

Qvintensen

SVENSKA STATISTIKFRÄMJANDET

NR 4 2012

MEDLEMSTOMBOLAN/

Att byta
fiolen mot
statistik

SIDAN 6

MÄTFEL
– ett försummat
problem

SIDORNA 18-22

Det är
helt, helt
rätt att välja
statistik

SIDAN 8



**En enkel modell är lättare
att förstå och förmedla än
en krånglig modell.»**

Niclas Eriksson
SIDAN 12

SWEDEHEART
– ett nationellt
kvalitetsregister

SIDAN 9

PRICKSÄKRA KUNSKAPER OM IMORGON. BARA SÅ DU VET.

DET FINNS TRE SLAGS LÖGNER SA MARK TWAIN EN GÅNG: LÖGN, FÖRBANNAD LÖGN OCH STATISTIK.

Vi håller inte med. I vår värld finns det tre slags sanningar: fakta, avancerad analys och statistik.

Det är med de grunderna som SAS Institute skapar kunskap och beredskap inför framtidens scenarion. Just lösningar för beslutsstöd med avancerad analys är vi världsledande på.

På sas.com/sweden hittar du alltid aktuella seminarier, webb-seminarier och utbildningar, vare sig du är befintlig eller blivande kund.

Välkommen in.



SAS Institute är ledande på lösningar för beslutsstöd med avancerad analys. SAS Institute, även världens största privatägda mjukvaruföretag, omsatte 2009 2,31 miljarder dollar i 118 länder och har sedan 1976 erfarenhet av att utveckla verktyg och metoder som låter stora organisationer lära av sin historia, mäta och kommunicera pågående aktiviteter och inte minst att skapa insikt om framtiden. Världen runt har SAS Institute totalt gjort 45 000 kundinstallationer, bland annat i 92 procent av Fortune 500-företagen. I Sverige startade SAS Institute AB år 1986 och har idag drygt 100 anställda på kontoret i Stockholm. Bland de svenska kunderna finns landets mest betydande företag och organisationer. För mer information besök: www.sas.com/sweden



Hanna Ritzén och Göran Nilsson.



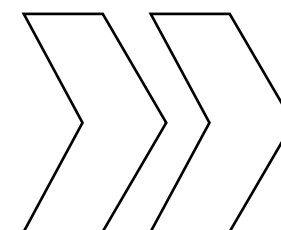
Finns det alternativ?



Vem vinner?



Data om hjärtpatienter.



Hur går det då till att digitalisera gammalt material? Är det bara att lägga boken i kopieringsapparaten och trycka på knappen?»

Christina Cronsioe och Hans Ljungberg, sidan 16



Våra föreningar

INDUSTRIELL STATISTIK

Industriell statistik inom andra områden än inom industrin.....23

SURVEYFÖRENINGEN

Pandata, paradata, öppna data, stordata24
Nominera bästa uppsats.....25

FÖRENINGEN FÖR MEDICINSK STATISTIK

"The International Year of Statistics"26
En stipendiats öden och äventyr.....27

Fasta spalter

I HUVUDET PÅ EN REDAKTÖR4

ORDFÖRANDEN HAR ORDET5

KALENDARIUM31

Innehåll

MEDLEMSTOMBOLAN/

Johan Szamosi 6

DET ÄR HELT, HELT RÄTT ATT

VÄLJA STATISTIK..... 8

REGISTERSTUDIER

visar hur länge patienter ska ta trombocythämmare..... 9

NOMINERA ÅRETS STATISTIKFRÄMJARE..... 11

FARMAKOGENETISKT STYRD

LÄKEMEDELSBEHANDLING..... 12

STATISTIKERTRÄFFEN 2012/

En bred blandning..... 14

MÄTFEL – ett försummat problem 18

GENICHI TAGUCHI/

1914-2012 28

Taguchis inre och yttre arrayer..... 29

VINNER HÄCKEN ALLSVENSKAN?..... 30



I HUVUDET PÅ EN REDAKTÖR

Snopet att något enkelt fungerar

I vetenskapen föredrar man en enkel förklaring framför en krånglig om de förklarar lika mycket. Det är inte bara av praktiska skäl. Det finns också vetenskapliga skäl som jag försökte förklara i Qvintensen nr 4/11 (sid 23-24).

För en forskare kan det kännas snopet att något enkelt fungerar lika bra som något avancerat – om man inte själv är den som drev det enkla. Niclas Eriksson vann genom enkelhet en sorts statistiktävling som handlade om att förutsäga rätt dos av Waran för varje patient beroende på vars och ens egna förutsättningar. Det säger också något om forskning. En seglivad myt är att upptäckter i forskning ofta tillkommer av slump eller misstag. Det är numera vanligt att forskargrupper runt om i världen samarbetar i ett systematiskt, rätt tråligt sökande och till slut kanske hittar vad man söker. Särskilt om forskningen gäller sällsynta sjukdomar eller speciella kombinationer av gener får man mer av det man söker om nätet läggs ut över hela världen.

Jag sa nyligen till någon att ”alla har hört talas om forskning men ingen vet vad det är”. Kanske lite hårt men en forskares vardag är liksom många andra yrkespersoners vardag helt okänd för många. Jag frågade en kollega varför blivande speciallärare lär sig akade-

miska saker. Det behöver de väl inte när de lär barnen att räkna och läsa? Jo, men det är inte det enda de gör. De ska också försöka övertyga de andra lärarna om att undervisningen behöver förändras för att inkludera barn istället för att exkludera dem. Då kan det vara bra att ha ett akademiskt språk och goda argument.

»Många journalister älskar statistik«

Många journalister älskar statistik. Statistiken älskar dock inte journalisterna. Den är rent ogin mot dem. Det blir jämt fel i siffror och statistik som rapporteras. Bo Wallentin skriver om radioprogrammet Medierna som vecka efter vecka rapporterar om mediernas okritiska rapportering av dåliga undersökningar.

Ett varmt tack till alla som på sin fritid bidragit till det här numret av Qvintensen!



DAN HEDLIN

Qvintensen

Ansvarig utgivare

Bo Wallentin

Redaktör

Dan Hedlin, 070 297 10 27

Ingegerd Jansson (biträdande)

Redaktion

Hans Ekholm, Främjandet

Alf Fyhrlund, Främjandet

Marie Linder, FMS

Kadri Meister, Surveyföreningen

Magnus Arnér, Industriell statistik

Lars Rönnegård, Cramérssällskapet

Adress

Qvintensen, c/o Dan Hedlin

Runbyvägen 31, 194 44 Upplands Väsby

E-post qvintensen@gmail.com

Produktion

Form och redigering: Mezzo Media AB

Tryckeri: Trydells Tryckeri AB

Annonser

Annonser i Qvintensen bokas med redaktören.

Annonssutskick per e-post bokas med Svenska statistikfrämjandets sekreterare.

Priset är 6 000 kronor för institutionsmedlem eller motsvarande, och 8 500 kronor för övriga annonsörer. På alla priser tillkommer 25 % moms.



SVENSKA STATISTIKFRÄMJANDETS STYRELSE

Ordförande

Bo Wallentin, 018-471 51 58,

Bo.Wallentin@statistik.uu.se

Vice ordförande

Jun Yu, 090-78 68 468

Sekreterare

Olivia Ståhl

Skattmästare Jonas Selling

Surveyföreningen

Lennart Nordberg, 0709-15 08 02

FMS

Mats Rudholm, 031-703 73 72

Industriell statistik

Ylva Tingström, 08-522 17 016

Cramérssällskapet

Maria Karlsson, 090-786 55 96

Övriga ledamöter

Mathias Lindholm, Marie Wiberg, Stig

Johan Wiklund

Adress

Svenska statistikfrämjandet

c/o Olivia Ståhl

Statistiska institutionen

Stockholms universitet

106 91 Stockholm

E-post sekfram@gmail.com

Webbplats www.statistikframjandet.se



STATISTIK BESTÄMMER VÅR BILD AV SAMHÄLLET

ett inslag i Medierna i SR1 den 22/9 granskades mediernas behandling av statistik. Bakgrunden var polisförbundets ordförandes artikel på DN-debatt 2012-09-10. Där påstås att ”Sex av tio poliser vågar inte framföra kritik mot chefer och den egna arbetsmiljön”. Artikeln fick mycket stort genomslag. Frågan som ställdes var ”Har Du någon gång avstått från att framföra kritik/synpunkter p.g.a. rädsla för eventuella repressalier?”. Det nämndes ingenting om att mer än sex av tio inte besvarat enkäten. Inslaget i radioprogrammet presenterades så här:

”Journalisters olyckliga kärlek med siffror
Ibland kan livet som mediegranskare kännas som déjà vu. Som en gammal raspig grammo-fonskiva som hakat upp sig. Som en olycklig men evigt pågående kärlekshistoria. Det handlar om journalisters obesvarade kärlek till... siffror och statistik.

För en tid sedan hände det igen – en undersökning som inte höll måttet, men spreds ändå som en löpeld.”

I SULF-tidningen nr 16/2012 skrivs om en arbetsmiljöundersökning vid Lunds universitet. I inledningen görs tvärsäkra uttalanden som att ”Över 60 % av personalen anser att beslutsfattarna inte lyssnar på dem. Och över 40 % är osäkra på om de kan säga vad de tycker utan att få problem.” Inne i texten kommer, som tur är för den kritiske läsaren, att ”Svarsfrekvensen ligger på närmare 50 %”. Det här är en stor arbetsplatsundersökning som kostar mycket pengar och då är det naturligtvis viktigt hur resultaten tolkas och presenteras.

Under en lång tid har debatten om vinster i välfärden pågått. Den tog ny fart efter att SCB publicerat sitt Statistiska meddelande SM 1201 ”Finansiärer och utförare inom vård, skola och omsorg 2010”. Det som eldade på brasan var följande ”Avkastningen på totalt kapital för privata företag inom vård, skola och omsorg låg, precis som föregående år, på 15 procent. Detta kan jämföras med 8 procent för alla privata företag inom näringslivet”. Nya rubriker i media och på ledarsidor. På Aftonbladets ledarsida kunde läsas ”I går presenterade SCB siffror



Bo Wallentin, ordförande.

»Media som säger sig ha en uppgift att granska är alltför ofta amatörer att hantera statistik«

som visar att de privata välfärdsföretagen skär guld med täljkniv”. Media som säger sig ha en uppgift att granska är alltför ofta amatörer att hantera statistik. Då man räknar andelar är det inte bara täljaren som är intressant. Problemet är att det kan vara svårt att jämföra olika typer av verksamhet med det här måttet på lönsamhet. Det man sätter i nämnaren ”totalt eget kapital” är ofta litet i personalintensiv verksamhet men större för verkstadsindustri.

Vi matas dagligen med statistik som ger en bild av hur vår omvärld ser ut. Det kan vara från den officiella statistiken. Men det kan också vara från den journalistiskt presenterade. Alla har vi väl svarat på någon tidnings snabbenkät på nätet för att sen ta reda på hur andra svarat. På sociala medier finns knappar som ”like” och ”dislike”. Det finns till och med ett webbaserat undersökningsföretag som heter Snabbasvar! Seriöst producerad statistik om samhälle och företaeelser har alltid varit viktig. Den är än mer betydelsefull idag. Den bestämmer som någon har sagt vår bild av samhället.

Svenska statistikfrämjandet bildades genom en sammanslagning av Statistiker-samfundet och Statistiska föreningen. Statistiskfrämjandet har alltmer kommit att bli en paraplyorganisation för medlemsföreningar med historisk koppling till Statistikersamfundet och mycket av den verksamhet som Statistiska föreningen stod för har kommit i skymundan. Bevakningen av samhällsstatistiken, dess produktion och användning, har fått en otillräcklig täckning. I styrelsen pågår en diskussion om hur en mer heltäckande organisation kan skapas. Den skulle kunna erhållas genom att vidga Surveyföreningens domäner eller genom att bilda en ny medlemsförening. Styrelsen är förstas intresserad av hur medlemmarna ser på det här. Oavsett lösning förutsätter den att de som har kunskap om och brinner för det centrala området samhällsstatistik engagerar sig. Här finns plats att fylla!

Bo Wallentin, ordförande

ISSN 2000-1819

Författare och andra som utan ersättning bidrar med material för publicering behåller upphovsrätten till sina verk. Svenska statistikfrämjandet äger rätten att publicera dessa verk i valfri form och upplaga samt att behålla alla eventuella intäkter från sådan publicering, om inget annat avtalas. Författare och andra som utan ersättning bidrar med material för publicering garanteras rätten att själva få sprida sitt verk under förutsättning att Qvintensen anges som originalkälla med angivande av nummer och år. Svenska statistikfrämjandet äger upphovsrätten till publicerat material då det är framställt av redaktionsmedlem, styrelsemedlem, någon till Främjandet knuten förenings styrelse eller person som erhållit arvode för sitt bidrag. © Svenska statistikfrämjandet 2012.



MEDLEMSTOMBOLAN/*Johan Szamosi*

Vi drog slumpmässigt en post ur medlemsregistret och där stod det Johan Szamosi på AstraZeneca. När vi pratar har jag hans cv framför mig.

Ett halvt liv med life science

■ När jag googlade såg jag att din masteruppsats i matematisk statistik handlade om ett blodtryckssänkande läkemedel. Var det en slump att det blev det ämnet?

– Jag visste inte att ämnet biostatistik fanns, men jag blev intresserad av det när jag upptäckte det. Pappa var läkare; jag ville hålla på med life science. Jag fick problemet med jämförelse av två blodtryckssänkande läkemedel via den statistiska forskningsgruppen som fanns på matematisk statistik i Stockholm. De hade fått frågan som ett uppdrag. Senare blev jag kontaktad av hon som ursprungligen skulle jobba med projektet, hon hade då börjat jobba på Pharmacia. På den vägen är det.

■ Hur kom det sig att du valde statistik?

– Från början ville jag bli musiker, violinist. Men sen kände jag att jag inte ville ha det som yrke. Jag frågade mig vad jag var bra på i skolan. Matte var en sak som jag var rätt bra på. Så började jag på matematikerlinjen på Stockholms universitet. Under det andra året tände jag mer direkt på sannolikhetsteori och statistik. De flesta valde att gå vidare med IT men vi var några som fortsatte med statistik som specialisering.

■ Spelar du fortfarande?

– Jag spelar i en stråkorkester jag varit med länge i, både violin och viola. Öva hinner man inte längre utan nu går det på rutin. Då och då spelar jag även kammarmusik när tillfälle ges.

■ Har du någonsin ångrat att du gav upp musiken som yrke?

– Nej, från det ögonblick jag bestämde mig för att endast ha musiken som hobby har jag inte ångrat mig en sekund.

■ På företaget Shire Human Genetic Therapies höll du på med Fabry-Anderssons sjukdom. Vad är det?

– Det är en sällsynt, genetisk sjukdom. Kropens celler klarar inte sin ”sophantering”. Det leder till njursvikt och död så småningom. Andra tidigare symptom är t.ex. brännande smärta i händerna och magproblem. Symptomen dyker i regel upp i vuxen ålder. När medicinen blev godkänd var kunskaperna om sjukdomen dåliga. Företaget byggde upp en databas genom att låta läkare i hela världen lägga in data när de hade patienter med sjukdomen. Man har lärt sig mycket mer om sjukdomen med hjälp av databasen. Eftersom sjukdomen är så sällsynt och har många olika symptom missas den ofta vid diagnosen. När man kommit fram till att

det är Fabry-Anderssons sjukdom upptäcker man ofta att andra i släkten också har den. De vet då i regel inte om att deras besvär beror på den sjukdomen.

■ Så småningom hamnade du på AstraZeneca i Södertälje. Det finns en term här som jag inte sett förut, ”payer evidence”?

– Det är ett område som blivit mer aktuellt på senare tid då priserna på läkemedel diskuteras och kostnadsmedvetenheten ökat bland de som subventionerar medi-

cinerna. För att få ett läkemedel godkänt av det nationella läkemedelsverket ska man kunna visa att nyttan är större än risken. Men för att få läkemedlet subventionerat behöver man ofta visa att medicinen är ”kostnadseffektiv” – att de totala vårdkostnaderna blir lägre med det nya medlet jämfört med andra medel som redan finns på marknaden. Det brukar inte finnas tillräckligt underlag i det utvecklingsprogram man gjort utan det kräver t.ex. metaanalyser eller retrospektiva studier. Man kan ta fram kost-

nader för vård, inkomstbortfall och använda hälsoekonomiska modeller.

■ Du har coachat statistiker som är nya. Hur gör du det?

– De får uppgifter att jobba med. De får tänka själva, jag talar inte om hur de ska göra. Jag visar dem vilket regelverk som gäller och vad målsättningarna är. Och så hänvisar jag till relevanta publikationer. Sen får de tänka själva. Jag diskuterar gärna alternativ med dem men det viktiga är de känner att de själva hittar lösningar.

■ Jag googlade på publikationer som du är medförfattare till. Du verkar bara ha hållit på med ångest och depressioner? Vad gör en ”global produktstatistiker”, som du var, med ångest och depressioner?

