proLékaře.cz | 18.4.2024

Analýza dat v neurologii

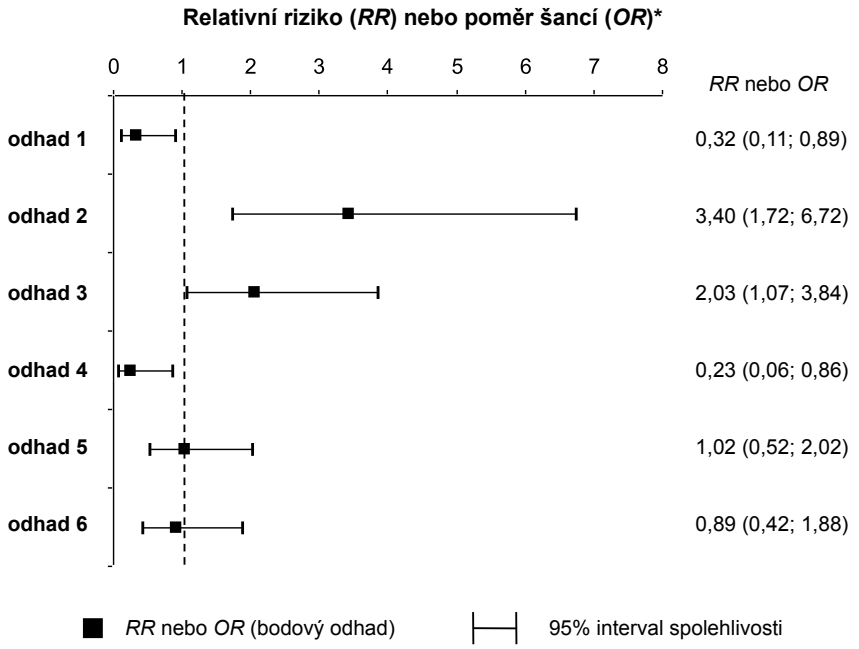
XXXVIII. Možnosti grafického znázornění výstupů asociačních analýz kontingenčních tabulek

Závěrem předchozího dílu seriálu jsme otevřeli otázku statistického srovnávání více nezávisle provedených odhadů poměru šancí (*OR*) nebo relativního rizika (*RR*). Tento problém je v klinickém a biomedicínském výzkumu velmi častý a týká se výstupů jak intervenčních randomizovaných studií, tak i observačních studií. Počet srovnávaných studií nerozhoduje, srovnávat lze samozřejmě výsledky již dvou nebo tří nezávislých experimentů, tak jako jsme to dokumentovali v příkladech XXXVII. dílu seriálu. Avšak s rostoucím počtem dílčích odhadů a studií klesá přehlednost a samozřejmě narůstá heterogenita a také pravděpodobnost zkreslení či chyby. Proto je při srovnávání více odhadů *OR* či *RR* velmi výhodné začít grafickým vykreslením dílčích odhadů. Pro tento účel se úspěšně ujala zvláštní forma grafického vyjádření, tzv. lesního grafu

L. Dušek, T. Pavlík,
J. Jarkovský, J. Koptíková
Institut biostatistiky a analýz
MU, Brno

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Dr.
Institut biostatistiky a analýz
MU, Brno
e-mail: dusek@cba.muni.cz

Lesní graf („*forest plot*“) je formou grafického srovnání různých odhadů relativního rizika (*RR*), poměru šancí (*OR*), případně i jiných statistik. Obvykle se zobrazují bodové odhady *RR* či *OR* spolu s 95% intervalem spolehlivosti a s vyznačením referenční hodnoty 1. Pokud 95% interval spolehlivosti pro dané *RR* nebo *OR* nezahrnuje hodnotu 1, je odhad *RR* nebo *OR* statisticky vý znamný na hladině $\alpha \leq 0{,}05$ (v grafu jde o odhady 1–4). Místo popisků „odhad 1–6“ mohou být v grafu níže uvedeny citace srovnávaných studií 1–6 nebo označení kohort, na kterých byly odhady *OR* nebo *RR* provedeny.

