Bi7491 Regresní modelování

Smíšené modely

Co již znáte z minulých hodin?

- Užití lineárního regresního modelu – spojité výsledky (definice, předpoklady – analýza reziduí, praktické užití)
- Binární výsledky (např. onemocnění) – práce s logistickou regresí, specifika, interpretace výsledků – poměr šancí
- Analýza deviance, Poissonova regrese, nadměrný rozptyl
- Kauzální vztahy – zkreslující faktory, interakce, kauzální diagramy
- Příprava dat: kategoriální proměnné, spojité proměnné – transformace, centrování, škálování

Co byste po dnešní hodině měli vědět a umět?

- popsat problém s klasickými statistickými metodami v případě úloh s opakovanými pozorováními u stejných subjektů (skupin)
- znát rozdíl mezi pevnými a náhodnými efekty
- znát definici smíšeného a longitudinálního modelu
- provést základní hodnocení dat se shluky prostřednictvím popsaných metod

Motivace

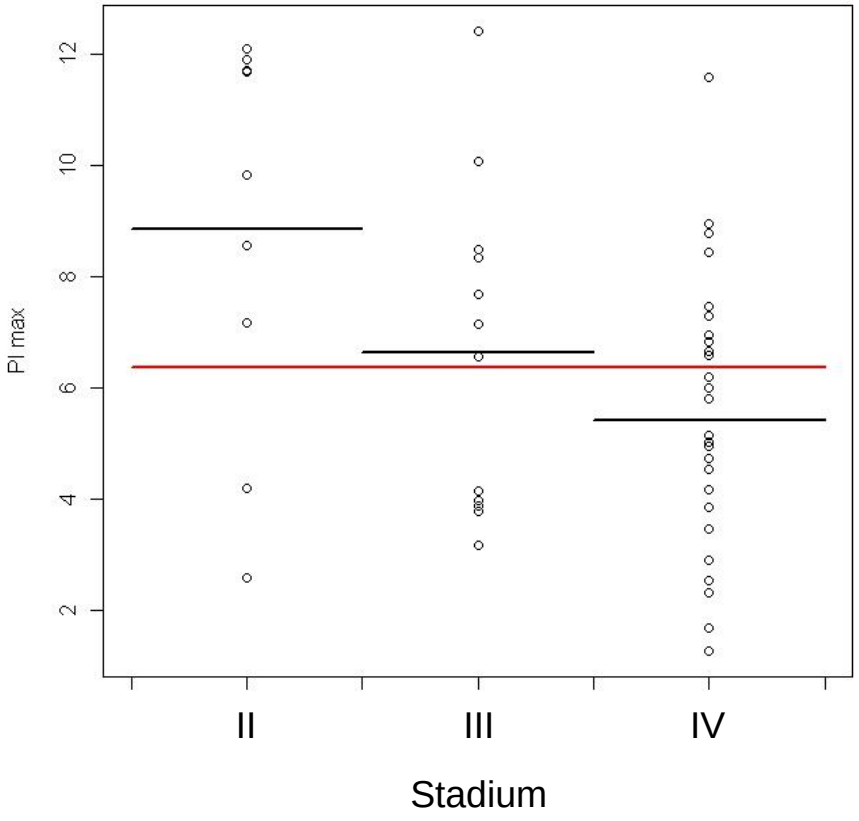
- Předchozí příklady: **průřezový (cross-sectional) design**
  Měření jsou provedena v jediném časovém okamžiku
  Např. srovnání podílu tělesného tuku u 10letých a 15letých dívek – dvě kohorty, nepárový t-test, možná zkreslení

- **Longitudinální design**
  Stejné dívky, měřeny v 10 a 15 letech – párový t-test
  Nyní již všechna měření **nejsou nezávislá (předpoklad standardních statistických technik)**
  Dívky tvoří „shluky“ v datech – pozorování uvnitř shluku budou zřejmě podobnější, než v různých shlucích

Opakování – analýza rozptylu (viz Biostatistika pro MB)

Příklad – CHOPN

Maximální inspirační tlak dle stadií



$n_1 = 9$ $\quad y_1 = 8{,}9\ \text{kPa}$ $\quad s_1 = 3{,}5\ \text{kPa}$

$n_2 = 12$ $\quad y_2 = 6{,}6\ \text{kPa}$ $\quad s_2 = 2{,}9\ \text{kPa}$

$n_3 = 27$ $\quad y_3 = 5{,}4\ \text{kPa}$ $\quad s_3 = 2{,}5\ \text{kPa}$

Celkový průměr („grand mean“)

$n = 48$

$y = 6{,}4\ \text{kPa}$

$s = 3{,}0\ \text{kPa}$

Značení

k skupin, v *i*-té skupině n_i pozorování

- Součty: $Y_{i\cdot} = \sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}$ $\quad Y_{\cdot\cdot} = \sum_{i=1}^{k}\sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}$
- Průměry: $y_{i\cdot} = Y_{i\cdot} / n_i$ $\quad y_{\cdot\cdot} = Y_{\cdot\cdot} / n$

Skupinový průměr („population mean“) — Celkový průměr („grand mean“)

- Celková variabilita v souboru:

$$S_T = \sum_{i=1}^{k}\sum_{j=1}^{n_i}(Y_{ij} - y_{\cdot\cdot})^2$$ Stupně volnosti: $df_T = n-1$

- Variabilita v rámci skupin (reziduální součet čtverců):

$$S_e = \sum_{i=1}^{k}\sum_{j=1}^{n_i}(Y_{ij} - y_{i\cdot})^2$$ Stupně volnosti: $df_e = n-k$