– Man har ansvar för en produkt, det var i det fallet en antidepressant. Man ansvarar för all statistisk support som krävs för den produkten, man ansvarar för design av studier, tolkning av data, man ska ge stöd för svar på frågor som kommer från reglerande myndigheter, även efter det att läkemedlet är godkänt. Man ansvarar för att tillhandahålla statistiskt underlag inför investeringsbeslut baserat på den information som finns tillgänglig. Ofta kan det vara svårt att hinna med allt själv så jag brukar delegera en del till andra statistiker.

■ Psykofarmaka har blivit enormt mycket bättre de senaste åren, eller hur?

– Nja, effekten är ungefär densamma som för första generationens psykofarmaka. Men biverkansprofilen är i regel betydligt bättre i de senare läkemedlen. Så det stämmer förstås, att om biverkningarna var så svåra att man inte kunde ta läkemedlet, då fick man ju ingen effekt heller.

■ Du har haft att göra med ”FDA advisory committees” också?

– FDA (läkemedelsverket i USA) kan sätta

ihop oberoende grupper som ska stödja FDA i deras beslut om godkännande av nya läkemedel. I ett sånt råd kan det sitta statistiker, medicinare, representanter för patientgrupper, epidemiologer osv. I en offentlig hearing får vi argumentera för läkemedlet och svara på kritiska frågor från kommittén. Man kan behöva förbereda sig som team i flera veckor, repetera och försöka förutspå vilka frågor som kan komma och se till att man har bra svar. Jag var flera veckor i USA inför dessa möten. Vi var ett globalt sammansatt team som jobbade med detta. Det var en svettig period.

■ Vad har du behövt lära dig efter universitetet?

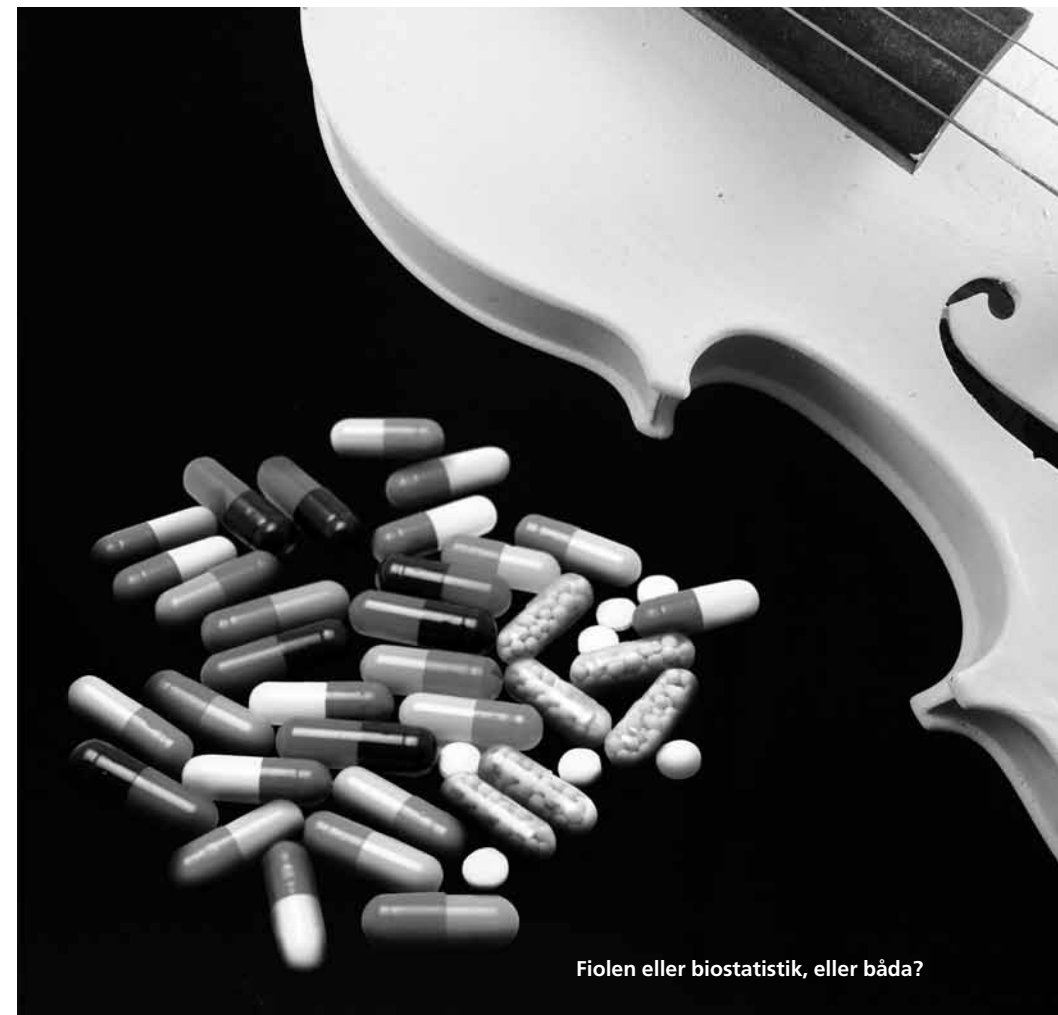
– Själva ämnet, tillämpningen, förstås. Man behöver förstå de sjukdomar man jobbar med. Regelverket för läkemedelsutveckling är omfattande och det behöver man lära sig. Statistiska problem som man inte lärde sig om på universitetet är t.ex. att hantera missing values och multipla testprocedurer.

■ Karriärrådgivare brukar prata om att det finns olika sorters karriärer och att man ska fundera på hur man själv vill ha det. Men du verkar ha gjort en klassisk, rak karriär. Vad har du gjort för att lyckas med det?

– Man ska nog ha lite tur i början. Det gick bra för det första projektet jag var med i. Då känns det roligt och stimulerande att det man gör betyder något för företaget och för patienterna och det går lätt att fortsätta jobba. Man märker att företaget satsar på en och det rullar på. Jag har aldrig haft någon riktig karriärplan. Jag har jobbat på och tittat på vad det finns för möjligheter ”just nu”.

■ Har du funderat på att byta inriktning?

– Ja, nu, när AstraZeneca i Södertälje ska läggas ner har jag funderat mycket. Men jag vill så gärna fortsätta med life science. Jag tycker så mycket om det.



Fiolen eller biostatistik, eller båda?

■ För många av oss utomstående som inte hängde med kändes nedläggningen av forskningen på AstraZeneca i Södertälje som en stor överraskning. Var det så för er också?

– Många kände nog att det fanns en risk att en nedläggning skulle kunna komma. Neurovetenskap är ett svårt område i medicinsk forskning och vi har inte lyckats så bra att få fram nya mediciner inom det området. Man gjorde en stor satsning på forskningen för en tid sedan och då tänkte vi att nu har vi kanske fem år på oss att visa resultat. Men nedläggningen kom mycket snabbare än så.

■ Hur var stämningen då?

– Många var förstås lessna och upprörda. Men nu är stämningen överlag ganska positiv. Man såg efter ett tag att många kollegor lyckades hitta något annat arbete eller något annat. Någon startade eget, flera gick över till försäkringsbranschen (Folksam), någon gick till SCB. Själv har jag just fått jobb på SOBI, Swedish Orphan Biovitrum. Det blev nyligen klart.

■ Gratulerar!

– Tack. Det känns bra med den utmaningen

nu. Å ena sidan var nedläggningen en chans till nystart, å andra sidan var det ledsamt att lämna det man trivs så bra med. AstraZeneca är ett bra företag som satsar på personalen. God stämning, skickliga arbetskamrater, roligt med den globala miljön.

■ Hur fick ni veta att ni skulle läggas ner?

– AstraZenecas R&D-chef kom över från USA. Alla blev kallade till matsalen och han meddelade hur omstruktureringen skulle gå till och vad det skulle innebära för oss.

■ Vi brukar ha två frågor som avslutning: vad är roligast och vad är tråkigast med att vara statistiker?

– Det roligaste är att få vara med i utveckling av mediciner som gör nytta för människor, och samarbetet med arbetskamrater. Det tråkigaste... ja, vad skulle det vara... det har varit lite väl hektiskt emellanåt, och det har blivit för lite tid över för familjen. Den tråkigaste stunden, det var nedläggningen av forskningen i Södertälje.

DAN HEDLIN

Jag besökte en träff för studenter på statistik II på Stockholms universitet. Ylva Tingström från SAS Institute var inbjuden att prata om arbetslivet efter studierna.

Det är helt, helt rätt att välja statistik

■ Ylva Tingström från SAS Institute berättade om "vad man gör när man pluggat statistik". Ylva gick på teknisk fysik på KTH i Stockholm. Hon fattade det något udda beslutet att fortsätta med statistik av flera skäl. Sannolikheter kändes nära verkligheten; saker och ting är inte det ena eller andra, det mesta är "lite så här" men kan vara också "lite på annat vis", så sannolikheter verkade mer verklighetstroget än uppdelningar i sant eller falskt. Med ett visst drag av att vara obstinat valde Ylva statistikinriktningen som ensam i sin årskurs.

Utbildningen visade sig senare vara mycket användbar. Ylva går ofta tillbaka till kurslitteraturen och det kanske inte alla som läst andra inriktningar gör så ofta.

Ylvas första jobb var som tillförlitlighetsingenjör på ett litet företag som tillverkade halvledarlasrar. Det rådde enorm framtidsoptimism, om några år skulle alla hushåll vara sammanlänkade med fibrer. Kursen i halvledarteknik på KTH var tråkig men jobbet väldigt spännande. Ett problem att lösa var att "bevisa" hur länge lasrarna skulle hålla efter det att man grävt ner dem. Men man kan inte vänta i 25 år för att se om de håller i 25 år. Istället snabbar man upp åldrandet och skattar (extrapolerar) hur det blir under normala betingelser. Åldrandet stegras av högre temperaturer än de som råder i marken. Man testar vid 80, 70, och 60 grader osv, och sen kan man "förlänga kurvan" till de temperaturer som faktiskt råder i marken. Osäkerheten i förfarandet skattas också. I småföretaget fanns ingen som hade erfarenhet av den här typen av tester så Ylva fick börja från början och utforma en testprocedur. Under testerna användes urvalsdragning, modellering och skattningar av osäkerheten –

allt är sådant som statistikämnet behandlar. Sen köptes företaget upp av ett amerikanskt företag och lades ner. Som statistiker har man tillgång till en bred arbetsmarknad så det går att se sig om efter nytt jobb – data finns ju i alla branscher.

Det blev ett jobb på AstraZeneca. Jätteintressant och viktigt: det handlade om patienters säkerhet och liv. I statistikutbildningen borde det ingå en utbildning till terapeut också. Folk kommer med sina problem och sin stress och desperation. Då lugnar man ner dem och ber dem beskriva sina problem.

Den viktigaste lärdomen på detta jobb var att kunna erkänna att man inte vet. Det är omöjligt att lära sig allt. Tvärtom är det så att ju mer man lär sig, desto mer inser man att man inte kan. Då är det viktigt att ha god förståelse för grunderna, för de är med dem man kan lära sig det man behöver för olika nya uppgifter.

Efter fem år på AstraZeneca kändes det som om det var dags för nya utmaningar. På KTH var lärarna inte alltid så förtjusta i praktiska övningar och erfarenheten därifrån av SAS var allt annat än spännande, men jobb på SAS Institute kändes intressant. Under anställningsintervjun sa man att ordet statistik yttrar man inte gärna när kunderna hör. Det väcker fel föreställningar hos många. För kunderna är statistik inget självändamål, utan det är ett verktyg för att uppnå effektivitet och kundnytta. Nu har uttryck som "avancerad analys" och till och med "statistik" eller "prediktiv modellering" blivit väldigt hett, men det har inte alltid varit så.

Alla som vill uppnå förbättringar måste göra någon form av analys och då används ofta statistiska metoder och statistiskt tänkande. Om

en detaljhandel vill veta vilka kunder som det är bäst att vända sig till vid kampanjer, då är det ett statistiskt urval. Vilken uppställning ska vårdsalarna på sjukhuset ha? Det kan vara ett planerat försök som ger svaret. Många företag skulle behöva en mer gedigen förståelse för statistik och sannolikhet. Om en kedja i detaljhandeln ska fylla på med varor är det lätt att beräkna åtgången om efterfrågan följer ett stabilt säsongmönster. Men hur blir åtgången vid en kampanj? Om kampanjvaran tar slut redan klockan 12 första dagen har det som skulle vara positiva kundupplevelser blivit katastrofalt negativa.

Det räcker inte att kunna lösa statistiska problem; som statistiker och konsult måste man också förstå vad kunderna har för problem. Man tar reda på vilka frågor de vill ha svar på och vilka data de har eller kan samla in som kan ge svaren. Det viktiga är att lyssna. Kunder kan i allmänhet inte beskriva sina problem på ett sätt som direkt går att stoppa i en analys. Det är viktigt att kunna översätta ett verkligt problem till ett statistiskt problem, utforska och förstå data via visuell bedömning, att utvärdera metoden, tolka resultaten och bedöma om de ger svar på frågorna. Sen måste man kunna förklara allt på ett pedagogiskt sätt. Många är duktiga på statistiska metoder men har inte tränat tillräckligt på att presentera resultat och tankegångar. Då blir inte resultaten användbara.

Ylva säger att hon är statistiker, och gör det med stolthet. Nu har det börjat bli hett med statistik så det blir allt mer sällan ett ord att undvika. Avancerad analys är verkligen efterfrågat nu. Många företag behöver anställa personer som är bra på statistik. Ni har verkligen valt rätt, avslutade Ylva.

DAN HEDLIN



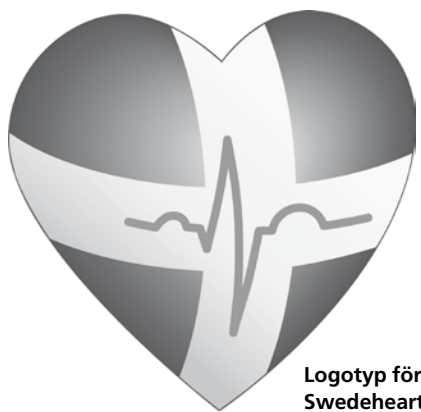
REGISTERSTUDIER – visar hur länge patienter ska ta trombocythämmare

Sverige har kanske det största och bästa systemet av befolkningsregister i världen. Genom att analysera register kan man komma fram till slutsatser om hur länge man ska ta vissa hjärtmediciner efter infarkt. Men det finns också problem att lösa i sådana analyser.

Under de närmsta fem åren kommer regeringen och landstingen att satsa stort på att utveckla och förbättra de nationella kvalitetsregistren i Sverige (se den gråa rutan på nästa sida). Ett av målen med satsningen är att det ska bedrivas mer forskning på kvalitetsregistren, i första hand i syfte att förbättra vården för patienterna men också för att stärka svenska forskares positioner utomlands. Vi på Uppsala Clinical Research Center (UCR) har bedrivit forskning på kvalitetsregistren sedan starten 2001. UCR är en fristående enhet inom Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset. Professor Lars Wallentin startade UCR med visionen att bygga ett kompetenscentrum för klinisk forskning. Målet är att utveckla och förbättra hälso- och sjukvården genom att bedriva forskning och erbjuda service inom klinisk forskning, klinisk

prövning, kvalitetsregister och kvalitetsutveckling i Sverige och internationellt. I dag är vi ett hundratal anställda varav 16 är biostatistiker. Ett av UCR:s största och kanske mest kända nationella kvalitetsregister är SWEDEHEART vars syfte är att öka kunskapen om terapiutvecklingen vid akut och kronisk kranskärslsjukdom och kateterburen eller kirurgisk klaffintervention. SWEDEHEART är resultatet av en integrering av fem kvalitetsregister inom kardiologi: RIKS-HIA, SCAAR, SEPHIA, Svenska hjärtkirurgregistret och TAVI. Alla patienter som vårdas på en hjärtintensivvårdavdelning (HIA) i Sverige registreras i RIKS-HIA. I SCAAR registreras alla patienter som genomgår en s.k. koronarangiografi, dvs. hjärtröntgen med kontrastvätska som visar om det finns förträngningar eller stopp av blodflödet, samt alla behandlingar med balongvidgning av kranskärl, s.k. PCI (Percutan

»»»



»»» REGISTERSTUDIER – VISAR HUR LÄNGE PATIENTER SKA TA TROMBOCYTHÄMMARE

Coronar Intervention). Övrig hjärtkirurgi som till exempel hjärttransplantationer, bypassoperationer och klaffoperationer registreras i Svenska hjärtkirurgiregistret eller i TAVI. I SEPHIA registreras en viss del av återbesöken av hjärtinfarktpatienterna där syftet är att följa upp behandlingen och informera patienterna om hur de kan lägga om sin livsstil för att minska risken för en ny hjärtinfarkt.

