

Gentagne målinger

Statistisk Dataanalyse 2

Anders Tolver

Uge 5, tirsdag d. 3/10-2017



Eksempel 8.3: harskhed af svinekød

```
##      animal feed packaging storage ran
## 1      1      1          1      1 2.0
## 2      1      1          1      2 2.3
## 3      1      1          1      3 2.3
## 4      1      1          2      1 0.6
## 5      1      1          2      2 2.1
## 6      1      1          2      3 2.1
## 7      2      2          1      1 0.8
## 8      2      2          1      2 1.7
## 9      2      2          1      3 1.4
## 10     2      2          2      1 0.4
## 11     2      2          2      2 0.8
## 12     2      2          2      3 1.2
## 13     3      1          1      1 1.2
## 14     3      1          1      2 2.1
## 15     3      1          1      3 2.7
## 16     3      1          2      1 0.9
## 17     3      1          2      2 1.5
## 18     3      1          2      3 1.9
## 19     4      2          1      1 0.4
## 20     4      2          1      2 0.9
## 21     4      2          1      3 1.3
## 22     4      2          2      1 0.1
## 23     4      2          2      2 1.1
## 24     4      2          2      3 0.9
```

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 3/22



Dagens program

Ugens tema:

Gentagne målinger. Meget hyppigt forekommende!

I dag:

- Eksempel 8.3: harskhed af svinekød (ikke gentagne målinger)
- Intro til gentagne målinger, forslag til analyser
- Analyse af summary measures
- Random intercepts model

Torsdag:

- Diggle-modellen for gentagne målinger

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 2/22



Eksempel 8.3: harskhed af svinekød

Forsøgsdesign

- 4 dyr (pigs) beskrevet ved faktoren A (`animal`)
- Randomiseres i grupper af 2 dyr som modtager `feed=1` eller `feed=2`.
- 6 cutlets fra hvert dyr
- De seks cutlets randomiseres til lagringsmetoder givet ved faktorene
 - P (`packaging`) på to niveauer A og B
 - S (`storage period`) på tre niveauer 2, 5 eller 8 uger

Der er tale om et splitplot forsøg

- Hvad er helplots?
- Hvad er helplot-faktoren?
- Hvad er delplots?
- Hvad er delplot-faktoren?

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 4/22



Eksempel 8.3: harskhed af svinekød

Vi tager udgangspunkt i flg. statistiske model

$$Y_i = \delta(F \times P \times S_i) + b(A_i) + e_i,$$

- $b(1), \dots, b(4)$ er uafhængige $\sim N(0, \sigma_A^2)$
- e_1, \dots, e_{24} er uafhængige $\sim N(0, \sigma^2)$

Faktordiagram: - se Figure 8.5 pås. 150 i kompendiet.

Analyse

- Modelkontrol. Hvordan foretages dette?
- Modelreduktion. Hvordan foretages denne?
- Hvad bliver slutmodellen?
- Parameterestimer
- Hvad er den største kilde til variation?

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 5/22



Eksempel 8.3: harskhed af svinekød

Slutmodel

$$Y_i = \alpha(F_i) + \beta(P_i) + \gamma(S_i) + b(A_i) + e_i, b(j) \sim N(0, \sigma_A^2), e_i \sim N(0, \sigma^2)$$

Estimer (fixed effects)

reference gruppe	$\hat{\alpha}(1) + \hat{\beta}(1) + \hat{\gamma}(1) = 1.4750$
storage period	$\hat{\gamma}(2) - \hat{\gamma}(1) = 0.7625 \quad \hat{\gamma}(3) - \hat{\gamma}(1) = 0.9250$
packaging	$\hat{\beta}(2) - \hat{\beta}(1) = -0.4583333$
feed	$\hat{\alpha}(2) - \hat{\alpha}(1) = -0.892$

Estimer (random effects)

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_A^2 &= 0.1205^2 = 0.0145 (-17 \% \text{ af variationen}) \\ \hat{\sigma}^2 &= 0.2644^2 = 0.0699 (-83 \% \text{ af variationen}) \end{aligned}$$

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 6/22



Eksempel 8.3: harskhed af svinekød

Testet for hovedeffekt af F:

- p -værdien fra likelihood ratio testet er næppe troværdig, da vi kun har to dyr (gentagelser) per behandling
- Kan eventuelt forsøge at benytte `simulate.lme`
- Kan alternativt udføres som et F -test:
 - Hvilken faktor skal F (feed) testes op imod?
 - Hvordan konstrueres teststørrelsen?

