Смешанные линейные модели

Линейные модели…

Марина Варфоломеева, Вадим Хайтов

СПбГУ

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?

Данные из Belenky et al., 2003.
В нулевой день эксперимента всем испытуемым давали поспать нормальное время. Начиная со следующей ночи давали спать по 3 часа.

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

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

```
#   Reaction Days Subject
# 1      250    0     308
# 2      259    1     308
# 3      251    2     308
```

Знакомство с данными

```
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
```

```
# пропущенные значения
sapply(sl, function(x) sum(is.na(x)))
```

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

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

```
# [1] 18
```

Знакомство с данными (продолжение)

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

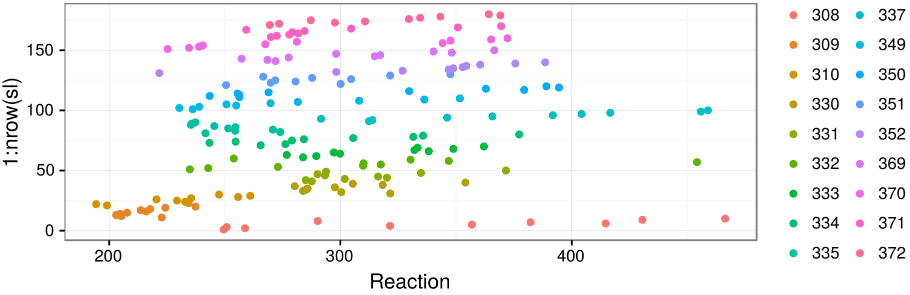
```
#
# 308 309 310 330 331 332 333 334 335 337 349 350 351 352 369 370 371 372
#  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10  10
```

```r
with(sl, table(Subject, Days))
```

```
#        Days
# Subject 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
#     334 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
#     335 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
#     337 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
#     349 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
#     350 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
```

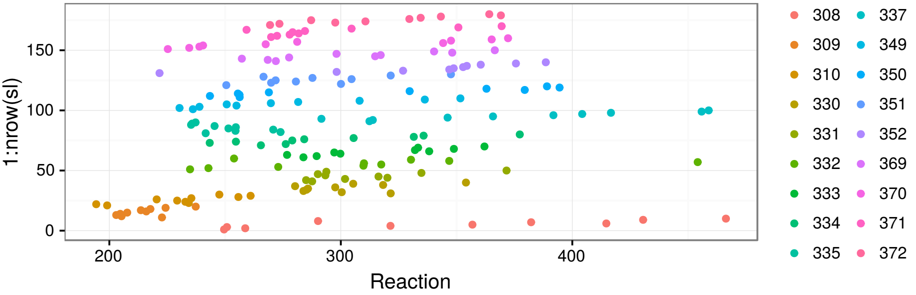
Есть ли выбросы?

```
library(ggplot2)
theme_set(theme_bw() + theme(legend.key = element_blank()))
update_geom_defaults("point", list(shape = 19))

ggplot(sl, aes(x = Reaction, y = 1:nrow(sl), colour = Subject)) +
  geom_point() + guides(colour = guide_legend(ncol = 2))
```



Есть ли выбросы?

```
library(ggplot2)
theme_set(theme_bw() + theme(legend.key = element_blank()))
update_geom_defaults("point", list(shape = 19))

ggplot(sl, aes(x = Reaction, y = 1:nrow(sl), colour = Subject)) +
  geom_point() + guides(colour = guide_legend(ncol = 2))
```



- Субъектов с необычным временем реакции нет
- Видно, что у разных субъектов время реакции различается. Есть быстрые, есть медленные. Межиндивидуальную изменчивость 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`.

Что делать с разными субъектами?

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

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`.

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` как обычный фиксированный фактор).

The Bad. Не учитываем группирующий фактор.

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

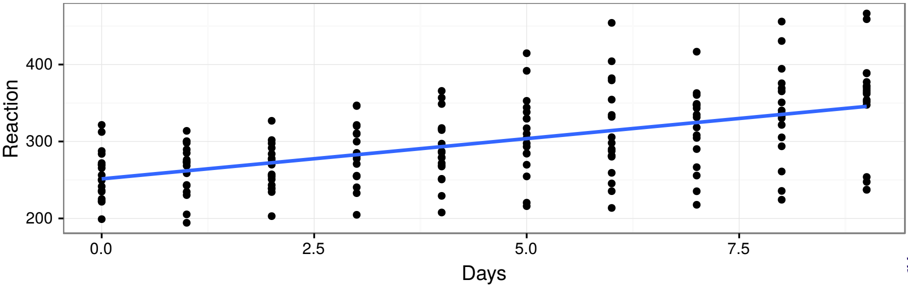
$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$ $i = 1, 2, \ldots, 180$ – общее число наблюдений

