

Biostatistika



Opakování
Modelová rozložení náhodné veličiny
Normální rozložení dat
Základy testování hypotéz

Opakování



Základy popisné statistiky Vizualizace dat

Opakování



1. Co jsou **kvalitativní** a **kvantitativní data**?
2. Jaký je rozdíl mezi **spojitými** a **diskrétními daty**?
3. Uveďte **příklady binárních / nominálních / ordinálních dat**.
4. Uveďte **příklady spojitých a diskrétních dat**.
5. Jakými charakteristikami **popisujeme kvalitativní data**?
6. Jakými charakteristikami **popisujeme kvantitativní data**?
7. Jak správně **vizualizujeme kvalitativní data**?
8. Jak správně **vizualizujeme kvantitativní data**?

Modelová rozložení

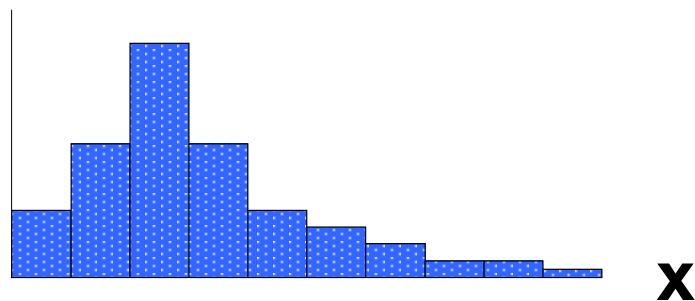


Parametry rozložení
Přehled modelových rozložení
Logaritmicko-normální rozložení

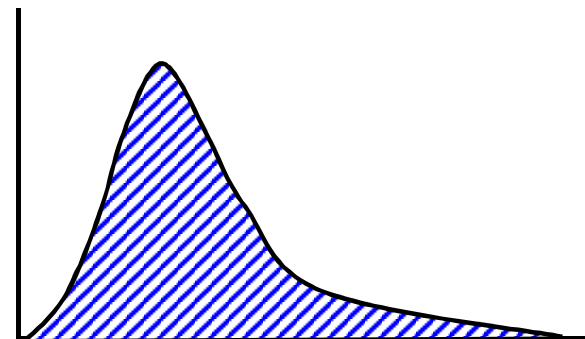
Výběrové rozložení hodnot lze modelově popsat a definovat tak pravděpodobnost výskytu X



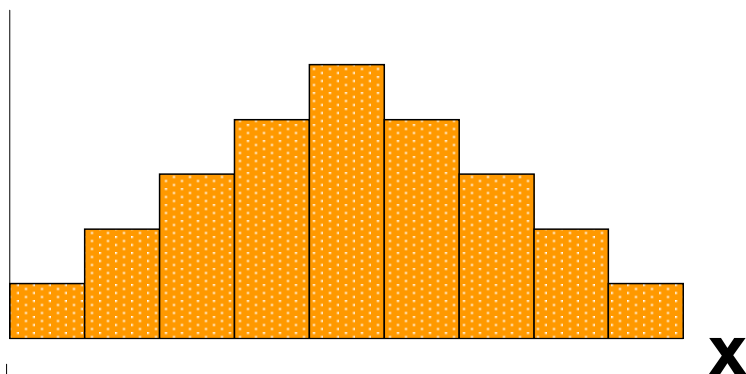
$f(x)$



$\varphi(x)$



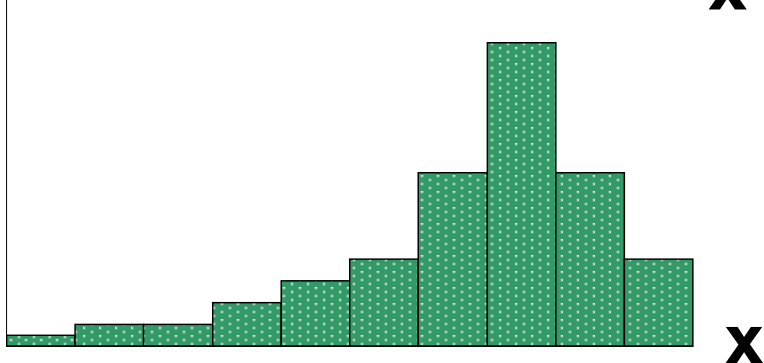
$f(x)$



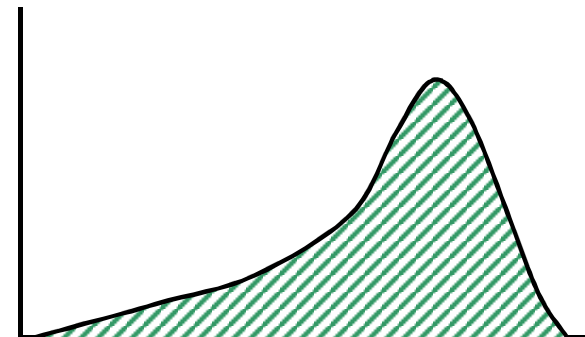
$\varphi(x)$



$f(x)$



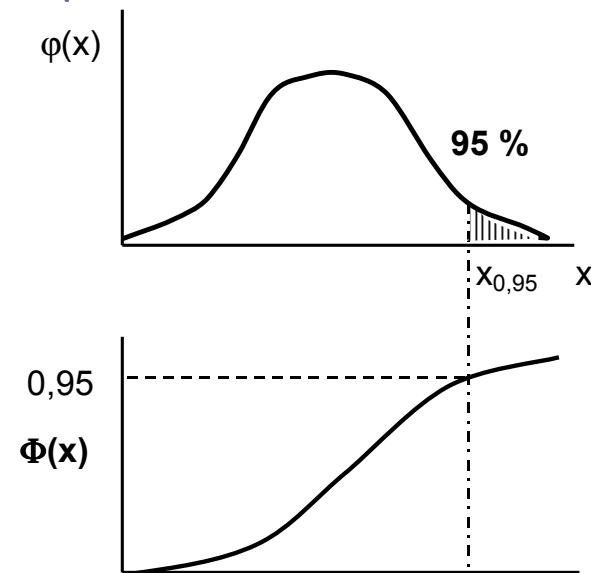
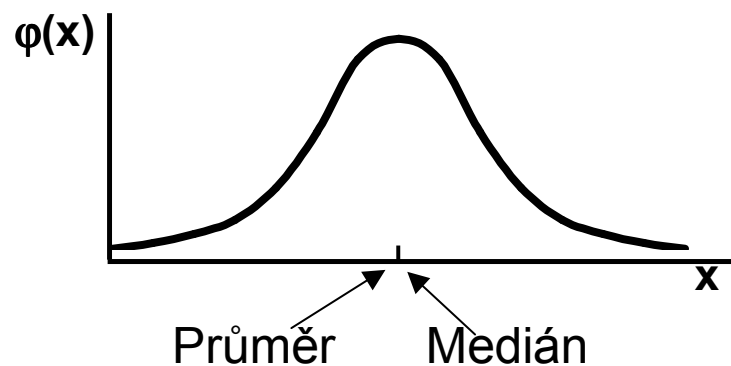
$\varphi(x)$



Parametry rozložení



- Soubor dat (řada čísel) můžeme charakterizovat parametry jeho rozložení
- Hlavní skupiny těchto parametrů můžeme charakterizovat jako ukazatele:
 - **Středu** (medián, průměr, geometrický průměr)
 - **Šířky rozložení** (rozsah hodnot, rozptyl, směrodatná odchylka)
 - **Tvaru rozložení** (skewness, kurtosis)
 - **Kvantily rozložení** – kolik % řady dat leží nad a pod kvantilem



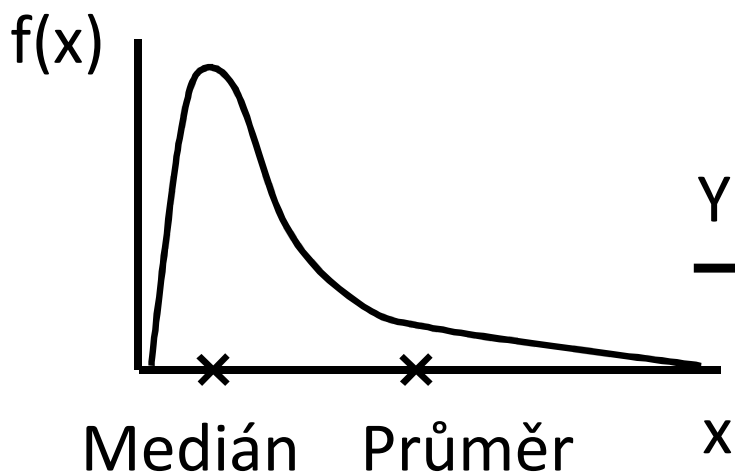
Stručný přehled modelových rozložení I.