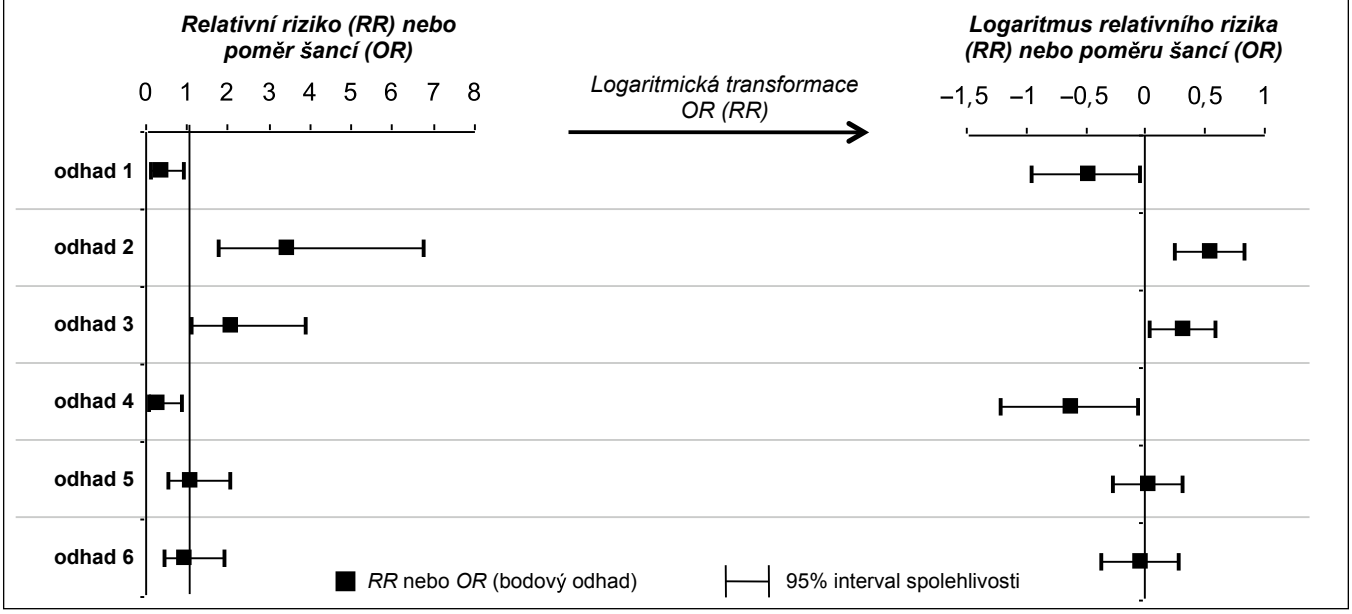


* Lesní graf („*forest plot*“) by vždy měl srovnávat studie stejného designu, a tedy by v něm měly být uvedeny buď hodnoty *OR*, nebo *RR*. Kombinace obou ukazatelů není běžná a vyžadovala by velmi specifickou interpretaci.

Obr. 1. Grafické srovnání více odhadů relativního rizika nebo poměru šancí pomocí tzv. lesního grafu *(„forest plotu“).*

proLékaře.cz | 18.4.2024

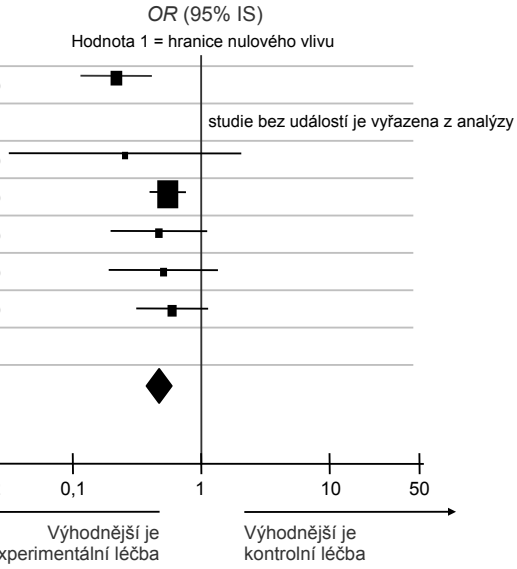
Logaritmická transformace již provedených odhadů relativního rizika (*RR*) nebo poměru šancí (*OR*) mění možný rozsah číselné osy znázorňující hodnoty *RR* (*OR*); z původního rozsahu (0; ∞) na rozsah (−∞; ∞). Z hlediska interpretace vý znamnosti *RR* (*OR*) se zároveň referenční hodnota 1 mění na hodnotu 0, neboť platí ln(1) = 0. Tato transformace vede k více symetrickým intervalům spolehlivosti *RR* (*OR*), přičemž jejich šířka je srovnatelná jak pro rizikové faktory (*RR* > 1 nebo *OR* > 1), tak pro protektivní faktory (*RR* < 1 nebo *OR* < 1). Logaritmovaná verze grafu je tak často přehlednější a čitelnější.



