Peatükk 7

Elulemusanalüüs

Kui palju aastaid kellelgi veel elada on jäänud? Kas teistmoodi toitudes, teistmoodi patsiente ravides või vähem maailma asjade pärast muretsedes on võimalik oma eluiga pikendada? Sellistele küsimustele vastust otsib elulemus- või elukestvusanalüüs.

7.1 Elulemusfunktsioon

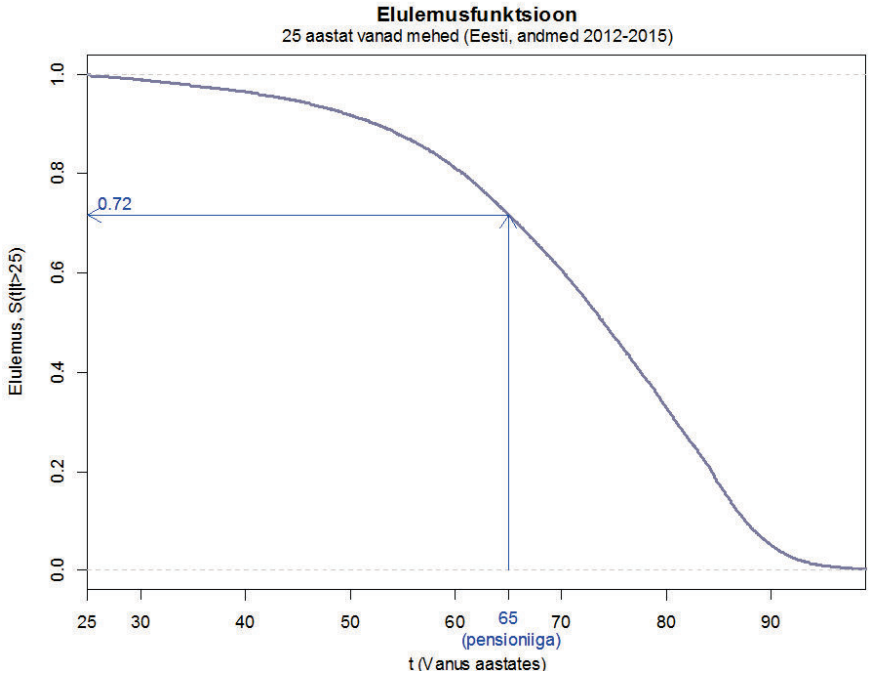
Kui kaua keegi elab? Inimese eluiga T on juhuslik suurus — mõned inimesed elavad kauem, mõned vähem. On kahtlane, et me kunagi suudaksime inimese tulevast eluiga päris täpselt prognoosida — mingisugune määramatus või teadmatus jääb ikka. Aga ka juhuslikke suuruste käitumist saab kirjeldada ja juhuslikke suuruseid saab võrrelda — mõnel viisil elavad inimesed püsivad keskmiselt kauem elus, mõnel viisil ravitud patsientidel on suurem tõenäosus veel kümme aastat elus püsida.

Eluea T jaotust kirjeldavad arstid elulemusfunktsiooni $S(t) := P(T > t)$ abil. Statistikud kasutavad sagedamini jaotusfunktsiooni $F(t) := P(T \leq t) = 1 - S(t)$, kuid alati asjade positiivsele küljele keskenduvad arstid peavad eetilisemaks rääkida elulemusfunktsioonist (elukestvuse jaotusfunktsioon näitab tõenäosust, et keegi on mingiks ajaks ära surnud, elulemusfunktsioon aga keskendub tõenäosusele veel elus olla selles vanuses).

Joonisel 7.1 on toodud 25 a vanuste meeste ($\approx$ tudengi vanus ülikooli lõpetamise ajal) elulemusfunktsioon (Eesti andmed). Sellelt jooniselt näed ka seda, kuidas elulemusfunktsiooni graafikult leida tõenäosust elada penisonieani (72% 25 aasta vanustest Eesti meestest võiks elada kuni vanaduspensionieani — muidugi kui elukeskkonnas mingit suurt muutust ei tule, ei tule sõda ega leiutata mingit uut imerohtu).

Märkus: sageli ei vaadelda eluiga elulemusanalüüsis mitte sünnist alates. Paljude raskete haiguste puhul huvitutakse pigem sellest, kui kaua patsient peale diagnoosi elus püsis — kas ta on kolm või neli kuud peale diagnoosi ikka veel elus või mitte? Samuti võidakse mõnede ohtlike raviprotseduuride puhul huvi tunda selle vastu, kui paljud patsiendid on veel elus 3 päeva, 3 kuud või 3 aastat pärast raviprotseduuri (näiteks peale südame siirdamist).

