#### Inhalt

- Das lineare gemischte Modell
- 2 Likelihood-Schätzung für lineare gemischte Modelle
- 3 Likelihood-Inferenz im linearen gemischten Modell
- 4 Bayes-Schätzung für lineare gemischte Modelle
- 5 Additive gemischte Modelle
- O Das generalisierte lineare gemischte Modell
- Likelihood-Schätzung für generalisierte lineare gemischte Modelle
  - Laplace-Approximation und P-IRLS
  - Adaptive Gauss-Hermite Quadratur (AGQ)
  - Penalized Quasi-Likelihood (PQL)
  - Inferenz in GLMMs

#### Likelihood eines GLMM

Verteilungsannahme für  $\mathbf{y}|\mathbf{b}$ :  $y_i|\mathbf{b} \sim \text{Expo.fam.}(\boldsymbol{\theta}, \phi)$  unabhängig Verteilungsannahme für  $\mathbf{b}|\boldsymbol{\vartheta}$ :  $\mathbf{b}|\boldsymbol{\vartheta} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta}))$ 

⇒ gemeinsame / penalisierte Likelihood:

$$L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}, \boldsymbol{b}) = f(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{b} | \boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}) = \left(\prod_{i=1}^{n} f(y_i | \boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{b}, \boldsymbol{\vartheta})\right) f(\boldsymbol{b} | \boldsymbol{\vartheta})$$

bzw. marginale Likelihood:

$$L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}) = f(\boldsymbol{y}|\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}) = \int \left( \prod_{i=1}^n f(y_i|\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{b}, \boldsymbol{\vartheta}) \right) f(\boldsymbol{b}|\boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{b}.$$

Erinnerung: im LMM ist das Integral analytisch lösbar.

 $\int f(\mathbf{y}, \mathbf{b}|\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}) d\mathbf{b}$  ist die Dichte einer  $N(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \mathbf{Z}\mathbf{G}(\boldsymbol{\vartheta})\mathbf{Z'} + \mathbf{R}(\phi, \boldsymbol{\vartheta}))$ -Verteilung.

Im GLMM: ??

#### **ML-Inferenz**

Interessante Parameter: primär  $\beta, \vartheta$ , evtl.  $\phi$ 

 $\Rightarrow$  Problem: finde argmax  $L(\beta, \vartheta, \phi)$ , wobei

$$L(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\vartheta}, \phi) = \int \left( \prod_{i=1}^{n} f(y_{i} | \boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{b}, \boldsymbol{\vartheta}) \right) f(\boldsymbol{b} | \boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{b}$$

$$= \int \left( \prod_{i=1}^{n} \exp \left( \frac{y_{i} \theta_{i} - b(\theta_{i})}{\phi} - c(y_{i}, \phi) \right) \right) |\boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta})|^{-1/2} \exp \left( -\frac{1}{2} \boldsymbol{b}' \boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta})^{-1} \boldsymbol{b} \right) d\boldsymbol{b}$$

$$\text{mit } \theta_{i} = (b')^{-1} (g^{-1}(\eta_{i})), \ \eta_{i} = \boldsymbol{x}'_{i} \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{z}'_{i} \boldsymbol{b}.$$

Hoch-dimensionales Integral, i.A. nicht analytisch lösbar

⇒ iterative Optimierung einer Approximation der Likelihood

### Laplace-Approximation

**Problem:** Löse *r*-dimensionales Integral  $H = \int \exp(h(\theta))d\theta$ 

#### **Ansatz:**

- bestimme  $\theta_0 = \arg\max h(\theta)$
- quadratische Taylor-Entwicklung von  $h(\theta)$  um  $\theta_0$ :

$$h(\theta) \approx h(\theta_0) + \frac{1}{2}(\theta - \theta_0)' \underbrace{\left(\frac{\partial^2}{\partial \theta \partial \theta'}h(\theta_0)\right)}_{--P}(\theta - \theta_0)$$

- $\Rightarrow \int \exp(h(\theta))d\theta \approx \int \exp(h(\theta_0)\underbrace{-\frac{1}{2}(\theta-\theta_0)'P(\theta-\theta_0)}_{\text{wie bei }N(\theta_0,P^{-1})})d\theta$
- $\Rightarrow H \approx \exp\left(h(\theta_0)\right)$   $\underbrace{\left((2\pi)^{r/2}|P|^{-1/2}\right)}_{1/\text{Normierung der }N(\theta_0,P^{-1})}$

