Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo

Centralni limitni izrek in intervalna ocena

Iztok Grabnar

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Oktober, 2010

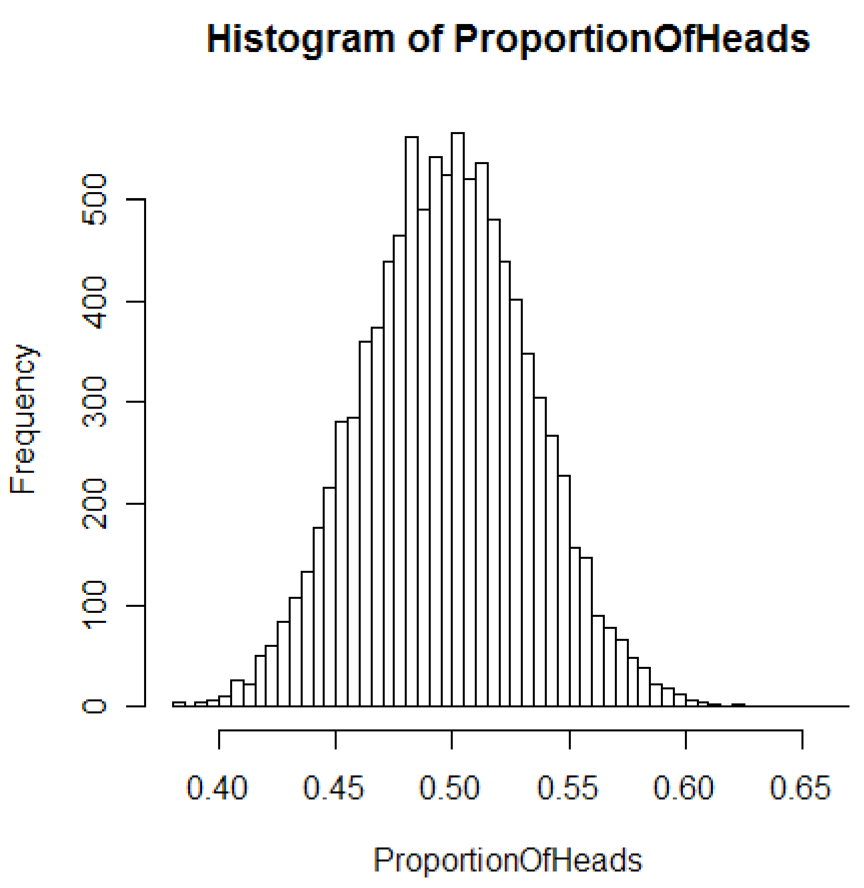
Normalna porazdelitev

Abraham de Moivre
(1667-1754)

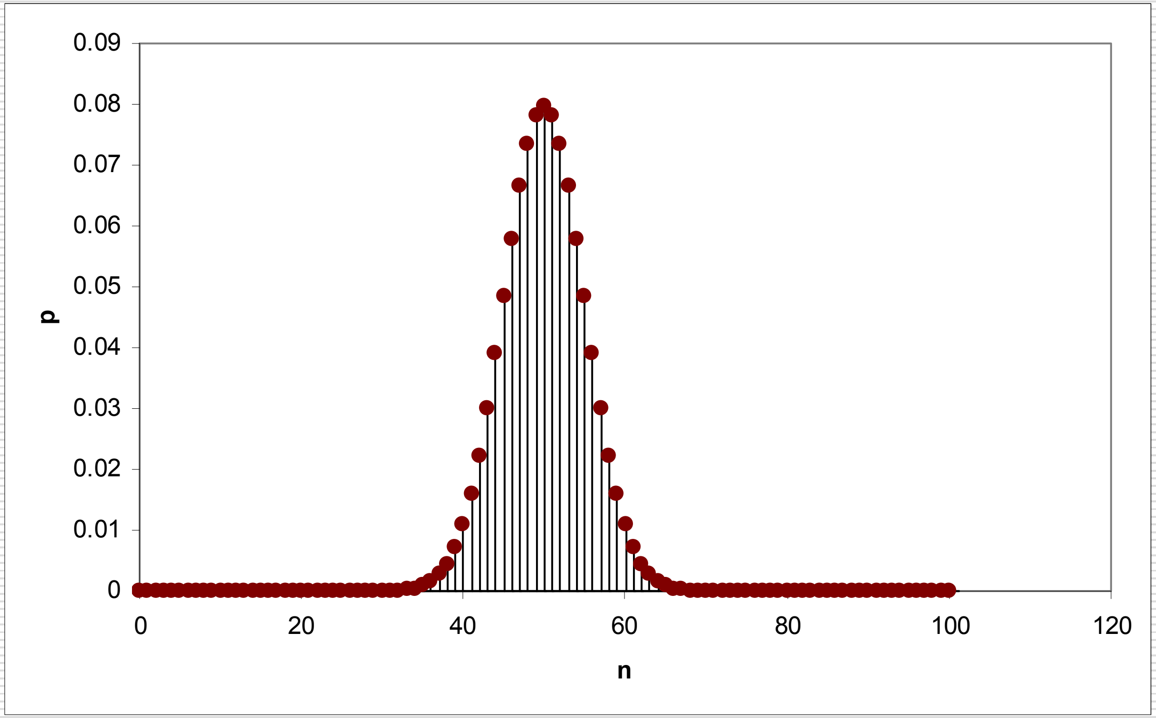
- 1733 de Moivre (aproksimacija binomske porazdelitve za velike n)
- 1809 Gauss
- Pomembna zaradi ***centralnega limitnega izreka***, ki pravi, da je vsota velikega števila neodvisnih slučajnih spremenljivk (binomska porazdelitev, Poissonova porazdelitev, ...) porazdeljena normalno
  - Primer: Telesna teža človeka je odvisna od številnih dejavnikov (genetski in okoljski, njihovi vplivi so aditivni. Telesna teža je zato porazdeljena normalo.

Karl F. Gauss
(1777-1855)

Binomska porazdelitev



Veliki vzorci

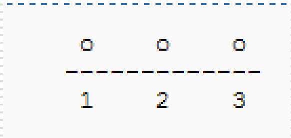


N=100
P=0.5

Diskretna spremenljivka
Enakomerna porazdelitev

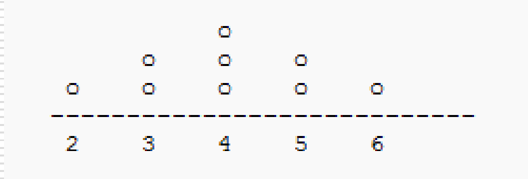
$$X = \begin{cases} 1 & \text{with probability } 1/3, \\ 2 & \text{with probability } 1/3, \\ 3 & \text{with probability } 1/3. \end{cases}$$

Enakomerna porazdelitev



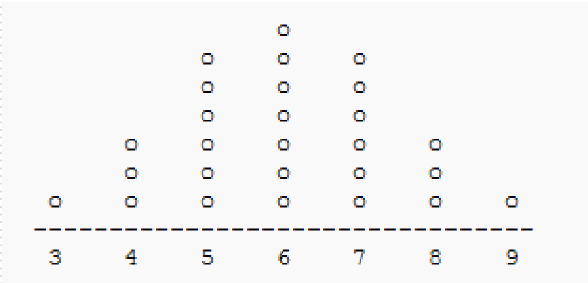
$X_1 + X_2$

$$\begin{Bmatrix} 1+1 & = & 2 \\ 1+2 & = & 3 \\ 1+3 & = & 4 \\ 2+1 & = & 3 \\ 2+2 & = & 4 \\ 2+3 & = & 5 \\ 3+1 & = & 4 \\ 3+2 & = & 5 \\ 3+3 & = & 6 \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} 2 & \text{with probability } 1/9 \\ 3 & \text{with probability } 2/9 \\ 4 & \text{with probability } 3/9 \\ 5 & \text{with probability } 2/9 \\ 6 & \text{with probability } 1/9 \end{Bmatrix}$$



