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

Исследование воспроизводимости дискретизированных ЭКГ-сигналов и метрологическая проверка технологии информационного анализа электрокардиосигналов.

Z-тест (Z)

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

$$S_1 : [n_{11}, n_{12}, \ldots, n_{1K}] \quad \xrightarrow{\forall m = 1,\ldots,K} \quad H_0 : p_{1m} = p_{2m};$$
$$S_2 : [n_{21}, n_{22}, \ldots, n_{2K}] \qquad\qquad H_1 : p_{1m} \neq p_{2m}.$$

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

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

Постановка задачи

Независимость

Однородность $\Leftrightarrow$ Номер k-граммы не зависит от номера символьной последовательности.

Рассматриваются вектора:

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

T Таблица сопряженности

I \ **J**	1	2	...	**K**	$\mathbf{n_{\bullet +}}$
1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1K}	$\mathbf{n_{1+}}$
2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2K}	$\mathbf{n_{2+}}$
$\mathbf{n_{+\bullet}}$	$\mathbf{n_{+1}}$	$\mathbf{n_{+2}}$	...	$\mathbf{n_{+K}}$	n

Проверяемая гипотеза:

H_0 : **I** и **J** независимы;

H_1 : **I** и **J** зависимы.

G-тест (G)

Независимость

По таблице сопряженности **T**, вычисляется значение **статистики**:

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

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

Пусть χ^2_β — β-квантиль распределения $\chi^2_{(K-1)}$.

Критерий:

для **I** и **J**: $G^2(\mathbf{I},\mathbf{J}) \geqslant \chi^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \Rightarrow H_0$ отвергается, **I** и **J** зависимы.

Тест Фишера (FT)

Независимость

Для таблицы сопряженности $\mathbf{T}$, вычисляется значение P:

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

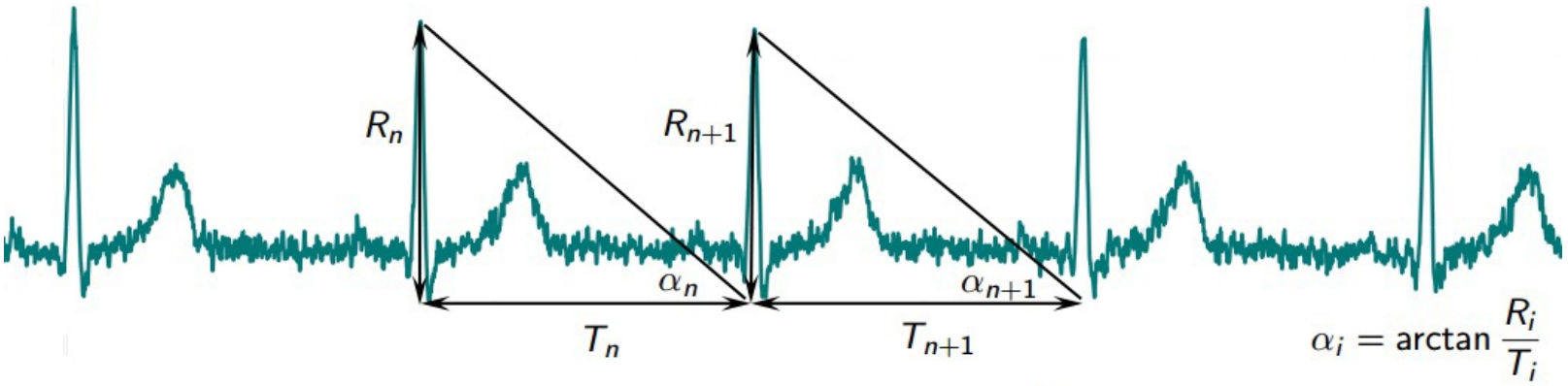
$\{\mathbf{T}^r\}_{r=1}^{N}$ — таблицы сопряженности с суммой по строкам n_{i+} и столбцам n_{+j}.

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

Критерий:

для **I** и **J**: p-value $\leqslant \alpha \Rightarrow H_0$ отвергается, **I** и **J** зависимы.

