UNIVERSITÀ DI PAVIA

Anno Accademico 2020/2021

ELABORAZIONE DI DATI BIOMEDICI

Anno immatricolazione	2019/2020
Anno offerta	2020/2021
Normativa	DM270
SSD	ING-INF/06 (BIOINGEGNERIA ELETTRONICA E INFORMATICA)
Dipartimento	DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE
Corso di studio	BIOINGEGNERIA
Curriculum	PERCORSO COMUNE
Anno di corso	2°
Periodo didattico	Secondo Semestre (08/03/2021 - 14/06/2021)
Crediti	6
Ore	72 ore di attività frontale
Lingua insegnamento	Italiano
Tipo esame	SCRITTO E ORALE CONGIUNTI
Docente	MAGNI PAOLO (titolare) - 6 CFU
Prerequisiti	Il linguaggio usato in statistica è prevalentemente matematico. Occorrono alcune delle nozioni dei corsi di Analisi Matematica e Geometria e Algebra. In particolare saranno utili le nozioni di limite, di integrale e di derivata, di serie, di funzione di più variabili e di funzioni vettoriali, di massimizzazione/minimizzazione di funzione di una o più variabili oltre che la teoria degli insiemi ed elementi di logica.
Obiettivi formativi	Il corso si propone di fornire allo studente le competenze necessarie per padroneggiare i metodi di analisi statistica e probabilistica più usati nella letteratura medico scientifica. Tali metodi giocano un ruolo importante in settori di ricerca quali la bioinformatica, lo studio del genoma e delle reti metaboliche cellulari, la messa a punto di nuovi farmaci e la valutazione del loro effetto, l'individuazione di geni responsabili di malattie, lo studio della diffusione di epidemie, la medicina predittiva e così via. Verranno pertanto forniti gli strumenti per la corretta progettazione di uno studio e

per l'analisi efficace dei risultati. A tal fine, il corso fornisce dapprima gli strumenti di base di probabilità e statistica per poi addentrarsi in tecniche di analisi più complesse quali i molteplici test statistici proposti in letteratura per i diversi tipi di variabile e (da valutare anno per anno) regressione lineare semplice e multipla. Gli esempi che verranno illustrati durante il corso e gli esercizi proposti saranno prevalentemente di carattere biomedico. E' opportuno sottolineare che la competenza nell'analisi statistica dei dati è un requisito sempre più importante in numerosi tipi di carriera, non solo in ambito biomedico, ma anche in altre aree del settore industriale e finanziario.

Programma e contenuti

- Introduzione alla biostatistica: cos'e'?

- Statistica descrittiva
Vengono illustrate le principali tecniche con cui si possono estrarre informazioni di sintesi a partire da dati sperimentali
Tipi di dati: variabili qualitative/quantitative. Tipi di scale di misura: nominale/ordinale/ad intervalli/di rapporti. Matrice dei dati.
Strumenti di sintesi: distribuzione (tabelle) di frequenza per dati raggruppati e creazione delle classi.
Sintesi quantitativa: misure di tendenze centrale (media aritmetica/pesata/geometrica/armonica/quadratica, mediana, moda, intervallo medio, media interquartile), quantili (quartili/decili/percentili,frattile), misure di dispersione o variabilità (campo o intervallo di variazione/differenza interquartile/scarti della media/scarto medio assoluto/devianza o somma dei quadrati/varianza o quadrato medio/deviazione standard o scarto quadratico medio/coefficiente di variazione), Disuguaglianza di Markov, di Chebychev e di Cramer, momenti di ordine superiore, indici di forma (simmetria: skewness di Pearson, Gamma1 di Fisher, Beta1 di Pearson; curtosi: mesocurtica/leptocurtica/platicurtica, Gamma2 di Fisher, Beta2 di Pearson).
Sintesi qualitativa (grafici): istogrammi o poligoni/distribuzioni cumulate, diagrammi a rettangoli, ortogrammi, aerogrammi, pittogrammi, diagrammi polari, dotplot, boxplot, diagrammi di dispersione a due variabili, diagrammi cartesiani a due variabili).

- Gli studi statistici
Vengono illustrate le principali caratteristiche degli studi condotti in ambito biomedico.
Scopo di uno studio.
Progetto di uno studio. Campionamento: metodi probabilistici e non; campione di convenienza, a valanga, casuale semplice, pesato, sistematico, stratificato, a grappolo. Campioni a due o più stadi.
Epidemiologia: misure e indici specifici (prevalenza, incidenza, morbidità, morbosità, morbilità, letalità, mortalità, rischio relativo, riduzione del rischio assoluto, riduzione del rischio relativo), tassi grezzi, specifici e standardizzazione, rapporto tra proporzioni, rapporto tra odds.
Tipi di studi: osservazionali (descrittivi/analitici - ecologici, trasversali, retrospettivi, prospettici longitudinali), sperimentali (trial clinici, sul campo, di popolazione). Studi clinici nelle diverse fasi di sviluppo di un farmaco.
Accuratezza, precisione e numero di cifre significative nella raccolta dati.