Joonis 7.1: Elulemusfunktsioon (25 aasta vanused Eesti mehed)



Kui teame elukestvusfunktsiooni, võime leida palju teisigi kasulikke näitajaid. Näiteks seda, kui kaua keskmiselt eesti mehed saavad pensionipõlve nautida:

$$\int_{65}^{\infty} S(t)\,\mathrm{d}t \approx 10,$$

ehk keskmiselt veedab eesti mees 10 aastat oma elust pensionärina.

Miks võisime oma keskmist pensioniloleku aja arvutust teha ülaltoodud viisil? Proovime järgnevalt tuletada ülaltoodud arvutuse tegemiseks vajalikud tulemused.

Esmalt vaatame, kuidas saame arvutada oodatavat tulevast eluiga, $\mathrm{E}(T)$, elulemusfunktsiooni kasutades:

$$\begin{aligned}\mathrm{E}(T) &= \int_0^\infty x f_T(x)\mathrm{d}x \\ &= \int_0^\infty \int_0^\infty I(y<x)\mathrm{d}y f_T(x)\mathrm{d}x,\end{aligned}$$

sest $\int_0^\infty I(y<x)\mathrm{d}y = \int_0^x 1\mathrm{d}y = x$.

Nüüd aga võime muuta integreerimise järjekorda:

$$\begin{aligned}\mathrm{E}(T) &= \int_0^\infty \int_0^\infty I(y<x) f_T(x)\mathrm{d}x, \mathrm{d}y \\ &= \int_0^\infty \left(\int_0^y 0 \cdot f_T(x)\mathrm{d}x + \int_y^\infty 1 \cdot f_T(x)\mathrm{d}x \right) \mathrm{d}y \\ &= \int_0^\infty \left(0 + F_T(\infty) - F_T(y)\right) \mathrm{d}y \\ &= \int_0^\infty \left(1 - F_T(y)\right) \mathrm{d}y \\ &= \int_0^\infty S(y)\mathrm{d}y\end{aligned}$$

Oletame, et teame kellegi elulemusfunktsiooni. Milliseks muutub tema elulemusfunktsioon kui teame, et ta püsis elus t_0 aastat ehk milline on tinglik elulemusfunktsioon $S_{T|T>t_0}(t) := P(T > t|T > t_0)$? Selle leidmiseks võime kasutada tavalist tingliku tõenäosuse leidmise reeglit:

$$\begin{aligned}S_{T|T>t_0}(t) &= \frac{P(T > t \bigcap T > t_0)}{P(T > t_0)} \\ &= \begin{cases} \frac{S(t)}{S(t_0)}, & \text{kui } t > t_0 \\ 1, & \text{kui } t \leq t_0, \end{cases}\end{aligned}$$

sest kui $t < t_0$ siis $P(T > t \bigcap T > t_0) = P(T > t_0)$.

Kui soovime leida, kui kaua keegi vanuseni t_0 (näiteks pensioniiga) elanud inimesed veel keskmiselt elavad, $\mathrm{E}(T - t_0|T > t_0)$ (mitu aastat pensionär

keskmiselt enne surma pensioni saab) võime seda arvutada nii:

$$\begin{aligned}
\mathrm{E}(T-t_0|T>t_0) &= \mathrm{E}(T|T>t_0)-t_0 \\
&= \int_0^\infty S_{T|T>t_0}(y)\mathrm{d}y - t_0 \\
&= \left(\int_0^{t_0} S_{T|T>t_0}(y)\mathrm{d}y + \int_{t_0}^\infty S_{T|T>t_0}(y)\mathrm{d}y\right) - t_0 \\
&= \left(\int_0^{t_0} 1\mathrm{d}y + \frac{1}{S(t_0)}\int_{t_0}^\infty S(y)\mathrm{d}y\right) - t_0 \\
&= \frac{1}{S(t_0)}\int_{t_0}^\infty S(y)\mathrm{d}y
\end{aligned}$$