В матричном виде

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

```
W1 <- lm(Reaction ~ Days, data = sl)
```

График этой модели



The Bad. Не учитываем группирующий фактор.

```
summary(W1)
```

```
#
# Call:
# lm(formula = Reaction ~ Days, data = sl)
#
# Residuals:
#     Min      1Q  Median      3Q     Max
# -110.85  -27.48    1.55   26.14  139.95
#
# Coefficients:
#             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
# (Intercept)   251.41       6.61   38.03  < 2e-16 ***
# Days           10.47       1.24    8.45  9.9e-15 ***
# ---
# Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
#
# Residual standard error: 47.7 on 178 degrees of freedom
# Multiple R-squared:  0.286,   Adjusted R-squared:  0.282
# F-statistic: 71.5 on 1 and 178 DF,  p-value: 9.89e-15
```

The Bad. Не учитываем группирующий фактор.

```r
summary(W1)
```

```
#
# Call:
# lm(formula = Reaction ~ Days, data = sl)
#
# Residuals:
#     Min      1Q  Median      3Q     Max
# -110.85  -27.48    1.55   26.14  139.95
#
# Coefficients:
#             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
# (Intercept)   251.41       6.61   38.03  < 2e-16 ***
# Days           10.47       1.24    8.45  9.9e-15 ***
# ---
# Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
#
# Residual standard error: 47.7 on 178 degrees of freedom
# Multiple R-squared:  0.286,   Adjusted R-squared:  0.282
# F-statistic: 71.5 on 1 and 178 DF,  p-value: 9.89e-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

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

```
W2 <- 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

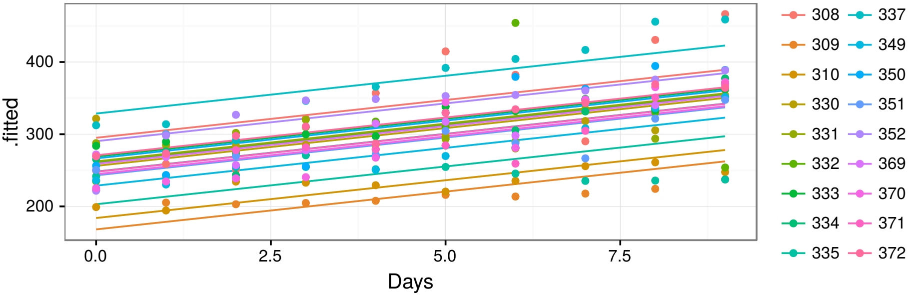
$$\mathbf{Reaction} = \mathbf{X}\beta + \varepsilon$$

```
W2 <- 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.

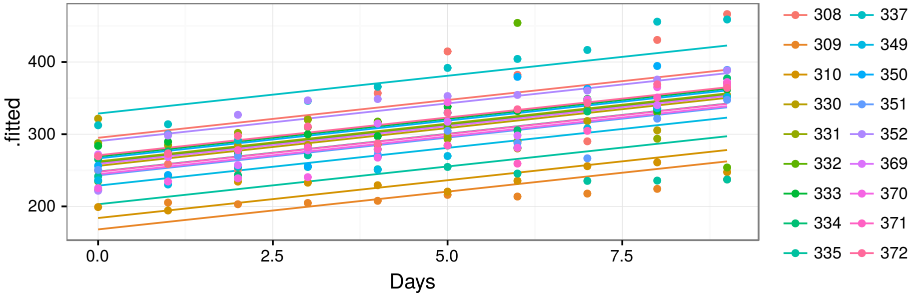
The Ugly. Что нам делать с этим множеством прямых?

```
W2_diag <- fortify(W2)
ggplot(W2_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?

```
W2_diag <- fortify(W2)
ggplot(W2_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))
```



- Нас не интересует, как различается время реакции каждого конкретного субъекта. Можем попытаться вместо подбора отдельных интерсептов, оценить разброс их значений.

Можно посмотреть на группирующий фактор иначе!