Rozložení	Parametry	Stručný popis
Normální	Průměr (μ) Rozptyl (σ^2)	Symetrická funkce popisující intervalovou hustotu četnosti; nejpravděpodobnější jsou průměrné hodnoty znaku v populaci.
Log-normální	Medián Geometrický průměr Rozptyl (σ^2)	Funkce intervalové hustoty četnosti, která po logaritmické transformaci nabude tvaru normálního rozložení.
Weibullovo	α - parametr tvaru β - parametr rozsahu hodnot	Změnou parametru a lze modelovat distribuci doby přežití, např. stresovaného organismu. Rozložení využívané i jako model k odhadu LC_{50} nebo EC_{50} u testů toxicity.
Rovnoměrné	Medián Geometrický průměr Rozptyl (σ^2)	Funkce intervalové hustoty četnosti, která po logaritmické transformaci nabude tvaru normálního rozložení.
Triangulární	$f(x) = [b - \text{ABS}(x - a)] / b^2$ $a - b < x < a + b$	Pravděpodobnostní funkce pro typ rozložení, kdy jsou střední hodnoty výrazně pravděpodobnější než hodnoty okrajové.
Gamma	Parametry distribuční funkce: α - parametr tvaru β - parametr rozsahu hodnot	Umožňuje flexibilně modelování distribučních funkcí nejrůznějších tvarů. Např. χ^2 rozložení je rozložení typu Gamma. Gamma rozložení s $a = 1$ je známo jako exponenciální rozložení.

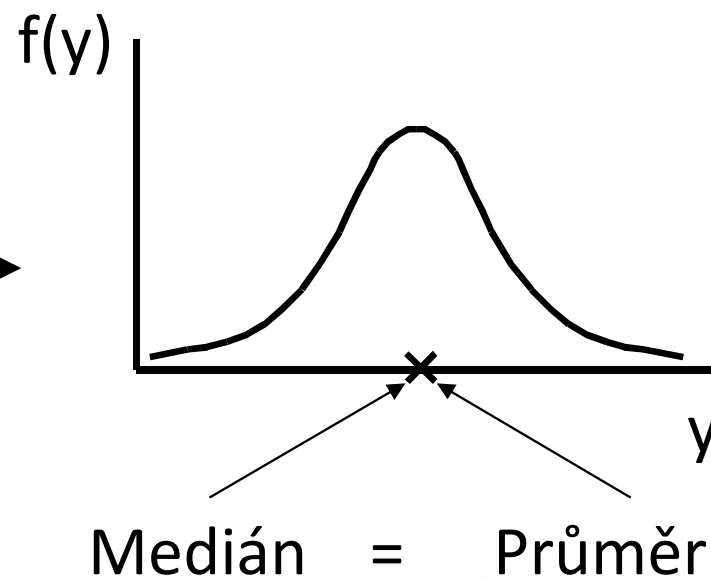
Stručný přehled modelových rozložení II.

Rozložení	Parametry	Stručný popis
Beta	Parametry distribuční funkce: α - parametr tvaru β - parametr rozsahu hodnot	Pravděpodobnostní funkce pro proměnnou omezenou rozsahem do intervalu [0; 1]. Je matematicky komplikovanější, ale velmi flexibilní při popisu změn hodnot proměnné v ohraničeném intervalu.
Studentovo	Stupně volnosti - uvažuje velikost vzorku Průměr Rozptyl	Simuluje normální rozložení pro menší vzorky čísel. Pro větší soubory ($n > 100$) se limitně blíží k normálnímu rozložení.
Pearsonovo (Chí-kvadrát)	Stupně volnosti - uvažuje velikost vzorku	Slouží především k porovnání četností jevů ve dvou a více kategoriích. Používá se k modelování rozložení odhadu rozptylu normálně rozložených dat.
Fisher-Snedecorovo	Dvojí stupně volnosti - uvažuje velikost dvou vzorků	Používá se k testování hodnot průměrů - F test pro porovnání dvou výběrových rozptylů; F test, ANOVA atd.

Log-normální rozložení lze jednoduše transformovat



$$Y = \ln [X]$$



EXP (\bar{Y}) = Geometrický průměr X



$$\bar{Y} = \sum_{i=1}^n \frac{Y_i}{n}$$

Normální rozložení



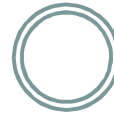
Normální rozložení

Pravidlo 3 sigma

Parametry normálního rozložení

Vizuální ověření normality dat

Normální rozdělení



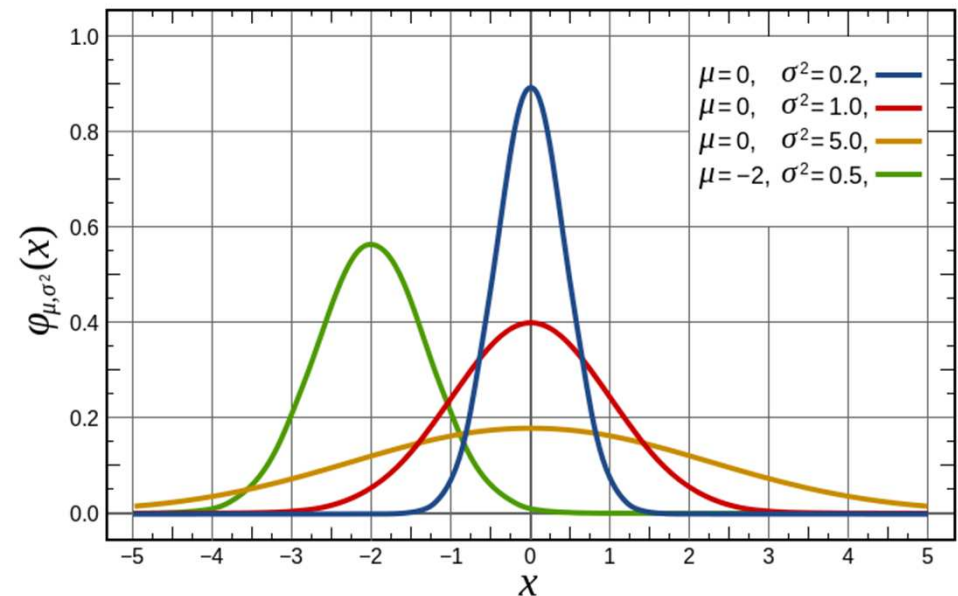
- Nejklasičtějším modelovým rozložením, od něhož je odvozena celá řada statistických analýz je tzv. **normální rozložení**, známé též jako **Gaussova křivka**.
- Popisuje rozdělení pravděpodobnosti spojité náhodné veličiny: např. výška v populaci, chyba měření...

- Je kompletně popsáno dvěma parametry:

