prova dell'ottimizzatore per la network crr

Importazione dei dati

I dati sono gli stessi del primo esempio in Noma et al. sulla cessazione dell'abitudine al fumo tramite 3 diverse tipologie di assistenza.

```
devtools::load_all(".")

data("smoking", package = "tesi.ncrr")
ls()
smoking$tik <- with(smoking, log(rik) - log(nik - rik))
names(smoking)

# specifico il design della meta-analisi
des <- ncrr.design(smoking)
str(des)
des</pre>
```

Prima prova

codice "legacy" in cui provo un singolo studio (il 3 : A (baseline) vs. B)

ottengo stime dei parametri sensate solo per i parametri di posizione, mentre le varianze e la correlazione si "incastrano su 0"

Riproduzione degli esempi giocattolo contenuti nel documento verosim1.pdf

Due studi con design $\{0; 1\}$ e $\{0; 2\}$

```
# definisco il design `toy1` prendendo gli studi n. 4 e 6, che hanno design
# diversi, compatibili con l'esempio giocattolo
toy1 <- subset(des, c(4, 6))
str(toy1)</pre>
```

```
List of 6
$ design :List of 2
..$: num [1:2] 0 1
..$: num [1:2] 0 2
..- attr(*, "dim")= int 2
$ gamma : num [1:4] 0.05701 0.04942 0.01457 0.00368
$ theta : num [1:4] -3.5912 -3.1977 -2.1687 0.0336
```

```
$ treatments: chr [1:4] "A - No contact" "B - Self help" "C - Individual counseling" "D - G
       :'data.frame': 50 obs. of 6 variables:
  ..$ study.id : int [1:50] 1 1 1 2 2 2 3 3 4 4 ...
  ..$ treatment : Factor w/ 4 levels "A - No contact",..: 1 3 4 2 3 4 1 2 1 2 ...
  ..$ is.baseline: num [1:50] 1 0 0 1 0 0 1 0 1 0 ...
                 : num [1:50] 9 23 10 11 12 29 79 77 18 21 ...
  ..$ rik
  ..$ nik
                 : num [1:50] 140 140 138 78 85 170 702 694 671 535 ...
  ..$ tik
                 : num [1:50] -2.68 -1.63 -2.55 -1.81 -1.81 ...
 $ baseline : chr "A - No contact"
 - attr(*, "class")= chr "ncrr.design"
init1 <- getInitial(toy1, transform = FALSE)</pre>
# invoco la funzione di ottimizzazione a partire dal design specificato
fn1 <- get.llik.from.design(toy1, echo = 0, transform = FALSE)</pre>
# ottimizzazione vincolata
mv1 \leftarrow optim(init1, \ \ (x) - fn1(x),
             lower = attr(init1, "lower"),
             upper = attr(init1, "upper"),
             method = "L-BFGS-B",
             control = list(fnscale = 1e-10, factr = 1, maxit = 1e6))
\sigma_{01}^2 e \sigma_{02}^2 invece risultano negativi!!
# controllo l'esito dell'ottimizzazione
source("diff_alpha1.R")
with(mv1, cat("Esito: ", convergence, " - ",
              if (is.null(message)) "OK" else message, "\n"))
Esito: O - CONVERGENCE: REL REDUCTION OF F <= FACTR*EPSMCH
# confronto i parametri calcolati con l'ottimizzatore...
param1 <- crr.split.par(mv1$par, 2)</pre>
param1
$sigma2
[1] 1e-10 1e-10
$rho
[1] 0
```

```
$sigma20
[1] 0.4692178
$mu0
[1] -2.850057
$beta
[1] -3.967246e-08 2.945763e-07
$alpha
[1] -3.19770097 0.03361726
# ...con quelli in forma chiusa
alphahat <- do.call(alpha.cf1, append(param1[c("sigma2", "beta", "sigma20", "mu0")],</pre>
                                       list(design = toy1)))
alphahat # alpha calcolato in forma chiusa
     alpha1
                 alpha2
-3.19770097 0.03361726
sigmahat <- do.call(sigma.cf1, append(param1[c("beta", "sigma20", "mu0")],</pre>
                                       list(design = toy1)))
sigmahat # sigma2 calcolato in forma chiusa
```