Электрокардиограмма (ЭКГ)



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

ABCDEFADCEFDBCFDEAFCBCFADECFDEFACBDFECAFDECF
ADCEBCFADECDFABCFEDAFCEBCDFDBCEFAFCDEBFEFDCA
AFDCBCDFAEDFCDBDFEFACDBFEABCDFAAEBDCFECBDFEF

Данные

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

Корректность тестов

Данные: Синтетические данные $\mathbf{M}$.

Цель: Проверить **корректность** тестов.

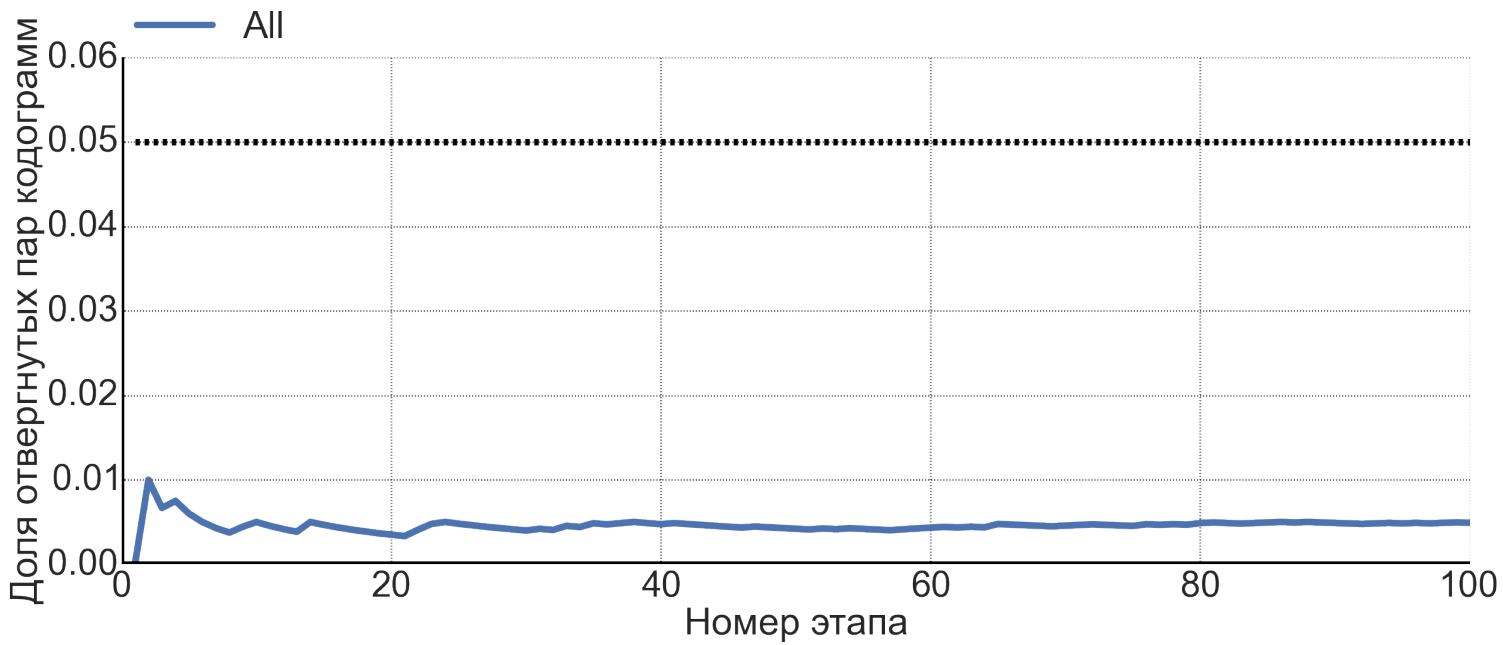
Эксперимент: Многократная проверка однородности пары кодограмм, выбранных случайным образом.

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

Корректным тестом является тест, у которого ошибка первого рода не превосходит заявленный уровень значимости.

