

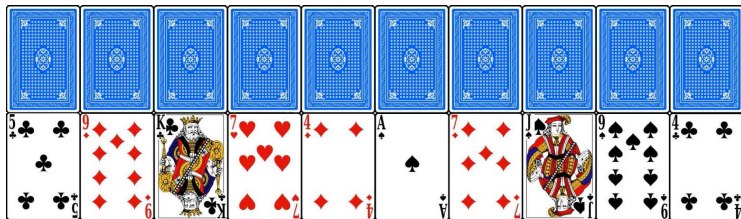
Прикладной статистический анализ данных.
4. Множественная проверка гипотез.

Рябенко Евгений
riabenko.e@gmail.com

I/2016

Поиск экстрасенсов

(Rhine, 1950): исследования возможности экстрасенсорного восприятия.
Первый этап — поиск экстрасенсов.
Испытуемому предлагается угадать цвет 10 карт.



H_0 : испытуемый выбирает ответ наугад.

H_1 : испытуемый может предсказывать цвета карт.

Статистика t — число карт, цвета которых угаданы.

$$P(t \geq 9 | H_0) = 11 \cdot \frac{1}{2}^{10} = 0.0107421875,$$

т. е. при $t = 9$ получаем достигаемый уровень значимости $p \approx 0.01$ — можно отклонять H_0 .

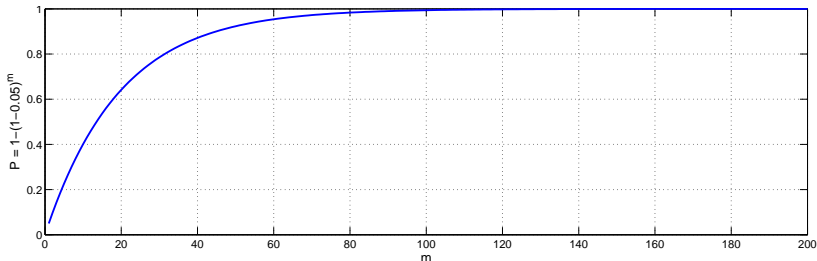
Поиск экстрасенсов

Процедуру отбора прошли 1000 человек.

Девять из них угадали цвета 9 из 10 карт, двое — цвета всех 10 карт.

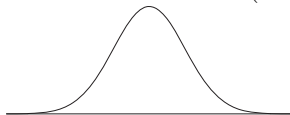
Ни один в последующих экспериментах не подтвердил своих способностей.

Вероятность того, что из 1000 человек хотя бы один случайно угадает цвета 9 или 10 из 10 карт: $1 - \left(1 - 11 \cdot \frac{1}{2}^{10}\right)^{1000} \approx 0.9999796$.

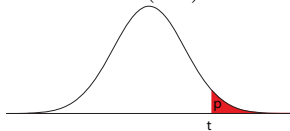


Математическая формулировка

выборка: $X^n = (X_1, \dots, X_n), X \sim P \in \Omega;$
 нулевая гипотеза: $H_0: P \in \omega, \omega \in \Omega;$
 альтернатива: $H_1: P \notin \omega;$
 статистика: $T(X^n), T(X^n) \sim F(x)$ при $P \in \omega;$
 $T(X^n) \not\sim F(x)$ при $P \notin \omega;$



реализация выборки: $x^n = (x_1, \dots, x_n);$
 реализация статистики: $t = T(x^n);$
 достигаемый уровень значимости: $p(x^n)$ — вероятность при H_0 получить $T(X^n) = t$ или ещё более экстремальное;



$$p(x^n) = P(T \geq t | H_0)$$

Гипотеза отвергается при $p(x^n) \leq \alpha$, α — уровень значимости.

Правило проверки гипотезы



Несимметричность задачи проверки гипотезы

	H_0 верна	H_0 неверна
H_0 принимается	H_0 верно принята	Ошибка второго рода
H_0 отвергается	Ошибка первого рода	H_0 верно отвергнута

Вероятность ошибки первого рода жёстко ограничивается малой величиной:

$$p = P(T(X^n) \geq t | H_0) = P(p \leq \alpha | H_0) \leq \alpha.$$

Вероятность ошибки второго рода минимизируется путём выбора достаточно мощного критерия.

Математическая постановка

данные: $\mathbf{X} = \{X_1^{n_1}, \dots, X_m^{n_m}\}, X_i \sim P_i \in \Omega_i;$

нулевые гипотезы: $H_i: P_i \in \omega_i, \omega_i \in \Omega_i;$

альтернативы: $H'_i: P_i \notin \omega_i;$

статистики: $T_i = T(X_i^{n_i})$ проверяет H_i против $H'_i;$

реализации статистик: $t_i = T(x_i^{n_i});$

достижимые уровни значимости: $p_i = p(x_i^{n_i}), i = 1, \dots, m;$

$\mathbf{M} = \{1, 2, \dots, m\};$

$\mathbf{M}_0 = \mathbf{M}_0(P) = \{i: H_i \text{ верна}\}$ — индексы верных гипотез, $|\mathbf{M}_0| = m_0;$

$\mathbf{R} = \mathbf{R}(P, \alpha) = \{i: H_i \text{ отвергнута}\}$ — индексы отвергаемых гипотез,

$|\mathbf{R}| = R;$

$V = |\mathbf{M}_0 \cap \mathbf{R}|$ — число ошибок первого рода.

