

Opakování – analýza rozptylu

- ➡ Proč je výhodnější provést srovnání průměrů spojité veličiny u více než dvou skupin pomocí analýzy rozptylu než pomocí testů pro všechny dostupné dvojice sledovaných skupin?
- ➡ Jak lze řešit situaci, kdy chceme provést více testů zároveň?



Opakování – princip analýzy rozptylu

- ➡ Jaký je princip analýzy rozptylu?
- ➡ Jaké jsou předpoklady analýzy rozptylu?



1. Motivace

Matematická biologie × modré oči

MATEMATICKÁ BIOLOGIE | studijní obor Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity



Přírodovědecká fakulta
Masarykova univerzita
Kotlářská 2
611 37 Brno
www.sci.muni.cz



Úvod

Směry studia Matematické biologie

Informace pro studenty středních škol

Plán studia

Bakalářské studium

Magisterské studium

Témata studentských prací

Státní závěrečné zkoušky

Informace o rigorózním řízení

Prezentace oboru

Oborová rada

Kontakt



MU... TOŽE
Institut biostatistiky a analýz
Masarykova univerzita
Kamenice 126/3
625 00 Brno
www.iba.muni.cz



Studenti matematické biologie s modrýma očima

➔ **Budeme sledovat podíl studentů matematické biologie (současných i bývalých), kteří mají modré oči.**

➔ Náhodná veličina A = modrá barva očí – alternativní náhodná veličina.

$$A = \begin{cases} 1 & \text{když student má modré oči} & P(A = 1) = \pi \\ 0 & \text{když student nemá modré oči} & P(A = 0) = 1 - \pi \end{cases}$$

➔ Náhodná veličina X = počet studentů matematické biologie s modrýma očima – binomická náhodná veličina. Je to součet n alternativních veličin.

$$X = \sum_{i=1}^n A_i \qquad X \sim Bi(n, \pi)$$

➔ Odhad parametru π : $\hat{\pi} = p = X / n$

Studenti matematické biologie s modrýma očima

➡ Budeme sledovat podíl studentů matematické biologie, kteří mají modré oči.

➡ Výsledky v tabulce:

	Modrá barva očí	Jiná barva očí	Celkem
Studenti matematické biologie (současní i bývalí)	17	43	60

➡ Odhad parametru π :

$$\hat{\pi} = p = X / n = 17 / 60 = 0,283$$

Studenti matematické biologie s modrýma očima

➡ Budeme se zajímat o to, jestli podíl studentů matematické biologie, kteří mají modré oči, souvisí s obdobím studia.

➡ Výsledky v tabulce:

Studenti BIMAT	Modrá barva očí	Jiná barva očí	Celkem
Současní	11	31	42
Bývalí	6	12	18
Celkem	17	43	60

2. Testování hypotéz o podílech

Co nás bude zajímat?

- ➡ Binární data jsou v medicíně i biologii častá – výskyt ano/výskyt ne, úspěch/neúspěch, ...
- ➡ Kromě bodového odhadu nás může zajímat
 - ➡ Interval spolehlivosti pro parametr π
 - ➡ Test o parametru π proti konstantě π_0
 - ➡ Test o parametru π ve dvou souborech

Aproximace na normální rozdělení

- ➔ Pravděpodobnost, že náhodná veličina X bude při své realizaci rovna hodnotě k lze přesně stanovit pomocí vzorce:

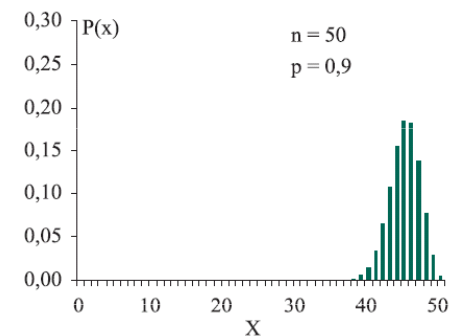
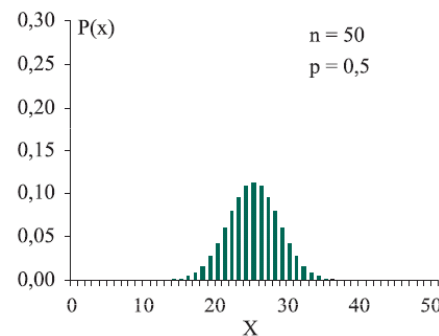
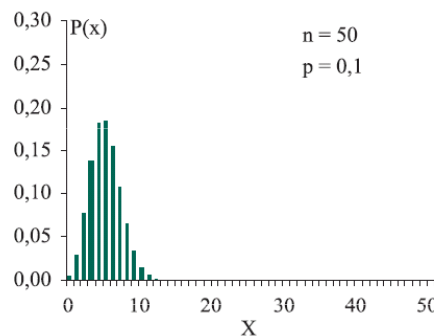
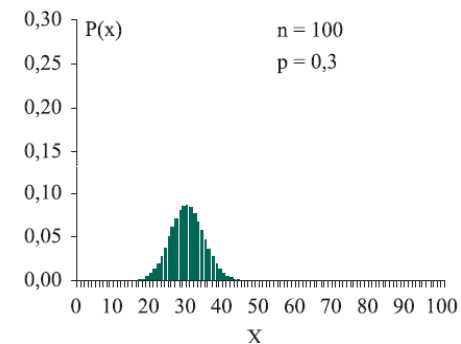
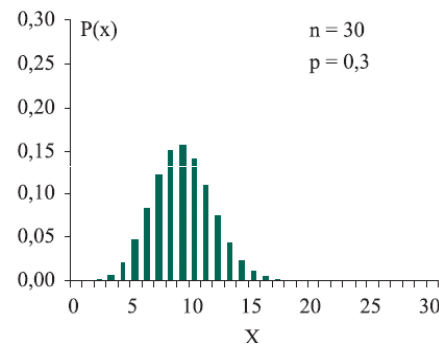
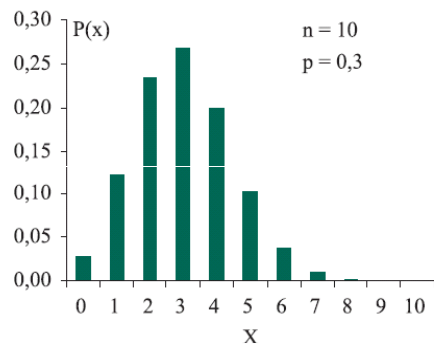
$$P(X = k) = \binom{n}{k} \pi^k (1 - \pi)^{n-k}$$