μ – střední hodnota

σ^2 – rozptyl

Označení: **$N(\mu, \sigma^2)$**

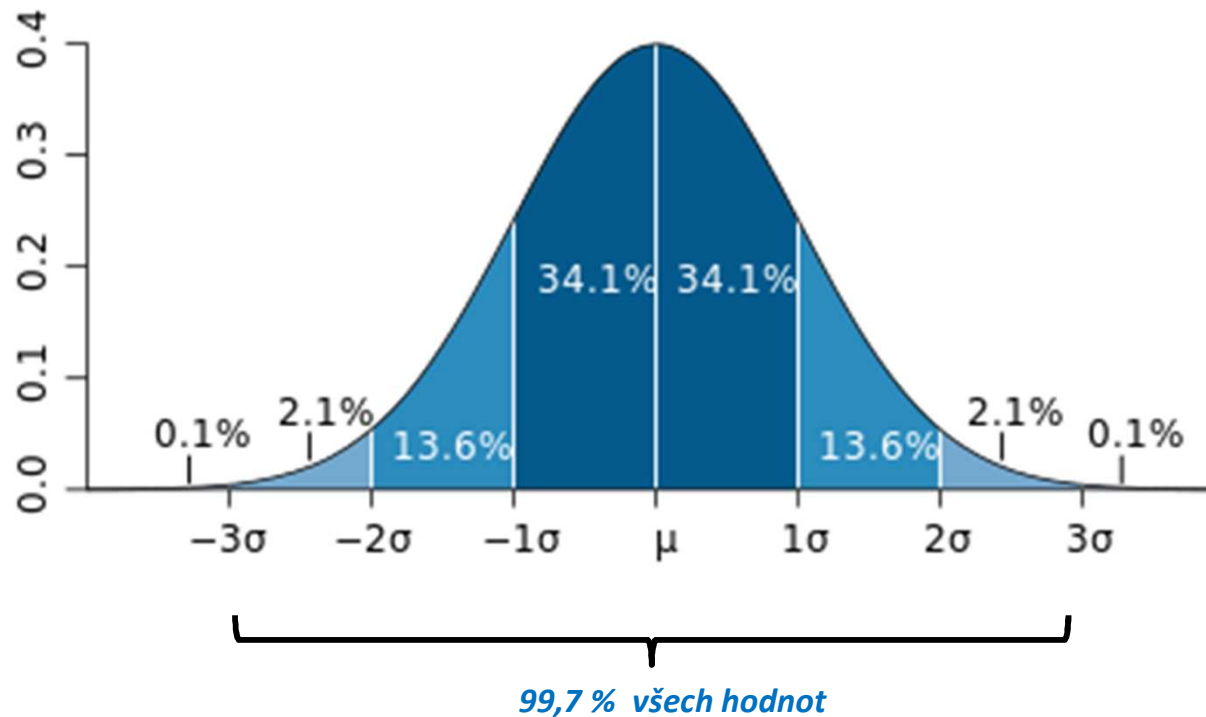


- Normalita je klíčovým předpokladem řady statistických metod
- Pro ověření normality existuje řada testů a grafických metod

Pravidlo 3 sigma



- V rozmezí $\mu \pm 3\sigma$ by se mělo vyskytovat 99,7 % všech hodnot

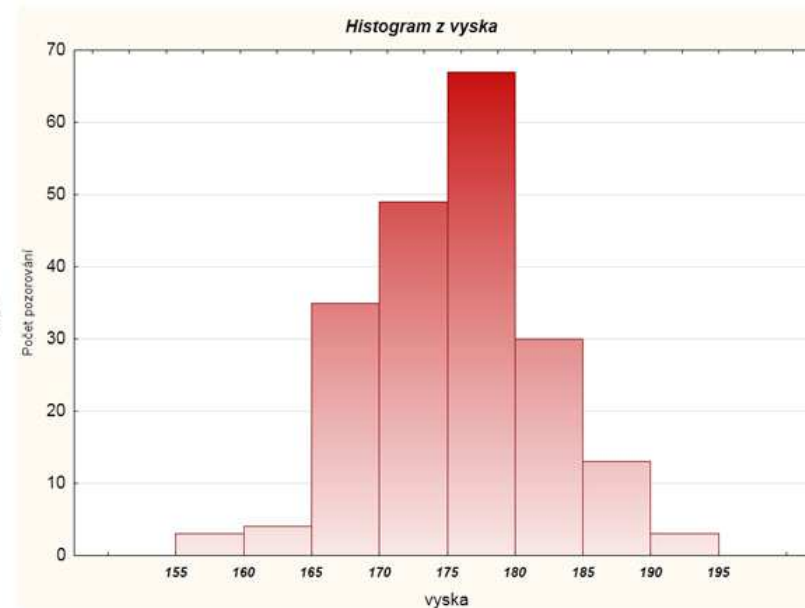
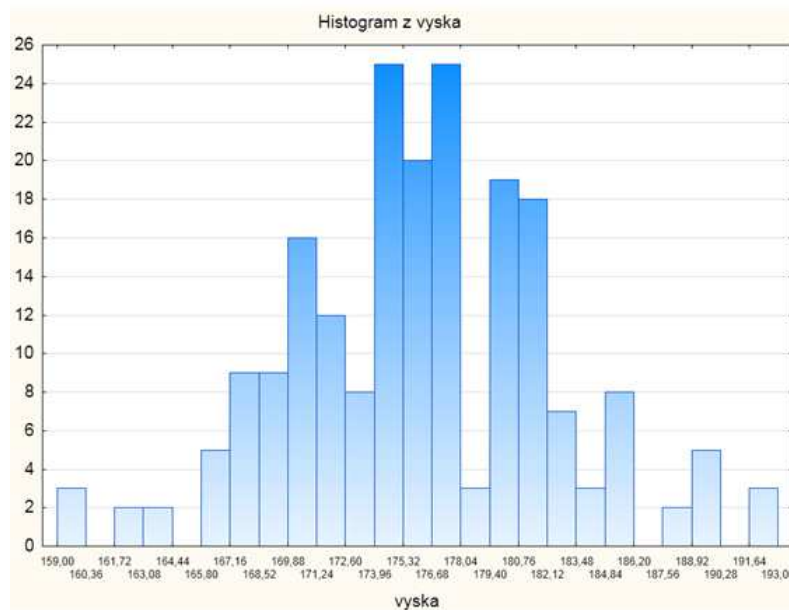


- Použití: zhodnotíme tvar rozdělení (pouze orientačně) a přítomnost odlehlých hodnot

Vizuální ověření normality



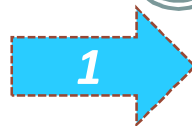
- Pro hodnocení tvaru rozložení lze využít histogram (nevýhoda: nutné určit „vhodný“ počet sloupců)



- Vhodnější jsou:
 1. **Q-Q graf** (kvantil-kvantilový graf)
 2. **P-P graf** (pravděpodobnostně-pravděpodobnostní graf)
 3. **N-P graf** (normální-pravděpodobnostní graf)

Řešení v softwaru Statistica

• V menu *Graphs* zvolíme *2D Graphs*



- Normal Probability Plots...
- Quantile-Quantile Plots...
- Probability-Probability Plots...

Quantile-Quantile Plots

Quick | Advanced | Appearance | Categorized | Options 1 | Options 2

Variables:
none

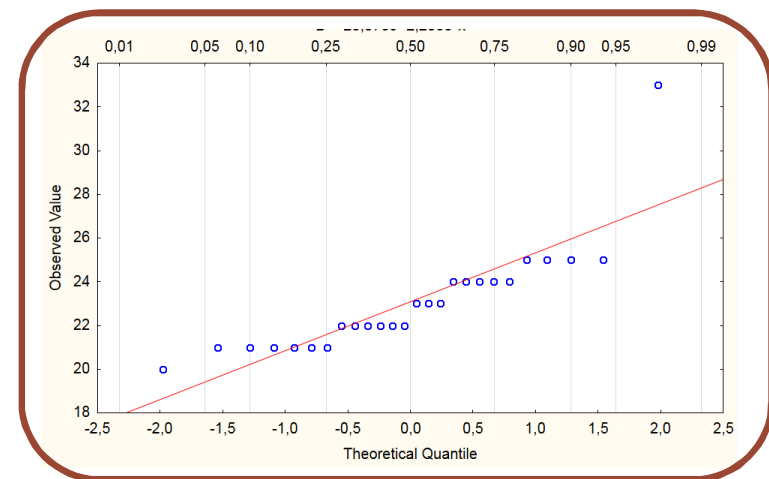
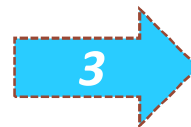
Distribution:
Normal
Beta

Plot layout
 Multiple plots in one graph

Do not assign average ranks to tied observations

Výběr rozdělení

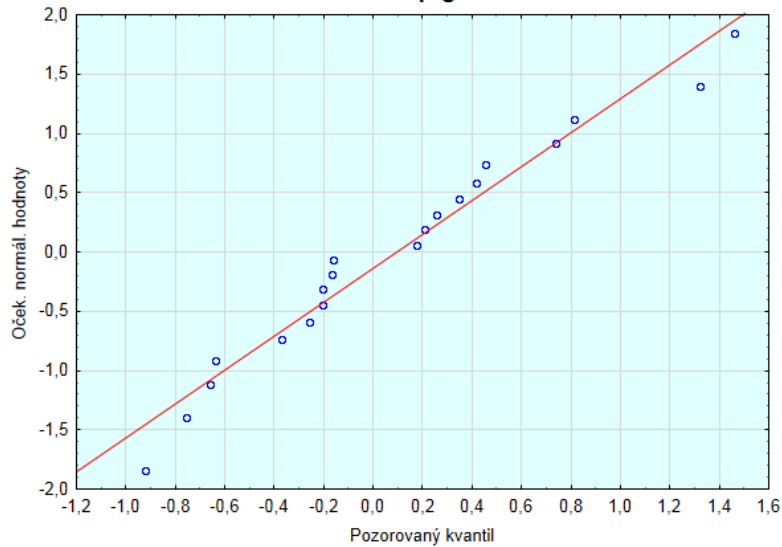
• V případě, že máme v datech několik stejných hodnot, je vhodné odškrtnout Neurčovat průměrnou pozici svázaných pozorování