Om man som forskare vill få data från SWEDEHEART måste man få godkännande från registrets styrgrupp. SWEDEHEART innehåller en stor mängd variabler, men trots detta är det väldigt vanligt att man som forskare vill samköra sina uttag mot Socialstyrelsens register och då främst dödsorsaksregistret, patientregistret eller läkemedelsregistret. En svårighet med att göra registeruttag är att välja vilka variabler man ska ha. Därför är det viktigt att det finns tillgång till grundläggande information om registren. Till exempel RIKS-HIA, som startades 1994, har fått nya variabler, definitioner av befintliga variabler har ändrats och vissa variabler har utgått. I de nationella kvalitetsregistren finns även härledda variabler som registrens styrgrupper har tagit fram. De härledda variablerna har främst varit till för beskrivande statistik i årsrapporter. De är inte alltid lämpliga att använda i en registerstudie. Ett annat exempel på variabler som har stor osäkerhet är variabeln dödsorsak i dödsorsaksregistret och variablerna för bidiagnoser i patientregistret. Majoriteten av de som dör obduceras inte utan det är en läkare som genom erfarenhet och journaler kommer fram till en trolig dödsorsak. När det kommer till bidiagnoser så har vissa sjukhus i Sverige byggt sina debiteringssystem på olika diagnoser vilket leder till att dessa sjukhus har större benägenhet att fylla i en mer fullständig diagnoslista än andra sjukhus.

Vad finns det då för fördelar med att göra registerstudier jämfört med randomiserade kliniska prövningar, där man som forskare i större

Vad är nationella kvalitetsregister?

■ Ett nationellt kvalitetsregister innehåller individbaserade uppgifter om problem, insatta åtgärder och resultat inom hälso- och sjukvård och omsorg. De är ett system av kvalitetsverktyg som ger oss i Sverige unika möjligheter att utveckla kvaliteten i vården. Ett nationellt kvalitetsregister kvalitetsgranskas och är certifierat av den nationella styrgruppen för kvalitetsregister. Det finns för närvarande 73 nationella kvalitetsregister i drift med gemensamt ekonomiskt stöd från sjukvårdshuvudmännen och staten.

utsträckning själv kan styra vilka variabler man vill samla in och kontrollera kvaliteten på? Förutom det självklara svaret att det är mycket billigare med registerstudier så finns det ett stort intresse för att undersöka vad olika patientpopulationer får för behandlingar. I en randomiserad klinisk studie har man inklusions- och exklusionskriterier som patienterna måste uppfylla. Dessa kriterier kan vara väldigt stränga och selektera ut en liten analyspopulation för att minimera risken för att patienter ska drabbas av svåra biverkningar. I registerstudier kan man gå bakvägen och välja ut en viss behandling och se vilka patienter som fått denna. På så vis kan man få en uppfattning om behandlingen används på ett korrekt sätt eller om vissa patientgrupper, som inte skulle ha kommit med i en klinisk studie, har en ökad eller minskad risk för allvarliga biverkningar som till exempel stroke.

Naturligtvis finns det problem att ta hänsyn till i registerstudier, som till exempel att indikationen för behandling styr vilken behandling patienten får, s.k. confounding by indication. Det är fortfarande viktigt att stora randomiserade kliniska prövningar genomförs men konkurrensen har hårdnat och det är tuffare

Ytterligare register planeras eller är under uppbyggnad och under 2012 får 27 så kallade registerkandidater ekonomiskt stöd.

Vision

De nationella kvalitetsregistren används integrerat och aktivt av svensk hälso- och sjukvård och omsorgsverksamhet för löpande lärande, förbättring, forskning samt ledning och kunskapsstyrning för att tillsammans med individen skapa bästa möjliga vård.

tider för läkemedelsbolagen. Vi på UCR har märkt av ett ökat intresse från läkemedelsindustrin för det som de kallar ”real-life”-studier, dvs. registerstudier. Det är viktigt att notera att läkemedelsbolagen aldrig får tillgång till rådata från de nationella kvalitetsregistren utan får nöja sig med att vara med i diskussionerna kring upplägget av studien och tolkningen av resultaten.

I den senaste registerstudien som jag har arbetat med gjorde vi ett registeruttag från SWEDEHEART av data för hjärtinfarktpatienter mellan åren 2006 och 2009. Detta resulterade i 77 935 hjärtinfarktpatienter. Data för dem samkördades med Socialstyrelsens dödsorsaksregister, patientregistret och läkemedelsregistret. Vi var intresserade av att undersöka hur olika behandlingslängder med en viss trombocythämmare påverkar risken för att drabbas av död, återinfarkt eller stroke under ett års uppföljning efter hjärtinfarkten.



Karin Jensevik.

Ett problem vi hade var att via läkemedelsregistret definiera behandlingslängd. Uppgifter om hur länge en patient ordinerats att äta ett läkemedel kan man varken finna i SWEDEHEART eller i läkemedelsregistret. Det man får använda sig av är uppgifter om när patienten hämtar ut sin medicin och hur mycket som hämtas ut från läkemedelsregistret. Kunskap om hur läkemedlet förskrivs och vad som kan påverka behandlingen är viktigt. I vårt fall visste vi att hjärtinfarktpatienter ordinerats att ta trombocythämmare i tre, sex eller tolv månader efter hjärtinfarkten och att händelser såsom blödningar, stent tromboser (blodproppar), revaskulariseringar (PCI eller annat kärlkirurgiskt ingrepp), återinfarkt eller stroke påverkar behandlingen. Vi kunde alltså inte dela in patienter i grupper baserat på vad de ordinerats att ta utan på hur stor mängd medicin som de har hämtat ut och som registrerats i läkemedelsregistret. Vi kunde inte heller vara säkra på att patienterna tog sin medicin, det som man inom kliniska prövningar kallar för följsamhet (compliance eller adherence).

Nästa svårighet blev att lösa problemet med doseringen av läkemedlet. För vissa läkemedel som t ex Waran varierar doseringen stort bland patienterna. Vi hade turen att för den trombocythämmare vi tittade på var doseringen en tablett om dagen för majoriteten av patienterna. I läkemedelsregistret finns en variabel som anger doseringstexten men ibland står det ”enligt ordination” eller ”se medicinschema” och då vet man ju fortfarande ingenting om doseringen. Vi gjorde antagandet att alla tog en tablett om dagen och använde den informationen för att beräkna hur länge patienterna var exponerade för trombocythämmaren i fråga. Resultaten från registerstudien är ännu inte publicerade så jag kan inte avslöja resultatet för de jämförelser vi gjorde.

Sammanfattningsvis kan man säga att det finns stora utmaningar med att göra registerstudier jämfört med randomiserade kliniska prövningar, men att båda är viktiga och uppfyller olika syften. Man kan se registerstudier som ett komplement till randomiserade kliniska prövningar.

KARIN JENSEVIK, UCR

NOMINERING TILL

Årets statistikfrämjare

Till Årets statistikfrämjare utses en eller flera personer bosatta i Sverige som gjort en slagkraftig insats på statistikområdet som under det senaste året gett publik uppmärksamhet.

Insatsen kan utgöras av en innovativ metod, en smart analys, en effektiv presentation eller att på ett framgångsrikt sätt ha utmanat en etablerad sanning. Belöningen består av ett prisföremål och ett diplom. Den utvalda blir inbjuden att hålla ett föredrag på årsmötet, blir presenterad i Qvintensen och får själv skriva en artikel om sin insats i Qvintensen.

Vi inbjuder härmed alla medlemmar att ge förslag på en eller flera personer som du tycker uppfyller ovanstående kriterier. Skicka förslaget med motivering till bo.wallentin@statistik.uu.se senast den 20 januari 2013.

Utdelningen av priset äger rum vid Svenska statistikfrämjandets årsmöte i Uppsala den 22 mars 2013.



Niclas Eriksson.

Niclas Eriksson tar med oss på en resa som börjar i North Dakota, går över råttgift och landar i ett statistiskt race. Historien om att förutsäga lämplig dos av det blodförtunnande läkemedlet Waran.

Farmakogenetiskt styrd läkemedelsbehandling

Effekten av ett läkemedel kan variera från person till person, någon kan få allvarlig biverkan medan det för någon annan inte har effekt alls. Skillnaden kan bero på en hel del olika faktorer och när vi blandar in genetik så är vi inne på ämnet farmakogenetik. Jag disputerade i år på en avhandling med fokus på farmakogenetikens yttersta mål, att skraddarsy läkemedelsbehandling på individnivå för att göra en behandling säkrare och mer effektiv. I mitt fall handlade det om att försöka förbättra behandlingen med läkemedlet Waran genom att förutsäga en patients dosbehov innan läkemedlet sätts in.

Innan vi går in på vad jag gjort under min forskarutbildning så tänkte jag berätta lite om historiken kring Waran, varför vi behandlar med Waran och hur Waranbehandling går till.

Historien om Waran, eller warfarin som den aktiva substansen heter, började på 1920-talet i områden omkring North Dakota i norra USA. Det som hände var att kor fick allvarliga invärtes blödningar som ibland ledde till att de dog. Det visade sig senare att blödningarna orsakades av att boskapen

ätit av möjligt sötklöver och sjukdomen kallades sedermera för sötklöversjukdomen. Forskare blev tidigt intresserade av att ta reda på vilket ämne som orsakade blödningarna och 1939 lyckades Karl Link och hans forskargrupp extrahera det blodförtunnande ämnet (antikoagulantian) dicumarol från möjligt sötklöver

och skapa en syntetisk identisk produkt. Följande år förfinades dicumarol till en mer potent substans som fick namnet warfarin. Warfarin hade perfekta egenskaper för användning som råttgift då det är smaklöst och det krävs flera doser innan råttorna förblöder men det dröjde inte länge innan man insåg den kliniska nyttan för patienter. 1954 fanns warfarin tillgängligt på marknaden och det sägs att president Dwight D. Eisenhower var en av de första som behandlades med läkemedlet efter en hjärtinfarkt. För den som vill fördjupa sig mer i historiken rekommenderar jag Karl Links genomgång från 1959 [1].

Waran är en antikoagulantia som används bland annat för att minska risken för blodproppar hos riskpatienter. En stor grupp av patienter som har ökad risk för blodproppar, som i sin tur kan leda till stroke, är de med hjärtsjukdomen förmaksflimmer. Risken för stroke för obehandlade patienter med förmaks-

»Warfarin hade perfekta egenskaper för användning som råttgift»

flimmer varierar beroende på antalet bakomliggande riskfaktorer och ligger någonstans mellan 1,2 till 8,0 % per patientår [2]. Vid behandling med Waran minskar risken för stroke med 64 % per patientår jämfört med placebo vilket

motsvarar en absolut riskreduktion på 2,7 % per patientår [3]. Trots denna nytta så kan Waran, som många andra läkemedel, ge biverkningar. En ganska självklar sådan, då Waran påverkar koagulationen, är ökad risk för blödningar och det är också den vanligaste biverkan. Risken för allvarlig blödning under Waranbe-

handling är omkring 3 % per patientår [4]. Inom kategorin allvarliga blödningar är hjärnblödning den farligaste med en risk på omkring 0,8 % per patientår [4]

Dosbehovet av Waran för att uppnå önskad effekt är individuellt, därför övervakas effekten av Waran med regelbundna provtagningar där blodets koagulationsförmåga mäts på skalan international normalized ratio (INR). Ett INR-värde på 1 motsvarar normal koagulationstid för en frisk person och ett värde på 2 motsvarar fördubblad koagulationstid. Normalt behandlas patienter med målet att uppnå ett INR-värde mellan 2 och 3. Vid INR-värden under 2 minskar den trombocytskyddande effekten av läkemedlet och vid INR över 3 ökar blödningsrisken. Den vanligaste dosen som behövs för att uppnå INR 2 – 3 är omkring 5 mg om dagen. I den kategorin hamnar omkring 40 % av patienterna men dosbehovet varierar kraftigt och vissa behöver bara 1,25 mg om dagen medan andra kan behöva mer än 10 mg om dagen.

I Sverige startas Waranbehandling med 10 mg första dagen, 7,5 mg andra dagen och 5 mg den tredje dagen. På morgonen dag fyra mäts INR-värdet och dosen justeras efter svaret. Resultatet kan då bli, för de som har lågt dosbehov, att de blir överkoagulerade (INR > 3 och ökad risk för blödning) samt tvärtom för de som har högt dosbehov. Det är därför prediktion av Warandos är ett intressant ämne. Waran toppar år efter år läkemedelsverkets lista över inrapporterade allvarliga biverkningar i Sverige och jag gissar att det är så även i övriga länder där det används. En minskad mängd

feldoseringar skulle teoretiskt kunna minska risken för allvarliga blödningar, främst under de inledande veckorna av behandling.

För min del började forskningen kring Waran med en konsultation i slutet av 2004. Det var första gången jag kom i kontakt med farmakogenetik och jag skulle göra några enkla beräkningar av ett par genetiska markörer mot dos. Problemet var bara att resultatet såg lite för bra ut för att vara sant. Det gick till och med så långt så jag blev tvungen att fråga forskaren i fråga om hon hade "råkat sortera data i Excel på ett lite för bra sätt", utan att för den delen antyda någonting om forskningsfusk. Det vi såg var att en genetisk markör förklarade omkring 30 % av variationen (R²) i dosbehovet av Waran. Tillsammans med två andra tidigare kända genetiska varianter som påverkar dosbehovet kunde vi förklara över 40 % av variationen, bara med genetik. Det ena ledde till det andra och några år senare hade jag påbörjat min forskarutbildning. Målet var att utreda vilka genetiska markörer samt andra kliniska faktorer som påverkar dosbehovet av Waran med speciellt fokus på prediktion.

Vad är då en genetisk markör? Om man jämför två människor så är deras DNA över hela genom till ~99,9 % identiskt, den lilla del som skiljer sig kan beskrivas med olika genetiska markörer varav en variant kallas för single nucleotide polymorfism (SNP). Om man är statistiker men inte kan någonting alls om genetik så kan man tänka sig en SNP som vilken variabel som helst som man

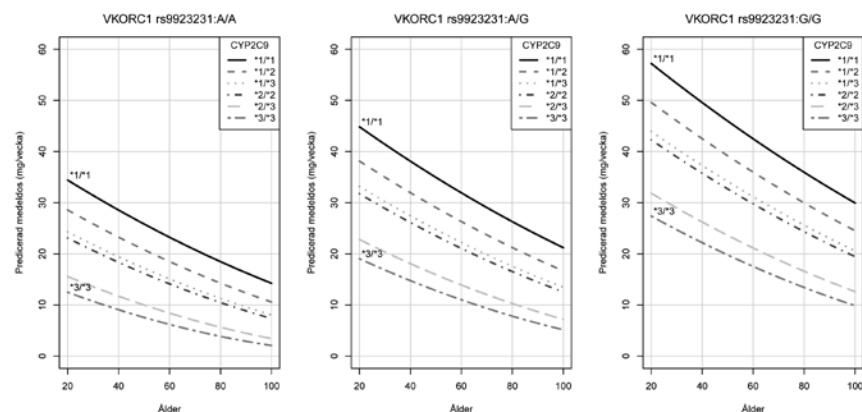
kan mäta på människan och som kan ha tre diskreta nivåer. Dessa kallas för genotyper. Att analysera en SNP mot ett utfall behöver inte vara svårare än att analysera vilken annan diskret variabel som helst mot ett utfall, man klarar sig alltså ganska långt utan att krångla till det.

Min avhandling med titeln "On the Prediction of Warfarin Dose" innehåller fem artiklar, två av dessa försöker reda ut vilka gener som har effekt på dosbehovet av Waran och de har väldigt olika genetisk design. Den ena studien är en kandidatgenstudie och den andra en helgenomstudie. I en kandidatgenstudie analyserar man markörer inom en gen med hypotesen att just den genen skulle kunna ha effekt på ett visst utfall medan man i en helgenomstudie undersöker variation över hela genom. Fördelen med en helgenomstudie är att det inte krävs någon mer precis hypotes än "Vi tror att det finns minst en gen som har effekt på utfallet". Som statistiker innebär utvecklingen att gå från kandidatgenstudier (1-1000 statistiska test) till helgenomstudier (över en miljon test), alltså ett tydligt problem med multipla test och det pågår en hel del forskning inom området. Kortfattat beskrivet är resultatet av dessa två arbeten att det finns två gener, VKORC1 samt CYP2C9, som är intressanta då det handlar om prediktion av Warandos.

Det största arbetet med att ta fram en prediktionsmodell gjordes inom ett internationellt konsortium som kallades the international warfarin pharmacogenetics consortium (IWPC). Gruppen bestod av 21 forskargrupper från hela världen och alla bidrog med data vilket resul-

terade i data från totalt 5700 patienter. Det primära målet med gruppen var att ta fram en prediktionsmodell för Warandos baserat på ett stort datamaterial innehållande flera etniciteter. Upplägget var ett "statistiskt race" där forskargrupperna fick använda sin favoritmetod för att skatta en prediktionsmodell. Detta gjordes på 80 % av data som valdes som träningsdata och den vinnande modellen validerades senare med de kvarstående 20 procenten av materialet. Bland metoderna som användes fanns bland annat support vector regression (SVR), multivariate adaptive regression splines och lasso. Jag valde att arbeta med linjär regression med målet att skatta en så enkel modell som möjligt. Motiveringen bakom målet med enkelhet är för min del ganska givet, en enkel modell är lättare att förstå och förmedla än en krånglig modell. Man får inte glömma bort att målet med en prediktionsmodell är att den faktiskt skall användas och det spelar ingen roll hur bra modellen är om den är så komplex att den bara används av en mindre skara människor. Det visade sig i slutändan att modellerna skapade med SVR samt linjär regression fungerade lika bra och bättre än alla andra. Den linjära modellen valdes som slutgiltig modell med motiveringen att den var lättare att förstå och kommunicera än SVR-modellen. Förklaringsgraden för prediktionsmodellen i valideringsdata var 43 % och jag har senare validerat modellen i ett annat oberoende material på cirka 1000 patienter där den förklarade 51 % av variabiliteten i dos. Modellen innehåller variablerna ålder, längd, vikt, etnicitet, interagerande läkemedel samt

»»»



Figur 1. Predicerade veckodoser av Waran. Se också sista sidan.

