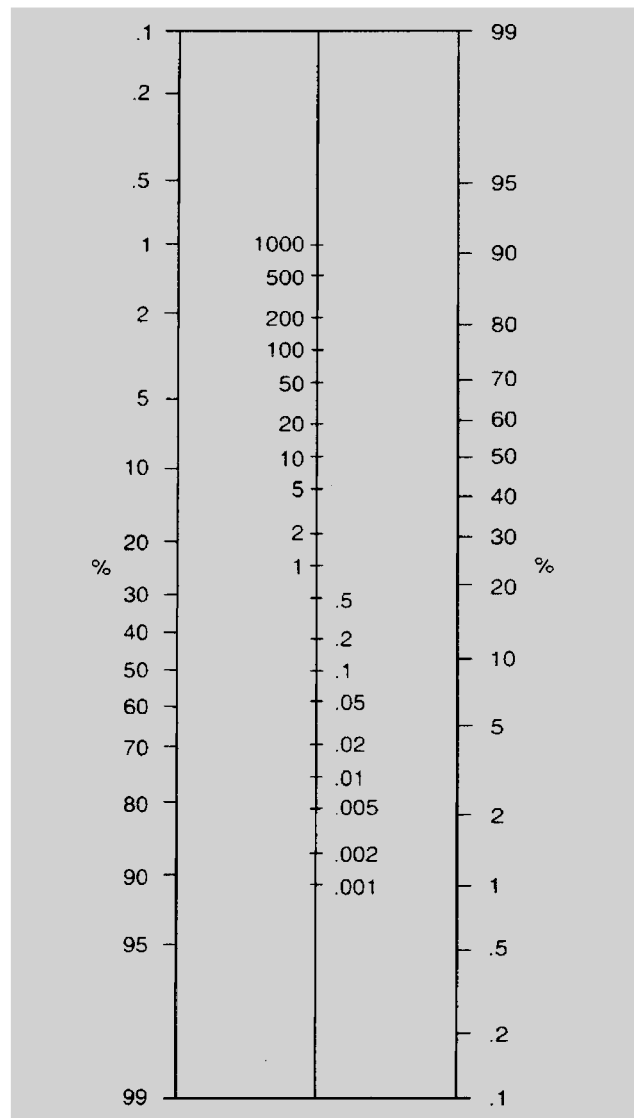
Όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας εκφράζεται διχοτομικά, τότε η τιμή του ΛΠ είναι αυτή του θετικού λόγου πιθανοφανειών (L) για το θετικό αποτέλεσμα και του αρνητικού λόγου πιθανοφανειών (λ) για το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας. Οπότε, από τον τύπο 20 προκύπτει:

για το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας:

$$\frac{p(N^+/\Delta^+)}{p(N^-/\Delta^+)} = \frac{p(N^+)}{p(N^-)} \times \frac{p(\Delta^+/N^+)}{p(\Delta^+/N^-)} \quad \text{ή}$$

$$\frac{\Theta\Delta\Lambda}{\Theta\Delta\Sigma} \quad \text{ή} \quad \frac{\Theta\Delta\Lambda}{1-\Theta\Delta\Lambda} = \frac{P}{1-P} \times L \quad \text{ή}$$

$$Odds_{\Theta\Delta\Lambda} = Odds_p \times L \quad (22)$$



Εικόνα 1. Νομόγραμμα του θεωρήματος του Bayes. Η ευθεία που ενώνει την εκ των προτέρων πιθανότητα με το λόγο πιθανοφανειών, προεκτεινόμενη, τέμνει τη δεξιά κάθετο και προσδιορίζει την εκ των υστέρων διαγνωστική πιθανότητα.

και για το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας:

$$\frac{p(N^+/\Delta^-)}{p(N^-/\Delta^-)} = \frac{p(N^+)}{p(N^-)} \times \frac{p(\Delta^-/N^+)}{p(\Delta^-/N^-)} \quad \text{ή}$$

$$\frac{A\Delta A}{A\Delta A} \quad \text{ή} \quad \frac{A\Delta S}{1-A\Delta S} = \frac{P}{1-P} \times \lambda \quad \text{ή}$$

$$\text{Odds}_{A\Delta S} = \text{Odds}_P \times \lambda \quad (23)$$

Παράδειγμα: Σύμφωνα με τα δεδομένα του πίνακα 4, η πιθανότητα στρεπτοκοκκικής κυνάγχης πριν από την επιτέλεση της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος είναι $P=0,31$, επομένως το odds της εκ των προτέρων πιθανότητας της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης είναι $\text{odds}_P=0,31/0,69=0,45$. Ο θετικός λόγος πιθανοφανειών (L) είναι 3 και ο αρνητικός λόγος πιθανοφανειών (λ) είναι 0,14. Όταν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος είναι θετικό, τότε το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης ισούται με $\text{odds}_{\Theta\Delta A}=0,45 \times 3=1,35$, οπότε η εκ των υστέρων πιθανότητα ($\Theta\Delta A$) ισούται με $\Theta\Delta A=1,35/(1+1,35)=0,57$. Όταν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας του φαρυγγικού επιχρίσματος είναι αρνητικό, τότε το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης ισούται με $\text{odds}_{A\Delta S}=0,45 \times 0,14=0,06$, οπότε η εκ των υστέρων πιθανότητα ($A\Delta S$) ισούται με $A\Delta S=0,06/(1+0,06)=0,06$.

Οι ίδιες τιμές διαγνωστικών πιθανοτήτων προκύπτουν και με τη χρησιμοποίηση του νομογράμματος του θεωρήματος του Bayes, αν για τιμή του λόγου πιθανοφανειών (μεσαία κάθετος) χρησιμοποιηθεί η τιμή του L και λ , αντίστοιχα.

Σύμφωνα με όσα έχουν αναφερθεί παραπάνω και όπως προκύπτει από τον τύπο 22, ο L ($=\text{odds}_{\Theta\Delta A}/\text{odds}_P$) δείχνει πόσες φορές μεγαλύτερο είναι το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό ($\Theta\Delta A$) από το odds της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος (P). Παρομοίως (τύπος 23), ο λ ($=\text{odds}_{A\Delta S}/\text{odds}_P$) δείχνει πόσες φορές μεγαλύτερο είναι το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό ($A\Delta S$) από το odds της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος (P). Δηλαδή, γίνεται σύγκριση του odds της εκ των υστέρων πιθανότητας ($\Theta\Delta A$ ή $A\Delta S$) με το odds της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος.

4.2.3. Λόγος των odds. Ο λόγος των odds (odds ratio, OR) των δύο εκ των υστέρων πιθανοτήτων του νοσήματος, όταν δηλαδή η δοκιμασία είναι θετική ($\text{odds}_{\Theta\Delta A}$) και όταν η δοκιμασία είναι αρνητική ($\text{odds}_{A\Delta S}$), ισούται

με το λόγο του θετικού και του αρνητικού λόγου πιθανοφανειών (διαίρεση του τύπου 22 με τον τύπο 23):²⁹⁻³¹

$$\text{OR} = \frac{\text{odds}_{\Theta\Delta A}}{\text{odds}_{A\Delta S}} = \frac{L}{\lambda} \quad (24)$$

Ο λόγος των odds εκφράζει πόσες φορές μεγαλύτερο είναι το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό ($\Theta\Delta A$), από το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος όταν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό ($A\Delta S$).²⁹ Δηλαδή, γίνεται σύγκριση των odds των δύο εκ των υστέρων πιθανοτήτων του νοσήματος.

Ο λόγος των odds περιλαμβάνει τόσο το θετικό όσο και τον αρνητικό λόγο πιθανοφανειών.* Έτσι, η επίδραση του θετικού και του αρνητικού αποτελέσματος της δοκιμασίας στην πιθανότητα του νοσήματος συμπυκνώνεται σε ένα μόνο αριθμό.³²

Όπως προκύπτει από τη σχέση 24, ο λόγος των odds δεν εξαρτάται από την εκ των προτέρων πιθανότητα (επιπολασμό) του νοσήματος στο μελετώμενο πληθυσμό ούτε και από τον αριθμό των ατόμων του μελετώμενου πληθυσμού.^{16,30}

Σύμφωνα με τα σύμβολα στα κελιά του τετράπτυχου πίνακα, ο L ισούται με $a/(a+c)/b/(b+d)$ και ο λ με $c/(a+c)/d/(b+d)$, οπότε η σχέση 24 γίνεται:

$$\text{OR} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

Δηλαδή, ο λόγος των odds ισούται αριθμητικά με το λόγο των διαγωνίων γινομένων "ad" και "bc" (cross product ratio) των απόλυτων συνδυαστικών συχνοτήτων του τετράπτυχου πίνακα.

Παράδειγμα: Σύμφωνα με τα δεδομένα του πίνακα 4 για τη στρεπτοκοκκική κυνάγχη, ο λόγος των odds είναι ίσος με $\text{OR}=L/\lambda=3/0,14=21$ ή $\text{OR}=ad/bc=27 \times 46/20 \times 3=21$, που σημαίνει ότι το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης όταν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι θετικό είναι 21 φορές μεγαλύτερο από το odds της εκ των υστέρων πιθανότητας όταν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας είναι αρνητικό.

* Προσοχή χρειάζεται ώστε να μη γίνεται σύγχυση του λόγου πιθανοφανειών ($L=\frac{\text{odds}_{\Theta\Delta A}}{\text{odds}_P}$, $\lambda=\frac{\text{odds}_{A\Delta S}}{\text{odds}_P}$) με το λόγο των odds ($\text{OR}=\frac{\text{odds}_{\Theta\Delta A}}{\text{odds}_{A\Delta S}}=\frac{L}{\lambda}$). Με το λόγο πιθανοφανειών (L ή λ) υπολογίζονται άμεσα η εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος μέσω του θεωρήματος του Bayes, ενώ με το λόγο των odds (OR) υπολογίζεται άμεσα η εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος μέσω της λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression).

Λόγος των odds ίσος με 1 σημαίνει ότι $L=\lambda=1$ και, άρα, ότι η δοκιμασία στερείται οποιασδήποτε διακριτικής ικανότητας. Δηλαδή, το αποτέλεσμα της δοκιμασίας δεν συνδέεται με την παρουσία ή την απουσία του νοσήματος. Η σύνδεση είναι τόσο ισχυρότερη, όσο περισσότερο η τιμή του λόγου των odds αποκλίνει από τη μονάδα. Η σύνδεση ή η σχέση είναι «θετική», όταν η τιμή του OR είναι μεγαλύτερη της μονάδας και «αρνητική», εάν είναι μικρότερη της μονάδας.

Όταν το νόσημα είναι σπάνιο, δηλαδή όταν ο επιπολασμός του νοσήματος τείνει προς το μηδέν, τότε, όπως προκύπτει από τον τετράπτυχο πίνακα (αφού τα a και c είναι πολύ μικρά σε σχέση με τα b και d), ο λόγος $a/(a+b)$ προσεγγίζει το λόγο a/b και ο λόγος $c/(c+d)$ προσεγγίζει το λόγο c/d . Στην περίπτωση αυτή, ο λόγος των odds: $\frac{a/b}{c/d} = ad/bc$ αποτελεί μια πολύ καλή προ-

σέγγιση του «σχετικού κινδύνου» (relative risk, RR), ο οποίος ισούται με το λόγο των δύο εκ των υστέρων πιθανοτήτων του νοσήματος, όταν δηλαδή η δοκιμασία είναι θετική (ΘΔΑ) και όταν η δοκιμασία είναι αρνητική (ΑΔΣ).³¹

$$OR = \frac{a/b}{c/d} \approx \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{\Theta\Delta\Lambda}{\Lambda\Delta\Sigma} = RR$$

Ο «σχετικός κίνδυνος» εκφράζει πόσες φορές μεγαλύτερη είναι η συχνότητα του νοσήματος στους αρρώστους που έχουν θετικό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας σε σχέση με αυτούς που έχουν αρνητικό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.

Η ιδιότητα αυτή του λόγου των odds δικαιολογεί τη χρησιμοποίησή του για την εκτίμηση του σχετικού κινδύνου.³³

Ο «σχετικός κίνδυνος» σε συνάρτηση με το λόγο των odds (OR) και τον επιπολασμό (P) του νοσήματος μπορεί να γραφεί ως εξής:³¹

$$RR = \frac{\Theta\Delta\Lambda}{\Lambda\Delta\Sigma} \approx \frac{PL/[P(L-1)+1]}{P\lambda/[P(\lambda-1)+1]} = OR \times \frac{P(\lambda-1)+1}{P(L-1)+1}$$

Όταν ο επιπολασμός P τείνει προς τη μονάδα, ο RR προσεγγίζει τη μονάδα, ενώ όταν ο επιπολασμός του νοσήματος τείνει προς το μηδέν, ο RR καθίσταται ίσος με τον OR.

5. ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ

Η εκτίμηση διαγνωστικών πιθανοτήτων γίνεται με βάση τις παρατηρήσεις από σχετικά μικρά «δείγματα»

του πληθυσμού. Το διάστημα εμπιστοσύνης (συνήθως το 95%) παρέχει ένα μέτρο της ακρίβειας (ή αβεβαιότητας) των εκτιμήσεων αυτών, 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 των διαγνωστικών πιθανοτήτων, γίνεται βάσει του τύπου*:³⁴

$$p \pm 1,96 \times SE$$

όπου: p = Παρατηρούμενη διαγνωστική πιθανότητα και

SE = Το πιθανό σφάλμα (standard error) του p , που δίδεται από τον τύπο:

$$SE = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

όπου: n = Σύνολο των ατόμων με βάση το οποίο υπολογίστηκε η αντίστοιχη πιθανότητα.

