Hälsovetenskaplig statistik

LPG010 (V26)

Erik Bülow
Avdelningen för samhällsmedicin och folkhälsa

Table of contents

Formalia . . . 5
Upplägg . . . 5
Rekommenderad litteratur . . . 6
Youtube . . . 7
Intro . . . 7
Varför statistik? . . . 7
Därför statistik! . . . 7
Totalundersökning . . . 8
Vad är statistik? . . . 8
Varför statistik? . . . 9
Population och urval . . . 9
. . . 9
. . . 9
Population och urval . . . 9
Över- och undertäckning . . . 11
Urvalsmetoder . . . 11
Bortfall . . . 12
. . . 12
Begrepp . . . 12
. . . 12
Grundläggande . . . 13
Variabel . . . 14
. . . 14
Mätnivåer . . . 14
Exempel . . . 16
Absoluta och relativa mått . . . 16
Absoluta . . . 16
Relativa . . . 16
Deskriptiv statistik . . . 17
Deskriptiv statistik . . . 17
Kategoriska data . . . 19
Punktskattning . . . 19
Spridning/variation . . . 20

Symmetrisk numeriska data 20
Skev numeriska data 20
..... 21
..... 22
Datastruktur 22
Innan analys: Organisera data 22
❌ Fel 23
✅ Rätt! 23
Komplexa datakällor 24
Inferens 24
..... 24
Statistisk inferens 24
Osäkerhet 24
Konfidensintervall (CI) 25
Hypotesprövning 26
Hypoteser 26
Exempel: Hypoteser 27
Parade mätningar 27
..... 27
Test 27
Antaganden 28
Fel 28
Fördelning 28
Normalfördelningen 29
Fler fördelningar 30
Centrala gränsvärdessatsen 30
Exempel 30
Exempel 31
..... 32
p-värden 32
Nollhypotes och P-värde 32
Tolkning av p-värden 33
..... 33
$p \geq \alpha$ 33
Multipla test 34
..... 34
..... 34
..... 34
Multipla tester 34
..... 34
..... 35
Vanliga test 35

. 35
. 35
Jämförelse av medelvärden 35
Exempel 35
. 36
t-test 37
en grupp av differenser 37
Vad är “tillräckligt stor”? 37
ANOVA 37
. 38
Icke-parametriska test 39
Några icke-parametriska test 39
. 39
Exempel: njurfunktion 39
. 40
SPSS 40
Exempel: Nordisk hälsa 41
. 42
Finns skillnad? 42
Kruskal-Wallis 42
. 42
Exempel: höftprotes 42
. 42
. 42
. 43
Friedmans test 43
Parametriskt eller icke-parametrisk? 43
Korrelation 44
. 44
linjärt samband 44
. 44
. 45
. 45
Icke-linjärt samband 45
Regression 45
Linjär regression 45
. 46
Räta linjens ekvation? 46
Korrelation vs. regression 47
SPSS 47
Antaganden 48
Multipel regressionen 48
Modellbygge 48

Simpsons paradox ... 49
Exempel LSI ... 49
Kvalitativt utfall ... 50
Kvalitativa (kategoriska) utfallsvariabler ... 50
Exempel: biverkningar ... 50
Samband mellan kategoriska variabler ... 50
Exempel ... 50
Binärt utfall ... 51
Från två grupper ... 52
Test ... 52
Logistisk regression ... 53
Exempel ... 53
... 54
Upprepade mätningar ... 54
Överlevnadsanalys ... 54
Benämning ... 54
Tid och händelse ... 54
Varför? ... 55
Censurering ... 55
Olika sorter ... 55
Variabler ... 56
... 56
Life tables ... 56
Kaplan-Meier ... 57
För- och nackdelar ... 57
Fördelar ... 57
Nackdelar ... 57
Cox-regression ... 57
Fördelar ... 57
Nackdelar ... 57
Hazard ... 58
1: ingen skillnad mellan två grupper ... 58
Använda båda? ... 58
Enkla mått? ... 58
Forskningsfrågan ... 58
Vad är en forskningsfråga? ... 58
Dålig fråga ... 59
Bra fråga ... 59
Exempel ... 59
PICO/SPICE ... 60
Några online-riktlinjer ... 60
Studie-design ... 60
Alternativ ... 60

Experimentell studie ... 61
RCT ... 62
Bu eller bä ... 62
Crossover trials ... 63
Bu eller bä ... 63
Observationell ... 63
Bu eller bä ... 64
Hur välja? ... 64
Tvärsnittsstudier ... 65
Kohortstudie ... 65
... 65
Fall-kontroll-studie ... 66
... 66
... 67
... 68
Sist men inte minst ... 68
Stickprovsstorlek ... 68
Relevans? ... 68
Stickprovsstorlek ... 68
Styrka ... 69
Antalsberäkning ... 69
Exempel: medelvärde ... 69
... 70
Exempel: Andel ... 70
Exempel: Olika andelar ... 70
SPSS ... 71

Formalia

Upplägg

Föreläsningar

3 stycken (studiedesign, deskriptiv statistik, tester, regression etc).

Projektplaneringsseminarium

Statistiker deltar

Datorövningar

anmäls i förväg via Canvas

SPSS-introduktion

Frågeformulär – design och analys

Statistiska test: t-test, ANOVA, icke-parametriska test

Regressionsanalys

R

Workshops

Bokas i förväg vid 2 tillfällen

Jobba med din egen data till projektet

Så här är statistikdelen av kursen organiserad, vi kommer att ha 3 introduktions…

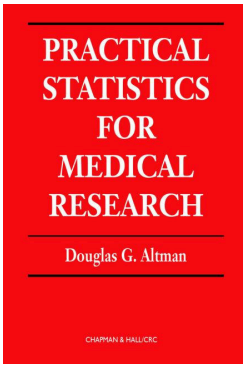
Under de tre sessionerna kommer mitt fokus att vara att introducera grundläggande statistik, begrepp och principer bakom några vanligt förekommande statistiska analysmetoder inom medicinsk forskning. Medicinsk forskning kan vara klinisk forskning, laboratorieforskning eller epidemiologiska studier.

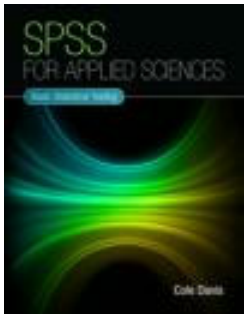
Det viktigaste under föreläsningarna kommer att vara de grundläggande principerna inom medicinsk statistik och viss vägledning.

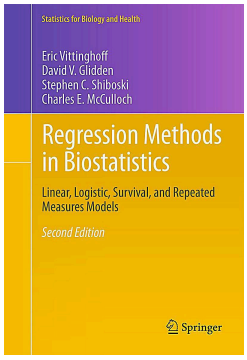
! Viktigt!

- Det räcker inte att gå på föreläsningarna!
- Gå igenom föreläsningsbilder + rekommenderad litteratur + Jon och Agnes statistikskola.
- Du kommer också behöva praktisk övning: försöka lösa övningarna i boken och delta vid datorsessioner
- Just ditt projekt kanske kräver andra metoder än de som tas upp här (eller går det att förenkla?).

Rekommenderad litteratur







- Online resource to learn SPSS
- Online resource to learn STATA

Search the books (3 & 4) in GU-Library and navigate further to read online

In Swedish = PRAKTISK STATISTIK FÖR MEDICIN OCH HÄLSA" by Jonas Björk A good introduction to basic statistics

Vittinghoff. E.. Glidden. D.. Shiboski. S.. & McCulloch. C. (2012) is a gentle & detail introduction to Regression analysis with STATA Regression Methods in Biostatistics (Statistics for Biology and Health). Boston. MA: Springer US.

Youtube

https://www.youtube.com/embed/DvssthWjhbY?si=bA1MKYw-Qw1hE5Mi https://www.youtube.com/embed/j29iWGryIYg?si=mYIrC3eYeBxrjf4N https://www.youtube.com/embed/HeFZ0h28Ns4?si=WmnGg9p2NqAfYifc https://www.youtube.com/embed/uHGlCi9jOWY?si=tgPA9u0jrCxZdqWf

Intro

Varför statistik?

- Exempel: Förekomst av hjärt- och kärlsjukdomar via `stickprov`
  - Landsbyggd: 91 av 4 920 = 1,85%
  - Stad: 64 av 4965 = 1,29 %
- Hur tolkar vi dessa resultat?
- Tror du att det finns ett samband mellan boende och CVD?

Låt oss titta på ett exempel från epidemiologin för hjärt- och kärlsjukdomar.

En grupp mellan 25-74 år analyserades. Deltagarna klassificerades som följande: - Landsbygd = samhälle med färre än 10 000 invånare - Stad/mellanstor stad = samhälle med fler än 10 000 invånare och färre än 50 000 invånare - Storstad = samhälle med över 50 000 invånare

Fokus låg på skillnaden mellan landsbygd och storstad samt förekomsten av hjärt- och kärlsjukdomar. Resultaten visade att: - På landsbygden hade 91 av 4920 individer hjärt- och kärlsjukdomar. - I storstaden hade 64 av 4965 individer hjärt- och kärlsjukdomar.

Hur tolkar du dessa resultat? Tror du att det finns ett samband mellan boende och förekomst av hjärt- och kärlsjukdomar?

Om vi hade haft 80 respektive 75 fall av hjärt- och kärlsjukdomar på landsbygden och i storstaden, skulle vi ha trott att det inte finns något samband och att denna lilla skillnad beror på slumpen. Om vi däremot hade haft 145 respektive 10 fall av hjärt- och kärlsjukdomar på landsbygden och i storstaden, skulle vi ha trott att det finns ett samband.

Men med den givna situationen kan vi inte fatta beslut med hjälp av vår enkla intuition. Vi måste använda statistisk teori för att besvara vår forskningsfråga.

Därför statistik!

- `Oberoende variabel`/prediktor = Bosättningsort (stad/landsbygd)
- `Beroende variabel`/utfall = CVD (Ja eller Nej)

	CVD	Inte CVD	Totalt
Landsbygd	91 (1,9 %)	4829	4920

	CVD	Inte CVD	Totalt
Stad	64 (1,3 %)	4901	4965

- Skillnad i andel = $0,5$ `procentenheter`
- 95 % `konfidensintervall`: $(0,07\ \%; 1,05\ \%)$
- χ^2-`test` ($p = 0,02$)
- Är detta kliniskt relevant?

Är 0,5% kliniskt relevant?

En provgrupp mellan 25-74 år analyserades. Deltagarna klassificerades som följande: - Landsbygd = samhälle med färre än 10 000 invånare - Stad/mellanstor stad = samhälle med fler än 10 000 invånare och färre än 50 000 invånare

Totalundersökning

- Nu med hela Sveriges befolkning (vid ngn tidpunkt)

	CVD	Totalt	Förväntat
Landsbygd	45 276 $(1,9\ \%)$	2 447 909	36 572 $(1,5\ \%)$
Stad.	54 744 $(1,3\ \%)$	4 246 925	63 449 $(1,5\ \%)$

- 8 705 fler fall i stad jmfrt. förväntat om lika risk (45276 - 36572)
- $\chi^2 = 3315,73$
- $P = 0,00000...$

Relevant med statistiska metoder i detta fall? Ev om man ser det som ett urval från en teoretisk super-population etc.

Vad är statistik?

- Vetenskap som studerar de metoder som krävs för att sammanställa, analysera och tolka `data`.
- Inom forskningen kan statistisk teori användas som en hjälp när man konstruerar studier, samlar in data och drar slutsatser.
- `Hälsovetenskaplig statistik` handlar om tillämpningar av statistik inom medicin, hälsovetenskap, epidemiologi, odontologi ...

Matematisk statistik

- `Matematisk statistik` är en gren inom matematik.
- Inom `statistik` tillämpas metoder från matematisk statistik.
- "Stat" i statistik kommer från en tillämpning inom statsvetenskap etc.

I forskningsprojekt följer vi generellt följande steg:

Planering -> Design (urval, beräkning av urvalsstorlek) -> Datainsamling -> Analys -> Resultat -> Tolkning -> Presentation

Statistisk kunskap och tänkande bidrar redan i planerings- och designfasen av forskningsprojekt.

Statistik är mycket hjälpsamt redan från allra första början av forskningsarbete, vid beslut om studiedesign, beräkning av urvalsstorlek.

Varför statistik?

- Det finns en `variation` i data
- Praktiskt och/eller etiskt omöjligt att samla in data från hela befolkningen
- Hur hanterar man `osäkerhet` i ett stickprov?
- Hur använder man det vi observerar i ett `urval` för att dra slutsatser om en `population`?

Population och urval

Statistik är användbart och nödvändigt i situationer när vi förväntar oss en variation i resultat. Vad betyder det att ha "en variation i resultaten"?

Kunskap i statistik hjälper oss också att kritiskt analysera resultat från andra forskares projekt.

Urvalsundersökningar används för att dra slutsatser om en stor population genom att analysera data från en mindre del av populationen.

Att använda urval medför en viss grad av statistisk osäkerhet! Resultat vi observerar kan vara på grund av slumpen.

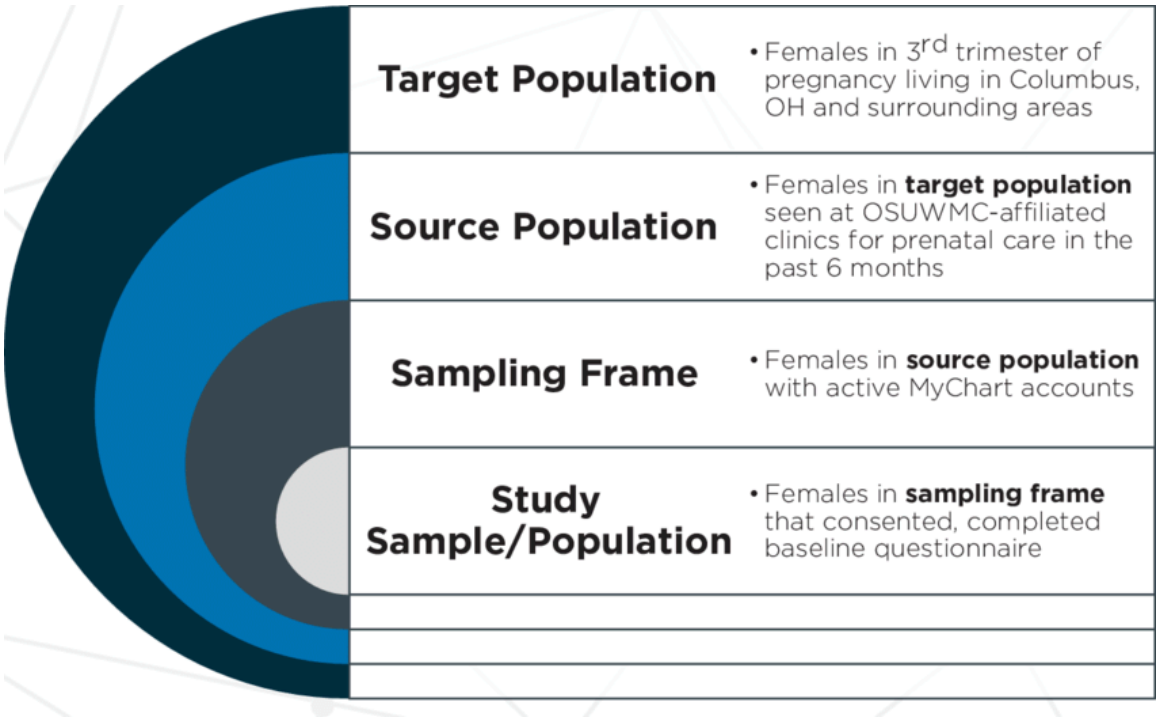
Det vi observerar i ett urval (medelhöjden, förbättringen av en tillstånd på grund av en behandling) återspeglar inte automatiskt vad som händer i den allmänna populationen, om inte urvalet är väl valt (i så fall kallas det representativt för populationen).

Observera att populationsparametrar ofta betecknas med grekiska bokstäver, medan latinska bokstäver ofta används för urvalsstatistik.

Ett vanligt mål med statistisk analys är att producera information eller dra slutsatser om en vald population baserat på egenskaper hos urvalet.

Population och urval

- `Population`
- `Urvalsram` (Sampling frame)
- `Urval` (Sample)
- `Urvalsenhet` (Sampling observation)
- `Urvalsmetod` (Sampling method)
- `Bortfall` (Drop out)



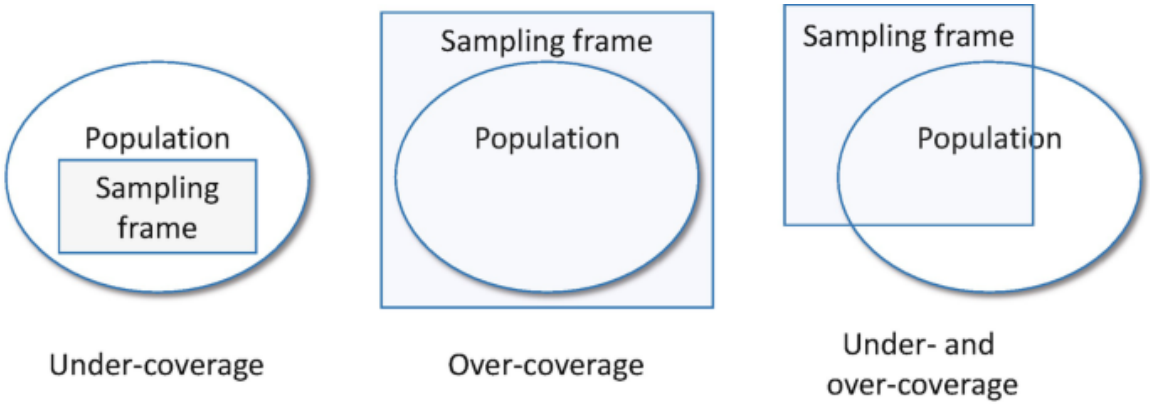
Låt oss diskutera några viktiga statistiska termer (definitioner) och se vad som kan gå fel vid urval.

Populationen är en uppsättning liknande enheter av intresse för en forskningsfråga eller resultatet av ett experiment. Vid statistisk inferens väljs en statistiskt representativt urval för att representera populationen i en statistisk analys. Statistisk inferens hjälper oss att uppskatta populationsparametrar med hjälp av lämpliga urvalsstatistik.

Urval är valet av ett urval från populationen för att uppskatta egenskaper hos hela populationen. Vi väljer urvalsenheter (observationer) från en urvalsram, som kan ha under- eller övertäckning.

Det kan bero på tidsfördröjningar mellan det ögonblick då urvalsramen skapades och när den faktiskt användes; att inte inkludera nyfödda/invandring i ramen; att inte ta bort avlidna/utvandring. Under täckning innebär att inte alla enheter från vår statistiska population inkluderas. Över täckning innebär att vår urvalsram består av element som inte tillhör vår målpopulation.

Över- och undertäckning



Hanteras via `inklusions-` och `exklusionskriterier`.

Urvalsmetoder

- Obundet slumpmässigt urval
- Systematiskt urval
- Stratifierat urval
- Klusterurval
- Frivilligt deltagande
- Snöbollsurval
- Bekvämlighetsurval

https://sv.surveymonkey.com/market-research/resources/types-of-sampling/

Ett slumpmässigt urval är grundläggande för statistisk inferens. En guldstandard när man drar ett urval är att vara: - Opåverkad: Varje individ i populationen har lika stor möjlighet att bli vald i urvalet. - Oberoende: Valet av en individ är helt oberoende av de andra individer som finns i urvalet. Motexempel: Du väljer personer i ditt urval och för de som är gifta inkluderar du också deras partner. Då är varje par av två personer beroende av varandra.

I ett enkelt slumpmässigt urval (ESU) har varje individ i populationen lika stor möjlighet att bli vald till urvalet. En "guldstandard". ESU kallas Obundet Slumpmässigt Urval (OSU) på svenska.

Systematiskt urval innebär att välja element från en urvalsram på ett systematiskt sätt. Exempelvis var tredje student, var tionde person i patient-/befolkningsregistret.

Vid stratifierat urval delas populationen upp i icke-överlappande delpopulationer som kallas strata, och ett antal individer väljs sedan slumpmässigt från varje stratum. Exempelvis alla flickors namn i en urna och alla pojkars namn i en annan urna, och sedan ett ESU från varje urna.

Vid klusterurval delas populationen upp i redan bildade undergrupper (kluster), och ett urval av sådana kluster dras. Antingen väljs hela klustren eller ett ESU från varje kluster. Klusterurval används normalt när det är mer praktiskt att välja en grupp individer istället för enskilda individer. Detta kan vara fallet om du vill välja skolbarn i hela landet och behöver träffa dem personligen.

1000 enskilda barn som väljs skulle vara utspridda över hela landet, men att välja 40 skolklasser med 25 barn i varje skulle förenkla datainsamlingen.

Frivilligt urval: Frivilliga väljer att delta i en undersökning. Vem är de? Representerar de vår population? Bekvämlighetsurval: Urvalet görs från den del av populationen som är lättillgänglig.