Нам не важны конкретные значения на разных уровнях фактора. Мы можем представить, что эффект фактора — случайная величина. Мы 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

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 ковариаций $\mathbf{D}$ (дисперсией d^2)

$\varepsilon_i \sim N(0, \Sigma)$ — остатки модели нормально распределены со средним 0 и матрицей ковариаций 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:

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

$b_i \sim N(0, d^2)$ — 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:

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

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

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

$b_i \sim N(0, d^2)$ — 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

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

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

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

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

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

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

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

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:

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

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:

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

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

Индуцированная корреляция - следствие включения в модель случайных эффектов

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

Индуцированная корреляция - следствие включения в модель случайных эффектов

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

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

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

Индуцированная корреляция - следствие включения в модель случайных эффектов

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

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

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

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

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)

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 и угол накл. X	lme(fixed=Y∼X, random=∼1+X|A,data=dt)	lmer(Y∼X+(1+X|A), data=dt)
A – случ. intercept, A вложен в фикс.X	nlme(fixed=Y∼X, random=∼1|X/A, data=dt)	lmer(Y∼X+(1|A:X), 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 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

```
detach("package:lme4") # выгружаем lme4, из которого мы взяли данные, чтобы не
library(nlme)
M1 <- lme(Reaction ~ Days, random = ~ 1 | Subject, data = sl)
```

Что дальше?

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

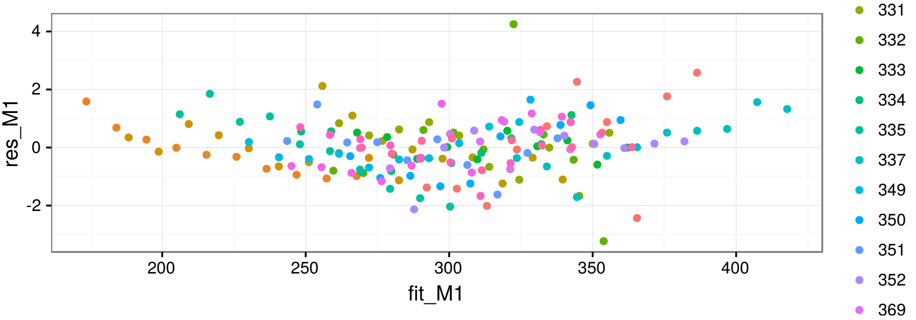
```
detach("package:lme4") # выгружаем lme4, из которого мы взяли данные, чтобы не
library(nlme)
M1 <- lme(Reaction ~ Days, random = ~ 1 | Subject, data = sl)
```

Что дальше?

Правильно, анализ остатков

1. График остатков от предсказанных значений

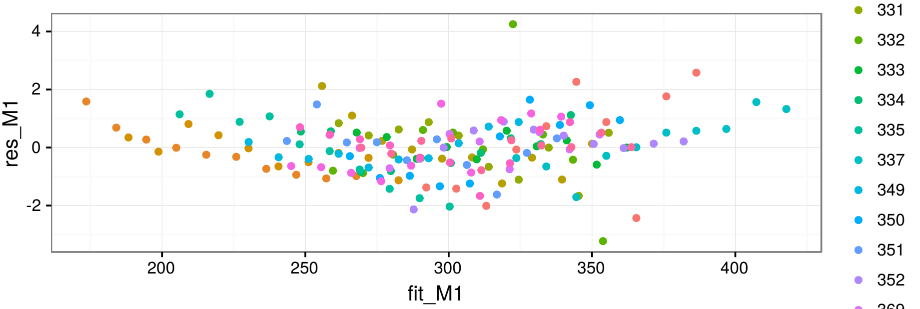
```
# plot(M1)
sl$res_M1 <- resid(M1, type = "pearson")
sl$fit_M1 <- fitted(M1)
ggplot(sl) + geom_point(aes(x = fit_M1, y = res_M1, colour = Subject))
```



1. Анализ остатков

1. График остатков от предсказанных значений

```
# plot(M1)
sl$res_M1 <- resid(M1, type = "pearson")
sl$fit_M1 <- fitted(M1)
ggplot(sl) + geom_point(aes(x = fit_M1, y = res_M1, colour = Subject))
```