Rozdíl mezi N-P, Q-Q, P-P grafem



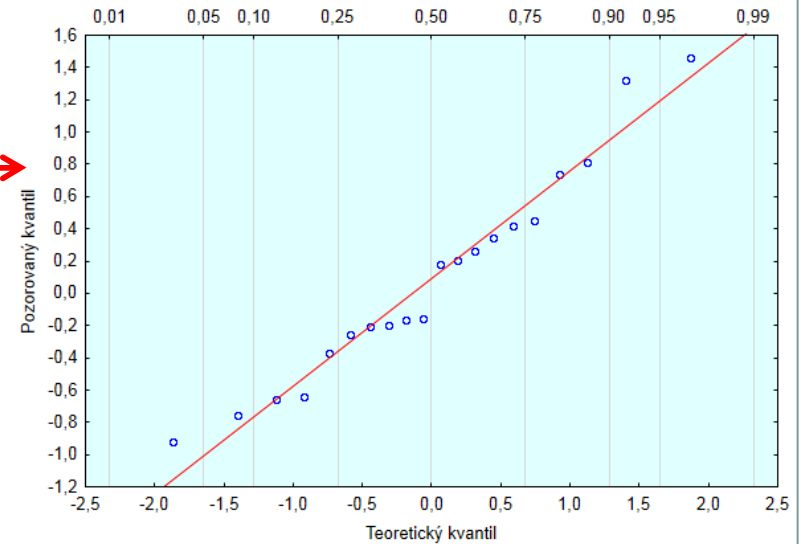
Normální p-graf



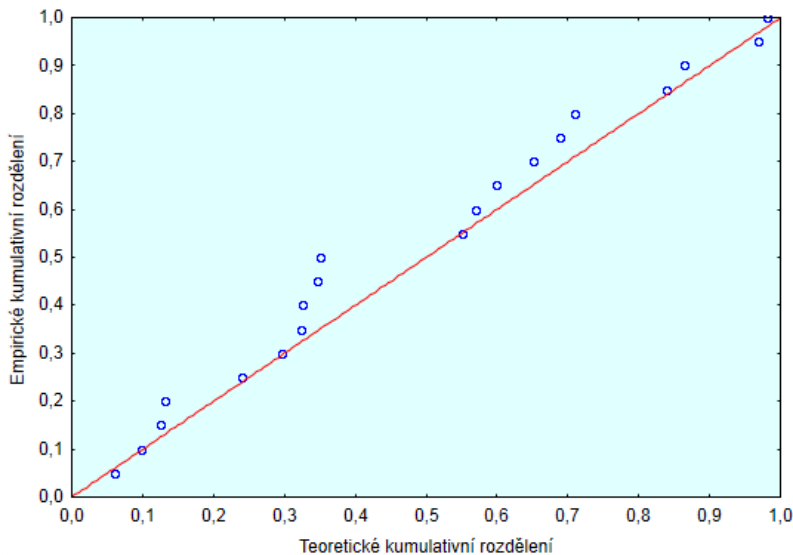
???

- Pouze výměna os
- Znázorněn pozorovaný a teoretický kvantil

Graf Q-Q



Graf P-P



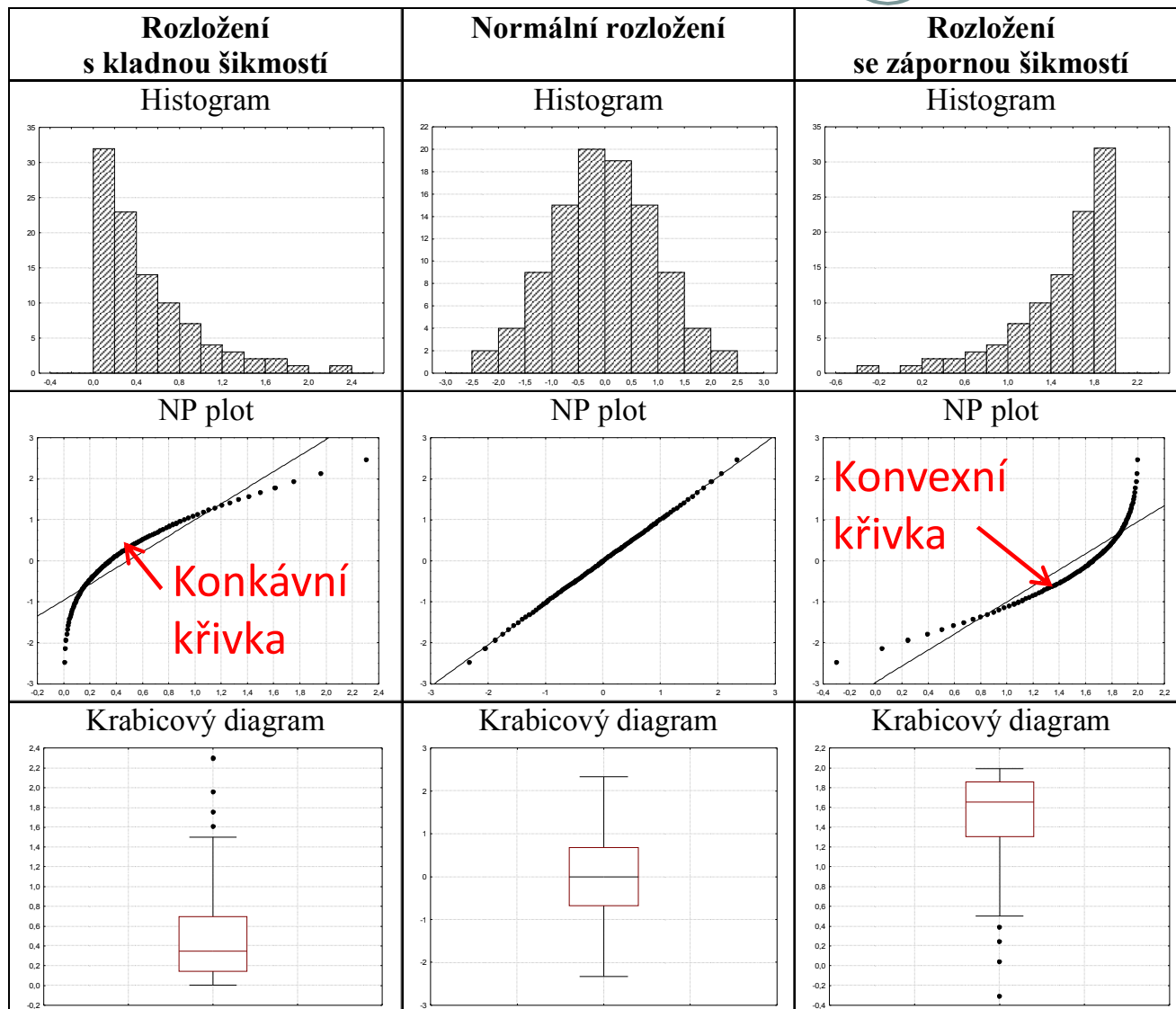
- Vykresleno kumulativní rozdělení

PAMATUJ:

Pocházejí-li data z normálního rozložení, pak body budou ležet okolo přímky



Jak se projeví asymetrie dat v diagnostických grafech?



