Kurs Bio144: Datenanalyse in der Biologie

Stefanie Muff (Vorlesung) & Owen L. Petchey (Praktikum)

1. Woche: Einführung und Ausblick 23./24. Feburar 2017

Organisatorisches

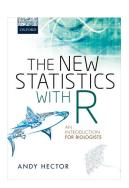
Gebe hier genaue Testatbedingungen, Prüfungsdaten (falls bekannt); OpenEdx Kursseite (Link). Studis müssen sich da anmelden.

Lehrmittel und Literatur

Obligatorische Lehrmittel:

- 1. Lineare Regression von W. Stahel (pdf auf Kurshomepage)
- 2. *Getting Started With R* von A.P. Beckerman und O.L. Petchey, Oxford University Press; ISBN 978-0-19-960162-2
- 3. *The New Statistics With R* von A. Hector, Oxford University Press; ISBN 978-0-19-872906-8





Ergänzende Literatur:

- Statistics An Introduction Using R von M.J. Crawley (\(\text{ahnlich wie 3.} \))
 oben)
- The Analysis of Biological Data von M.C. Whitlock und D. Schluter
- Regression Modelle, Methoden und Anwendungen von Fahrmeier, Kneib, Lang

Ziele dieses Kurses

- Solides Fundement an statistischen Methoden erarbeiten, um biologische oder biomedizinische Fragen mit Daten quantitativ und objektiv zu beantworten.
- Fähigkeit vermitteln, Resultate in Forschungsartiken zu verstehen, zu interpretiern und evtl. kritisch zu hinterfragen.
- Die Sprache des Statistikers verstehen lernen.
- Wir möchten Euch eine herausforderne, spannende und freudvolle Lernerfahrung geben. Etwas, was man wirklich brauchen kann und darum Spass macht.

Meine Überzeugung: Fundierte Kenntnisse in Statistik machen Sie unabhängig!

Voraussetzungen für Bio144

• Mat183 Stochastik für die Naturwissenschaften

Kurs-Fahrplan (14 Wochen, 12 Vorlesungen)

- 1. Einführung und Ausblick
- 2. Einfache lineare Regression
- 3. Residuenanalyse,

Modellvalidierung

- 4. Multiple lineare Regression
- 5. ANOVA und ANCOVA
- 6. Matrix Algebra
- 7. Modellwahl

- 8. Selbststudium
- 9. Interpretation von Resultaten
- 10. Binäre Daten (logistische

Regression)

- 11. Zähldaten (Poisson Regression)
- 12. Messfehler, zufällige Effekte
- 13. Selbststudium
- 14. Ausgewählte Themen,

Wiederholungen und Ausblick

Kurzfristige Anpassungen vorbehalten!

Warum ist Statistik für die Biologie und Medizin so wichtig?

Was denken Sie?

Warum ist Statistik für die Biologie und Medizin so wichtig?

Was denken Sie?

Erkenntnis, dass ohne Kenntnisse in statistischer Datenanalyse eigene Daten in Bachelor-, Master- oder Doktorarbeiten nicht ausgewertet werden können

Beispiele:

- Medizin: Hat ein bestimmtes Medikament eine Wirkung? Welche Faktoren führen zu Krebs?
- Oekologie: Was für einen Lebensraum braucht ein Tier zum Leben?
 Was bevorzugt es?
- Evolutionsbiologie: Haben Tiere mit hohem Inzuchtgrad schlechtere Chancen zu überleben oder sich fortzupflanzen?

Achtung! "Learning by doing" ist in der Statistik praktisch unmöglich. Es braucht viel Erfahrung, es gibt sehr viele Fallstricke.

Wer ein gutes Grundlagenwissen in Statistik hat, kann unabhängiger arbeiten. Wer sich nicht auskennt, ist immer auf die Hilfe anderer Leute angewiesen...

Datenanalyse ist selber ein spannender Teil der Forschung!

Datenanalyse ist die Schnittstelle zwischen Mathematik und Biologie (oder anderen Forschungsfeldern, z.B. Medizin, Geographie etc.).

Was leistet die Datenanalyse?

- Auffinden und Quantifizierung von Zusammenhängen durch graphische Darstellung und Modellierung.
- Aus Daten gültige Schlussfolgerungen ziehen.
- Die Unsicherheit der Schlussfolgerung quantifizieren.

Eigene Beispiele

Fischotter (Weinberger et al., 2016)

Forschungsfrage: Welche Lebensräume werden von den Fischottern bevorzug?