Obr. 2. Využití logaritmické transformace v grafickém srovnání více odhadů poměru šancí nebo relativního rizika.

Zde uvedený lesní graf („*forest plot*“) zobrazuje výstupy sedmi retrospektivních studií zaměřených na hodnocení vlivu experimentální léčby na výskyt jisté klinicky rizikové události oproti standardní (kontrolní) léčbě. Vzhledem k tomu, že hodnotíme výskyt rizikové události, indikují hodnoty *OR* < 1 protektivní vliv experimentální léčby ve srovnání s kontrolním postupem. Kromě výsledného *OR* pro sloučené studie graf zobrazuje řadu dalších údajů o srovnávaných studiích.

	Experimentální léčba		Kontrolní léčba		Váha	*OR* (95% IS)
	událost	celkem	událost	celkem		
studie 1	18	100	60	120	20,1 %	0,22 (0,12; 0,41)
studie 2	0	20	0	30	–	–
studie 3	2	15	3	8	1,5 %	0,26 (0,03; 2,02)
studie 4	60	430	250	1100	54,4 %	0,55 (0,41; 0,75)
studie 5	10	130	15	100	7,0 %	0,47 (0,20; 1,10)
studie 6	16	40	17	30	5,2 %	0,51 (0,20; 1,33)
studie 7	22	67	54	120	11,7 %	0,60 (0,32; 1,12)
Celkem	**128**	**802**	**399**	**1 508**	**1**	**0,48 (0,38; 0,60)**



Test heterogenity (Chi² = 7,68, df = 5): p = 0,170
Test celkového vlivu (Z = 6,22): p < 0,001

Odhad vlivu experimentální léčby v jednotlivých studiích; velikost čtverce odpovídá váze studie v analýze (dle velikosti souboru).

95% interval spolehlivosti pro odhad vlivu experimentální léčby v jednotlivých studiích.

Celkový odhad vlivu experimentální léčby na základě sloučených studií. Šířka bodu (nazývaný také „diamant, diamond“ odpovídá 95% intervalu spolehlivosti pro celkový odhad vlivu experimentální léčby ve sloučených studiích.

IS – interval spolehlivosti

Obr. 3. Ukázka informačních možností lesního grafu *(„forest plot“)* .

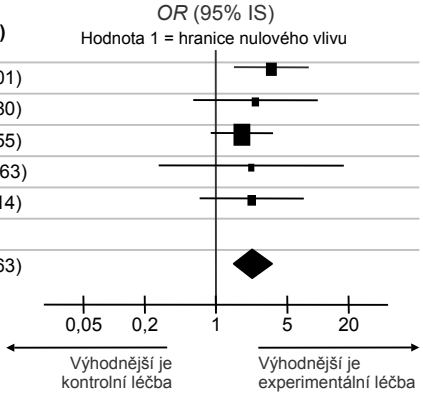
proLékaře.cz | 18.4.2024

Lesní graf (*forest plot*) je univerzálním vizualizačním nástrojem, který může být použit pro srovnání studií s různými cílovými parametry.

Obr. 4a) Studie s hodnocením vlivu experimentální léčby pomocí poměru šancí (*OR*).
Srovnáváme přínos experimentální a kontrolní léčby, hodnoceným parametrem je vyléčení bez trvalých následků po onemocnění. Vzhledem k tomu, že sledovaná událost je pozitivní (vyléčení bez následků), pak hodnoty *OR* > 1 indikují protektivní vliv experimentální léčby ve srovnání s kontrolním postupem.