- ➔ Pro větší n (a tedy větší rozsah možných hodnot k) je jednodušší použít aproximaci normálním rozdělením.
- ➔ Vychází z CLV – součty se pro dostatečné n chovají normálně.
- ➔ Předpokladem aproximace na normální rozdělení je součin $np(1-p)$ větší než 5, nebo ještě lépe součin $np(1-p)$ větší než 10.
- ➔ Pak platí:

$$Z = \frac{X - n\pi}{\sqrt{n\pi(1-\pi)}} \sim N(0,1)$$

Proč $np(1-p)$ větší než 5?

- ➡ Souvisí s množstvím informace nutné pro dosažení „tvaru normálního rozdělení“ → nutné pro vhodnost, respektive přesnost aproximace.
- ➡ Pro $\pi = 0,5$ je jednodušší dosáhnout „tvaru normálního rozdělení“ než pro $\pi = 0,1$ nebo $\pi = 0,9$. Pro π hodně blízka 0 nebo 1 není aproximace vhodná.



Interval spolehlivosti pro podíl

- ➔ Máme n studentů Matematické biologie a mezi nimi x s modrýma očima.
- ➔ Rozdělení pravděpodobnosti odhadu parametru π : $\hat{\pi} = p = x/n$

$$E(p) = E(x/n) = E(x)/n = n\pi/n = \pi$$

$$D(p) = D(x/n) = D(x)/n^2 = n\pi(1-\pi)/n^2 = \pi(1-\pi)/n$$

- ➔ Při konstrukci intervalu spolehlivosti neznáme hodnotu π , proto je logické ji v odhadu rozptylu (a SE) nahradit odhadem p :

$$SE(p) = \sqrt{D(p)} = \sqrt{p(1-p)/n}$$

- ➔ Při splnění podmínek pro aproximaci normálním rozdělením má $100(1-\alpha)\%$ IS tvar:

$$p \pm z_{1-\alpha/2} SE(p) = p \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{p(1-p)/n}$$

Příklad s modrýma očima

➔ Máme 60 studentů Matematické biologie a mezi nimi 17 s modrýma očima.

	Modrá barva očí	Jiná barva očí	Celkem
Studenti matematické biologie (současní i bývalí)	17	43	60

➔ Odhad parametru π : $\hat{\pi} = p = X / n = 17 / 60 = 0,283$

➔ Chceme sestavit 95% IS pro parametr π .

➔ Splnění podmínky pro aproximaci normálním rozdělením:

$$np(1 - p) = 60 * 0,283 * (1 - 0,283) = 12,2$$

➔ Pak $SE(p) = \sqrt{D(p)} = \sqrt{p(1 - p) / n} = \sqrt{0,283(1 - 0,283) / 60} = 0,058$

$$95\% \text{ IS: } p \pm z_{1-\alpha/2} SE(p) = 0,283 \pm 1,96 * 0,058 = (0,169; 0,397)$$

Test pro podíl u jednoho výběru

→ Chceme testovat rovnost odhadu parametru π získaného na náhodném výběru n jedinců předem dané hodnotě π_0 : $H_0 : \pi = \pi_0$

→ Při splnění podmínek pro aproximaci normálním rozdělením víme, že platí:

$$Z = \frac{p - \pi}{SE(p)} = \frac{p - \pi}{\sqrt{\pi(1 - \pi) / n}} \sim N(0,1)$$

→ To za platnosti H_0 znamená:

$$Z = \frac{p - \pi_0}{SE(p)} = \frac{p - \pi_0}{\sqrt{\pi_0(1 - \pi_0) / n}} \sim N(0,1)$$

→ Vypočteme hodnotu testové statistiky a nulovou hypotézu zamítáme podle toho, jakou máme alternativu a hladinu významnosti α .

→ Pro alternativu $H_1 : \pi \neq \pi_0$ zamítáme H_0 když $|Z| > z_{1-\alpha/2}$

Příklad s modrýma očima

- Chceme testovat na hladině významnosti $\alpha=0,05$ rovnost odhadu parametru π získaného na výběru 60 matematických biologů předem dané hodnotě $\pi_0=0,40$:

$$H_0 : \pi = 0,4$$

- Splnění podmínky pro aproximaci normálním rozdělením máme ověřeno.

- Testová statistika:

$$Z = \frac{p - \pi_0}{SE(p)} = \frac{p - \pi_0}{\sqrt{\pi_0(1 - \pi_0)/n}} = \frac{0,283 - 0,400}{\sqrt{0,4(1 - 0,4)/60}} = -1,85$$

- Srovnání s kvantilem:

$$|Z| = 1,85 < z_{1-\alpha/2} = z_{0,975} = 1,96$$



Nezamítáme $H_0: \pi = 0,40$.

Je rozdíl mezi IS a testem?

➡ Pokud ano, v čem?

Je rozdíl mezi IS a testem?

➔ Ano je...

➔ Konstrukce IS: $SE(p) = \sqrt{p(1-p)/n}$

➔ Test H_0 : $SE(p) = \sqrt{\pi_0(1-\pi_0)/n}$

➔ Binomické rozdělení má různou variabilitu pro různé hodnoty π – největší je pro $\pi = 0,5$, směrem k 0 a 1 variabilita klesá.

➔ **Neplatí ekvivalence mezi intervalem spolehlivosti a testem proti π_0 jako tomu bylo v případě průměru jako odhadu střední hodnoty.**

IS pro podíl ve dvou souborech

➔ Máme n studentů Matematické biologie a mezi nimi x s modrými očima, x_1 je současných a x_2 je již vystudovaných. Zajímá nás interval spolehlivosti pro rozdíl podílů studentů s modrými očima ve skupině současných a již vystudovaných studentů: $\pi_1 - \pi_2$.