sigma21 sigma22 -0.049417609 -0.003683326

Effettivamente, però, la forma della derivata (che ho calcolato con Maxima) sembrerebbe essere proprio così

$$\begin{split} \sigma_{01} &= -\frac{(\gamma_{11} + \beta_{01}^2 \gamma_{10}) \sigma_0 + \gamma_{10} \gamma_{11}}{\sigma_0 + \gamma_{10}} \\ \sigma_{02} &= -\frac{(\gamma_{22} + \beta_{02}^2 \gamma_{20}) \sigma_0 + \gamma_{20} \gamma_{22}}{\sigma_0 + \gamma_{20}} \end{split}$$

🥊 C'è un'apparente contraddizione!

Teoricamente σ_{01} dovrebbe essere un parametro di varianza, quindi positivo; ma nell'economia del modello, ossia se si considera semplicemente la distribuzione di $\hat{\theta}$, è sufficiente che $\beta_{01}^2 \sigma_0^2 + \sigma_{01}^2 > 0$ perchè la matrice di Var-cov della normale sia sensata.

Per cui, il modello "vuole andare" verso σ negativi perchè tanto la densità di $\hat{\theta}$ è comunque ben definita, mentre invece noi sappiamo che non lo è per via del modello statistico che sottende questa distribuzione.

Questo spiegherebbe anche il motivo per cui l'ottimizzatore s'incastra su 0.

Come si può agire in questo caso?

Provo a vedere se le stime cambiano fissando i parametri

- [1] "Component \"sigma20\": Mean relative difference: 1.821518e-07"
- [2] "Component \"mu0\": Mean relative difference: 7.882199e-08"
- [3] "Component \"beta\": Mean relative difference: 0.00337464"
- [4] "Component \"alpha\": names for current but not for target"

La differenza è comunque minima.

```
c(valore_ottimo = (mv1$value),
  valore_ottimo_vincolato = mv1f$value,
  differenza = mv1$value - mv1f$value)
```

Due studi con design uguale {0; 1}

```
# seleziono solo studi n. 4 e 5
toy2 <- subset(des, c(4, 5))
str(toy2)
List of 6
 $ design :List of 2
  ..$: num [1:2] 0 1
  ..$ : num [1:2] 0 1
  ..- attr(*, "dim")= int 2
           : num [1:4] 0.057 0.0494 0.1331 0.0587
 $ gamma
 $ theta
            : num [1:4] -3.59 -3.2 -2.6 -1.9
 $ treatments: chr [1:4] "A - No contact" "B - Self help" "C - Individual counseling" "D - G
            :'data.frame': 50 obs. of 6 variables:
  ..$ study.id : int [1:50] 1 1 1 2 2 2 3 3 4 4 ...
  ..$ treatment : Factor w/ 4 levels "A - No contact",..: 1 3 4 2 3 4 1 2 1 2 ...
  ..$ is.baseline: num [1:50] 1 0 0 1 0 0 1 0 1 0 ...
              : num [1:50] 9 23 10 11 12 29 79 77 18 21 ...
  ..$ rik
  ..$ nik
                : num [1:50] 140 140 138 78 85 170 702 694 671 535 ...
                : num [1:50] -2.68 -1.63 -2.55 -1.81 -1.81 ...
  ..$ tik
 $ baseline : chr "A - No contact"
 - attr(*, "class")= chr "ncrr.design"
init2 <- getInitial(toy2, transform = FALSE)</pre>
fn2 <- get.llik.from.design(toy2, echo = 1, transform = FALSE)</pre>
mv2 \leftarrow optim(init2, \ \ (x) - fn2(x),
             lower = attr(init2, "lower"),
             upper = attr(init2, "upper"),
             method = "L-BFGS-B",
             control = list(fnscale = 1e-10, factr = 1, maxit = 1e6))
with(mv2, cat("Esito: ", convergence, " - ",
              if (is.null(message)) "OK" else message, "\n"))
```