Methode: Studie in Österreich, 9 Otter mit Radiotelemetriesendern versehen und während 2-3 Jahren überwacht.

Biological Conservation 199 (2016) 88-95



Contents lists available at ScienceDirect

Biological Conservation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bjoc



Flexible habitat selection paves the way for a recovery of otter populations in the European Alps



Irene C. Weinberger a,*, Stefanie Muff a,b, Addy de Jongh c, Andreas Kranz d, Fabio Bontadina e,f

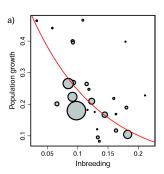
- ^a Institute of Ecology and Evolutionary Biology, University of Zurich, Winterthurerstr. 190, 8057 Zurich, Switzerland
- b Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Hirschengraben 84, 8001 Zurich, Switzerland
 C Dutch Otterstation Foundation, Spaniagrafslagn, 136, 8917 AX Leguwarden, Netherlands
- d alka-kranz Ingenieurbüro für Wildökologie und Naturschutz. Am Waldgrund 25. 8044 Graz. Austria
- d alka-kranz Ingenieurbüro für Wildökologie und Naturschutz, Am Waldgrund 25, 8044 Graz, Austria
 SWILD Urban Ecology & Wildlife Research, Wuhrstr. 12, 8003 Zurich, Switzerland
- f Swiss Federal Research Institute WSL. Biodiversity and Conservation Biology. 8903 Birmensdorf, Switzerland

Inzucht bei Steinböcken

Forschungsfrage: Hat Inzucht in Steinbockpopulationen eine negative Auswirkung auf das Langzeit-Populationswachstum? Inzuchtdepression!

Methoden: Genetische Information aus Blutproben gibt Aufschluss über Inzucht der Steinböcke. Langzeit-Monitoring von Populationsgrössen und Abschussquoten.





Quecksilberbelastung im Boden

Wohnzone im Wallis von Quecksilber vergiftet

Vor über vierzig Jahren hatten 3,1 Tonnen Quecksilber einen Abflusskanal nahe der Walliser Gemeinde Visp verschmutzt. Noch heute müssen die Einwohner mit den Folgen leben.



Artikel zum Thema

Konvention gegen Quecksilber verabschiedet

Ein neues internationales Abkommen schränkt die Verwendung von Quecksilber in der Industrie ein. Massgeblich daran beteiligt war die Schweiz. Mehr...

Forschungsfrage: Gibt es einen Zusammenhang zwischen Quecksilber(Hg)-Bodenwerten von Wohnhäusern und der Hg-Belastung im Körper (Urin, Haar) der Bewohner?

Methode: Bodenmessungen auf den Grundstücken, sowie Messungen und Befragungen von Kindern und deren Müttern.

Hoch brisante, politisch aufgeladene Fragestellung!

Schweiz Aktuell, 20. Juni 2016

Bewegungsverhalten bei Kindern

Forschungsfrage: Welche Einflussfaktoren beeinflussen das Bewegungsverhalten von 3-5 jährigen Kindern?

Methode: Die Kinder werden während mehreren Tagen mit Bewegungsmessern ausgestattet. Die Eltern müssen mehrmals einen detaillierten Fragebogen ausfüllen.

Erfasste Variablen sind z.B. Medienkonsum, Verhalten der Eltern, Gewicht, Alter,...

Link zur Splashy Studie

Statistik in der NZZ (April 2016)



Beispiel 1: Prognostische Faktoren für Körperfett

(Aus Theo Gasser & Burkhardt Seifert Grundbegriffe der Biostatistik)

Körperfett ist ein wichtiger Indikator für Übergewicht, aber schwer zu messen.

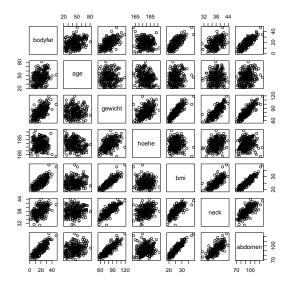
Frage: welche Faktoren erlauben eine gute Schätzung des Körperfetts?

Studie mit 241 Männern, von welchen der Körperfett-Anteil (in %) und andere Variablen wie Alter, Gewicht, Körpergrösse, BMI, Nackenfett und Bauchumfang gemessen wurden.

