ОСНОВЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ БИО-МЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКИ

СЕРИЯ 4

Методы непараметрической статистики. Таблицы сопряженности. Хи-квадрат. Точный тест Фишера. Трактовка результатов. Таблицы сопряженности более 2*2. Примеры использования.

Ранговые критерии. Тест Манна-Уитни. Тест Краскела-Уоллиса. Тест Вилкоксона. Другие непараметрические критерии. Примеры использования. Трактовка результатов.

<u>Непараметрическая статистика (классически):</u>

- Если зависимая (измеряемая) переменная не численная (порядковая или качественная);
- <u>Если численная зависимая переменная не имеет нормального распределения;</u>
- <u>Если N мало</u>

НА САМОМ ДЕЛЕ:

- Тесты на нормальность распределения выдают **вероятность соответствия наблюдаемого распределения нормальному**

СОМНИТЕЛЬНО ОПИРАТЬСЯ НА $p<0,05$!

Параметрические методы занижают p => больше вероятность найти отличия там где их нет;
Непараметрические методы завышают p => больше вероятность не найти отличия там где они есть;
+ мощность всех непараметрических методов меньше ~30%.

Предположения (ограничения) для точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат:

1. Случайная выборка (данные должны быть отобраны из большей популяции или быть репрезентативны по отношению к ней)
2. Данные должны образовывать частотную таблицу (частоты, не доли)
3. Категории должны быть взаимоисключающими
4. Для критерия хи-квадрат значения в ячейках таблицы не должны быть <5, общее N не должно быть <20
5. Каждый субъект должен быть независимо отобран из популяции (независимые наблюдения)
6. Выборки должны быть независимы друг от друга (в противном случае должен использоваться критерий Мак-Неймара

ОСНОВНАЯ ТАБЛИЦА

	Тромбоз есть	Тромбоза нет
Плацебо	18	7
Аспирин	6	13

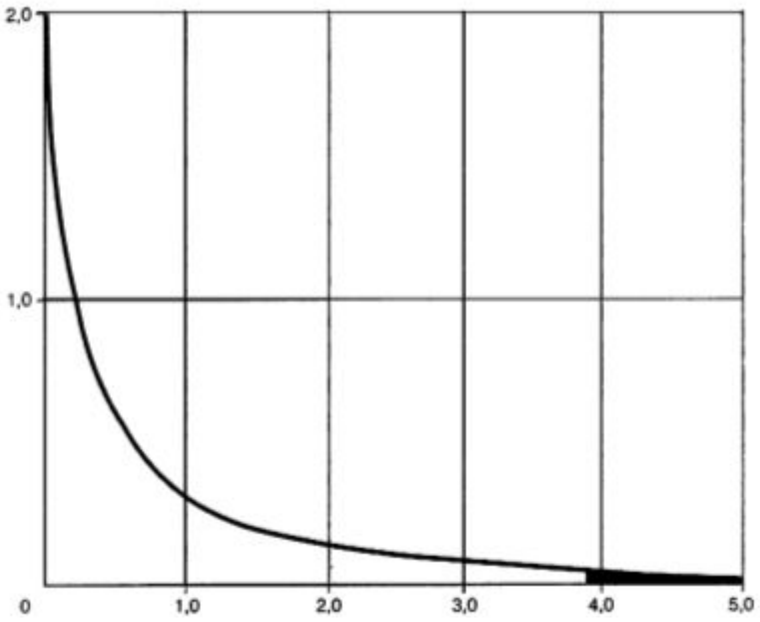
ТАБЛИЦА ОЖИДАЕМЫХ ЗНАЧЕНИЙ

	Тромбоз есть	Тромбоза нет	Всего
Плацебо	13,64	11,36	25
Аспирин	10,36	8,64	19
Всего	24	20	44

ТАБЛИЦЫ СОПРЯЖЕННОСТИ

$$\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E},$$

где O — наблюдаемое число в клетке таблицы сопряженности, E — ожидаемое число в той же клетке.



