ZMAD

Stanisław Jaworski

Uniwersytet Medyczny

Stosunek do aborcji (1)

Z pewnej ściśle określonej populacji kobiet wylosowano 950 osób. Każdą kobietę zapytano, czy jest za utrzymaniem obecnej ustawy antyaborcyjnej. Spośród wylosowanych, 424 kobiety odpowiedziały twierdząco.

```
>prop.test(424,950)
```

1-sample proportions test with continuity correction data: 424 out of 950, null probability 0.5
X-squared = 10.7379, df = 1, p-value = 0.001050
alternative hypothesis: true p is not equal to 0.5
95 percent confidence interval:
0.4144634 0.4786078

sample estimates:

0.4463158

zarys teorii

Przy $X \sim D(p)$ możemy zweryfikować hipotezę $H_0: p = p_0$ za pomocą testu χ^2 . Hipotezą alternatywną jest $H_a: p \neq p_0$. Możemy odczytać postać przedziału ufności dla p na poziomie ufności $1 - \alpha = 0.95$

proporcja

Stosunek do aborcji (2)

Przypuśćmy, że dane z przykładu (1) te zebrano po to, aby na poziomie istotności $\alpha=0.01$ potwierdzić przypuszczenie, że kobiet popierających zmianę ustawy jest ponad 40%.

> prop.test(424,950,alternative="greater",p=0.4, conf.level=0.99)

data: 424 out of 950, null probability 0.4
X-squared = 8.2993, df = 1, p-value = 0.001983
alternative hypothesis: true p is greater than 0.4
99 percent confidence interval:
0.4086858 1.0000000

zarys teorii

Przy X ~ D(p) możemy zweryfikować hipotezę $H_0: p=p_0$ za pomocą testu $u_{emp}=\frac{\hat{p}-p_0}{\sqrt{p_0(1-p_0)/n}}$. Hipotezą alternatywną jest $H_a: p>p_0$. Możemy odczytać postać jednostronnego przedziału ufności dla p na poziomie ufności $1-\alpha=0.99$. W przykładzie $p_0=0.4$

◆ロト ◆母 ト ◆ 恵 ト ◆ 恵 ・ 夕 Q C ・

Wiara w życie pozagrobowe

Chcemy się dowiedzieć, czy wiara w życie pozagrobowe zależy od płci. Płeć pełni rolę cechy objaśniającej. Zaczniemy od przedstawienia danych. sposób pierwszy

- > tabelka<-matrix(c(435,147,375,134),nrow=2,byrow=TRUE)</pre>
- > dimnames(tabelka)<-list(c("żeńska","męska"),c("tak","nie"))</pre>
- > names(dimnames(tabelka))<-c("Płeć","Czy wierzy")</pre>
- > tabelka

Czy wierzy

Płeć tak nie

żeńska 435 147

męska 375 134

- ># liczba kobiet i mężczyzn
 > rowSums(tabelka)
 żeńska męska
 582 509
- > #liczba wierzących oraz tych co nie wierzą
 > colSums(tabelka)
 tak nie
 810 281

sposób drugi

```
> Płeć<-c("żeńska","żeńska","męska","męska")</pre>
```

- > Czy.wierzy<-c("tak","nie","tak","nie")</pre>
- > Liczba<-c(435,147,375,134)</pre>
- > badani<-data.frame(Płeć,Czy.wierzy,Liczba)</pre>
- > badani

 Płeć Czy.wierzy Liczba

 1 żeńska
 tak
 435

 2 żeńska
 nie
 147

 3 męska
 tak
 375

 4 męska
 nie
 134

męska 375 134 żeńska 435 147

Sprawdzimy, czy wiara w życie pozagrobowe zależy od płci. W tym celu zastosujemy test chi-kwadrat na niezależność

> chisq.test(tabelka)