## **GLMM-Likelihood: Laplace-Approximation**

Verwende eine Laplace-Approximation, mit Entwickelung um den Maximierer  $\hat{\boldsymbol{b}}$  von  $L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}, \boldsymbol{b}) = f(\boldsymbol{y}|\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{b})f(\boldsymbol{b}|\boldsymbol{\vartheta})$ ,

$$\log(L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta})) = \log\left(\int f(\boldsymbol{y}|\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{b}) f(\boldsymbol{b}|\boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{b}\right)$$

$$= \log\left(\int L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{b}) (2\pi)^{-r/2} |\boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta})|^{-\frac{1}{2}} \exp\left(-\frac{1}{2}\boldsymbol{b}'\boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta})^{-1}\boldsymbol{b}\right) d\boldsymbol{b}\right)$$

$$\approx \log(L(\boldsymbol{\beta}, \hat{\boldsymbol{b}}, \phi)) - \frac{r}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \log|\boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta})| - \frac{1}{2} \hat{\boldsymbol{b}}'\boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta})^{-1} \hat{\boldsymbol{b}}$$

$$+ \log\left(\int \exp\left(-\frac{1}{2}(\boldsymbol{b} - \hat{\boldsymbol{b}})'\mathcal{I}(\hat{\boldsymbol{b}})(\boldsymbol{b} - \hat{\boldsymbol{b}})\right) d\boldsymbol{b}\right)$$

$$= I(\boldsymbol{\beta}, \hat{\boldsymbol{b}}, \phi) - \frac{1}{2} \log|\mathcal{I}(\hat{\boldsymbol{b}})| - \frac{1}{2} \log|\boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta})| - \frac{1}{2} \hat{\boldsymbol{b}}'\boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta})^{-1} \hat{\boldsymbol{b}}.$$

Dabei ist  $\mathcal{I}(\boldsymbol{b}) = -\operatorname{E}\left(\frac{\partial^2}{\partial \boldsymbol{b} \partial \boldsymbol{b}'} I(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}, \boldsymbol{b})\right)$  (mit zusätzlichem Erwartungswert), Herleitung siehe S. 166.

# Schaukel-Algorithmus

In der Laplace-Approximation wird der Maximierer  $\hat{\boldsymbol{b}}$  von  $L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}, \boldsymbol{b})$  benötigt.  $\Rightarrow$  iterativer, zweistufiger Schaukel-Algorithmus:

- Für gegebene  $\beta$ ,  $\phi$ ,  $\vartheta$  bestimme  $\hat{\boldsymbol{b}} = \arg\max_{\boldsymbol{b}} L(\beta, \phi, \vartheta, \boldsymbol{b})$  über penalisierten IRLS-Algorithmus (P-IRLS).
- ② Maximiere Laplace-Approximation  $\tilde{L}(\beta, \phi, \vartheta)$  von  $L(\beta, \phi, \vartheta)$  in  $\hat{b}$  mit numerischer Optimierung (Pseudo-Newton-Algorithmen wie BFGS).

Iteriere bis zur Konvergenz der Devianz  $-2 \log L(\beta, \phi, \vartheta, \boldsymbol{b})$ .

Dieser Schaukel-Algorithmus ist im R-Paket 1me4 implementiert.

### Grundidee: IRLS-Algorithmus

- IRLS = Fisher-Scoring für GLM
  - IRLS: Iteratively Re-Weighted Least Squares
  - Führt GLM-Schätzproblem auf iterierte gewichtete KQ-Schätzung zurück.
- Fisher-Scoring zur Lösung des Score-Gleichungssystems  $s(\theta) \stackrel{!}{=} \mathbf{0}$ 
  - lineare Taylor-Entwicklung  $s(\theta) \approx s(\theta_0) \mathcal{J}(\theta_0)(\theta \theta_0) \stackrel{!}{=} \mathbf{0}$  mit der beobachteten Informationsmatrix  $\mathcal{J}(\theta)$ .
  - ullet Ersetzen von  $\mathcal{J}( heta)$  (Newton-Raphson) durch die erwartete Informationsmatrix  $\mathcal{I}( heta)$  (Fisher-Scoring) liefert

$$\mathcal{I}( heta_0) heta=\mathcal{I}( heta_0) heta_0+s( heta_0).$$

# s(b) und $\mathcal{I}(b)$ für den kanonischen Link

Für den kanonischen Link ist  $\theta = X\beta + Zb$ .

