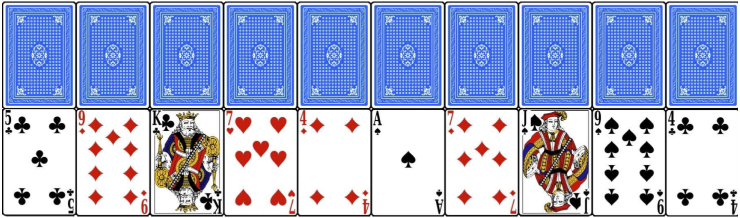
Прикладной статистический анализ данных.
4. Множественная проверка гипотез.

Шаура Ишкина
psad.homework@gmail.com

1, 2017

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.

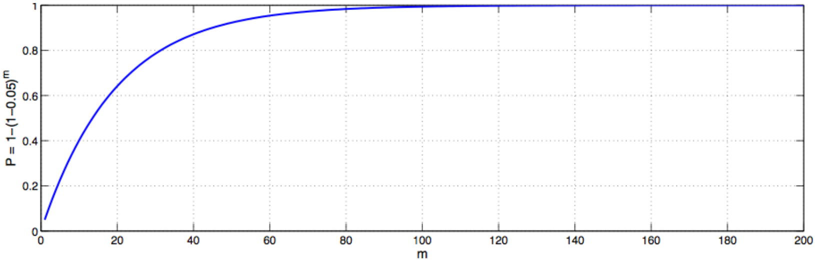
$$P\left(t \geq 9 \,|\, H_0\right) = 11 \cdot \frac{1}{2}^{10} = 0.0107421875,$$

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

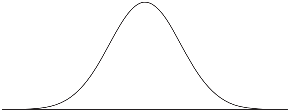
выборка: $X^n = (X_1, \dots, X_n)\,, \; X \sim \mathbf{P} \in \Omega$

нулевая гипотеза: $H_0: \; \mathbf{P} \in \omega, \quad \omega \in \Omega$

альтернатива: $H_1: \; \mathbf{P} \notin \omega$

статистика: $T(X^n)\,, \quad T(X^n) \sim F(x)$ при $\mathbf{P} \in \omega$

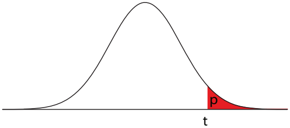
$T(X^n) \not\sim F(x)$ при $\mathbf{P} \notin \omega$



реализация выборки: $x^n = (x_1, \dots, x_n)$

реализация статистики: $t = T(x^n)$

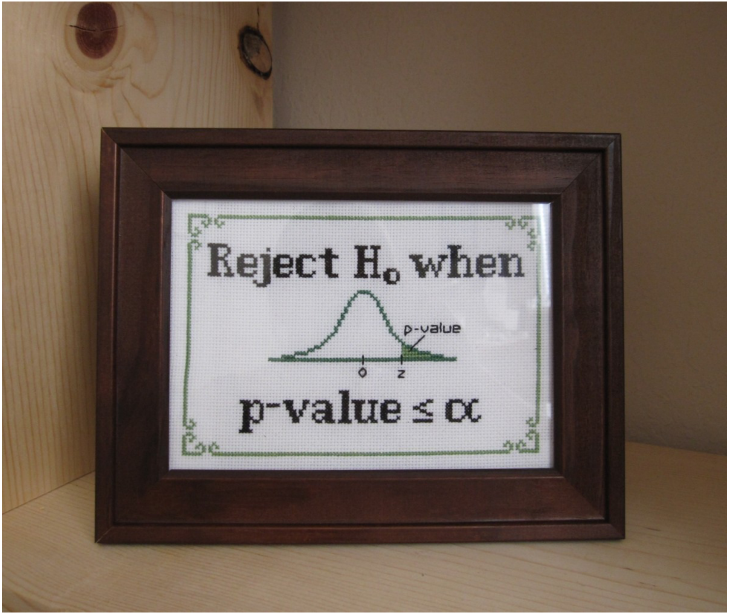
достигаемый уровень значимости: $p(x^n)$ — вероятность при H_0 получить $T(X^n) = t$ или ещё более экстремальное



$$p(x^n) = \mathbf{P}(T \geq t \,|\, H_0)$$

Гипотеза отвергается при $p(x^n) \leq \alpha, \quad \alpha$ — 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:

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

Вероятность ошибки второго рода минимизируется путём выбора достаточно мощного критерия.

