LEZIONI DI STATISTICA MEDICA

Prof. Roberto de Marco

Lezione n.11

- Test d’ipotesi

-Test Z

-Test t

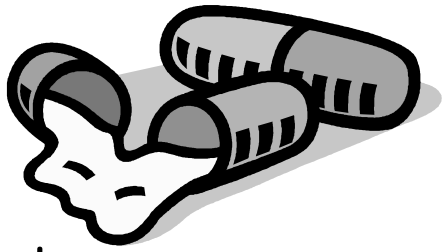
Sezione di Epidemiologia & Statistica Medica
Università degli Studi di Verona

TEST D'IPOTESI

In medicina una delle più utilizzate tecniche inferenziali è quella nota come *test d'ipotesi.*

Tale procedura è particolarmente utile in situazioni in cui noi siamo interessati a *prendere decisioni tra due o più alternative possibili*, piuttosto che alla stima del valore di uno o più parametri.

Ad esempio



- valutare l'efficacia di un nuovo farmaco rispetto al placebo

- valutare se il trattamento chirurgico di un particolare tumore in una data fase allunga la vita dei pazienti rispetto al trattamento chemioterapico

- valutare se l'esposizione a una determinata sostanza chimica è responsabile di un eccesso di tumori

In tali situazioni la valutazione dell'alternativa migliore è finalizzata a decidere quale intervento operare sulla realtà (scelta del farmaco, tipo di terapia, tipo di intervento preventivo)

La scelta tra più alternative può essere basata su:

- pregiudizi e convinzioni del gruppo che deve scegliere
- scelte di opportunità politica e sociale
- ciò che è noto sulla base dell'esperienza passata e consolidata
- ………..
- Valutazione razionale dell'evidenza sperimentale sul problema specifico

► Il TEST D'IPOTESI è un utile criterio decisionale quando la scelta tra due alternative è basata su osservazioni sperimentali

Quando le osservazioni sono effettuate su sistemi biologici complessi (uomo, animali, organi, ecc.) esse sono affette da almeno tre *fonti di variabilità* (in stat: *errore*)

1. la variabilità biologica, intrinseca agli organismi viventi, che fa si che la risposta allo stesso stimolo vari da individuo a individuo

2. la variabilità campionaria, dovuta al fatto che le osservazioni sono solo un piccolo sottoinsieme della popolazione obiettivo.

3. la variabilità introdotta dall'errore di misura

Ne consegue che:

1. la valutazione dell'effetto di un qualsiasi agente non può basarsi su un singolo individuo ma su un insieme di individui che verrà caratterizzato da una "*proprietà media*"
2. L'interpretazione della relazione causale tra un antecedente A (es. fumo di sigaretta) e conseguente B (K.polmone) non può essere puramente deterministica:

$A \Rightarrow B$ (causa sufficiente)

$B \Rightarrow A$ (causa necessaria)

$B \Leftrightarrow A$ (causa sufficiente e necessaria)

$\overline{B} \Leftrightarrow \overline{A}$

SCHEMA LOGICO DEL TEST DI'IPOTESI

PROBLEMA DECISIONALE → INDAGINE O ESPERIMENTO → RISULTATI

- es. il nuovo chemioterapico A prolunga la vita dei pazienti rispetto alla terapia tradizionale B?

- due gruppi di pazienti affetti dallo stesso tipo di tumore vengono randomizzati ai due trattamenti in studio

- i due gruppi di soggetti vengono confrontati sulla base dell'effetto medio (es. surv.)

$$\bar{x}_A > \bar{x}_B$$

I risultati del trial ci permettono di decidere quale dei farmaci è più efficace, sapendo che la differenza osservata può essere dovuta semplicemente all'errore (var individuale + var. campionaria+errore di misura)?

Riformulazione del problema:

La differenza osservata sperimentalmente è dovuta al caso o a fattori sistematici (tra cui il trattamento)?

formulazione dell'ipotesi da verificare (ipotesi nulla)

La differenza osservata è dovuta esclusivamente al caso (H_0) !!

Misura del grado di attendibilità dell'ipotesi con i risultati sperimentali

Qual è la probabilità di ottenere una differenza come (o maggiore di) quella osservata per soli motivi casuali?

Test d'ipotesi

$$P\{D \geq (\bar{x}_A - \bar{x}_B) \mid H_0\}$$

Criterio di decisione

Se la probabilità è piccola ($p<0.05$) si rifiuta l'ipotesi nulla e si dice che la differenza è significativa, altrimenti non si rifiuta H_0

ESEMPIO

Si è stabilito sperimentalmente su un gran numero di pazienti affetti da una determinata malattia che il tempo medio di sopravvivenza dalla diagnosi è di 38.3 mesi con d.s.= 43.3.

Un campione casuale di 100 pazienti con prima diagnosi viene trattato con una nuova tecnica terapeutica. Alla fine della sperimentazione il tempo medio di sopravvivenza per questo gruppo di pazienti risulta essere 46.9 mesi.

1. Formulazione dell'ipotesi da verificare

A. (H_0 – ipotesi nulla)

Spiega le differenze osservate come dovute al caso

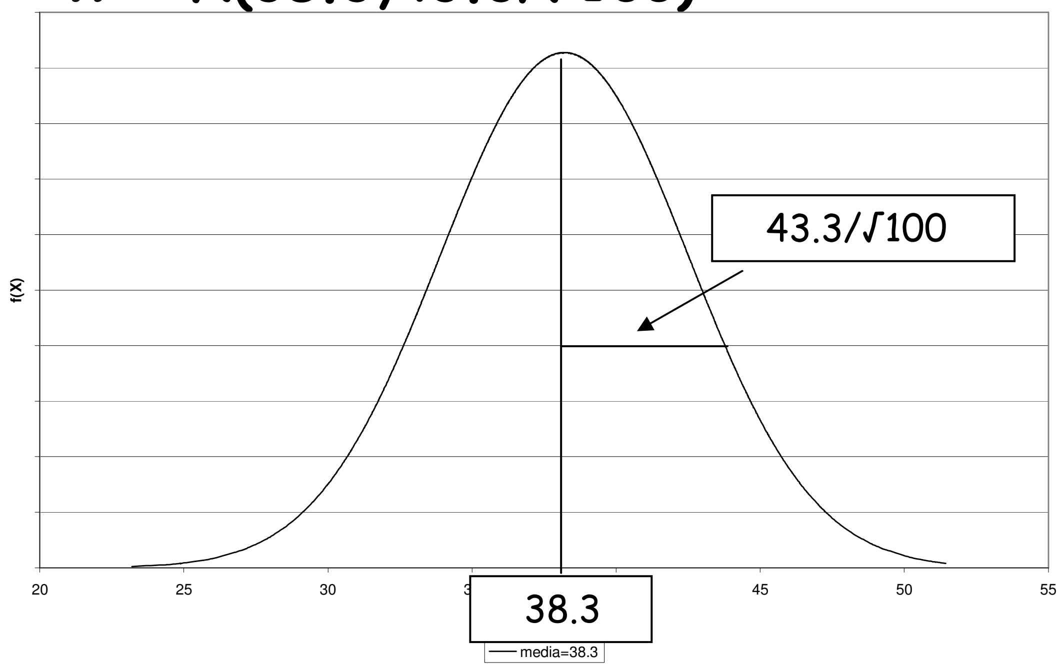
H_0: $\mu=\mu_0=$38.3 mesi

Ipotesi semplice: specifica tutti i parametri della distribuzione in modo univoco

La media della popolazione da cui proviene il campione trattato con il nuovo farmaco (μ) è identica alla media della popolazione dei soggetti trattati in modo tradizionale (μ_0)

L'ipotesi è <u>anche</u> una congettura sulla distribuzione campionaria dello stimatore d'interesse

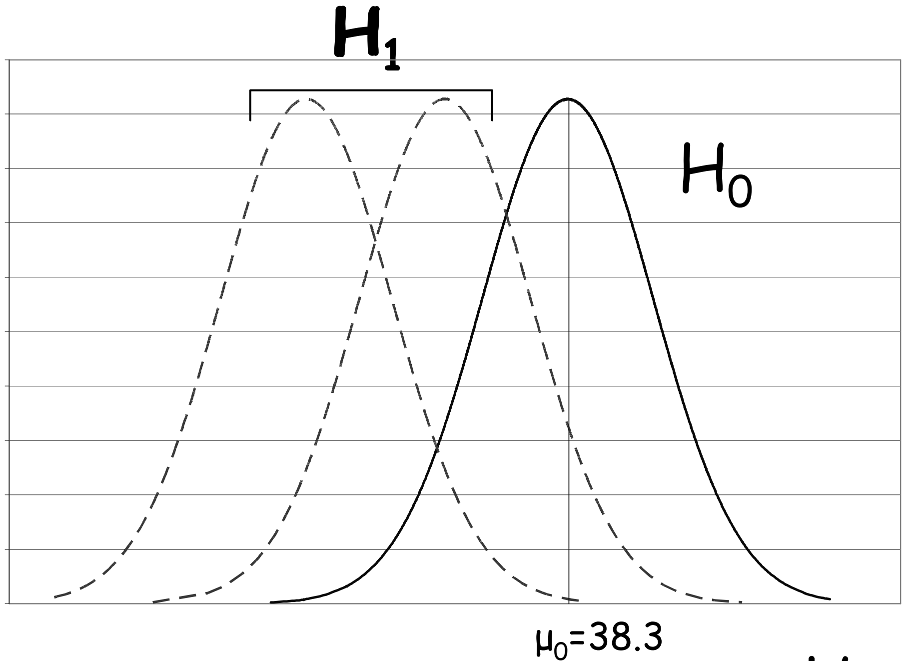
$$\bar{x} \sim N(38.3, 43.3/\sqrt{100})$$