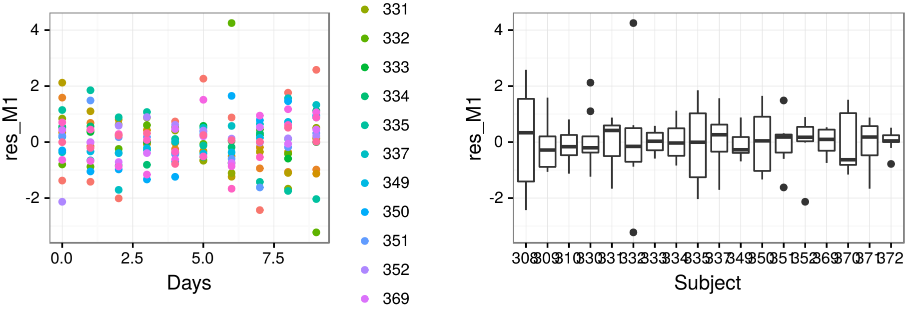


- Есть большие остатки, гетерогенность дисперсий

1. Анализ остатков

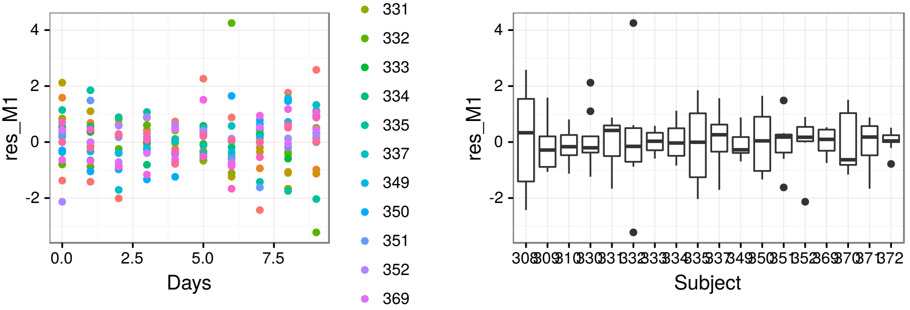
2. График остатков от ковариат в модели

```
p <- ggplot(data = sl, aes(y = res_M1))
library(gridExtra)
grid.arrange(p + geom_point(aes(x = Days, colour = Subject)),
             p + geom_boxplot(aes(x = Subject)),
             ncol = 2)
```



2. График остатков от ковариат в модели

```
p <- ggplot(data = sl, aes(y = res_M1))
library(gridExtra)
grid.arrange(p + geom_point(aes(x = Days, colour = Subject)),
             p + geom_boxplot(aes(x = Subject)),
             ncol = 2)
```



- Большие остатки у наблюдений для 332 субъекта
- Гетерогенность дисперсий
- Пока оставим все как есть — на следующем занятии мы научимся моделировать гетерогенность дисперсии.

2. Проверка влияния факторов

Достаточно **одного** из этих трех вариантов.

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

(а) По значениям t-(или -z) статистики (по REML оценке)

(б) F-критерий - приблизительный результат (REML оценка)

(в) likelihood ratio test или AIC (ML оценка)

- Либо попарное сравнение вложенных моделей при помощи likelihood ratio test
- Либо сравнение моделей по AIC

2(a) По значениям t-(или -z) статистики (по REML оценке)

Подходит для непрерывных переменных или факторов с 2 уровнями.
Дает приблизительный результат.

```
summary(M1)
```

```
# Linear mixed-effects model fit by REML
#  Data: sl
#    AIC  BIC logLik
#   1794 1807   -893
#
# Random effects:
#  Formula: ~1 | Subject
#         (Intercept) Residual
# StdDev:        37.1       31
#
# Fixed effects: Reaction ~ Days
#              Value Std.Error  DF t-value p-value
# (Intercept) 251.4      9.75 161    25.8       0
# Days         10.5      0.80 161    13.0       0
#  Correlation:
#      (Intr)
# Days -0.371
#
# Standardized Within-Group Residuals:
#     Min      Q1     Med      Q3     Max
# -3.2257 -0.5529  0.0109  0.5188  4.2506
#
```

2(б) F-критерий - приблизительный результат (REML оценка)

Осторожно с интерпретацией!

- `anova()` — Type I SS
- `Anova()` из пакета `car` — Type II, III SS

```
anova(M1)
```

```
#             numDF denDF F-value p-value
# (Intercept)     1   161    1088  <.0001
# Days            1   161     169  <.0001
```

2(б) F-критерий - приблизительный результат (REML оценка)

Осторожно с интерпретацией!

