Confronti multipli non parametrici: nuovi sviluppi

L. Finos, F. Pesarin, L. Salmaso

2000.9

Dipartimento di Scienze Statistiche
Università degli Studi
Via S. Francesco, 33
35121 Padova

Luglio 2000

CONFRONTI MULTIPLI NON PARAMETRICI: NUOVI SVILUPPI.

Livio Finos, Fortunato Pesarin, Luigi Salmaso
Università di Padova

Riassunto

In questo lavoro viene presentato un nuovo approccio relativamente ai confronti multipli per il controllo della molteplicità in ambito non parametrico di permutazione.

La procedura proposta permette il controllo esatto e simultaneo dell'IER (Individual Error Rate, ovvero l'usuale errore di I tipo) e dell'errore sperimentale (FWE, Familywise Error Rate). Tale procedura è basata su una nuova strategia di permutazione di tipo "vincolato".

1 Introduzione

Esistono in letteratura vari tentativi di definizione di procedure non parametriche di permutazione o bootstrap (si veda Westfall & Young, 1993, Hochberg & Tamhane, 1987, Hsu, 1996), ma nessuna di queste procedure permette il controllo esatto e simultaneo dell'errore di prima specie e dell'errore sperimentale (Familywise Error Rare, FWE). In questa breve nota presentiamo un nuovo approccio per i confronti multipli esatti mediante una strategia di permutazione denominata di tipo "vincolato".

1.1 FWE e IER

Nell'ispezione di differenze significative tra più variabili, o tra più gruppi, é usualmente richiesto che queste inferenze controllino il FWE (familywise error rate) a livello α. Similmente alla significatività per ipotesi semplici (in questo lavoro denominata IWE-individualwise error rate), il FWE é la probabilità di errore sperimentale di primo tipo, ovvero come definito da Bauer, Hommel ed Holm, una procedura di test multipli con regioni critiche $C_1, ..., C_k$ per testare le ipotesi nulle $H_{01}, ..., H_{0k}$ controlla il FWE se la probabilità di rigettare erroneamente una qualsiasi ipotesi nulla é minore o uguale ad α sotto H_0 (tutte le H_{0i} sono vere);cioè:

$$Pr(\bigcup_{i=1}^{k} C_i) \leq \alpha \text{ per } I \in \{1, ..., k\}$$

quando $H_{01}, ..., H_{0k}$ sono vere.

2 La strategia delle "permutazioni vincolate"

Proponiamo ora un approccio alternativo al Closed Testing nell'ambito delle comparazioni multiple.

Siano dati $C > 2$ campioni con risposte univariate. L'obbiettivo del metodo proposto é di controllare l'IER senza necessitá di definire il FWE.

Supponiamo che sia $C = 3$ il numero di campioni. Poniamo di voler saggiare l'uguaglianza in distrbuzione di X_1 e X_2 tenendo in considerazione anche X_3. La tecnica di permutazione in questo caso consiste nello scambiare ν^* ($0 \leq \nu^* \leq min(n_1, n_2)$) elementi tra il primo e il secondo campione, inserendo poi un numero β^* ($0 \leq \beta^* \leq min(n_1, n_2, [n_3/2]), [(\cdot)]$ parte intera di $(\cdot)$) di elementi del terzo campione.

Illustriamo direttamente la procedura mediante un semplice algoritmo di calcolo per saggiare l'ipotesi di uguaglianza tra X_1 e X_2 nel caso di $C = 3$ campioni:

1. Si calcoli il valore di T rispetto ai dati osservati: $T_{ob} = \sum_{i=1}^{n_1} X_{1i} - \sum_{i=1}^{n_2} X_{2i}$.

2. Sia $\mathbf{u} = \{u_1^*, ..., u_n^*\}$ una permutazione casuale di $\{1, ..., n\}$, $n = n_1 + n_2$, quindi $\mathbf{X}_1^* = \{X_i : X_i \in \mathbf{X}; i = u_1^*, ..., u_{n_1}^*\}$ e $\mathbf{X}_2^* = \{X_i : X_i \in \mathbf{X}; i = u_{n_1+1}^*, ..., u_{n_1+n_2}^*\}$.

3. Si estragga ora con probabilitá ipergeometrica $\mathcal{H}(k, 1/2)$, $k = min(n_1, n_2, [n_3/2])$ il numero β^* di elementi del terzo campione. Se ne prendano casualmente β^* da $\mathbf{X}_3$ inserendoli in $\mathbf{X}_1^*$ e se ne estraggano altrettanti da inserire in $\mathbf{X}_2^*$.

4. Si calcoli ora la statistica $T^* = \sum_{i=1}^{n_1} X_{1i}^* - \sum_{i=1}^{n_2} X_{2i}^*$.

5. Si ripetano B volte (indipendentemente) i passi 2, 3 e 4; l'insieme dei risultati del ricampionamento $\{T_i^*, i = 1, ..., B\}$ é quindi un campionamneto casuale dalla distribuzione di permutazione di T.