➔ Podmínka pro aproximaci normálním rozdělením musí být splněna v obou výběrech.

➔ Rozdělení pravděpodobnosti odhadu parametru π v jednotlivých souborech:

$$\hat{\pi}_1 = p_1 = \frac{x_1}{n_1} \qquad \hat{\pi}_2 = p_2 = \frac{x_2}{n_2}$$

$$SE(p_1 - p_2) = \sqrt{D(p_1) + D(p_2)} = \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}}$$

➔ Při splnění podmínek pro aproximaci normálním rozdělením má $100(1-\alpha)\%$ IS tvar:

$$p_1 - p_2 \pm z_{1-\alpha/2} SE(p_1 - p_2) = p_1 - p_2 \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}}$$

Příklad s modrýma očima

➔ Máme 60 studentů Matematické biologie a mezi nimi 17 s modrýma očima, 11 je současných a 6 je již vystudovaných. Chceme 95% IS pro $\pi_1 - \pi_2$.

Studenti BIMAT	Modrá barva očí	Jiná barva očí	Celkem
Současní	11	31	42
Bývalí	6	12	18
Celkem	17	43	60

➔ Splnění podmínek pro aproximaci – zde je to pouze pro ilustraci.

➔ Odhady: $\hat{\pi}_1 = p_1 = x_1 / n_1 = 11 / 42 = 0,262$ $\hat{\pi}_2 = p_2 = x_2 / n_2 = 6 / 18 = 0,333$

$$SE(p_1 - p_2) = \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}} = \sqrt{\frac{0,262(1-0,262)}{42} + \frac{0,333(1-0,333)}{18}} = 0,130$$

➔ 95% IS pro $\pi_1 - \pi_2$:

$$p_1 - p_2 \pm z_{1-\alpha/2} SE(p_1 - p_2) = -0,071 \pm 1,96 * 0,130 = (-0,326; 0,184)$$

Test pro podíl ve dvou výběrech

→ Chceme testovat rovnost odhadu parametru π získaného na dvou náhodných výběrech n_1 a n_2 jedinců: $H_0 : \pi_1 = \pi_2 = \pi$

→ Nejlepším odhadem parametru π je za platnosti H_0 : $\hat{\pi} = p = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2}$

→ Odhady pro jednotlivé výběry: $\hat{\pi}_1 = p_1 = x_1 / n_1$ $\hat{\pi}_2 = p_2 = x_2 / n_2$

→ Při splnění podmínky pro aproximaci normálním rozdělením (musí být splněna v obou souborech zároveň) víme, že platí:

$$Z = \frac{p_1 - p_2}{SE(p_1 - p_2)} \sim N(0,1)$$

$$\text{kde } SE(p_1 - p_2) = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n_1} + \frac{p(1-p)}{n_2}} = \sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}$$

→ Pro alternativu $H_1 : \pi_1 \neq \pi_2$ zamítáme H_0 když $|Z| > z_{1-\alpha/2}$

Příklad s modrýma očima

➔ Máme 60 studentů Matematické biologie a mezi nimi 17 s modrýma očima, 11 je současných a 6 je již vystudovaných. Testujeme $H_0 : \pi_1 = \pi_2 = \pi$

Studenti BIMAT	Modrá barva očí	Jiná barva očí	Celkem
Současní	11	31	42
Bývalí	6	12	18
Celkem	17	43	60

➔ Odhady: $\hat{\pi} = p = 0,283$ $\hat{\pi}_1 = p_1 = 0,262$ $\hat{\pi}_2 = p_2 = 0,333$

$$SE(p_1 - p_2) = \sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)} = \sqrt{0,283(1-0,283)\left(\frac{1}{42} + \frac{1}{18}\right)} = 0,127$$

➔ Testová statistika:

$$Z = \frac{p_1 - p_2}{SE(p_1 - p_2)} = \frac{0,262 - 0,333}{0,127} = -0,56$$

$$|Z| = 0,56 < z_{1-\alpha/2} = z_{0,975} = 1,96 \quad \longrightarrow \quad \text{Nezamítáme } H_0.$$

3. Analýza kontingenčních tabulek

Kontingenční tabulka

- ➔ Frekvenční sumarizace dvou nominálních nebo ordinálních veličin pomocí tabulky.
- ➔ Proměnné reprezentujeme diskrétními náhodnými veličinami X a Y .
- ➔ Speciální případ: **2 × 2 tabulka** = čtyřpolní tabulka.
- ➔ **Př.:** Sumarizace pacientů diagnostikovaných s melanomem dle lokalizace onemocnění a roku diagnózy.

Období	Lokalizace				Celkem
	Horní končetina	Dolní končetina	Trup	Hlava a krk	
1994-2000	50	103	116	7	276
2001-2005	106	157	310	54	627
2006-2009	115	142	316	52	625
Celkem	271	402	742	113	1528



Kontingenční tabulka - hypotézy

➔ Kontingenční tabulky umožňují testování různých hypotéz:

Nezávislost (Pearsonův chí-kvadrát test)

➔ Jeden výběr, dvě charakteristiky – obdoba nepárového uspořádání

➔ Příklad: studenti matematické biologie – modré oči × období studia

Shoda struktury (Pearsonův chí-kvadrát test)

➔ Více výběrů, jedna charakteristika – obdoba nepárového uspořádání

➔ Příklad: pacienti s IM v několika nemocnicích × věková struktura

Symetrie (McNemarův test)

➔ Jeden výběr, opakovaně jedna charakteristika – obdoba párového uspořádání

➔ Příklad: stromy – posouzení jejich stavu ve dvou sezónách

Značení

➔ Proměnné reprezentujeme diskrétními náhodnými veličinami X a Y .

➔ Označme n_{ij} počet subjektů, pro které platí, že $X=i$ a $Y=j$ ($i = 1, \dots, r; j = 1, \dots, c$).