	Число верных H_i	Число неверных H_i	Всего
Число принятых H_i	U	T	$m - R$
Число отвергнутых H_i	V	S	R
Всего	m_0	$m - m_0$	m

Многомерные обобщения ошибки первого рода

Групповая вероятность ошибки первого рода (familywise error rate):

$$\text{FWER} = P(V > 0).$$

Контроль над групповой вероятностью ошибки на уровне α означает

$$\text{FWER} = P(V > 0) \leq \alpha \quad \forall P.$$

Как этого добиться?

Параметры $\alpha_1, \dots, \alpha_m$ — уровни значимости, на которых необходимо проверять гипотезы H_1, \dots, H_m ; задача — выбрать их так, чтобы обеспечить $\text{FWER} \leq \alpha$.

Поправка Бонферрони

Метод Бонферрони:

$$\alpha_1 = \dots = \alpha_m = \alpha/m.$$

Теорема

Если гипотезы H_i , $i = 1, \dots, m$, отвергаются при $p_i \leq \alpha/m$, то $\text{FWER} \leq \alpha$.

Доказательство.

$$\begin{aligned} \text{FWER} = P(V > 0) &= P\left(\bigcup_{i=1}^{m_0} \{p_i \leq \alpha/m\}\right) \leq \sum_{i=1}^{m_0} P(p_i \leq \alpha/m) \leq \\ &\leq \sum_{i=1}^{m_0} \alpha/m = \frac{m_0}{m} \alpha \leq \alpha. \end{aligned}$$



Альтернативный вид — переход к модифицированным достигаемым уровням значимости:

$$\tilde{p}_i = \min(1, mp_i).$$

Поправка Бонферрони

При увеличении m в результате применения поправки Бонферрони мощность статистической процедуры резко уменьшается — шансы отклонить неверные гипотезы падают.

Пример: критерий Стьюдента для независимых выборок,
 $X_1^n, X_1 \sim N(\mu_1, 1)$, $X_2^n, X_2 \sim N(\mu_2, 1)$, $\mu_1 - \mu_2 = 1$,
 $H_0: \mathbb{E}X_1 = \mathbb{E}X_2$, $H_1: \mathbb{E}X_1 \neq \mathbb{E}X_2$.

m	n	Мощность
1	23	0.9
10	23	0.67
100	23	0.37
1000	23	0.16
1000	62	0.9

Если проверяется одновременно 1000000 гипотез, при размере выборок $n = 10$ мощность 0.9 достигается при расстоянии между средними выборок в пять стандартных отклонений.

Модельный эксперимент

$$n = 20, \quad m = 200, \quad m_0 = 150;$$

$$X_i^n, X_i \sim N(0, 1), \quad i = 1, \dots, m_0;$$

$$X_i^n, X_i \sim N(1, 1), \quad i = m_0 + 1, \dots, m;$$

$$H_i: \mathbb{E}X_i = 0, \quad H'_i: \mathbb{E}X_i \neq 0.$$

Для проверки используем одновыборочный критерий Стьюдента.

Без поправок:

	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	142	0	142
Отвергнутых H_i	8	50	58
Всего	150	50	200

Бонферрони:

	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	150	27	177
Отвергнутых H_i	0	23	23
Всего	150	50	200

Нисходящие методы множественной проверки гипотез

Составим вариационный ряд достигаемых уровней значимости:

$$p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq \dots \leq p_{(m)},$$

$H_{(1)}, H_{(2)}, \dots, H_{(m)}$ — соответствующие гипотезы.

- 1 Если $p_{(1)} \geq \alpha_1$, принять все нулевые гипотезы $H_{(1)}, H_{(2)}, \dots, H_{(m)}$ и остановиться; иначе отвергнуть $H_{(1)}$ и продолжить.
- 2 Если $p_{(2)} \geq \alpha_2$, принять все нулевые гипотезы $H_{(2)}, H_{(3)}, \dots, H_{(m)}$ и остановиться; иначе отвергнуть $H_{(2)}$ и продолжить.
- 3 ...

Каждый достигаемый уровень значимости $p_{(i)}$ сравнивается со своим уровнем значимости α_i .

Метод Холма

Метод Холма — нисходящая процедура со следующими уровнями значимости:

$$\alpha_1 = \frac{\alpha}{m}, \alpha_2 = \frac{\alpha}{m-1}, \dots, \alpha_i = \frac{\alpha}{m-i+1}, \dots, \alpha_m = \alpha.$$

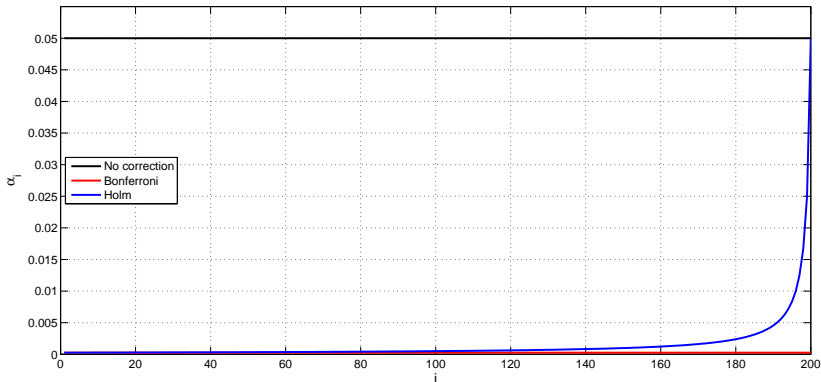
Метод обеспечивает контроль над FWER на уровне α при любых p_i и T_i .

