

Mitmese testimise probleem II

Permutatsioonitest; valeavastusmäär (FDR)

Meenutuseks

- Bonferroni, Bonferroni-Holm'i meetodid
Tagavad, et 1. liiki viga kõigi testide peale kokku ei ületaks ettemääratud piiri (suvalises olukorras)
- Sidak, Sidak step-down (Sidak-Holm)
Tagavad, et 1. liiki viga kõigi testide peale kokku ei ületaks ettemääratud piiri (sõltumatute testide korral)

Mittetöötava rusikareegli näide: t-test, "suur valim" ($n=100$)

kasutatud olulisuse nivoo	vale testitulemuse (1 liiki vea) tõenäosus
0,05	0,0504
0,0005	0,00053
0,000005	0,0000073
0,000005 (ühepoolne)	0,000011

$$0,000011 * 10000 \neq 0,05$$

Bonferroni meetod võimendab üles ka kõige pisema eksimuse eeldustes suureks probleemiks.

Mida siis teha?

Permutatsioonitest?

1. Paiguta fenotüübi väärtused juhuslikult;
2. leia olulisustõenäosus (p -väärtus) kõigi testide ehk kõigi SNP'de jaoks;
3. leia väikseim p -väärtus kõigi testide seast;
4. korda samme 1-3 palju kordi (näiteks 10000 korda)
5. vaata, kui sageli kohtasid sind huvitavast p -väärtusest pisemaid p -väärtuseid...

Statistiline test vs diagnostiline test

Diagnostiline test (T+/T-)	Statistiline test (otsus H0/ otsus H1)
inimene on haige H+	Kehtib H ₁
inimene on terve H-	Kehtib H ₀
Testi tundlikkus: P(T+ H+)	Test võimsus: P(otsus H ₁ H ₁)
Testi spetsiifilisus: P(T- H-)	~ kasutatav olulisuse nivoo: $\alpha = P(\text{otsus } H_1 H_0)$ spetsiifilisuse täpne analoog oleks 1- α
Positiivne prognoosiväärtus: P(H+ T+)	Valeavastusmäär (FDR – False Discovery Rate): $\approx P(H_1 \text{otsustame } H_1 \text{ kasuks})$

$$P(H+|T+) = \frac{P(T+|H+)P(H+)}{P(T+|H+)P(H+) + P(T+|H-)P(H-)}$$

$$PPV = \frac{\text{tundlikkus} \cdot \text{levimus}}{\text{tundlikkus} \cdot \text{levimus} + (1 - \text{spetsiifilisus})(1 - \text{levimus})}$$

üksiku hüpoteesi testimise puhul problemaatiline

k testi tulemused

	H ₀ kehtib	kehtib H _A	
Jääme H ₀ juurde (otsus H ₀)	A	B <i>II-liiki viga</i>	
Kummutame H ₀ (otsus H _A)	C <i>I-liiki viga</i>	D	t _A
	k ₀	k ₁	k = k ₀ + k ₁

tavaline stat. hüp. kontroll: $E(C/k_0) < \alpha$

mitmene testimine (Bonf., Bonf.-Holm, ..): $P(C>0) < \alpha$

False Discovery Rate, FDR: $E(C/t_A) < \alpha$. Veidi ebakorrekne (mis siis, kui t_A=0) ?

FDR = E(C/t_A | t_A>0)P(t_A>0) Benjamini and Hochberg 1995

pFDR = E(C/t_A | t_A>0) Storey 2001

False Discovery Rate

Benjamini & Hochberg (1995)

1. järjestada testide olulisustõenäosused kasvavalt:

$$p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq \dots \leq p_{(k)}$$

2. Leia v* = max(1 ≤ v ≤ k: p_(v) ≤ α v/k)

3. Kui leidub selline v*, siis kummuta nullhüpoteesid mis vastavad olulisustõenäosustele:

$$p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq \dots \leq p_{(v^*)}$$

Alternatiiv: kasutada parandatud olulisustõenäosuseid valemist

$$p_{(j)}^* = \min_{v=j, \dots, k} \{ \min([k/v] p_{(v)}, 1) \}$$

Kirjeldataud meetod tagab, et valeavastusmäär (FDR) poleks suurem kui α (* - vaata lisatingimusi!).

