

Le misure e le probabilità

MISURAZIONE E MISURA

- **Misurazione:** insieme di operazioni che portano alla determinazione del valore del misurando, cioè della grandezza da misurare, inizia specificando il metodo e la procedura di misurazione
- **Misura:** valore del misurando ottenuto in seguito ad una misurazione (l'unità di misura deve sempre essere espressa)
- **Valore vero:** è quello che si otterrebbe con una misurazione perfetta (senza errori)

METODI DI MISURAZIONE

- **Metodo di misurazione diretto:** si definisce metodo di misura diretto se la misura è ottenuta mediante l'uso di uno strumento atto alla misurazione della grandezza 'X' del misurando. In questo caso avrò una grandezza omogenea a quella che voglio misurare che sarà scelta come campione, convenzionalmente assunta dunque come unità di misura

METODI DI MISURAZIONE

- **Metodo di misurazione indiretto:** si definisce metodo di misura indiretto se il risultato della misura è espresso in termini di valori di altre grandezze, essendo ovviamente nota la relazione fra queste ed il misurando. Generalmente le grandezze sono legate tra loro da relazioni matematiche (ad esempio $v=s/t$), per cui avrò diverse unità di misura che fisseranno l'unità di misura della grandezza derivata.

SCALE DI MISURAZIONE

- scale nominali
- scale ordinali
- scale a intervalli
- scale di rapporti

MISURAZIONI

- Una misura è attendibile
 - se è precisa e i dati si mantengono costanti in misurazioni successive
- Una misura è valida
 - se corrisponde a ciò che si vuole misurare
- Una misura deve essere controllabile

Esempio: follow-up delle persone con elevato PCB ematico

- Nel periodo 2002-2003, 1122 persone hanno avuto una rilevazione del PCB ematico : per la maggior parte si trattava di persone residenti nel comune di Brescia (n°=821) oltre ad operai della Caffaro (n°=201) e soggetti residenti in alcuni comuni dell'ASL (n°=100).
- I soggetti invitati a partecipare al follow-up sono stati 221. Di essi:
 - 126 soggetti sono stati individuati durante l'indagine preliminare sulla popolazione generale bresciana e sui residenti nella zona a sud della Caffaro nel periodo 2002-2003.
 - 43 soggetti sono stati individuati durante l'indagine campionaria sull'esposizione a PCB nella popolazione generale di Brescia del 2003.

Soggetti	Valori PCB ematici		Percentuale di variazione a distanza di 3 mesi	Valori PCB ematici nel 2004
	Primo esame	3 mesi dopo		
1	34.4	4.4	-682%	7.7
2	35.0	7.2	-386%	11.2
3	80.4	52.4	-54%	50.2
4	246.8	168.6	-46%	261.7
5	125.2	94.4	-33%	106.9
6	474.1	367.9	-29%	339.5
7	26.9	21.0	-28%	25.6
8	32.9	28.3	-16%	37.7
9	295.9	326.7	10%	309.4
10	130.6	149.8	15%	115.9
11	73.6	88.3	20%	73.8
12	13.0	23.5	81%	25.7
13	7.0	17.3	147%	29.7
14	46.6	147.6	217%	44.6
15	9.2	32.8	257%	35.4
16	6.9	26.3	281%	26.6
17	6.8	36.8	441%	7
18	4.8	32.6	579%	42.2
19	4.0	34.9	773%	47.8
20	1.5	52.6	3407%	47.9
21	1.6	109.4	6738%	120.3

Esempio: follow-up delle persone con elevato PCB ematico

- Vi è una variabilità tra laboratori dovuta alla tecnica utilizzata e ai diversi congeneri di PCB ricercati.
- Vi è una variabilità insita nel tipo di esame.
- Vi è una variabilità individuale dei livelli di PCB ematici assai elevata, che può essere in parte corretta tenendo conto del livello dei grassi ematici.
- Non si è rilevata alcuna variazione significativa tra i valori di PCB nel 2003 e nel 2004, indipendentemente dal livello di PCB iniziale, dal luogo di residenza, dall'età o dal sesso dei soggetti.
- Si conferma invece una variabilità individuale piuttosto ampia con il 23% dei soggetti che presentavano variazioni superiori al 30% a distanza di un anno.

