Смешанные линейные модели

Линейные модели...

Марина Варфоломеева, Вадим Хайтов

СПбГУ

“Многоуровневые” данные

Фиксированные и случайные факторы

Смешанные линейные модели

Подбор смешанных моделей в R

Смешанные модели со случайным отрезком в R

Анализ остатков

Тестирование гипотез в смешанных моделях

Подбор оптимальной модели и проверка условий применимости

Представление результатов

Смешанные модели со случайным отрезком и углом наклона

Вы узнаете

- Что такое смешаные модели и когда они применяются
- Что такое фиксированные и случайные факторы

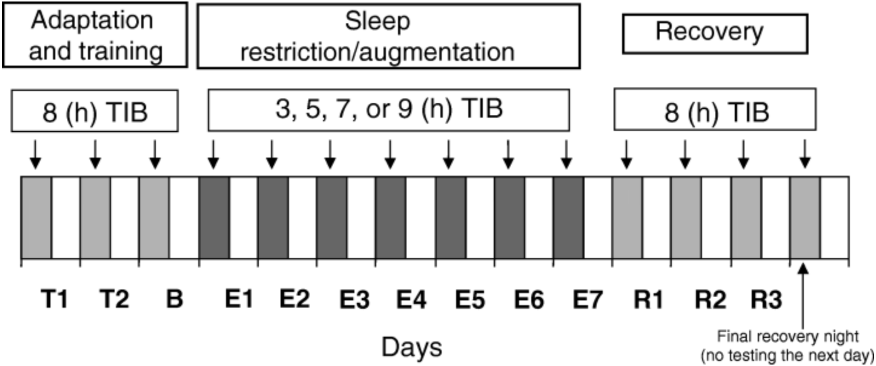
Вы сможете

- Рассказать чем фиксированные факторы отличаются от случайных
- Привести примеры факторов, которые могут быть фиксированными или случайными в зависимости от задачи исследования
- Рассказать, что оценивает коэффициент внутриклассовой корреляции и вычислить его для случая с одним случайным фактором
- Подобрать смешаную линейную модель со случайным отрезком и случайным углом наклона в R при помощи методов максимального правдоподобия

“Многоуровневые” данные

Пример: Как время реакции людей зависит от бессонницы?

В статье Belenky et al., 2003. приводится такая схема исследования:



В датасете `sleepstudy` из пакета `lme4` описание немного отличается от того, что в статье: В ночь перед нулевым днем всем испытуемым давали поспать нормальное время, а в следующие 9 ночей — давали спать по 3 часа. Каждый день измеряли время реакции в серии тестов.

Данные: Belenky et al. (2003) Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. Journal of Sleep Research 12, 1–12.

Данные sleepstudy

- Reaction — среднее время реакции в серии тестов в день наблюдения, мс
- Days — число дней депривации сна
- Subject — номер испытуемого

```
library(lme4)
data(sleepstudy)
sl <- sleepstudy
head(sl, 3)
```

```
#   Reaction Days Subject
# 1 249.5600    0     308
# 2 258.7047    1     308
# 3 250.8006    2     308
```

Знакомство с данными

```r
str(sl)
```

```
# 'data.frame': 180 obs. of  3 variables:
#  $ Reaction: num  250 259 251 321 357 ...
#  $ Days    : num  0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 ...
#  $ Subject : Factor w/ 18 levels "308","309","310",..: 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
```

```r
# пропущенные значения
colSums(is.na(sl))
```

```
# Reaction     Days  Subject
#        0        0        0
```

Знакомство с данными

```
# число субъектов
length(unique(sl$Subject))
```

```
# [1] 18
```

```
# сбалансирован ли объем выборки?
table(sl$Subject)
```

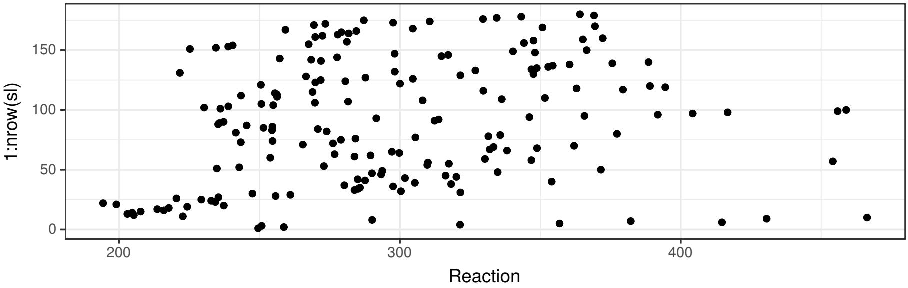
```
#
# 308 309 310 330 331 332 333 334 335 337 349 350 351 352 369 370 371 372
#  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10
```

```
table(sl$Subject, sl$Days)
```

```
#
#       0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
#   308 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
#   309 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
#   310 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
#   330 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
#   331 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
#   332 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
#   333 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
```

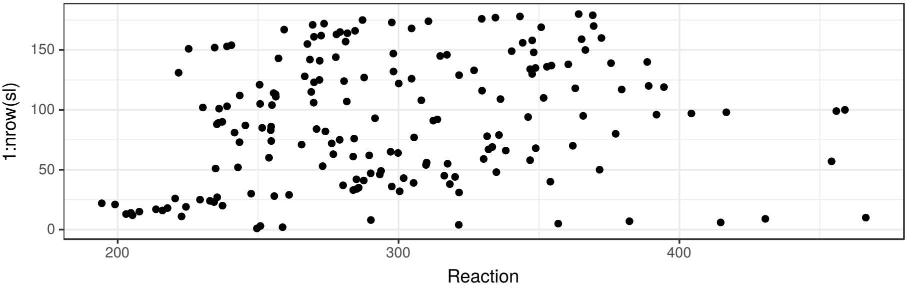
Есть ли выбросы?

```
library(ggplot2)
theme_set(theme_bw())
# построим дот-плот
ggplot(sl, aes(x = Reaction, y = 1:nrow(sl))) +
  geom_point()
```



Есть ли выбросы?

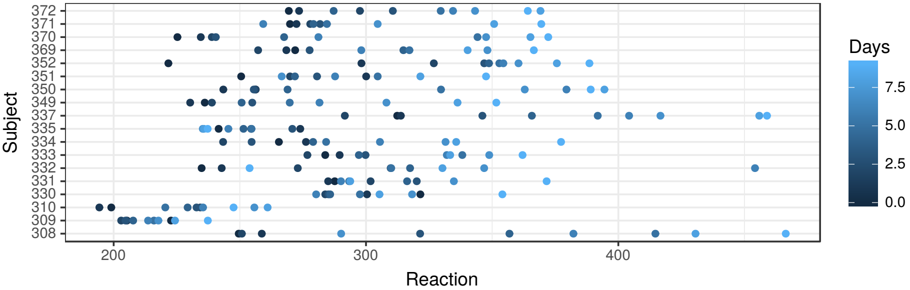
```
library(ggplot2)
theme_set(theme_bw())
# построим дот-плот
ggplot(sl, aes(x = Reaction, y = 1:nrow(sl))) +
  geom_point()
```



Кажется, что нет ничего странного, но мы еще не учли информацию о субъектах

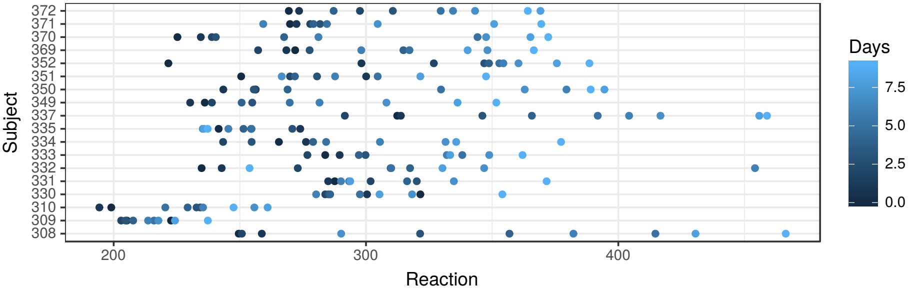
Как меняется время реакции разных субъектов?

```r
ggplot(sl, aes(x = Reaction, y = Subject, colour = Days)) +
  geom_point()
```



Как меняется время реакции разных субъектов?

```
ggplot(sl, aes(x = Reaction, y = Subject, colour = Days)) +
  geom_point()
```



- Видно, что у разных субъектов время реакции различается. Есть быстрые, есть медленные, кого-то недосып стимулирует. Сама по себе межиндивидуальная изменчивость нас не интересует, но ее нельзя игнорировать.

Что делать с разными субъектами?

Что делать с разными субъектами?

The Good — подбираем смешанную модель, в которой есть фиксированный фактор `Days` и случайный фактор `Subject`, который опишет межиндивидуальную изменчивость.

Что делать с разными субъектами?

The Good — подбираем смешанную модель, в которой есть фиксированный фактор ‘Days‘ и случайный фактор ‘Subject‘, который опишет межиндивидуальную изменчивость.

The Bad — игнорируем структуру данных, подбираем модель с единственным фиксированным фактором ‘Days‘. (Не учитываем группирующий фактор ‘Subject‘). Неправильный вариант.

Что делать с разными субъектами?

The Good — подбираем смешанную модель, в которой есть фиксированный фактор ‘Days‘ и случайный фактор ‘Subject‘, который опишет межиндивидуальную изменчивость.

The Bad — игнорируем структуру данных, подбираем модель с единственным фиксированным фактором ‘Days‘. (Не учитываем группирующий фактор ‘Subject‘). Неправильный вариант.

The Ugly — подбираем модель с двумя фиксированными факторами: ‘Days‘ и ‘Subject‘. (Группирующий фактор ‘Subject‘ опишет межиндивидуальную изменчивость как обычный фиксированный фактор).