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

```
data: tabelka
X-squared = 0.111, df = 1, p-value = 0.739
```

zarys teorii

Zienna losowa X reprezentuje płeć wylosowanej osoby, a Y to czy dana osoba wierzy w życie pozagrobowe, czy nie. Przyjmijmy oznaczenia $\pi_{ij} = P(X=i,Y=j), \ \pi_{i.} = P(X=i), \ \pi_{.j} = P(Y=j), \ gdzie \ i,j \in \{1,2\}.$ Oznaczenie jest zgodne z umową: X=1-płeć wylosowanej osoby jest żeńska, X=2-płeć wylosowanej osoby jest męska, Y=1-wylosowana osoba wierzy w życie pozagrobowe, Y=2-wylosowana osoba nie wierzy w życie pozagrobowe. Hipotezę o braku zależności cech X,Y zapisujemy następująco:

$$H_0: \pi_{ij} = \pi_{.i}\pi_{j.}, \ dla \ każdej \ pary \ i,j = 1,2$$

Do weryfikacji tej hipotezy posłużył nam test χ^2 na niezależność.

Zawał serca a aspiryna

Przez pięć lat prowadzono obserwację pacjentów z chorobą układu krążenia. Pacjenci byli losowo podzieleni na dwie grupy. Jedna grupa przyjmowała regularnie aspirynę a druga placebo. Celem było sprawdzenie, czy aspiryna zmienia ryzyko zawału serca.

```
> dane<-matrix(c(189,10845,104,10933),byrow=TRUE,ncol=2)</pre>
```

Zawa1=c("lak","N1e")

> addmargins(dane)

Zawał

Grupa Tak Nie Sum Placebo 189 10845 11034 Aspiryna 104 10933 11037 Sum 293 21778 22071

```
> prop.test(dane)
```

2-sample test for equality of proportions with continuity corredata: dane
X-squared = 24.4291, df = 1, p-value = 7.71e-07
alternative hypothesis: two.sided

0.004597134 0.010814914

95 percent confidence interval:

zarys teorii

 $X_1 \sim B(n_1, p_1)$ –liczba osób, która dostała zawału serca wśród $n_1=11034$ osób przyjmujących placebo

 $X_2 \sim B(n_2, p_2)$ –liczba osób, która dostała zawału serca wśród $n_2=11037$ osób przyjmujących aspirynę

W takim przypadku możemy zweryfikować hipotezę H_0 : $p_1=p_2$ oraz wyznaczyć przedział ufności dla p_1-p_2 . W przykładzie hipoteza jest odrzucona, a przedział dla p_1-p_2 , na poziomie ufności 95% wynosi (0.004597134,0.010814914)

zarys teorii

Powiedzmy, że nie interesuje nas różnica: p_1-p_2 . Chcemy natomiast się dowiedzieć, ile razy jest większe ryzyko zawału serca w przypadku przyjmowania placebo niż w przypadku przyjmowania aspiryny. W tym celu szacujemy p_1/p_2 . Estymator punktowy wynosi (189/11034)/(104/11037) \approx 1.817802.

Zawał serca (ciąg dalszy)

>library(epitools)

> riskratio(dane)\$data

Zawał

Grupa Tak Nie Total Placebo 189 10845 11034 Aspiryna 104 10933 11037 Total 293 21778 22071

Grupa Nie Tak Total Aspiryna 10933 104 11037 Placebo 10845 189 11034 Total 21778 293 22071

Grupa estimate lower upper
Aspiryna 1.000000 NA NA
Placebo 1.817802 1.433031 2.305884

Syfilis a liczba partnerów (case-control study)

Chcemy sprawdzić, czy ryzyko zachorowania na syfilis zależy od liczby partnerów. W tym celu wybrano 51 przypadków zachorowań (cases) oraz 107 przypadków wolnych od tej choroby (controls). W każdej grupie zliczono liczbę partnerów, którą miała dana osoba.

```
> dane=matrix(c(41,58,10,49),ncol=2,byrow=T)
```

- > rownames(dane)<-c("więcej niż dwóch","żadnego")
- > colnames(dane)<-c("Chory","Zdrowy")</pre>
- > dane

			Chory	Zdrowy
więcej	niż	${\tt dw\'och}$	41	58
żadnego)		10	49

- > library(epitools)
- > oddsratio(dane,rev="both")\$data

	Zarowy	Chory	Iotal
żadnego	49	10	59
więcej niż dwóch	58	41	99
Total	107	51	158

> oddsratio(dane,rev="both")\$measure

NA

odds ratio with 95% C.I. estimate lower upper żadnego 1.000000 NA NA więcej niż dwóch 3.406209 1.588616 7.89264

W wielu tabelach kontyngencji jedna ze zmiennych (np. Y) jest zmienną objaśnianą, a druga (np. X) jest zmieną objaśniającą. W takiej sytuacji wygodnie jest rozważać rozkład prawdopodobieństwa zmiennej Y na każdym poziomie zmiennej X.