$$\nu = (r-1)(c-1),$$

где r — число строк, а c — число столбцов

$$\chi^2 = \sum \frac{\left(|O-E| - \frac{1}{2}\right)^2}{E}.$$

! ПОПРАВКА ЙЕЙТСА НА НЕПРЕРЫВНОСТЬ

	Уровень значимости							
ν	0,50	0,25	0,10	0,05	0,025	0,01	0,005	0,001
1	0,455	1,323	2,706	3,841	5,024	6,635	7,879	10,828
2	1,386	2,773	4,605	5,991	7,378	9,210	10,597	13,816
3	2,366	4,108	6,251	7,815	9,348	11,345	12,838	16,266
4	3,357	5,385	7,779	9,488	11,143	13,277	14,860	18,467
5	4,351	6,626	9,236	11,070	12,833	15,086	16,750	20,515
6	5,348	7,841	10,645	12,592	14,449	16,812	18,548	22,458
7	6,346	9,037	12,017	14,067	16,013	18,475	20,278	24,322
8	7,344	10,219	13,362	15,507	17,535	20,090	21,955	26,124
9	8,343	11,389	14,684	16,919	19,023	21,666	23,589	27,877
10	9,342	12,549	15,987	18,307	20,483	23,209	25,188	29,588
11	10,341	13,701	17,275	19,675	21,920	24,725	26,757	31,264
12	11,340	14,845	18,549	21,026	23,337	26,217	28,300	32,909
13	12,340	15,984	19,812	22,362	24,736	27,688	29,819	34,528
14	13,339	17,117	21,064	23,685	26,119	29,141	31,319	36,123
15	14,339	18,245	22,307	24,996	27,488	30,578	32,801	37,697
16	15,338	19,369	23,542	26,296	28,845	32,000	34,267	39,252
17	16,338	20,489	24,769	27,587	30,191	33,409	35,718	40,790
18	17,338	21,605	25,989	28,869	31,526	34,805	37,156	42,312
19	18,338	22,718	27,204	30,144	32,852	36,191	38,582	43,820
20	19,337	23,828	28,412	31,410	34,170	37,566	39,997	45,315
21	20,337	24,935	29,615	32,671	35,479	38,932	41,401	46,797
22	21,337	26,039	30,813	33,924	36,781	40,289	42,796	48,268
23	22,337	27,141	32,007	35,172	38,076	41,638	44,181	49,728
24	23,337	28,241	33,196	36,415	39,364	42,980	45,559	51,179
25	24,337	29,339	34,382	37,652	40,646	44,314	46,928	52,620
26	25,336	30,435	35,563	38,885	41,923	45,642	48,290	54,052
27	26,336	31,528	36,741	40,113	43,195	46,963	49,645	55,476
28	27,336	32,020	37,916	41,337	44,461	48,278	50,993	56,892
29	28,336	33,711	39,087	42,557	45,722	49,588	52,336	58,301
30	29,336	34,800	40,256	43,773	46,979	50,892	53,672	59,703
31	30,336	35,887	41,422	44,985	48,232	52,191	55,003	61,098
32	31,336	36,973	42,585	46,194	49,480	53,486	56,328	62,487
33	32,336	38,058	43,745	47,400	50,725	54,776	57,648	63,870
34	33,336	39,141	44,903	48,602	51,966	56,061	58,964	65,247

ЕСЛИ ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ВО ВСЕХ КЛЕТКАХ БОЛЕЕ 5!
ИНАЧЕ – ТОЧНЫЙ КРИТЕРИЙ ФИШЕРА!

			Суммы по строкам
	O_{11}	O_{12}	R_1
	O_{21}	O_{22}	R_2
Суммы по столбцам	C_1	C_2	N

$$P = \frac{\dfrac{R_1!R_2!C_1!C_2!}{N!}}{O_{11}!O_{12}!O_{21}!O_{22}!},$$

Построив все остальные варианты заполнения таблицы, возможные при данных суммах по строкам и столбцам, по этой же формуле рассчитывают их вероятность. Вероятности, которые не превосходят вероятность исходной таблицы (включая саму эту вероятность), суммируют. Полученная сумма — это величина P для двустороннего варианта точного критерия Фишера.