$$\Rightarrow s(\mathbf{b}) = \frac{\partial}{\partial \mathbf{b}} I(\beta, \phi, \vartheta, \mathbf{b}) = \frac{\partial}{\partial \mathbf{b}} \left( const + \frac{\theta' \mathbf{y} - b(\theta)' \mathbf{1}}{\phi} - \frac{1}{2} \mathbf{b}' \mathbf{G}(\vartheta)^{-1} \mathbf{b} \right)$$

$$= \frac{1}{\phi} (\mathbf{Z}' \mathbf{y} - \mathbf{Z}' \operatorname{diag}(b'(\theta)) \mathbf{1}) - \mathbf{G}(\vartheta)^{-1} \mathbf{b}$$

$$= \frac{1}{\phi} \mathbf{Z}' (\mathbf{y} - \mu) - \mathbf{G}(\vartheta)^{-1} \mathbf{b} \quad \text{und}$$

$$\mathcal{I}(\boldsymbol{b}) = -\operatorname{E}\left(\frac{\partial^2}{\partial \boldsymbol{b} \partial \boldsymbol{b}'} I(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}, \boldsymbol{b})\right) = -\left(\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{b}'} s(\boldsymbol{b})\right)$$

$$= \frac{1}{\phi} \boldsymbol{Z} \operatorname{diag}(b''(\boldsymbol{\theta})) \boldsymbol{Z}' + \boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta})^{-1} =: \boldsymbol{Z} \boldsymbol{W} \boldsymbol{Z}' + \boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta})^{-1}$$

#### P-IRLS

Fisher-Scoring ausgehend von Startwert  $b_0$ :

$$egin{aligned} \mathcal{I}(m{b}_0)m{b}&=\mathcal{I}(m{b}_0)m{b}_0+s(m{b}_0) \ \end{aligned}$$
 mit im GLMM:  $s(m{b})&=rac{1}{\phi}m{Z'}(m{y}-m{\mu})-m{G}(artheta)^{-1}m{b}; \ \mathcal{I}(m{b})&=m{Z'}m{W}m{Z}+m{G}(artheta)^{-1} \end{aligned}$ 

liefert mit  $oldsymbol{W}_0 = oldsymbol{W}(oldsymbol{b}_0)$ ,  $oldsymbol{\mu}_0 = oldsymbol{\mu}(oldsymbol{b}_0)$ :

$$(Z'W_0Z + G(\vartheta)^{-1})b = (Z'W_0Z + G(\vartheta)^{-1})b_0 + \frac{1}{\phi}Z'(y - \mu_0) - G(\vartheta)^{-1}b_0$$

$$\Leftrightarrow (Z'W_0Z + G(\vartheta)^{-1})b = Z'W_0\underbrace{(Zb_0 + \frac{1}{\phi}W_0^{-1}(y - \mu_0))}_{\text{working response }\tilde{y}}$$

 $\Rightarrow$  Schätzgleichung eines LMM mit bekanntem  $W_0, G(\vartheta)$ , vgl. (14):

$$ilde{m{y}}|m{b}\sim N(m{Z}m{b},m{W}_0^{-1});\ m{b}\sim N(m{0},m{G}(artheta))$$

#### P-IRLS

P-IRLS-Algorithmus iteriert folgende Schritte bis zur Konvergenz von  $\hat{\boldsymbol{b}}$ :

- i. setze Iterationswert  $m{b}_0 = \hat{m{b}}^{(k)}$ , berechne mit  $m{eta}$ ,  $m{b}_0$  die working responses  $m{ ilde{y}}$  und Gewichte  $m{W}_0$
- ii. berechne  $\hat{\boldsymbol{b}}^{(k+1)}$  als Lösung des daraus abgeleiteten gewichteten, penalisierten KQ-Problems

## (Adaptive) Gauss'sche Quadratur

- Laplace-Approximation recht schnell, aber ungenau besonders für kleine Clustergrößen und starke "Diskretheit" (logistische Regression schlechter als Poisson-Regression).
- Gauss-Quadratur genauere Methode, um  $\int f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\beta}, \phi, \mathbf{b}) f(\mathbf{b}|\boldsymbol{\vartheta}) d\mathbf{b}$  zu approximieren, aber wesentlich rechenaufwändiger.
- Benutzt orthonormalisierte zufällige Effekte  ${m b}^{\star} = {m G}(\vartheta)^{-1/2}{m b}$ .
- $\int f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}, \boldsymbol{b}^{\star}) f(\boldsymbol{b}^{\star}) d\boldsymbol{b}^{\star} \approx \sum_{k=1}^{Q} w_{k} f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\vartheta}, \boldsymbol{b}_{k}^{\star})$
- Die Stützstellen  $\boldsymbol{b}_k^*$  ergeben sich aus den Nullstellen des Q-ten Hermite-Polynoms und bestimmen auch die Gewichte  $w_k$ .