Математическая постановка

данные:	$\mathbf{X} = \{X_1^{n_1}, \dots, X_m^{n_m}\}, \quad X_i \sim P_i \in \Omega_i$
нулевые гипотезы:	$H_i\colon P_i \in \omega_i, \quad \omega_i \in \Omega_i$
альтернативы:	$H_i'\colon P_i \notin \omega_i$
статистики:	$T_i = T\left(X_i^{n_i}\right)$ проверяет H_i против H_i'
реализации статистик:	$t_i = T\left(x_i^{n_i}\right)$
достигаемые уровни значимости:	$p_i = p\left(x_i^{n_i}\right), \quad i = 1, \dots, m$

$\mathbf{M} = \{1, 2, \dots, m\}$
$\mathbf{M_0} = \mathbf{M_0}(P) = \{i\colon H_i \text{ верна}\}$ — индексы верных гипотез, $|\mathbf{M_0}| = m_0$
$\mathbf{R} = \mathbf{R}(P, \alpha) = \{i\colon H_i \text{ отвергнута}\}$ — 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):

$$\mathrm{FWER} = P\left(V > 0\right).$$

Контроль над групповой вероятностью ошибки на уровне α означает

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

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 $\mathrm{FWER} \leq \alpha$.

Поправка Бонферрони

Метод Бонферрони:

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

Теорема

Если гипотезы $H_i, \quad i = 1, \ldots, m$, *отвергаются при* $p_i \leq \alpha/m$, *то* $\mathrm{FWER} \leq \alpha$.

Доказательство.

$$\mathrm{FWER} = P(V > 0) = P\left(\bigcup_{i=1}^{m_0} \{p_i \leq \alpha/m\}\right) \leq \sum_{i=1}^{m_0} P(p_i \leq \alpha/m) \leq$$

$$\leq \sum_{i=1}^{m_0} \alpha/m = \frac{m_0}{m}\alpha \leq \alpha.$$

$\square$

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,
$X_1^n, X_1 \sim N(\mu_1, 1), \;\; X_2^n, X_2 \sim N(\mu_2, 1), \quad \mu_1 - \mu_2 = 1,$
$H_0 \colon \mathbb{E}X_1 = \mathbb{E}X_2, \quad H_1 \colon \mathbb{E}X_1 \neq \mathbb{E}X_2.$

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

$n = 20, \quad m = 200, \quad m_0 = 150;$
$X_i^n, X_i \sim N\left(0, 1\right), \; i = 1, \dots, m_0;$
$X_i^n, X_i \sim N\left(1, 1\right), \; i = m_0 + 1, \dots, m;$
$H_i \colon \mathbb{E}X_i = 0, \quad H_i' \colon \mathbb{E}X_i \neq 0.$
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:

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

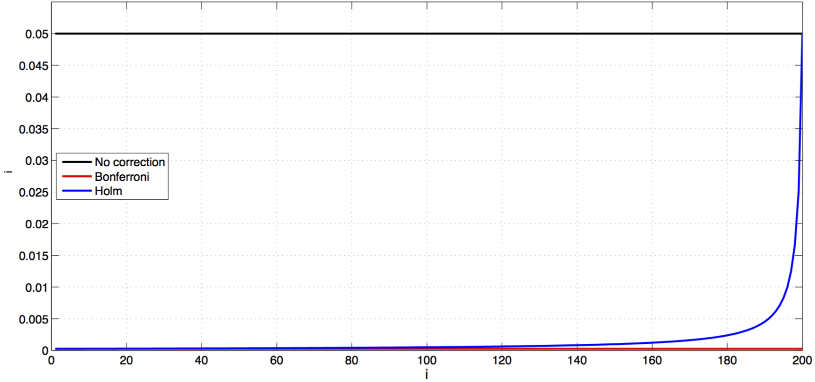
Метод обеспечивает контроль над FWER на уровне α при любых p_i и T_i.