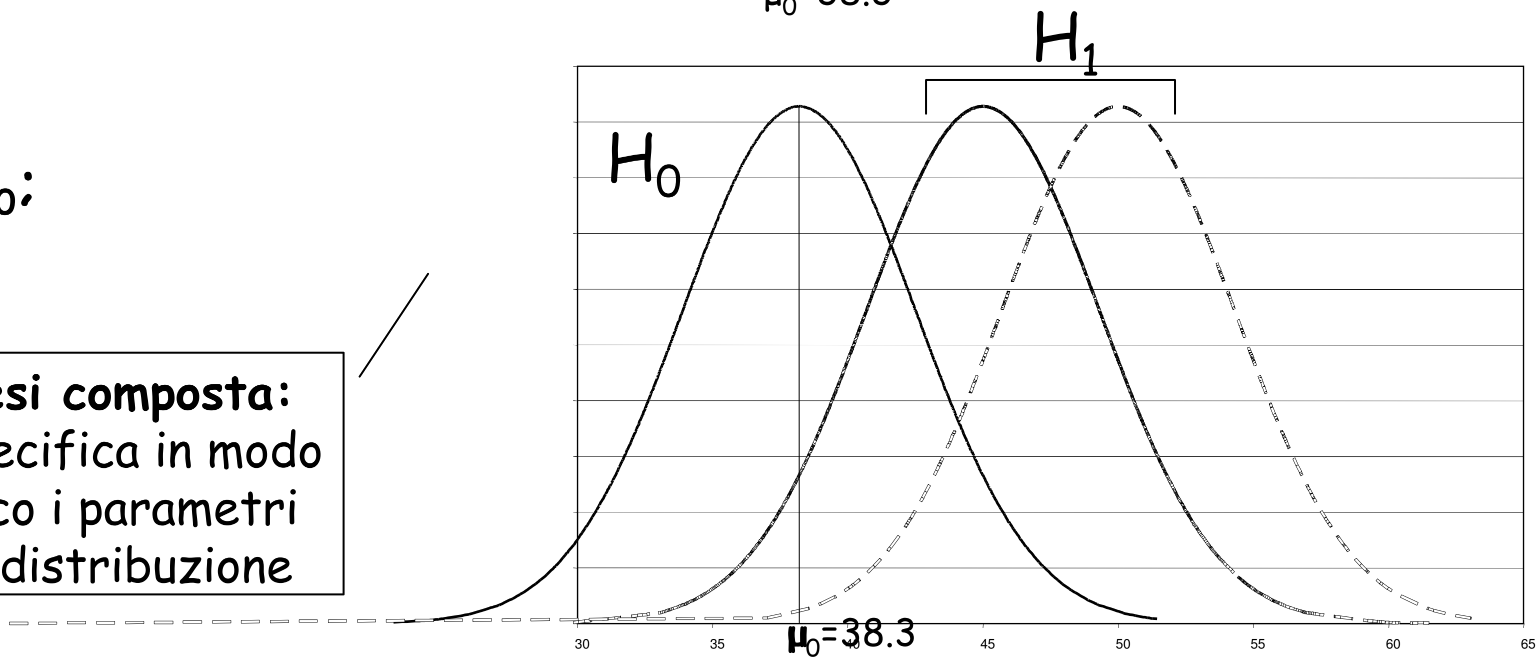
2. Formulazione dell'ipotesi alternativa

Casi possibili

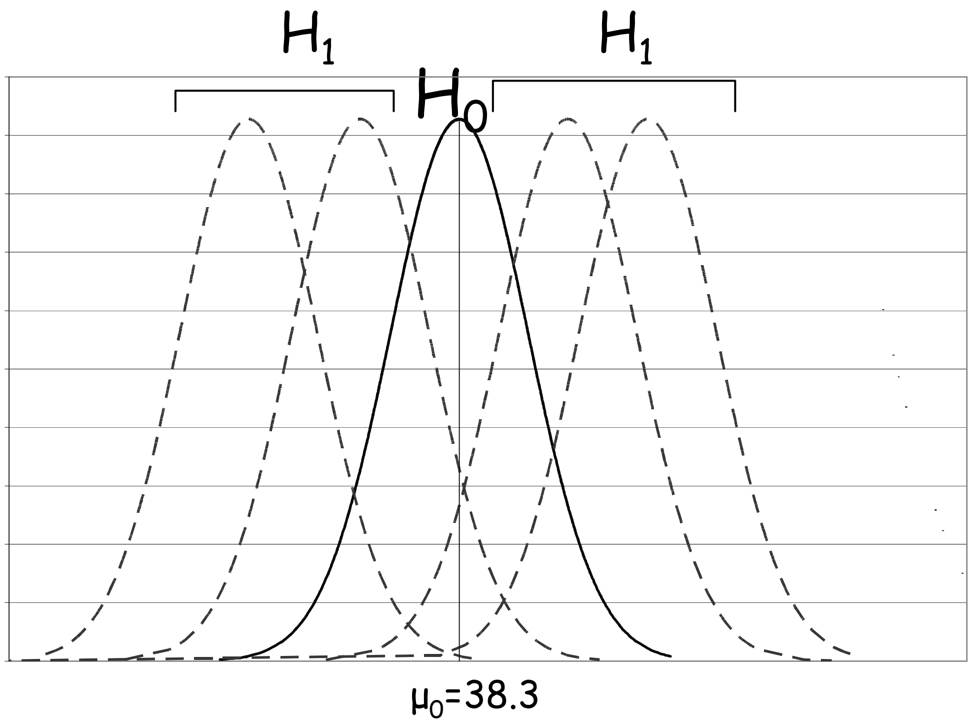
1. H_1: $\mu < \mu_0$;



2. H_1: $\mu > \mu_0$;



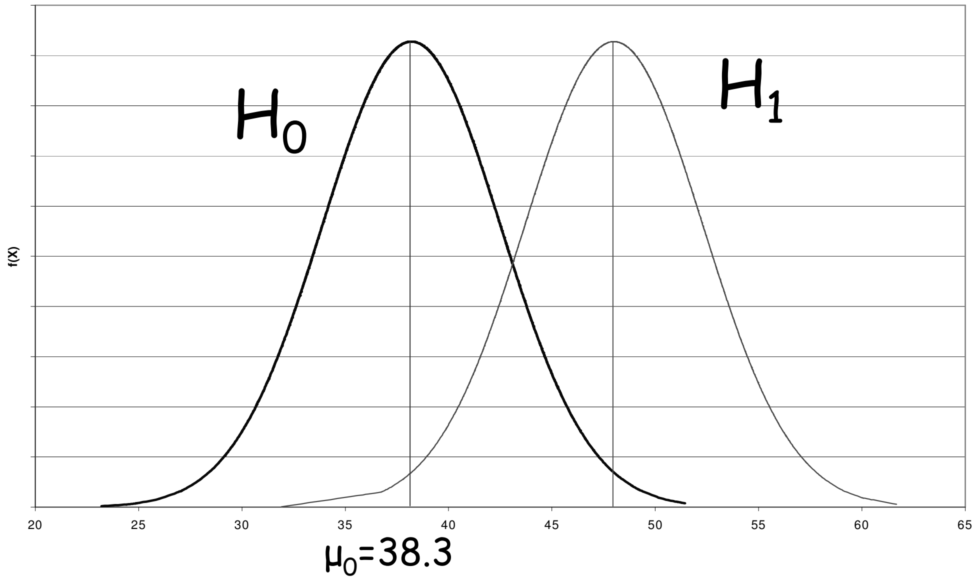
Ipotesi composta: non specifica in modo univoco i parametri della distribuzione



3. H_1: $\mu \neq \mu_0$

Le ipotesi possono essere:

- ***unidirezionali*** (1,2,4)
- ***bidirezionali*** (3)