Kui t_0 tähistaks pensionile jäämise aega, siis saaksime ülaltoodud valemi abil leida, kui kaua saavad pensioni keskmiselt pensionärid. Aga mitte kõik inimesed ei ela pensionini. Mitu aastat saab aga keskmine 25.a vanune eesti mees pensionipõlve nautida? Siin saame kasutada valemit, mis seob keskväärtuse ja tinglikud keskväärtused:

$$\begin{aligned}
\mathrm{E}(\text{aeg penionil}) =& \mathrm{E}(\text{aeg penionil}|\text{elab pensionini})P(\text{elab pensionini})+ \\
&+ \mathrm{E}(\text{aeg penionil}|\text{ei ela pensionini})P(\text{ei ela pensionini}) \\
=& \frac{1}{S(t_0)}\int_{t_0}^\infty S(y)\mathrm{d}y \cdot S(t_0) + 0\cdot(1-S(t_0)) \\
=& \int_{t_0}^\infty S(y)\mathrm{d}y.
\end{aligned}$$

Miks me üritame keskmist eluiga (elada jäänud aastaid) leida elulemusfunktsiooni abil? Miks me tavalist lähenemist ei kasuta — valimi keskmist? Sellel on üks lihtne põhjus.

Nimelt on elulemusanalüüsi tegemiseks kasutavate andmetel tavaliselt üks viga. Mõnedel patsientidel võib vahel vedada ja nad võivad üsna pikaks ajaks ellu jääda. Patsiendi õnn võib aga statistikule peavalu tekitada — me ei tea nende inimeste surmaaega (sest nad on analüüsi tegemise hetkel ikka veel elus). Seega on meie valimis osad kirjed/inimesed/patsiendid, kelle kohta uuritava tunnuse (eluiga) väärtus pole teada. Teame küll seda, kui kaua nad on elus püsinud — näiteks mõnel patsiendil diagnoositi vähk kümme aastat tagasi ja ta on ikka elus ja tegus. Kui kaua aga ta võiks veel tulevikus elada, seda me ei tea.

Vahel võime puuduvaid andmeid lihtsalt ignoreerida — võime teha näo, et oleme võtnud lihtsalt väiksema valimi. Paraku oleks selline käitumine kirjeldatud situatsioonis väga vale. Nimelt on tõenäolisemalt puudu nende inimeste/patsientide eluead, kes kauem elus püsivad. Mis juhtub aga valimi keskmisega, kui me suurimad väärtused valimist minema viskame? Selliselt kahjustatud valimi keskmine ei kirjeldaks ju enam adekvaatselt populatsiooni keskväärtust!

Kui aga puuduvate eluigade tõttu on valimiga kehvasti, siis miks me keskväärtuse hindamise ülesannet üldse lootusetuks ülesandeks ei lahterda? Sellel on lihtne põhjus – vahel, teatud eeldustel, saab elulemusfunktsiooni siiski korrektselt hinnanta. Isegi siis, kui meil osad inimesed ikka veel elus püsivad. Seejärel on aga võimalik hinnatud elulemusfunktsiooni kasutada teiste asjade — näiteks keskmise eluea — leidmiseks.

Selleks, et mõista, kuna võiksime puuduvate eluigadega probleemiga hakkama saada (ja millal need puuduvad eluead ikkagi tõsiseks probleemiks võivad kujuneda) selleks peame veidi rääkima andmete tsenseerimisest.

7.2 Mitteinformatiivne tsenseerimine

Vaatlus on tsenseeritud (*censored*), kui teame, et uuritava tunnuse väärtus on suurem (või väiksem) mingist arvust, aga me ei tea kui palju suurem või väiksem. Näiteks kui mõõdame inimeste kaale kaaluga, mis suudab mõõta kaalu kuni 120kg. Selgub aga, et paaril inimese kaalud meie valimis on suuremad — nende kohta teame vaid, et nende kaal on rohkem kui 120kg — aga kui palju rohkem, seda me ei tea. Sellisel juhul ütleme, et nende inimeste kaalud on tsenseeritud.

Vahel on ka tsenseeritud andmete põhjal võimalik korrektselt hinnata meid huvitavaid suuruseid (nagu elulemusfunktsiooni), aga mitte alati. Kui tsnseerimine on mitteinformatiivne (*non-informative*), siis eksisteerib mitmeid erinevaid meetodeid elulemusfunktsiooni korrektseks hindamiseks. Kui aga on tegemist informatiivse tsenseerimisega siis oleme suurtes raskustes.

Millal on tsenseerimine mitteinformatiivne? Proovime seda alljärgnevalt selgitada.

Kasutame järgmiseid tähistusi:

T - eluiga (tegelik, mittetsenseeritud. juhuslik suurus — me ei tea ette, kuna keegi sureb)

C - tsenseerimisaeg (kui keegi püsiks igavesti elus, siis millal ta tsenseeritakse — kas tänu sellele, et uurijatel lõppeb kannatus ehk uuringuks etenähtud aeg saaks läbi või selle pärast, et inimene kolib välismaale ja Eesti

arstid ei tea peale patsiendi emigreerumist mis temast edasi sai vms).