Esito: 52 - ERROR: ABNORMAL_TERMINATION_IN_LNSRCH

```
# i parametri ottimizzati in un formato più leggibile...
param2 <- crr.split.par(mv2$par, 1)</pre>
param2
$sigma2
[1] 1e-10
$rho
[1] 0
$sigma20
[1] 0.2163708
$mu0
[1] -3.117626
$beta
[1] 1.328258
$alpha
[1] 1.587044
# ... da confrontare con le stime analitiche:
alphahat <- do.call(alpha.cf2, append(param2[c("sigma2", "beta", "sigma20", "mu0")],</pre>
                                        list(design = toy2)))
alphahat
[1] 1.677895
sigmahat <- do.call(sigma.cf2, append(param2[c("alpha", "beta", "sigma20", "mu0")],</pre>
                                        list(design = toy2)))
sigmahat
[1] -0.1508319
```

Ottimizzazione vincolata

```
fixpar <- list(alpha = alphahat)</pre>
fn2 <- get.llik.from.design(toy2, echo = 0, transform = FALSE)</pre>
mv2f <- optim(init2, \(x) -fn2(x, fixed = fixpar),</pre>
              lower = attr(init2, "lower"),
              upper = attr(init2, "upper"),
              method = "L-BFGS-B",
              control = list(fnscale = 1e-10, factr = 1, maxit = 1e6))
# confronto i parametri
all.equal(crr.split.par(mv2$par, 1),
          subst.params(crr.split.par(mv2f$par, 1), fixpar))
[1] "Component \"sigma20\": Mean relative difference: 0.03097004"
[2] "Component \"mu0\": Mean relative difference: 0.001161248"
[3] "Component \"beta\": Mean relative difference: 0.02059641"
[4] "Component \"alpha\": Mean relative difference: 0.05724542"
# confronto il valore ottenuto della funzione obiettivo
c(valore_ottimo = (mv2$value),
  valore_ottimo_vincolato = mv2f$value,
  differenza = mv2$value - mv2f$value)
          valore_ottimo_vincolato
                                                              differenza
```

Esperimenti più complessi

1.6854990887

TODO: Qui andranno implementate le derivate esplicite una volta che la struttura generale del modello statistico sarà definita.