6. Si calcoli la EDF:

$$\hat{\lambda} = \sum_{r=1}^{B} I(T_r^* \leq T_{ob})/B. \tag{1}$$

   dove $I(\cdot) = 1$ se la condizione $(\cdot)$ é soddisfatta 0 altrimenti.

7. Se, fissato un dato livello di significativitá α, $\hat{\lambda} < \alpha$, si rigetta H_0.

   Si noti che il test é definito di "permutazioni vincolate" in quanto il numero di elementi scambiati tra i due campioni ed il terzo campione é vincolato: gli elementi vengono inseriti senza reinserimento con probabilitá ipergeometrica $\mathcal{H}(k, 1/2)$, $k = min(n_1, n_2, [n_3/2])$.

L'estensione al caso multivariato é immediata attraverso una funzione di combinazione non parametrica (si veda Pesarin 1999).

Le figure che seguono illustrano con un esempio i passi 1÷ 4.

Passo 1: calcolo della statistica test osservata

$\mathbf{Y}_1$	$\mathbf{Y}_2$	$\mathbf{Y}_3$
Y_{11}	Y_{21}	Y_{31}
Y_{12}	Y_{22}	Y_{32}
Y_{13}	Y_{23}	Y_{33}
Y_{14}	Y_{24}	Y_{34}
Y_{15}	Y_{25}	Y_{35}
Y_{16}	Y_{26}	Y_{36}
Y_{17}	Y_{27}	Y_{37}
Y_{18}	Y_{28}	Y_{38}
Y_{19}	Y_{29}	Y_{39}

$$T_{12}^{ob} = \sum_{i=1}^{n_1} Y_1 - \sum_{i=1}^{n_2} Y_2$$

Passo 2, 3, 4: calcolo della statistica test di permutazione

2

$\mathbf{Y}_1^*$	$\mathbf{Y}_2^*$	$\mathbf{Y}_3^*$
Y_{15}	Y_{21}	Y_{37}
Y_{27}	Y_{28}	Y_{34}
Y_{22}	Y_{11}	Y_{33}
Y_{12}	Y_{16}	Y_{36}
Y_{24}	Y_{25}	Y_{31}
Y_{18}	Y_{23}	Y_{39}
Y_{19}	Y_{29}	Y_{32}
Y_{26}	Y_{14}	Y_{35}
Y_{17}	Y_{13}	Y_{38}

$\nu^* = 4$ elementi scambiati tra il primo e il secondo campione

3, 4

$\mathbf{Y}_1^*$	$\mathbf{Y}_2^*$	$\mathbf{Y}_3^*$
Y_{37}	Y_{36}	Y_{15}
Y_{34}	Y_{31}	Y_{27}
Y_{33}	Y_{39}	Y_{22}
Y_{12}	Y_{16}	Y_{21}
Y_{24}	Y_{25}	Y_{28}
Y_{18}	Y_{23}	Y_{11}
Y_{19}	Y_{29}	Y_{32}
Y_{26}	Y_{14}	Y_{35}
Y_{17}	Y_{13}	Y_{38}

$\beta^* = 3$ elementi del trezo gruppo entrati nei due campioni sotto test

$$T_{12}^* = \sum_{i=1}^{n_1} Y_1^* - \sum_{i=1}^{n_2} Y_2^*$$

3 Proprietà del test con permutazioni vincolate

In questa sezione diamo la dimostrazione formale della non distorsione dei test per la verifica dell'uguaglianza di due medie sotto il condizionamento rispetto ai C campioni considerati (anche rispetto a quelli non direttamente coinvolti nella verifica d'ipotesi); la dimostrazione della consistenza di tale test risulta immediata dai lavori di Pesarin (1999).

Senza perdita di generalità consideriamo un problema univariato di comparazioni multiple su $C = 3$ campioni in cui si voglia testare l'uguaglianza in media di due campioni contro un'alternativa di dominanza stocastica. Si supponga di adottare il seguente modello addittivo ad effetti fissi per la generazione dei dati:

$$X_{ij} = \mu + \delta_i + \varepsilon_{ij}, \; i = 1, 2, 3, \; j = 1, ..., n_j; \qquad \text{(m.1)}$$

dove μ indica la costante di popolazione, δ_i é l'effetto associato al gruppo i e gli ε_{ij} sono errori scambiabili di media nulla e distribuzione ignota. In questo caso senza perdita di generalità possiamo esprimere l'ipotesi di uguaglianza tra due campioni come:

$$H_0^{12|3} : \{\delta_1 = \delta_2 = \delta; \; \delta_3\} \qquad (2)$$

contro

$$H_1^{12|3} : \{\delta_1 > \delta_2; \; \delta_3\}. \qquad (3)$$

L'ipotesi é indicata con $H_0^{12|3}$ in quanto il condizionamento é rispetto all'intero set di dati, anche se il test preso in esame é un test separato; dove per separato si intende relativo ai soli due campioni X_1 e X_2.

