

Sannsynlighet (Kap 3)

Medisinsk statistikk Del I
26 august og 2 september 2009
av Stian Lydersen og Eirik Skogvoll

- Hva er sannsynlighet?
- Grunnleggende sannsynlighetsregning

1

Brystkreft (Eks. 3.1)

- Forekomst av brystkreft neste 5 år for 45-54 år gamle kvinner
- Gruppe A: Første fødsel før 20 år
- Gruppe B: Første fødsel etter 30 år
- Anta at 4 av 1000 i gruppe A, samt 5 av 1000 i gruppe B får brystkreft. Tilfeldighet eller forskjellig risiko?
- Hva hvis tallene var 40 av 10000 og 50 av 10000? Fortsatt tilfeldighet?

2

Diagnostisk test (Eks 3.26)

- Anta at en automatisk blodtrykksmåler klassifiserer 85% av hypertensive og 23% av normotensive som hypertensive, og at 20% av befolkningen er hypertensive.
- Hva er testens sensitivitet, spesifisitet og positiv prediktiv verdi?

3

Sannsynlighet for gutt - eks 3.2 mm

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

4

Sannsynlighet (Def 3.1)

- Utfallrommet, S , (sample space) er mengden av mulige utfall (outcomes) av et forsøk
- Et forsøk gjennomføres n ganger. Hendelsen (the event) A inntreffer n_A av gangene. Den relative frekvensen n_A/n tenderer mot et tall når antall forsøk tenderer mot uendelig. Dette tallet, $\Pr(A)$, kalles sannsynligheten for A . (Frekventistisk definisjon av sannsynlighet)

5

”Tallfesting” av sannsynlighet

- Estimeres empirisk, n_A/n
- Beregning basert på en teoretisk modell
- ”Subjektiv” sannsynlighet

”Probability has no universally accepted interpretation”

Chatterjee, S. K. *Statistical Thought. A perspective and History*. Oxford University Press, 2003. Page 36.

6

Eksempel: kast en terning

- Sannsynligheten for en sekser er $1/6$
- Sannsynligheten for en femmer eller en sekser er $2/6$
- Disse er egentlig beregnet under antakelsen av rettferdig terning (lik sannsynlighet for alle utfall) og bestemte regneregler.

7

(Svært) subjektiv sannsynlighet:

8

Eksempel: (Svært) subjektiv sannsynlighet:

"Det finnes knapt noen vei tilbake, mener FNs klimapanel. Det er 50 prosent sjanse for at nedsmeltingen av polene er uunngåelig, heter det i en rapport som blir publisert i april."

"FNs klimapanel la frem sin nye rapport i slutten av januar. Her ble det slått fast at det var 90 prosent sannsynlig at det var menneskelig aktivitet som er årsaken til den globale oppvarmingen."

<http://www.aftenposten.no/nyheter/miljo/article1650116.ece>
(19.02.2007)

9

<http://weather.yahoo.com/>
accessed 18 August 2009 at 1100

- Trondheim Tuesday 26 August 2009:
- Chance of precipitation 20%

10

Disjunkte hendelser (Def 3.2)

- To hendelser A og B er disjunkte (mutually exclusive) hvis de ikke kan inntreffe samtidig



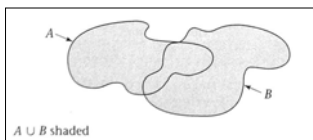
11

Eks 3.7

- $A = \{DBP \geq 90\}$
- $B = \{75 \leq DBP \leq 100\}$
- A og B er ikke disjunkte

12

$A \cup B$ ("A union B") betyr at A eller B eller begge inntreffer (Def 3.4).