Корректность тестов

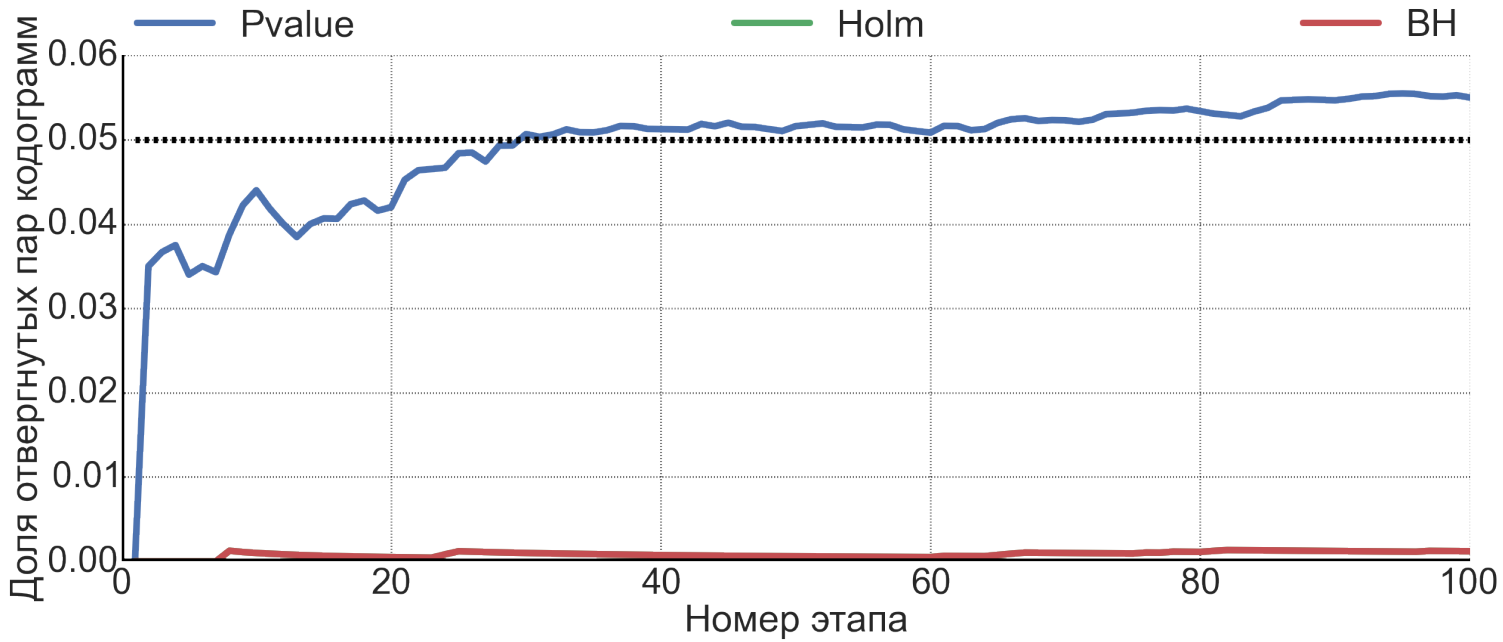
Z-тест



Вывод: Z-тест корректен.