$X_1+X_2+X_3$

$$\left\{\begin{array}{rcl}
1+1+1 & = & 3\\
1+1+2 & = & 4\\
1+1+3 & = & 5\\
1+2+1 & = & 4\\
1+2+2 & = & 5\\
1+2+3 & = & 6\\
1+3+1 & = & 5\\
1+3+2 & = & 6\\
1+3+3 & = & 7\\
2+1+1 & = & 4\\
2+1+2 & = & 5\\
2+1+3 & = & 6\\
2+2+1 & = & 5\\
2+2+2 & = & 6\\
2+2+3 & = & 7\\
2+3+1 & = & 6\\
2+3+2 & = & 7\\
2+3+3 & = & 8\\
3+1+1 & = & 5\\
3+1+2 & = & 6\\
3+1+3 & = & 7\\
3+2+1 & = & 6\\
3+2+2 & = & 7\\
3+2+3 & = & 8\\
3+3+1 & = & 7\\
3+3+2 & = & 8\\
3+3+3 & = & 9
\end{array}\right\} = \left\{\begin{array}{ll}
3 & \text{with probability } 1/27\\
4 & \text{with probability } 3/27\\
5 & \text{with probability } 6/27\\
6 & \text{with probability } 7/27\\
7 & \text{with probability } 6/27\\
8 & \text{with probability } 3/27\\
9 & \text{with probability } 1/27
\end{array}\right\}$$



Povprečna lega in razpršenost

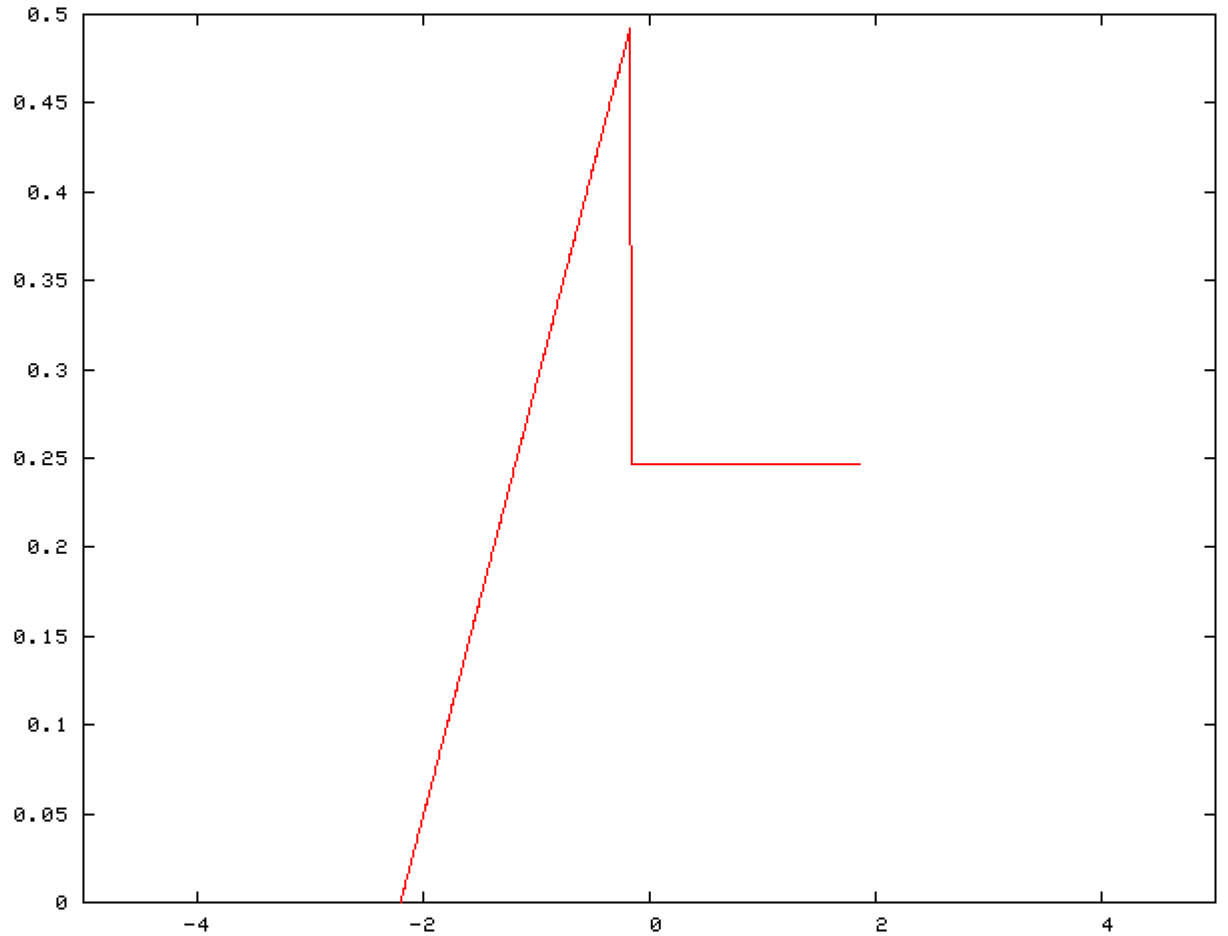
- E(x)=*n p*
- D(x)=*n p (*1*-p)*

- E(x)=*p*
- D(x)=*p (*1*-p)/n*

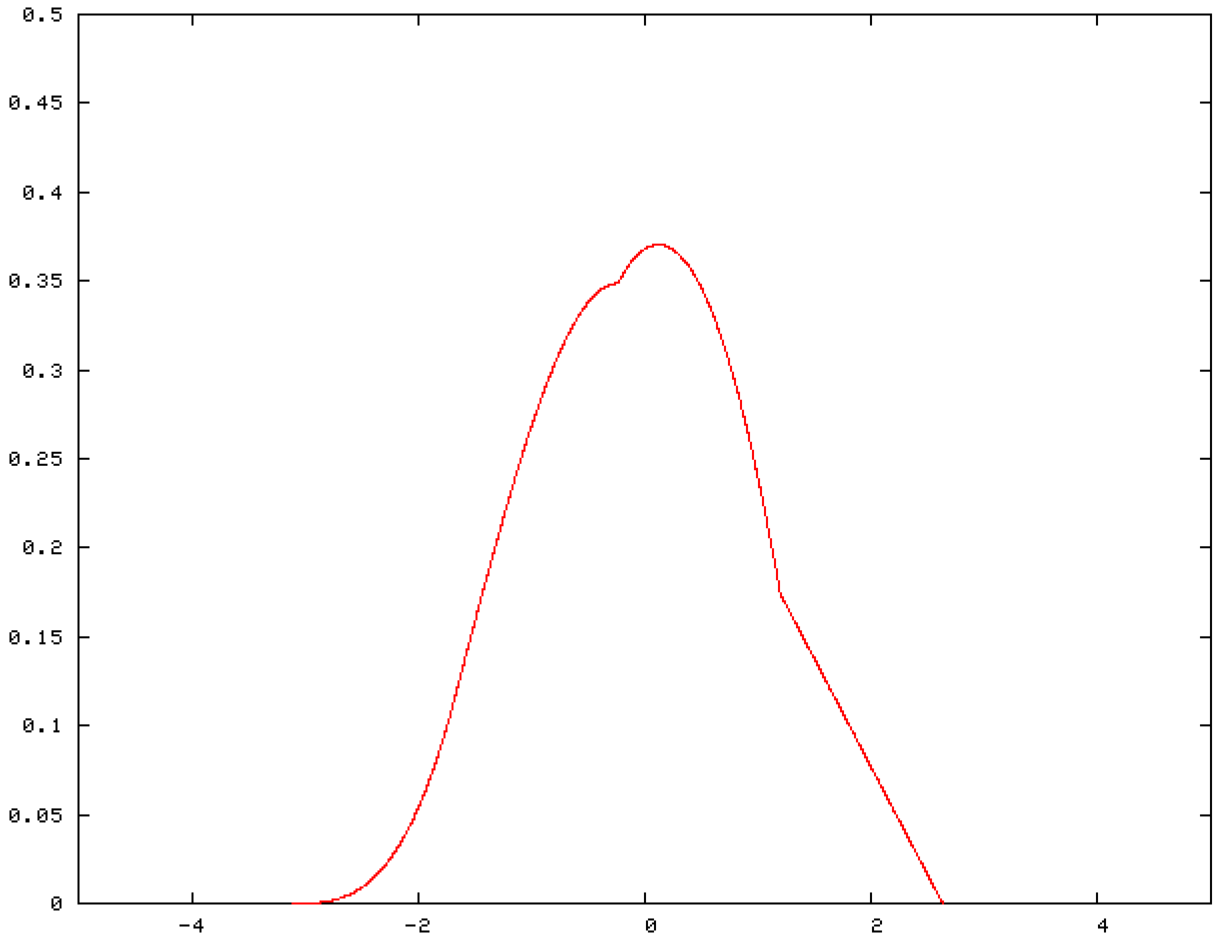
$$\sigma = \sqrt{np(1-p)}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