Nelle ipotesi sopra definite si ha il seguente risultato.

Teorema. *Sia $T_{12} = (\sum_{i=1}^{n_1} X_{1i} - \sum_{i=1}^{n_2} X_{2i})$, la statistica test per la verifica dell'ipotesi di uguaglianza in distribuzione dei due campioni definita come sopra . Per un qualsiasi insieme non degenere di dati originati da un modello del tipo m.1, i p-value di T sono stocasticamente minori sotto H_1 che sotto H_0 nel caso in cui la tecnica di permutazione sia mediante "permutazioni vincolate".*

Dimostrazione. Per semplicità e senza perdita di generalità consideriamo la statistica di permutazione $T_{12} = (\sum_{i=1}^{n_1} X_{1i} - \sum_{i=1}^{n_2} X_{2i})$. Sia, ora $\{u_1^*, ..., u_{n1+n2}^*\}$ un vettore casuale di permutazioni nell'intero set di dati e sia $T_{12}^* = (\sum_{i=1}^{n_1} X_{1i}^* - \sum_{i=1}^{n_1} X_{2i}^*)$; indichiamo con ν^* il numero di scambi avvenuti tra il primo ed il secondo campione, e con β^* il numero di elementi del terzo gruppo entrati a far parte dei primi due campioni sotto verifica d'ipotesi (ricordiamo che il test é costruito in modo da far entrare nei due campioni lo stesso numero di elementi degli altri campioni). Adottiamo nel seguito la rappresentazione punto a punto (si veda Pesarin, 1999). Ora calcoliamo la probabilità sotto H_1 :

$$\Pr\{T_{12|3}^* \geq T_{12|3}^{ob} | H_1\} =$$

$$\Pr\{\sum X_{1i}^* - \sum X_{2i}^* \geq \sum X_{1i}^{ob} - \sum X_{2i}^{ob} | (\delta_1, \delta_2), \delta_3\} =$$

$$\Pr\{\mu n_1 + (n_1 - \nu^* - \beta^*)\delta_1 + \nu^*\delta_2 + \beta^*\delta_3 + \overline{\varepsilon}_1^* - \mu n_2 - (n_2 - \nu^* - \beta^*)\delta_2 - \nu^*\delta_1 - \beta^*\delta_3 + \overline{\varepsilon}_2^* \geq$$

$$\mu n_1 + n_1\delta_1 + \overline{\varepsilon}_1^{ob} - \mu n_2 - n_2\delta_2 - \overline{\varepsilon}_2^{ob} | (\delta_1, \delta_2), \delta_3\} =$$

$$\Pr\{\mu(n_1-n_2)+(n_1-2\nu^*-\beta^*)\delta_1-(n_2-2\nu^*-\beta^*)\delta_2+\bar{\varepsilon}_1^*-\bar{\varepsilon}_2^*\geq$$
$$\geq \mu(n_1-n_2)+n_1\delta_1-n_2\delta_2+\bar{\varepsilon}_1^{ob}-\bar{\varepsilon}_2^{ob}|H_1\}\leq$$
$$\leq \Pr\{T^*_{12|3}\geq T^{ob}_{12|3}|H_0\}=\Pr\{\mu(n_1-n_2)+\bar{\varepsilon}_1^*-\bar{\varepsilon}_2^*\geq \mu(n_1-n_2)+\bar{\varepsilon}_1^{ob}-\bar{\varepsilon}_2^{ob}|(\delta,\delta),\delta_3\}$$

Dove $\bar{\varepsilon}_i^{ob}$, $\bar{\varepsilon}_i^*$ sono le somme degli errori di media nulla dei dati osservati e di quelli permutati rispettivamente. Ora, raccoglendo i fattori comuni nel primo e nel secondo termine della disequazione, si ottiene:

$$\Pr\{(2\nu^*+\beta^*)(\delta_2-\delta_1)+\bar{\varepsilon}_1^*-\bar{\varepsilon}_2^*\geq \bar{\varepsilon}_1^{ob}-\bar{\varepsilon}_2^{ob}|(\delta_1,\delta_2),\delta_3\}\leq \Pr\{\bar{\varepsilon}_1^*-\bar{\varepsilon}_2^*\geq \bar{\varepsilon}_1^{ob}-\bar{\varepsilon}_2^{ob}|(\delta,\delta),\delta_3\}.$$

Visto che sotto H_1 δ_2 é strettamente minore di δ_1, la disuguaglianza é verificata.□

In Westfall et al. (1997) si riporta che le procedure di inferenza multipla (test multipli e confronti multipli) sono poco robuste rispetto alla scelta del tipo di aggiustamento per il p-value. La procedura con permutazioni vincolate sopra proposta, mantenendo il condizionamento ai dati osservati, risulta una procedura esatta che controlla quindi simultaneamente l'errore di primo tipo e l'FWE.

