

دانشگاه صنعتی امیرکبیر

دانشکده مهندسی پزشکی

تحلیل آماری داده‌های پزشکی

آزمون میانترم

استاد درس:

دکتر زهرا قنبری

دانشجو:

امین سخایی ۹۷۳۳۰۳۶

زمستان ۱۴۰۱

سوال ۲) داده را معرفی کرده و مرجع آن را ذکر نمایید.

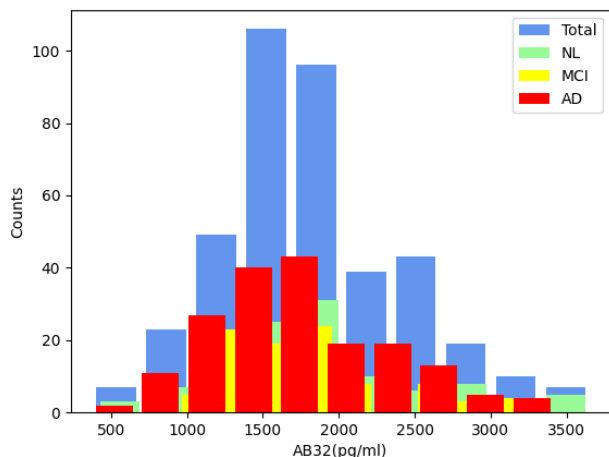
ابتکار تصویربرداری عصبی بیماری آلزایمر (ADNI) به دنبال افزایش شناخت از نشانگرهای زیستی و ارتقای درک پاتوفیزیولوژی، بهبود روش‌های تشخیص زودهنگام و بهبود طراحی کارآزمایی‌های بالینی برای بیماری آلزایمر (AD) ایجاد شده است. اهداف دیگر این مجموعه نیز بررسی میزان پیشرفت اختلالات شناختی خفیف (MCI) و ایجاد یک پایگاه داده وسیع از آزمایشات بالینی و تصویربرداری اشاره کرد. بیماری اختلال شناختی خفیف (که معمولاً به آلزایمر منجر می‌شود) معمولاً با از دست دادن حافظه مشخص می‌شود اما در انجام امور روزمره خود نیازی به کمک ندارند در حالیکه آلزایمر باعث از دست دادن حافظه و ناتوانی در انجام فعالیت‌های روزانه می‌شود.

در جدول زیر اطلاعات مربوط به هر تحقیق ADNI آورده شده است:

STUDY CHARACTERISTICS	ADNI-1	ADNI-GO (Grand Opportunities)	ADNI-2	ADNI-3
Primary goal	Develop biomarkers as outcome measures for clinical trials	Examine biomarkers in earlier stages of disease	Develop biomarkers as predictors of cognitive decline, and as outcome measures	Study the use of tau PET and functional imaging techniques in clinical trials
Funding	\$40 million federal (NIA), \$27 million industry and foundation	\$24 million American Recovery Act funds	\$40 million federal (NIA), \$27 million industry and foundation	\$ 40 million federal (NIA), up to \$20 million industry and foundation
Duration/start date	5 years/October 2004	2 years/September 2009	5 years/September 2011	5 years/September 2016
Cohort	200 elderly controls 400 MCI 200 AD	Existing ADNI-1 + 200 early MCI	Existing ADNI-1 and ADNI-GO + 150 elderly controls 100 early MCI 150 late MCI 150 AD	Existing ADNI-1, ADNI-GO, ADNI-2 + 133 elderly controls 151 MCI 87 AD

