UNIVERSITEIT GENT

BIG N2N
Bioinformatics Institute Ghent
from nucleotides to networks

Algemeen lineair model

Lieven Clement

2^{de} bach. in de Biologie, Chemie, Biochemie en Biotechnologie en Biomedische Wetenschappen

Inleiding

- Tot nu: een uitkomst Y en één enkele predictor X.
- Vaak nuttig om meerdere predictoren te beschrijven
- vb

1. Associatie tussen X en Y verstoord door confounder: blootstelling aan asbest (X) op de longfunctie (Y), is leeftijd (C).
2. Welke van een groep variabelen beïnvloedt een gegeven uitkomst. Habitat en menselijke activiteit op biodiversiteit in het regenwoud. (grootte, ouderdom, hoogteligging van het woud $\rightarrow$ bestudeer het simultane effect van die verschillende variabelen
3. Voorspellen van uitkomst voor individuen: zoveel mogelijk predictieve informatie simultaan gebruiken. Verwante predicties (maar dan voor het risico op sterfte) worden dagdagelijks gebruikt in eenheden intensieve zorgen om de ernst van de gezondheidstoestand van een patiënt uit te drukken.

$\rightarrow$ Uitbreiden van enkelvoudige lineaire regressie naar meerdere predictoren.

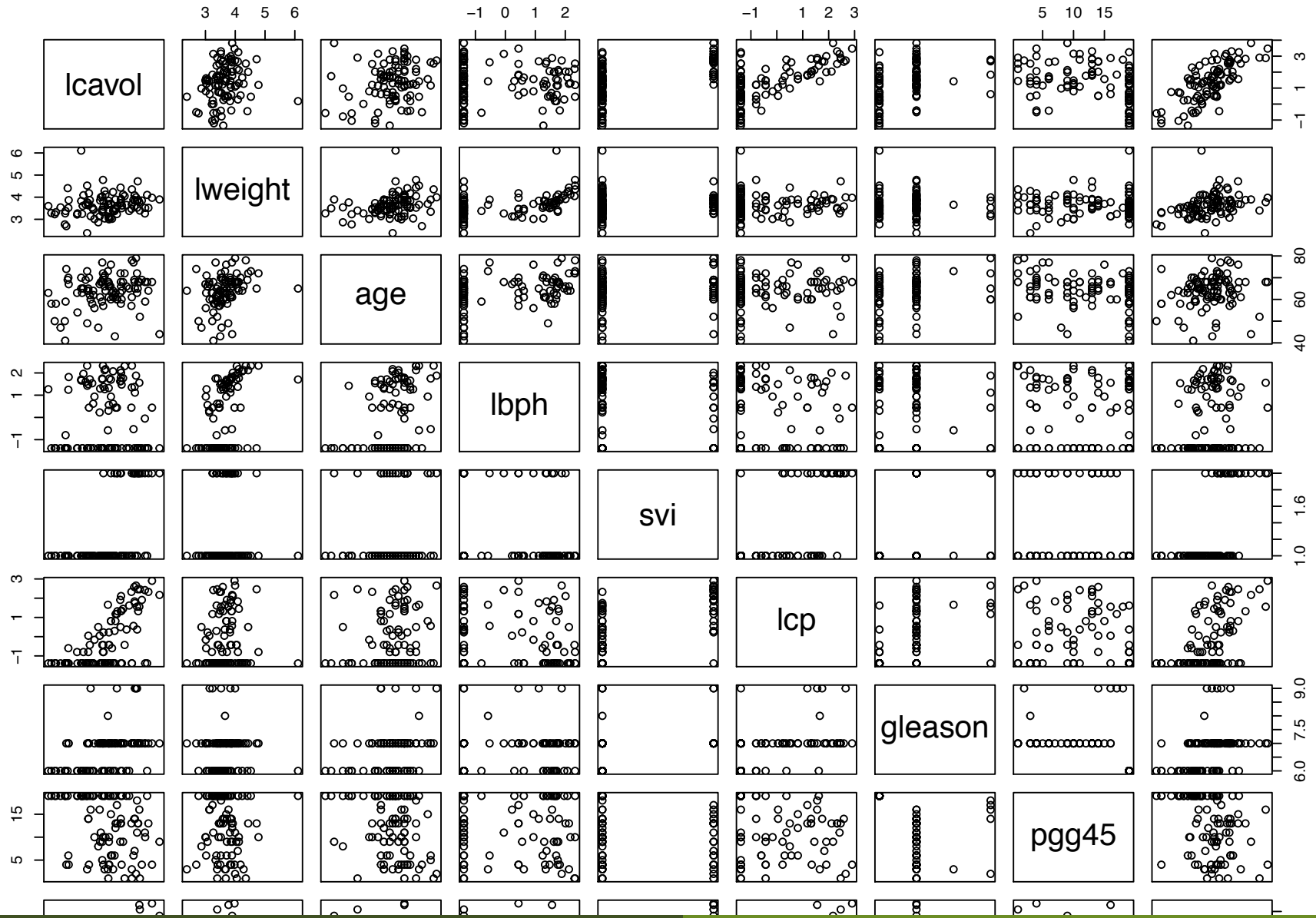
Prostaatkanker dataset

- Prostaat specific antigen (PSA) en een aantal klinische metingen bij 97 mannen waarvan de prostaat werd verwijderd.
- Associatie van PSA i.f.v.
  - tumor volume (lcavol)
  - het gewicht van de prostaat (lweight)
  - leeftijd (age)
  - de goedaardige prostaathypertrofie hoeveelheid (lbph)
  - een indicator voor de aantasting van de zaadblaasjes (svi)
  - capsulaire penetratie (lcp)
  - Gleason score (gleason)
  - precentage gleason score 4/5 (pgg45)

```r
prostate<-read.csv("dataset/prostate.csv")
head(prostate)
```

```
##       lcavol  lweight age      lbph     svi       lcp gleason
## 1 -0.5798185 2.769459  50 -1.386294 healthy -1.386294       6
## 2 -0.9942523 3.319626  58 -1.386294 healthy -1.386294       6
## 3 -0.5108256 2.691243  74 -1.386294 healthy -1.386294       7
## 4 -1.2039728 3.282789  58 -1.386294 healthy -1.386294       6
## 5  0.7514161 3.432373  62 -1.386294 healthy -1.386294       6
## 6 -1.0498221 3.228826  50 -1.386294 healthy -1.386294       6
##         lpsa
## 1 -0.4307829
## 2 -0.1625189
## 3 -0.1625189
## 4 -0.1625189
## 5  0.3715636
## 6  0.7654678
```

```
plot(prostate)
```



Additieve meervoudig lineaire regressie model

Afzonderlijke lineaire regressiemodellen, zoals

$$E(Y|X_v) = \alpha + \beta_v X_v$$

- Associatie tussen lpsa en 1 variabele vb (lcavol).
- Meer accurate predicties door meerdere predictoren simultaan in rekening te brengen
- Schatting voor parameter β_v mogelijks geen zuiver effect van tumor volume.
- β_v gemiddeld verschil in log-psa voor patiënten die 1 eenheid in het log tumor volume (lcavol) verschillen.
- Zelfs als lcavol niet is geassocieerd met het lpsa, dan nog kunnen patiënten met een groter tumor volume een hoger lpsa hebben omdat ze bijvoorbeeld een aantasting van de zaadblaasjes hebben (svi status 1). $\rightarrow$ Confounding.
- Vergelijken van patiënten met zelfde svi status
- Kan eenvoudig via meervoudige lineaire regressiemodellen

Statistisch model

- $p-1$ verklarende variabelen $X_1, ..., X_{p-1}$ en uitkomst Y voor n subjecten.

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + ... + \beta_{p-1} X_{ip-1} + \epsilon_i \tag{1}$$

- $\beta_0, \beta_1, ..., \beta_{p-1}$ onbekende parameters
- ϵ_i de residuen die niet kunnen worden verklaard a.d.h.v. de predictoren
- Schatten via *kleinste kwadratenmethode*

Model laat toe om

1. de verwachte uitkomst te voorspellen voor subjecten met gegeven waarden $x_1, ..., x_{p-1}$ voor de verklarende variabelen.
   $E[Y|X_1 = x_1, \ldots X_{p-1} = x_{p-1}] = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_1 + ... + \hat{\beta}_{p-1} x_{p-1}$.
2. Verschilt gemiddelde uitkomst tussen 2 groepen subjecten die δ eenheden verschillen in een verklarende variabele X_j maar dezelfde waarden hebben voor alle andere variabelen $\{X_k, k = 1, ..., p, k \neq j\}$.

$$
\begin{aligned}
& E(Y|X_1 = x_1, ..., X_j = x_j + \delta, ..., X_{p-1} = x_{p-1}) \\
& \quad - E(Y|X_1 = x_1, ..., X_j = x_j, ..., X_{p-1} = x_{p-1}) \\
& = \beta_0 + \beta_1 x_1 + ... + \beta_j (x_j + \delta) + ... + \beta_{p-1} x_{p-1} \\
& \quad - \beta_0 - \beta_1 x_1 - ... - \beta_j x_j - ... - \beta_{p-1} x_{p-1} \\
& = \beta_j \delta
\end{aligned}
$$

Interpretatie β_j: verschil in gemiddelde uitkomst tussen subjecten die 1 eenheid verschillen in de waarde van X_j, maar dezelfde waarde hebben van de overige verklarende variabelen in het model.

