

Статистические тесты однородности символьных последовательностей для информационного анализа электрокардиосигналов

Жариков Илья Николаевич

Московский физико-технический институт
Факультет управления и прикладной математики
Кафедра интеллектуальных систем

Научный руководитель д.ф.-м.н. К. В. Воронцов

29 июня 2016 г.

Цель работы

Цель работы

Построить статистические тесты для проверки однородности символьных последовательностей, представленных векторами частот k -грамм.

Требования

Толерантность к разреженности векторов частот слов.

Применение

В задачах, возникающих в информационном анализе электрокардиосигналов при исследовании воспроизводимости ЭКГ-сигналов и метрологической проверкой пригодности приборов.

Z-тест (Z)

Предполагается, что $n \sim \text{Bin}(l, p)$.

$$S_1 : [n_{11}, n_{12}, \dots, n_{1K}] \quad \forall m = 1, \dots, K \quad H_0 : p_{1m} = p_{2m};$$

$$S_2 : [n_{21}, n_{22}, \dots, n_{2K}] \quad \xrightarrow{\hspace{1.5cm}} \quad H_1 : p_{1m} \neq p_{2m}.$$

Z-статистика (для k -граммы под номером m):

$$Z_m = \frac{\frac{n_{1m}}{l_1} + \frac{1}{2l_1} - \frac{n_{2m}}{l_2} - \frac{1}{2l_2}}{\sqrt{\frac{n_{1m} + n_{2m}}{l_1 + l_2} \cdot \frac{l_1 + l_2 - n_{1m} - n_{2m}}{l_1 + l_2} \cdot \left(\frac{1}{l_1} + \frac{1}{l_2}\right)}}.$$

Пусть U_β — β -квантиль распределения $N(0, 1)$.

Критерий:

k -граммы: $|Z_m| \geq U_{1-\frac{\alpha}{2}} \Rightarrow H_0$ отвергается.

кодограммы: $\sum_{m=1}^K \left[|Z_m| \geq U_{1-\frac{\alpha}{2}} \right] > \alpha \cdot K \Rightarrow S_1$ и S_2 различны.

Постановка задачи

Независимость

Однородность \Leftrightarrow Номер k -граммы не зависит от номера кодограммы.

Рассматриваются вектора:

$$\mathbf{I} = [i_1, \dots, i_q, \dots, i_L] \quad \text{и} \quad \mathbf{J} = [j_1, \dots, j_q, \dots, j_L].$$

		J				$n_{\bullet+}$		
		1	2	...	K			
T	Таблица сопряженности	I	1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1K}	n_{1+}
			2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2K}	n_{2+}
			$n_{+\bullet}$	n_{+1}	n_{+2}	...	n_{+K}	n

Проверяемая гипотеза:

H_0 : I и J независимы;

H_1 : I и J зависимы.

G-тест (G)

Независимость

По таблице сопряженности \mathbf{T} , вычисляется значение статистики:

$$G^2(I, J) = 2 \cdot \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^2 n_{ij} \ln \left(\frac{n_{ij} n}{n_{i+} n_{+j}} \right).$$

В условиях истинности H_0 : $G^2 \sim \chi_{(2-1)(K-1)}^2$.

Пусть χ_{β}^2 — β -квантиль распределения $\chi_{(K-1)}^2$.

Критерий:

для I и J : $G^2(I, J) \geq \chi_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \Rightarrow H_0$ отвергается, I и J зависимы.

Тест Фишера (FT)

Независимость

Для таблицы сопряженности T , вычисляется значение P :

$$P = \frac{\prod_{i=1}^2 n_{i+}! \cdot \prod_{j=1}^K n_{+j}!}{n! \cdot \prod_{i=1}^2 \prod_{j=1}^K n_{ij}!}$$

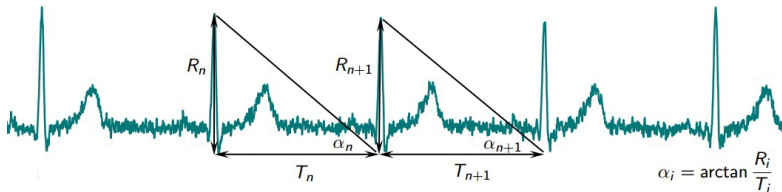
$\{T^r\}_{r=1}^N$ — таблицы сопряженности с суммой по строкам n_{i+} и столбцам n_{+j} .