Модифицированные достигаемые уровни значимости:

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

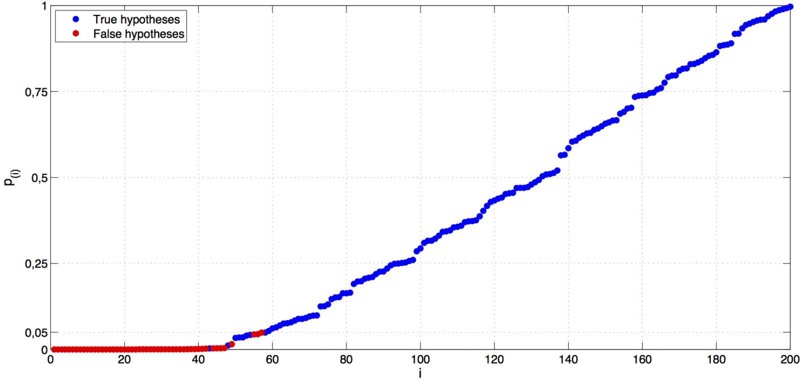
Метод Холма

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



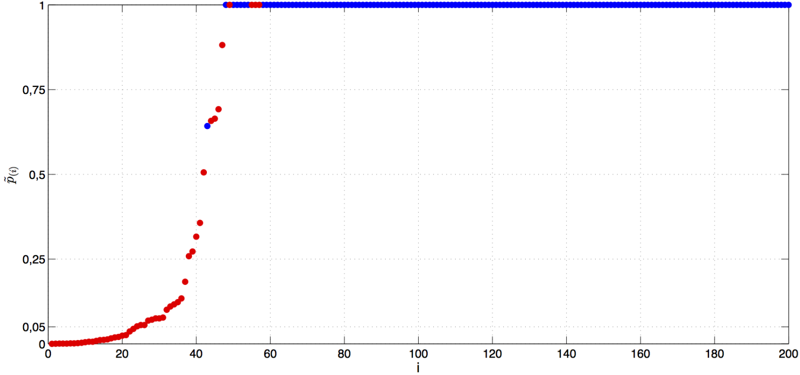
Модельный эксперимент

Отсортированные достигаемые уровни значимости:



Модельный эксперимент

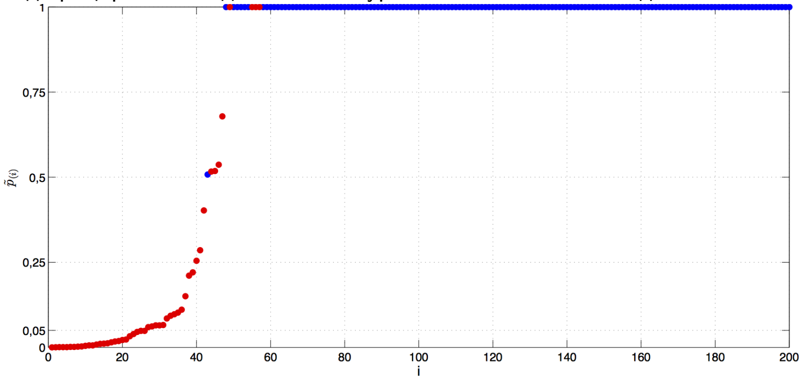
Модифицированные достигаемые уровни значимости, метод Бонферрони:



	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

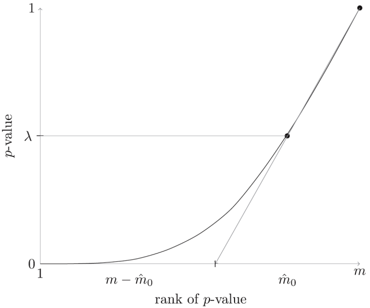
- Дополнительно оценить m_0.
- Сделать дополнительные предположения:
  - о характере зависимости между статистиками;
  - о совместном распределении статистик.
- Учесть зависимость между статистиками с помощью перестановочных методов.

