# Mathematik für Biologen

Prof. Dr. Rüdiger W. Braun
http://blog.ruediger-braun.net

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

10. Dezember 2014

# Datenpaare

- Häufig erhebt man zwei Merkmale, um deren Abhängigkeit zu erforschen
- mathematisch stellt man solch ein Ergebnis als Menge von Datenpaaren dar

$$(x_1, y_1), (x_2, y_2), \ldots, (x_n, y_n)$$

- Beispiel: Zusammenhang von Alter und Blutdruck
- Dann

  $x_n$: Alter des $n$-ten Probanden in Jahren

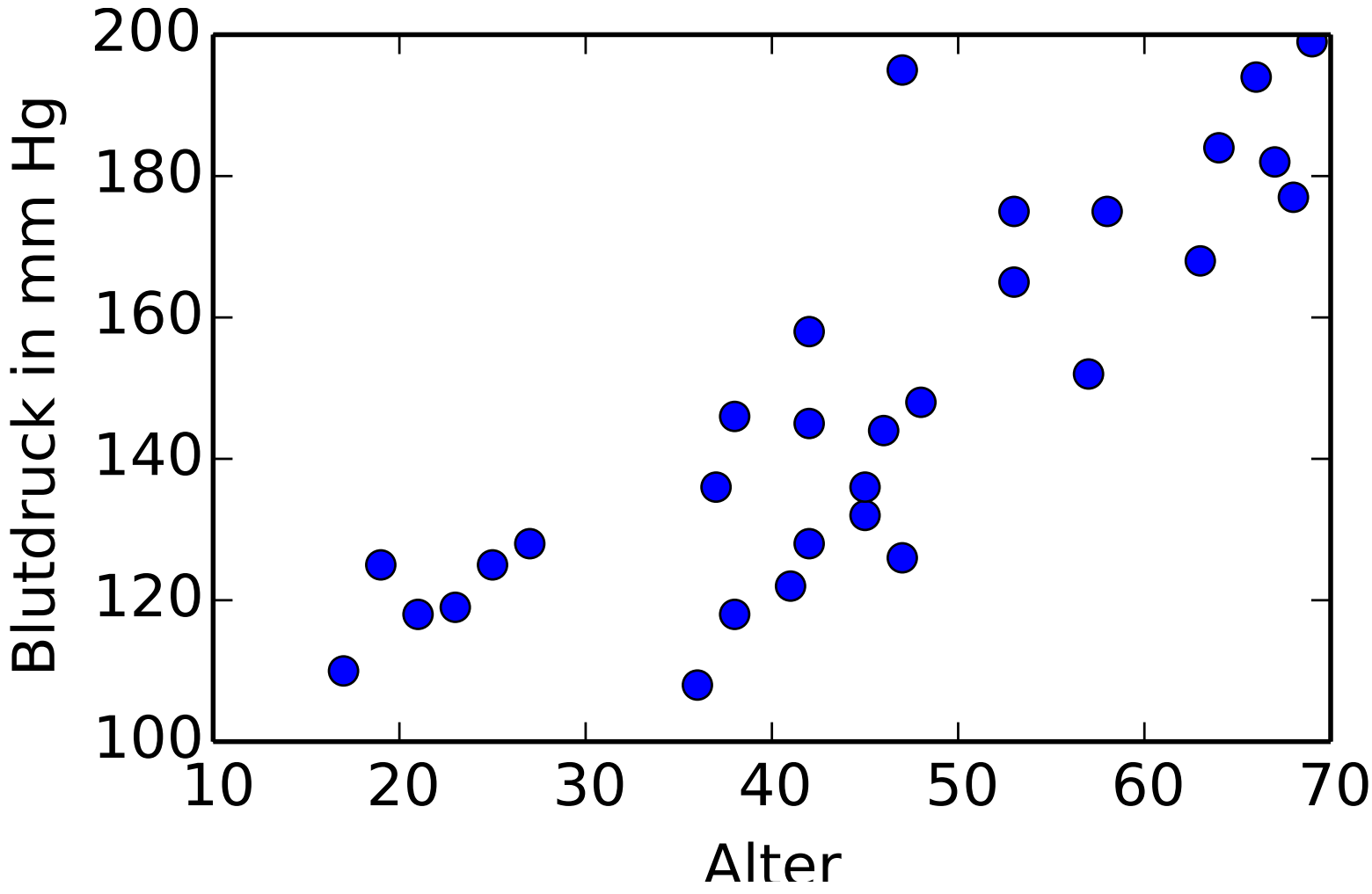
  $y_n$: Blutdruck des $n$-ten Probanden in $mm\,Hg$

# Blutdruckdaten

Die Tabelle zeigt Alter und Blutdruck von 30 Probanden

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| (17, 110) | (19, 125) | (21, 118) | (23, 119) | (25, 125) |
| (27, 128) | (36, 108) | (37, 136) | (38, 118) | (38, 146) |
| (41, 122) | (42, 128) | (42, 145) | (42, 158) | (45, 132) |
| (45, 136) | (46, 144) | (47, 126) | (47, 195) | (48, 148) |
| (53, 165) | (53, 175) | (57, 152) | (58, 175) | (63, 168) |
| (64, 184) | (66, 194) | (67, 182) | (68, 177) | (69, 199) |

# Beispiel: Blutdruckdaten



# Korrelation

- Eine Korrelation zwischen zwei Datensätzen ist eine gemeinsame oder gegenläufige Tendenz.
- Beispielsweise steigt der Blutdruck tendenziell mit dem Alter.
- Gemessen wird die Korrelation durch den empirischen Korrelationskoeffizienten.
- Der empirischen Korrelationskoeffizient beantwortet die Frage

  *Gibt es eine Korrelation?*

- Die Antwort ist "ja", wenn der empirische Korrelationskoeffizient nahe bei 1 oder bei $-1$ liegt.

# Empirische Kovarianz

- Empirische Kovarianz: Wie empirische Varianz, aber für Daten*paare.*
- Wir haben $n$ Datenpaare $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \ldots, (x_n, y_n)$
- das arithmetische Mittel der $x_j$ ist $\overline{x}$, das der $y_j$ ist $\overline{y}$
- die *empirische Kovarianz* von $x$ und $y$ ist

$$\begin{aligned}\operatorname{covar}_{\mathrm{emp}}(x, y) \\ = \frac{1}{n-1}\big((x_1 - \overline{x})(y_1 - \overline{y}) + (x_2 - \overline{x})(y_2 - \overline{y}) + \ldots \\ + (x_n - \overline{x})(y_n - \overline{y})\big)\end{aligned}$$

- Formel ohne Pünktchen

$$\operatorname{covar}_{\mathrm{emp}}(x, y) = \frac{\sum_{j=1}^{n}(x_j - \overline{x})(y_j - \overline{y})}{n-1}$$

# Konkrete Berechnung der Kovarianz

- Wir verwenden die erste Spalte der Blutdruckdaten
- $x$ ist das Alter in Jahren, $y$ der Blutdruck in $mm\,Hg$
- Man erhält $\overline{x} = \frac{247\text{Jahre}}{6} = 41.17\text{Jahre}$ und $\overline{y} = \frac{845 mm\,Hg}{6} = 140.83 mm\,Hg$
- Rechnung:

| $j$ | $x_j - \overline{x}$ | $(x_j - \overline{x})^2$ | $y_j - \overline{y}$ | $(y_j - \overline{y})^2$ | $(x_j - \overline{x})(y_j - \overline{y})$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | -25.17 | 584.2 | -30.83 | 950.5 | 745.2 |
| 2 | -14.17 | 200.8 | -12.83 | 164.6 | 181.8 |
| 3 | -0.17 | 0.0 | -18.83 | 354.6 | 3.2 |
| 4 | 3.83 | 14.7 | -4.83 | 23.3 | -18.5 |
| 5 | 11.83 | 139.9 | 24.17 | 584.2 | 286.0 |
| 6 | 22.83 | 521.2 | 41.17 | 1695.0 | 939.9 |
| $\sum$ | -0.02 | 1460.8 | 0.02 | 3772.2 | 2137.6 |