1.6862237442

-0.0007246554

Esperimento 1

specifico il design e provo a condurre un esperimento selezionando un gruppo di studi con design "semplice" (2 trattamenti a confronto, di cui uno è il baseline)

```
# prendo tutti gli studi con design {0; 1}
des1 <- subset(des, which(sapply(des$design, \(d) identical(c(0, 1), d))))
str(des1)</pre>
```

```
List of 6
 $ design
            :List of 3
  ..$ : num [1:2] 0 1
  ..$ : num [1:2] 0 1
  ..$: num [1:2] 0 1
  ..- attr(*, "dim")= int 3
            : num [1:6] 0.0139 0.0143 0.057 0.0494 0.1331 ...
             : num [1:6] -2.07 -2.08 -3.59 -3.2 -2.6 ...
 $ treatments: chr [1:4] "A - No contact" "B - Self help" "C - Individual counseling" "D - G
            :'data.frame': 50 obs. of 6 variables:
                : int [1:50] 1 1 1 2 2 2 3 3 4 4 ...
  ..$ study.id
  ..$ treatment : Factor w/ 4 levels "A - No contact",..: 1 3 4 2 3 4 1 2 1 2 ...
  ..$ is.baseline: num [1:50] 1 0 0 1 0 0 1 0 1 0 ...
                : num [1:50] 9 23 10 11 12 29 79 77 18 21 ...
  ..$ rik
                 : num [1:50] 140 140 138 78 85 170 702 694 671 535 ...
  ..$ nik
  ..$ tik
                : num [1:50] -2.68 -1.63 -2.55 -1.81 -1.81 ...
 $ baseline : chr "A - No contact"
 - attr(*, "class")= chr "ncrr.design"
par.init <- getInitial(des1, transform = FALSE)</pre>
# calcolo esplicitamente i parametri della normale per hat(theta)
# prova per i mu0
do.call(crr.get.mu,
        append(list(des1),
               crr.split.par(param.mv0$par, np = 1)[c("alpha", "beta", "mu0")]))
[1] -2.065099 -2.081064 -2.065099 -2.081064 -2.065099 -2.081064
# prova per i sigma
do.call(crr.get.sigma,
        append(list(des1),
               crr.split.par(param.mv0$par, np = 1)[c("beta", "sigma20", "rho", "sigma2")]))
                          [,2]
                                                     [,4]
             [,1]
                                        [,3]
[1,] 1.000000e-10 7.937902e-11 0.000000e+00 0.000000e+00 0.000000e+00
[2,] 7.937902e-11 1.630103e-10 0.000000e+00 0.000000e+00 0.000000e+00
[3,] 0.000000e+00 0.000000e+00 1.000000e-10 7.937902e-11 0.000000e+00
[4,] 0.000000e+00 0.000000e+00 7.937902e-11 1.630103e-10 0.000000e+00
[5,] 0.000000e+00 0.000000e+00 0.000000e+00 0.000000e+00 1.000000e-10
[6,] 0.000000e+00 0.000000e+00 0.000000e+00 0.000000e+00 7.937902e-11
```

```
[,6]
[1,] 0.000000e+00
[2,] 0.000000e+00
[3,] 0.000000e+00
[4,] 0.000000e+00
[5,] 7.937902e-11
[6,] 1.630103e-10
do.call(crr.get.sigma,
       append(list(des1),
              crr.split.par(par.init, np = 1)[c("beta", "sigma20", "rho", "sigma2")]))
     [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6]
[1,]
                 0
            1
                      0
[2,]
            2
                 0
                      0
                           0
                                0
       1
[3,]
     0
          0
                1
                     1 0
                                0
[4,]
          0 1 2 0
       0
                                0
[5,]
     0
            0
                 0 0 1
                              1
[6,]
                 0
       0
            0
                      0
                           1
opt.fn <- get.llik.from.design(des1, echo = 3, transform = FALSE)</pre>
param.mv1 <- optim(par.init, \(x) -opt.fn(x),</pre>
                 lower = attr(par.init, "lower"),
                 upper = attr(par.init, "upper"),
                 method = "L-BFGS-B",
                 control = list(fnscale = 1e-10, factr = 1, maxit = 1e6))
# Stime MV in formato leggibile
crr.split.par(param.mv1$par, 1, FALSE)
$sigma2
[1] 1e-10
$rho
[1] 0
$sigma20
[1] 0.4419063
```

```
$mu0
[1] -2.641997

$beta
[1] 0.7517716

$alpha
[1] -0.4534419
```

Ottimizzazione sulle trasformate dei parametri (log per la varianza, Fisher per la correlazione)

```
param.mv12
```

```
$par
```

```
alpha beta mu0 sigma20 rho sigma2 -0.4534395 0.7517776 -2.6420062 -0.8167505 -1.2157174 -16.6835894
```

\$value

[1] 2.842031

\$counts

function gradient 671 NA

\$convergence

[1] 0

\$message

NULL

Ottimizzazione con random start

```
539
function gradient
     739
               NA
function gradient
     615
               NA
function gradient
     623
function gradient
    1085
function gradient
     813
               NA
function gradient
    1017
function gradient
    1165
function gradient
    1249
function gradient
     791
               NA
function gradient
    1183
function gradient
     769
function gradient
    1115
function gradient
    1103
function gradient
     593
               NA
```

function gradient

711 NA

function gradient

705

function gradient

277 NA

function gradient

781 NA

function gradient

489 NA

function gradient

917 NA

function gradient

783 NA

function gradient

653 NA

function gradient

1237 N

function gradient

905 NA

function gradient

....