Модифицированные достигаемые уровни значимости:

$$\tilde{p}_{(i)} = \min \left(1, \max \left((m-i+1) p_{(i)}, \tilde{p}_{(i-1)} \right) \right).$$

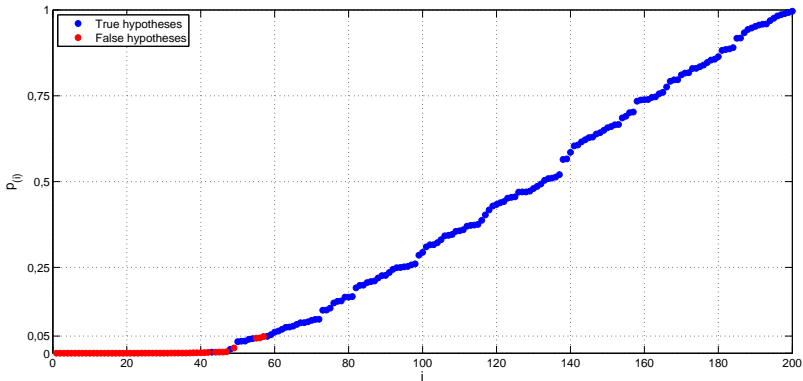
Метод Холма

Метод Холма равномерно мощнее поправки Бонферрони, поскольку все его уровни значимости α_i не меньше:



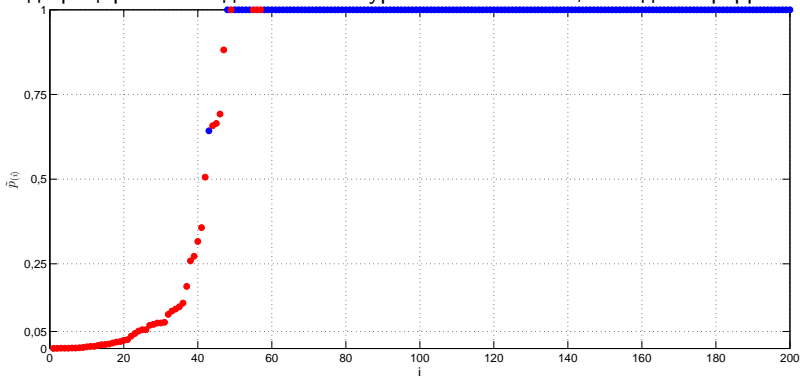
Модельный эксперимент

Отсортированные достигаемые уровни значимости:



Модельный эксперимент

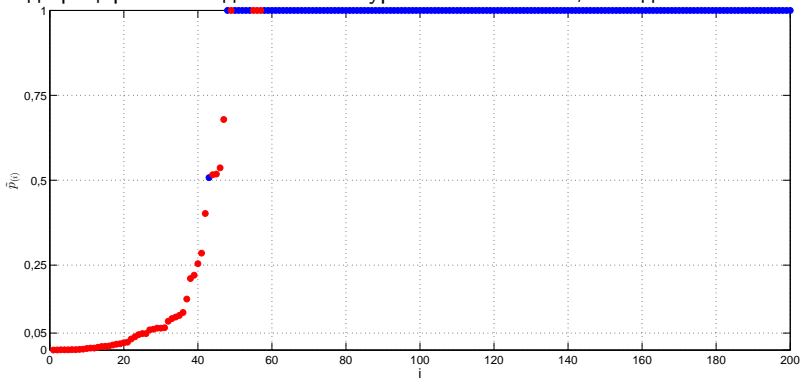
Модифицированные достигаемые уровни значимости, метод Бонферрони:



	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	150	27	177
Отвергнутых H_i	0	23	23
Всего	150	50	200

Модельный эксперимент

Модифицированные достигаемые уровни значимости, метод Холма:



	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	150	24	174
Отвергнутых H_i	0	26	26
Всего	150	50	200

Идеи для дальнейших улучшений

- Дополнительно оценить m_0 .
- Сделать дополнительные предположения:
 - о характере зависимости между статистиками;
 - о совместном распределении статистик.
- Учесть зависимость между статистиками с помощью перестановочных методов.

Предварительное оценивание m_0

Из доказательства теоремы 1 следует, что метод Бонферрони контролирует FWER на уровне $\frac{m_0}{m}\alpha$.

