Phd-kursus i Basal Statistik, Opgaver til 1. uge

Opgave 1: Wright

For 17 patienter er der målt **peak expiratory flow rate** på to forskellige måder, dels ved at anvende det **traditionelle** Wright peak flow meter, og dels med det **nye** såkaldte mini Wright flow meter (Bland and Altman, 1986). Med begge apparater er der foretaget dobbeltbestemmelser, således at der i alt foreligger 4 observationer for hver person.

1. Kør indlæsningsprogrammet, og overvej, hvad hver enkelt linie refererer til, så I næste gang kan udnytte en modificeret udgave af denne kode.

Vi benytter den i opgaveteksten angivne indlæsningskode, idet vi dog erstatter det intetsigende datasæt-navn a1 med det mere sigende wright:

Kommentarer til de enkelte linier:

Linie1: angiver navnet på det datasæt, man vil danne

Linie 2-3: angiver navnet på den fil, man vil importere, her en fil fra nettet, og derfor skrives efterfølgende URL.

Option firstobs=2 angiver, at man først skal starte indlæsningen fra linie 2, idet der står variablenavne i første linie.

Linie 4: Angiver de variablenavne, man ønsker at anvende for de enkelte kolonner i datafilen.

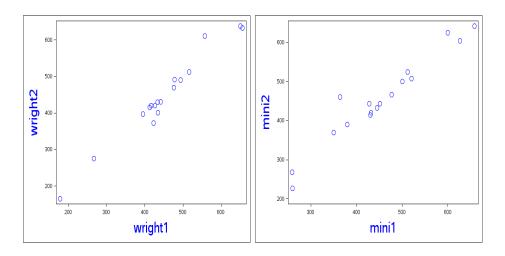
Vores datasæt ligger nu i WORK-folderen under navnet wright (er altså *ikke* permanent - ellers skulle man have skrevet sasuser.wright i stedet for blot wright), og det består af 17 observationer og fire variable, nemlig wright1, wright2, mini1 og mini2.

Til en start kan vi se på et plot af dobbeltbestemmelser mod hinanden, for hver af de to målemetoder:

```
proc sgplot data=wright;
    scatter x=wright1 y=wright2;
run;

proc sgplot data=wright;
    scatter x=mini1 y=mini2;
run;
```

Figurerne nedenfor er dog lavet ved hjælp af en kode, der er lidt udbygget for at forbedre grafernes udseende, se løsningsprogrammet.



Det ses, at observationerne fordeler sig rimeligt omkring en linie, og hvis man kigger nærmere efter, er denne linie næsten identitetslinien, og dermed vil vi umiddelbart sige, at dobbeltbestemmelserne stemmer rimeligt godt overens.

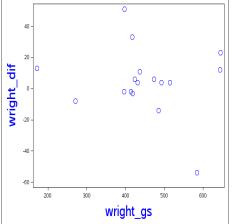
De efterfølgende spørgsmål skal lede igennem forskellige betragtninger vedrørende vurdering af hver af målemetoderne samt sammenligning af de to målemetoder. Det endelige formål er at kvantificere overensstemmelsen mellem de to målemetoder (hhv. Wright og Mini Wright).

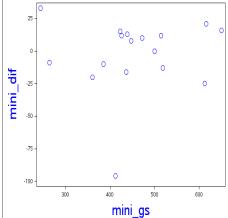
2. Vurder (for hver af de to målemetoder for sig) om differensen mellem dobbeltmålinger afhænger af niveauet af lungefunktionen. En god metode til dette er det såkaldte Bland-Altman plot (scatter plot af differenser mod gennemsnit).