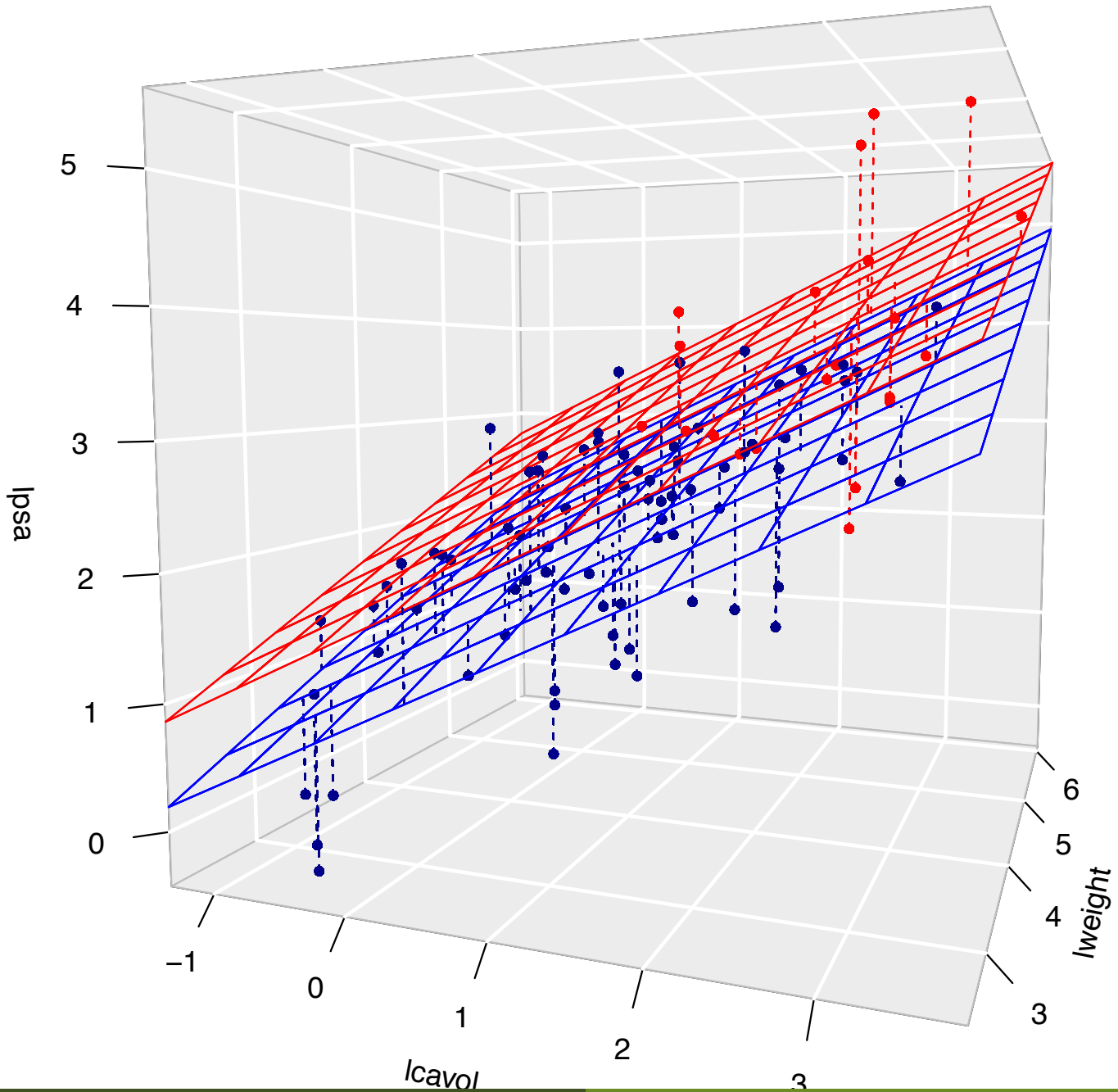
Prostaatkanker voorbeeld

```
lmV <- lm(lpsa~lcavol,prostate)
summary(lmV)
```

```
##
## Call:
## lm(formula = lpsa ~ lcavol, data = prostate)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.67624 -0.41648  0.09859  0.50709  1.89672
##
## Coefficients:
##             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  1.50730    0.12194   12.36   <2e-16 ***
## lcavol       0.71932    0.06819   10.55   <2e-16 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
```

```r
lmVWS <- lm(lpsa~lcavol + lweight + svi ,prostate)
summary(lmVWS)
```

```
##
## Call:
## lm(formula = lpsa ~ lcavol + lweight + svi, data = prostate)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.72966 -0.45767  0.02814  0.46404  1.57012
##
## Coefficients:
##             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -0.26807    0.54350  -0.493  0.62301
## lcavol       0.55164    0.07467   7.388  6.3e-11 ***
## lweight      0.50854    0.15017   3.386  0.00104 **
## svi          0.66616    0.20978   3.176  0.00203 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' '
##
```


lpsa
5
4
3
2
1
0
−1
0
1
2
3
lcavol
3
4
5
6
lweight

Besluitvorming in regressiemodellen

Als gegevens representatief zijn dan zijn kleinste kwadraten schatters voor het intercept en de hellingen onvertekend.

$$E[\hat{\beta}_j] = \beta_j, \quad j = 0, \ldots, p-1.$$

- Om resultaten uit de steekproef te kunnen veralgemenen naar de populatie is inzicht nodig in de verdeling van de parameterschatters.
- Om dat op basis van slechts één steekproef te kunnen doen zijn bijkomende veronderstellingen nodig.

1. *Lineariteit*
2. *Onafhankelijkheid*
3. *Homoscedasticiteit* of *gelijkheid van variantie*
4. *Normaliteit*: de residuen ϵ_i zijn normaal verdeeld.

Bijgevolg geldt:

$$\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2).$$

en

$$Y_i \sim N(\beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \ldots + \beta_{p-1} X_{ip-1}, \sigma^2)$$

- Hellingen zullen opnieuw nauwkeuriger worden geschat als de observaties meer gespreid zijn.
- De conditionele variantie (σ^2) opnieuw schatten op basis van de *mean squared error* (MSE):

$$\hat{\sigma}^2 = MSE = \frac{\sum_{i=1}^{n} \left(y_i - \hat{\beta}_0 - \hat{\beta}_1 X_{i1} - \ldots - \hat{\beta}_{p-1} X_{ip-1} \right)^2}{n-p} = \frac{\sum_{i=1}^{n} e_i^2}{n-p}.$$

Opnieuw toetsen en betrouwbaarheidsintervallen via

$$T_k = \frac{\hat{\beta}_k - \beta_k}{SE(\hat{\beta}_k)} \text{ met } k = 0, \ldots, p-1.$$

Als aan alle aannames is voldaan dan volgen deze statistieken T_k een t-verdeling met $n - p$ vrijheidsgraden.

Wanneer niet is voldaan aan de veronderstelling van normaliteit maar wel aan lineariteit, onafhankelijkheid en homoscedasticiteit dan kunnen we voor inferentie opnieuw beroep doen op de centrale limietstelling die zegt dat de statistiek T_k bij benadering een standaard Normale verdeling zal volgen wanneer het aantal observaties voldoende groot is.

Voor het prostaatkanker voorbeeld kunnen we de effecten in de steekproef opnieuw veralgemenen naar de populatie toe door betrouwbaarheidsintervallen te bouwen voor de hellingen:

$$[\hat{\beta}_j - t_{n-p,\alpha/2}\text{SE}_{\hat{\beta}_j}, \hat{\beta}_j + t_{n-p,\alpha/2}\text{SE}_{\hat{\beta}_j}]$$

.

```
confint(lmVWS)
```

```
##                   2.5 %    97.5 %
## (Intercept) -1.3473509 0.8112061
## lcavol       0.4033628 0.6999144
## lweight      0.2103288 0.8067430
## svi1nvasion  0.2495824 1.0827342
```

Formele hypothese testen:

$$H_0 : \beta_j = 0$$

$$H_1 : \beta_j \neq 0$$

Met de test statistiek

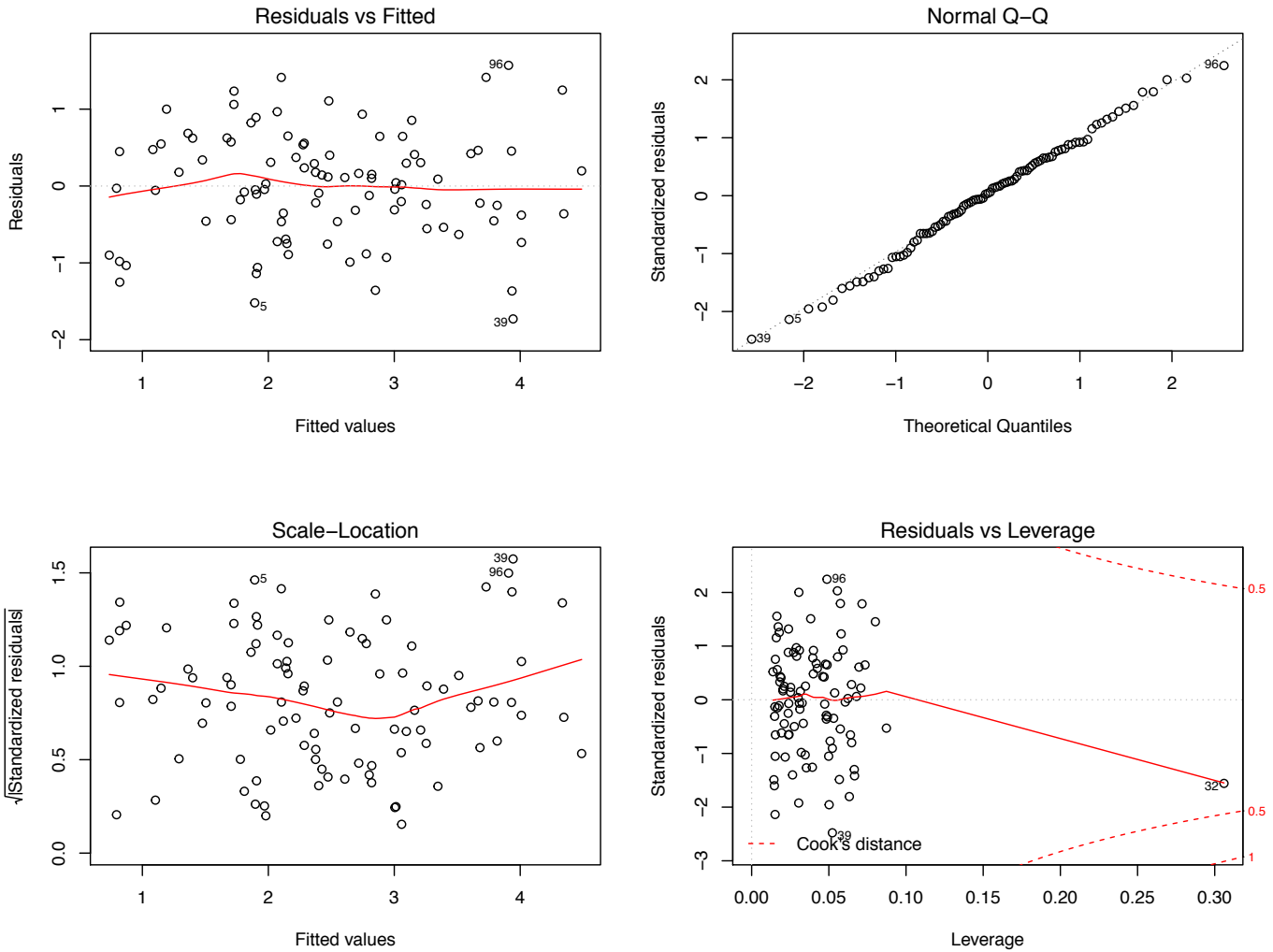
$$T = \frac{\hat{\beta}_j - 0}{SE(\hat{\beta}_j)}$$

die onder H_0 een t-verdeling met $n - p$ vrijheidsgraden

```
summary(lmVWS)
```

```
##
## Call:
## lm(formula = lpsa ~ lcavol + lweight + svi, data = prostate)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.72966 -0.45767  0.02814  0.46404  1.57012
##
## Coefficients:
##             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -0.26807    0.54350  -0.493  0.62301
## lcavol       0.55164    0.07467   7.388  6.3e-11 ***
## lweight      0.50854    0.15017   3.386  0.00104 **
## sviinvasion  0.66616    0.20978   3.176  0.00203 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' '
##
## Residual standard error: 0.7168 on 93 degrees of freedom
```

Nagaan van modelveronderstellingen



Het niet-additieve meervoudig lineair regressiemodel

Interactie tussen twee continue variabelen

- Het vorige model wordt het additief model genoemd omdat de bijdrage van het kanker volume in lpsa niet afhangt van de hoogte van het prostaat gewicht en de status van de zaadblaasjes.
- De helling voor lcavol hangt m.a.w. niet af van de hoogte van het log prostaat gewicht en de status van de zaadblaasjes.

$$\beta_0 + \beta_v(x_v + \delta_v) + \beta_w x_w + \beta_s x_s - \beta_0 - \beta_v x_v - \beta_w x_w - \beta_s x_s = \beta_v \delta_v$$

De svi status en de hoogte van het log-prostaatgewicht (x_w) heeft geen invloed op de bijdrage van het log-tumorvolume (x_v) in de gemiddelde log-prostaat antigeen concentratie en vice versa.

- Het zou nu echter kunnen zijn dat de associatie tussen lpsa en lcavol wel afhangt van het prostaatgewicht.
- De gemiddelde toename in lpsa tussen patiënten die één eenheid van log-tumorvolume verschillen zou bijvoorbeeld lager kunnen zijn voor patiënten met een hoog prostaatgewicht dan bij patiënten met een laag prostaatgewicht.
- Het effect van het tumorvolume op de prostaat antigeen concentratie hangt in dit geval af van het prostaatgewicht.

Om deze **interactie** of **effectmodificatie** tussen 2 variabelen X_v en X_w statistisch te modelleren, kan men het product van beide variabelen in kwestie aan het model toevoegen

$$Y_i = \beta_0 + \beta_v x_{iv} + \beta_w x_{iw} + \beta_s x_{is} + \beta_{vw} x_{iv} x_{iw} + \epsilon_i$$

Deze term kwantificeert het *interactie-effect* van de predictoren x_v en x_w op de gemiddelde uitkomst. In dit model worden de termen $\beta_v x_{iv}$ en $\beta_w x_{iw}$ dikwijls de *hoofdeffecten* van de predictoren x_v en x_w genoemd.

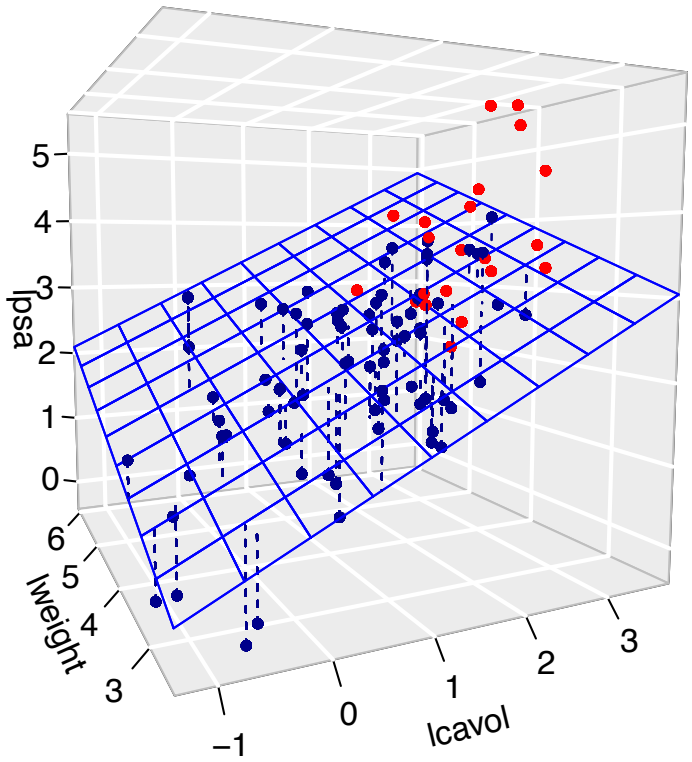
Het effect van een verschil in 1 eenheid in X_v op de gemiddelde uitkomst bedraagt nu:

$$
\begin{aligned}
&E(Y|X_v = x_v + 1, X_w = x_w, X_s = x_s) - E(Y|X_v = x_v, X_w = x_w, X_s = x_s) \\
&\quad = \beta_0 + \beta_v(x_v + 1) + \beta_w x_w + \beta_s x_s + \beta_{vw}(x_v + 1)x_w - \beta_0 - \beta_v x_v - \beta_w x_w - \beta \\
&\quad = \beta_v + \beta_{vw} x_w
\end{aligned}
$$

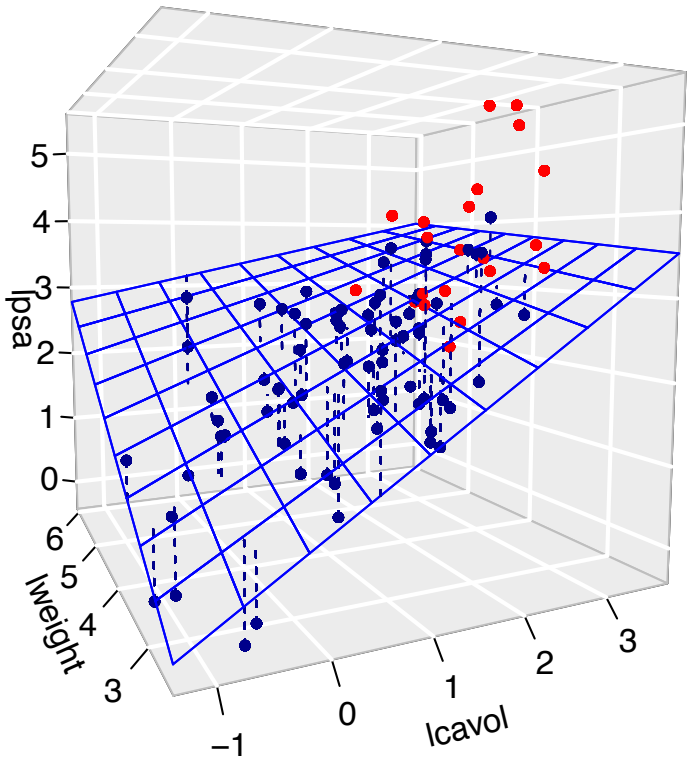
```r
lmVWS_IntVW <- lm(lpsa~lcavol + lweight + svi + lcavol:lweight ,
summary(lmVWS_IntVW)
```

```
##
## Call:
## lm(formula = lpsa ~ lcavol + lweight + svi + lcavol:lweight,
##     data = prostate)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.65886 -0.44673  0.02082  0.50244  1.57457
##
## Coefficients:
##                Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)     -0.6430     0.7030  -0.915  0.36278
## lcavol           1.0046     0.5427   1.851  0.06734 .
## lweight          0.6146     0.1961   3.134  0.00232 **
## sviinvasion      0.6859     0.2114   3.244  0.00164 **
## lcavol:lweight  -0.1246     0.1478  -0.843  0.40156
## ---
```

Additive model



Model met lcavol:lweight interactie



- Merk op, dat het interactie effect dat geobserveerd wordt in de steekproef echter statistisch niet significant is (p=0.4).
- Gezien de hoofdeffecten die betrokken zijn in een interactie term niet los van elkaar kunnen worden geïnterpreteerd is de conventie om een interactieterm uit het model te verwijderen wanneer die niet significant is.
- Na verwijdering van de niet-significante interactieterm kunnen de hoofdeffecten worden geïnterpreteerd.