1013 NA

function gradient

1065

function gradient

825 NA

function gradient

935 NA

function gradient

1289

function gradient

1127 NA

function gradient

439 NA

function gradient

963 NA

function gradient

1085

function gradient

513 NA

function gradient

583 NA

function gradient

```
1241
               NA
function gradient
    1721
               NA
function gradient
     595
               NA
function gradient
    1159
function gradient
     893
function gradient
     607
               NA
function gradient
    1011
function gradient
     819
function gradient
     629
               NA
function gradient
     597
               NA
function gradient
     693
function gradient
     771
function gradient
    1133
               NA
function gradient
     915
               NA
```

```
        min
        max
        mediana
        media
        dev.std

        sigma2
        3.840744e-13
        0.003116877
        1.254287e-07
        6.537789e-05
        0.0004406548

        rho
        -1.000000e+00
        1.000000000
        9.998695e-01
        4.961262e-01
        0.8426699538

        sigma20
        4.389981e-01
        31.552406880
        4.418764e-01
        1.064024e+00
        4.3997025425

        mu0
        -2.644568e+00
        3.176305875
        -2.641973e+00
        -2.525586e+00
        0.8228259743
```

```
beta
         7.374179e-01 0.752683083 7.517213e-01 7.514299e-01 0.0020749907
        -4.847303e-01 -0.451029232 -4.535468e-01 -4.542136e-01 0.0045827766
alpha
        scarto.medio.assoluto.mediana
                         6.534028e-05
sigma2
rho
                         5.038600e-01
sigma20
                         6.225569e-01
mu0
                         1.166333e-01
beta
                         5.017574e-04
                         1.177145e-03
alpha
#apply(par2, 1, \(x) crr.split.par(x, transform = TRUE, np = 1)$sigma20)
#apply(par2, 1, \(x) crr.split.par(x, transform = TRUE, np = 1)$rho)
```

Esperimento 2

Butto dentro tutti gli studi che hanno baseline 0, anche con design a tre trattamenti.

[1] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

```
[1,]
                                          0
           1
               1
                    0
                        0
                             0
                                 0
                                      0
[2,]
      1
           2
               1
                    0
                        0
                             0
                                 0
                                      0
                                          0
                                                0
                                                     0
                                                           0
                                                                0
[3,]
               2
                    0
                        0
                             0
                                 0
                                      0
                                          0
                                                0
                                                     0
                                                           0
                                                                0
      1
           1
[4,]
      0
           0 0
                    1
                      1
                            0
                                 0
                                          0
                                                0
                                                                0
```

```
[5,]
         0
               0
                     0
                          1
                                2
                                      0
                                           0
                                                 0
                                                       0
                                                              0
                                                                    0
                                                                           0
                                                                                  0
 [6,]
          0
                     0
                          0
                                0
                                                       0
                                                              0
                                                                           0
                                                                                  0
               0
                                      1
                                           1
                                                 0
                                                                    0
 [7,]
                                           2
                                                       0
          0
               0
                     0
                          0
                                0
                                                 0
                                                              0
                                                                    0
                                                                           0
                                                                                  0
                                      1
 [8,]
         0
               0
                     0
                          0
                                0
                                      0
                                           0
                                                 1
                                                       1
                                                              0
                                                                    0
                                                                           0
                                                                                  0
 [9,]
                                                       2
                     0
                          0
                                0
                                           0
                                                 1
                                                              0
                                                                    0
                                                                           0
                                                                                  0
         0
               0
                                      0
[10,]
          0
               0
                     0
                          0
                                0
                                           0
                                                 0
                                                       0
                                                              1
                                                                    1
                                                                           0
                                                                                  0
                                      0
[11,]
          0
               0
                     0
                          0
                                0
                                      0
                                           0
                                                 0
                                                       0
                                                              1
                                                                    2
                                                                           0
                                                                                  0
                                                       0
[12,]
          0
               0
                     0
                          0
                                0
                                      0
                                           0
                                                 0
                                                              0
                                                                    0
                                                                           1
                                                                                  1
[13,]
          0
                                0
                                      0
                                                                           1
                                                                                  2
```