Referenser

1. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. Circulation. 1959 Jan;19(1):97-107.
2. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA: the Journal of the American Medical Association. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146(12):857-67.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
5. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. N Engl J Med. 2009 Feb 19;360(8):753-64.
6. Eriksson N, Wadelius M. Prediction of warfarin dose: why, when and how? Pharmacogenomics. 2012 Mar;13(4):429-40.

»»» FARMAKOGENETISKT STYRD LÄKEMEDELSBEHANDLING

en SNP i genen VKORC1 och två SNP:er i genen CYP2C9. I Figur 1 kan man se predicerad veckodosis från modellen uppdelad på de genetiska markörerna samt ålder. Till forskargruppens lycka fick vi under 2009 arbetet publicerat i New England Journal of Medicine [5]. Att artikeln sedan dess har citerats omkring 400 gånger är ett tydligt bevis på att farmakogenetiken kring Waran har varit ett hett ämne de senaste åren.

Just nu pågår det flera stora studier som jämför farmakogenetiskt styrd Waranbehandling med klinisk praxis. En av studierna har jag själv varit inblandad i, det är en europeisk studie som utförs i sex olika länder. I studien används modellen som jag utvecklade tidigare för att predicera dosen för de patienter som randomiseras till farmakogenetiskt styrd behandling. Studien beräknas vara klar till sommaren. Primärt utfall i studien är andel av tiden under behandling som patienterna ligger inom INR 2 – 3 under de första tre månaderna.

Framtiden för farmakogenetiskt styrd Waranbehandling beror till stor del på resultatet av de pågående kliniska studierna samt efterföljande hälsoekonomiska utvärderingar [6]. För min del fortsätter den farmakogenetiska forskningen, dels på Waran, men även på nya läkemedel inom det kardiovaskulära området och jag spår en ljus framtid för individualiserad medicin.

NICLAS ERIKSSON
UPPSALA CLINICAL
RESEARCH CENTER (UCR)

»Sex sigma ger renässans för statistiken, men kommer statistikerna att missa tåget?»

I september hölls den sjätte Statistikerträffen i Göteborg. I vanlig ordning stod Statistikkonsulterna, AstraZeneca, avdelningen för matematisk statistik vid Chalmers och Göteborgs universitet samt FMS som arrangörer. En publik om cirka 60 personer bjöds på sex spännande föredrag, fördelade över områdena surveymetoder, industriell statistik och medicinsk statistik.

Mats Rudholm från Statistikkonsulterna inledde det hela med välkomsthälsning och introduktion av programkommittén bestående av Staffan Nilsson (Chalmers/GU), Ziad Taib (AstraZeneca och Chalmers/GU) och Evy Börjesson (Statistikkonsulterna).

Webbpaneler blir allt vanligare och Jan Wretman, tidigare på Statistiska institutionen vid Stockholms universitet, talade som föreläsare för Surveyföreningens webbpanelgrupp om ”webbpanelundersökningar från ett statistiskt perspektiv”. En webbpanel kan betraktas som en databas av potentiella respondenter utifrån vilken ett urval av svarande ska göras. I de flesta fall används webbpaneler av kommersiella undersökningsföretag inom områdena marknad och opinion. Wretman talade bland annat om hur rekryteringen till webbpanelerna påverkar möjligheterna till sannolikhetsurval och vad de stora bortfall som ofta uppstår vid webbpanelundersökningar implicerar för möjligheterna att dra slutsatser om den aktuella målpopulationen. Surveyföreningens webbpanelgrupp utformar anvisningar för kvalitetsbedömning av webbpanelundersökningar och man fokuserar till exempel på frågor kring hur urvalet gått till, hur eventuell viktning gjorts och hur undersökningsföretaget sköter sin panel. Man har som mål att publicera kvalitetsanvisningarna under hösten.

Jörgen Gustavssons föredrag ”Sex sigma ger renässans för statistiken, men

STATISTIKERTRÄFFEN 2012

En bred blandning

Statistik är ett brett ämne. Statistikerträffen har blivit en årlig sammankomst för statistiker från olika håll som kan träffas, lära känna varandra och lära sig mer av varandras expertis.

kommer statistikerna att missa tåget?” fick många i publiken, speciellt bland de som undervisar på högskolenivå, att höja på ögonbrynen. Efter en inledning med en samling anekdoter kring möten med de japanska kvalitetsstyrningsprofilerna Ishikawa och Kano berättade Jörgen om Sandholm Associates kurser. Dessa riktar sig främst till personer i beslutsfattande positioner. I syfte att minimera antalet felbeslut försöker man stärka förmågan att bedöma tids-serier och samband mellan variabler. I kurserna bortser man från många detaljer till förmån för de mest väsentliga beslutsgrunderna, vilket exemplifierades med en ANOVA-modell applicerad på brinntiderna hos glödlampor från olika tillverkare. Föredraget följdes av ganska livliga diskussioner kring att många viktiga moment skalas bort i kurserna.

Max Petzold från Akademistatistik vid Sahlgremska akademien berättade om ”Akademistatistikens nya kläder”. Akademistatistikens uppdrag är att vara ett kompetens- och utbildningsnav och bidra till ökad statistisk kompetens bland studerande, forskare och statistiker. Verksamheten är i huvudsak riktad mot Sahlgremska akademien men även mot Sahlgremska universitetssjukhuset, Västra Götalandsregionen, Göteborgs universitet och Gothia Forum. Max tipsade om webbplatsen www.akademistatistik.gu.se.

Marianne Månsson och Marita Olsson från Discovery Statisticsgruppen vid AstraZeneca talade över ämnet dos-respons, trender och effekt vid läkemedelsutveckling. Med förfinade ANOVA-modeller försöker man analysera data från studier där försöksdjur fördelats över fler dosgrupper än de brukliga en eller två. Arbetet med fler dosgrupper sker på initiativ av AstraZenecas farmakometriker. Syftet är att bättre förstå dos-responssamband. Av etiska och praktiska skäl kan man inte använda fler försöksdjur i studierna med fler dosgrupper utan tvingas finna och använda modeller och tester där man under rimliga antaganden, trots mindre dosgrupper, får önskvärd statistisk styrka.

Daniel Röshammar från farmakometrikergruppen vid AstraZeneca berättade om ”Modeling and simulation to support assessment of

potential and optimal dose selection in the drug development process”. Med hjälp av statistiska modeller och simuleringsstudier försöker man hitta optimala doser men också värdet av fortsatt utveckling av ett visst läkemedel. Målet är att utveckla läkemedel i ett ”kunskapskontinuum” istället för på det traditionellt sekventiella viset med preklinik följt av olika faser. Man arbetar i lärande och konfirmerande cykler utifrån ett ramverk uppbyggt kring ”de fem R:en”; Right target/efficacy, Right tissue/exposure, Right safety, Right patients och Right commercial. Farmakometrikergruppen ställs inför många utmaningar, till exempel att kvantifiera dos-responssamband, vilket är betydligt svårare än att påvisa dess existens.

Ett mycket uppskattat avslutande föredrag hölls av Olle Häggström från avdelningen för matematisk statistik vid Chalmers. ”Statistisk inferens och selektionsbias i samband med de stora frågorna” väckte många skratt och behandlade bevis för såväl Guds existens som förekomst av intelligent liv på andra planeter. I sin omtalade bok ”The God Delusion” försöker Richard Dawkins visa att sannolikheten för Guds existens är nära noll. Dawkins resonemang har två felaktiga hjälpsatser som utgångspunkt och då speciellt en som säger att en avtagande, konvergent sekvens av sannolikheter måste konvergera mot noll. Allt som är intuitivt troligt är inte sant: positiva tal kan minska i all oändlighet utan att för den skull konvergera mot noll. Häggström belyste felaktiga bruk av Bayes sats i Richard Swinburnes (”The Existence of God”) bevis för

att sannolikheten för Guds existens är större än en halv. Vidare nämndes den ”koperniska principen” om att vår plats på jorden inte är speciell och ”Fermis paradox” kring hur beräknade stora sannolikheter för existens av intelligent liv på andra planeter inte stämmer överens med avsaknaden av bevis för sådant liv. Dessa två koncept kan kopplas till Drakes ekvation för sannolikheten för existens av intelligent liv på andra planeter.

MATTIAS SUNDÉN
STATISTIKKONSULTERNA

Hade vi kunnat bo någon annanstans?



I källaren under SCB:s kontor på Karlavägen i Stockholm finns tre stora magasin fyllda med tryckta statistikpublikationer. Vem som helst har möjlighet att komma dit och läsa – ring gärna SCB:s bibliotek först! – men nu ökar möjligheten att läsa böckerna var man än befinner sig i världen. Tack vare ett stort digitaliseringsarbete finns delar av materialet redan tillgängligt på SCB:s webbplats.

Digitalisering av SCB:s historiska material

Från mitten av 1990-talet är i stort sett allt SCB:s publicerade material framtaget digitalt, men äldre material fanns från början bara i tryckt form och definieras därför som historiskt. De senaste åren har SCB:s bibliotek arbetat med att tillgängliggöra detta material i digital form via internet.

Det stora problemet var och är fortfarande pengar. Att digitalisera sådana stora mängder som det rör sig om kostar många miljoner. Tack vare bland annat medel från Riksbankens Jubileumsfond och förstas prioriteringar från SCB:s sida har arbetet ändå kunnat påbörjas. Nu har en dryg tiondel av materialet digitaliserats.

SCB utgår från tre huvudkriterier i valet av material:

- Att SCB är utgivare
- Hur efterfrågat materialet är
- Hur slitet det är

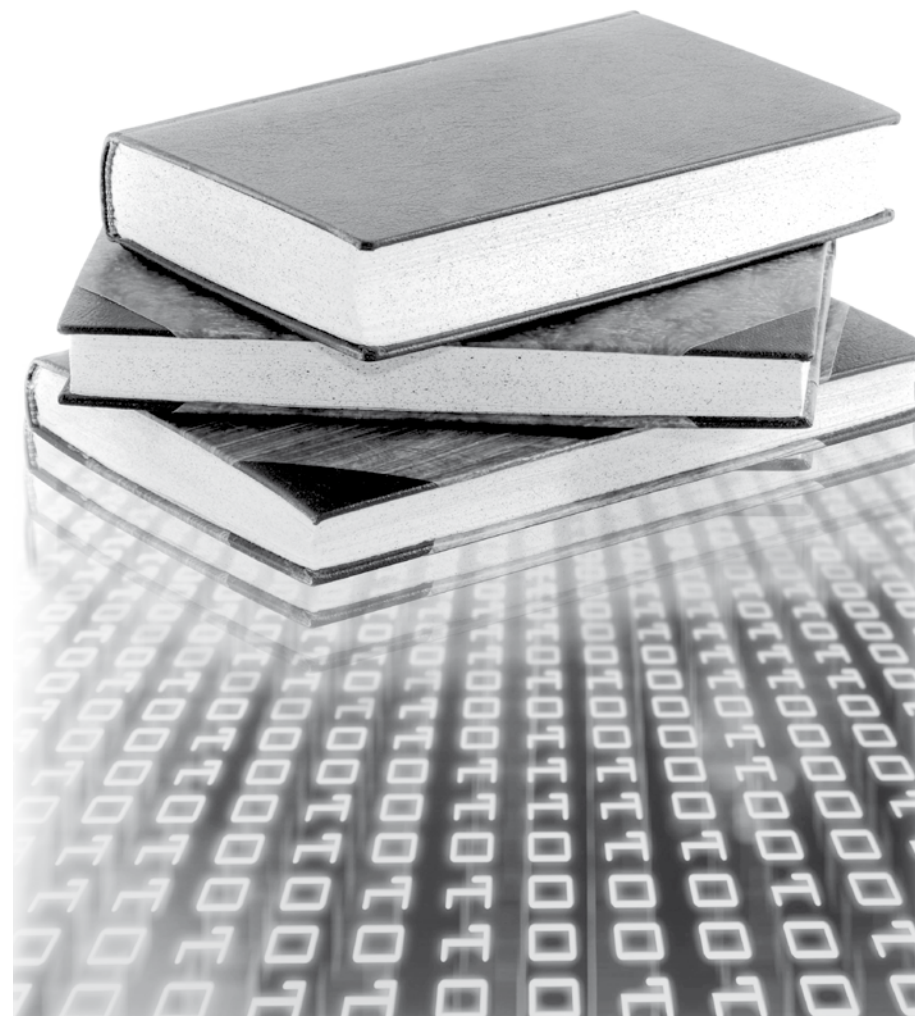
När det gäller efterfrågan på materialet sitter SCB:s Statistikservice, som svarar på tusentals statistikfrågor varje år per telefon och e-post, tillsammans med SCB:s bibliotekarie på stor kunskap.

Att digitaliseringen är viktigt blev extra tyd-

ligt för SCB tidigare i år. När verkets bibliotekarie kom tillbaka efter juledigheten upptäckte de en stor vattenläcka i ett av de tre magasinerna. Ett rör hade sprungit läck i matbutiken i gatuplanet ovanför och vatten hade sipprat ner i källaren. Stora delar av materialet var blött och fick snabbt tas om hand för att inte börja mögla. I det aktuella magasinet stod framför allt internationell statistik, dvs. sådan statistik som ofta finns att få tag på i andra länder, men läckan visar ändå hur känsligt det är med material som bara finns i tryckt form. Om vi ska vara säkra på att informationen finns kvar till kommande generationer är det viktigt att ha den digitalt lagrad.

»Så hur går det då till att digitalisera gammalt material? Är det bara att lägga boken i kopieringsapparaten och trycka på knappen?»

Nya medievänor gör också att material som inte finns omedelbart tillgängligt riskerar att hamna i skymundan av de digitala publikationerna. Det drabbar förstas äldre material. Genom att tillgängliggöra det äldre materialet på nätet och göra det sökbar i den svenska biblioteksdatan blir det lättare för forskare, studenter och allmänhet att inte missa äldre källor, till exempel då de vill göra jämförelser över tid.



Från analogt till digitalt.

Så hur går det då till att digitalisera gammalt material? Är det bara att lägga boken i kopieringsapparaten och trycka på knappen? Nej, så enkelt är det förstås inte. Det är många steg innan en bok finns utlagd på webbplatsen.

Först väljs serier ut bland det mest eftersökta materialet och omfattningen beräknas. Därefter går vi igenom varje sida för att leta efter defekter och väljer ut förlagor. En beskrivning av vad som ska göras med varje band tas fram liksom en inledningssida med metadata, d.v.s. uppgifter om publikationen, som titel, utgivare och utgivningsår samt eventuella föregående och efterföljande publikationsserier.

Beroende på förlagesidans kvalitet och funktion läses sidorna in i svartvitt, gråskala eller färg. Därefter översätts bilderna till text maskinellt, men med manuell efterkontroll, för att göra texterna sökbara.

Bildfångst (d.v.s. inläsning av boksidan som bild), teckenigenkänning (översättning av boksidan som bild till boksidan som text) och pdf-konstruktion (med inledningssida, dokumentegenskaper, bokmärkning och länkning av innehållsförteckningar) görs av ett företag i Riga. De kommer till SCB med en skåpbil och lämnar över det material som de är klara med och hämtar med sig nästa omgång.

I pdf-filen lägger man till en försättsida och en inledningssida. Bokmärken skapas och innehållsförteckningar länkas.

Vid efterarbetet går vi igenom de levererade pdf-filerna för att säkerställa att de är gjorda enligt beskrivningen. De förbereds för webbplatsen och sedan publiceras materialet. Sista steget är att katalogisera materialet i Libris så att bibliotek och biblioteksanvändare får veta att materialet även finns i digitaliserad form.

I dagsläget publiceras filerna efter serietillhörighet och boktitel, men förhoppningsvis blir det en ny struktur på SCB:s webbplats i början av 2013. Då blir det lättare att söka bland statistiska ämnesområden och tidsperioder.

På längre sikt hoppas vi ytterligare öka tillgängligheten genom att använda teckenigenkänning även på tabellinnehållet så man enkelt kan överföra data till Excel eller andra programvaror.

CHRISTINA CRONSHOE OCH
HANS LJUNGBERG,
STATISTISKA CENTRALBYRÅN

LIBRIS – nationell söktjänst

■ Vad är Libris? De svenska universitets- och forskningsbibliotekens söktjänst.