➔ Marginální četnosti: $n_{i.} = \sum_{j=1}^c n_{ij}$ $n_{.j} = \sum_{i=1}^r n_{ij}$

➔ Celkový počet subjektů: $n = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c n_{ij}$

➔ Relativní četnosti lze vztahovat:

➔ Vzhledem k celkovému n

$$p_{ij} = n_{ij} / n$$

➔ Vzhledem k řádkovým součtům $n_{i.}$

$$p_{ij}^r = n_{ij} / n_{i.}$$

➔ Vzhledem k sloupcovým součtům $n_{.j}$

$$p_{ij}^c = n_{ij} / n_{.j}$$

Pointa testu pro kontingenční tabulku

➔ Celkem 17 studentů s modrýma očima = 28,3 %. Pokud modré oči nesouvisí s obdobím studia, mělo by stejné zastoupení modrookých platit i v rámci skupin → očekávaná četnost za platnosti H_0 o nezávislosti: $e_{ij} = n_{i.}n_{.j} / n$

➔ Ekvivalentně lze nezávislost vyjádřit následovně: $p_{ij} = p_{i.}p_{.j}$

➔ Z toho plyne:

$$e_{ij} = np_{i.}p_{.j} = n \frac{n_{i.}}{n} \frac{n_{.j}}{n} = \frac{n_{i.}n_{.j}}{n}$$

➔ Očekávané četnosti v příkladu s modrýma očima:

Studenti BIMAT	Modrá barva očí	Jiná barva očí	Celkem
Současní	11,9	30,1	42
Bývalí	5,1	12,9	18
Celkem	17	43	60



Příklad – melanomy

Období = veličina X	Lokalizace = veličina Y				Celkem
	Horní končetina $Y = 1$	Dolní končetina $Y = 2$	Trup $Y = 3$	Hlava a krk $Y = 4$	
1994-2000 $X = 1$	$50 = n_{11}$	$103 = n_{12}$	$116 = n_{13}$	$7 = n_{14}$	$276 = n_{1.}$
2001-2005 $X = 2$	$106 = n_{21}$	$157 = n_{22}$	$310 = n_{23}$	$54 = n_{24}$	$627 = n_{2.}$
2006-2009 $X = 3$	$115 = n_{31}$	$142 = n_{32}$	$316 = n_{33}$	$52 = n_{34}$	$625 = n_{3.}$
Celkem	$271 = n_{.1}$	$402 = n_{.2}$	$742 = n_{.3}$	$113 = n_{.4}$	1528 = n

Období = veličina X	Lokalizace = veličina Y				Celkem
	Horní končetina $Y = 1$	Dolní končetina $Y = 2$	Trup $Y = 3$	Hlava a krk $Y = 4$	
1994-2000 $X = 1$	18.12 %	37.32 %	42.03 %	2.54 %	100 %
2001-2005 $X = 2$	16.91 %	25.04 %	49.44 %	8.61 %	100 %
2006-2009 $X = 3$	18.40 %	22.72 %	50.56 %	8.32 %	100 %
Celkem	17.74 %	26.31 %	48.56 %	7.40 %	100 %

Pearsonův chí-kvadrát test nezávislosti

- ➔ Založen na myšlence srovnání pozorovaných a očekávaných četností jednotlivých hodnot, kterých nabývá náhodná veličina X .
- ➔ Pozorované četnosti jednotlivých variant $X=i$ a $Y=j$ nám vyjadřují n_{ij} .
- ➔ Za platnosti nulové hypotézy lze očekávané četnosti jednotlivých variant $X=i$ a $Y=j$ vypočítat pomocí:

$$e_{ij} = n \frac{n_{i.}}{n} \frac{n_{.j}}{n} = \frac{n_{i.} n_{.j}}{n}$$

- ➔ Karl Pearson odvodil, že statistika

$$X^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

má za platnosti H_0 chí-kvadrát rozdělení s $(r-1)(c-1)$ stupni volnosti: $X^2 \sim \chi_{(r-1)(c-1)}^2$

- ➔ Nulovou hypotézu o nezávislosti X a Y zamítáme na hladině významnosti α , když $X^2 \geq \chi_{(1-\alpha)}^2 (r-1)(c-1)$



Předpoklady Pearsonova chí-kvadrát testu

- ➔ Nezávislost jednotlivých pozorování
- ➔ Alespoň 80 % buněk musí mít očekávanou četnost (e_{ij}) větší než 5
- ➔ 100 % buněk musí mít očekávanou četnost (e_{ij}) větší než 2

Příklad – melanomy

Období = veličina X	Lokalizace = veličina Y				Celkem
	Horní končetina $Y = 1$	Dolní končetina $Y = 2$	Trup $Y = 3$	Hlava a krk $Y = 4$	
1994-2000 $X = 1$	50 = n_{11}	103 = n_{12}	116 = n_{13}	7 = n_{14}	276 = $n_{1.}$
2001-2005 $X = 2$	106 = n_{21}	157 = n_{22}	310 = n_{23}	54 = n_{24}	627 = $n_{2.}$
2006-2009 $X = 3$	115 = n_{31}	142 = n_{32}	316 = n_{33}	52 = n_{34}	625 = $n_{3.}$
Celkem	271 = $n_{.1}$	402 = $n_{.2}$	742 = $n_{.3}$	113 = $n_{.4}$	1528 = n

Období = veličina X	Lokalizace = veličina Y				Celkem
	Horní končetina $Y = 1$	Dolní končetina $Y = 2$	Trup $Y = 3$	Hlava a krk $Y = 4$	
1994-2000 $X = 1$	$e_{11} = 48.95$	$e_{12} = 72.61$	$e_{13} = 134.03$	$e_{14} = 20.41$	276
2001-2005 $X = 2$	$e_{21} = 111.20$	$e_{22} = 164.96$	$e_{23} = 304.47$	$e_{24} = 46.37$	627
2006-2009 $X = 3$	$e_{31} = 110.85$	$e_{32} = 164.43$	$e_{33} = 303.50$	$e_{34} = 46.22$	625
Celkem	271	402	742	113	1528

Příklad – melanomy

➔ **Př.:** Sumarizace pacientů diagnostikovaných s melanomem dle lokalizace onemocnění a roku diagnózy.

