

# Lezioni di Statistica per le Scuole di Specialità

*Trieste, 25-27 gennaio 2023*

*Elementi di Statistica medica che uno specializzando non può non sapere – **Lucio Torelli***

*Disegni dello studio – **Giulia Barbati***

*Modelli di regressione – **Ilaria Gandin***

*elementi di statistica medica  
che uno specializzando  
non può non sapere*

Prof. Lucio Torelli

[torelli@units.it](mailto:torelli@units.it)

*Al 25 gennaio 2023*

# STABILITY FOR DELAY DIFFERENTIAL EQUATIONS OF NEUTRAL TYPE

Lucio Torelli

*Dipartimento di Matematica e Informatica  
Università degli Studi di Trieste, Italy*

**Abstract:** This paper is devoted to stability analysis of Delay Differential Equations of Neutral type. In particular we present two reformulations of the problem, for which the neutral system is transformed into an ordinary differential equation coupled to an algebraic recursion. Hypotheses on the original equation allow to study contractivity and asymptotic stability of the true solution and of the numerical schemes by the theory of stability with respect to a forcing term

**Keywords:** Delay di  
Asymptotic Stabilit

## 1. INTRODUCTION

It is well known that delay differential equations arise in a variety of fields as economy, physics, bio-medicine, control theory, electrodynamics, ecc. In some real life phenomena, delay differential equations of neutral type (or Neutral Delay Differential Equations (NDDEs)) provide an important mathematical instrument to model several problems, for instance electromagnetic problems. A NDDE has the form

$$\begin{cases} y'(t) = f(t, y(t), y(t - \tau(t)), y'(t - \tau(t))), t \geq t_0, \\ y(t) = g(t), t \leq t_0. \end{cases} \quad (1.1)$$

where  $f$  and  $g$  are vector-valued continuous functions and  $\tau(t)$  is a delay function such that

- (i)  $\tau(t)$  is continuous for  $t \geq t_0$ ;

We assume that there exists a unique solution for (1.1). In the paper by Bellen and Guglielmi (2006), it is possible to read results concerning NDDEs and numerical schemes and we refer to it for an introduction to these initial problems. In this paper we present a short review and open aspects for stability problems for NDDEs. In particular we refer to Bellen *et al* (1999), Torelli and Vermiglio (2003), Bellen and Zennaro (2003) for details of the proofs and numerical examples.

We want to focus attention on stability properties of the numerical schemes for (1.1) and, as usual, before deriving good numerical methods, we need to understand the behaviour of the true solution. In particular we are interested in the *contractivity*, or *dissipativity*, and the *asymptotic stability* of the solution. Let us recall these def-

Queste lezioni potrebbero avere **diversi sottotitoli:**

- Come mai dobbiamo subire ancora un corso di Statistica?
- Cosa sappiamo già di Statistica e come la utilizziamo, in maniera corretta o non corretta?
- La Statistica, strumento utile per ragionare insieme
- Elementi di Statistica che mi piacerebbe capire meglio
- ...

wooclap

# Che cos'è la statistica?

*<https://www.stat.unipd.it/studiare/statistica-e-statistici>*

La Statistica riguarda una delle grandi sfide che la filosofia pone alle scienze: come **tradurre l'informazione in conoscenza**.

La Statistica suggerisce come valutare ciò che osserviamo e come **prendere decisioni** sulla base delle osservazioni.

La Statistica tratta una componente essenziale del mondo reale: la **casualità**, l'aleatorietà e l'incertezza.

La capacità di **far fronte all'incertezza** è la principale caratteristica della Statistica.

I dati sono sempre più pervasivi nella nostra società e, di conseguenza, la **capacità di trattarli e capirli**, di dare loro un significato, diventa sempre più rilevante.