- $\text{covar}_{\text{emp}} = \frac{2137.6}{5} = 427.5\text{Jahre} \times mm\,Hg$

# Eigenschaften der empirischen Kovarianz

- $\text{covar}_{\text{emp}}(y, y) = s_y^2$, wobei $s_y^2$ die empirische Varianz von $y$ ist.
- Die empirische Kovarianz skaliert wie die Varianz

# Empirischer Korrelationskoeffizient

- Kennzahl zur Überprüfung gemeinsamer Tendenz
- $s_x$ sei die Stichprobenstreuung der $x_j$ und $s_y$ die Stichprobenstreuung der $y_j$
- dann ist der *empirische Korrelationskoeffizient* gleich

$$r = \frac{\text{covar}_{\text{emp}}(x, y)}{s_x \cdot s_y}$$

- ausgeschrieben bedeutet das

$$r = \frac{\sum_{j=1}^{n} (x_j - \overline{x})(y_j - \overline{y})}{\sqrt{\left(\sum_{j=1}^{n} (x_j - \overline{x})^2\right)\left(\sum_{j=1}^{n} (y_j - \overline{y})^2\right)}}$$

- Der Korrelationskoeffizient ist dimensionslos

# Fortsetzung: Blutdruckdaten

Weiterhin werden nur die Daten der ersten Spalte zugrunde gelegt.
Bereits gesehen $\text{covar}_{\text{emp}} = 427.5\,\text{Jahre} \cdot mm\,Hg$

$$s_x^2 = \frac{1460.8\text{Jahre}^2}{5} = 292.2\text{Jahre}^2$$
$$s_x = \sqrt{292.2\text{Jahre}^2} = 17.09\text{Jahre}$$
$$s_y^2 = \frac{3772.2mm^2}{5} = 754.4mm^2$$
$$s_y = \sqrt{754.4mm^2} = 27.47mm$$

empirischer Korrelationskoeffizient

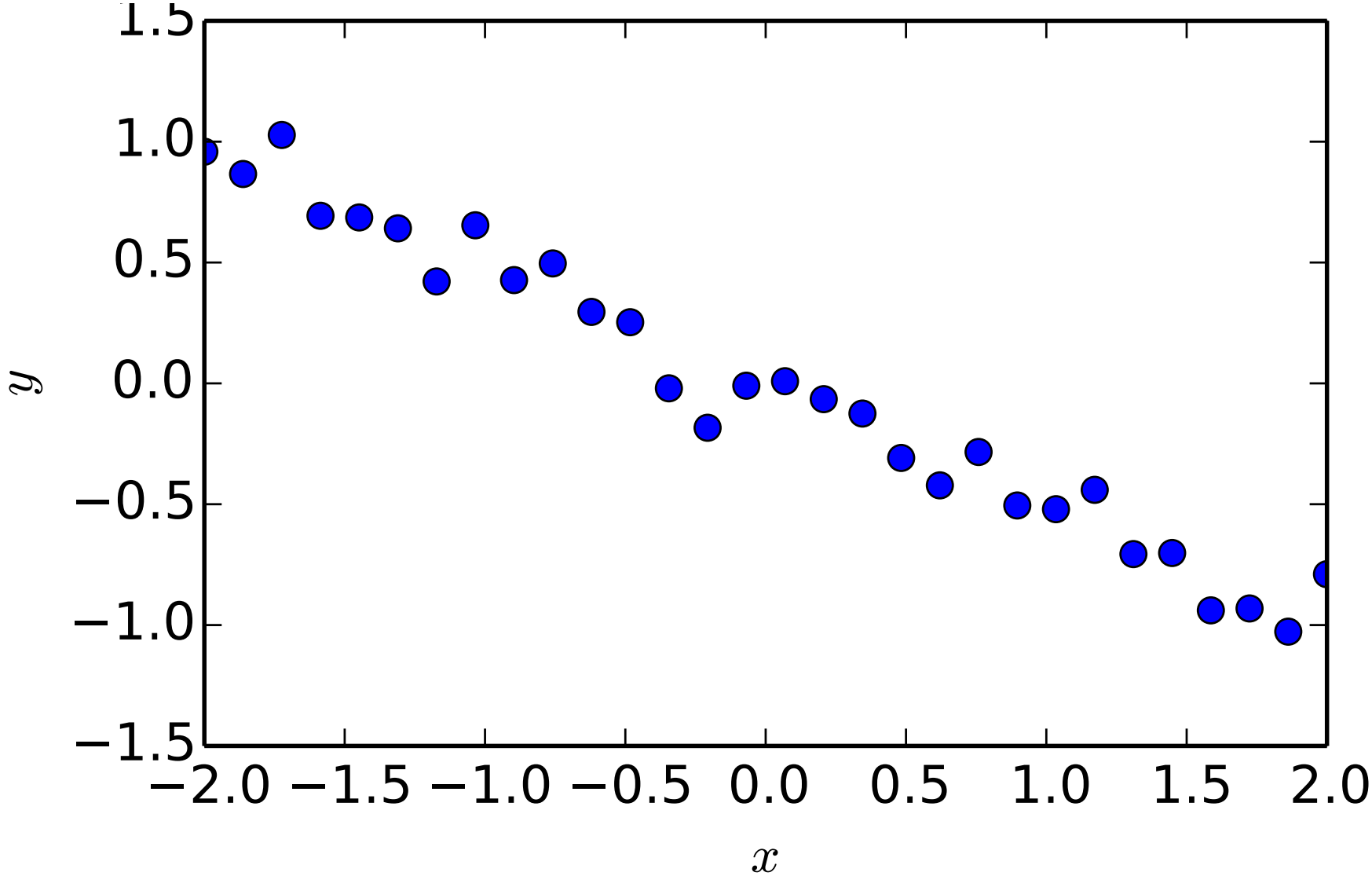
$$r = \frac{427.5\,\text{Jahre} \cdot mm\,Hg}{17.09\text{Jahre} \cdot 27.47mm} = 0.9106$$

# Interpretation

Der Korrelationskoeffizient zeigt an, ob zwei Datensätze eine gemeinsame Tendenz aufweisen

