

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Institutt for matematiske fag

Faglig kontakt under eksamen
 Stian Lydersen tlf 72575428 / 92632393

Eksamen ST2303 Medisinsk statistikk
 Onsdag 3 juni 2009 kl 0900-1300

Tillatte hjelpemidler: Godkjent kalkulator. Tabeller og formler i statistikk, Institutt for matematiske fag. 1 håndskrevet A4-ark (stemplet ark fra Institutt for matematiske fag)

Eksamenssettet består av 7 sider inklusive kopi av tabell over kjvadratfordelingen

Oppgave 1

I et dobbelt blindt klinisk kontrollert forsøk ville man undersøke om sannsynligheten for postoperativ kvalme etter hjerteroperasjon kan reduseres vha bruk av ventrikkelsonde (et luftrør gjennom spiserøret til magesekken). Henholdsvis n_1 og n_2 pasienter ble randomisert til behandling (ventrikkelsonde) og kontroll. Hovedutfallet ("det primære endepunkt") var "liten eller ingen grad av kvalme i løpet av det første døgnet".

Resultatene ble som følger:

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%

a)

Estimer differansen mellom suksess-sannsynlighetene i de to gruppene. Beregn et 95% konfidensintervall for differansen.

b)

Formuler nullhypotesen og en tosidig alternativhypotese. Under hvilke forutsetninger kan man bruke Pearson's kjikvadrattest? Er disse forutsetningene oppfylt her? Gjennomfør testen og beregn p-verdien. Sammenlikne med resultatene i a og kommenter.

c)

I virkeligheten var graden av kvalme skåret fra 0 (ingen) til 3 (svært mye), og resultatene var som nedenfor. For å teste om behandlingsgruppe og kvalmeskåre er assosiert, foreslås tre forskjellige analysealternativer av forskjellige forskere:

i) Pearson's kjikvadrattest: Testobservator=3,813

ii) Test for trend i binomiske andeler (Cochran-Armitage test for trend)

Testobservator=2,417

iii) Logistisk regresjon med behandling som avhengig variabel: $B=0,416$, estimert standardavvik = 0,272

For hver av de foreslåtte metodene i) til iii), kommenter hvor passende metoden er i denne situasjonen. Er asymptotiske beregninger akseptable her – hvorfor eller hvorfor ikke?

Behandling * kvalmescore Crosstabulation

Count		kvalmescore				Total
		Ingen (0)	Litt (1)	En del (2)	Svært mye (3)	
Behandling	nei	11	7	8	4	30
	ja	14	10	3	2	29
Total		25	17	11	6	59

d)

For hver av de foreslåtte metodene i c), hvilken asymptotiske fordeling har testobservatoren under H_0 ? Beregn den asymptotiske p-verdien for hver av dem så nøyaktig som mulig.

Oppgave 2

For tidlig fødte barn med svært lav fødselsvekt (VLBW, birth weight under 1500g) har forhøyet risiko for motoriske utviklingsproblemer i barndom og ungdom. Evensen et al (Tidsskrift "Early Human Development", 2009) rapporterer resultater fra testing av motorisk utvikling hos 22 VLBW barn ved 13 måneders alder, og ved 14 års alder. Det er av praktisk interesse hvorvidt 13 måneders testen kan predikere resultatene ved 14 år.

Ved 13 måneder testes barnets evne til aktiviteter som å reise seg, stå, gå og kaste ball. Dette oppsummeres i en PDI indeks (Psychomotor development index) mellom 50 og 150. Barn med $PDI < 86$ klassifiseres som motorisk forsinket.

Ved 14 års alder ble barnas motoriske utvikling testet med "Movement Assessment Battery for Children" (Movement ABC).

		Tilstand:		Total
		Motoriske problemer ved 14 år		
		+	-	
Test:	+	4	0	4
Motorisk forsinket ved 13 måneder	-	1	17	18
Total		5	17	22

a)

Estimer testens sensitivitet og spesifisitet. Hva menes med positiv og negativ prediktiv verdi? Estimer disse.

b)

De faktiske PDI-indeksene ved 13 måneders alder var som følger:

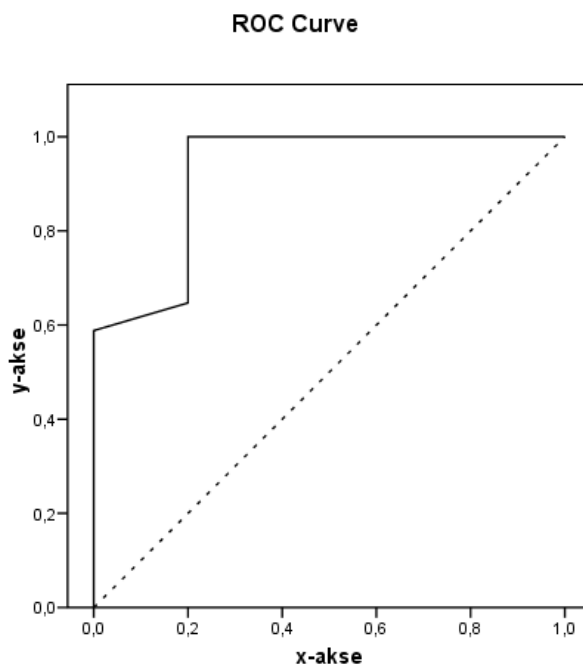
Barn med motoriske problemer ved 14 år: 55, 65, 76, 83, 106

Barn uten motoriske problemer ved 14 år: 86, 89, 94, 103, 103, 103, 106, 107, 111, 112, 112, 112, 112, 117, 117, 118, 122.

Nedenfor er ROC-kurven tegnet. Hva viser x-aksen og y-aksen, med andre ord, hvilken tekst burde stå på aksene?

Et punkt på ROC-kurven har koordinater 0,2 og 0,647. Hvilken terskelverdi for PDI-indeks tilsvarer dette punktet?

Arealet under ROC-kurven er 0,924. Hvilke(n) fortolkning(er) har dette arealet? Hva vil arealet være hhv for en perfekt diagnostisk test, og for en fullstendig ikke-informativ diagnostisk test?



c)

I en logistisk regresjonsmodell med motoriske problemer ved 14 år som avhengig variabel og PDI-indeks som uavhengig variabel fås estimatene $\hat{\beta}_0 = 11,909$ og $\hat{\beta}_1 = -0,139$. Basert på disse tallene, estimer sannsynligheten for at et VLBW barn med PDI=100 får motoriske problemer ved 14 år.

Hvordan kan man beregne positiv prediktiv verdi ved hjelp av den logistiske regresjonsmodellen? Bare beskriv fremgangsmåten – beregning av tallsvaret kreves ikke.

Oppgave 3

a)

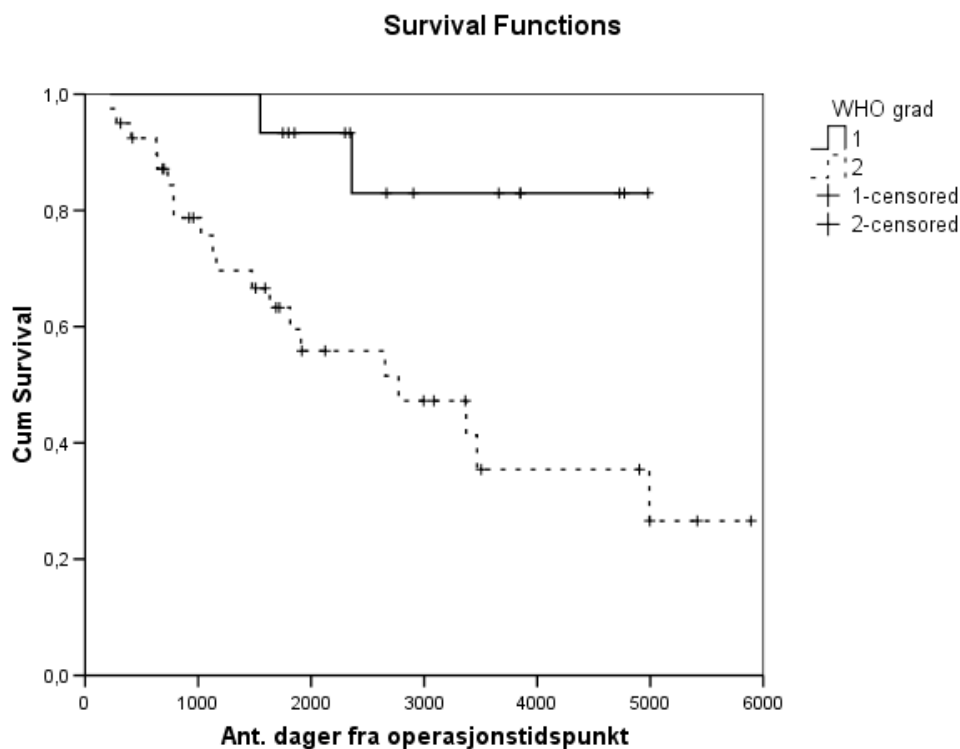
En mulig antakelse for fordelingen av manglende data er MAR ("missing at random"). Nevn to alternative antakelser. Hva går hver av disse tre antakelsene ut på? Hvordan kan man, eller kan man ikke, for et gitt datasett med manglende verdier, finne ut hvilken antakelse som er realistisk?