Przykład

Oznaczenia:

X-przynależność do grupy ryzyka [należy, nie należy]= $[E, E^c]$

Y – diagnoza [chory, zdrowy]=[D, D^c]

$$P(Y = D|X = E) = P(D|E) = \pi_1$$

			D^{c}	Suma
	E	P(D E)	$P(D^c E)$	1
E	c	$P(D E^c)$	$P(D^c E^c)$	1

	D	D^{c}	Suma
Ε	π_1	$1-\pi_1$	1
E^c	π_2	$1-\pi_2$	1

Ryzyko względne

Ryzyko względne
$$RR = \frac{P(D|E)}{P(D|E^c)} = \frac{\pi_1}{\pi_2}$$

Był przykład

 $Y [D = mia zawa l, D^c = mia zawa lu]$

 $X [E = przyjmował placebo, E^c = przyjmował aspirynę]$

$$\frac{\pi_1}{\pi_2} \approx \frac{\hat{\pi}_1}{\hat{\pi}_2} = \frac{189/11034}{104/11037} = 1.82$$

Prawdopodobieństwo zwału serca w grupie z placebo jest o ok. 82% większe niż w grupie z aspiryną.

lloraz szans
$$OR = \frac{szansa_1}{szansa_2} = \frac{\pi_1/(1-\pi_1)}{\pi_2/(1-\pi_2)}$$

Przykład, jak rozumiemy "szansę"

$$\pi_1 = 0.75$$
, szansa₁ = $0.75/0.25 = 3$

Możemy powiedzieć

- W grupie ryzyka (E) choroba jest 3 razy bardziej prawdopodobna, niż jej brak
- ▶ W grupie ryzyka (E) na jedną zdrową osobę przypadają trzy chore

Przykład, jak rozumiemy iloraz szans

OR = 4

Możemy powiedzieć, że

- "Szansa" na zachorowanie jest czterokrotnie większe w grupie ryzyka.
- ▶ W grupie ryzyka stosunek chorych do zdrowych jest czterokrotnie większy.

W zapisie symbolicznym:

$$1 < OR \iff \pi_1 > \pi_2 \tag{1}$$

$$OR < 1 \iff \pi_1 < \pi_2$$
 (2)

Dlaczego w eksperymentach typu Case-Control szacujemy OR, a nie szacujemy RR

Mieliśmy przykład:

Liczba partnerów	Przypadki syfilisu	Grup kontrolna
więcej niż 2	41	58
brak	10	49

Wydawałoby się, że można oszacować RR:

$$\hat{RR} = \frac{41/99}{10/59} = 2.44$$

Gdybyśmy wybrali 10 razy więcej osób z grupy kontrolnej (D^c) , to otrzymalibyśmy w przybliżeniu następujące zależności

Problem bierze się stąd, że przy tak skomponowanym eksperymencie nie można poprawnie oszacowć P(D|E), ani też $P(D|E^c)$.

$$\hat{RR} = \frac{41/626}{10/500} = 3.3 >> 2.44$$

Wady tej nie ma OR, ponieważ

$$OR = \frac{P(D|E)/P(D^{c}|E)}{P(D|E^{c})/P(D^{c}|E^{c})} = \frac{P(E|D)/P(E^{c}|D)}{P(E|D^{c})/P(E^{c}|D^{c})}$$
$$\hat{OR} = \frac{\frac{n_{11}}{n_{.1}}/\frac{n_{12}}{n_{.1}}}{\frac{n_{22}}{n_{.2}}/\frac{n_{22}}{n_{.2}}} = \frac{n_{11}n_{22}}{n_{12}n_{21}}$$

Przykład dlaczego należy badać warunkowe związki między cechami

X- rasa oskarżonego [biała, czarna]

Y- rodzaj kary [kara śmierci, kara więzienia]

Z- rasa ofiary [biała, czarna]