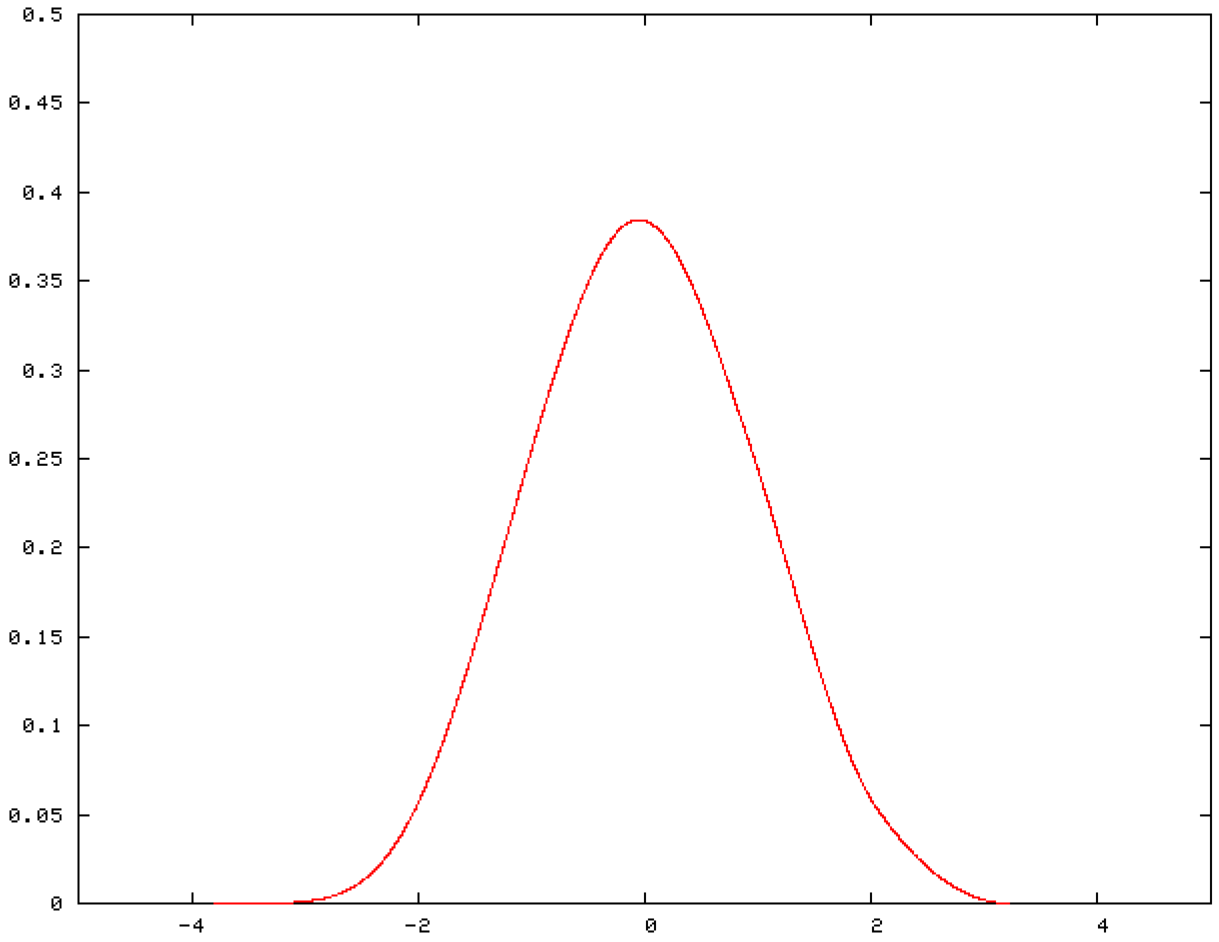
Gostota verjetnosti X



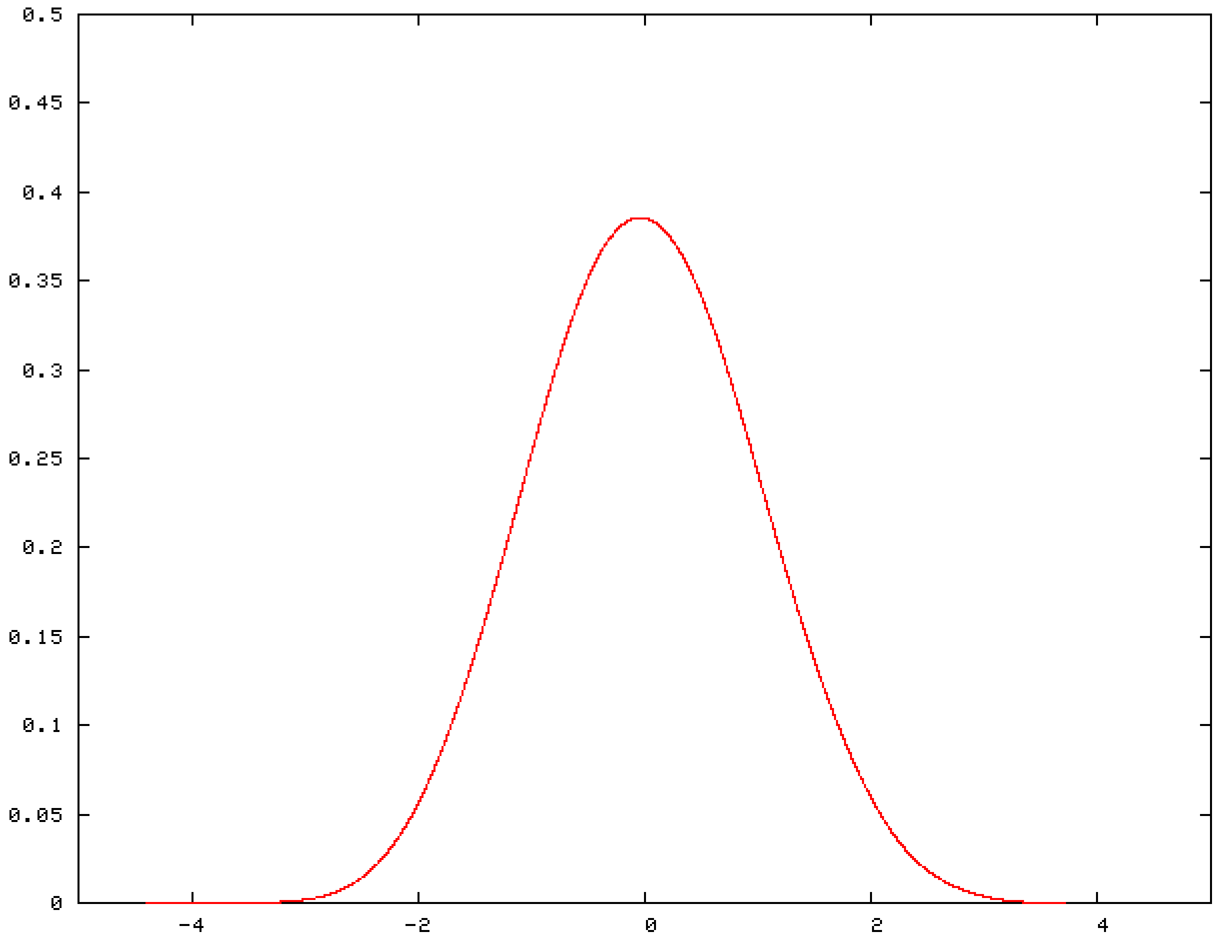
Gostota verjetnosti X_1+X_2



Gostota verjetnosti $X_1+X_2+X_3$



Gostota verjetnosti $X_1+X_2+X_3+X_4$



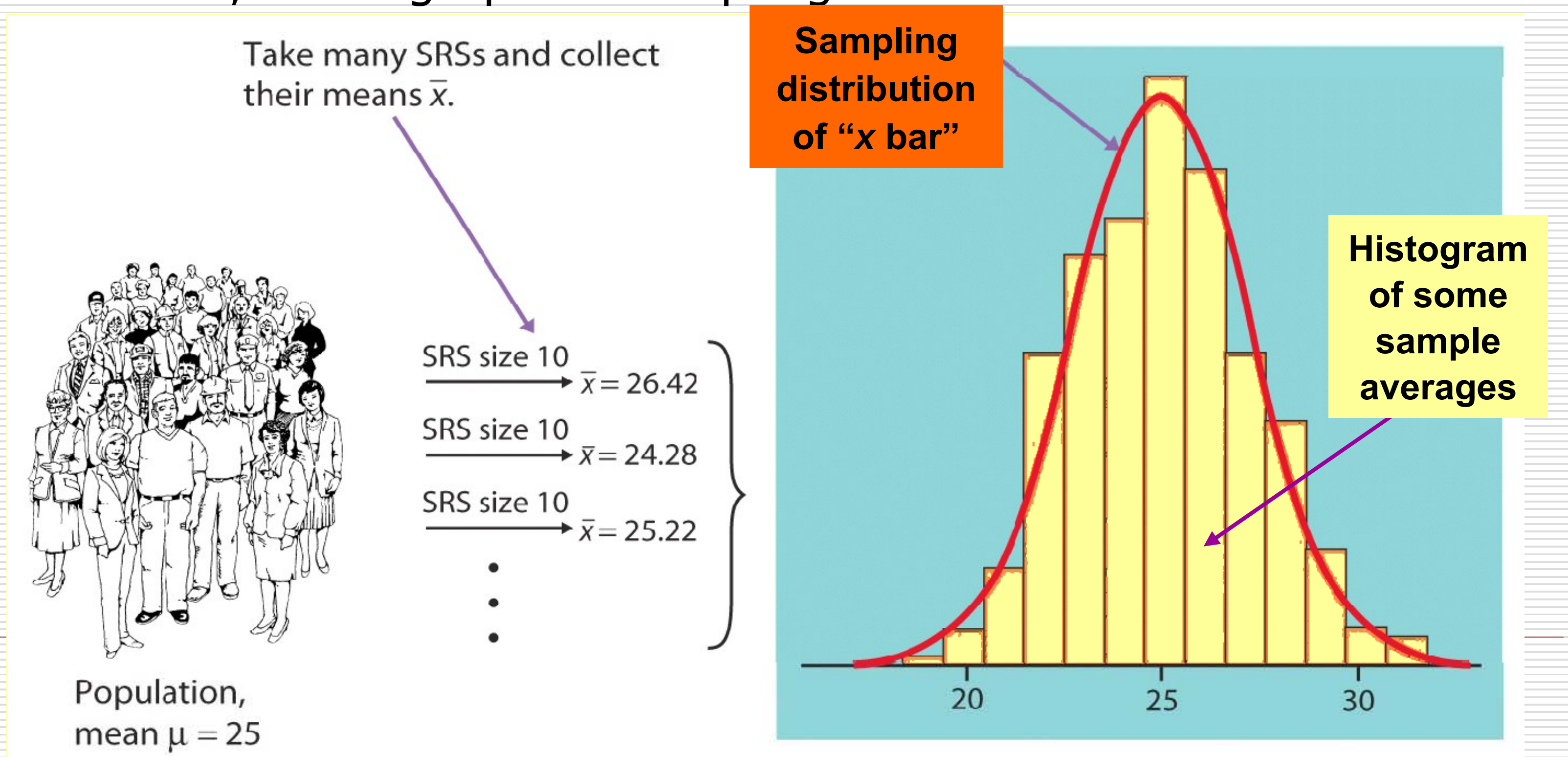
Porazdelitev vzorčnih aritmetičnih sredin
Vzorčna porazdelitev