L'ERRORE

- L'errore è il risultato di una misurazione meno il valore vero del misurando
- Non essendo noto quest'ultimo al posto dell'errore si utilizza la stima dell'incertezza
- Gli errori possono avere numerose cause, dagli strumenti alle costanti utilizzate, a osservazioni ripetute in maniera non identica

ERRORI DI MISURA

- errori nello strumento di misura
- errori nel metodo
- errori nell'esecuzione
- errori casuali o accidentali

STRUMENTI DI MISURA

- **Caratteristiche degli strumenti:**
 1. Intervallo di funzionamento
 2. Prontezza
 3. Sensibilità
 4. Precisione
 5. Accuratezza

Valutazione Esterna della Qualità (VEQ) nei laboratori di analisi clinica

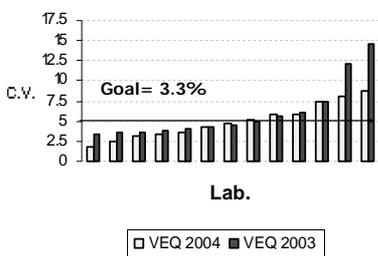


TRAGUARDI ANALITICI DI IMPRECISIONE

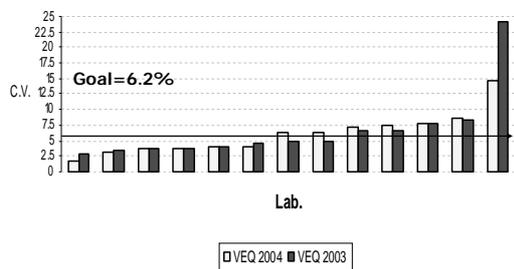
	Desiderabile	Minimo
• GLUCOSIO	3.3 %	
• UREA	6.2 %	
• T.BILIRUBINA	12.8 %	
• MAGNESIO	1.8 %	2.7%

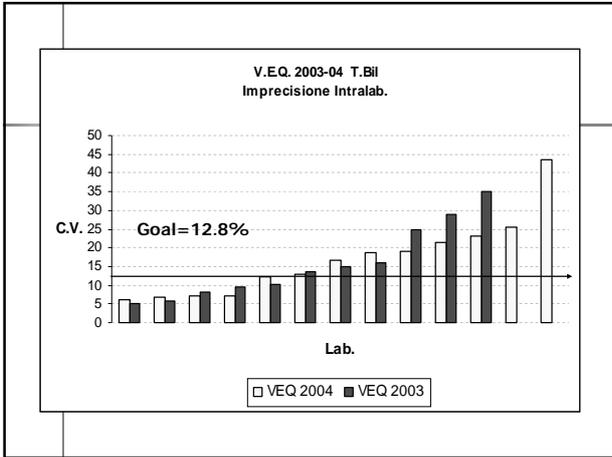
Zoe Brooks "Performance-Driven Quality Control" AACC Press 2001

V.E.Q. 2003-04 - Glucosio Imprecisione Intralab.



V.E.Q. 2003-04 - Urea Imprecisione Intralab.





Errore totale massimo accettabile

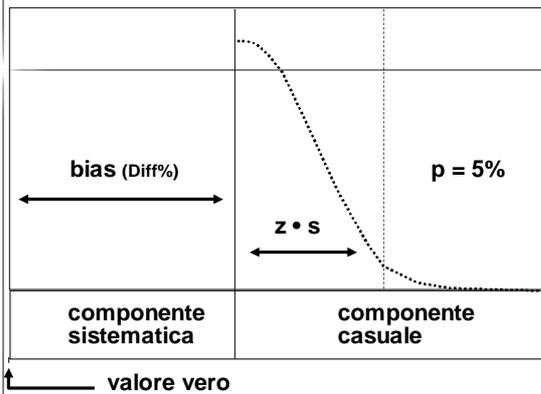
Per la singola misura è impossibile sapere se imprecisione od inaccuratezza hanno generato lo scarto rispetto al valore atteso.