LIBRIS är en nationell söktjänst med information om titlar på svenska universitets-, högskole- och forskningsbibliotek samt ett tjugotal folkbibliotek. Här finns böcker, tidskrifter, artiklar, kartor, affischer, noter, elektroniskt publicerat material m.m.

<http://libris.kb.se/>

EXEMPEL PÅ DIGITALISERAT MATERIAL:

- Statistisk årsbok, 1914-2001
- Folk- och bostadsräkningar, 1890-1990
- Lönestatistik, 1899-2003
- Valstatistik, 1871-1999
- Konsumentpriser, 1931-1994
- Jordbruk och boskapsskötsel, 1865-1911
- Hälso- och sjukvården, 1861-1996

Följande digitaliseras under 2012:

- Statistisk tidskrift, Ny följd, 1952-1962
- Statistisk tidskrift, Tredje följden, 1963-1984
- Fiske, 1914-1969
- Fiskestatistisk årsbok, 1971-1982
- Jordbruk och boskapsskötsel, 1913-1963
- Jordbruksstatistisk årsbok, 1965-2000
- Sjöfart, 1911-1988
- Förteckningar över Statistiska meddelanden, 1963-2001
- Sammandrag av enskilda bankers uppgifter 1866-1911
- Ut- och invandring 1911-1938
- Fattigvården 1918-1956
- Socialhjälpen 1957-1960
- Socialvården 1961-1981
- Samhällets barnavård 1928-1960
- Socialtjänsten
- Markanvändningen i Sverige (Första utgåvan)

Du hittar utlagt material på www.scb.se under ingången Hitta statistik och sedan Historisk statistik.

Måtfel

– ett försummat problem



1. Mätningar och måtfel

I många statistiska undersökningar vill vi dra slutsatser om en population från ett stickprov. Då räcker det inte med att vi har ett stickprov, vi måste också få fram ett numeriskt värde för någon egenskap hos de utvalda enheterna. Detta sker genom mätning eller någon annan procedur, som vanligen inte är helt felfri och i värsta fall kan förvränga resultatet av undersökningen.

Även om ett beslut baseras på ett mätvärde måste vi naturligtvis ha någon uppgift om dess osäkerhet, t.ex. i form av ett intervall som har en rimligt stor sannolikhet (vanligen minst 95%) att täcka det sökta (sanna) värdet. Är beslutet det samma oberoende av var i intervallet det sanna värdet ligger så har vi tillräcklig information. Har vi en given beslutsgräns kan det naturligtvis inte undvikas att osäkerhetsintervallet ibland täcker beslutsgränsen, men intervallet bör vara så snävt att risken för en sådan situation är liten eller så är konsekvenserna av ett felaktigt beslut acceptabla.

I många statistiska undersökningar är vi huvudsakligen intresserade av skillnader eller förändringar. Då behöver vi för planeringen och tolkningen av försök inte bara ha information om ett möjligt totalfel utan också en uppdelning av felet i olika komponenter, som varierar eller är konstanta under olika betingelser. Om vi inte beaktar möjliga måtfel med den använda mätmetoden vid planering och tolkning av försöket finns risken

att vi förväxlar olika felkomponenter och trender med de effekter (skillnader) som vi vill studera. Alla som planerar försök eller undersökningar och tolkar statistik, där mätningar ingår, bör därför vara medvetna om vilka möjliga måtfel som kan förekomma i analyserade data.

I nästa avsnitt ger vi några exempel på hur fel och variationer i mätningar kan påverka slutsatserna. Våra egna erfarenheter gäller huvudsakligen kemisk analys där den mätta storheten är en koncentration i en lösning. I avsnitt 3 ger vi därför en mer fördjupad beskrivning av felmodeller och försök som kan ge information om felen för denna typ av mätningar. Även om resonemanget i princip är tillämpligt för många typer av mätningar är vi medvetna om att tillämpningsområdet och terminologin kan vara främmande för många. I avsnitt 4 och 5 ges några generella synpunkter på kalibrering och validering av metoder.

2. Exempel

Mätning av kroppstemperatur

Som illustration till betydelsen av att ett mätresultat även bör innehålla en uppgift om osäkerheten tar vi följande exempel. Anta att vi vill mäta kroppstemperaturen för att besluta om det finns anledning att stanna i sängen. Som kritisk gräns har vi valt 38,0°C. En temperaturmätning har gett resultatet 38,1°C. Hur säkra kan vi då vara på att temperaturen verkligen är minst 38,0°C? Om mätosäkerheten för den använda termometern anges till

0,2°C är det inte orimligt att den verkliga temperaturen är 37,9°C och alltså lägre än den kritiska gränsen. En sådan situation går inte att undvika om inte osäkerheten är noll, men om den troliga avvikelser från den kritiska gränsen är liten kanske konsekvensen av ett felaktigt beslut är acceptabel, som när osäkerheten är 0,2°C i detta fall. Skulle däremot osäkerheten vara 2°C är det uppenbart att vi inte har tillräckligt underlag för ett beslut.

Ölkonsumtion

På 60-talet gjordes en undersökning om ungdomars ölkonsumtion, som visade sig vara skrämmande hög. På initiativ av bryggerinäringen gjordes en ytterligare undersökning, som antydde en synnerligen blygsam konsumtion. Det visade sig att man i den första undersökningen besökt fritidsgårdar och där intervjuat ungdomar, ofta i närvaro av kompisarna. I den andra undersökningen hade man slumpat ungdomar, som intervjuades i hemmet (kanske i föräldrars närvaro). Bortsett från en skillnad i urval är det inte osannolikt att samma individ skulle ha svarat mycket olika i de båda situationerna.

Inhomogenitet i salvsatser

Efter att en längre tid haft problem med att vissa satser av en salva visade oacceptabel inhomogenitet beslöt man att investera i ny blandningsapparat. På inrådan av statistiker (Göran Nilsson)

valdes först några dåliga och bra satser ut från referenslagret och analyserades samtidigt. Man kunde då inte upptäcka någon skillnad. Det visade sig att problemet låg i analysmetoden, som ibland uppvisade mycket stor variation.

Partikelmätning i infusionslösningar

Antalet partiklar i infusionslösningar (lösningar som sprutas in i blodet) mättes i en apparat där en viss mängd lösning sögs genom en kapillär och partiklar registrerades som en potentialförändring mellan elektroder på ömse sidor om kapillären. Antalet partiklar låg ofta på flera tusen per milliliter, vilket bedömdes som oacceptabelt. Upprepade mätningar borde ge en Poissonfördelning, där ju variansen är lika stor som medelvärdet, men variansen var oftast betydligt lägre, ibland endast en tiondel av medelvärdet. Kunde möjligen andra elektriska apparater ge en regelbunden störning som ökade nivån men inte spridningen i mätningarna? Mätning under helger, då allt annat var avstängt, gav resultat i överensstämmelse med Poissonfördelningen.

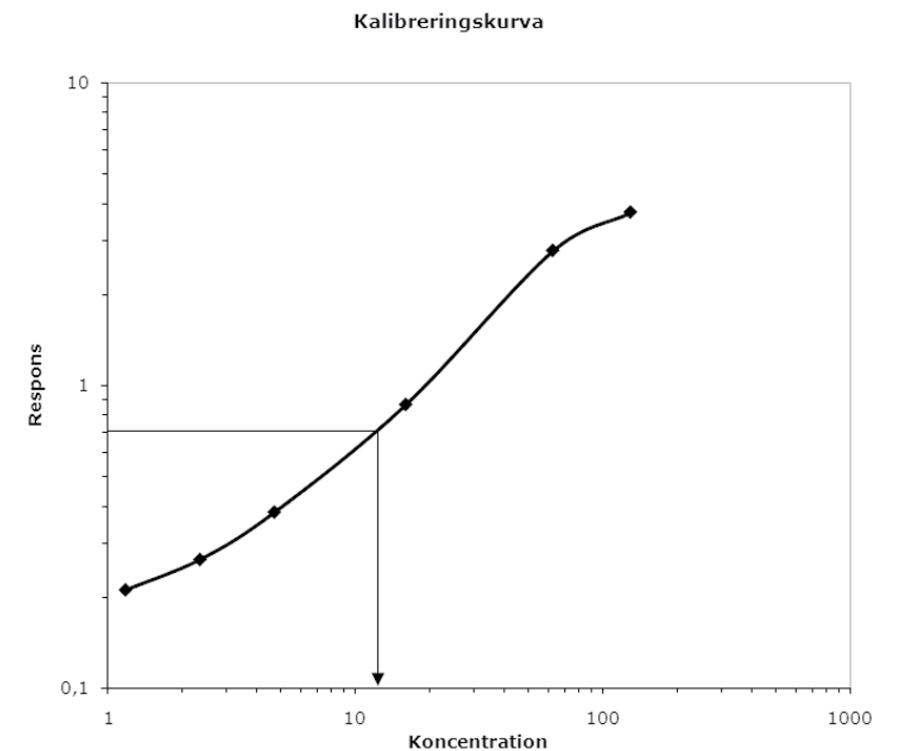
Skillnad mellan analytiker

En mätmetod för att bestämma enzymet amylas i ett prov gick ut på att man släppte ner en tablett i ett provrör med ett prov och skakade om kraftigt. Ju mer amylas det fanns i provet desto mer av ett blått färgämne frigjordes. Sedan centrifugerades provröret och blåfärgningen av lösningen ovanför bottensatsen mättes.

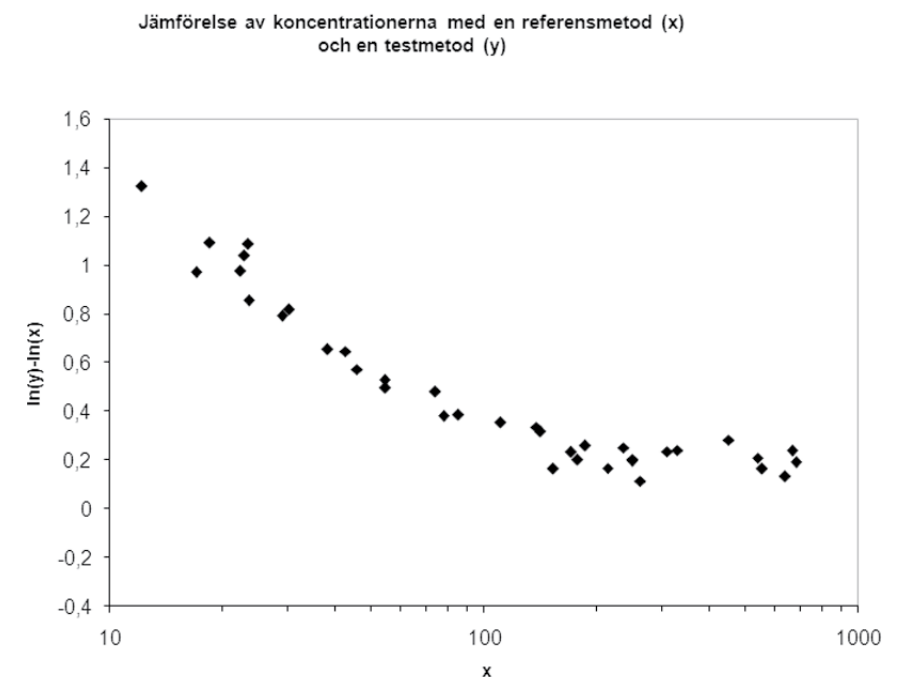
Nu visade det sig att resultatet var mycket beroende av vem som hade utfört analysen. Det kunde vara en skillnad med en faktor två. Det visade sig att den kritiska punkten var hur analytikerna uppfattade vad som var kraftigt skakning. Efter införande av en maskinell skakning försvann skillnaderna.

Resultat av hälsoundersökning

Det här är en personlig erfarenhet för en av oss (Göran Nilsson): För ungefär 40 år sedan genomgick jag en hälsoundersökning, som även omfattade ett flertal mätningar av olika substanser i blodet. På grund av resultatet i en av dessa mätningar blev jag diagnostiserad som



Figur 1. Figuren visar hur sambandet mellan koncentration och respons (kalibreringskurvan) skattas från sex kalibratorer med kända koncentrationer. De tunna linjerna visar hur en observerad respons för ett prov omvandlas till koncentration med hjälp av kalibreringskurvan.



Figur 2. Exempel på differensplott. Då mätområdet är stort är oftast de relativa skillnaderna mest relevanta och lämpligen uttrycks de då som skillnader mellan de logariterade koncentrationerna. Används naturliga logaritmer är skillnaden approximativt lika med den relativa skillnaden.

alkoholist. Eftersom jag vid denna tid var helnykterist (från födseln) protesterade jag livligt mot slutsatsen men fick beskedet att ett sådant förnekande bara hörde till sjukdomsbilden. Jag lyckades dock få gehör för att ett nytt prov skulle tas om några veckor mot löfte att jag skulle hålla mig nykter till dess. Det nya provet visade helt normala värden och det snabba tillfrisknandet av min lever orsakade stor förvåning hos läkaren. Möjligheten att det första provresultatet skulle ha berott på mätfel eller en provförväxling fanns inte i sinnevärlden.

Skillnader mellan mätmetoder

Diagnos och uppföljning av patienter baseras ofta på mätning av t.ex. någon substans i blodprov. Många gånger sker dessa mätningar med olika metoder eftersom olika laboratorier kan använda olika metoder eller byte av metod sker inom ett laboratorium. Det är då viktigt att skillnaderna mellan mätmetoder inte är för stora. Studier då man mäter samma prov med olika metoder visar dock att skillnaderna ofta är för stora för att resultaten ska vara praktiskt användbara. Tyvärr har dessa studier inte alltid varit planerade så att man kan koppla skillnaderna till olika orsaker. För några år sedan gjordes dock en studie, se [1], där man jämförde tio kommersiella insulin-mätningsskärmetoder med en referensmetod och där försöksplanen, se avsnitt 3.4, gjorde det möjligt att separera variation inom metoderna från två typer av systematiska skillnader: en typ som var kopplad till koncentrationsnivån och en typ som var kopplad till enskilda prov, s.k. provspecifika skillnader. Den för-

»En ny metod bör alltid genomgå en fullständig validering.»

sta typen skulle kunna förklaras av ett kalibreringsfel medan den andra typen skulle kunna bero på att metoderna inte mäter exakt samma egenskap. Den ena metoden kanske mäter enbart den substans vi vill bestämma medan den andra metoden även mäter någon liknande substans. I denna studie visade det sig att för flera metoder gav de provspecifika skillnaderna ett dominerande bidrag till de observerade skillnaderna. Att en mätmetod inte mäter exakt den storhet man tror att den mäter kan naturligtvis



Hanna Ritzén och Göran Nilsson.

generellt leda till feltolkningar.

3. Undersökning av mätfel vid kemiska analyser

3.1 Förutsättningar

En mätning definieras som en serie operationer, som utförs för att man vill bestämma värdet på en storhet hos ett mätobjekt, i kemiska sammanhang vanligen kallat prov. I exemplet med inhomogenitet i salvsatser kan provet vara en salvtub och den storhet vi vill bestämma är koncentrationen av aktiv substans i en salvtub.

Den grundläggande principen för många mätningar är att vi har:

- En uppsättning prov (normaler eller kalibratorer) med kända (angivna) värden på den storhet vi vill bestämma;
- En procedur för att jämföra storleksordningen mellan prov, d v s vanligen mellan okända prov och kalibratorer.

Ibland kan jämförelsen ske direkt som vid bestämning av massa med hjälp av en gammaldags balansvåg med två vågskålar, en för mätobjektet och en för kända vikter, men ofta sker jämförelsen indirekt genom att vi låter proven genomgå ett större eller mindre antal procedurer som gör att vi kan observera en respons som är monotont relaterad till den storhet vi vill mäta. Ett enkelt exempel är en fjädersvåg, där den respons vi observerar är fjäderns förlängning, som kan avläsas på en skala. Genom att lägga på kända vikter kan vi kalibrera skalan, dvs. fastställa sambandet mellan skalutslag och vikt. På denna princip bygger även de flesta kemiska koncentrationsbestämningar och det är sådana mätningar vi diskuterar här.

I praktiken går jämförelsen till så att prov och kalibratorer genomgår en procedur (tillsats av reagens och olika behandlingar), som i slutändan ger en signal (respons), t.ex. en färgutveckling, som har ett monotont samband med den storhet vi vill mäta. Detta samband fastställs experimentellt med hjälp av kalibratorerna för vilka värdena på mätstorheten är kända. Denna procedur kallas *kalibrering* och det skattade sambandet kallas *kalibreringskurva*. Ett exempel på kalibreringskurva presenteras i Figur 1. Kalibreringskurvan används sedan för att transformera responsen för okända prov till ett värde på mätstorheten.

Om responsen endast påverkas av den koncentration vi vill mäta skulle sambandet vara konstant och vi skulle kunna bestämma det en gång för alla. I verkligheten beror dock responsen på flera andra faktorer, som ofta varierar mellan mättillfällena, och en viss kalibreringskurva är därför kopplad till en viss mängd av mätningar som utförs med användning av samma utrustning och under en begränsad tid. En mätserie som utförs vid ett tillfälle med samma försöksuppställning och utvärderas med samma kalibreringskurva kallas i fortsättningen en *körning* (den engelska termen är *run* och körning är den svenska översättning som blivit etablerad). För mätningar med en viss metod har vi alltså en hierarkisk struktur, med körningar som en överordnad nivå och därunder mätningar inom körningar. Ofta lägger man på en nivå över körningar, t.ex. olika laboratorier, men för diskussionen här begränsar vi oss till mätningar på ett laboratorium.

