

Medisinsk statistikk, termin IC

av
Stian Lydersen, professor i medisinsk statistikk
Regionalt kunnskapssenter for barn og unge
- Psykisk helse og barnevern (RKBU Midt-Norge)

Forelesning 3 januar 2013
Oppdatert 2 januar 2013

www.ntnu.no

2

Læringsmål statistikk (3 og 7 januar 2013)

- 8.1.5 redegjøre for følgende begreper innenfor beskrivende statistikk: gjennomsnitt (mean), median, percentiler, standardavvik (SD), standardfeil (SEM), frekvenstabell og krystabell, og tolke hva disse forklarer om enkle eksempeldatasett
- 8.1.6 redegjøre for hva som fremstilles i graftypene histogram, stolpediagram, Box-plott og spredningsplott.
- 8.1.7 redegjøre for begrepene konfidensintervall, nullhypotese, p-verdi, teststyrke, type I og type II-feil.
- 8.1.8 redegjøre for normalfordeling og binomisk fordeling, og velge egnet metode mellom uparet og paret T-test, uparet og paret ikke-parametriske test, kji-kvadrat-test, og tilhørende konfidensintervaller.

www.ntnu.no

3

Innhold:

- Deskriptiv statistikk
- Enkel sannsynlighetsregning
- Randomiserte kontrollerte studier: Randomisering
- Populasjon og tilfeldige utvalg
- Statistisk inferens: Hypotesetesting og konfidensintervaller

www.ntnu.no

4

Hvorfor statistikk?

- For å kunne lese medisinsk litteratur inkl vitenskapelige artikler
- For å kunne utføre enkle statistiske analyser ifm hovedoppgaven

www.ntnu.no

5

Litteratur

- Bowers, D: "Medical Statistics from Scratch". 2ed, Wiley 2008.
- Aalen, Odd. m.fl.: Statistiske metoder i medisin og helsefag. Gyldendal, 2006.
- Veierød, M. B., Lydersen, S, Laake, P (eds): "Medical Statistics in Clinical and Epidemiological Research". Gyldendal, 2012.
- Gonick, L and Wollcott, S: "The Cartoon Guide to Statistics" Harper Collins, 1993

www.ntnu.no

6

Editorial, NEJM, 1 January 2000:
Looking Back on the Millennium in Medicine.

The most important medical developments of the past millennium:

- Elucidation of Human Anatomy and Physiology
- Elucidation of the Chemistry of Life
- **Application of Statistics to Medicine**
- Development of Anesthesia
- Discovery of the Relation of Microbes to Disease
- Elucidation of Inheritance and Genetics
- Knowledge of the Immune System
- Development of Body Imaging
- Discovery of Antimicrobial Agents
- Development of Molecular Pharmacotherapy

www.ntnu.no

7

"Any serious investigator in biological and medical sciences must have a grasp of the basic principles (of statistics). With modern computer facilities there is little need for familiarity with the technical detail of statistical calculations. However, a physician should understand when such calculations are valid, when they are not, and how they should be interpreted."

(Campbell and Machin, 2007)

8

"Statistikk": Forskjellige betydninger:

1. En samling tall –f.eks Statistisk årbok fra Statistisk sentralbyrå
2. Engelsk: "Statistic", norsk "observator" eller "testobservator": En funksjon av data som f.eks gjennomsnitt, maksimumsverdi eller Student's t observator.
3. (Matematisk) statistikk: En gren av matematikken med egen terminologi og metoder. Det vitenskapelige redskap for å trekke konklusjoner basert på data med elementer av usikkerhet.

9

Tre typer statistikk:

- Deskriptiv
 - Grafer
 - Oppsummerende tall
- Bekreftende
 - Hypotesetesting
 - Konfidensintervall
- Prediktiv

10

Deskriptiv statistikk:

Grafer og oppsummeringstall

11

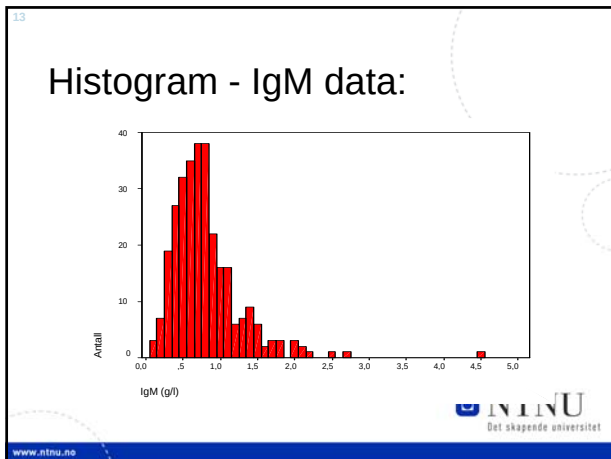
Typer data:

- Skalavariabel - f.eks høyde i cm
- Kategorisk variabel
 - Ordinal, f.eks "Føler du deg depriment?" 1 = "Ikke i det hele tatt", 2 = "Litt", 3 = "Endel", 4 = "Svært mye"
 - Nominal, f.eks Sivilstand: 1 = "ugift", 2 = "gift", 3 = "samboer", 4 = "skilt", 5 = "enke(mann)"

12

Konsentrasjon av serum IgM (g/l) hos
298 friske barn, 6 mnd - 6 år gamle (Altman, 1991)

0.8	1.1	0.7	0.5	0.5	0.5	0.9	0.7	0.4	0.7	0.5	4.5	1.0	1.4	0.8
0.8	0.7	0.6	1.6	0.8	0.2	1.5	0.2	0.7	1.0	1.2	0.7	0.5	0.6	0.6
0.9	0.5	0.4	1.0	1.7	1.1	1.1	0.5	0.4	0.3	0.6	0.8	0.4	1.7	1.1
0.7	0.2	1.2	0.5	0.3	1.5	0.6	1.0	0.8	0.1	0.8	0.3	1.0	1.0	0.8
0.6	0.3	0.5	0.6	0.6	0.4	0.5	1.5	0.9	0.8	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4
1.0	0.4	1.5	1.0	0.9	2.7	0.9	1.5	0.7	0.5	0.7	0.5	0.9	1.5	1.0
1.4	0.7	0.4	0.6	1.4	0.4	1.1	1.4	0.4	0.3	0.7	1.0	1.6	0.6	0.6
0.7	0.7	1.1	0.4	0.9	0.8	0.6	1.1	0.6	1.0	1.4	0.3	0.7	0.9	0.7
1.8	0.6	0.9	0.9	0.9	0.5	0.5	0.7	1.1	0.5	2.2	1.2	1.3	0.5	0.8
0.8	0.8	0.1	0.6	1.2	0.3	0.7	1.0	0.8	0.6	0.4	1.1	0.5	1.3	0.3
0.8	0.4	0.3	1.1	0.3	0.8	0.8	1.0	0.4	0.6	0.5	0.4	0.7	0.7	0.9
1.2	1.8	2.5	0.8	0.8	0.2	0.9	0.6	0.7	1.4	1.4	0.6	2.0	1.3	0.8
0.3	1.3	0.5	0.7	1.2	0.5	1.7	0.5	0.7	1.0	0.2	1.1	1.0	0.8	1.0
0.5	0.5	1.3	0.5	0.7	0.4	0.9	0.4	0.6	0.8	0.7	0.7	0.8	1.1	0.7
0.8	0.8	0.9	0.4	0.6	0.7	0.1	0.7	0.8	0.7	0.4	1.1	0.8	0.5	0.6
0.7	0.8	0.3	0.8	0.6	0.8	1.4	0.8	0.7	0.6	0.5	0.9	0.8	0.9	0.4
0.8	0.5	0.2	0.8	2.0	0.5	0.9	0.4	0.3	0.4	0.9	0.5	2.1	0.5	1.4
1.1	0.4	0.7	0.3	0.5	0.7	0.7	0.6	0.6	0.8	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6
0.8	0.3	1.1	0.3	0.4	2.0	0.8	1.3	0.8	0.6	0.7	2.1	1.8	0.3	0.3
0.3	0.2	0.9	1.3	0.6	0.7	0.9	0.6	0.6	1.1	0.3	0.7	0.6	0.9	0.9