Παράδειγμα: Όσον αφορά στο παράδειγμα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης (πίν. 4), το πιθανό σφάλμα της θετικής διαγνωστικής αξίας (0,57) ισούται με:

$$SE = \sqrt{\frac{0,57(1-0,57)}{47}} = 0,07$$

και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης είναι:

$$0,57 \pm 1,96 \times 0,07, \text{ δηλαδή } 0,43-0,71.$$

Με παρόμοιο τρόπο υπολογίζεται το 95% διάστημα εμπιστοσύνης και των υπολοίπων διαγνωστικών πιθανοτήτων.

5.1. Διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου των odds

Η εκτίμηση του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης, δηλαδή του εύρους των τιμών μέσα στο οποίο, με πιθανότητα 95%, βρίσκεται η πραγματική τιμή του λόγου των odds (OR), γίνεται σε λογαριθμική κλίμακα βάσει του τύπου:^{31,34}

$$\text{αντιλογάριθμος } \{\ln OR \pm 1,96 \times SE(\ln OR)\}$$

όπου: $\ln OR$ = Ο νεπέρειος λογάριθμος του OR

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

$$SE = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

* Ο τύπος αυτός χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του 95% (1,96) διαστήματος εμπιστοσύνης οποιασδήποτε ποσοστού p .

Παράδειγμα: Όσον αφορά στο παράδειγμα της στρεπτοκοκκικής κυνάγχης, το πιθανό σφάλμα του OR (21) ισούται με:

$$SE = \sqrt{\frac{1}{27} + \frac{1}{20} + \frac{1}{3} + \frac{1}{46}} = 0,66$$

και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης είναι:

$$21 \pm 1,96 \times 0,66, \text{ δηλαδή } 19,7-22,3.$$

Το εύρος του διαστήματος εμπιστοσύνης καθορίζει την ακρίβεια των εκτιμήσεων. Όσο πιο μικρό είναι το διάστημα εμπιστοσύνης, τόσο η ακρίβεια των εκτιμήσεων αυξάνει, και αντίστροφα. Σύμφωνα, όμως, με τους παραπάνω τύπους, 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. ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΞΙΑΣ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚ ΤΩΝ ΠΡΟΤΕΡΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ

Όπως προκύπτει τόσο από την ανάλυση του τετράπτυχου πίνακα (σύγκριση των δεδομένων στους πίνακες 4 και 5) όσο και από το θεώρημα του Bayes, η διαγνωστική αξία μιας δοκιμασίας δεν αποτελεί ιδιότητα της δοκιμασίας μόνο (δεν εξαρτάται μόνο από τη διαγνωστική ποιότητα αυτής), αλλά εξαρτάται και από την *εκ των προτέρων πιθανότητα* του νοσήματος, την πιθανότητα, δηλαδή, του νοσήματος πριν από την εφαρμογή της δοκιμασίας.

Στον πίνακα 8¹⁶ φαίνεται η διακύμανση της διαγνωστικής αξίας μιας υποθετικής δοκιμασίας, με %ΑΘ=0,60, %ΑΑ=0,80, L=3 και λ=0,50, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα (P) του νοσήματος κυμαίνεται από 0-1 και η διαγνωστική ποιότητα της δοκιμασίας παραμένει σταθερή.

Όπως προκύπτει από τη διερεύνηση των διατυπώσεων του θεωρήματος του Bayes και φαίνεται στον πίνακα 8, καθώς η εκ των προτέρων πιθανότητα κυμαίνεται από 0-1, η ΘΔΑ και το ΑΔΣ κυμαίνονται επίσης από 0-1, ενώ η ΑΔΑ και το ΘΔΣ κυμαίνονται από 1-0. Δηλαδή, καθώς αυξάνει η εκ των προτέρων πιθανότητα αυξάνει και η εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος, είτε το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό (ΘΔΑ) είτε είναι αρνητικό (ΑΔΣ). Αντίθετα, η πιθανότητα απουσίας του νοσήματος (ΑΔΑ και ΘΔΣ) μειώνεται.^{8,11,15}

Προφανώς, η ερμηνεία* του αποτελέσματος της δοκιμασίας εξαρτάται από την εκ των προτέρων πιθανότη-

τα του νοσήματος. Γενικότερα, θα μπορούσε να λεχθεί ότι η ερμηνεία της νέας πληροφορίας εξαρτάται από τις πληροφορίες που ήδη κατέχει (γνωρίζει) ο κλινικός για τον άρρωστο.

Η διακύμανση των διαγνωστικών πιθανοτήτων σε συνάρτηση με την εκ των προτέρων πιθανότητα για τα δεδομένα του παραδείγματος στον πίνακα 8 απεικονίζεται γραφικά στην εικόνα 2. Οι καμπύλες των διαγνωστικών πιθανοτήτων, που είναι ισοσκελείς υπερβολές, συνιστούν τη γραφική παράσταση του θεωρήματος του Bayes.

Για όλα τα σημεία πάνω στη διαγώνιο (εικ. 2), η πριν και μετά από τη δοκιμασία πιθανότητα του νοσήματος είναι η ίδια, είτε το αποτέλεσμα είναι θετικό είτε αρνητικό. Η διαγώνιος, δηλαδή, αντιστοιχεί σε μια δοκιμασία χωρίς διαγνωστική αξία (L=λ=1). Όσο πιο μακριά βρίσκονται οι καμπύλες από τη διαγώνιο, τόσο μεγαλύτερη είναι η επίδραση του αποτελέσματος της δοκιμασίας στην πιθανότητα του νοσήματος (τόσο μεγαλύτερη είναι η μεταβολή της εκ των προτέρων πιθανότητας).^{8,15}

Όπως φαίνεται στον πίνακα 8 και στην εικόνα 2, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα είναι *χαμηλή*, το αρνητικό αποτέλεσμα τείνει να αποκλείσει την παρουσία του υπό διερεύνηση νοσήματος (ΑΔΑ υψηλή), αλλά το μη αναμενόμενο θετικό αποτέλεσμα δεν βοηθάει σημαντικά στην επιβεβαίωση της παρουσίας του νοσήματος (ΘΔΑ χαμηλή). Αντίθετα, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα είναι *υψηλή*, το θετικό αποτέλεσμα τείνει να επιβεβαιώσει την παρουσία του υπό διερεύνηση νοσήματος (ΘΔΑ υψηλή), αλλά το μη αναμενόμενο αρνητικό αποτέλεσμα δεν βοηθάει σημαντικά στον αποκλεισμό του νοσήματος (ΑΔΑ χαμηλή).³⁵ Αν μια διάγνωση είναι σχεδόν βέβαιη πριν από τη διενέργεια της δοκιμασίας, το θετικό (επιβεβαιωτικό) αποτέλεσμα της δοκιμασίας τροποποιεί ελάχιστα την πιθανότητα της διάγνωσης.⁸

Συνοπτικά, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι χαμηλή, τότε και η εκ των υστέρων πιθανότητα (ΘΔΑ και ΑΔΣ) είναι χαμηλή ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της δοκιμασίας. Παρομοίως, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι υψηλή, τότε και η εκ των υστέρων πιθανότητα είναι υψηλή ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.^{8,11,36}

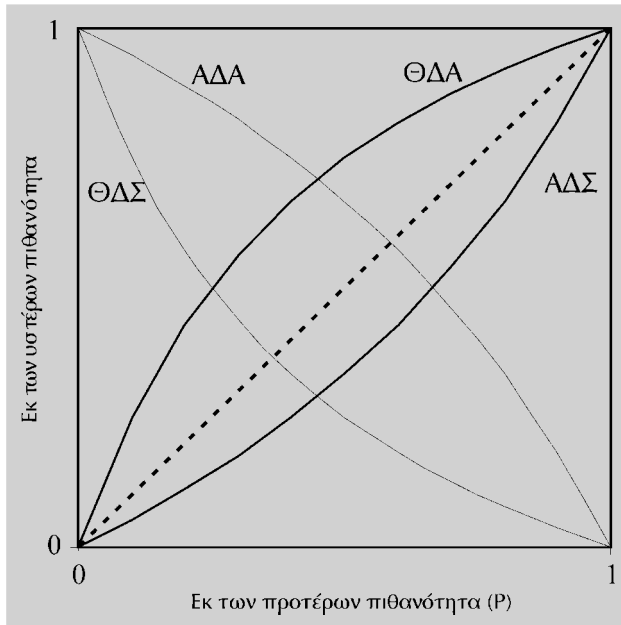
Έτσι, η διαγνωστική δοκιμασία είναι περισσότερο χρήσιμη για διάμεσες τιμές της εκ των προτέρων πιθανότητας.

* Με τον όρο *ερμηνεία* (interpretation) του αποτελέσματος της δοκιμασίας (εργαστηριακό αποτέλεσμα ή κλινικό εύρημα) εννοείται η εκτίμηση της πιθανότητας του νοσήματος δεδομένου του αποτελέσματος της δοκιμασίας.⁸

Πίνακας 8. Διακύμανση της διαγνωστικής αξίας μιας δοκιμασίας (%ΑΘ=0,60, %ΑΑ=0,80, L=3 και λ=0,50) όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος κυμαίνεται από 0-1.

Εκ των προτέρων πιθανότητα (P)	ΘΔΑ	ΑΔΣ	ΑΔΑ	ΘΔΣ
1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
0,95	0,98	0,905	0,095	0,02
0,90	0,96	0,82	0,18	0,04
0,80	0,92	0,67	0,33	0,08
0,70	0,87	0,54	0,46	0,13
0,666	0,86	0,50	0,50	0,14
0,60	0,82	0,43	0,57	0,18
0,50	0,75	0,333	0,666	0,25
0,45	0,71	0,29	0,71	0,29
0,40	0,67	0,25	0,75	0,33
0,30	0,56	0,18	0,82	0,44
0,25	0,50	0,14	0,86	0,50
0,20	0,43	0,11	0,89	0,57
0,10	0,25	0,05	0,95	0,75
0,05	0,14	0,03	0,97	0,86
0,01	0,03	0,01	0,99	0,97
0,00	0,00	0,00	1,00	1,00

ΘΔΑ: Θετική διαγνωστική αξία, ΑΔΑ: Αρνητική διαγνωστική αξία, ΘΔΣ: Θετικό διαγνωστικό σφάλμα, ΑΔΣ: Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα



Εικόνα 2. Διακύμανση της διαγνωστικής αξίας μιας δοκιμασίας (L=3, λ=0,50) σε συνάρτηση με την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος. ΘΔΑ: Θετική διαγνωστική αξία, ΘΔΣ: Θετικό διαγνωστικό σφάλμα, ΑΔΑ: Αρνητική διαγνωστική αξία, ΑΔΣ: Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα.

νότητας του νοσήματος, στις οποίες υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα ως προς την πραγματική κατάσταση του αρρώστου (παρουσία ή απουσία του νοσήματος).

6.1. Ουδός θεραπευτικής απόφασης

Η διάγνωση δεν είναι αυτοσκοπός αλλά εξυπηρετεί πρακτικές επιδιώξεις, κυρίως θεραπευτικές (ή και απλώς προγνωστικές). Σκοπός της διενέργειας διαγνωστικών εξετάσεων είναι η βελτίωση των θεραπευτικών αποφάσεων μειώνοντας τη διαγνωστική αβεβαιότητα.

Ο κλινικός αναγκάζεται, συχνά, να δράσει ως εάν ο άρρωστος πάσχει (ή όχι) πραγματικά από το αναζητούμενο νόσημα, όταν η πραγματική κατάστασή του δεν μπορεί να προσδιοριστεί με βεβαιότητα.

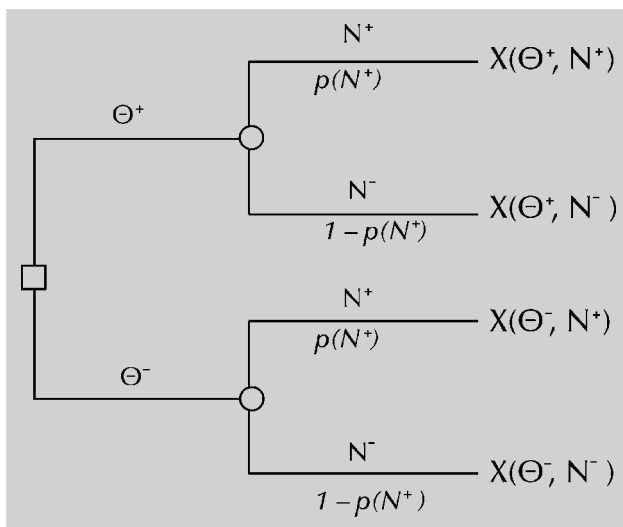
Το ερώτημα που προκύπτει είναι «σε ποια τιμή της εκ των υστέρων πιθανότητας σταματά κάποιος τη διαγνωστική διαδικασία και αποδέχεται ή αποκλείει την παρουσία του αναζητούμενου νοσήματος;» ή «πότε η πληροφορία που έχει συλλεχθεί είναι επαρκής για την αποδοχή της διάγνωσης και τη λήψη απόφασης για θεραπευτική παρέμβαση;». Ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος λήψης απόφασης θεραπευτικής παρέμβασης σε συνθήκες αβεβαιότητας;

Η απόφαση για θεραπευτική παρέμβαση λαμβάνεται όταν η διαγνωστική πιθανότητα υπερβαίνει τον ουδό θεραπευτικής απόφασης.