- `anova()` — Type I SS
- `Anova()` из пакета `car` — Type II, III SS

```
anova(M1)
```

```
#               numDF denDF F-value p-value
# (Intercept)       1   161    1088  <.0001
# Days              1   161     169  <.0001
```

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

2(в1) Попарное сравнение вложенных моделей при помощи likelihood ratio test

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 <- update(M1.ml, . ~ . - Days)
anova(M1.ml, M2.ml)
```

```
#        Model df  AIC  BIC logLik   Test L.Ratio p-value
# M1.ml      1  4 1802 1815   -897
# M2.ml      2  3 1917 1926   -955 1 vs 2     116  <.0001
```

df теста - это разница df сравниваемых моделей = 4 - 3 = 1

2(в1) Попарное сравнение вложенных моделей при помощи likelihood ratio test

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 <- update(M1.ml, . ~ . - Days)
anova(M1.ml, M2.ml)
```

```
#        Model df  AIC  BIC logLik   Test L.Ratio p-value
# M1.ml      1  4 1802 1815   -897
# M2.ml      2  3 1917 1926   -955 1 vs 2     116  <.0001
```

df теста - это разница df сравниваемых моделей = 4 - 3 = 1

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

2(в2) Сравнение моделей по AIC

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

```
#       df  AIC
# M1.ml  4 1802
# M2.ml  3 1917
```

2(в2) Сравнение моделей по AIC

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

```
#       df  AIC
# M1.ml  4 1802
# M2.ml  3 1917
```

- Продолжительность бессонницы влияет на время реакции (AIC)

3. Представление результатов

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

REML оценка параметров более точна (оценка случайных факторов)

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

Для проверки финальной модели необходимо провести анализ остатков (те же графики, что и в п.1). Поскольку модель не изменилась, не привожу их здесь

Вычисляем внутриклассовую корреляцию

$sigma_{Subject}^2 / (sigma_{Subject}^2 + sigma^2)$

```
M1_fin
```

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

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

```
# [1] 0.589
```

Вычисляем внутриклассовую корреляцию

$$sigma^2_{Subject} / (sigma^2_{Subject} + sigma^2)$$

```
M1_fin
```

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

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

```
# [1] 0.589
```

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

График предсказанных значений для результатов

1-й вариант — предсказания по фиксированной части модели

```
library(plyr)
MyData_M1 <- ddply(
  sl, .(Subject), summarise,
  Days = seq(min(Days), max(Days), length = 10)
  )
# level = 0 - для фиксированных эффектов (т.е. без учета субъекта)
MyData_M1$fitted <- predict(M1_fin, MyData_M1, level = 0)

# или то же самое при помощи матриц
X <- model.matrix(~ Days, data = MyData_M1)
betas <- fixef(M1_fin)
MyData_M1$fitted <- X %*% betas

# стандартные ошибки и дов. интервалы
MyData_M1$se <- sqrt( diag(X %*% vcov(M1_fin) %*% t(X)) )
MyData_M1$lwr <- MyData_M1$fitted - 1.98 * MyData_M1$se
MyData_M1$upr <- MyData_M1$fitted + 1.98 * MyData_M1$se
```

1-й вариант. График с предсказаниями по фиксированной части модели

```
ggplot(data = MyData_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))
```

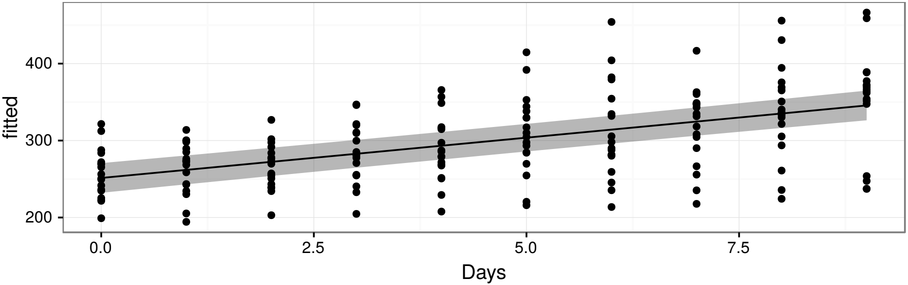


График предсказанных значений для результатов

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

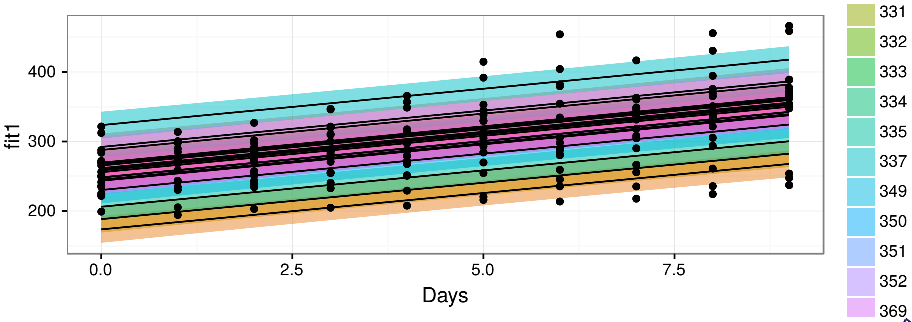
2-й вариант — предсказания для каждого субъекта