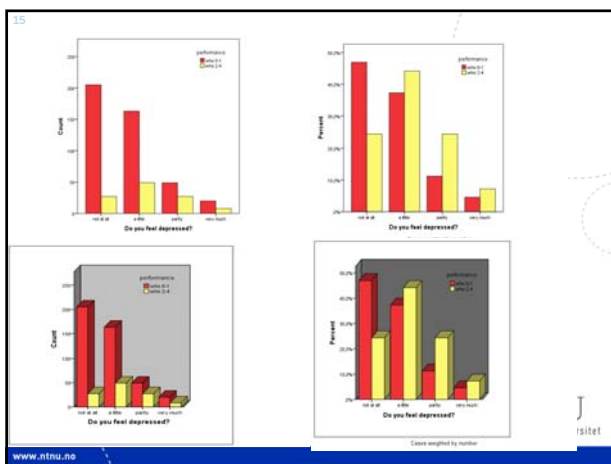
14

Example: EORTC Quality of life questionnaire

do you feel depressed? * performance Crosstabulation

Count		performance		Total
		who 0-1	who 2-4	
do you feel depressed?	1: not at all	205	27	232
	2: a little	163	49	212
	3: partly	49	27	76
	4: very much	20	8	28
Total		437	111	548

www.ntnu.no



- 16
- ## Noen nyttige grafer
- Én kategorisk variabel:
 - Bar chart (stolpediagram)
 - Pie chart (kakediagram)
 - To kategoriske variable:
 - Clustered bar chart (klynget stolpediagram)
- www.ntnu.no

- 17
- ## Noen nyttige grafer (forts.)
- Én skalavariabel:
 - Histogram
 - Sammenlikne data med normalfordeling: Q-Q plot lettere å lese og tolke enn "normal curve overlay" i histogram
 - To skalavariabel:
 - Scatterplot
- www.ntnu.no

- 18
- ## Noen nyttige grafer (forts.)
- Én skalavariabel og én kategorisk variabel (sammenlikne skalavariabelen i to eller flere grupper):
 - Dot plot eller scatter plot (ved "få" observasjoner)
 - Box plot (ved "mange" observasjoner)
- www.ntnu.no

19

Beskrivelse av fordelingen

- Skalavariabel, evt også ordinale variable: sentrum og spredning:
 - Gjennomsnitt og standardavvik
 - Median og kvartiler
- Kategoriske data:
 - Frekvenstabell
 - Krystabell

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

20

Data: $x_1, x_2, \dots, x_n$

Gjennomsnitt: $\bar{x} = \frac{1}{n}(x_1 + x_2 + \dots + x_n) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$

(Empirisk) varians: $s^2 = \frac{1}{(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = \frac{1}{n-1} \left[\sum_{i=1}^n x_i^2 - n(\bar{x})^2 \right]$

(Empirisk) standardavvik: $s = \sqrt{\frac{1}{(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$

Lettere å regne ut

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

21

Data sortert: $x_{(1)} \leq x_{(2)} \leq \dots \leq x_{(n)}$

Median:

$x_{((n+1)/2)}$ hvis n er oddetall

$(x_{(n/2)} + x_{(n/2+1)}) / 2$ hvis n er partall

Medianen deler tallmaterialet "på midten".

Like mange observasjoner under som over medianen.

Nedre kvartil, median, øvre kvartil:

Deler tallmaterialet i fire like store deler.

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

22

Eksempel: Antall dager i sykehus.

Behandling A:

26, 15, 37, 11, 13, 10, 17, 21, 131, 38

Sortert:

10, 11, 13, 15, 17, 21, 26, 37, 38, 131

Behandling B

141, 32, 115, 22, 26, 12, 203, 65, 40, 15, 32, 49, 243

Sortert:

12, 15, 22, 26, 32, 32, 40, 49, 65, 115, 141, 203, 243

Hva blir median og kvartiler for behandling A?

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

23

Statistics

Days_in_hospital			
1	N	Valid	10
		Missing	0
	Mean		31,90
	Std. Deviation		36,238
	Percentiles	25	12,50
		50	19,00
		75	37,25
2	N	Valid	13
		Missing	0
	Mean		76,54
	Std. Deviation		75,835
	Percentiles	25	24,00
		50	40,00
		75	128,00

Hvilke(t) mål vil du bruke på sentrum og spredning i fordelingene?

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

24

Gjennomsnitt og standardavvik har gunstige matematiske egenskaper.