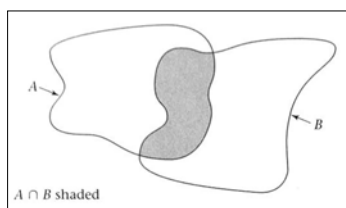
13

Eksempel

- $A = \{DBP \geq 90\}$
- $B = \{75 \leq DBP \leq 100\}$
- $A \cup B = \{DBP \geq 75\}$

14

$A \cap B$ ("A snitt B") betyr at både A og B inntreffer (Def. 3.5)



15

Eksempel

- $A = \{DBP \geq 90\}$
- $B = \{75 \leq DBP \leq 100\}$
- $A \cap B = \{90 \leq DBP \leq 100\}$

16

Sannsynlighetsregningens grunnregler "Kolmogorovs aksiomer" (1933) (Likning 3.1 mm)

- Sannsynligheten for E skal alltid tilfredsstille:
 $0 \leq \Pr(E) \leq 1$
- Hvis A og B er disjunkte (mutually exclusive), så er $\Pr(A \cup B) = \Pr(A) + \Pr(B)$. Gjelder også for flere enn 2 hendelser.
- Sannsynligheten for en sikker hendelse er 1:
 $\Pr(S) = 1$

17

Eksempel (Rosner, expl 3.6, s.47), diastolisk blodtrykk, DBT

A betyr $DBT < 90$ mmHg (normalt). $\Pr(A) = 0,7$

B betyr $90 \leq DBT < 95$ ("borderline"). $\Pr(B) = 0,1$

C betyr $DBT < 95$

$\Pr(C) = \Pr(A \cup B) = \Pr(A) + \Pr(B) = 0,7 + 0,1 = 0,8$

P.g.a. disjunkte

18

$\bar{A}$ ("A komplement") betyr at A ikke inntreffer.
(Def 3.6)

$$\Pr(\bar{A}) = 1 - \Pr(A)$$



19

Uavhengige hendelser

- "A og B er uavhengige dersom $\Pr(B)$ er ikke påvirket av hvorvidt A inntreffer (og vice versa)"
- Def 3.7: A og B er uavhengige hvis $\Pr(A \cap B) = \Pr(A) \Pr(B)$

20

Eksempel 3.15

Testing for syfilis

$A^+ = \{\text{Lege A gir positiv diagnose}\}$

$B^+ = \{\text{Lege B gir positiv diagnose}\}$

Gitt at

$$\Pr(A^+) = 0,1 \quad \Pr(B^+) = 0,17 \quad \Pr(A^+ \cap B^+) = 0,08$$

Så er

$$\Pr(A^+ \cap B^+) = 0,08 > \Pr(A^+) \times \Pr(B^+) = 0,1 \times 0,17 = 0,017$$

og hendelsene er avhengige (som forventet)

21

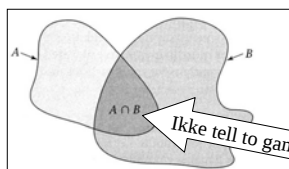
Multiplikasjonssetningen (Likning 3.2)

- Hvis $A_1, \dots, A_k$ er uavhengige, så er $\Pr(A_1 \cap A_2 \cap \dots \cap A_k) = \Pr(A_1) \Pr(A_2) \dots \Pr(A_k)$

22

Addisjonssetningen (Likning 3.3)

- $\Pr(A \cup B) = \Pr(A) + \Pr(B) - \Pr(A \cap B)$



Rosner fig.
3.5, s. 52

= A
 = B
 = $A \cap B$

23

Eksempel 3.13 og 3.17

$A = \{\text{Mors DBP} \geq 95\}$ $B = \{\text{Fars DBP} \geq 95\}$

$\Pr(A) = 0,1$ $\Pr(B) = 0,2$ Antar uavhengighet

Hva er sannsynligheten for en "hypertensiv familie"?

$$\Pr(A \cap B) = \Pr(A) \cdot \Pr(B) = 0,1 \cdot 0,2 = 0,02$$

Hva er sannsynligheten for minst en hypertensiv forelder?

$$\Pr(A \cup B) = \Pr(A) + \Pr(B) - \Pr(A \cap B)$$

$$= 0,1 + 0,2 - 0,02 = 0,28$$

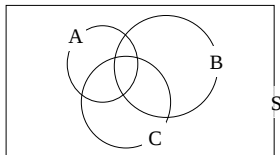
24

Addisjonssetningen for 3 hendelser

Addisjonsloven for tre vilkårlige hendelser A, B og C

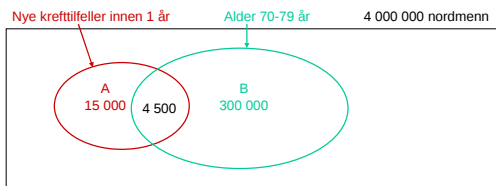
$$\Pr(A \cup B \cup C) = \Pr(A) + \Pr(B) + \Pr(C)$$