Vi antar vidare att proven är vätskor (t.ex. blodprov) som är homogena så att de delmängder av ett prov som tas ut för mätning är identiska. Den storhet vi ska mäta är koncentrationen av en viss substans i provet.

Den metod för vilken vi vill undersöka mätfelen kallar vi testmetoden. Dessutom antar vi att det finns en referensmetod, vars mätfel kan försummas. Det mätvärde som erhållits med referensmetoden betraktas därför som det sanna värdet.

3.2 Syften med undersökning av mätfel

Syftet med en undersökning av mätfel är dels att få underlag för tolkning av mätresultat i olika tillämpningar, t.ex. för att bedöma osäkerheten (den troliga maximala avvikelserna från det sanna värdet) i ett mätvärde eller osäkerheten i skillnader mellan mätvärdena erhållna under olika betingelser, dels att ge information om de dominerande felkällorna som underlag för förbättringar av metoden. För båda syftena behöver vi en uppdelning av det totala mätfelet i olika komponenter. I följande avsnitt ska vi diskutera olika försök och vilken information de ger om möjliga felkomponenter.

3.3 Mätningar av ett prov

Gör vi en mätning av ett prov med testmetoden och referensmetoden får vi reda på det totala felet i just den mätningen. Vi vet dock inte hur mycket av detta fel, som beror på ett konstant systematiskt fel eller slumpmässig variation med testmetoden. För testmetoden kan vi tänka oss att vi har en slumpmässig variation både inom körningar och mellan körningar. Gör vi t.ex. K upprepade mätningar av provet i J körningar får vi följande modell för försöket:

	$y_{jk} = m + b_j + e_{jk}$
där	
y_{jk}	resultatet av mätning k körning j
m	gemensamma väntevärdet under de aktuella betingelserna
b_j	skillnaden mellan väntevärdet för körning j och det gemensamma väntevärdet m
e_{jk}	skillnaden mellan mätning k i körning j och väntevärdet för körning j .
det	

Denna typ av försök utvärderas lämpligen med envägs variansanalys, som ger skattningar av standardavvikelserna för b och e som vi kan beteckna ob respektive oe. Eftersom sanna värdet är känt från mätningen med referensmetoden får vi även en skattning av det systematiska felet med en osäkerhet som bestäms av ob, oe, antalet upprepade mätningar (K) och antalet körningar (J).

3.4 Mätningar av flera prov

De skattningar vi gjort från mätningar av ett prov är inte av något större värde om vi inte vet i vilken utsträckning de är giltiga även för andra prov i en viss population. Man kan ju tänka sig att åtminstone det systematiska felet är beroende av koncentrationen och i värsta fall kanske det kan finnas provspecifika fel, dvs. att prov med samma sanna koncentration får olika systematiska fel med testmetoden. Kemisterna talar om matriseffekter, som innebär att resultatet påverkas av andra substanser i provet än den man vill mäta (jämför med sista exemplet i avsnitt 2).

Frågan är nu hur vi ska kunna separera ett gemensamt systematiskt fel, som vi antar kan uttryckas som en kontinuerlig funktion av koncentrationen, från provspecifika fel som vi kan betrakta som ett slumpmässigt fel i den betraktade populationen av prov.

Ett sätt att göra detta presenterades i en artikel 1991 [2]. Vi betraktar följande experiment: Ett antal representativa prov, helst minst 20, fördelade över mätområdet, bestäms i minst två konsekutiva mätningar i en körning med testmetoden. För varje prov beräknas medelvärdet för testmetoden och differenserna mellan dessa medelvärden och värdet med referensmetoden plottas mot värdet med referensmetoden. Från denna differensplott kan vi urskilja två huvudegenskaper: bredden på punktbandet och punktbandets avvikelse från noll (den observerade systematiska skillnaden) som naturligtvis i det generella fallet kan vara koncentrationsberoende (inte nödvändigtvis linjärt). Ett exempel på en differensplott presenteras i Figur 2. Eftersom alla prov är mätta i en körning med testmetoden utgör punktbandets avvikelse från noll det gemensamma systematiska felet för denna körning. Bredden på punktbandet uttrycks lämpligen med en standardavvikelse som beräknas från de konsekutiva differenserna i dif-

ferensplotten, se t.ex. [3].

Om det inte finns några provspecifika fel bör denna standardavvikelse kunna förklaras av standardavvikelsen mellan de upprepade mätningarna med testmetoden. Om punktbandets standardavvikelse är signifikant större indikerar det att provspecifika skillnader kan föreligga. En annan förklaring kan vara att variationen inom en körning inte är helt slumpmässig utan att det föreligger trender (positionseffekter). Konsekutiva mätningar ger därför en underskattning av den verkliga variationen inom en körning och positionseffekterna blir då tolkade som provspecifika skillnader. Tyvärr har det visat sig att positionseffekter inom körningar inte är ovanliga. Ofta kan man inte heller anta att referensmetoden har försumbara fel. Man kan därför modifiera försöksplanen så att man för båda metoderna gör upprepade bestämningar i två körningar med proven i slumpad ordning för varje körning. Nu kan man göra en utvärdering som för båda metoderna ger skattningar av standardavvikelserna mellan upprepade mätningar och för positionseffekter. Alla dessa standardavvikelser kan sedan beaktas då man jämför de två metoderna.

3.5 En grundmodell för mätfel

Vi kan nu formulera en grundmodell för hur det totala felet i en mätning kan delas upp i olika komponenter. Om variationen inom körningar är helt slumpmässig bör följande modell vara rimlig:

	$y = \mu + \delta(\mu) + d + b(\mu) + e$
där	
y	det erhållna mätvärdet
μ	det sanna värdet på mätstorheten (t.ex. väntevärdet med en referensmetod)
$\delta(\mu)$	det gemensamma systematiska felet under de studerade betingelserna (t.ex. mätningar utförda på ett laboratorium med användning av samma beredning av kalibratorer)
d	en systematisk felkomponent som är specifik för det mätta provet (kan betraktas som en slumpmässig komponent i en population av prov)
$b(\mu)$	en slumpmässig felkomponent mellan körningar
e	

»»» MÄTFEL – ETT FÖRSUMMAT PROBLEM

e slumpmässigt fel inom en körning (trender och andra positionseffekter inom körningar antas försumbara i denna modell).

I jämförelse med modellen i avsnitt 3.3 har det gemensamma medelvärde m för ett prov delats upp i de tre komponenterna μ , $\delta(\mu)$ och d .

Den systematiska felkomponenten $\delta(\mu)$ och den slumpmässiga felkomponenten mellan körningar $b(\mu)$ beror på kalibreringskurvans avvikelser från det korrekta sambandet mellan koncentration och respons och eftersom både dessa kurvor förutsätts kontinuerliga bör även avvikelserna kunna beskrivas som kontinuerliga funktioner av μ . Det är viktigt att man definierar den population av mätningar man är intresserad av, t.ex. alla tänkbara mätningar med metoden eller mätningarna på ett laboratorium med en given sats av reagens. Detta avgör vad som ingår i den slumpmässiga respektive systematiska komponenten. Naturligtvis kan den slumpmässiga komponenten delas upp i flera komponenter definierade av t.ex. operatör, mätinstrument etc.

Det gemensamma systematiska felet $\delta(\mu)$ och fördelningen av det provspecifika felet d beror naturligtvis på den population av prover man är intresserad av. Till skillnad från det gemensamma systematiska felet, som just är gemensamt för alla prov, kan provspecifika fel påverka rangordningen mellan prov. Ett gemensamt systematiskt fel kan minskas genom en korrektion eller en förbättrad kalibreringsprocedur. Dessa åtgärder har

ingen effekt på provspecifika fel, utan ska de minskas måste metoden ändras så att den blir mer selektiv (i större utsträckning mäter enbart det man är ute efter att mäta). Om mätmetoden är en referensmetod anser vi den vara fri från systematiska fel och komponenterna $\delta(\mu)$ och d kan därför uteslutas från modellen.

4. Kalibrering och spårbarhet

Med kalibrering av en metod med hjälp av spårbara kalibratorer hoppas man kunna minska det systematiska felet och även skatta dess osäkerhet (med spårbarhet menas en obruten kedja av jämförelser som leder till en accepterad referens). Tyvärr kan inte kalibrering eliminera alla typer av systematiska fel. En nödvändig förutsättning för detta är att kalibratorer och prov uppför sig på samma sätt i mät-systemet i den meningen att relationen mellan koncentration och respons är densamma (den engelska termen för denna egenskap är *commutability*).

Tillverkaren av ett mätsystem har ett stort ansvar när det gäller att säkra kalibratorernas spårbarhet mot internationella referensmaterial om sådana finns. I detta ansvar ingår även att säkerställa en god reproducerbarhet mellan olika tillverkningssatser. Helst bör kalibratorerna även vara spädda till avsedd koncentration av tillverkaren för att undvika att spädningsfel hos användaren ökar variationen mellan körningar. Tillverkaren bör även ha undersökt hållbarheten under föreskrivna lagringsbetingelser. Bristande hållbarhet hos kalibratorerna kan naturligtvis leda till oönskade trender i mätresultaten.

5. Validering av en mätmetod

Syftet med en validering är att genom undersökning bekräfta att kraven på en mätmetod för en speciell användning är uppfyllda. När det gäller möjliga mätfel kan man t.ex. ställa krav på att den totala mätosäkerheten måste vara mindre än ett visst värde, helst ett värde som gör mätosäkerheten försumbar i förhållande

till andra variationer. Kan man inte få en försumbar mätosäkerhet måste en validering ge tillräcklig information om olika felkomponenter så att planering och utvärdering av försök kan göras på ett acceptabelt sätt.

En ny metod bör alltid genomgå en fullständig validering. En sådan genomförs vanligen av det laboratorium (företag), som utvecklat metoden. Större förändringar, t.ex. ny komposition av reagens eller användning på en annan typ av prover, kräver som regel en ny fullständig validering.

I en fullständig validering bör följande studier ingå:

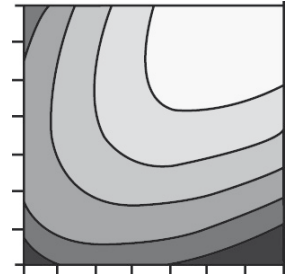
- Förmågan att mäta låga nivåer (*Capability of Detection*), lägsta koncentration som med viss säkerhet kan skiljas från noll.
- Mätosäkerhet
- Specifitet/selektivitet, förmågan att mäta just det man vill mäta.
- Gränser för repeterbarhet och reproducerbarhet
- Robusthet, undersökning av eventuell påverkan på resultatet från utförandebetingelser som tid, temperatur, luftfuktighet, skakastighet, tvätt mm
- Korsreaktivitet mot kända och okända substanser i provet utöver den substans man vill bestämma.

Då en metod ska valideras för en speciell användning på ett laboratorium måste man undersöka det som laboratoriet kan påverka, vanligen precisionen, och det som kan påverkas av den aktuella tillämpningen, t.ex. populationen av prover.

En robust mätmetod skall ge samma resultat oberoende av vilket laboratorium som utför mätningen, vilken utrustning som används eller hur erfaren laboranten är. Tyvärr är det ofta så att man kan få skillnader både i nivå och i precision.

HANNA RITZÉN,
MERCODIA AB
GÖRAN NILSSON,
NILSSON MÄTKVALITET

industriell statistik



ORDFÖRANDEN HAR ORDET

Industriell statistik inom andra områden än inom industrin

Jag ser med glädje att statistiska metoder som till exempel lean och six sigma, utvecklade inom industrin, idag används alltmer inom sjukvård, kommuner, landsting och myndigheter. Avsikten som de nya användarna har med detta, i likhet med de traditionella användarna inom industrin, är att förbättra verksamheten, effektivisera arbetsprocesser och frigöra mer resurser.

Under min tid på Ericsson hade vi en specialavdelning för metodprov och utveckling. Denna leddes av mycket duktiga statistiker, väl bekanta med de industriella processer som företaget arbetade med. Den avdelningen transformerades senare till en kvalitetsavdelning, som växte till Ericsson Quality Management Institut.

De metoder vi arbetade med där var, för att nämna några av de mer centrala, statistisk processstyrning, försöksplanering, EVOP – evolutionary operation, hypotesprövning, simulering, FMEA (feleffektanalys), lean och six sigma. Huvudinriktningen var kursverksamhet. Vi utbildade chefer och medarbetare i statistisk metodik genom kurser som kunde ta flera dagar. Deras längd berodde på ämne och målsättning.

»Är det över huvud taget möjligt att övervaka processer utan statistiska metoder?«

År 1996 introducerade vi leanmetoder i Ericssons verksamhet i Nynäshamn genom att införa just in time- och kanbanprincipen. Just in time betyder att allt levereras i rätt tid till processen utan att lager hålls vid arbetsplatsen. Kanban betyder, något förenklat, att man bara

gör det som krävs för processens nästa steg. Tanken är att man på detta sätt ska eliminera allt som är onödigt och överflödigt. Produktionstakten blir snabbare och effektivare. Det är egentligen hela grunden i leantillverkning. Införande av just in timeprincipen kräver mycket god samverkan med leverantörer och kanban kräver ett välutvecklat signalsystem mellan processens alla steg.

Den kurs vi gav i lean började genom att låta anställda tillverka »avbildade produkter» av legobitar under ett lean-spel som »produce» enbart på beställning och i tid. Det visualiserade kanbanprincipen där allt som behövdes gjordes i tid utan att behöva skapa eller använda lager. Vi visade också hur processtid och produktionstakt ska mätas och hur mätningar senare analyseras med statistiska metoder för att förstå och bemästra den variation som alltid förekommer och stör alla processer.

Inom industrin har vi provat leanmetodiken



Resurssnål vård som är lean.

grundligt och lärt oss vad som behövs för att den ska fungera. Tveklöst är det så att kunskaper i grundläggande statistik och statistisk analys, som t.ex. duglighetsmätning (även kallat kapacitetsanalys), är nödvändiga för att mäta och styra processvariation. Allt annat kan leda till önsketänkande eller att man reagerar för hårt på något som egentligen bara är slumpmässig variation.

Idag, 16 år senare, ser vi ett växande utbud av olika utbildningar i lean där samma spel spelas med legobitar. Nu ges dessa kurser inte bara inom industrin utan även inom sjukvården, kommuner, landsting och myndigheter.

Häromdagen läste jag igenom ett trettiotal olika kursbeskrivningar på nätet och tittade även på kurslitteratur och blev förvånad över hur lite utrymme som där ägnades åt statistisk metodik – just det som var kärnan inom de industriella »»»

Referenser

- [1] Miller WG. Toward Standardization of Insulin Immunoassays. Clin Chem 2009; 55:5 1011-1018.
- [2] Nilsson G. Comparison of measurement methods based on a model for the error structure. J Chemometrics 1991; 5: 523-536.
- [3] Hald, A.(1952).Statistical Theory with Engineering Applications, John Wiley & Sons, New York/London.

leantillämpningar som vi arbetade med tidigare.

Därför undrar jag om den leanmetodik som används idag verkligen är samma metodik som vi använde inom Ericsson, Volvo, Sony m.fl. företag där jag varit verksam. Och vilka konsekvenser kan skillnaden leda till? Är det över huvud taget möjligt att övervaka processer, vare sig det är i kommuner, inom sjukvården eller industrin, utan statistiska metoder som exempelvis statistisk processstyrning, metoder där man verkligen försöker särskilja vad som orsakas av processens inneboende slumpmässiga variation och vad som orsakas av annat? Här bör det finnas möjligheter för vår förening att hjälpa till att sprida kunskap och information om vad som kan göras bättre.

I media har det redan uppmärksamats att elevernas kunskaper i matematik och därmed också i statistik är dåliga och bör förbättras. De kunskaper i statistik som gymnasiekurserna ger är inte tillräckliga för att arbeta med lean. Kan detta vara en bidragande orsak till att de nuvarande kurserna i lean har så minimala inslag av statistik?

Vi ser i många rapporter påståenden om att sjukhusen genom sitt arbete med lean har kortat ner väntetider och patientköer, men bevis för att detta stämmer saknas. Här finns det klara möjligheter för att introducera statistiska metoder som t.ex. hypotesprövning och processmätningar för att validera resultaten.

Jag vill gärna propagera för att statistiska metoder från industrin används på bredden inom alla samhällets sektorer, men samtidigt vill jag värna om att de redan enkla metoderna inte förenklas ytterligare. Min erfarenhet är att de bästa resultaten uppstår om man kombinerar lean med sex sigma och på så sätt skapar bestående förbättringar med hjälp av statistisk metodik. I praktiken betyder detta att man identifierar avvikelser från verksamhetsmålen och anpassar sin förbättringsstrategi. Då används verktyg som processkartläggning, simulering och processkapabilitetsmätning tillsammans för att mäta, analysera, förbättra och verifiera effekten av processoptimering.