- Variabilita mezi skupinami (příslušná sledovanému vlivu = proměnné):

$$S_A = \sum_{i=1}^{k} n_i(y_{i\cdot} - y_{\cdot\cdot})^2$$ Stupně volnosti: $df_A = k-1$

Vztahy mezi odhady variability

- Platí:

$$Y_{ij} - y_{..} = (Y_{ij} - y_{i.}) + (y_{i.} - y_{..})$$

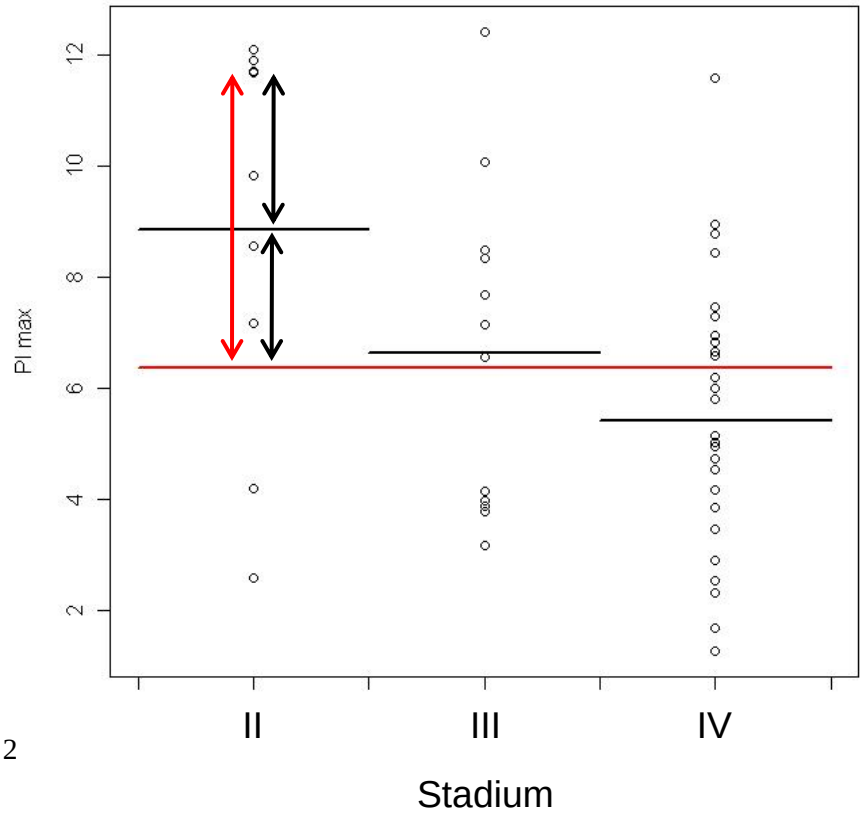
- Dále se dá ukázat, že platí:

$$S_T = S_e + S_A$$

- Tedy platí, že celková variabilita se dá rozložit na variabilitu v rámci skupin a variabilitu mezi skupinami:

$$\sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - y_{..})^2 =$$

$$\sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - y_{i.})^2 + \sum_{i=1}^{k} n_i (y_{i.} - y_{..})^2$$



Umělý příklad

Léčba	Pozorovaná hodnota	Skupinový průměr	Skupinový průměr – celkový průměr	Pozorovaná hodnota – skupinový průměr	Pozorovaná hodnota – celkový průměr
1	10	12	-4	-2	-6
1	12	12	-4	0	-4
1	14	12	-4	2	-2
2	19	20	4	-1	3
2	20	20	4	0	4
2	21	20	4	1	5
3	14	16	0	-2	-2
3	16	16	0	0	0
3	18	16	0	2	2
	Celkový průměr = 16		**Součet čtverců = 96**	**Součet čtverců = 18**	**Součet čtverců = 114**
			Stupně volnosti = 2	**Stupně volnosti = 6**	**Stupně volnosti = 8**

Princip analýzy rozptylu

- Testová statistika analýzy rozptylu:

$$F = \frac{\text{Odhad rozptylu založený na výběrových průměrech}}{\text{Odhad rozptylu založený pozorovaných hodnotách}}$$

$$F = \frac{\frac{\sum_{i=1}^{k} n_i (y_{i\cdot} - y_{\cdot\cdot})^2}{k-1}}{\frac{\sum_{i=1}^{k}\sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - y_{i\cdot})^2}{n-k}} = \frac{S_A / df_A}{S_e / df_e}$$

Za platnosti H_0 platí:

$$F \sim F(k-1, n-k)$$

Výsledek dle platnosti nulové hypotézy (rovnost středních hodnot)

- Za předpokladu rovnosti rozptylů jednotlivých výběrů představuje člen ve jmenovateli statistiky *F* výběrový odhad σ^2.
- Za platnosti H_0 představuje i člen v čitateli statistiky *F* výběrový odhad σ^2.

- **Platí-li nulová hypotéza**, **čitatel statistiky *F*** (počítaný na základě výběrových průměrů) **bude zhruba stejný jako její jmenovatel** (počítaný na základě pozorovaných hodnot).
- **Neplatí-li nulová hypotéza, čitatel statistiky *F* bude větší než jmenovatel.**

- Samotné rozhodnutí o platnosti H_0 je tak založeno na srovnání průměrných čtverců S_A / df_A a S_e / df_e.