Vzorčna porazdelitev **statistike** je njena gostota verjetnosti za neskončno veliko vzorcev velikosti N iz populacije.

Porazdelitev vzorčnih aritmetičnih sredin

We take many random samples of a given size *n* from a population with mean μ and standard deviation σ.

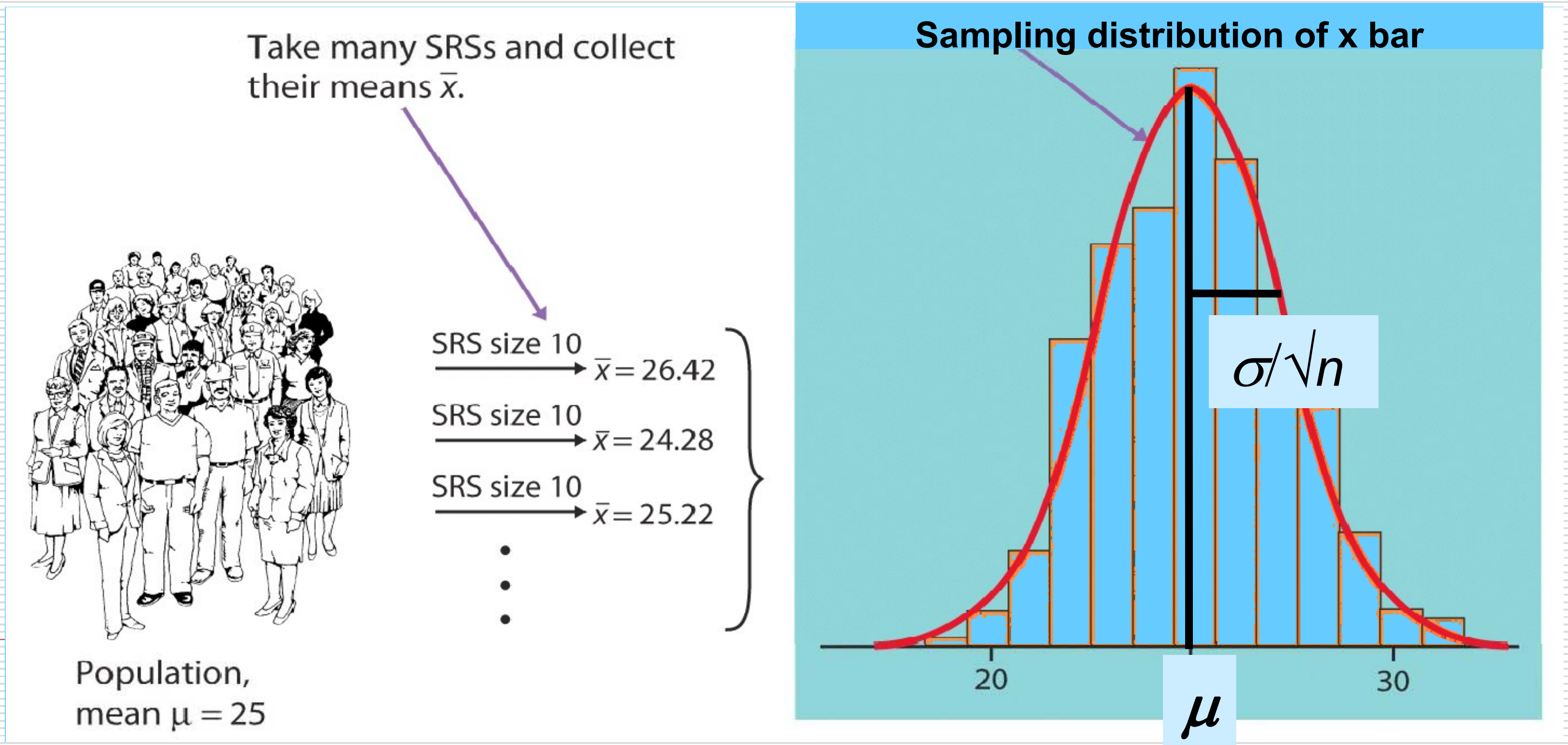
Some sample means will be above the population mean μ and some will be below, making up the sampling distribution.