Föreningen Industriell statistik har ett samarbete med SFK, Svenska förbundet för kvalitet, och kommer via SFK-StaM (SFK-statistisk metodik) bistå denna organisation med kurser och kunskaper i statistik, lean samt erfarenheter från statistisk styrning av industriella processer. Här hoppas vi få tillfälle att visa betydelsen av statistiska metoder inom kvalitetsteknik och kvalitetstänkande.

GÖRAN LANDE



FOTO: LINA LANDE

ORDFÖRANDEN HAR ORDET

Pandata, paradata, öppna data, stordata...

Pandata, paradata, metadata och ancillary data, masterdata, data fusion, data mining med tillhörande data dredging, data fishing och data snooping, öppna data, data mart och data warehouse, data farming, data governance, big data och, jag höll så när på att skriva, data roaming.

Ursäktasammanblandningen av svenska och engelska respektive substantiv och verb. Det är inte alltid så lätt att orientera sig i databegreppsjungeln. Öppna data, som jag tog upp i Qvintensen nr 3/11, betraktas nog mest som ett fenomen vars popularitet förmodligen kommer att stå och falla med tillgången på lämpliga programvaror för flödet av data i sociala medier. Begreppet stordata, big data, rör i en mening flödet

av data i sociala medier men är inte ett begrepp som i första hand beskriver tillgängligheten till data utan snarare dess karaktär. Stordata karaktäriseras av att det är mycket stora datamängder det handlar om, informationen är allt som oftast ostrukturerad, det vill säga det kan handla om textflöden på twitter eller facebook, och informationen ska behandlas i realtid. Begreppet är alltså en bestämning av både innehåll och handhavande.

I böcker om data mining som skrevs för ett tiotal år sedan försökte en del författare sig på att kvantifiera vad som avsågs med stora mängder data. Ibland dröjde det inte ens ett halvår innan begreppet behövde revideras. I texter som behandlar stordata har jag inte stött på några försök att kvantifiera mängden data det handlar om. Men visst förekommer hänvisningar till de ofantligt stora mängder

som produceras. En uppskattning säger att den globala mobiltrafiken uppgår till två exabyte per månad nästa år. Videofilmer på nätet uppskattas generera åtminstone 18 exabyte, också det per månad och nästa år. En exabyte skrivs som en etta med 18 nollor efter sig.

Det nya med stordata är förstås att vi numera börjar närma oss den punkt där det är möjligt att behandla gigantiska mängder ostrukturerad data i realtid. Börjar närma oss skriver jag, för hur är det med tillförlitligheten av "behandlingen"? Skeptiska röster höjs för att ren desinformation kommer att kunna spridas i en mycket större omfattning än tidigare. Både av misstag och i manipulativa syften. I ett vitpapper undertecknat av ett tjugotal företrädare för program- och hårdvaruföretag, sökmotorer och universitet

»Skeptiska röster höjs för att ren desinformation kommer att kunna spridas i en mycket större omfattning än tidigare.»

i USA i början av det här året lyfter man fram de utmaningar som står för dörren. I slutsatserna står det bland annat "The challenges include not just the obvious issues of scale, but also heterogeneity, lack of structure, error-handling, privacy, timeliness, provenance, and visualization, at all stages of the analysis pipeline from data acquisition to result interpretation." Författarna menar att vi helt behöver tänka om när det gäller analys av data. Det ser onekligen ut som om statistiker har något att tillföra i den processen.



JOAKIM MALMDIN
ordfsurvey@gmail.com

Källor:

Vitpapper, <http://cra.org/ccc/docs/init/bigdatawhitepaper.pdf> Exabyte, <http://en.wikipedia.org/wiki/Exabyte>

Tävling om bästa uppsats inom surveyområdet

Kom ihåg att anmäla goda uppsatser inom surveyområdet till tävlingen om bästa uppsats!

Uppsatsen ska ha lagts fram mellan den 25 januari 2012 och den 24 januari 2013. Det senare datumet är sista dag för nominering. Nominerade uppsatser bedöms utifrån graden av originalitet och nyskapande, relevans i metodansats med avseende på vald problemställning, genomförande, och klarhet i framställningen.

Vinnande uppsats utses av en jury bestående av styrelsen för Surveyföreningen. Prissumman är på 7500 kronor och överlämnas i samband med Surveyföreningens årskonferens den 21 mars 2013. Syftet med tävlingen är att stimulera intresset för samhällsstatistisk undersökningsmetodik bland studenter och handledare i grundutbildningen.

Skicka din nominering till Joakim Malmdin på ordfsurvey@gmail.com

NYA I SURVEYFÖRENINGENS STYRELSE

Kadri Meister, ledamot

Hösten 1995 utannonserades ett stipendium från Umeå universitet för att stödja en student på magisterutbildningen vid Tartu universitet i Estland med inriktning mot stickprovsteori. Jag fick detta stipendium och med det även möjligheten att besöka institutionen för matematisk statistik vid Umeå universitet på våren 1996. En en-gång-i-livet-händelse trodde jag då men oj vad fel jag hade.

Så småningom blev det forskarutbildning vid samma institution, fortfarande stickprovsteori som inriktning, med disputation på vintern 2005. Efter disputationen blev jag kvar vid Umeå universitet, där jag blev anställd som statistiker vid yrkes- och miljömedicin, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, och invigd i epidemiologisk forskning. Jag har mestadels jobbat med epidemiologiska studier



Kadri Meister

om olika luftföroreningars korttidseffekter på hälsan. Då och då har jag gjort mindre inhopps i undervisningen, men den delen kommer nog att öka avsevärt när jag snart börjar jobba som universitetslektor vid avdelningen för statistik, Handelshögskolan. Fortfarande i Umeå.

I våras blev jag en ny styrelseledamot i Surveyföreningens styrelse och jag är också dess nya representant i Qvintensens redaktion.

Eva Lagercrantz, kassör

Jag arbetar på undersökningsföretaget Investigo AB som jag startade tillsammans med min kompanjon 2005.

Investigo genomför en mängd olika typer av marknadsundersökningar; våra vanligaste uppdrag är kundundersökningar och varumärkesundersökningar för små och stora organisationer. Dessa genomförs från ax till limpa och i mitt arbete ansvarar jag för processens alla delar; urvalsplanering, metodval, frågeformulering, analys, m.m. Jag har arbetat i undersöknings-

branschen i mer än tio år men började yrkeskarriären som kursledare på SPSS.

Fortfarande har jag förmånen att med jämna mellanrum få leda kurser hos SPSS och även föreläsa i statistisk teori och undersökningsmetodik på Institutionen för Reklam och PR vid Stockholms universitet och på IHM Business School.



Maria Öman, ledamot

Jag arbetar på Socialstyrelsen, avdelningen för statistik och utvärdering. Socialstyrelsen har en omfattande registerverksamhet och får också många regeringsuppdrag att kartlägga, följa upp och utvärdera inom hälso- och omsorgsområdet. Jag ger metodstöd i projekt inom myndigheten där statistiska under-

sökningar görs, i en grupp med andra statistiker och frågekonstruktörer. Tidigare arbetade jag med register över socialtjänstinsatser för barn och unga. Jag har en kandidatexamen i statistik och en i nationalekonomi från Umeå universitet. Privat ägnar jag mycket tid åt familjen eftersom jag har tre barn mellan 2 och 7 år.





ORDFÖRANDEN HAR ORDET

2013 uppmärksammas som "The International Year of Statistics"

Jag sitter nu på tåget från Utö i Stockholms skärgård, på väg hem från FMS 25-årsjubileum. Jag vet inte hur andra känner, men för mig är det väldigt inspirerande och roligt att få tillfälle att lyssna till andra statistiker och att få möjlighet att diskutera vårt ämne och dess tillämpningar på ett avslappnat sätt. Nu är jag fylld med nya idéer och ny energi och känner att det skall bli roligt att planera FMS-aktiviteter år 2013.

Det kommande året uppmärksammas som "The International Year of Statistics" och under detta år är vårt mål att FMS skall ordna och vara medarrangörer i en rad olika aktiviteter. Vi har i styrelsen bland annat diskuterat att arbeta med aktiviteter som är utåtriktade. Vi tänker vända oss till studenter, som kan vara blivande biostatistiker och presumtiva FMS-medlemmar, men vi tycker också att det skulle vara bra att vända sig till andra grupper, t.ex. möjliga arbetsgivare. Målet skall vara att informera specifika grupper om att FMS och Svenska statistikfrämjandet finns och hur vi jobbar, men också att berätta om vad en statistiker kan vara både utbildningsmässigt

och med avseende på arbetsuppgifter. Många av dessa aktiviteter 2013 bör troligen vara ett samarbete mellan Svenska statistikfrämjandet och dess olika medlemsföreningar. Givetvis

»Jag ser fram emot ett spännande 2013«

vill vi också jobba med aktiviteter mer internt som riktar sig till alla oss som är medlemmar i dessa föreningar.

Vi välkomnar idéer och önskemål om aktiviteter från er läsare. Kanske har ni en idé som ni vill jobba med själva, men vill ha stöd

av en större grupp. Ni har kanske ett önskemål om en aktivitet, men har inte möjlighet att själva vara delaktiga i arbetet. Alla varianter av bidrag är välkomna.

Jag ser fram emot ett spännande 2013 med ovanligt många statistikinriktade aktiviteter.



ANNA EKMAN
ordförande i FMS.

Konferensrapport från ISCB 2012 i Bergen:

Jag fick FMS stipendium 2012 för att kunna resa till Bergen i Norge och den årliga konferensen anordnad av ISCB (International Society for Clinical Biostatistics). Jag reste från ett regnigt Stockholm för att landa i ett lika regnigt Bergen. Just den här veckan var det inspark på Bergens universitet, så hela stan var fylld av utklädda studenter som deltog i roliga aktiviteter på gator och torg till allmänhetens förtjusning (och missnöje).

ISCB är en organisation som bildades 1978 för att främja den statistiska metodutvecklingen inom medicinsk forskning. Sedan 1979 har ISCB ordnat årliga konferenser för sina medlemmar och de utgör en viktig mötesplats för biostatistiker inom universitet, myndigheter och läkemedelsindustri. Årets ISCB-konferens hölls i natursköna Bergen och hade ett intressant och fullmatat program. Det var tredje gången jag var på en ISCB-konferens, min första var i Stockholm 2001 och därefter deltog jag även i Köpenhamn 2008. Kommande konferenser kommer att hållas i München (2013), Wien (2014), Utrecht (2015) och Birmingham (2016) – mer finns att läsa på <http://www.iscb.info/>.

Konferensen i Bergen hölls i Grieghallen i centrala Bergen. Grieg levde och verkade många år i Bergen och hans bostad Trolldhaugen utanför stan har numera ett besökscenter och en konsertlokal. Man kan verkligen förstå hans drömlika musik när man ser det dramatiska landskapet i och runt Bergen. Trollen lurar bakom varje sten och även om vi inte såg några så anade vi nog att de fanns där.

Årets upplaga av konferensen hade ett brett utbud av föredrag inom biostatistik. Exempel på sessioner var modellering av smittsamma sjukdomar, modeller med latent variabler, modellval, kausal inferens, adaptiva kliniska försök och metaanalys. Flera av de särskilt inbjudna

En stipendiats öden och äventyr på norska västkusten

talarna var världsledande inom sina områden.

Det fanns fyra parallella sessioner och många möjligheter att ta del av områden utanför sitt eget. Jag passade på att sitta med på en session om s.k. "functional data analysis" som handlade om hur man modellerar uppbyggnaden av aneurysmer (artärbräck) i hjärnan för att sedan kunna identifiera högriskpersoner för stroke. Föredraget var spännande och gav exempel på hur man kan modellera tredimensionella strukturer i blodkärlen och hur deras form påverkar flödet i blodet och därmed risken för stroke. Föredraget hölls av en entusiastisk italienska som verkligen gjorde oss åhörare intresserade av ämnet.

Den största delen av konferensen tillbringade jag dock på sessioner som låg närmare mitt eget forskningsområde epidemiologin. Jag höll ett föredrag med titeln "Analysis of case-cohort studies using flexible parametric models" som är en del av mitt avhandlingsarbete. Inom registerbaserad forskning hamnar vi ofta i situationer där vi har "för mycket" data och vi måste begränsa materialet för att kunna genomföra beräkningar inom rimliga tider. Case-cohortdesignen är en sådan design, där man medvetet väljer en mindre kontrollpopulation men ändå behåller tillräckligt med information i urvalet för att kunna skatta incidens. Jag har applicerat flexibla parametriska modeller på case-cohortdata och därmed kunnat skatta incidens med splinefunktioner. Inom samma session hölls föredrag om "case series design" där en person utgör sin egen kontroll genom att man mäter på samma individ under olika tidsperioder (en exponerad period och en oexponerad, t.ex. före och efter vaccination).

Jag deltog även i sessionerna om överlevnadsanalys och konkurrerande risker (competing risks), vilket är områden som är viktiga för min forskning inom cancerrisker där vi studerar cancer bland äldre personer som med

stor sannolikhet riskerar att dö av andra orsaker än just cancer. Konkurrerande risker betyder just att det utfall man är intresserad av i överlevnadsanalysen kan konkurreras ut av andra utfall. I en pågående studie har vi tagit med konkurrerande risker i beräkningen för att skatta canceröverlevnad hos patienter med bröstcancer på ett korrekt sätt. Dessa har högre risk att dö av behandlingsrelaterade komplikationer, exempelvis hjärt-kärlsjukdomar, vilket förhindrar att de dör av sin cancer. Om man som vanligt censurerar dessa hjärt-kärlorsakade dödsfall i sin överlevnadsanalys för dödlighet orsakad av cancer kan detta ge bias i resultaten.

Årets upplaga av ISCB hade ca 600 deltagare från hela världen, med tonvikt på Europa. Sverige var mycket väl representerat på konferensen med en stor grupp statistiker från Karolinska Institutet samt deltagare från flera andra svenska universitet och från läkemedelsindustrin. Konferensen hade också en omfattande posterutställning med mer än 200 postrar som var väl värda ett besök. Det sociala programmet gav tillfälle att knyta nya kontakter och träffa gamla bekanta. Vi välkomnades av Bergens borgmästare i den gamla Haakonshallen, en medeltida borg där många besökare i Bergen tagits emot genom tiderna. Vi passade också på att prova den fina bergbanan upp på berget Flöien, som erbjuder en fantastisk utsikt över staden och inloppet vid Atlanten.

Under den sista dagen på konferensen hölls



Tvillingar. Flitigt utnyttjat underlag för forskning.

två parallella halvdagssymposier, det ena om registerbaserad epidemiologi och det andra om statistiska metoder inom vaccinforskning. Under halvdagssymposiet om registerbaserad epidemiologi, som jag deltog i, presenterades bland annat det svenska tvillingregistret som innehåller information om svenska tvillingpar och är ett av de största och äldsta tvillingregistren i världen. Registret har under decennier bidragit till forskning på ärftlighet och sjukdom eftersom tvillingar utgör naturligt matchade individer där man kan särskilja effekterna av miljö och arv.

Jag är väldigt tacksam att FMS möjliggjorde för mig att delta i denna konferens.

ANNA JOHANSSON
KAROLINSKA INSTITUTET

Den 2 juni 2012 dog Genichi Taguchi i sitt hemland Japan. Han var en av de stora inom den industriella statistiken och har betytt mycket för den praktiska tillämpningen av statistik i industrin.

GENICHI TAGUCHI

1924-2012

»Hans stora bedrift jämte robust konstruktion är att han lyckats popularisera och sprida statistiken som redskap»

Taguchis namn är starkt sammankopplat med begreppet robust konstruktion. Utgångspunkten i robust konstruktion är att man vill ha liten variation i en respons $y = g(z)$ där z är en stokastisk variabel som kallas brus (*noise*). Eftersom variationen i z , något förenklat, fortplantas till en variation i y enligt

$$\sigma_y^2 = (g'(\mu_z))^2 \sigma_z^2$$

så kan variationen i y minskas på två olika sätt. Det ena är att reducera variansen för z , σ_z^2 , det andra att minska fortplantningen av variationen, $g'(\mu_z)$. Traditionellt ligger fokus på att minska σ_z^2 . Det kan typiskt innebära att man minskar bredden på toleransintervall, vilket brukar vara dyrt. I kontrast till detta står robust konstruktion där man fokuserar på faktorn $g'(\mu_z)$. Man kan ibland åstadkomma detta genom att utnyttja en annan typ av faktorer, konstruktionsfaktorer (*control factors*), som inte är stokastiska variabler och vars värde konstruktören kan bestämma. För att utröna hur man ska minimera $g'(\mu_z)$ används försöksplanering. Taguchi har utvecklat speciella försöksplaner för detta ändamål, så kallade *Inner & Outer arrays* eller *Crossed arrays* (se nästa sida).