4. H_1: μ = k

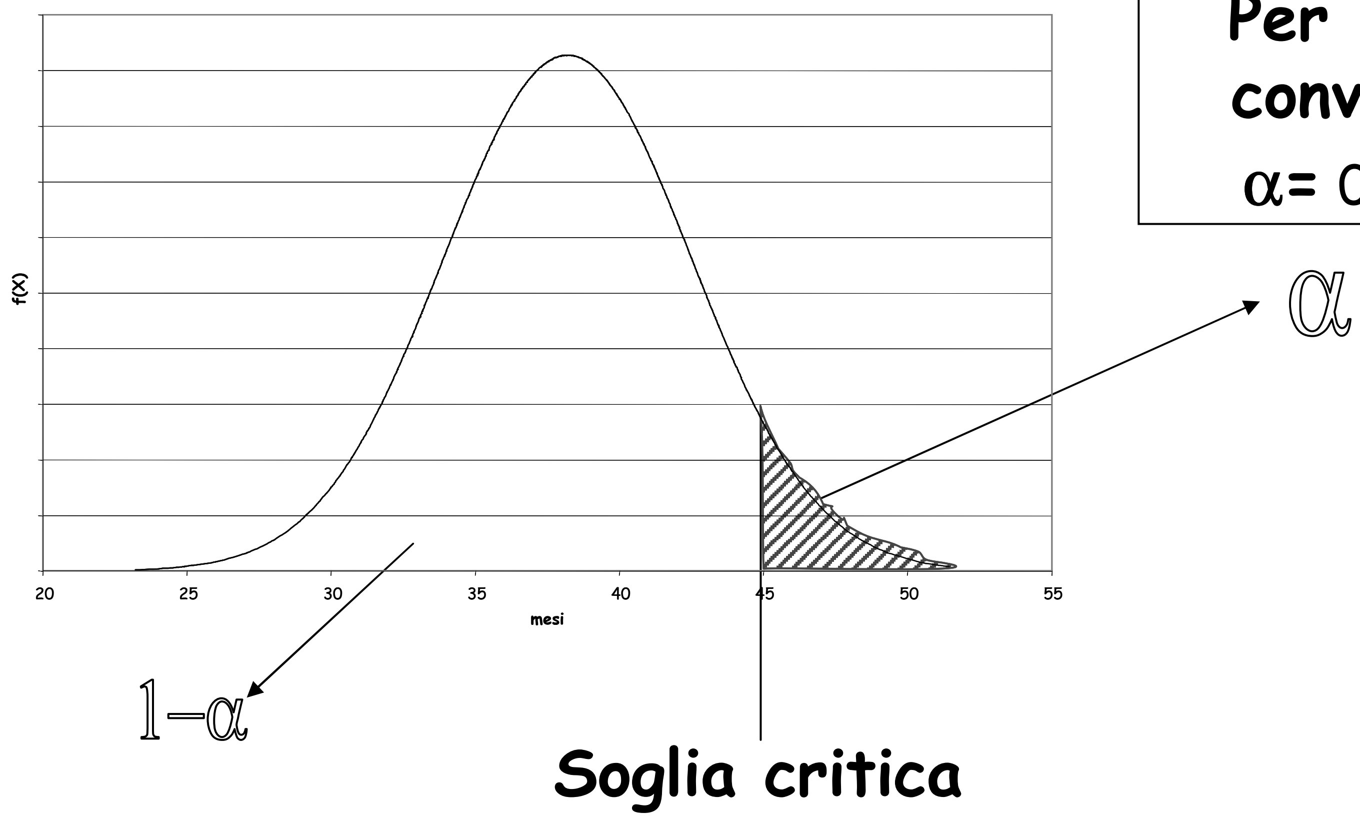
Per semplicità supponiamo che

H_1: μ **=48**

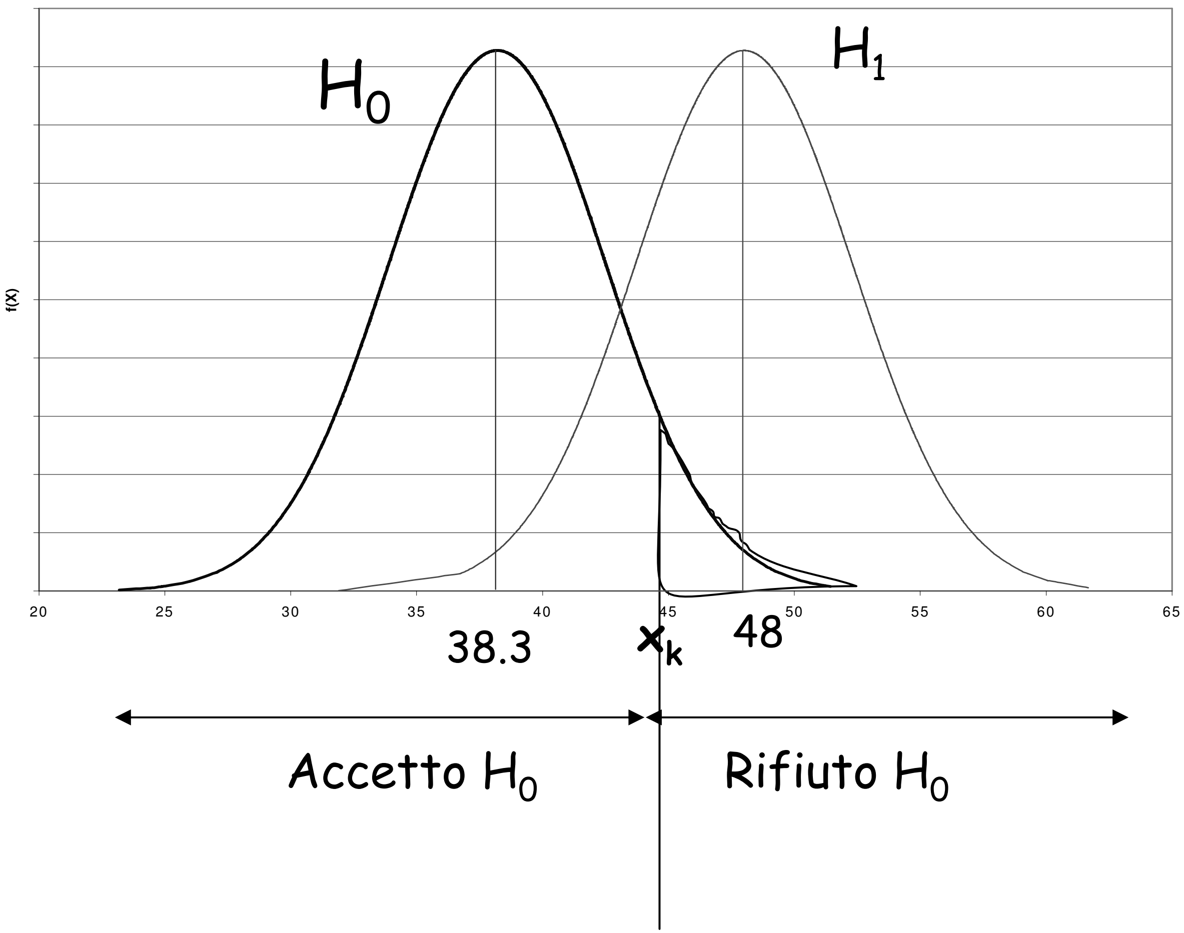
3 Definizione della regione critica

- Lo spazio sotto l'ipotesi nulla viene ripartito in 2 regioni

    1. **Regione critica (α):** individua i valori della stima (del test statistico) per cui verrà rifiutata l'ipotesi nulla
    2. **Regione di accettazione (1-α):** valori della media per cui sarà accettata H_0



Per convenzione:
α= 0.05

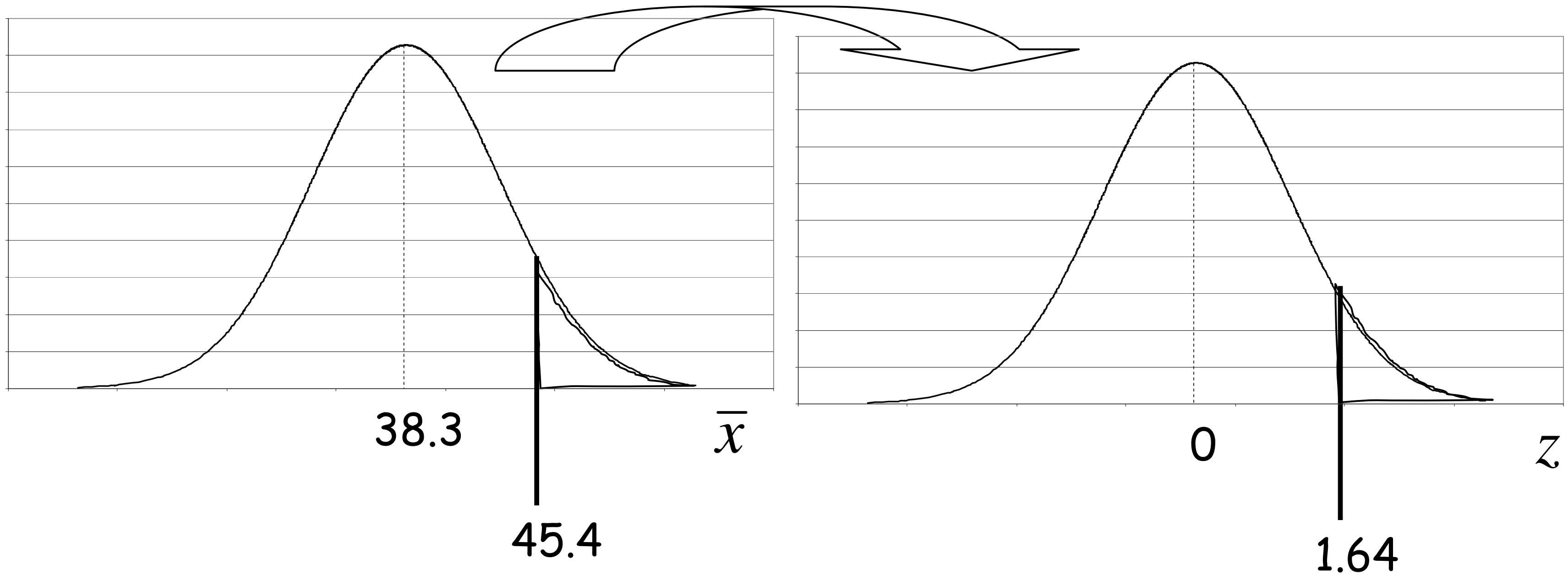


• Il valore della soglia critica può essere immediatamente determinato in termini di media di surv. o in termini di *Z*

La soglia critica
nell'esempio è tale per cui: $P(\overline{X} > \overline{x}_k \mid \mu = 38.3) = 0.05 \rightarrow 1.64 = \dfrac{\overline{x}_k - 38.3}{4.33} \rightarrow \overline{x}_k = 45.4$

TEST STATISTICO

$$z = \frac{\overline{x} - \mu_0}{\sigma / \sqrt{n}}$$



$$media = 38.3 \qquad\qquad media = 0$$

$$soglia = 45.4 \qquad\qquad soglia = 1.64$$

4. Regola di decisione

- Se il valore del "*test statistico z*" (media campionaria) <u>supera</u> il valore della <u>soglia critica si rifiuta H_0</u> a favore dell'ipotesi alternativa