Предварительное оценивание m_0

Многие методы контролируют FWER на уровне $\alpha_T = \frac{m_0}{m}\alpha \Rightarrow$ можно оценить m_0 и выбрать α так, чтобы α_T было равно желаемой величине.

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, а также большую дисперсию, особенно при сильно коррелированных p, поэтому FWER не контролируется.

Одношаговый метод Шидака

Метод Шидака:

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

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

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

(**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:

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

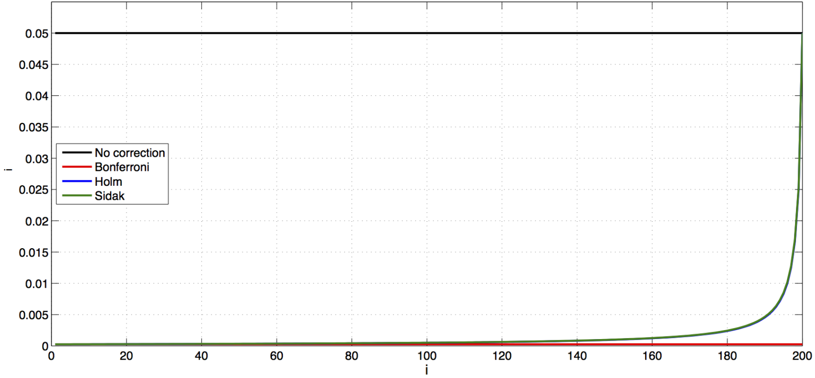
Метод обеспечивает контроль над FWER на уровне α при условии, что статистики T_i **независимы**.

Модифицированные достигаемые уровни значимости:

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

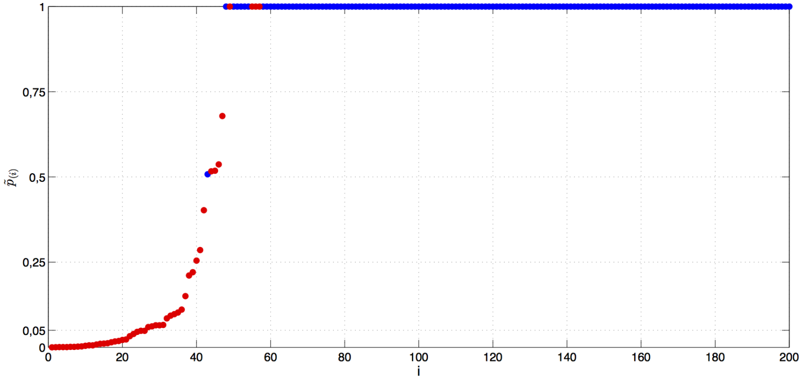
Нисходящая модификация

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



Модельный эксперимент

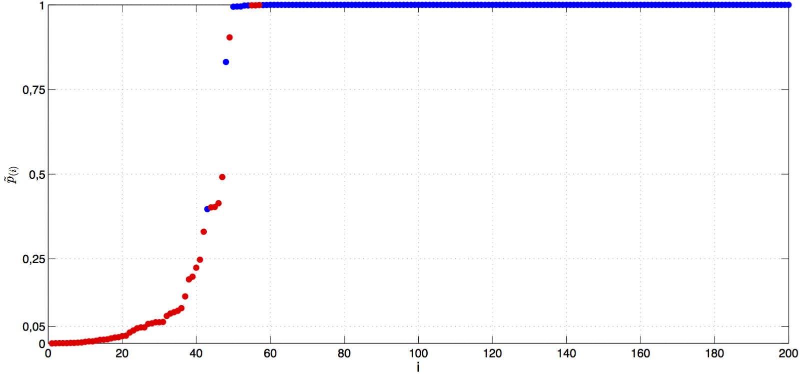
Модифицированные достигаемые уровни значимости, метод Холма:



	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 $(\mathrm{FWER} = \alpha)$.