Conduco l'ottimizzazione sui parametri modificati (il log per i parametri di varianza, la trasformata di Fisher per la correlazione) tramite Nelder-Mead.

```
opt.fn <- get.llik.from.design(des2, echo = 0, transform = TRUE)</pre>
param.mv2 <- optim(par.init, \(x) -opt.fn(x),</pre>
                   #lower = attr(par.init, "lower"),
                   #upper = attr(par.init, "upper"),
                   method = "Nelder-Mead",
                   control = list(fnscale = 1e-10, factr = 1, maxit = 1e6))
# stime MV in formato leggibile
crr.split.par(param.mv2$par, 3, TRUE)
$sigma2
[1] 0.4400165 1.1085385 2.3814461
$rho
[1] 0.5477996
$sigma20
[1] 0.7013531
$mu0
[1] -2.777796
$beta
[1] 0.7497412 0.8910234 1.3174203
$alpha
[1] -0.009402901 0.525898177 0.636190976
```

Integrazione delle derivate analitiche

Immagino che in questo caso la derivata debba tener conto della trasformazione dei parametri, giusto?

Provo anche con il Simulated Annealing, come alternativa lenta ma che dovrebbe fornire un risultato più robusto, non avendo a disposizione le derivate esplicite.

Diagnostiche di confronto tra Nelder-mead e Simulated Annealing

```
valore_ottimo_NELMEAD valore_ottimo_SANN differenza -2.918652 7.289381 -10.208033
```

Facendolo invece partire dall'ottimo individuato da Nelder-Mead:

Confronti

```
[2] "Component \"rho\": Mean relative difference: 0.03577454"
```

- [3] "Component \"sigma20\": Mean relative difference: 2.776739"
- [4] "Component \"mu0\": Mean relative difference: 0.1395841"
- [5] "Component \"beta\": Mean relative difference: 0.5088941"
- [6] "Component \"alpha\": Mean relative difference: 2.574915"

```
# confronto valori della f.o.
c(valore_ottimo_NELMEAD = (param.mv2$value),
  valore_ottimo_SANN = sann.mv22$value,
  differenza = param.mv2$value - sann.mv22$value)
```

```
valore_ottimo_NELMEAD valore_ottimo_SANN differenza
-2.918652 -4.613472 1.694820
```

Nelder-Mead con punti di partenza casuali

```
min
                                      mediana
                                                    media
                                                               dev.std
                             max
sigma21 6.659595e-17 3797.291016 0.645939060 142.1231536
                                                           546.7487163
sigma22 5.080447e-09 1554.370862 1.699437127
                                                           284.0074309
                                               95.8401667
sigma23 3.546545e-11 884.053860 3.613726078
                                               83.9896964
                                                           195.6415519
rho
        -9.745931e-01
                        1.000000 0.008062299
                                                0.1279957
                                                             0.6163536
sigma20 1.104054e-03 6587.294116 0.345611166 246.6191003 1216.5504241
muO
                        8.726469 -2.540371455 -2.0748116
        -3.052983e+00
                                                             1.7119363
beta1
       -1.986816e+01
                        7.401745 0.808574143
                                                0.5537402
                                                             3.8007214
beta2
       -8.294903e+00 11.292009 1.184598588
                                                1.0290069
                                                             3.2968466
beta3 -1.193666e+01 6.232125 0.106664635 -0.3808679
                                                             3.6366669
alpha1 -1.158843e+01 10.058294 -0.433023574 -0.2918642
                                                             4.5409409
alpha2
       -1.227188e+01
                       14.626977 2.106944941
                                                1.2489877
                                                             5.1537191
       -1.752803e+01
                       13.915821 -0.695408393 -1.3329731
alpha3
                                                             5.8264827
        scarto.medio.assoluto.mediana
sigma21
                         142.0363081
sigma22
                          95.1993249
sigma23
                          83.5589145
rho
                           0.4722116
sigma20
                         246.4198938
muO
                           0.5777098
beta1
                           1.9091662
beta2
                           2.3173950
beta3
                           2.6912633
alpha1
                           2.9826612
alpha2
                           3.7679963
alpha3
                           4.5021994
```

non un grande risultato...