E' possibile definire l'errore totale accettabile come :

$$ET = 1.65 \times Va + Bias$$

Dove Va e Bias sono i traguardi analitici per imprecisione ed inaccuratezza

Modellizzazione dell'errore analitico



PROBABILITA'

- La maggior parte dei fenomeni che interessano la medicina è soggetta a variazioni casuali: ad esempio, il fattore di rischio R può indurre la malattia M1 oppure la malattia M2 oppure nessuna malattia.
- È impossibile stabilire una relazione 'se R allora M1' .
- Bisogna invece affermare 'se R, allora è probabile M1'.

PROBABILITA'

- Il caso interviene in due tempi nelle osservazioni che si effettuano su una popolazione.
- Prima è responsabile della variabilità fra gli individui (nessun individuo è uguale a nessun altro).
- Poi, il caso agisce quando si selezionano, per uno studio, alcune osservazioni dalla massa delle possibili osservazioni (*campione*).

PROBABILITA'

- Anche se l'effetto del caso si manifesta con una estrema complessità, il caso obbedisce tuttavia a leggi piuttosto semplici.
- La conoscenza di queste leggi consente di valutare i fenomeni in base alla loro probabilità.

PROBABILITA'

- La probabilità di un evento è l'*espressione quantitativa* della frequenza con cui esso si verifica (frequenza relativa).
- La probabilità (Pr) che si verifichi un evento aleatorio A è data dal rapporto tra il numero di casi favorevoli (quelli in cui A si verifica) ed il numero di casi possibili (cioè il numero di volte che A può verificarsi).
- Da un punto di vista statistico, la probabilità viene definita come la frequenza relativa di un evento, i cui valori sono compresi nell'intervallo [0-1].

PROBABILITA'

- $Pr(A) = \frac{\text{casi favorevoli}}{\text{casi possibili}}$

PROBABILITA'	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ ESEMPIO - Lanciando una moneta, l'evento testa si verifica una volta ogni due lanci, quindi la probabilità di tale evento è $1/2$, cioè 0.5

PROBABILITA'	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ ESEMPIO - Qual è la probabilità che una carta da gioco estratta a caso da un mazzo di 52 sia un asso? ■ Poichè nel mazzo vi sono 4 assi, la probabilità è di $4/52$. In questo il numero di casi favorevoli è pari a 4 (asso di cuori, quadri, fiori, picche), mentre ognuna delle 52 carte del mazzo rappresenta un potenziale evento favorevole

PROBABILITA'	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ ESEMPIO - Supponiamo che in un episodio di intossicazione alimentare si siano verificati 48 casi su un totale di 192 soggetti che hanno ingerito l'alimento contaminato. La probabilità di ammalare per un soggetto scelto a caso è stata pertanto: $48/192 = 0.25$ ovvero 25%. ■ Notare che, diversamente dai due esempi precedenti, in questo caso si tratta di una probabilità a posteriori, cioè valutata su un evento già accaduto

PROBABILITA'	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ La probabilità può venire espressa attraverso una frazione, un numero decimale o una percentuale ■ Il numero decimale assume sempre un valore compreso fra 1 (quando l'evento si verifica sempre, e quindi il numeratore è uguale al denominatore) e 0 (quando l'evento non si verifica mai, e quindi il numeratore è uguale a 0)

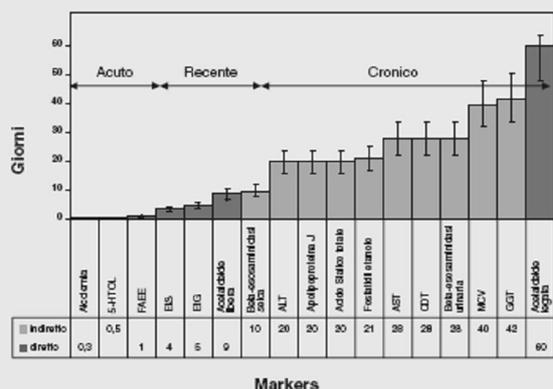
PROBABILITA'

- È intuitivo che:
 - La probabilità che un certo carattere sia vero per un individuo estratto a caso da una popolazione equivale (\cong) alla proporzione che è provvista di quel carattere.