$$- \Pr(A \cap B) - \Pr(A \cap C) - \Pr(B \cap C) + \Pr(A \cap B \cap C)$$



25

Betinget sannsynlighet – fra Aalen et al (2006)



$$A = \text{"Personen får kreft på innen 1 år"}. P(A) = \frac{15000}{4000000} = 0.38\%$$

$$B = \text{"Personen er 70-79 år"}. P(B) = \frac{300000}{4000000}$$

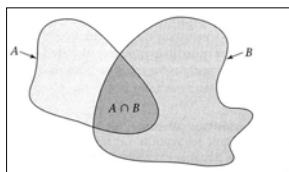
$$P(A|B) = \frac{4500}{300000} = 1.5\%$$

$$P(A|B) = \frac{4500 / 4000000}{300000 / 4000000} = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$$

26

Betinget sannsynlighet - def 3.9

- (Den betingede) sannsynligheten for B gitt A:
- Vi "omdefinierer" utfallsrommet fra S til A.
- $\Pr(B|A) = \Pr(A \cap B) / \Pr(A)$



27

Betinget sannsynlighet og uavhengighet

A og B er uavhengige hvis og bare hvis (likning 3.5 mm)

$$(1) \quad \Pr(B|A) = \Pr(B)$$

Da er også $\Pr(B|\bar{A}) = \Pr(B)$, og tilsvarende for $A|B$.

(1) kan brukes som definisjon på uavhengighet!

28

Eksempel 3.20 (forts av eks 3.15)

$$\Pr(B^+ | A^+) = \Pr(B^+ \cap A^+) / \Pr(A^+) = 0,08 / 0,1 = 0,8$$

$$\neq \Pr(B^+) = 0,17 \quad \text{- hendelsene er avhengige}$$

$$\Pr(B^+ | A^-) = \Pr(B^+ \cap A^-) / \Pr(A^-)$$

$$\Pr(B^+) = \Pr(B^+ \cap A^+) + \Pr(B^+ \cap A^-) \quad \text{pga disjunkte}$$

så

$$\Pr(B^+ | A^-) = (\Pr(B^+) - \Pr(B^+ \cap A^+)) / \Pr(A^-) = (0,17 - 0,08) / 0,9 = 0,1$$

29

Relativ risiko

Relativ risiko (RR) for B gitt A (def 3.10):

$$RR = \frac{\Pr(B|A)}{\Pr(B|\bar{A})}$$

Hvis A og B er uavhengige, er $RR=1$ (pr def)

30

Relativ risiko - eks 3.19

$A = \{\text{Positivt mammogram}\}$
 $B = \{\text{Brystkreft i løpet av 2 år}\}$

$\Pr(B|A) = 0,1$
 $\Pr(B|\bar{A}) = 0,0002$

$$RR = \frac{\Pr(B|A)}{\Pr(B|\bar{A})} = \frac{0,1}{0,0002} = 500$$

31

Avhengige hendelse (eks 3.14 mm)

- $A = \{\text{Mors DBP} \geq 95\}$,
- $B = \{\text{Første barns DBP} \geq 95\}$
- $\Pr(A) = 0,1$ $\Pr(B) = 0,2$ $\Pr(A \cap B) = 0,05$ (kjent)
- $\Pr(A) \cdot \Pr(B) = 0,1 \cdot 0,2 = 0,02 \neq \Pr(A \cap B)$
altså: avhengige hendelser
- $\Pr(B|A) = \Pr(A \cap B) / \Pr(A) = 0,05 / 0,1 = 0,5 \neq \Pr(B)$

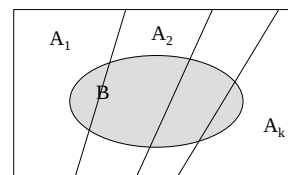
32

Den generelle multiplikasjonssetningen (likning 3.8)

- Fra definisjonen på betinget sannsynlighet får vi:
 - $\Pr(A \cap B) = \Pr(A) \Pr(B|A)$
- og generelt
 - $\Pr(A_1 \cap A_2 \cap \dots \cap A_k) = \Pr(A_1) \Pr(A_2|A_1) \Pr(A_3|A_2 \cap A_1) \dots \Pr(A_k|A_1 \cap \dots \cap A_{k-1})$

33

Loven om total sannsynlighet (Likning 3.7)



$$\Pr(B) = \sum_{i=1}^k \Pr(B | A_i) \Pr(A_i)$$

34

Forekomst av katarakt - eks 3.22

Ønsker å bestemme total forekomst (kumulativ insidens) av katarakt i befolkningen ≥ 60 år de neste 5 år. Kjenner aldersbetinget forekomst.