Výsledek analýzy rozptylu

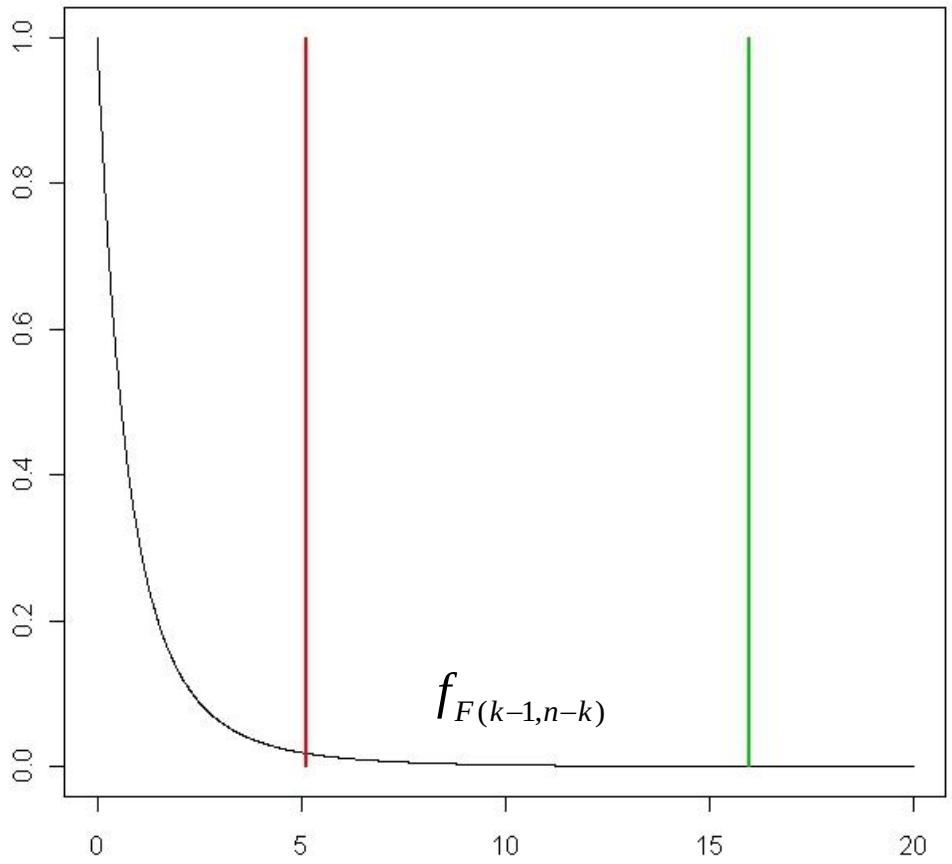
- Výsledné počty se standardně zaznamenávají do tzv. tabulky analýzy rozptylu:

Variabilita	Součet čtverců	Počet stupňů volnosti	Průměrný čtverec	*F* statistika	*p*-hodnota
Mezi skupinami	$S_A = 96$	$df_A = k - 1 = 2$	$MS_A = 48$	**$F = 16$**	**0,004**
Uvnitř skupin	$S_e = 18$	$df_e = n - k = 6$	$MS_e = 3$		
Celkem	$S_T = 114$	$df_T = n - 1 = 8$			

- Nulovou hypotézu zamítneme/nezamítneme buď na základě srovnání výsledné *p*-hodnoty se zvolenou hladinou významnosti testu α, nebo srovnáním výsledné *F* statistiky s kritickou hodnotou (kvantilem) rozdělení $F(k - 1, n - k)$ příslušnou zvolené hladině významnosti testu α.

Výsledek umělého příkladu

$F_{1-\alpha}^{(k-1,n-k)} = F_{0,95}^{(2,6)} = 5{,}14 \qquad F = 16$



Na hladině významnosti α =0,05 zamítáme H_0 o rovnosti středních hodnot.

Kontrolní dotaz:

Jak vypadá matice plánu pro uvedený model?

Kontrolní dotaz:

Jak vypadá matice plánu pro uvedený model?

- jedná se o lineární model s jedním kategoriálním prediktorem s k hodnotami

$$\mathbf{X} = \left(\begin{array}{cccc} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 1 & 0 & \cdots & 0 \\ \hdashline 1 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 1 & 1 & \cdots & 0 \\ \hdashline \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \hdashline 1 & 0 & \cdots & 1 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 1 & 0 & \cdots & 1 \end{array}\right)$$

$$EY_i = \mu$$

$$EY_i = \mu + \alpha_1$$

$$EY_i = \mu + \alpha_{k-1}$$

$$H_0: \quad \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_{k-1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$H_1: \quad \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_{k-1} \end{pmatrix} \neq \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