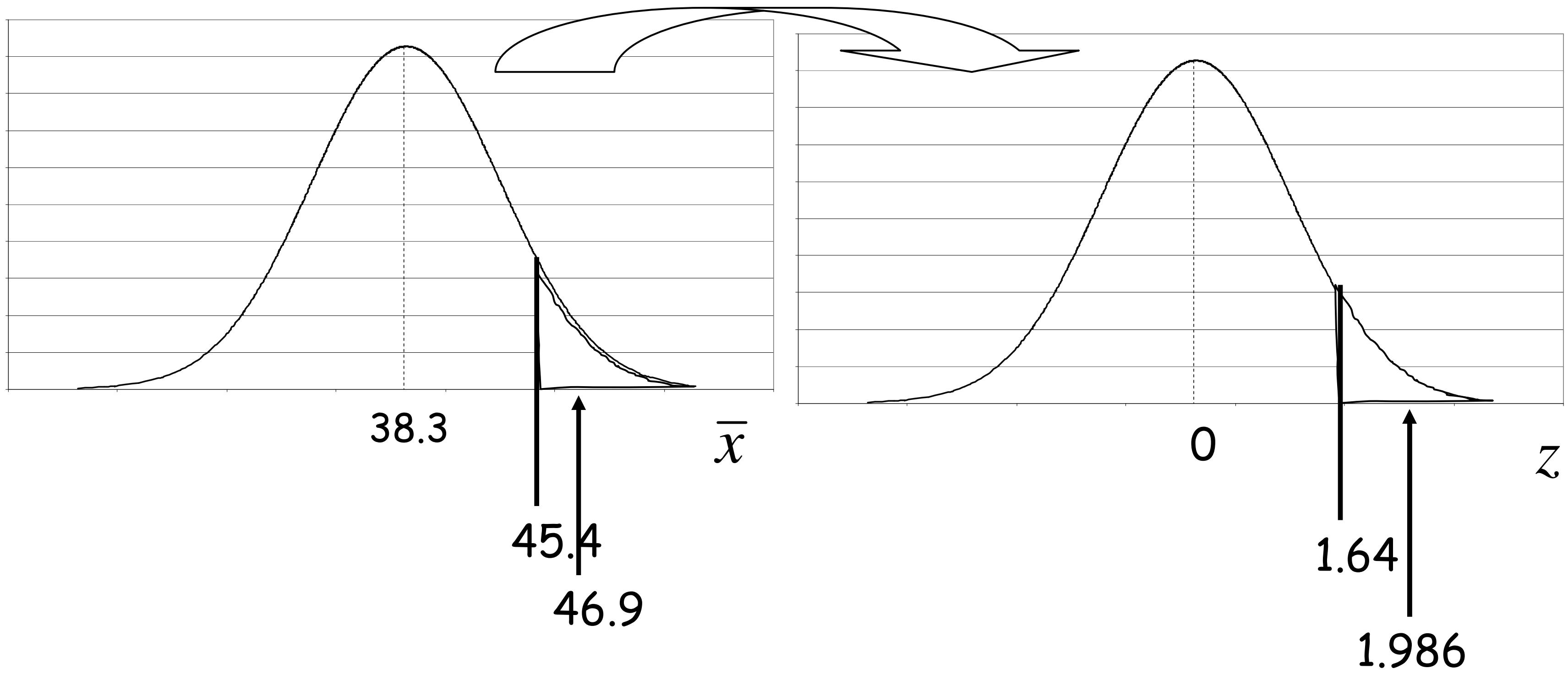
- Se il valore del test statistico cade nella regione di accettazione di <u>H_0 non si hanno elementi per rifiutare H_0</u>

Nel nostro esempio: $$z = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\sigma / \sqrt{n}} = \frac{46.9 - 38.3}{4.33} = 1.986$$

⇒ Il valore di Z calcolato nel campione (=1.986) supera il valore della soglia critica (=1.64) ⇒ Si rifiuta H_0

equivalentemente

La media campionaria (=46.9) supera il valore della soglia critica (45.4)

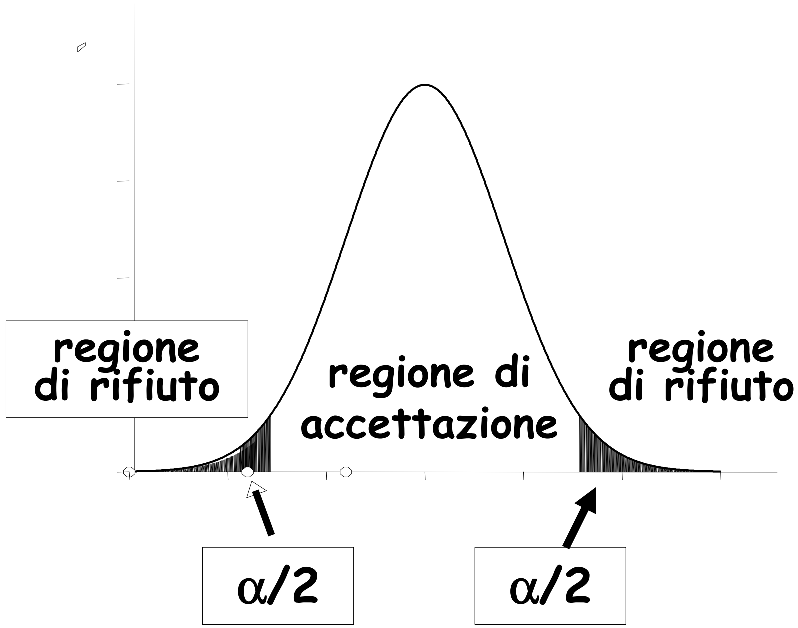

38.3
$\overline{x}$
45.4
46.9
0
z
1.64
1.986

RELAZIONE TRA IPOTESI ALTERNATIVA E REGIONE DI ACCETTAZIONE

Test bidirezionale

H_0: $\mu = \mu_0$

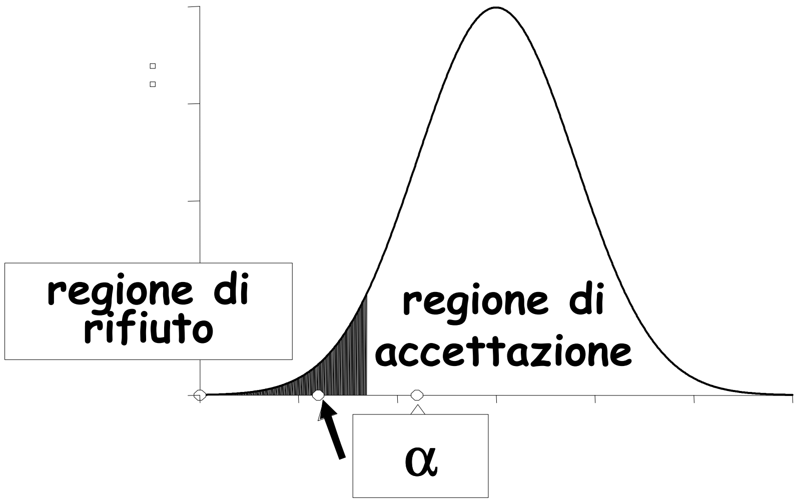
H_1: $\mu \neq \mu_0$



Test unidirezionale

H_0: $\mu = \mu_0$

H_1: $\mu < \mu_0$



summary: TEST PER IL CONFRONTO DI UNA MEDIA CON UN PARAMETRO

1. Ipotesi nulla: $H_0: \mu = \mu_0$

2. Ipotesi alternativa: $H_1: \begin{cases} \mu \neq \mu_0 \\ \mu > \mu_0 \\ \mu < \mu_0 \end{cases}$

3. Test:

$$z = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\sigma / \sqrt{n}}$$

4. Soglia critica:

test a una coda $\Longrightarrow$ z_α oppure $-z_\alpha$

test a due code $\Longrightarrow$ $\pm z_{\alpha/2}$

5. Regola di decisione

test a una coda $\Longrightarrow$ $z_{oss} > z_\alpha$ oppure $z_{oss} < -z_\alpha$

test a due code $\Longrightarrow$ $z_{oss} > |z_{\alpha/2}|$

Esercizio

- **L'emoglobina è un componente dei globuli rossi che porta l'ossigeno dai polmoni ai vari tessuti. Valori inferiori ai 12 g/dl sono suggestivi di anemia.Un ricercatore sospetta che i bambini che vivono in una nazione in via di sviluppo abbiano livelli di emoglobina <12. Il ricercatore campiona 35 bambini che hanno una media di emoglobina =11.2 g/dl. Valutate l'ipotesi del ricercatore sapendo che l'emoglobina ha una distribuzione normale con media=12 g/dl e d.s=1.6 g/dl**

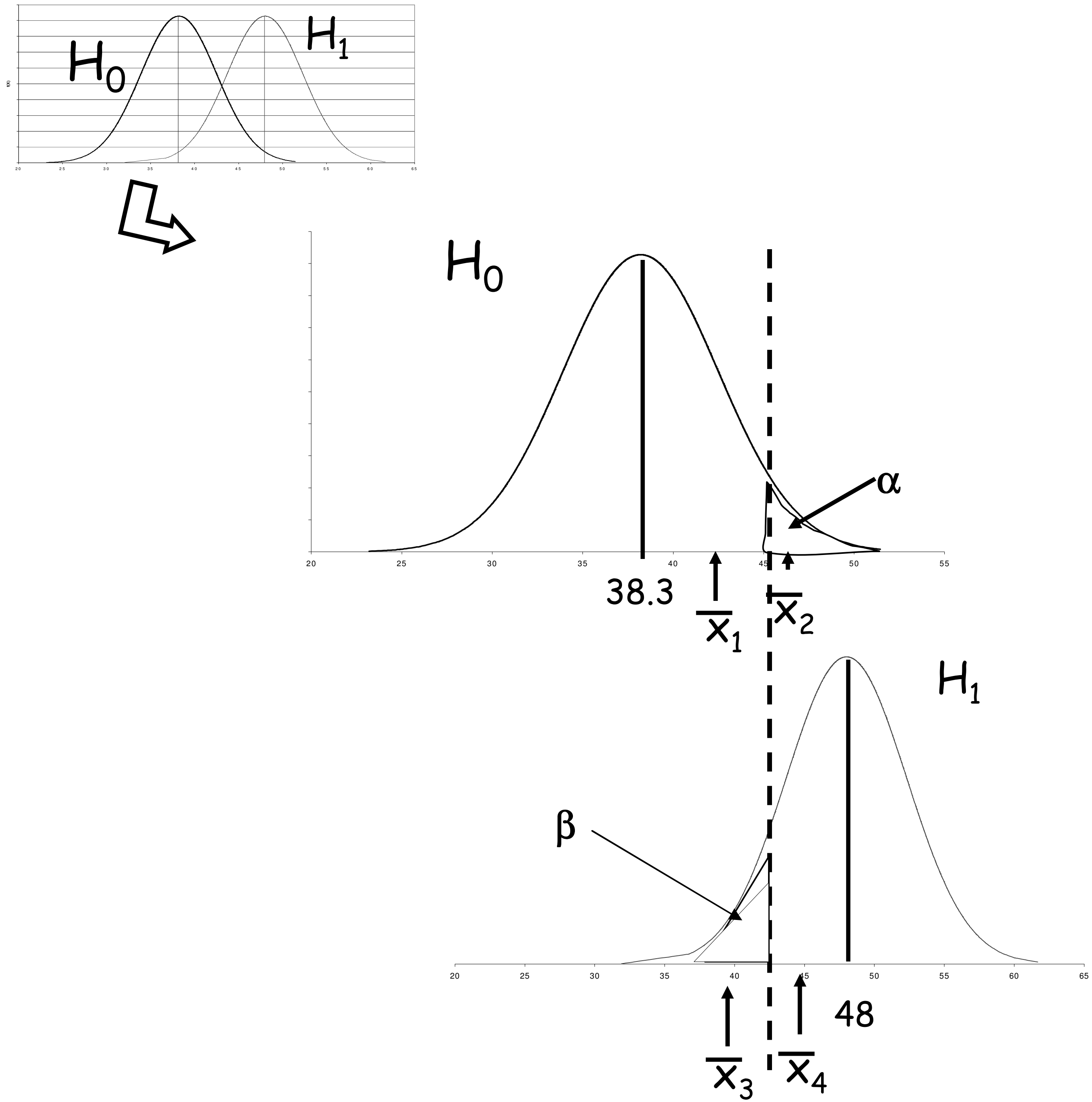
- **Il valore di colesterolo serico dei ragazzi degli USA è $\mu = 175$ mg /ml con $s = 50$. Su un CCS di 39 ragazzi il cui padre aveva avuto una storia di infarto, la media di colesterolo era di 195 mg/ml. Utilizzando un test a due code, valutate se il campione studito è signficativamente diffferente dall'atteso.**