$$\text{p-value} = \sum_{h \in \mathcal{B}} P_h, \quad h \in \mathcal{B} \Leftrightarrow P_h \leq P, \quad \mathcal{B} \subseteq \{1, 2, \dots, N\}.$$

Критерий:

для I и J : $\text{p-value} \leq \alpha \Rightarrow H_0$ отвергается, I и J зависимы.

Электрокардиограмма (ЭКГ)



↓ сочетания знаков приращений $(R, T, \alpha) \Leftrightarrow \{A, B, C, D, E, F\}$

ABCDEFADCEFDBCFDEAFCBCFADECDFDEFACBDFECAFDECF
 ADCEBCFADECDFABC FEDAFCEBCDFDBCEFAFCDEBF EFDCA
 AFDCBCDFAEDFCDBDFEFACDBFEABCDFAAEBDCFECBDFEF

Данные

- S** $|S| = 7626$ Набор ЭКГ, полученных с помощью прибора Скринфакс;
- C** $|C| = 4918$ Набор ЭКГ, полученных с помощью прибора CardioQvark;
- E** $|E| = 2 \cdot 23$ Набор ЭКГ, полученных при одновременной записи сигнала с помощью приборов CardioQvark и Скринфакс;
- M** $|M| = 1000$ Синтетические данные.

Корректность

Данные: Синтетические данные **M**.

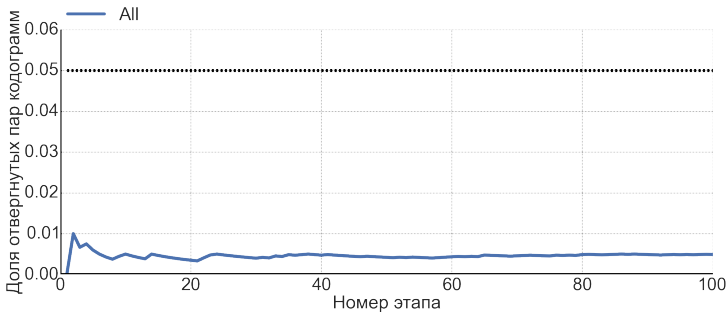
Цель: Проверить **корректность** тестов.

Эксперимент: Многократная проверка однородности пары кодограмм, выбранных случайным образом.

- Тесты:**
- Тест Фишера;
 - G-тест;
 - Z-тест.

Корректность

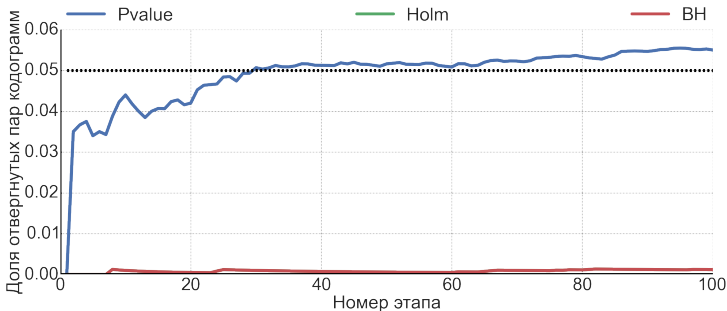
Z-тест



Вывод: Z-тест корректен.

Корректность

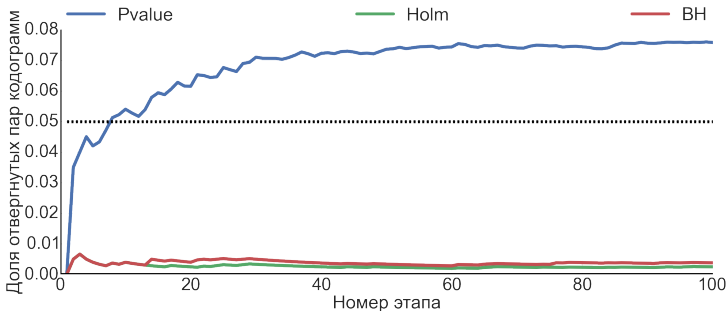
G-тест



Вывод: G-тест корректен с учетом поправок на множественность тестирования.