The Bad. Не учитываем группирующий фактор.

$$Reaction_i = \beta_0 + \beta_1 Days_i + \varepsilon_i$$

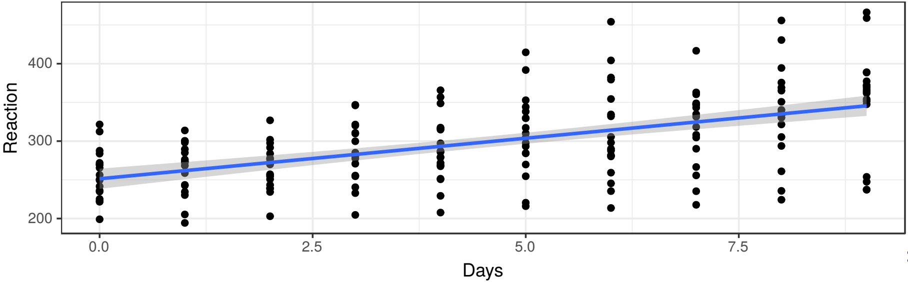
$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$
$i = 1, 2, \ldots, 180$ – общее число наблюдений

В матричном виде

$$\mathbf{Reaction} = \mathbf{X}\beta + \varepsilon$$

```
Wrong1 <- lm(Reaction ~ Days, data = sl)
```

График этой модели



The Bad. Не учитываем группирующий фактор.

```r
summary(Wrong1)
```

```
#
# Call:
# lm(formula = Reaction ~ Days, data = sl)
#
# Residuals:
#      Min       1Q   Median       3Q      Max
# -110.848  -27.483    1.546   26.142  139.953
#
# Coefficients:
#             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
# (Intercept)  251.405      6.610  38.033  < 2e-16 ***
# Days          10.467      1.238   8.454 9.89e-15 ***
# ---
# Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
#
# Residual standard error: 47.71 on 178 degrees of freedom
# Multiple R-squared:  0.2865,	Adjusted R-squared:  0.2825
# F-statistic: 71.46 on 1 and 178 DF,  p-value: 9.894e-15
```

The Bad. Не учитываем группирующий фактор.

```
summary(Wrong1)
```

```
#
# Call:
# lm(formula = Reaction ~ Days, data = sl)
#
# Residuals:
#      Min       1Q   Median       3Q      Max
# -110.848  -27.483    1.546   26.142  139.953
#
# Coefficients:
#             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
# (Intercept)  251.405      6.610  38.033  < 2e-16 ***
# Days          10.467      1.238   8.454 9.89e-15 ***
# ---
# Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
#
# Residual standard error: 47.71 on 178 degrees of freedom
# Multiple R-squared:  0.2865,  Adjusted R-squared:  0.2825
# F-statistic: 71.46 on 1 and 178 DF,  p-value: 9.894e-15
```

- Если мы не учитываем группирующий фактор, увеличивается вероятность ошибок I рода. Все будет казаться “очень достоверно” из-за низких стандартных ошибок. Но поскольку в этом случае условие независимости нарушено — **все не так, как кажется**.

The Ugly. Группирующий фактор как фиксированный.

$$Reaction_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Days_j + \beta_2 Subject_{i=2} + ... + \beta_2 Subject_{i=18} + \varepsilon_{ij}$$

$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ - остатки от регрессии
$i = 1, 2, ..., 18$ - субъект
$j = 1, 2, ..., 10$ - день

В матричном виде

$$\mathbf{Reaction} = \mathbf{X}\beta + \varepsilon$$

```
Wrong2 <- lm(Reaction ~ Days + Subject, data = sl)
```

The Ugly. Группирующий фактор как фиксированный.

$$Reaction_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Days_j + \beta_2 Subject_{i=2} + ... + \beta_2 Subject_{i=18} + \varepsilon_{ij}$$

$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ - остатки от регрессии
$i = 1, 2, ..., 18$ - субъект
$j = 1, 2, ..., 10$ - день

В матричном виде

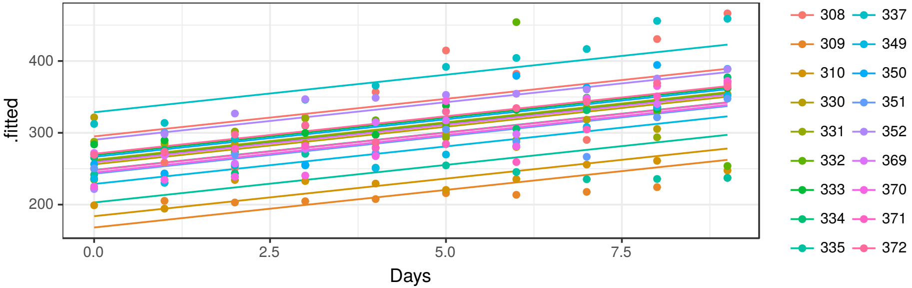
$$\mathbf{Reaction} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}$$

```
Wrong2 <- lm(Reaction ~ Days + Subject, data = sl)
```

Если мы учитываем группирующий фактор как обычно (как **фиксированный фактор**), придется оценивать слишком много параметров (18 для уровней группирующего фактора, 1 для Days, σ — всего 20). При этом у нас всего 180 наблюдений. Чтобы получить удовлетворительную мощность, нужно минимум 10–20 наблюдений на каждый параметр (Harrell, 2013) — у нас 9.

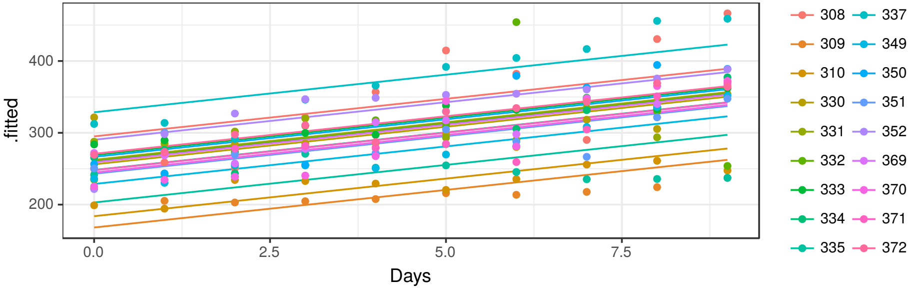
The Ugly. Что нам делать с этим множеством прямых?

```
Wrong2_diag <- fortify(Wrong2)
ggplot(Wrong2_diag, aes(x = Days, colour = Subject)) +
  geom_line(aes(y = .fitted, group = Subject)) +
  geom_point(data = sl, aes(y = Reaction)) +
  guides(colour = guide_legend(ncol = 2))
```



The Ugly. Что нам делать с этим множеством прямых?

```
Wrong2_diag <- fortify(Wrong2)
ggplot(Wrong2_diag, aes(x = Days, colour = Subject)) +
  geom_line(aes(y = .fitted, group = Subject)) +
  geom_point(data = sl, aes(y = Reaction)) +
  guides(colour = guide_legend(ncol = 2))
```



В этой модели, где субъект — это фиксированный фактор, для каждого субъекта есть “поправка” для значения свободного члена в уравнении регрессии. В результате универсальность модели теряется: предсказания можно сделать только на индивидуальном уровне — с учетом субъекта

Фиксированные и случайные факторы

Можно посмотреть на группирующий фактор иначе!

Когда нам не важны конкретные значения интерсептов для разных уровней фактора, мы можем представить, что эффект фактора (величина “поправки”) — случайная величина, и можем оценить дисперсию между уровнями группирующего фактора.

Такие факторы называются **случайными факторами**, а модели с такими факторами называются **смешанными моделями**:

- Общие смешанные модели (general linear mixed models) — нормальное распределение зависимой переменной
- Обобщенные смешанные модели (generalized linear mixed models) — другие формы распределений зависимой переменной

Фиксированные и случайные факторы

Свойства	Фиксированные факторы	Случайные факторы
Уровни фактора	фиксированные, заранее определенные и потенциально воспроизводимые уровни	случайная выборка из всех возможных уровней
Используются для тестирования гипотез	о средних значениях отклика между уровнями фактора $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \ldots = \mu_i = \mu$	о дисперсии отклика между уровнями фактора $H_0 : \sigma^2_{rand.fact.} = 0$
Выводы можно экстраполировать	только на уровни из анализа	на все возможные уровни
Число уровней фактора	Осторожно! Если уровней фактора слишком много, то нужно подбирать слишком много коэффициентов — должно быть много данных	Важно! Для точной оценки σ нужно нужно много уровней фактора — не менее 5

Примеры фиксированных и случайных факторов

Фиксированные факторы

- Пол
- Низина/вершина
- Илистый/песчаный грунт
- Тень/свет
- Опыт/контроль

Случайные факторы

- Субъект, особь или площадка (если есть несколько измерений)
- Выводок (птенцы из одного выводка имеют право быть похожими)
- Блок, делянка на участке
- Аквариум в лаб. эксперименте

Задание 1

Какого типа эти факторы? Поясните ваш выбор.

- Несколько произвольно выбранных градаций плотности моллюсков в полевом эксперименте, где плотностью манипулировали.
- Фактор размер червяка (маленький, средний, большой) в выборке червей.
- Деление губы Чупа на зоны с разной степенью распреснения.

Смешанные линейные модели

Смешанная линейная модель в общем виде

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i \cdot \beta + \mathbf{Z}_i \cdot \mathbf{b}_i + \varepsilon_i$$

$\mathbf{b}_i \sim N(0, \mathbf{D})$ — случайные эффекты нормально распределены со средним 0 и матрицей коварияций $\mathbf{D}$ (дисперсией σ_b^2)

$\varepsilon_i \sim N(0, \Sigma)$ — остатки модели нормально распределены со средним 0 и матрицей коварияций Σ_i (дисперсией σ^2)

$\mathbf{X}_i \cdot \beta$ — фиксированная часть модели

$\mathbf{Z}_i \cdot \mathbf{b}_i$ — случайная часть модели

В примере модель со случайным отрезком можно записать так:

$$Reaction_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Days_{ij} + b_i + \varepsilon_{ij}$$

$b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$ — случайный эффект субъекта (intercept)
$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ — остатки модели
$i = 1, 2, ..., 18$ — субъекты
$j = 1, 2, ..., 10$ — дни

В примере модель со случайным отрезком можно записать так:

$$Reaction_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Days_{ij} + b_i + \varepsilon_{ij}$$

$b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$ — случайный эффект субъекта (intercept)
$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ — остатки модели
$i = 1, 2, ..., 18$ — субъекты
$j = 1, 2, ..., 10$ — дни

Для каждого субъекта i в матричном виде это записывается так:

$$\begin{pmatrix} Reaction_{i1} \\ Reaction_{i2} \\ \vdots \\ Reaction_{i10} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & Days_{i1} \\ 1 & Days_{i2} \\ \vdots & \\ 1 & Days_{i10} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} \cdot b_i + \begin{pmatrix} \varepsilon_{i1} \\ \varepsilon_{i2} \\ \vdots \\ \varepsilon_{i10} \end{pmatrix}$$

В примере модель со случайным отрезком можно записать так:

$$Reaction_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Days_{ij} + b_i + \varepsilon_{ij}$$

$b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$ — случайный эффект субъекта (intercept)
$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ — остатки модели
$i = 1, 2, ..., 18$ — субъекты
$j = 1, 2, ..., 10$ — дни

Для каждого субъекта i в матричном виде это записывается так:

$$\begin{pmatrix} Reaction_{i1} \\ Reaction_{i2} \\ \vdots \\ Reaction_{i10} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & Days_{i1} \\ 1 & Days_{i2} \\ \vdots & \\ 1 & Days_{i10} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} \cdot b_i + \begin{pmatrix} \varepsilon_{i1} \\ \varepsilon_{i2} \\ \vdots \\ \varepsilon_{i10} \end{pmatrix}$$

что можно записать сокращенно так:

$$\mathbf{Reaction}_i = \mathbf{X}_i \cdot \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i \cdot \mathbf{b}_i + \boldsymbol{\varepsilon}_i$$

Теперь разберемся с допущениями модели

$$\mathbf{Reaction}_i = \mathbf{X}_i \cdot \beta + \mathbf{Z}_i \cdot \mathbf{b}_i + \varepsilon_i$$

$\mathbf{b}_i \sim N(0, \mathbf{D})$ - случайные эффекты b_i нормально распределены со средним 0 и матрицей ковариаций $\mathbf{D}$
$\varepsilon_i \sim N(0, \Sigma_i)$ - остатки модели нормально распределены со средним 0 и матрицей ковариаций Σ_i

Теперь разберемся с допущениями модели

$$\mathbf{Reaction}_i = \mathbf{X}_i \cdot \beta + \mathbf{Z}_i \cdot \mathbf{b}_i + \varepsilon_i$$

$\mathbf{b}_i \sim N(0, \mathbf{D})$ - случайные эффекты b_i нормально распределены со средним 0 и матрицей ковариаций **D**
$\varepsilon_i \sim N(0, \Sigma_i)$ - остатки модели нормально распределены со средним 0 и матрицей ковариаций Σ_i

Матрица ковариаций остатков для каждого субъекта выглядит так:

$$\Sigma_i = \sigma^2 \cdot \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 \end{pmatrix}$$

Теперь разберемся с допущениями модели

$$\textbf{Reaction}_i = \mathbf{X}_i \cdot \beta + \mathbf{Z}_i \cdot \mathbf{b}_i + \varepsilon_i$$

$\mathbf{b}_i \sim N(0, \mathbf{D})$ - случайные эффекты b_i нормально распределены со средним 0 и матрицей ковариаций $\mathbf{D}$
$\varepsilon_i \sim N(0, \Sigma_i)$ - остатки модели нормально распределены со средним 0 и матрицей ковариаций Σ_i

Матрица ковариаций остатков для каждого субъекта выглядит так:

$$\Sigma_i = \sigma^2 \cdot \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 \end{pmatrix}$$

Т.е. остатки независимы друг от друга (вне диагонали стоят нули, т.е. ковариация разных остатков 0).