hvorved vi får figurerne

Vi har nu brug for at ændre i datasættet wright, fordi vi skal danne nogle nye variable. Nedenfor udregner vi differenser mellem dobbeltbestemmelser for hver af metoderne, gennemsnit af selvsamme dobbeltbestemmelser, samt (til brug i spm. 6) differenser mellem gennemsnit af de to metoder (dif) samt gennemsnittet af disse gennemsnit (gnsnit, som altså blot er gennemsnittet af alle fire målinger). Vi kalder det nye datasæt wright1 og gemmer det som permanent datasæt i folderen sasuser:

```
data sasuser.wright1;
set wright;
wright_dif=wright1-wright2;
wright_gs=(wright1+wright2)/2;
mini_dif=mini1-mini2;
mini_gs=(mini1+mini2)/2;
dif=wright_gs-mini_gs;
gnsnit=(wright_gs+mini_gs)/2;
run;
Vi laver herefter (for hver af målemetoderne for sig) et plot af differen-
serne mod gennemsnittet
proc sgplot data=sasuser.wright1;
    scatter x=wright_gs y=wright_dif;
run;
proc sgplot data=sasuser.wright1;
    scatter x=mini_gs y=mini_dif;
run;
```





Disse figurer går under betegnelsen 'Bland-Altman plots', efter artiklen Bland&Altman(1986). Vi ser af disse plots, at differenserne generelt ligger i et bånd omkring 0 af nogenlunde lige stor bredde hele vejen, omend det lille antal observationer ikke tillader alt for kategoriske konklusioner.

Der synes at være en enkelt perons, hvor der er meget stor forskel mellem de to observationer af mini. Vi vil komme tilbage til dette senere.

3. Reproducerbarhed: Udregn og fortolk limits of agreement (normalområde for differenser), igen separat for hver af metoderne, uden at transformere. Vurder rimeligheden af de nødvendige antagelser.

Limits of agreement er normalområder for differenserne, så vi skal finde gennemsnit og spredning for disse, ved hjælp af proc means. Vi gør dette for alle tre differenser på en gang ved at skrive

```
proc means data=sasuser.wright1;
var wright_dif mini_dif dif;
run;
```

hvorved vi får

The MEANS Procedure

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum

```
      wright_dif
      17
      4.9411765
      21.7240379
      -54.000000
      51.0000000

      mini_dif
      17
      -2.8823529
      28.8723102
      -96.000000
      33.0000000

      dif
      17
      -6.0294118
      33.2041369
      -92.0000000
      51.5000000
```

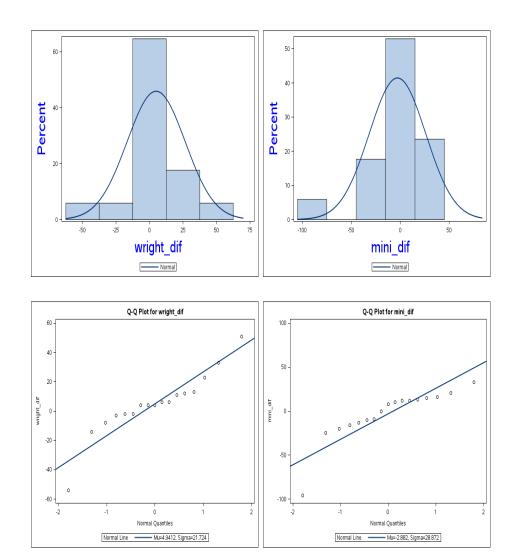
Vi går ud fra, at de 17 personer ikke er familiemæssigt relateret, og at de 17 differenser derfor er uafhængige. For at anvende ovenstående spredninger til at udregne normalområder, skal vi yderligere sikre os, at differenserne er rimeligt normalfordelte og nogenlunde af samme størrelsesorden uanset niveau. Det sidste var netop hvad vi vurderede i spørgsmålet ovenfor, så tilbage står antagelsen om normalitet. Nedenfor ses histogrammer for hhv. wright_dif og mini_dif og vi ser, at der er nogen afvigelse fra en normalfordeling. Usikkerheden i vurderingen er imidlertid stor med så få observationer.

Endvidere er vist et fraktildiagram, kun for wright_dif, da vi alligevel må erkende, at vi ikke med nogen rimelighed kan vurdere normalfordelingstilpasningen med så få observationer.