➔ Testová statistika:

$$X^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

➔ Výpočet:

$$\begin{aligned} X^2 = & \frac{(50 - 48,95)^2}{48,95} + \frac{(103 - 72,61)^2}{72,61} + \frac{(116 - 134,03)^2}{134,03} + \frac{(7 - 20,41)^2}{20,41} + \frac{(106 - 111,20)^2}{111,20} + \frac{(157 - 164,96)^2}{164,96} + \\ & + \frac{(310 - 304,47)^2}{304,47} + \frac{(54 - 46,37)^2}{46,37} + \frac{(115 - 110,85)^2}{110,85} + \frac{(142 - 164,43)^2}{164,43} + \frac{(316 - 303,50)^2}{303,50} + \frac{(52 - 46,22)^2}{46,22} = 30,41 \end{aligned}$$

➔ Kritická hodnota: $\chi^2_{(1-\alpha)}(r-1)(c-1) = \chi^2_{(0,95)}(6) = 12,59$

$$X^2 \geq \chi^2_{(0,95)}(6) \quad \longrightarrow \quad \text{Zamítáme } H_0 \text{ o nezávislosti.}$$

Příklad s modrýma očima

➡ Máme 60 studentů Matematické biologie a mezi nimi 17 s modrýma očima, 11 je současných a 6 je již vystudovaných. Testujeme nezávislost.

➡ Testová statistika:

$$X^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

➡ Výpočet:

$$X^2 = \frac{(11 - 11,9)^2}{11,9} + \frac{(31 - 30,1)^2}{30,1} + \frac{(6 - 5,1)^2}{5,1} + \frac{(12 - 12,9)^2}{12,9} = 0,32$$

➡ Kritická hodnota: $\chi^2_{(1-\alpha)}(r-1)(c-1) = \chi^2_{(0,95)}(1) = 3,84$

$$X^2 < \chi^2_{(0,95)}(1) \quad \longrightarrow \quad \text{Nezamítáme } H_0 \text{ o nezávislosti.}$$

4. Čtyřpolní tabulky

Co je čtyřpolní tabulka

- ➔ Nejjednodušší možná kontingenční tabulka, kdy obě sledované veličiny mají pouze dvě kategorie.
- ➔ **Příklad z 2. přednášky:** Zajímá nás přesnost vyšetření jater ultrazvukem, tedy schopnost vyšetření UTZ identifikovat maligní ložisko v pacientových játrech. Přesnost je vztažena k histologickému ověření odebrané tkáně.

Vyšetření UTZ	Histologické ověření		Celkem
	Maligní	Benigní	
Maligní	32	2	34
Benigní	3	24	27
Celkem	35	26	61

- ➔ Zde jsme závislost neověřovali, ale dokonce předpokládali!

Asociace ve čtyřpolní tabulce

- ➡ Můžeme rozhodovat o závislosti/nezávislosti dvou sledovaných veličin – nyní.
- ➡ Můžeme rozhodovat i o míře (těsnosti) této závislosti – příští přednáška.

Veličina X	Veličina Y		Celkem
	$Y = 1$	$Y = 2$	
$X = 1$	a	b	$a + b$
$X = 2$	c	d	$c + d$
Celkem	$a + c$	$b + d$	n

- ➡ Při rozhodování o nezávislosti můžeme použít Pearsonův chí-kvadrát test, ale pro malá n je standardem v klinických analýzách tzv. **Fisherův exaktní test** („Fisher exact test“).

Fisherův exaktní test

- ➔ Určen zejména pro čtyřpolní tabulky, **je vhodný i pro tabulku s malými četnostmi – pro ty, které nesplňují předpoklad Pearsonova testu.**
- ➔ Založen na výpočtu „přesné“ p -hodnoty, která zde hraje roli testové statistiky.
- ➔ **Pointa je ve výpočtu pravděpodobnosti, se kterou bychom získali čtyřpolní tabulky stejně nebo více „odchýlené“ od nulové hypotézy při zachování marginálních četností.**
- ➔ Pravděpodobnost konkrétní tabulky (s pevně zvolenou hodnotou a při zachování marginálních četností) lze získat:

$$p_a = \frac{\binom{a+c}{a} \binom{b+d}{b}}{\binom{n}{a+b}} = \frac{(a+b)!(a+c)!(c+d)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!}$$

- ➔ **Pointa = spočítáme p_a všech možných tabulek při zachování marginálních četností a výsledná p -hodnota je součtem p_a menších nebo stejných jako p_a , která přísluší pozorované tabulce.**

Příklad s modrýma očima

- ➔ Sledujeme vztah modrých očí a období studia matematické biologie.
- ➔ Pomocí Fisherova exaktního testu chceme testovat H_0 o nezávislosti.

Studenti BIMAT	Modrá barva očí	Jiná barva očí	Celkem
Současní	11	31	42
Bývalí	6	12	18
Celkem	17	43	60

- ➔ Pravděpodobnost pozorované tabulky:

$$p_a = \frac{(a+b)!(a+c)!(c+d)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!} = \frac{42!17!18!43!}{60!11!31!6!12!} = 0,205$$

- ➔ Tento výsledek sám o sobě znamená, že nezamítáme H_0 , protože $p_a > 0,05$.