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**:

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

(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):

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

Контроль над ожидаемой долей ложных отклонений на уровне α означает

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

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

Восходящие методы множественной проверки гипотез

Составим вариационный ряд достигаемых уровней значимости:

$$p_{(1)} \le p_{(2)} \le \ldots \le p_{(m)},$$

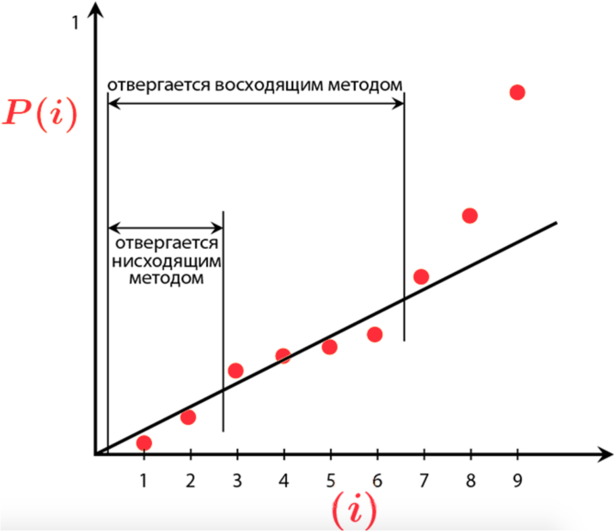
$H_{(1)}, H_{(2)}, \ldots, H_{(m)}$ — соответствующие гипотезы.

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

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

Восходящие методы множественной проверки гипотез

Восходящая процедура всегда отвергает не меньше гипотез, чем нисходящая с теми же уровнями значимости:



Метод Бенджамини-Хохберга

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

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

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

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

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:

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

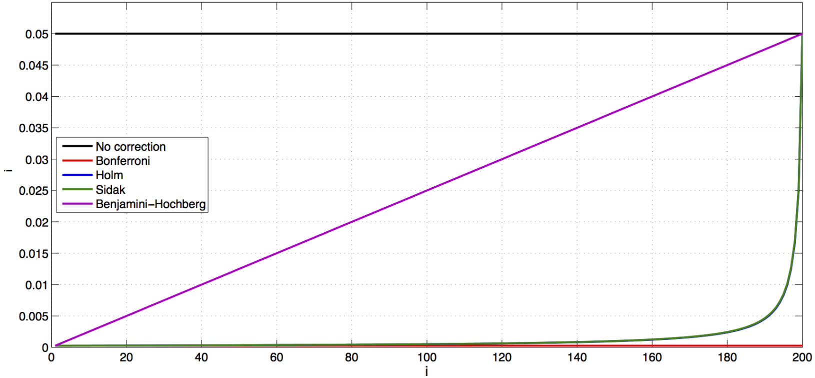
Метод Бенджамини-Хохберга

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:

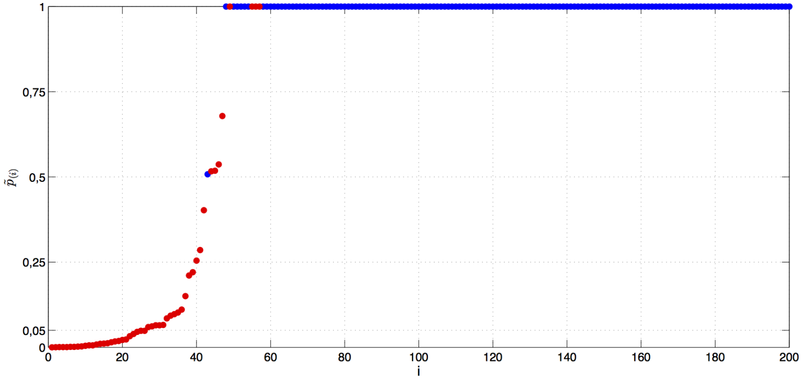
- анализ непересекающихся подгрупп при сравнении двух выборок критерием Стьюдента с общей оценкой дисперсии;
- сравнение одной нормальной выборки с многими при использовании общей оценки дисперсии;
- multiple endpoints.