Za vsako populacijo z aritmetično sredino μ in standardnim odklonom σ velja

- **Aritmetična sredina** ali centralna lega vzorčne porazdelitve, je enaka aritmetični sredini populacije μ : $\mu_{\bar{x}} = \mu$.

- **Standardni odklon** vzorčne porazdelitve pa je $\sigma/\sqrt{n}$, kjer je n velikost vzorca in σ standardni odklon v populaciji : $\sigma_{\bar{x}} = \sigma/\sqrt{n}$.



Aritmetična sredina vzorčne porazdelitve:

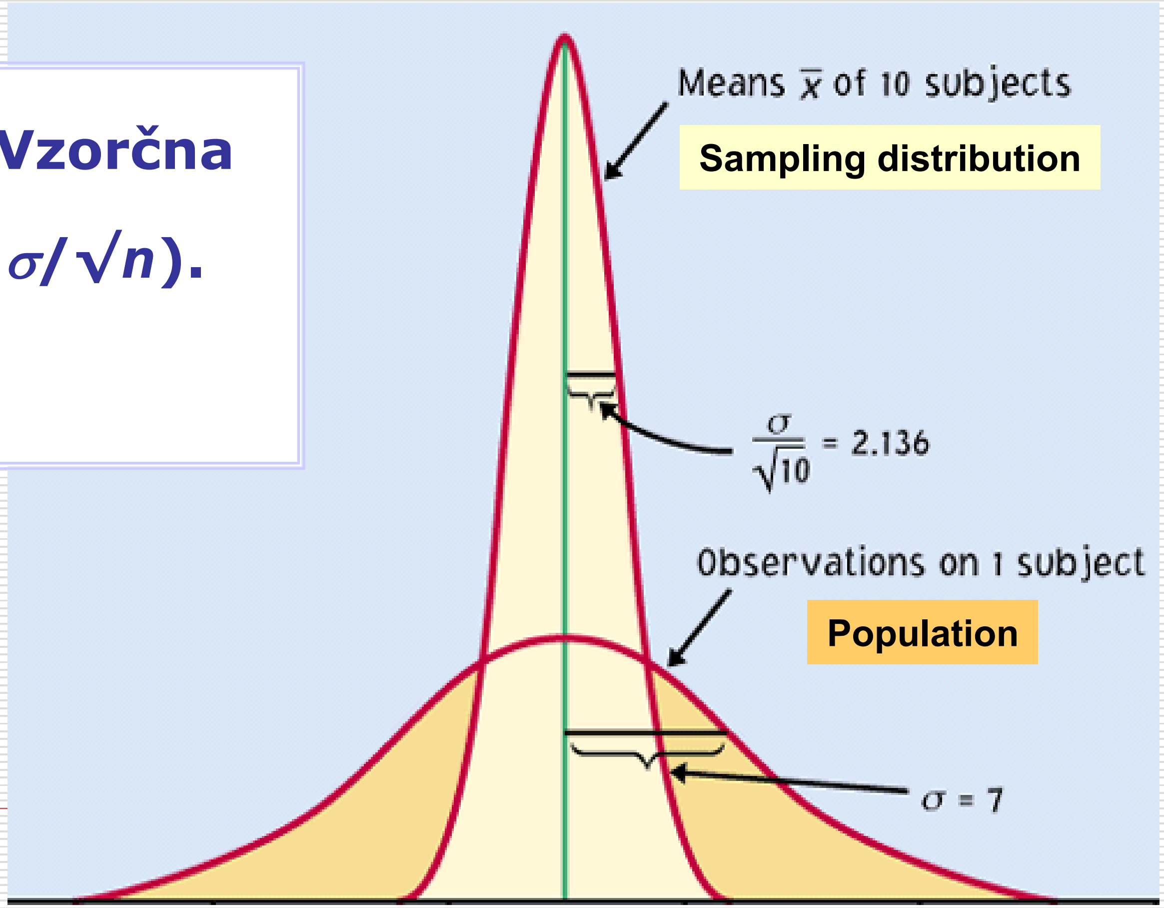
Je nepristranska ocena za **aritmetično sredino populacije** μ.

Standardni odklon vzorčne porazdelitve:

Standardna napaka $\sigma / \sqrt{n}$. ➔ **Variabilnost povprečij je manjša od variabilnosti posameznih opazovanj**.

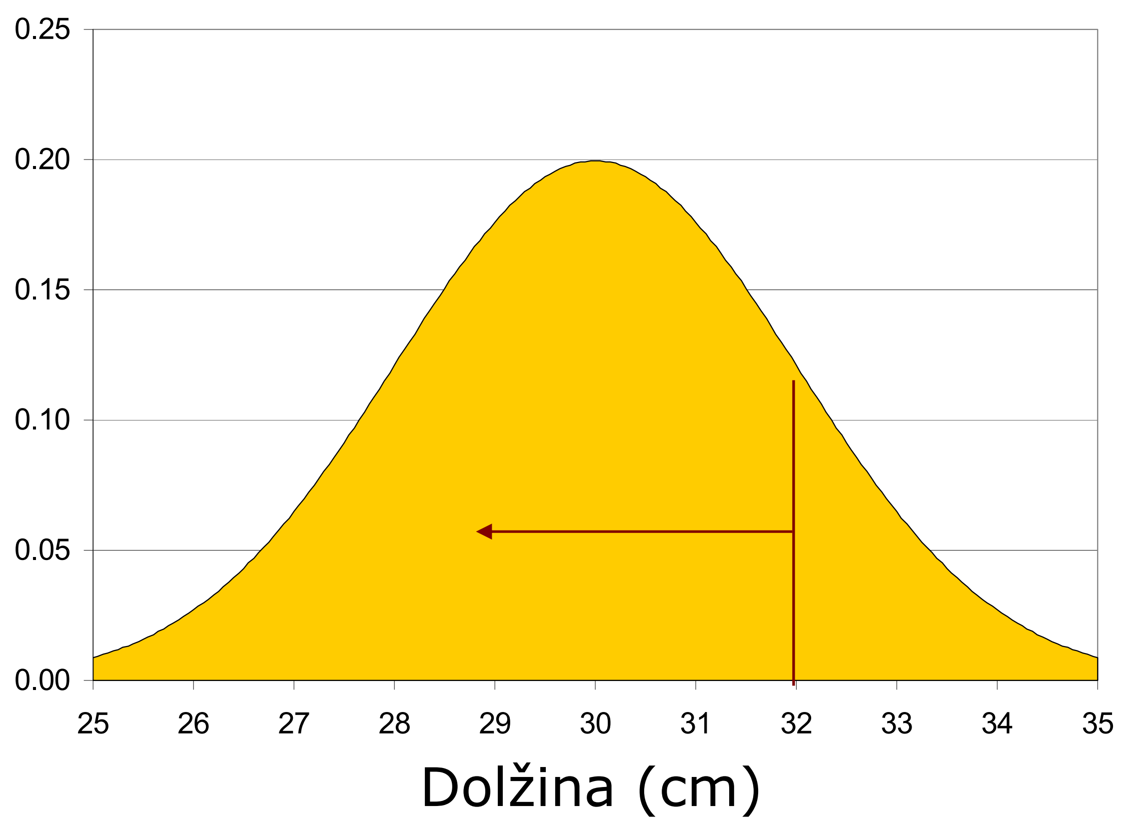
Normalno porazdeljena spremenljivka

Populacija $N(\mu, \sigma)$ Vzorčna porazdelitev $N(\mu, \sigma/\sqrt{n})$.