Rasa	Rasa	Kara śmierci		Procent
ofiary	oskarżonego	Tak	Nie	Tak
biała	biała	53	414	11.3
	czarna	11	37	22.9
czarna	biała	0	16	0
	czarna	4	139	2.8
Ogółem	biała	53	430	11
	czarna	15	176	7.9

- ▶ 22.9%-11.3%=11.6% gdy ofiara jest biała, kara śmierci została wykonana o 11.6% przypadków więcej, gdy oskarżony jest czarny
- 2.8%-0%=2.8% gdy ofiara jest czarna, kara śmierci została wykonana o 2.8% przypadków więcej, gdy oskarżony jest czarny
- ▶ 11% białych otrzmało karę śmierci oraz 7.9% czarnych

4 D > 4 D > 4 E > 4 E > E 9990

Test: Cohran - Mantel - Hanszel

$$H_0: OR_{xy(1)} = OR_{xy(2)} = \ldots = OR_{xy(k)} = 1$$

 $H_1: (OR_{xy(i)} > 1 \text{ dla } i = 1, \ldots, k) \text{ lub } (OR_{xy(i)} < 1 \text{ dla } i = 1, \ldots, k)$

w przykładzie z karą śmierci

 H_0 : Kara śmierci nie zależy od rasy

 H_1 : Kara śmierci zależy od rasy: czarni lub biali otrzymują ją częściej

Kilka uwag o oznaczeniach, które przydadzą się przy korzystaniu z pakietu R

Oznaczmy symbolicznie

$$X - [1,2]$$
 $Y - [1,2]$ $Z - [1,...,k]$

$$\begin{array}{c|cccc} & Y=1 & Y=2 \\ \hline X=1 & \pi_{11} & \pi_{12} & OR_{xy} = \frac{\pi_{11}/\pi_{12}}{\pi_{21}/\pi_{22}} \\ X=2 & \pi_{21} & \pi_{22} \end{array}$$

Dla Z = i iloraz szans będziemy oznaczać przez $OR_{xv(i)}$.

W przykładzie $OR_{xy(1)}$ dotyczy przypadków, gdy rasa ofiary jest biała.

Oszacowanie tego ilorazu, oznaczonego przez $\hat{O}R_{{\scriptscriptstyle {\it Xy}}(1))}$, wynosi

$$\hat{O}R_{xy(1)} = \frac{53/414}{11/37} = \frac{53 \cdot 37}{414 \cdot 11} \approx 0.4306105 < 1.$$

Sugeruje to, że gdy ofiara jest biała, biali rzadziej niż czarni otrzymują karę śmierci. Podobnie jest, gdy ofiara jest czarna, ponieważ mamy $\hat{O}R_{xy(2)}=\frac{0.139}{4.16}=0<1$. W pakietach statystycznych iloraz szans często jest szacowany inaczej i wychodzi większy od zera.

◆□▶ ◆□▶ ◆□▶ ◆□▶ ◆□ ◆○○○

- > #Wczytujemy dane
- > wyrok=read.csv("C:\\Dane\\wyrok.csv",header=T,sep=";")
- > #Dane źródłowe
- > wyrok

Ofiara Oskarżony Kara.śmierci Liczba

		J		
1	biała	biały	tak	53
2	biała	czarny	tak	11
3	czarna	biały	tak	0
4	czarna	czarny	tak	4
5	biała	biały	nie	414
6	biała	czarny	nie	37
7	czarna	biały	nie	16
8	czarna	czarny	nie	139

- > #Przedstawiamy dane w innej formie
- > attach(wyrok)
- > xtabs(Liczba~Oskarżony+Kara.śmierci+Ofiara)
- , , Ofiara = biała

Kara. śmierci

Oskarżony nie tak biały 414 53 czarny 37 11

, , Ofiara = czarna

Kara.śmierci Oskarżony nie tak biały 16 0 czarny 139 4

- > #Przyjazne przedstawienie danych
- > ftable(xtabs(Liczba~Oskarżony+Kara.śmierci+Ofiara))

Ofiara biała czarna

Oskarżony Kara.śmierci

biały	nie	414	16
	tak	53	0
czarny	nie	37	139
	tak	11	4

Zwróćmy uwagę na to, że poziomy zmiennej "Kara.śmierci" są w kolejności alfabetycznej: najpierw "nie", a później "tak". Jest to odwrotne ustawienie w porównaniu do tabelki źródłowej. Chcąc to zmienić, należy w R wykonać komendę:

>Kara.śmierci=relevel(Kara.śmierci,ref="tak")

Wykonanie tej komendy sprawia, że następne komendy są zgodne z przykładem.