В то же время, отдельные значения переменной-отклика $\mathbf{Y}_i$ уже не будут независимы друг от друга при добавлении случайных эффектов - см. ниже

Матрица ковариаций переменной-отклика

$$\mathbf{Reaction}_i = \mathbf{X}_i \cdot \beta + \mathbf{Z}_i \cdot \mathbf{b}_i + \varepsilon_i$$

$\mathbf{b}_i \sim N(0, \mathbf{D})$
$\varepsilon_i \sim N(0, \Sigma_i)$

Можно показать, что переменная-отклик $\mathbf{Y}_i$ нормально распределена

$\mathbf{Y}_i \sim N(\mathbf{X}_i \cdot \beta, \mathbf{V}_i)$

Матрица ковариаций переменной-отклика

$$\textbf{Reaction}_i = \mathbf{X}_i \cdot \beta + \mathbf{Z}_i \cdot \mathbf{b}_i + \varepsilon_i$$

$\mathbf{b}_i \sim N(0, \mathbf{D})$
$\varepsilon_i \sim N(0, \Sigma_i)$

Можно показать, что переменная-отклик $\mathbf{Y}_i$ нормально распределена

$\mathbf{Y}_i \sim N(\mathbf{X}_i \cdot \beta, \mathbf{V}_i)$

Матрица ковариаций переменной-отклика:

$$\mathbf{V}_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}'_i + \Sigma_i$$

где $\mathbf{D}$ — матрица ковариаций случайных эффектов.

Т.е. **добавление случайных эффектов приводит к изменению ковариационной матрицы $\mathbf{V}_i$**

Кстати, $\mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}'_i$ называется преобразование Холецкого (Cholesky decomposition)

Добавление случайных эффектов приводит к изменению ковариационной матрицы

$$\mathbf{V}_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z'}_i + \Sigma_i$$

Для простейшей смешанной модели со случайным отрезком:

$$\mathbf{V}_i = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} \cdot \sigma_b^2 \cdot \begin{pmatrix} 1 & 1 & \cdots & 1 \end{pmatrix} + \sigma^2 \cdot \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 \end{pmatrix} =$$

$$= \begin{pmatrix} \sigma^2 + \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \sigma_b^2 & \sigma^2 + \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \sigma^2 + \sigma_b^2 \end{pmatrix}$$

Индуцированная корреляция - следствие включения в модель случайных эффектов

$$\mathbf{V}_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 + \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \sigma_b^2 & \sigma^2 + \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \sigma^2 + \sigma_b^2 \end{pmatrix}$$

Индуцированная корреляция - следствие включения в модель случайных эффектов

$$\mathbf{V}_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 + \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \sigma_b^2 & \sigma^2 + \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \sigma^2 + \sigma_b^2 \end{pmatrix}$$

σ_b^2 — ковариация между наблюдениями одного субъекта
$\sigma^2 + \sigma_b^2$ — дисперсия

Т.е. корреляция между наблюдениями одного субъекта $\sigma_b^2 / (\sigma^2 + \sigma_b^2)$

Индуцированная корреляция - следствие включения в модель случайных эффектов

$$\mathbf{V}_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 + \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \sigma_b^2 & \sigma^2 + \sigma_b^2 & \cdots & \sigma_b^2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \sigma_b^2 & \sigma^2 + \sigma_b^2 \end{pmatrix}$$

σ_b^2 — ковариация между наблюдениями одного субъекта
$\sigma^2 + \sigma_b^2$ — дисперсия

Т.е. корреляция между наблюдениями одного субъекта $\sigma_b^2/(\sigma^2 + \sigma_b^2)$

Коэффициент внутриклассовой корреляции $\sigma_b^2/(\sigma^2 + \sigma_b^2)$

Способ измерить, насколько коррелируют друг с другом наблюдения из одной и той же группы случайного фактора. Если он высок, то можно брать меньше проб в группе (и больше групп, если нужно)

Подбор смешанных моделей в R

Подбор смешанных моделей в R

Самые популярные пакеты — `nlme` (старый, иногда медленный, стабильный, хорошо документированный) и `lme4` (новый, быстрый, не такой стабильный, хуже документированный). Есть много других.

Функция	lme() из nlme	lmer() из lme4	glmer() из lme4	glmmPQL() из MASS
Распределение отклика	нормальное	нормальное	биномиальное, пуассоновское, гамма, (+ квази)	биномиальное, пуассоновское, гамма, (+ квази), отр. биномиальное
Метод оценивания	ML, REML	ML, REML	ML, REML	PQL
Гетерогенность дисперсий	+	-	-	-
Корреляционные структуры	+	-	-	+
Доверительная вероятность (p-value)	+	-	-	+

Синтаксис для смешанных моделей в R

Фиксированная часть модели задается обычной двухсторонней формулой

`Y ~ 1 + X1 + ... + Xn`

Случайная часть модели - односторонняя формула. До вертикальной черты — перечислены факторы, влияющие на случайный угол наклона. После вертикальной черты — факторы, влияющие на случайный intercept.

`~ 1 + X1 + ... + Xn |A`

Вложенные друг в друга факторы указываются от крупного к мелкому через "/"

`~ 1 + X1 + ... + Xn |A/B/C`

Детали синтаксиса разных функций отличаются (см. следующий слайд с примерами формул)

Синтаксис некоторых смешанных моделей

Факторы	lme() из nlme	lmer() из lme4
A – случ. intercept	lme(fixed=Y∼1,random=∼1|A, data=dt)	lmer(Y∼1+(1|A), data=dt)
A – случ. intercept, X – фикс.	lme(fixed=Y∼X,random=∼1|A, data=dt)	lmer(Y∼X+(1|A), data=dt)
A – случ. intercept, X – случ. угол накл.	lme(fixed=Y∼X,random=∼1+X|A, data=dt)	lmer(Y∼X+(1+X|A), data=dt)
A и B – случ. intercept, A и B независимы (crossed effects), X – фикс.		lmer(Y∼X+(1|A)+(1|B), data=dt)
A и B – случ. intercept, B вложен в A (nested effects), уровни B повт. в группах по фактору A, X – фикс.	lme(fixed=Y∼X,random=∼1|A/B, data=dt)	lmer(Y∼X+(1|A/B), data=dt) lmer(Y∼X+(1|A)+(1|A:B), data=dt)
A и B – случ. intercept, B вложен в A (nested random effects), все уровни B уникальны, X – фикс.	lme(fixed=Y∼X,random=∼1|A/B, data=dt)	lmer(Y∼X+(1|A)+(1|B), data=dt)

Смешанные модели со случайным отрезком в R

Подберем модель со случайным отрезком с помощью `lme()` из пакета `nlme`.

Функция `lme()` из пакета `nlme` нам понадобится на следующем занятии, поэтому нужно освоить ее синтаксис.

```
# выгружаем lme4, чтобы не было конфликтов с nlme
detach(name = "package:lme4")
library(nlme)
M1 <- lme(Reaction ~ Days, random = ~ 1 | Subject, data = sl)
```

Что дальше?

Анализ остатков

График остатков от предсказанных значений

```
M1_diag <- data.frame(sl,
                      .resid = resid(M1, type = "pearson"),
                      .fitted <- fitted(M1))
gg_resid <- ggplot(M1_diag, aes(y = .resid)) +
  guides(colour = guide_legend(ncol = 2))
gg_resid + geom_point(aes(x = .fitted, colour = Subject))
```

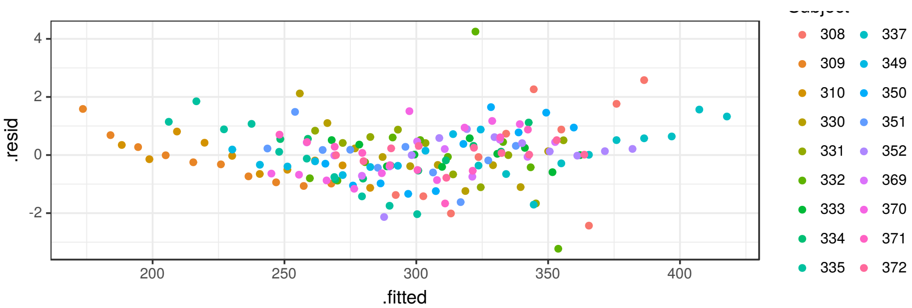
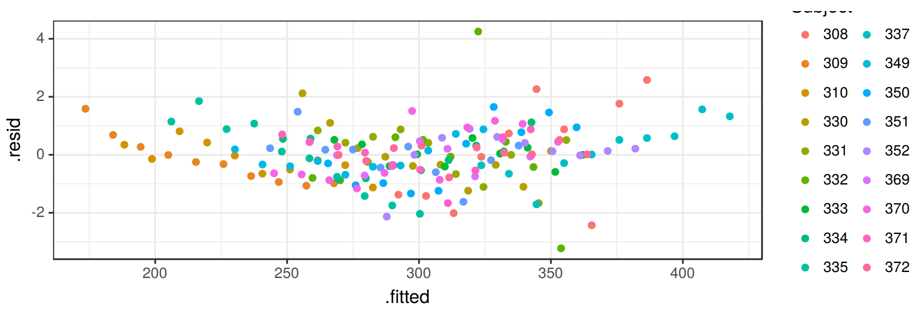