Esempio: determinazione dell'alcoemia negli automobilisti

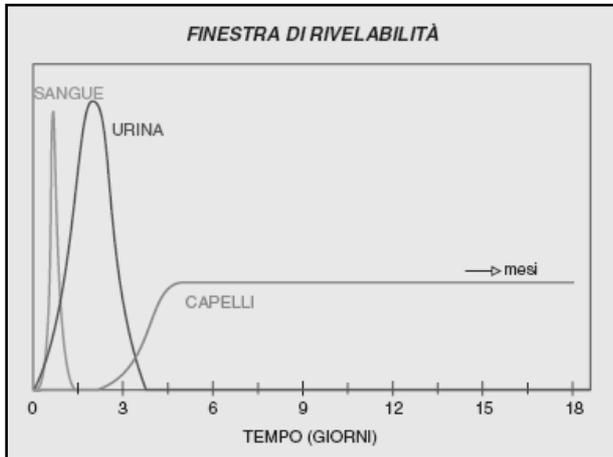


INDICATORI DEL CONSUMO DI ALCOL



INDICATORI, SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ

- **Indicatore (marker)** : sostanza la cui presenza indica un particolare stato dell'organismo (patologia, esposizione a una determinata sostanza).
- **Sensibilità** : probabilità che il marker sia positivo in presenza della patologia o della sostanza, ossia, proporzione di veri positivi: veri positivi / (veri positivi + falsi negativi).
- **Specificità** : probabilità che il marker sia negativo in assenza della patologia o della sostanza, ossia, proporzione di veri negativi: veri negativi / (veri negativi + falsi positivi).



PROBABILITA' DI EVENTI COMPLESSI	
■	Vi sono situazioni in cui occorre valutare la probabilità di eventi che si esprimono come combinazioni specifiche (es. evento A ed evento B) oppure come alternative specifiche (es. eventi A o evento B).
■	In questi casi si parla di "eventi complessi".

PROBABILITA' DI EVENTI COMPLESSI	
■	<p>Gli eventi complessi si gestiscono attraverso due regole di base:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la regola della moltiplicazione - la regola della addizione

REGOLA DELLA MOLTIPLICAZIONE	
■	La regola della moltiplicazione si applica ad una combinazione di eventi.
■	Stabilisce che la probabilità che si verifichino contemporaneamente l'evento A e l'evento B equivale al prodotto delle probabilità di ciascun evento: <ul style="list-style-type: none"> - $Pr(A \text{ e } B) = Pr(A) * Pr(B)$ - $Pr(A \text{ e } B \text{ e } C) = Pr(A) * Pr(B) * Pr(C)$
■	Questa regola vale soltanto se A e B sono indipendenti, cioè nel caso in cui il verificarsi di A non influenzi il verificarsi di B e viceversa.

REGOLA DELLA MOLTIPLICAZIONE

- ESEMPIO - Supponiamo di studiare la resistenza dei batteri agli antibiotici.
- In particolare, il 70% dei ceppi di *Enterococcus* è resistente alla tetraciclina ed il 30% alla ciprofloxacina.
- Si tratta di due antibiotici le cui resistenze sono probabilmente indipendenti.
- Preso a caso un ceppo di *Enterococcus*, c'è probabilità 0.7 che esso sia resistente alla tetraciclina, e 0.3 che sia resistente alla ciprofloxacina. La probabilità che il ceppo sia resistente contemporaneamente a tetraciclina e ciprofloxacina è $0.7 \times 0.3 = 0.21$, ossia 21%

REGOLA DELL'ADDIZIONE

- La regola dell'addizione si applica ad una alternativa di eventi; essa stabilisce che la probabilità che si verifichi A oppure B oppure entrambi equivale alla somma delle probabilità dei singoli eventi.
- E' necessario considerare se i due eventi si escludono reciprocamente (ossia il verificarsi di uno inibisce la possibilità del verificarsi dell'altro) oppure no.