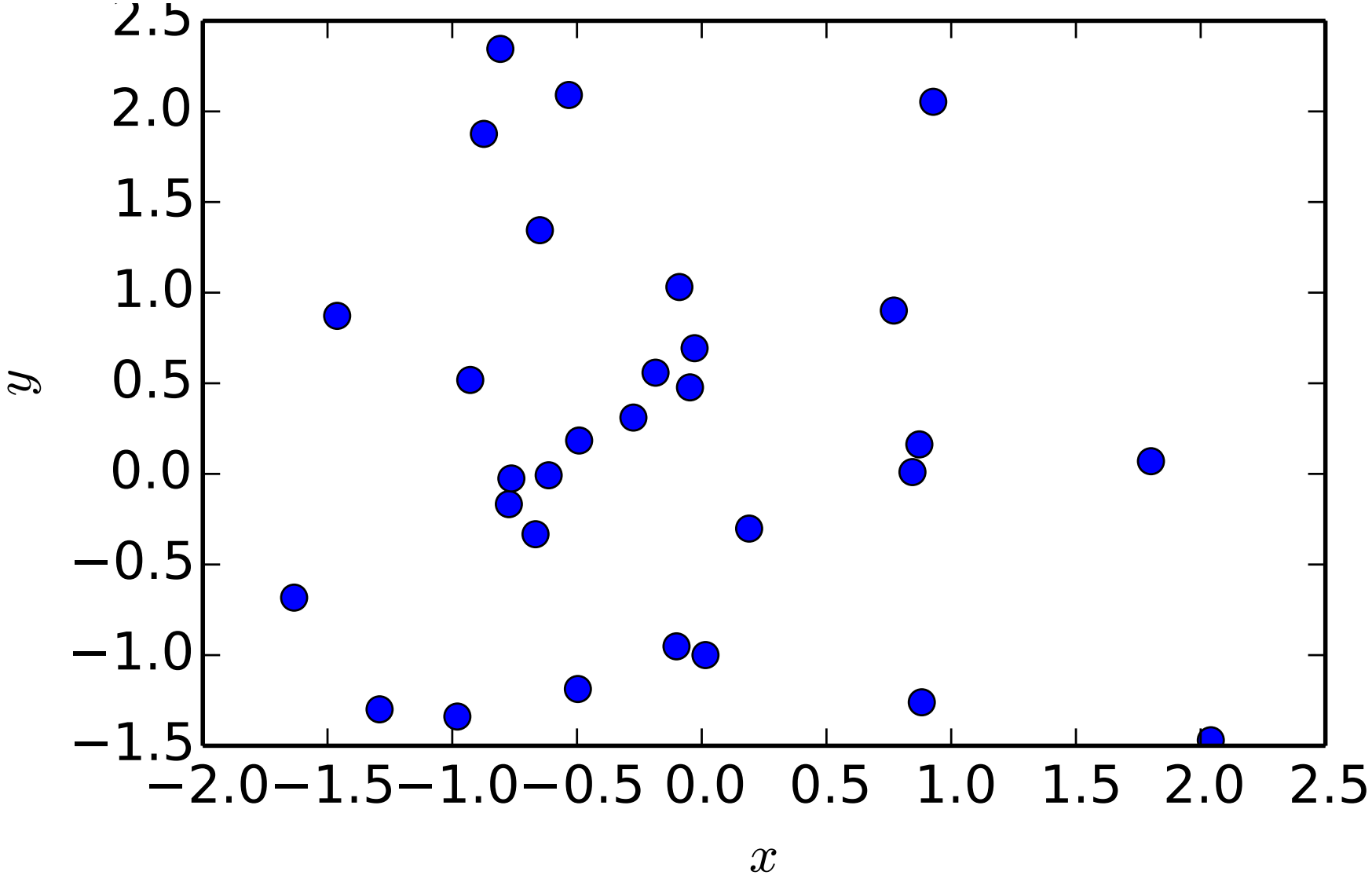
- wenn er nahe bei 1 liegt, dann wachsen $x$ und $y$ gemeinsam
- wenn er nahe bei $-1$ liegt, dann fällt $y$, wenn $x$ wächst
- wenn er nahe bei 0 liegt, dann gibt es keine gemeinsame Tendenz

# Beispiel: Sehr gute Korrelation




Der empirische Korrelationskoeffizient beträgt $-0.98$.

# Beispiel: Keine Korrelation

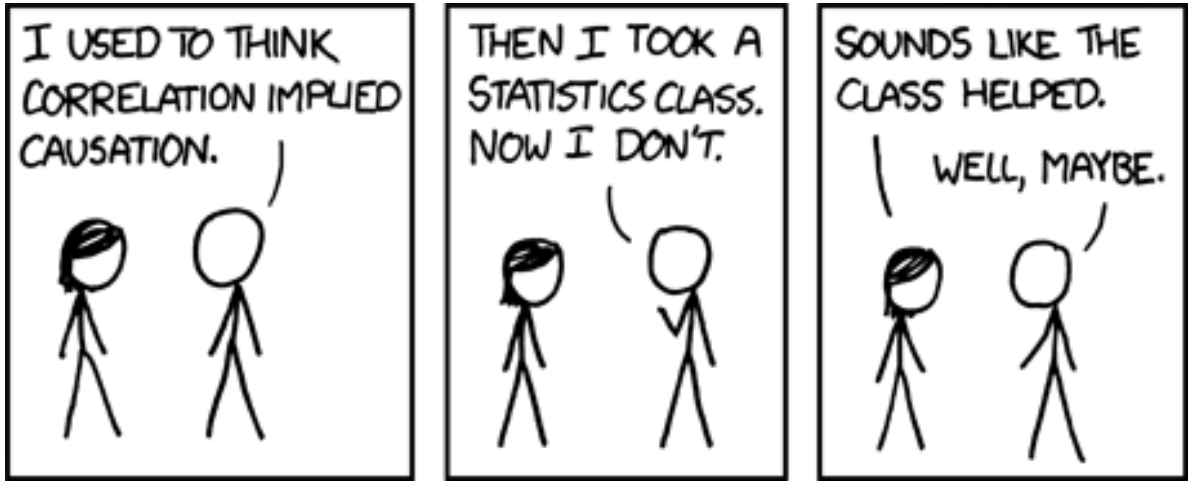



Der empirische Korrelationskoeffizient beträgt $-0.10$.

# Korrelation $\neq$ Kausalität

- Wenn der Korrelationskoeffizient von $x$ und $y$ nahe 0 liegt, dann gibt es keinen (linearen) kausalen Zusammenhang zwischen ihnen
- Man kann aber im umgekehrten Fall von einem Korrelationskoeffizienten nahe bei 1 nicht auf einen kausalen Zusammenhang schließen
- Zum Beispiel nimmt seit Jahrzehnten in Deutschland sowohl die Zahl der Geburten als auch die Zahl der Störche ab
- Der kausale Zusammenhang ist aber umstritten

# xkcd




Quelle: http://xkcd.com/552

# Korrelation und lineare Regression

Wenn eine Korrelation zwischen zwei Datensätzen besteht, dann entstehen quantitative Fragen

- Wie sehr steigt oder fällt $y$ in Abhängigkeit von $x$?
- Welchen Wert $y$ erwartet man für gegebenes $x$?

# Lineare Regression

- "Lineare Regression": Bestimmung einer Regressionsgeraden
- "linear": auf einer Gerade liegend
- "Gerade": Funktionsvorschrift

$$y = m \cdot x + b$$

Hierbei ist

- $m$ die Steigung der Geraden
- $b$ der Ordinatenabschnitt der Geraden

- Die Regressionsgerade ist die Gerade mit der bestmöglichen Annäherung an die Datenpunkte
- "bestmöglich" bedeutet

$$\sum_{j=1}^{n} (m \cdot x_j + b - y_j)^2 \stackrel{!}{=} \min$$

# Formel für die lineare Regression

- Gegeben: Datenpaare $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \ldots, (x_n, y_n)$
- Gesucht: Regressionsgerade $y = m \cdot x + b$
- Rechenvorschrift:

$$m = \frac{\text{covar}_{\text{emp}}(x, y)}{s_x^2}$$

$$b = \overline{y} - m\overline{x}$$

- Dabei:
  - $\overline{x}$ und $\overline{y}$: arithmetisches Mittel von $x$ und $y$
  - $s_x^2$ Varianz von $x$
  - $\text{covar}_{\text{emp}}(x, y)$ empirische Kovarianz von $x$ und $y$