Kui $T \leq C$ siis teame täpselt, kuna inimene suri — me näeme inimese surmaaega enne kui uuring läbi saab või enne kui ta jõuab välismaale kolida ja meie jälgimise alt kaduda.

Kui $T > C$ siis me inimese surmaaega ei tea — inimene kaob uurijate vaateväljast enne oma surma (näiteks sellepärast, et uuring sai läbi). Teisisõne, inimese eluiga tsenseeritakse. Teame vaid, et ta on elus püsinud vähemalt C aastat.

Kui nüüd $\forall t_0, t$ korral kehtib tingimus

$$P(T > t|T > t_0, C = t_0) = P(T > t|T > t_0, C > t_0) = P(T > t|T > t_0)$$

siis ütleme, et tsenseerimine on mitteinformatiivne. Mitteinformatiivne tsenseerimine tähendab seega, et kui mõned inimesed on püsinud elus t_0 aastat, ja kui osad neist tsenseeritakse siis kui nad t_0 aasta vanuseks saavad ja teisi ei tsenseerita, siis mõlemas grupis on tulevaste eluigade jaotus sama. Ehk sisuliselt: inimese tsenseerimine/mittetsenseerimine ei tohi sõltuda inimese tervislikust seisundist, küll aga võib sõltuda patsiendi tervisest sõltumatutest asjaoludest (näiteks sellest, et uuringuks ettenähtud aeg sai läbi või sellest, et patsiendi perearst läks pensionile ja tema uus perearst ei olnud huvitatud koostööst uuringu korraldajatega).

Keerukamate elulemusanalüüsi mudelite puhul võime tingimusele lisada veel teisi X-tunnuseid (näiteks patsiendi sugu) ja siis kasutatakse mitteinformatiivse tsenseerimise defineerimisel tinglikku sõltumatust. Kui

$$P(T > t|T > t_0, X, C = t_0) = P(T > t|T > t_0, X, C > t_0)$$

siis on tegemist mitteinformatiivse tsenseerimisega, kui aga antud tingimus pole täidetud, siis räägime informatiivsest tsenseerimisest.

7.3 Kaplan-Meieri hinnang elulemusfunktsioonile

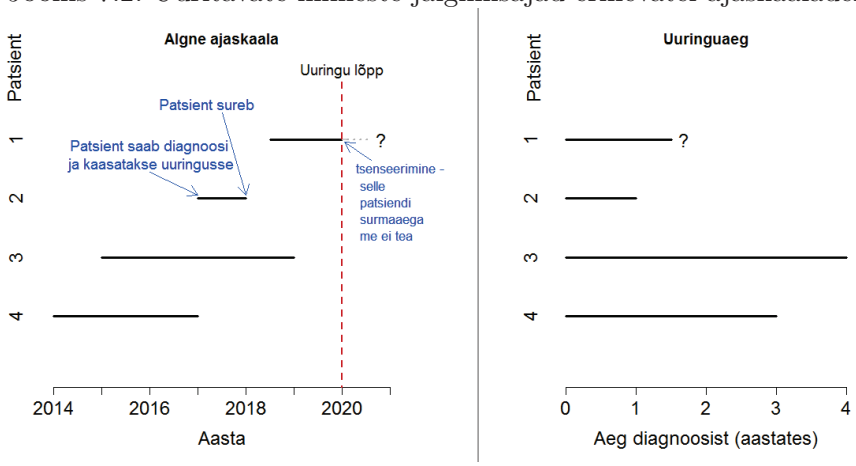
Kaplan Meieri hinnang kasutab ära seda, et ka tsenseeritud eluigade korral saame me ikkagi hinnata tinglikke üleelamistõenäosuseid — kui keegi ona elus püsinud kuni ajahetkeni t_i, siis milline on tema tõenäosus elada üle ka ajahetk t_i seda saame hinnata tavalise suhtelise sageduse abil (kui suur osa nendest inimestest kes on elus ja jälgimise all vahetult enne ajahetke t_i jäävad ellu ka pärast ajahetke t_i). Leitud tinglikke tõenäosuste hinnanguid kasutades on aga võimalik konstrueerida elulemusfunktsiooni hinnang:

$$\hat{P}(T > t_i) = \hat{P}(T \geq t_i) \cdot \hat{P}(T > t_i|T \geq t_i).$$

Vaatame Kaplan-Meieri hinnangu leidmist alljärgnealt veidi detailsemalt.