Если таблица больше чем 2х2 – тяжело оценить за счет чего таблица несимметрична!

Что делать:

1) **Попарные сравнения с учетом поправки Бонферрони**

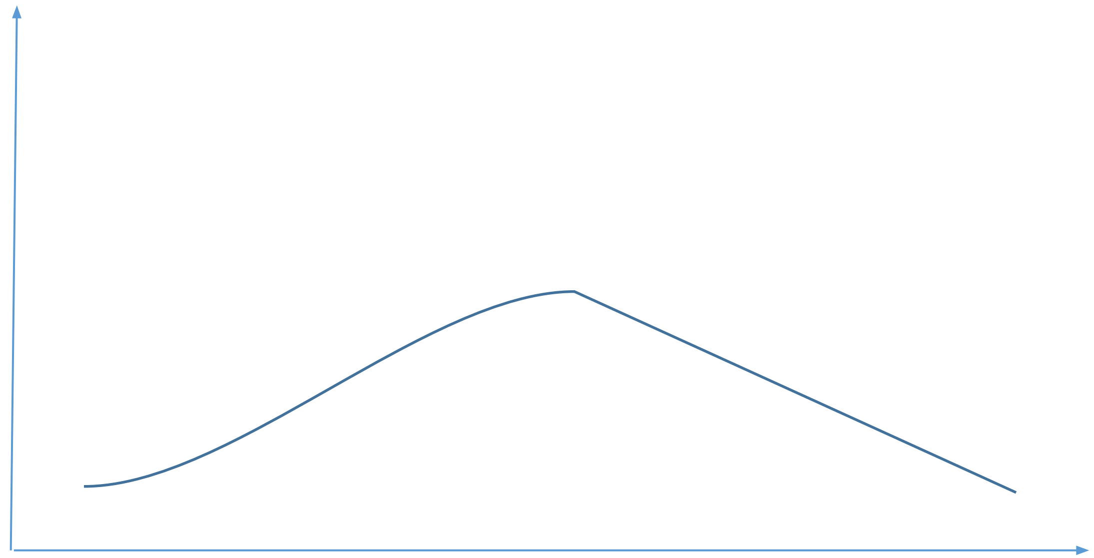
2) **Объединить не отличающиеся строки (кластеризация)**

Непараметрический аналог непарного t-теста: тест суммы рангов Уилкоксона-Манн-Уитни

1. t-тест основывается на предположении, что выборка сделана из популяций (ии) с нормальным распределением – это параметрический тест
2. Непараметрические тесты не делают предположений о характере распределения признака в популяции
3. Вместо полученных значений исследуемого показателя используются ранги этих значений
4. В целом, подход включает создание всех возможных наборов данных с заданными параметрами и расчет p значения как вероятности получить «наши» данные среди всех возможных вариантов
5. Чтобы не создавать каждый раз данные заново, используют аппроксимации

РАНЖИРОВАНИЕ

Группа 1	Ранг	Группа 2	Ранг
110	5,5	110	5,5
120	8	115	7
96	3	104	4
86	1	90	2
	17		19



Распределение вероятности суммы рангов при отсутствии различий

тест Уилкоксона-Манн-Уитни (WMW)

	1	2	3	4	5
Группа А (значения)	120	80	90	110	95
Группа А (ранги)	7	1	2	5	3
Группа В (значения)	105	130	145	125	115
Группа В (ранги)	4	9	10	8	6

Сумма рангов: группа А: T_A=18
группа В: T_B=37

Всего способов распределить 10 рангов в 2 группы по 5: **252**

Из них способов получить группы со значениями 18-37 (или более различающимися, например, 17-38): **7** (только в пользу В)

Вероятность наблюдать текущую картину (разность рангов между группами в пользу В) при заданных данных (2 группы, по 5 наблюдений): p=**7/252**=0,028 (это одностороннее сравнение), для двустороннего сравнения p=0,056