Vi finder, at

$$F = 30.37 \sim F(1, 2) \Rightarrow p = 0.03$$

Hvordan bestemmes antallet af frihedsgrader?

Hvordan bestemmes p -værdien ud fra F -teststørrelsen?

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 7/22



Eksempel 10.1: geders vægtudvikling

Interesseret i fire fodertypers effekt på geders vægtudvikling.

Faktorer:

- goat: 1–28
- feed: 1–4 (fodertyper, behandlinger)
- tid: 0, 26, 45, 61, 91 (dage efter forsøgets start)

Det karakteristiske er, at der er flere målinger for hver ged.

Ugens tema: **hvordan kan vi analysere sådanne data?**

Målingen fra dag 0 er taget før behandlingen startes: hvordan kan/bør den bruges?

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 8/22



Eksempel 10.1: geders vægtudvikling

```
data<-read.table("../data/goats1.txt",header=T)
data$feed<-factor(data$feed)
data$dayf<-factor(data$day)
data
```

```
##   goat feed   w0 day weight dayf
## 1    1    1 20.4  0  20.4    0
## 2    1    1 20.4 26  21.0   26
## 3    1    1 20.4 45  21.5   45
## 4    1    1 20.4 61  21.3   61
## 5    1    1 20.4 91  22.3   91
## 6    2    1 10.3  0  10.3    0
## 7    2    1 10.3 26  11.4   26
## 8    2    1 10.3 45  11.6   45
## 9    2    1 10.3 61  12.0   61
## 10   2    1 10.3 91  12.5   91
```

Vigtigt at tegne data for at få overblik. Hvordan?



Gentagne målinger: generelt set-up

Data:

flere målinger fra hver forsøgseenhed (person, træ, plante, dyr, ...)

Som regel målinger fra flere tidspunkter, men kunne fx. også være fra forskellige steder på personen/dyret/planten/...

Formål (typisk):

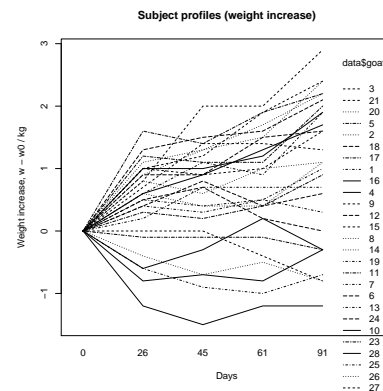
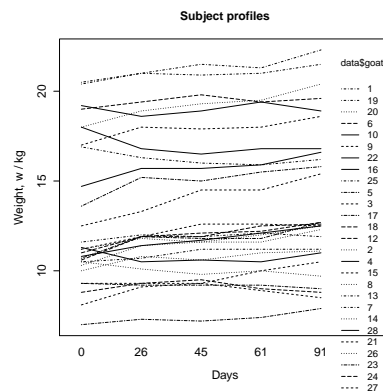
sammenligning af behandlinger, sammenligning af udviklingen over tid.