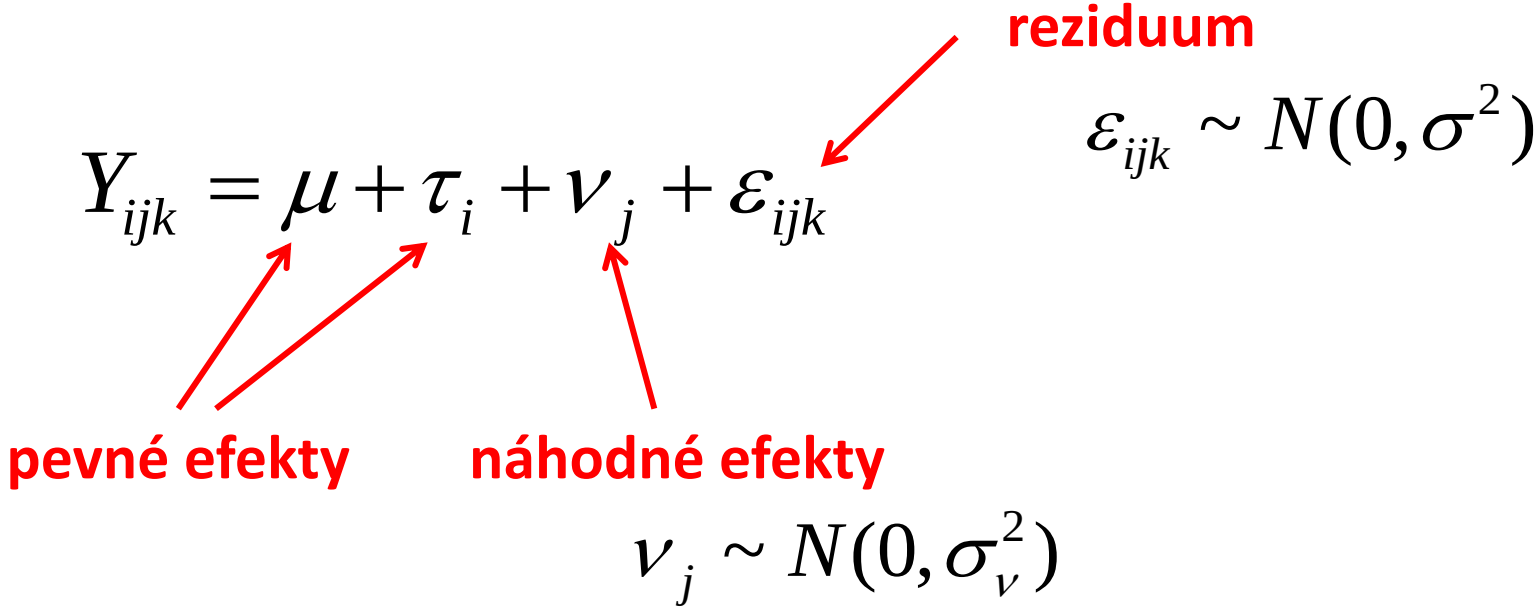
Pevné a náhodné efekty

Pevné a náhodné efekty

- **pevný efekt**
  neznámá konstanta, kterou se snažíme odhadnout
  konkrétní parametr – těmi jsme se zabývali doteď
- **náhodný efekt**
  - představuje náhodnou veličinu
  - jeho přidání do lineárního prediktoru umožňuje zavést korelaci mezi pozorováními – např. v podobě „náhodného interceptu“, který reprezentuje nepozorovatelnou individuální charakteristiku
  - neodhadujeme náhodný efekt (což ani nelze), ale parametry popisující jeho rozdělení – nezajímají nás efekty konkrétních jedinců, ale **informace o cílové populaci jako celku**

Smíšený model

- **obsahuje pevné i náhodné efekty**
- **jednoduchý příklad: analýza rozptylu (two-way)**



Smíšený model

$$H_0 : \tau_i = 0, \forall i$$

pevné efekty

několik parametrů

$$Y_{ijk} = \mu + \tau_i + \nu_j + \varepsilon_{ijk}$$

náhodné efekty

$$\nu_j \sim N(0, \sigma_\nu^2)$$

$$H_0 : \sigma_\nu^2 = 0$$

jediný parametr

Smíšené modely

Odhad parametrů

Nejjednodušší model

- **analýza rozptylu (one-way)**

náhodné efekty

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$$

$i = 1, \ldots, a$ **skupiny**

$j = 1, \ldots, n$ **pozorování ve skupině**

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2) \qquad \alpha_i \sim N(0, \sigma_\alpha^2)$$

Náhodné efekty vytvářejí korelaci

$$E(Y_{ij}) = \mu \quad D(Y_{ij}) = \sigma_\alpha^2 + \sigma_\varepsilon^2$$

$$\mathrm{cov}(Y_{ij}, Y_{i'j'}) = \begin{cases} \sigma_\alpha^2 + \sigma_\varepsilon^2, i = i', j = j' & \text{rozptyl} \\ \sigma_\alpha^2, i = i', j \neq j' & \text{v jedné skupině} \\ 0, i \neq i', j \neq j' & \text{v různých skupinách} \end{cases}$$

- koeficient vnitrotřídní korelace (*intraclass correlation coefficient*, ICC)

$$\rho = \frac{\sigma_\alpha^2}{\sigma_\alpha^2 + \sigma_\varepsilon^2}$$

Součet čtverců – odhad ANOVA

vyvážený design – n je počet ve skupině

$$\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n}(Y_{ij}-\bar{Y}_{..})^2=\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n}(Y_{ij}-\bar{Y}_{i.})^2+\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{n}(\bar{Y}_{i.}-\bar{Y}_{..})^2$$

	celkový součet čtverců (SST)	**reziduální součet čtverců (SSE)**	**součet čtverců efekt alfa (SSA)**
stupně volnosti:	**an-1**	**an-a**	**a-1**
průměrné čtverce	**MST**	**MSE**	**MSA**

$$E(SSE)=a(n-1)\sigma_{\varepsilon}^2 \qquad E(SSA)=(a-1)(n\sigma_{\alpha}^2+\sigma_{\varepsilon}^2)$$

$$\hat{\sigma}_{\varepsilon}^2=SSE/(a(n-1))=MSE \qquad \hat{\sigma}_{\alpha}^2=\frac{SSA/(a-1)-\hat{\sigma}_{\varepsilon}^2}{n}=\frac{MSA-MSE}{n}$$