Výukové materiály: Výpočetní statistika, RNDr. Marie Budíková, Dr., 2011

Základy testování hypotéz



Princip statistického testování hypotéz

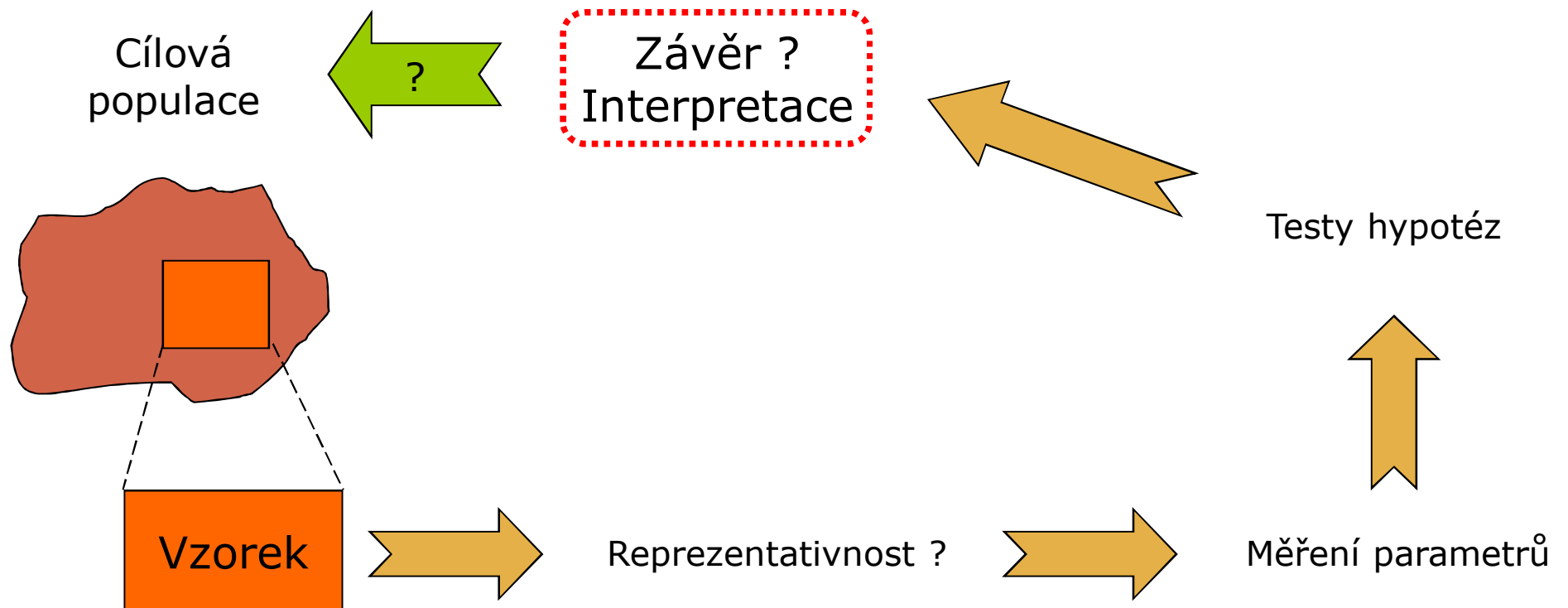
Pojmy statistických testů

Normalita dat a její význam pro testování

Ověření normality dat pomocí testu

Princip testování hypotéz

- Formulace hypotézy
- Výběr cílové populace a z ní reprezentativního vzorku
- Měření sledovaných parametrů
- Použití odpovídajícího testu → závěr testu
- Interpretace výsledků



Statistické testování – základní pojmy



➤ Nulová hypotéza H_0

H_0 : sledovaný efekt je nulový

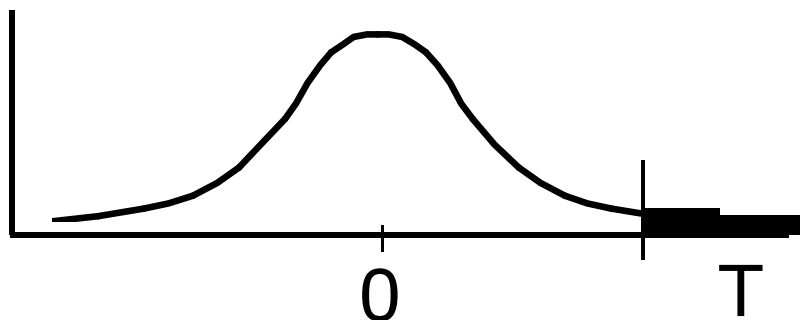
➤ Alternativní hypotéza H_A

H_A : sledovaný efekt je různý mezi skupinami

➤ Testová statistika

$$\text{Testová statistika} = \frac{\text{Pozorovaná hodnota} - \text{Očekávaná hodnota}}{\text{Variabilita dat}} * \sqrt{\text{Velikost vzorku}}$$

➤ Kritický obor testové statistiky

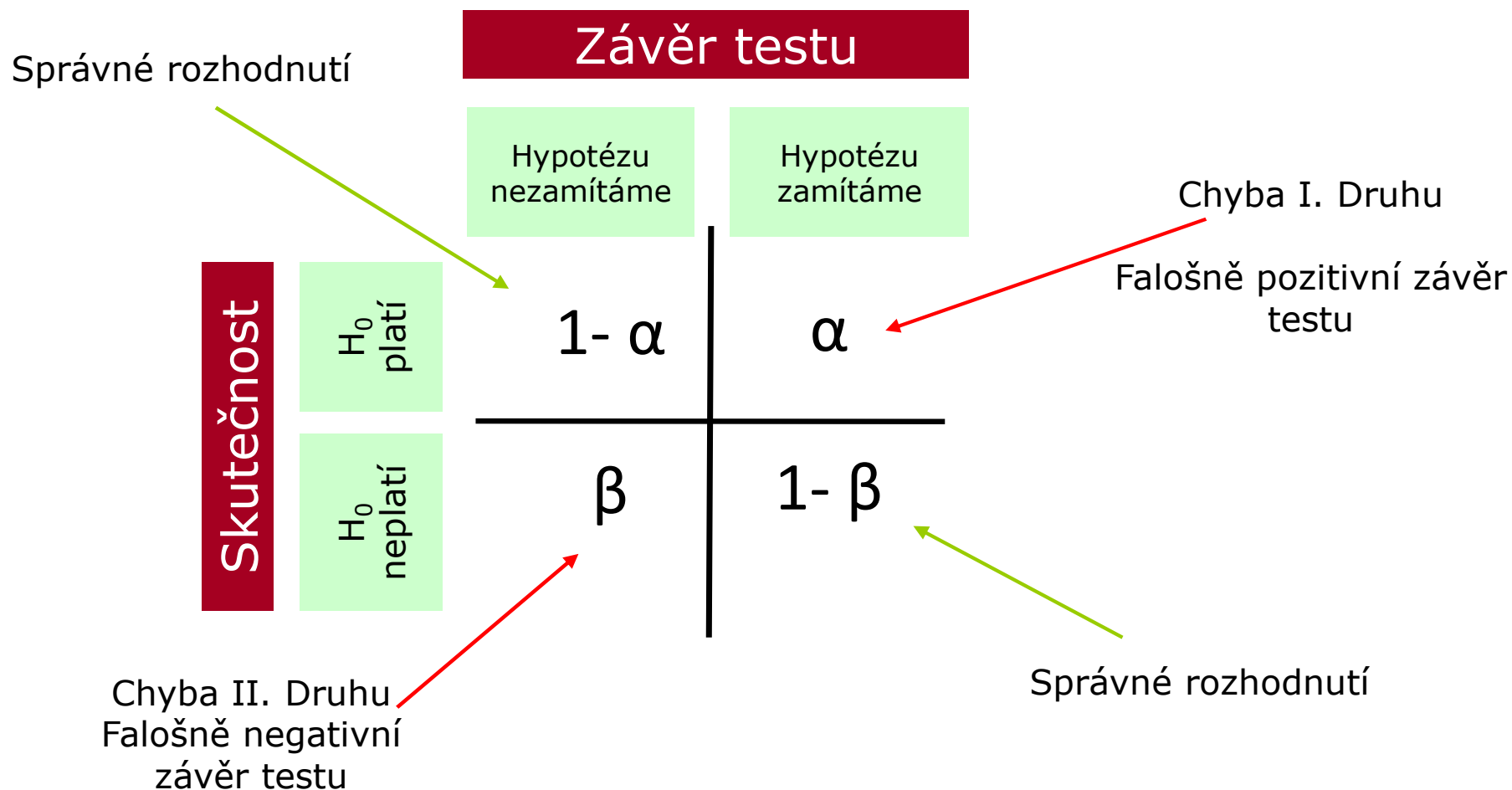


Statistické testování odpovídá na otázku zda je pozorovaný rozdíl náhodný či nikoliv. K odpovědi na otázku je využit statistický model – testová statistika.