Численность группы		Приблизительный уровень значимости α					
		0,05			0,01		
меньшей	большей	Критические значения		Точное значение α	Критические значения		Точное значение α
3	4	6	18	0,057			
	5	6	21	0,036			
	5	7	20	0,071			
	6	7	23	0,048	6	24	0,024
	7	7	26	0,033	6	27	0,017
	7	8	25	0,067			
	8	8	28	0,042	6	30	0,012
4	4	11	25	0,057	10	26	0,026
	5	11	29	0,032	10	30	0,016
	5	12	28	0,063			
	6	12	32	0,038	10	34	0,010
	7	13	35	0,042	10	38	0,012
	8	14	38	0,048	11	41	0,008
	8	12	40	0,016			
5	5	17	38	0,032	15	40	0,008
	5	18	37	0,056	16	39	0,016
	6	19	41	0,052	16	44	0,010
	7	20	45	0,048	17	48	0,010
	8	21	49	0,045	18	52	0,011
6	6	26	52	0,041	23	55	0,009
	6	24	54	0,015			
	7	28	56	0,051	24	60	0,008
	7	25	59	0,014			
	8	29	61	0,043	25	65	0,008
	8	30	60	0,059	26	64	0,013
7	7	37	68	0,053	33	72	0,011
	8	39	73	0,054	34	78	0,009
8	8	49	87	0,050	44	92	0,010

Существует еще U-критерий Манна—Уитни, в котором вместо T вычисляют U, при этом $U = T - n_M(n_M + 1)/2$, где n_M — численность меньшей из групп.

12	18
12	21
15	22
4	24
36	24

тест Уилкоксона-Манн-Уитни (WMW)

1. Ответ на вопрос: Если бы распределение рангов между группами А и В было случайным, с какой вероятностью мы увидели бы такую же, как сейчас (или большую) разность рангов?
2. Для малых выборок – существенно меньшая мощность по сравнению с t-тестом (t-тест использует «знания» или предположения о характере распределения)
3. Вместо полученных значений используются ранги, поэтому тест устойчив к выбросам (это устойчивый тест)
4. Предположения для теста WMW:
   - Выборки сделаны случайным образом (или являются репрезентативными) для популяций большего размера
   - Выборки получены независимо друг от друга (иначе нужно использовать тест Уилкоксона для связанных совокупностей)
   - Наблюдения внутри каждой выборки получены независимо друг от друга
   - Значения признака в каждой совокупности не должны следовать заранее заданному распределению, но распределения должны иметь схожую форму

КРИТЕРИЙ ВИЛКОКСОНА

Срок 1	Срок 2	Разница	Ранг
4	8	4	3
6	6	0	1
3	9	6	4
7	4	-3	-2
			6

n	W	P	n	W	P
5	15	0,062	13	65	0,022
6	21	0,032		57	0,048
	19	0,062	14	73	0,020
7	28	0,016		63	0,050
	24	0,046	15	80	0,022
8	32	0,024		70	0,048
	28	0,054	16	88	0,022
9	39	0,020		76	0,050
	33	0,054	17	97	0,020
10	45	0,020		83	0,050
	39	0,048	18	105	0,020
11	52	0,018		91	0,048
	44	0,054	19	114	0,020
12	58	0,020		98	0,050
	50	0,052	20	124	0,020
				106	0,048

Аналогично, но распределение вокруг 0.

КРИТЕРИЙ КРАСКЕЛА-УОЛЛИСА

- Объединив все наблюдения, упорядочить их по возрастанию, ранжировать.
- Вычислить критерий Краскела—Уоллиса H.
- Сравнить вычисленное значение H с критическим значением χ2 для числа степеней свободы, на единицу меньшего числа групп. Если вычисленное значение H окажется больше критического, различия групп статистически значимы.