b)

Levetidsdata er ofte sensurerte. Kan dette sees på som manglende data? Er dette i så fall forenlig med MAR eller en annen antakelse for fordelingen av manglende data? Begrunn svaret.

Oppgave 4

Figur 1 viser Kaplan-Meier plott for overlevelse for 55 pasienter operert for hjernesvulst. Svulstene var gradert etter WHO grad 1 (15 pasienter) eller 2 (40 pasienter), hvor grad 2 er den mest aggressive. Pasientene var i alder 15-70 år ved operasjonstidspunktet, gjennomsnittlig alder var 39 år, og 33 av dem var menn. Observasjonstiden pr pasient varierte fra 200 til 5900 dager, og i denne tiden døde 2 av grad 1 pasientene, og 20 av grad 2 pasientene.



Figur 1

a)

Tabellen nedenfor viser resultater fra en Cox-analyse (Proportional Hazards Analysis) for dette pasientmaterialet. Alder er gitt i år, og kjønn er kodet som mann (1) og kvinne (2).

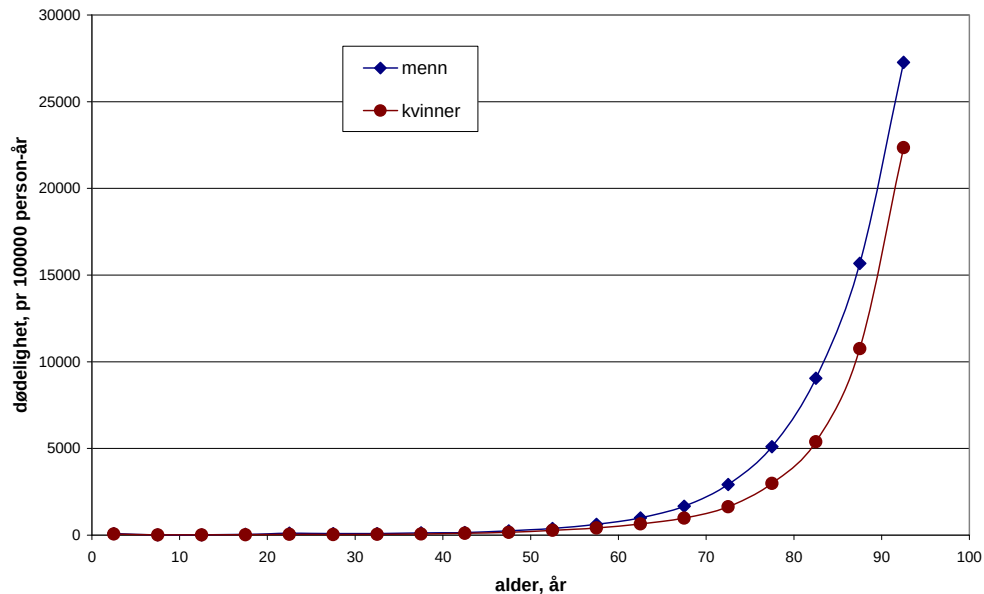
	B	SE
whograd	1,585	,748
alder	,043	,020
kjønn	-,632	,468

Regn ut p-verdien for WHO grad. Sammenlikne denne med P-verdien for log rang testen for WHO grad, som i dette tilfelle er 0.010. Hva forteller hver av de to p-verdiene?