Normalna porazdelitev

- Kakšna je verjetnost, da bo ujeta postrv krajša od 32 cm?



μ = 30 cm
σ = 1.5 cm

Primer

A certain brand of tires has a mean life of 25,000 km with a standard deviation of 1,600 km.

What is the probability that the mean life of 64 tires is less than 24,600 km?

The sampling distribution of the means has a mean of 25,000 km (the population mean)

$$\mu = 25000 \text{ km}$$

and a standard deviation (i.e.. standard error) of:

$$1600/8 = 200 \text{ km}$$

Convert 24,600 km to a z-score and use the normal table to determine the required probability.

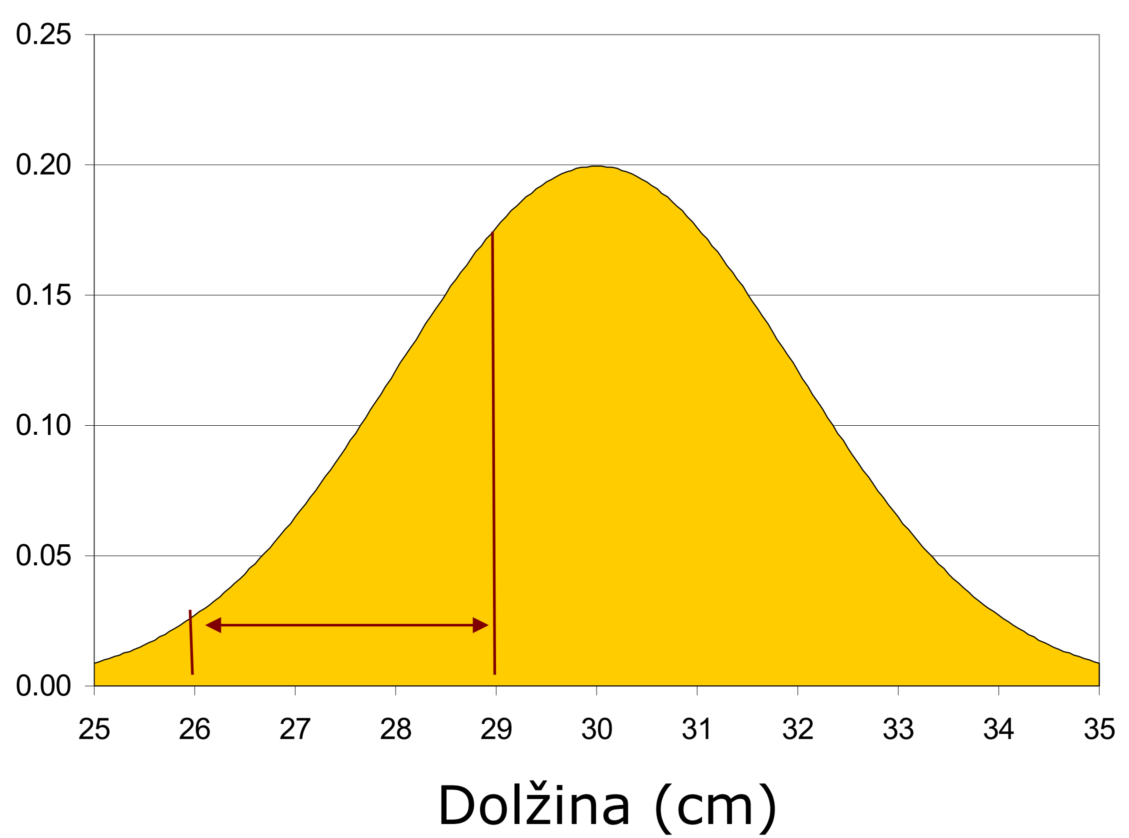
$$z = (24600-25000)/200 = -2$$

$$P(z < -2) = 0.0228$$

or 2.28% of the sample means will be less than 24,600 km.

Normalna porazdelitev

- Kakšna je verjetnost, da bo ujeta postrv dolga med 26 in 29 cm?



Ocenjevanje parametrov

- Točkovne ocene
- Intervalne ocene

Intervalne ocene za velike vzorce

- Naključen vzorec
- Standardni odklon v populaciji je poznan, ali najmanj 30 enot v vzorcu.

Interval zaupanja za aritmetično sredino populacije

$$\bar{X} - z\frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{X} + z\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$\bar{X}$: Vzorčna aritmetična sredina

s: standardni odklon

n: velikost vzorca

Statistical Inference: Estimation and Hypothesis Testing

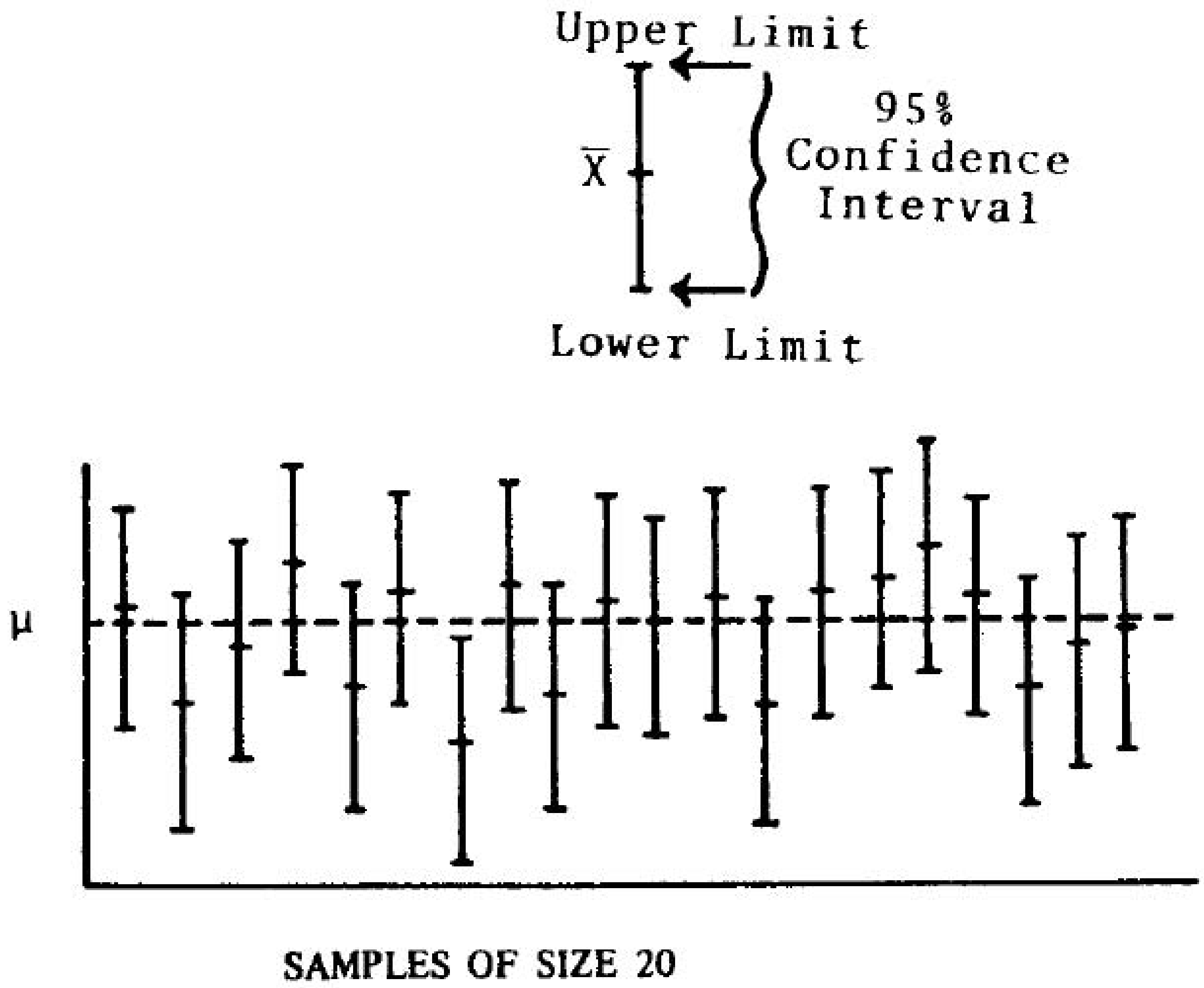


Figure 5.2 Concept of the confidence interval.