Figurerne kan dannes ved at skrive (kun vist for wright-apparaturet):

```
proc sgplot data=sasuser.wright1;
    histogram wright_dif;
    density wright_dif;
run;

proc univariate normal data=sasuser.wright1;
    var wright_dif;
    probplot wright_dif / normal(mu=est sigma=est);
run;
```



Tests for normalitet (som man normalt ikke får meget relevant information fra) giver faktisk her en afvisning for Mini Wright, på trods af det sparsomme materiale:

For Wright:

The UNIVARIATE Procedure
Variable: wright_dif

Tests for Normality

Test --Statistic--- -----p Value-----Shapiro-Wilk W 0.899039 Pr < W 0.0655

Kolmogorov-Smirnov	D	0.180881	Pr > D	0.1429
Cramer-von Mises	W-Sq	0.135555	Pr > W-Sq	0.0346
Anderson-Darling	A-Sa	0.780059	Pr > A-Sa	0.0358

og for Mini Wright:

The UNIVARIATE Procedure Variable: mini_dif

Tests for Normality

Test	Sta	tistic	p Val	p Value	
Shapiro-Wilk	W	0.791298	Pr < W	0.0015	
Kolmogorov-Smirnov	D	0.176293	Pr > D	>0.1500	
Cramer-von Mises	W-Sq	0.158384	Pr > W-Sq	0.0175	
Anderson-Darling	A-Sq	1.082043	Pr > A-Sq	0.0058	

Denne afvisning - ligesom i øvrigt det lave antal observationer - gør, at vi skal tage de nedenfor udregnede grænser med et stort forbehold. Vi finder limits of agreement til

Wright:
$$-4.94 \pm 2 \times 21.72 = (-48.38, 38.50)$$

Mini Wright: $2.88 \pm 2 \times 28.87 = (-54.86, 60.62)$

Betydningen af limits of agreement er, at differenserne mellem dobbelt-bestemmelser med 95% sandsynlighed vil ligge indenfor disse grænser, dvs. de udtrykker troværdigheden af en enkelt måling med hver af apparaterne.

Da datamaterialet er så lille, kunne vi også have valgt at bruge en passende t-fraktil til at udregne disse normalområder, det ville i så fald være med 16 frihedsgrader, altså 2.12.

Teknisk note:

Man kunne ligeledes overveje, om man skulle kræve, at differenserne havde middelværdi 0 og dermed estimere spredningen ved $\frac{1}{17} \sum_{p=1}^{17} \operatorname{dif}_p^2$ i stedet for $\frac{1}{16} \sum_{p=1}^{17} (\operatorname{dif}_p - \operatorname{dif})^2$

Herved ville vi få symmetriske normalområder (limits of agreement):

Wright: $0 \pm 2 \times 21.65 = (-43.30, 43.30)$ Mini Wright: $0 \pm 2 \times 28.16 = (-56.32, 56.32)$ 4. Hvilken af metoderne har den bedste reproducerbarhed?

Baseret på de udregnede limits of agreement ovenfor, ser det ud som om Wright metoden har en noget bedre reproducerbarhed end Mini Wright, idet dens limits of agreement er smallest.

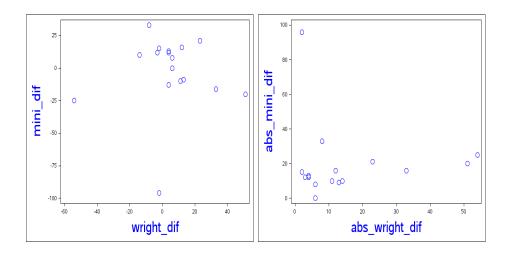
Man kunne godt lave et egentligt test for dette, men det fører alt for vidt her...

5. Tegn et scatter plot af de to sæt differenser (differenser mellem dobbeltbestemmelser for hver af de to metoder), og vurder på baggrund af dette, om der er nogen personer, der ser ud til at være mere ustabile at måle på end andre.