Eks:

Hvis gjennomsnitt og standardavvik for hvert av r utvalg er gitt, kan man beregne dem for det totale tallmaterialet:

Gjennomsnitt totalt: $\bar{x}_{total} = \frac{n_1 \bar{x}_1 + n_2 \bar{x}_2 + \dots + n_r \bar{x}_r}{n_1 + n_2 + \dots + n_r}$

Varians totalt: $s_{total}^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2 + \dots + (n_r - 1)s_r^2}{n_1 + n_2 + \dots + n_r - r}$

Standardavvik totalt: $s_{total} = \sqrt{s_{total}^2}$

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

25

Normalfordelingen

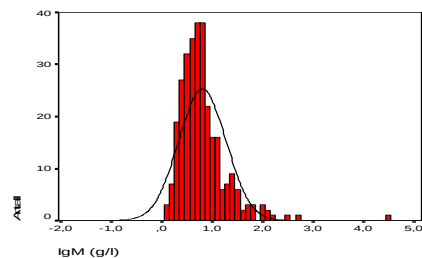
- I en del situasjoner er skalavariabel (tilnærmet) normalfordelt, dvs symmetrisk og med en spesiell "klokkeformet" fasong.

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}$$

- Når data er normalfordelt:
 - Ca 68% ligger innen 1 standardavvik fra gjennomsnittet
 - Ca 95% ligger innen 2 standardavvik fra gjennomsnittet
- Visse metoder forutsetter at data er (tilnærmet) normalfordelt. F.eks Students t-test, vanlig regresjonsanalyse

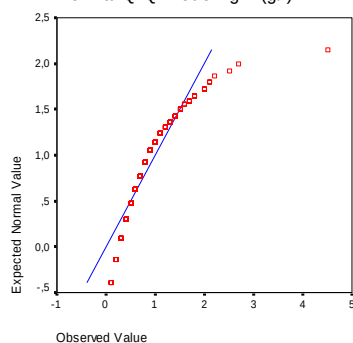
26

Histogram m/normalfordelingskurve
IgM data



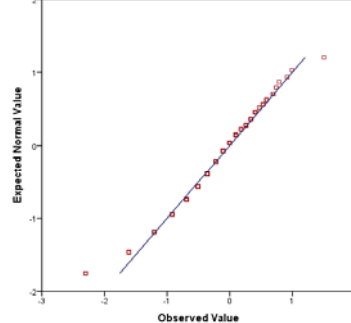
27

Normal Q-Q Plot of IgM (g/l)



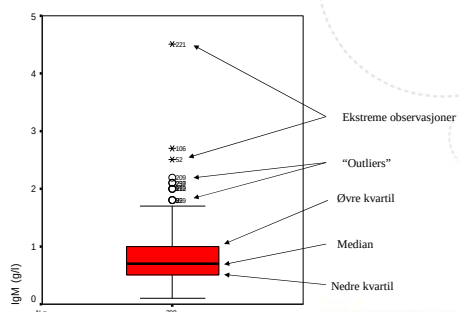
28

Normal Q-Q Plot of ln_IgM



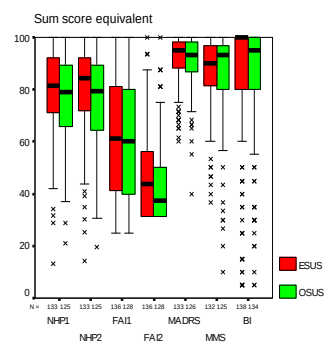
29

Box plot



30

Box plot - eksempel



31

Eksempel - IgM data:

- Gjennomsnitt: 0,803
- Standardavvik: 0,47
- Median (50% under): 0,7
- Nedre kvartil (25% under): 0,5
- Øvre kvartil (75% under): 1,0

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

32

Eksempel - EORTC data

	Performance status	
	who 0-1	who 2-4
Gjennomsnitt	1.73	2.14
Standardavvik	0.83	0.87
median	2	2

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

33

Valg av deskriptiv statistikk for sentrum og spredning i fordelingen

- Gjennomsnitt og standardavvik ELLER median og kvartiler ELLER begge deler?
 - Avhenger av målsettingen med analysen.
- Hvis data er symmetrisk fordelt (for eksempel normalfordelt):
 - Median = gjennomsnitt
- Hvis data ikke er normalfordelt:
 - Ganske vanlig å oppgi median og kvartiler. OK å oppgi gjennomsnitt og standardavvik. Med standardavviket har ikke samme enkle tolkning som i normalfordelingen.
- OK å anta normalfordeling i små datasett?
 - JA, hvis rimelig antakelse basert på annen kunnskap eller inspeksjon av data.