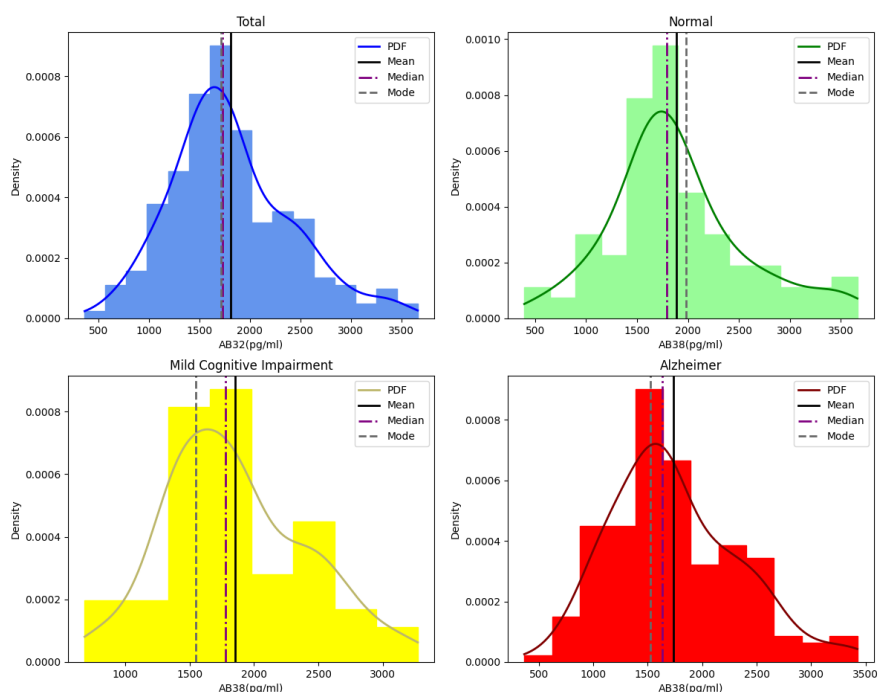
به منظور دسترسی به این پایگاه داده، ابتدا در سایت ida.loni.usc.edu سایت ثبت‌نام کرده و فرم دسترسی به داده‌ی مورد نظر باید پر شود. همچنین برای استفاده از داده‌های این پایگاه نیاز به موافقت با توافق‌نامه کاربردی استفاده از دیتا که در ضمیمه موجود است، می‌باشد. این درخواست در مدت حداکثر ۷ روز بررسی شده درخواست قبول یا رد می‌شود.

سوال ۳) داده را رسم کنید و از روی شکل ظاهری درباره نرمال بودن آن نتیجه‌گیری کنید.



در توزیع نرمال داده‌ها تمایل دارند تا در اطراف مقدار میانگین جمع شوند اما همانطور که از هیستوگرام رسم شده نیز مشخص است، اکثر داده‌ها متمایل به سمت چپ هستند.

این موضوع با رسم هیستوگرام‌های زیر به وضوح مشخص خواهد بود:



همانطور که مشخص است خط میانگین، میانه و مد در هیچکدام از داده‌ها بر هم منطبق نیستند و خط میانگین نیز در حداکثر مقادیر تابع واقع نشده است. همچنین تقارن نیز وجود ندارد. بنابراین توزیع داده‌ها نرمال نخواهد بود.

سوال (۴) مقدار کجی داده را به دست آورید.

Skewness for Total data = 0.5511713023103499

Skewness for Normal = 0.6155976298582496

Skewness for Mild Cognitive Impairment = 0.4017802282051631

Skewness for Alzheimer = 0.5362563734741306

تمامی داده‌ها دارای مقدار کجی بزرگتر از ۰ هستند. بنابراین تجمع داده‌ها بیشتر در قسمت چپ می‌باشد.

سوال (۵) با استفاده از آزمون‌های موجود نرمال بودن داده را بررسی کنید.

آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov test):

این تست به صورت پیش فرض در پایتون با مقادیر $Statistic=0$ و $Pvalue=1$ مقایسه می‌شود بنابراین دیتاهای موجود باید با حالت نرمال شده‌ی خودشان مقایسه شوند. به این منظور یک توزیع نرمال را بر داده‌های موجود منطبق می‌کنیم.

Kolmogorov-Smirnov test:

Total : statistic= 1.0 , pvalue= 4.249040759422672e-239

Normal : statistic= 1.0 , pvalue= 5.551507382695424e-63

Mild Cognitive Impairment : statistic= 1.0 , pvalue= 2.2090001393685477e-65

Alzheimer : statistic= 1.0 , pvalue= 3.1926309004551144e-109

همانطور که از نتایج این آزمایش مشخص است ($Pvalue < 0.005$)، هیچکدام از دیتاها دارای توزیع نرمال نیستند.