Interactie tussen continue variabele en factor variabele

Interactie bestuderen tussen lcavol $\leftrightarrow$ svi en lweight $\leftrightarrow$ svi.

Het model wordt dan

$$Y = \beta_0 + \beta_v X_v + \beta_w X_w + \beta_s X_s + \beta_{vs} X_v X_s + \beta_{ws} X_w X_s + \epsilon$$

```r
lmVWS_IntVS_WS <- lm(lpsa ~ lcavol + lweight + svi + svi:lcavol
summary(lmVWS_IntVS_WS)
```

```
##
## Call:
## lm(formula = lpsa ~ lcavol + lweight + svi + svi:lcavol + svi
##     data = prostate)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.50902 -0.44807  0.06455  0.45657  1.54354
##
## Coefficients:
##                     Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)          -0.52642    0.56793  -0.927 0.356422
## lcavol                0.54060    0.07821   6.912 6.38e-10 ***
## lweight               0.58292    0.15699   3.713 0.000353 ***
## sviinvasion           3.43653    1.93954   1.772 0.079771 .
## lcavol:sviinvasion    0.13467    0.25550   0.527 0.599410
## lweight:sviinvasion -0.82740    0.52224  -1.584 0.116592
```

Gezien X_S een dummy variabele is bekomen we nu twee verschillende regressievlakken:

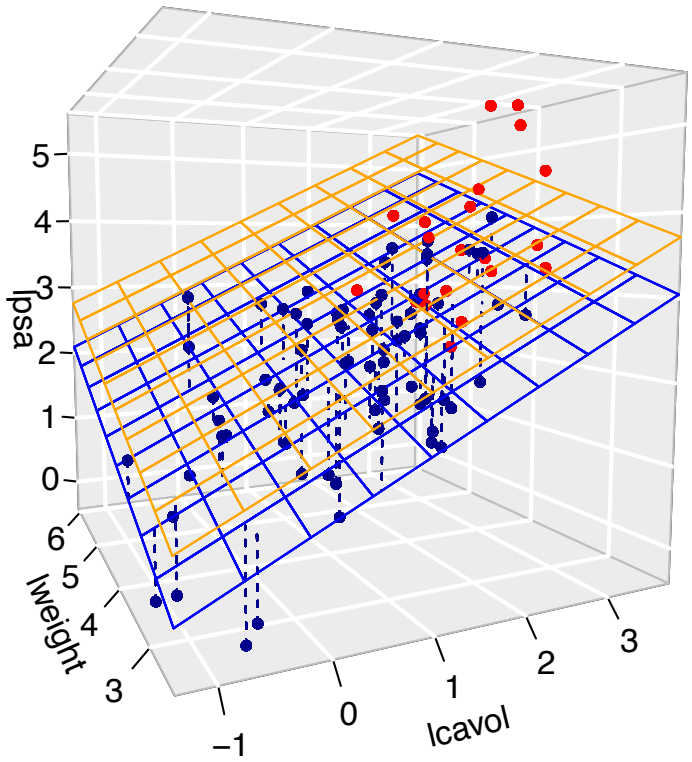
1. Een regressievlak voor $X_s = 0$:

$$Y = \beta_0 + \beta_v X_v + \beta_w X_w + \epsilon$$

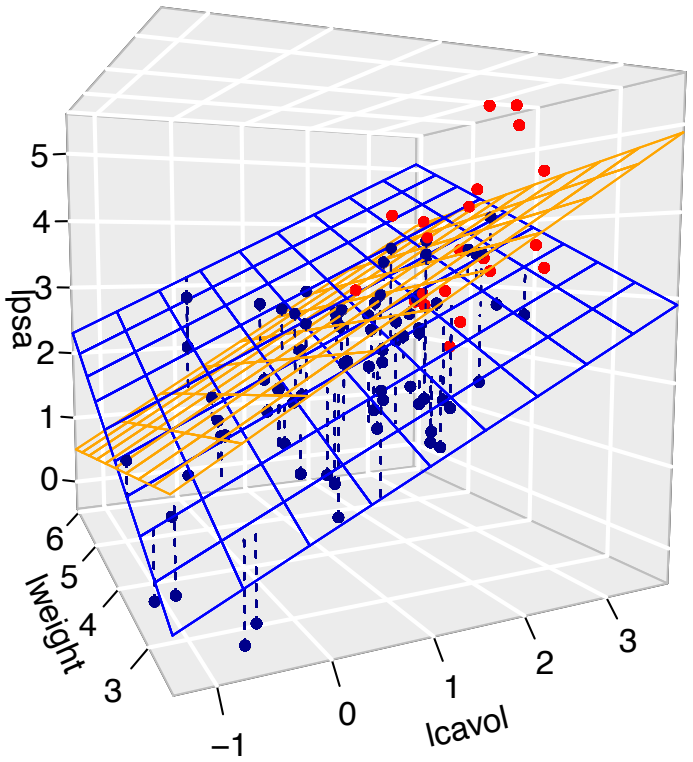
   waar de hellingen voor lcavol en lweight de hoofdeffecten zijn.
2. En een regressievlak voor $X_s = 1$:

$$\begin{aligned} Y &= \beta_0 + \beta_v X_v + \beta_s + \beta_w X_w + \beta_{vs} X_v + \beta_{ws} X_w + \epsilon \\ &= (\beta_0 + \beta_s) + (\beta_v + \beta_{vs}) X_v + (\beta_w + \beta_{ws}) X_w + \epsilon \end{aligned}$$

Additive model



Model met lcavol:lweight interactie



ANOVA Tabel

De totale kwadratensom SSTot is opnieuw

$$\text{SSTot} = \sum_{i=1}^{n} (Y_i - \bar{Y})^2.$$

Ook de residuele kwadratensom is zoals voorheen.

$$\text{SSE} = \sum_{i=1}^{n} (Y_i - \hat{Y}_i)^2.$$

Dan geldt de volgende decompositie van de totale kwadratensom,

$$\text{SSTot} = \text{SSR} + \text{SSE},$$

met

$$\text{SSR} = \sum_{i=1}^{n} (\hat{Y}_i - \bar{Y})^2.$$

Voor de vrijheidsgraden en de gemiddelde kwadratensommen geldt:

- SSTot heeft $n-1$ vrijheidsgraden en $\text{SSTot}/(n-1)$ is een schatter voor de variantie van Y (van de marginale distributie van Y).
- SSE heeft $n-p$ vrijheidsgraden en $\text{MSE} = \text{SSE}/(n-p)$ is een schatter voor de residuele variantie van Y gegeven de regressoren (i.e. een schatter voor de residuele variantie σ^2 van de foutterm ϵ).
- SSR heeft $p-1$ vrijheidsgraden en $\text{MSR} = \text{SSR}/(p-1)$ is de gemiddelde kwadratensom van de regressie.

De determinatiecoëfficiënt blijft zoals voorheen, i.e.

$$R^2 = 1 - \frac{\text{SSE}}{\text{SSTot}} = \frac{\text{SSR}}{\text{SSTot}}$$

is de fractie van de totale variabiliteit in de uitkomsten die verklaard wordt door het regressiemodel.

De teststatistiek $F = \text{MSR}/\text{MSE}$ is onder $H_0 : \beta_1 = \ldots = \beta_{p-1} = 0$ verdeeld als $F_{p-1;n-p}$.

```
##
## Call:
## lm(formula = lpsa ~ lcavol + lweight + svi, data = prostate)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.72966 -0.45767  0.02814  0.46404  1.57012
##
## Coefficients:
##             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -0.26807    0.54350  -0.493  0.62301
## lcavol       0.55164    0.07467   7.388  6.3e-11 ***
## lweight      0.50854    0.15017   3.386  0.00104 **
## sviinvasion  0.66616    0.20978   3.176  0.00203 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' '
##
## Residual standard error: 0.7168 on 93 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.6264, Adjusted R-squared:  0.6144
## F-statistic: 51.99 on 3 and 93 DF,  p-value: < 2.2e-16
```

Extra Kwadratensommen

Beschouw de volgende twee regressiemodellen voor regressoren x_1 en x_2:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \epsilon_i,$$

met ϵ_i iid $N(0, \sigma_1^2)$, en

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \epsilon_i,$$

met ϵ_i iid $N(0, \sigma_2^2)$.

Voor het eerste (gereduceerde) model geldt de decompositie

$$\text{SSTot} = \text{SSR}_1 + \text{SSE}_1$$

en voor het tweede (niet-gereduceerde) model

$$\text{SSTot} = \text{SSR}_2 + \text{SSE}_2$$

(SSTot is uiteraard dezelfde in beide modellen omdat dit niet afhangt van het regressiemodel).