Kõigepealt tuleks valida analüüsiks sobiv ajaskaala (aeg sünnist ehk vanus või aeg diagnoosist või aeg operatsioonist vms). Vaata ka joonist 7.2.

Joonis 7.2: Uuritavate inimeste jälgimisajad erinevatel ajaskaaladel



Seejärel järjestame jälgimisajad (aeg meid huvitavast sündmusest patsiendi surma või tsenseerimiseni):

$$t_{(1)} \leq t_{(2)} \leq \ldots \leq t_{(n)}.$$

Olgu $t_{(j)}$ väikseim jälgimisaeg, mis lõppeb tsenseerimisega. Kuni ajani $t_{(j)}$ võime elulemusfunktsiooni hinnata tavapärasel viisil — kasutades suhtelist sagedust. Sest me teame iga ajahetke $t < t_{(j)}$ jaoks kui suur osa uuringusse kaasatututest elasid selle ajahetke üle ja kui paljud ei elanud sellest ajahetkest kauem. Kui vaadata joonisel **??** kujutatud näidisandmestikku, siis saame näiteks kenasti hinnata elulemusfunktsiooni väärtust kohal $\hat{S}(2) = 3/4$, sest me teame, et 3 patsienti neljast elas kauem kui 2 aastat peale diagnoosi. Kuidas leida aga elulemusfunktsiooni väärtust kohal 3, $S(3)$? Selleks kasutame valemit

$$S(3) = P(T > 3) = P(T > 3|T > 2) \cdot P(T > 2) = P(T > 3|T > 2) \cdot S(2).$$

Elulemusfunktsiooni hinnangut kohal 2 me juba teame, aga tinglikku tõenäosust $P(T > 3|T > 2)$ võime hinnata mitteinformatiivse tsenseerimise

korral järgmisel moel:

$$P(T > 3|T > 2) = P(T > 3|T > 2, C > 2)$$
$$\approx 1/2$$

Sest neid, kes elasid vähemalt kaks aastat peale diagnoosi saamist ja keda ei tsenseeritud aastal 2 või varem on meie uuringus 2 tükki ja neist ainult üks oli elus peale kolme aasta möödumist. Seega elulemusfunktsiooni hinnang kohal 3 on $\hat{S}(3) = 3/4 \cdot 1/2 = 3/8$.

Jätkates samal moel võime leida elulemusfunktsiooni hinnangud kuni viimase teadaoleva surmahetkeni. Kui kõige pikem jälgimisaeg lõppeb surmaga, siis jõuab elulemusfunktsiooni hinanng nulli ja me oleme leidnud elulemusfunktsiooni hinnangu kõigi ajahetkede t jaoks (sest elulemusfunktsioon saab vaid kahaneda, aga tõenäosus ei saa negatiivseks muutuda). Kui aga kõige pikem jälgimisaeg on tsenseeritud (me ei tea täpselt, kuna kõige kauem jälgimise all olnud inimene elas), siis suudame rekonstrueerida elulemusfunktsiooni hinnangu vaid kõigi nende ajahetkede jaoks, kus vähemalt üks patsient veel jälgimise all oli.

Üldine valem elulemusfunktsiooni hinnangu leidmiseks Kaplan-Meieri meetodil on kirja pandav järgmise valemi abil:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_j \leq t} \hat{p}_j,$$

kus $\hat{p}_j$ on hinnanguline tõenäosus elada üle ajahetk $t_{(j)}$.

Näide

Olgu patsientide surmaajad järgmised (+ tähistab tsenseeritud vaatlust): 1; 2; 4+; 6; 7+; 7+; 9; 9; 11; 11+; 15. Kaplan-Meieri hinnang elulemusfunktsioonile ja vahetulemused on ära toodud tabelis 7.1 (d_i on ajahetkel $t_{(i)}$ aset leidnud surmade arv ja n_i tähistab samal ajal jälgimise all olevate inimeste arvu).

7.4 Usaldusintervall elulemusfunktsioonile

Viisakas on hinnangute täpsust kirjeldada — näiteks usaldusintervalli abil. Kuidas leida usaldusintervalli elulemusfunktsioonile? Selleks peame mõistma, milline on meid huvitava hinnangu jaotus.

Tabel 7.1: Kaplan-Meieri hinnang elulemusfunktsioonile, näide.