Ουδός θεραπευτικής απόφασης (*treatment threshold*) είναι εκείνη η τιμή της πιθανότητας του νοσήματος για

την οποία οι αναμενόμενες συνέπειες από τη θεραπευτική παρέμβαση (αντιμετώπιση του αρρώστου ως εάν πάσχει πραγματικά από το νόσημα) είναι ίδιες με εκείνες από τη μη θεραπευτική παρέμβαση (αντιμετώπιση του αρρώστου ως εάν δεν πάσχει πραγματικά από το νόσημα). Γι' αυτή την τιμή της πιθανότητας του νοσήματος είναι *αδιάφορο* για τον κλινικό ποια απόφαση θα πάρει, δηλαδή η προσδοκώμενη χρησιμότητα* για τις δύο επιλογές δράσης (θεραπεία ή όχι θεραπεία) είναι ίδια (εικ. 3).³⁷⁻³⁹

Η κλινική σημασία του ουδού θεραπευτικής απόφασης (ΟΘΑ) έγκειται στο ότι εάν η εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος σε συγκεκριμένο άρρωστο είναι μεγαλύτερη από τον ουδό, τότε ενδείκνυται (δικαιολογείται) η θεραπευτική παρέμβαση, ενώ εάν είναι μικρότερη δεν ενδείκνυται (δεν δικαιολογείται) η θεραπευτική παρέμβαση.³⁷



Εικόνα 3. Δένδρο απόφασης για τον υπολογισμό του ουδού θεραπευτικής απόφασης. Θ⁺: Χορήγηση θεραπείας, Θ⁻: Όχι χορήγηση θεραπείας, Ν⁺: Παρουσία του νοσήματος, Ν⁻: Απουσία του νοσήματος, Χ: Χρησιμότητα (utility). Η προσδοκώμενη χρησιμότητα: ΠΧ (expected utility), για κάθε επιλογή δράσης (Θ⁺, Θ⁻), υπολογίζεται σταθμίζοντας (πολλαπλασιάζοντας) τη χρησιμότητα με την αντίστοιχη πιθανότητα κάθε έκβασης και αθροίζοντας στη συνέχεια τα γινόμενα αυτά:

$$\begin{aligned} \text{ΠΧ}_{\Theta^+} &= X(\Theta^+, N^+) \times p(N^+) + X(\Theta^+, N^-) \times [1 - p(N^+)] \\ \text{ΠΧ}_{\Theta^-} &= X(\Theta^-, N^+) \times p(N^+) + X(\Theta^-, N^-) \times [1 - p(N^+)]. \end{aligned}$$

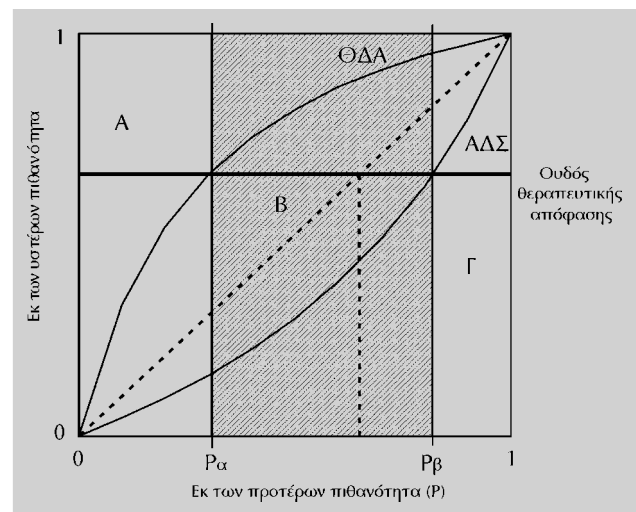
* Η χρησιμότητα (utility) συνίσταται στην ποσοτική έκφραση και μέτρηση των προτιμήσεων που έχει ένα άτομο για συγκεκριμένες εκβάσεις μιας απόφασης. Με άλλα λόγια, εκφράζει την «αξία» ή το «βαθμό επιθυμητότητας» ή το «βαθμό προτίμησης» των εκβάσεων. Η χρησιμότητα μπορεί να μετρηθεί σε όρους επιβίωσης, προσδόκιμου ζωής, ποιοτικά διορθωμένων ετών ζωής (quality-adjusted life years, QALYs), κόστους σε χρήματα ή σε οποιαδήποτε μονάδα μεγέθους κρίνει ο αποφασίζων απαραίτητη και χρήσιμη στη λύση του προβλήματος που αντιμετωπίζει.

Αν και στην καθημερινή κλινική πράξη ο ΟΘΑ προσδιορίζεται συνήθως δαισθητικά, από την εξίσωση των σχέσεων (εικ. 3) που εκφράζουν την προσδοκώμενη χρησιμότητα για τις δύο επιλογές (θεραπεία, όχι θεραπεία) προκύπτει ότι ο ΟΘΑ ισούται με:³⁷⁻³⁹

$$\text{ΟΘΑ} = \frac{K}{O+K}$$

όπου Ο είναι το «καθαρό όφελος»** και Κ το «καθαρό κόστος»*** της δοκιμασίας.

Στην εικόνα 4 φαίνεται η διαγραμματική απεικόνιση του ΟΘΑ.^{40,41} Η οριζόντια γραμμή, που παριστά τον ΟΘΑ, τέμνει τις καμπύλες της ΘΔΑ και του ΑΔΣ σε δύο σημεία, στα οποία αντιστοιχούν οι τιμές P_α και P_β της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος. Οι δύο αυτές τιμές χωρίζουν το εύρος της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος σε τρεις περιοχές-ζώνες (Α, Β, Γ).



Εικόνα 4. Εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος σε συνάρτηση με τον ουδό θεραπευτικής απόφασης (0,65). P_α: Ουδός όχι θεραπείας-διαγνωστικής δοκιμασίας, P_β: Ουδός διαγνωστικής δοκιμασίας-θεραπείας. Περιοχή Α: Όχι χορήγηση θεραπείας και όχι διενέργεια δοκιμασίας, περιοχή Γ: Χορήγηση θεραπείας και όχι διενέργεια δοκιμασίας, περιοχή Β («γκρίζα ζώνη» αβεβαιότητας ή «ζώνη χρησιμότητας» της διαγνωστικής δοκιμασίας): Διενέργεια δοκιμασίας και ανάλογα με το αποτέλεσμα της δοκιμασίας χορήγηση (θετικό αποτέλεσμα) ή όχι (αρνητικό αποτέλεσμα) θεραπείας. ΘΔΑ: Θετική διαγνωστική αξία, ΑΔΣ: Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα.

** Η διαφορά μεταξύ της χρησιμότητας χορήγησης θεραπείας σε πάσχοντες από το νόσημα και της χρησιμότητας μη χορήγησης θεραπείας σε πάσχοντες από το νόσημα εκφράζει το «καθαρό όφελος» (net benefit) της δοκιμασίας: O = X(Θ⁺, Ν⁺) - X(Θ⁻, Ν⁺).

*** Η διαφορά μεταξύ της χρησιμότητας μη χορήγησης θεραπείας σε μη πάσχοντες από το νόσημα και της χρησιμότητας χορήγησης θεραπείας σε μη πάσχοντες από το νόσημα εκφράζει το «καθαρό κόστος» (net cost) της δοκιμασίας: K = X(Θ⁻, Ν⁻) - X(Θ⁺, Ν⁻).

Όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι μικρότερη της P_a (περιοχή Α), η εκ των υστέρων πιθανότητα παραμένει μικρότερη του ΟΘΑ, ανεξάρτητα από το αν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό ή αρνητικό. Στην περίπτωση αυτή, δεν ενδείκνυται η διενέργεια της διαγνωστικής δοκιμασίας, εφόσον ακόμη και το θετικό αποτέλεσμα δεν αλλάζει την απόφαση του κλινικού για μη θεραπευτική παρέμβαση.³⁷⁻⁴¹

Παρομοίως, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι μεγαλύτερη της τιμής P_b (περιοχή Γ), η εκ των υστέρων πιθανότητα παραμένει μεγαλύτερη του ΟΘΑ, ανεξάρτητα από το θετικό ή το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας. Επομένως, και πάλι δεν ενδείκνυται η διενέργεια της διαγνωστικής δοκιμασίας, εφόσον ακόμη και το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αλλάζει την απόφαση του κλινικού για θεραπευτική παρέμβαση.³⁷⁻⁴¹

Αντίθετα, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα περιλαμβάνεται στο διάστημα P_a έως P_b (περιοχή Β), τότε η εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι μεγαλύτερη του ΟΘΑ όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό (η ΘΔΑ είναι μεγαλύτερη του ΟΘΑ) και μικρότερη του ΟΘΑ όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό (το ΑΔΣ είναι μικρότερο του ΟΘΑ). Μόνο στην περίπτωση αυτή ενδείκνυται η διενέργεια της διαγνωστικής δοκιμασίας, δεδομένου ότι η απόφαση χορήγησης ή όχι θεραπείας λαμβάνεται ανάλογα με το αποτέλεσμα της δοκιμασίας (θετικό αποτέλεσμα: θεραπεία, αρνητικό αποτέλεσμα: όχι θεραπεία).³⁷⁻⁴¹

Συνοπτικά, η διαγνωστική δοκιμασία είναι άχρηστη όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα είναι κατώτερη της τιμής P_a ή ανώτερη της τιμής P_b , δεδομένου ότι το αποτέλεσμα αυτής δεν αλλάζει την απόφαση για θεραπευτική ή μη αντιμετώπιση του αρρώστου, δεν αποτελεί δηλαδή πληροφορία. Η παραγγελία της διαγνωστικής δοκιμασίας δεν δικαιολογείται παρά μόνον όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του αναζητούμενου νοσήματος περιλαμβάνεται μεταξύ των τιμών P_a και P_b . Εντός αυτού του διαστήματος, η απόφαση για θεραπευτική ή μη παρέμβαση αλλάζει ανάλογα με το αποτέλεσμα της δοκιμασίας. Τότε μόνο ενδείκνυται η διενέργεια μιας διαγνωστικής δοκιμασίας, όταν το αποτέλεσμα αυτής είναι δυνατόν να αλλάξει την αντιμετώπιση του αρρώστου.^{40,41}

Οι δύο αυτές τιμές της εκ των προτέρων πιθανότητας ορίζουν την «γκρίζα ζώνη» της αβεβαιότητας⁴⁰ γύρω από τον ουδό θεραπευτικής απόφασης ή, αλλιώς, τη «ζώνη χρησιμότητας»⁴² της διαγνωστικής δοκιμασίας (περιοχή Β) και φέρονται, συνήθως, ως ουδός όχι θεραπείας-διαγνωστικής δοκιμασίας (P_a) (no treat-test threshold) και ουδός διαγνωστικής δοκιμασίας-θεραπείας (P_b) (test-treat threshold).^{37,40}

Ουδός όχι θεραπείας-διαγνωστικής δοκιμασίας (P_a) είναι η πιθανότητα του νοσήματος για την οποία ο κλινικός είναι αδιάφορος μεταξύ της μη χορήγησης θεραπείας και διενέργειας της διαγνωστικής δοκιμασίας (η προσδοκώμενη χρησιμότητα των δύο επιλογών είναι ίδια). Ουδός διαγνωστικής δοκιμασίας-θεραπείας (P_b) είναι η πιθανότητα του νοσήματος για την οποία ο κλινικός είναι αδιάφορος μεταξύ της διενέργειας της διαγνωστικής δοκιμασίας και μη χορήγησης θεραπείας (η προσδοκώμενη χρησιμότητα των δύο επιλογών είναι ίδια).^{37,40}

Εκτός από αυτόν το συντομότερο και ευκολότερο, ίσως (μέσω γραφικής παράστασης), τρόπο προσδιορισμού των δύο αυτών ουδών (P_a , P_b), υπάρχουν και άλλοι τρόποι υπολογισμού τους με τη βοήθεια της θεωρίας λήψης των κλινικών αποφάσεων. Σκοπός, εδώ, είναι να τονιστεί η ύπαρξη της «ζώνης χρησιμότητας» της διαγνωστικής δοκιμασίας, εντός της οποίας είναι επιθυμητή η διενέργεια της δοκιμασίας.