H:

- **рассчитаем средний ранг для каждой группы ($\bar{R}_{1,2,3}$…);**
- **рассчитаем средний ранг для объединенной группы <u>$\bar{R}=(N+1)/2$, где N – общее число наблюдений;</u>**

$$D = n_1\left(\bar{R}_1 - \bar{R}\right)^2 + n_2\left(\bar{R}_2 - \bar{R}\right)^2 + n_3\left(\bar{R}_3 - \bar{R}\right)^2 .$$

$$H = \frac{D}{N(N+1)/12} = \frac{12}{N(N+1)}\sum n_u\left(\bar{R}_u - \bar{R}\right)^2$$

	Уровень значимости							
ν	0,50	0,25	0,10	0,05	0,025	0,01	0,005	0,001
1	0,455	1,323	2,706	3,841	5,024	6,635	7,879	10,828
2	1,386	2,773	4,605	5,991	7,378	9,210	10,597	13,816
3	2,366	4,108	6,251	7,815	9,348	11,345	12,838	16,266
4	3,357	5,385	7,779	9,488	11,143	13,277	14,860	18,467
5	4,351	6,626	9,236	11,070	12,833	15,086	16,750	20,515
6	5,348	7,841	10,645	12,592	14,449	16,812	18,548	22,458
7	6,346	9,037	12,017	14,067	16,013	18,475	20,278	24,322
8	7,344	10,219	13,362	15,507	17,535	20,090	21,955	26,124
9	8,343	11,389	14,684	16,919	19,023	21,666	23,589	27,877
10	9,342	12,549	15,987	18,307	20,483	23,209	25,188	29,588
11	10,341	13,701	17,275	19,675	21,920	24,725	26,757	31,264
12	11,340	14,845	18,549	21,026	23,337	26,217	28,300	32,909
13	12,340	15,984	19,812	22,362	24,736	27,688	29,819	34,528
14	13,339	17,117	21,064	23,685	26,119	29,141	31,319	36,123
15	14,339	18,245	22,307	24,996	27,488	30,578	32,801	37,697
16	15,338	19,369	23,542	26,296	28,845	32,000	34,267	39,252
17	16,338	20,489	24,769	27,587	30,191	33,409	35,718	40,790
18	17,338	21,605	25,989	28,869	31,526	34,805	37,156	42,312
19	18,338	22,718	27,204	30,144	32,852	36,191	38,582	43,820
20	19,337	23,828	28,412	31,410	34,170	37,566	39,997	45,315
21	20,337	24,935	29,615	32,671	35,479	38,932	41,401	46,797
22	21,337	26,039	30,813	33,924	36,781	40,289	42,796	48,268
23	22,337	27,141	32,007	35,172	38,076	41,638	44,181	49,728
24	23,337	28,241	33,196	36,415	39,364	42,980	45,559	51,179
25	24,337	29,339	34,382	37,652	40,646	44,314	46,928	52,620
26	25,336	30,435	35,563	38,885	41,923	45,642	48,290	54,052
27	26,336	31,528	36,741	40,113	43,195	46,963	49,645	55,476
28	27,336	32,020	37,916	41,337	44,461	48,278	50,993	56,892
29	28,336	33,711	39,087	42,557	45,722	49,588	52,336	58,301
30	29,336	34,800	40,256	43,773	46,979	50,892	53,672	59,703
31	30,336	35,887	41,422	44,985	48,232	52,191	55,003	61,098
32	31,336	36,973	42,585	46,194	49,480	53,486	56,328	62,487
33	32,336	38,058	43,745	47,400	50,725	54,776	57,648	63,870
34	33,336	39,141	44,903	48,602	51,966	56,061	58,964	65,247

Аналог дисперсионного анализа повторных измерений – критерий Фридмана

$$\chi_r^2 = \frac{12}{nk(k+1)} S = \frac{12}{nk(k+1)} \sum \left(R_м - \frac{n(k+1)}{2} \right)^2.$$

Rм – сумма рангов на каждом повторном измерении!!!
Степени свободы – аналогично.

Если наблюдений мало – некорректно!