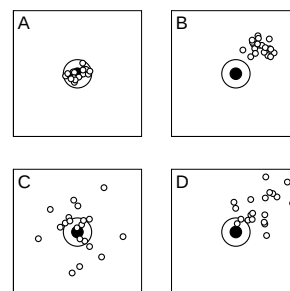


Fejlkilder og tolkningsproblemer

Svend Juul, 21. september 2005

1

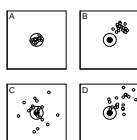
Måleproblemer



2

Usikkerhed og bias

- Præcision, sikkerhed, reproducibilitet, ryster ikke på hånden. (modsat usikkerhed)
- Nøjagtighed, korrekthed (modsat bias)
- **Usikkerhed** kan der kompenseres for ved gentagne målinger.
- **Bias** er en systematisk skævhed, som der ikke umiddelbart kan korrigeres for.



3

De vigtigste kilder til usikkerhed og bias

- **Usikkerhed:**
 - Stikprøveusikkerhed
 - Måleusikkerhed
 - Biologisk variation
- **Bias:**
 - Selektionsproblemer
 - Informationsproblemer (måleproblemer)
 - Fejltolkning (confounding)

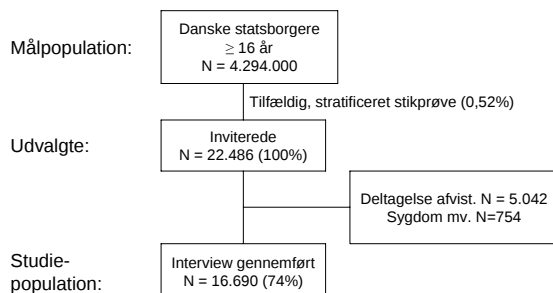
4

Stikprøveusikkerhed

- Hvis vi vil udtale os om danskernes vægtfordeling, er det billigere at undersøge en stikprøve end at undersøge alle danskerne.
- En *tilfældig stikprøve* er det ideelle. Det forudsætter en liste over alle danskere (CPR-registeret).
- Estimatet ud fra stikprøven af danskernes vægtfordeling er behæftet med usikkerhed.
- Denne usikkerhed er veldefineret og kan kvantificeres (SE, 95% CI).

5

Sundheds- og sygdomsundersøgelsen 2000



6

Bortfaldsproblemer

- Hvis ikke alle udvalgte medvirker, er der et *bortfald*.
- Bortfaldet kan medføre *bias* i vores estimat af danskernes vægtfordeling.
- Som læser: Er der gjort klart rede for stikprøvetagning, deltagelse og bortfald?
- Sensitivitetsanalyse: Hvad er den sande prævalens af fedme, hvis ikke-deltagerne:
 - har halvt så stor prævalens som deltagerne?
 - har dobbelt så stor prævalens som deltagerne?

7

Repræsentativitet

- Studiepopulationen skal være repræsentativ for målpopulationen *med hensyn til det, vi vil undersøge*.
- Repræsentativiteten kan trues af:
 - "forkert" stikprøve
 - skævt bortfald
- Et *selektionsbias* kan ikke korrigeres med statistiske metoder.
- Et selektionsbias' konsekvenser kan vurderes ved en sensitivitetsanalyse.

8

Selektionsproblemer i sammenlignende undersøgelser

- Selektionsproblemer kan have mindre omfattende konsekvenser i sammenlignende undersøgelser:
- Hvis et bortfald er "tilfældigt", dvs. uden sammenhæng med eksponering eller udfald, påvirkes associationsestimatet ikke.
- Problemet er, at det kan vi sjældent vide; bortfaldet fører jo netop til manglende information.

9

Case-kontrol undersøgelse.
Bortfald associeret med eksponeringen, men ikke med udfaldet.

Udvalgte			Deltagere		
Eksponering	Cases	Kontroller	Eksponering	Cases	Kontroller
+	100	60	+	100	60
0	60	100	0	30	50
I alt	160	160	I alt	130	110
OR = 2,8			OR = 2,8		

10

Case-kontrol undersøgelse.
Bortfald associeret med både eksponeringen og udfaldet.