Täpsemalt:

$$FDR \leq (k_0 / k) \alpha \leq \alpha$$

* Valeavastuste keskmist osakaalu kontrollitakse küll vaid sõltumatute testide või nn positiivselt korreleeritud testide korral (raskesti hoomatav keeruline tehniline tingimus). Enamikes praktilistes situatsioonides paistab meetod töötavat.

Üldine lahend sõltuvate testide jaoks Benjamini-Yekutieli (2001)

Lükk ümber nullhüpootees, kui

$$p_{(i)} \leq i/k \cdot \alpha/c(k)$$

Kus k on tehtud testide arv, α on valitud FDR ja $c(k)$ on testide arvust sõltuv konstant:

$$c(k) = \sum_{i=1}^k 1/i \approx \log(k) + 0,5772$$

Töötab universaalselt kuid on (enamasti) konservatiivne.

FDR ja FWER kontrollimise võrdlus

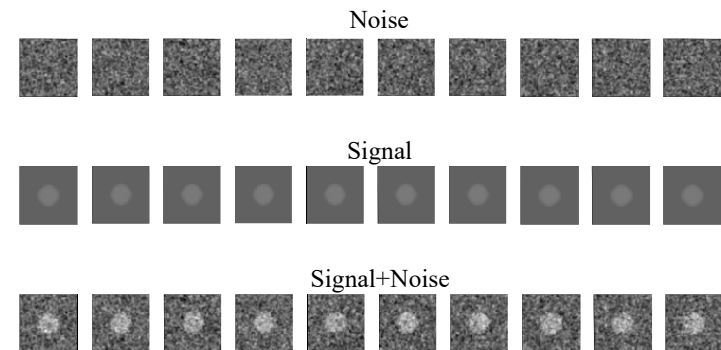
	rawp	Bonferroni	Holm	Hochberg	SidakSS	SidakSD	BH	BY	Storey (qvalue)
[1,]	0.0001	0.01	0.0100	0.0100	0.0100	0.0100	0.0080	0.0415	0.0075
[2,]	0.0002	0.02	0.0198	0.0198	0.0198	0.0196	0.0080	0.0415	0.0075
[3,]	0.0003	0.03	0.0294	0.0294	0.0296	0.0290	0.0080	0.0415	0.0075
[4,]	0.0004	0.04	0.0388	0.0384	0.0392	0.0381	0.0080	0.0415	0.0075
[5,]	0.0004	0.04	0.0388	0.0384	0.0392	0.0381	0.0080	0.0415	0.0075
[6,]	0.0005	0.05	0.0475	0.0475	0.0488	0.0464	0.0083	0.0432	0.0079
[7,]	0.0006	0.06	0.0564	0.0564	0.0583	0.0549	0.0086	0.0445	0.0081
[8,]	0.0007	0.07	0.0651	0.0651	0.0676	0.0630	0.0087	0.0454	0.0083
[9,]	0.0010	0.10	0.0920	0.0920	0.0952	0.0879	0.0111	0.0576	0.0105
[10,]	0.0026	0.26	0.2366	0.2366	0.2292	0.2109	0.0260	0.1349	0.0245

.....
 positiivne sõltumus sõltumatud testid sõltumatu/ suvaline sõltumatu/ pos. sõltumus?
 kontrollivad FDR-i, mitte I-liiki vea tegemise tõenäosust!

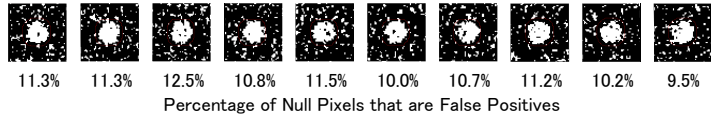
p-value ja q-value

- olulisustõenäosus ehk minimaalne olulisuse nivoo, mille korral nullhüpooteesi saaks kummutada.
- q-value e minimaalne FDR (valeavastusmäär) mille korral nullhüpooteesi saaks kummutada

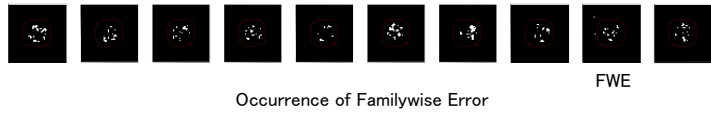
False Discovery Rate Illustration:



Control of Per Comparison Rate at 10%



Control of Familywise Error Rate at 10%



Control of False Discovery Rate at 10%