$t_{(i)}$	surm või tsensee-rimine	d_i	n_i	$\hat{p}_i$	$\hat{S}(t_{(i)})$
1	surm	1	11	10/11	10/11
2	surm	1	10	9/10	$9/10 \cdot 10/11 = 9/11$
4	tsens.	0	9	9/9	$1 \cdot 9/11 = 9/11$
6	surm	1	8	7/8	$7/8 \cdot 9/11 = 63/88$
7	tsens.; tsens.	0	7	7/7	$1 \cdot 63/88 = 63/88$
9	surm; surm	2	5	3/5	$3/5 \cdot 63/88 = 189/440$
11	surm; tsens.	1	3	2/3	$2/3 \cdot 189/440 = 126/440$
15	surm	1	1	0	0

Leiame esmalt elulemusfunktsiooni hinanngu logaritmi jaotusese.

$$\begin{aligned}\log(\hat{S}(t)) &= \log\left(\prod_{i:t_{(i)}\le t} \hat{p}_i\right) \\ &= \sum_{i:t_{(i)}\le t} \log\left(\hat{p}_i\right).\end{aligned}$$

Aga

$$\log\left(\hat{p}_i\right) \underset{approx.}{\sim} N\left(\log(p_i), \frac{1-p_i}{n_i p_i}\right)$$

ja seega (ligikaudu)

$$\log(\hat{S}(t)) \sim N\left(\sum_{i:t_{(i)}\le t} \log\left(p_i\right) \; ; \; \sum_{i:t_{(i)}\le t} \frac{1-p_i}{n_i p_i}\right)$$

Aga

$$\begin{aligned}\sum_{i:t_{(i)}\le t} \frac{1-p_i}{n_i p_i} &\approx \sum_{i:t_{(i)}\le t} \frac{d_i/n_i}{n_i(1-d_i/n_i)} \\ &= \sum_{i:t_{(i)}\le t} \frac{d_i}{n_i(n_i-d_i)}\end{aligned}$$

ja seega, ligikaudu,

$$\log(\hat{S}(t)) \sim N\left(\log(S(t)); \sum_{i:t_{(i)}\le t} \frac{d_i}{n_i(n_i-d_i)}\right).$$

Saadud tulemusest saame delta meetodi abil, et (ligikaudu):

$$\hat{S}(t) \sim N\left(S(t); \sum_{i:t_{(i)}\le t} \frac{d_i}{n_i(n_i-d_i)}(S(t))^2\right)$$

Kust saame ligikaudse arvutusvalemi 95%-usaldusintervalli leidmiseks $S(t)$-le:

$$\hat{S}(t) \pm 1{,}96 \cdot \hat{S}(t)\sqrt{\sum_{i:t_{(i)}\le t} \frac{d_i}{n_i(n_i-d_i)}}.$$

Saadud valemit tuntakse ka Greenwoodi valemi nime all.

Eksisteerib ka teisi võimalusi, kuidas konstrueerida ligikaudseid usalduspiire elulemusfunktsioonile. Näiteks võib Greenwoodi valem produtseerida usalduspiire mis on kas 0-st väiksemad või 1-st suuremad. Sestap konstrueeritakse vahel usalduspiirid suurusele $L(t) = \ln(-\ln(S(t))$. Kui me transformeerime saadud usalduspiire tagasi elulemusfunktsiooni usalduspiirideks kasutades valemit $S(t) = \exp(-\exp(L(t)))$ siis võime olla kindlad, et saadud usalduspiirid jäävad alati vahemikku $0 \ldots 1$.

7.5 Kaplan-Meieri hinnangu leidmine R-i abil

Kaplan-Meieri hinnangut saame R-is leida lisamooduli survival abil. Alljärgnevalt kordame tabelis 7.1 tehtud arvutusi R-i abil:

```
library(survival)

eluiga=c(1, 2, 4, 6, 7, 7, 9, 9, 11, 11, 15)
surm = c(1, 1, 0, 1, 0, 0, 1, 1,  1,  0,  1)

mudel=survfit(Surv(eluiga, surm)~1)

summary(mudel)
plot(mudel)
```

Ülesanded

1. Intensiivravi osakonna arst märgib üles oma patsientide käekäiku peale operatsiooni. Mõned patsiendid surevad internsiivraviosakonnas, mõned aga liiguvad edasi tavapalatisse. Mis neist tavapalatis saab — kuna nad surevad ja kas surevad — seda intensiivravi osakonna arst ei tea, nende eluead on tsenseeritud. Kas antud juhul on tegemist mitteinformatiivse või informatiivse tsenseerimisega? Põhjenda oma otsust!

2. Peale kroonilise haiguse diagnoosi saamist elasid patsiendid veel niimitu aastat: 5; 9+; 12; 12; 14+; 18+; 18; 19; 22; 25.