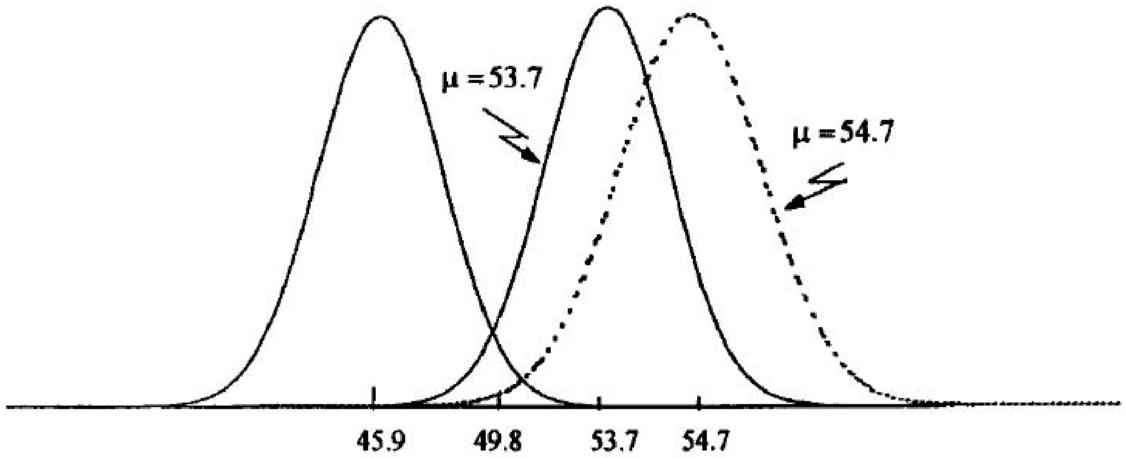


Figure 5.3 This figure shows that a mean of 49.8 is unlikely to be observed if the true mean is 54.7 (confidence interval = 45.9 to 53.7).

$$\bar{x} = 49.8$$

$$N = 20$$

$$\sigma_{\bar{x}} = 2$$

Primer

Estimate, with 95% confidence, the lifetime of nine volt batteries using a randomly selected sample where:

$\bar{X}$ = 49 hours

s = 4 hours

n = 36

Lower Limit: 49 - (1.96)(4/6)

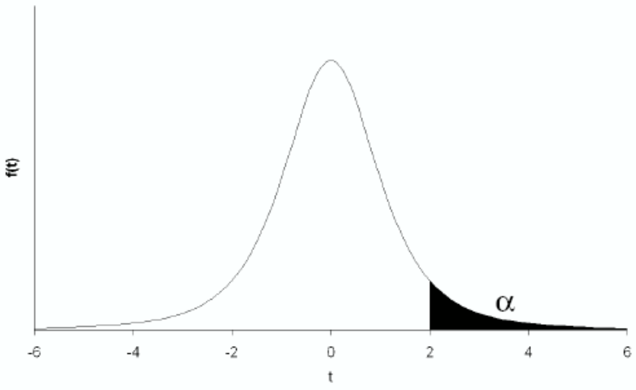
49 - (1.3) = 47.7 hrs

Upper Limit: 49 + (1.96)(4/6)

49 + (1.3) = 50.3 hrs

We are 95% confident that the mean lifetime of the population of batteries is between 47.7 and 50.3 hours.

Majhni vzorci, standardni odklon v populaciji ni poznan

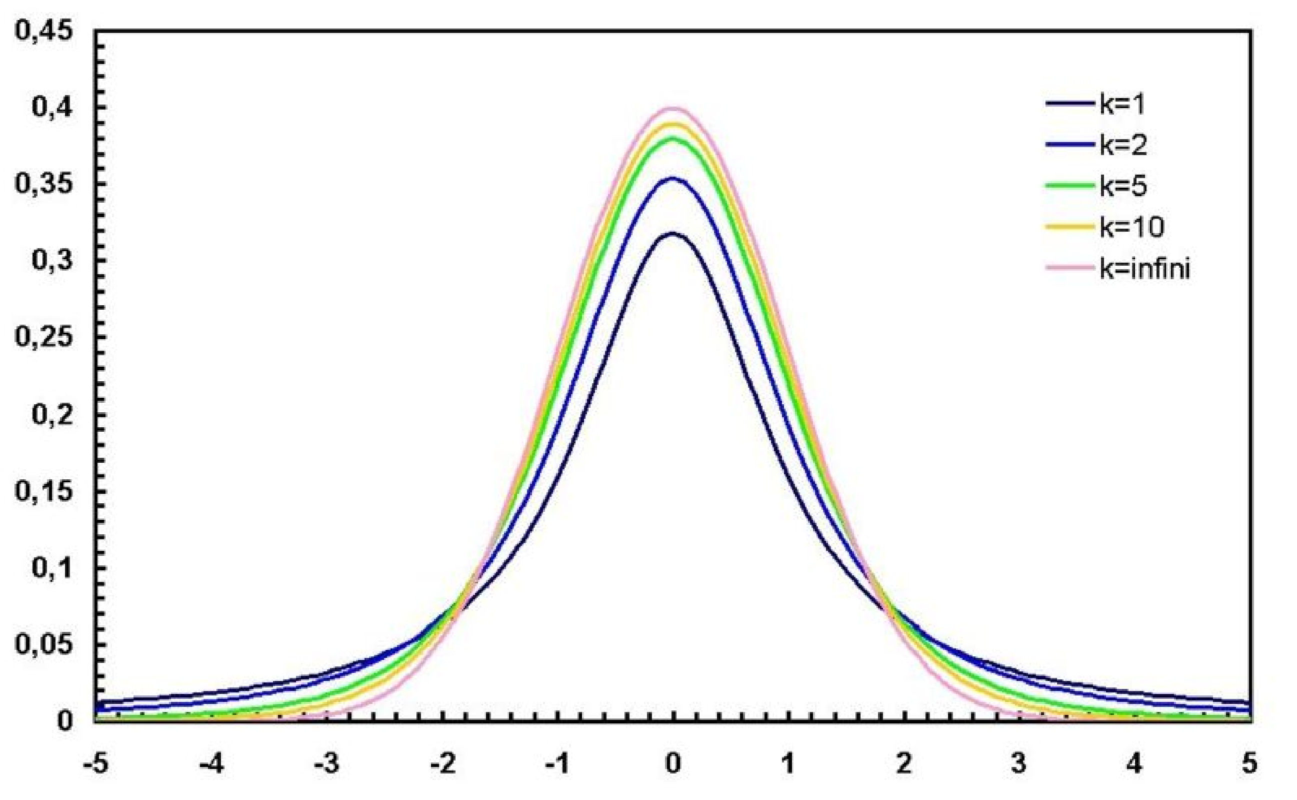


t

Število prostostnih stopenj	Stopnja tveganja (α)				
Dvostransko tveganje	**0.4**	**0.2**	**0.1**	**0.05**	**0.01**
Enostransko tveganje	**0.2**	**0. 1**	**0.05**	**0.025**	**0.005**
1	1.376	3.078	6.314	12.706	63.656
2	1.061	1.886	2.920	4.303	9.925
3	0.978	1.638	2.353	3.182	5.841
4	0.941	1.533	2.132	2.776	4.604
5	0.920	1.476	2.015	2.571	4.032
6	0.906	1.440	1.943	2.447	3.707
7	0.896	1.415	1.895	2.365	3.499
8	0.889	1.397	1.860	2.306	3.355
9	0.883	1.383	1.833	2.262	3.250