Definitie extra kwadratensom De *extra kwadratensom* (Engels: *extra sum of squares*) van predictor x_2 t.o.v. het model met enkel x_1 als predictor wordt gegeven door

$$\text{SSR}_{2|1} = \text{SSE}_1 - \text{SSE}_2 = \text{SSR}_2 - \text{SSR}_1.$$

Einde definitie

Merk eerst op dat $\text{SSE}_1 - \text{SSE}_2 = \text{SSR}_2 - \text{SSR}_1$ triviaal is gezien de decomposities van de totale kwadratensommen.

De extra kwadratensom $\text{SSR}_{2|1}$ kan eenvoudig geïnterpreteerd worden als de extra variantie van de uitkomst die verklaard kan worden door regressor x_2 toe te voegen aan een model waarin regressor x_1 reeds aanwezig is.

Met dit nieuw soort kwadratensom kunnen we voor het model met twee predictoren schrijven

$$\text{SSTot} = \text{SSR}_1 + \text{SSR}_{2|1} + \text{SSE}.$$

Dit volgt rechtstreeks uit de definitie van de extra kwadratensom $\text{SSR}_{2|1}$.

Uitbreiding: Zonder in te boeten in algemeenheid starten we met de regressiemodellen ($s < p - 1$)

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \cdots + \beta_s x_{is} + \epsilon_i$$

met ϵ_i iid $N(0, \sigma_1^2)$, en ($s < q \leq p - 1$)

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \cdots + \beta_s x_{is} + \beta_{s+1} x_{is+1} + \cdots \beta_q x_{iq} + \epsilon_i$$

met ϵ_i iid $N(0, \sigma_2^2)$.

De **extra kwadratensom** van predictoren $x_{s+1}, \ldots, x_q$ t.o.v. het model met enkel de predictoren $x_1, \ldots, x_s$ wordt gegeven door

$$\text{SSR}_{s+1,\ldots,q|1,\ldots,s} = \text{SSE}_1 - \text{SSE}_2 = \text{SSR}_2 - \text{SSR}_1.$$

Type I Kwadratensommen

Stel dat $p-1$ regressoren beschouwd worden, en beschouw een sequentie van modellen ($s = 2, \ldots, p-1$)

$$Y_i = \beta_0 + \sum_{j=1}^{s} \beta_j x_{ij} + \epsilon_i$$

met ϵ_i iid $N(0, \sigma^2)$.

- De overeenkomstige kwadratensommen worden genoteerd als SSR_s en SSE_s.
- De modelsequentie geeft ook aanleiding tot extra kwadratensommen $\text{SSR}_{s|1,\ldots,s-1}$.
- Deze laatste kwadratensom wordt een type I kwadratensom genoemd. Merk op dat deze afhangt van de volgorde (nummering) van regressoren.

Er kan aangetoond worden dat voor Model met $s = p - 1$ geldt

$$\text{SSTot} = \text{SSR}_1 + \text{SSR}_{2|1} + \text{SSR}_{3|1,2} + \cdots + \text{SSR}_{p-1|1,\ldots,p-2} + \text{SSE},$$

met SSE de residuele kwadratensom van het model met alle $p - 1$ regressoren en

$$\text{SSR}_1 + \text{SSR}_{2|1} + \text{SSR}_{3|1,2} + \cdots + \text{SSR}_{p-1|1,\ldots,p-2} = \text{SSR}$$

met SSR de kwadratensom van de regressie van het model met alle $p - 1$ regressoren.

- Interpretatie van iedere term afhangt van de volgorde van de regressoren in de sequentie van regressiemodellen.

- Iedere type I SSR heeft betrekking op het effect van 1 regressor en heeft dus 1 vrijheidsgraad.
- Voor iedere type I SSR term kan een gemiddelde kwadratensom gedefinieerd worden als $\text{MSR}_{j|1,\ldots,j-1} = \text{SSR}_{j|1,\ldots,j-1}/1$.
- De teststatistiek $F = \text{MSR}_{j|1,\ldots,j-1}/\text{MSE}$ is onder $H_0 : \beta_j = 0$ met $s = j$ verdeeld als $F_{1;n-(j+1)}$.
- Deze kwadratensommen worden standaard weergegeven door de anova functie in R.

Type III Kwadratensommen

De type III kwadratensom van regressor x_j wordt gegeven door de extra kwadratensom

$$\text{SSR}_{j|1,\ldots,j-1,j+1,\ldots,p-1} = \text{SSE}_1 - \text{SSE}_2$$

- SSE_2 de residuele kwadratensom van regressiemodel met alle $p-1$ regressoren.
- SSE_1 de residuele kwadratensom van regressiemodel met alle $p-1$ regressoren, uitgezonderd regressor x_j.

De type III kwadratensom $\text{SSR}_{j|1,\ldots,j-1,j+1,\ldots,p-1}$ kwantificeert dus het aandeel van de totale variantie van de uitkomst dat door regressor x_j verklaard wordt en dat niet door de andere $p-2$ regressoren verklaard wordt.

De type III kwadratensom heeft ook 1 vrijheidsgraad omdat het om 1 β-parameter gaat.

Voor iedere type III SSR term kan een gemiddelde kwadratensom gedefinieerd worden als
$\text{MSR}_{j|1,\ldots,j-1,j+1,\ldots,p-1} = \text{SSR}_{j|1,\ldots,j-1,j+1,\ldots,p-1}/1$.

De teststatistiek $F = \text{MSR}_{j|1,\ldots,j-1,j+1,\ldots,p-1}/\text{MSE}$ is onder $H_0 : \beta_j = 0$ verdeeld as $F_{1;n-p}$.

```r
library(car)
Anova(lmVWS,type=3)
```

```
## Anova Table (Type III tests)
##
## Response: lpsa
##              Sum Sq Df F value    Pr(>F)
## (Intercept)   0.125  1  0.2433  0.623009
## lcavol       28.045  1 54.5809 6.304e-11 ***
## lweight       5.892  1 11.4678  0.001039 **
## svi           5.181  1 10.0841  0.002029 **
## Residuals    47.785 93
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' '
```

p-waarden identiek aan die van tweezijdige t-testen

Regressiediagnostieken: 1. Multicollineariteit

```
##
## Call:
## lm(formula = lpsa ~ lcavol + lweight + svi + lcavol:lweight,
##     data = prostate)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.65886 -0.44673  0.02082  0.50244  1.57457
##
## Coefficients:
##                Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)     -0.6430     0.7030  -0.915  0.36278
## lcavol           1.0046     0.5427   1.851  0.06734 .
## lweight          0.6146     0.1961   3.134  0.00232 **
## sviinvasion      0.6859     0.2114   3.244  0.00164 **
## lcavol:lweight  -0.1246     0.1478  -0.843  0.40156
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 ' ' 0.1 ' '
```

- Schattingen verschillend van additief model en standaardfouten zijn veel groter!
- De oorzaak is probleem van multicollineariteit.
- Als 2 predictoren sterk gecorreleerd zijn, dan delen ze voor een groot stuk dezelfde informatie
- Moeilijk om de afzonderlijke effecten van beiden op de uitkomst te schatten.
- Kleinste kwadratenschatters onstabiel wordt
- Standaard errors kunnen worden opgeblazen
- Zolang men enkel predicties tracht te bekomen op basis van het regressiemodel zonder daarbij te extrapoleren buiten het bereik van de predictoren is multicollineariteit geen probleem.
- Wel probleem voor inferentie

```
cor(cbind(prostate$lcavol,prostate$lweight,prostate$lcavol*prost
```

```
##             [,1]      [,2]      [,3]
## [1,] 1.0000000 0.1941283 0.9893127
## [2,] 0.1941283 1.0000000 0.2835608
## [3,] 0.9893127 0.2835608 1.0000000
```

- hoge correlatie tussen log-tumorvolume en interactieterm.
- Is een gekend probleem voor hogere orde termen (interacties en kwadratische termen)

- Multicollineariteit opsporen a.d.h.v. correlatie matrix of scatterplot matrix is niet ideaal.
- Geen idee in welke mate de geobserveerde multicollineariteit de resultaten onstabiel maakt.
- In modellen met 3 of meerdere predictoren, zeg X1, X2, X3 kan er zware multicollineariteit optreden ondanks dat alle paarsgewijze correlaties tussen de predictoren laag zijn.
- Ook multicollineariteit als er een hoge correlatie is tussen X1 en een lineaire combinatie van X2 en X3.