График остатков от предсказанных значений

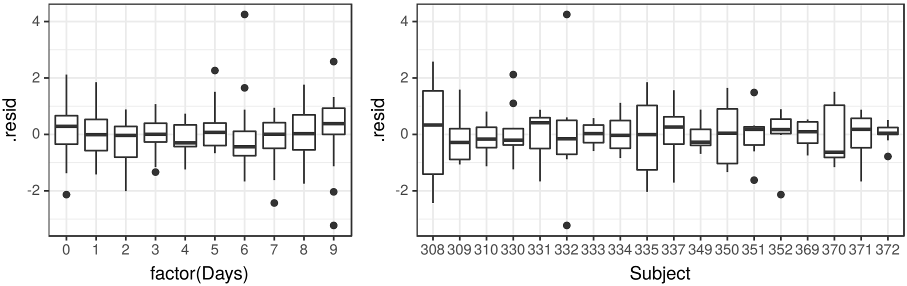
```
M1_diag <- data.frame(sl,
                      .resid = resid(M1, type = "pearson"),
                      .fitted <- fitted(M1))
gg_resid <- ggplot(M1_diag, aes(y = .resid)) +
  guides(colour = guide_legend(ncol = 2))
gg_resid + geom_point(aes(x = .fitted, colour = Subject))
```



- Есть большие остатки, гетерогенность дисперсий

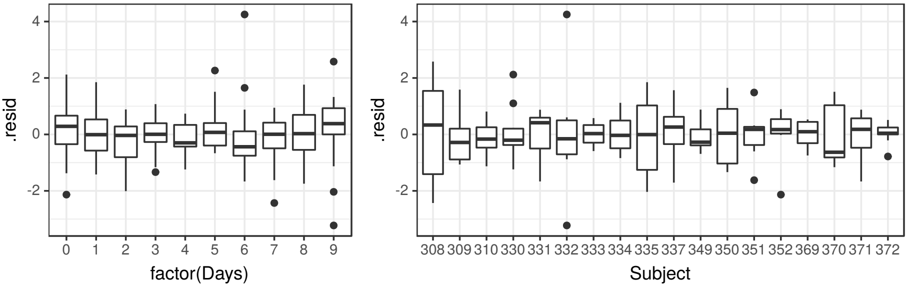
Графики остатков от ковариат в модели и не в модели

```
library(gridExtra)
grid.arrange(gg_resid + geom_boxplot(aes(x = factor(Days))),
             gg_resid + geom_boxplot(aes(x = Subject)),
             ncol = 2, widths = c(0.4, 0.6))
```



Графики остатков от ковариат в модели и не в модели

```
library(gridExtra)
grid.arrange(gg_resid + geom_boxplot(aes(x = factor(Days))),
             gg_resid + geom_boxplot(aes(x = Subject)),
             ncol = 2, widths = c(0.4, 0.6))
```



- Большие остатки у наблюдений для 332 субъекта
- Гетерогенность дисперсий
- Пока оставим все как есть

Тестирование гипотез в смешанных моделях

Способы тестирования влияния факторов в смешанных моделях

Достаточно **одного** из этих равноправных вариантов.

Важно, каким именно способом (ML или REML) подобрана модель.

(а) t-(или -z) тесты — приблизительный результат (REML)

(б) F-тест — приблизительный результат (REML)

(в) Попарное сравнение вложенных моделей при помощи тестов отношения правдоподобий (ML)

(г) Сравнение моделей по AIC (ML)

(a) t-(или -z) тесты (REML)

- `summary(model)`
- Подходит для непрерывных переменных или факторов с 2 уровнями.
- Дает приблизительный результат, лучше так не делать.

```
summary(M1)
```

```
# Linear mixed-effects model fit by REML
#  Data: sl
#        AIC      BIC    logLik
#   1794.465 1807.192 -893.2325
#
# Random effects:
#  Formula: ~1 | Subject
#         (Intercept) Residual
# StdDev:    37.12383 30.99123
#
# Fixed effects: Reaction ~ Days
#                 Value Std.Error  DF  t-value p-value
# (Intercept) 251.40510  9.746716 161 25.79383       0
# Days         10.46729  0.804221 161 13.01543       0
#  Correlation:
#      (Intr)
# Days -0.371
#
# Standardized Within-Group Residuals:
#        Min          Q1         Med          Q3         Max
# -3.2256707 -0.5528788  0.0108521  0.5187971  4.2506162
#
```

(б) F-тест (REML)

- anova()
- Приблизительный результат, лучше так не делать.
- Последовательное тестирование гипотез (Type I SS) — будьте внимательны при интерпретации

```
library(car)
anova(M1, test = "F")
```

```
#             numDF denDF   F-value p-value
# (Intercept)     1   161 1087.9793  <.0001
# Days            1   161  169.4014  <.0001
```

(б) F-тест (REML)

- anova()
- Приблизительный результат, лучше так не делать.
- Последовательное тестирование гипотез (Type I SS) — будьте внимательны при интерпретации

```
library(car)
anova(M1, test = "F")
```

```
#             numDF denDF   F-value p-value
# (Intercept)     1   161 1087.9793  <.0001
# Days            1   161  169.4014  <.0001
```

- Время реакции зависит от продолжительности бессонницы ($F_{1,161} = 169$, $p < 0.01$)

(в) Попарное сравнение вложенных моделей при помощи тестов отношения правдоподобий (ML)

Дает более точные выводы, чем F и t(z)

Обязательно method = “ML”, а не “REML”

```
M1.ml <- lme(Reaction ~ Days, random = ~1|Subject, data = sl, method = "ML")
M2.ml <- lme(Reaction ~ 1, random = ~1 | Subject, data = sl, method = "ML")
```

Любой из этих вариантов:

- `anova(model1, model2)`
- `drop1()`
- `Anova()` из пакета `car` — Type II, III SS, не приводится значение отношения правдоподобий

```
anova(M1.ml, M2.ml)
```

```
#       Model df      AIC      BIC    logLik   Test  L.Ratio p-value
# M1.ml     1  4 1802.079 1814.851 -897.0393
# M2.ml     2  3 1916.541 1926.120 -955.2705 1 vs 2 116.4624  <.0001
```

(в) Попарное сравнение вложенных моделей при помощи тестов отношения правдоподобий (ML)

Дает более точные выводы, чем F и t(z)

Обязательно method = “ML”, а не “REML”

```
M1.ml <- lme(Reaction ~ Days, random = ~1|Subject, data = sl, method = "ML")
M2.ml <- lme(Reaction ~ 1, random = ~1 | Subject, data = sl, method = "ML")
```

Любой из этих вариантов:

- `anova(model1, model2)`
- `drop1()`
- `Anova()` из пакета `car` — Type II, III SS, не приводится значение отношения правдоподобий

```
anova(M1.ml, M2.ml)
```

```
#       Model df      AIC      BIC    logLik   Test  L.Ratio p-value
# M1.ml     1  4 1802.079 1814.851 -897.0393
# M2.ml     2  3 1916.541 1926.120 -955.2705 1 vs 2 116.4624  <.0001
```

- Время реакции меняется в зависимости от продолжительности бессонницы ($L = 116$, $df = 1$, $p < 0.01$)

(г) Сравнение моделей по AIC (ML)

Обязательно method = "ML", а не "REML"

```
AIC(M1.ml, M2.ml)
```

```
#        df      AIC
# M1.ml  4 1802.079
# M2.ml  3 1916.541
```

(г) Сравнение моделей по AIC (ML)

Обязательно method = “ML”, а не “REML”

```
AIC(M1.ml, M2.ml)
```

```
#        df      AIC
# M1.ml   4 1802.079
# M2.ml   3 1916.541
```

- Продолжительность бессонницы влияет на время реакции (AIC)

Подбор оптимальной модели и проверка условий применимости

Подбор оптимальной модели и проверка условий применимости

Если вы решили подбирать оптимальную модель и выкидывать какие-то предикторы, то вам нужно будет сделать анализ остатков финальной модели.

В нашем случае модель не изменилась, поэтому данный этап выпадает из анализа

Представление результатов

Представление результатов

REML оценка параметров более точна (оценка случайных факторов)

Для представления результатов лучше использовать модель, подобранную при помощи Restricted Maximum Likelihood.

```
M1_fin <- lme(Reaction ~ Days, random = ~1|Subject, data = sl,
              method = "REML")
```

В данном случае, этот шаг избыточен, т.к. lme использует REML по-умолчанию, и поэтому сейчас нам не нужно было ничего менять.

Но lmer использует ML, и тогда точно нужно переподобрать финальную модель при помощи REML.

Уравнение модели

$$Reaction_{ij} = 251.4 + 10.5 Days_{ij} + b_i + \varepsilon_{ij}$$

$b_i \sim N(0, 31^2)$ — случайный эффект субъекта
$\varepsilon_{ij} \sim N(0, 37.1^2)$ — остатки модели
$i = 1, 2, ..., 18$ — субъекты
$j = 1, 2, ..., 10$ — дни

```
fixef(M1_fin)    # Фиксированные эффекты
```

```
# (Intercept)        Days
#   251.40510    10.46729
```

```
VarCorr(M1_fin)  # Случайные эффекты
```

```
# Subject = pdLogChol(1)
#             Variance  StdDev
# (Intercept) 1378.1785 37.12383
# Residual     960.4566 30.99123
```

Внутриклассовая корреляция

$$\sigma^2_{effect}/(\sigma^2_{effect} + \sigma^2)$$

```
# Внутриклассовая корреляция
37.12383^2 / (37.12383^2 + 30.99123^2)
```

```
# [1] 0.589309
```

```
M1_fin
```

```
В результатах
Random effects:
 Formula: ~1 | Subject
        (Intercept) Residual
StdDev:    37.12383 30.99123
```

Внутриклассовая корреляция

$\sigma^2_{effect} / (\sigma^2_{effect} + \sigma^2)$

```
# Внутриклассовая корреляция
37.12383^2 / (37.12383^2 + 30.99123^2)
```

```
# [1] 0.589309
```

```
M1_fin
```

```
В результатах
Random effects:
 Formula: ~1 | Subject
        (Intercept) Residual
StdDev:    37.12383 30.99123
```

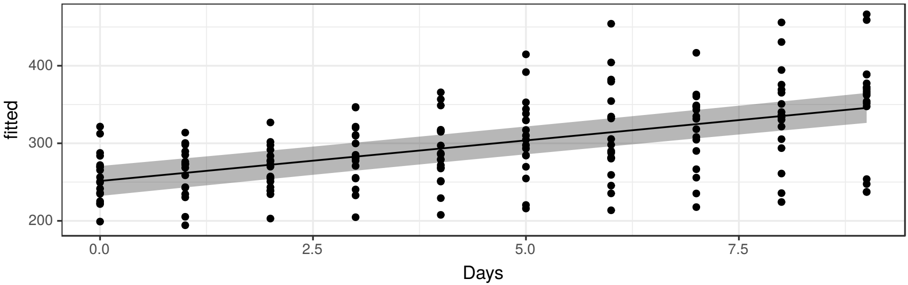
- Значения времени реакции одного субъекта похожи. Высокая внутриклассовая корреляция показывает, что эффект субъекта нельзя игнорировать в анализе.