# Beispiel: Blutdruckdaten

$x$ ist das Alter, $y$ der Blutdruck der Probanden. Hier jetzt die Daten für die gesamte Stichprobe

$$\text{covar}_{\text{emp}} = 349 \qquad s_x = 15.2$$

Steigung

$$m = \frac{349}{15.2^2} = 1.51$$

Ordinatenabschnitt

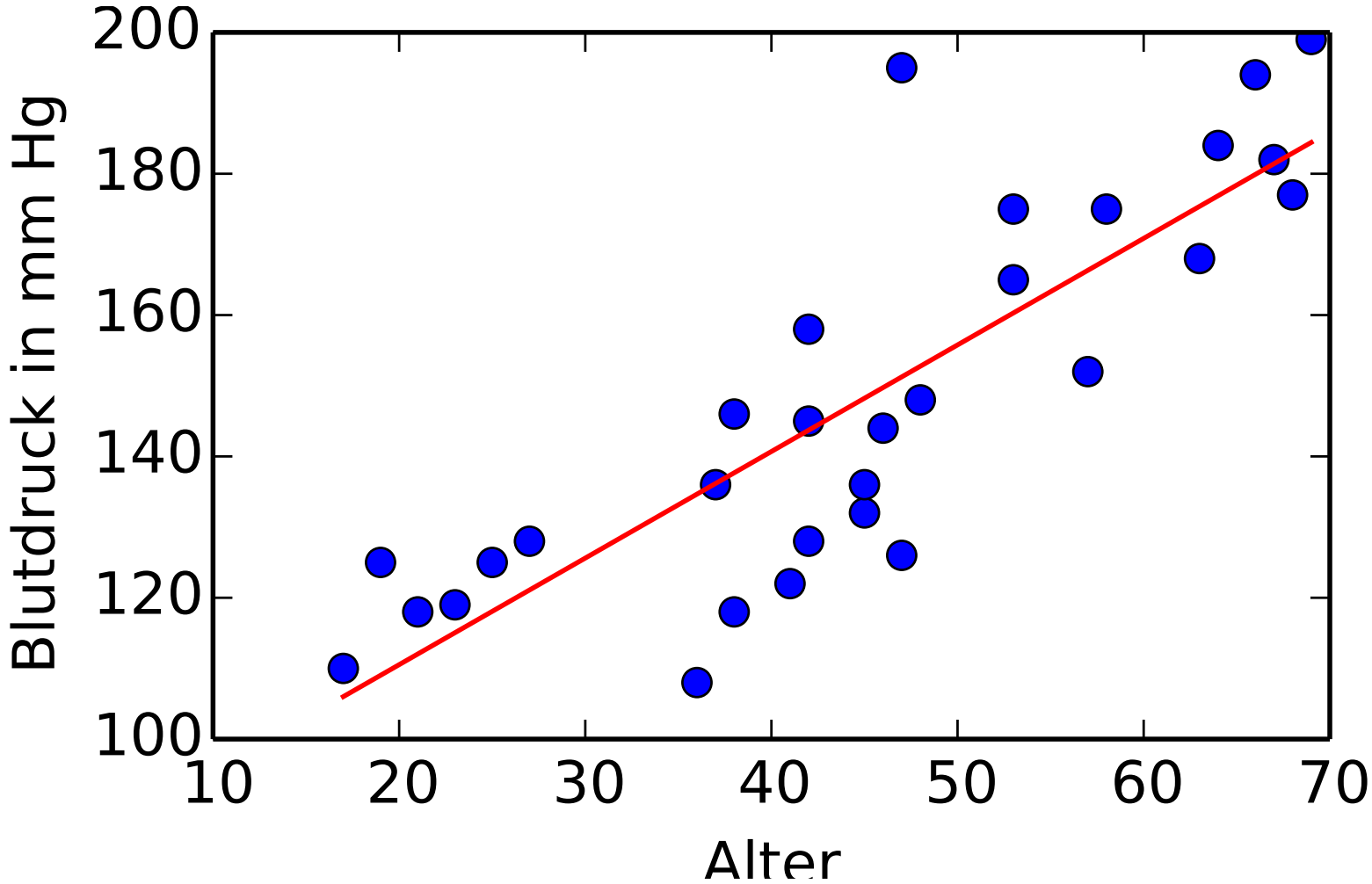
$$b = 148 - 1.51 \cdot 44.8 = 80.4$$

Interpretation:

- Pro Jahr steigt der Blutdruck um 1.5 $mm\,\text{Hg}$
- $b$ hat hier keine Bedeutung, denn nahe bei $x = 0$ wurden keine Daten erhoben
- Bei einem 50jährigen erwartet man einen Blutdruck von

$$1.51 \cdot 50 + 80.4 = 155.9$$

# Beispiel: lineare Regression der Blutdruckdaten

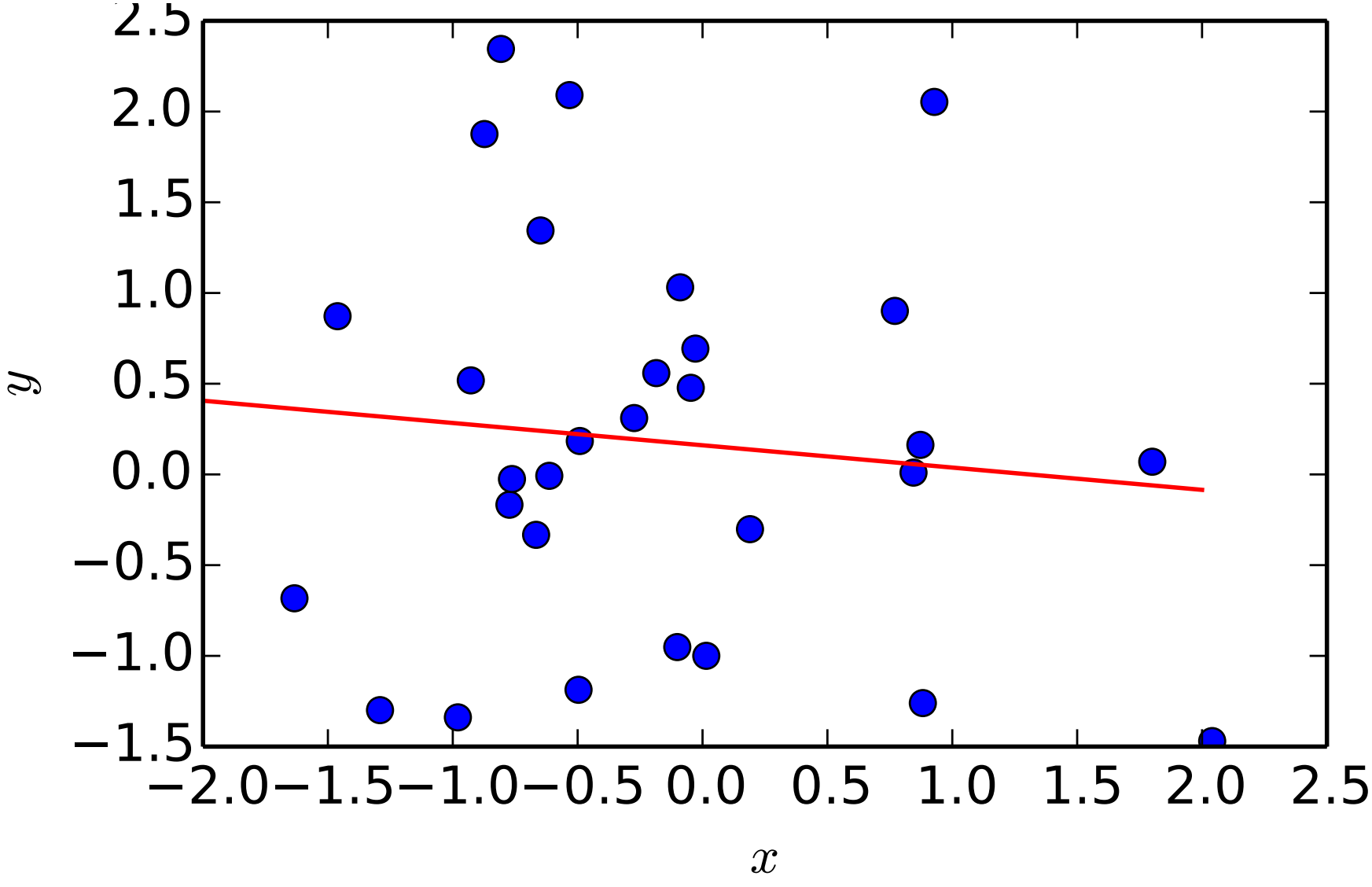



Die Regressionsgerade ist $y = 1.51 \cdot x + 80.4$ (in *mm* Hg)