- **La prevalenza di asma è del 5%. Su un campione di 1000 bambini atopici, 98 avevano l'asma. Secondo voi esiste un associazione tra asma e atopia?**

Nell'effettuare un test, possiamo compiere 2 tipi di errori:

1. Errore di primo tipo: rifiutare H_0 quando è vera. La probabilità di commettere un errore del primo tipo è α
2. Errore di secondo tipo: accettare H_0 quando è vera H_1. La probabilità di commettere un errore del secondo tipo è β

	H_0 vera	**H_0 falsa**
Non rifiuto H_0	**Decisione corretta** **$1-\alpha$**	**Errore di II tipo** **β**
Rifiuto H_0	**Errore di I tipo** **α**	**Decisione corretta** **$1-\beta$**



H0
H1
H0
38.3
x̄1
x̄2
α
H1
β
x̄3
x̄4
48

Potenza di un test

La potenza di un test è la probabilità di rifiutare H_0 quando essa è falsa ($1-\beta$)

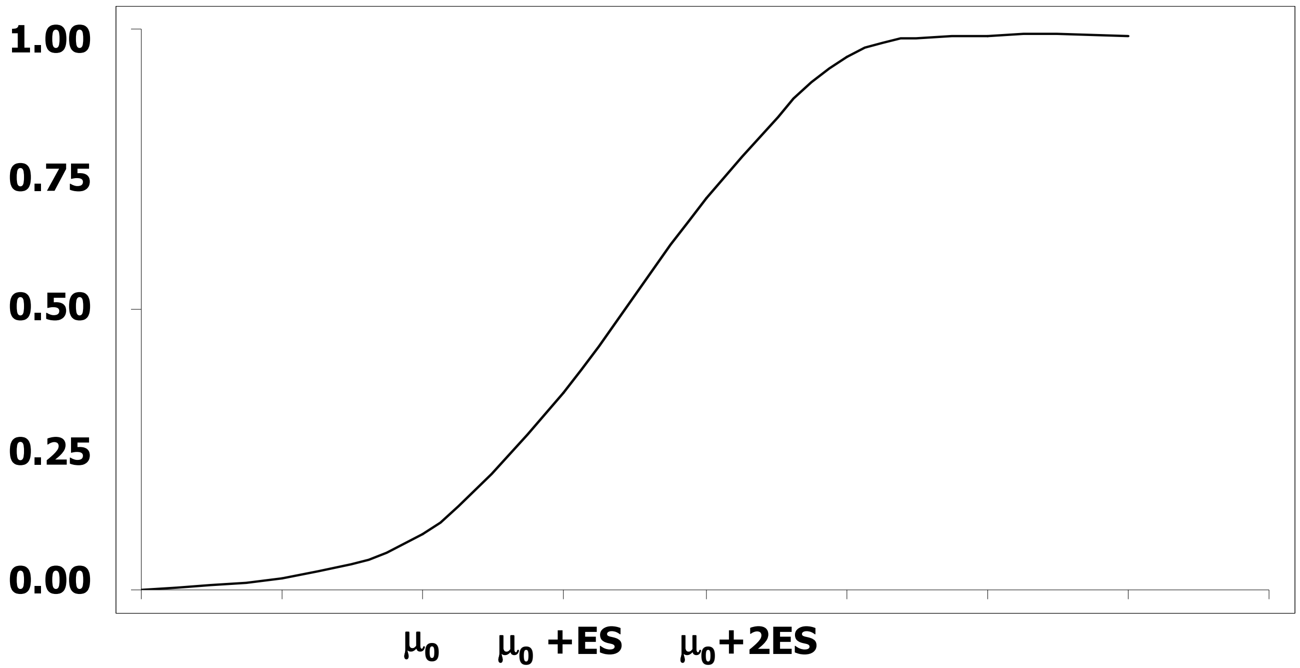
Nel nostro esempio:

$$\beta = P(\bar{x} < 45.4 \mid \mu = 48) \rightarrow z = \frac{45.4 - 48}{4.33} = -0.60$$

$$\beta = P(Z < -0.60) = 0.27$$

POTENZA DEL TEST=($1-\beta$)=0.73

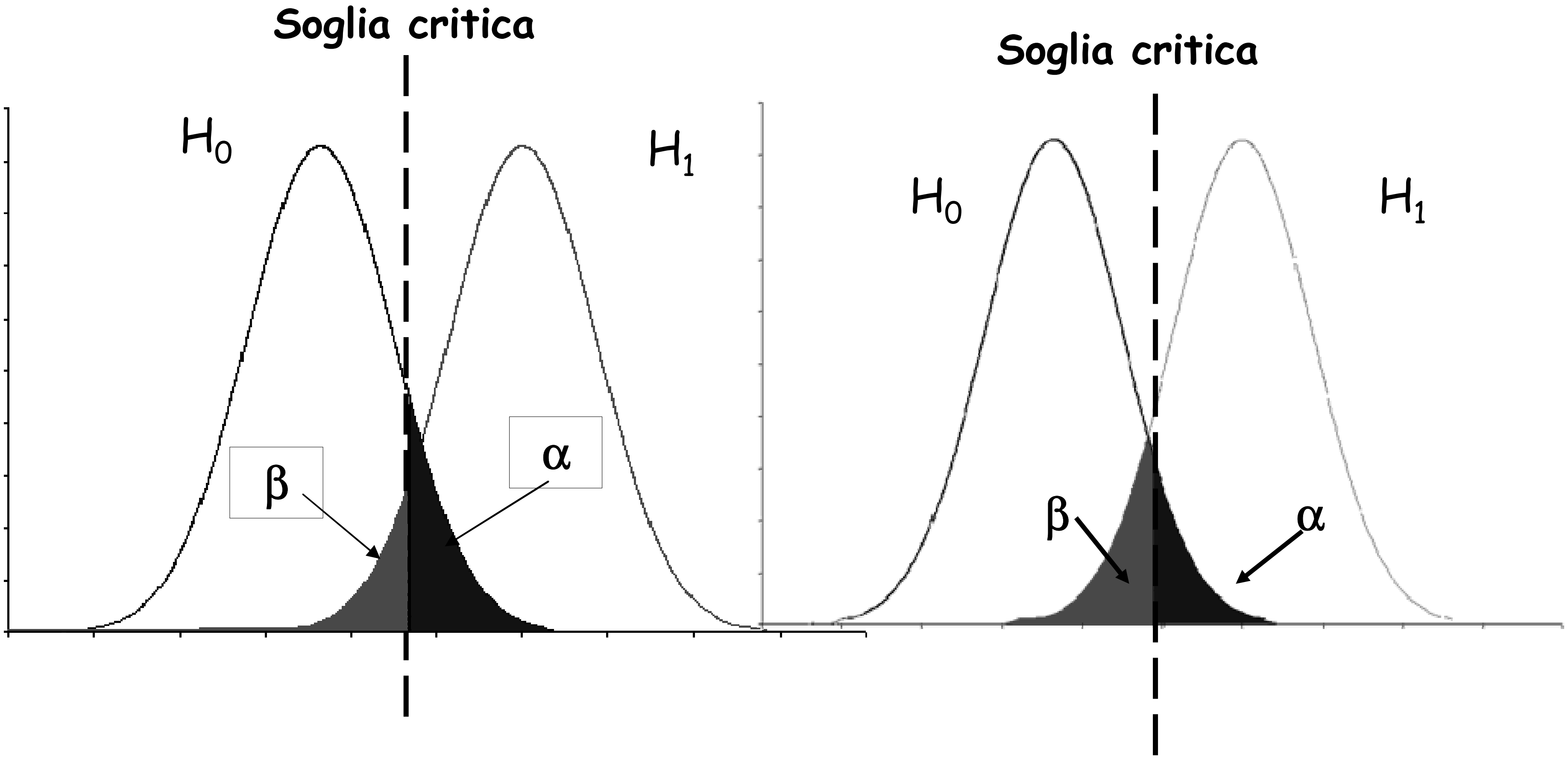
La funzione POTENZA assume valori tanto maggiori quanto più il parametro specificato dall'ipotesi alternativa è lontano da quello specificato dall'ipotesi nulla