Данные для графика предсказаний фиксированной части модели

```
# Исходные данные
library(plyr)
NewData_M1 <- ddply(
  sl, .(Subject), summarise,
  Days = seq(min(Days), max(Days), length = 10)
  )

# Предсказанные значения при помощи predict()
# level = 0 - для фиксированных эффектов (т.е. без учета субъекта)
NewData_M1$fitted <- predict(M1_fin, NewData_M1, level = 0)

# Предсказанные значения при помощи матриц
X <- model.matrix(~ Days, data = NewData_M1)
betas <- fixef(M1_fin)
NewData_M1$fitted <- X %*% betas

# Стандартные ошибки и дов. интервалы
NewData_M1$se <- sqrt( diag(X %*% vcov(M1_fin) %*% t(X)) )
NewData_M1$lwr <- NewData_M1$fitted - 1.98 * NewData_M1$se
NewData_M1$upr <- NewData_M1$fitted + 1.98 * NewData_M1$se
```

График предсказаний фиксированной части модели

```
ggplot(data = NewData_M1, aes(x = Days, y = fitted)) +
  geom_ribbon(alpha = 0.35, aes(ymin = lwr, ymax = upr)) +
  geom_line() +
  geom_point(data = sl, aes(x = Days, y = Reaction))
```



Данные для графика предсказаний для индивидуальных уровней случайного фактора

Если вам любопытно, куда делась информация о разных субъектах, то вот она...

Можно получить предсказания для каждого субъекта

$\beta_0 + \beta_1 \cdot Days_{ij} + b_i$

```
NewData_M1$fit_subj <- predict(M1_fin, NewData_M1, level = 1)
# или то же самое при помощи матриц
# случайные эффекты для каждого субъекта
# это датафрейм с одним столбцом
rand <- ranef(M1_fin)
# "разворачиваем" для каждой строки данных
all_rand <- rand[as.numeric(NewData_M1$Subject), 1]
# прибавляем случайные эффекты к предсказаниям фикс. части
NewData_M1$fit_subj <- X %*% betas + all_rand
```

График предсказаний для индивидуальных уровней случайного фактора

```
ggplot(NewData_M1, aes(x = Days, y = fit_subj, group = Subject)) +
  geom_ribbon(alpha = 0.5, aes(fill = Subject, ymin = fit_subj - 1.98*se,
                ymax = fit_subj + 1.98*se)) +
  geom_line() +
  geom_point(data = sl, aes(x = Days, y = Reaction))  +
  guides(fill = guide_legend(ncol = 2))
```

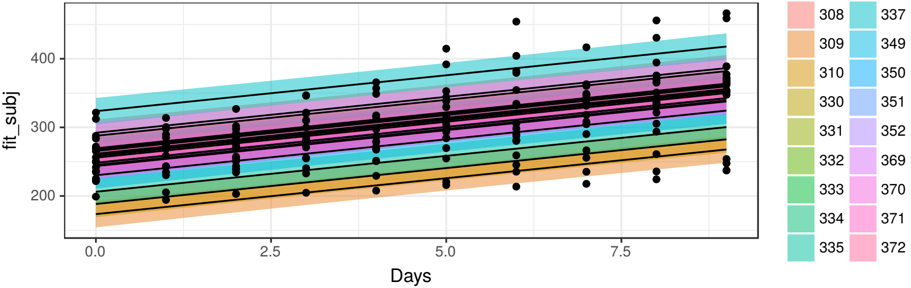
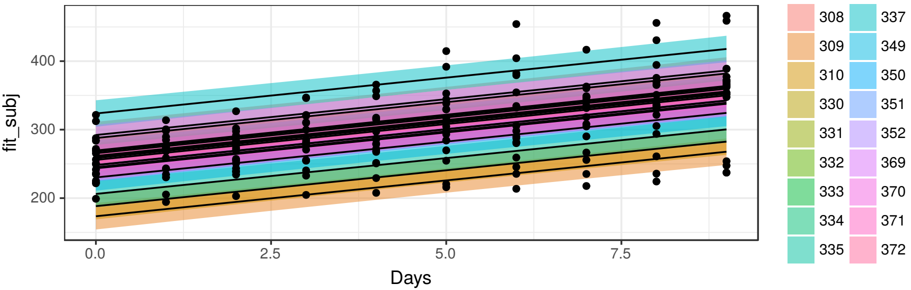


График предсказаний для индивидуальных уровней случайного фактора

```
ggplot(NewData_M1, aes(x = Days, y = fit_subj, group = Subject)) +
  geom_ribbon(alpha = 0.5, aes(fill = Subject, ymin = fit_subj - 1.98*se,
                  ymax = fit_subj + 1.98*se)) +
  geom_line() +
  geom_point(data = sl, aes(x = Days, y = Reaction))  +
  guides(fill = guide_legend(ncol = 2))
```



Не факт, что на самом деле время реакции разных субъектов меняется параллельно

Смешанные модели со случайным отрезком и углом наклона

Смешанная модель со случайным отрезком и углом наклона

На графике индивидуальных эффектов было видно, что измерения для разных субъектов, возможно, идут непараллельными линиями. Усложним модель — добавим случайные изменения угла наклона для каждого из субъектов.

Это можно биологически объяснить. Возможно, в зависимости от продолжительности бессонницы у разных субъектов скорость реакции будет ухудшаться разной скоростью: одни способны выдержать 9 дней почти без потерь, а другим уже пары дней может быть достаточно.

Уравнение модели со случайным отрезком и углом наклона

$$Reaction_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Days_{ij} + b_i + c_{ij} Days_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

$b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$ — случайный интерсепт для субъекта
$c_{ij} \sim N(0, \sigma_c^2)$ — случайный угол наклона для субъекта
$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ — остатки модели
$i = 1, 2, ..., 18$ — субъекты
$j = 1, 2, ..., 10$ — дни

Дальнейшие действия по прежнему плану:

- Подбираем модель
- Анализ остатков
- Проверка влияния факторов + подбор оптимальной модели
- Анализ остатков финальной модели
- Подбор финальной модели при помощи REML
- Описание результатов
- Визуализация предсказаний

Смешанная модель со случайным отрезком и углом наклона в R

Формат записи формулы для случайных эффектов в `lme()`:

`random = ~ 1 + Угол наклона | Интерсепт`

```
MS1 <- lme(Reaction ~ Days, random = ~ 1 + Days|Subject, data = sl)
```

Задание 2

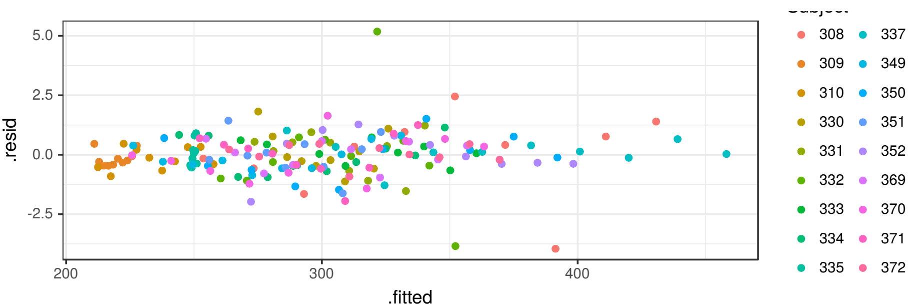
Проверьте получившуюся модель MS1

Сделайте самостоятельно:

- Анализ остатков
- Проверку влияния факторов + подбор оптимальной модели
- Визуализацию предсказаний

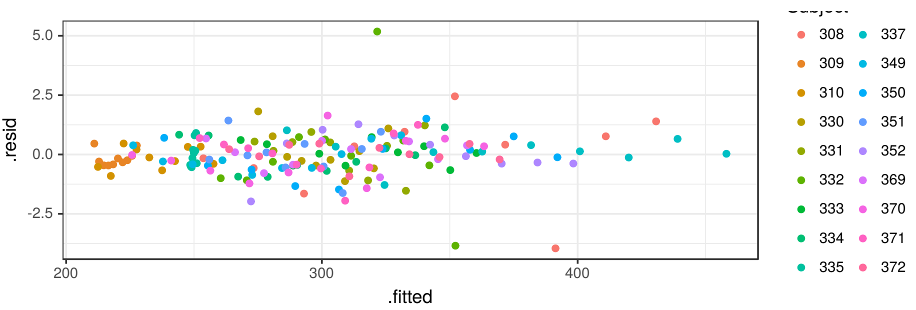
Решение: График остатков от предсказанных значений

```
MS1_diag <- data.frame(sl,
                       .resid = resid(MS1, type = "pearson"),
                       .fitted <- fitted(MS1))
gg_resid_1 <- ggplot(MS1_diag, aes(y = .resid)) +
  guides(colour = guide_legend(ncol = 2))
gg_resid_1 + geom_point(aes(x = .fitted, colour = Subject))
```



Решение: График остатков от предсказанных значений

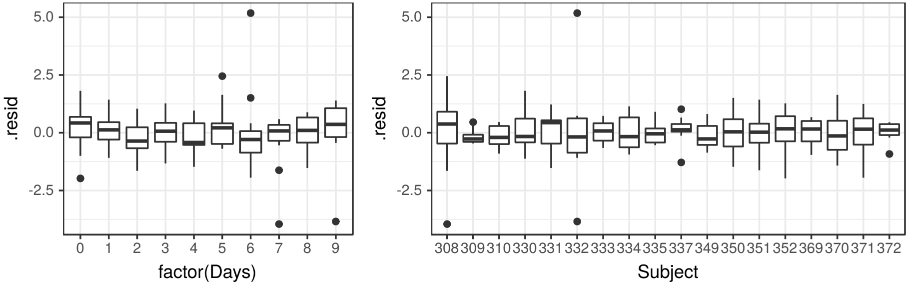
```
MS1_diag <- data.frame(sl,
                       .resid = resid(MS1, type = "pearson"),
                       .fitted <- fitted(MS1))
gg_resid_1 <- ggplot(MS1_diag, aes(y = .resid)) +
  guides(colour = guide_legend(ncol = 2))
gg_resid_1 + geom_point(aes(x = .fitted, colour = Subject))
```



- Есть большие остатки, гетерогенность дисперсий не выражена

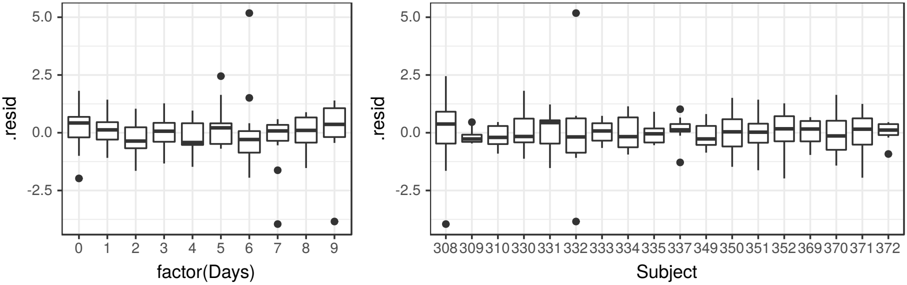
Решение: Графики остатков от ковариат в модели и не в модели

```
grid.arrange(gg_resid_1 + geom_boxplot(aes(x = factor(Days))),
             gg_resid_1 + geom_boxplot(aes(x = Subject)),
             ncol = 2, widths = c(0.4, 0.6))
```



Решение: Графики остатков от ковариат в модели и не в модели

```
grid.arrange(gg_resid_1 + geom_boxplot(aes(x = factor(Days))),
             gg_resid_1 + geom_boxplot(aes(x = Subject)),
             ncol = 2, widths = c(0.4, 0.6))
```



- Большие остатки у наблюдений 332 субъекта
- Гетерогенность дисперсий уже не так сильно выражена, как в прошлый раз.