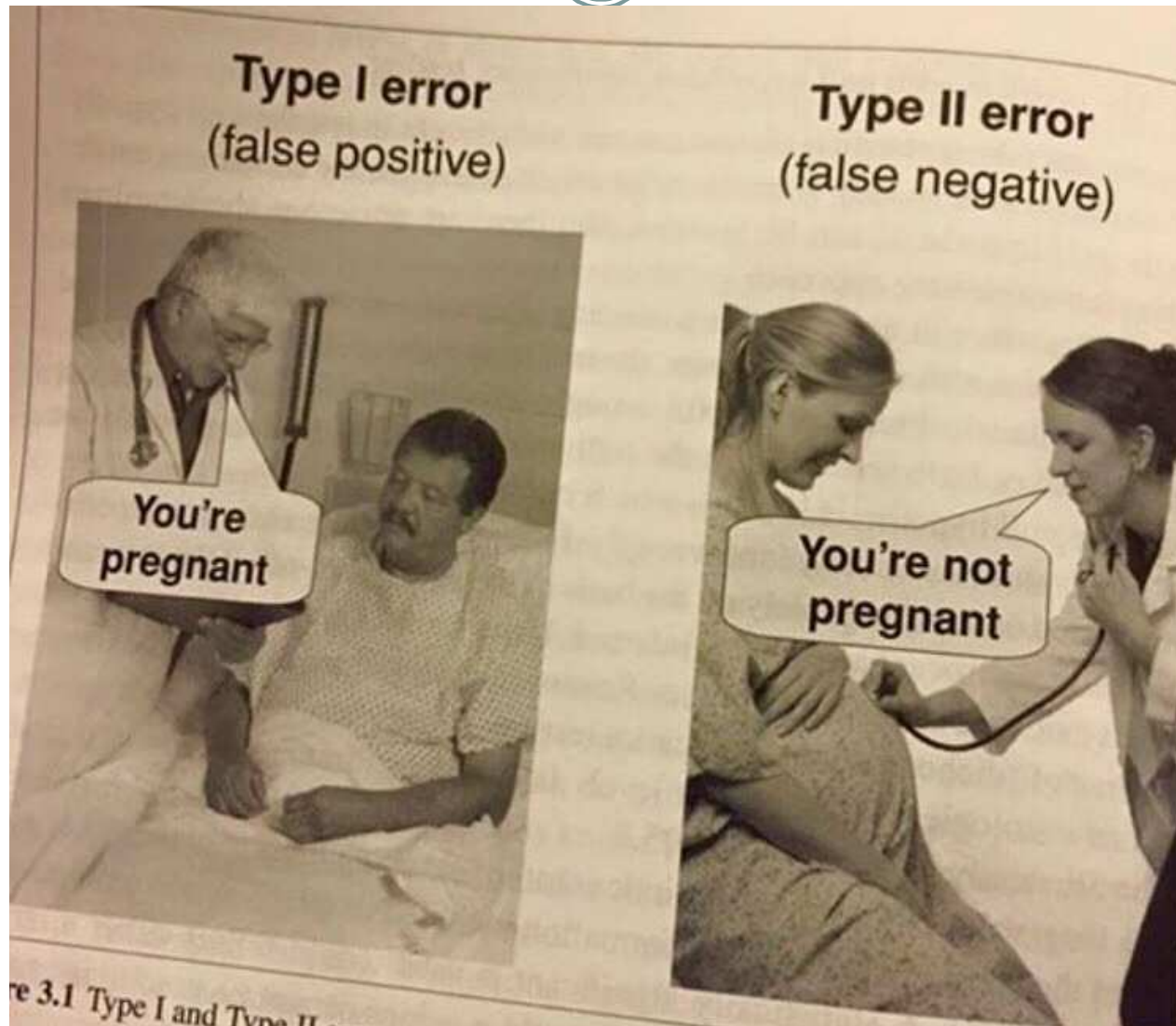
Možné chyby při testování hypotéz



- I přes dostatečnou velikost vzorku a kvalitní design experimentu se můžeme při rozhodnutí o zamítnutí/nezamítnutí nulové hypotézy dopustit chyby.



Možné chyby při testování hypotéz



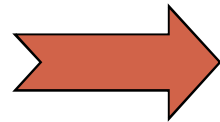
re 3.1 Type I and Type II

Význam chyb při testování hypotéz



Pravděpodobnost chyby 1. druhu

α

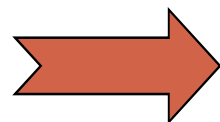


Pravděpodobnost nesprávného zamítnutí nulové hypotézy, **hladina významnosti**



Pravděpodobnost chyby 2. druhu

β

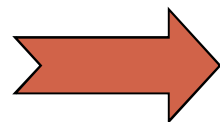


Pravděpodobnost nerozpoznání neplatné nulové hypotézy



Síla testu

$1-\beta$



Pravděpodobnostně vyjádřená schopnost rozpoznat neplatnost hypotézy

Způsoby testování



Testování H_0 proti H_A na hladině významnosti α můžeme provést třemi různými způsoby:

1. **Kritický obor** (označení W) neboli obor zamítnutí H_0 ,
2. **Interval spolehlivosti**,
3. **P-hodnota**.

Způsoby testování: P-hodnota



Významnost hypotézy hodnotíme dle získané tzv. **p-hodnoty**, která vyjadřuje pravděpodobnost, s jakou číselné realizace výběru podporují H_0 , je-li pravdivá.

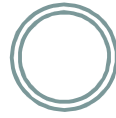
P-hodnotu porovnáme s α (**hladina významnosti**, stanovujeme ji na 0,05, tzn., že připouštíme 5% chybu testu, tedy, že zamítneme H_0 , ačkoliv ve skutečnosti platí).

P-hodnotu získáme při testování hypotéz ve statistickém softwaru.

- Je-li p-hodnota $\leq \alpha$, pak H_0 zamítáme na hladině významnosti α a přijímáme H_A .
- Je-li p-hodnota $> \alpha$, pak H_0 nezamítáme na hladině významnosti α .

P-hodnota vyjadřuje pravděpodobnost za platnosti H_0 , s níž bychom získali stejnou nebo extrémnější hodnotu testové statistiky.

Parametrické vs. neparametrické testy



Parametrické testy

- Mají předpoklady o rozložení vstupujících dat (např. normální rozložení)
- Při stejném N a dodržení předpokladů mají vyšší sílu testu než testy neparametrické
- **Pokud nejsou dodrženy předpoklady parametrických testů, potom jejich síla testu prudce klesá a výsledek testu může být zcela chybný a nesmyslný**

Neparametrické testy

- Nemají předpoklady o rozložení vstupujících dat, lze je tedy použít i při asymetrickém rozložení, odlehlých hodnotách, či nedetekovatelném rozložení
- Snížená síla těchto testů je způsobena redukcí informační hodnoty původních dat, kdy neparametrické testy nevyužívají původní hodnoty, ale nejčastěji pouze jejich pořadí

One-sample vs. two-sample testy



Jednovýběrové testy (one-sample)

- Srovnávají jeden vzorek (one sample, jednovýběrové testy) s referenční hodnotou (popřípadě se statistickým parametrem cílové populace)
- V testu je tedy srovnáváno rozložení hodnot (vzorek) s jediným číslem (referenční hodnota, hodnota cílové populace)
- Otázka položená v testu může být vztažena k průměru, rozptylu, podílu hodnot i dalším statistickým parametrům popisujícím vzorek

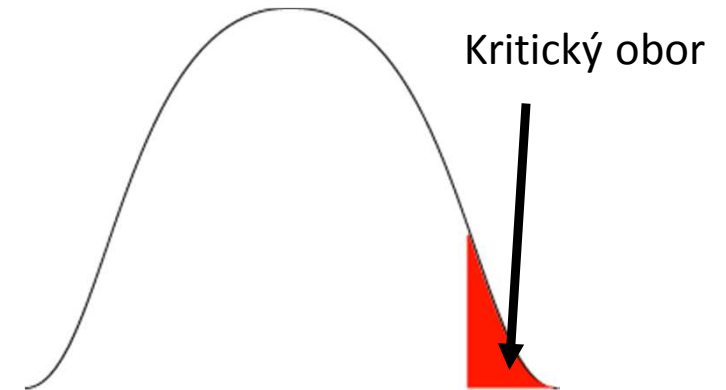
Dvouvýběrové testy (two-sample)

- Srovnávají navzájem dva vzorky (two sample, dvouvýběrové testy)
- V testu jsou srovnávány dvě rozložení hodnot
- Otázka položená v testu může být opět vztažena k průměru, rozptylu, podílu hodnot i dalším statistickým parametrům popisujícím vzorek
- Kromě testů pro dvě skupiny hodnot existují samozřejmě i testy pro více skupin dat