> str(d.bodyfat)

```
'data.frame': 243 obs. of 7 variables:
$ bodyfat: num 12.3 6.1 25.3 10.4 28.7 20.9 19.2 12.4 4.1 11.7 ...
$ age : in 23 22 22 26 24 24 26 25 25 23 ...
$ gewicht: num 70 78.7 69.9 83.9 83.7 ...
$ hoehe : num 172 184 168 184 181 ...
$ bmi : num 23.6 23.4 24.7 24.9 25.5 ...
$ neck : num 36.2 38.5 34 37.4 34.4 39 36.4 37.8 38.1 42.1 ...
$ abdomen: num 85.2 83 87.9 86.4 100 94.4 90.7 88.5 82.5 88.6 ...
```

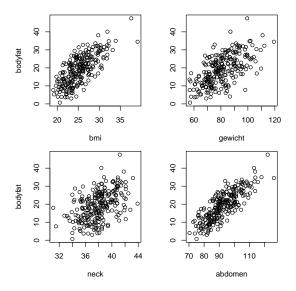
Stefanie Muff



pairs() liefert die Streudiagramme (scatterplots) von allen Variablen gegen alle.

Woche 1: Einführung und Ausblick

Page 17



Gesucht ist ein *Modell*, welches das Körperfett aus einfach zu messenden Grössen möglichst genau vorhersagen kann.

Beispiel 2: Quecksilber im Wallis

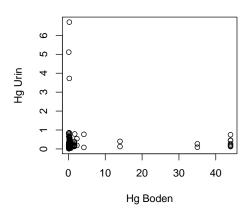
Frage: Zusammenhang zwischen Hg-Werten im Boden und Werten im Urin? Wir verwenden hier ein leicht modifiziertes Datenset.

> str(d.hg)

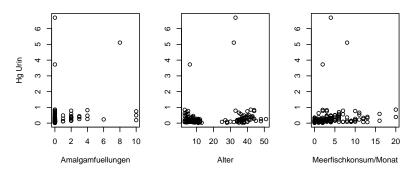
```
'data.frame':
             156 obs. of 10 variables:
$ Hg_urin : num 0.258 0.036 0.16 0.314 0.29 ...
$ Hg soil : num 0.49 0.42 0.18 0.49 0.24 0.2 0.1 14 0.1 0.3 ...
$ veg_garden : int 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
$ migration
             : int 00000000000...
$ smoking : int 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
$ amalgam
            : int 3020000100...
            : int 51 11 34 8 6 40 7 48 11 38 ...
$ age
$ fish
             : int 3 2 5 4 4 2 2 4 0 7 ...
$ last time fish: int 0000000000...
$ mother
             : Factor w/ 2 levels "0", "1": 2 1 2 1 1 2 1 2 1 2 ...
```

Erste visuelle Inspektion ist nicht sehr informativ. Es ist kein Zusammenhang von Auge ersichtlich:

> plot(Hg_urin ~ Hg_soil, data=d.hg, xlab="Hg Boden", ylab = "Hg Urin")



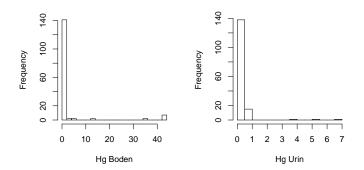
Haben andere Faktoren einen Einfluss auf Hg im Urin?



Aus diesen Grafiken is es sehr schwer zu sagen, welche Faktoren die Quecksilberbelastung im Menschen genau beeinflussen.

Es ist immer nützlich, die Verteilungen der Variablen im Modell anzuschauen. Zeichnen wir mal das Histogramm der Quecksilberwerte:

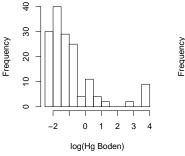
```
> par(mfrow=c(1,2))
> hist(d.hg$Hg_soil,xlab="Hg Boden",nclass=20,main="")
> hist(d.hg$Hg_urin,xlab="Hg Urin",nclass=20,main="")
```

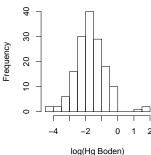


Es zeigt sich: fast alle Hg-Werte "kleben" bei 0.

In solchen Fällen kann es helfen, die Variable zu logarithmieren.