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

34

Hvordan sjekke om data avviker fra normalfordelingen?

- Hvis median avviker mye fra gjennomsnitt, så er data ikke symmetrisk fordelt (og dermed ikke normalfordelt). (Men ikke omvendt!)
- Statistisk test:
 - Kolmogorov-Smirnov mye brukt men lite egnet.
 - Shapiro-Wilk noe bedre egnet.
- Histogram med normalfordelingskurve: Vanskelig å vurdere
- Q-Q plott: Velegnet!

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

35

Eksempel - postoperativ kvalme

Behandling * Kvalmeklasse Krysstabell

			Kvalme		Total
			lite eller ingen	betydelig	
Behandling	Nei	Antall	18	12	30
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	Ja	Antall	24	5	29
		%	82,8%	17,2%	100,0%
Total		Antall	42	17	59
		%	71,2%	28,8%	100,0%

Risikoreduksjon i dette utvalget: $82,8\% - 60,0\% = 22,8\%$

Hva kan vi si om effekt av behandling i en populasjon av aktuelle pasienter?

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

36

Enkel sannsynlighetsregning

NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

37

Sannsynlighet for gutter:

Antall levendefødsler	Antall gutter	Andel gutter
10	8	0,8
100	55	0,55
1000	525	0,525
10000	5139	0,5139
100000	51127	0,51127
3760358	1927054	0,51247
17989361	9219202	0,51248
34832051	17857857	0,51268

NTNU Det skapende universitet

www.ntnu.no

38

Sannsynlighet (Def 3.1)

- Et forsøk gjennomføres n ganger. Begivenheten A inntreffer n_A av gangene. Den relative hyppigheten n_A/n tenderer mot et tall når antall forsøk tenderer mot uendelig. Dette tallet, $P(A)$, kalles *sannsynligheten* for A . Engelsk: *Probability*

NTNU Det skapende universitet

www.ntnu.no

39

Sannsynlighetsmodell: Forsøk, utfallsrom, sannsynligheten til hvert enkeltutfall

a) Terningkast: $P(1) = P(2) = P(3) = P(4) = P(5) = P(6) = 1/6$

b) Barnefødsel. $P(\text{jente}) = 0.487$, $P(\text{gutt}) = 0.513$

c) Behandling med penicillin. Realistisk for enkelte pasientgrupper: $P(\text{frisk}) = 0.6377$, $P(\text{forblir syk}) = 0.3622$, $P(\text{anafylaktisk sjokk}) = 0.0001$

NTNU Det skapende universitet

www.ntnu.no

40

Aalen et al (2006), side 49: ... Det er for eksempel mennesker som har kastet en terning svært mange ganger, og da har funnet ut at hvert av utfallene opptrer i omtrent $1/6$ av tilfellene.

NTNU Det skapende universitet

www.ntnu.no

41

3.4 Regneregler for sannsynlighet

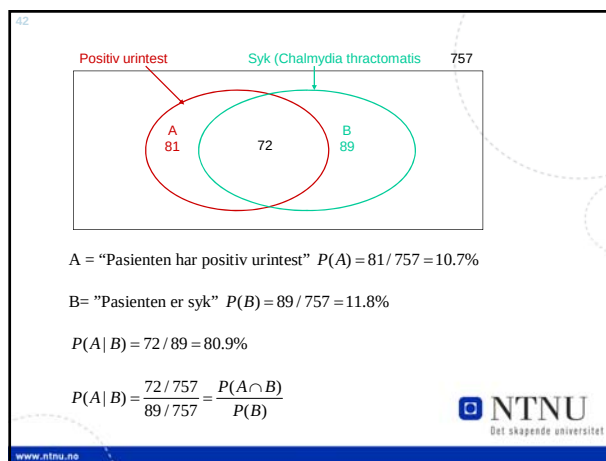
Regel 3.2 Komplementregelen
 $P(A) + P(\bar{A}) = 1$