One-tailed vs. two-tailed testy

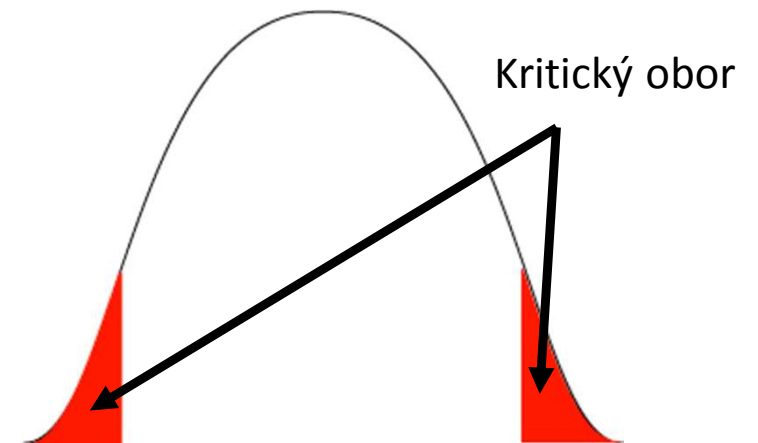
Jednostranné testy (one-tailed)

- Hypotéza testu je postavena asymetricky, tedy ptáme se na větší než/ menší než
- Test může mít pouze dvojí výstup – jedna z hodnot je větší (menší) než druhá a všechny ostatní případy



Oboustranné testy (two-tailed)

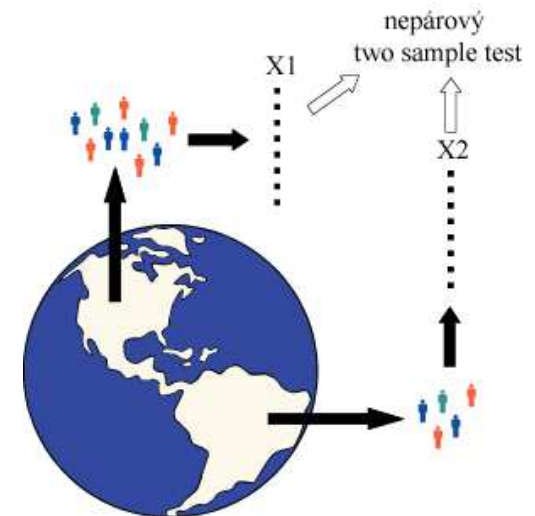
- Hypotéza testu se ptá na otázku rovná se/nerovná se
- Test může mít trojí výstup – menší - rovná se – větší než
- Situace nerovná se je tedy souhrnem dvou možných výstupů testu (menší+větší)



Nepárový vs. párový design

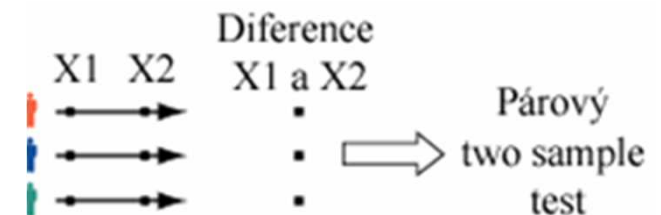
Nepárový design

- Skupiny srovnávaných dat jsou na sobě zcela nezávislé (též nezávislý, independent design), např. lidé z různých zemí, nezávislé skupiny pacientů s odlišnou léčbou atd.
- Při výpočtu je nezbytné brát v úvahu charakteristiky obou skupin dat

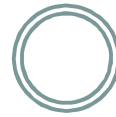


Párový design

- Mezi objekty v srovnávaných skupinách existuje vazba, daná např. člověkem před a po operaci, reakce stejného kmene krys atd.
- Vazba může být buď přímo dána nebo pouze předpokládána (v tom případě je nutné ji ověřit)
- Test je v podstatě prováděn na diferencích skupin, nikoliv na jejich původních datech



Důležité poznámky k testování hypotéz



- **Nezamítnutí nulové hypotézy neznamena automaticky její přijetí!** Může se jednat o situaci, kdy pro zamítnutí nulové hypotézy nemáme dostatečné množství informace.
- **Dosažená hladina významnosti testu** (ať už 5 %, 1 % nebo 10 %) **nesmí být slepě brána jako hranice pro existenci / neexistenci testovaného efektu.**
- **Malá p-hodnota nemusí znamenat velký efekt.** Hodnota testové statistiky a p-hodnota mohou být ovlivněny velkou velikostí vzorku a malou variabilitou pozorovaných dat.
- **Na výsledky testování musí být nahlíženo kriticky** – jedná se o závěr založený „pouze“ na jednom výběrovém souboru.
- **Statistická významnost** indikuje, že pozorovaný rozdíl není náhodný, ale nemusí znamenat, že je významný i ve skutečnosti. Důležitá je i **praktická (klinická) významnost.**

Statistické testy a normalita dat



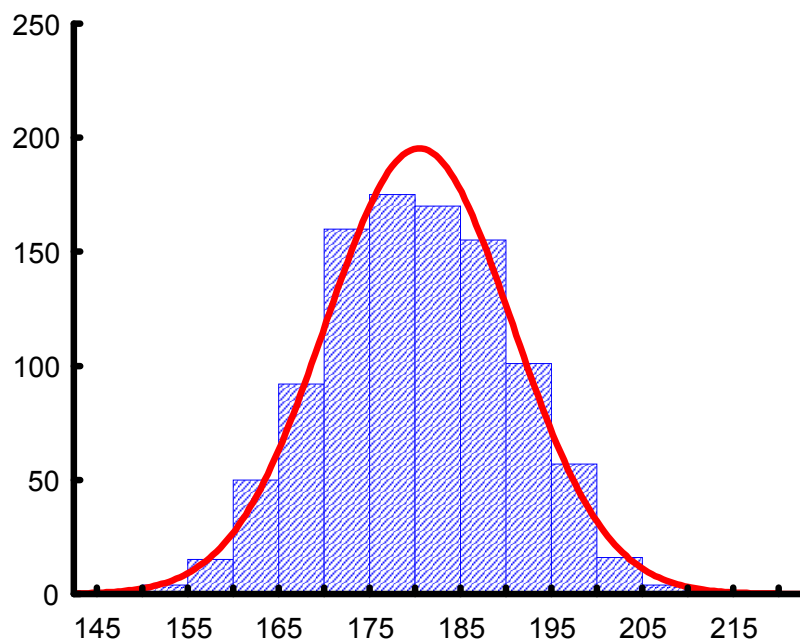
- Normalita dat je jedním z předpokladů tzv. **parametrických testů** (testů založených na předpokladu nějakého rozložení) – např. *t*-testy
- Pokud data nejsou normální, neodpovídají ani modelovému rozložení, které je použito pro výpočet (*t*-rozložení) a test tak může lhát
- Řešením je tedy:
 - Transformace dat za účelem dosažení normality jejich rozložení
 - Neparametrické testy – tyto testy nemají žádné předpoklady o rozložení dat

Typ srovnání	Parametrický test	Neparametrický test
2 skupiny dat nepárově:	Nepárový <i>t</i> -test	Mannův-Whitneyho test
2 skupiny dat párově:	Párový <i>t</i> -test	Wilcoxonův test, znaménkový test
Více skupin nepárově:	ANOVA (analýza rozptylu)	Kruskalův- Wallisův test
Korelace:	Pearsonův koeficient	Spearmanův koeficient

Testy normality



- Testy normality pracují s nulovou hypotézou, že není rozdíl mezi zpracovávaným rozložením a normálním rozložením. Vždy je ovšem dobré prohlédnout si i histogram, protože některé odchylky od normality, např. bimodalitu některé testy neodhalí.



•Chí-kvadrát test dobré shody

V testu dobré shody jsou data rozdělena do kategorií (obdobně jako při tvorbě histogramu), tyto intervaly jsou normalizovány (převedeny na normální rozložení) a podle obecných vzorců normálního rozložení jsou k nim dopočítány očekávané hodnoty v intervalech, pokud by rozložení bylo normální. Pozorované normalizované četnosti jsou poté srovnány s očekávanými četnostmi pomocí χ^2 testu dobré shody. Test dává dobré výsledky, ale je náročný na n , tedy množství dat, aby bylo možné vytvořit dostatečný počet tříd hodnot.