Примеры методов оценки m_0 :

- метод Шведера-Спьётволла:

$$\hat{m}_0(\lambda) = \frac{1}{1-\lambda} \left(1 + \sum_{i=1}^m [p_i > \lambda] \right), \quad \lambda \in [0, 1)$$

(имеет положительное смещение);

- метод наименьшего наклона Бенджамини-Хохберга:

$$\hat{m}_0 = \min \left(m, \frac{1}{S_{i_0}} + 1 \right),$$
$$S_i = \frac{1 - p^{(i)}}{m - i + 1}, \quad i = 1, \dots, m,$$
$$i_0 = \min \{i : S_i < S_{i-1}\}.$$

Как правило, доказательств контроля FWER для процедур с предварительной оценкой m_0 нет, но на практике они часто работают хорошо.

Одношаговый метод Шидака

Метод Шидака:

$$\alpha_1 = \alpha_2 = \dots = \alpha_m = 1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{m}}.$$

Метод обеспечивает контроль над FWER на уровне α при условии, что статистики T_i **независимы** или выполняется следующее свойство:

$$P(T_1 \leq t_1, \dots, T_m \leq t_m) \geq \prod_{i=1}^m P(T_i \leq t_i) \quad \forall t_1, \dots, t_m$$

(**positive lower orthant dependence**).

Модифицированные достигаемые уровни значимости:

$$\tilde{p}_i = 1 - (1 - p_i)^m.$$

Нисходящая модификация

Нисходящий метод Шидака (метод Шидака-Холма) — нисходящая процедура со следующими уровнями значимости:

$$\alpha_1 = 1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{m}}, \dots, \alpha_i = 1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{m-i+1}}, \dots, \alpha_m = \alpha.$$

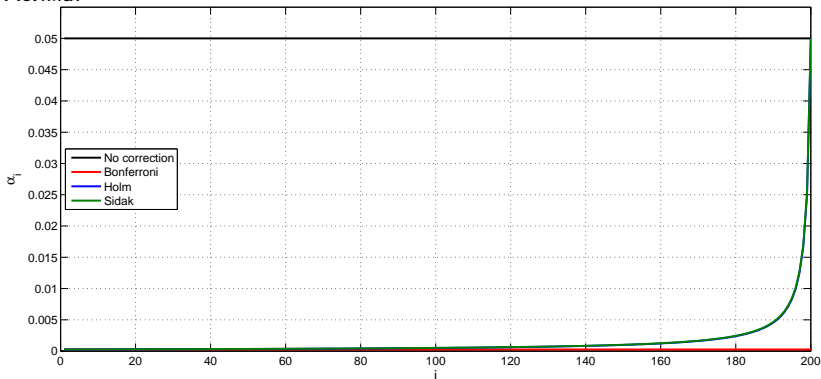
Метод обеспечивает контроль над FWER на уровне α при условии, что статистики T_i **независимы**.

Модифицированные достигаемые уровни значимости:

$$\tilde{p}_{(i)} = \max \left(1 - (1 - p_{(i)})^{(m-i+1)}, \tilde{p}_{(i-1)} \right).$$

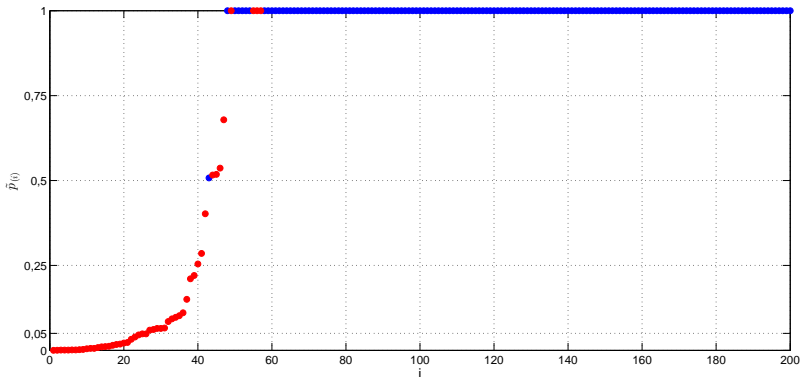
Нисходящая модификация

На практике при достаточно больших m не слишком отличается от метода Холма:



Модельный эксперимент

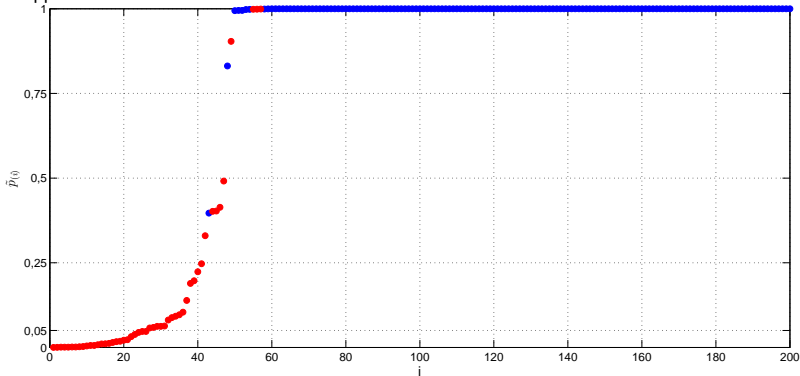
Модифицированные достигаемые уровни значимости, метод Холма:



	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	150	24	174
Отвергнутых H_i	0	26	26
Всего	150	50	200

Модельный эксперимент

Модифицированные достигаемые уровни значимости, нисходящий метод Шидака:



	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	150	24	174
Отвергнутых H_i	0	26	26
Всего	150	50	200

Зависимость между статистиками

- Не учитывая характер зависимости между статистиками, нельзя построить контролирующую FWER процедуру мощнее, чем метод Холма.
- Если статистики независимы, нельзя построить контролирующую FWER процедуру мощнее, чем метод Шидака-Холма.
- Чем сильнее связь между статистиками, тем меньше нужно модифицировать уровни значимости.