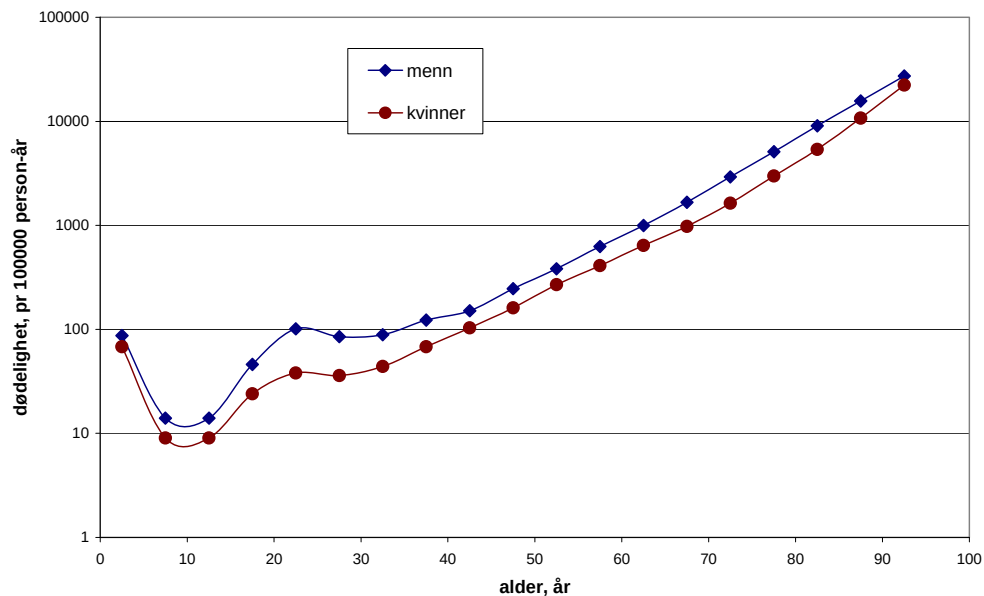
b)

I mange Cox-analyser for tid til død inkluderer man alder og kjønn slik som ovenfor. Figur 2 og 3 viser dødelighet som funksjon av alder og kjønn i Norge, basert på tall fra Statistisk Sentralbyrå. (Bildet er liknende for andre land i vår del av verden.)

Basert på Figur 2 og/eller Figur 3, kommenter om det er i samsvar med forutsetningene for Cox-modellen å inkludere alder og kjønn slik som ovenfor. Er effekten av alder og av kjønn i pasientmaterialet ovenfor tilnærmet lik eller forskjellig fra den generelle befolkningen?



Figur 2: Dødelighet i Norge 2005, lineær Y-akse.



Figur 3: Dødelighet i Norge 2005, logaritmisk Y-akse.