•Kolmogorovův - Smirnovův test

Tento test je často používán, dokáže dobře najít odlehlé hodnoty, ale počítá spíše se symetrií hodnot než přímo s normalitou. Jde o neparametrický test pro srovnání rozdílu dvou rozložení. Je založen na zjištění rozdílu mezi reálným kumulativním rozložením (vzorek) a teoretickým kumulativním rozložením. Měl by být počítán pouze v případě, že známe průměr a směrodatnou odchylku hypotetického rozložení, pokud tyto hodnoty neznáme, měla by být použita jeho modifikace – Lilieforsův test.

•Shapirův-Wilkův test

Jde o neparametrický test použitelný i při velmi malých n (10) s dobrou silou testu, zvláště ve srovnání s alternativními typy testů, je zaměřen na testování symetrie.

Společné cvičení – ověřování normality dat



1. Načtěte si do programu STATISTICA soubor **03_spolecne_cviceni_pacienti.sta**.
2. Vypište základní popisné statistiky pro proměnné *Leukocyty*, *Výška* a *Náklady za hospitalizaci*, pro celý soubor pacientů.

Normální rozdělení – proměnná *Leukocyty*:

3. Ověřte normalitu proměnné *Leukocyty* pomocí:
 - histogramu (*Nápověda: Graphs – Histogram*),
 - krabicového grafu (*Nápověda: Graphs – 2D – Box Plots*),
 - diagnostických grafů (Q-Q grafu, N-P grafu a P-P grafu) (*Nápověda: Graphs – 2D – Quantile-Quantile Plots / Normal Probability Plots / Probability-Probability Plots*),
 - Shapirova-Wilkova testu nebo Lilieforsovy modifikace Kolmogorovova-Smirnovova testu (*Nápověda: lze provést třemi způsoby: 1) v nastavení histogramu: záložka Advanced → Statistics: vybereme test, 2) v nastavení N-P grafu: záložka: Quick → Statistics: zaškrtneme test, 3) v menu Basic statistics → Frequency tables → záložka Normality → vybereme test a klikneme na Tests for Normality*).
4. Podívejte se, jak vypadají jednotlivé diagnostické grafy v případě normálního rozdělení.

Společné cvičení – ověřování normality dat



Normální rozdělení s odlehlou hodnotou – proměnná *Výška*:

5. Ověřte normalitu proměnné *Výška* pomocí:

- histogramu,
- krabicového grafu,
- diagnostických grafů (Q-Q grafu, N-P grafu a P-P grafu),
- Shapirova-Wilkova testu / Lilieforsovy modifikace Kolmogorovova-Smirnovova testu.

6. Jak se projeví odlehlá hodnota v grafech?

7. Zkopírujte proměnnou *výška* (nebo vytvořte pomocí vzorce) do nové proměnné a vymažte v této nové proměnné odlehlou hodnotu (*nápověda: seřadte si data podle proměnné výška: karta Data → Sort → vložíme proměnnou výška*). Ověřte, zda se po vynechání odlehlé hodnoty data řídí normálním rozložením.

Odlehlou hodnotu (řádek 16, hodnota 100, nahraďte hodnotou 144).

Společné cvičení – ověřování normality dat



Logaritmicko-normální rozdělení – proměnná *Náklady za hospitalizaci*:

9. Vykreslete histogram proměnné *Náklady za hospitalizaci*. Proložte histogram nejdříve normálním rozložením, poté log-normálním rozložením.

10. Dále ověřte normalitu dat pomocí:

- diagnostických grafů (Q-Q grafu, N-P grafu a P-P grafu),
- Shapirova-Wilkova testu / Lilieforsovy modifikace Kolmogorovova-Smirnovova testu.

11. Jak se výsledky liší ve srovnání s daty, která se řídí normálním rozdělením?

12. Transformujte proměnnou *Náklady za hospitalizaci* pomocí přirozeného logaritmu do nové proměnné (*nápověda: Data → Transforms: LogNaklady=Log(v10)*).

13. Ověřte normalitu dat nové proměnné *LogNaklady* pomocí:

- histogramu, krabicového grafu, diagnostických grafů (Q-Q grafu, N-P grafu a P-P grafu), Shapirova-Wilkova testu / Lilieforsovy modifikace Kolmogorovova-Smirnovova testu.

14. Vypočtete průměr a medián proměnné *Náklady za hospitalizaci*. Podívejte se na histogram proměnné *Náklady za hospitalizaci* a zhodnoťte vztah průměru a mediánu.

Samostatné cvičení – ověřování normality dat



1. Načtěte si do programu STATISTICA data *pacienti.sta*. **Přidejte** za proměnnou *váha* novou **proměnnou BMI** (body mass index – index tělesné hmotnosti), kterou vypočítáte z proměnné *výška* a *váha*.

Poznámka: V případě, že jste ze samostatného cvičení nepřepsali odlehlou hodnotu proměnné *výška*, učiňte tak nyní (hodnotu 100 přepište na hodnotu 144).

2. Vypište zvlášť pro muže a ženy (proměnná *pohlaví*) **základní popisné statistiky** následujících proměnných: *váha*, *výška*, *BMI* (počet hodnot, průměr, medián, směrodatnou odchylku, minimum a maximum). Výsledek znázorněte v jedné tabulce (náповěda: změňte nastavení formy výstupů v sekci *By Group*).

3. Vykreslete kategorizované histogramy proměnných *výška*, *váha* a *BMI* pro muže a ženy zvlášť. Zkuste si proložit histogramy postupně **normálním rozdělením** a dalšími rozděleními ze záložky *Advanced* → *Fit types*.

Samostatné cvičení – ověřování normality dat



4. Pro proměnné *výška*, *váha* a *BMI* (opět pro muže a ženy zvlášť) vykreslete **Q-Q graf**, **N-P graf** a **P-P graf**. Které proměnné dle těchto diagnostických grafů podle vás mají normální rozložení? Zapište svůj odhad do připravené tabulky.
5. Otestujte normalitu dat proměnných *výška*, *váha* a *BMI* pro muže a ženy zvlášť pomocí **Shapiro-Wilkova testu**. Zapište výsledek (p-hodnotu) do připravené tabulky. Srovnejte své odhady z diagnostických grafů s výsledky testů.
6. V případě, že se dle diagnostických grafů nebo S-W testu data řídí normálním rozdělením, jaký je v uvedených případech odhad **parametrů tohoto rozdělení** (střední hodnoty a rozptylu)? Hodnoty zaznamenejte do tabulky.

Samostatné cvičení – ověřování normality dat



Výsledky:

Tabulka: Vizuální a testové ověření normality.

Proměnná	Normalita dle Q-Q / N-P / P-P grafu (ano/ne)	p-hodnota Shapiro-Wilkova testu	Odhad střední hodnoty	Odhad rozptylu
Výška				
Muži	Ne/ne/ne	0.037		
Ženy	Ano/ano/ano	0.539	161.2	17.3
Váha				
Muži	Ne/ne/ne	0.004		
Ženy	Ano/ano/ano	0.784	65.9	25.1
BMI				
Muži	Ano/ano/ano	0.529	25.3	3.6
Ženy	Ano/ano/ano	0.200	25.4	4.3

Samostatné cvičení – ověřování normality dat



Poznámky k nejčastějším chybám:

1. Parametry normálního rozdělení jsou: **střední hodnota** a **rozptyl**. Nejlepším nestranným odhadem střední hodnoty u normálního rozdělení je **průměr** (nikoliv medián, ale měl by v případě normálního rozdělení stejný nebo podobný jako průměr), nejlepším nestranným odhadem rozptylu jako parametru je **výběrový rozptyl**.
2. Nepleťte si rozptyl a směrodatnou odchylku. **Směrodatná odchylka je odmocnina z rozptylu**. Na rozdíl od rozptylu je ve stejných jednotkách jako hodnocený parametr.

Další chyby:

1. Přehozené skupiny pohlaví (záměna žen a mužů).
2. Odhad střední hodnoty a rozptylu měl být vyplněn pouze tam, kde jste pomocí testu nezamítli nulovou hypotézu o normalitě dat.
3. Správná interpretace např. výšky může být: „Pomocí Shapirova-Wilkova testu můžeme předpokládat, že se výška u žen v našem hodnoceném souboru řídí normálním rozdělením. U mužů jsme však nulovou hypotézu zamítli, tedy test prokázal, že výška u mužů nemá normální rozdělení.“