Taguchi utbildade sig till textilingenjör men kom trots detta att hamna i flottans navigeringsenhet. Där kom han i kontakt med minstakvadratmetoden. Det ledde till studier i statistik. Hans talang för ämnet uppmärksammades av en professor vid universitetet i Tokyo som såg till att skicka honom till industrier som konsult i försöksplanering. Ett exempel på konsultarbete

från denna tid rör ett jobb vid en karamellfabrik i slutet av 1940-talet. Taguchi lade upp ett försök där han studerade karamellers hårdhet och hur denna hårdhet beror på en svårkontrollerad temperatur i tillverkningsprocessen. Temperaturen var en brusfaktor och indelningen av faktorer i två kategorier (brus- och konstruktionsfaktorer) hade således redan vid denna tid fötts i hans tankevärld. Men det var på 1950-talet som de idéer vi ser idag fick fotfäste även om de föddes redan på 1940-talet. Inre och yttre arrayer kom till exempel att tillämpas på ett uppmärksammat problem med bakning av tegel vid ett företag år 1953. Han hämtade vid den tiden in tankestoff utifrån och vistades 1955 hos den framstående statistikern Mahalanobis vid Indian Statistical Institute och 1960 vid Princeton University samt Bell Laboratories i USA.

Genombrottet i USA kom i kölvattnet av ett TV-program från 1979, "If Japan can, why can't we?". Programmet sändes på en av de riktigt stora kanalerna, NBC. Edward Deming, en amerikan som efter andra världskriget kom att arbeta mycket med japanska företag, framställdes i programmet som den japanska kvalitetsteknikens fader. Det blev startskottet för ett skifte från att rätta till fel i efterhand till att undvika dem från början. Taguchi blev huvudsakligen engagerad i tre amerikanska företag: Xerox, Ford och Bell Laboratories.

När robust konstruktion nådde USA och därmed även hela världen i övrigt, om än med viss fördröjning, så fick även den akademiska världen upp ögonen för robust konstruktion.

Ett flertal framstående statistiker, med George Box i spetsen, kunde då komma med välriktad kritik och väsentliga bidrag. *Combined arrays* som alternativ till *Inner & Outer arrays* är ett exempel. Tyvärr föll det inte i god jord hos Taguchi, något som än idag innebär att Taguchi betraktas som "kontroversiell". Rimligen ligger en av schismens grunder i skillnaden mellan akademisk verksamhet och näringsverksamhet. Den akademiska kunskapen delar man med sig av kostnadsfritt, men Taguchi ville inte åka till universiteten och försvara sina idéer utan att få betalt. Han drev ju ett företag.

Förutom robust konstruktion har Taguchi lämnat flera andra bidrag till den industriella statistiken, vissa bra och andra sämre. Men hans stora bedrift jämte robust konstruktion är att han lyckats popularisera och sprida statistiken som redskap i industriella tillämpningar. Jag kan ta ett exempel. När jag år 1997 just hade anställts vid Saab Automobile och började bygga upp ett kontaktnät där så var det en och annan som sa att de använde "Taguchimetoder" i sitt jobb. Jag imponerades. Men när jag tittade närmare efter såg jag att faktorerna i de försök de genomförde inte var uppdelade i brusfaktorer och konstruktionsfaktorer. Försökens mål var inte robusthet. Det var helt enkelt Fishers klassiska försöksplanering från 1920-talet de använt. Men att de trots detta trodde att det var Taguchi som var upphov till dessa försöksplaner visar vilket stort inflytande Taguchi har haft i denna typ av företag. Utan honom hade kanske även bruket av klassisk försöksplanering fördröjts ännu mer.

MAGNUS ARNÉR, TETRA PAK

Ett av de bidrag som Taguchi lämnat till statistiken är en sorts försöksplan som kallas inre och yttre arrayer, eller *crossed arrays*, och som används vid produktutveckling. Syftet är att få funktioner hos produkten som är så robusta som möjligt.

Taguchis inre och yttre arrayer

■ **Antag att man har** fem faktorer, A, B, C, D och E , som var och en testas på två nivåer i ett faktorförsök där man vill undersöka hur de påverkar en respons y . De tre första är konstruktionsfaktorer, *control factors*, vars värden kan bestämmas av konstruktören. De bägge sista är brusfaktorer, *noise factors*, vars värden inte kan bestämmas av konstruktören i verkliga livet men väl i försöket. Typiskt kan brusfaktorerna vara variationer i miljön där produkten används, i kundens handhavande eller i råmaterial vid tillverkningen. Istället för att använda konventionella försöksplaner som ett 2^5 -försök eller ett 2^{4+1} -försök satte Taguchi upp två försöksplaner ortogonalt mot varandra, som i Tabell 1.

Arrayen med konstruktionsfaktorer kallas den inre arrayen. Taguchi brukade ha kraftigt reducerade inre arrayer, ofta med upplösning III som i denna tabell. Han har alltså med väldigt få av de möjliga kombinationerna av konstruktionsfaktorerna. Brusfaktorerna återfinns i den yttre arrayen. Man kan betrakta det som att man ersatt vanliga replikat

med något som är mer strukturerat. Målet är i första hand att finna den kombination av värden på konstruktionsfaktorerna som minimerar standardavvikelsen σ , eller snarare maximerar den så kallade SN-kvoten $10\log_{10}(\mu^2/\sigma^2)$, i Taguchis aningen märkliga ansats. Denna konstruktionslösning är en robust konstruktion i så måtto att den är så okänslig, robust, som möjligt mot slumpmässig variation i faktorer som står utanför konstruktörens makt att påverka.

De faktorer som inte påverkar standardavvikelsen och därmed "blir över" kan användas till att sikta mot det medelvärde man vill ha. Det räcker ju inte att man avläser ett värde på en termometer som är robust mot luftfuktigheten, termometern måste ju visa rätt också.

Taguchis inre och yttre arrayer har fått viss kritik för att försöksplanen har en tendens att bli ganska stor.

MAGNUS ARNÉR, TETRA PAK

Konstruktionsfaktorer			Brusfaktorer				standardavvikelse	medelvärde
			D=-1	D=1	D=-1	D=1		
A	B	C	E=-1	E=1	E=-1	E=1		
-1	-1	-1	y_{11}	y_{12}	y_{13}	y_{14}	s_1	$\bar{y}_1$
1	-1	1	y_{21}	y_{22}	y_{23}	y_{24}	s_2	$\bar{y}_2$
-1	1	1	y_{31}	y_{32}	y_{33}	y_{34}	s_3	$\bar{y}_3$
1	1	-1	y_{41}	y_{42}	y_{43}	y_{44}	s_4	$\bar{y}_4$

Tabell 1: Försöksplan enligt Taguchis inre och yttre arrayer.



Inbjudan till årsmöte i Svenska statistikfrämjandet 2013

Svenska statistikfrämjandet håller vårkonferens och årsmöte den 22 mars i Uppsala.

Program för vårkonferensen och ärendelista till årsmöte kommer att skickas ut via e-post och läggas upp på Svenska statistikfrämjandets webbplats.

På kvällen den 21 mars bjuder Svenska statistikfrämjandet sina medlemmar på middag. Medlemsföreningarna – Cramérssällskapet, Föreningen för medicinsk statistik (FMS), Industriell statistik och Surveyföreningen – har sina årsmöten den 21 mars.

Välkomna till årsmötet 2013!

Bo Wallentin, ordförande

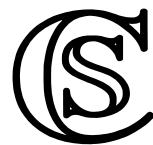
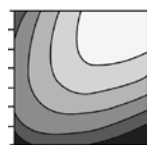


FOTO: ERIK LUNDIN

"Tror du Häcken vinner herrallsvenskan?"

Ja, antligen! (83 %)

Nej, Elfsborg tar det. (8 %)

Fotboll - vad är det? (8 %)

Frågan startades den 26 september 2012. Totalt har 48 personer svarat på frågan. Omröstningen är tänkt att ge en bild av vad läsarna på Expressen.se tycker. Resultatet behöver inte vara representativt för alla och bör tolkas med försiktighet."

Inskickat av Bo Wallentin.



Stockholm i juni ...



...och Hong Kong i augusti.

KALENDARARIUM

NÄR?	VAD?	VAR?	WEBBPLATS
21-26 jan	Swiss Epidemiology Winter School	Wengen, Schweiz	www.epi-winterschool.org/
7-8 feb	Young Statisticians Conference	Melbourne, Australien	www.ysc2013.com/
3-7 mars	Vinterkonferensen i statistik	Borgarfjäll	http://www.math.umu.se/english/winter-conference/
5-7 mars	New Techniques and Technologies for Statistics	Bryssel, Belgien	http://www.ntts2013.eu/
18-23 mars	3rd Joint Statistical Meeting DAGStat 2013	Freiburg, Tyskland	www.dagstat2013.uni-freiburg.de/
21-22 mars	Svenska statistikfrämjandets årsmöte	Uppsala	www.statistikframjandet.se
21-23 mars	Eleventh International Workshop on Comparative Survey Design and Implementation (CSDI 2013)	Stockholm	http://www.statistics.su.se/samverkan/konferenser/comparative-survey-design-and-implementation-csdi-2013-1.109032
22-25 apr	7th meeting of the Eastern Mediterranean Region of the International Biometric Society (EMR-IBS)	Tel-Aviv, Israel	https://event.pwizard.com/ims/index.py?p=620
10-12 juni	The Stockholm Criminology Symposium	Stockholm	http://www.criminologysymposium.com/symposium/event-information.html
10-12 juni	Nordic-Baltic Biometric Conference	Stockholm	http://nbbc13.org/
3-8 aug	Joint Statistical Meetings	Montréal, Kanada	www.amstat.org/meetings/
18-24 aug	The Eighth International Research Forum on Statistical Reasoning, Thinking, and Literacy	Minneapolis, USA	http://isi-web.org/news/2012-feb-iase-news
25-30 aug	The 59th World Statistics Congress	Hong Kong, Kina	http://www.isi2013.hk/en/index.php
9-11 sep	3rd European Establishment Statistics Workshop (EESW13)	Nürnberg, Tyskland	www.enbes.org



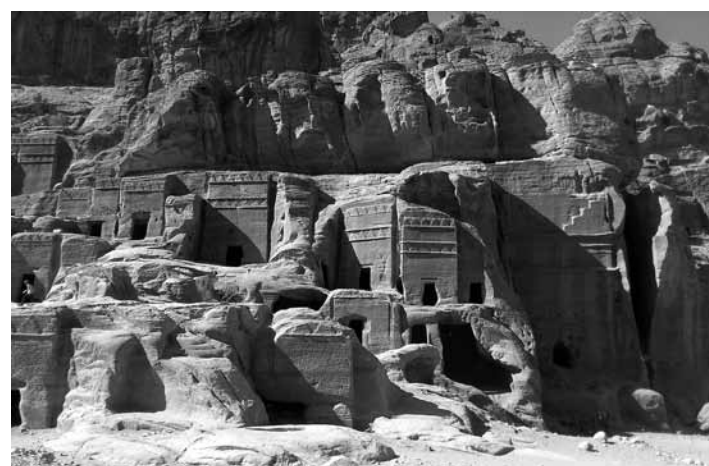
Så blir du medlem

■ Svenska statistikfrämjandets syfte är bland annat att främja sund användning av statistik som beslutsunderlag och att väcka och sprida intresse för statistik i samhället.

Om du önskar bli medlem i Svenska statistikfrämjandet skicka ett e-brev till Olivia

Ståhl på sekrfram@gmail.com. Du får Qvintensen i brevlådan och platsannonser via e-post.

Det ställs inga krav för att bli medlem; alla som är intresserade av statistik och vill stödja statistikens roll i samhället är välkomna.

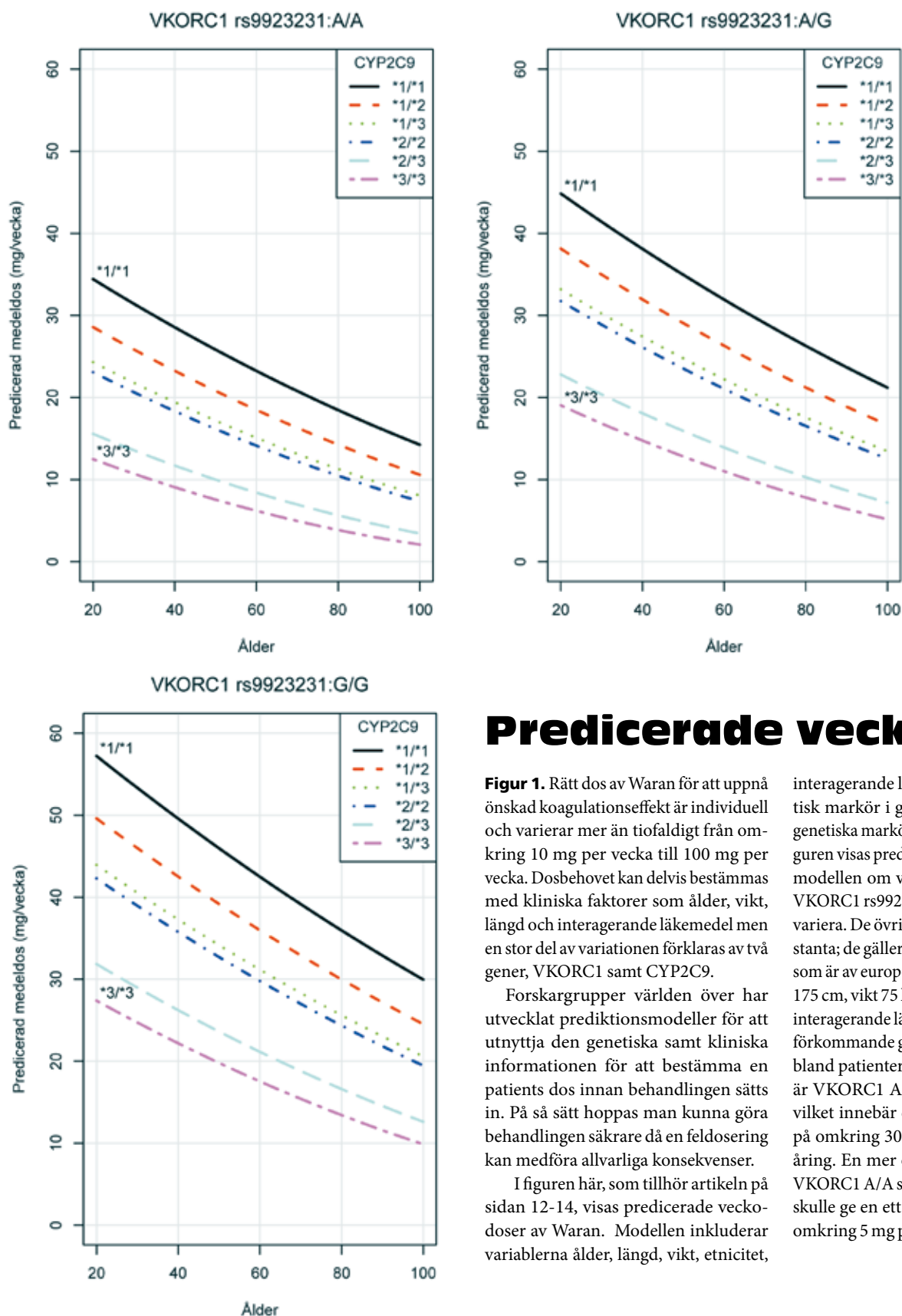


Har du flyttat?

■ Meddela din nya adress genom att skicka ett e-brev till Olivia Ståhl på sekrfram@gmail.com.

Vi ses på
vårkonferensen
i Uppsala
21-22 mars!





Predicerade veckodoser

Figur 1. Rätt dos av Waran för att uppnå önskad koagulationseffekt är individuell och varierar mer än tiofaldigt från omkring 10 mg per vecka till 100 mg per vecka. Dosbehovet kan delvis bestämmas med kliniska faktorer som ålder, vikt, längd och interagerande läkemedel men en stor del av variationen förklaras av två gener, VKORC1 samt CYP2C9.

Forskargrupper världen över har utvecklat prediktionsmodeller för att utnyttja den genetiska samt kliniska informationen för att bestämma en patients dos innan behandlingen sätts in. På så sätt hoppas man kunna göra behandlingen säkrare då en feldosering kan medföra allvarliga konsekvenser.

I figuren här, som tillhör artikeln på sidan 12-14, visas predicerade veckodoser av Waran. Modellen inkluderar variablerna ålder, längd, vikt, etnicitet,

interagerande läkemedel samt en genetisk markör i genen VKORC1 och två genetiska markörer i genen CYP2C9. I figuren visas predicerad dos av Waran från modellen om vi låter ålder, genotyp av VKORC1 rs9923231 samt CYP2C9 *2/*3 variera. De övriga variablerna hålls konstanta; de gäller i det här fallet en patient som är av europeiskt ursprung med längd 175 cm, vikt 75 kg och som inte tar några interagerande läkemedel. Den vanligaste förekommande genetiska kombinationen bland patienter av europeiskt ursprung är VKORC1 A/G samt CYP2C9 *1/*1 vilket innebär ett predicerat dosbehov på omkring 30 mg per vecka för en 70 åring. En mer ovanlig kombination är VKORC1 A/A samt CYP2C9 *3/*3 vilket skulle ge en ett predicerat dosbehov på omkring 5 mg per vecka för en 70 åring.