Den venstre af figurerne nedenfor viser de to sæt differenser (med fortegn) plottet mod hinanden, medens den højre figur plotter de tilsvarende numeriske (absolutte) differenser, dannet ved f.eks.

abs_wright_dif=abs(wright_dif);

Hvis fortegnet på differensen skønnes at være vigtigt (hvis der f.eks. ses en generel stigning fra første til anden måling) bør venstre figur benyttes, ellers er højre lettere at se på.



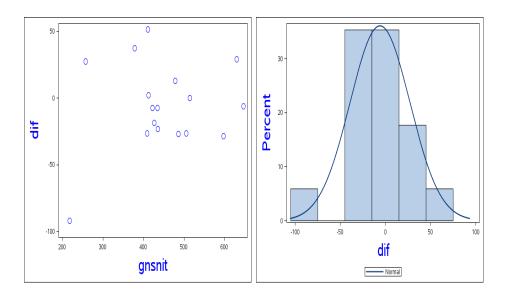
Vi skal vurdere om der er enkelte personer, der har store differenser mellem dobbeltbestemmelserne for begge målemetoder, og dette ses ikke umiddelbart at være tilfældet. Vi har (som tidligere bemærket) en enkelt person med en stor diskrepans mellem de to målinger for Mini Wright, men denne person har pænt overensstemmende målinger for

Wright apparaturet. Sådanne personer, der er 'svære at måle på' ses i andre sammenhænge, såsom vurdering af leverstørrelse, hvor overvægtige personer er sværere at vurdere.

6. Overensstemmelse: Sammenlign nu gennemsnittene af dobbeltbestemmelserne for de to metoder, dvs. tegn igen Bland-Altman plot og udregn limits of agreement, denne gang for sammenligning af de to målemetoder. Kommenter den kliniske anvendelighed af disse grænser.

Vi arbejder nu videre med de to gennemsnit, ovenfor kaldet wright_gs hhv. mini_gs. Igen skal vi se på et plot af differenser (dif) mod gennemsnit (gnsnit) samt vurdere rimeligheden af normalfordelingsantagelsen, inden vi går over til at udregne normalområder for differenserne.

De relevante tegninger er



og ved hjælp af **proc means** finder vi de størrelser, vi skal bruge til at udregne normalområder

The M	EANS	Procedure	е
-------	------	-----------	---

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum

dif 17 -6.0294118 33.2041369 -92.0000000 51.5000000

Selv om det (igen) er lidt vovet på så få observationer, udregner vi nu limits of agreement til

```
Wright vs. Mini Wright: -6.03 \pm 2 \times 33.20 = (-72.43, 60.37)
```

Når vi anvender disse grænser i praksis, skal vi huske på, at de er udregnet på baggrund af gennemsnit af to dobbeltbestemmelser. Hvis dette ikke er sædvanlig klinisk praksis, dvs. hvis man i praksis kun foretager en enkelt måling, så vil disse grænser være for snævre!

7. Er der systematisk forskel på de to målemetoder? Kvantificer!

Vi interesserer os her for middelværdierne af de to målemetoder, nærmere betegnet om disse afviger signifikant fra hinanden. Igen er der tale om parrede observationer (gennemsnittene wright_gs hhv mini_gs), så vi ser enten på differenserne dif og tester om disse har middelværdi 0 eller foretager et parret t-test (paired wright_gs*mini_gs; i proc ttest). Forudsætningen for dette er rimelig normalitet for differenserne, hvilket vi allerede checkede ovenfor.

```
The TTEST Procedure
Variable: dif
                  Std Dev Std Err Minimum
         Mean
                                                     Maximum
17
      -6.0294
                33.2041
                             8.0532 -92.0000
                                                     51.5000
            95% CL Mean
 Mean 95% CL Mean Std Dev 95% CL Std Dev -6.0294 -23.1014 11.0426 33.2041 24.7294 50.5343
   DF
       t Value Pr > |t|
          -0.75
                    0.4649
```

Vi ser altså, at T-testet giver teststørrelsen t=-0.75, svarende til P=0.46, og altså ingen signifikant forskel på de to målemetoder. En tilsvarende konklusion opnås fra et nonparametrisk test.