Έτσι, η διαγνωστική δοκιμασία είναι περισσότερο χρήσιμη για διάμεσες τιμές της εκ των προτέρων πιθανότητας, στις οποίες υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα ως προς την πραγματική κατάσταση του αρρώστου. Επίσης, ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η διαγνωστική δοκιμασία όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα βρίσκεται κοντά στον ουδό θεραπευτικής απόφασης, γιατί μια έστω και μικρή μεταβολή στην πιθανότητα του νοσήματος είναι αρκετή για να μεταβάλλει την αντιμετώπιση του αρρώστου.¹¹

Προκύπτει, σαφώς, από όλα τα παραπάνω η κρίσιμη σημασία της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος για τη διαγνωστική αξία μιας δοκιμασίας. Η ίδια δοκιμασία μπορεί να έχει υψηλή ή χαμηλή διαγνωστική αξία, ανάλογα με την υψηλή ή χαμηλή εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος, δηλαδή ανάλογα με τον τρόπο που παραγγέλλεται μια δοκιμασία και, πιο συγκεκριμένα, αν η δοκιμασία γίνεται χωρίς συγκεκριμένη ένδειξη ή αν πρόκειται για δοκιμασία διαλογής ή, τέλος, αν γίνεται στο σύνολο ή σε επιλεγμένη ομάδα του πληθυσμού.²¹

Η διαγνωστική αξία μιας δοκιμασίας δείχνει πόσο ισχυρά το αποτέλεσμα αυτής συνηγορεί υπέρ ή κατά της παρουσίας του υπό διερεύνηση νοσήματος, δεδομένης της ποιότητας της δοκιμασίας και της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος. Όμως, το μέγεθος της τιμής της διαγνωστικής αξίας (θετικής ή αρνητικής) δεν αντανakλά το «κέρδος» σε πληροφορία που παρέχεται από το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, σε σύγκριση με αυτό που ήταν ήδη γνωστό πριν από τη διενέργεια αυτής ή, αλλιώς, δεν αντανakλά το μέγεθος μεταβολής (αύξηση ή μείωση) της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσή-

ματος.⁴³ Η μεταβολή στην κλινική εκτίμηση της πιθανότητας του νοσήματος, που προκύπτει ως αποτέλεσμα διεύργειας της δοκιμασίας, μετράται με (α) το *διαγνωστικό κέρδος* και (β) το *φαινόμενο συμπίκνωσης-αραίωσης*.

7. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΚΕΡΔΟΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

Διαγνωστικό κέρδος (*diagnostic gain*) ονομάζεται η διαφορά μεταξύ της εκ των προτέρων και της εκ των υστέρων πιθανότητας ενός νοσήματος, που προκύπτει από το αποτέλεσμα μιας διαγνωστικής δοκιμασίας.^{16,21,43}

Το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας αυξάνει την πιθανότητα του νοσήματος και η αύξηση αυτή (*θετικό διαγνωστικό κέρδος*, G^+) μετράται από τη διαφορά:^{16,21,43}

$$G^+ = p(N^+/\Delta^+) - p(N^+) = \Theta\Delta A - P$$

Το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας μειώνει την πιθανότητα του νοσήματος και η μείωση αυτή (*αρνητικό διαγνωστικό κέρδος*, G^-) μετράται από τη διαφορά:^{16,21,43}

$$G^- = p(N^+) - p(N^+/\Delta^-) = P - \Lambda\Delta\Sigma$$

Το σύνολο του *διαγνωστικού κέρδους* από την εφαρμογή της διαγνωστικής δοκιμασίας ή το *αναμενόμενο διαγνωστικό κέρδος* (*expected diagnostic gain*)^{16,43} ή το *διαγνωστικό περιεχόμενο* (G) της δοκιμασίας, είναι ίσο με το άθροισμα του θετικού και του αρνητικού διαγνωστικού κέρδους:^{16,21,43}

$$G = (G^+) + (G^-) = \Theta\Delta A - P + P - \Lambda\Delta\Sigma = \Theta\Delta A - \Lambda\Delta\Sigma$$

Δηλαδή, το αναμενόμενο διαγνωστικό κέρδος από την εφαρμογή μιας δοκιμασίας μετράται από τη διαφορά των δύο εκ των υστέρων πιθανοτήτων του νοσήματος, που προκύπτουν από το θετικό και αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας, αντίστοιχα.

Παράδειγμα: Η υποθετική δοκιμασία (πίν. 8) με %ΑΘ=0,60, %ΑΑ=0,80, $L=3$ και $\lambda=0,50$ εφαρμόζεται σε άρρωστο, στον οποίο η εκ των προτέρων πιθανότητα του αναζητούμενου νοσήματος εκτιμάται ότι είναι 0,40.

Αν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό, η εκ των υστέρων πιθανότητα ($\Theta\Delta A$) ανέρχεται σε 0,67, οπότε το θετικό διαγνωστικό κέρδος ισούται με $G^+=\Theta\Delta A-P=0,67-0,40=0,27$. Αν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό, η εκ των υστέρων πιθανότητα ($\Lambda\Delta\Sigma$) μειώνεται σε 0,25, οπότε το αρνητικό διαγνωστικό κέρδος ισούται με $G^-=P-\Lambda\Delta\Sigma=0,40-0,25=0,15$. Το διαγνωστικό περιεχόμενο της δοκιμασίας ισούται με $G=(G^+)+(G^-)=0,27+0,15=0,42$ ή $G=\Theta\Delta A-\Lambda\Delta\Sigma=0,67-0,25=0,42$.

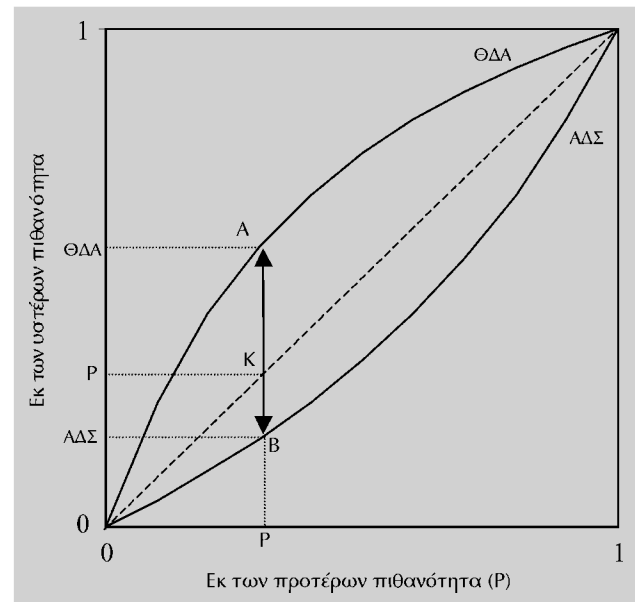
Η γραφική απεικόνιση του διαγνωστικού κέρδους της δοκιμασίας, για τιμή εκ των προτέρων πιθανότητας ίση

με P , φαίνεται στην εικόνα 5.^{15,16,21} Στην εικόνα 5 φαίνεται, επίσης, ότι το διαγνωστικό κέρδος από την εφαρμογή της δοκιμασίας τείνει να μηδενιστεί όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος προσεγγίζει τις ακραίες τιμές 0 και 1. Είναι τόσο μεγαλύτερο, όσο πιο μακριά από τη διαγώνιο βρίσκονται οι καμπύλες της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος ($\Theta\Delta A$ ή $\Lambda\Delta\Sigma$).

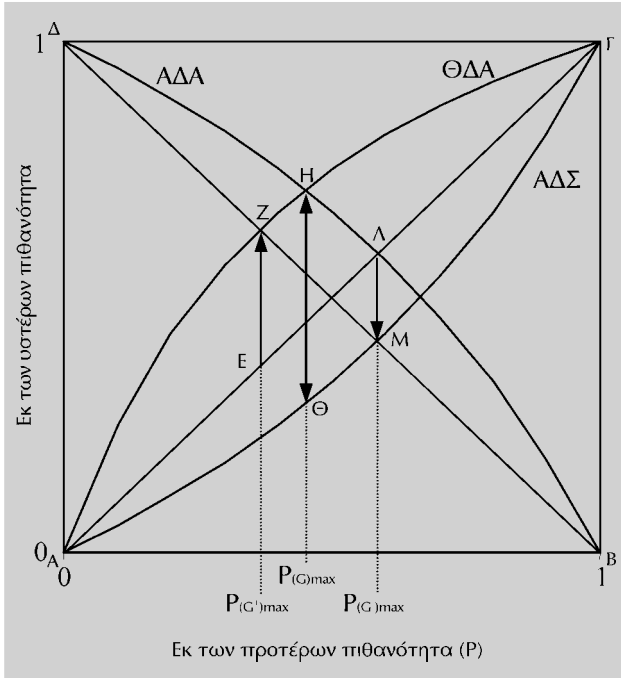
Το θετικό διαγνωστικό κέρδος παίρνει τη μέγιστή του τιμή EZ (εικ. 6¹⁶), όταν η τιμή της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος είναι ίση με εκείνη που αντιστοιχεί στο σημείο (Z), όπου η καμπύλη της $\Theta\Delta A$ τέμνει τη διαγώνιο BD . Σε όλα τα σημεία της διαγωνίου BD , σε εκ των προτέρων πιθανότητα ίση με P αντιστοιχεί εκ των υστέρων πιθανότητα ίση με $1-P$. Η τιμή της εκ των προτέρων πιθανότητας ($P_{(G^+)max}$) στην οποία το θετικό διαγνωστικό κέρδος γίνεται μέγιστο είναι ίση προς:^{16,21}

$$P_{(G^+)max} = \frac{1}{1+\sqrt{L}}$$

Παρομοίως, το αρνητικό διαγνωστικό κέρδος παίρνει τη μέγιστή του τιμή LM (εικ. 6), όταν η τιμή της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος είναι ίση με εκείνη που αντιστοιχεί στο σημείο (M), όπου η καμπύλη του $\Lambda\Delta\Sigma$ τέμνει τη διαγώνιο BD . Η τιμή αυτή της εκ των προτέρων πιθανότητας ($P_{(G^-)max}$) είναι ίση προς:^{16,21}



Εικόνα 5. Διαγνωστικό κέρδος μιας δοκιμασίας ($L=3$, $\lambda=0,50$), για τιμή της εκ των προτέρων πιθανότητας ίση με P . Θετικό διαγνωστικό κέρδος (G^+)= KA , αρνητικό διαγνωστικό κέρδος (G^-)= KB και διαγνωστικό περιεχόμενο (G)= AB . $\Theta\Delta A$: Θετική διαγνωστική αξία, $\Lambda\Delta\Sigma$: Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα.



Εικόνα 6. Μέγιστη τιμή του διαγνωστικού κέρδους μιας δοκιμασίας με $L=3$ και $\lambda=0,50$. ΕΖ: Μέγιστο θετικό διαγνωστικό κέρδος, ΛΜ: Μέγιστο αρνητικό διαγνωστικό κέρδος, ΗΘ: Μέγιστο διαγνωστικό περιεχόμενο. ΘΔΑ: Θετική διαγνωστική αξία, ΑΔΑ: Αρνητική διαγνωστική αξία, ΑΔΣ: Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα.

$$P_{(G^-)max} = \frac{1}{1+\sqrt{\lambda}}$$

Τέλος, το διαγνωστικό περιεχόμενο παίρνει τη μέγιστή του τιμή ΗΘ (εικ. 6), όταν η τιμή της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος είναι ίση με εκείνη που αντιστοιχεί στο σημείο (H), όπου η καμπύλη της ΑΔΑ τέμνεται με την καμπύλη της ΘΔΑ, δηλαδή όταν οι δύο διαγνωστικές αξίες είναι ίσες. Η τιμή αυτή της εκ των προτέρων πιθανότητας (P_{Gmax}) είναι ίση προς:^{16,21}

$$P_{Gmax} = \frac{1}{1+\sqrt{L \times \lambda}}$$

Για τα δεδομένα του παραδείγματος ($L=3$, $\lambda=0,50$) ισχύει:

$$P_{(G^+)max} = \frac{1}{1+\sqrt{3}} = 0,37, P_{(G^-)max} = \frac{1}{1+\sqrt{0,50}} = 0,58$$

$$\text{και } P_{Gmax} = \frac{1}{1+\sqrt{3 \times 0,50}} = 0,45$$

Στον πίνακα 9 φαίνεται η διακύμανση του διαγνωστικού κέρδους της παραπάνω δοκιμασίας, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος κυμαίνεται από 0–1. Η διακύμανση αυτή απεικονίζεται γραφικά στην εικόνα 7.⁴³

Όπως φαίνεται τόσο στον πίνακα 9 όσο και στις εικόνες 6–8, το διαγνωστικό κέρδος από την εφαρμογή μιας διαγνωστικής δοκιμασίας τείνει να καταργηθεί όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του αναζητούμενου νοσήματος προσεγγίζει τις ακραίες τιμές 0 και 1.^{16,21} Αντίθετα, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος προσεγγίζει τις διάμεσες τιμές (40–60%), όταν, δηλαδή, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα ως προς την πραγματική κατάσταση του αρρώστου (παρουσία ή απουσία του νοσήματος), τότε η διαγνωστική δοκιμασία προσφέρει την υψηλότερη διαγνωστική πληροφορία (επιτυγχάνεται η μέγιστη αύξηση ή η μείωση της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος).^{15,35}

8. ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗΣ-ΑΡΑΙΩΣΗΣ

Με τον παράδοξο όρο φαινόμενο συμπύκνωσης (*concentration effect*) φέρεται η αύξηση της πιθανότητας του αναζητούμενου νοσήματος, που συνεπάγεται το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας. Η αύξηση αυτή μετράται με τον παράγοντα συμπύκνωσης (*concentration factor*), ο οποίος ισούται με το λόγο της εκ των υστέρων πιθανότητας (ΘΔΑ) προς την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος (P):^{16,21,23}

$$\frac{\Theta\Delta\Lambda}{P}$$

Ο λόγος αυτός εκφράζει πόσες φορές μεγαλύτερη είναι η εκ των υστέρων πιθανότητα από την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος.*

Παράδειγμα: Η υποθετική διαγνωστική δοκιμασία (πίν. 9) με $L=3$ και $\lambda=0,50$ εφαρμόζεται σε άρρωστο, στον οποίο η εκ των προτέρων πιθανότητα του αναζητούμενου νοσήματος εκτιμάται ότι είναι 0,10. Εάν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό, η πιθανότητα του νοσήματος αυξάνει από 0,10 σε 0,25. Δηλαδή, το θετικό αποτέλεσμα «συμπυκνώνει» την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος 0,25/0,10=2,5 φορές. «Συμπυκνώνει», κατά κάποιον τρόπο, την «αραιή» εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος.²¹