	Experimentální léčba		Kontrolní léčba		Váha	*OR* (95% IS)
	bez následků	celkem	bez následků	celkem		
studie 1	30	50	15	50	22,8 %	3,50 (1,53; 8,01)
studie 2	10	15	9	20	9,8 %	2,44 (0,61; 9,80)
studie 3	60	80	50	80	47,6 %	1,80 (0,91; 3,55)
studie 4	4	7	3	8	4,6 %	2,22 (0,28; 17,63)
studie 5	45	50	40	50	15,2 %	2,25 (0,71; 7,14)
Celkem	149	202	117	208	100 %	2,34 (1,51; 3,63)

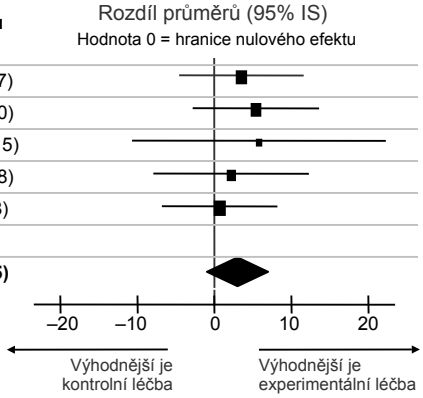
Test heterogenity (Chi² = 1,49, df = 4): p = 0,830
Test celkového vlivu (Z = 3,79): p < 0,001
IS – interval spolehlivosti



Obr. 4b) Studie s hodnocením vlivu experimentální léčby pomocí rozdílu průměrů.
Srovnáváme přínos experimentální a kontrolní terapie pro zrakovou ostrost pacientů. Zrakovou ostrost odečítáme na kvantitativní škále a hodnotíme pomocí aritmetického průměru a směrodatné odchylky (*SD*). Experimentální a kontrolní skupina jsou srovnány pomocí rozdílu průměru, přičemž hodnota 0 tohoto rozdílu indikuje nulový rozdíl skupin, a tedy nulový vliv experimentálního postupu ve srovnání s kontrolním.

	Experimentální léčba			Kontrolní léčba			Váha	Rozdíl průměrů (95% IS)
	průměr	SD	n	průměr	SD	n		
studie 1	51,6	16,3	26	48,1	15,9	40	24,9 %	3,50 (–4,47; 11,47)
studie 2	54,7	18,1	30	49,3	19,2	60	24,2 %	5,40 (–2,70; 13,50)
studie 3	58,9	17,3	9	53,1	20,0	11	5,9 %	5,80 (–10,55; 22,15)
studie 4	56,3	18,1	25	54,1	19,6	30	15,9 %	2,20 (–7,78; 12,18)
studie 5	52,3	19,0	40	51,6	17,6	60	29,1 %	0,70 (–6,68; 8,08)
Celkem			**130**			**201**	**100 %**	**3,07 (–0,91; 7,05)**

Test heterogenity (Chi² = 0,86, df = 4): p = 0,930
Test celkového vlivu (Z = 1,51): p = 0,130
IS – interval spolehlivosti



Obr. 4. Lesní graf (*forest plot*) pro srovnání studií s různým cílovým parametrem (poměr šancí a rozdíl průměrů).

(*„forest plot“*), který jsme krátce představili již v minulém díle seriálu.

Příklad takového grafu je uveden na obr. 1, který typicky zobrazuje odhady *RR* či *OR* (body) společně s jejich 95% intervaly spolehlivosti (horizontální úsečky) a s vyznačením referenční hodnoty 1. Připomeňme zde, že u poměrových indexů typu poměru šancí a relativního rizika znamená hodnota 1 bod nulového vlivu zkoumaného expozičního faktoru na sledovanou událost. Při takovém výsledku neumíme odlišit výskyt sledované události v exponované populaci (skupina případů, kohorta ovlivněná sledovaným faktorem) od jejího výskytu v kontrolní populaci. Pokud naopak interval spolehlivosti odhadu *OR* (*RR*) nepokrývá hodnotu 1, pak můžeme hovořit o statisticky významném vlivu sledovaného faktoru; při hodnotách *OR* (*RR*) > 1 jde o vliv rizikový, a naopak pokud je *OR* (*RR*) < 1, jde o faktor protektivní.