# Zu beachten

- Die *Extrapolation* über den Bereich des ursprünglichen Datensatzes hinaus ist unzulässig
- Die Steigung der Regressionsgerade ist nicht gleich der Steigung der Geraden durch die beiden äüßersten Punkte
- Der Algorithmus bestimmt immer eine Regressionsgerade
- auch wenn sie keinen Sinn macht

# Beispiel: Schlechte Korrelation mit Regressionsgerade




Die Regressionsgerade ist bedeutungslos

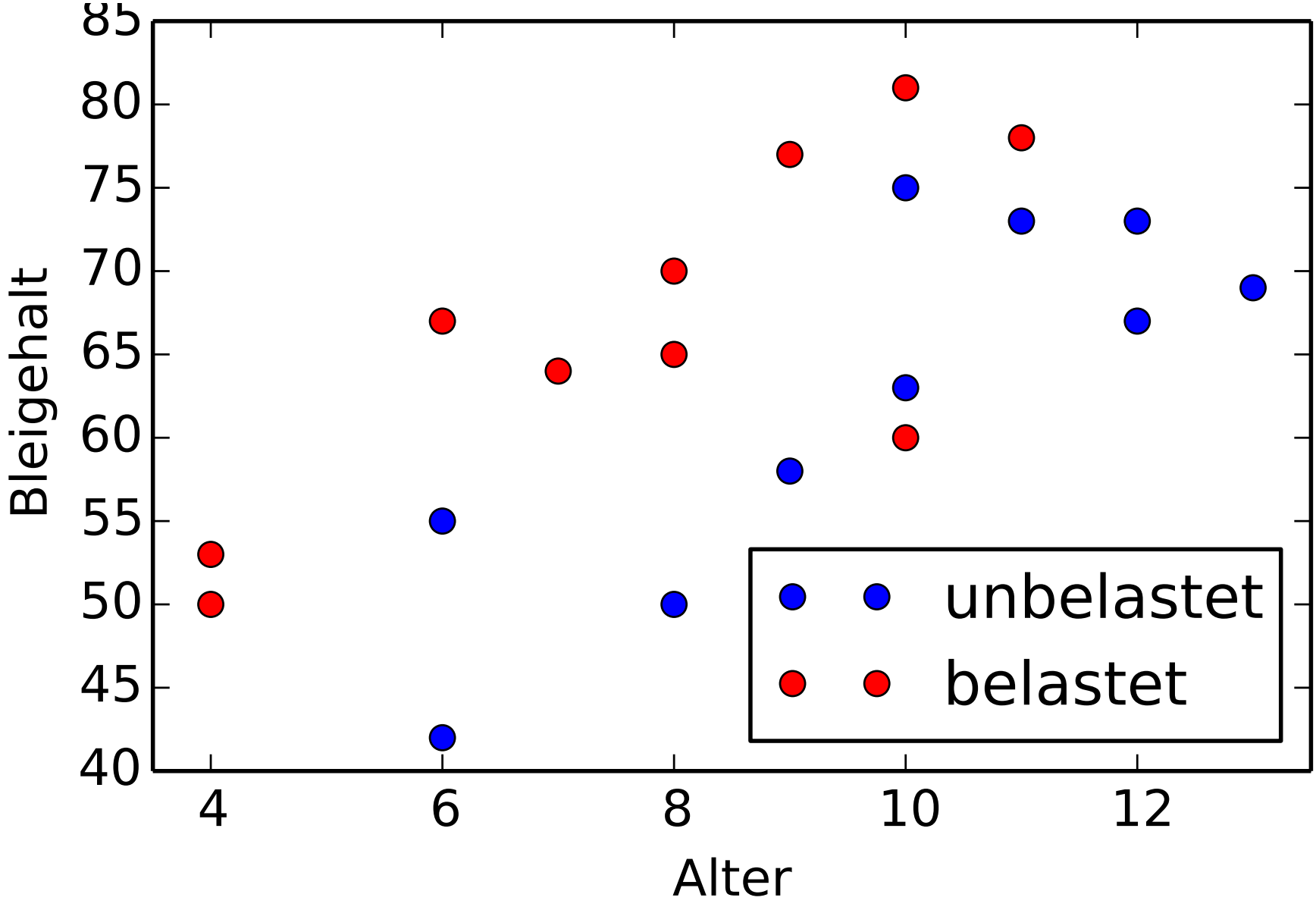
# Durchgerechnetes Beispiel: Bleibelastung im Gewebe von Ratten

- kontaminiertes Gelände: fange 10 Ratten
- unbelastetes Vergleichsgelände: fange 10 Ratten
- für jede Ratte wurden ihr Alter in Monaten und der Bleigehalt im Gewebe bestimmt

# Beispiel: Bleibelastung im Gewebe von Ratten

| Vergleichsgelände | | kontaminiertes Gelände | |
|---|---|---|---|
| Alter | Belastung | Alter | Belastung |
| 10 | 63 | 8 | 70 |
| 12 | 67 | 10 | 60 |
| 6 | 55 | 4 | 53 |
| 6 | 42 | 4 | 50 |
| 11 | 73 | 9 | 77 |
| 11 | 69 | 11 | 78 |
| 12 | 73 | 10 | 81 |
| 10 | 75 | 8 | 65 |
| 9 | 58 | 7 | 64 |
| 8 | 50 | 6 | 67 |

# Plot zum Beispiel "Bleibelastung"



# Mittelwerte

- Tiere von Vergleichsgelände
  - Mittleres Alter: 9.7 Monate
  - Mittelere Bleibelastung: 62.5 Einheiten
- Tiere von kontaminiertem Gelände
  - Mittleres Alter: 7.7 Monate
  - Mittelere Bleibelastung: 66.5 Einheiten
- Es gibt einen Unterschied in der Bleibelastung; er ist aber nicht sehr überzeugend
- Bleibelastung steigt mit dem Alter
- Beobachtung: Die Tiere, die in dem belasteten Gelände gefangen wurden, sind im Schnitt jünger

# Lineare Regression für die Bleidaten

- Vergleichsgelände:

$$m_1 = 3.72, \qquad b_1 = 26.4$$

- Kontaminiertes Gelände:

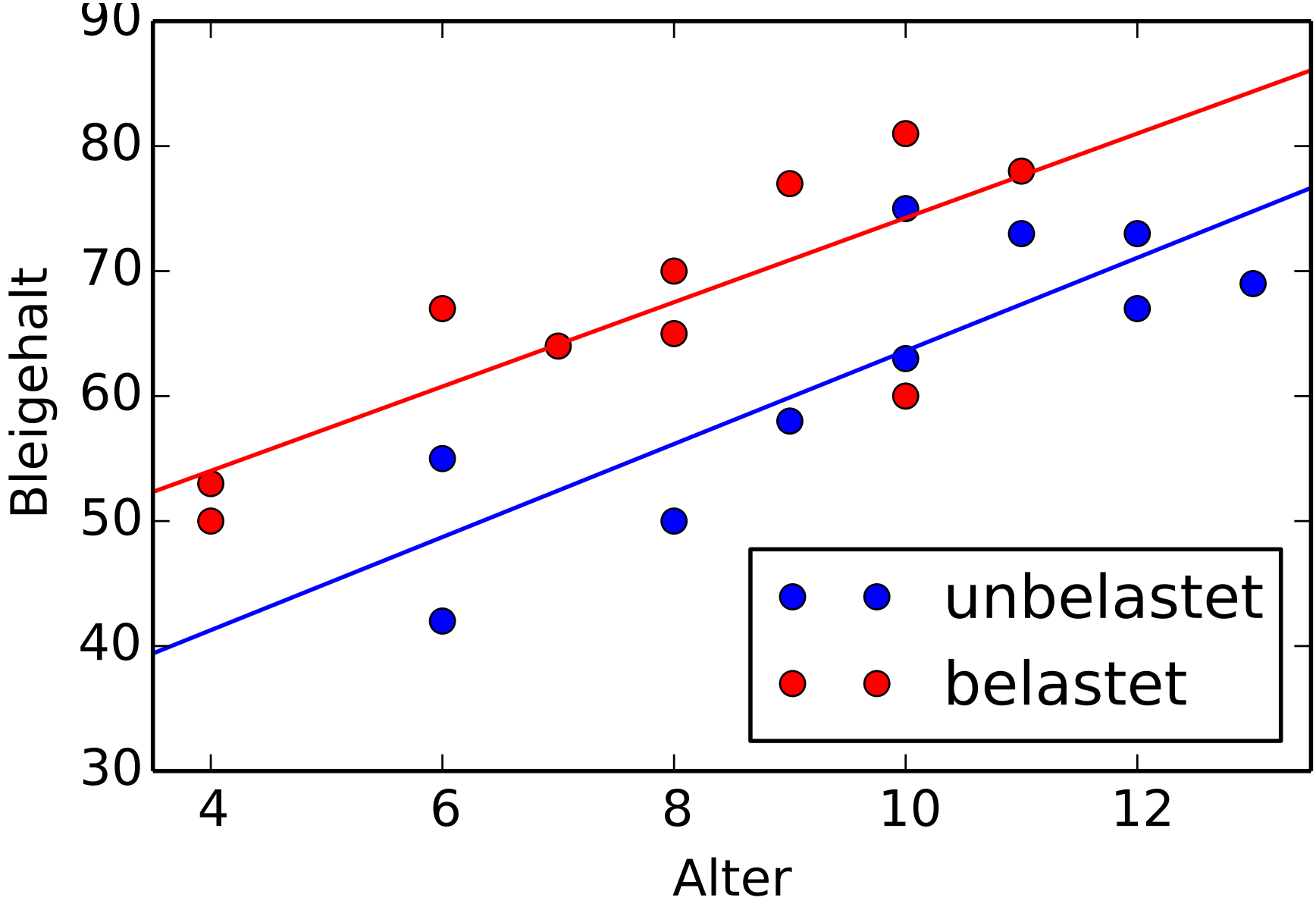
$$m_2 = 3.37, \qquad b_2 = 40.5$$

- Die beiden Steigungen sind ähnlich
- Das mittlere Alter über beide Gruppen ist 8.7 Monate.
- Vergleiche die Werte der Regression für dieses Alter

$$m_1 \cdot 8.7 + b_1 = 58.8 \qquad m_2 \cdot 8.7 + b_2 = 69.9$$

- Dieser Unterschied ist sehr viel überzeugender

# Zweite Grafik zum Beispiel “Bleibelastung”

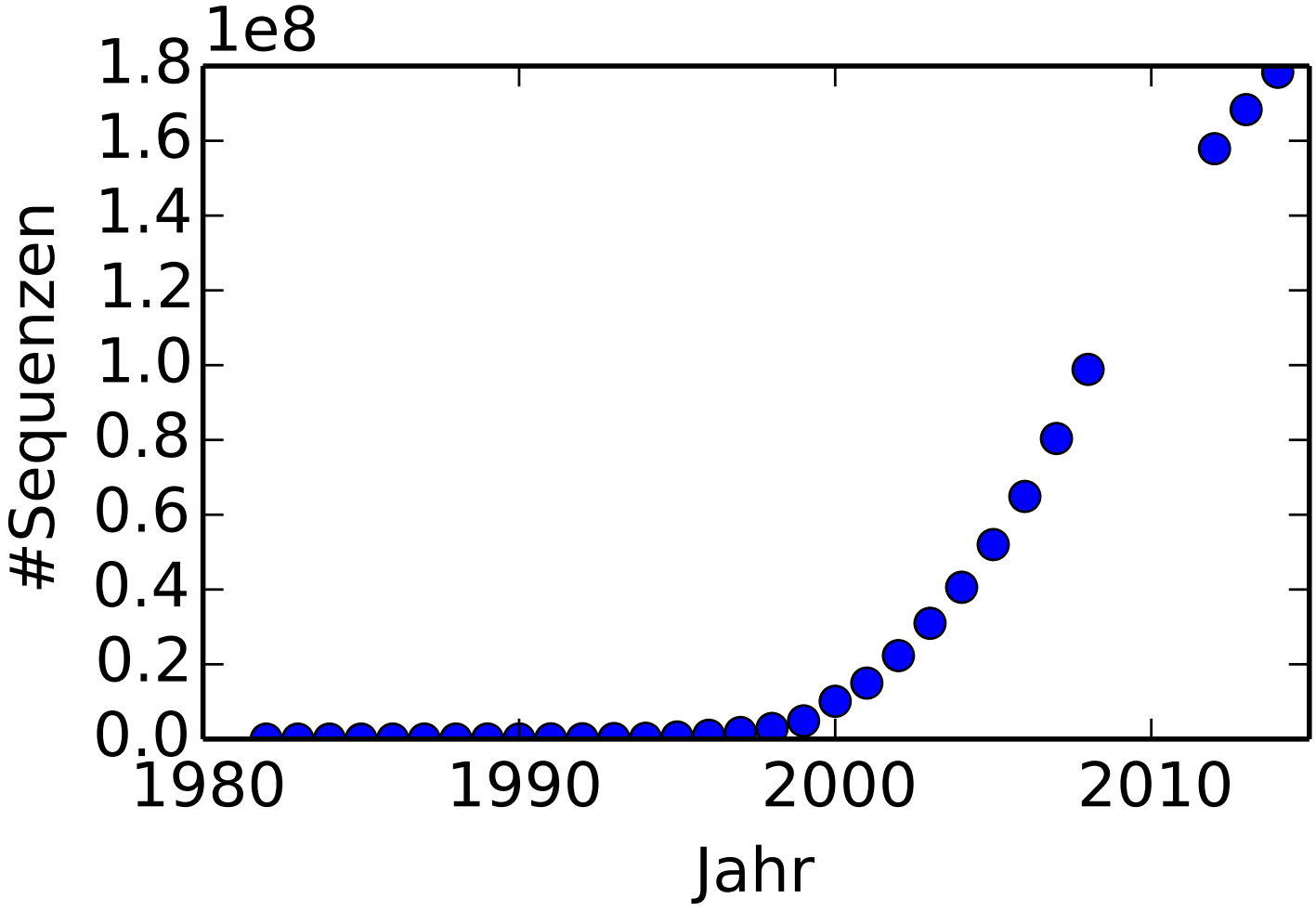


# Gendatenbank

Anzahl der Sequenzen in der Gendatenbank des NCBI
(National Center for Biotechnology Information)

| Jahr | Sequenzen | Jahr | Sequenzen | Jahr | Sequenzen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1982 | 606 | 1992 | 78 608 | 2002 | 22 318 883 |
| 1983 | 2 427 | 1993 | 143 492 | 2003 | 30 968 418 |
| 1984 | 4 175 | 1994 | 215 273 | 2004 | 40 604 319 |
| 1985 | 5 700 | 1995 | 555 694 | 2005 | 52 016 762 |
| 1986 | 9 978 | 1996 | 1 021 211 | 2006 | 64 893 747 |
| 1987 | 14 584 | 1997 | 1 765 847 | 2007 | 80 388 382 |
| 1988 | 20 579 | 1998 | 2 837 897 | 2008 | 98 868 465 |
| 1989 | 28 791 | 1999 | 4 864 570 | 2012 | 157 889 737 |
| 1990 | 39 533 | 2000 | 10 106 023 | 2013 | 168 335 396 |
| 1991 | 55 627 | 2001 | 14 976 310 | 2014 | 178 322 253 |