- Statistica matematica: elementi di probabilità
Vengono introdotti i concetti elementari della teoria della probabilità, il teorema di Bayes, e le più importanti classi di distribuzioni di probabilità.
Eventi e spazio campionario, combinazione di eventi, calcolo combinatorio di raggruppamenti semplici (permutazioni, disposizioni, combinazioni).
Definizione di probabilità matematica o classica, frequentista e soggettiva, vari tipi di convergenza di successioni di variabili aleatorie, assiomi della probabilità, probabilità condizionate e indipendenza condizionale, teorema della probabilità totale e teorema di Bayes e sua applicazione ai test di screening (veri/falsi positivi, veri/falsi negativi, sensibilità, specificità, efficienza, valore predittivo positivo/negativo, curva ROC, calcolo prevalenza con test di screening).
Variabili casuali (discrete/continue), funzione di distribuzione cumulativa, funzione di densità, funzione di probabilità di massa, momenti di variabili casuali.
Variabili casuali congiunte, funzione di distribuzione cumulativa congiunta e di densità congiunta, distribuzione e densità marginale, probabilità di massa congiunte e marginali, distribuzioni condizionate, variabili casuali indipendenti, covarianza, correlazione, funzioni di variabili casuali (distribuzione, media, varianza e propagazione dell'incertezza).
Variabili casuali vettoriali.
Distribuzioni di probabilità di variabili discrete: uniforme, bernoulli, binomiale/multinomiale, Poisson, geometrica e Pascal, binomale negativa, ipergeometrica.
Distribuzioni di probabilità di variabili continue: rettangolare, normale o gaussiana (approssimazione alla normale e teorema del limite centrale, lognormale, esponenziale (Erlang), gamma, gamma inversa, weibull, beta, dirichlet, chi2, t-student, F-fisher.
Quale distribuzione seguono i dati? I grafici di probabilità (qqplot).
Simulazione come strumento per l'investigazione dei dati.

- Statistica inferenziale: teoria della stima
Vengono introdotti i concetti basi della teoria della stima.
L’inferenza statistica e le distribuzioni campionarie.
Teoria della stima: stima puntuale e per intervallo, stima alla Fisher, stima bayesiana, stima parametrica e stima non parametrica (es. momenti campionari), stimatore e sue proprietà (polarizzazione, consistenza, efficienza), stimatori lineari, limite di Cramer-Rao e informazione di Fisher anche nel caso vettoriale (matrice di covarianza della stima), metodi per la costruzione di stimatori (metodo dei momenti, stima a massima verosimiglianza e sue proprietà, stima bayesiana, stimatori puntuali e distribuzioni coniugate), intervalli di confidenza.
Stima dei parametri di distribuzioni note: binomiale e proporzioni, Poisson e tassi, normale, esponenziale. Proprietà di questi stimatori.
Distribuzione campionarie e intervalli di confidenza dei conteggi di frequenza (proporzioni), della media, di differenza di medie, varianza e del rapporto di varianza.
Intervalli di confidenza, numerosità del campione e livello fiduciario.
Valutazione delle distribuzioni campionarie e degli intervalli di confidenza attraverso la simulazione.

	- Statistica inferenziale: i test statistici Vengono presentati i concetti alla base dei test statistici e presentati i principali test parametrici e non parametrici. Definizione di un test (statistica del test e distribuzione della statistica del test) e relazione con gli intervalli di confidenza, ipotesi nulla (bilaterale/unilaterale) e ipotesi alternativa e regola di rifiuto (alfa), p-value, test parametrici e non parametrici, errore di tipo I e tipo II e protezione, potenza e significatività, fattori che incidono sulla potenze (alfa, delta, sigma2, n) e loro relazioni nella distribuzione z, potenza a priori (n) e a posteriori (beta). Criteri che guidano nella scelta del test (tipo dati, scala di misura, simmetria/normalità della distribuzione, omoschedasticità dei diversi campioni. Confronto tra test: il rapporto potenza-efficienza. [PROSEGUE IN "ALTRE INFORMAZIONI"]
Metodi didattici	Lezioni (ore/anno in aula): 22. Verrano presentati dal docente i principali concetti metodologici. Esercitazioni (ore/anno in aula): 26. Verrà illustrata dal docente, anche con la collaborazione degli studenti, l'applicazione delle metodologie introdotte per la risoluzione di specifici problemi e casi di studio. Attività pratiche (ore/anno in aula): 26. Gli studenti dovranno affrontare individualmente o in piccoli gruppi sotto la guida del docente e di tutor, ove disponibili, esercizi di simulazione ed analisi di dati reali, attraverso l'uso di pacchetti software e delle metodologie introdotte durante il corso. Attività di tutorato, quando possibile. Svolgimento guidato di ulteriori esercizi.
Testi di riferimento	Materiale distribuito dal docente agli iscritti alla mailing list del corso W. Navidi. Probabilità e statistica per l'ingegneria e le scienze. McGraw-Hill. Libro di riferimento del corso. Norman e Streiner. Biostatistica, Quello che avreste voluto sapere. Casa Editrice Ambrosiana, Testo "divertente" di riepilogo. W. W. Daniel. Biostatistica. EdiSES. Testo di approfondimento. L. Soliani. Manuale di statistica per la ricerca e la professione. http://www.dsa.unipr.it/soliani. I capitoli 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,15 sono alcuni degli argomenti del corso. Laboratorio virtuale di probabilità e statistica. http://www.ds.unifi.it/VL/VL_IT/index.html. Sito con risorse interattive per studenti e docenti di probabilità.
Modalità verifica apprendimento	L'esame consiste in una prova scritta e in una prova orale in cui vengono valutate sia la conoscenza dei fondamenti teorici sia la capacità di risolvere esercizi. E' inoltre possibile, durante il corso, svolgere a casa, in apposite finestre temporali comunicate di volta in volta, esercizi di verifica messi a disposizione sulla piattaforma kiro.
Altre informazioni	[PROSEGUE DA "PROGRAMMA E CONTENUTI"] Variabile effetto misurata almeno su scala intervallare: 1 campione: ipotesi sulla media per popolazione normale o numerosa (test t e z) e calcolo della potenza a priori e a posteriori, ipotesi sulla varianza per