Для построения мощной процедуры множественной проверки гипотез необходимо учесть структуру зависимости статистик.

Параметрические методы

Если совместное нулевое распределение статистик T_1, \dots, T_m известно, константы α_i могут быть так, что контроль над FWER будет точным ($\text{FWER} = \alpha$).

Примеры:

- метод HSD Тьюки для попарных сравнений нормально распределённых выборок друг с другом;
- критерий Даннета для сравнения средних m нормально распределённых выборок со средним контрольной выборки.

Перестановочные методы

Неявно учесть зависимости между статистиками можно при помощи перестановочных методов. Подробнее: Bretz, раздел 5.1.

Методы обеспечивают контроль над FWER на уровне α при условии выполнения свойства **subset pivotality**:

$$P\left(\bigcap_{i \in M^*} \{T_i \geq t^*\} \mid \bigcap_{i \in M^*} H_i\right) = P\left(\bigcap_{i \in M^*} \{T_i \geq t^*\} \mid \bigcap_{i \in M} H_i\right) \quad \forall M^* \in M$$

(нулевое распределение любого подмножества статистик T_i не зависит от того, верны или неверны соответствующие оставшимся статистикам гипотезы).

Примеры задач:

- проверка гипотез о средних коррелированных нормальных выборок;
- проверка гипотез о линейных комбинациях средних нормальных выборок;
- попарные сравнения средних в нормальных выборках.

Многомерные обобщения ошибки первого рода

Ожидаемая доля ложных отклонений гипотез (false discovery rate):

$$\text{FDR} = \mathbb{E} \left(\frac{V}{\max(R, 1)} \right).$$

Контроль над ожидаемой долей ложных отклонений на уровне α означает

$$\text{FDR} = \mathbb{E} \left(\frac{V}{\max(R, 1)} \right) \leq \alpha \quad \forall P.$$

Для любой процедуры множественной проверки гипотез $\text{FDR} \leq \text{FWER}$.

Восходящие методы множественной проверки гипотез

Составим вариационный ряд достигаемых уровней значимости:

$$p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq \dots \leq p_{(m)},$$

$H_{(1)}, H_{(2)}, \dots, H_{(m)}$ — соответствующие гипотезы.

- 1 Если $p_{(m)} \leq \alpha_m$, отвергнуть все нулевые гипотезы $H_{(1)}, H_{(2)}, \dots, H_{(m)}$ и остановиться; иначе принять $H_{(m)}$ и продолжить.
- 2 Если $p_{(m-1)} \leq \alpha_{m-1}$, отвергнуть все нулевые гипотезы $H_{(1)}, H_{(2)}, \dots, H_{(m-1)}$ и остановиться; иначе принять $H_{(m-1)}$ и продолжить.
- 3 ...

Каждый достигаемый уровень значимости $p_{(i)}$ сравнивается со своим уровнем значимости α_i .

Метод Бенджамини-Хохберга

Метод Бенджамини-Хохберга — восходящая процедура со следующими уровнями значимости:

$$\alpha_1 = \frac{\alpha}{m}, \dots, \alpha_i = \frac{\alpha i}{m}, \dots, \alpha_m = \alpha.$$

Метод обеспечивает контроль над FDR на уровне α при условии, что статистики T_i **независимы** или выполняется следующее свойство:

$$P(X \in D | T_i = x) \text{ неубывает по } x \quad \forall i \in M_0,$$

где D — произвольное возрастающее множество, то есть, такое, что из $x \in D$ и $y \geq x$ следует $y \in D$.

(**PRDS on $T_i, i \in M_0$** (positive regression dependency on each one from a subset)).

Модифицированные достигаемые уровни значимости:

$$\tilde{p}_{(i)} = \min \left(1, \frac{mp_{(i)}}{i}, \tilde{p}_{(i+1)} \right).$$

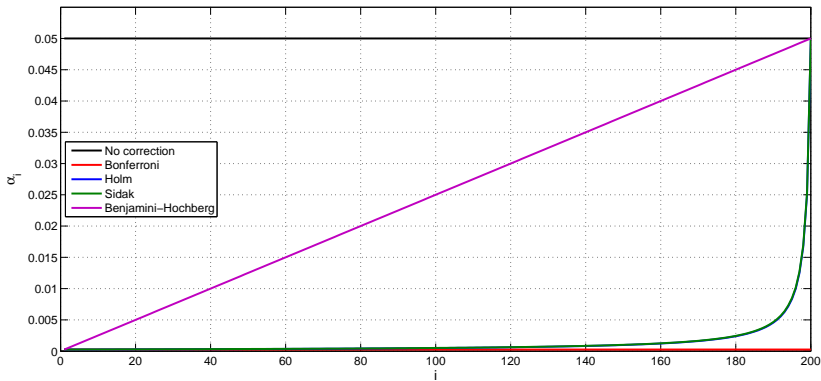
Метод Бенджамини-Хохберга

PRDS выполняется, например, для многомерного нормального распределения с нулевыми средними и неотрицательными корреляциями элементов из M_0 , а также для некоторых его производных.