آزمون لیلی فورس (Lilliefors test):

Lilliefors test:

Total : statistic= 0.08227560217577312 , pvalue= 0.0009999999999998899

Normal : statistic= 0.13347833548201382 , pvalue= 0.0009999999999998899

Mild Cognitive Impairment : statistic= 0.09219815264729869 , pvalue= 0.02767889008407269

Alzheimer : statistic= 0.08874183588413209 , pvalue= 0.0022204836818543287

نتایج این آزمون نیز همانند آزمون کولموگروف-اسمیرنوف نرمال نبودن توزیع داده‌ها را تایید می‌کند.

آزمون جارق-برا (Jarque-Bera test):

Jarque-Bera test:

Total : SignificanceResult(statistic=21.390801194910804, pvalue=2.2648869987522324e-05)

Normal : SignificanceResult(statistic=7.802308111342674, pvalue=0.020218564627456904)

Mild Cognitive Impairment : SignificanceResult(statistic=3.194980921392401, pvalue=0.020240382152469624)

Alzheimer : SignificanceResult(statistic=8.788916999240117, pvalue=0.012345563643161037)

همانطور که انتظار می‌رفت این آزمون برای تعداد نمونه‌های کوچک رای به فرض رد صفر داده و نرمال بودن داده‌ها تایید نخواهد شد.

آزمون اندرسون-دارلینگ (Anderson-Darling test):

Anderson-Darling test:

Total : statistic= 3.001308470970571 , critical_values= [0.57 0.65 0.779 0.909 1.081]

Normal : statistic= 1.9031422628613797 , critical_values= [0.556 0.634 0.76 0.887 1.055]

Mild Cognitive Impairment : statistic= 1.067499268831554 , critical_values= [0.557 0.634 0.761 0.888 1.056]

Alzheimer : statistic= 1.368474873954085 , critical_values= [0.564 0.642 0.771 0.899 1.069]

در این آزمون اگر مقدار آماره از هرکدام از critical_valuesهای موجود کوچکتر باشد در آن سطح اطمینان داده نرمال خواهد بود. این مقادیر به ترتیب برای سطوح زیر می‌باشند:

۱۵٪, ۱۰٪, ۵٪, ۲.۵٪, ۱٪

توسط این آزمون نیز فرض نرمال بودن داده‌ها رد می‌شود.

سوال ۶) فرضیه خود را درباره داده مطرح کنید.

آمیلوئید-بتا که به اختصار Abeta نیز گفته می‌شود، یک پروتئین ۳۶ تا ۴۳ پپتیدی و سازنده‌ی اصلی پلاک‌های آمیلوئیدی است که تجمع این پلاک‌ها در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر یافت می‌شود. در این زمینه کانون توجه بسیاری از محققان بر روی Abeta β ۲ متمرکز شده است اما شواهد نشان می‌دهد که ایزوفرم‌های کوتاه‌تر نیز ممکن است نقش مهمی در بیماری آلزایمر ایفا کنند. هدف این تحلیل آن است که مشخص شود پروتئین Abeta β ۳۸ موجود در مایع مغزی-نخاعی (CSF) اثری در تشخیص افراد سالم از بیمار دارد یا خیر.

بنابراین

H_0 : برابر بودن سطوح Abeta β ۳۸ در سه گروه (عدم تاثیر پروتئین)

H_1 : برابر نبودن سطوح Abeta β ۳۸ در سه گروه (تاثیر پروتئین)

سوال ۷) فرضیه را با استفاده از روش‌های گفته شده در درس (فصل ۶ و ۷) آزمون کنید.

آزمون Z:

در این آزمون باید فرض‌های زیر برقرار باشد:

۱. اندازه‌ی نمونه باید بیشتر از ۳۰ باشد.
۲. نمونه‌ها باید مستقل از یکدیگر باشند.
۳. نمونه‌ها باید به صورت تصادفی انتخاب شده باشند.
۴. اگر اندازه نمونه بزرگ باشد، طبق قضیه حد مرکزی می‌توان توزیع Z را نرمال در نظر گرفت و از آزمون Z استفاده کرد. البته شرط معلوم بودن واریانس نیز در این حالت وجود دارد.