$A_1 = \{60-64 \text{ år}\}$, $A_2 = \{65-69 \text{ år}\}$, $A_3 = \{70-74 \text{ år}\}$, $A_4 = \{75+ \text{ år}\}$,
 $B = \{\text{katarakt innen 5 år}\}$

$\Pr(A_1) = 0,45$, $\Pr(A_2) = 0,28$, $\Pr(A_3) = 0,20$, $\Pr(A_4) = 0,07$

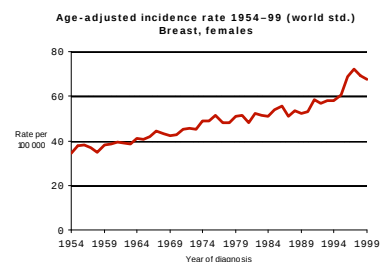
$\Pr(B|A_1) = 0,024$, $\Pr(B|A_2) = 0,046$, $\Pr(B|A_3) = 0,088$, $\Pr(B|A_4) = 0,153$

$$\Pr(B) = \sum_{i=1}^k \Pr(B|A_i) \Pr(A_i)$$

$$= 0,024 \cdot 0,45 + 0,046 \cdot 0,28 + 0,088 \cdot 0,20 + 0,153 \cdot 0,07 = 0,052$$

35

Eks: Aldersjustert insidens for brystkreft, www.kreftregisteret.no



36

Bayes regel, diagnose og screening

A = {symptom eller positiv diagnostisk test}

B = {sykdom}

P(B) = sykdomsprevalens

P(A | B) = sensitivitet

P(A | $\bar{B}$) = "false positive rate"

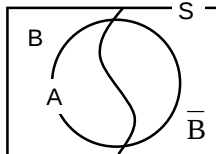
P($\bar{A}$ | $\bar{B}$) = spesifisitet

P($\bar{A}$ | $\bar{B}$) + P(A | $\bar{B}$) = 1 (hvorfor?)

$\Leftrightarrow$ P(A | $\bar{B}$) = 1 - P($\bar{A}$ | $\bar{B}$) = 1 - spesifisitet

P(B | A) = PPV = PV⁺ = positiv prediktiv verdi

P($\bar{B}$ | $\bar{A}$) = NPV = PV⁻ = negativ prediktiv verdi



37

Diagnose brystkreft (eks 3.23)

A = {pos. mammogram}

B = {brystkreft ila. 2 år}

Pr(B | $\bar{A}$) = 0,0002 $\leftrightarrow$ Pr($\bar{B}$ | $\bar{A}$) = 1 - 0,0002 = 0,9998

Dvs. NPV = PV⁻ = 0,9998

Pr(B | A) = 0,1 = PPV = PV⁺

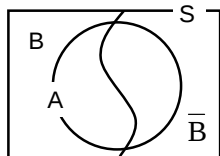
38

Bayes regel

Definisjon (Rosner Eq. 3.9) Bayes regel/ teorem

Kombinerer uttrykkene for betinget og total sannsynlighet:

$$PPV = PV^+ = P(B | A) = \frac{Pr(B \cap A)}{Pr(A)} = \frac{Pr(A | B) \cdot Pr(B)}{Pr(A | B) \cdot Pr(B) + Pr(A | \bar{B}) \cdot Pr(\bar{B})}$$



Vi har funnet en betinget sannsynlighet ved hjelp av de "motsatte" sannsynlighetene!

39

Bayes regel

Rosner ex. 3.26

Prevalens av hypertensjon = Pr(B) = 0,2. Auto-BT apparat klassifiserer 84 % av hypertensive og 23 % av normotensive som hypertensive. PPV? NPV?