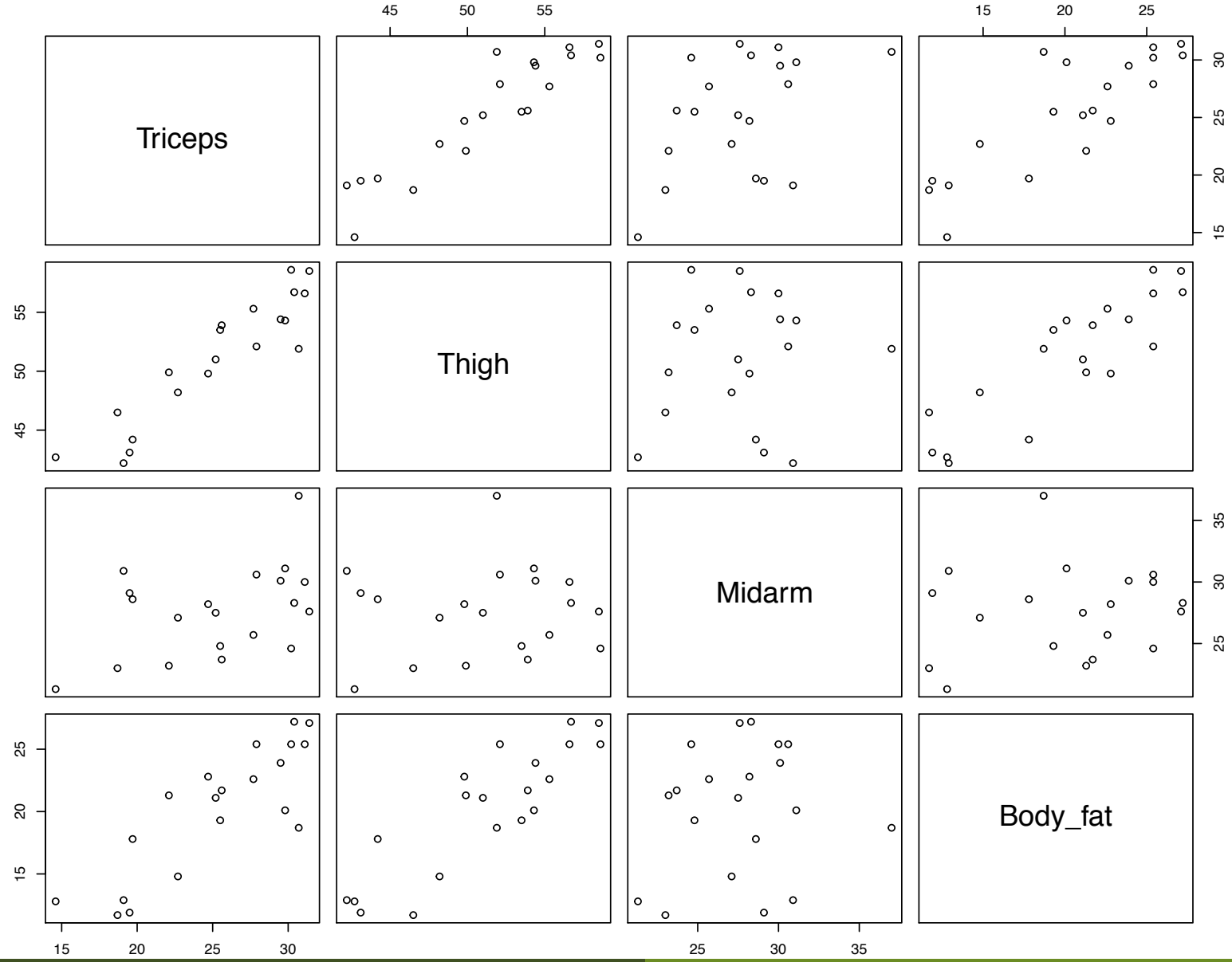
Variance inflation factor (VIF)

Voor de j-de parameter in het regressiemodel gedefinieerd wordt als

$$\text{VIF}_j = \left(1 - R_j^2\right)^{-1}$$

- In deze uitdrukking stelt R_j^2 de meervoudige determinatiecoëfficiënt voor van een lineaire regressie van de j-de predictor op alle andere predictoren in het model.
- VIF is 1 als j-de predictor niet lineair geassocieerd is met de andere predictoren in het model.
- VIF is groter dan 1 in alle andere gevallen.
- VIF is factor waarmee geobserveerde variantie groter is dan wanneer alle predictoren onafhankelijk zouden zijn.
- VIF $> 10 \rightarrow$ ernstige multicollineariteit.

Vetpercentage voorbeeld



```
##
## Call:
## lm(formula = Body_fat ~ Triceps + Thigh + Midarm, data = body
##
## Residuals:
##     Min      1Q  Median      3Q     Max
## -3.7263 -1.6111  0.3923  1.4656  4.1277
##
## Coefficients:
##             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  117.085     99.782   1.173    0.258
## Triceps        4.334      3.016   1.437    0.170
## Thigh         -2.857      2.582  -1.106    0.285
## Midarm        -2.186      1.595  -1.370    0.190
##
## Residual standard error: 2.48 on 16 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.8014, Adjusted R-squared:  0.7641
## F-statistic: 21.52 on 3 and 16 DF,  p-value: 7.343e-06
```

```
vif(lmFat)
```

```
##  Triceps    Thigh   Midarm
## 708.8429 564.3434 104.6060

##
## Call:
## lm(formula = Midarm ~ Triceps + Thigh, data = bodyfat)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -0.58200 -0.30625  0.02592  0.29526  0.56102
##
## Coefficients:
##             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) 62.33083    1.23934   50.29   <2e-16 ***
## Triceps      1.88089    0.04498   41.82   <2e-16 ***
## Thigh       -1.60850    0.04316  -37.26   <2e-16 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 '
```

We evalueren nu de VIF in het prostaatkanker voorbeeld voor het additieve model en het model met interactie.

```
vif(lmVWS)
```

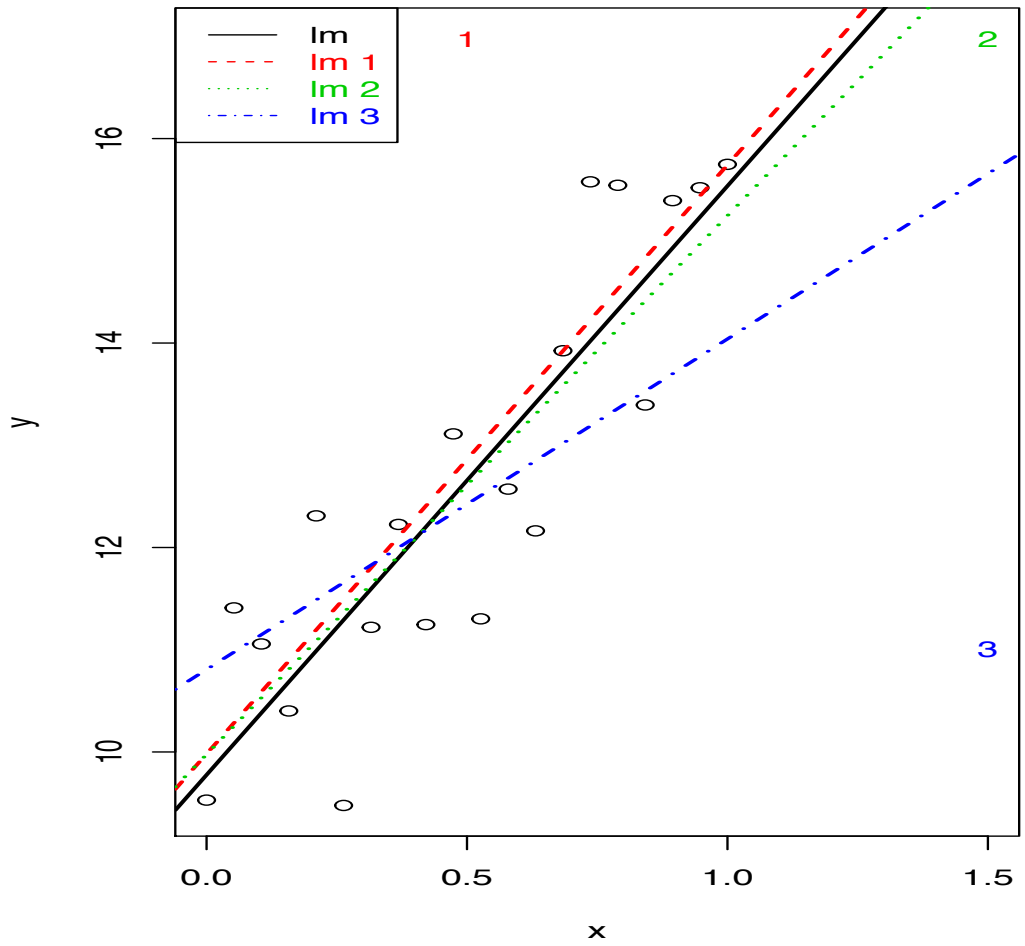
```
##   lcavol  lweight      svi
## 1.447048 1.039188 1.409189
```

```
vif(lmVWS_IntVW)
```

```
##          lcavol         lweight             svi lcavol:lweight
##       76.193815        1.767121        1.426646       80.611657
```

- Inflatie voor interactietermen wordt vaak veroorzaakt door het feit dat het hoofdeffect een andere interpretatie krijgt.