Odhad metodou maximální věrohodnosti

- v praxi není ANOVA estimátor příliš vhodný
- pevné efekty s normálními chybami

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

X je matice *n* x *p*
matice plánu pro pevné efekty

- doplnění náhodných efektů – smíšený model

$$Y = X\beta + Z\gamma + \varepsilon$$

Z je matice *n* x *q*
matice plánu pro náhodné efekty

Odhad metodou maximální věrohodnosti

$$\gamma \sim N(0, \sigma^2 D) \qquad \varepsilon \sim N(0, \sigma^2 I)$$

$$Y = X\beta + Z\gamma + \varepsilon$$

$$Y \sim N(X\beta, \sigma^2 (I + ZDZ^T))$$

Máme věrohodnostní funkci → **odhad parametrů β, σ^2, D**

- v praxi se využívá tzv. **REML (*restricted maximum likelihood*)** obecně dostáváme méně zkreslené odhady parametrů

Užití smíšených modelů

Bloky jako náhodné efekty

- blok – experimentální jednotka
  - definovány podmínkami experimentu nebo úsudkem
  - např. konkrétní jedinec, laboratoř vyhodnocující vzorky, zdravotnické zařízení, vesnice, rodina, vrh, ...

Příklad:
Produkce penicilinu

- snažíme se porovnat čtyři výrobní procesy A, B, C, D
  - definovány a stanoveny, zajímají nás – PEVNÉ EFEKTY
- médium (kukuřičný výluh) lze vždy vytvořit v množství pro čtyři experimenty
  - náhodně utvořeny, nejsou předmětem výzkumu – NÁHODNÉ EFEKTY

- výsledkem je množství získaného penicilinu

Příklad:
Produkce penicilinu

- ANOVA s pevnými efekty:

```
> lmod <- aov(yield ~ blend + treat, penicillin)
> summary(lmod)
            Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
blend        4    264   66.00   3.504 0.0407 *
treat        3     70   23.33   1.239 0.3387
Residuals   12    226   18.83
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1
> coef(lmod)
(Intercept)      blend1      blend2      blend3      blend4      treat1
         86           6          -3          -1           2          -2
     treat2      treat3
         -1           3
```

- POZOR: Jsou využity odlišné typy kontrastů, které srovnávají výsledek s průměrem (interceptem) – součet všech je 0

Kategoriální prediktory

Součtové kontrasty

- Stanovena dodatečná podmínka: $\sum \beta_i = 0$

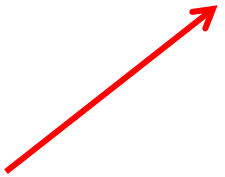
Původní	Nové proměnné		
treat	treat1	treat2	treat3
A	1	0	0
B	0	1	0
C	0	0	1
D	-1	-1	-1

$$EY_i = \mu + \beta_1$$
$$EY_i = \mu + \beta_2$$
$$EY_i = \mu + \beta_3$$
$$EY_i = \mu - (\beta_1 + \beta_2 + \beta_3)$$

Příklad:
Produkce penicilinu

- Smíšený model:

```
> mmod <- lmer(yield ~ treat + (1|blend), penicillin)
```



pevný efekt

náhodný efekt

data seskupena podle blend

1 ... jen intercept

Příklad:
Produkce penicilinu

```
> summary(mmod)
Linear mixed model fit by REML
Formula: yield ~ treat + (1 | blend)
   Data: penicillin
   AIC   BIC logLik deviance REMLdev
 118.6 124.6  -53.3    117.3   106.6
Random effects:
 Groups   Name        Variance Std.Dev.
 blend    (Intercept) 11.792   3.4339
 Residual             18.833   4.3397
Number of obs: 20, groups: blend, 5

Fixed effects:
            Estimate Std. Error t value
(Intercept)   86.000      1.817   47.34
treat1        -2.000      1.681   -1.19
treat2        -1.000      1.681   -0.59
treat3         3.000      1.681    1.78

Correlation of Fixed Effects:
       (Intr) treat1 treat2
treat1  0.000
treat2  0.000 -0.333
treat3  0.000 -0.333 -0.333
```

náhodný efekt

pevný efekt

pro orientační test použijeme normální aproximaci t-statistiky

obdobně i test vnořených modelů pomocí ANOVA (nutno použít ML místo REML)

Příklad:
Produkce penicilinu

- **Odhad náhodných efektů??**
  Už to nejsou parametry, ale náhodné veličiny
  (s nulovou střední hodnotou)
- Lze však spočítat tzv. posteriorní střední hodnotu

```
> ranef(mmod)$blend
       (Intercept)
Blend1   4.2878788
Blend2  -2.1439394
Blend3  -0.7146465
Blend4   1.4292929
Blend5  -2.8585859
```

Z modelu s pevnými efekty:

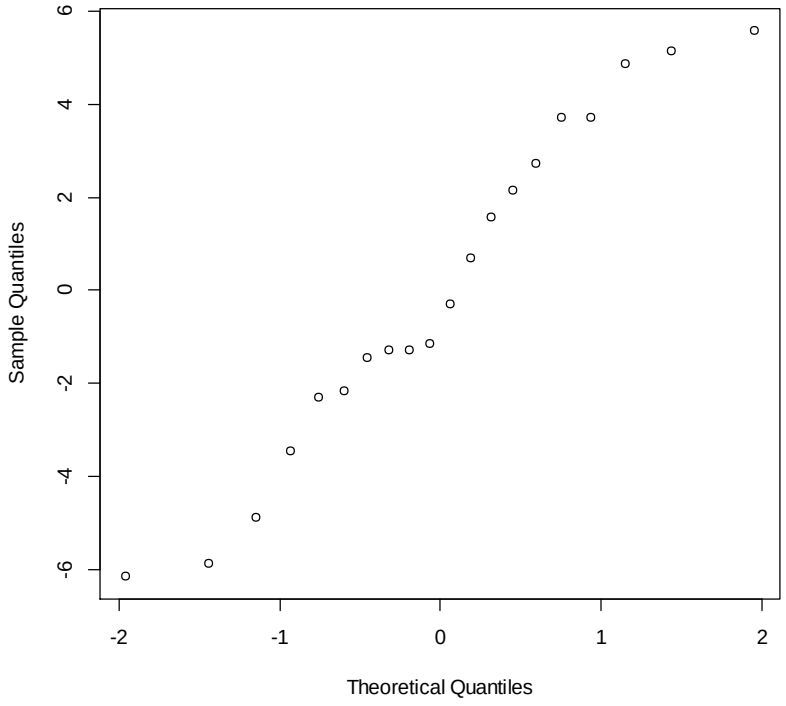
```
Blend1  6
Blend2 -3
Blend3 -1
Blend4  2
Blend5 -4
```