Pr(A | B) = 0,84 (sensitivitet)

og Pr(A | $\bar{B}$) = 0,23 ("false positive rate")

dvs. spesifisitet = Pr($\bar{A}$ | $\bar{B}$) = 1 - 0,23 = 0,77

40

Fra Bayes' regelfår vi

$$\begin{aligned} PV^+ = Pr(B | A) &= \frac{Pr(A | B) \cdot Pr(B)}{Pr(A | B) \cdot Pr(B) + Pr(A | \bar{B}) \cdot Pr(\bar{B})} \\ &= \frac{\text{sens} \cdot \text{prevalens}}{\text{sens} \cdot \text{prevalens} + (1 - \text{spes}) \cdot (1 - \text{prevalens})} \\ &= \frac{0,84 \cdot 0,2}{0,84 \cdot 0,2 + 0,23 \cdot 0,8} = \frac{0,168}{0,352} = 0,48 \end{aligned}$$

og tilsvarende

$$\begin{aligned} PV^- = Pr(\bar{B} | \bar{A}) &= \frac{\text{spes} \cdot (1 - \text{prevalens})}{\text{spes} \cdot (1 - \text{prevalens}) + (1 - \text{sens}) \cdot \text{prevalens}} \\ &= \frac{0,77 \cdot 0,8}{0,77 \cdot 0,8 + 0,16 \cdot 0,2} = \frac{0,616}{0,648} = 0,95 \end{aligned}$$

41

Bayes regel. Lav prevalens – et paradoks?

Hva hvis prevalensen er lav?

Pr(B) = 0,0001

P(A | B) = 0,84 (sensitivitet)

P($\bar{A}$ | $\bar{B}$) = 0,77 (spesifisitet)

Da blir

$$PPV = \frac{0,84 \cdot 0,0001}{0,84 \cdot 0,0001 + (1 - 0,77)(1 - 0,0001)} = 0,0037$$

$$NPV = \frac{0,77 \cdot (1 - 0,0001)}{0,77 \cdot (1 - 0,0001) + (1 - 0,84) \cdot 0,0001} = 0,999998$$

42

Bayes regel, diagnose og screening

Tradisjonell 2*2 tabell

		Sykdom		
		+	-	
Test	+	a [SP]	b [FP]	a + b
resultat	-	c [FN]	d [SN]	c + d
		a + c	b + d	a + b + c + d

A = {test positiv}, B = {syk}, SP = sann positiv, FP = falsk positiv, FN = falsk negativ, SN = sann negativ

43

$$Prevalens = P(B) = \frac{a + c}{a + b + c + d}$$

$$Sensitivitet = P(A|B) = \frac{a}{a + c}$$

$$Spesifisitet = P(\bar{A}|\bar{B}) = \frac{d}{b + d}$$

$$PPV = P(B|A) = \frac{a}{a + b}$$

$$NPV = P(\bar{B}|\bar{A}) = \frac{d}{c + d}$$

$$Accuracy = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

Ved bruk av 2*2 tabell må vi "finne opp" pasienter for å beregne PPV etc. ...!

Med Bayes regel brukes informasjonen direkte.

44

Diagnostikk/ ROC kurver

Ratings of 109 CT images by a single radiologist						
True disease status	CT rating by radiologist					Total
	Definitely normal (1)	Probably normal (2)	Questionable (3)	Probably abnormal (4)	Definitely abnormal (5)	
Normal	33	6	6	11	2	58
Abnormal	3	2	2	11	33	51
Total	36	8	8	22	35	109

Rosner tbl. 3.2 og 3.3, s. 63-64

Kriterium "1+": alle med rating 1 til 5 får diagnosen syk. Finner samtlige syke, men identifiserer ingen friske.
Sensitivitet = 1, spesifisitet = 0, 'false positive rate' = 1.