Примеры задач:

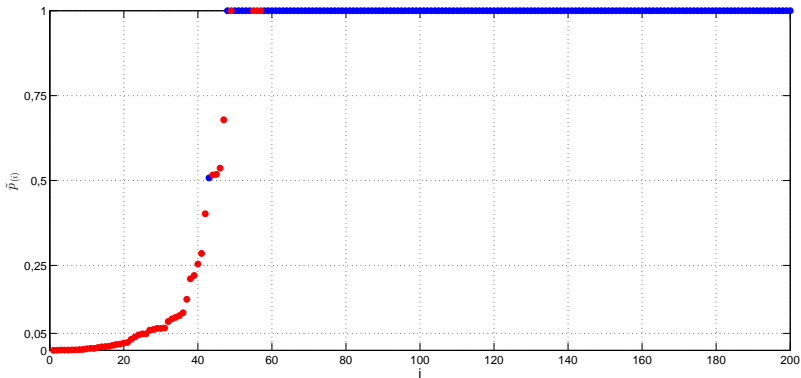
- анализ непересекающихся подгрупп при сравнении двух выборок критерием Стьюдента с общей оценкой дисперсии;
- сравнение одной нормальной выборки с многими при использовании общей оценки дисперсии;
- multiple endpoints.

Метод Бенджамини-Хохберга



Модельный эксперимент

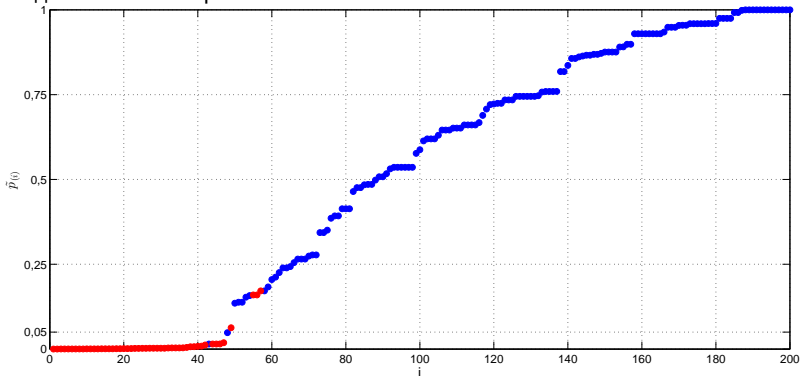
Модифицированные достигаемые уровни значимости, метод Холма:



	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	150	24	174
Отвергнутых H_i	0	26	26
Всего	150	50	200

Модельный эксперимент

Модифицированные достигаемые уровни значимости, нисходящий метод Бенджамини-Хохберга:



	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	148	4	152
Отвергнутых H_i	2	46	48
Всего	150	50	200

Метод Бенджамини-Иекутиели

Метод Бенджамини-Иекутиели — восходящая процедура со следующими уровнями значимости:

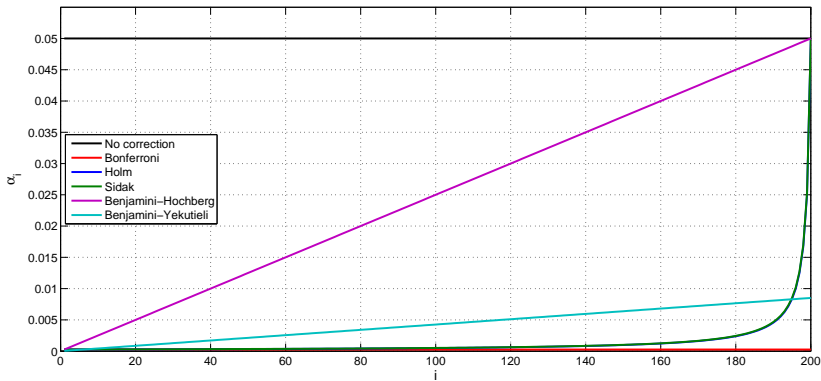
$$\alpha_1 = \frac{\alpha}{m \sum_{j=1}^m \frac{1}{j}}, \dots, \alpha_i = \frac{\alpha i}{m \sum_{j=1}^m \frac{1}{j}}, \dots, \alpha_m = \frac{\alpha}{\sum_{j=1}^m \frac{1}{j}}.$$

Метод обеспечивает контроль над FDR на уровне $\frac{m_0}{m} \alpha \leq \alpha$ при любых p_i и T_i . При отсутствии информации о зависимости между статистиками метод неулучшаем.