Решение: Проверка влияния факторов

Тестируем значимость влияния продолжительности бессонницы. Сделаем это при помощи теста отношения правдоподобий.

```
MS1.ml <- lme(Reaction ~ Days, random = ~1 + Days|Subject, data = sl,
              method = "ML")
MS2.ml <- update(MS1.ml, . ~ . - Days)
anova(MS1.ml, MS2.ml)
```

```
#        Model df      AIC      BIC    logLik   Test  L.Ratio p-value
# MS1.ml     1  6 1763.939 1783.097 -875.9697
# MS2.ml     2  5 1785.476 1801.441 -887.7379 1 vs 2 23.53654  <.0001
```

Решение: Проверка влияния факторов

Тестируем значимость влияния продолжительности бессонницы. Сделаем это при помощи теста отношения правдоподобий.

```
MS1.ml <- lme(Reaction ~ Days, random = ~1 + Days|Subject, data = sl,
              method = "ML")
MS2.ml <- update(MS1.ml, . ~ . - Days)
anova(MS1.ml, MS2.ml)
```

```
#         Model df      AIC      BIC    logLik   Test  L.Ratio p-value
# MS1.ml      1  6 1763.939 1783.097 -875.9697
# MS2.ml      2  5 1785.476 1801.441 -887.7379 1 vs 2 23.53654  <.0001
```

- Время реакции меняется в зависимости от продолжительности бессонницы ($L = 24$, $df = 1$, $p < 0.01$).

Решение: Проверка влияния факторов (случайный интерсепт для субъектов)

Почему мы не тестируем значимость самого фактора Subject?

Потому что этот фактор у нас должен быть в модели по-определению, без обсуждения — из-за того, что у нас такой дизайн эксперимента.

Решение: Проверка влияния факторов (случайный угол наклона для субъектов)

Можем проверить, значимы ли изменения угла наклона для разных субъектов.

Это случайный фактор — используем REML

```
MS1.reml <- lme(Reaction ~ Days, random = ~1 + Days|Subject, data = sl,
                method = "REML")
MS3.reml <- update(MS1.reml, random = ~1|Subject)
anova(MS1.reml, MS3.reml)
```

```
#          Model df      AIC      BIC    logLik   Test  L.Ratio p-value
# MS1.reml     1  6 1755.628 1774.719 -871.8141
# MS3.reml     2  4 1794.465 1807.192 -893.2325 1 vs 2 42.83681  <.0001
```

Решение: Проверка влияния факторов (случайный угол наклона для субъектов)

Можем проверить, значимы ли изменения угла наклона для разных субъектов.

Это случайный фактор — используем REML

```
MS1.reml <- lme(Reaction ~ Days, random = ~1 + Days|Subject, data = sl,
                method = "REML")
MS3.reml <- update(MS1.reml, random = ~1|Subject)
anova(MS1.reml, MS3.reml)
```

```
#          Model df      AIC      BIC    logLik   Test  L.Ratio p-value
# MS1.reml     1  6 1755.628 1774.719 -871.8141
# MS3.reml     2  4 1794.465 1807.192 -893.2325 1 vs 2 42.83681  <.0001
```

- Скорость изменений зависит от субъекта ($L = 43$, $df = 2$, $p < 0.01$)

Решение: Представление результатов

Для представления результатов переподбираем модель заново, используя Restricted Maximum Likelihood.

REML оценка параметров более точна (оценка случайных факторов)

```
MS1_fin <- lme(Reaction ~ Days, random = ~1 + Days|Subject, data = sl,
               method = "REML")
```

Здесь это избыточный шаг, у нас уже есть такая модель — MS1.reml

Решение: Уравнение модели

$$Reaction_{ij} = 251.4 + 10.5 Days_{ij} + b_i + c_{ij} Days_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

$b_i \sim N(0, 24.7^2)$ — случайный интерсепт для субъекта
$c_{ij} \sim N(0, 5.9^2)$ — случайный угол наклона для субъекта
$\varepsilon_{ij} \sim N(0, 25.6^2)$ — остатки модели
$i = 1, 2, \ldots, 18$ — субъекты
$j = 1, 2, \ldots, 10$ — дни

```
fixef(MS1_fin)    # Фиксированные эффекты
```

```
# (Intercept)        Days
#   251.40510    10.46729
```

```
VarCorr(MS1_fin)  # Случайные эффекты
```

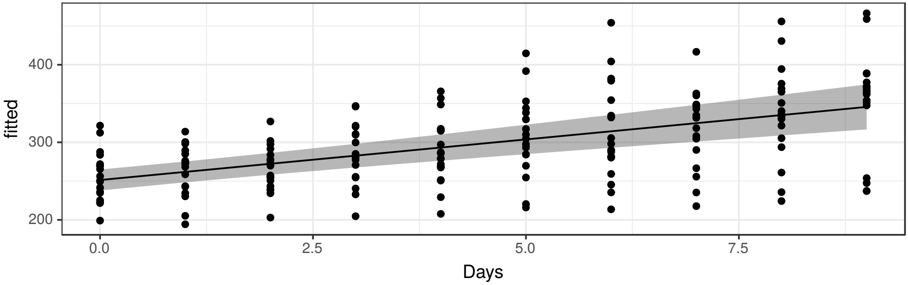
```
# Subject = pdLogChol(1 + Days)
#             Variance StdDev    Corr
# (Intercept) 612.0795 24.740241 (Intr)
# Days         35.0713  5.922103 0.066
# Residual    654.9424 25.591843
```

Решение: Данные для графика предсказаний фиксированной части модели

```
# Исходные данные
NewData_MS1 <- ddply(
  sl, .(Subject), summarise,
  Days = seq(min(Days), max(Days), length = 10)
  )

# Предсказанные значения при помощи predict()
# level = 0 - для фиксированных эффектов (т.е. без учета субъекта)
NewData_MS1$fitted <- predict(MS1_fin, NewData_MS1, level = 0)

# Предсказанные значения при помощи матриц
X <- model.matrix(~ Days, data = NewData_MS1)
betas = fixef(MS1_fin)
NewData_MS1$fit <- X %*% betas

# Стандартные ошибки и дов. интервалы
NewData_MS1$se <- sqrt( diag(X %*% vcov(MS1_fin) %*% t(X)) )
NewData_MS1$lwr <- NewData_MS1$fit - 1.98 * NewData_MS1$se
NewData_MS1$upr <- NewData_MS1$fit + 1.98 * NewData_MS1$se
```

Решение: График предсказаний фиксированной части модели

```r
ggplot(data = NewData_MS1, aes(x = Days, y = fitted)) +
  geom_ribbon(alpha = 0.35, aes(ymin = lwr, ymax = upr)) +
  geom_line() +
  geom_point(data = sl, aes(x = Days, y = Reaction))
```



Решение: Данные для графика предсказаний для индивидуальных уровней случайного фактора

Если вам любопытно, куда делась информация о разных субъектах, то вот она…

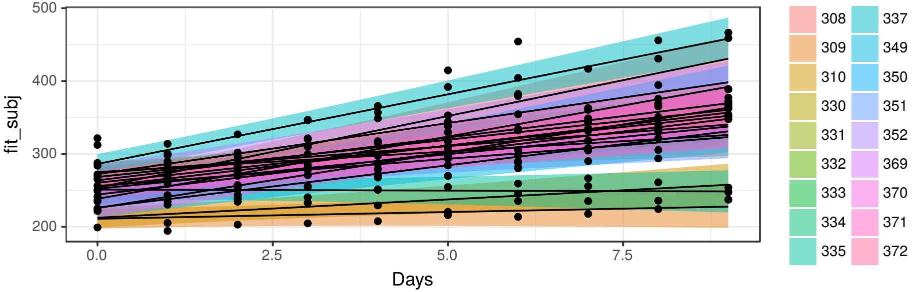
Можно получить предсказания для каждого субъекта

$\beta_0 + \beta_1 \cdot Days_{ij} + b_i + c_{ij} \cdot Days_{ij}$

```
NewData_MS1$fit_subj <- predict(MS1_fin, NewData_MS1, level = 1)
# или то же самое при помощи матриц
# случайные эффекты для каждого субъекта
# это датафрейм с двумя столбцами
rand <- ranef(MS1_fin)
# ”разворачиваем” для каждой строки данных
all_rand <- rand[as.numeric(NewData_MS1$Subject), ]
# прибавляем случайные эффекты к предсказаниям фикс. части
NewData_MS1$fit_subj <- (betas[1] + all_rand[, 1]) + (betas[2] + all_rand[, 2
```

Решение: График предсказаний для индивидуальных уровней случайного фактора

```
ggplot(NewData_MS1, aes(x = Days, y = fit_subj, group = Subject)) +
  geom_ribbon(alpha = 0.5, aes(fill = Subject, ymin = fit_subj - 1.98*se,
                ymax = fit_subj + 1.98*se)) +
  geom_line() +
  geom_point(data = sl, aes(x = Days, y = Reaction)) +
  guides(fill = guide_legend(ncol = 2))
```



Смешанные модели со вложенными случайными факторами

Вложенные факторы (Nested effects)

Факторы образуют иерархическую последовательность вложенности

- лес –> дерево в лесу –> ветка на дереве –> наблюдение (личинки насекомых)

Внутри каждого уровня главного фактора будут разные (нестрого сопоставимые) уровни вложенного фактора

Деревья, с которых собирали личинок, будут разные в разных лесах (разные экземпляры).

Уровни вложенных факторов описывают иерархию взаимного сходства наблюдений

Личинки с разных деревьев из одного леса имеют право быть похожими друг на друга больше, чем на личинок из другого леса
Личинки на одном дереве имеют право быть похожими друг на друга больше, чем на личинок с другого дерева
И т.п.

Другие примеры вложенных факторов

- регион –> город –> больница –> наблюдение (пациент)
- самка –> выводок –> наблюдение (особь)
- лес –> дерево в лесу –> гнездо на дереве –> наблюдение (птенец)
- улитка –> спороциста в улитке –> наблюдение (редия)

Пример: Высота растений и выпас скота

Вообще-то, статья Gennet et al. 2017 о птицах, но чтобы про них что-то лучше понять, нужно разобраться с их местообитанием.

Как в разные годы высота растительного покрова зависит от выпаса скота, экспозиции склона и проективного покрытия местных растений?

Зависимая переменная:

- **height** - высота растительного покрова

Фиксированные предикторы:

- **graze** - выпас коров (0, 1)
- **AspectCat** - экспозиция (S, N)
- **nativecov** - покрытие местной флоры %
- **slope** - наклон
- **year** - год наблюдений

Случайные предикторы:

- **Park** - парк
- **plotID** - уникальный идентификатор участка

Данные: Gennet, S., Spotswood, E., Hammond, M. and Bartolome, J.W., 2017. Livestock grazing supports native plants and songbirds in a California annual grassland. PloS one, 12(6), p.e0176367.