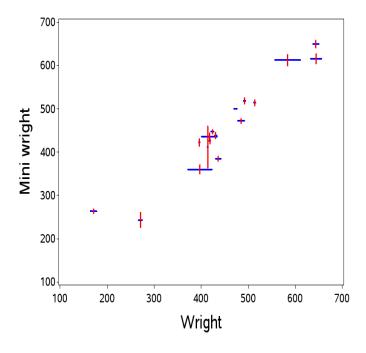
Hermed kan vi imidlertid ikke være sikre på, at der ingen forskel er, så vi kvantificerer den sandsynlige forskel ved et konfidensinterval for forskellen mellem middelværdier, som her aflæses fra outputtet til at være (-23.10, 11.04)

Vi kan altså ikke udelukke at forskellen på middelværdierne kan være op til ca. 10 'den ene vej' eller lidt over 20 'den anden vej'.

8. Hvis en forskel på 75 l/min skønnes at have klinisk betydning, kan vi så erstatte Wright med det nye mini Wright?

Her skal vi vurdere om der hyppigt forekommer forskelle på 75 l/min, når man måler to gange på samme person med hvert af de to forskellige apparater. Ud fra limits of agreement ser vi, at 75 l/min ligger udenfor det, der 'normalt' forekommer, dvs. det, der forekommer i 95% af tilfældene. Det vil således være relativt sjældent, at vi blot ved et tilfælde ser klinisk betydelige afvigelser mellem de to målemetoder, igen forudsat at vi til daglig virkelig benytter gennemsnit af dobbeltbestemmelser!

Sluttelig skal vi se en figur, der forsøger at medtage alle observationer på en gang:



For hver person råder vi over 4 observationer, 2 med hver målemetode. Disse 4 er opsat som et kors, idet dobbeltbestemmelser foretaget med samme målemetode er forbundet med et liniestykke.

Kodningen af denne figur er ikke helt let (se løsningsprogrammet), men figuren er illustrativ, fordi den både viser overensstemmelsen mellem de to typer af måleappartur (ligger krydsene cirka på identitetslinien?) samt reproducerbarheden for hver af metoderne (hhv. længden af de blå og røde streger). Det, vi så i spørgsmål 3, var, at det traditionelle apparatur (wright) var en anelse bedre end det nye (mini), hvilket her svarer til, at de blå streger er en anelse kortere end de røde. Vi kan af tegningen se, at dette hovedsagelig skyldes en enkelt person, hvor der var stor uoverensstemmelse mellem de to mini-målinger.

Reference:

Bland, J.M. and Altman, D.G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, i, 307-310.

Opgave 2: Sundby

vaegt=v75; hoejde=v76/100; bmi=vaegt/hoejde**2;

run;

Vi betragter nu et lille uddrag af det såkaldte **Sundby95**-materiale, der er en stor undersøgelse af københavnernes sundhed.

Det totale datasæt ligger på hjemmesiden som præfabrikeret SAS-datasæt, men der ligger også et lille udpluk af informationerne i tekstfilen Sundby_lille, indeholdende variablene (i den nævnte rækkefølge)

```
kon: Personens køn (1: mand, 2:kvinde)
v75: Personens vægt, i kg
v76: Personens højde, i cm
v17: Fysisk aftivitet i fritid (kategorier 1-4, lave tal betyder mest aktiv)
v24af: Antal drukkede genstande sidste weekend
```

1. Indlæs data ved at benytte en modifikation af det indlæsningsprogram, I brugte til den forrige opgave. Brug passende valgte navne til variablene.