Bortfall

- Objektbortfall (individbortfall)
- Partiellt bortfall (variabelbortfall)
- Drop-out
- Systematiskt bortfall?
  - Missing completely at random (MCAR)
  - Halkade på bananskal och slog sönder ett provrör
  - Missing at random (MAR)
    - rapportering saknas från en vårdenhet
  - Missing not at random (MNAR)
    - Rökare vill inte berätta att de röker

! Viktigt!

- Slutsatserna är aldrig bättre än urvalet.
- Var alltid tydlig med vilken eller vilka populationer din statistik är tänkt att generalisera till.
- Antyd inte att ditt urval generaliseras till alla om ditt stickprov inte var representativt för hela populationen!
  - T.ex. om ditt urval endast inkluderade medicinska högskolestudenter, kan du inte generalisera dina resultat till alla studenter

Begrepp

i Notation

- Statistik använder matematik
- Matematisk notation är ibland rena grekiskan!
- Vi undviker komplicerade formler i de flesta fall
- Några symboler återkommer dock ofta och kan vara bra att känna till

---

X

Oberoende variabel

Y

Beroende variabel

$\boldsymbol{i, j, k, l}$

Används ofta som index (naturliga tal)

$\boldsymbol{x_i, y_i}$

Specifik observation från variabel X, Y

$\boldsymbol{n, N}$

Stickprovsstorlek

$\boldsymbol{\Sigma}$

Används för summaberäkningar, t ex $\Sigma_{i=1}^{n} x_i$ = summan av alla observationer från variabel X

$\boldsymbol{\mu}$

betecknar ofta ett "teoretiskt/abstrakt/okänt" `medelvärde` i en population

$\boldsymbol{\bar{x}}$

Medelvärdet av X, $\bar{x} = \Sigma_{i=1}^{n} x_i / n$

Dvs, ett värde som kan beräknas utifrån observerad data

Approximerar μ

$\boldsymbol{\sigma}$

betecknar ofta en "teoretisk/abstrakt/okänd" `standardavvikelse` i en population

$\boldsymbol{s}$

Beräknas utifrån data

Approximerar σ

$\boldsymbol{\alpha}$

Signifikansnivå (sannolikheten för typ I-fel)

Även intercept i Regression

$\boldsymbol{\beta}$

Sannolikheten för typ II-Fel

Även koefficient i regressionsmodell

Grundläggande

Parameter

ett "sant" men ofta okänt värde som beskriver populationen

T ex: medelvärde (μ), standardavvikelse (σ)

Statistika (singular)

ett tal som beskriver stickprovet.

Statistikans värde är känt när urvalet analyserats

varierar från stickprov till stickprov

T ex: medelvärdet ($\bar{x}$), standardavvikelse (s)

Parameterskattning:

Ofta används en statistika (eller en funktion av denna) för att göra en skattning av en okänd parameter.

$\bar{x} \approx \mu$ och $s \approx \sigma$

numeric summary = beräknas från datan

Populationsparametrar är beskrivande statistik (numerisk summering) av någon egenskap hos en population (t.ex. populationsmedelvärdet). Stickprovsstatistik (singular) är beskrivande statistiksummering av någon egenskap hos ett stickprov (t.ex. stickprovsmedelvärdet). Parameterskattningar är stickprovspecifika egenskaper (statistik) som vi antar som skattningar/representanter för populationsparametrarna.

Variabel

- Karakteristik för ett objekt som kan kvantifieras (mätas) och som kan variera, mellan eller/och inom objekt (till skillnad från en konstant som alltid har samma värde)
- `Oberoende variabel` mäts, manipuleras eller väljs i syfte att bestämma dess relation till den beroende variabeln.
- Den `beroende variabeln` (utfallet) är ofta "stjärnan i showen".
- Syftet med vår studie är vanligtvis att svara på om det finns en samvariation mellan utfallsvariabeln och våra oberoende variabler.

Kvantitativa data: baseras på data som kan mätas. Exempelvis blodtrycksmätningar, antal graviditeter, kroppsvikt.

Kontinuerliga: möjliga värden är oändliga (Sv: obegränsat) Diskreta: det finns ett ändligt antal möjliga värden (man kan beräkna antalet möjliga värden) - Till exempel: antal graviditeter

Kvalitativa/kategoriska data baseras på data som kan beskrivas. Exempelvis kvaliteten på sömnen (dålig/acceptabel/mycket bra), rökstatus (ja/nej)

Mätnivåer

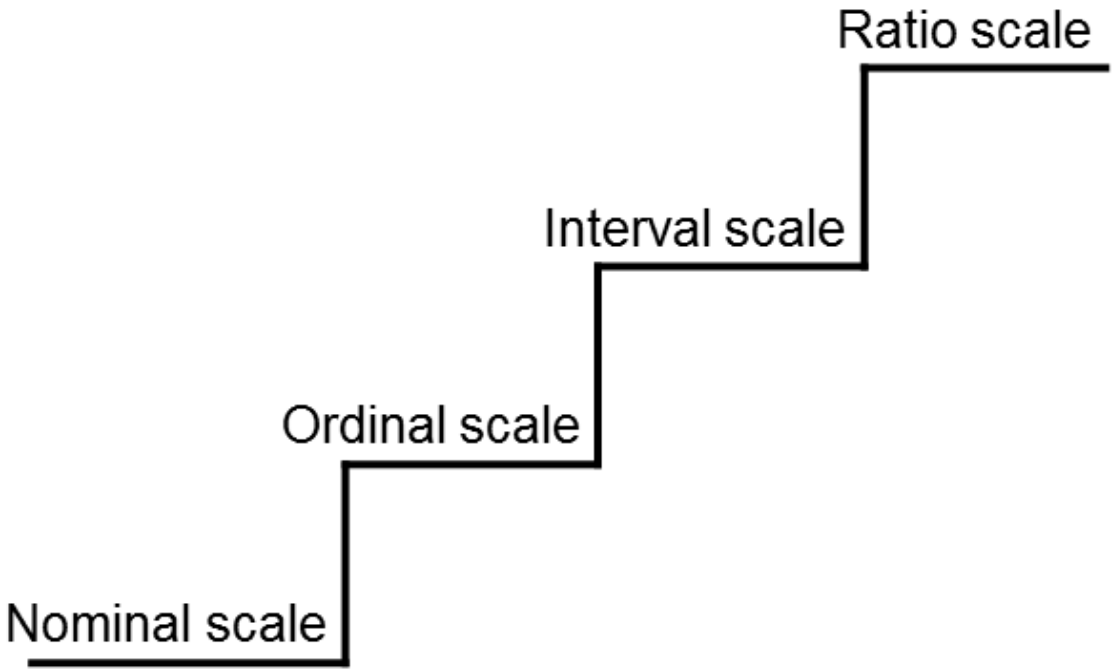


Figure The amount of information increases stepwise with scale type.

Nominalskala (kategorisk; saknar ordnning)

namn, kön, färg, varumärke, …

Ordinalskala (kategorisk; ordning)

Bra-Bättre-Bäst, ålderskategori, …

Intervallskala (kvantitativ/numerisk; ordning och avstånd)

temperatur i celcius/Farenheit, …

Kvotskala (kvantitativ/numerisk; ordning, avstånd, referen-/nollpunkt)

längd, vikt, blodtryck, …

Vilken typ av skala variablerna mäts på påverkar valet av statistiska metoder för att analysera data.

Kvalitativa/kategoriska data baseras på data som kan beskrivas. Och är på nominalskala: Ingen särskild ordning Ordinalskala: Har en naturlig ordning

Kvantitativa data: baseras på data som kan mätas. Exempelvis blodtrycksmätningar, antal graviditeter, kroppsvikt

Intervallskala har en naturlig ordning och ett definierat “avstånd”

Kvotskala (du kan ta kvoter och de har en mening). Den har en naturlig ordning, “avstånd” och en “nollpunkt”

Observera: Intervallskalan har också en nollpunkt som kvotskalan. Och kan ta negativa och positiva värden. Skillnaden är att en variabel på intervallskalan kan ha värden till vänster och höger om nollpunkten;

Variabler på en kvotskala kan inte ha värden lägre än nollpunkten. Endast positiva värden.

Om förhållandet mellan 2 mätningar har en betydelse och är meningsfullt, då är det en kvotskala.

Har “noll” en betydelse? Noll kelvin (−273.15 °C) definieras som absolut noll. https://en.wikipedia.org/wiki/Absolute_zero Vad tycker du om “Smärtgrad”? Skala?

Exempel

🕐 När det är mycket att göra:

1. Jobbar jag mer intensivt för att hinna med det som ska göras.
   - ☐ Väldigt ofta/alltid ☐ Ganska ofta ☐ Ibland ☐ Ganska sällan ☐ Mycket sällan/aldrig
2. Hoppar jag över raster eller lunch för att avsluta det som behöver göras.
   - ☐ Väldigt ofta/alltid ☐ Ganska ofta ☐ Ibland ☐ Ganska sällan ☐ Mycket sällan/aldrig
3. Jag sänker kvaliteten på mitt arbete för att hinna med det som ska göras.
   - ☐ Väldigt ofta/alltid ☐ Ganska ofta ☐ Ibland ☐ Ganska sällan ☐ Mycket sällan/aldrig

> ℹ None
>
> Är avståndet/stegen mellan olika svarsalternativ lika?

Absoluta och relativa mått

Absoluta

- tal med `enheter` (t.ex. 100 *cm*, 13 *stycken* eller 5 *kg*).
- Alla kvantitativa variabler har absoluta mått.
- Absoluta mått bör alltid innehålla måttenheten

Relativa

- talar om för oss `förhållandet` mellan två mätningar med **samma** enhet.
- Exempel: “Ungdomsarbetslösheten har minskat med 16 procent sedan förra året.”
- Relativa mått är förhållanden. Det vanligaste relativa måttet är %.
- Kan endast användas för variabler med `kvotskala`.
- Om möjligt, rapportera alltid absoluta mätningar tillsammans med den relativa mätningen *[x % (y av z)]*.

Deskriptiv statistik

Alla statistik kan klassificeras antingen som beskrivande eller analytisk.

Beskrivande statistik ger, som namnet antyder, en beskrivning av dataurvalet. Detta inkluderar till exempel diagram, medelvärden, medianvärden och olika mått på variation (hur långt eller nära värden är från medelvärdet, till exempel). Syftet med beskrivande statistik är att sammanfatta eller beskriva en datamängd. Forskare använder dessa statistik för att beskriva eller karakterisera den population eller det urval som studeras.

För att göra en analys krävs analytisk statistik, eller inferentiell statistik. Syftet med analytisk statistik är att dra slutsatser om en population baserat på tillgängliga data. Till exempel, om det finns en statistiskt signifikant skillnad mellan två grupper, det vill säga om skillnaden är större än vad som kan förväntas ske slumpmässigt.

Deskriptiv statistik

- Enkla, lättlästa, sammanfattningar om `stickprovet`, utan att förlora viktig information.
- Tillsammans med enkla `grafer` och `tabeller` utgör de grunden för praktiskt taget varje kvantitativ analys av data.
- Beskrivande statistik innebär att man **inte generaliserar utanför urvalet**
- Data-ink-ratio

- Edward Tufte
- Nightingale

Beskrivande statistik handlar om att beskriva/sammanfatta den insamlade datan

Det kan vara numerisk (siffror i tabell) och/eller grafisk (histogram, boxplott, stapeldiagram)

OBS: Inferentiell statistik handlar om att dra slutsatser från den insamlade datan

Kategoriska data

Kvalitativa/kategoriska variabler, *(t.ex: Kön eller Rökstatus)*

- Stapeldiagram och frekvenstabeller med:
- `Antal` (antal obs. i varje kategori) och
- `Andel` (andel obs. i varje kategori)

Beskrivande statistik handlar om att beskriva/sammanfatta den insamlade datan

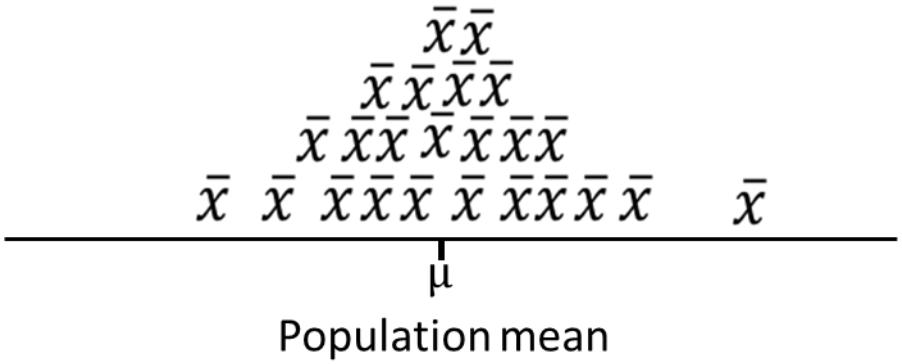
Numerisk beskrivande statistik beskriver data med hjälp av siffror i tabeller Grafisk beskrivande statistik beskriver data med hjälp av diagram, t.ex. histogram, boxplott etc.

Kategoriska variabler Frekvenstabeller (frekvens och proportioner) och stapeldiagram

Punktskattning

- Populationsmedelvärde: μ
- Medelvärdesskattning: $\bar{x} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} x_i$
- T ex: $\bar{x} = 174$ cm $\longrightarrow$ 174 är vår punktskattning av μ.
- Denna skattning är dock urvalsspecifik, dvs. om du gör ett nytt experiment får du en ny skattning.
- Det finns `osäkerhet` i skattningen av $\bar{x}$

> A distinctive function of statistics is this: it enables the scientist to make a numerical evaluation of the `uncertainty` of his conclusion.
>
> — George W. Snedecor



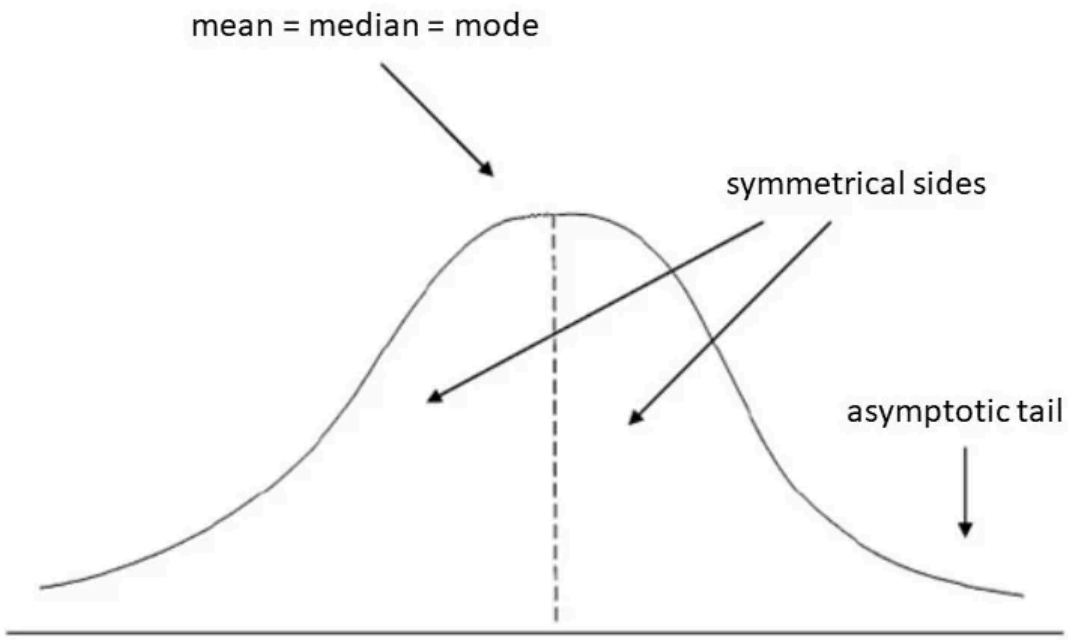
THE STATISTICAL PART OF THE SCIENTIFIC METHOD George W. Snedecor First published: March 1950 https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1950.tb53972.x

Spridning/variation

- Hur mycket avviker de individuella mätningarna från medelvärdet?
- Kan beskrivas i termer av min-max, IQR etc
- Ett vanligt mått för variation är `varians`
- För populationen: σ^2
- För stickprovet: $s^2 = \frac{1}{N-1}\sum(x_i - \bar{x})^2$
- `Standardavvikelse`: $\sigma = \sqrt{\sigma^2}$
- Skattas som $s = \sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{1}{N-1}\sum(x_i - \bar{x})^2}$
- Där $N =$ stickprovsstorleken

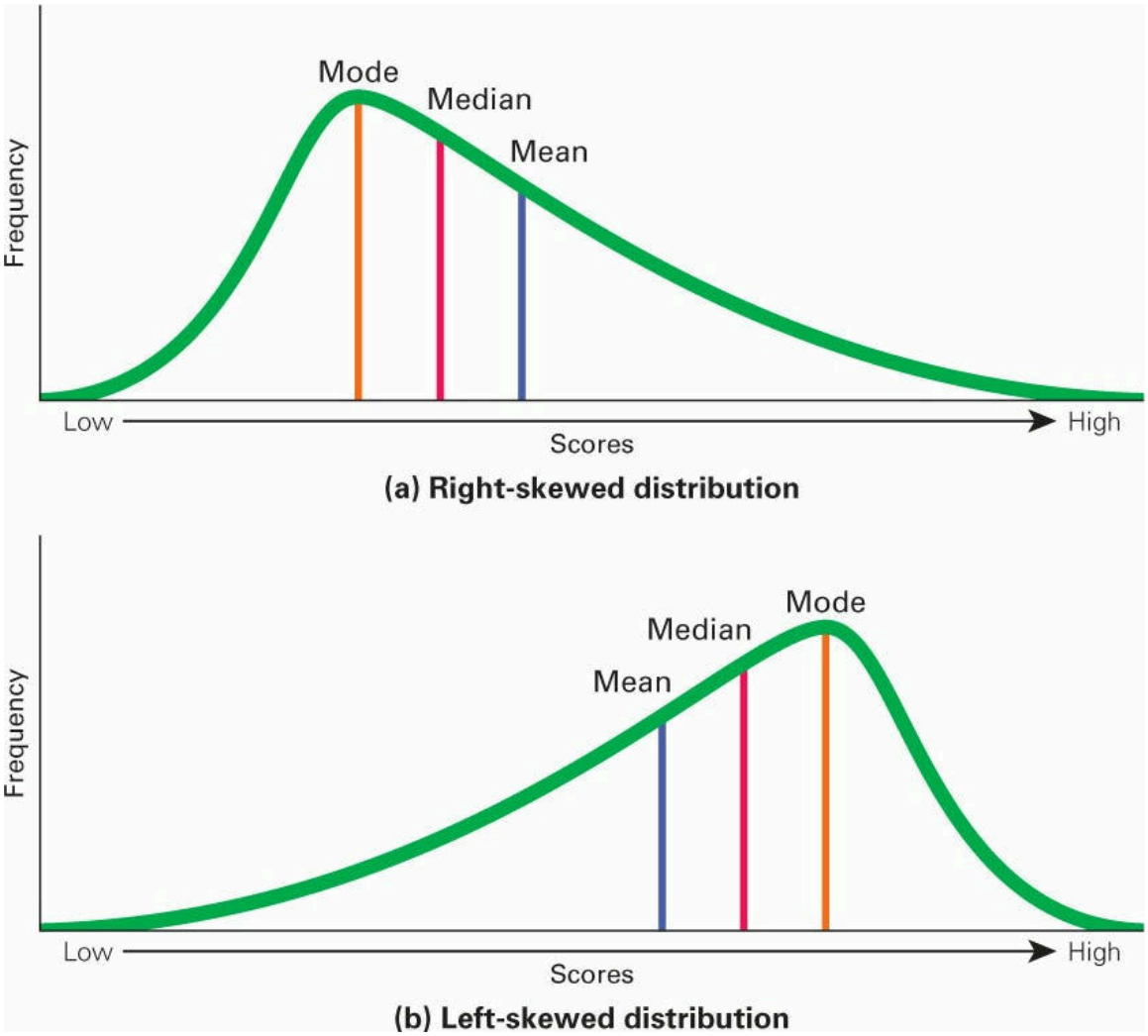
Symmetrisk numeriska data

- `Centralitetsmått:` Räcker med medel ($\bar{x}$) eller median
- `Spridning:` Standardavvikelse (s)



Skev numeriska data

- **Centralitetsmått:** `Median`
- **Spridning:** minimum-maximum (range) eller interkvartilavstånd (`IQR`) (kvartil 3 – kvartil 1)



Beskrivande statistik handlar om att beskriva/sammanfatta den insamlade datan

Numerisk beskrivande statistik beskriver data med hjälp av siffror i tabeller Grafisk beskrivande statistik beskriver data med hjälp av diagram, t.ex. histogram, boxplott etc.