45

Diagnostikk/ ROC kurver

Ratings of 109 CT images by a single radiologist						
True disease status	CT rating by radiologist					Total
	Definitely normal (1)	Probably normal (2)	Questionable (3)	Probably abnormal (4)	Definitely abnormal (5)	
Normal	33	6	6	11	2	58
Abnormal	3	2	2	11	33	51
Total	36	8	8	22	35	109

Kriterium "2+": alle med rating 2 til 5 får diagnosen syk. Finner 48/51 syke, og identifiserer 33/58 friske.
Sensitivitet = 0,94 Spesifisitet = 0,57 'False positive rate' = 0,43

46

Diagnostikk/ ROC kurver

Ratings of 109 CT images by a single radiologist						
True disease status	CT rating by radiologist					Total
	Definitely normal (1)	Probably normal (2)	Questionable (3)	Probably abnormal (4)	Definitely abnormal (5)	
Normal	33	6	6	11	2	58
Abnormal	3	2	2	11	33	51
Total	36	8	8	22	35	109

Kriterium "3+": alle med rating 3 til 5 får diagnosen syk. Finner 46/51 syke, og identifiserer 39/58 friske.
Sensitivitet = 0,90 Spesifisitet = 0,67 'False positive rate' = 0,33

47

Diagnostikk/ ROC kurver

Ratings of 109 CT images by a single radiologist						
True disease status	CT rating by radiologist					Total
	Definitely normal (1)	Probably normal (2)	Questionable (3)	Probably abnormal (4)	Definitely abnormal (5)	
Normal	33	6	6	11	2	58
Abnormal	3	2	2	11	33	51
Total	36	8	8	22	35	109

Kriterium "4+": alle med rating 4 og 5 får diagnosen syk. Finner 44/51 syke, og identifiserer 45/58 friske.
Sensitivitet = 0,86 Spesifisitet = 0,78 'False positive rate' = 0,22

48

Diagnostikk/ ROC kurver

Ratings of 109 CT images by a single radiologist						
True disease status	CT rating by radiologist					Total
	Definitely normal (1)	Probably normal (2)	Questionable (3)	Probably abnormal (4)	Definitely abnormal (5)	
Normal	33	6	6	11	2	58
Abnormal	3	2	2	11	33	51
Total	36	8	8	22	35	109

Kriterium "5+": alle med rating 5 får diagnosen syk.
 Finner 33/51 syke, og identifiserer 56/58 friske.
 Sensitivitet = 0,65 Spesifisitet = 0,97 'False positive rate' = 0,03

49

Diagnostikk/ ROC kurver

Ratings of 109 CT images by a single radiologist						
True disease status	CT rating by radiologist					Total
	Definitely normal (1)	Probably normal (2)	Questionable (3)	Probably abnormal (4)	Definitely abnormal (5)	
Normal	33	6	6	11	2	58
Abnormal	3	2	2	11	33	51
Total	36	8	8	22	35	109

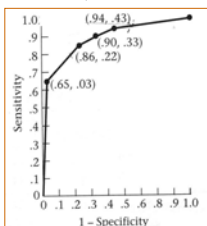
Kriterium "6+": bare de med rating > 5 får diagnosen syk.
 Finner ingen syke, identifiserer alle som friske.
 Sensitivitet = 0 Spesifisitet = 1 'False positive rate' = 0

50

Diagnostikk/ ROC kurver

Resultatet sammenfattes i en tabell ...
 (Rosner table 3.3, s. 64)

Test positive criteria	Sensitivity	Specificity	'False pos. rate'
1+	1.0	0	1
2+	.94	.57	0.43
3+	.90	.67	0.33
4+	.86	.78	0.22
5+	.65	.97	0.03
6+	0	1.0	0



... og vises som en ROC kurve.
 (Rosner fig. 3.7)

51

Areal under ROC kurven

- En oppsummering av diagnostisk nøyaktighet
- Er lik sannsynligheten for at en syk pasient blir klassifisert korrekt i forhold til en frisk
- Er lik 1 for en perfekt test
- Er lik 0,5 for en ikke-informativ test
- Er lik 0,89 i eksempelet

52

Prevalens

- Prevalensen av en sykdom er den andel av befolkningen som har sykdommen (def 3.17)
- Eks (Aalen, 1998):
 - Det var pr 31/12-1995 21482 kvinner i Norge med brystkreft.
 - Totalbefolkning: 2 150 000
 - Prevalens: $21482/2150000 = 0,010$

53

Insidens

- Insidens er et mål på forekomst av nye sykdomstilfeller
- Eks (Aalen, 1998):
 - I 1995 fikk i alt 2154 kvinner i Norge diagnosen brystkreft
 - Totalbefolkning: 2 150 000
 - Insidensrate (incidence density) : $2154/2150000 = 0,0010$ (pr personår)

54