Illustrative figurer (-meget mere info i R program)

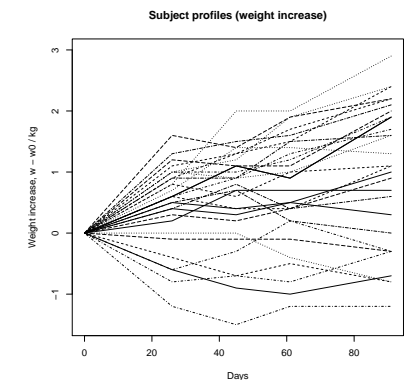
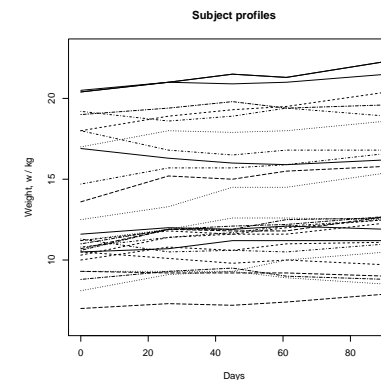
- Plot af de individuelle "profiler", dvs. en profil per individ
- Plot af "gennemsnitsprofil" for hver behandling
- interaction.plot nyttig, i hvert fald hvis obs. er taget med samme tidsafstand.



Gentagne målinger: plot profiler



Gentagne målinger: plot profiler



Gentagne målinger: analysemetoder

Tre ofte benyttede analysemetoder:

- analyse af et (eller flere) “summary measure(s)”
 - data reduceres til et målepunkt per subjekt
 - dernæst f.x. 1-sidet ANOVA med feed som faktor
- “almindelig” analyse med individ som tilfældig effekt (uge 4)
 - alle målinger inddrages
 - vækstkurver beskrives ved at inddrage day og feed i middelværdistrukturen
 - inden for beh. grupper givet ved feed er vækstkurverne for forskellige dyr forskudt lidt i forhold til hinanden (-random effect)
- model med seriel korrelationsstruktur (fx. Diggle)
 - målinger taget “tæt på hinanden” i tid ligner hinanden mere end målinger taget “lang tid fra hinanden”

Ugens program består i at snakke om disse analyser.

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 13/22



Analyse af summary measure(s)

Idé:

- **reducér data** for hvert individ til en enkelt observation
- **analysér** disse observationer “påsædvanlig måde”

For eksempel: Vægt på dag 91, vægtændring fra dag 0 til dag 91.

- Hvad består del-datasættet af?
- Hvordan skal vi analysere dette del-datasæt (hvilken model)?
- Kan vi inddrage startværdien (dag 0) i analysen?

Analyser i afsnit 10.1 ($w_{91} - w_{26}$) og opgave 6.1 (w_{91}/w_0).

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 14/22



Analyse af summary measures (2)

Eksempler påsummary measures:

- tilvækst fra start til slut
- gennemsnittet af målingerne
- areal under kurve (AUC)
- hældning påkurve
- maximal værdi
- tidspunkt for maximal værdi

Husk at størrelserne skal **udregnes for hvert individ** — ikke som gennemsnit over individer.

Vælg med omhu: ikke alle størrelser er relevante for alle datasæt.

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 15/22



Analyse af summary measures (3)

Valg af summary measure(s):

- Et godt summary measure **måler noget der er vigtigt!** og som vi kan forståhvad er (biologisk)
- Et summary measure måikke vælges fordi “det ser ud til at give en forskel” (significance hunting).
- OK at analysere flere summary measures (men ikke for mange!) — men de bør måle noget forskelligt.

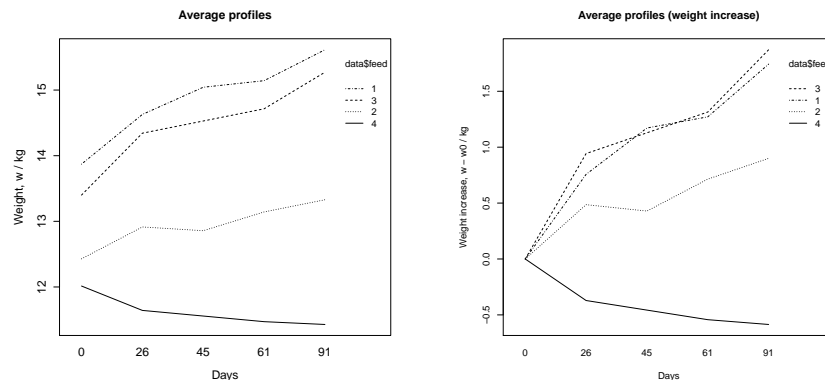
Analyse af relevant summary measure er tit en **god og robust analyse** — men udnytter ikke alle data.