Ως γνωστόν, όμως, η ΘΔΑ σύμφωνα με τη διατύπωση του θεωρήματος του Bayes βάσει του L ισούται με:

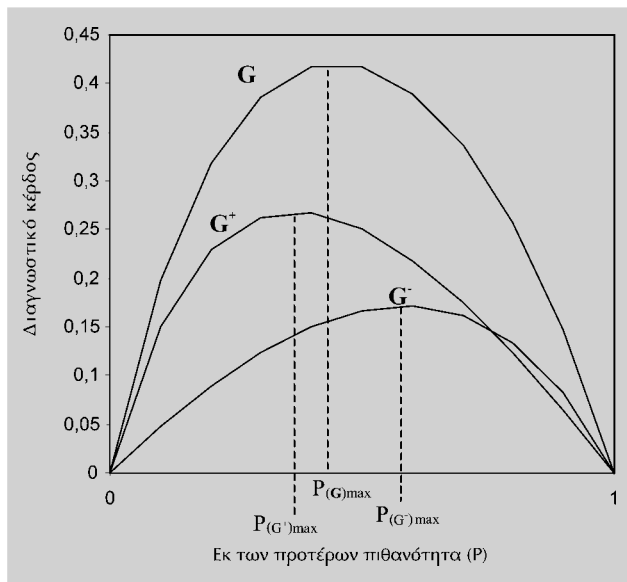
$$\Theta\Delta\Lambda = \frac{P \times L}{P(L-1)+1} \text{ οπότε: } \frac{\Theta\Delta\Lambda}{P} = \frac{L}{P(L-1)+1} \quad (25)$$

* Υπενθυμίζεται ότι η ίδια πληροφορία παρέχεται από το λόγο νέας πληροφορίας: $\frac{p(\Delta^+/N^+)}{p(\Delta^+)}$ ή $\frac{\%A\Theta}{p(\Delta^+)}$

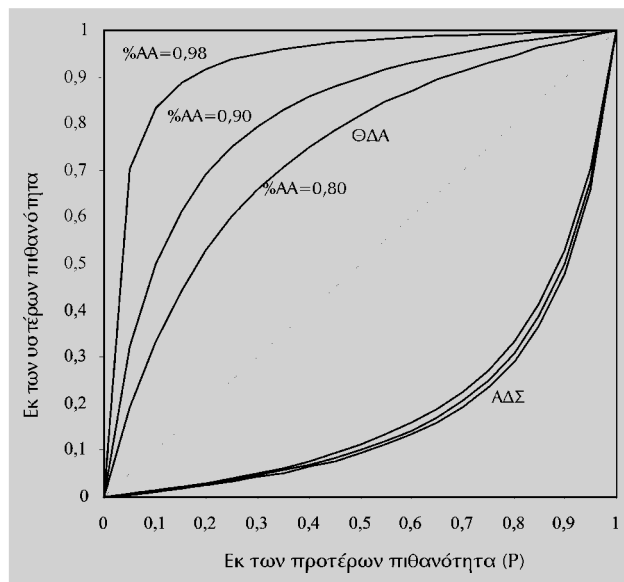
Πίνακας 9. Διαγνωστικό κέρδος μιας δοκιμασίας (%ΑΘ=0,60, %ΑΑ=0,80, L=3, λ=0,50) όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος κυμαίνεται από 0-1.

Εκ των προτέρων πιθανότητα (P)	ΘΔΑ	G ⁺	ΑΔΣ	G ⁻	G
1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00
0,95	0,98	0,03	0,90	0,05	0,08
0,90	0,96	0,06	0,82	0,08	0,14
0,80	0,92	0,12	0,67	0,13	0,25
0,70	0,87	0,17	0,54	0,16	0,33
0,66	0,86	0,20	0,50	0,16	0,36
0,60	0,82	0,22	0,43	0,17	0,39
0,50	0,75	0,25	0,33	0,17	0,42
0,45	0,71	0,26	0,29	0,16	0,42
0,40	0,67	0,27	0,25	0,15	0,42
0,30	0,56	0,26	0,18	0,12	0,38
0,25	0,50	0,25	0,14	0,11	0,36
0,20	0,43	0,23	0,11	0,09	0,32
0,10	0,25	0,15	0,05	0,05	0,20
0,05	0,14	0,09	0,03	0,02	0,11
0,01	0,03	0,02	0,01	0,00	0,02
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

G⁺: Θετικό διαγνωστικό κέρδος, G⁻: Αρνητικό διαγνωστικό κέρδος, G: Διαγνωστικό περιεχόμενο, ΘΔΑ: Θετική διαγνωστική αξία, ΑΔΣ: Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα



Εικόνα 7. Διακύμανση του θετικού (G⁺) και αρνητικού (G⁻) διαγνωστικού κέρδους και του διαγνωστικού περιεχομένου (G) μιας δοκιμασίας (L=3, λ=0,50) σε συνάρτηση με την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος.



Εικόνα 8. Διακύμανση της θετικής διαγνωστικής αξίας (ΘΔΑ) και του αρνητικού διαγνωστικού σφάλματος (ΑΔΣ) σε συνάρτηση με την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος (P), όταν μεταβάλλεται το ποσοστό των αληθώς αρνητικών (%ΑΑ) αποτελεσμάτων, ενώ το ποσοστό των αληθώς θετικών (%ΑΘ) παραμένει σταθερό και ίσο με 0,90.

Από τον τύπο 25 προκύπτει ότι ο παράγοντας συμπύκνωσης μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος. Όταν η εκ

των προτέρων πιθανότητα προσεγγίζει το μηδέν, ο παράγοντας συμπύκνωσης είναι μέγιστος και ίσος με τον L της διαγνωστικής δοκιμασίας. Αντίθετα, όταν η εκ

των προτέρων πιθανότητα είναι ίση με 1, ο λόγος $\Theta\Delta\Lambda/P$ τείνει προς το 1 και η συμπύκνωση καταργείται.¹⁶

Με τον όρο φαινόμενο αραίωσης (*reduction effect*)* φέρεται η μείωση της πιθανότητας του αναζητούμενου νοσήματος, που συνεπάγεται το αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας. Η μείωση αυτή μετράται με τον παράγοντα αραίωσης (*reduction factor*), ο οποίος ισούται με το λόγο της εκ των υστέρων πιθανότητας (ΑΔΣ) προς την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος (P):¹⁶

$$\frac{ΑΔΣ}{P} \quad (26)$$

Ο λόγος αυτός εκφράζει πόσες φορές μικρότερη είναι η εκ των υστέρων πιθανότητα από την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος.

Παράδειγμα: Όσον αφορά στο παραπάνω παράδειγμα, εάν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό, η πιθανότητα του αναζητούμενου νοσήματος μειώνεται από 0,10 σε 0,05, οπότε ο παράγοντας αραίωσης ισούται με $0,05/0,10=0,5$. Δηλαδή, η εκ των υστέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι 2 (1/0,5) φορές μικρότερη από την εκ των προτέρων πιθανότητα.

Ως γνωστόν, όμως, το ΑΔΣ σύμφωνα με τη διατύπωση του θεωρήματος του Bayes βάσει του λ ισούται με:

$$ΑΔΣ = \frac{P \times \lambda}{P(\lambda-1)+1} \quad \text{οπότε:} \quad \frac{ΑΔΣ}{P} = \frac{\lambda}{P(\lambda-1)+1} \quad (27)$$

Όπως προκύπτει από τον τύπο 27, ο παράγοντας αραίωσης μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με την

εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος. Όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα προσεγγίζει το μηδέν, το φαινόμενο αραίωσης είναι μέγιστο και ο παράγοντας αραίωσης ισούται με τον λ της διαγνωστικής δοκιμασίας. Αντίθετα, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα είναι ίση με 1, ο λόγος $ΑΔΣ/P$ τείνει προς το 1 και η αραίωση καταργείται.¹⁶

9. ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΞΙΑΣ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

Από τους τύπους του πίνακα 10 προκύπτει ότι η $\Theta\Delta\Lambda$ τείνει προς τη μονάδα όταν ο αριθμός των $\Psi\Theta$ αποτελεσμάτων τείνει προς το μηδέν, δηλαδή όταν το ποσοστό των αληθώς αρνητικών (%ΑΑ) αποτελεσμάτων της δοκιμασίας τείνει προς τη μονάδα. Η $ΑΔ\Lambda$ αυξάνει και τείνει προς τη μονάδα όταν ο αριθμός των $\Psi\Lambda$ αποτελεσμάτων τείνει προς το μηδέν, δηλαδή όταν το ποσοστό των αληθώς θετικών (%ΑΘ) αποτελεσμάτων της δοκιμασίας τείνει προς τη μονάδα.^{16,21}

Επομένως, είναι το %ΑΑ αποτελεσμάτων ή η νοσολογική ειδικότητα της δοκιμασίας (ποιότητα που μετράται στους μη πάσχοντες) που καθορίζει τη $\Theta\Delta\Lambda$ και το %ΑΘ αποτελεσμάτων ή η νοσολογική ευαισθησία της δοκιμασίας (ποιότητα που μετράται στους μη πάσχοντες) που καθορίζει την $ΑΔ\Lambda$ της διαγνωστικής δοκιμασίας.^{8,11,15,21}

Η επίδραση του %ΑΘ και του %ΑΑ αποτελεσμάτων στη διαγνωστική αξία μιας δοκιμασίας, σε συνάρτηση

Πίνακας 10. Διαγνωστική ποιότητα και αξία.

		Νόσημα		Σύνολο		
		Ναι	Όχι			
Αποτέλεσμα δοκιμασίας	Θετικό	ΑΘ	ΨΘ	ΑΘ+ΨΘ	$\Theta\Delta\Lambda = \frac{ΑΘ}{ΑΘ+ΨΘ}$	$\Theta\Delta\Sigma = \frac{\Psi\Theta}{ΑΘ+ΨΘ}$
	Αρνητικό	ΨΑ	ΑΑ	ΨΑ+ΑΑ		
	Σύνολο	ΑΘ+ΨΑ	ΨΘ+ΑΑ	ΑΘ+ΨΑ+ΨΘ+ΑΑ		
		$\%ΑΘ = \frac{ΑΘ}{ΑΘ+ΨΑ}$	$\%ΨΘ = \frac{\Psi\Theta}{ΑΘ+ΨΑ}$			
	$\%ΨΑ = \frac{\Psi\Lambda}{ΑΘ+ΨΑ}$	$\%ΑΑ = \frac{ΑΑ}{ΑΑ+ΨΘ}$				

ΑΘ: Αληθώς θετικά αποτελέσματα, ΨΘ: Ψευδώς θετικά αποτελέσματα, ΨΑ: Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, ΑΑ: Αληθώς αρνητικά αποτελέσματα. $\Theta\Delta\Lambda$: Θετική διαγνωστική αξία, $ΑΔ\Lambda$: Αρνητική διαγνωστική αξία, $\Theta\Delta\Sigma$: Θετικό διαγνωστικό σφάλμα, $ΑΔ\Sigma$: Αρνητικό διαγνωστικό σφάλμα

* Ο όρος *reduction effect* αποδίδεται (εδώ) στα ελληνικά ως φαινόμενο αραίωσης (και όχι ως φαινόμενο μείωσης), σε αντιδιαστολή προς τον όρο φαινόμενο συμπύκνωσης (*concentration effect*).

με την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος, φαίνεται στις εικόνες 8 και 9.^{8,11,21} Στην εικόνα 8 περιλαμβάνονται τρεις δοκιμασίες με το ίδιο %ΑΘ=0,90 και %ΑΑ 0,80, 0,90 και 0,98, αντίστοιχα, ενώ στην εικόνα 9 περιλαμβάνονται τρεις δοκιμασίες με το ίδιο %ΑΑ=0,90 και %ΑΘ 0,60, 0,80 και 0,95, αντίστοιχα. Οι καμπύλες που βρίσκονται πάνω από τη διαγώνιο δείχνουν τη διακύμανση της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος όταν το αποτέλεσμα της αντίστοιχης δοκιμασίας είναι θετικό (ΘΔΑ), ενώ οι καμπύλες κάτω από τη διαγώνιο απεικονίζουν τη διακύμανση της εκ των υστέρων πιθανότητας του νοσήματος όταν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό (ΑΔΣ=1-ΑΔΑ).

Υπενθυμίζεται ότι ο θετικός λόγος πιθανοφανειών (L) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στις διακυμάνσεις του %ΑΑ όταν αυτό αυξάνει (ο L τείνει στο άπειρο όταν το %ΑΑ τείνει στο 1), ενώ, αντίθετα, ο αρνητικός λόγος πιθανοφανειών (λ) είναι πολύ ευαίσθητος στις διακυμάνσεις του %ΑΘ (ο λ τείνει στο 0 όταν το %ΑΘ τείνει στο 1).

Όπως φαίνεται στην εικόνα 8, όταν το %ΑΘ παραμένει σταθερό, όσο αυξάνει το %ΑΑ (νοσολογική ειδικότητα) και επομένως όσο μεγαλύτερος είναι ο L, τόσο αυξάνει η ΘΔΑ της δοκιμασίας (τόσο περισσότερο «κυρτή» είναι η καμπύλη της ΘΔΑ), ιδιαίτερα όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι χαμηλή. Αντίθετα, η αύξηση του %ΑΑ τροποποιεί ελάχιστα την

πιθανότητα του νοσήματος όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό (ΑΔΣ).