Открываем данные

Откроем и переформатируем данные так, чтобы не было дублирования и каждому участку соответствовала одна строчка.

```
library(readxl)
library(tidyr)
gr <- read_excel("data/Grazing_native_plants_Gennet_et_al._2017_S1.xlsx")
graz <- gr %>% spread(Species, presence)
```

Знакомство с данными

Есть ли пропущенные значения?

```
sum(is.na(graz))
```

```
# [1] 0
```

Сколько участков было в каждом парке в каждый год?

```
with(graz, table(Park, year))
```

```
#     year
# Park 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011
#   MT    6   10   10   10   10   10   10   10
#   PR    6    6    6    6    6    6    6    6
#   SU    0    9    9    9    9    9    9    9
#   VC   10   10   10   10   11   11   11   11
```

Наводим порядок

Сделаем факторами переменные, которые понадобятся для модели

```
graz$graze_f <- factor(graz$graze)
graz$AspectCat <- factor(graz$AspectCat)
graz$year_f <- factor(graz$year)
```

Извлечем корень из обилия местных видов

```
graz$nativecov_sq <- sqrt(graz$nativecov)
```

Модель

Вспомним главный вопрос исследования и подберем модель

Как в разные годы высота растительного покрова зависит от выпаса скота, экспозиции склона и проективного покрытия местных растений?

Нам нужно учесть, что в разные годы из-за кучи разных причин высота растений может различаться

Кроме того, нужно учесть, что в разных парках и на разных участках растения будут расти сходным образом в разные годы. У нас есть иерархические факторы парк и участок в парке

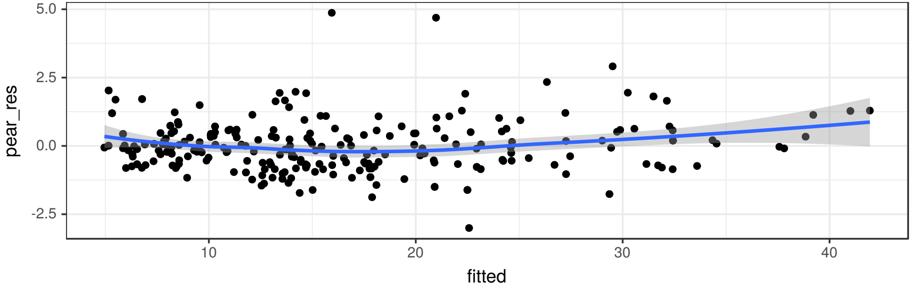
```
MN1 <- lme(height ~ graze_f*AspectCat + year_f + nativecov_sq + slope,
           random = ~ 1|Park/plotID,
           data = graz, method = "ML")
```

Анализ остатков

```r
# Данные для анализа остатков
MN1_diag <- data.frame(
  graz,
  pear_res = residuals(MN1, type = "pearson"),
  fitted = fitted(MN1, type = "response"))
```

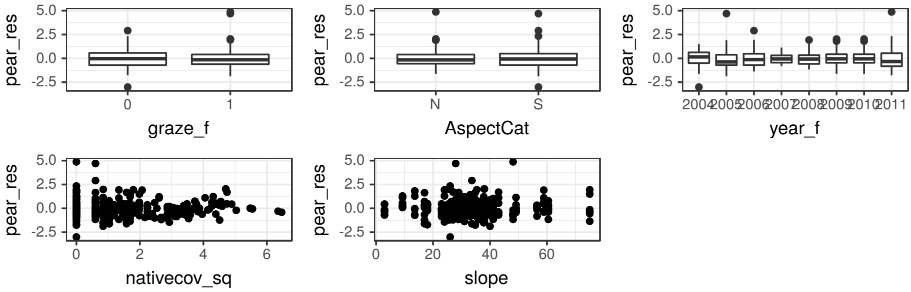
График остатков

```
gg_res <- ggplot(data = MN1_diag, aes(y = pear_res))
gg_res + geom_point(aes(x = fitted)) +
  geom_smooth(aes(x = fitted))
```



Графики остатков от переменных в модели

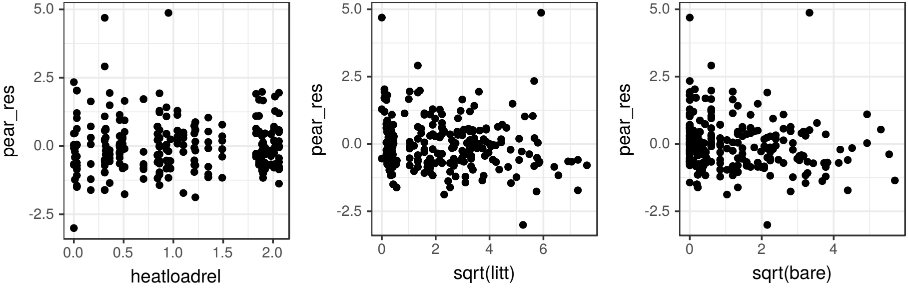
```
library(gridExtra)
grid.arrange(gg_res + geom_boxplot(aes(x = graze_f)),
gg_res + geom_boxplot(aes(x = AspectCat)),
gg_res + geom_boxplot(aes(x = year_f)),
gg_res + geom_point(aes(x = nativecov_sq)),
gg_res + geom_point(aes(x = slope)),
ncol = 3)
```



- Паттерн на графике `nativecov_sq`. Возможно, здесь нужно использовать GAMM.

Графики остатков от переменных не в модели

```
grid.arrange(
  gg_res + geom_point(aes(x = heatloadrel)),
  gg_res + geom_point(aes(x = sqrt(litt))),
  gg_res + geom_point(aes(x = sqrt(bare))),
  ncol = 3)
```



Паттерн на графике
`heatloadrel`

Результаты полной модели

```
summary(MN1)
```

```
# Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
#  Data: graz
#        AIC     BIC   logLik
#   1729.386 1787.02 -848.693
#
# Random effects:
#  Formula: ~1 | Park
#         (Intercept)
# StdDev:    1.022106
#
#  Formula: ~1 | plotID %in% Park
#         (Intercept) Residual
# StdDev:    3.087577 5.053857
#
# Fixed effects: height ~ graze_f * AspectCat + year_f + nativecov_sq + slope
#                          Value Std.Error  DF   t-value p-value
# (Intercept)          18.197313 2.8760313 227  6.327231  0.0000
# graze_f1             -4.759577 2.5527923  28 -1.864459  0.0728
# AspectCatS            9.045068 2.5758462  28  3.511494  0.0015
# year_f2005            6.866844 1.4358636 227  4.782379  0.0000
# year_f2006            4.131070 1.4278889 227  2.893131  0.0042
# year_f2007           -0.541733 1.4333916 227 -0.377938  0.7058
# year_f2008           -2.661520 1.4218853 227 -1.871825  0.0625
# year_f2009           -2.649767 1.4218479 227 -1.863608  0.0637
# year_f2010           -2.649767 1.4218479 227 -1.863608  0.0637
# year_f2011            3.762409 1.4293244 227  2.632299  0.0091
# nativecov_sq         -0.549390 0.3680615 227 -1.492658  0.1369
# slope                -0.033778 0.0485229  28 -0.696125  0.4921
# graze_f1:AspectCatS -10.025729 3.0182695  28 -3.321681  0.0025
#  Correlation:
#                     (Intr) grz_f1 AspcCS y_2005 y_2006 y_2007 y_2008
# graze_f1            -0.525
# AspectCatS          -0.677  0.750
# year_f2005          -0.279 -0.001 -0.030
# year_f2006          -0.305 -0.015 -0.016  0.620
# year_f2007          -0.322 -0.024 -0.006  0.609  0.622
# year_f2008          -0.298 -0.013 -0.026  0.625  0.626  0.622
# year_f2009          -0.299 -0.013 -0.026  0.625  0.626  0.622  0.631
# year_f2010          -0.299 -0.013 -0.026  0.625  0.626  0.622  0.631
# year_f2011          -0.324 -0.028 -0.010  0.609  0.624  0.630  0.625
# nativecov_sq        -0.219 -0.118  0.126 -0.105  0.007  0.088 -0.021
# slope               -0.432 -0.257 -0.037  0.008  0.008  0.008  0.008
# graze_f1:AspectCatS  0.496 -0.819 -0.837  0.016  0.019  0.021  0.024
```

Тесты отношения правдоподобий для полной модели

```
library(car)
Anova(MN1)
```

```
# Analysis of Deviance Table (Type II tests)
#
# Response: height
#                      Chisq Df Pr(>Chisq)
# graze_f            66.8805  1  2.885e-16 ***
# AspectCat           1.8787  1  0.1704852
# year_f            130.9568  7  < 2.2e-16 ***
# nativecov_sq        2.3403  1  0.1260658
# slope               0.5090  1  0.4755690
# graze_f:AspectCat  11.5895  1  0.0006632 ***
# ---
# Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Высота растительного покрова:

- на склонах разной экспозиции по-разному зависит от выпаса скота (достоверное взаимодействие)
- различается в разные годы
- не зависит от покрытия местных растений и крутизны склона

Задание 3

Рассчитайте внутриклассовую корреляцию

- Для наблюдений на одном и том же участке
- Для наблюдений в одном и том же парке

Внутриклассовая корреляция

$\sigma^2_{effect}/(\sigma^2_{effect} + \sigma^2)$

```
# Для наблюдений на одном и том же участке
3.087577^2 / (1.022106^2 + 3.087577^2 + 5.053857^2)
```

```
# [1] 0.2639345
```

```
# Для наблюдений в одном и том же парке
1.022106^2 / (1.022106^2 + 3.087577^2 + 5.053857^2)
```

```
# [1] 0.02892361
```

```
MN1
```

В результатах

```
Random effects:
 Formula: ~1 | Park
        (Intercept)
StdDev:    1.022106
 Formula: ~1 | plotID %in% Park
        (Intercept) Residual
StdDev:    3.087577 5.053857
```

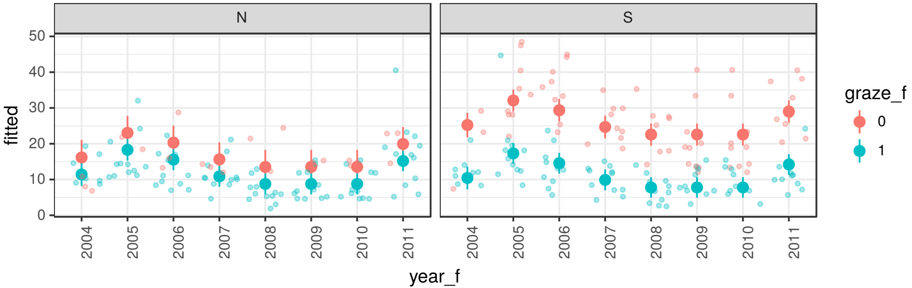
Данные для графика предсказаний фиксированной части модели

```
# Исходные данные
NewData_MN1 <- expand.grid(graze_f = levels(graz$graze_f),
            AspectCat = levels(graz$AspectCat),
            year_f = levels(graz$year_f))
NewData_MN1$nativecov_sq <- mean(graz$nativecov_sq)
NewData_MN1$slope <- mean(graz$slope)

# Предсказанные значения при помощи матриц
X <- model.matrix(~ graze_f * AspectCat + year_f + nativecov_sq + slope, data
betas = fixef(MN1)
NewData_MN1$fitted <- X %*% betas

# Стандартные ошибки и дов. интервалы
NewData_MN1$se <- sqrt( diag(X %*% vcov(MN1) %*% t(X)) )
NewData_MN1$lwr <- NewData_MN1$fit - 1.98 * NewData_MN1$se
NewData_MN1$upr <- NewData_MN1$fit + 1.98 * NewData_MN1$se
```

График предсказаний фиксированной части модели

На южных склонах высота травы выше там, где не пасут скот, а на северных нет. (Строго говоря, нужен еще пост хок тест, чтобы это утверждать.)