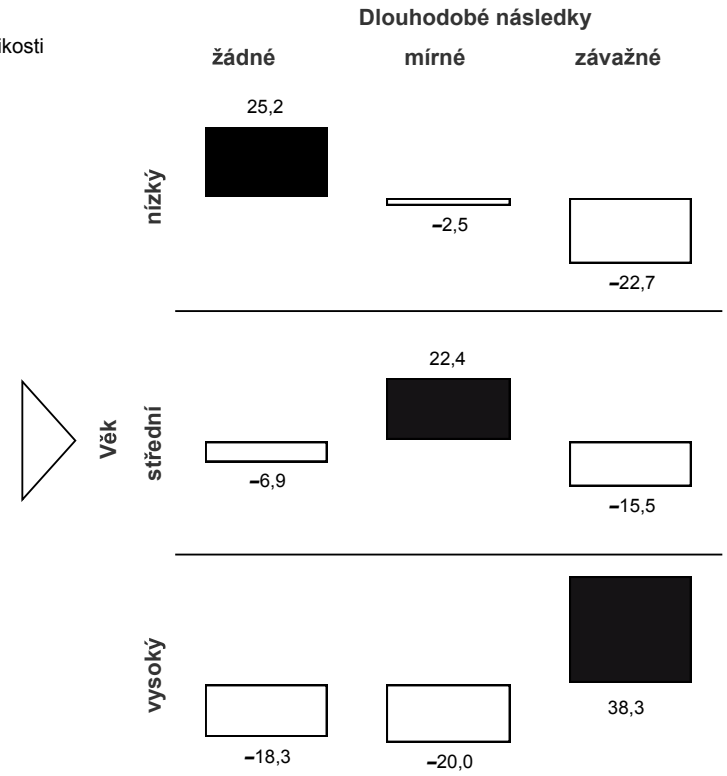
Lesní graf (*„forest plot“*) představený na obr. 1 je typ zobrazení, které usiluje o přehledné znázornění více odhadů *OR* (*RR*) a jejich intervalů spolehlivosti. Věříme, že čtenáře přidaná hodnota těchto grafů zaujme. Velmi přehledně tak můžeme znázornit až desítky dílčích odhadů *OR* či *RR*, případně je i seřadit podle nějakého klíče, a čtenář jediným pohledem posoudí homogenitu či heterogenitu dílčích odhadů a porovnáním s referenční hodnotou 1 rovněž statistickou významnost jednotlivých odhadů. Lehce identifikujeme odlehlé studie (odhady), odhady vysoce statisticky významné a naopak odhady s hraniční významností. Uvedeme-li do grafu číselné hodnoty, nezůstane čtenář ochuzen ani o tabulkový přehled. Nelze se divit, že díky těmto možnostem

proLékaře.cz | 18.4.2024

Výpočet očekávaných četností v buňkách kontingenční tabulky a rozdíl mezi pozorovanými a očekávanými četnostmi je základem pro analýzu vztahu mezi řádky a sloupci tabulky a pro výpočet testu dobré shody. Orientační posouzení tohoto vztahu je možné i vizualizací odchylek pozorovaných četností od očekávaných ve formě tzv. grafu asociací.

V ukázce hodnotíme vztah mezi věkem pacientů a výskytem dlouhodobých následků onemocnění. Z grafu je vzhledem k velikosti odchylek mezi pozorovanými a očekávanými četnostmi patrný nenáhodný vztah mezi oběma proměnnými.

Četnosti pozorované		Dlouhodobé následky		
		žádné	mírné	závažné
Věk	nízký	55	44	10
	střední	30	80	25
	vysoký	6	18	65
Četnosti očekávané v případě nulového vztahu obou znaků		žádné	mírné	závažné
Věk	nízký	29,8	46,5	32,7
	střední	36,9	57,6	40,5
	vysoký	24,3	38,0	26,7
Rozdíl očekávaných a pozorovaných četností		žádné	mírné	závažné
Věk	nízký	25,2	–2,5	–22,7
	střední	–6,9	22,4	–15,5
	vysoký	–18,3	–20,0	38,3



Obr. 5. Graf asociací („*association plot*“) jako nástroj vizualizace kontingenčních tabulek.

lesní graf fakticky zdomácněl v prezentacích biomedicínského výzkumu. Ačkoli tato technika byla vyvinuta původně pro sumarizaci metaanalýz randomizovaných klinických studií (70.–80. léta minulého století), velmi rychle si našla své místo i v hodnocení studií observačních.