Kontinuerliga variabler Parametriska metoder
Central tendens (läge) = Medelvärde, Spridning: (spännvidd) = Hur spridda värdena är från "centrum" = Standardavvikelse
95% konfidensintervall Histogram för att kontrollera normalfördelning av data

Icke-parametriska metoder Central tendens (läge) = Median
Spridning: (spännvidd) = Hur spridda värdena är från "centrum" = 2:a och 3:e kvartil eller interkvartilavstånd Boxplot

Medelvärde och standardavvikelse för den kontinuerliga variabeln ÅLDER

Frekvenstabeller med frekvens och proportioner för varje kategori av den kvalitativa variabeln CIVILSTÅND

En boxplot som beskriver median, första kvartil och tredje kvartil av

Sensorisk nervledning

sensoriska latenser i höger hand mellan oexponerade (0) och exponerade (1-4 klasser med kumulativ livstids exponering) försökspersoner

Datastruktur

Innan analys: Organisera data

I Excel, SPSS eller ett annat program

- En variabel per kolumn
- En individ (t.ex. patient) per rad
- Ett variabelvärde per cell
- Variabelnamn i första raden
  - Helst bara A-Z/a-z, siffror respektive "_"
- Inga tomma rader
- Tom cell betyder saknad data (0 och saknad data är två olika saker)
- Inga kommentarer i datafilen

❌ **Fel**

Group 1			
Id	Age	Gender	Symptom
1	5	Boy	Diarrhea, Vomiting, Blood in feces, Fever
2	10	Boy	Diarrhea
3	9	Girl	Diarrhea
4	3	Girl	Vomiting, Fever
5	5	Boy	Blood in feces, Fever
Group 2			
Id	Age	Gender	Symptom
6	3	Boy	Diarrhea, Vomiting
7	3	Boy	*no journal entries*
8	9	Boy	Diarrhea, Fever
9	8	Girl	Diarrhea
10	8	Girl	Diarrhea, Vomiting

✅ **Rätt!**

Group	Id	Age	Gender, 1:boy, 2:girl	Diarrhea	Vomiting	Blood in feces	Fever
1	1	5	1	1	1	1	1
1	2	10	1	1	0	0	0
1	3	9	2	1	0	0	0
1	4	3	2	0	1	0	1
1	5	5	1	0	0	1	1
2	6	3	1	1	1	0	0
2	7	3	1				
2	8	9	1	1	1	0	0
2	9	8	2	1	0	0	0
2	10	8	2	1	1	0	0

Tidy data är et relevant kocept!

Komplexa datakällor

- Om du får många dataset från t ex kvalitetsregister och andra källor kan du behöva kombinera dessa
- Undvik detta om du inte är taggad på en utmaning/har gott stöd av handledaren/har viss kännedom om datastrukturer
- Går till viss del i SPSS men kan motivera att välja t ex R istället?

Inferens

Statistisk slutledning

Statistisk inferens

- Statistisk inferens är att dra `slutsatser` om urvalets **populationsbaserade** egenskaper.
- Det finns två typer av statistiska slutsatser:
  - Skattning/estimering (`konfidensintervall`; CI)
  - `Hypotesprövning` (med hjälp av ett `test`/CI)

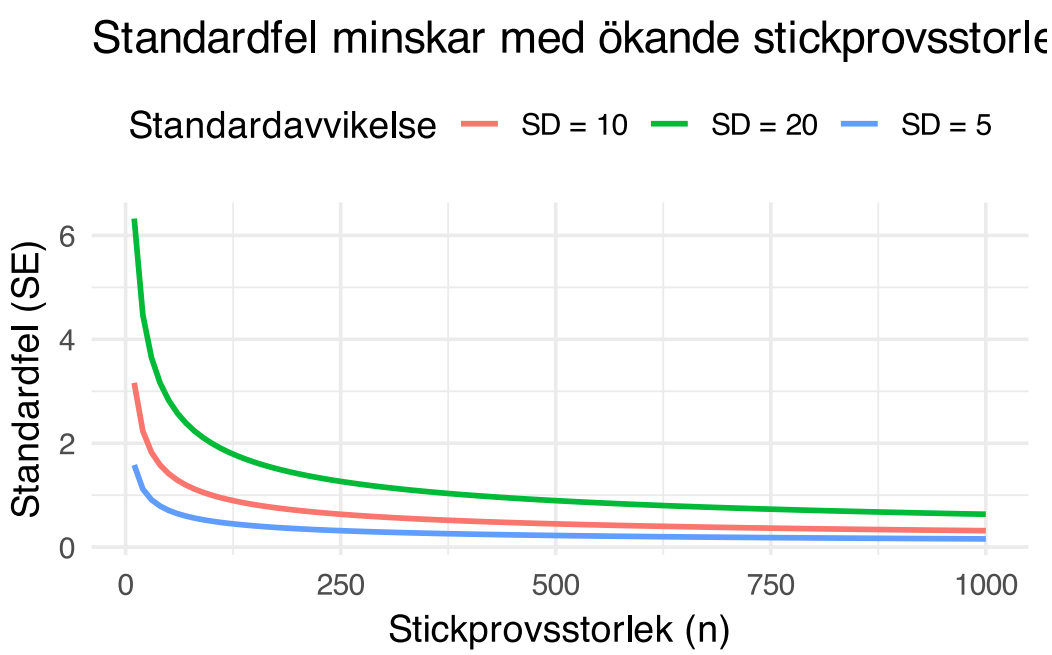
Osäkerhet

- Det går även att skatta hur bra ett estimat är
- Dvs, hur mycket avviker `estimatet` från `parametern`?
- Detta kallas `standardfel` (standard error; SE)
- Standardfel för medelvärdet: $SE(\bar{x}) = \frac{s}{\sqrt{n}}$
- Med mer data (större n) får vi ett mindre fel, dvs en säkrare `skattning`
- Vi bryr oss inte om relationen mellan n och den totala populationsstorleken (ibland N)

```r
# Ladda nödvändiga paket
library(ggplot2)

# Definiera stickprovsstorlekar och olika standardavvikelser
n_values <- seq(10, 1000, by = 10) # Stickprovsstorlekar
sigma_values <- c(5, 10, 20) # Olika standardavvikelser

# Skapa en data.frame för ggplot
data <- do.call(
  rbind,
  lapply(sigma_values, function(sigma) {
    data.frame(
      SampleSize = n_values,
      StandardError = sigma / sqrt(n_values),
      SD = paste("SD =", sigma) # Lägg till en etikett för SD
    )
```

```r
  })
)

# Skapa ggplot med olika kurvor för varje SD
ggplot(data, aes(x = SampleSize, y = StandardError, color = SD)) +
  geom_line(size = 1) +
  labs(
    title = "Standardfel minskar med ökande stickprovsstorlek",
    x = "Stickprovsstorlek (n)",
    y = "Standardfel (SE)",
    color = "Standardavvikelse"
  ) +
  theme_minimal(base_size = 14) +
  theme(legend.position = "top")
```

```
Warning: Using `size` aesthetic for lines was deprecated in ggplot2 3.4.0.
i Please use `linewidth` instead.
```



Konfidensintervall (CI)

- Ett intervall som med en viss `säkerhet` ($\neq$ sannolikhet) täcker det sanna parametervärdet.
- Ges för μ av $\bar{x} \pm k \cdot SE$ eller $(\bar{x} - k \cdot SE; \bar{x} + k \cdot SE)$
- där k är en konstant som beror på den önskade felmarginalen
- `felmarginal` (margin of error): halva bredden av CI
- t ex: För `95 % CI` är ofta[1] $k = 1.96 \Rightarrow \bar{x} \pm 1,96 \cdot SE$
- T ex: Vi har $\bar{x} = 174$ cm och vi är 95 % säkra på att μ ligger mellan 166 och 182 cm.

- Vi kan med 95 % säkerhet säga att den verkliga medellängden för läkarstudenter är mellan 166 och 182 cm.
- Varför just 95 %?

> **i** Andra intervall
>
> - Referensintervall (utgår från stickprovet)
> - Prediktionsintervall (utgår från en modell)

Hypotesprövning

- Tanken är att vi har en fråga om populationen som vi vill försöka besvara med ett statistiskt `test`.
- Ett krav för alla statistiska tester är att formulera en `nollhypotes` (H_0) och en `alternativhypotes` (H_1 eller H_A).

Du börjar med att formulera en nollhypotes (H0). Du vill kunna förkasta H0, t.ex. ingen effekt/ ingen skillnad mellan grupper. Om H0 förkastas, ska endast den alternativa hypotesen (H1) kvarstå. H0: Ingen effekt H1: En effekt Det vill säga, H0 och H1 bör formuleras så att om en är falsk måste den andra vara sann.

Hypoteser

- H_0 är ofta försiktigt formulerad: kan aldrig bevisas; anses vara sann till dess motsatsen verkar mycket mer trolig
- H_1 inkluderar allt utom H_0
- Du bestämmer en `signifikansnivå`, ofta 5 % ($\alpha = 0.05$)
- Testa hypotesen med hjälp av ett statistiskt test, vilket resulterar i ett p-värde.
- p-värdet = sannolikheten för ett utfall minst lika "extremt" som det observerade stickprovet, givet att H_0 är sann
- $p < \alpha$ talar då för at H_0 **inte** är sann.
- $\Rightarrow H_0$ förkastas (rejects).
- $p > \alpha$ betyder att vi saknar tillräckligt underlag för att förkasta H_0 (mer om det senare).

En hypotes är ett påstående om populationen som antingen kan vara sant eller falskt. Nollhypotesen (H0): Ansågs vara sann tills den motbevisas Kan aldrig bevisas Ofta försiktigt formulerad Den alternativa hypotesen (H1): Inkluderar allt utom nollhypotesen Är med andra ord ganska vagt formulerad

Signifikansnivån (α) bör väljas innan några analyser görs. Den specificerar den högsta acceptabla risken för att felaktigt förkasta H0 (det vill säga göra ett typ 1-fel). Till exempel är signifikansnivån för ett 95% konfidensintervall 0,05 (1-0,95) eller 5%. Vi accepterar att 5% av våra konfidensintervall inte kommer att täcka det sanna värdet, vilket kan leda oss till en felaktig slutsats.

[1] Om t ex centrala gränsvärdessatsen tillämpas (se senare)

Exempel: Hypoteser

- `En grupp`: Medelåldern här inne är 30 år?
- $H_0 : \mu = 30; H_1 : \mu \neq 30$
- `Två grupper`: Män och kvinnor är lika gamla?
  - $H_0 : \mu_1 = \mu_2; H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$
- `Parade mätningar`: Skostorleken på höger och vänster fot är samma?
  - $H_0 : \Delta = 0; H_1 : \Delta \neq 0$
- `Flera grupper`: Lika långa oberoende av bänkrad?
  - $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = ... = \mu_k; H_1 : \mu_i \neq \mu_j$ för något $i \neq j$.
  - Hur vet man vilka grupper som i så fall skiljer sig? Post-hoc test!

> **Note**
>
> - Tester kan även avse andra parametrar än medelvärde!
> - Ibland används tester intermediärt för att utvärdera om en viss metod är lämplig (preliminary testing/assumption testing).

Parade mätningar

Vanligtvis tre situationer som ger upphov till parade (icke oberoende) observationer:

- Mätningar som görs på `samma individ` vid olika tidpunkter, t.ex. före och efter behandling
- Matchade `fall-kontrollstudier`, för varje behandlad patient hittar vi en icke-behandlad person med liknande observerbara egenskaper, för att bedöma behandlingseffekten
- I dessa fall finns `beroende` mellan observationerna i de olika grupperna.

Par om 2? Går ofta att utgå från `differenser`: $\delta_i = x_{i2} - x_{i1}$

Test

- `Typ` av data (kvantitativ/kvalitativ) + `fördelning` avgör
- `Parametriska`: utfallsvariabeln är t.ex normalfördelad; medelvärde (μ) och standardavvikelse (σ) är parametrar.
  - Du testar antaganden om parametrarna på populationsnivå (t.ex. $H_0 : \mu = 0; H_1 : \mu \neq 0$).
- `Icke-parametriska`: du vet **inte** (kan inte anta) någon fördelning för variabeln:
  - Du testar antaganden om populationen oberoende av någon fördelning (t.ex. medianen eller hela fördelningen)

När du har formulerat dina hypoteser kanske du vill testa dem.

Valet av statistiskt test beror på typen av variabel (kvantitativ, kvalitativ) och fördelningen av variabeln. Parametriska tester: variabeln är t.ex. normalfördelad; medelvärde och standardavvikelse är parametrar. Du testar antaganden om parametrarna på populationsnivå (t.ex. medelvärde). Icke-parametriska tester: du vet inte (kan inte anta) någon fördelning för variabeln. Du testar antaganden om populationen oberoende av någon fördelning (t.ex. median).

Antaganden

- Alla statistiska test har `antaganden` (assumptions/conditions). T ex:
- Typ av variabel (binära/kategoriska/kontinuerliga)
- `Beroenden` mellan observationer.
  - Parade (beroende) data
  - Oberoende data
- T ex: Mann-Whitney U test kräver oberoende grupper
- Några antaganden kan undersökas grafiskt eller mha test
- Några blir mer spekulativa (är enheterna verkligen oberoende?)
- Rent tekniskt/matematisk kan många test utföras ändå men tolkningen riskerar bli fel!

The non-parametric tests also have assumptions. E.g. Mann-Whitney U test is for two independent groups Chi-square test can only be used for categorical data

Fel

Vårt beslut	H_0 sann	H_1 sann
Förkasta inte H_0	✅ $(1-\alpha)$	❌ Typ II-fel (β)
Förkasta H_0	❌ Typ I-fel (α)	✅ (styrka; $1-\beta$)

- ❌ Typ 1-fel: Sannolikheten (α) att förkasta H_0 när H_0 är sann. "Falskt positivt"
- ❌ Typ 2-fel: Sannolikheten (β) att **inte** förkasta H_0 när H_0 är falsk. "Falskt negativt"
- ✅ Styrkan (power) av ett test $(1-\beta)$ är sannolikheten att förkasta H_0 när H_0 är falskt.

Förkasta nollhypotesen Potentiell typ I-fel: förkastande av sann H0 Vi tror att det finns en effekt av behandlingen, när det i verkligheten inte finns. Misslyckas med att förkasta nollhypotesen Potentiell typ II-fel: inte förkastande av falsk H0 Vi tror att det inte finns någon effekt av behandlingen, när det i verkligheten finns.

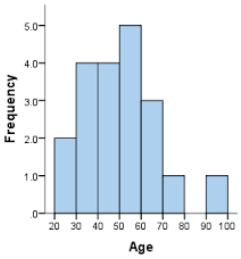
Styrka = Sannolikheten att förkasta H0 när den är falsk och är lika med (1-β). Vi har högre tolerans för typ II-fel, eftersom vi i detta fall drar slutsatsen att det inte finns några skillnader i terapi/operation osv., även om det i verkligheten finns skillnader. En enkel konsekvens blir att inte genomföra terapin.

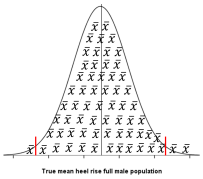
Å andra sidan har vi en lägre tröskel för typ I-fel, varför?

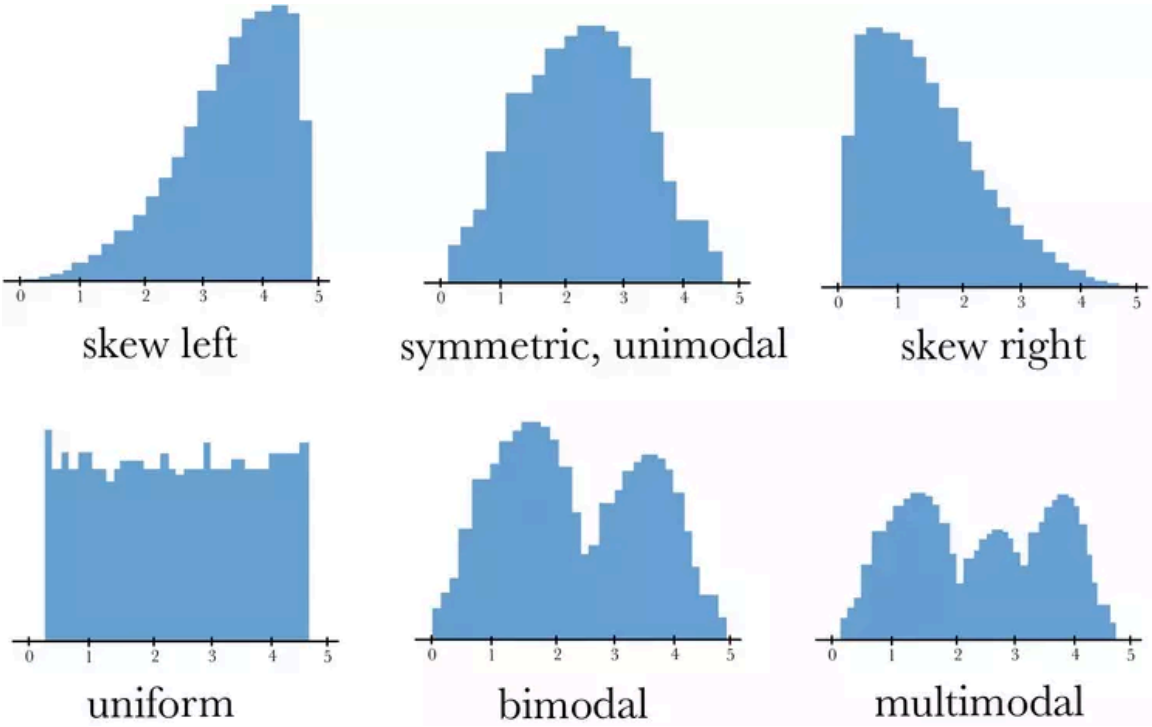
Fördelning

- Eng: `distribution`
- **Populationens fördelning**
- **Stickprovsfördelning**
  - Den enda observerbara.
  - Ju större urval desto närmare populationsfördelningen
- **Stickprovsstatistikans fördelning**

- Exempel: medelvärdet har en `normalfördelning` för en normalfördelad variabel eller ett tillräckligt stort urval







En stickprovsfördelning är frekvensfördelningen av stickprovsstatistik. Standardfelet för medelvärdet är standardavvikelsen för stickprovsmedelvärden. Det är ett mått på hur representativt ett stickprovsmedelvärde förväntas vara för populationsmedelvärdet.

Normalfördelningen

- En väldigt vanlig fördelning för kvantitativa data
- `Symmetrisk` (medelvärde = median = typvärde)
- `Parametriseras` med medelvärde μ och varians σ^2
- Betecknas ofta: $N(\mu, \sigma^2)$ eller $N(\mu, \sigma)$
  - T ex: $IQ \sim N(\mu = 100, \sigma = 15)$
- Används ofta i standardiserad form $N(0, 1)$

- Från denna fördelning är
  - 2,5 % av värderna ≤ -1.96
  - 2,5 % av värderna ≥ 1.96
- `1.96` är därför en vanlig konstant ($1.96 = z_{\alpha/2} = k$) för konfidensintervall och test

Fler fördelningar

- Binomialfördelning (binär data)
- t-fördelning ("normalfördelning med tjocka svansar")
- χ^2-fördelning (korstabeller)
- Poisson-fördelning (antalsdata)
- F, Weibull, Gompertz, Beta, Gamma, ...

Which is the correct statistical test to use? By Evie McCrum-Gardner British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 46 (2008) 38–41

Centrala gränsvärdessatsen

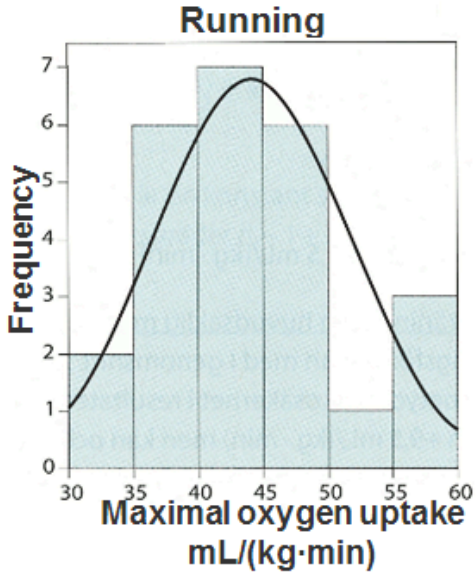
https://www.youtube.com/embed/jvoxEYmQHNM?si=9nHupW49MO4-tHHT

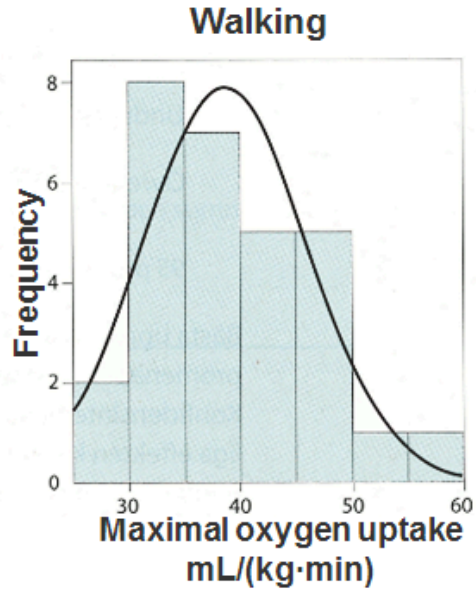
- `Medelvärdet` av ett `tillräckligt stort` stickprov av kvantitativa data kommer att vara `normalfördelat`, **oberoende av urvalets fördelning**.
- (Helt) sant om $N \to \infty$
- Stämmer ganska bra även för relativt små stickprov, om fördelningen är någorlunda symmetrisk.
- Dra nytta av detta när du testar och konstruerar konfidensintervall!