beta_0 + beta * Days + случайный эффект субъекта

```
MyData_M1$fit1 <- predict(M1_fin, MyData_M1, level = 1)
# или то же самое при помощи матриц
# случайные эффекты для каждого субъекта
# это датафрейм с одним столбцом
rand <- ranef(M1_fin)
# ”разворачиваем” для каждой строки данных
all_rand <- rand[as.numeric(MyData_M1$Subject), 1]
# прибавляем случайные эффекты к предсказаниям фикс. части
MyData_M1$fit1 <- X %*% betas + all_rand
```

2-й вариант. График с предсказаниями для индивидуальных уровней случайного фактора

```
ggplot(MyData_M1, aes(x = Days, y = fit1, group = Subject)) +
  geom_ribbon(alpha = 0.5, aes(fill = Subject, ymin = fit1 - 1.98*se,
                ymax = fit1 + 1.98*se)) +
  geom_line() +
  geom_point(data = sl, aes(x = Days, y = Reaction))
  # попробуйте добавить facet_wrap(~Subject)
```



Смешанные модели со случайным отрезком и углом наклона в R

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.

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

Дальнейшие действия по прежнему плану:

- Анализ остатков
- Проверка влияния факторов + подбор оптимальной модели
- Анализ остатков финальной модели
- Визуализация предсказаний

Задание

Проверьте получившуюся модель MS1

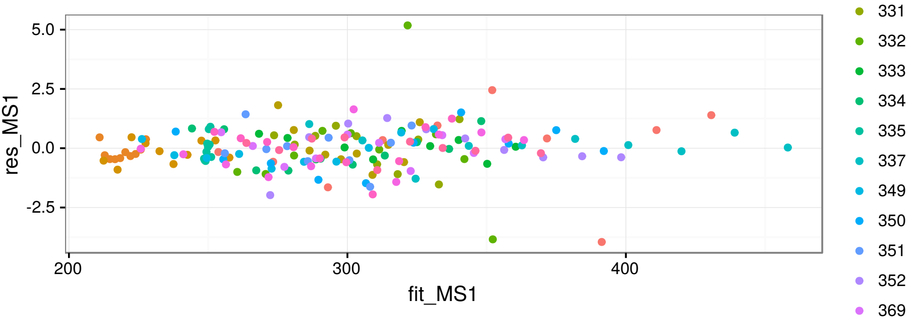
Сделайте самостоятельно:

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

Решение: 1. Анализ остатков

1. График остатков от предсказанных значений

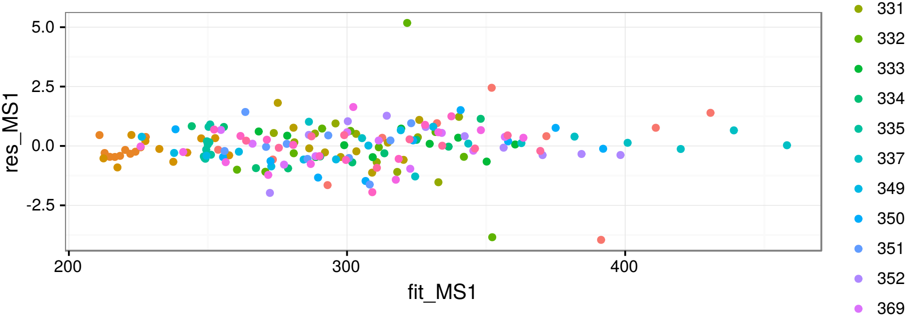
```
# plot(M1)
sl$res_MS1 <- resid(MS1, type = "pearson")
sl$fit_MS1 <- fitted(MS1)
ggplot(sl) + geom_point(aes(x = fit_MS1, y = res_MS1, colour = Subject))
```



Решение: 1. Анализ остатков

1. График остатков от предсказанных значений

```
# plot(M1)
sl$res_MS1 <- resid(MS1, type = "pearson")
sl$fit_MS1 <- fitted(MS1)
ggplot(sl) + geom_point(aes(x = fit_MS1, y = res_MS1, colour = Subject))
```