Корректность тестов

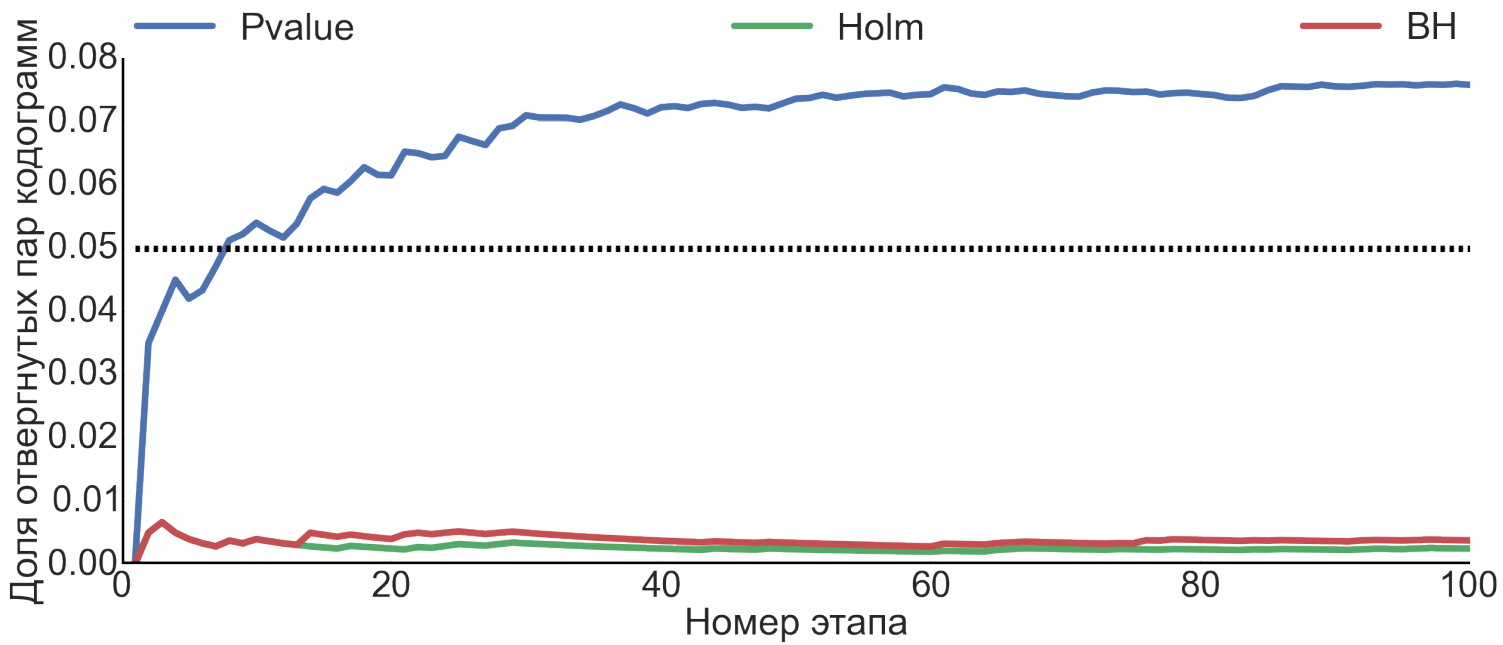
G-тест



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

Корректность тестов

FT-тест



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

Мощность тестов

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

Цель: Выяснить, какой критерий является наиболее мощным.

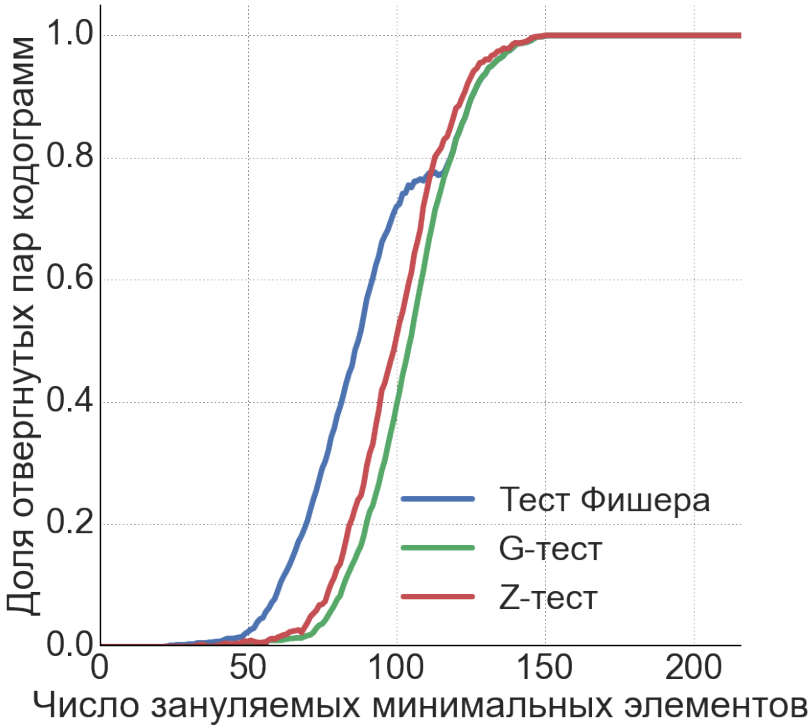
Эксперимент: Многократная проверка однородности пары векторов частот триграмм, один из которых посчитан по случайно выбранной кодограмме, а другой — получен из первого путем зануления максимальных/минимальных частот 3-грамм.