Centrala gränsvärdessatsen säger att om vi upprepade gånger tar oändligt stora stickprov från en population kommer medelvärdena av dessa ALLTID vara normalfördelade, oavsett hur variabelns fördelning ser ut. Eftersom vi sällan har oändligt stora stickprov så kan vi vara glada över att detta gäller approximativt långt innan – redan vid ett stickprov på 30-50 börjar det blir rimligt att anta normalfördelning förutsatt att variabelns fördelning inte är väldigt långt från normalfördelningen. I exemplet med syreupptagningsförmågan hade vi ett stickprov på 397 individer – det betyder att vår statistiska modell är rimlig om inte syreupptagningsförmåga hade en väldigt skev fördelning. Var gränsen går i balansen mellan hur 'normalfördelat' ett stickprov behöver vara och hur stor stickprovsstorlek som behövs för att tillämpa centrala gränsvärdessatsen går inte att säga rakt av. När man skall avgöra detta är det alltid bra att rita upp ett histogram på materialet oavsett hur stort stickprov man har – om inte annat än för att det finns andra fel (felaktigt inmatade data ex) man kan upptäcka. Om undersökningen är mycket liten, n<20 så krävs det att man på förhand känner till att variabeln man är intresserad av är normalfördelad. Vid 20-50 brukar det normalt sett gå att använda normalfördelningen om data bara är någorlunda symmetrisk. Om data har en sned fördelning kan större stickprovsstorlekar behövas, se senare exempel. Man kan också överväga att transformera skeva data så att de blir mer symmetriska innan analysen.

Exempel

Jämför den maximala syreupptagningsförmågan (VO2 max) för personer med löpning ($n = 25$) eller promenader ($n = 21$) som primär träningsform

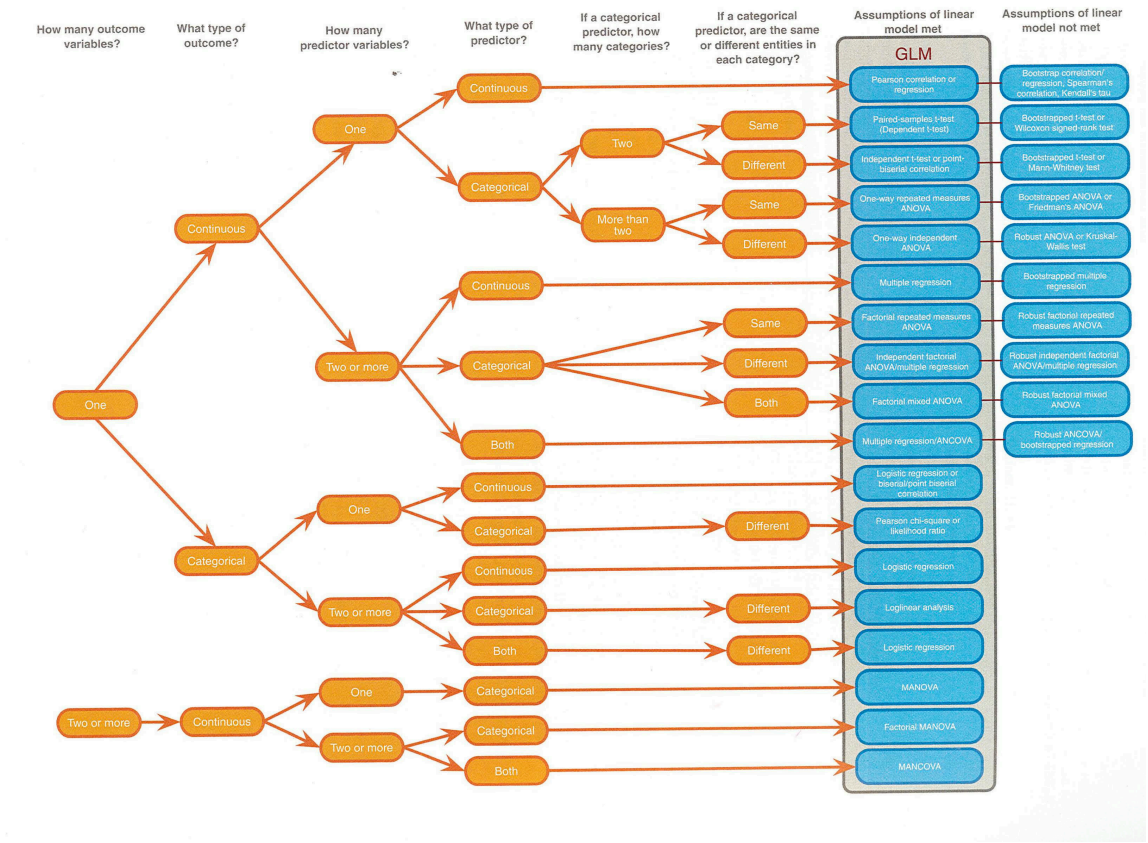




maximal oxygen uptake (VO2 max) is a quantitative (continous) variable. Draw a histogram. Are histograms aproximately symmetric?

Exempel

- Testa om medelvärden skiljer sig
- Normalfördelad data/tillräckligt stort stickprov?
- Låt μ_1 = genomsnittlig maximal syreupptagningsförmåga bland **löpare**
- och μ_2 = genomsnittlig maximal syreupptagningsförmåga bland **gångare**
- $H_0 : \mu_1 = \mu_2$
- $H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$
- Låt signifikansnivån vara 5 %: $\alpha = 0.05$
- Parametriskt test med två oberoende grupper.
- Oberoende variabel (X) = motionsform (gå/springa), beroende variabel (Y) = syreupptagningsförmåga



Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics by Andy Field 5th Edition
ISBN-13:978-1-5264-1952-1

Detta är en guide för att välja vilket statistiskt test som ska användas för att besvara en specifik forskningsfråga.

Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics 5th Edition page: 1072 ISBN-13:978-1-5264-1952-1

Hur man väljer rätt statistiskt test för ett forskningsprojekt, klinisk studie eller annan undersökning. Det första steget är att bestämma vilken mätskala dina data har, eftersom detta kommer att påverka ditt beslut - nominal, ordinal eller intervall. Nästa steg är att överväga syftet med analysen - till exempel, jämför du oberoende eller parvisa grupper?

Om ett felaktigt test används kan ogiltiga resultat och vilseledande slutsatser dras från studien. Mätskala; Parametrisk antagande; Parvis eller oberoende data;

p-värden

Nollhypotes och P-värde

- P-värden visar hur väl data stöder en nollhypotes.
- Inte tvärtom!

- Ingen nollhypotes => inget p-värde!
- Det kan ses som svaret på frågan:
  - Hur väl stöder mina data nollhypotesen?
  - Bara relevant om data representativ för populationen
- Om vi inte känner till nollhypotesen (frågan) blir p-värdet (svaret) meningslöst.

Tolkning av p-värden

- Sannolikheten att dra ett minst lika extremt urval som det vi har, givet H_0.
- Med andra ord, sannolikheten för att observera minst den observerade skillnaden från H_0, givet att H_0 är sann.
- P-värdet säger ingenting om sannolikheten för att H_0 är sann!
- Det mäter inte heller stödet för den alternativa hypotesen H_1!

En test av nollhypotesen resulterar i ett p-värde. Definitionen för p-värde vid testning av en hypotes om mu: Sannolikheten att observera värdet x som vi observerade, eller ett ännu mer extremt värde, givet att H0 är sann. P-värdet (p) är ett mått på styrkan i bevisen i de observerade datan mot H0. P är en sannolikhet -> 0 < p < 1. Den grundläggande idén är att om p är lägre än signifikansnivån så förkastar du nollhypotesen. P-värdet kallas då signifikant.

! Viktigt!

- Alla statistiska test kräver antaganden!
- Egenskaper/påståenden som antas vara sanna och som DU behöver kontrollera!
- Ett p-värde (eller CI) är giltigt (korrekt) om och endast om antagandena är sanna!
- Om antagandena inte håller finns det en risk att p-värdet är nonsens!

$p \geq \alpha$

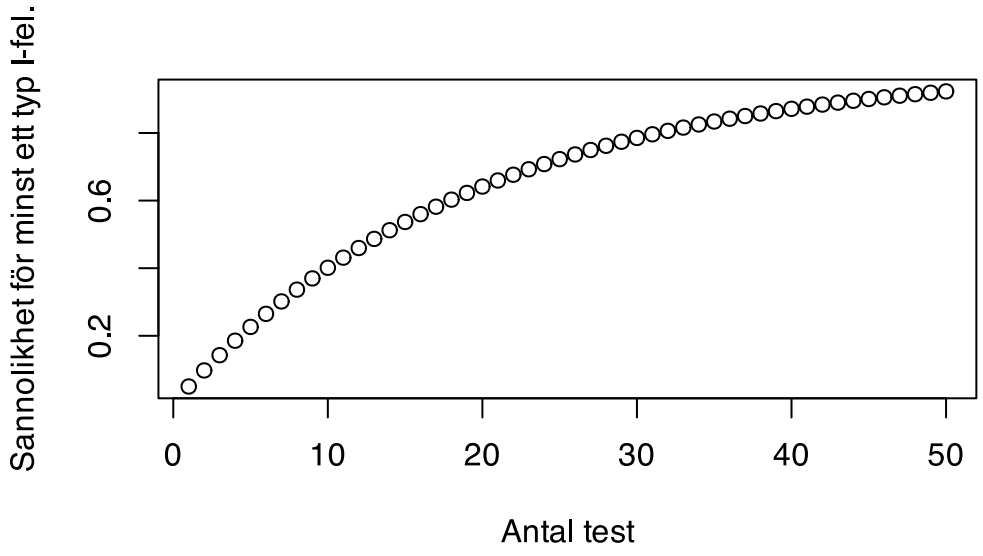
- Att ett p-värde är större än signifikansnivån innebär att resultaten inte är "statistiskt signifikant".
- Så ett icke-signifikant test av medelvärden innebär att det inte finns någon skillnad mellan grupperna?
- Nej, det är inte vad vi säger!
- Det betyder bara att vi inte kan se en statistiskt signifikant skillnad.
  - Det kan vara så att vi har för låg styrka ($1 - \beta$) för att upptäcka det.

Signifikansnivån (α) bör väljas innan några analyser utförs. Den specificerar den högsta acceptabla risken för att felaktigt förkasta H0 (det vill säga göra ett typ 1-fel). Till exempel är signifikansnivån för ett 95% konfidensintervall 0,05 (1 - 0,95) eller 5%. Vi accepterar att 5% av våra konfidensintervall inte kommer att täcka det sanna värdet, vilket kan leda oss till en felaktig slutsats.

Multipla test

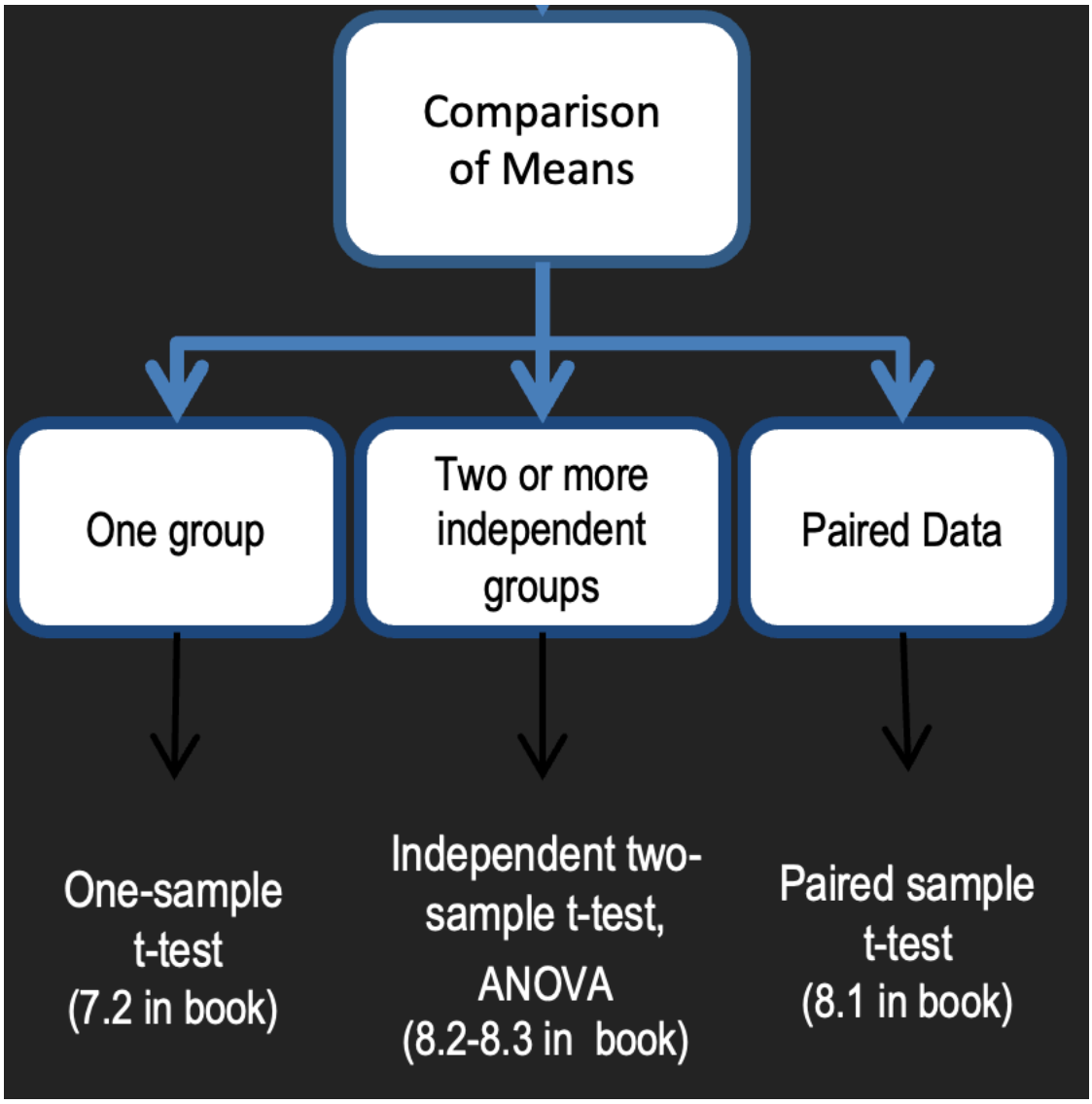
Multipla tester

- Ett hypotestest med en signifikansnivå på 5 % har en risk på 5 % för ett falskt positivt resultat (typ I-fel).
- För två parallella test: $1 - (1 - 0.05)^2 = 0.0975$
- Om c oberoende tester utförs ges en kombinerad risk för minst ett falskt positivt test ("family-wise error rate"; FWER)
  - $\bar{\alpha} = 1 - (1 - \alpha)^c$
- Bonferroni-korrektion: Skala om signifikansnivån:
  - $\alpha_{new} = \alpha_{old}/c$
  - eller skala om p-värdet: $p_{new} = \min(p_{old} \cdot c, 1)$
  - konservativt
- Bonferroni-Holm bättre
- Šidák: $\alpha_{new} = 1 - (1 - \alpha_{old})^{1/c}$



Vanliga test

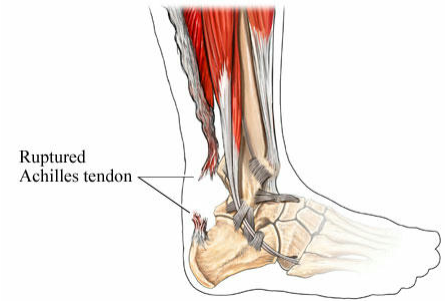
Jämförelse av medelvärden



Exempel

Predictors of Clinical Outcome After Acute Achilles Tendon Ruptures

Nicklas Olsson,*† MD, PhD, Max Petzold,‡ PhD, Annelie Brorsson,† PT, Jón Karlsson,† MD, PhD, Bengt I. Eriksson,† MD, PhD, and Karin Grävare Silbernagel,§ PT, PhD
Investigation performed at the Institute of Clinical Sciences at Sahlgrenska Academy, Sahlgrenska University Hospital, University of Gothenburg, Mölndal, Sweden



Syfte

Undersöka symtomatiska och funktionella utfall efter akut hälseneskada.

Data

79 män + 14 kvinnor vid 3, 6 och 12 månader.

Utfall

Total Rupture Score (ATRS) för symtom + maximal hälhöjning (LSI) för funktion.

Prediktorer

Behandling, ålder, BMI, fysisk aktivitet, hälhöjning vid 6 mån, ATRS vid 3 mån.

https://doi.org/10.1177/0363546514527409

TABLE 2
Results Subgrouped by Sex[a]

	6-mo Evaluation			12-mo Evaluation		
	Male	Female	*P*	Male	Female	*P*
ATRS, median (range)	76 (0-99), n = 79	55 (24-97), n = 14	.061	91 (0-100), n = 76	79 (32-99), n = 12	.208
Heel-rise height (LSI), mean ± SD, %	69 ± 16, n = 79	67 ± 15, n = 14	.649	81 ± 14, n = 74	70 ± 17, n = 12	**.024**

- Vad betyder $p = 0.649$?
- H_0: Ingen skillnad i genomsnittlig maximal hälhöjning (LSI) mellan män och kvinnor efter 6 månader vs.
- H_1 : Skillnad i genomsnittlig maximal hälhöjning (LSI) mellan män och kvinnor efter 6 månader
- Vilket test bygger det på?

t-test

- t-tester är en familj av tester för medelvärden
  - En grupp (one sample t-test)
  - Två oberoende grupper (two samples independent t-test)
  - Parade mätningar (paired t-test)
    - **en grupp av differenser**
- Vanliga antaganden:
  - Kvantitativ variabel
  - Fördelningen av stickprovsmedelvärdet är approximativt normal:

a. den är normalfördelad redan i stickprovet
b. eller vi vet från andra sammanhang att den är normalfördelad
c. eller så är urvalsstorleken "tillräckligt stor"(?). Centrala gränsvärdessatsen!

Vad är "tillräckligt stor"?

Tumregel från Björk:

$\boldsymbol{n < 20}$

t-test bör endast användas om variabeln är känd för att vara normalfördelad (t.ex. från tidigare större studier)

$\boldsymbol{n \in (21, 50)}$

t-test kan användas om data är ungefär normalfördelade

$\boldsymbol{n > 50}$

t-test kan användas (med få extrema undantag)

ANOVA

- Vad händer om vi har mätningar från $k > 2$ grupper?
- ANalysis Of VAriance (ANOVA)
  - Oberoende stickprov $\Rightarrow$ oberoende ANOVA
  - Parade data $\Rightarrow$ parad ANOVA
- $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = ... = \mu_k; H_1 : \mu_i \neq \mu_j$ för något $i \neq j$
- Antaganden:
  - Värderna i en given grupp är oberoende och normalfördelade
  - Grupperna är oberoende av varandra
  - Lika variation i alla grupper ($\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = ... = \sigma_k^2$)
  - Normalfördelade resiudualer (= skillnad mellan enskilt värde och gruppens medelvärde)

Treatment	Ind i	Group j	AUC Yji
Formula 1	1	1	9.49
	2	1	8.32
	3	1	9.90
	4	1	7.80
	5	1	10.50
Formula 2	6	2	11.30
	7	2	10.60
	8	2	12.05
	9	2	10.40
	10	2	9.43
Controls	11	3	6.68
	12	3	7.80
	13	3	7.41
	14	3	6.20
	15	3	8.32

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS=SS/df*	*F=MSB/MSW*
Between Groups	30,28	2	15,14	15,43298
Within Groups	11,77	12	0,98	
Total	42,06	14	3,00	

$F = 15,43 \Rightarrow p < 0.0001$

Mellan grupper df = antal grupper - 1 Inom grupper df = antal observationer - antal grupper Totalt df = antal observationer - 1

Fp, (k-1), (n-k) = F-fördelning med (k-1) (i nämnaren) och (n-k) (i täljaren) frihetsgrader k = antal grupper n = totalt antal observationer

Frihetsgrader för mellan = antal grupper - 1 Frihetsgrader för inom = antal observationer - antal grupper Frihetsgrader för totalt = antal observationer - 1

Icke-parametriska test

Vad händer om:

- jag har en skev fördelning?
- antagandena för parametriska tester inte är uppfyllda?
- variabeln inte är kontinuerlig, utan ett ordningstal?
- **ICKE-PARAMETRISKA TEST!**

Några icke-parametriska test

2 oberoende grupper

Mann-Whitney U-test

(=Mann–Whitney–Wilcoxon (MWW/MWU), Wilcoxon rank-sum test, or Wilcoxon–Mann–Whitney test)

- T ex: Fysiskt aktiva vs Fysiskt icke-aktiva personer
- Du behöver inte ha samma antal observationer i båda grupperna!