popolazione normale (test chi2). 2 campioni indipendenti: ipotest sulla differenza tra due medie per popolazioni normali o numerose (test t e z) e calcolo della potenza a priori e a posteriori, ipotest sulla varianza di due popolazioni normali (test F). 2 campioni appaiati: ipotesi sulla differenza tra due medie per popolazioni normali o numerose (test t). Ipotesi sull'appartenenza di un osservazione a un campione normale (test t). Più campioni indipendenti: ipotesi sulla varianza di più popolazioni normali (test Hartley, Cochran, Bartlett, Levene), ipotesi sulle medie di più popolazioni normali (test ANOVA una via), confronti multipli pianificati ortogonali e metodo dei polinomi ortogonali o post-hoc e correzione per confronti multipli (Bonferroni, Scheffé, LSD, HSD, Dunnett). Più campioni dipendenti: ipotesi sul confronto tra le medie (test ANOVA per misure ripetute). Più campioni indipendenti classificati secondo due fattori senza interazione (test ANOVA a due vie e quadrati latini), classificati secondo più fattori senza interazione (test ANOVA a più vie, quadrati greco-latini), classificati secondo più fattori con interazione (test ANOVA per esperimenti fattoriali). Quanti fattori considerare? L'efficienza relativa. Valutazione dell'effetto del trattamento tramite R2 e eta.
Variabile effetto misurata su scala nominale: 1 campione: ipotesi su una proporzione (test z, binomiale), ipotesi sulla distribuzione e test di bontà di adattamento (test chi2, test G, test T2 di Freeman-Tukey). 2 campioni indipendenti: studio di fattori di rischio e tabelle di contingenza, test sulla differenza di due proporzioni (test z) e tabelle 2x2 (test chi2, test G), test esatto di Fisher, potenza a priori e posteriori, rischio relativo (test z e formula di Miettinen), odds ratio (test z e formula di Miettinen, test chi2 di Mantel-Haenszel), rapporto di tassi (test z e formula di Miettinen). Test di indipendenza e di omogeneità e associazione tra variabili (coefficiente di contingenza di Pearson e phic di Cramer). 2 campioni dipendenti: test McNemar (variabili dicotomiche), estensione test McNemar o test di Bowker (variabili politomiche). Più campioni indipendenti: tabelle 2xN e MxN (test chi2, test G, metodo esatto). Più campioni dipendenti: test Q di Cochran.
Variabile effetto misurata su scala ordinale: 1 campione: ipotesi sulla casualità di un campione temporale o spaziale (test delle successioni), ipotesi sulla tendenza centrale (test del segno, test di Wilcoxon o dei ranghi con segno, test di casualizzazione), ipotesi sull'omogeneità di conteggi (test di Poisson e indice di dispersione), bontà di adattamento (test di Kolmogorov-Smirnov). 2 campioni dipendenti: ipotesi sulla tendenza centrale (test dei segni, test di Wilcoxon, test di casualizzazione). 2 campioni indipendenti: ipotesi sull'effetto ordine (test di Gart), ipotesi sulla tendenza centrale (test della mediana, test di Wilcoxon-Mann-Whitney, test U Mann-Whitney, test S di Kendall, test di casualizzazione), aderenza di due distribuzioni (test successioni o test di Wald-Wolfowitz, test di Kolmogorov-Smironv), ipotesi sulle varianze (test di Siegel-Tukey). Più campioni: ipotesi sulla tendenza centrale (test della mediana, Kruskal-Wallis), ipotesi sulla varianza. Più campioni indipendenti classificati secondo due fattori (analisi della varianza per ranghi a due vie di Friedman), confronti multipli.

Correlazione e regressione lineare (valutato di anno in anno se svolgere questa parte)

	Regressione semplice e multipla.
Obiettivi Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile	$lbl_legenda_sviluppo_sostenibile