Τα αντίθετα συμπεράσματα προκύπτουν από την εικόνα 9. Όταν το %ΑΑ παραμένει σταθερό, όσο αυξάνει το %ΑΘ (νοσολογική ευαισθησία) και επομένως όσο μικρότερος είναι ο λ , τόσο μειώνεται η πιθανότητα του νοσήματος όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό (ΑΔΣ=1-ΑΔΑ) (τόσο περισσότερο «κοίλη» είναι η καμπύλη του ΑΔΣ), ιδιαίτερα όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος υπερβαίνει το 0,50 ή 0,60. Αντίθετα, η αύξηση του %ΑΘ επηρεάζει ελάχιστα τη ΘΔΑ.

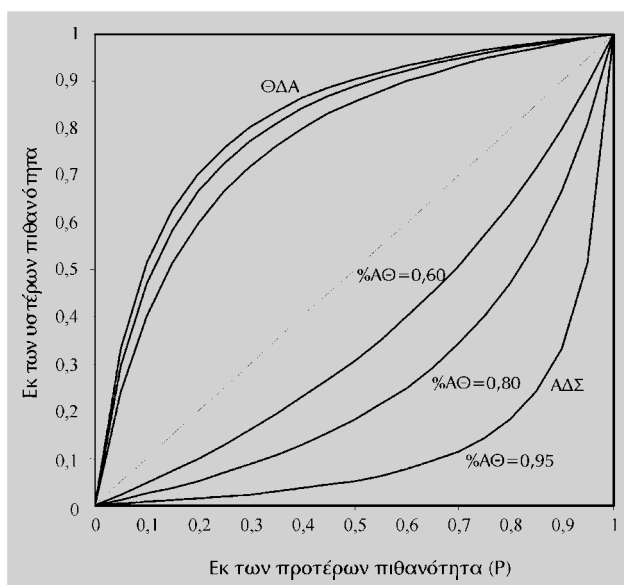
Συνοπτικά, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι χαμηλή, το αρνητικό αποτέλεσμα επηρεάζει ελάχιστα τη διαγνωστική απόφαση, ενώ το θετικό αποτέλεσμα μιας «ειδικής» δοκιμασίας ασκεί σημαντική επίδραση. Αντίθετα, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα είναι υψηλή, το θετικό αποτέλεσμα τροποποιεί ελάχιστα την πιθανότητα της διάγνωσης, ενώ το αρνητικό αποτέλεσμα μιας «ευαίσθητης» δοκιμασίας τροποποιεί ουσιαστικά τη διαγνωστική απόφαση.²¹

Έτσι, για τη μεγιστοποίηση της συμβολής μιας δοκιμασίας στη διαγνωστική διαδικασία, η επιλογή της δοκιμασίας από τον κλινικό, ανάλογα με τη νοσολογική ευαισθησία ή ειδικότητά της, πρέπει να καθορίζεται από την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος.^{11,14,21} Μια δοκιμασία με υψηλή νοσολογική ειδικότητα (%ΑΑ) απαιτείται για την επιβεβαίωση (θετικό αποτέλεσμα)* μιας διάγνωσης, όταν η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος είναι χαμηλή. Αντίθετα, μια δοκιμασία με υψηλή νοσολογική ευαισθησία (%ΑΘ) απαιτείται για τον αποκλεισμό (αρνητικό αποτέλεσμα)* μιας σχεδόν βέβαιης διάγνωσης (υψηλή εκ των προτέρων πιθανότητα).^{9,15}

10. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΘΕΩΡΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ BAYES

10.1. Συνθήκες εφαρμογής

Η εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes προϋποθέτει την ικανοποίηση τριών συνθηκών, που αποτελούν και τους *πρακτικούς περιορισμούς* στη χρήση του στην κλινική.^{9,31,42,44}



Εικόνα 9. Διακύμανση της θετικής διαγνωστικής αξίας (ΘΔΑ) και του αρνητικού διαγνωστικού σφάλματος (ΑΔΣ) σε συνάρτηση με την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος (P), όταν μεταβάλλεται το ποσοστό των αληθώς θετικών (%ΑΘ) αποτελεσμάτων, ενώ το ποσοστό των αληθώς αρνητικών (%ΑΑ) παραμένει σταθερό και ίσο με 0,90.

* Υπενθυμίζεται ο μνημοτεχνικός κανόνας **SnNout** (sufficiently high Sensitivity - Negative result rules out the diagnosis)¹⁵ ή **EuAOxi** [υψηλή ευαισθησία - αρνητικό αποτέλεσμα - αποκλείει (όχι) τη διάγνωση].⁹

* Υπενθυμίζεται ο μνημοτεχνικός κανόνας **SpPin** (sufficiently high Specificity - Positive result rules in the diagnosis)¹⁵ ή **EiΘeNai** [υψηλή ειδικότητα - αρνητικό αποτέλεσμα - θέτει (ναι) τη διάγνωση].⁹

- Ο *αμοιβαίος αποκλεισμός* (*mutual exclusion*) των *διαγνωστικών ενδεχομένων*.^{*} Δηλαδή, η ύπαρξη του ενός να αποκλείει την ύπαρξη του άλλου ή, με άλλη διατύπωση, δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν συγχρόνως.

Είναι σαφές ότι η συνθήκη αυτή δεν εκπληρώνεται πάντοτε στην κλινική πρακτική. Παρουσία, π.χ., μιας πνευμονικής σκίασης, η ύπαρξη ενός πνευμονικού αποστήματος δεν αποκλείει τη συνύπαρξη καρκίνου του πνεύμονα.³¹

- Η *κατανομή των διαφοροδιαγνωστικώς συναφών νοσολογικών ενδεχομένων για συγκεκριμένο άρρωστο* θα πρέπει να είναι *εξαντλητική* (*exhaustive events*), δηλαδή το άθροισμα των πιθανοτήτων όλων των αμοιβαία αποκλειόμενων διαγνωστικών ενδεχομένων θα πρέπει να ισούται με 1. Ο κατάλογος των διαφοροδιαγνωστικώς συναφών νοσημάτων πρέπει να καλύπτει το σύνολο των νοσημάτων που μπορούν να εξηγήσουν την κλινική εικόνα του αρρώστου.

Εντούτοις, στην καθημερινή πράξη αυτή η προϋπόθεση σπάνια εκπληρώνεται. Γι' αυτό, συχνά είναι αναγκαίο να προστεθεί και η κατηγορία των «*άλλων διαγνώσεων*», των οποίων η εκ των προτέρων πιθανότητα είναι το συμπλήρωμα στο 1. Όμως, ο υπολογισμός της συχνότητας (πιθανοφάνειας) του υπό συζήτηση κλινικού ευρήματος ή εργαστηριακού αποτελέσματος στην κατηγορία αυτή είναι αδύνατος. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται να επιλέγεται ως πιθανοφάνεια του κλινικού ευρήματος ή εργαστηριακού αποτελέσματος στην κατηγορία αυτή, η μέση τιμή των συχνοτήτων του κλινικού ευρήματος ή αποτελέσματος της εργαστηριακής δοκιμασίας στα υπόλοιπα διαγνωστικά ενδεχόμενα. Πάντως, θα πρέπει να τονιστεί ότι η διαγνωστική πιθανότητα της κατηγορίας αυτής θα πρέπει να είναι μικρή, αλλιώς το υπόδειγμα είναι ακατάλληλο για τη λύση του προβλήματος.^{31,42}

- Η *αμοιβαία ανεξαρτησία* (*mutual independence*) των *δοκιμασιών* (*κλινικών ευρημάτων ή εργαστηριακών αποτελεσμάτων*) που αναλύονται με το θεώρημα του Bayes. Δύο ενδεχόμενα, γενικότερα, θεωρούνται ανεξάρτητα, όταν η πιθανότητα εμφάνισης του ενός δεν μεταβάλλεται από την παρουσία ή την απουσία του άλλου. Αν δύο ενδεχόμενα, Α και Β, είναι ανεξάρτητα, τότε η πιθανότητα πραγματοποίησης του Α δεν επηρεάζεται από πληροφορία ότι το Β έχει πραγ-

ματοποιηθεί, δηλαδή ισχύει (α) $P(A/B)=P(A)$, (β) $P(B/A)=P(B)$ και (γ) $P(A \text{ και } B)=P(A) \times P(B)$.

Η συνθήκη αυτή της ανεξαρτησίας είναι δύσκολο να εκπληρωθεί στην πράξη, αφού εξ ορισμού τα συμπτώματα και τα σημεία ενός νοσήματος συνδέονται μεταξύ τους. Εάν ο δεσμός ή η εξάρτηση μεταξύ δύο δοκιμασιών (συμπτωμάτων ή σημείων ή εργαστηριακών αποτελεσμάτων) είναι ισχυρός, τότε οι δοκιμασίες αποτελούν πλεονασμό. Όταν το αποτέλεσμα της μίας εκ των δύο είναι παρόν, η πρόσθετη πληροφορία, που παρέχεται από την άλλη, είναι συνήθως ασήμαντη.^{31,44}

Είναι σαφές ότι *ένας μικρός αριθμός ανεξάρτητων δοκιμασιών έχει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα στη λήψη κλινικών αποφάσεων απ' ό,τι ένας μεγάλος αριθμός αλληλοεξαρτώμενων δοκιμασιών*, που οδηγεί συνήθως σε υπερεκτίμηση της τελικής πιθανότητας του νοσήματος. Έστω και αν οι δοκιμασίες είναι ανεξάρτητες, ο μπαγισιανός διαλογισμός είναι αποδοτικότερος όταν ο αριθμός των δοκιμασιών είναι περιορισμένος (όχι μεγαλύτερος των τριών ή τεσσάρων). Η διαπίστωση αυτή δεν έχει συνειδητοποιηθεί στην έκταση που θα έπρεπε στην καθημερινή κλινική πράξη και αποτελεί συχνό σφάλμα η επιδίωξη αύξησης της ποιότητας της πληροφορίας με την αύξηση του αριθμού των παραγγελλόμενων δοκιμασιών.^{8,42,44}

Αυτά όλα ισχύουν, ιδιαίτερα όταν οι διαγνωστικές δοκιμασίες εφαρμόζονται διαδοχικά, όταν δηλαδή η εκ των υστέρων πιθανότητα της πρώτης δοκιμασίας χρησιμοποιείται ως εκ των προτέρων πιθανότητα για τη δεύτερη δοκιμασία. Στην περίπτωση αυτή, οι πιθανοφάνειες** (ποσοστά αληθώς και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων) της δεύτερης στη σειρά δοκιμασίας θα πρέπει να υπολογίζονται χωριστά στους αρρώστους που στην πρώτη δοκιμασία είχαν θετικό αποτέλεσμα και χωριστά στους αρρώστους που είχαν αρνητικό αποτέλεσμα. Εάν τα ποσοστά των αληθώς και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της δεύτερης δοκιμασίας δεν διαφέρουν σημαντικά*** στις δύο ομάδες αρρώστων, τότε, πρακτικά, επιτρέπεται να γίνει δεκτό ότι οι δύο δοκιμασίες είναι ανεξάρτητες.^{8,11,31,42}

Στην πράξη, η υπόθεση της ανεξαρτησίας των δοκιμασιών, που χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα ή διαδοχικά,

** Ο προσδιορισμός της πραγματικής κατάστασης των αρρώστων και ο υπολογισμός των πιθανοφανειών των δύο δοκιμασιών γίνεται με βάση μια τρίτη δοκιμασία (δοκιμασία αναφοράς).

*** Ο έλεγχος της ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς γίνεται με την παραδοσιακή μέθοδο του χ^2 και τον προσδιορισμό του συντελεστή Φ .³¹

* Στη στατιστική, τα *αμοιβαίως αποκλειόμενα ενδεχόμενα* φέρονται και ως *ασυμβίβαστα* ή ακόμη και *ξένα μεταξύ τους* και δεν πρέπει να συγχέονται με τα ανεξάρτητα ενδεχόμενα.

σπάνια ελέγχεται και στην πραγματικότητα επαληθεύεται μόνον όταν οι δοκιμασίες βασίζονται σε βιολογικές ιδιότητες ή λειτουργίες, a priori ανεξάρτητες.^{11,42} Γι' αυτό, ο κλινικός θα πρέπει να αποφεύγει να χρησιμοποιεί διαδοχικά δοκιμασίες πέραν των τριών ή το πολύ τεσσάρων και να διατηρεί επιφυλάξεις όταν ο αριθμός των δοκιμασιών είναι μεγάλος.^{31,42}

Είναι δυνατόν να αποφευχθεί η δημιουργία υποθέσεων σχετικά με την ανεξαρτησία των δοκιμασιών, μόνον όταν υπάρχουν διαθέσιμες οι δεσμευμένες πιθανότητες της σύγχρονης παρουσίας των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών δεδομένης της παρουσίας ή της απουσίας του νοσήματος.⁴⁴

10.2. Γενίκευση του θεωρήματος του Bayes

Το θεώρημα του Bayes μπορεί να εφαρμοστεί και για πολλά διαγνωστικά ενδεχόμενα.