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 16/22



Analyse af summary measures (4)

Det er **ikke** ok at benytte følgende figurer til at vælge et summary measure!



Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 17/22



Random intercepts modellen

Vil bruge model for alle observationer fra dag 26,45,61,91!

- Hvad med målingen på dag 0?
- Hvilke faktorer er det naturligt at inddrage i modellen?
- Hvilke faktorer bør være systematiske?
- Hvilke faktorer bør være tilfældige?
- Faktordiagram?
- Sammenlign med split-plot model.

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 18/22



Random intercepts modellen (2)

Mulig model:

$$Y_i = \gamma(\text{feed}_i, \text{time}_i) + \beta \cdot w_{0,i} + A(\text{goat}_i) + e_i, \quad i = 1, \dots, 112$$

hvor $A(1), \dots, A(28) \sim N(0, \sigma^2)$, $e_1, \dots, e_{112} \sim N(0, \sigma^2)$, alle uafh.

Random intercepts model: Tilfældigt niveau for hver ged.

Nyt(?): både baselinemåling og tilfældig faktor i samme model.

Modellen fittes i R vha. lme:

```
lme(weight ~ w0 + feed*timefac, random = ~ 1 | goat)
```

Modelreduktion: hvilke hypoteser er relevante?

Prøv selv (eller se R-program)!

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 19/22



Random intercepts modellen: lidt R-kode

```
library(nlme)
data2<-subset(data, day!=0)
m0<-lme(weight~w0+feed:dayf-1, random=~1|goat
, data2, method="ML")
summary(m0)
```

```
##          w0 feed1:dayf26 feed2:dayf26 feed3:dayf26 feed4:dayf26
## 0.9416031 1.5671917 1.2115047 1.7253760 0.3301688
## feed1:dayf45 feed2:dayf45 feed3:dayf45 feed4:dayf45 feed1:dayf61
## 1.9814774 1.1543619 1.9110903 0.2444546 2.0814774
## feed2:dayf61 feed3:dayf61 feed4:dayf61 feed1:dayf91 feed2:dayf91
## 1.4400761 2.0968046 0.1587403 2.5529060 1.6257904
## feed3:dayf91 feed4:dayf91
## 2.6539474 0.1158831
```

```
Variance StdDev
(Intercept) 0.13882677 0.3725947
Residual    0.05653912 0.2377796
```

Anders Tolver — Gentagne målinger — SD2 3/10-2017
Dias 20/22



Variansstruktur i RI-modellen

Variansstruktur i Random Intercepts modellen:

- $\text{Var } Y_i = v^2 + \sigma^2$
- Y_i og Y_j er uafhængige hvis $\text{goat}_i \neq \text{goat}_j$.
- Hvis $\text{goat}_i = \text{goat}_j$, såer

$$\text{Cov}(Y_i, Y_j) = v^2, \quad \text{Cor}(Y_i, Y_j) = \frac{v^2}{\sigma^2 + v^2}$$

Altså: **korrelationen er den samme for alle par af observationer fra samme ged**, "ligner hinanden lige meget" uanset tidsafstanden.

Er dette mon en rimelig antagelse?

Torsdag: modeller hvor dette ikke er tilfældet.



Opsummering

Gentagne målinger:

Flere målinger på hver forsøgsenhed.

Forslag til analyser:

- Analyse af summary measure(s)
 - Ofte god og robust analyse
 - Udnytter ikke alle data
- Model hvor individ indgår med tilfældig virkning
 - Antager at korrelationen er ens for alle par af obs. inden for individ
 - Kan være urimeligt, især hvis der er mange observationer per individ