Příklad s modrýma očima

➡ Vypočítejme pravděpodobnosti pro jednotlivé možnosti kontingenční tabulky:

Studenti BIMAT	Modrá barva očí	Jiná barva očí	Celkem
Současní	a	b	42
Bývalí	c	d	18
Celkem	17	43	60

$$p_a = \frac{\binom{a+c}{a} \binom{b+d}{b}}{\binom{n}{a+b}} = \frac{(a+b)!(a+c)!(c+d)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!}$$

Příklad s modrýma očima

Možnosti	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	p_a
1.	0	42	17	1	$4,6 \times 10^{-14}$
2.	1	41	16	2	$1,7 \times 10^{-11}$
3.	2	40	15	3	$1,8 \times 10^{-9}$
4.	3	39	14	4	$9,1 \times 10^{-8}$
5.	4	38	13	5	$2,5 \times 10^{-6}$
6.	5	37	12	6	$4,1 \times 10^{-5}$
7.	6	36	11	7	$4,3 \times 10^{-4}$
8.	7	35	10	8	0,003
9.	8	34	9	9	0,015
10.	9	33	8	10	0,050
11.	10	32	7	11	0,121
12.	11	31	6	12	0,205
13.	12	30	5	13	0,245
14.	13	29	4	14	0,202
15.	14	28	3	15	0,111
16.	15	27	2	16	0,039
17.	16	26	1	17	0,008
18.	17	25	0	18	$6,6 \times 10^{-4}$

$$p = 1 - 0,245 = 0,755$$



Nezamítáme H_0

Fisherův × Pearsonův test

- ➡ Pearsonův chí-kvadrát test lze použít na jakoukoliv kontingenční tabulku, ALE je nutné hlídat předpoklady: 80 % e_{ij} větších než 5 – u čtyřpolní tabulky to znamená 100 %.
- ➡ Nedodržení předpokladů pro Pearsonův chí-kvadrát test může stejně jako u t -testu a analýzy rozptylu vést k nesmyslným závěrům!
- ➡ Situace s malými n_{ij} a tedy i e_{ij} jsou ale v medicíně i biologii velmi časté – Fisherův exaktní test je klíčový pro hodnocení čtyřpolních tabulek.

Test hypotézy o symetrii – McNemarův test

➡ Mám 20 pacientů, u každého opakovaně sleduji výskyt otoků před podáním a po podání léku.

➡ Která tabulka je správně?

	Před podáním léku	Po podání léku	Celkem
Bez otoku (úspěch)	7	12	19
S otokem (neúspěch)	13	8	21
Celkem	20	20	40

	Po podání bez otoku	Po podání s otokem	Celkem
Před podáním bez otoku	5	2	7
Před podáním s otokem	7	6	13
Celkem	12	8	20

McNemarův test

- ➔ Je to **obdoba párového testu** (test symetrie pro čtyřpolní tabulku).
- ➔ Zaměřuje se pouze na pozorování, u kterých jsme při opakovaném měření zaznamenali rozdílné výsledky – za platnosti H_0 by jejich četnosti (označeny b a c) měly být stejné.
- ➔ Testová statistika pro čtyřpolní tabulku:

$$X^2 = \frac{(b - c)^2}{b + c}$$

- ➔ Za platnosti H_0 má statistika chí-kvadrát rozdělení s 1 stupněm volnosti.
- ➔ Nulovou hypotézu o nezávislosti X a Y zamítáme na hladině významnosti α , když $X^2 \geq \chi^2_{(1-\alpha)}(1)$

- ➔ Testová statistika pro obecnou kontingenční tabulku: $X^2 = \sum_{i < j} \frac{(n_{ij} - n_{ji})^2}{n_{ij} + n_{ji}}$

Příklad – McNemarův test

➡ Mám 20 pacientů, u každého opakovaně sleduji ústup otoků po podání léku A a léku B. Zajímá mě rozdíl v četnosti otoků.

	Po podání B bez otoku	Po podání B s otokem	Celkem
Po podání A bez otoku	5	2	7
Po podání A s otokem	7	6	13
Celkem	12	8	20

➡ Testová statistika pro čtyřpolní tabulku:

$$X^2 = \frac{(b - c)^2}{b + c} = \frac{(2 - 7)^2}{2 + 7} = 2,78$$

➡ Kritická hodnota:

$$\chi^2_{(1-\alpha)}(1) = \chi^2_{(0,95)}(1) = 3,84$$

$$X^2 < \chi^2_{(0,95)}(1)$$



Nezamítáme H_0 o tom, že není rozdíl ve výskytu otoků před a po podání léku.

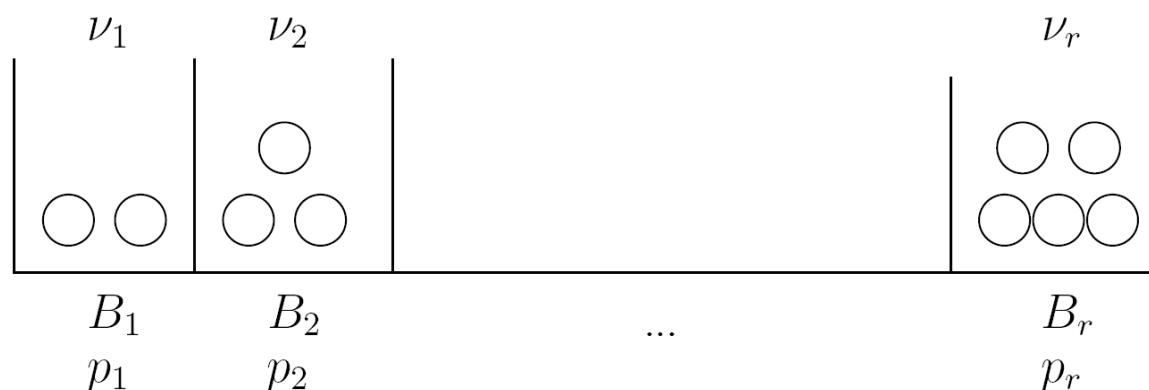
5. Testy o rozdělení náhodné veličiny

Testy o rozdělení náhodné veličiny

- ➔ **Kolmogorovův-Smirnovův test** – založen na srovnání výběrové distribuční funkce s teoretickou distribuční funkcí odpovídající rozdělení, které chceme testovat. K-S test hodnotí maximální vzdálenost mezi těmito dvěma distribučními funkcemi.
- ➔ **Pearsonův chí-kvadrát test = chí-kvadrát test dobré shody** – i pro testování shody s teoretickým rozdělením je založen na myšlence srovnání pozorovaných a očekávaných četností jednotlivých hodnot, kterých nabývá náhodná veličina X .
- ➔ **Q-Q plot** – zobrazuje proti sobě kvantily pozorovaných hodnot a kvantily teoretického rozdělení pravděpodobnosti.