Метод Бенджамини-Хохберга



Модельный эксперимент

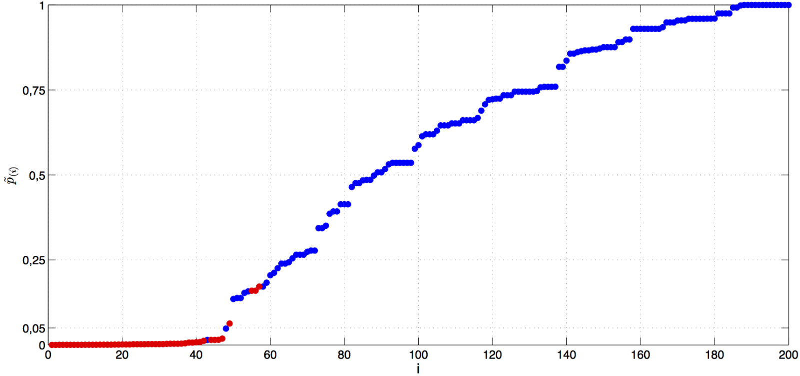
Модифицированные достигаемые уровни значимости, метод Холма:



	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, 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:

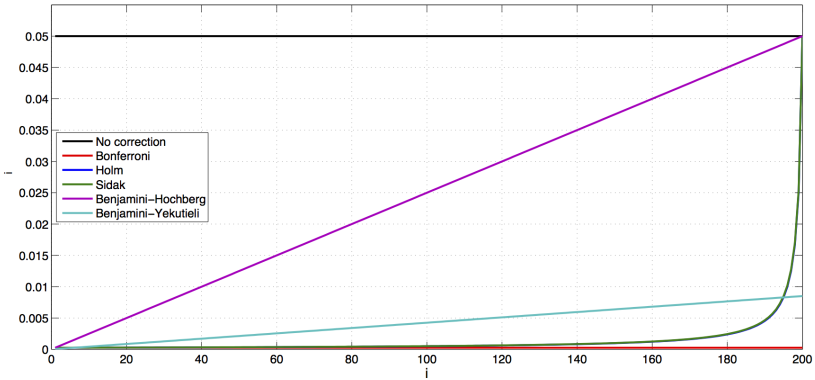
$$\alpha_1 = \frac{\alpha}{m\sum\limits_{j=1}^{m}\frac{1}{j}}, \ \dots, \ \alpha_i = \frac{\alpha i}{m\sum\limits_{j=1}^{m}\frac{1}{j}}, \ \dots, \ \alpha_m = \frac{\alpha}{\sum\limits_{j=1}^{m}\frac{1}{j}}.$$

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:

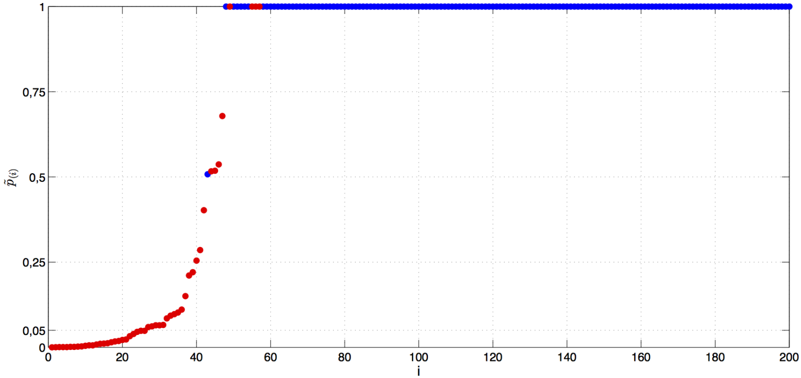
$$\tilde{p}_{(i)} = \min\left(1, \frac{m p_{(i)}\sum\limits_{j=1}^{m}\frac{1}{j}}{i}, \tilde{p}_{(i+1)}\right).$$