Lesní graf („*forest plot*“) lze v řadě atributů modifikovat a obohacovat o další informace, resp. dimenze relevantní pro srovnání dílčích studií. Horizontální číselnou osu můžeme vyjádřit přímo v hodnotách *OR* (*RR*) nebo můžeme použít logaritmované hodnoty odhadů. Logaritmovaná forma je někdy graficky přehlednější, zvláště pokud jsou dílčí odhady velmi heterogenní a mají široké intervaly spolehlivosti. Logaritmovaná forma nadto nabídne přehlednější zobrazení statisticky významných odhadů *OR* (*RR*) menších než 1, pro které v původní škále zůstává pouze úzký pás hodnot od 0 do 1. V díle XXXVI seriálu jsme rozebírali výpočty intervalů spolehlivosti pro *OR* (*RR*), které pracují s aproximací pomocí normálního rozdělení právě pro logaritmované hodnoty ln(*OR*) a ln(*RR*). Po odlogaritmování pomocí exponenciální funkce vždy získáváme asymetrické hranice intervalů spolehlivosti, jak ukazuje příklad na obr. 2. V logaritmované formě grafu je ovšem třeba dávat pozor na změnu referenční hodnoty odhadů pro nulový vliv, místo hodnoty 1 je to po logaritmické transformaci hodnota 0.

Současné počítačové programy nabízejí širokou škálu dalších možností, jak lesní graf („*forest plot*“) modifikovat. Body vyjadřující hodnoty odhadů *OR* (*RR*) lze kreslit s různou velikostí podle váhy, kterou dané studii (dílčímu odhadu) přikládáme (např. podle velikosti vzorku, reprezentativnosti studie apod.). Celkový vážený odhad *OR* (*RR*), nazývaný někdy také celkový výsledek nebo celkový vliv („*overall effect*“), může být graficky odlišen a vybaven graficky odlišeným intervalem spolehlivosti. Tyto modifikace a rozšíření grafického znázornění ukazují obr. 3 a 4. V obrázcích jsou rovněž uvedeny statistické testy využívané pro významnost celkového vlivu srovnávaných studií a pro hodnocení heterogenity dílčích studií. Tyto testy budeme detailně vysvětlovat v dalších dílech našeho seriálu, zde pouze konstatujme, že jejich výsledek lze odečíst přímo z lesního grafu:

- statisticky významný celkový efekt je větší nebo menší než referenční hodnota 1 a jeho interval spolehlivosti tuto hodnotu nezahrnuje,
- homogenní, tedy vzájemně konzistentní, výstupy dílčích studií jsou patrné z pozic dílčích odhadů *OR* nebo *RR*; velmi snadno rovněž vidíme i odlehlou studii, která např. dává opačné výsledky než ostatní apod.

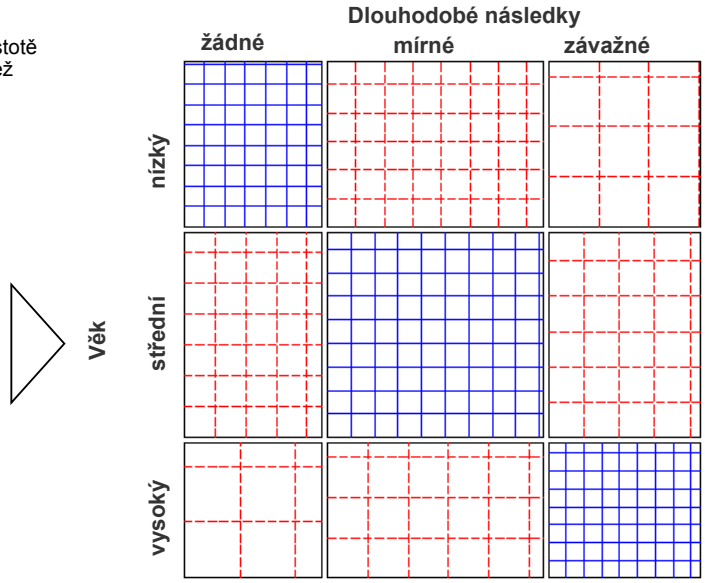
Lesní graf („*forest plot*“) lze samozřejmě využít i pro odhady jiných statistik než *OR* (*RR*), princip zůstává stejný. Vždy srovnáváme více dílčích a stejně zamě-