Vi indlæser uddraget af Sundby-datasættet på måde, der er en anelse anderledes end i den forrige opgave (denne bid ligger også på hjemmesidens link til indlæsning):

```
FILENAME navn URL "http://staff.pubhealth.ku.dk/~lts/basal/data/sundby_lille.txt";

data sundby;
infile navn firstobs=2;
input kon v75 v76 v17 v24af;

if kon<0 then delete;
if kon=2 then gender='female';
if kon=1 then gender='male';
```

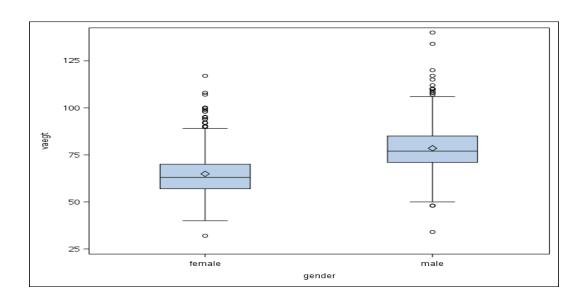
Bemærk, at vi her samtidig har foretaget et par ændringer i det temporære (midlertidige) datasæt sundby, nemlig:

• Sletning af observationer med ukendt køn

- Definition af en mere forståelig angivelse af kønnet
- \bullet Mere intuitive betegnelser for højde- og vægt-variable, samt omkodning af højde fra cm til m
- Definition af en ny variabel, bmi, se nedenfor under spm. 6.
- 2. Lav en illustration af vægtfordelingen (v75) for mænd hhv. kvinder (brug f.eks. Box plots eller histogrammer), og beskriv også fordelingen i tal, dvs. gennemsnit, median, spredning mv.

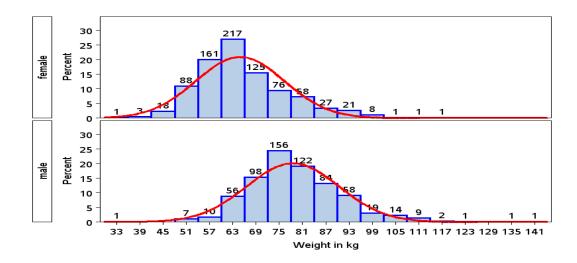
Box plottene kan laves med koden

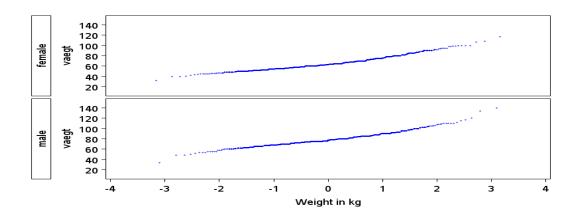
```
proc sgplot data=sundby;
   vbox vaegt / category=gender;
   run;
```



De synes at vise en vis skævhed i fordelingerne, så lad os se nærmere på histogrammer for at vurdere tilpasningen til normalfordelingen (som skal bruges i næste spørgsmål).

I forbindelse med histogrammerne udregner vi også 2.5% og 97.5% fraktilerne, idet vi benytter proceduren univariate og herunder anvender sætningen histogram, her med en masse lir:





Fordelingen i tal, opdelt efter køn:

```
proc means n mean median stddev min max data=sundby;
    class gender;
    var vaegt hoejde bmi;
run;
```

The MEANS Procedure

gender	N Obs	Variable	N	Mean	Median	Std Dev
female	827	vaegt hoejde bmi	806 805 788	64.8959057 1.6742484 23.1517030	63.0000000 1.6800000 22.4190897	11.4403653 0.0694423 3.9116406
male	647	vaegt hoejde bmi	639 632 628	78.4882629 1.7990348 24.2283560	77.0000000 1.8000000 23.8087970	11.9084584 0.0779310 3.2047620

gender	N Obs	Variable	Minimum	Maximum
female	827	vaegt hoejde bmi	32.0000000 1.4800000 13.6699560	117.0000000 1.9800000 37.3702422
male	647	vaegt hoejde bmi	34.0000000 1.5500000 11.6275093	140.0000000 2.0000000 39.6353547

Ikke overraskende kan vi konstatere, at mændene vejer mere end kvinderne. En del af årsagen hertil kunne jo være, at de også er højere (og det er de jo, hvilket også klart ses af såvel boxplot som summary statistics)

3. Kommenter fundene fra forrige spørgsmålet med henblik på at konstruere normalområder for vægten, for hvert køn for sig. Bestem et sådant normalområde, både med og uden brug af normalfordelingsantagelsen. Hvordan passer de sammen?