Parade observationer

tecken-test (Sign-test)

Wilcoxon signed-rank test

Kräver observationer från varje medlem i paret (före—efter)

Fler oberoende grupper

Kruskal-Wallis test

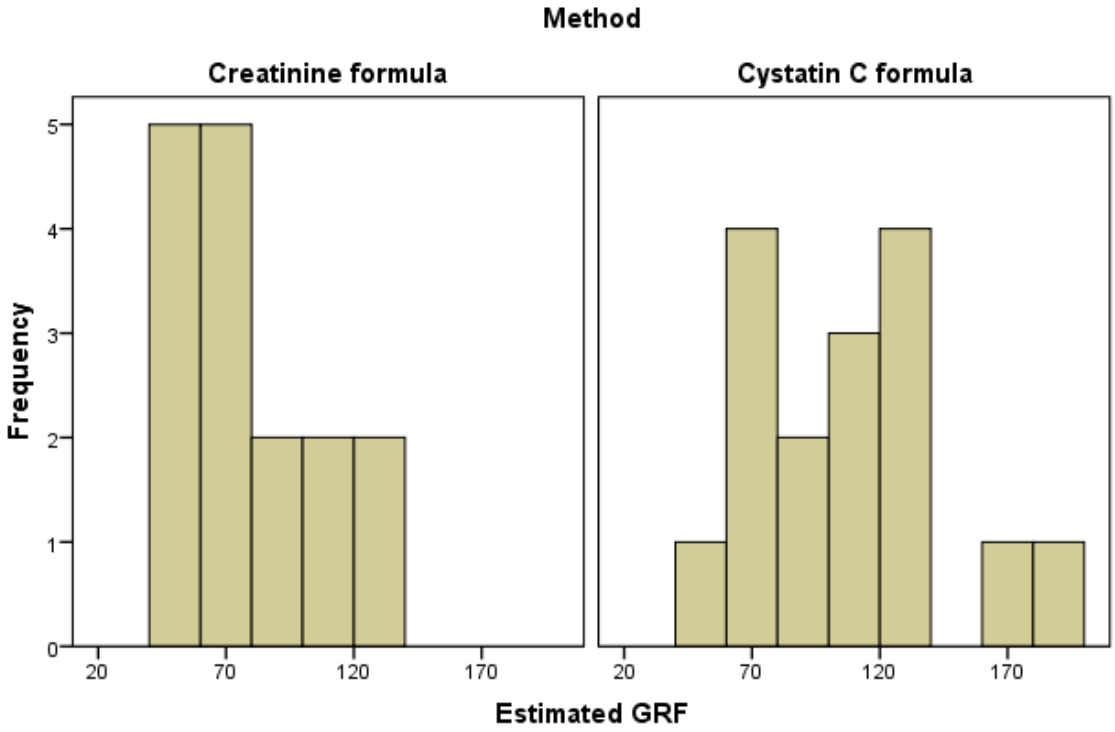
(parameterfritt alternativ till ANOVA)

Fler grupper med parade mätningar

Friedmans test

Exempel: njurfunktion

- Två metoder för att skatta njurfunktion (GFR):
  - kreatinin
  - cystatin C.
- $n = 16$ barn med båda mätningarna
- Högre värden (för både kreatinin och cystatin C) associeras med sämre njurfunktion
- Men finns det belägg för att de två metoderna skiljer sig?
- H_0 : ingen skillnad; H_1: grupperna skiljer sig



	Creatinine	Cystatin C
Medelvärde	78	106
Median	70	105
Standardavvikelse	27	36
Min - Max	44 - 126	52 - 180

- Fördelningen ser INTE symmetrisk ut (varken för kreatinin- eller cystatin C-baserade uppskattningar; hur fördelas differenserna?)
- Liten urvalsstorlek
- => Vi kan inte använda det parametriska ”parat t-test”
- => Behöver ett icke-parametriskt test!

GFR (glomerulär filtrationshastighet) avser volymen blodplasma som per tidsenhet renas fullständigt genom glomerulär filtration, detta benämns absolut GFR (mL/min).

SPSS

Parade data => Wilcoxon Signed Rank test

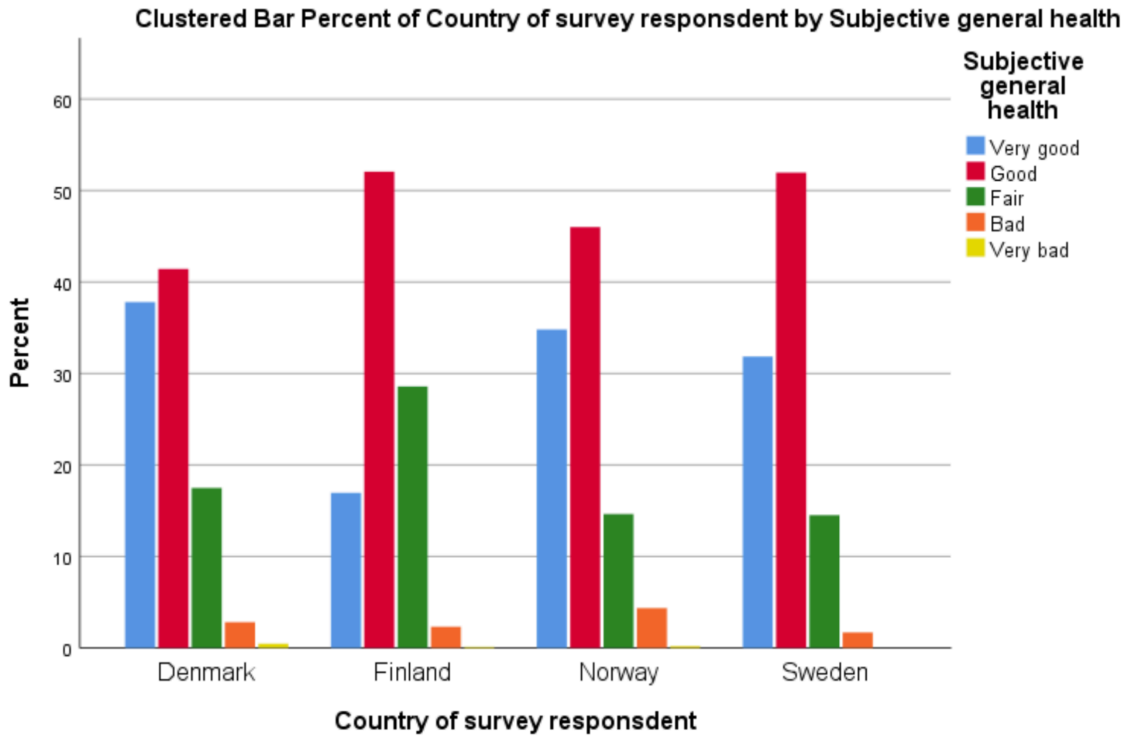
Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between GFR_kreatinin and GFR_cystatin equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,008	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Om du får en stor skillnad i de två rangsummor är det ett tecken på positiv skillnad eller negativ skillnad mellan de två metoderna. Du behöver en tabell för att hitta p-värdet (se eLabb för boken) eller, som ovan, använda en programvara som SPSS.

Exempel: Nordisk hälsa



Finns skillnad?

Finns det någon skillnad i allmän hälsa mellan nordiska länder?

- Utfallsvariabel?
  - `generell hälsa`
- Typ/skala på utfallsvariabel?
  - Egentligen ordinal (kategorisk)
  - Flödesschemat utgår dock från att man betraktar den som "continous"
    - Om kvantitativ: antagande om normalfördelning?
      - `NA`
- Antal prediktorer (grupperingsvariabel)?
  - `1` (Nordiskt land)
- Typ/skala på oberoende variabel?
  - `kategorisk` (nominal)
- Hur många kategorier om det är en kategorisk prediktor:
  - `> 2` (4: Danmark, Finland, Norge, Sverige)
- Parade eller oberoende data?
  - `oberoende`

Kruskal-Wallis

Testar om stickprov (> 2) kommer från samma fördelning.

Antaganden:

- `Oberoende` observationer: Observationerna inom varje grupp eller kategori är oberoende av varandra.
- `Homogenitet` av varians: Variansen för utfallsvariabeln är lika i alla grupper.
- `Ordinalskala`: Utfallsvariabeln är mätt på en ordinalskala, vilket innebär att observationerna kan rangordnas.

df = 4 nordiska länder - 1

Exempel: höftprotes

- Återhämtning av fysisk funktion efter total höftprotesoperation: Finns det någon skillnad i fysisk funktion `före` operation samt 3 eller 6 månader `efter`?
- Poäng för fysisk funktion (mätt med SF-36) är numeriska men inte normalfördelade och med en liten urvalsstorlek.

- Utfallsvariabel?
  - `SF-36`
- Typ/skala på utfallsvariabel?
  - `kvantitativ`

    - Om kvantitativ: antagande om normalfördelning?
        - `Nej`
- Antal prediktorer (grupperingsvariabel)?
    - `1` (tidpunkt)
- Typ/skala på oberoende variabel?
    - `kategorisk`(ordinal)
- Hur många kategorier om det är en kategorisk prediktor:
    - `> 2` (3: baseline, 3 månader, 6 månader)
- Parade eller oberoende data?
    - `parade`

Friedmans test

Baseras på rangordningen av observerade värden.

Antaganden:

- Parade/upprepade mätningar (>2 tillfällen)
- Ordinalskala, intervallskala

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of Physical functioning at baseline, Physical functioning, 3 months and Physical functioning, 6 months are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	,534	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,050.

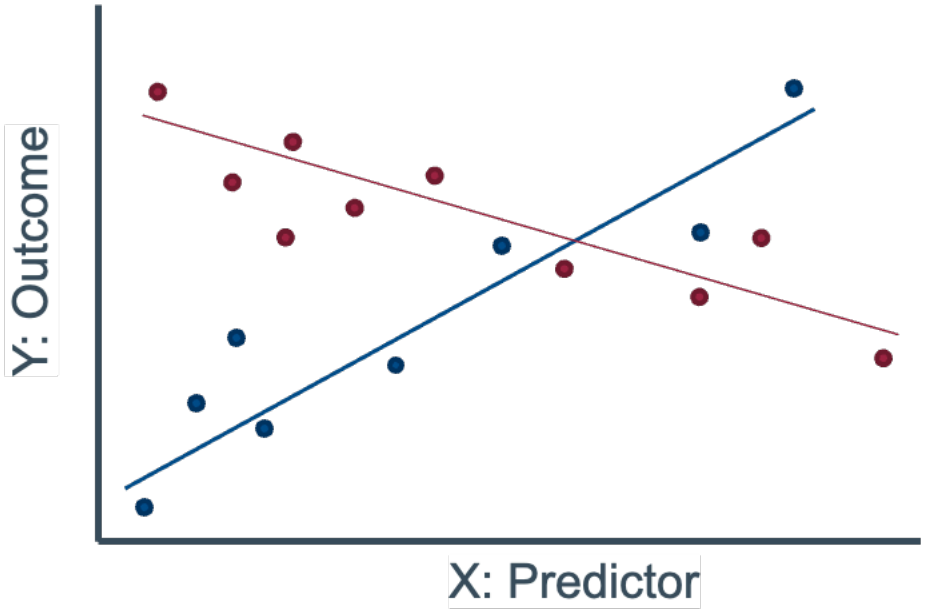
Parametriskt eller icke-parametrisk?

- Vilken information används?
    - **Parametrisk**: Kunskap om fördelning och observerade värden
    - **Icke-parametrisk**: Rangordningen för de observerade värdena
- Vad är risken med parametriska tester?
    - Om antagandena inte uppfylls => felaktiga slutsatser 👎
- Varför använder vi inte alltid icke-parametriska tester?
    - Om antagandena för parametriska test är uppfyllda så har dessa bättre `styrka` (power) att upptäcka skillnader

8.6 (s139) Eftersom en parametrisk test är baserad på en antagande om fördelning, kan all inferens vara felaktig om det antagandet är felaktigt. Men om antagandet om fördelning är korrekt, kommer den parametriska testen vara mer kraftfull och kan upptäcka skillnader lättare jämfört med de icke-parametriska testerna. Det visar sig också att p-värdet som beräknas baserat på ett icke-parametriskt test är större än det som skulle erhållas från ett parametriskt test. Ett annat

argument för att inte rutinmässigt använda icke-parametriska metoder är att de inte är lika flexibla som de parametriska alternativen.

Korrelation



Du mäter flera variabler på ett urval av försökspersoner. Du vill veta om vissa (två, ..) variabler är relaterade på något sätt. Ger kunskap om en variabel ledtrådar om den andra variabeln (på populationsnivå)?

linjärt samband

- Pearsons `korrelationskoefficient`
- Betecknas oftar r eller ρ
- Mäter det `linjära sambandet` mellan två kvantitativa variabler
- Har ett värde mellan −1 och 1
  - 1 = perfekt ökande linjärt samband
  - 0 = inget linjärt samband
  - −1 = perfekt minskande linjärt samband

H0: ρ=0, i.e. correlation in the population = 0 Requires the variables to be approximately normally distributed or a large sample size Note that hypothesis testing is always done under the assumption that H0 is true.

NÄR är det lämpligt att använda Pearsons korrelationskoefficient?

Om du har kvantitativa variabler. Om du ser någon form av linjärt samband/trend. Om du inte har uteliggare (outliers).

NÄR ska du inte använda Pearsons korrelationskoefficient? När du har - ett icke-linjärt samband - uteliggare - “hål” i datan - stickprov från olika grupper

TABLE 4
Results of Univariate Analysis[a]

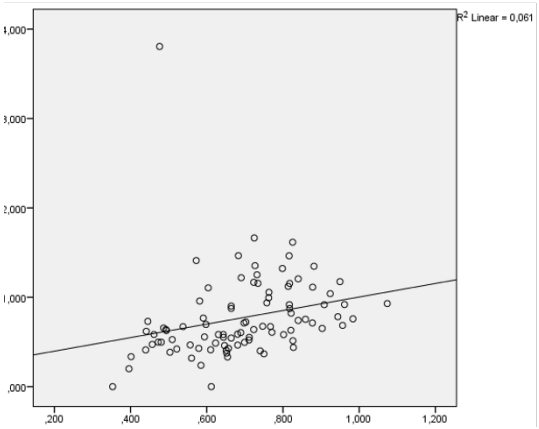
	ATRS				Heel-Rise Height (LSI)			
	6 mo		12 mo		6 mo		12 mo	
	Correlation Coefficient	*P*	Correlation Coefficient	*P*	Correlation Coefficient	*P*	Correlation Coefficient	*P*
Age	0.01	.851	−0.10	.137	−0.56	**<.001**	−0.50	**<.001**
BMI	−0.30	**<.001**	−0.13	**.045**	−0.03	.603	−0.03	.647
PAS	0.07	.307	−0.24	**<.001**	0.27	**<.001**	0.22	**.001**
ATRS (3 mo)					0.22	**<.001**	0.15	**.022**
Heel-rise height (LSI) (6 mo), %	0.24	**<.001**	0.26	**<.001**				

$\rho = -0.56$

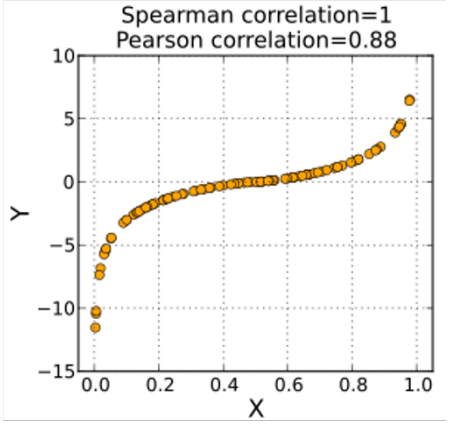
Icke-linjärt samband

- Vad händer om relationerna inte är linjära?
- Korrelation mellan rangordning

Pearsons r=0.248
Spearman r=0.493



Example rank correlation



Regression

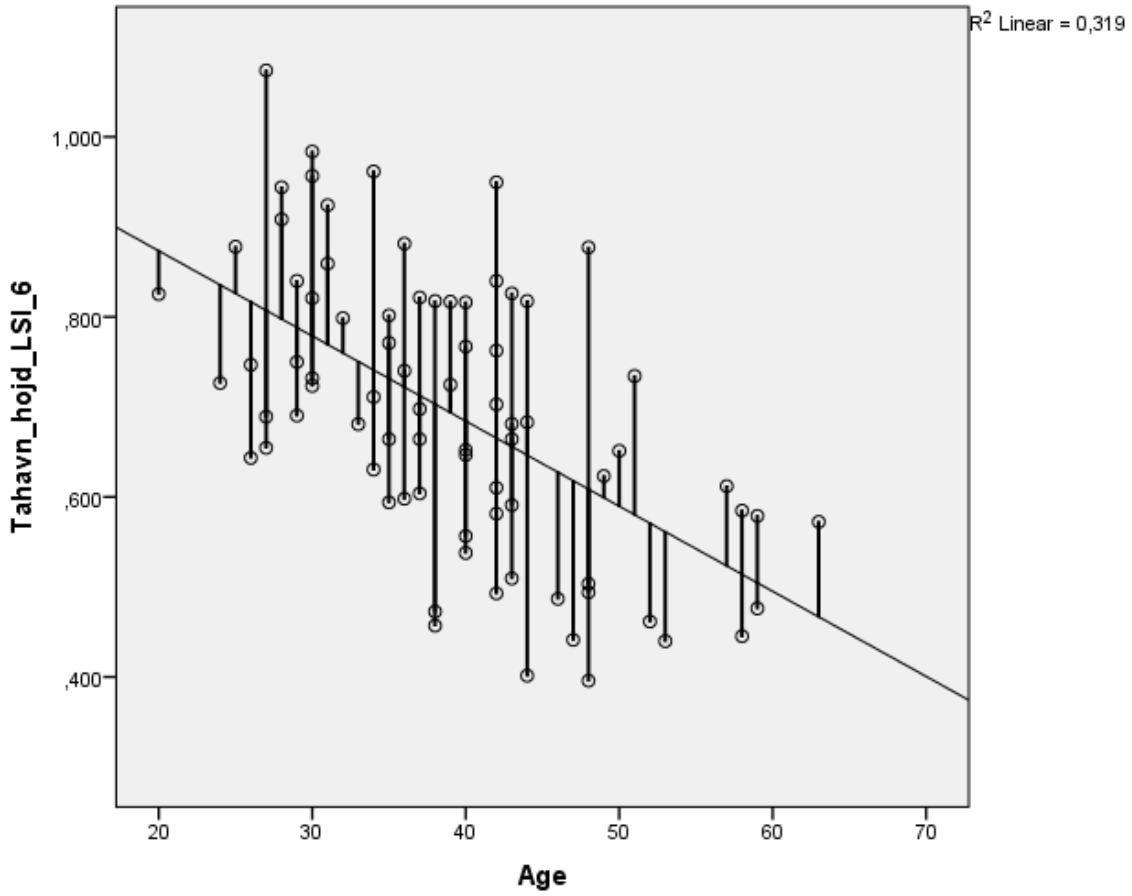
Linjär regression

- Anta en matematisk `modell` som återspeglar verkligheten.
- Baserat på detta vill vi `förutsäga` (predicera) en utfallsvariabel Y
  - från en (eller flera) `oberoende variabler` X (som är kända).
- Flera typer av frågor kan besvaras med hjälp av regression:

- Har förekomst (diagnostisering?) av autism (ESSENCE-problematik) ökat under de senaste 2 decennierna?
- Botar ett nytt läkemedel allergi, eller leder det tvärtom till fler biverkningar?
- Hur stor är risken för bilolyckor under en viss period?

"All models are wrong, but some are useful" — George Box

Den bäst anpassade räta linjen



Räta linjens ekvation?

- $y = kx + m$ från grundskolan
- Vi har dock inte en deterministisk relation
- Slumpen ε vill också vara med!
- $y = kx + m + \varepsilon$
- Av tradition särskiljer man ofta variabler (x, y) med latinska tecken från parametrar/koeficienter med grekiska tecken $(k \to \alpha, m \to \beta)$
- Alternativt: $E[Y] = \alpha + \beta x$ där $E[X] =$ väntevärdet (tänk "medelvärdet" av Y)

- ε = kvarvarande "slump" som inte förklaras av modellen

Different things but same names and same names but different things

- I SPSS ges både α och β i kolumn "B"
- I regression betecknar α och β något helt annat än tidigare (sannolikheten för typ I- och II-fel)!
- Ibland kallar man α för β_0 och β för β_1

Korrelation vs. regression

- De är besläktade men inte samma sak.
- Korrelation har ingen riktning från en variabel till en annan. Variablerna är korrelerade med varandra.
- Linjär regression **antar** en "riktning": Resultatet (Y) sägs vara beroende av prediktorn (X).
- Dock behöver inte riktningen vara "kausal" (orsaksbestämd) även om det ofta är vad man önskar!
- Linjär regression är en matematisk modell:
  - $E[Y] = \alpha + \beta X$

Enkel linjär ekvation: Y = α + β*X Parametrar α och β α kallas för intercept (värdet av Y när X = 0) β kallas för linjens lutning En ökning av X med en enhet ⟶ en ökning av Y med β enheter α och β representerar värden för populationen a och b representerar de specifika uppskattningarna av α och β

SPSS

Coefficients[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	1,062	,063		16,791	,000	,936	1,188
	Age	-,009	,002	-,564	-6,000	,000	-,013	-,006

a. Dependent Variable: Tahavn_hojd_LSI_6

$E[Y] = \alpha + \beta X \Rightarrow Heel - rise \approx 1.062 - 0.009 \cdot Age$

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,564[a]	,319	,310	,129102

a. Predictors: (Constant), Age

- Hur bra är modellen?
- Signifikans?