REGOLA DELL'ADDIZIONE

- ESEMPIO - Se si lancia un dado, gli eventi "ottenimento di un 2" e "ottenimento di un 3" si escludono reciprocamente. Infatti, non è possibile ottenere contemporaneamente un 2 e un 3 nello stesso lancio. Il verificarsi di un evento esclude la possibilità dell'altro evento.

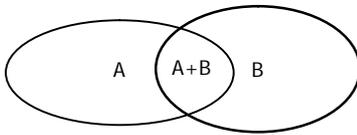
REGOLA DELL'ADDIZIONE

- Nel caso in cui gli eventi si escludano reciprocamente, la regola è:

$$\Pr(A \text{ o } B) = \Pr(A) + \Pr(B)$$

REGOLA DELL'ADDIZIONE

- Nel caso in cui A e B non si escludano reciprocamente, a tale somma è necessario sottrarre la $Pr(A \text{ e } B)$ altrimenti essa viene considerata due volte: una volta per ciascun insieme.
- Quindi: $Pr(A \text{ o } B) = Pr(A) + Pr(B) - Pr(A \text{ e } B)$



LEGGE DEI GRANDI NUMERI

- Chiunque, con un minimo di ragionamento e di buon senso, può arrivare alla conclusione che, lanciando una moneta, la probabilità teorica che esca una delle due facce è pari a $\frac{1}{2}$.

LEGGE DEI GRANDI NUMERI

- Esaminando un gran numero di eventi, la frequenza relativa di un evento aleatorio si avvicina alla probabilità teorica dell'evento.
- In altre parole: la differenza fra il valore osservato nella pratica e il valore teorico atteso tende a diminuire all'aumentare del numero di prove che si eseguono.
- Questa affermazione rappresenta la legge dei grandi numeri.

LEGGE DEI GRANDI NUMERI

- Un caso frequente in epidemiologia: quando non si conosce la probabilità a priori.
- A questo punto bisogna sottolineare che molto spesso si studiano eventi aleatori per i quali non è possibile calcolare la probabilità teorica a priori.
- In questi casi torna utile la legge dei grandi numeri: infatti accettiamo come probabilità, che chiamiamo "probabilità statistica", la frequenza relativa di un evento che si ottiene da un numero abbastanza elevato di prove o di osservazioni, tutte effettuate nelle stesse condizioni.

LEGGE DEI GRANDI NUMERI

- **ESEMPIO** - Non è possibile sapere la probabilità che esca "testa" lanciando una moneta truccata. L'unico modo per conoscere tale probabilità è lanciare un gran numero di volte la moneta registrando i risultati. Ad esempio, su 1000 lanci otteniamo 612 volte testa. Allora puoi stimare che la probabilità di ottenere testa con quella moneta sia pari a 0.612. Questa probabilità ottenuta empiricamente può essere soltanto stimata, ma non calcolata con precisione. Quasi certamente se si facesse un'altra serie di 1000 lanci si otterrebbe un risultato lievemente diverso!
- **Ovviamente, più alto è il numero di prove e maggiore è la precisione della stima.**

CUT OFF

- Il punteggio che distingue i risultati di un test diagnostico in indicatori di uno stato di disturbo e indicatori di uno stato di non disturbo, può essere determinato statisticamente o in modo arbitrario.



ESEMPLI:

- Al di sotto di quale numero di eritrociti/mm³ si può essere giudicati anemici?
- Al di sopra di quale titolo anticorpale è pensabile un'infezione in atto?

Distribuzione delle densità ottiche (test ELISA) in soggetti suscettibili e non ad una determinata malattia.