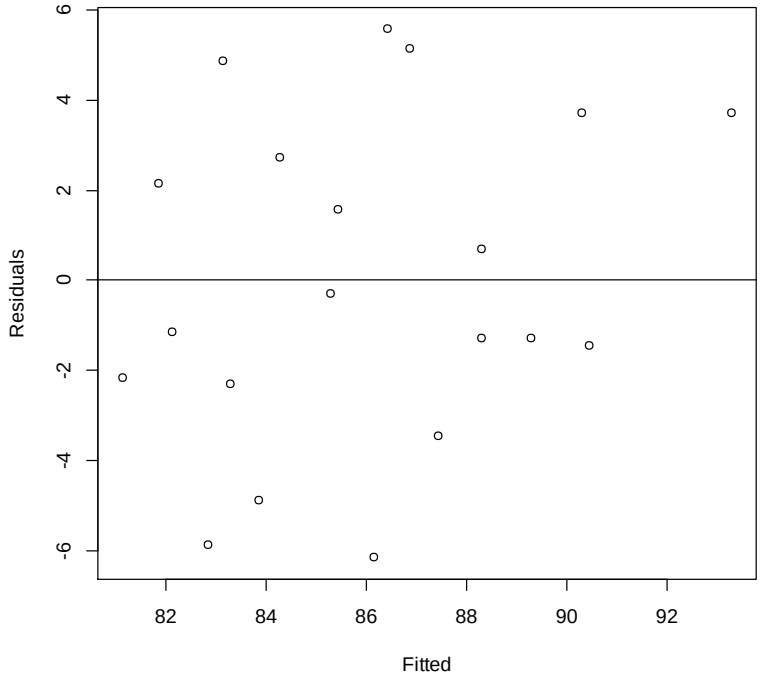
Odhady se ve srovnání s původním modelem „scvrkly“: SHRINKAGE ESTIMATOR

- Odhad hodnoty pro některý výluh
  Kombinace pevných efektů a posteriorní střední hodnoty:
  BEST LINEAR UNBIASED PREDICTOR (BLUP)

Příklad:
Produkce penicilinu

- **Analýza reziduí**
  Srovnání s predikovanými hodnotami





Vnořené efekty

- Příklad: Laboratorní testy
  Měření obsahu tuku ve vaječném prášku
- 6 laboratoří
  - v každé dva laboranti
    - každý dva vzorky
      - u každého dvě měření

$$Y_{ijkl} = \mu + L_i + T_{ij} + S_{ijk} + \varepsilon_{ijkl}$$

```
cmod <- lmer(Fat ~ 1
+ (1|Lab)
+ (1|Lab:Technician)
+ (1|Lab:Technician:Sample),
data=eggs)
```

Longitudinální data

Longitudinální data

- proměnná je u jedince měřena opakovaně
- longitudinální studie se zabývají změnou příslušného výsledku v čase
- **cílem je charakterizovat změnu a faktory které ji ovlivňují**
- měření u jedince jsou korelovaná!!!

Pro každého jedince...

- u <u>každého jedince (*i*)</u> je provedeno n_i měření ve <u>vektoru</u> Y_i

pevné efekty

<u>vektor</u> společný pro celou populaci

možná explicitní autokorelace

$$Y_i \mid \gamma_i \sim N(X_i\beta + Z_i\gamma_i, \sigma^2\Lambda_i)$$

náhodné efekty

každý jedinec si „vylosuje“ vektor <u>rozdělení</u> společné pro celou populaci

$$\gamma_i \sim N(0, \sigma^2 D)$$

$$Y_i \sim N(X_i\beta, \Sigma_i) \quad \Sigma_i = \sigma^2(\Lambda_i + Z_i D Z_i^T)$$

Příklad:

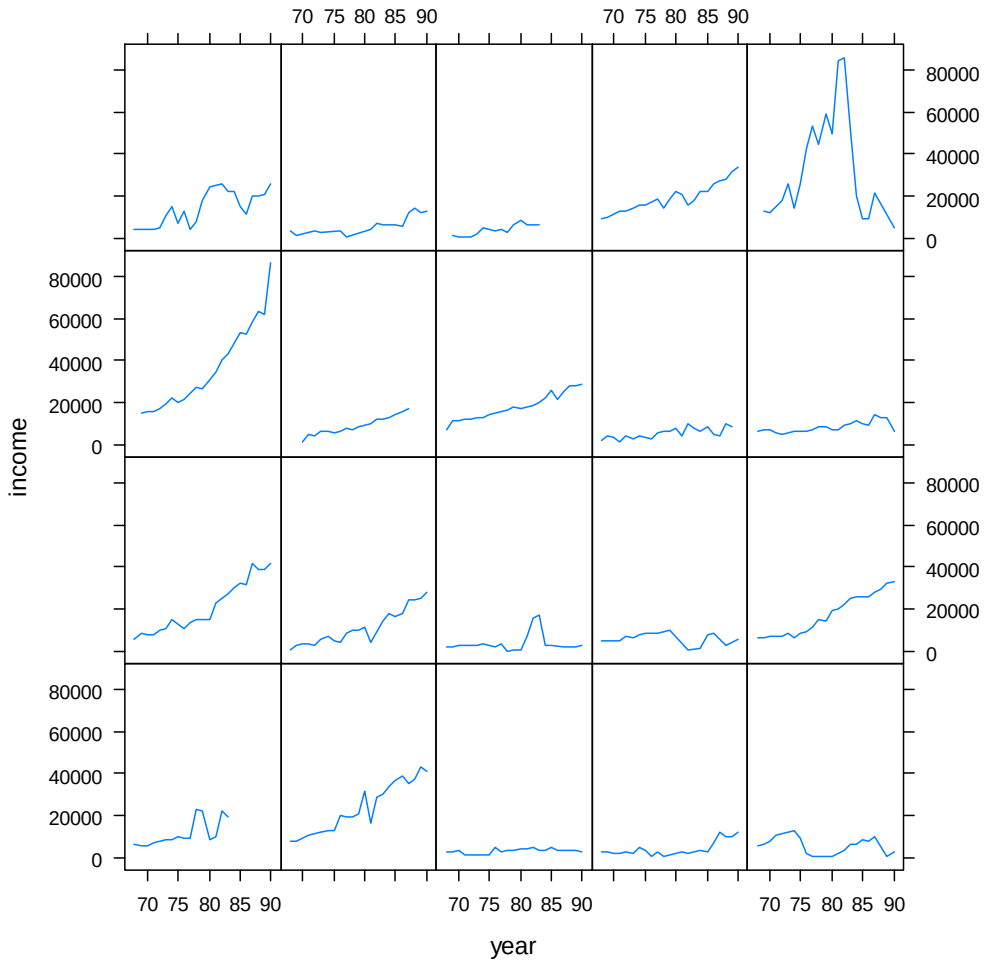
Panelová studie příjmové dynamiky

- americká studie, vývoj příjmů
- 85 osob, alespoň 11 záznamů mezi 1968-1990

Příklad:

Panelová studie příjmové dynamiky

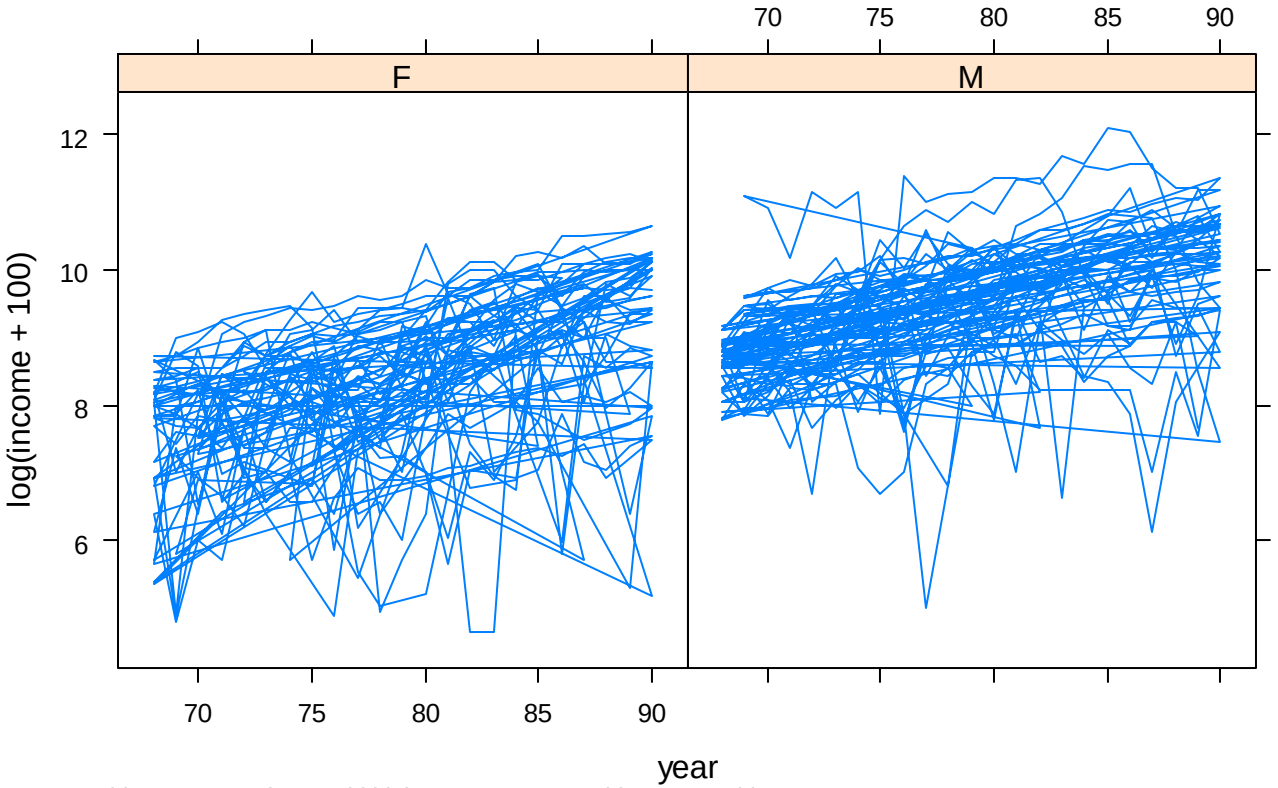
- vývoj u 20 osob:



Příklad:

Panelová studie příjmové dynamiky

- srovnání ženy x muži

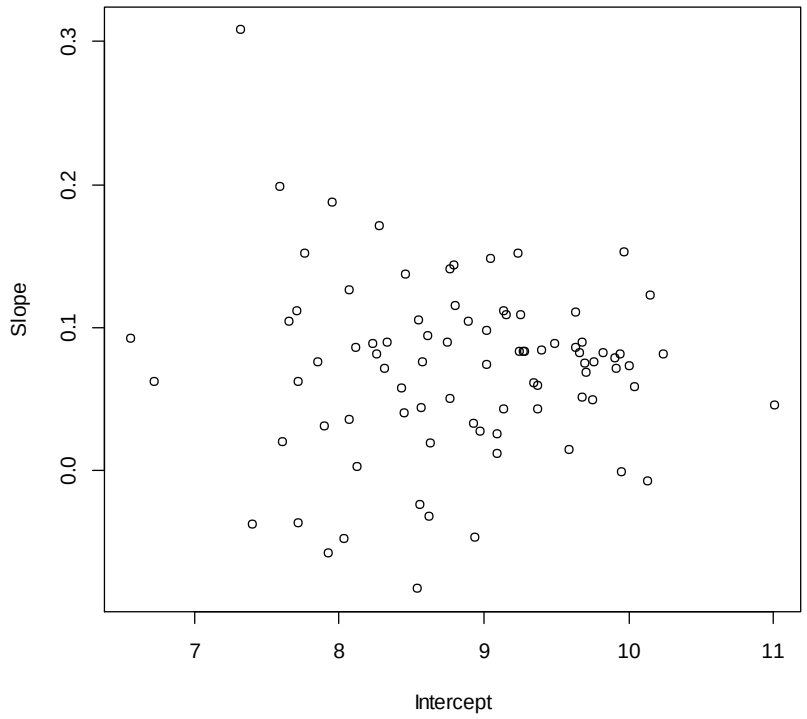


- zdá se, že muži mají vyšší plat, u žen však rychleji roste

Příklad:

Panelová studie příjmové dynamiky

- pro každého jedince lze sestavit vlastní model
  - vlastní absolutní člen (interpretovatelnost – v roce 1978) i sklon přímky



Příklad:
Panelová studie příjmové dynamiky

- Smíšený model:

```
> mmod <- lmer(log(income) ~ cyear*sex+age+educ+(cyear|person),psid)
```

pevný efekt **náhodný efekt**

data seskupena podle osob

Jaké parametry model bude obsahovat?

Příklad:
Panelová studie příjmové dynamiky

- Smíšený model:

```
> mmod <- lmer(log(income) ~ cyear*sex+age+educ+(cyear|person),psid)
```

pevný efekt **náhodný efekt**

data seskupena podle osob

Jaké parametry model bude obsahovat?

$$\log(income)_{ij} = \mu + \beta_y \mathrm{year}_i + \beta_s \mathrm{sex}_j + \beta_{ys} \mathrm{sex}_j \times \mathrm{year}_i + \beta_e \mathrm{educ}_j + \beta_a \mathrm{age}_j + \gamma_j^0 + \gamma_j^1 \mathrm{year}_i + \varepsilon_{ij}$$

... i-tý rok u j-té osoby

Příklad:

Panelová studie příjmové dynamiky

```
Linear mixed model fit by REML
Formula: log(income) ~ cyear * sex + age + educ +
(cyear | person)
   Data: psid
  AIC  BIC logLik deviance REMLdev
 3840 3894  -1910     3786    3820
```

```
Random effects:
 Groups   Name        Variance Std.Dev. Corr
 person   (Intercept) 0.28166  0.53071
          cyear       0.00240  0.04899  0.187
 Residual             0.46727  0.68357
Number of obs: 1661, groups: person, 85
```

náhodný efekt

```
Fixed effects:
             Estimate Std. Error t value
(Intercept)  6.674178   0.543334  12.284
cyear        0.085312   0.008999   9.480
sexM         1.150315   0.121293   9.484
age          0.010932   0.013524   0.808
educ         0.104212   0.021437   4.861
cyear:sexM  -0.026307   0.012238  -2.150
```

pevný efekt

pro velký vzorek lze použít normální aproximaci t-statistiky

(cyear – centrovaný)

Závěr

Co byste po dnešní hodině měli vědět a umět?

- popsat problém s klasickými statistickými metodami v případě úloh s opakovanými pozorováními u stejných subjektů (skupin)
- znát rozdíl mezi pevnými a náhodnými efekty
- znát definici smíšeného a longitudinálního modelu
- provést základní hodnocení dat se shluky prostřednictvím popsaných metod

Praktický úkol

- MIT Growth and Development Study
- Průvodní text a data k dispozici na adrese: http://www.biostat.harvard.edu/~fitzmaur/ala/fat.txt

1. Prostudujte si text ke studii
2. Načtěte příslušná data do software R
3. Proveďte základní popis longitudinálních dat
4. Sestavte smíšený model pro vývoj podílu tělesného tuku
5. Odpovězte na otázku, zda růst podílu tělesného tuku je stejný před a po menarche

Použitá literatura

- Julian J. Faraway: Extending the Linear Model with R
- Garrett M. Fitzmaurice a kol.: Applied Longitudinal Analysis

- viz také

  http://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63033/HTML/default/viewer.htm#statug_mixed_sect022.htm
- https://stat.ethz.ch/pipermail/r-help/2006-May/094765.html