# Anzahl der Sequenzen in der Gendatenbank

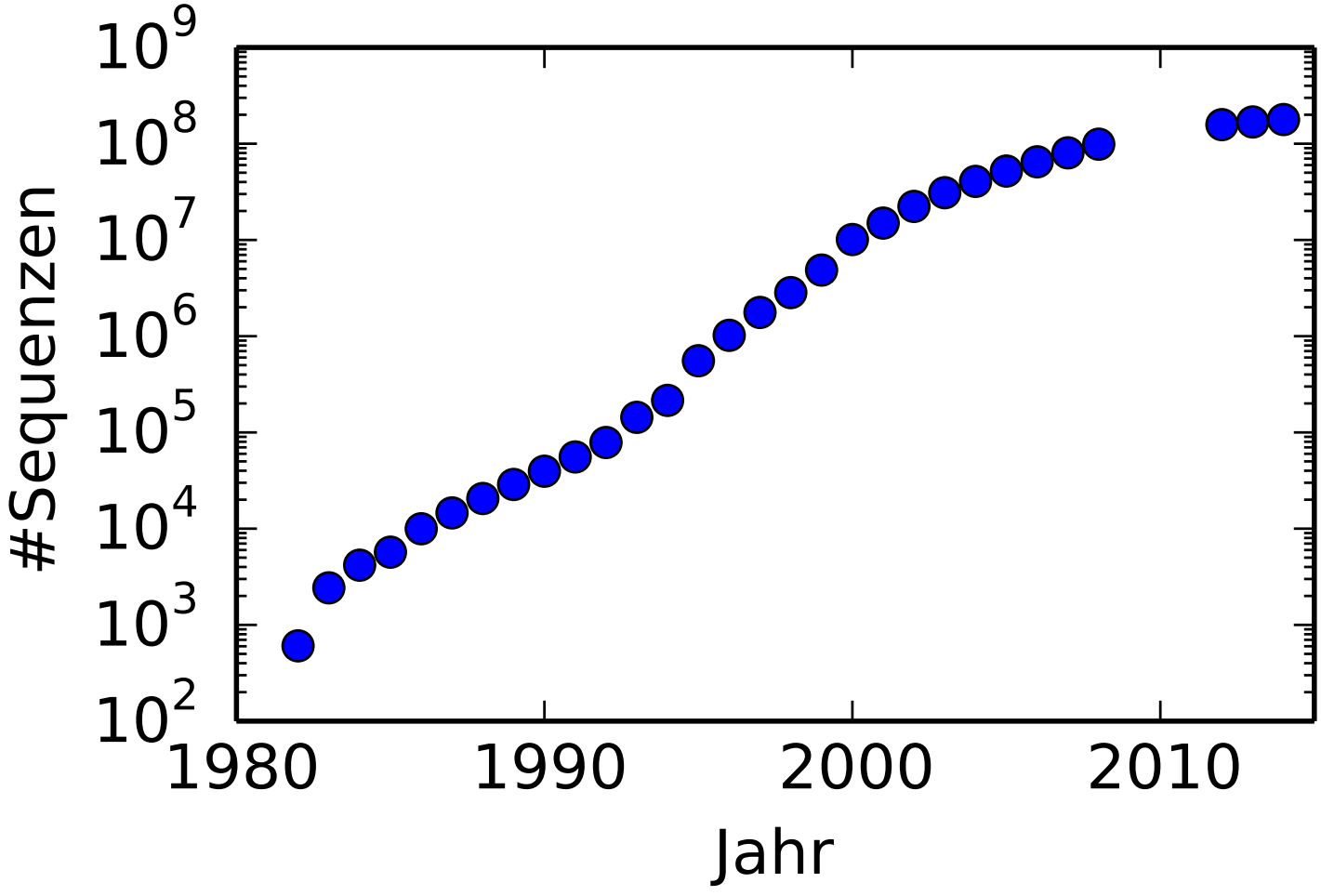


# Halblogarithmische Darstellung

Bei halblogarithmischer Darstellung

- ist die $x$-Achse linear skaliert: Gleiche absolute Zuwächse pro Längeneinheit
- ist die $y$-Achse logarithmisch skaliert: Gleiche relative Zuwächse pro Längeneinheit
- Das bedeutet: Der Logarithmus der Daten wird angezeigt, und die $y$-Achse wird entsprechend unterteilt
- Exponentiell wachsende Daten liegen bei halblogarithmischer Darstellung annäherend auf einer wachsenden Geraden, exponentiell fallende auf einer fallenden

# Halblogarithmischer Graph der Anzahl der Sequenzen



# Regression im exponentiellen Modell

- Lineares Modell: in gleichen Zeitabständen gleiche absolute Zuwächse
- Exponentielles Modell: in gleichen Zeitabständen gleiche relative Zuwächse
- Biologische Wachstums- oder Abklingprozesse verlaufen meistens exponentiell
- Aufgabe der Regression im exponentiellen Modell ist es, bei Wachstumsprozessen die Verdoppelungszeit und bei Abklingprozessen die Halbwertszeit zu bestimmen
- Dies geschieht, indem man die Werte logarithmiert und dann deren lineare Regression berechnet

# Regression im exponentiellen Modell

- $x$ die Zeit, $z$ Daten, die exponentiell wachsen (bzw. abklingen)
- Modellgleichung für Wachstumsprozess:

$$z = c \cdot e^{m \cdot x}$$

- logarithmierte Modellgleichung

$$y = \ln(z) = \ln(c) + m \cdot x$$

- bestimme diese Gerade durch lineare Regression
- wenn $m < 0$, dann Abklingprozess

# Halbwerts- bzw. Verdoppelungszeit

- Modell eines Wachstumsprozesses

$$z = c \cdot e^{m \cdot x}$$

- Verdoppelungszeit $t$ bestimmt durch

$$e^{m \cdot t} = 2$$

- Also

$$t = \frac{\ln 2}{m}$$

- Bei Abklingprozessen ist $m < 0$, dann ist

$$t = -\frac{\ln 2}{m}$$

die Halbwertszeit

# Gendatenbank: Regression im exponentiellen Modell

$z$ ist die Anzahl der Sequenzen in der Gendatenbank

| Jahr | $\ln(z)$ | Jahr | $\ln(z)$ | Jahr | $\ln(z)$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1982 | 6.41 | 1992 | 11.27 | 2002 | 16.92 |
| 1983 | 7.79 | 1993 | 11.87 | 2003 | 17.25 |
| 1984 | 8.34 | 1994 | 12.28 | 2004 | 17.52 |
| 1985 | 8.65 | 1995 | 13.23 | 2005 | 17.77 |
| 1986 | 9.21 | 1996 | 13.84 | 2006 | 17.99 |
| 1987 | 9.59 | 1997 | 14.38 | 2007 | 18.20 |
| 1988 | 9.93 | 1998 | 14.86 | 2008 | 18.41 |
| 1989 | 10.27 | 1999 | 15.40 | 2012 | 18.88 |
| 1990 | 10.58 | 2000 | 16.13 | 2013 | 18.94 |
| 1991 | 10.93 | 2001 | 16.52 | 2014 | 19.00 |

# Gendatenbank: Fortsetzung der Regression

- Lineare Regression für $y = \ln(z)$

$$\overline{x} = 1996.80 \qquad \overline{y} = 13.745$$
$$s_x^2 = 86.717 \qquad \text{covar}_{\text{emp}}(x, y) = 36.013$$