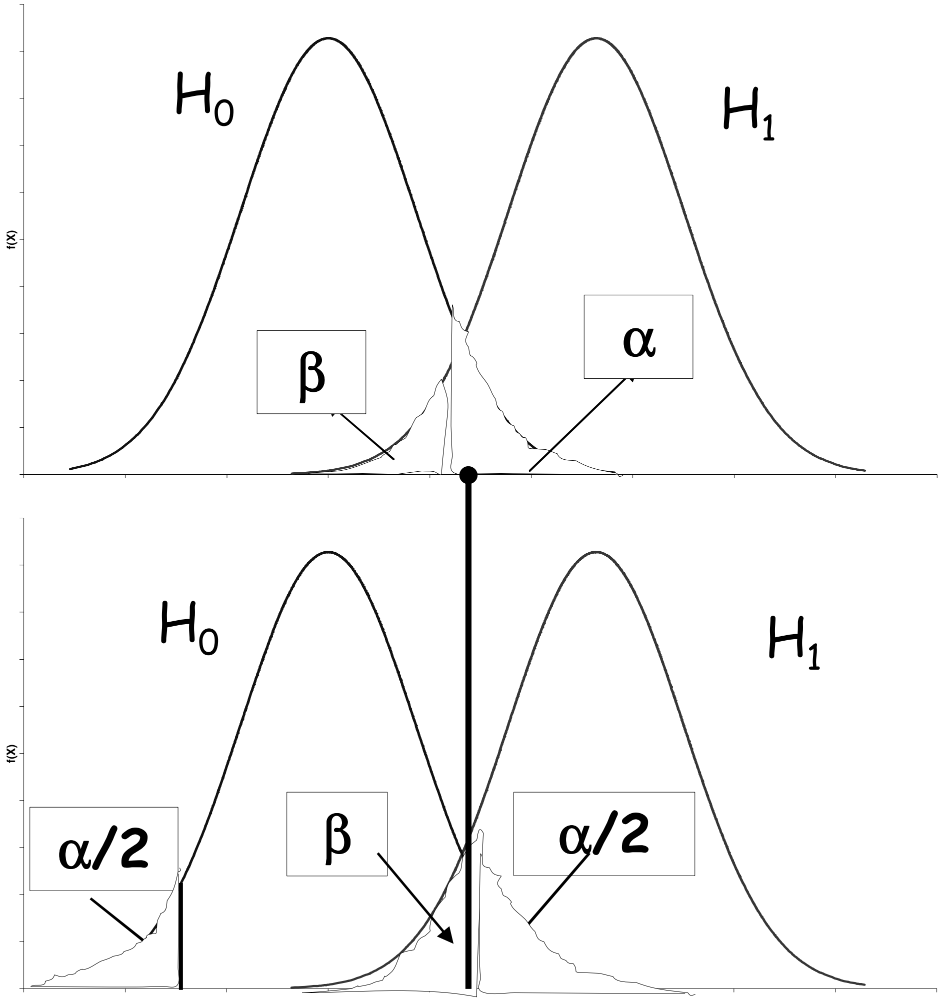
- **La potenza è funzione :**

A. della dimensione della regione critica (α e β sono antagonisti)

B. della numerosità del campione



Fissati α e n, la potenza del test dipende dalla formulazione dell'ipotesi alternativa:



Z calcolato nel campione

$\mathbf{H_1: \mu > \mu_0}$

Test a una coda: rifiuto H_0

$\mathbf{H_1: \mu \neq \mu_0}$

Test a due code: accetto H_0

TEST PER IL CONFRONTO DI UNA STIMA CAMPIONARIA CON UN PARAMETRO DELLA POPOLAZIONE

$$test = \frac{\hat{\theta} - \theta_0}{E.S.(\hat{\theta})}$$

Dove:

- $\hat{\theta}$ = stima calcolata sul campione
- θ_0 = parametro sotto H_0
- E.S($\hat{\theta}$)= E.S. della stima calcolata sotto H_0

STIMA	PARAMETRO	ASSUNZIONI	E.S.	TEST
$\bar{x}$	μ	σ nota o n≥30	σ/√n	z
p	π	n≥30	√[π(1-π)/n]	z
$\bar{x}$	μ	σ ignota e n<30	s/√n	t_{n-1}
p	π	σ ignota e n<30	??	??

CONFRONTO TRA DUE CAMPIONI

INFORMAZIONI SOLO SUL CAMPIONE E NON SULLA POPOLAZIONE

- Due trattamenti ipotensivi A e B vengono sperimentati su due gruppi di soggetti ipertesi

- la pressione arteriosa della popolazione di pazienti trattati con A è minore/uguale/maggiore della popolazione trattata con B

- la mortalità per tumore alla vescica viene confrontata in un gruppo di soggetti esposti ad amine aromatiche e in un gruppo di controllo

- l'esposizione ad amine aromatiche aumenta/diminuisce/non modifica la mortalità nella popolazione esposta

OBIETTIVO: fare inferenze sulla differenza tra parametri

Parametri della popolazione da stimare → $\mu_1 - \mu_2 = \delta$

$$\Downarrow$$

$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ ← Stime del parametro

STIMA CAMPIONARIA DI $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$

si supponga di avere due campioni casuali indipendenti di dimensione n_1 ed n_2:

$x_{11}, x_{12}, \ldots, x_{1n_1} \rightarrow$ n_1 determinazioni indipendenti della v.c. X_1

$X_1 \sim$ Norm (μ_1, σ_1^2)

$x_{21}, x_{22}, \ldots, x_{2n_2} \rightarrow$ n_2 determinazioni indipendenti della v.c. X_2

$X_2 \sim$ Norm (μ_2, σ_2^2)

DISTRIBUZIONE della media CAMPIONARIA

$\bar{X}_1$ **~N(μ_1, $\sigma_1/\sqrt{n_1}$)**

$\bar{X}_2$ **~N(μ_2, $\sigma_2/\sqrt{n_2}$)**

sotto l'ipotesi di indipendenza:

$$E(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) = \mu_1 - \mu_2$$

$$Var(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) = \sigma_1^2 / n_1 + \sigma_2^2 / n_2$$

errore standard:

$$ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) = \sqrt{\sigma_1^2 / n_1 + \sigma_2^2 / n_2}$$

DISTRIBUZIONE CAMPIONARIA

$$\Downarrow$$

$$\bar{x}_1 - \bar{x}_2 \sim N(\mu_1 - \mu_2; \sqrt{\sigma_1^2 / n_1 + \sigma_2^2 / n_2})$$

INTERVALLO DI CONFIDENZA al 95%

$$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm 1.96 \cdot ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$$

TEST PER IL CONFRONTO TRA DUE MEDIE CAMPIONARIE

Su grandi campioni

Ipotesi nulla

H_0: $\mu_1 = \mu_2 \Rightarrow \mu_1 - \mu_2 = 0$

Ipotesi alternativa

Test a due code

H_1: $\mu_1 \neq \mu_2$

Test a una coda

H_1: $\mu_1 < \mu_2$

H_1: $\mu_1 > \mu_2$

Regione critica:

$z < -z_{\alpha/2}$ o $z > z_{\alpha/2}$

$z < -z_{\alpha}$

$z > z_{\alpha}$

• se è <u>vera l'ipotesi nulla</u> (H_0) $\Rightarrow$ $\bar{X}_1 - \bar{X}_2 \sim N(0, \sqrt{\sigma_1^2/n_1 + \sigma_2^2/n_2})$

•se σ_1^2 e σ_2^2, note $Z = \dfrac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - 0}{ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} = \dfrac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\sigma_1^2 / n_1 + \sigma_2^2 / n_2}}$ ~ N (0, 1)

•se σ_1^2 e σ_2^2, ignote $Z = \dfrac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - 0}{ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} = \dfrac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_1^2 / n_1 + s_2^2 / n_2}}$ ~ N (0, 1)

Ma n grande

Esercizio 1:

In uno studio sull'età al menarca, condotto tra le donne statunitensi, si ottennero le seguenti informazioni per le donne di età compresa tra i 21 e i 30 anni e fra i 31 e i 40 anni:

	Donne di età tra i 31 e i 40	**Donne di età tra i 21 e i 30**
	1	2
n	66	78
x	13.88	12.42
s^2	1.924	1.156

Si può affermare che l'età al menarca è inferiore nelle donne più giovani?

Si vuole verificare il seguente sistema d'ipotesi:

$$\begin{cases} H_0: \mu_1 = \mu_2 \\ H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \end{cases}$$

$ES(\overline{X}_1-\overline{X}_2)= \sqrt{(1.924/66)+(1.156/78)}=0.2101$

$$Z=\frac{(\bar{x}_1-\bar{x}_2)-0}{ES(\bar{x}_1-\bar{x}_2)}=\frac{13.88-12.42}{0.2101}=6.95 \Longrightarrow \quad p\ (=\alpha_{oss}) < 0.001$$

z=6.95 e pertanto c'è un notevole margine di sicurezza per affermare che l'età al menarca è minore nelle donne più giovani che non nelle donne più anziane

L'intervallo di confidenza al 95% della differenza tra le due medie campionarie è pari a:

$$(\bar{x}_1-\bar{x}_2)\pm z_{\alpha/2}\cdot ES(\bar{x}_1-\bar{x}_2) \longrightarrow (\bar{x}_1-\bar{x}_2)\pm 1.96\cdot ES(\bar{x}_1-\bar{x}_2)$$