- > #Test Mantela Haenszela
- > mantelhaen.test(xtabs(Liczba~Oskarżony+Kara.śmierci+Ofiara))

Mantel-Haenszel chi-squared test with continuity correction

data: xtabs(Liczba ~ Oskarżony + Kara.śmierci + Ofiara)
Mantel-Haenszel X-squared = 4.779, df = 1, p-value = 0.02881
alternative hypothesis: true common odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:

0.1991173 0.8519141

sample estimates:

common odds ratio

0.4118627

Uwagi

Test Mantel-Haenszel'a odrzucił hipotezę o niezależności kary śmierci od rasy oskarżonego (p-value=0.02881 < α = 0.05). W procedurze programu R wyznaczony jest jeszcze przedział ufności dla "wspólnego ilorazu szans". Przedział ten jest postaci:

Wyznacza się go dla przypadku, gdy $OR_{xy(1)} = OR_{xy(2)} = \ldots = OR_{xy(k)}$. W problemie kary śmierci przypadek ten oznacza, że "siła związku" między X, Y (między karą śmierci a rasą oskarżonego) jest taka sama na każdym poziomie zmiennej Z (rasa ofiary), tzn. nie zależy od rasy ofiary.

- > library(vcd)
- > dane.tabelka=xtabs(Liczba~Oskarżony+Kara.śmierci+Ofiara)
- > ilorazy.szans=oddsratio(dane.tabelka,log=F,stratum=3)
- > confint(ilorazy.szans)

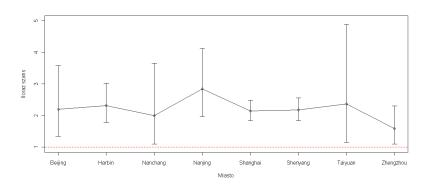
lwr upr biała 0.20972450 0.8841378 czarna 0.04838904 18.2367947

> plot(ilorazy.szans,xlab="Ofiara",ylab="Iloraz szans")

Wykonane procedury dają przedziały ufności dla $OR_{xy(1)}$ oraz $OR_{xy(2)}$. Procedura "plot" przedstawia je graficznie

Przykład na osiem tabelek 2×2

		Rak	tak	nie
Miasto	Palacz			
Beijing	tak		126	100
	nie		35	61
Harbin	tak		402	308
	nie		121	215
Nanchang	tak		104	89
	nie		21	36
Nanjing	tak		235	172
	nie		58	121
Shanghai	tak		908	688
	nie		497	807
Shenyang	tak		913	747
	nie		336	598
Taiyuan	tak		60	99
	nie		11	43
Zhengzhou	tak		182	156
	nie		72	98



Jednoczynnikowa analiza wariancji

Przykład: Wrażliwość na lek a jego dawka

Pewien lek występuje w trzech odmianach: a, b, c. Sprawdzamy, czy wrażliwość pacienta na lek zależy od jego odmiany. W tym celu z populacji pacjentów losujemy 18 osób. Sześciu pacjentom podajemy lek a, ośmiu lek b oraz czterem lek c. Odmiany leku przydzielamy do pocjentów całkowicie losowo. Otrzymujemy wyniki:

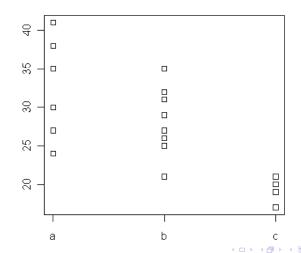
- > plik="E:\\Dane\\odmiana_leku.csv"
- > dane=read.csv(plik,header=T,sep=";")

>	dane	
	Odmiana	Wrażliwość
1	a	30
2	a	38
7	Ъ	32
8	Ъ	26
18	3 с	19



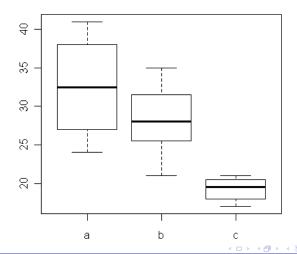
Przedstawiamy dane graficznie: wykres danych

stripchart(Wrażliwość~Odmiana,data=dane,vertical=T)



Przedstawiamy dane graficznie: wykres pudełkowy

boxplot(Wrażliwość~Odmiana,data=dane)



Formalizacja problemu

Populacja: Pacjenci Czynnik: Odmiana leku Cecha: Wrażliwość na lek

Niech Y_a oznacza wrażliwość na lek wylosowanego pacjenta, któremu podano lek "a". Podobnie określamy Y_b oraz Y_c .