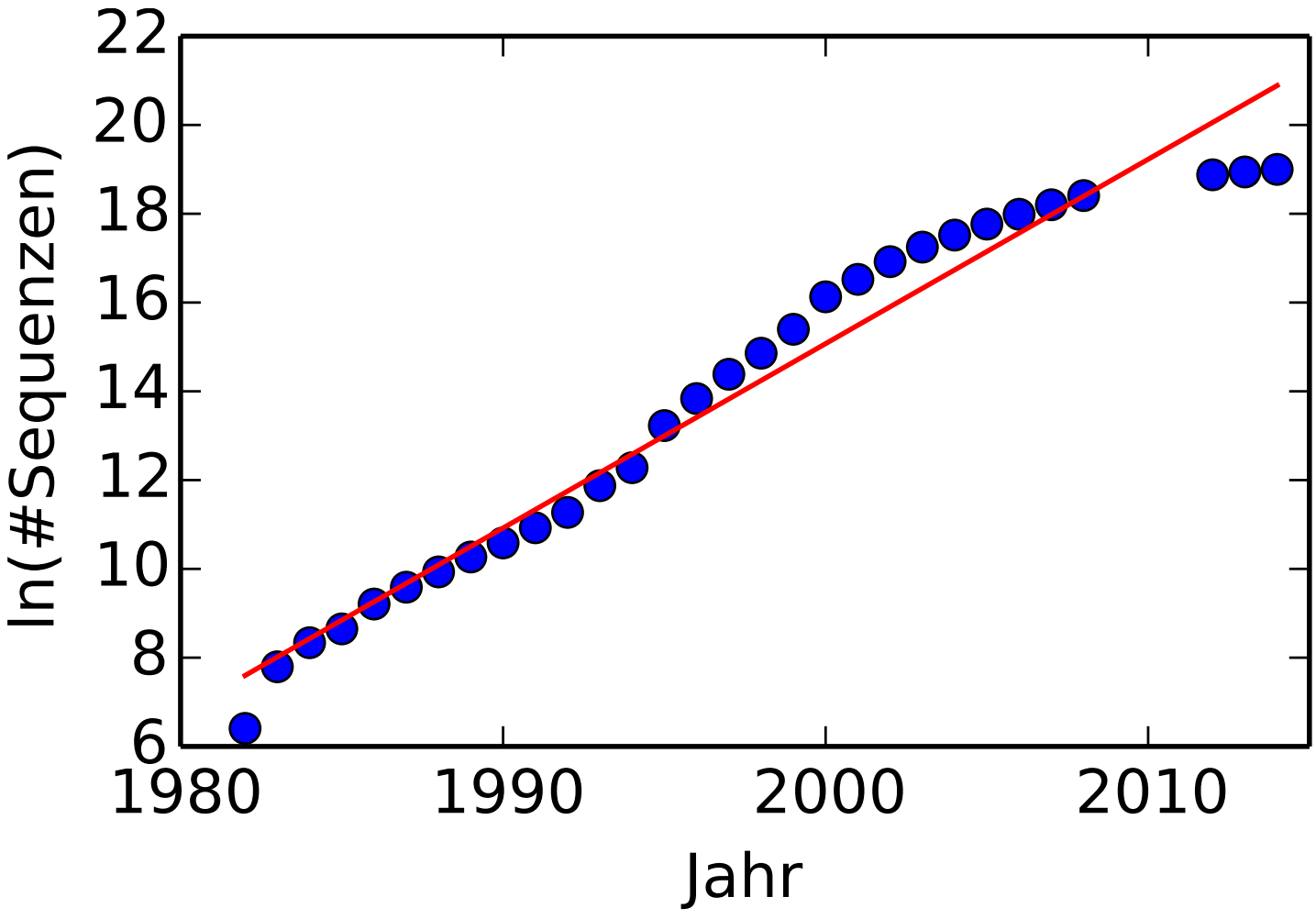
- Also

$$m = \frac{\text{covar}_{\text{emp}}(x, y)}{s_x^2} = 0.4153$$

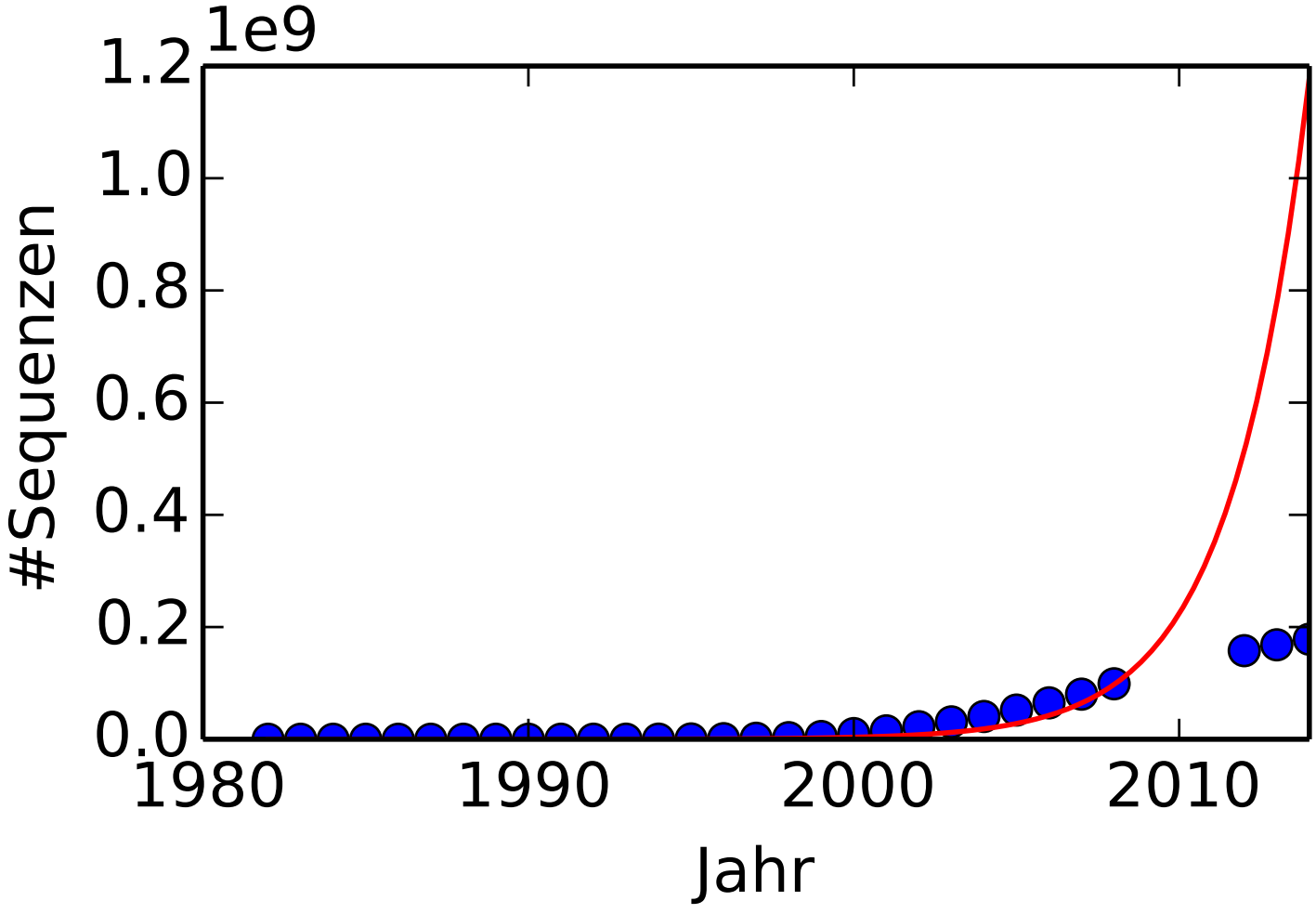
- Dazu gehört die Verdopplungszeit

$$x_d = \frac{\ln(2)}{m} = 1.67\text{Jahre}$$

# Lineare Regression der logarithmierten Daten



# Regression im exponentiellen Modell



# Regression im exponentiellen Modell, halblogarithmische Darstellung