(13.88-12.42)±1.96*0.2101

1.46 ±0.41

da 1.05 a 1.87 anni

TEST PER IL CONFRONTO TRA DUE PROPORZIONI SU GRANDI CAMPIONI

Test a due code

$$\begin{cases} H_0: \pi_1 = \pi_2 = \pi \\ H_1: \pi_1 \neq \pi_2 \end{cases}$$

Test a una coda

$$\begin{cases} H_0: \pi_1 = \pi_2 \\ H_1: \pi_1 > \pi_2 \end{cases} \qquad \begin{cases} H_0: \pi_1 = \pi_2 \\ H_1: \pi_1 < \pi_2 \end{cases}$$

sotto $H_0 \Rightarrow ES(p_1 - p_2) = \sqrt{\frac{\pi(1-\pi)}{n_1} + \frac{\pi(1-\pi)}{n_2}}$

- **Stima di π:** $$\hat{\pi} = \frac{n_1 p_1 + n_2 p_2}{n_1 + n_2}$$

- **Test d'ipotesi:** $$Z = \frac{(p_1 - p_2) - 0}{\sqrt{\frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_1} + \frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_2}}}$$

- **Intervallo di confidenza:** $(p_1 - p_2) \pm z_{\alpha/2} ES(p_1 - p_2)$

Esercizio 2:

In un clinical trial per stabilire l'efficacia di un nuovo trattamento A si confrontano gli effetti della sopravvivenza con quelli di un precedente trattamento B. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale ai due trattamenti

Su 257 pazienti trattati con A, 41 morirono nel I° anno $\Longrightarrow$ $\mathbf{p_1=41/257=0.1595}$

Su 244 pazienti trattati con B, 64 morirono nel I° anno $\Longrightarrow$ $\mathbf{p_2=64/244=0.2623}$

C'è evidenza che il tmt A sia più efficace di B?

$$\begin{cases} H_0: \pi_1 = \pi_2 = \pi \\ H_1: \pi_1 > \pi_2 \end{cases}$$

- stima di π: $p=(41+64)/(257+244)=0.21$

sotto H_0:

$$ES(p_2 - p_1) = \sqrt{\frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_1} + \frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_2}} = \sqrt{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2})} =$$

$$= \sqrt{0.21(0.79)(\frac{1}{257} + \frac{1}{244})} = 0.0364$$

$$Z = \frac{(p_1 - p_2) - 0}{\sqrt{\frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_1} + \frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})}{n_2}}} = \frac{(0.1595 - 0.2623)}{0.0364} = 2.81 \Rightarrow \alpha_{oss} = 0.0025$$

$\Downarrow$

rifiuto l'ipotesi nulla

Poiché abbiamo rifiutato l'ipotesi nulla, ES(p_1-p_2) diventa:

$$ES(p_2 - p_1) = \sqrt{\frac{\pi_1(1-\pi_1)}{n_1} + \frac{\pi_2(1-\pi_2)}{n_2}} =$$

$$\sqrt{\frac{0.16(1-0.16)}{257} + \frac{0.26(1-0.26)}{244}} = 0.0362$$

INTERVALLO DI CONFIDENZA (95%)

(0.2623-0.1595)±1.96*0.0362 $\longrightarrow$ (0.1028 ±0.0710)   *IC*(95%): 0.0318-0.1738

TEST PER IL CONFRONTO TRA DUE MEDIE CAMPIONARIE

Su piccoli campioni

Per n piccolo, s non è una buona stima di σ ⇒ Non si può utilizzare Z ⇒ test t

IPOTESI PER L'UTILIZZO DEL TEST t

$X_1 \sim$ Norm (μ_1, σ^2)

$X_2 \sim$ Norm (μ_2, σ^2)

⇒

- Campioni indipendenti
- $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$: **OMOSCHEDASTICITA'**

Sotto H_0: $\mu_1 = \mu_2 = \mu$

$\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$

⇒ I due campioni sono tratti dalla stessa popolazione

s_1 e s_2 sono entrambe stime di σ

$$s_1^2 = \Sigma (x_{1i} - \bar{x}_1)^2 / (n_1 - 1)$$

$$s_2^2 = \Sigma (x_{2i} - \bar{x}_2)^2 / (n_2 - 1)$$

$$\Rightarrow \quad s_p^{\ 2} = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)} = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)}$$

STIMA POOLED DELLA VARIANZA

$$\Rightarrow \quad ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) = \sqrt{\frac{s_p^2}{n_1} + \frac{s_p^2}{n_2}} = s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

Test a due code

$$\begin{cases} H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu \\ H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \end{cases}$$

Test a una coda

$$\begin{cases} H_0: \mu_1 = \mu_2 \\ H_1: \mu_1 < \mu_2 \end{cases} \qquad \begin{cases} H_0: \mu_1 = \mu_2 \\ H_1: \mu_1 > \mu_2 \end{cases}$$

Regione critica:

$t < -t_{\alpha/2}$ o $t > t_{\alpha/2}$ $\qquad$ $t < -t_{\alpha}$ $\qquad$ $t > t_{\alpha}$

Test: $$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{ES(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_p^2\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad \sim t_{n1+n2-2}$$

Esercizio 3:

A due gruppi di pazienti sono stati somministrati 2 tipi di collutori diversi A e B. Dopo 48 ore è stato assegnato il seguente punteggio clinico alla riduzione della quantità della placca:

Punteggio della placca

Collutorio A	**Collutorio B**
32	14
60	39
25	24
45	13
65	9
60	3
68	10
83	14
120	1
110	30

I due collutori hanno una diversa attività sulla scomparsa della placca?

$n_1=10$ $\quad$ $n_2=10$

$\overline{x}_1=66.8$ $\quad$ $\overline{x}_2=15.7$

$s_1^2=943.29$ $\quad$ $s_2^2=142.68$

n_1 e n_2 sono entrambe inferiori a 30, bisogna fare le seguenti <u>assunzioni</u>:

- il punteggio relativo alla placca ha una distribuzione normale in entrambi i gruppi
- La varianza del punteggio è uguale nei due gruppi
- I campioni sono stati estratti in modo indipendente e casuale

$S^2_{pooled=}$ (943.29*(10-1)+142.68(10-1))/(10+10-2)=542.98

$E.S.(\overline{X}_1-\overline{X}_2)=\sqrt{542.985*(1/10+1/10)}=10.42$

$t_{=}$ (66.8-15.7)/10.42=51.1/10.42=4.9

$t \sim t_{n1+n2-2} \Longrightarrow \quad t \sim t_{18} \quad \text{con } t_{18,\ 0.025}=2.1$

$\Rightarrow$ i due collutori agiscono in maniera diversa: la riduzione della placca è maggiore nel gruppo che utilizza il primo collutorio.

Esercizi

- E’ stato condotto uno studio per valutare l’effetto del fumo materno in gravidanza sulla densità ossea dei neonati. Il contenuto medio di minerali in 77 neonati da madri fumatrici era di 0.098 g/cm^3 (d.s=0.026). In un campione di 161 neonati da madri di non fumatrici, il contenuto medio era di 0.095 g/cm^3 (d.s=0.025). Stabilite se c’è una differenza statisticamente significativa tra i due campioni e calcolate il IC95% per la vera differenza nel contenuto medio di minerali tra i due gruppi.

- La “scrapie” è un malattia degli ovini simile al morbo della mucca pazza. In una sperimentazione è stata utilizzata, su cavie, una sostanza per il trattamento della scrapie. In un gruppo di 10 cavie infettate e trattate con il farmaco sperimentale, il tempo medio di sopravvivenza era di 116 giorni (errore standard=5.6 giorni). In un gruppo di 10 cavie infettate di controllo, il tempo medio di sopravvivenza era di 85 giorni (errore standard=1,9giorni).C’è una differenza significativa nella sopravvivenza dei due gruppi?

Dimensione campionaria e precisione della stima

La forma generale dell'intervallo di confidenza è:

$$\hat{\theta} \pm z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta})$$

$$-\mathbf{z_{\alpha/2}ES(\hat{\theta})} \quad \vdash\!\!\!-\!\!\!-\!\!\!-\!\!\!-\; \hat{\theta} \;-\!\!\!-\!\!\!-\!\!\!-\!\!\!\dashv \quad +\mathbf{z_{\alpha/2}ES(\hat{\theta})}$$

La sua ampiezza (precisione) è data da :

$$\hat{\theta} + z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta}) - \hat{\theta} + \hat{\theta} \pm z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta}) = 2[z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta})]$$

Il margine d'errore d è definito da metà ampiezza:

d = $z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta})$

Esempio 1- Uno studio americano per valutare la differenza nell'età al menarca tra due generazioni di donne (con una differenza di 10 anni) ha riportato che la generazione più recente aveva un anticipo del menarca di circa un anno e mezzo.

L'intervallo di confidenza al 95% della differenza tra l'età media del menarco tra le più anziane e le più giovani è:

1.46 ± 0.41 da 1.05 a 1.87 anni

0.41 anni rappresenta il *margine d'errore*

Esempio 2- Uno studio condotto su un campione casuale della popolazione dell'ASL di Verona d'età compresa tra i 20 e i 44 anni ha identificato 94 asmatici su 1930 soggetti. La prevalenza di asma nel campione era pertanto

P= 4.9%

L'intervallo di confidenza al 95% della vera prevalenza di asma nella popolazione studiata è: 3.9% - 5.9%

In questo caso il margine d'errore = 1%

Calcolo della dimensione campionaria in base alla precisione desiderata

Quanti soggetti devo studiare se voglio ottenere una stima con un livello di confidenza 1-α e un margine d'errore che sia <= d?

A – Il caso di una media campionaria:

$$d = z_{\alpha/2} \cdot ES(\hat{\theta}) = z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Quindi il valore minimo di n perché il margine d'errore stimato non sia superiore a d è:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2} \cdot \sigma}{d} \right)^2$$

Il calcolo della numerosità campionaria per uno studio finalizzato alla stima di un parametro richiede informazioni sul valore della deviazione standard della variabile in studio (indagine pilota).