```
ggplot(data = NewData_MN1, aes(x = year_f, y = fitted, colour = graze_f)) +
  geom_pointrange(aes(ymin = lwr, ymax = upr)) +
  facet_wrap(~ AspectCat) +
  geom_jitter(data = graz, aes(y = height), alpha = 0.35, size = 1) +
  theme(axis.text.x = element_text(angle = 90))
```



Вариант решения с подбором оптимальной модели (самостоятельно)

Подбор оптимальной модели (1)

```
drop1(MN1, test = "Chi")
```

```
# Single term deletions
#
# Model:
# height ~ graze_f * AspectCat + year_f + nativecov_sq + slope
#                    Df    AIC     LRT  Pr(>Chi)
# <none>                1729.4
# year_f              7 1819.8 104.405 < 2.2e-16 ***
# nativecov_sq        1 1728.9   1.478  0.224030
# slope               1 1727.8   0.450  0.502531
# graze_f:AspectCat   1 1736.3   8.956  0.002765 **
# ---
# Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Подбор оптимальной модели (2)

```
MN1.1 <- update(MN1, .~.-slope)
drop1(MN1.1, test = "Chi")
```

```
# Single term deletions
#
# Model:
# height ~ graze_f + AspectCat + year_f + nativecov_sq + graze_f:AspectCat
#                   Df    AIC     LRT  Pr(>Chi)
# <none>               1727.8
# year_f             7 1818.1 104.277 < 2.2e-16 ***
# nativecov_sq       1 1727.5   1.681  0.194802
# graze_f:AspectCat  1 1734.4   8.535  0.003484 **
# ---
# Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Подбор оптимальной модели (3)

```
MN1.2 <- update(MN1.1, .~.-nativecov_sq)
drop1(MN1.2, test = "Chi")
```

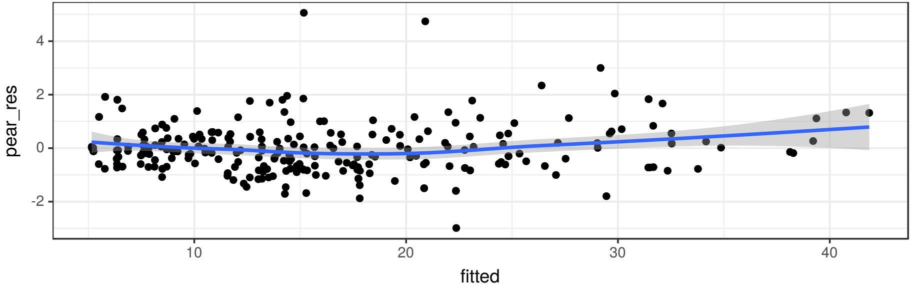
```
# Single term deletions
#
# Model:
# height ~ graze_f + AspectCat + year_f + graze_f:AspectCat
#                   Df    AIC     LRT  Pr(>Chi)
# <none>               1727.5
# year_f             7 1818.7 105.152 < 2.2e-16 ***
# graze_f:AspectCat  1 1733.6   8.087  0.004458 **
# ---
# Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Анализ остатков

```
# Данные для анализа остатков
MN1.2_diag <- data.frame(
  graz,
  pear_res = residuals(MN1.2, type = "pearson"),
  fitted = fitted(MN1.2, type = "response"))
```

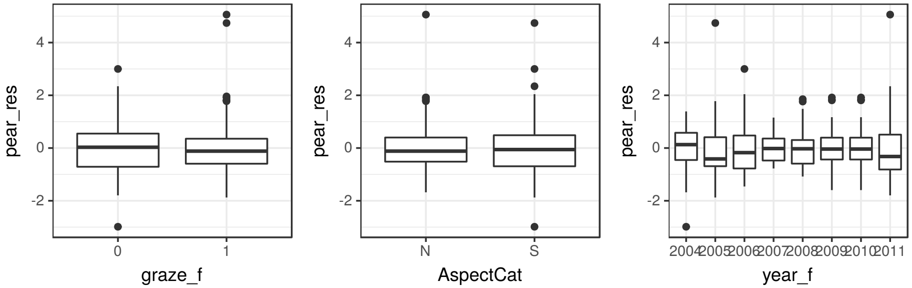
График остатков

```
gg_res <- ggplot(data = MN1.2_diag, aes(y = pear_res))
gg_res + geom_point(aes(x = fitted)) +
  geom_smooth(aes(x = fitted))
```



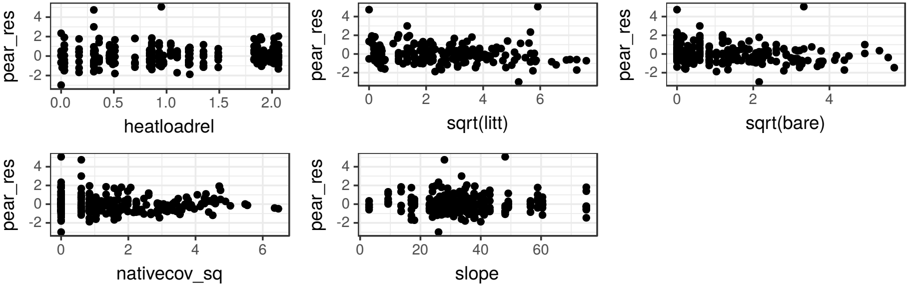
Графики остатков от переменных в модели

```
library(gridExtra)
grid.arrange(gg_res + geom_boxplot(aes(x = graze_f)),
gg_res + geom_boxplot(aes(x = AspectCat)),
gg_res + geom_boxplot(aes(x = year_f)),
ncol = 3)
```



Графики остатков от переменных не в модели

```
grid.arrange(
  gg_res + geom_point(aes(x = heatloadrel)),
  gg_res + geom_point(aes(x = sqrt(litt))),
  gg_res + geom_point(aes(x = sqrt(bare))),
  gg_res + geom_point(aes(x = nativecov_sq)),
  gg_res + geom_point(aes(x = slope)),
  ncol = 3)
```



Паттерн на графике `heatloadrel`, `nativecov_sq`

Результаты после оптимизации

```
summary(MN1.2)
```

```
# Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
#  Data: graz
#        AIC      BIC    logLik
#   1727.517 1777.946 -849.7583
#
# Random effects:
#  Formula: ~1 | Park
#         (Intercept)
# StdDev:    0.560948
#
#  Formula: ~1 | plotID %in% Park
#         (Intercept) Residual
# StdDev:    3.527501  5.01599
#
# Fixed effects: height ~ graze_f + AspectCat + year_f + graze_f:AspectCat
#                          Value Std.Error  DF   t-value p-value
# (Intercept)          15.827809  2.599436 228  6.088940  0.0000
# graze_f1             -5.128443  2.638721  29 -1.943533  0.0617
# AspectCatS           10.074179  2.717293  29  3.707432  0.0009
# year_f2005            6.678357  1.411706 228  4.730701  0.0000
# year_f2006            4.183505  1.411706 228  2.963440  0.0034
# year_f2007           -0.316275  1.411706 228 -0.224038  0.8229
# year_f2008           -2.661352  1.405713 228 -1.893240  0.0596
# year_f2009           -2.646907  1.405713 228 -1.882964  0.0610
# year_f2010           -2.646907  1.405713 228 -1.882964  0.0610
# year_f2011            4.029978  1.405713 228  2.866857  0.0045
# graze_f1:AspectCatS -10.314340  3.205867  29 -3.217332  0.0032
#  Correlation:
#                     (Intr) grz_f1 AspcCS y_2005 y_2006 y_2007 y_2008
# graze_f1            -0.809
# AspectCatS          -0.788  0.786
# year_f2005          -0.324 -0.016 -0.021
# year_f2006          -0.324 -0.016 -0.021  0.624
# year_f2007          -0.324 -0.016 -0.021  0.624  0.624
# year_f2008          -0.325 -0.017 -0.026  0.627  0.627  0.627
# year_f2009          -0.325 -0.017 -0.026  0.627  0.627  0.627  0.631
# year_f2010          -0.325 -0.017 -0.026  0.627  0.627  0.627  0.631
# year_f2011          -0.325 -0.017 -0.026  0.627  0.627  0.627  0.631
# graze_f1:AspectCatS  0.660 -0.826 -0.846  0.022  0.022  0.022  0.026
#                     y_2009 y_2010 y_2011
# graze_f1
# AspectCatS
# year_f2005
```

Тесты отношения правдоподобий

```
Anova(MN1.2)
```

```
# Analysis of Deviance Table (Type II tests)
#
# Response: height
#                      Chisq Df Pr(>Chisq)
# graze_f            69.4323  1  < 2.2e-16 ***
# AspectCat           3.5606  1   0.059165 .
# year_f            131.9442  7  < 2.2e-16 ***
# graze_f:AspectCat  10.7892  1   0.001021 **
# ---
# Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Высота растительного покрова:

- на склонах разной экспозиции по-разному зависит от выпаса скота (достоверное взаимодействие)
- различается в разные годы
- не зависит от покрытия местных растений и крутизны склона

Take-home messages

- Смешанные модели могут включать случайные и фиксированные факторы.
    - Градации фиксированных факторов заранее определены, а выводы можно экстраполировать только на такие уровни, которые были задействованы в анализе. Тестируется гипотеза о равенстве средних в группах.
    - Градации случайных факторов — выборка из возможных уровней, а выводы можно экстраполировать на другие уровни. Тестируется гипотеза о дисперсии между группами.
- Коэффициент внутриклассовой корреляции оценивает, насколько коррелируют друг с другом наблюдения из одной и той же группы случайного фактора.
- Случайные факторы могут описывать вариацию как интерсептов, так и коэффициентов угла наклона.
- Модели со смешанными эффектами позволяют получить предсказания как общем уровне, так и на уровне отдельных субъектов.

Дополнительные ресурсы

- Crawley, M.J. (2007). The R Book (Wiley).
- Zuur, A. F., Hilbe, J., & Ieno, E. N. (2013). A Beginner's Guide to GLM and GLMM with R: A Frequentist and Bayesian Perspective for Ecologists. Highland Statistics.
- Zuur, A.F., Ieno, E.N., Walker, N., Saveliev, A.A., and Smith, G.M. (2009). Mixed Effects Models and Extensions in Ecology With R (Springer).