Z Test:

Normal Vs Mild Cognitive Impairment : statistic= 0.4339284215708751 , P_value= 0.6643404200603055

Normal Vs Alzheimer : statistic= 2.006400600679858 , P_value= 0.04481352429043135

Alzheimer Vs Mild Cognitive Impairment : statistic= -1.659777068272444 , P_value= 0.09695930861819742

در صورتی که $|Z| > 1.96$ و مقدار $Pvalue < 0.05$ باشد، فرض صفر رد خواهد شد. بنابراین فرض صفر (برابری سطوح Abeta β 38) در هیچ حالتی رد نمی‌شود.

آزمون T:

قبل از انجام آزمون T باید نسبت واریانس دو گروه را بررسی کنیم. اگر نسبت واریانس گروه بزرگ‌تر به گروه کوچک‌تر، کمتر از نسبت ۱:۴ باشد می‌توانیم از فرض برابری واریانس استفاده کنیم.

Normal variance = 435361.9135813457
Mild Cognitive Impairment variance = 300303.7983471074
Alzheimer variance = 340265.4097166234

با توجه به مقادیر بالا می‌توانیم از تست T استفاده کنیم.

T Test:

Normal Vs Mild Cognitive Impairment: Ttest_indResult(statistic=0.4339284215708751, pvalue=0.6647775622027474)
Normal Vs Alzheimer: Ttest_indResult(statistic=2.006400600679858, pvalue=0.04575148008002407)
Alzheimer Vs Mild Cognitive Impairment: Ttest_indResult(statistic=2.006400600679858, pvalue=0.04575148008002407)

همانطور که مشاهده می‌شود در تست t نیز فرض صفر به علت $Pvalue > 0.05$ در حالت اول و آخر قبول می‌شود. حالت دوم نیز به علت $t > 1.65$ فرض صفر را تایید می‌کند.

آزمون کای-دو (Chi Square Test): برخلاف دو آزمون قبل، این آزمون در دسته آزمون‌های ناپارامتری قرار می‌گیرد و از این آزمون برای تعیین ارتباط بین دو متغیر طبقه‌ای استفاده می‌شود بنابراین با توجه به داده‌های موجود نمی‌توان از این آزمون استفاده کرد.

سوال ۸) با استفاده از آزمون ANOVA فرضیه خود را آزمون کنید (شرایط استفاده را بررسی نمایید).

در این روش، واریانس کل داده‌ها بر اساس یک یا چند متغیر عامل به دو یا چند بخش تفکیک شده‌اند. آنالیز واریانس، نسخه‌ای توسعه یافته از آزمون میانگین T-test است، در زمانی که تعداد گروه‌ها بیشتر از ۲ باشد. فرض‌های ANOVA مشابه با T-test است:

۱. توزیع نرمال مشاهدات: به دلیل اندازه بزرگ نمونه و قضیه حد مرکزی می‌توانیم توزیع را نرمال در نظر بگیریم.
۲. واریانس برابر بین گروه‌ها: همانطور که در بخش قبل بررسی شد هیچکدام از مقادیر واریانس نسبت بزرگ‌تر از ۱:۴ نداشتند.
۳. استقلال گروه‌ها: نمونه‌ها از ۳ جامعه متفاوت بررسی شده‌اند.

تفاوت ANOVA و T-test زمانی مشخص می‌شود که بیش از دو گروه برای مقایسه داشته باشیم. در حالت مقایسه میانگین دو گروه، پاسخ هر دو آزمون یکسان خواهد بود.