Esempio: se si vuole stimare il valore medio di una variabile (d.s=15) mediante intervallo di confidenza al 95% e con un margine d’errore non superiore a 5, qual è il numero minimo Di soggetti da studiare?

$$n= (1.96)^2 \ (15)^2 \ / \ (5)^2 = 36$$

B – Il caso di una proporzione campionaria:

$$\boxed{d = z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}} \longrightarrow n = \frac{(z_{\alpha/2})^2 pq}{d^2}$$

Esempio : si vuole stimare con IC 95% la prevalenza di asma con un margine d’errore non superiore al 1%. Quale deve essere la dimensione del campione? (Si sa che in Europa la prevalenza della malattia è del 5%)

$$n = (1.96)^2 (0.05)(0.95)/(0.01)^2 = 1900$$

B – Il caso della differenza tra medie:

$$d = z_{a/2}\sqrt{\sigma_1^2 / n_1 + \sigma_2^2 / n_2}$$

Posto $n_1 = n_2 = n$

$$n = \frac{\left(z_{a/2}\right)^2 \left(s_1^2 + s_2^2\right)}{d^2}$$

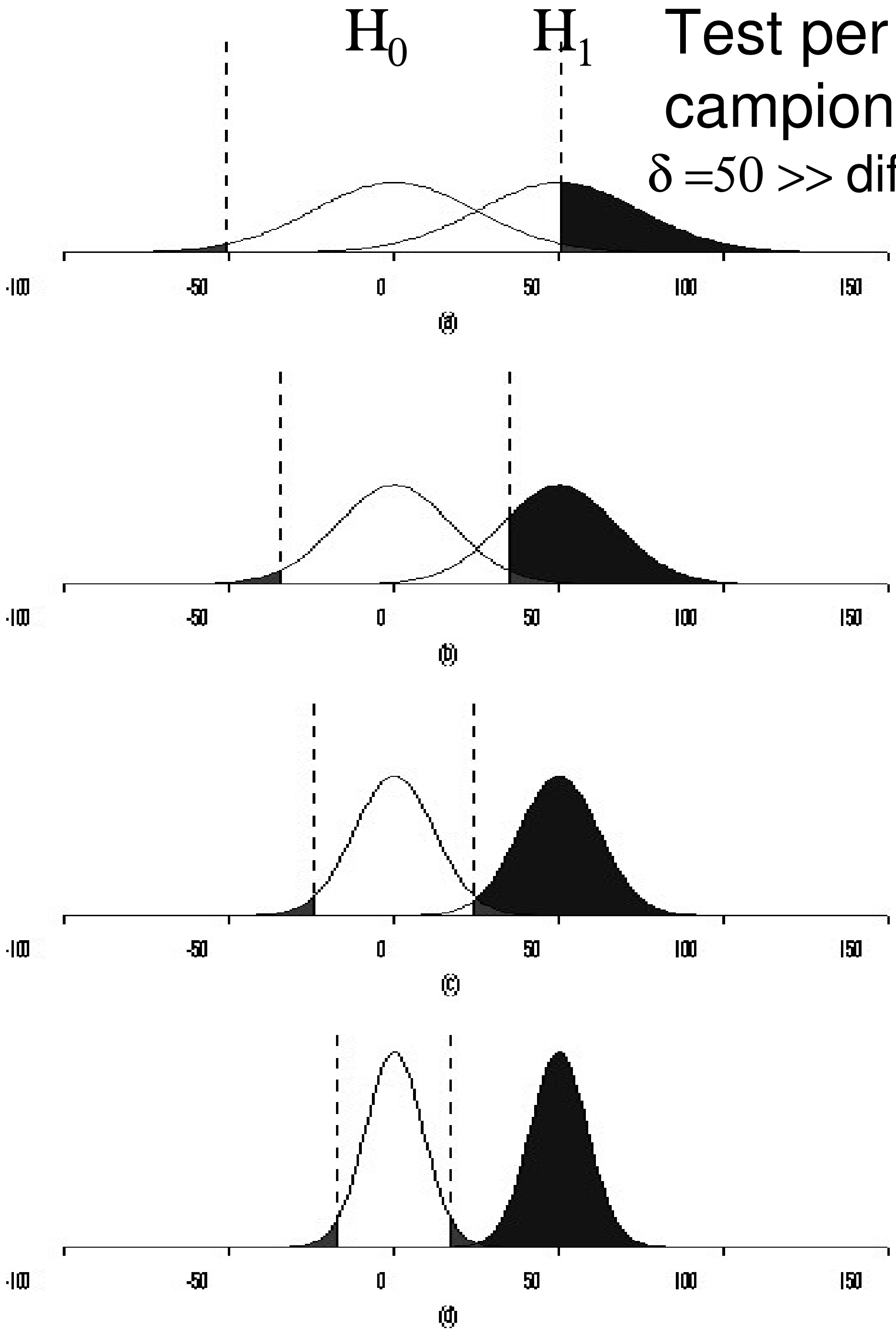
Si vuole stimare la differenza media di glicemia nei maschi e nelle femmine con 95%CI con un margine d'errrore non superiore a 3mg/ml. Quanti maschi e femmine dovrò campionare? (si assuma che la ds sia uguale nei maschi e nelle femmine e abbia valore di 10mg/ml)

$N = (1.96)^2 \,.\, 2(10)^2 / (3)^2 = 44$ per sesso

Dimensione campionaria e potenza del test

Test per il confronto tra due medie campionarie: α=0.05 s^2=60

δ =50 >> differenza attesa tra le medie $H0{:}\mu1=\mu2$



n=12
1-β =0.497

n=24
1-β=0.807

n=48
1-β=0.981

n=96
1-β=1.00

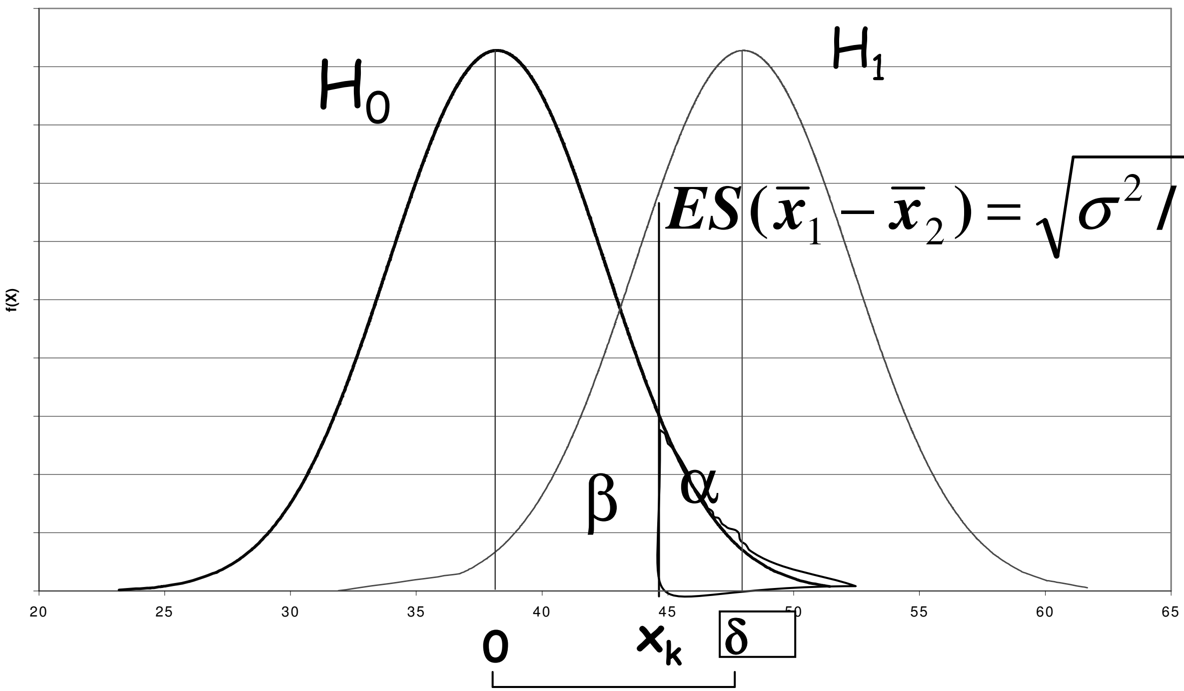
La potenza del test (area blu) aumenta all'aumentare di n!!!!

In genere n dovrebbe essere tale da garantire una potenza di almeno 0.80

In genere,la numerosità campionaria necessaria per il confronto tra due medie (o la potenza del test) dipende dalle seguenti quantità:

- La differenza attesa tra le due medie: δ .
  Tanto **>** δ tanto < n a parità di potenza richiesta;
- La deviazione standard σ della variabile.
  Tanto **<** σ tanto < n a parità di potenza richiesta;
- La probabilità d'errore di I° tipo α.
  Tanto **<** α tanto < è la potenza del test;
- La probabilità d'errore di II tipo β.
  Tanto **> 1-** β tanto > n .

$H_0: \mu_1-\mu_2=0$



$$ES(\bar{x}_1-\bar{x}_2)=\sqrt{\sigma^2/n+\sigma^2/n}=\sigma\sqrt{2/n}$$

δ =**differenza attesa tra le medie**

$$x_k=0+z_{1-\alpha}.\sigma\sqrt{2/n}$$
$$x_k=\delta-z_{1-\beta}.\sigma\sqrt{2/n}$$

$$\Rightarrow \quad n=\frac{2(z_{1-\alpha}+z_{1-\beta}).\sigma^2}{\delta^2}$$

Una compagnia farmaceutica vuole studiare l'effetto di un antidepressivo in pazienti con disturbi nevrotici di tipo ansiogeno. Un gruppo di controllo sarà confrontato a un gruppo sperimentale. La variabile di risposta primaria è uno score per l'ansia: HAM-A. Una differenza di 4 nello score è considerata clinicamente rilevante. Da precedenti studi si sa che la d.s. del HAM-A è 7. Quanti pazienti dovremo assegnare a ciascun gruppo se vogliamo Un potenza del 80% per un test a due code con α=0.05 ?

$$n = \frac{2(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}).\sigma^2}{\delta^2} = \frac{2(7)^2(1{,}96 + 0.842)^2}{(4)^2} = 49$$