   Kõigi patsientide surmaajad pole teada. Eluead, kus numbrile järgneb „+“-sümbol tähistavad eluigasid (peale diagnoosi saamist eluspüsitud aega), mil patsient veel kindlasti elus oli. Kui kaua „+“-märgiga tähistatud inimesed veel võisid pärast märgitud aega elada —- seda me ei tea.

   a. Leia Kaplan-Meieri meetodil elukestvusfunktsiooni $S(t)$ hinnang!

   b. Leia ise rehkendades 95%-usaldusintervall Kaplan-Meieri hinnangule punktis $t = 5$ (näita arvutusi)!

   c. Leia keskmine oodatav eluiga peale diagnoosi $\mathrm{E}(T)$!

   d. Leia hinnang suurusele $\mathrm{E}(T|T > 20)$ — mitu aastat keskmiselt võiks veel elada krooniline haige, kes on elus püsinud 20 aastat peale diagnoosi saamist!

7.6 Elulemusfunktsioonide võrdlemine

Vahel proovitakse patsiente mingil moel turgutada või ravida. Kas sekkumisest oli kasu, kas sel oli mingitki mõju ravitavate elueale? Täpsemalt: kas eri töötluste (ravi) korral jäävad elulemusfunktsioonid samaks? Või on eri ravidel ikkagi mingisugune mõju elueale (elulemusfunktsioonile)?

Sarnane küsimus võib kerkida üles ka siis, kui tahame prognoosida patsientide tulevikku. Kas teatud sümptomite esinemine võiks mõjutada seda, kui kiiresti haigus progresseerub (patsient sureb)? Või huvipakkuval sümptomil puudub tegelikult seos patsiendi tulevase elueaga?

Selliseid hüpoteese saab testida log-rank testi (Mantel-Haenszeli testi) abil.

Selgitame log-rank testi tööd kahe grupi elulemusfunktsioonide võrdlemise näitel (intuitiivne tõestus).

Mantel-Hanzeli testi puhul vaadatakse eraldi iga ajamomenti, kui keegi sureb (ajamoment i). Olgu tollel ajahetkel jälgimise all ehk riski all r_{1i} inimest esimesest grupist ja r_{2i} inimest teisest grupist. Kui eluigade jaotus oleks mõlemas võrreldavas grupis sama, siis oleks tõenäosus, et surija on pärit 1. grupist leitav valemiga r_{1i}/r_i, kus $r_i = r_{1i} + r_{2i}$ (tingimusel, et riskigruppide suurused ehk jälgimise all olevate inimeste arvud ajahetkel i on fikseeritud — ehk vaatleme tinglikku jaotust). Seega sündmus: i. surija on pärit 1. grupist on Bernoulli jaotusega $D_{1i} \overset{H_0}{\sim} Be(r_{1i}/r_i)$ juhuslik suurus, (tingliku) keskväärtuse ja dispersiooniga $\mathrm{E}D_{1i} = r_{1i}/r_i; \mathrm{D}D_{1i} = r_{1i}r_{2i}/r_i^2$.

Kui aga i. hetkel sureb rohkem kui üks inimene (sureb d_i inimest), siis on esimesse gruppi sattuvate surijate arv hüpergeomeetrilise jaotusega $D_{1i} \sim Hypergeometric(r_i, r_{1i}, d_i)$. Hüpergeomeetrilise jaotuse keskväärtus on $\mathrm{E}(D_{1i}) = r_{1i}/r_i \cdot d_i$ ja dispersioon on leitav valemiga $\mathrm{D}(D_{1i}) = \frac{d_i r_{1i} r_{2i}(r_i - d_i)}{r_i^2(r_i - 1)}$.

Kui vaatame tinglikke jaotuseid (tingimusel, et riskigruppide suurused on fikseeritud) siis on 1. grupis asetleidnud surmade arvud teineteisest sõltumatud (kui mingil hetkel on vaatluse all 10 inimest 1. grupist ja 10 inimest teisest grupist, siis tõenäosus, et sureb inimene 1. grupist ei sõltu sellest, kas eelmisel ajahetkel suri inimene 1. grupist või 2. grupist — või vähemalt me eeldame sellist tinglikku sõltumatust).