Корректность

FT-тест



Вывод: Тест Фишера корректен с учетом поправок на множественность тестирования.

Мощность

Данные: Данные Скринфакс **S** и CardioQvark **C**.

Цель: Выяснить, какой критерий является наиболее мощным.

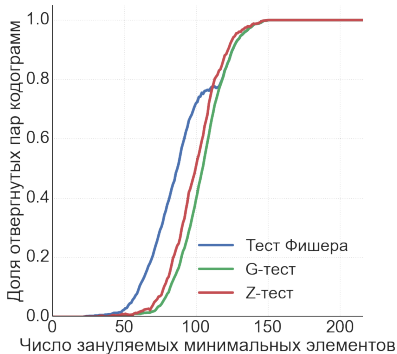
Эксперимент: Многократная проверка однородности пары векторов частот триграмм, один из которых посчитан по случайно выбранной кодограмме, а другой — получен из первого путем зануления максимальных/минимальных частот 3-грамм.

Тесты:

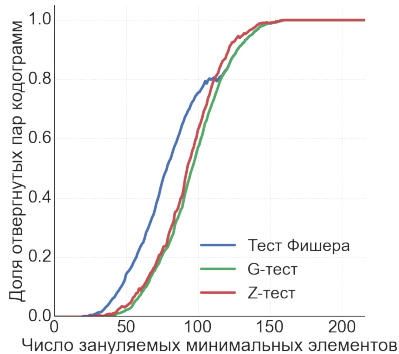
- Тест Фишера;
- G-тест;
- Z-тест.

Мощность

Удаление минимальных частот



Данные CardioQvark

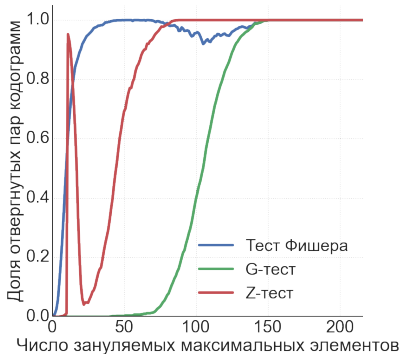


Данные Скринфакс

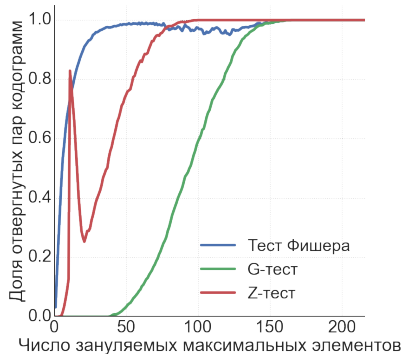
Вывод: Тест Фишера является наиболее мощным на данном наборе неоднородных данных.

Мощность

Удаление максимальных частот



Данные CardioQvark



Данные Скринфакс

Вывод: Тест Фишера является наиболее мощным на данном наборе неоднородных данных.

Однородность Кодограмм

Данные: Данные Скринфакс **S** и CardioQvark **C**.

Цель: Проверить однородность кодограмм в пределах одного обследования.

Эксперимент: Многократная проверка однородности пары кодограмм, которые являются частями выбранной случайно кодограммы.

Тесты:

- Тест Фишера;
- G-тест;
- Z-тест.

Однородность

Кодограмм

Доля **однородных** в пределах одного обследования кодограмм.
поправки

		Pvalue	Holm	BH
S	Тест Фишера	0,744	1,000	0,863
	G-тест	0,973	0,998	0,994
	Z-тест	0,974	—	—
C	Тест Фишера	0,887	1,000	0,977
	G-тест	0,999	0,999	0,999
	Z-тест	0,997	—	—

Вывод: кодограммы в пределах одного обследования однородны.

Однородность

Кодограмм одного пациента

Данные: Данные Скринфакс **S** и CardioQvark **C**.