- Konfidensintervall?

En ökning med 1 enhet i ålder $\longrightarrow$ en minskning med 0.009 enheter (på grund av det negativa tecknet) i förväntad hällyftning. Förväntad hällyftning vid ålder = 0 år är inte tillgänglig (ingen med ålder = 0), och extrapolering kan ge orealistiska resultat.

Antaganden

Den linjära regressionen ger endast giltiga resultat om vissa antaganden uppfylls:

- Utfallsvariabeln är en skalvariabel
- Linjärt samband mellan X och Y (eller en funktion av X; logtransformera?)
- Residualerna ($\varepsilon = y - (\alpha + x\beta)$) är
  - oberoende (på samma sätt som att säga att för varje värde på X är Y:na oberoende
  - normalfördelade med medelvärde 0 och konstant avvikelse, för alla värden på X, dvs $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$ för ngt σ^2

Multipel regressionen

> "Justera (kontrollera) för andra variabler"

Enkel/simpel/univariabel regression

som ovan (endast en X-variabel)

Multipel/multivariabel regression

flera prediktorer/riskfaktorer samtidigt ($E[Y] = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + ... + \beta_k X_k$)

> ⚠ Multivariat regression
>
> Multivarat regression har flera utfallsvariabler (Y). Ej att förväxla med multipel/multivariabel regression!

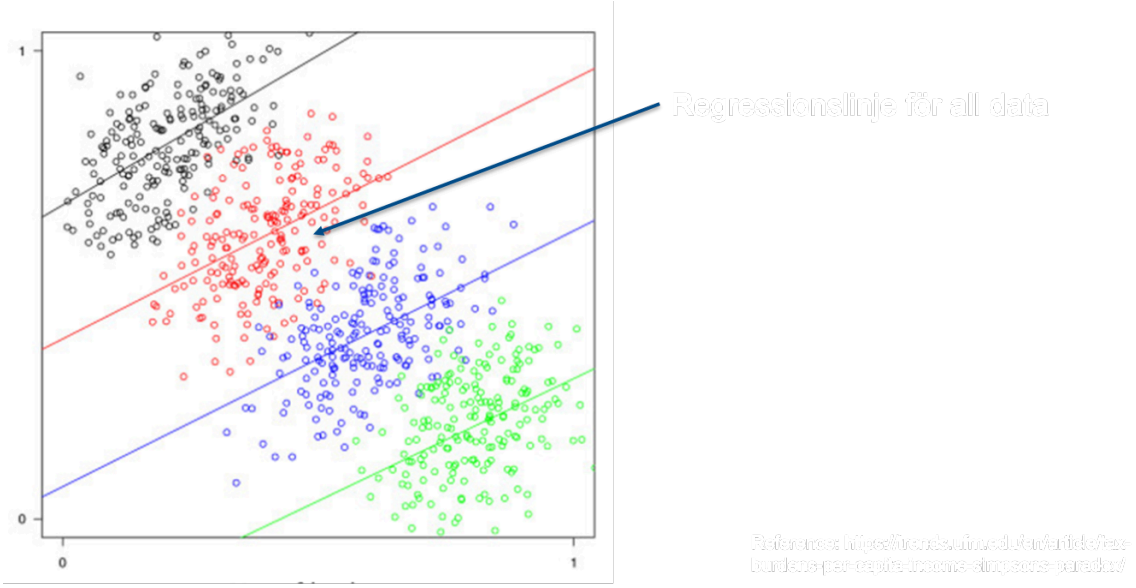
Modellbygge

Modellbygge är komplicerat!

- Välja potentiellt förklarande variabler med hjälp av medicinsk kunskap.
- Kan underlätta med Directed Acyclic Graphs (DAG) (online-verktyg: dagitty.net)
- Plotta och "lär känna" data
- Undvik starkt korrelerade prediktorer (kolienaritet) om syftet är en tolkningsbar modell
- Börja med enkla modeller (eng: parsimonious; Ockhams rakkniv)
- Lite olika tillvägagångssätt för förklarande resp predicerande modeller (även om matematiken är densamma)

Utforskande: Vilka variabler är relaterade/kopplade till utfallet Justering: Justera för förvirrande/bakgrundsfaktorer Utfallsvariabler: Kontinuerliga, Binära, Tid till händelse Prediktor/Förklarande: Vilken kombination av kontinuerliga, binära och kategoriska variabler som helst

Simpsons paradox



https://en.wikipedia.org/wiki/Simpson%27s_paradox

Sambandsdiagram över korrelationen mellan två kontinuerliga variabler X och Y, grupperade efter en nominal variabel Z. Olika färger representerar olika nivåer av Z.

Simpsons paradox: En trend syns i flera olika datagrupper men försvinner eller ändrar riktning när dessa grupper kombineras.

Exempel LSI

TABLE 7
Multiple Linear Regression Model Predicting Heel-Rise Height (LSI) at 6 and 12 Months (Male Sex)[a]

	6 mo		
	Regression Coefficient	*P*	95% CI
Treatment[b]	−2.80	.376	−9.08 to 3.47
Age	−0.87	**<.001**	−1.18 to −0.55
BMI	0.23	.655	−0.81 to 1.27
PAS	2.68	.056	−0.07 to 5.43
ATRS (3 mo)	0.19	**.026**	0.02 to 0.35
	R^2 = 0.409, ***P* value <.001**, constant = 82.69, n = 79		

- $E[LSI] = 82.69 - 2.80 \cdot Treatmen_{nonsurgical} - 0.87 \cdot Age + 0.23 \cdot BMI + 2.68 \cdot PAS + 0.19 \cdot ATRS_{3m}$
- $R^2 = 0.409 \Rightarrow$ Modellen förklarar cirka 41 % av variationen i LSI

Kvalitativt utfall

Kvalitativa (kategoriska) utfallsvariabler

- Utfallsvariabler som är:
  - `Nominalskala` (kön, ögonfärg, ...) utan inbördes ordning
  - `Ordinalskala` (Bra-Bättre-Bäst, Ålderskategorier) har en naturlig ordning
- "Avståndet mellan stegen är inte definierat"
- De kan bara ta ett fåtal möjliga värden

Exempel: biverkningar

Vi vill undersöka om förekomsten av biverkningar skiljer sig mellan två behandlingsgrupper: en som får ett nytt läkemedel och en som får placebo.

- $\boldsymbol{H_0}$: Ingen skillnad i andelen biverkningar mellan grupperna.
- $\boldsymbol{H_1}$: Finns skillnad i andelen biverkningar mellan grupperna.

Samband mellan kategoriska variabler

- `Pearsons` χ^2-test
  - Vanligt test för valfritt antal rader och kolumner
  - kräver att förväntat värde i minst 80 % av cellerna är > 5
- Pearsons χ^2-test jämför `förväntat` antal med `observerat` antal
- Om det finns en STOR diskrepans så får vi ett litet p-värde
- Då förkastar vi H_0 och drar slutsatsen att det finns ett samband
- Annars misslyckas vi med att förkasta H_0

> ! Important
>
> `Fishers exakta test` räknas mer exakt och kan också användas för små tal (< 5 obs. i varje cell). Använd det om du/datorn orkar!

Exempel

Detta är vad vi observerar:

Grupp	Biverkning	Ingen biverkning
Läkemedel	30	70
Placebo	40	160

🤔 Men vad skulle vi istället förvänta oss givet H_0?

🤓 Börja med att beräkna marginalsummor:

Grupp	Biverkning	Ingen biverkning	Totalt
Läkemedel	30	70	$R_1 = 100$
Placebo	40	160	$R_2 = 200$
Totalt	$C_1 = 70$	$C_2 = 230$	$N = 300$

Sedan ges det förväntade av: $E_{ij} = \frac{R_i \cdot C_j}{N}$

Grupp	Biverkning	Ingen biverkning	Totalt
Läkemedel	$E_{11} = \frac{100 \cdot 70}{300} = 23.33$	$E_{12} = \frac{100 \cdot 230}{300} = 76.67$	100
Placebo	$E_{21} = \frac{200 \cdot 70}{300} = 46.67$	$E_{22} = \frac{200 \cdot 230}{300} = 153.33$	200
Totalt	70	230	300

> **Note**
>
> Dvs, vi förväntar oss minst 5 fall i samtliga celler och kan då använda χ^2-testet!

Hur mycket skiljer sig det förväntade från det observerade?

$$\chi^2_{ij} = \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Grupp	Biverkning	Ingen biverkning
Läkemedel	$\chi^2_{11} = \frac{(30-23.33)^2}{23.33} = 1.90$	$\chi^2_{12} = \frac{(70-76.67)^2}{76.67} = 0.58$
Placebo	$\chi^2_{21} = \frac{(40-46.67)^2}{46.67} = 0.95$	$\chi^2_{22} = \frac{(160-153.33)^2}{153.33} = 0.29$

Totalt: $\chi^2 = 1.90 + 0.58 + 0.95 + 0.29 = 3.72$

- Frihetsgrader (df): $df = (r-1)(c-1) = (2-1)(2-1) = 1$
- Kritiskt värde vid $\alpha = 0.05$ och $df = 1$ är 3.84
- Eftersom $3.72 < 3.84$, kan vi inte förkasta H_0.
- Det finns ingen signifikant skillnad i andelen biverkningar mellan patienter som fick läkemedlet och de som fick placebo ($\chi^2 = 3.72$, $p > 0.05$).

Binärt utfall

- Två möjliga utfall:
  - `0`: falskt, nej, inget, ...
  - `1`: sant, ja, något, ...
- Dvs $x = 0$ eller $x = 1$

sannolikhet

för $x = 1$ betecknas p och skattas som $\bar{x}$

$P(X = 1) = p \approx \bar{x} = \hat{p}$

odds

$P(x = 1)/P(x = 0) = p/(1 - p)$

Från två grupper

- Anta att vi har värden:
- $X_S = (1, 1, 0, 1, 0)$ från Stockholmare och
- $X_G = (0, 1, 0, 0, 0)$ från Göteborgare.
- $\bar{x}_S = \bar{p}_S = 3/5 = 0.6$ och $\bar{x}_G = \hat{p} = 1/5 = 0.2$
- Odds för Stockholm: $0.6/(1 - 0.6) = 1.5$
  - $1.5 > 1$, dvs det är mer sannolikt för Stockholmare att ha $x = 1$ jmfrt med att inte ha det.
- Odds för Göteborgare: $0.2/(1 - 0.2) = 0.25$
  - $0.25 < 1$, mindre så för Göteborgare

Prevalens/"risk"

$= p$ för respektive grupp

Prevalenskvot/relativ risk (RR)

$p_S/p_G = 0.6/0.2 = 3$

prevalensen är 3 ggr så hög i Stockholm

Oddskvot (odds ratio; OR)

kvoten av Odds

$1.5/0.25 = 6$

Hur tolkar vi detta?

RR och OR har samma riktning men magnituden skiljer. Ligger dock ganska nära varandra för låga värden.

Test

- Några vanliga sätt att jämföra binära data från oberoende grupper:
  - `Chi2-test` (χ^2-test)
  - Differens mellan oberoende andelar
  - Kvot mellan oberoende andelar
    - Tvärsnittsstudier (cross-sectional) – `Prevalenskvot`
    - Kohort/uppföljningsstudier – `Relativ risk` (RR)
  - Kvoten mellan oberoende odds i fall-kontrollstudier – `Oddskvot` (OR)

Riskdifferensen (eller absolut riskreduktion) svarar på frågan: Hur många färre fall kan förväntas om vi ger denna specifika behandling till t.ex. 100 patienter? Formeln för en 95% konfidensintervall för riskdifferensen är: ?±?√((?_1 (1−?_1))/?_1 +(?_2 (1−?_2))/?_2) där q1 och q2 är andelarna av sjukdomsfria överlevande (DFS), n1 och n2 är gruppstorlekarna.

Relativ risk (eller riskkvot) är en kvot av risken för en händelse (t.ex. sjukdom eller återfall) som inträffar i två olika grupper. Den svarar på frågan: Hur mycket mer sannolikt är det att patienter får (t.ex.) återfall om de får den mindre framgångsrika behandlingen? Formel för: ⍰⍰=⍰_⍰/⍰_⍰ där q1 och q2 är andelarna av återfall i grupp 1 och 2, respektive.

Logistisk regression

- $Y \in \{0, 1\}$
- Kan vi använda linjär regression? ♂
  - Nej, för få möjliga utfall 👎
- Betrakta istället sannolikheten: $P(Y = 1) = p \approx \bar{x}$
- Linjär regression nu då? ♂
  - Nej, för snävt intervall $(0, 1)$ 🧐
- Men om vi tar oddset då? 🤓
  - Ok då, men logaritmera först! 👍
- Och de intressanta resultaten ges av (logaritmerade) oddskvoter!
- Fast då heter det logistisk regression: 👆
  - **En** prediktor -> `Enkel` (simple) `logistisk regression`
  - **Flera** prediktorer -> `Multippel logistisk regression`

Simple – short Campbell. M.. Machin. D.. & Walters. S. (2010). Section 9.6 Logistic Regression. Medical Statistics : A Textbook for the Health Sciences. New York: John Wiley & Sons

A gentle & detail introduction to Logistic regression with Stata
Vittinghoff. E.. Glidden. D.. Shiboski. S.. & McCulloch. C. (2012). Chapter 5. Logistic Regression. Regression Methods in Biostatistics (Statistics for Biology and Health). Boston. MA: Springer US. https://ebookcentral-proquest-com.ezproxy.ub.gu.se/lib/gu/detail.action?docID=973179

Exempel

Multipel logistisk regression

- Fråga: Påverkar rökning risken för diabetes?
- Utfall, Y: Diabetesdiagnos (1= Ja, 2= Nej)
- Oberoende variabler:
  - Rökare: 1= Ja (nuvarande), 2= Nej (icke-rökare REF.)
  - Kön (1 = Man, 2 = Kvinna REF.)
  - Ålder (år)
  - BMI

Parameter Estimates										
			95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test				95% Wald Confidence Interval for Exp(B)	
Parameter	B	Std. Error	Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.	Odds Ratio Exp(B)	Lower	Upper
(Intercept)	-8,213	,4870	-9,168	-7,259	284,486	1	,000	,000	,000	,001
[Smoker=Yes]	,233	,1434	-,048	,514	2,635	1	,105	**1,262**	**,953**	**1,671**
[Gender=Male]	,122	,1268	-,126	,371	,927	1	,336	**1,130**	,881	1,449
Age_y	,054	,0047	,044	,063	128,754	1	,000	**1,055**	1,045	1,065
BMI	,104	,0091	,086	,122	131,555	1	,000	**1,110**	1,090	1,130

- Oddskvoten för rökare jämfört med icke-rökare för att ha diabetes är 1,26.
- Dvs, rökare i denna studie har 1,26 gånger så höga odds att ha diabetes (= 26 % högre).
- Dock är detta inte en signifikant prediktor
  - eftersom 95% CI inkluderar ETT och $p > 0,05$.
- Förresten… Skriv aldrig $p = 0,000$ i en rapport! Det bör vara $p < 0,001$.

Mer än en oberoende (prediktor/förklarande) variabel (Multi-prediktor Modell) Dikotom, ordinal, nominal, kontinuerlig … ln⟦(?/(1−?))=?+?_1 ?_1+?_2 ?_2+…+?_? ?_? ⟧ Tolkning av ?_1 Ökning av log-odds för en enhets ökning av x1 med alla andra xi konstanta (i=2,….,n) Mäter sambandet mellan x1 och log-odds justerat för alla andra xi (i = 2,….,n)

Upprepade mätningar

Observera att `longitudinella` studier med fler än 2 mätningar per individ kräver andra typer av statistiska metoder.

> **Tip**
>
> Behöver du analysera sådan data rekommenderas t ex ANOVA för upprepade mätningar eller mixade modeller (mixed models; som också går under en rad andra namn). Detta bygger på att din handledare kan vägleda dig kring dessa metoder. Försök annars omformulera frågeställningen!

Överlevnadsanalys

Benämning

- Eng: survival analysis
- Eg bättre: "Tid-till-händelse-analys" (time-to-event analysis)
- Stort fält med många olika tekniker
  - Kaplan-Meier och Cox-regression vanligast

Tid och händelse

- Startpunkt

    - diagnosdatum
    - indexdatum (matchade kontroller)
    - operationsdatum
    - …
- Slutpunkt
    - död (därav namnet)
    - re-operation/revision
    - återfall/recidiv
- Tid
    - Antalet dagar (oftast) från start till slut

Varför?

- ♂ Detta låter enkelt: Om antalet dagar är en skal-variabel så kan vi väl använda linjär regression?
    - 👍 Ja, om vi verkligen har komplett data
    - 👎 Men ofta har vi inte det!
- ♂ Eller om utfallet bara är död/levande kan vi väl använda logistisk regression?
    - Ja, men begränsas då till död inom en viss tid.
    - I praktiken får denna tid vara relativt kort om vi inte vill vänta med analysen tills dess att data blivit helt inaktuell.

Censurering

- Alla som inkluderas har (oftast) en starttid
- Men har alla en sluttid?
- Ska vi vänta tills alla dör?
- Ska vi ignorera dem som inte hinner dö innan vi analyserar data?
- Eller kan vi ändå nyttja det vi vet? Dvs, vi vet åtminstone att individen ännu inte dött efter ett visst antal dagar?
- Vet vi inte längre om individen är död eller levande så är denna information `censurerad` från och med denna tidpunkt
- Ett vanligt antagande är att censurering inträffar oberoende av utfallet

Olika sorter

- höger, vänster, intervall
    - Vi fokuserar på höger-censurering
        - känd startpunkt
        - tillåter okänd slutpunkt
- "loss-to-follow-up"
    - Forskningspersoner avbryter sitt studiedeltagande
    - personer emigrerar (försvinner ur svenska register)
- Administrativ censurering
    - Vi orkar inte vänta tills alla dör
- Censureringsdatum: sista datumet för vilken information om utfallet var känt (oavsett orsak):

- Senast genomförda uppföljningsbesök
- Datum för emigrering enligt folkbokföringen/Skatteverket/Navet
- Datum då datauttag gjordes från kvalitetsregister

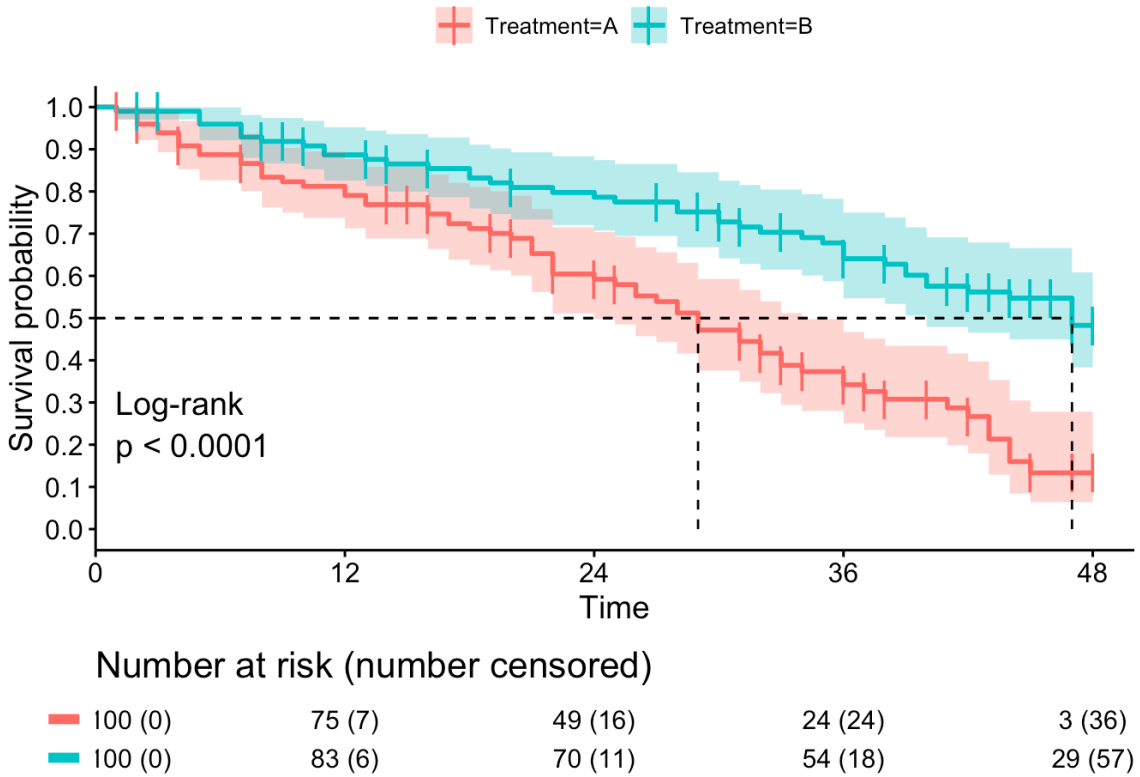
Variabler

- Tid (t): Antal dagar
- Status (s): Den händelse som inträffat efter t dagar
  - `0` om individen vid detta datum fortfarande lever
  - `1` om individen dog vid detta datum

Life tables

Time Interval, I_j	Number of Deaths, D_j	Number of Withdrawals, W_j	Number at Risk, N_j	Average Number at Risk, N_j'	Estimated Proportion of Deaths, q_j	Estimated Proportion Surviving, p_j	Estimated Cumulative Survival, S_j
[0, 3)	1	0	10	10	0.1	0.9	0.9
[3, 6)	2	1	9	8.5	0.235	0.765	0.688
[6, 9)	0	0	6	6	0.0	1.0	0.688
[9, 12)	1	0	6	6	0.167	0.833	0.573
[12, 15)	0	3	5	3.5	0	1.0	0.573
[15, 18)	0	2	2	1	0	1.0	0.573
[18, ∞)	0	0	0	0	—	—	—

Kaplan-Meier



För- och nackdelar

Fördelar

- Ger en tydlig grafisk representation
- Lätt att utläsa andelen ännu levande efter viss tidpunkt

Nackdelar

- Bara EN kurva
  - Vill man ha fler får man stratifiera stickprovet
- Kan inte "justera för" fler variabler
  - om man inte stratifierar alla kombinationer
  - Finns dock även justerade Kaplan-Meier kurvor men är ganska ovanligt (och svåra att tolka).