Invloedrijke observaties



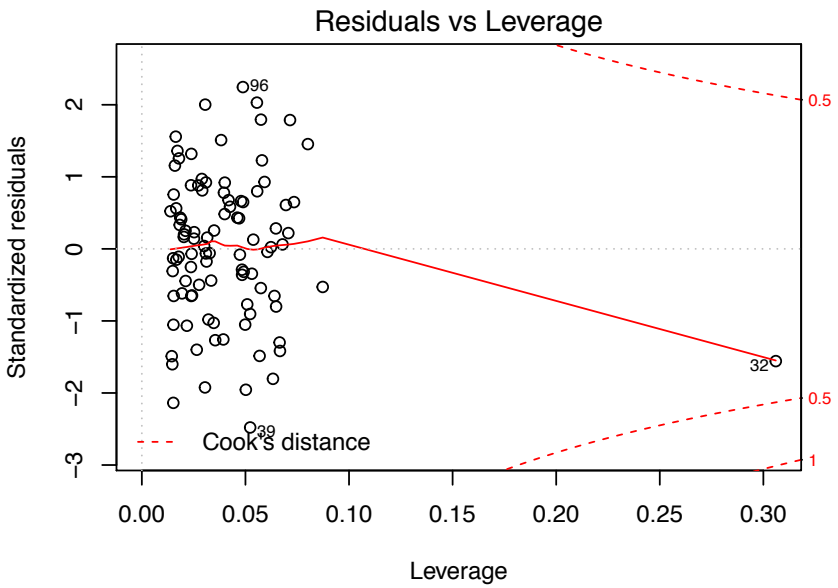
- Niet wenselijk is dat een enkele observatie het resultaat van een lineaire regressie-analyse grotendeels bepaalt.
- Diagnostieken die ons toelaten om extreme observaties op te sporen
- *Studentized residu's* om outliers op te sporen
- *leverage (invloed, hefboom)* om observaties met extreem covariaatpatroon op te sporen

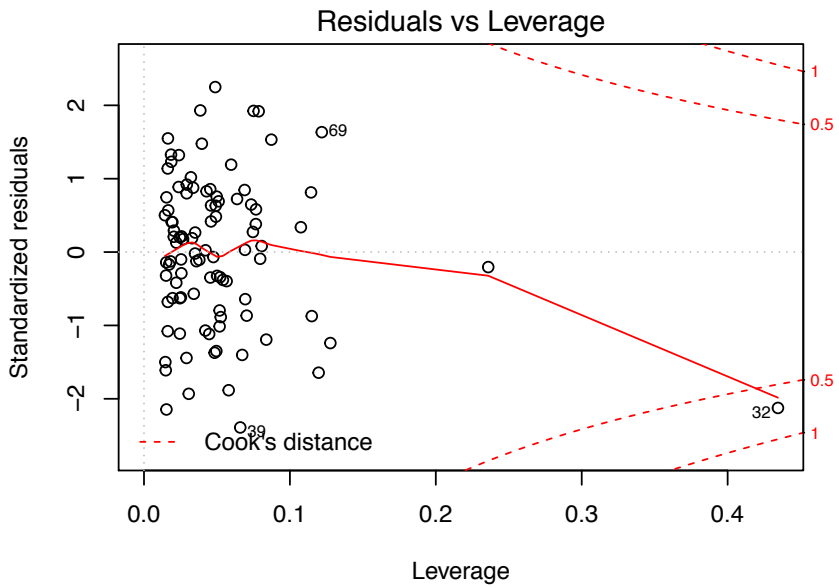
Cook's distance

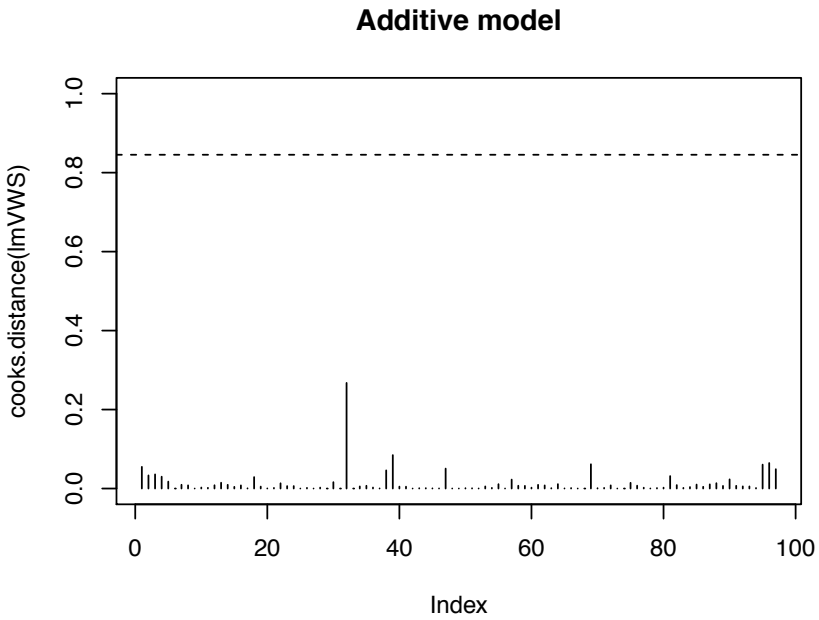
- Een meer rechtstreekse maat om de invloed van elke observatie op de regressie-analyse uit te drukken
- Cook's distance voor i-de observatie is een diagnostische maat voor de invloed van die observatie op alle predicties of voor haar invloed op *alle* geschatte parameters.

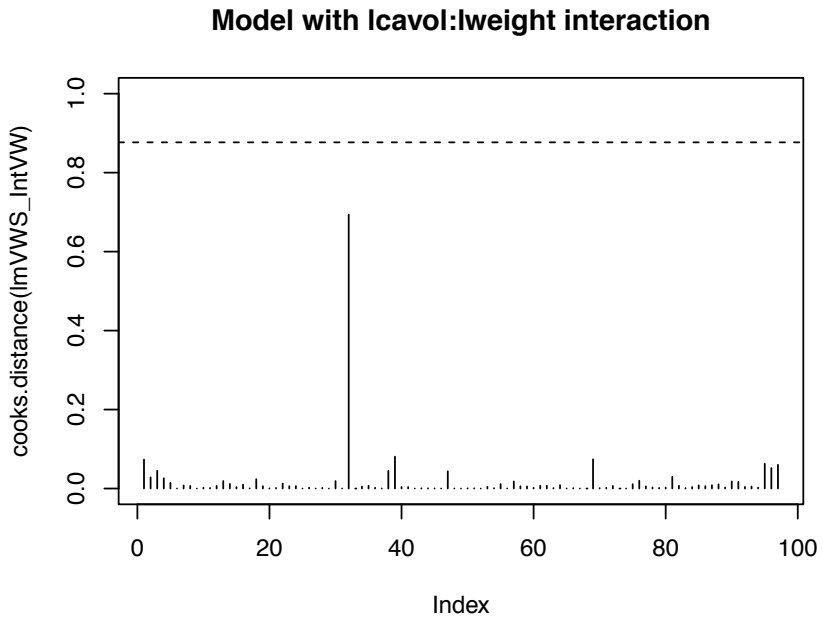
$$D_i = \frac{\sum_{j=1}^{n}(\hat{Y}_j - \hat{Y}_{j(i)})^2}{p\text{MSE}}$$

- Als Cook's distance D_i groot is, dan heeft de i-de observatie een grote invloed op de predicties en geschatte parameters.
- Extreme Cook's distance als het het 50% percentiel van de $F_{p+1,n-(p+1)}$-verdeling overschrijdt.


Residuals vs Leverage
Standardized residuals
Leverage
Cook's distance
96
32
39
0.5
1


Residuals vs Leverage
Standardized residuals
Leverage
Cook's distance
69
32
39
0.5
1