Метод Бенджамини-Иекутиели



Модельный эксперимент

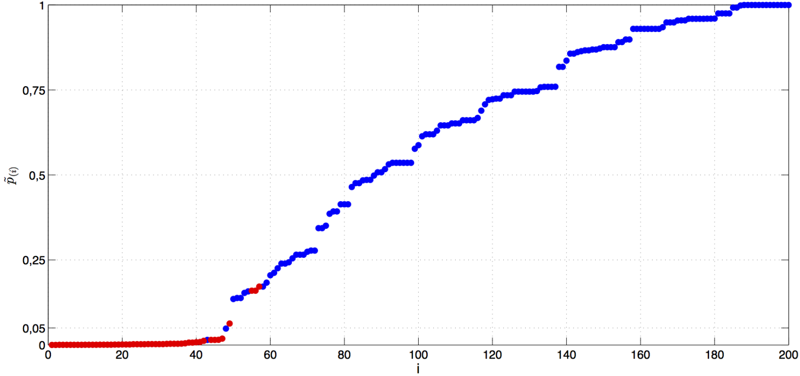
Модифицированные достигаемые уровни значимости, метод Холма:



	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

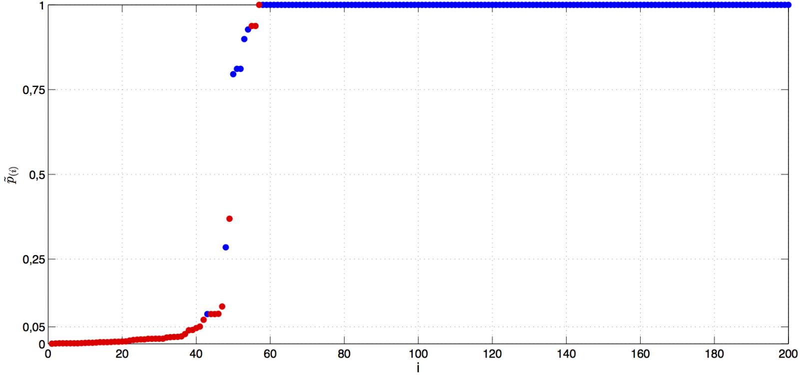
Модифицированные достигаемые уровни значимости, нисходящий метод Бенджамини-Хохберга:



	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

Метод Бенджамини-Иекутиели

Если доля неверных гипотез мала, метод Бенджамини-Иекутиели отвергает меньше гипотез, чем метод Холма.

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

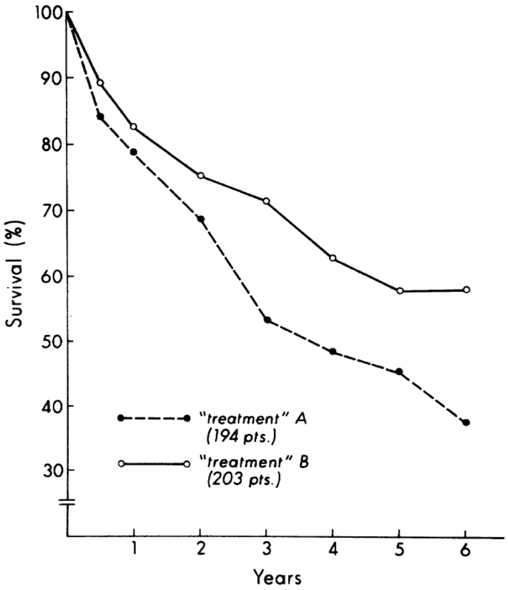
Бонферрони, Холм: p_1 сравнивается с $\frac{0.05}{2} = 0.025$
Шидак: p_1 сравнивается с $1 - (1 - 0.05)^{\frac{1}{2}} \approx 0.02532$

Подгруппы

(Lee et al., 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 в выживаемости пациентов первого и второго типов.

Подгруппы


100
90
80
70
60
50
40
30
Survival (%)
1
2
3
4
5
6
Years
"treatment" A
(194 pts.)
"treatment" B
(203 pts.)