# (Adaptive) Gauss'sche Quadratur

- Genauigkeit der Aproximation steigt mit wachsendem Q  $\Rightarrow$  erhöhe Q solange bis keine Änderung in Schätzung mehr zu beobachten
- in 1me4 nur implementiert für Modelle mit einer einzigen Gruppierungsvariable (option: nAGQ)
- Laplace-Approximation ergibt sich als Spezialfall Q=1.

# Penalized Quasi-Likelihood (PQL):

Ähnliche Idee wie P-IRLS: Approximiere y durch  $\mu = E(y|b)$  plus Fehler mit Varianz Var(y|b). Eine Taylor-Approximation von  $\mu$  um die aktuellen Werte  $\beta_0$  und Umsortieren ergibt

$$ilde{oldsymbol{y}} := oldsymbol{X}eta_0 + oldsymbol{Z}oldsymbol{b}_0 + rac{1}{\phi}oldsymbol{W_0}^{-1}(oldsymbol{y} - oldsymbol{\mu}_0) = oldsymbol{X}eta + oldsymbol{Z}oldsymbol{b} + oldsymbol{Z}oldsymbol{b} + oldsymbol{\varepsilon}.$$

Algorithmus:

- $oldsymbol{0}$  Für gegebene Werte  $oldsymbol{eta}_0 = \hat{oldsymbol{eta}}^{(k)}$ ,  $oldsymbol{b}_0 = \hat{oldsymbol{b}}^{(k)}$  bestimme working responses  $oldsymbol{ ilde{y}}$ .
- Bestimme  $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k+1)}$ ,  $\hat{\boldsymbol{b}}^{(k+1)}$  und  $\hat{\boldsymbol{\vartheta}}^{(k+1)}$ ,  $\hat{\boldsymbol{\phi}}^{(k+1)}$  aus dem LMM  $\tilde{\boldsymbol{y}} = \boldsymbol{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{Z}\boldsymbol{b} + \boldsymbol{\varepsilon}$  mit  $\boldsymbol{b} \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{0}, \boldsymbol{G}(\boldsymbol{\vartheta}))$  und  $\boldsymbol{\varepsilon} \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{0}, \boldsymbol{W}_0^{-1})$

Iteriere bis zur Konvergenz.

- Alternative Herleitung für PQL: ergibt sich ebenfalls bei Fisher-Scoring für die gemeinsame/penalisierte log-Likelihood (die im LMM die BLUPs ergibt).
   Daher auch mögliche Schätzart bei GAMMs.
- in R implementiert in Funktion glmmPQL im Paket MASS
   (glmmPQL wird auch von Funktion gamm im Paket mgcv benutzt)
- benutzt iterierte ML- oder REML-Schätzung
- Schätzung der Varianzparameter nach unten verzerrt, v.a. falls  $n_i$  klein. Bessere Approximation, je näher Daten an Normalverteilung (z.B. Poisson-Verteilung mit größeren  $\lambda$ 's)
- Konvergenz nicht garantiert
- Kein AIC, BIC oder Devianz berechenbar

# Vergleich glmmPQL/Ime vs. (g)Imer

	MASS::glmmPQL / nlme::lme	lme4::(g)lmer
Daten	nur genestete Daten; grosse Daten-	genestete & gekreuzte Datenstruk-
	sätze/Modelle oft nicht zu fitten	turen; auch riesige Datensätze wer-
		den gefittet
(G)AMs	via mgcv::gamm	via gamm4
$Cov(oldsymbol{b}_i)$	sehr breite, erweiterbare Klas-	nur unstrukturierte oder diagona-
	se von Kovarianzstrukturen (s.	le Kovarianzen (in gamm4 beliebige
	nlme::pdMat)	Präzisionsmatrizen $m{P}$ mit $m{G}(artheta)$ =
		$\mid \vartheta P^{-1}  angle$
Cov(arepsilon)	sehr breite, erweiterbare Klas-	$ \operatorname{Cov}(\varepsilon)  = \sigma^2 I_n \operatorname{oder} \sigma^2 \operatorname{diag}(\mathbf{w}^{-1})$
	se von Kovarianzstrukturen (s.	mit bekannten Gewichten <b>w</b>
	nlme::varFunc)	
Stabilität	sehr instabil für komplexe Struktu-	sehr stabil für LMMs; für GLMMs
	ren von <b>b</b>	ab > 3 zuf. Effekten oft kritisch
Speed	relativ langsam	LA sehr schnell (benutzt Sparse-
		Matrix-Algorithmen); AGQ deutlich
		langsamer