proLékaře.cz | 18.4.2024

Standardním postupem hodnocení vztahů výskytu jevů z tabulek četností je výpočet očekávaných četností v případě, kdy je vztah nulový. Pro jakoukoliv dvoucestnou tabulku četností lze tyto očekávané četnosti vyjádřit obdélníky, jejichž šířka je proporcionální k celkové četnosti v každém sloupci a jejichž výška je proporcionální k celkové četnosti v každém řádku. Riedwyl a Schüpbach (1983, 1994) navrhli tzv. mozaikový graf („*sieve plot*“, „*parquet plot*“) založený na tomto principu. Plocha každého obdélníku je proporcionální k očekávané četnosti a pozorované četnosti v dané buňce tabulky jsou vyjádřeny počtem čtverců uvnitř každého obdélníku. Rozdíl mezi pozorovanými a očekávanými četnostmi je tak dán hustotou čar v jednotlivých obdélnících. Čím více obsahuje obdélník vnitřních čtverců, tím větší je rozdíl mezi pozorovanými a očekávanými četnostmi v dané buňce tabulky. Plné čáry vyznačují pozitivní odchylky, čárkované čáry negativní odchylky pozorovaných a očekávaných četností.

V ukázce hodnotíme vztah mezi věkem pacientů a výskytem dlouhodobých následků onemocnění. Z grafu je díky zvýšené hustotě čar v obdélnících na diagonále (pozorované četnosti jsou větší než očekávané) patrný nenáhodný vztah mezi oběma proměnnými.

Četnosti pozorované		**Dlouhodobé následky**		
		žádné	mírné	závažné
Věk	nízký	55	44	10
	střední	30	80	25
	vysoký	6	18	65
Četnosti očekávané v případě nulového vztahu obou znaků		žádné	mírné	závažné
Věk	nízký	29,8	46,5	32,7
	střední	36,9	57,6	40,5
	vysoký	24,3	38,0	26,7
Rozdíl očekávaných a pozorovaných četností		žádné	mírné	závažné
Věk	nízký	25,2	–2,5	–22,7
	střední	–6,9	22,4	–15,5
	vysoký	–18,3	–20,0	38,3



Riedwy H, Schüpbach M. Siebdiagramme: Graphische Darstellung von Kontingenztafeln. Technical Report No. 12. Bern, Switzerland: Institute for Mathematical Statistics University of Bern 1983.

Riedwy H, Schüpbach M. Parquet diagram to plot contingency tables. In: Faulbaum F (ed). Softstat '93: Advances in Statistical Software. New York: Gustav Fischer 1994: 293–299.

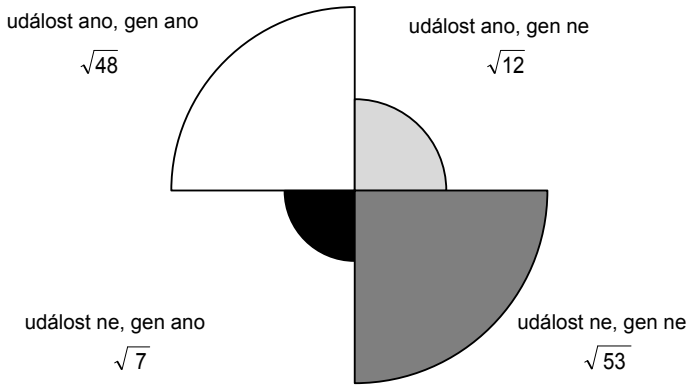
Obr. 6. Mozaikový graf *(„sieve plot“)* jako nástroj vizualizace kontingenčních tabulek.