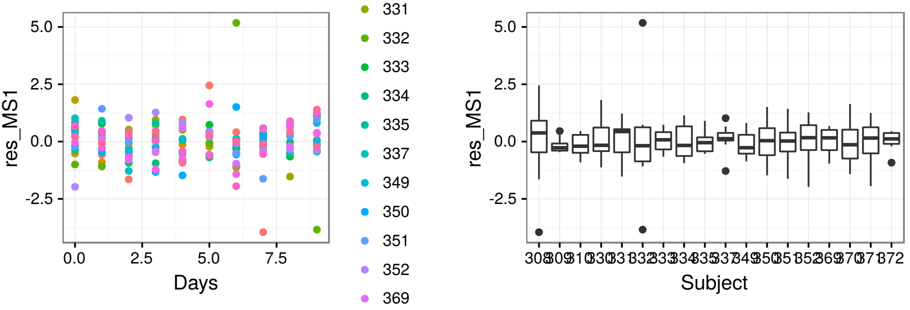


- Есть большие остатки, гетерогенность дисперсий не выражена. Стало явно лучше, чем было.

Решение: 1. Анализ остатков

2. График остатков от ковариат в модели

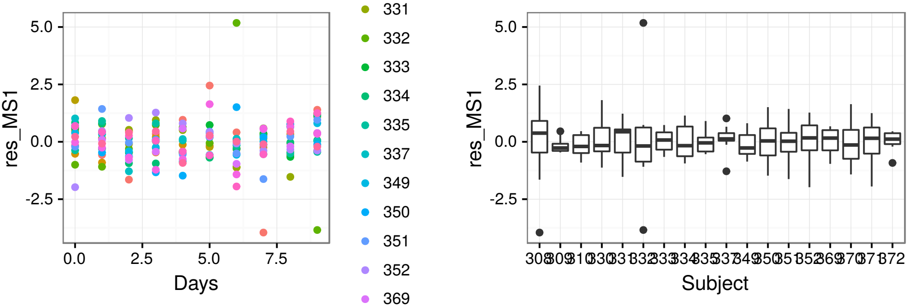
```
p <- ggplot(data = sl, aes(y = res_MS1))
grid.arrange(p + geom_point(aes(x = Days, colour = Subject)),
             p + geom_boxplot(aes(x = Subject)),
             ncol = 2)
```



Решение: 1. Анализ остатков

2. График остатков от ковариат в модели

```
p <- ggplot(data = sl, aes(y = res_MS1))
grid.arrange(p + geom_point(aes(x = Days, colour = Subject)),
             p + geom_boxplot(aes(x = Subject)),
             ncol = 2)
```



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

Решение: 2. Проверка влияния факторов

Сделаем эту проверку 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 1764 1783   -876
# MS2.ml     2  5 1785 1801   -888 1 vs 2    23.5  <.0001
```

Решение: 2. Проверка влияния факторов

Сделаем эту проверку 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 1764 1783   -876
# MS2.ml      2  5 1785 1801   -888 1 vs 2    23.5  <.0001
```

- Время реакции меняется в зависимости от продолжительности бессонницы ($L = 23$, $df = 1$, $p < 0.01$).

Решение: 2. Проверка влияния факторов

Сделаем эту проверку 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 1764 1783   -876
# MS2.ml     2  5 1785 1801   -888 1 vs 2    23.5  <.0001
```

- Время реакции меняется в зависимости от продолжительности бессонницы ($L = 23$, $df = 1$, $p < 0.01$).

```
MS3.ml <- update(MS1.ml, random = ~1|Subject)
anova(MS1.ml, MS3.ml)
```

```
#        Model df  AIC  BIC logLik   Test L.Ratio p-value
# MS1.ml     1  6 1764 1783   -876
# MS3.ml     2  4 1802 1815   -897 1 vs 2    42.1  <.0001
```

Решение: 2. Проверка влияния факторов

Сделаем эту проверку 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 1764 1783   -876
# MS2.ml      2  5 1785 1801   -888 1 vs 2    23.5  <.0001
```

- Время реакции меняется в зависимости от продолжительности бессонницы ($L = 23$, $df = 1$, $p < 0.01$).

```
MS3.ml <- update(MS1.ml, random = ~1|Subject)
anova(MS1.ml, MS3.ml)
```

```
#         Model df  AIC  BIC logLik   Test L.Ratio p-value
# MS1.ml      1  6 1764 1783   -876
# MS3.ml      2  4 1802 1815   -897 1 vs 2    42.1  <.0001
```

- Скорость изменений зависит от субъекта ($L = 42$, $df = 2$, $p < 0.01$)