Udvalgte			Deltagere		
Eksponering	Case	Kontrol	Eksponering	Case	Kontrol
+	100	60	+	100	60
0	60	100	0	60	50
I alt	160	160	I alt	160	110
OR = 2,8			OR = 1,4		

11

Bortfaldsproblemer i sammenlignende undersøgelser

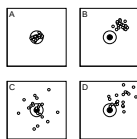
- Et bortfald uden sammenhæng med eksponering eller udfald medfører ikke bias i associationsmålet.
- Et bortfald, som kun hænger sammen med eksponeringen, medfører ikke bias i associationsmålet.
- Et bortfald, som hænger sammen med både eksponering og udfald (dobbelt-skævt), medfører bias.

12

Informationsproblemer

- Målefejl

- Apparaturl-problem
- Betjenings-problem
- Hukommelses-problem
- Bevidst fejlrapportering
- Observatør-problem



- Biologisk variation:

Ikke alle egenskaber er stabile; der er intra-individuel variation. F.eks. varierer den enkeltes blodtryk.

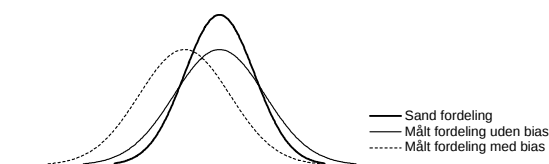
13

Konsekvenser af måleusikkerhed

- De observerede værdier får større spredning (SD) end de faktiske værdier.
- Det betyder, at middelværdien bliver bestemt med større usikkerhed (bredere sikkerhedsinterval).
- Ved sammenligninger overser man derfor lettere en reel forskel (type 2 fejl).
- Måleusikkerhed svarer til støj eller tåge: Tåge slører kontraster, det skaber dem ikke.

14

Målevariation og målebias



15

Målebias medfører ikke nødvendigvis bias i sammenlignende undersøgelser

- I en beskrivende undersøgelse: Et middelværdi-estimat bliver bias'ed
- I sammenlignende undersøgelser: Det kommer an på...

Børn af	Sandt	Målt
Ikke-rygere	3500 g	3400 g
Rygere	3350 g	3250 g
Differens	150 g	150 g

16

Misklassifikation (målefejl af kategoriske egenskaber)

- Graden af misklassifikation kan karakteriseres ved:
 - Sensitivitet: Evnen til at identificere de syge
 - Specificitet: Evnen til at identificere de ikke-syge

Klassificeret som	Sandheden	
	Syg	Ikke-syg
Syg	Sandt positiv	Falsk positiv
Ikke-syg	Falsk negativ	Sandt negativ

17

Estimation af sensitivitet og specificitet

Klassifikation	Sandheden	
	Syg	Ikke-syg
Syg	95	10
Ikke-syg	5	90
I alt	100	100

- Sensitivitet: 95% (95% CI: 89%; 98%)
- Specificitet: 90% (95% CI: 82%; 95%)

18

Konsekvenser af misklassifikation

- Beskrivende undersøgelser: Fejlagtigt hyppighedsestimat
- Sammenlignende undersøgelser: Det kommer an på ...
 - om misklassifikationen er *differentieret*

19

Ikke-differentieret misklassifikation

- Samme grad af misklassifikation af sygdomsstatus blandt eksponerede og ueksponerede
- Samme grad af misklassifikation af eksponering blandt syge og ikke-syge

20

Case-kontrol-undersøgelse: Ikke-differentieret misklassifikation af eksponeringen

Sand eksponeringsfordeling			Målt eksponeringsfordeling		
Eksponeret	Cases	Kontroller	Eksponeret	Cases	Kontroller
Ja	100	60	Ja	50	30
Nej	60	100	Nej	110	140
I alt	160	160	I alt	160	160
OR = 2,8			OR = 2,0		

- Både i case- og kontrolgruppen har 50% af de eksponerede "glemt" eksponeringen
- Der er altså samme grad af misklassifikation i de to grupper (ikke-differentieret misklassifikation)
- Det fører til en undervurdering af kontrasten (risiko for type 2 fejl).