Table 6 Percentage points of the chi-square distribution ($\chi^2_{d,u}$)^a

d	u													
	.005	.01	.025	.05	.10	.25	.50	.75	.90	.95	.975	.99	.995	.999
1	0.0 ^a 393 ^b	0.0 ^a 157 ^c	0.0 ^a 982 ^d	0.00393	0.02	0.10	0.45	1.32	2.71	3.84	5.02	6.63	7.88	10.83
2	0.0100	0.0201	0.0506	0.103	0.21	0.58	1.39	2.77	4.61	5.99	7.38	9.21	10.60	13.81
3	0.0717	0.115	0.216	0.352	0.58	1.21	2.37	4.11	6.25	7.81	9.35	11.34	12.84	16.27
4	0.207	0.297	0.484	0.711	1.06	1.92	3.36	5.39	7.78	9.49	11.14	13.28	14.86	18.47
5	0.412	0.554	0.831	1.15	1.61	2.67	4.35	6.63	9.24	11.07	12.83	15.09	16.75	20.52
6	0.676	0.872	1.24	1.64	2.20	3.45	5.35	7.84	10.64	12.59	14.45	16.81	18.55	22.46
7	0.989	1.24	1.69	2.17	2.83	4.25	6.35	9.04	12.02	14.07	16.01	18.48	20.28	24.32
8	1.34	1.65	2.18	2.73	3.49	5.07	7.34	10.22	13.36	15.51	17.53	20.09	21.95	26.12
9	1.73	2.09	2.70	3.33	4.17	5.90	8.34	11.39	14.68	16.92	19.02	21.67	23.59	27.88
10	2.16	2.56	3.25	3.94	4.87	6.74	9.34	12.55	15.99	18.31	20.48	23.21	25.19	29.59
11	2.60	3.05	3.82	4.57	5.58	7.58	10.34	13.70	17.28	19.68	21.92	24.72	26.76	31.26
12	3.07	3.57	4.40	5.23	6.30	8.44	11.34	14.85	18.55	21.03	23.34	26.22	28.30	32.91
13	3.57	4.11	5.01	5.89	7.04	9.30	12.34	15.98	19.81	22.36	24.74	27.69	29.82	34.53
14	4.07	4.66	5.63	6.57	7.79	10.17	13.34	17.12	21.06	23.68	26.12	29.14	31.32	36.12
15	4.60	5.23	6.27	7.26	8.55	11.04	14.34	18.25	22.31	25.00	27.49	30.58	32.80	37.70
16	5.14	5.81	6.91	7.96	9.31	11.91	15.34	19.37	23.54	26.30	28.85	32.00	34.27	39.25
17	5.70	6.41	7.56	8.67	10.09	12.79	16.34	20.49	24.77	27.59	30.19	33.41	35.72	40.79
18	6.26	7.01	8.23	9.39	10.86	13.68	17.34	21.60	25.99	28.87	31.53	34.81	37.16	42.31
19	6.84	7.63	8.91	10.12	11.65	14.56	18.34	22.72	27.20	30.14	32.85	36.19	38.58	43.82
20	7.43	8.26	9.59	10.85	12.44	15.45	19.34	23.83	28.41	31.41	34.17	37.57	40.00	45.32
21	8.03	8.90	10.28	11.59	13.24	16.34	20.34	24.93	29.62	32.67	35.48	38.93	41.40	46.80
22	8.64	9.54	10.98	12.34	14.04	17.24	21.34	26.04	30.81	33.92	36.78	40.29	42.80	48.27
23	9.26	10.20	11.69	13.09	14.85	18.14	22.34	27.14	32.01	35.17	38.08	41.64	44.18	49.73
24	9.89	10.86	12.40	13.85	15.66	19.04	23.34	28.24	33.20	36.42	39.36	42.98	45.56	51.18
25	10.52	11.52	13.12	14.61	16.47	19.94	24.34	29.34	34.38	37.65	40.65	44.31	46.93	52.62
26	11.16	12.20	13.84	15.38	17.29	20.84	25.34	30.43	35.56	38.89	41.92	45.64	48.29	54.05
27	11.81	12.88	14.57	16.15	18.11	21.75	26.34	31.53	36.74	40.11	43.19	46.96	49.64	55.48
28	12.46	13.56	15.31	16.93	18.94	22.66	27.34	32.62	37.92	41.34	44.46	48.28	50.99	56.89
29	13.12	14.26	16.05	17.71	19.77	23.57	28.34	33.71	39.09	42.56	45.72	49.59	52.34	58.30
30	13.79	14.95	16.79	18.49	20.60	24.48	29.34	34.80	40.26	43.77	46.98	50.89	53.67	59.70
40	20.71	22.16	24.43	26.51	29.05	33.66	39.34	45.62	51.81	55.76	59.34	63.69	66.77	73.40
50	27.99	29.71	32.36	34.76	37.69	42.94	49.33	56.33	63.17	67.50	71.42	76.15	79.49	86.66
60	35.53	37.48	40.48	43.19	46.46	52.29	59.33	66.98	74.40	79.08	83.30	88.38	91.95	99.61
70	43.28	45.44	48.76	51.74	55.33	61.70	69.33	77.58	85.53	90.53	95.02	100.42	104.22	112.32
80	51.17	53.54	57.15	60.39	64.28	71.14	79.33	88.13	96.58	101.88	106.63	112.33	116.32	124.84
90	59.20	61.75	65.65	69.13	73.29	80.62	89.33	98.64	107.56	113.14	118.14	124.12	128.30	137.21
100	67.33	70.06	74.22	77.93	82.36	90.13	99.33	109.14	118.50	124.34	129.56	135.81	140.17	149.45

^a $\chi^2_{d,u}$ = u th percentile of a χ^2 distribution with d degrees of freedom.^b = 0.0000393^c = 0.000157^d = 0.000982Source: Reproduced in part with permission of the Biometrika Trustees, from Table 3 of *Biometrika Tables for Statisticians*, Volume 2, edited by E. S. Pearson and H. O. Hartley, published for the Biometrika Trustees, Cambridge University Press, Cambridge, England, 1972.