Модифицированные достигаемые уровни значимости:

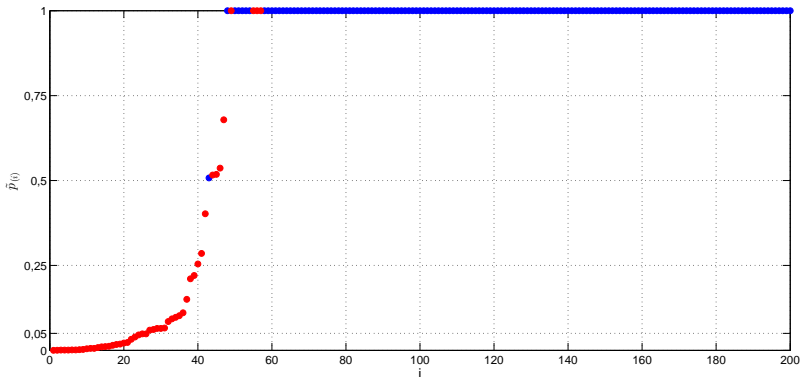
$$\tilde{p}_{(i)} = \min \left(1, \frac{m p_{(i)} \sum_{j=1}^m \frac{1}{j}}{i}, \tilde{p}_{(i+1)} \right).$$

Метод Бенджамини-Иекутиели



Модельный эксперимент

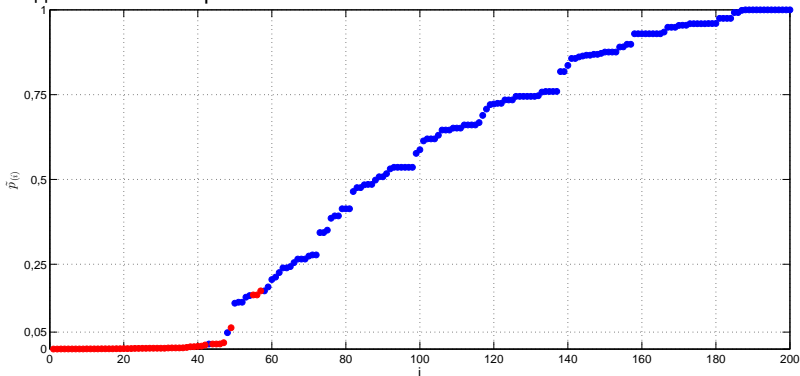
Модифицированные достигаемые уровни значимости, метод Холма:



	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	150	24	174
Отвергнутых H_i	0	26	26
Всего	150	50	200

Модельный эксперимент

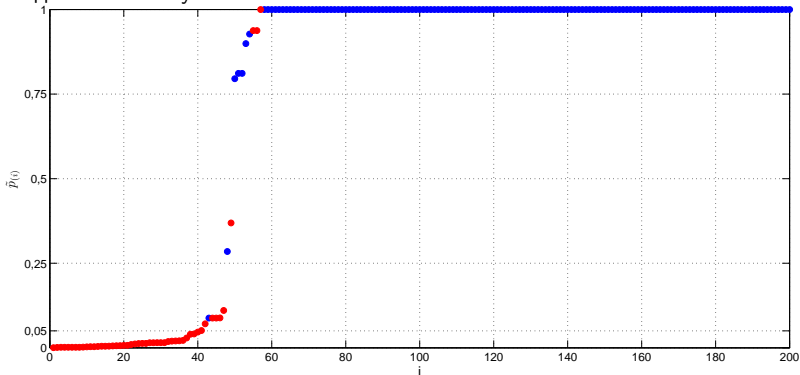
Модифицированные достигаемые уровни значимости, нисходящий метод Бенджамини-Хохберга:



	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	148	4	152
Отвергнутых H_i	2	46	48
Всего	150	50	200

Модельный эксперимент

Модифицированные достигаемые уровни значимости, нисходящий метод Бенджамини-Иекутиели:



	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	150	10	160
Отвергнутых H_i	0	40	40
Всего	150	50	200

Мутации

	Контроль (100)	Больные (100)	p
Мутация	1 из 100	8 из 100	0.0349
Фамилия начинается с гласной	36 из 100	40 из 100	0.6622

Бонферрони, Холм: p_1 сравнивается с $\frac{0.05}{2} = 0.025$

Шидак: p_1 сравнивается с $1 - (1 - 0.05)^{\frac{1}{2}} \approx 0.02532$

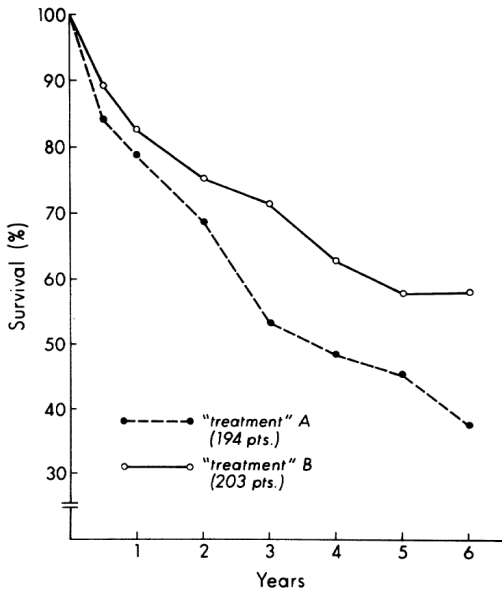
Подгруппы

Lee et al., Clinical judgment and statistics. Lessons from a simulated randomized trial in coronary artery disease, 1980: 1073 пациента с ишемической болезнью сердца были искусственно разделены на две случайные группы, лечение в двух группах проходило одинаково. Исследовалась выживаемость пациентов.