Αν $N_1, N_2, N_3 \dots N_n$ είναι το σύνολο των ανά δύο αμοιβαία αποκλειόμενων (ασυμβίβαστων) διαγνωστικών ενδεχομένων (νοσήματα) που μπορούν να εξηγήσουν το αποτέλεσμα Δ της δοκιμασίας (κλινικό εύρημα ή εργαστηριακό αποτέλεσμα), τότε ο τύπος του Bayes παίρνει την παρακάτω μορφή

$$P(N_i/\Delta) = \frac{P(N_i)P(\Delta/N_i)}{P(N_1)P(\Delta/N_1)+P(N_2)P(\Delta/N_2)+\dots+P(N_n)P(\Delta/N_n)}$$

όπου $i = 1, 2, \dots, n$

$$P(N_i/\Delta) = \frac{P(N_i)P(\Delta/N_i)}{\sum_{i=1}^n P(N_i)P(\Delta/N_i)}$$

Ο παρονομαστής στους παραπάνω τύπους εκφράζει τη συχνότητα του αποτελέσματος της δοκιμασίας (κλινικό εύρημα ή εργαστηριακό αποτέλεσμα) στο σύνολο του πληθυσμού που μελετήθηκε.

Η εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes προϋποθέτει την a priori γνώση των πιθανοτήτων $P(N_i)$ όλων των νοσολογικών ενδεχομένων που εξαντλούν το διαφορο-

διαγνωστικό χώρο, καθώς και τη συχνότητα (πιθανοφάνεια) του αποτελέσματος της δοκιμασίας σε κάθε διαγνωστικό ενδεχόμενο.

Παράδειγμα: Ασθενής προσέρχεται με οξύ κοιλιακό άλγος. Κατά την αντικειμενική εξέταση παρατηρείται αναπνδώρα ευαισθησία. Η κλινική εικόνα του αρρώστου θα μπορούσε να εξηγηθεί με ένα από τα τρία διαγνωστικά ενδεχόμενα που παρατίθενται στον πίνακα 11.⁴

Στην πρώτη στήλη (1) φαίνονται όλα τα διαγνωστικά ενδεχόμενα, στη στήλη (2) οι εκ των προτέρων πιθανότητες των ενδεχομένων αυτών και στη στήλη (3) η συχνότητα (πιθανοφάνεια) του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας (παρουσία αναπνδώσας ευαισθησίας) σε κάθε διαγνωστικό ενδεχόμενο. Στη στήλη (4) φαίνεται το γινόμενο των στήλων (2) και (3), που αποτελεί τον αριθμητή του τύπου του θεωρήματος του Bayes. Το άθροισμα των τιμών της στήλης (4) είναι ο παρονομαστής του θεωρήματος του Bayes. Η διαγνωστική πιθανότητα κάθε ενδεχομένου (στήλη 5) ισούται με το λόγο κάθε τιμής της στήλης (4) διά το άθροισμα των τιμών της στήλης (4).

10.3. Κριτική του μπαγιεσιανού διαλογισμού

Η εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes για τον υπολογισμό των διαγνωστικών πιθανοτήτων, που εισήχθη το 1959 από τους Ledley και Lusted,⁷ βασίστηκε σε δύο σημαντικές παραδοχές: (α) ότι η πιθανότητα ενός νοσήματος (N) με δεδομένη την κλινική εικόνα (K), δηλαδή $p(N/K)$ (διαγνωστική πιθανότητα), δεν μπορεί να γίνει αντικείμενο γενικής γνώσης (γνώσης που να ισχύει αδιακρίτως τόπου και χρόνου) και (β) ότι, αντίθετα, η αντίστροφη πιθανότητα, δηλαδή η πιθανότητα (πιθανοφάνεια) της κλινικής εικόνας με δεδομένο ένα ορισμένο νόσημα $p(K/N)$, μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο γενικής γνώσης.^{7,8,45,46}

Η άποψη αυτή υιοθετήθηκε και, επιπλέον, λόγω της αδυναμίας απόκτησης γενικής γνώσης (διαγνωστικής πιθανότητας) με βάση τη σύνθετη κλινική εικόνα, το θεώρημα του Bayes εφαρμόστηκε διαδοχικά, υπολογίζοντας τη διαγνωστική πιθανότητα για κάθε δοκιμασία

Πίνακας 11. Εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes για τρία διαγνωστικά ενδεχόμενα.

Διαγνώσεις (1)	Εκ των προτέρων πιθανότητα (2)	Συχνότητα του αποτελέσματος της δοκιμασίας Δ (3)	(2) × (3) (4)	Εκ των υστέρων πιθανότητα (5)
Οξεία σκωληκοειδίτιδα	0,30	0,80	0,24	0,24/0,38=0,63
Οξεία παγκρεατίτιδα	0,05	0,15	0,01	0,01/0,38=0,03
Άλλες διαγνώσεις	0,65	0,20	0,13	0,13/0,38=0,34
	1,00		0,38	1,00

(κλινικό εύρημα ή εργαστηριακό αποτέλεσμα) διαδοχικά, χωρίς όμως, όπως έχει ήδη αναφερθεί, να λαμβάνεται υπόψη το αίτημα της ανεξαρτησίας των δοκιμασιών, το οποίο σπάνια εκπληρώνεται στην καθημερινή διαγνωστική πρακτική.^{31,46}

Η συνήθης κριτική για τη δυνατότητα εφαρμογής του μπαγιασιανού διαλογισμού στην πράξη είναι ότι απλοποιεί υπερβολικά τα κλινικά και παρακλινικά δεδομένα, ώστε οι κλινικές αποφάσεις να μην έχουν σχέση με την πολύπλοκη κλινική πραγματικότητα. Αναμφισβήτητο, το μπαγιασιανό υπόδειγμα (μοντέλο) είναι το απλούστερο από τα διαθέσιμα στη διαγνωστική έρευνα υποδείγματα.^{31,45} Αντανακλά την ενορατική νοητική διαδικασία της διάγνωσης, κατά την οποία ο κλινικός αρχίζει με μια αρχική εκτίμηση της πιθανότητας του υπό διερεύνηση νοσήματος στο συγκεκριμένο άρρωστο και συλλέγοντας πληροφορίες (κλινικά ευρήματα, εργαστηριακά αποτελέσματα) αναθεωρεί αυτή την πιθανότητα έως ότου υπάρξει ικανοποιητική βεβαιότητα σχετικά με την παρουσία ή την απουσία του νοσήματος.

Πρέπει να αναφερθεί ότι και τα πλέον πολύπλοκα διαγνωστικά υποδείγματα δεν υπερέχουν του μπαγιασιανού όσον αφορά στο βαθμό κατανόησής τους, τη διακριτική ικανότητα και τη συμβολή τους στην αξιολόγηση των κλινικών αποφάσεων.^{31,45}

Η πρώτη αυστηρή κριτική εναντίον της μπαγιασιανής προσέγγισης δημοσιεύτηκε το 1992 από τους Miettinen και Caro,⁸ η οποία εστιάζεται σε τρία σημεία:^{8,46}

- Η πιθανότητα (πιθανοφάνεια) της κλινικής εικόνας με δεδομένα τα διάφορα νοσήματα δεν είναι σταθερή, αλλά μεταβάλλεται σε συνάρτηση με τον επιπολασμό του νοσήματος και κυρίως τη βαρύτητα (νοσολογικό φάσμα) του νοσήματος.
- Η έγκυρη μελέτη των πιθανοφανειών αυτών δεν είναι δυνατή, αφού απαιτείται ο ορισμός του νοσήματος να είναι ανεξάρτητος από τη συγκεκριμένη κλινική εικόνα της οποίας η πιθανοφάνεια αναζητείται, γεγονός θεωρητικά αδύνατο.
- Η διαγνωστική πιθανότητα εξαρτάται από την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος, η οποία δεν είναι σταθερή αλλά ποικίλλει από τόπο σε τόπο και από χρόνο σε χρόνο και κατά συνέπεια είναι δύσκολο να υπολογιστεί. Η υποκειμενική εκτίμηση της εκ των προτέρων πιθανότητας του νοσήματος, που βασίζεται κυρίως στην προσωπική εμπειρία του κλινικού, είναι η πλέον συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος αλλά και η περισσότερο ανακριβής.

Μετά την κριτική αυτή, κατέστη αναγκαίο να εισαχθεί μια νέα θεωρία της διάγνωσης. Η νέα πρόταση είναι η εφαρμογή του μαθηματικού υποδείγματος της λογιστικής παλινδρόμησης (*logistic regression*).

Το περίεργο πάντως είναι ότι, παρά την αυστηρή αυτή κριτική, το θεώρημα του Bayes εξακολουθεί να διδάσκεται στις σχολές επιστημών υγείας και να εφαρμόζεται στη διαγνωστική πράξη, η χρηματοδότηση προγραμμάτων που βασίζονται στο θεώρημα του Bayes αυξήθηκε σημαντικά, ενώ και η σχετική βιβλιογραφία παρουσίασε εκθετική αύξηση.⁴⁶

11. ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Το υπόδειγμα της λογιστικής παλινδρόμησης στη διαγνωστική έρευνα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της πιθανότητας του νοσήματος δεδομένης της παρουσίας ή της απουσίας ενός ή περισσότερων προσδιοριστών (συμπτωμάτων ή σημείων ή εργαστηριακών δοκιμασιών).

Το υπόδειγμα της *πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης* (*multiple logistic regression*) είναι ένα μη γραμμικό στατιστικό υπόδειγμα με περισσότερους από έναν προσδιοριστές, που έχει τη γενική μορφή:²⁹

$$P = \frac{\exp(A+B_1X_1+\dots+B_nX_n)}{1+\exp(A+B_1X_1+\dots+B_nX_n)}$$

όπου P είναι ο επιπολασμός του νοσήματος που εκφράζει τη διαγνωστική πιθανότητα και εκτιμάται με τη μέση τιμή p μιας μεταβλητής Y (εξαρτημένη μεταβλητή), με Y=1 όταν υπάρχει το νόσημα και Y=0 όταν δεν υπάρχει το νόσημα. X₁, X₂, ..., X_n είναι οι ανεξάρτητες μεταβλητές,* που βασίζονται στα διάφορα συμπτώματα και σημεία της κλινικής εικόνας, καθώς και στα αποτελέσματα των εργαστηριακών δοκιμασιών, και είναι δυνατόν να είναι ποσοτικές ή μη. A και B είναι οι παράμετροι που θα εκτιμηθούν: A είναι το σταθερό τμήμα (*intercept*) της συνάρτησης της λογιστικής παλινδρόμησης και B οι συντελεστές της συνάρτησης.

Μετά από αλγεβρικές πράξεις, η σχέση γίνεται:

$$\frac{P}{1-P} = \exp(A+B_1X_1+\dots+B_nX_n)$$

* Τονίζεται ότι οι μεταβλητές (ο αγγλικός όρος είναι *variate* και όχι *variable*) δεν υπάρχουν στη φύση. Είναι στατιστικές έννοιες και σχεδιάζονται από τον ερευνητή. Το φύλο, π.χ., δεν είναι μεταβλητή. Μετατρέπεται σε μεταβλητή X και οι πραγματοποιήσεις του είναι οι αριθμοί: άνδρας=1, γυναίκα=0.

και με λογαρίθμηση των όρων προκύπτει η γραμμική σχέση:^{45,46}

$$\ln \left[\frac{P}{1-P} \right] = A + B_1 X_1 + \dots + B_n X_n$$

όπου το αριστερό μέρος, η εξαρτημένη μεταβλητή του λογιστικού υποδείγματος $\ln(P/1-P)$, είναι το logit του επιπολασμού (P) του νοσήματος, δηλαδή ο νεπέριος λογάριθμος του odds του P*:

Αν θεωρηθεί ως το απλούστερο μαθηματικό υπόδειγμα της λογιστικής παλινδρόμησης που έχει μία μόνο μεταβλητή (μονομεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση: *univariate logistic regression*), δηλαδή βασίζεται σε μία μόνο δοκιμασία (σύμπτωμα ή σημείο ή εργαστηριακή δοκιμασία), τότε η σχέση γίνεται:

$$\ln \left[\frac{P}{1-P} \right] = A + BX$$

Όταν $X=1$, δηλαδή το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό (παρουσία συμπτώματος ή σημείου ή θετικό αποτέλεσμα εργαστηριακής δοκιμασίας), η τιμή του logit της πιθανότητας (P_1) του νοσήματος (θετικής διαγνωστικής αξίας, ΘΔΑ) είναι:

$$\ln \left[\frac{P}{1-P_1} \right] = A + B \quad (1)$$

Όταν $X=0$, δηλαδή το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό (απουσία συμπτώματος ή σημείου ή αρνητικό αποτέλεσμα εργαστηριακής δοκιμασίας), η τιμή του logit της πιθανότητας (P_0) του νοσήματος (αρνητικού διαγνωστικού σφάλματος, ΑΔΣ) είναι:

$$\ln \left[\frac{P_0}{1-P_0} \right] = A \quad (2)$$

Από την αφαίρεση των εξισώσεων 1 και 2 προκύπτει ότι ο συντελεστής B ισούται με το νεπέριο λογάριθμο του λόγου των odds (OR) των δύο πιθανοτήτων του νοσήματος, όταν δηλαδή η δοκιμασία είναι θετική (ΘΔΑ) και όταν είναι αρνητική (ΑΔΣ):

$$B = \ln(\text{OR})$$

Επομένως, αν $\text{logit}(p) = a + \beta X$ είναι η εκτίμηση του υποδείγματος της λογιστικής παλινδρόμησης, η σταθερά a ισούται με το logit του αρνητικού διαγνωστικού σφάλματος (ΑΔΣ):^{32,45-47}

$$a = \text{logit}(\text{ΑΔΣ}) = \ln \left[\frac{\text{ΑΔΣ}}{1-\text{ΑΔΣ}} \right] \text{ και } \text{ΑΔΣ} = \frac{\exp(a)}{1+\exp(a)}$$