Udfra gennemsnit og spredning udregner vi normalområder under antagelse af, at vi har at gøre med normalfordelinger for hvert køn. Her er udregningerne foretaget i R, som (bl.a.) fungerer som regnemaskine:

Normalområderne for vægten er således:

Kvinder: (42.0, 87.8) kg **Mænd:** (54.7, 102.3) kg

Sammenligner vi med $2\frac{1}{2}\%$ og $97\frac{1}{2}\%$ fraktilerne, som blev udregnet og lagt i datasættet regn (nedenfor et proc print data=regn;):

0bs	gender	P_2_5	P_97_5
1	female	47	92
2	${\tt male}$	58	106

ser vi, at de normalfordelingsbaserede intervaller skyder lidt for lavt, fordi de ikke tager hensyn til den lille skævhed, der er i fordelingerne.

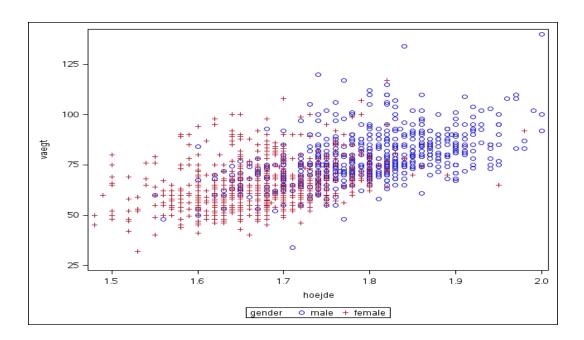
4. Det ser klart ud til, at mændene vejer mere end kvinderne. Hvordan kunne man forklare det?

Det har vi allerede berørt ovenfor: Det kan skyldes, at mændene er højere.

5. Lav et scatterplot af vægt overfor højde (v76), med forskellige symboler for mænd og kvinder. Ser det ud som om vægtforskellen kan forklares ved at mænd generelt er højere end kvinder?

Scatterplottet kræver farver for at man skal kunne se forskel på kønnene. Vi benytter koden:

```
proc sgplot data=sundby;
    scatter x=hoejde y=vaegt / group=gender;
    run;
```



Umiddelbart ser det på plottet ud som om højden kan forklare en god del af forskellen på vægten på mænd og kvinder.

Et velkendt højde-korrigeret mål for vægt er body mass index (BMI), der defineres som

$$\mathrm{BMI} = \frac{\mathrm{vægt}~\mathrm{i}~\mathrm{kg}}{\mathrm{højde}~\mathrm{i}~\mathrm{meter,~kvadreret}}$$

6. Definer den nye variabel bmi ved at indføje en sætning inden det første run;. Check om den er blevet rigtigt defineret, f.eks. ved at udregne gennemsnit mv.

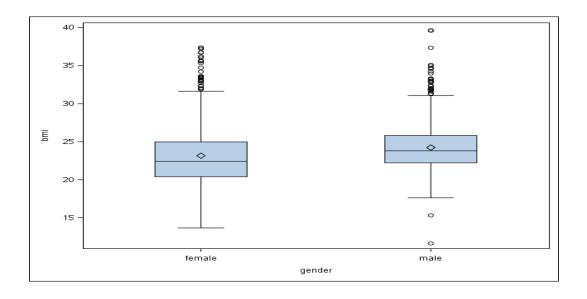
For at definere denne variabel, skal man op i indlæsningsdelen af SASprogrammet, dvs. **inden det første run** og tilføje linien