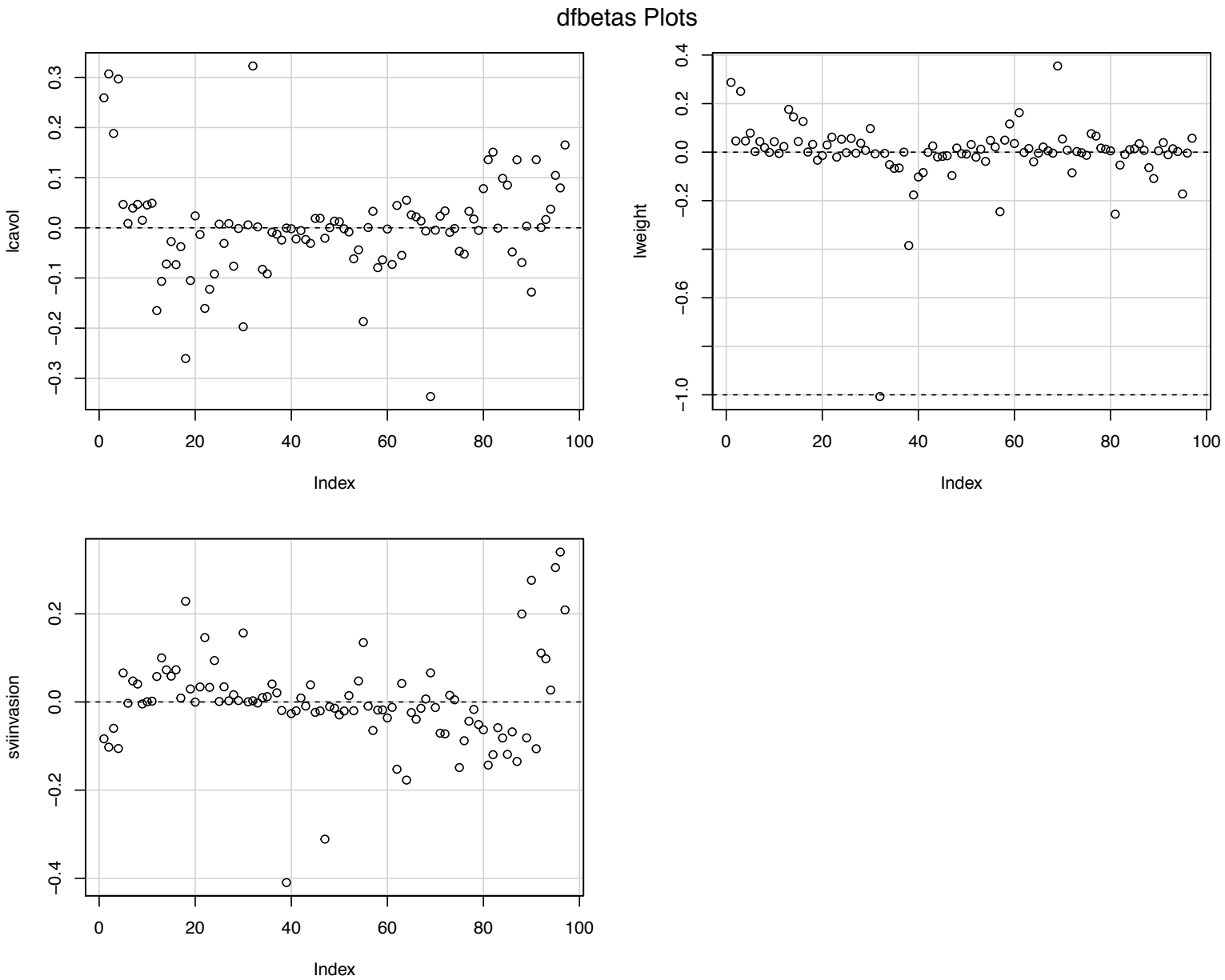

Additive model
cooks.distance(lmVWS)
Index

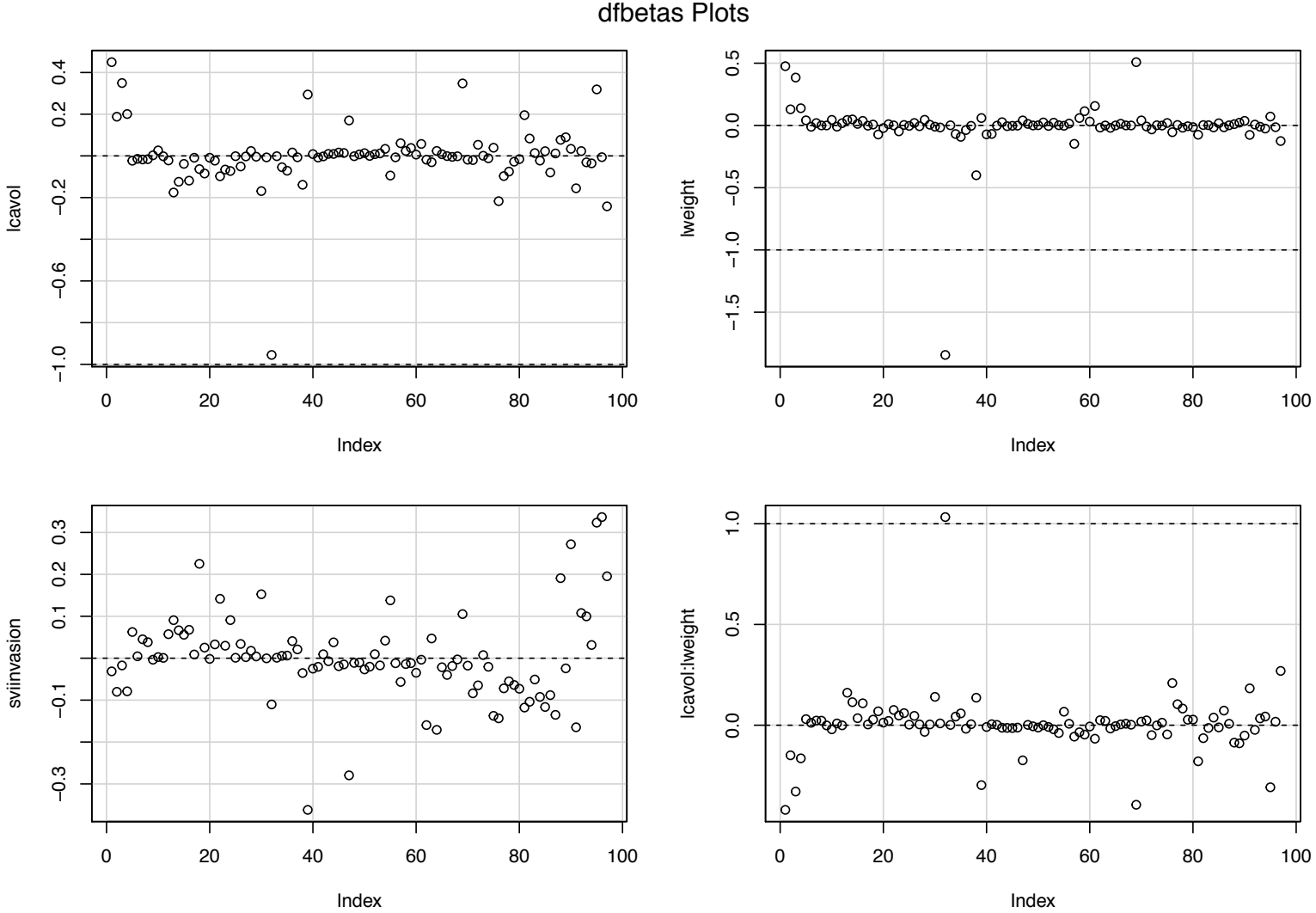

Model with lcavol:lweight interaction
cooks.distance(lmVWS_IntVW)
Index

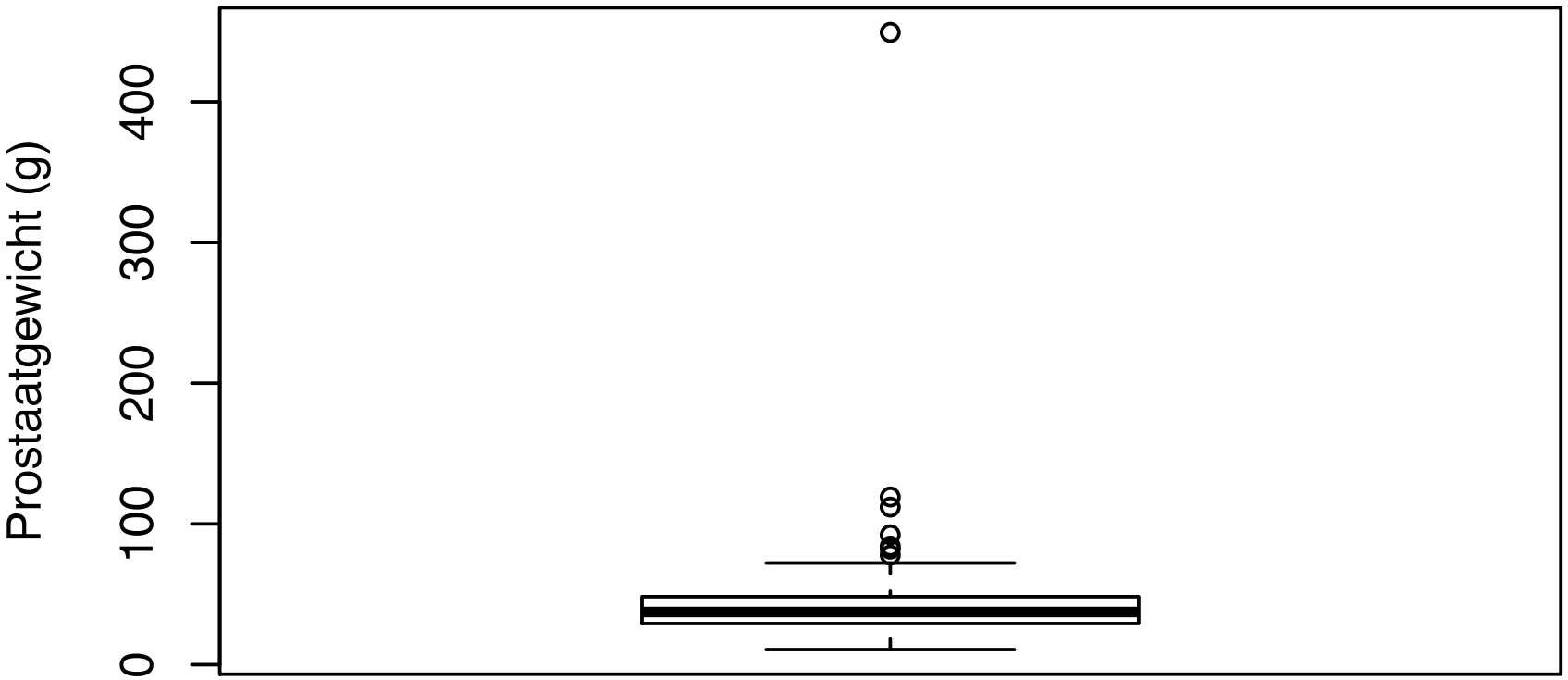
- Eenmaal men vastgesteld heeft dat een observatie invloedrijk is, kan men zogenaamde *DFBETAS* gebruiken om te bepalen op welke parameter(s) ze een grote invloed uitoefent.
- DFBETAS van de *i*-de observatie vormen een diagnostische maat voor de invloed van die observatie *op elke regressieparameter afzonderlijk*

$$\text{DFBETAS}_{j(i)} = \frac{\hat{\beta}_j - \hat{\beta}_{j(i)}}{\text{SD}(\hat{\beta}_j)}$$

- DFBETAS extreem is wanneer ze 1 overschrijdt in kleine tot middelgrote datasets en $2/\sqrt{n}$ in grote datasets


dfbetas Plots
lcavol
lweight
svlinvasion
Index
Index
Index


dfbetas Plots
lcavol
lweight
svi
lcavol:lweight
Index
Index
Index
Index


Prostaatgewicht (g)
0
100
200
300
400