# Parole chiave in statistica, che spesso ci riguardano

- statistiche e Statistica
- Statistica descrittiva e Statistica inferenziale
- Statistica parametrica e Statistica non parametrica
- significatività statistica e significatività clinica
- casistica e campione
- Incertezza, riproducibilità

# Parole chiave in statistica, che ci riguardano da vicino

- percentuali, media, mediana, *standard deviation*, *standard error*, quartili, percentili, ...
- *Confidence interval*
- *RR e OR*
- *Kaplan Meier*
- $\alpha$ ,  $1-\beta$ , *p-value*, *Chi quadro*, *Student*, *Wilcoxon*, *LogRank*,...
- *regressioni* ...

# **Il problema della riproducibilità**

*M. Baker, Nature (2016)*

**su più di 1500 ricercatori:**

**più del 70% dei ricercatori non è riuscito  
a riprodurre i risultati di altri scienziati**

**più del 50% dei ricercatori non è riuscito  
a riprodurre i propri risultati**

# Quindi... tra falsi miti e leggende...

- *Il falso mito della significatività statistica*
- *Il falso mito di  $\mu \pm \sigma$*
- *Il falso mito del 5% e dell'80%*
- *Il falso mito del  $p$  – value*
- *Il falso mito della casistica che diventa campione*
- *Il falso mito che la Statistica dimostra, dà certezze*

*Da Biostatistica essenziale  
H. Motulsky – PICCIN ed.*

## CAPITOLO 1



# Statistica e probabilità non sono concetti intuitivi

**P**erché abbiamo la necessità di utilizzare metodi statistici? In questo capitolo mostreremo come in statistica l'affidarsi al proprio istinto possa portarci facilmente fuori strada.

### **TENDIAMO A SALTARE SUBITO ALLE CONCLUSIONI**

Una bambina di tre anni ha detto a un suo amico: «Non puoi diventare un dottore; solo le ragazze possono diventare dottori». Per lei questa affermazione aveva senso, perché gli unici tre medici che conosceva erano donne.

Quando mia figlia maggiore aveva quattro anni, ha “capito” di essere stata adottata dalla Cina, mentre suo fratello “veniva dalla pancia della mamma”. Quando le abbiamo letto un libro su una donna che è rimasta incinta e ha partorito una bambina, la sua reazione è stata: «Che sciocchezza, le bambine non vengono dalla pancia della mamma. Le bambine vengono dalla Cina». A partire da un unico caso ha tratto una conclusione generale. E quando nuovi dati hanno contraddetto questa conclusione, lei ha messo in dubbio l'accuratezza dei nuovi dati piuttosto che la validità della sua conclusione. La stessa cosa accade anche a noi e a molti ricercatori.

Nei lavori scientifici si utilizza la statistica proprio per evitare che la nostra naturale inclinazione ci faccia trarre conclusioni eccessivamente “certe” da un numero limitato di dati.

### **TENDIAMO A ESSERE TROPPO SICURI DI NOI STESSI**

Siete in grado di valutare il grado di certezza di una vostra affermazione? Lo potete scoprire con un test ideato da Russo e Schoemaker (1989). Rispondete alle

## 6 BIOSTATISTICA ESSENZIALE

massimo. Se si inizia a tenere traccia del dolore nel giorno in cui è peggiore, è molto probabile che successivamente migliori (anche senza trattamento).

### **DESIDEREREMMO CONCLUSIONI UNIVOCHE MA LA STATISTICA CI PROPONE DELLE PROBABILITÀ**

Molti si aspettano che i calcoli statistici portino a conclusioni definitive. Ma in realtà, ogni conclusione statistica è espressa solo in termini di probabilità. La statistica può essere molto difficile da imparare se continuate a cercare conclusioni certe. Come diceva lo statistico Myles Hollander: «Statistica significa non dover mai dire “sono certo!”».