$$t = \frac{\bar{X} - \mu}{s / \sqrt{N}}$$

Studentova porazdelitev



William Seally Gosset, Guiness Brew., Dublin

Primer

USP – test mase tablet

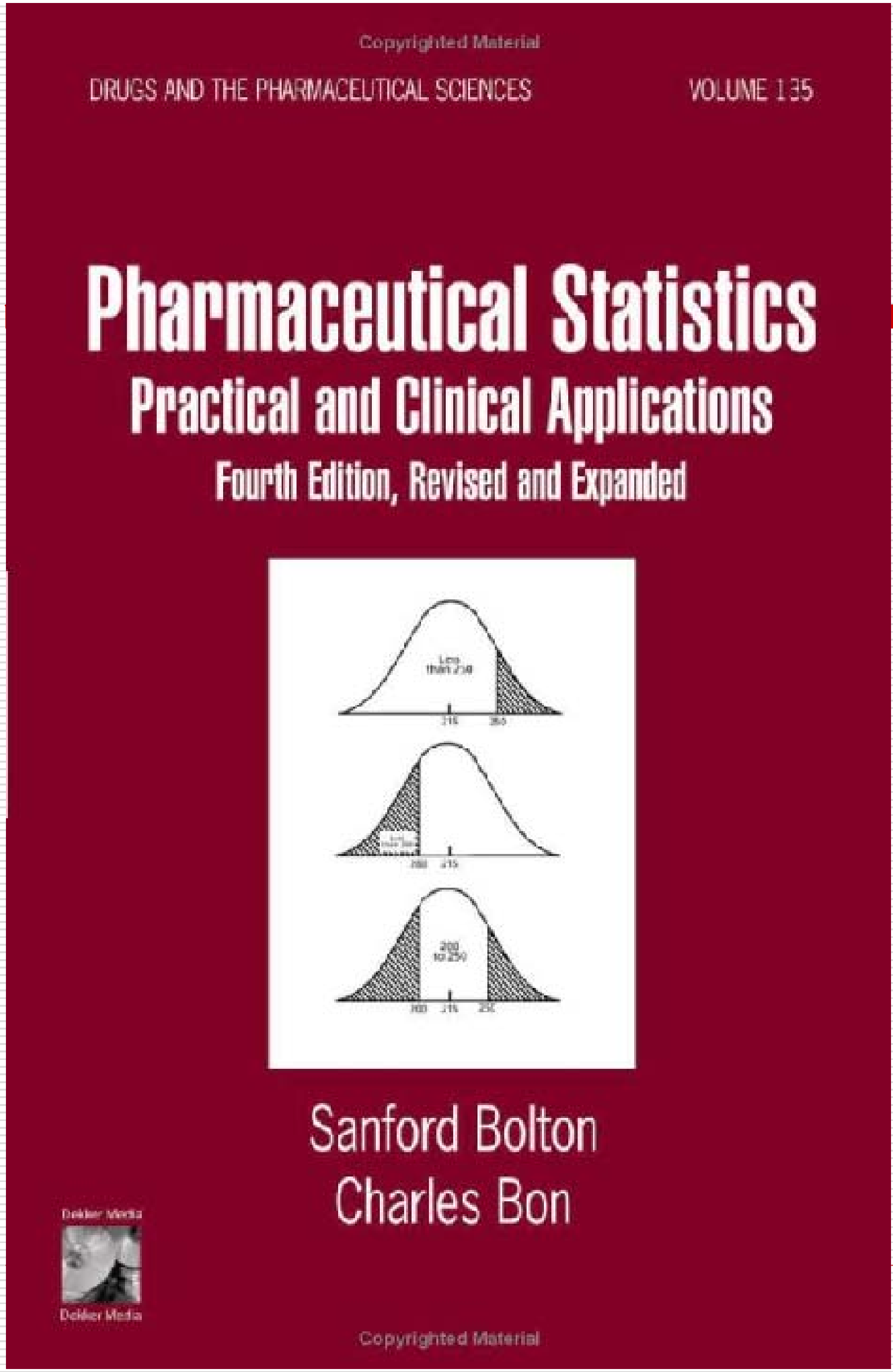
V naključnem vzorcu 20 tablet lahko od aritmetične sredine odstopata za več kot 10% največ 2 tableti, nobena pa ne za več kot 20%.

Priporočilo statistika je da mora v seriji tablet imeti 98% tablet maso znotraj intervala +/- 10%.

Izdelali smo serijo 3.000.000 tablet in izbrali naključen vzorec 1000 tablet (aritmetična sredina 101.2 mg in s 3.92 mg).

Ali izdelana serija ustreza priporočilu statistika?

Kakšna je verjetnost, da bomo izdelano serijo z USP testom spoznali kot neustrezno?



Copyrighted Material
DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES
VOLUME 135
Pharmaceutical Statistics
Practical and Clinical Applications
Fourth Edition, Revised and Expanded
Sanford Bolton
Charles Bon
Dekker Media
Dekker Media
Copyrighted Material

Poglavje 3!

Za diagnozo septičnega artritisa se uporabljajo različni laboratorijski testi. Osnovni diagnostični test je hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), pogosto pa se v diagnostične namene ugotavlja tudi koncentracija levkocitov v sinovialni tekočini (sWBC). V preglednici so zbrani rezultati obeh testov pri 10 zdravih osebah in 10 osebah z septičnim artritisom.

Zap. št. pacienta	Septični artritis	ESR (mm/h)	sWBC (celic/mm^3)
1	NE	51	109
2	NE	14	102
3	NE	6	161
4	NE	31	94
5	NE	29	81
6	NE	10	40
7	NE	41	113
8	NE	22	200
9	NE	17	116
10	NE	47	119
11	DA	50	1283
12	DA	47	719
13	DA	62	1281
14	DA	14	1237
15	DA	42	1409
16	DA	51	1113
17	DA	53	897
18	DA	73	1195
19	DA	22	1472
20	DA	56	626

a) Izračunaj občutljivost in specifičnost obeh diagnostičnih testov za naslednje mejne vrednosti:
ESR: 5, 20, 40, 60 in 80 mm/h
WBC: 20, 200, 400, 800 in 1600 celic/mm^3
Rezultate prikaži za oba diagnostična testa v ROC diagramu na priloženem milimeterskem papirju!
Kateri test je za diagnozo septičnega artritisa boljši? Odgovor utemelji na osnovi ROC diagramov!

b) Kakšna je verjetnost septičnega artritisa pri naključnem pacientu z ESR 42 mm/h, če je mejna vrednost 40 mm/h? Pri tem upoštevaj podatek, da ima septični artritis 0,3% preiskovancev.

c) Kakšna je verjetnost, da bo pri 50 naključno izbranih pacientih rezultat lažno pozitiven pri največ treh pacientih?

Načrtujemo klinično raziskavo s katero bomo preizkušali učinkovitost novega zdravila za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni. Primarni parameter s katerim bomo ugotavljali učinkovitost zdravila je sprememba v forsiranem ekspiratornem volumnu izdihanega zraka v prvi sekundi (FEV_1). Raziskavo bomo izvedli tako, da bomo skupini bolnikov dali placebo in po 48 urah istim bolnikom še zdravilo. Bolnikom bomo izmerili FEV_1 po dajanju placeba in zdravila.
Na osnovi predhodnih poskusov ocenjujemo, da zdravilo poveča FEV_1 za 0,4 L, standardni odklon razlike FEV_1 po aplikaciji zdravila in placeba pa je 1,0 L.

Pri kakšnem deležu bolnikov v načrtovani raziskavi bo FEV_1 po dajanju zdravila manjši kot po dajanju placeba?