Chí-kvadrát test dobré shody

- ➔ Předpokládejme, že náhodná veličina X může nabývat r různých hodnot B_1, B_2, \dots, B_r každé s pravděpodobností p_1, p_2, \dots, p_r – s tím, že $\sum_{i=1}^r p_i = 1$
- ➔ Uvažujme n pozorování náhodné veličiny X : **pokud je pravděpodobnostní model správný, měl by se počet pozorování jednotlivých variant, v_i , blížit hodnotě np_i – s tím, že $\sum_{i=1}^r v_i = n$**



Chí-kvadrát test dobré shody

→ Označme pozorovanou četnost *i*té varianty náhodné veličiny o_i („observed“) a očekávanou četnost *i*té varianty náhodné veličiny e_i („expected“).

→ Opět platí, že statistika

$$X^2 = \sum_{i=1}^r \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i}$$

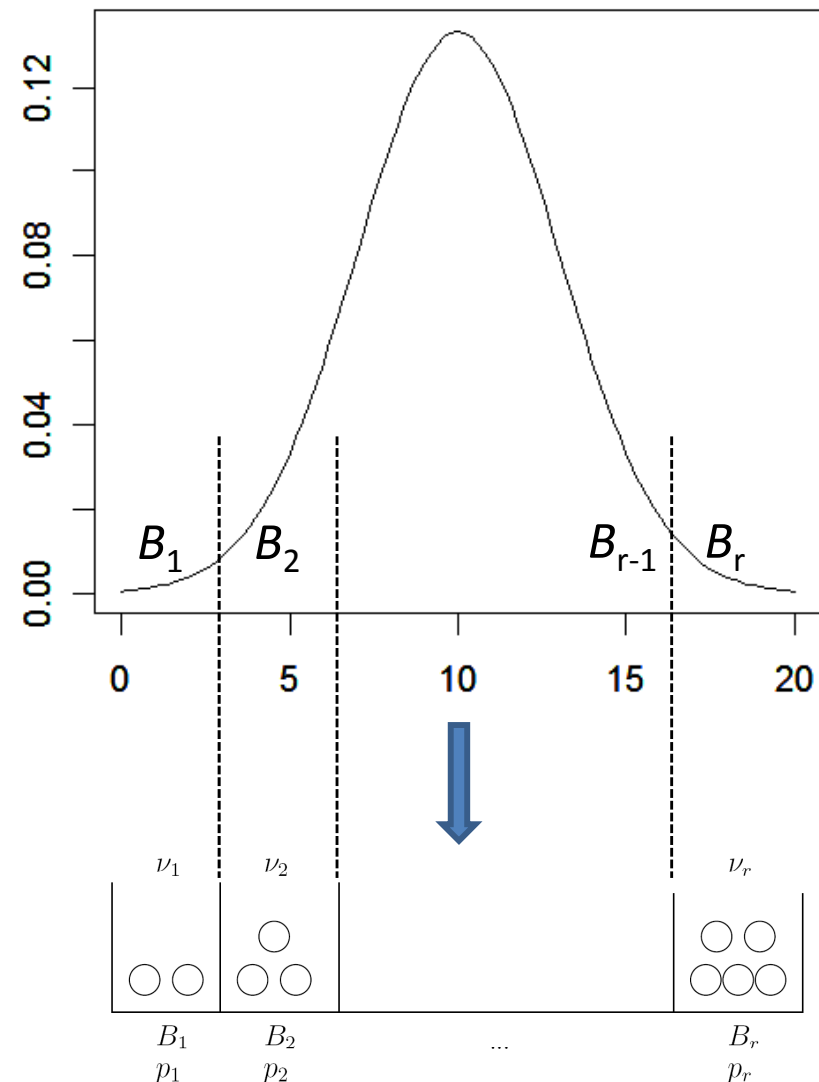
má za platnosti H_0 chí-kvadrát rozdělení s $r-1$ stupni volnosti: $X^2 \sim \chi^2_{(r-1)}$

→ Nulovou hypotézu o shodě rozdělení veličiny X s předpokládaným rozdělením zamítáme na hladině významnosti α , když $X^2 \geq \chi^2_{(1-\alpha)}(r-1)$

→ Když H_0 specifikuje pouze typ rozdělení, ale ne jeho parametry, pak musí být tyto parametry odhadnuty z pozorovaných hodnot. Za každý takto odhadnutý parametr se počet stupňů volnosti testové statistiky snižuje o 1.

Chí-kvadrát test pro spojité veličiny

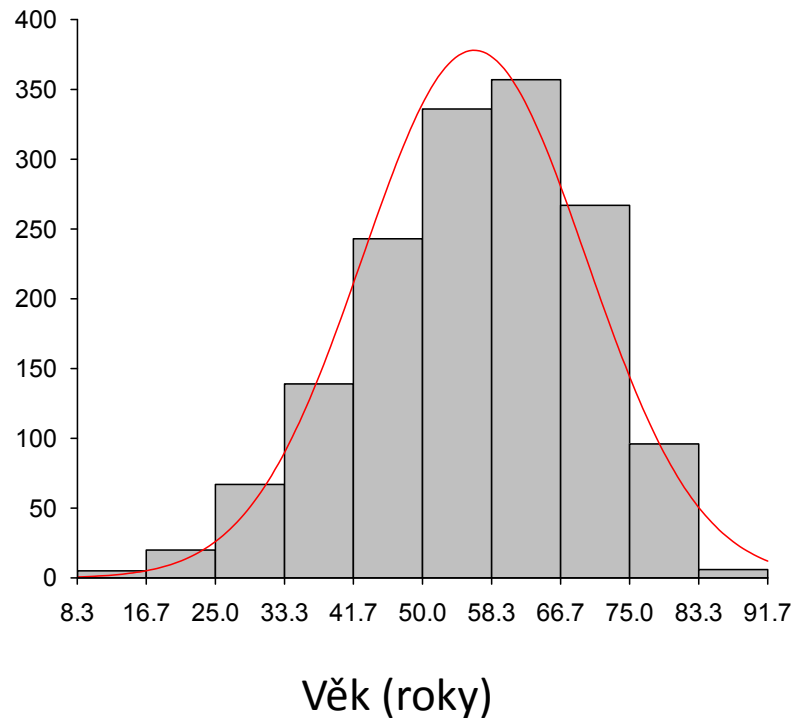
- ➔ Spojitá veličina samozřejmě může nabývat nespočetně mnoho hodnot v určitém intervalu.
- ➔ Chí-kvadrát test dobré shody lze použít i pro spojité veličiny, které však musíme kategorizovat → rozdělit obor možných hodnot do r disjunktních intervalů.