Si noti che, in caso di procedure non condizionate come quelle usualmente presentate in letteratura, é necesario definire l'errore FWE del confronto o del test multiplo in esame per introdurre una correzione del p-value, la quale rende la procedura non esatta.

4 Uno studio di simulazione

Riportiamo i risultati di due simulazioni effetuate con ricampionamenti di tipo Monte Carlo.

Nel primo caso, con riferimento al modello m.1 definito in precedenza, si è studiato il caso in cui una delle ipotesi formulabili sia sotto H_0; l'ipotesi alternativa è non direzionale.

I parametri per la simulazione sono:

$\mu=0$,

$\delta_1=\delta_2=0.0$, $\delta_3=0.6$,

$n_1=n_2=10, n_3=8$.

Il numero di ricampionamenti condizionati: B=3000

Il numero di ricampionamenti di tipo Monte Carlo: MC=1000

$H^{12|3}$ quindi descrive il comportamento del test sotto l'ipotesi nulla, mentre $H^{13|2}$ e $H^{23|1}$ quello in potenza.

α	$H^{12\|3}$	$H^{13\|2}$	$H^{23\|1}$
0.010	0.012	0.159	0.113
0.025	0.031	0.221	0.184
0.050	0.056	0.289	0.280
0.100	0.109	0.408	0.400
0.200	0.195	0.543	0.535
0.300	0.307	0.640	0.614
0.400	0.404	0.721	0.681
0.500	0.497	0.782	0.751
0.600	0.589	0.825	0.809
0.700	0.683	0.873	0.855
0.800	0.776	0.910	0.899
0.900	0.889	0.957	0.948

Nella seconda simulazione si apprezza il comportamento della funzione di potenza del test all'aumentare parametro di scostamento (ipotesi alternativa non direzionale).

I parametri sono
$\mu = 0$,
$\delta_1 = 0.0$, $\delta_2 = 0.4$, $\delta_3 = 0.6$,
$n_1 = n_2 = n_3 = 10$.
Il numero di ricampionamenti condizionati: B=3000
Il numero di ricampionamenti di tipo Monte Carlo: MC=1000

α	$H^{12\|3}$	$H^{13\|2}$	$H^{23\|1}$
0.0100	0.0870	0.2240	0.0230
0.0250	0.1490	0.3320	0.0610
0.0500	0.2590	0.4300	0.1160
0.1000	0.3900	0.5740	0.2060
0.2000	0.5600	0.7100	0.3510
0.3000	0.6730	0.8000	0.4870
0.4000	0.7520	0.8770	0.6010
0.5000	0.8190	0.9260	0.6890
0.6000	0.8740	0.9570	0.7700
0.7000	0.9240	0.9760	0.8460
0.8000	0.9500	0.9890	0.9130
0.9000	0.9820	0.9980	0.9580

5 Conclusioni

In questa breve nota di ricerca si è proposta una nuova soluzione di permutazione per il confronto tra C campioni in ambito univariato. Si noti che utilizzando la stessa strategia di permutazione, l'estensione al caso multivariato è sostanzialmente immediata qualora si consideri una qualunque funzione di combinazione non parametrica appropriata (Pesarin, 1999) e le permutazioni siano di tipo vettoriale.

Riguardo alle proprieta del test, queste vengono mantenute in ambito multivariato anche in termini del comportamento in potenza.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] Dagpunar, J. (1988). *Principles of random variates generation.* Clarendon Press, Oxford.

[2] Hochberg, Y. and Tamhane, A.C.(1987). *Multiple Comparisons Procedures*, Wiley, New York.

[3] Hsu, J.C. (1996). *Multiple Comparisons: Theory and Methods*, Chapman and Hall, London.

[4] Lehmann, E.L. (1986). *Testing statistical hypotheses.* 2nd ed., Wiley, New York.

[5] Pesarin F (1992). A resampling procedure for nonparametric combination of several dependent tests. *Journal of the Italian Statistical Society*, 1: 87-101.

[6] Pesarin F (1999). *Permutation testing of multidimensional hypotheses by nonparametric combination of dependent tests.* CLEUP, Padova.

[7] Salmaso, L. (2000) Synchronized permutation test in 2^k factorial designes. *In corso di pubblicazione su Journal of applied sciences and computations.*

[8] Westfall PH, Young SS (1993) *Resampling-based Multiple Testing.* Wiley, New York.