Ενώ, ο συντελεστής β της λογιστικής παλινδρόμησης ισούται με το νεπέριο λογάριθμο (\ln) του λόγου των odds (OR), ο οποίος (λόγος), όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελεί εκτίμηση του σχετικού κινδύνου:^{32,45-47}

$$\beta = \ln(\text{OR}) \text{ και } \text{OR} = \exp(\beta)$$

Παράδειγμα: Εφαρμόζοντας τη λογιστική παλινδρόμηση στα δεδομένα του πίνακα 4, προκύπτει $a = -2,73$ και $\beta = 3,03$.

$$\text{Οπότε } \text{ΑΔΣ} = \frac{\exp(-2,73)}{1+\exp(-2,73)} = 0,061 \text{ και}$$

$$\text{OR} = \exp(3,03) = 20,7$$

Προφανώς, ο τοπικός γενικός επιπολασμός του νοσήματος που υπολογίζεται ανεξάρτητα από την κλινική εικόνα ή, αλλιώς, η εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος σύμφωνα με την μπαγιεσιανή θεωρία, επηρεάζει το σταθερό όρο $a (= \ln \text{ΑΔΣ})$ αλλά όχι και την εκτίμηση των συντελεστών $\beta (= \ln \text{OR})$ του υποδείγματος της λογιστικής παλινδρόμησης.^{32,45,46} Όπως έχει αποδειχθεί παραπάνω, τόσο βάσει του τετράπτυχου πίνακα όσο και του θεωρήματος του Bayes, η πιθανότητα του νοσήματος όταν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι αρνητικό (ΑΔΣ) εξαρτάται από την εκ των προτέρων πιθανότητα του νοσήματος, ενώ ο λόγος των odds ($\text{OR} = L/\lambda$) δεν εξαρτάται. Επομένως, η μεταβλητότητα της συχνότητας του νοσήματος διατοπικά ή διαχρονικά επιδρά μόνο στο σταθερό τμήμα της εξίσωσης, που είναι το αντίστοιχο της εκ των προτέρων πιθανότητας του θεωρήματος του Bayes.

Έτσι, για τη χρησιμοποίηση του υποδείγματος της λογιστικής παλινδρόμησης που έχει εκτιμηθεί σε συγκεκριμένο τόπο για τον υπολογισμό της διαγνωστικής πιθανότητας σε κάποια άλλη περιοχή, προκύπτει η ανάγκη αναπροσαρμογής του σταθερού τμήματος ($A=a$) της εξίσωσης στις εκάστοτε τοπικές συνθήκες.^{32,45,46}

Αν το odds του επιπολασμού (P') στην περιοχή όπου πρόκειται να εφαρμοστεί η εξίσωση είναι f^* φορές μεγαλύτερο από το odds του επιπολασμού (P) στον τομέα της μελέτης, τότε το δημοσιευθέν $A=a$ θα πρέπει να αντικατασταθεί από το τοπικό του ισοδύναμο:^{45,46}

$$a^* = a + \ln(f^*)$$

$$\text{όπου } f^* = \frac{\text{odds}(P')}{\text{odds}(P)} = \frac{P'/(1-P')}{P/(1-P)}$$

* Όπου P, η άγνωστη (θεωρητική) παράμετρος που εκτιμάται από την εμπειρική (εμπειρικά διαπιστωμένη) τιμή του p.

Τα παραπάνω προϋποθέτουν ότι η συχνότητα των διαφοροδιαγνωστικών συναφών νοσημάτων είναι ίδια και στις δύο περιπτώσεις, τόσο στον τομέα της μελέτης όσο

και στο χώρο εφαρμογής. Αν η συχνότητα των νοσημάτων είναι τοπικά f^{**} -φορές, τότε το f^* θα πρέπει να αντικατασταθεί από f^*/f^{**} .^{45,46}

ABSTRACT

Diagnostic probabilities. Bayes' theorem and logistic regression

N. PETROGLOU, L. SPAROS

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

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(2):178–205

The probability of having or not having a specified disease, given positive or negative test result, is called the diagnostic value or diagnostic probability or posttest probability of the test. The diagnostic probability, according to Bayes' theorem, depends on the diagnostic quality (likelihoods, likelihood ratio) of the test, and the prior (or pretest) probability of the disease. For very low pretest probabilities, the posttest probability is also low irrespective of the test result. Similarly, for very high pretest probabilities, the posttest probability is also high, irrespective of the test result. Thus, performing a test is, in general, most useful when the pretest probability of disease is intermediate, which indicates considerable uncertainty about the patient's true state. It is also useful when the pretest probability is close to a treatment threshold probability, because a small change in the probability of disease is sufficient to alter management. The change from pretest to posttest probability of disease, which occurs as a result of diagnostic testing, is called diagnostic gain. Following the first severe criticism of the Bayesian approach to diagnosis by Miettinen and Caro, published in 1994, a new theory was introduced in diagnostic research, which is the application of the logistic regression model.

Key words: Bayes' theorem, Concentration-reduction effect, Diagnostic gain, Diagnostic value, Logistic regression, Treatment threshold

Βιβλιογραφία

1. 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
2. ΜΠΑΜΠΙΝΙΩΤΗΣ Γ. *Λεξικό της νέας ελληνικής γλώσσας*. Κέντρο Λεξικολογίας ΕΠΕ, Αθήνα, 1998
3. ΑΝΕΥΛΑΒΗΣ Ε. Πιθανολογική λογική. Στο: *Κλινική λογική. Μεθοδολογία λήψης κλινικών αποφάσεων και λύσης κλινικών προβλημάτων*. Επιστημονικές εκδόσεις Γ. Παρισιάνας, Αθήνα, 1993:30–44
4. WEINSTEIN MC, FINEBERG HV. The use of diagnostic information to revise probabilities. In: *Clinical decision analysis*. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1980:75–129
5. HUNINK MG, GLASZIOU PP, SIEGEL J, WEEKS JC, PLISKIN JS, ELSTEIN AS ET AL. Interpreting diagnostic information. In: *Decision making in health and medicine. Integrating evidence and values*. Cambridge University Press, Cambridge, 2001:128–156
6. ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαγνωστική ποιότητα των κλινικών και παρακλινικών δεδομένων. Στο: *Θεωρία της λήψης των κλινικών αποφάσεων*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1999:83–94
7. LEDELY RS, LUSTED LB. Reasoning foundations of medical diagnosis. *Science* 1959, 130:9–21
8. MIETTINEN OS, CARO JJ. Foundations of medical diagnosis: What actually are the parameters involved in Bayes' theorem? *Stat Med* 1994, 13:201–209
9. SACKETT DL, STRAUS SE, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. Διάγνωση και προσυμπτωματικός έλεγχος. Στο: *Επί ενδείξεων βασισμένη Ιατρική. Πώς να ασκείτε και να διδάσκετε την EBI*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2002:125–160
10. SOX HC, BLATT MA, HIGGINS MC, MARTON KI. Probability: Quantifying uncertainty. In: *Medical decision making*. Butterworth-Heinemann, Boston, 1988:27–65
11. SOX HC. Probability theory in the use of diagnostic tests. An introduction to critical study of the literature. *Ann Intern Med* 1986, 104:60–66
12. ΜΠΑΜΠΙΝΙΩΤΗΣ Γ. *Λεξικό της νέας ελληνικής γλώσσας*. Κέντρο Λεξικολογίας ΕΠΕ, Αθήνα, 1998:187
13. TVERSKY A, KAHNEMAN D. Judgment under uncertainty: Heuristics and biases. In: Kahneman D, Slovic P, Tversky A (eds) *Judgment under uncertainty: Heuristics and biases*. Cambridge University Press, United Kingdom, 1999:3–20
14. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. Diagnosis. In: *Clinical epidemiology. The essentials*. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1988:42–75

15. 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
16. GRENIER B. Valeurs predictives. In: *Evaluation de la decision medicale. Introduction a l'analyse medico-economique*. Masson, Paris, 1990:93–125
17. ΑΝΕΥΛΑΒΗΣ Ε. Η πιθανολογική λογική στην κλινική πράξη. Στο: *Κλινική λογική. Μεθοδολογία λήψης κλινικών αποφάσεων και λύσης κλινικών προβλημάτων*. Επιστημονικές εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1993:48–56
18. GRENIER B. Qualites diagnostiques des tests. In: *Evaluation de la decision medicale. Introduction a l'analyse medico-economique*. Masson, Paris, 1990:31–59
19. ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΣ ΙΝ. Κατανομές συμμεταβλητών. Στο: *Στατιστική εφαρμοσμένη στις επιστήμες συμπεριφοράς*. Τόμος Α. Περιγραφική στατιστική. Αθήνα, 1990:92–137
20. SOX HC, BLATT MA, HIGGINS MC, MARTON KI. Understanding new information: Bayes' theorem. In: *Medical decision making*. Butterworth-Heinemann, London, 1988:67–102
21. ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαγνωστικές πιθανότητες, διαγνωστικές αξίες, προβλεπτικές ή προρρητικές αξίες. Στο: *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:117–136
22. SALMON WC. Rationality and objectivity in science or Tom Kuhn meets Tom Bayes. In: Curd M, Cover JA (eds) *Philosophy of science. The central issues*. W.W. Norton & Co, London, 1998:551–583
23. DAVIDOFF F. Clinical medicine as a hard science. *Clin Invest Med* 1981, 4:57–81
24. SIMEL DL. Playing the odds. *Lancet* 1985, i:329–330
25. GLASZIOU PP. Probability revision. *Prim Care* 1995, 22:235–245
26. JAESHKE R, GUYATT GH, SACKETT DL. Users guides to medical literature. *JAMA* 1994, 271:703–707
27. ΑΝΕΥΛΑΒΗΣ Ε. Το εργαστήριο στην κλινική πράξη: Πρόταση για αμυντική Ιατρική ή απόφαση για ορθολογική χρήση σε συνθήκες αβεβαιότητας; 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, Αθήνα, 1998
28. FAGAN TJ. Letter: Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med* 1975, 293:257
29. MURRAY JF, BERGUS GR. Using data from epidemiologic studies to revise probabilities. *Prim Care* 1995, 22:247–259
30. 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
31. GRENIER B. Usage et contraintes du raisonnement Bayesien. In: *Evaluation de la decision medicale. Introduction a l'analyse medico-economique*. Masson, Paris, 1990:127–172
32. KNOTTNERUS JA. Diagnostic prediction rules: Principles, requirements, and pitfalls. Probability revision. *Prim Care* 1995, 22:341–363
33. NURMINEN M. To use or not to use the odds ratio in epidemiologic analyses. *Eur J Epidemiol* 1995, 11:365–371
34. SACKETT DL, STRAUS SE, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. Διαστήματα αξιοπιστίας. Στο: *Επί ενδείξεων βασιζόμενη Ιατρική. Πώς να ασκείτε και να διδάσκετε την ΕΒΙ*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Παοχαλίδης, Αθήνα, 2002:333–343
35. GRINER PF, MAYEWSKI RJ, MUSHLIN AI, GREENLAND P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. *Ann Intern Med* 1981, 94:553–592
36. 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
37. ΑΝΕΥΛΑΒΗΣ Ε. Λήψη κλινικών αποφάσεων σε απουσία επιβεβαιωμένης διαγνώσεως. Στο: *Κλινική λογική. Μεθοδολογία λήψης κλινικών αποφάσεων και λύσης κλινικών προβλημάτων*. Επιστημονικές εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1993:119–134
38. JERNIGAN CA. Testing and treatment disease thresholds. *Prim Care* 1995, 22:295–306
39. SOX HC, BLATT MA, HIGGINS MC, MARTON KI. Selection and interpretation of diagnostic tests. In: *Medical decision making*. Butterworth-Heinemann, London, 1988:239–290
40. HUNINK MG, GLASZIOU PP, SIEGEL J, WEEKS JC, PLISKIN JS, ELSTEIN AS ET AL. Deciding when to test. In: *Decision making in health and medicine. Integrating evidence and values*. Cambridge University Press, Cambridge, 2001:157–176
41. BERNSTEIN J. Test-indication curves. *Med Decis Making* 1997, 17:103–106
42. ΣΠΑΡΟΣ Λ. Μπαγισιανή διαγνωστική λογική. Περιορισμοί κατά την εφαρμογή της. Στο: *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:137–156
43. CONNELL FA, KOEPSSELL TD. Measures of gain in certainty from diagnostic test. *Am J Epidemiol* 1985, 121:744–753
44. WEINSTEIN MC, FINEBERG HV. The value of clinical information. In: *Clinical decision analysis*. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1980:131–168
45. MIETTINEN OS. Advanced study design. The Erasmus Summer Program, Rotterdam, The Netherlands, 1997
46. ΣΠΑΡΟΣ Λ. Διαγνωστική έρευνα: Λογιστική προσέγγιση. Στο: *Μετα-επιδημιολογία ή εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. Αιτιο-γνωστική, δια-γνωστική, προ-γνωστική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2001:161–166
47. KNOTTERUS 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

Corresponding author:

N. Petroglou, 11 Moutalaski street, GR-142 34 N. Ionia, Greece
e-mail: nikipetroglou@yahoo.gr