Příklad – melanom a normální rozdělení

➡ Chceme zjistit, jestli věk u pacientů s melanomem vykazuje normální rozdělení.

$$N(\mu = 56,2, \sigma^2 = 182,4)$$

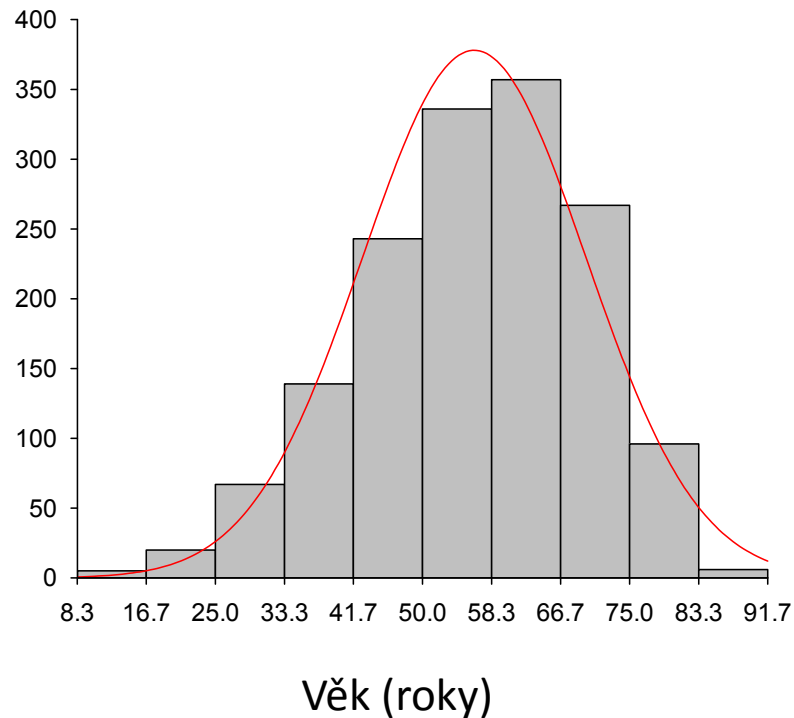


Věk – i -tý interval	o_i	e_i	$o_i - e_i$
0,0 – 8,3	0	0.30	-0.30
8,3 – 16,7	5	2.30	2.70
16,7 – 25,0	20	13.30	6.70
25,0 – 33,3	67	53.09	13.91
33,3 – 41,7	139	146.42	-7.42
41,7 – 50,0	243	279.13	-36.13
50,0 – 58,3	336	367.95	-31.95
58,3 – 66,7	357	335.43	21.57
66,7 – 75,0	267	211.46	55.54
75,0 – 83,3	96	92.16	3.84
83,3 – 91,7	6	27.76	-21.76
91,7 – 100,0	0	6.70	-6.70

Příklad – melanom a normální rozdělení

➡ Chceme zjistit, jestli věk u pacientů s melanomem vykazuje normální rozdělení.

$$N(\mu = 56,2, \sigma^2 = 182,4)$$



$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i} = 56,6$$

$$df = r - 1 - 2 = 12 - 1 - 2 = 9$$

Odhad parametrů μ a σ^2 z dat.

$$\chi^2 = 56,6 \geq \chi_{(1-\alpha)}^2(r - 1 - 2) = \chi_{(0,95)}^2(9) = 16,92$$

$$p < 0,001$$

Zamítáme H_0 o normalitě rozdělení věku pacientů s melanomem.

Příklad – Poissonovo rozdělení

- ➔ Chceme ověřit, že počet pacientů, kteří přijdou ve všední den na zubní pohotovost se řídí Poissonovým rozdělením. Jednotkou času bude 30 minut. Celkem byly zaznamenány údaje za 1200 půlhodinových úseků.
- ➔ H_0 : Počet příchodů pacientů během 30 minut má Poissonovo rozdělení.
- ➔ H_1 : Počet příchodů pacientů během 30 minut nemá Poissonovo rozdělení.
- ➔ Neznáme parametr λ , je třeba ho odhadnout z dat:

$$\hat{\lambda} = \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^r n_i x_i = \frac{1}{1200} (79 \cdot 0 + 188 \cdot 1 + \dots + 0 \cdot 11) = \frac{3364}{1200} = 2,80$$

- ➔ S odhadem λ lze vypočítat pravděpodobnosti pro jednotlivé hodnoty X :

$$p_i = P(X = x_i) = \frac{\lambda^{x_i} e^{-\lambda}}{x_i!}$$

- ➔ Kvůli splnění předpokladu pro aproximaci na normální rozdělení sloučíme kategorie 8, 9, 10 a 11 pacientů.

Příklad – Poissonovo rozdělení

Počet pacientů	Pozorovaná četnost	Očekávaná četnost
x_i	o_i	$e_i = np_i$
0	79	72,97
1	188	204,32
2	282	286,05
3	275	266,98
4	196	186,89
5	114	104,66
6	45	48,84
7	10	19,54
8 a více	11	9,75
Celkem	1200	1200

$$X^2 = \sum_{i=1}^r \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i} = 8,50$$

$$r = 9$$

$$df = r - 1 - 1 = 7$$

$$X^2 = 8,50 < \chi_{(1-\alpha)}^2(r-1-1) = \chi_{(0,95)}^2(7) = 14,07$$



Nezamítáme H_0 o tom, že data pochází z výběru s Poissonovým rozdělením pravděpodobnosti.