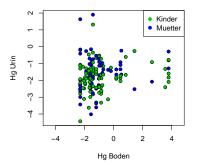
```
> par(mfrow=c(1,2))
> hist(log(d.hg$Hg_soil),xlab="log(Hg Boden)",nclass=20,main="")
> hist(log(d.hg$Hg_urin),xlab="log(Hg Boden)",nclass=20,main="")
```





Mit logarithmierten Werten sieht auch das Streudiagramm etwas sinnvoller aus:

```
> plot(log(Hg_urin) ~ log(Hg_soil), data=d.hg, xlab="Hg Boden",
+ ylab = "Hg Urin",pch=21,bg=as.numeric(mother)+2,xlim=c(-4.5,4.5))
> legend("topright",legend=c("Kinder","Muetter"),col=c(3,4),pch=21,pt.bg=c(3,4))
```



Merke: Auf die Idee, die Variablen zu logarithmieren, sind wir nur dank visueller Inspektion gekommen.

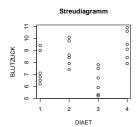
Beispiel 3: Ernährung und Blutzucker

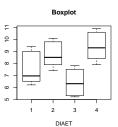
(Elpelt and Hartung, 1987, p. 190)

24 Personen werden in 4 Gruppen unterteilt. Jede Gruppe erhält eine andere Diät (DIAET). Es werden zu Beginn und am Ende (nach 2 Wochen) die Blutzuckerwerte gemessen. Die Differenz wird gespeichert (BLUTZUCK).

Frage: Unterscheiden sich die Gruppen in der Veränderung der Blutzuckerwerte?

```
> par(mfrow=c(1,2))
> plot(BLUTZUCK ~ DIAET,d.blz,xaxt="n",main="Streudiagramm")
> axis(1,1:4)
> boxplot(BLUTZUCK ~ DIAET,d.blz,xaxt="n",xlab="DIAET",main="Boxplot")
> axis(1,1:4)
```





Kommt Ihnen diese Fragestellung irgendwie bekannt vor? Stichwort: 2 Gruppen.

Für mehrere Gruppen braucht man die *Varianzanalyse* oder *ANOVA* (=ANalysis Of VAriance).

Es wird sich herausstellen (Woche 5), dass sich die Diäten tatsächlich voneinander unterscheiden.

Die nächste Frage ist dann, welche Diäten sich *paarweise* voneinander unterscheiden.

Beispiel 4: Blut-Screening

```
(Aus Hothorn and Everitt, 2014, Chapter 7.1)
```

Untersucht wird, ob eine hohe ESR (erythrocyte sedimentation rate) ein Indikator für gewisse Krankheiten (Rheuma, chronische Entzündungen etc) ist.

Konkret: Gibt es einen Zusammenhang zwischen einem ESR Level ESR < 20*mm/hr* und den Plasmaproteinen Fibrinogen und Globulin?

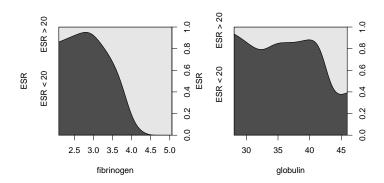
Lade die Daten aus dem Package, welches für Hothorn and Everitt (2014) geschrieben wurde:

```
> library(HSAUR3)
> data("plasma".package="HSAUR3")
> plasma[c(1,5,9,10,15,29),]
  fibrinogen globulin
       2.52
                 38 ESR < 20
5
       3 41
                 37 ESR < 20
            39 ESR < 20
       3.15
10
       2.60 41 ESR < 20
             38 ESR < 20
19
       2 60
       2.38
             37 ESR > 20
15
```

Die Unterteilung ESR< 20mm/hr vs. ESR $\ge 20mm/hr$ führt zu einer binären Variable.

Der Zusammenhang der einzelnen Plasmaprotein-Levels kann mit einer grafischen Darstellung, dem *conditional density plot*, gut erfasst werden:

```
> par(mfrow=c(1,2))
> cdplot(ESR ~ fibrinogen,plasma)
> cdplot(ESR ~ globulin,plasma)
```



Was ist ein Modell?

Ein Modell ist eine Annäherung an die Realität. Das Ziel der Statistik und Datenanalyse ist es immer, dank Vereinfachungen der wahren Welt gewisse Zusammenhänge zu erkennen.

David Hand schrieb 2014:

In general, when building statistical models, we must not forget that the aim is to understand something about the real world. Or predict, choose an action, make a decision, summarize evidence, and so on, but always about the real world, not an abstract mathematical world: our models are not the reality – a point well made by George Box in his oft-cited remark that "all models are wrong, but some are useful" (Box, 1979).