Тесты:

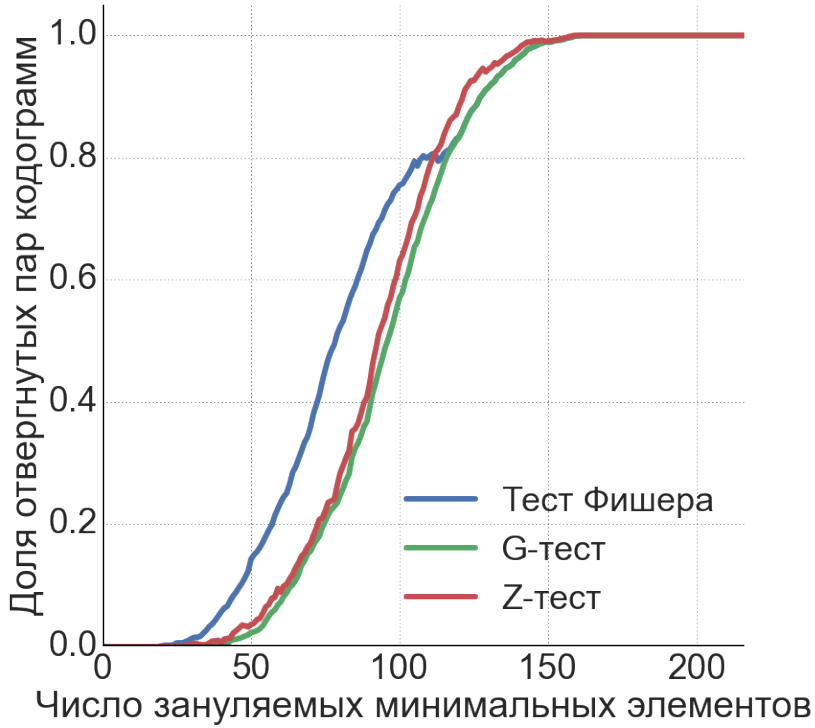
- Тест Фишера;
- G-тест;
- Z-тест.