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:

- (Гален, II в. н.э.): "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."
- `http://youtu.be/m4nEi3mfxMY`
- `http://xkcd.com/882/`
- `http://wmbriggs.com/blog/?p=9308`

Cherry-picking

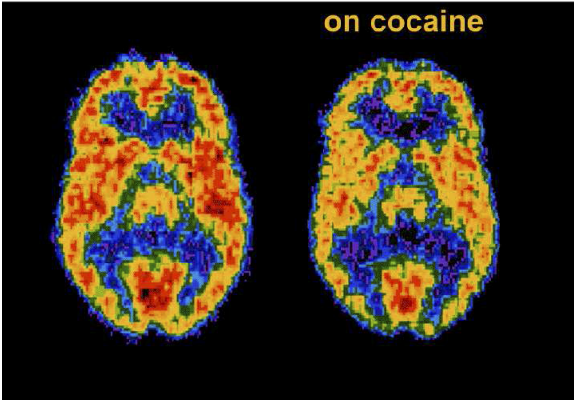
Метод cherry-picking:

- выбираем произвольное множество $\mathbf{R}$ гипотез, которые мы хотим отвергнуть;
- оцениваем сверху долю ложных отклонений (false discovery proportion):

$$FDP = \frac{V}{R}.$$

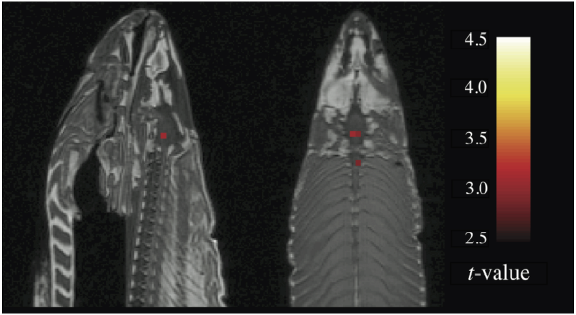
Оценка справедлива сразу для всех $2^m - 1$ возможных множеств $\mathbf{R}$.

Случайные поля



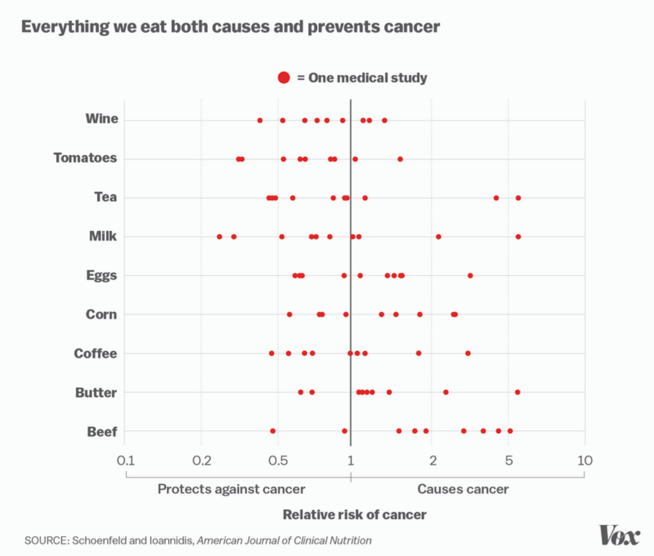
Пикселей $\sim\ 10^3$, вокселей $\sim\ 10^6$.

Случайные поля



SPM – Statistical parametric mapping.

Большая часть исследований неверна



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

Литература

- попроще — Bretz, посложнее — Dickhaus, хороший краткий обзор — Goeman, 2014;
- перестановочные методы (permutation methods) — Westfall, 2008, и другие работы этого автора;
- cherry-picking — Goeman, 2011;
- случайные поля — Nichols, 2003; `fil.ion.ucl.ac.uk/spm/`, `www.coursera.org/learn/functional-mri`.

Bretz F., Hothorn T., Westfall P. *Multiple Comparisons Using R*, 2010.

Dickhaus T. *Simultaneous Statistical Inference With Applications in the Life Sciences*, 2014.

Goeman J.J., Solari A. (2011). *Multiple testing for exploratory research*. Statistical Science, 26(4), 584–597.

Goeman J.J., Solari A. (2014). *Multiple hypothesis testing in genomics*. Statistics in Medicine, 33(11), 1946–1978.

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

Литература

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.

Lee K.L., McNeer J.F., Starmer C.F., Harris P.J., Rosati R.A. (1980). *Clinical judgment and statistics. Lessons from a simulated randomized trial in coronary artery disease*. Circulation, 61(3), 508–515.

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.