Цель: Выяснить, есть ли различие в результатах при сравнении кодограмм одного пациента и кодограмм разных пациентов.

Эксперимент: Многократная проверка однородности пары кодограмм одного пациента и разных пациентов.

- Тесты:**
- Тест Фишера;
 - G-тест;
 - Z-тест.

Однородность

Кодограмм одного пациента

Доля **однородных** пар кодограмм.

			поправки		
		Pvalue	Holm	BH	
Кодограммы одного пациента	S	Тест Фишера	0,105	1,000	0,109
		G-тест	0,290	0,400	0,292
		Z-тест	0,255	—	—
	C	Тест Фишера	0,356	1,000	0,388
		G-тест	0,760	0,903	0,830
		Z-тест	0,728	—	—
Кодограммы разных пациентов	S	Тест Фишера	0,004	1,000	0,004
		G-тест	0,047	0,097	0,049
		Z-тест	0,038	—	—
	C	Тест Фишера	0,077	1,000	0,080
		G-тест	0,357	0,630	0,391
		Z-тест	0,343	—	—

Вывод: данные разных пациентов более неоднородны, чем данные одного и того же пациента.

Сравнение показаний приборов

Данные: Синхронизированные данные Скринфакс и CardioQvark **E**.

Цель: Выяснить, являются ли данные рассматриваемых приборов однородными.

Эксперимент: Проверка однородности синхронизированных пар кодограмм.

- Тесты:**
- Тест Фишера;
 - G-тест;
 - Z-тест.

Сравнение показаний приборов

Статистические тесты

Тест Фишера: отверг 7 пар кодограмм $\sim 30\%$

G-тест: отверг 1 пару кодограмм $\sim 4\%$

Z-тест: отверг 0 пар кодограмм $\sim 0\%$



Показания приборов **однородны**, то есть данные, полученные с двух приборов, можно смешивать при формировании обучающих выборок.

Сравнение показаний приборов

Анализ разностей

Для каждой пары синхронизированных ЭКГ **E** (всего пар 23, обозначим через M) вычислялась разница между векторами RR-интервалов, амплитуд R-зубцов и частот триграмм.

Итого: ΔT^i , ΔR^i , Δn^i , где $i = 1, \dots, M$

$$\Delta T_{all} = \bigcup_{i=1}^M \Delta T^i, \quad \Delta R_{all} = \bigcup_{i=1}^M \Delta R^i, \quad \Delta n_{all} = \bigcup_{i=1}^M \Delta n^i$$

Сравнение показаний приборов

Анализ разностей

Цель: Выяснить, являются ли разности частот триграмм, разности RR-интервалов и разности амплитуд R-зубцов однородными.

Тест: Критерий Смирнова.

Доля пар кодограмм, для которых вычисленные разности
не однородны.

	p-value	Holm	BH
Δn	0.156	0.004	0.036
ΔR	0.996	0.996	0.996
ΔT	0.993	0.989	0.993

Вывод: разности частот триграмм однородны.

Сравнение показаний приборов

Анализ разностей

Генерация шума на вектора частот триграмм:

$$\Delta T_{all} \xrightarrow{\text{bootstrap}} \epsilon = [\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_{216}]$$
$$\mathbf{n}_{\text{original}} = [n_1, n_2, \dots, n_{216}]$$
$$\downarrow$$
$$\mathbf{n}_{\text{noise}} = \mathbf{n} + \epsilon = [n_1 + \epsilon_1, n_2 + \epsilon_2, \dots, n_{216} + \epsilon_{216}]$$

Далее запускались алгоритмы классификации (задача классификации здоровый-больной для 45 различных болезней):

SA синдромный алгоритм;

LR_PCA логистическая регрессия на главных компонентах;

RF случайный лес.

Сравнение показаний приборов

Анализ разностей

Средние значения **AUC** на контроле при обучении на данных разного типа.