Założenie: $Y_a \sim N(\mu_a, \sigma_a^2)$, $Y_a \sim N(\mu_b, \sigma_b^2)$ $Y_c \sim N(\mu_c, \sigma_c^2)$ oraz $\sigma_a^2 = \sigma_b^2 = \sigma_c^2$

Stawiamy hipotezę

 H_0 : $\mu_{a}=\mu_{b}=\mu_{c}$ (Wrażliwość na lek nie zależy od jego odmiany)

Zadajemy poziom istotności $\alpha=0.05$ i wykonujemy rachunki.

Bez pakietu: wyznaczamy F_{emp} i porównujemy z wartością krytyczną F(0.05; 2, 15). Hipotezę odrzucamy, gdy $F_{emp} > F(0.05; 2, 15)$.

Dysponując pakietem: porównujemy p-value (oznaczone w pakiecie przez $\Pr(>F)$) z alpha=0.05. Hipotezę odrzucamy, gdy $p-value<\alpha$.

- > wyniki=aov(Wrażliwość~Odmiana,data=dane)
- > summary(wyniki)

Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)

Odmiana 2 426.25 213.12 8.7887 0.002977 **

Residuals 15 363.75 24.25

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Weryfikacja hipotezy: Ponieważ p-value=0.002977<0.05, hipotezę odrzucamy.

Wniosek: Wrażliwość na lek zależy od jego odmiany. Z formalnego punktu widzenia oznacza to, że przynajmniej jedna średnia jest inna niż pozostałe:

$$\neg (\mu_a = \mu_b = \mu_c) \iff \mu_a \neq \mu_b = \mu_c \text{ albo } \mu_a = \mu_b \neq \mu_c \text{ albo}$$
$$\mu_b \neq \mu_a = \mu_c \text{ albo } \mu_a \neq \mu_b \neq \mu_c \neq \mu_a$$

Porównania szczegółowe: podział zbioru średnich na grupy jednorodne

> TukeyHSD(wyniki)

Tukey multiple comparisons of means 95% family-wise confidence level

Fit: aov(formula = Wrażliwość ~ Odmiana, data = dane)

\$0dmiana

Wniosek: $\mu_c \neq \mu_b = \mu_a$

Weryfikacja poprawności modelu

1. Sprawdzamy, czy można uznać, że zróżnicowanie wyników w każdej grupie możemy uznać za takie same.

$$H_0: \sigma_a^2 = \sigma_b^2 = \sigma_c^2$$

Do weryfikacji tej hipotezy posłuży nam Test Bartletta

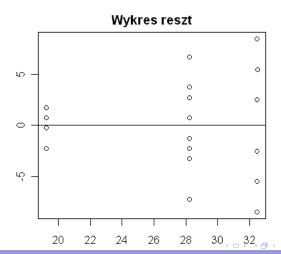
> bartlett.test(Wrażliwość~Odmiana,data=dane)

Bartlett test of homogeneity of variances

data: Wrażliwość by Odmiana
Bartlett's K-squared = 4.4546, df = 2, p-value = 0.1078

Dodatkowo możemy wykonać wykres reszt

plot(wyniki\$fitted.values,wyniki\$residuals,main="Wykres reszt")
abline(h=0)



Weryfikacja poprawności modelu

- 2. Sprawdzimy, czy możemy uznać założenie o normalności cechy w każdej grupie
- > shapiro.test((wyniki\$residuals))

Shapiro-Wilk normality test

data: (wyniki\$residuals)

W = 0.986, p-value = 0.991

- > qqnorm(wyniki\$residuals,main="Normalny wykres probabilistyczny")
- > qqline(wyniki\$residuals)