## Vorhersage der zufälligen Effekte

Die beste Vorhersage für  $m{b}$  (minimaler mean squared error of prediction  $\mathsf{E}(m{b}-\widehat{m{b}})^2)$  wäre wieder

$$\widehat{m{b}} = \mathsf{E}(m{b}|m{y}).$$

In der Praxis würde man  $\hat{oldsymbol{eta}}$  und  $\hat{oldsymbol{artheta}}$  einsetzen. Allerdings erfordert

$$\widehat{\boldsymbol{b}} = \int \boldsymbol{b} f(\boldsymbol{b}|\boldsymbol{y}, \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{b} = \frac{\int \boldsymbol{b} f(\boldsymbol{y}|\boldsymbol{b}, \boldsymbol{\beta}, \phi) f(\boldsymbol{b}|\boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{b}}{\int f(\boldsymbol{y}|\boldsymbol{b}, \boldsymbol{\beta}, \phi) f(\boldsymbol{b}|\boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{b}}$$

wieder numerische Integration.

Alternativ zum Posteriori-EW wird häufig (z.B. in 1me4 als Teil von P-IRLS) der Posteriori-Modus berechnet, der  $f(\boldsymbol{b}|\boldsymbol{y},\boldsymbol{\beta},\boldsymbol{\vartheta}) \propto f(\boldsymbol{y}|\boldsymbol{b},\boldsymbol{\beta},\phi)f(\boldsymbol{b}|\boldsymbol{\vartheta})$  maximiert. Die beiden unterscheiden sich i.A. außer im LMM unter NV.

PQL schätzt **b** direkt im Schätzalgorithmus.

### Hypothesen-Tests für eta

- Wegen der Maximum-Likelihood-Schätzung von  $\beta$  können prinzipiell Wald-, Likelihood-Quotienten- (LQT) oder Score-Tests verwendet werden mit einer entsprechenden  $\chi^2$ -Verteilung als Referenzverteilung.
- Die Güte der Approximation hängt ab von
  - der Güte der Approximation an die Likelihood in der Schätzung
  - der Güte der asymptotischen Approximation, die nur für Longitudinal/Clusterdaten bei  $N \to \infty$  greift.
- PQL-Schätzung beruht auf der Likelihood von Pseudodaten und daher ist kein Likelihood-Quotiententest möglich. Inferenz für PQL wird meist basiert auf dem LMM in der PQL-Schätzung. Allerdings ist  $\widehat{\beta}$  i.A. nicht konsistent.

#### Inferenz für D

#### **Hypothesen-Tests**

- Für das longitudinale/Cluster-GLMM gelten die gleichen asymptotischen Ergebnisse für Tests von Parametern in **D** wie im LMM (Rand des Parameterraums).
- Es ist keine exakte Verteilung vorhanden.

#### Modellselektion

• Ein konditionales AIC für Poisson-, binomial- oder normalverteilte Zielgrößen ist im R-Paket cAIC4 implementiert, siehe auch Saefken, Kneib, van Waveren & Greven (2014). A unifying approach to the estimation of the conditional Akaike information in generalized linear mixed models. Electronic Journal Statistics, 8, 201-225.

#### Konfidenzintervalle

- Generell gilt für einen Parameter  $\theta$ : Ein Wert  $\theta_0$  ist im  $(1-\alpha)\%$ -Konfidenzintervall für  $\theta \Leftrightarrow Die$  Hypothese  $H_0: \theta = \theta_0$  gegen  $H_A: \theta \neq \theta_0$  wird zum Level  $\alpha$  nicht verworfen. (Sofern Test und Konfidenzintervall auf der gleichen Statistik beruhen.)
- Im GLMM: Für Parameter  $\theta$  in  $\beta$  oder D, betrachte ein Gitter von  $\theta_0$ -Werten um den Schätzer  $\hat{\theta}$ .
- Konstruiere das Konfidenzintervall für  $\theta$  so, dass alle Werte auf dem Gitter enthalten sind, für die ein LQT mit Referenzverteilung  $\chi_1^2$   $H_0$  nicht ablehnt.
- Dieser Ansatz funktioniert auch bei nicht-symmetrischen Verteilungen von Schätzern, jedoch nicht bei Parametern  $\theta_0$  in  $\boldsymbol{D}$  nahe des Randes des Parameterraums.
- Der Ansatz ist in 1me4 implementiert in der Funktion confint. Alternativen in confint sind Wald- (für  $\beta$ ) und Bootstrap-basierte Konfidenzintervalle.