21

Case-kontrol-undersøgelse: Differentieret misklassifikation af eksponeringen

Sand eksponeringsfordeling			Rapporteret eksponeringsfordeling		
Eksponeret	Cases	Kontroller	Eksponeret	Cases	Kontroller
Ja	20	40	Ja	20	20
Nej	100	200	Nej	100	220
I alt	120	240	I alt	120	240
OR = 1,0			OR = 2,2		

- 50% af kontrollerne havde "glemt" eksponeringen
- Det førte til en overvurdering af associationsestimatet
- Differentieret (dobbeltskævt) misklassifikation fører til bias.

22

Problemer ved vurdering af konsekvenser af målefejl og misklassifikation

- Ikke differentieret målefejl eller misklassifikation svækker mulighederne for at se en kontrast. Det fører altså altid til bias i en bestemt retning.
- Differentieret målefejl eller misklassifikation kan føre til bias i begge retninger.
- Begynderfejl: "Der er måleproblemer, altså er der bias"

23

Eksempel: Kostoplysninger

- Det er givet, at kostoplysninger er usikre.
- Det betyder, at det er svært at studere effekten af kosten; vi kommer til at undervurdere effekten.
- - med mindre der er tale om differentieret målefejl: At dem, der blev syge, rapporterer anderledes end dem, der forblev raske.
- Læseren må forsøge at vurdere, hvad der kan være sket.

24

Fortolkningsproblemer

- Ved en undersøgelse fandt Gyntelberg & al, at de, der brugte sukker i kaffen, var slankere end dem, der ikke brugte sukker i kaffen.
- Ved en undersøgelse fandt Gyntelberg & al, at overvægtige sjældnere brugte sukker i kaffen end normalvægtige.
- Ved en tværsnitsundersøgelse bliver det problematisk at udtale sig om årsagsretningen.

25

Confounding: Alkohol og larynxkræft

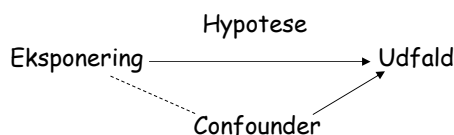
Rygere		
Alkohol	Cases	Kontroller
Ja	116	230
Nej	124	240
I alt	240	470
OR = 0,98 (0,72; 1,33)		

Ikke-rygere		
Alkohol	Cases	Kontroller
Ja	15	110
Nej	55	450
I alt	70	560
OR = 1,12 (0,61; 2,05)		

26

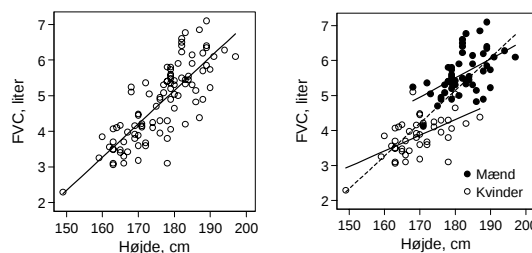
Confounding

- Sammenblanding, forveksling
- Confounding er en fortolkningsfejl
- Risiko for confounding: Hvis en anden årsag er associeret med den årsag, vi studerer.



27

Confounding: Lungefunktion og højde



28

Dette er ikke en confounder:

- En faktor, som er et led i årsagskæden fra eksponering til udfald:



- F.eks.:
Kost → S-kolesterol → Åreforkalkning

29

Forebyggelse af confounding: restriktion

- Hvis vi kun ser på sammenhængen mellem alkoholindtagelse og larynxcancer blandt ikke-rygere, kan der ikke opstå confounding på grund af rygning.
- Til gengæld ved vi ikke noget om sammenhængen blandt rygere.

30

Stratificeret analyse

- Ved restriktion kan man undersøge associationen (alkohol/cancer), dels hos rygere, dels hos ikke-rygere.
- Er associationen (alkohol/cancer) væsentligt forskellig hos rygere og ikke rygere, er der *effektmodifikation*. Der må laves to beskrivelser, for rygere og for ikke-rygere.
- Er associationerne ikke væsentligt forskellige, beregnes et fornuftigt vægtet gennemsnit.
- Det kan Morten vise.

31