Vorgehen bei einem Modellierungsprozess

- Präzise Fragestellung formulieren
- Datenerhebung und -analyse planen, Daten sammeln (Experimente, Erhebungen)
- Oaten aufbereiten und bereinigen
- Daten graphisch darstellen
- Ein geeignetes Modell auswählen
- Modellparameter und deren Unsicherheit schätzen
- Modellannahmen überprüfen
- Falls notwendig, Modell verbessern; zurück zu Schritt 7
- Resultate interpretieren und mit Schritt 1 vergleichen
- Resultate präzise und verständlich kommunizieren (Publikation, Zeitungsbericht...)

Fragestellungen der Datenanalyse

- a) Vorhersage, Interpolation. Beispiel K\u00f6rperfett: verwende
 Ersatzumessungen, um K\u00f6rperfett einer Person vorherzusagen.
- b) Schätzung von Parametern (Beispiel: ...)
- c) Bestimmung von Einflussgrössen. Beispiel Aktivitätsstudie bei Kindern: Es werden Faktoren gesucht, welche das Bewegungsverhalten der Kinder (positiv oder negativ) beeinflussen.
- d) Optimierung
- e) Eichung

Hier befassen wir uns vor allem mit Fragestellungen a)-c).

Ziele des Kurses (Teil 2)

Am Ende des Kurses sind wir in der Lage, alle hier eingeführten Beispiele zu Analysieren und Schlussfolgerungen daraus zu ziehen.

Graphische Darstellung von Daten

Die folgenden grapischen Möglichkeiten sollten Sie kennen. In den obigen Beispielen haben wir einige wichtige Darstellungsarten bereits kennengelernt.

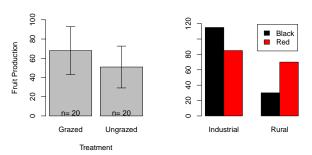
Darstellung	Nützlich bei
Streudiagramme (Scatterplots)	Paarweiser Abhängigkeiten kontinuierlicher Variablen
	variablen.
Histogramme	Verteilungen kontinuierlicher Variablen.
Boxplots	Verteilung kontinuierlicher Variablen, ev. in
	Abhängigkeit von Kategorien.
Conditional density plots	Abhängigkeit einer binären Variable von
	kontinuierlichen Variablen.
Barplots	Ähnlicher Anwendungsbereich wie Boxplots.
Coplots	Darstellung von Abhängigkeiten von mehreren
	Variablen.

Barplots

Beispiele aus Beckerman & Petchey:

Links: Untersuchung der Fruchtproduktion in abgegrasten und nicht abgegrasten Gebieten. Grasen reduziert die Biomasse über dem Boden. Wie wird Fruchtproduktion dadurch beeinflusst?

Rechts: Anzahl Vögel einer bestimmten Farbe in zwei Umgebungen.



Coplots

Ideal zur Darstellung von Abhängigkeiten, wenn mehrere Variablen involviert sind. Eignet sich sehr gut bei kategoriellen Variablen. Beispiel: Quecksilber im Wallis.

> coplot(log(Hg_urin) ~ age | mother * migration ,d.hg,panel=panel.smooth) Given: mother 0 Given: migration log(Hg_urin) 20 30

Es gibt viele "fancy" Arten, Daten graphisch darzustellen (nice-to-know):

- 3D-plots
- Räumliche Darstellungen (mit Geodaten)
- Interaktive Grafiken und Animationen

Dazu gibt es etlich R Pakete. Interaktive Darstellungen können beispielsweise mit Shiny Apps generiert werden (see census app).

Experimentelle vs Beobachtungsdaten

To do, ev mention only later in weeks 7/8

Nächste Woche: Einfache lineare Regression

References:

- Box, G. E. P. (1979). Robustness in the strategy of scientific model building. In R. L. Launer and G. N. Wilkinson (Eds.), *In Robustness in Statistics*, pp. 201–236. New York: Academic Press.
- Elpelt, B. and J. Hartung (1987). *Grundkurs Statistik, Lehr- und Übungsbuchder angewandten Statistik.*
- Hothorn, T. and B. S. Everitt (2014). *A Handbook of Statistical Analyses Using R* (3 ed.). Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Press.
- Weinberger, I. C., S. Muff, A. Kranz, and F. Bontadina (2016). Flexible habitat selection paves the way for a recovery of otter populations in the European Alps. *Biological Conservation* 199, 88–95.