Мощность тестов

Удаление минимальных частот



Данные CardioQvark

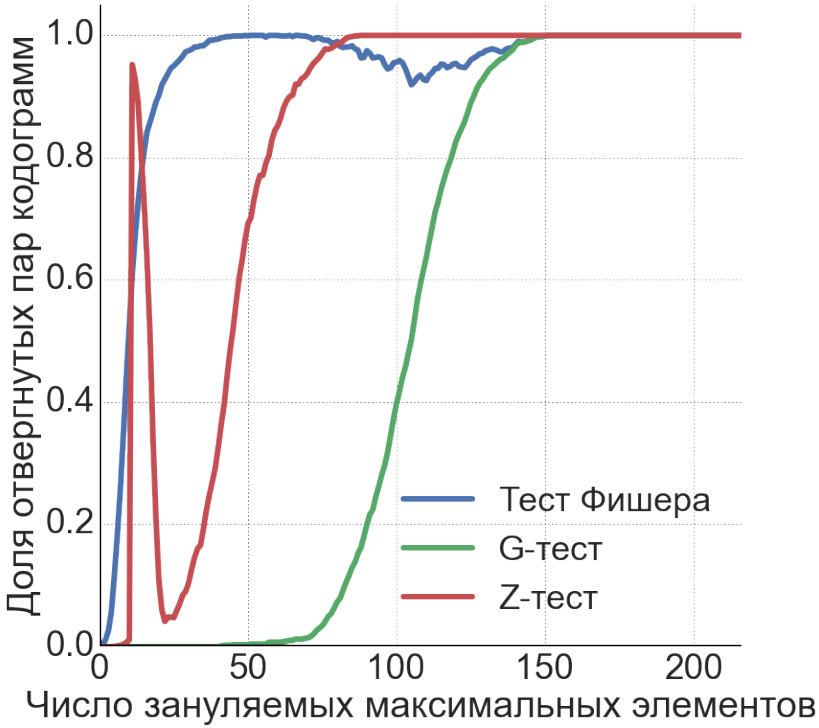


Данные Скринфакс

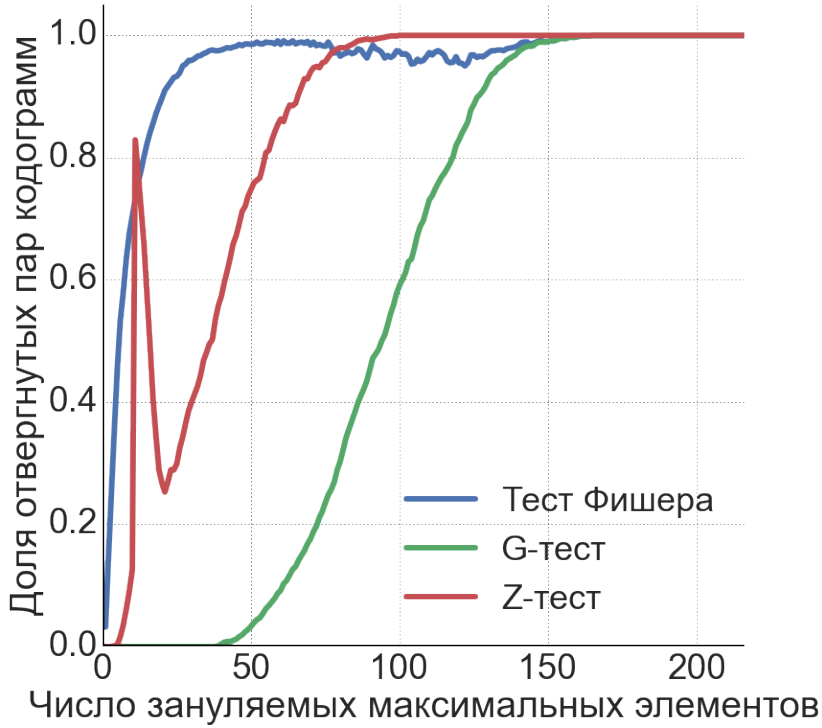
Вывод: Тест Фишера является наиболее мощным на данном наборе неоднородных данных.

Мощность тестов

Удаление максимальных частот



Данные CardioQvark



Данные Скринфакс

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

Однородность кодограммы в одном обследовании

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 кодограммы в одном обследовании

Доля однородных в пределах одного обследования кодограмм.

			поправки Holm	BH
		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 при повторных обследованиях

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 при повторных обследованиях

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.

Однородность кодограмм, снятых разными приборами

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.

Однородность кодограмм, снятых разными приборами

Статистические тесты

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

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

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

$$\Downarrow$$

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

Однородность обучающей выборки

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: $\triangle \mathrm{T}^i$, $\triangle \mathrm{R}^i$, $\triangle \mathrm{n}^i$, где $i = 1, \ldots, M$

$$\triangle \mathrm{T}_{all} = \bigcup_{i=1}^{M} \triangle \mathrm{T}^i, \quad \triangle \mathrm{R}_{all} = \bigcup_{i=1}^{M} \triangle \mathrm{R}^i, \quad \triangle \mathrm{n}_{all} = \bigcup_{i=1}^{M} \triangle \mathrm{n}^i$$

Однородность обучающей выборки

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**
$\triangle$n	0.156	0.004	0.036
$\triangle$R	0.996	0.996	0.996
$\triangle$T	0.993	0.989	0.993

Вывод: разности частот триграмм однородны.

Однородность обучающей выборки

Генерация шума

Генерация шума на вектора частот триграмм:

$$\triangle \mathbf{T}_{all} \xrightarrow{\text{bootstrap}} \boldsymbol{\varepsilon} = [\varepsilon_1, \varepsilon_2, \ldots, \varepsilon_{216}]$$

$$\mathbf{n}_{\text{original}} = [n_1, n_2, \ldots, n_{216}]$$

$$\downarrow$$

$$\mathbf{n}_{\text{noise}} = \mathbf{n} + \boldsymbol{\varepsilon} = [n_1 + \varepsilon_1, n_2 + \varepsilon_2, \ldots, n_{216} + \varepsilon_{216}]$$

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.

Однородность обучающей выборки

Качество классификации

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 синхронной 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 **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}
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
FF	p_{FFA}	p_{FFB}	p_{FFC}	p_{FFD}	p_{FFD}	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 $H_1, H_2, \ldots, H_m$ — 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:

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

FDR

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

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

Поправки на множественность тестирования

Метод Холма (Holm)

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

Метод Холма — нисходящая процедура со следующими уровнями значимости:

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

Метод контролирует FWER на уровне значимости α.

Поправки на множественность тестирования

Метод Бенджамини-Хохберга (BH)

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

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

Метод контролирует FDR на уровне значимости α.