Cox-regression

Fördelar

- Kan justera för flera variabler

Nackdelar

- Inte lika lätt att tolka (modellerar relativa hazarder)

- Kräver antaganden (propertionerliga hazarder)
  - Finns dock varianter för tidsberoende data
- värdet beror på uppföljningstiden (men utan att vara lika explicit som KM)
- Svårt att illustrera grafiskt

Hazard

- Cox-regression är en semi-parametrisk modell
  - hazarden λ parametriseras
  - "baseline-hazarden" kan förbli okänd
- $\lambda =$ sannolikheten att händelsen inträffar väldigt snart efter en viss tidpunkt. Tänk frekvens!
- Hazardkvoter: λ_1/λ_2
  - **1: ingen skillnad mellan två grupper**
  - $\neq 1$: Individer i ena gruppen dör med högre (lägre) frekvens än i den andra

Använda båda?

- Eftersom både KM och Cox-regression har för- och nackdelar kan man använda båda!
- De svarar dock på olika frågor (andelen kumulativt överlevande resp. hazardkvoter)
- I löpande text kan man presentera andelen som ännu inte dött (eller dess motsats) vid en kliniskt relevant tidpunkt (30 dagar, 3 månader, 1, 3, 5 eller 10 år?)

Enkla mått?

- Om minst hälften dör under studietiden så kan man presentera mediantiden för detta
- Medelvärdet kan vi dock inte beräkna om vi inte har komplett uppföljning
- Restricted mean survival time (RMST) är ett alternativ som räknar medeltiden individer lever under en begränsad tid

! Viktigt!

- Tänk på urvalsstorlek `innan` studien påbörjas
- Försök att ange så mycket som möjligt i `studieprotokollet` innan du börjar samla in och analysera data
- När du har data: `plotta/tabulera` alltid data
- Utvärdera `antaganden`
- Inkludera/exkludera endast observationer (t ex outliers) på ett vetenskapligt korrekt sätt (vad nu det ska betyda ...)

Forskningsfrågan

Vad är en forskningsfråga?

- En forskare bör ställa en mycket specifik fråga.
- Breda frågor bryts vanligtvis ner i mindre frågor.
- En bra kvantitativ forskningsfråga kan leda till en testbar hypotes.

Dålig fråga

- En fråga som inte spelar någon roll för någon (inte ens för dig)
  - Den måste vara användbar på ett eller annat sätt…
  - (… fast kanske inte det primära syftet just i detta fall … fortsatt relevant som lärtillfälle)
  - Och i grundforskning kan det ta lång tid innan den kliniska relevansen uppdagas (inom matematik upp till 300 år!)
- Hoppas på att en fråga ska framträda från rutinmässiga kliniska journaler
  - Journalerna kommer att vara partiska och förvirrade
  - De kommer att sakna den information du behöver för att tillförlitligt svara på din fråga, eftersom de skrevs av en annan anledning
- Fisketur/trålning - samla in ny data och hoppas på att en fråga ska framträda

Bra fråga

FINER-kriterierna

- `Feaseble/Genomförbar` (Svarbar med en robust metod och inom din begränsade tidsram)
- `Intressant`
- `Nydanande` (Kanske inte den viktigaste i just detta sammanhang)
- `Etiskt`
- `Relevant`

https://www.atsu.edu/research/pdfs/campbell_syllabus.pdf

FINER-kriterierna för en bra forskningsfråga • Genomförbar: Tillräckligt antal deltagare, Tillräcklig teknisk expertis, Rimligt i tid och pengar, Hanterbart i omfattning • Intressant, Intressant för forskaren • Nydanande: Bekräftar eller motbevisar tidigare resultat, Utvidgar tidigare resultat, Ger nya resultat • Etisk • Relevant: För vetenskaplig kunskap, För klinisk och hälso- och sjukvårdspolicy, För framtida forskningsriktningar

Exempel

Förklarar en skillnad i _____ (*oberoende variabel*) skillnader i _____ (*beroende variabel*), med kontroll för effekterna av _____ (*kontrollvariabel*)?

> Förklarar en skillnad i `behandling` skillnader i `maximal hällyftningshöjd,` med kontroll för effekterna av `ålder och BMI`?

- Observationsstudier
  - Vad är sambandet mellan långväga pendling och ätstörningar?
- Experimentella studier
  - Leder konsumtion av snabbmat till ätstörningar?
  - Vad säger FINER-kriterierna om det (Etiken?)

PICO/SPICE

P **Patient / Population,** This is the 'Who'. How would I describe a group of patients similar to mine?	**S** **Setting:** 'Where'. What is the context for the question?
I **Intervention:** This is the 'What. Which main intervention, prognostic factor, or exposure am I considering?	**P** **Perspective / Population:** 'Who'. How would I describe a group of patients similar to mine?
C **Comparison:** With what is the intervention (or indeed population) being compared? This could be a control group.	**I** **Intervention:** 'What'. Which main intervention, prognostic factor, or exposure am I considering?
O **Outcome:** What outcome do you expect to see? For example, you may be interested in knowing whether an intervention has a health benefit, or whether an exposure results in mortality.	**C** **Comparison:** With what is the intervention (or indeed population) being compared? This could be a control group.
	E **Evaluation:** With what result? What measurement will determine the intervention's success?

PICO P - Who are the patients / What's the problem? I - What is the intervention (or exposure)? C – What is the control group? O - What is the outcome?

Några online-riktlinjer

Equator-nätverket

Förbättrar kvaliteten och transparensen i hälsorelaterad forskning

Riktlinjer för rapportering och länkar till resurser för forskningsrapportering

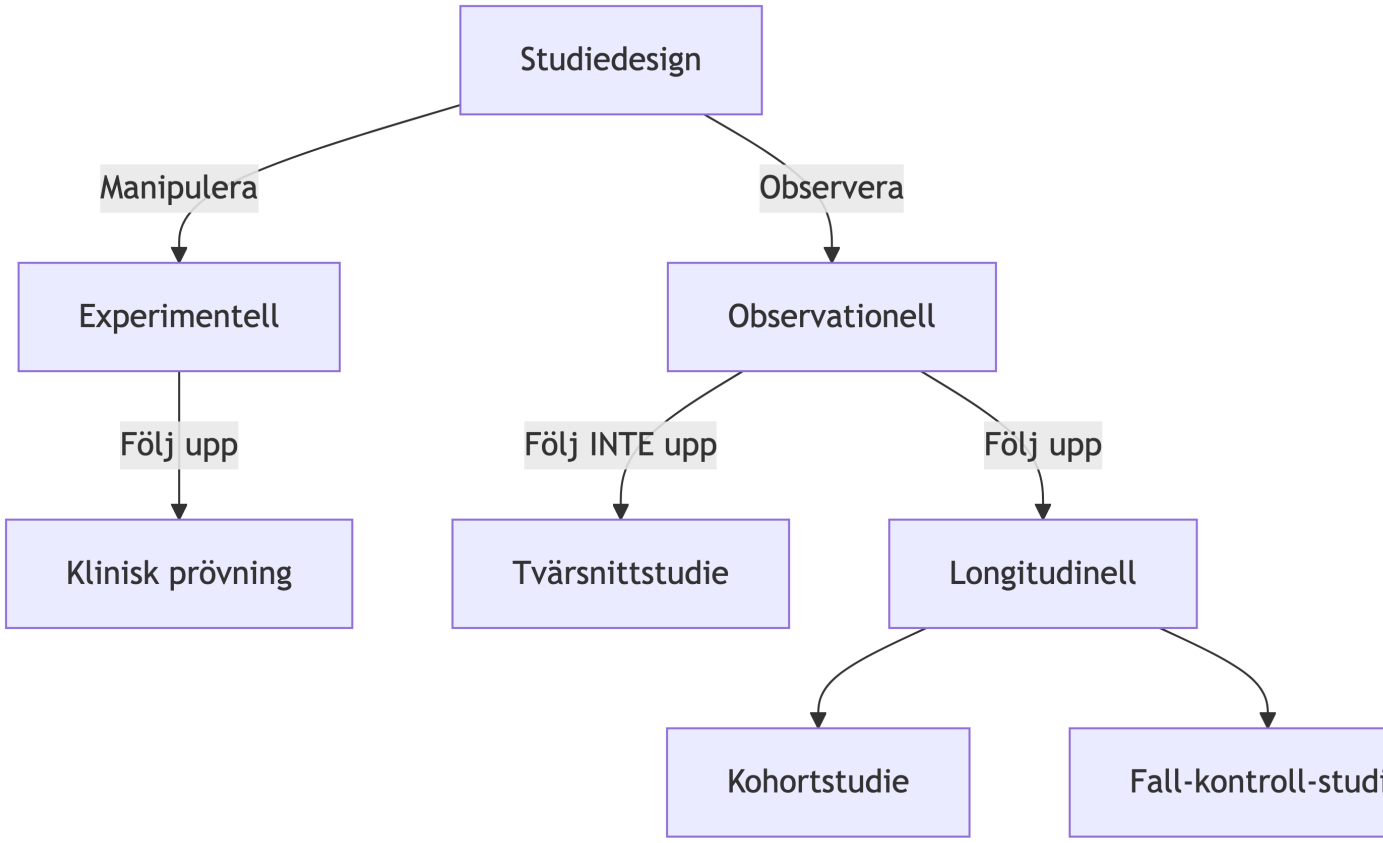
Codex

Regler och riktlinjer för forskning

Information om de riktlinjer, etiska koder och lagar som reglerar och ställer etiska krav på forskningsprocessen.

Studie-design

Alternativ

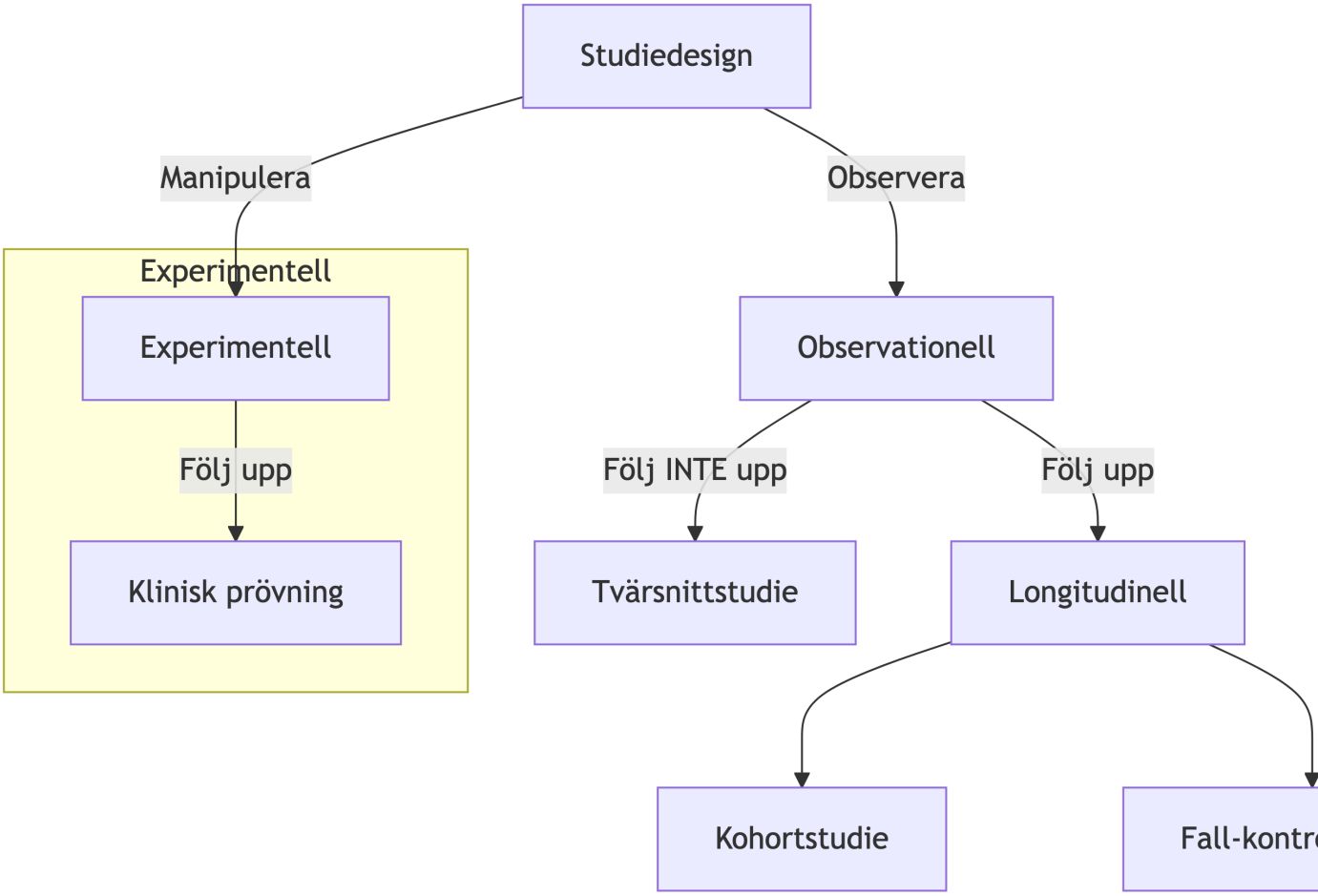


Valet av en viss design beror på forskningsfrågan och andra förhållanden (etiska frågor, ekonomiska, etc).

Kohort = "en grupp av individer som följs eller spåras under en period av tid" A dictionary of Epidemiology - Oxford University Press Print ISBN-13: 9780195314496 DOI: 10.1093/acref/9780195314496.001.0001

Experimentell studie

- identifiera deltagare (inklusions- ock exklusionskriterier)
- randomisera
- intervenera
- observera effekten
- analysera

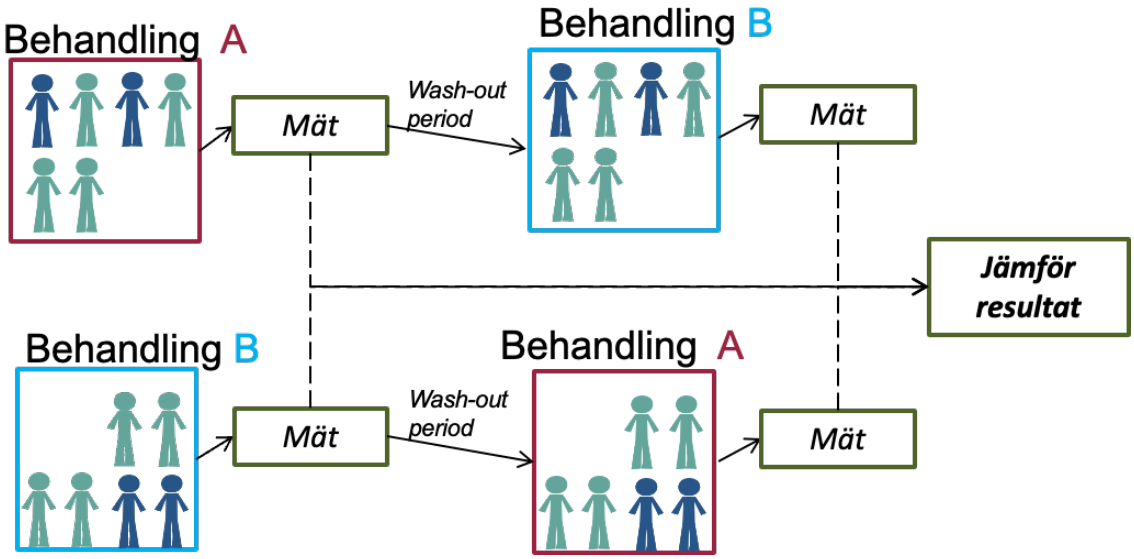


RCT

Bu eller bä

- 👍 **Fördelar**
  - "Guldstandard" för att fastställa orsakssamband/`kausalitet` (fortfarande inte enkelt...)
  - Minskar (eliminerar?) påverkan av förväxlingsfaktorer (confounders) genom randomisering.
    - Behöver (kanske?) inte justera för förväxlingsfaktorer
    - Förenklar de statistiska analyserna
  - Blinding är ibland möjligt (kanske svårt vid kirurgi?)
- 👎 **Nackdelar**
  - Dyrt och tidskrävande
  - Ibland etiska problem
  - Urvalsbias
    - Det som fungerar i en artificiell studie kanske inte fungerar i "verkliga livet".

Crossover trials

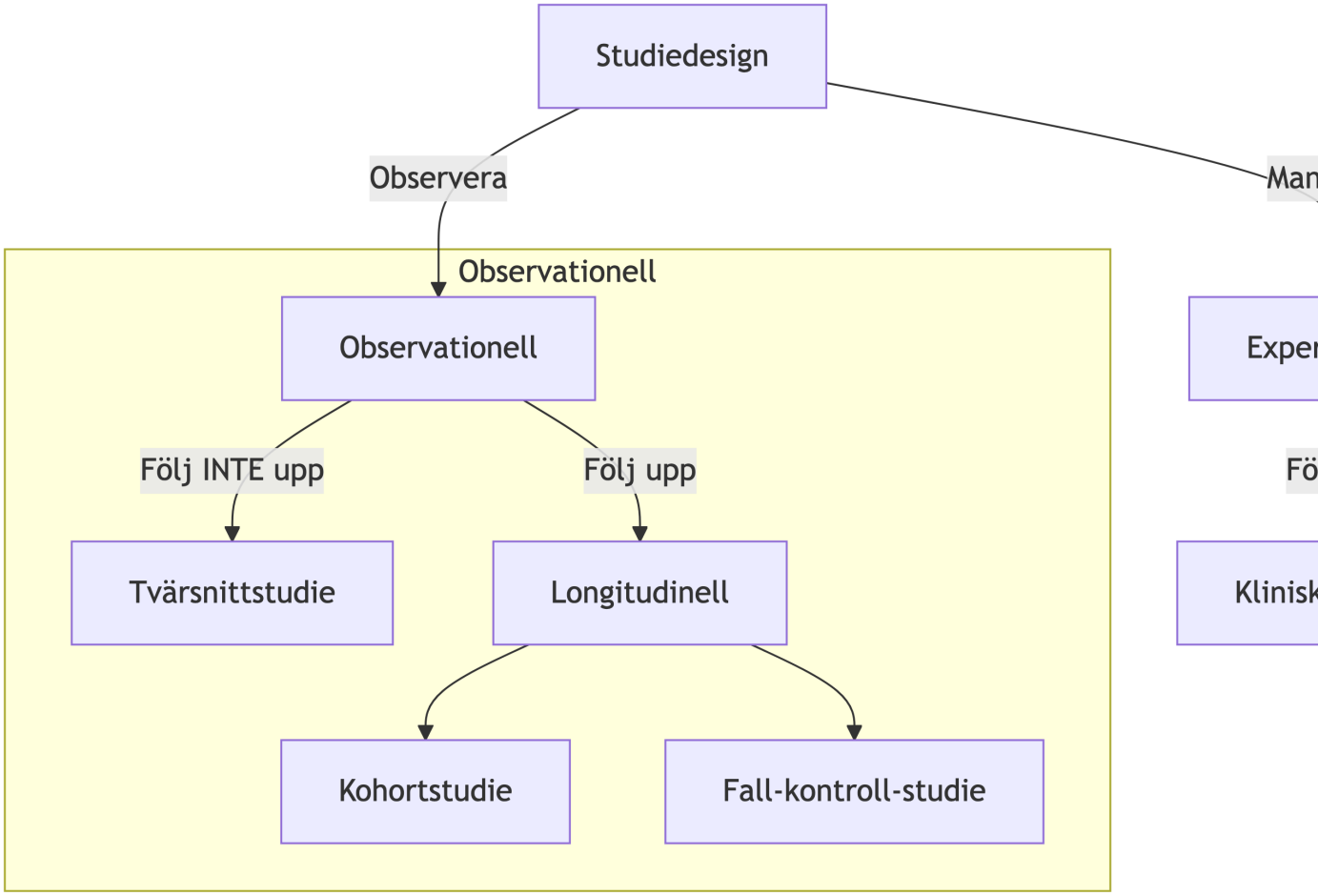


Bu eller bä

- 👍 **Fördelar**
  - Alla deltagare fungerar som sina egna kontroller
  - Felvarians minskas ⟶ mindre provstorlek behövs
  - Alla deltagare får behandling
  - Blinding kan användas
- 👎 **Nackdelar**
  - Alla deltagare får placebo/alternativ behandling vid något tillfälle
  - "Wash-out"-perioden är lång eller kan vara okänd
  - Fungerar inte för behandlingar med permanenta effekter

Observationell

- identifiera deltagare (inklusions- ock exklusionskriterier)
- observera vad som händer
- analysera



Bu eller bä

- 👍 **Fördelar**
  - Etiskt säkert
  - Troligtvis mindre resurskrävande
- 👎 **Nackdelar**
  - Exponering kan vara kopplad till en dold förväxlingsfaktor
  - därmed mycket svårare att uttala sig om kausalitet
  - Blinding är svårt
  - För sällsynta sjukdomar krävs stor urvalsram (om befintliga data nyttjas)

Hur välja?