Решение: 3. 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,
               method = "REML", data = sl)
```

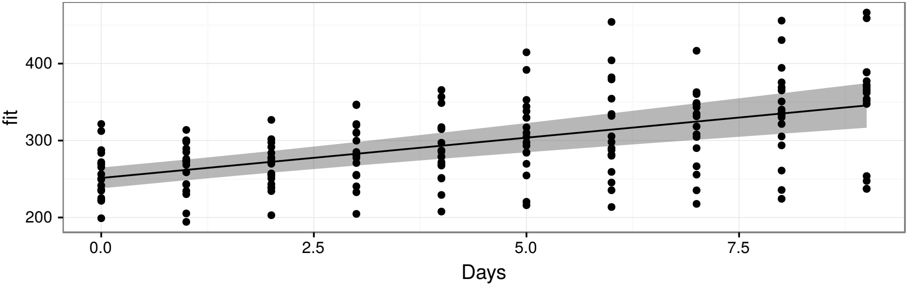
Решение: График предсказанных значений для результатов

1-й вариант — предсказания по фиксированной части модели

```
MyData_MS1 <- ddply(
  sl, .(Subject), summarise,
  Days = seq(min(Days), max(Days), length = 10)
  )
# level = 0 - для фиксированных эффектов (т.е. без учета субъекта)
MyData_MS1$fit <- predict(MS1_fin, MyData_MS1, level = 0)

# или то же самое при помощи матриц
X <- model.matrix(~ Days, data = MyData_MS1)
betas = fixef(MS1_fin)
MyData_MS1$fit <- X %*% betas

# стандартные ошибки и дов. интервалы
MyData_MS1$se <- sqrt( diag(X %*% vcov(MS1_fin) %*% t(X)) )
MyData_MS1$lwr <- MyData_MS1$fit - 1.98 * MyData_MS1$se
MyData_MS1$upr <- MyData_MS1$fit + 1.98 * MyData_MS1$se
```

Решение: 1-й вариант. График с предсказаниями по фиксированной части модели

```
ggplot(data = MyData_MS1, aes(x = Days, y = fit)) +
  geom_ribbon(alpha = 0.35, aes(ymin = lwr, ymax = upr)) +
  geom_line() +
  geom_point(data = sl, aes(x = Days, y = Reaction))
```



Решение: График предсказанных значений для результатов

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

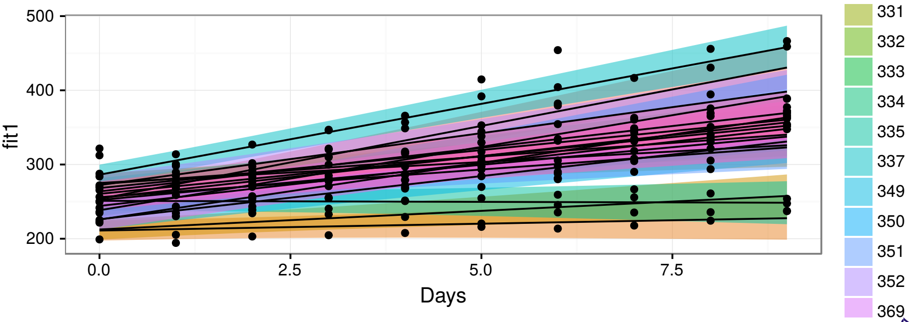
2-й вариант — предсказания для каждого субъекта

beta_0 + beta * Days + случайный эффект субъекта

```
MyData_MS1$fit1 <- predict(MS1_fin, MyData_MS1, level = 1)
# или то же самое при помощи матриц
# случайные эффекты для каждого субъекта
# это датафрейм с двумя столбцами
rand <- ranef(MS1_fin)
# "разворачиваем" для каждой строки данных
all_rand <- rand[as.numeric(MyData_MS1$Subject), ]
# прибавляем случайные эффекты к предсказаниям фикс. части
MyData_MS1$fit1 <- (betas[1] + all_rand[, 1]) + (betas[2] + all_rand[, 2]) *
```

Решение: 2-й вариант. График с предсказаниями для индивидуальных уровней случайного фактора

```
ggplot(MyData_MS1, aes(x = Days, y = fit1, group = Subject)) +
  geom_ribbon(alpha = 0.5, aes(fill = Subject, ymin = fit1 - 1.98*se,
                  ymax = fit1 + 1.98*se)) +
  geom_line() +
  geom_point(data = sl, aes(x = Days, y = Reaction))
  # попробуйте добавить facet_wrap(~Subject)
```



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.

Дополнительные ресурсы

- Crawley, M.J. (2007). The R Book (Wiley).
- 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).