## a monte del passaggio dal campione alla popolazione

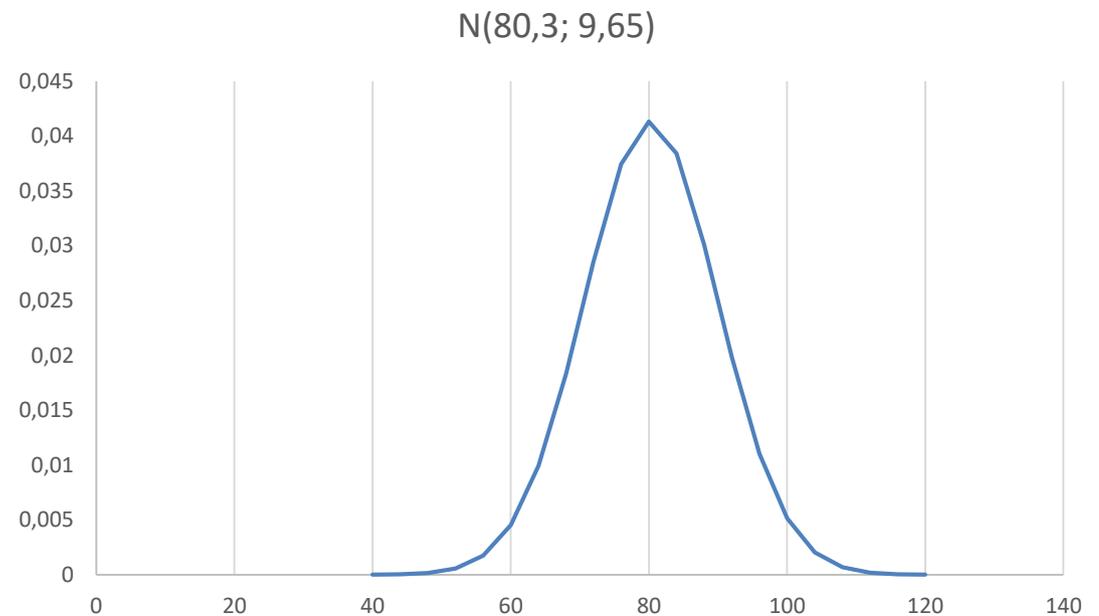
- Obiettivi dello studio, disegno dello studio, materiali e metodi, criteri di inclusione/esclusione (popolazione oggetto dello studio), ...
- Scelta del campione (*e della sua numerosità*)
- Valutazione descrittiva del campione
- **Inferenza** sulla popolazione
- Discussione dei risultati

# Esempio: statistica descrittiva

Da una tesi:

età dei pazienti:  **$80,3 \pm 9,65$**  ( $\mu \pm \sigma$ )

Cosa immaginiamo?



# Esempio 1: statistica descrittiva

Da una tesi:

età dei pazienti:  **$80,3 \pm 9,65$  ( $\mu \pm \sigma$ )**

Cosa immaginiamo?

in realtà: 70,70,70,70,70,70,71,72,75,79,  
79,83,86,86,88,89,91,94,95,98

Che fare, come possiamo descrivere meglio questi dati??

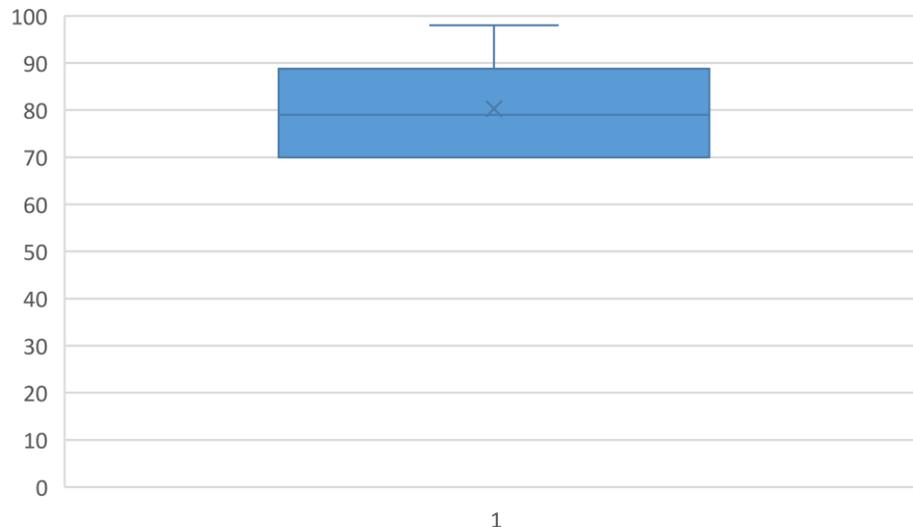
# Esempio 1: statistica descrittiva

Da una tesi:

età dei pazienti:  **$80,3 \pm 9,65$**  ( $\mu \pm \sigma$ )

Che fare, come possiamo descrivere meglio questi dati??

Mediana, q1, q3



## Esempio: percentuali

Supponiamo di aver osservato in un reparto 5 recidive su 58 pz

e 12 recidive, in un altro reparto, su 197 pz

Come *raccontiamo* questi dati?

**5 su 58: 8,6%, ci (2,9%; 19,0%)**

**12 su 197: 6,1%, ci (3,2%; 10,4%)**

E se avessimo i dati di sopra ma moltiplicati per 10?

**50 su 580: 8,6%, ci (6,5%; 11,2%)**

**120 su 1970: 6,1%, ci (5,1%; 7,2%)**

# Esempio: percentuali

	fascia A	fascia B	fascia C	
lieve	50	30	9	89
moderata	25	21	36	82
forte	2	15	23	40
	77	66	68	211

<b>fascia A lieve su tot lieve</b>	<b>56,2%</b>
<b>fascia A lieve su tot fascia A</b>	<b>64,9%</b>
<b>fascia A lieve su totale</b>	<b>23,7%</b>

## Esempio: percentuali

- **Sensibilità**

$P(T+ | M+) \approx \text{veri pos/malati}$

- **Specificità**

$P(T- | M-) \approx \text{veri neg/sani}$

- **Valore predittivo positivo**

$P(M+ | T+) \approx \text{veri pos/test pos}$

- **Valore predittivo negativo**

$P(M- | T-) \approx \text{veri neg/test neg}$

	T+	T-	
M+			
M-			

# Esempio: test diagnostici

Un test diagnostico ha Sensibilità pari al 100%

Cosa possiamo dire dei Valori predittivi?