Vaatame nüüd esimeses grupis nähtud surmade arvu $D_1 = \sum_i D_{1i}$. Esimese grupi surmade oodatavat arvu võime aga nullhüpoteesi kehtides leida ka tinglike keskväärtuste kaudu: $E = \sum_i r_{1i}/r_i$ (juhuslike suuruste D_{1i} tinglike keskväärtuste summa). Kui esimeses grupis inimesed surevad varem kui teises grupis (nullhüpotees ei kehti), siis on kirjeldatud viisil arvutatud oodatav

surmade arv (tinglike keskväärtuste summa) väiksem kui tegelikult nähtud surmade arv (näiteks kui kõigepealt surevad n_1 inimest esimesest grupist on oodatav surmade arv $n_1/(n_1+n_2)+(n_1-1)/(n_1+n_2-1)+\ldots+1/(n_2+1) << n_1$, sest kõik n_1 nullist erinevat liidetavat on väiksemad ühest). Seevastu kui oodatav surmade arv tuleb suurem nähtud surmade arvust võiks arvata, et esimeses grupis surevad inimesed hiljem kui teises grupis.

Mantel-Haenszeli testi teststatistikuks ongi esimesest grupist pärit tegelike ja oodatavate surmade arvu erinevus, mis on standardiseeritud dispersioonide summa abil:

$$\chi^2_{MH} = \frac{(D_1 - E)^2}{\sum_i \mathrm{D}(D_{1i})} \underset{n\to\infty}{\overset{H_0}{\sim}} \chi^2_{df=1}.$$

Vajadusel on võimalik antud teststatistikut üldistada võrdlemaks enam kui kahte elulemusfunktsiooni korraga.

Vaatame järgnevalt ühte näidet, kuidas konkreetsel juhul Mantel-Haenszeli teststatistiku väärtust leida.

Inimeste eluead gruppide kaupa:

```
grupp 1: 1  1  3  4
grupp 2: 2  3+ 5  5
```

Nende andmete põhjal võime kirja panna järgmise tabeli:

```
i r1 d1 r2 d2 r d p=r1/r  E
1  4  2  4  0 8 2 1/2     1
2  2  0  4  1 6 1 1/3     1/3
3  2  1  3  0 5 1 2/5     2/5
4  1  1  2  0 3 1 1/3     1/3
5  0  0  2  2 2 2 0       0
```

Kust võime leida: $E = 1 + 1/3 + 2/5 + 1/3 + 0 = 21/15 \approx 2{,}0667$. Suuruste D_{1i} (tinglikud) dispersioonid on järgmised: $\mathrm{D}(D_{11}) = 1/2 \cdot 1/2 \cdot 2 \cdot 6/7 \approx 0.428571$; $\mathrm{D}(D_{12}) = 2/6 \cdot 4/6 \cdot 1 \cdot 5/5 \approx 0.222222$; $\mathrm{D}(D_{13}) = 0{,}24$; $\mathrm{D}(D_{14}) \approx 0{,}22222$; $\mathrm{D}(D_{15}) = 0$.

Seega

$$\begin{aligned} Z_{MH} &= \frac{(D_1 - E)^2}{\sum_i \mathrm{D}(D_{1i})} \\ &= \frac{(4 - 2{,}0666\ldots)^2}{0{,}42857 + 0{,}22222 + 0{,}24 + 0{,}22222} \\ &= 3.358243. \end{aligned}$$

Tulemuseks saadud teststatistiku väärtus on napilt väiksem kui hii-ruut jaotuse 0,95-kvantiil: $\chi^2_{df=1;\alpha=0,95} = 3,84$, seega jääme nullhüpoteesi juurde: antud andmete põhjal pole võimalik tõestada, et elulemusfunktsioonid oleksid erinevad. Mis pole eriti üllatav — antud juhul on valim ikkagi väga väike.

R-is saab logrank-testi kasutada näiteks nii:

```
eluiga=c(1, 1, 3, 4,  2, 3, 5, 5)
surm  =c(1, 1, 1, 1,  1, 0, 1, 1)
grupp =c(1, 1, 1, 1,  2, 2, 2, 2)

library(survival)
survdiff(Surv(eluiga, surm)~grupp)
```

mis annab tulemuseks p-väärtuse 0,07.

Täiendavad ülesanded:

```
1. Vaata, mida tähendab riskifunktsioon (hazard function):

https://www.youtube.com/watch?v=KM23TDz75Fs

2. Loe ülevaadet, mis on Cox-i võrdeliste riskide mudel ja
milleks seda kasutatakse (Cox proportional hazard model):

http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/COX_MODEL.pdf

Esitama midagi pole tarvis, aga eksamil peab teadma mis on ja
milleks kasutatakse logrank-testi, riskifunktsiooni ja Cox'i
võrdeliste riskide mudelit.
```