	Обучение на исходных данных			Обучение на зашумленных данных			
	SA	LR_PCA	RF	SA	LR_PCA	RF	
Без шума	0,86234	0,95531	1,00000	0,86195	0,95459	0,98233	
С шумом	0,86189	0,95232	0,99370	0,86200	0,95239	0,97435	
Наибольшая разница	0,00394	0,01192	0,01513	0,00602	0,00942	0,04692	
Средняя разница	0,00045	0,00299	0,00631	0,00005	0,00220	0,00798	

Вывод: для данных различных приборов можно применять одни и те же алгоритмы классификации.

Результаты, выносимые на защиту

- Предложены статистические тесты для проверки однородности символьных последовательностей.
- Показано, что кодограммы в пределах одного обследования (600 кардиоциклов), как правило, однородны. Однако обследования одного и того же пациента могут давать неоднородные кодограммы.
- В экспериментах с параллельной регистрацией ЭКГ двумя приборами показана однородность кодограмм, полученных с помощью систем Скринфакс и CardioQvark.

Сравнение показаний приборов

Анализ разностей

Средние значения **AUC** на обучении и на контроле на данных одного типа.

	Обучение и контроль на данных одного типа					
	AUC на обучении			AUC на контроле		
	SA	LR_PCA	RF	SA	LR_PCA	RF
Без шума	0,86169	0,95741	1,00000	0,86065	0,93676	0,95423
С шумом	0,86220	0,95553	1,00000	0,86137	0,93508	0,94415
Наибольшая разница	0,04267	0,02311	0,00000	0,04518	0,00878	0,05531
Средняя разница	-0,00051	0,00188	0,00000	-0,00072	0,00168	0,01008

Синтетические данные

Соединение всех кодограмм множества \mathbf{S} .



Подсчет частот встречаемости всевозможных сочетаний из трех символов алфавита \mathcal{A} .



Нормировка: $\sum_{b \in \mathcal{A}} p_{vb} = 1, \quad \forall v \in \mathcal{A} \times \mathcal{A}$.



Матрица переходных вероятностей (размера 36×6).

	A	B	C	D	E	F
AA	p_{AAA}	p_{AAB}	p_{AAC}	p_{AAD}	p_{AAE}	p_{AAF}
AB	p_{ABA}	p_{ABB}	p_{ABC}	p_{ABD}	p_{ABE}	p_{ABF}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
FF	p_{FFA}	p_{FFB}	p_{FFC}	p_{FFD}	p_{FFE}	p_{FFF}

Синтетические данные

Данные генерируются согласно следующей процедуре:

- Шаг 1.** Первый и второй символ каждой кодограммы выбирается с одинаковой вероятностью из возможных шести.
- Шаг 2.** В зависимости от двух последних символов кодограммы, согласно вычисленной матрице переходных вероятностей выбирается следующий символ из распределения, заданного соответствующей строкой данной матрицы.
- Шаг 3.** Повторяются действия **Шага 2** до тех пор, пока кодограмма не достигнет нужной длины.

Поправки на множественность тестирования

FWER и FDR

Пусть H_1, H_2, \dots, H_m — семейство проверяемых гипотез.

M_0 — множество индексов верных гипотез.

	Верных H_i	Неверных H_i	Всего
Принятых H_i	U	T	$m - R$
Отвергнутых H_i	V	S	R
Всего	m_0	$m - m_0$	m

Поправки на множественность тестирования

FWER и FDR

FWER

Групповой вероятностью ошибки первого рода (familywise error rate) называется величина:

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

FDR

Ожидаемой долей ложных отклонений гипотез (false discovery rate) называется величина:

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

Поправки на множественность тестирования

Метод Холма (Holm)

Пусть $p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq \dots \leq p_{(m)}$ — достигаемые уровни значимости, упорядоченные по возрастанию.

Метод Холма — нисходящая процедура со следующими уровнями значимости:

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

Метод контролирует FWER на уровне значимости α .

Поправки на множественность тестирования

Метод Бенджамини-Хохберга (BH)

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

$$\alpha_1 = \frac{\alpha}{m}, \alpha_2 = \frac{2\alpha}{m}, \dots, \alpha_i = \frac{i\alpha}{m}, \dots, \alpha_m = \alpha,$$

Метод контролирует FDR на уровне значимости α .