مقادیر جدول ANOVA **یک‌طرفه** در تصویر زیر مشاهده می‌شود:

One way ANOVA(AB38)

ANOVA Table:

	df	sum_sq	mean_sq	F	PR(>F)
Status	2.0	1.801720e+06	900859.887541	2.522019	0.081586
Residual	396.0	1.414504e+08	357197.855141	NaN	NaN

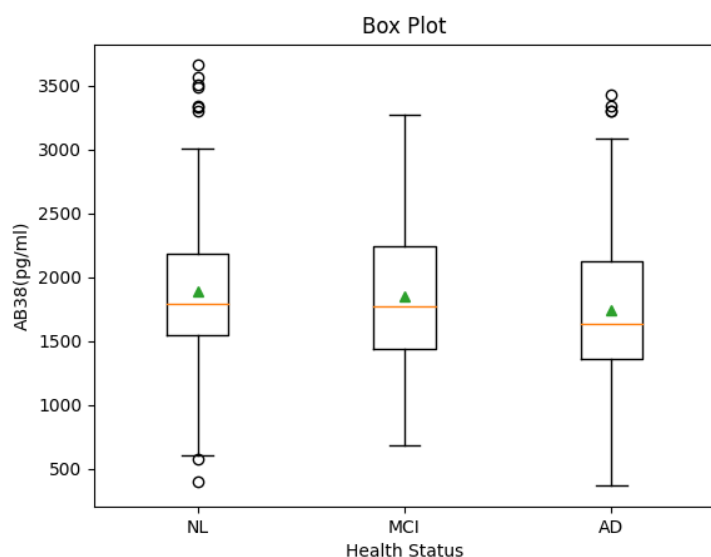
در این جدول درجه‌ی آزادی (df)، جمع مربعات تغییرات (sum_sq)، میانگین مربعات تغییرات (mean_sq)، آماره (F) و مقدار احتمال (PR(>F)) محاسبه شده است.

آزمون ANOVA از تست فیشر (F-test) برای بررسی برابر بودن میانگین داده‌ها استفاده می‌کند. در این آنالیز، آزمون می‌شود که آیا مجموعه‌ای از میانگین‌ها با هم برابرند یا خیر.

شرط رد فرض صفر آن است که $F \geq F_{\alpha}(k-1)(n-k)$ باشد.

$$F_{0.05}(2)(396) \approx 3$$

همانطور که مشاهده می‌شود فرض صفر رد نخواهد شد و به این ترتیب اختلاف معناداری بین ۳ گروه وجود ندارد.



نمودار جعبه‌ای نیز اختلاف اندکی را در میانگین سه گروه افراد مشخص می‌کند و بنابراین بر طبق تست فیشر فرض صفر قبول خواهد شد.

با استفاده از آزمون تعقیبی Benferroni (post-hoc) نیز می‌توان عدم تفاوت در این گروه‌ها را مشخص کرد. در این بررسی دارای سه گروه از افراد هستیم بنابراین باید (۳) که برابر با ۳ حالت است را در نظر بگیریم. نتیجه اجرای این آزمون به شکل زیر است:

```
BONFERRONI test(Abeta38):
Test Multiple Comparison ttest_ind
FWER=0.05 method=bonf
alphacSidak=0.02, alphacBonf=0.017
=====
group1 group2  stat  pval  pval_corr reject
-----
AD      MCI -1.6598 0.098  0.2941 False
AD      NL  -2.0064 0.0458  0.1373 False
MCI     NL  -0.4339 0.6648  1.0 False
-----
```

همانطور که انتظار می‌رفت هر سه حالت رد شده و میانگین‌ها دارای تفاوت معناداری نیستند.

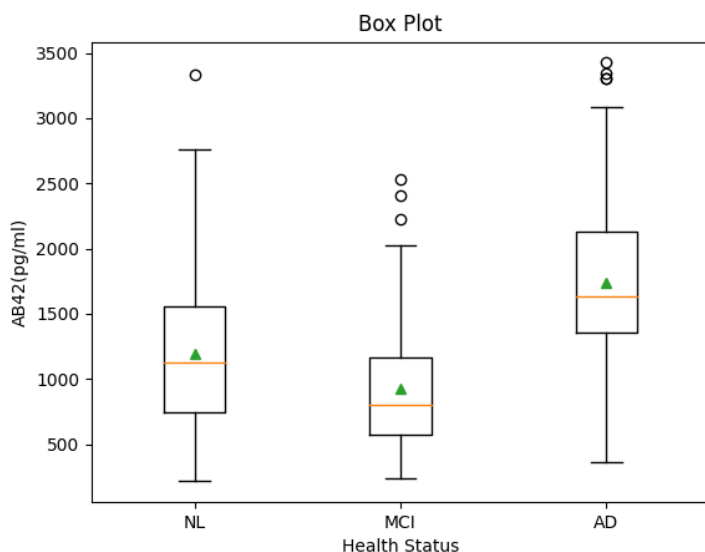
به منظور بررسی اثر پروتئین **Abeta ϵ 2** که پیش‌تر در مورد آن توضیح داده شد (کانون توجه محققین در تشخیص آلزایمر) این پروتئین نیز در ادامه توسط ANOVA بررسی خواهد شد.