Regel 3.3 Addisjonsregelen:
 For disjunkte A og B har vi
 $P(A \cup B) = P(A) + P(B)$

Regel 3.4 Den generelle addisjonsregel:
 $P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A \cap B)$

NTNU Det skapende universitet

www.ntnu.no



43

Definisjon av betinget sannsynlighet for A gitt B:

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$$

Regel 3.5
Den generelle multiplikasjonsregelen

$$P(A \cap B) = P(A|B)P(B) = P(B|A)P(A)$$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

44

A og B er stokastisk uavhengige hvis
 $P(A|B) = P(A)$

Regel 3.6 mm:
A og B er stokastisk uavhengige hvis og bare hvis
 $P(A \cap B) = P(A)P(B)$

Regel 3.7:
Hvis $A_1, A_2, \dots, A_n$ er stokastisk uavhengige så er
 $P(A_1 \cap A_2 \cap \dots \cap A_n) = P(A_1)P(A_2) \dots P(A_n)$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

45

Eksempel:
Sannsynlighet for to gutter i to enkeltfødsler:

$$P(G_1 \cap G_2) = P(G_1)P(G_2) = 0.513 \cdot 0.513 = 0.263$$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

46

Aalen et al, eksempel 3.4 s 56:
"... Vi antar da uavhengighet mellom hver fødsel med hensyn til barnets kjønn. Egentlig kan en ikke bare gå ut fra at det er avhengighet i dette tilfellet. Det bør undersøkes om en slik antakelse stemmer med virkeligheten. Det finnes flere undersøkelser om dette, og det viser seg at det ikke er full stokastisk uavhengighet med hensyn til barns kjønn i en familie. Enkelte familier har en tendens til å få jenter og andre en tendens til å få gutter. ..."

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

47

Lippert, T, Skjærven, R, Salvesen, K. Å: Hvorfor får noen bare gutter eller bare jenter? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 3414-7

Studie basert på kvinner som har født to, tre og fire barn i perioden 1967 – 2003 (Norsk fødselsregister): 540 699 kvinner og 1 382 974 fødsler.

Andel gutter 51.33%.

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

48

Lippert et al (2005):
"Det er ikke holdepunkter for at sannsynligheten for å få gutt eller jente avviker fra populasjonsgjennomsnittet hos noen spesielle foreldrepar. Den viktigste forklaringen på at det er flere rene gutte- og jentesøskenflokker enn statistisk fordeling forutsier, er at en del mødre med bare gutter eller bare jenter føder flere barn, i hva vi tror er et forsøk på å få et barn av motsatt kjønn."

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

49

Altså:
Barnets kjønn (ved enkeltfødsler) er uavhengig av kjønnsfordeling på eldre søsken, Norge 1967 – 2003.

Men:
Singh, N., Pripp, A. H., Brekke, T., & Stray-Pedersen, B. 2010, "Different sex ratios of children born to Indian and Pakistani immigrants in Norway", BMC Pregnancy and Childbirth, vol. 10.

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

50

Singh et al (2010). Indian populations living in Norway

Time period	Birth order of child	Female / male	Female sex ratio, % (95% confidence interval)
1969-1886	1	259/297	87 (73 to 102)
	2	197/207	95 (77 to 114)
	3	85/79	108 (75 to 141)
	4	26/28	93 (42 to 142)
1987-1996	1	283/250	113 (94 to 132)
	2	208/204	102 (82 to 122)
	3	64/103	62 (43 to 82)
	4	12/33	36 (12 to 60)
1997-2005	1	273/235	116 (96 to 136)
	2	202/237	85 (69 to 101)
	3	68/99	69 (47 to 90)
	4	8/17	47 (8 to 87)

Natural female sex ratio: $(1-0.513)/0.513 = 95\%$

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no

51

Singh et al (2010):
"Our findings indicate that the female-to-male ratio of higher birth order children seems to have declined among Indian immigrants, but not among Pakistani immigrants, after the introduction of ultrasound scanning technology in Norway in 1987. Lower proportions of female births than expected were not found in the pre-ultrasound era. This imbalance could reflect the selective abortion of female fetuses due to prenatal sex determination by ultrasound."

 NTNU
Det skapende universitet

www.ntnu.no