Růžicový graf je variantou běžného koláčového grafu („*pie chart*“). Oba typy grafů vyjadřují výskyt 1, 2, …. *K* variant (kategorií, jejichž absolutní nebo relativní četnosti jsou zobrazeny ve formě kruhových výsečí. Koláčový graf má stejný poloměr všech výsečí a četnosti jsou proporčně vyjádřeny úhlem dané výseče. U růžicového grafu je úhel konstantní (360° děleno počtem *K* variant) a v proporčním vztahu k zobrazovaným četnostem je druhá mocnina poloměru grafu. Využití stejného úhlu výsečí u růžicového grafu umožňuje snadné porovnání více grafů se stejným počtem výsečí (stejná výseč grafu je vždy na stejné pozici v grafu). Jde tak o nástroj vhodný zejména pro vizualizaci větších kontingenčních tabulek.

V ukázce hodnotíme vztah mezi výskytem události a přítomností rizikové genové varianty.

Výskyt události	**Přítomnost genu** ano	ne
ano	48	12
ne	7	53

Kontingenční tabulka obsahuje čtyři buňky, které v grafu znázorňují čtyři výseče se stejným úhlem 90°. Délka výsečí odpovídá druhé odmocnině četností v jednotlivých buňkách.



Obr. 7. Růžicový graf *(„rose plot“)* jako nástroj vizualizace kontingenčních tabulek.

proLékaře.cz | 18.4.2024

řených studií a vykreslujeme odhady použité statistiky s jejich intervaly spolehlivosti. Obr. 4b přináší příklad grafu, který místo *OR* (*RR*) pracuje s odhady aritmetického průměru a jejich směrodatnými odchylkami. V takovém případě již ovšem nejde o asociační studii, v obou srovnávaných ramenech byla měřena kvantitativní náhodná veličina (např. koncentrace látky v krvi pacientů a kontrol). Náhodnou veličinu statisticky popisujeme aritmetickým průměrem a rozdíl odhadů průměru mezi experimentální a kontrolní skupinou osob, společně s jeho intervalem spolehlivosti, jsou vstupem do lesního grafu (obr. 4b).

Je patrné, že do lesního grafu může vstupovat poměrně široké spektrum statistik, které využíváme pro srovnání ramen klinických studií. Jelikož se v takových experimentech většinou zabýváme vlivem nějakého faktoru (diagnostika, léčba, rizikové faktory, protektivní faktory) na událost na výstupu (vyléčení pacienta, úmrtí pacienta, relaps nemoci apod.), hovoříme o tzv. ukazatelích vlivu (*„outcome measures“* nebo *„effect measures“*). V zásadě můžeme dvě srovnávané kohorty (např. pacienty a kontroly) odlišit poměrem nebo rozdílem hodnot náhodné sledované veličiny (*„outcome“*). U poměru dvou číselných charakteristik je referenční hodnotou pro nulový rozdíl mezi skupinami hodnota 1, u absolutního rozdílu číselných charakteristik je to potom hodnota 0.

Závěrem této grafické části seriálu se opět vraťme k asociačním studiím a jejich základnímu výstupu v podobě tabulek četností. Pro vyjádření významnosti a vzájemné závislosti řádků a sloupců v těchto tabulkách se využívají i další typy grafů, které mohou zvláště u objemnějších dat významně usnadnit jejich prezentaci. Zejména autoři genetických asociačních studií, kteří typicky pracují s velkým počtem genetických markerů, často sahají k různým grafickým pomůckám. Ačkoli nejde o grafy zcela běžné, stojí za to se o nich zmínit, neboť jejich realizace není při dostupnosti počítačové techniky nijak problematická. Formou příkladů tak uvádíme tzv. graf asociací (*„association plot“*; obr. 5) a tzv. mozaikový graf (*„sieve plot“*; obr. 6), které se zaměřují na zobrazení rozdílů mezi pozorovanými a očekávanými četnostmi v tabulce četností. Očekávané četnosti reprezentují stav, který by teoreticky nastal v případě nulového vztahu mezi srovnávanými jevy. Přehled užitečných grafů uzavírá tzv. růžicový graf (*„rose plot“*; obr. 7), který je variantou běžného koláčového grafu. Přidanou hodnotu těchto zobrazení samozřejmě oceníme především u složitých kontingenčních tabulek s více řádky a sloupci.