One way ANOVA(AB42)

ANOVA Table:

	df	sum_sq	mean_sq	F	PR(>F)
Status	2.0	4.934949e+07	2.467475e+07	80.921674	3.421524e-30
Residual	396.0	1.207489e+08	3.049213e+05	NaN	NaN

همانطور که مشاهده می‌شود مقدار آماره در این پروتئین بسیار بزرگ است. بنابراین فرض صفر رد شده و اختلاف معناداری بین میانگین‌ها وجود دارد که می‌تواند صرفاً به معنای عدم برابری یکی از میانگین‌ها با سایر باشد.



همانطور که از نمودار جعبه‌ای نیز مشخص است میانگین **AB ϵ 2** در بیماران مبتلا به آلزایمر تفاوت قابل توجهی نسبت به سایر گروه‌ها دارد.

BONFERRONI test(AB42):

Test Multiple Comparison ttest_ind

FWER=0.05 method=bonf

alphacSidak=0.02, alphacBonf=0.017

group1	group2	stat	pval	pval_corr	reject
AD	MCI	12.3106	0.0	0.0	True
AD	NL	7.6462	0.0	0.0	True
MCI	NL	-3.7504	0.0002	0.0007	True

با استفاده از آزمون Benferroni مشخص می‌شود که میانگین پروتئین ABeta_{42} در هر سه حالت دارای تفاوت می‌باشد.

آزمون ANOVAی دو طرفه برای محاسبه اثر همزمان دو متغیر در بر روی پاسخ به علت حجم داده‌ی زیاد اجرا نشد.

```
File "<__array_function__ internals>", line 180, in dot
numpy.core._exceptions._ArrayMemoryError: Unable to allocate 119. GiB for an array with shape (126378, 126378) and data type float64
```

سوال ۹) نتایج به‌دست آمده از این آزمون (جدول و نمودار) را تحلیل کنید.

همانطور که در بخش‌های قبل گفته شد داده‌های این آزمون دارای توزیع نرمال نبودند و تجمع آن‌ها در مقادیر کمتر متمرکز شده بود. همچنین اثر پروتئین ABeta_{38} در تشخیص افراد سالم و بیماران دارای آلزایمر توسط تست‌های مختلف رد شد. بنابراین میزان این پروتئین در مایع مغزی-نخاعی افراد نمی‌تواند معیاری در تشخیص این بیماری باشد.

منابع:

[۱] *Data used in preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (adni.loni.usc.edu). As such, the investigators within the ADNI contributed to the design and implementation of ADNI and/or provided data but did not participate in analysis or writing of this report. A complete listing of ADNI investigators can be found at: http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf

[۲] Kang JH, Korecka M, Figurski MJ, Toledo JB, Blennow K, Zetterberg H, Waligorska T, Brylska M, Fields L, Shah N, Soares H, Dean RA, Vanderstichele H, Petersen RC, Aisen PS, Saykin AJ, Weiner MW, Trojanowski JQ, Shaw LM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Γ Biomarker Core: A review of progress and plans. *Alzheimers Dement*. ۲۰۱۵ Jul;۱۱(V):۷۷۲-۹۱. doi: ۱۰.۱۰۱۶/j.jalz.۲۰۱۵.۰۵.۰۰۳. PMID: ۲۶۱۹۴۳۱۲; PMCID: PMC۵۱۲۷۴۰۴.

[۳] <https://blog.faradars.org/hypothesis-testing-using-python>