	T+	T-	
M+		0	
M-			

$$Vp+ \approx (\text{veri pos})/(\text{test pos})$$

$$Vp- \approx (\text{veri neg})/(\text{test neg})$$

$$Vp+ \approx ?$$

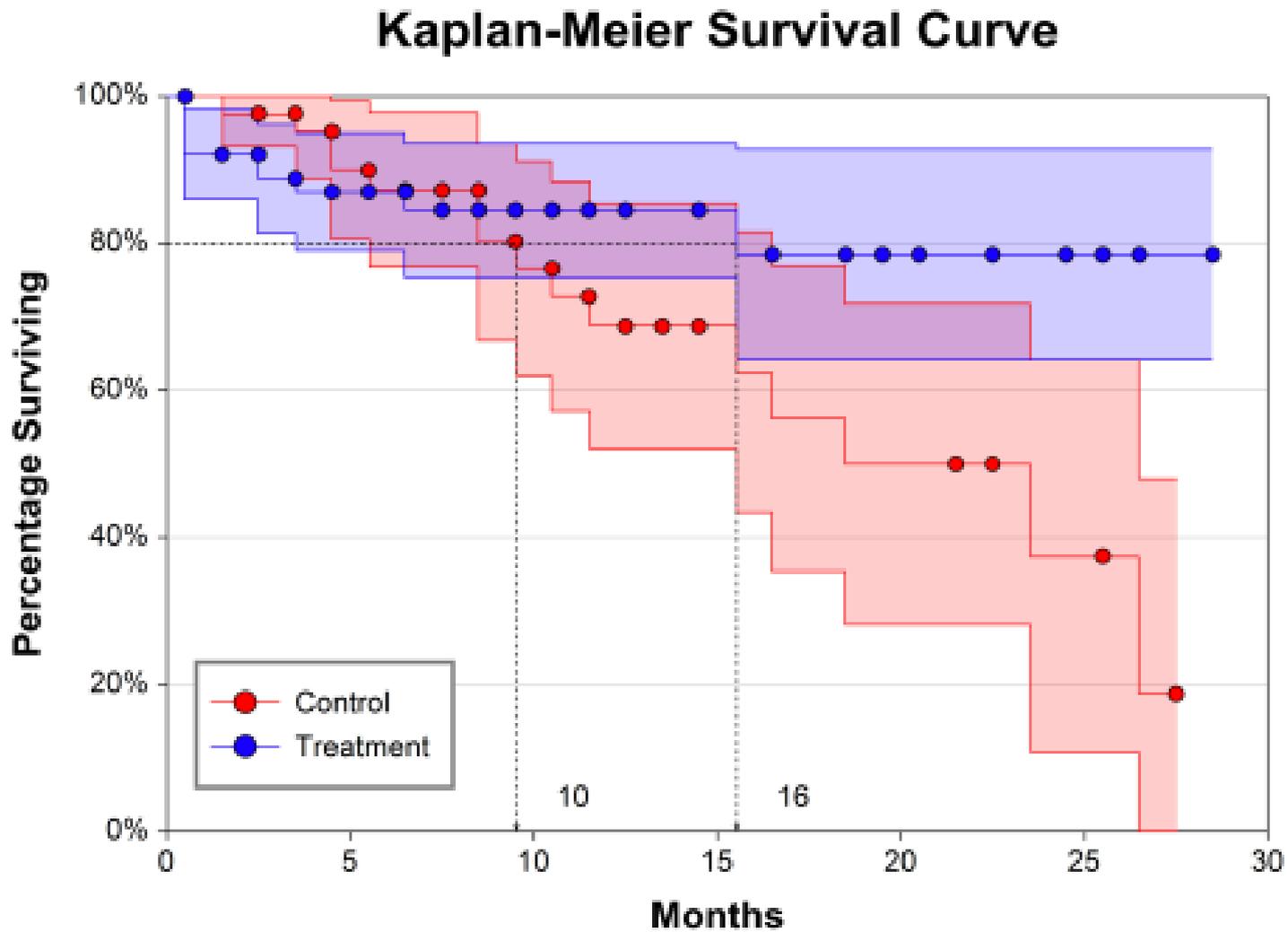
$$Vp- \approx 100\%$$

## Esempio: test diagnostici

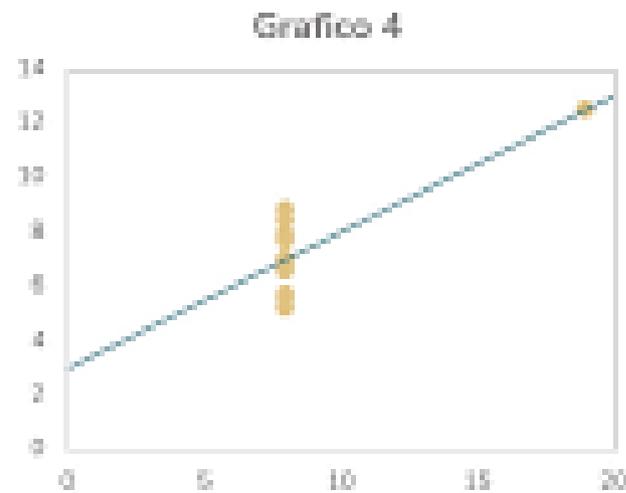
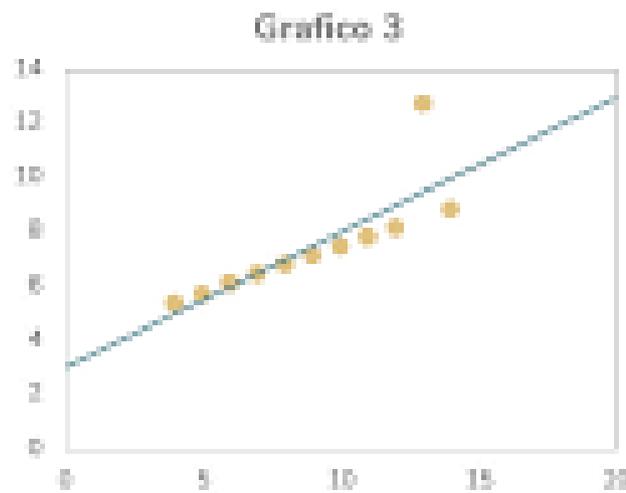
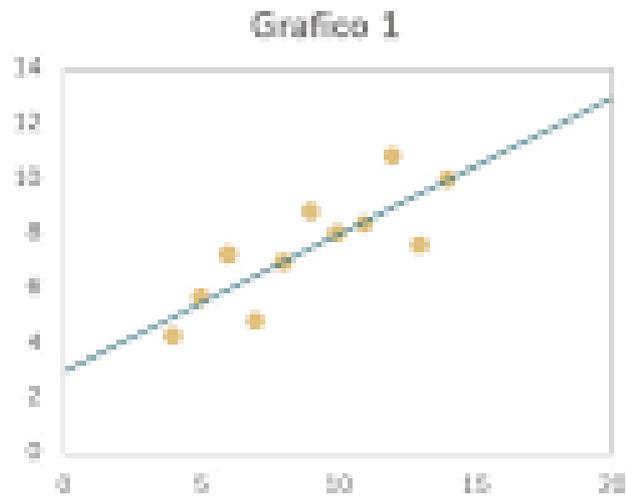
	T+	T-	
M+	25	5	
M-	15	185	

Calcolare **Sensibilità e Specificità**  
**e relativi c.i.** (usare qualche demo on line)

# Esempio : Kaplan Meier



# Esempio : retta di regressione??



# Esempio : Odds Ratio

	M+	M-
fumo 50	30	35
fumo 20	50	80
fumo 10	45	100
fumo 5	50	60
fumo 0	50	90

Come possiamo calcolare l'OR  
(dove mettiamo il cut off)?

cut off 5		
	125	215
	100	150

	OR	0,87
ci	0,62	1,22

cut off 50 vs 0		
	30	35
	30	250

cut off 50	30	35
	195	330

	OR	1,45
ci	0,86	2,44

	OR	1,54
ci	0,85	2,81

# Esempio : stima a priori della numerosità

Possiamo controllare a priori la lunghezza di un ci?

Esempio: stima della media di una  $N(\mu; \sigma)$

$$\left( m - \frac{q \cdot s}{\sqrt{n}} ; m + \frac{q \cdot s}{\sqrt{n}} \right) \quad n \geq \left( \frac{2qs}{k} \right)^2$$

Ad es. se vogliamo un c.i. al 95% ( $q \approx 2$ ) di lunghezza non superiore a 1 e se pensiamo che  $s \approx 5$ , risulta  $n \geq 400$ .

Ma se ad es. mi basta  $k \leq 2$ , allora  $n \geq 100$ .

## Esempio : test di ipotesi

il p-value è una risposta...

ma, qual è la domanda???

$p < \alpha$  allora respingo  $H_0$

$p > \alpha$  allora non respingo  $H_0$

**cosa vuol dire ??**

**come si decide il valore  $\alpha$  ??**

# Esempio : test di ipotesi

*Leggiamo:* t test per dati accoppiati,  $p < 1\%$ .

Cosa significa?

*Leggiamo:* t test,  $p = 5,2\%$ .

Cosa significa?

*Leggiamo:* t esatto di Fisher per le variabili fascia d'età (adulti/anziani) e recidiva (sì/no),  $p < 0,1\%$ .

Cosa significa?