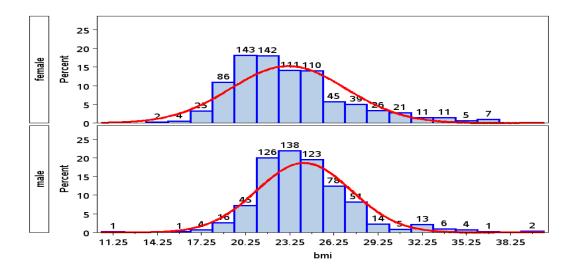
bmi=vaegt/hoejde**2;

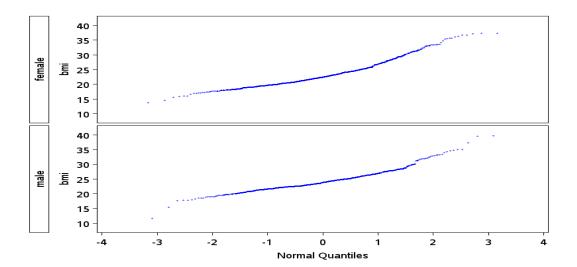
hvilket vi faktisk allerede havde gjort helt fra starten.

7. Bestem nu et normalområde for bmi ved hjælp af en normalfordelingsantagelse.

Vi tager lige et kig på figurerne svarende til vægten ovenfor, nu blot for body mass index, bmi:







Igen ser vi, at normalfordelingen næppe er helt rimelig, da der ses en skævhed i fordelingen. Vi fortsætter alligevel, men sørger for at huske, at vi ikke kan stole helt på udregninger, der baserer sig på normalfordelingsantagelsen. Det ville nok være en bedre ide at foretage udregningerne på de logaritmetransformerede værdier og så tilbagetransformere endepunkterne....

Vi benytter de udregnede størrelser ovenfor (fra proc means) og regner videre i R:

```
> 23.1517+c(-2,2)*3.9116
[1] 15.3285 30.9749
> 24.2284+c(-2,2)*3.2048
[1] 17.8188 30.6380
```

Normalområderne for body mass index er således:

Kvinder: (15.3,31.0) **Mænd:** (17.8,30.6)

• Hvordan passer det med den faktiske fordeling?

De direkte udregnede fraktiler for body mass index ses nedenfor:

0bs	gender	P_2_5	P_97_5
1	female	17.6254	33.3333
2	male	19.0364	32.7880

og vi ser, at de normalfordelingsbaserede grænser her ligger lidt lavere end de, der er baseret på fraktilerne.

• Hvor mange procent falder udenfor?

Her skal man lige lave lidt ekstra programmering, så det er et lidt svært spørgsmål. Vi udregner to nye variable, over og under, hvorefter vi summerer dem med proc means. Bemærk, at man pga. manglende værdier af bmi (som anses for at være minus uendelig) er nødt til at kræve bmi>0, da disse manglende værdier ellers ville tælle med som liggende under normalområdet.

```
data check;
set sundby;

if gender="female" then over=(bmi>31);
if gender="female" then under=(bmi<15.3 and bmi>0);
```

```
if gender="male" then over=(bmi>30.6);
if gender="male" then under=(bmi<17.8 and bmi>0);
run;

proc means n sum mean data=check;
    class gender;
    var under over;
run;
```

som giver outputtet

The MEANS Procedure

gender	N Obs	Variable	N	Sum	Mean
female	827	under over	827 827	2.0000000 42.0000000	0.0024184 0.0507860
male	647	under over	647 647	5.0000000 29.0000000	0.0077280 0.0448223

Vi finder altså ret få (under 1%), der ligger under normalområdet (og altså ville blive vurderet til at være for tynde), men lidt for mange, der ligger over (4-5%).

Man kan evt. gå videre med denne opgave og se på forskellige forklarende variable for BMI.

Måske er BMI højt for

- fysisk inaktive personer (v17)
- personer, der drikker meget (v24af)