- Finns data redan insamlad? I så fall är valet redan gjort!
- Vad är ditt utfall?
- Vanligt eller ovanligt
  - har vi tillräckligt stort stickprov för att skatta prevalensen av en väldigt ovanlig åkomma?
  - Incidensen kräver ännu större stickprov

  - associationer eventuellt ännu mer
- Tidsram
  - Prospektiv eller retrospektiv (historisk kohort)
  - Intresserad av förändringar över tid eller en enskild tidpunkt?
- Naturlig gruppering av deltagare?
  - Exponerade vs. icke-exponerade
  - Sjuka vs. friska

Different definition of Retrospective or prospective exists in litterature

Tvärsnittsstudier

Tvärsnittsdata är en ögonblicksbild av populationen, där exponeringen och utfallet mäts samtidigt.

- Användbart för att beskriva variabler och deras fördelningsmönster.
- Kan användas för prevalensskattning (inkl kvoter)
- Lättast för tillstånd som är relativt vanliga med lång varaktighet (icke-dödliga, kroniska tillstånd)
- Svårare studera sällsynta, mycket dödliga sjukdomar eller sjukdomar med kort varaktighet
- Inte lämpligt för att dra kausala slutsatser

Cross-sectional studies involve point prevalence, not incidence. For very infrequent diseases they are of limited utility

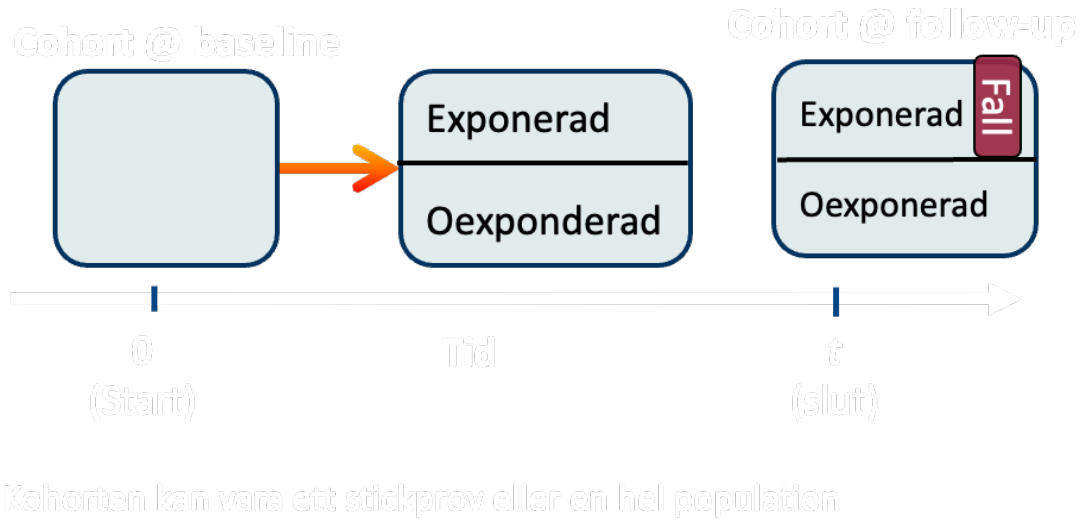
Kohortstudie

> "Bäst för att studera effekterna av riskfaktorer på en utfall"

- `Prospektiva` kohortstudier börjar med en grupp (kohort) friska deltagare och jämför exponerade mot icke exponerade => är de som är exponerade mer benägna att bli sjuka?
- Data kan samlas under studiens gång eller baseras på historiska data (register etc som då fortfarande kan ha haft en prostepktiv datainsamling då det begav sig).
- `Ingen randomisering` av exponering/behandling.
- Effekter kan vara confounded (behandling given på grund av specifik indikation). Vad är då effekten av vad?

Resultatet av kohortstudier:

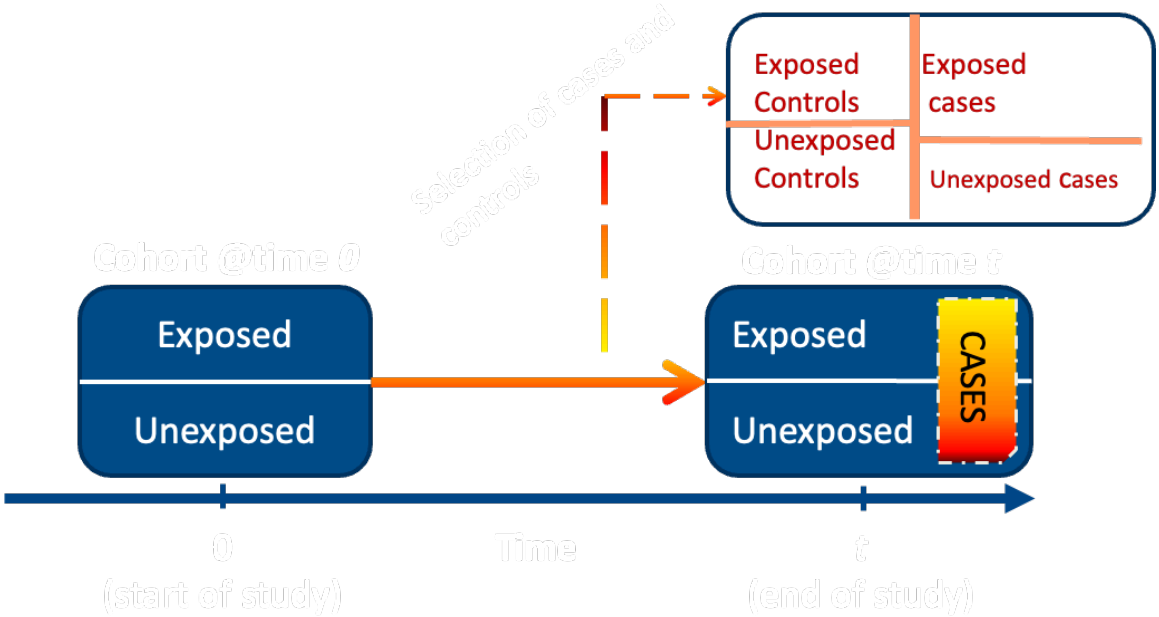
- **Incidens/relativ risk för incidens** "Rökare har 3 gånger högre sannolikhet att utveckla hjärtkärlsjukdom jämfört med icke-rökare."
- **Överlevnad** "Patienter som fick behandling A hade dubbelt så stor sannolikhet att överleva minst 5 år, jämfört med de patienter som fick behandling B." (Men berodde skillnaden på behandlingen?)



Fall-kontroll-studie

- `Prospektiva kohortstudier` kan ibland vara omöjliga att genomföra
  - Tiden från exponering till sjukdom kan vara mycket **lång**
    - Börjar röka som tonåring -> hjärtsjukdom som vuxen; behandlas för leukemi som barn -> påverkar fettfri kroppsmassa som vuxen
- Sjukdomen är mycket `sällsynt`: antag 5/100 000. För att identifiera "tillräckligt" många fall (som krävs för statistisk styrka) kan det behövas en kohort på 1 000 000 deltagare
- Ett alternativ är `Fall-kontroll-studie`

En grupp `fall` och en grupp jämförbara `kontroller` (inte fall), titta tillbaka i deras förflutna; jämför fall mot kontroller hur ofta riskfaktorn är närvarande



- Fall-kontroll-studier börjar med en grupp `fall` och inkluderar sedan ett slumpmässigt urval av `kontroller` (ingen sjukdom under studien!)
- Bestäm tidskomponenten: titta tillbaka 20 år, 1 år, 1 månad?
- Kartlägg exponering för varje fall och kontroll:

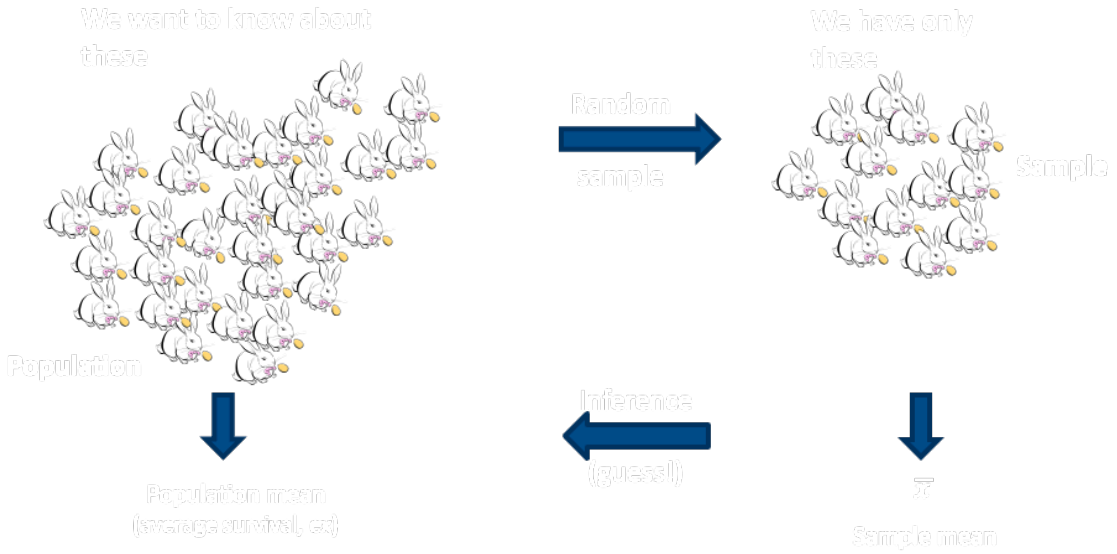
Cases	**% exposed**	**% unexposed**
Controls	**% exposed**	**% exposed**

Beräkna

`oddskvoter`

jämför oddsen för att vara exponerad bland fall med oddsen för exponering bland kontroller

Sist men inte minst ...



Skit in, skit ut!

Oavsett vilken studieutformning som väljs kommer slutsatserna endast vara giltiga om du valde "rätt" kaniner att titta på!

Stickprovsstorlek

Relevans?

- Om vi på förhand kan styra hur många studieobjekt som inkluderas
  - Hur många möss behöver vi offra?
  - Hur många enkäter behöver vi skicka ut?
  - Är det någon idé att journalgranska om vi inte har fler än max 100 journaler?
- INTE relevant för att i efterhand bortförklara varför vi inte uppnådde statistisk signifikans!
- Behövs sällan vid t ex registerstudier

Stickprovsstorlek

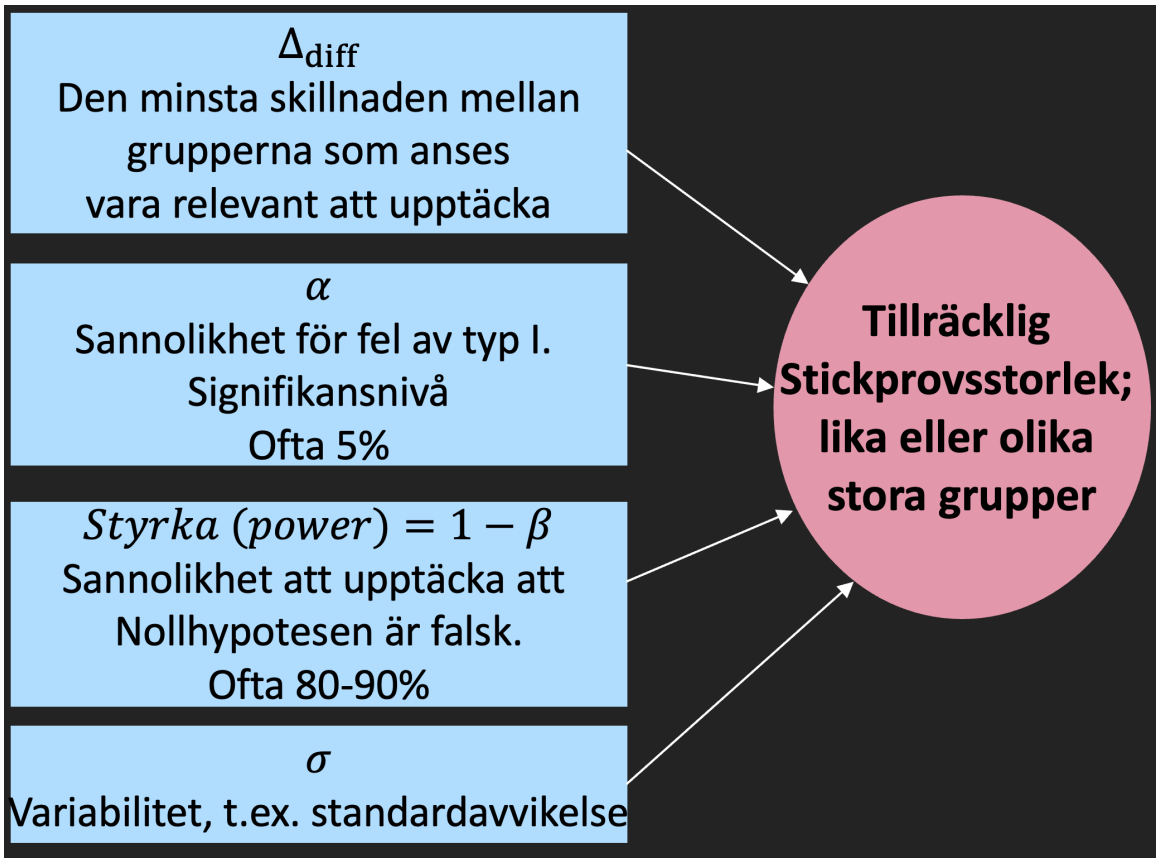
- Grupperna är för små (för litet stickprov):
  - H_0 förkastas inte, även om en relevant skillnad finns (typ I-fel).
  - Resultaten kan inte användas för att säga att det finns någon skillnad.
- Grupperna är för stora:
  - Slöseri med resurser.
  - Studien kan visa skillnader som inte har någon praktisk betydelse, kliniskt irrelevant.
  - Risk för lägre datakvalitet på grund av stor organisation?

Styrka

- Du har en hypotes (H_1): det finns en skillnad i blodtryck mellan överviktiga och normalviktiga.
- Vad krävs för att förkasta H_0 (ingen skillnad)?
- Vad man inte vill, är att det ska sluta med en kostsam, för patienterna riskfylld, tidskrävande studie som inte fann något intressant resultat.

Antalsberäkning

för jämförelse av medelvärden



Exempel: medelvärde

- Vi vill studera normalviktiga unga vuxna,
  - grupp 1 normalviktiga som barn,
  - grupp 2 överviktiga som barn
- Fråga: samvarierar vikten som barn med blodtrycket som vuxen?
- Hypotes: $H_0 : \mu_1 = \mu_2; H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$
- Hur många studiedeltagare behövs?
- Du måste göra antaganden om den minsta skillnad du vill kunna hitta samt variabiliteten.
- Kliniskt relevant skillnad = 10 mmHg diastolisk: $\Delta = 10$
- Varians i population: $\sigma^2 = 10$
  - Vi antar att det är samma i båda grupperna

- Bestäm signifikansnivå $\alpha = 0.05 \Rightarrow k_1 = 1.96$
- styrka $1 - \beta = 0.8 \Rightarrow k_2 = 0.84$
- $n \geq 2\sigma^2 \cdot \left(\frac{k_1+k_2}{\Delta}\right)^2 = 2 \cdot 10 \cdot \left(\frac{1.96+0.84}{10}\right)^2 = 1.568$
- Minsta urvalsstorlek är 2 per grupp => 4 totalt

α	k1	$1 - \beta$ (power)	k2
0.001	3.29	0.8	0.84
0.01	2.58	0.9	1.28
0.05	1.96	0.95	1.96
		0.99	2.33

- Detta betyder att skillnaden i medelvärde måste vara minst 10 mellan grupperna för att vi ska kunna förkasta H_0 med $n = 4$
- Är den faktiska skillnaden mindre så krävs ett större stickprov
- Anta $\Delta = 5$
- $n \geq 2\sigma^2 \cdot \left(\frac{k_1+k_2}{\Delta}\right)^2 = 2 \cdot 10 \cdot \left(\frac{1.96+0.84}{5}\right)^2 = 6,272$
- krävs 7 per grupp (avrunda alltid uppåt!), dvs 14 totalt.

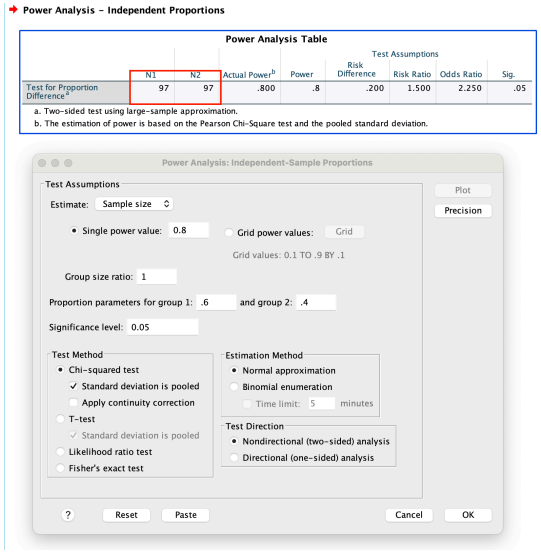
Exempel: Andel

- Studentkåren vill skatta andelen missnöjda studenter vid Sahlgrenska akademin.
- Vill att ett 95 % konfidensintervall ska ha en bredd på 12 procentenheter.
  - en felmarginal (margin of error): $m = 0.06$
- Anta 25 % är missnöjda: $p = 0.25$
- $n = p(1-p)/SE^2(p)$
- där $SE(p) = m/k_1 = 0.06/1.96 \approx 0.031$
- $n = 0.25(0.75)/0.031^2 \approx 200$
- Vad betyder det?
  - Fråga 200 studenter?
  - Samla in 200 svar?

Exempel: Olika andelar

- Vi är intresserade av andelen som återgår till arbete bland canceröverlevare.
- Två grupper, Grupp 1 vs Grupp 2 med andelar p_1 resp p_2
- $H_0 : p_1 = p_2; H_1 : p_1 \neq p_2$
- $\alpha = .05$
- $1 - \beta = .8$ (power)
- Hur stort stickprov behövs för att detektera att andelen i grupp 1 är 60 % jmfrt med 40 % I grupp 2?

SPSS



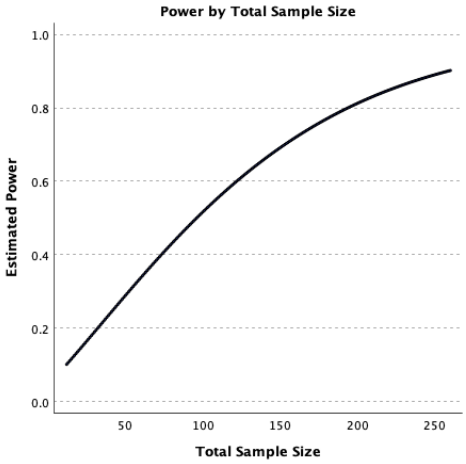
Power Analysis – Independent Proportions

Power Analysis Table

	N1	N2	Actual Power[b]	Power	Risk Difference	Risk Ratio	Odds Ratio	Sig.
					Test Assumptions			
Test for Proportion Difference[a]	97	97	.800	.8	.200	1.500	2.250	.05

a. Two-sided test using large-sample approximation.

b. The estimation of power is based on the Pearson Chi-Square test and the pooled standard deviation.



Finns även flera på nätet, t ex OpenEPI