Важными факторами, влияющими на выживаемость, являются число поражённых артерий (одна, две, три) и тип сокращений левого желудочка (нормальный, абнормальный).

Для одной из шести подгрупп по этим уровням фактора были обнаружены значимые различия между в выживаемости пациентов первого и второго типов.

Подгруппы



Подгруппы

(Ishitani, Lin, 2008): анализировалась связь потребления кофеина, кофе и чая и риска возникновения рака груди, всего около 50 подгрупп.

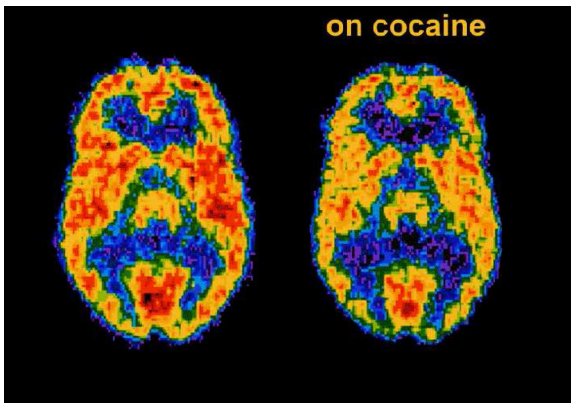
Показано, что:

- употребление четырёх и более чашек кофе в день связано с увеличением риска злокачественного рака груди ($p = 0.08$);
- потребление кофеина связано с увеличением риска возникновения эстроген- и прогестерон-независимых опухолей и опухолей больше 2 см ($p = 0.02$ и $p = 0.02$);
- потребление кофе без кофеина связано со снижением риска рака груди у женщин в постменопаузе, принимающих гормоны ($p = 0.02$).

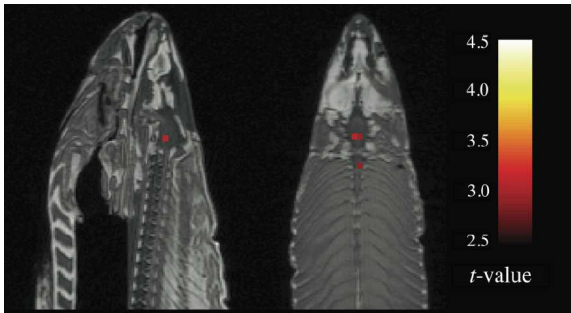
См. также:

- "Все больные, принявшие это средство, вскоре выздоровели, за исключением тех, кому оно не помогло — они умерли. Отсюда очевидно, что это средство помогает во всех случаях, кроме безнадежных." (Гален, II в. н.э.)
- <http://youtu.be/QysrgLXMPwA>
- <http://xkcd.com/882/>
- <http://wmbriggs.com/blog/?p=9308>

Случайные поля

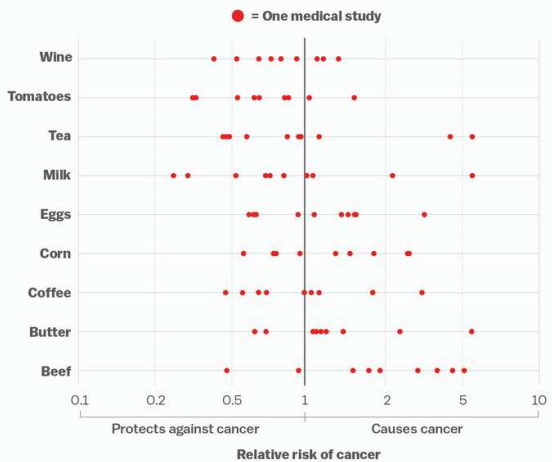


Случайные поля



Большая часть исследований неверна

Everything we eat both causes and prevents cancer



SOURCE: Schoenfeld and Ioannidis, *American Journal of Clinical Nutrition*



Ioannidis, Why most published research findings are false, 2005.

Примеры

Сравнение качества модификаций алгоритма C4.5:

<https://yadi.sk/d/KY2TqTuZeuxM9>

Транскриптом лейкоцитов детей, больных астмой (для самостоятельной работы):

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GDSbrowser?acc=GDS4896>

<https://yadi.sk/i/av5eYc9teuxMd>

Литература

- попроще — Bretz, посложнее — Dickhaus;
- перестановочные методы (permutation methods) — Westfall, 2008, и другие работы этого автора;
- случайные поля — Nichols, 2003; fil.ion.ucl.ac.uk/spm/, coursera.org/course/fmri.

Bretz F., Hothorn T., Westfall P. *Multiple Comparisons Using R*. — Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2010.

Dickhaus T. *Simultaneous Statistical Inference With Applications in the Life Sciences*. — Heidelberg: Springer, 2014.

Ioannidis J.P.A. (2005). *Why most published research findings are false*. PLoS Medicine, 2(8), e124.

Ishitani K., Lin J. (2008). *Caffeine consumption and the risk of breast cancer in a large prospective cohort of women*. Archives of Internal Medicine, 168(18), 2022–2031.

Nichols T.E., Hayasaka, S. (2003). *Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review*. Statistical Methods in Medical Research, 12(5), 419–446.

Westfall P., Troendle J. (2008). *Multiple testing with minimal assumptions*. Biometrical Journal, 50(5), 745–755.