

Statistická analýza chování hlodavců při obsedantně-nutkové poruše – Frailty modely

Marie Šimečková

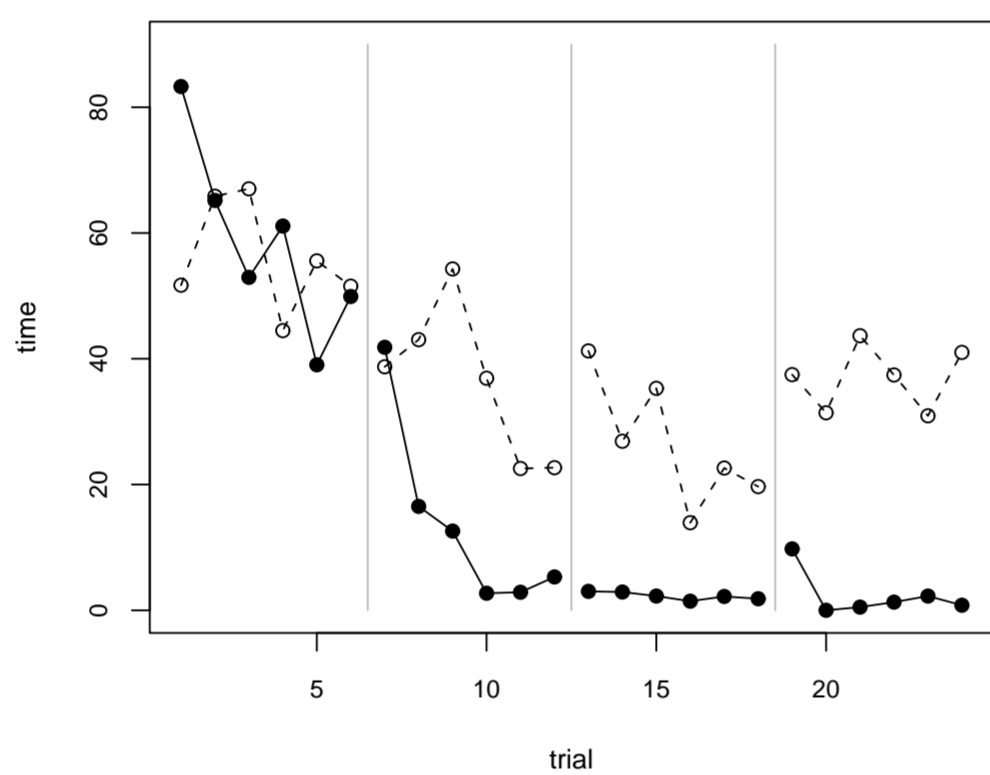
Katedra pravděpodobnosti a matematické statistiky
MFF UK

CÍL

Zkoumali jsme vliv psychické nemoci “obsedantně-nutková porucha” na prostorovou paměť a schopnost učení hlodavců.

Experiment proběhl tak, že čtyři dny po sobě byl každý hlodavec šestkrát ponořen do Morrisova vodního bludiště se skrytou plošinou. Hlodavci sice umí plavat, přesto se ale snaží dostat na plošinu a ven z vody co nejrychleji. Byla zaznamenávána doba, kterou hlodavci v jednotlivých pokusech potřebovali k nalezení plošiny. Ovšem v případě, že zvíře nenalezlo plošinu do 90 sekund, bylo z vody vytaženo a umístěno na plošinu laborantem. Data jsou tedy zprava cenzorovaná a zároveň máme pro každé zvíře několik měření.

U 10 hlodavců byly navozeny symptomy obsedantně-nutkové poruchy pomocí látky quinpirole (QNP), 12 kontrolních hlodavců bylo ošetřeno fyziologickým roztokem.



Obr. 1: Průměrné hodnoty časů, které hlodavci potřebovali v jednotlivých pokusech k nalezení plošiny (čárkovaná čára pro zvířata ošetřená QNP, plná čára pro kontrolní zvířata). Svislé čáry oddělují dny.

FRAILTY MODELY

Máme tedy pro každé zvíře opakovaná měření a výsledky těchto měření jsou cenzorované. K analýze takových dat je vhodné použít Coxův regresní model s náhodnými efekty – frailty model. Tzn., že rizikovou funkci pro j -té měření na i -tém hlodavci modelujeme jako

$$\lambda_{ij}(t) = \lambda_0(t)e^{\mathbf{x}_{ij}\boldsymbol{\beta} + \zeta_i}$$

- ζ_i : náhodný efekt příslušný i -tému zvířeti
- $\lambda_0(t)$: baseline hazard
- \mathbf{x}_{ij} : vektor regresorů
- $\boldsymbol{\beta}$: vektor parametrů

Neznámé parametry v tomto modelu jsou odhadovány metodou penalizované maximální věrohodnosti. Tj. jsou řešením maximalizace funkce

$$pl(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\zeta}; \gamma) = l(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\zeta}) - g(\boldsymbol{\zeta}; \gamma),$$

kde $l(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\zeta})$ je logaritmus parciální věrohodnostní funkce pro Coxův model a funkce $g(\boldsymbol{\zeta}; \gamma)$ penalizuje “méně vhodné” hodnoty náhodných efektů $\boldsymbol{\zeta}$. Neznámý parametr γ vyjadřuje rozptyl (normálně rozdělených) náhodných efektů.

Více o frailty modelech lze najít v Therneau (2000).

TESTY PODMODELŮ

Při hledání vhodných vysvětlujících proměnných je nutné testovat podmodely. Můžeme použít:

- **testy Waldova typu**
- **testy poměrem věrohodnosti.**

Problémem u těchto testů ve frailty modelech je rozdělení testové statistiky. V úvahu přichází následující možnosti:

- **χ^2 -rozdělení**
- **Lineární kombinace χ^2 -rozdělení** Tj. statistika má stejné rozdělení jako náhodná veličina $\sum t_i X_i^2$, kde X_i jsou standardizované

normálně rozdělené veličiny a t_i vlastní čísla dané matice odvozené z informační matice.

Bylo dokázáno (Grey (1992)), že toto rozdělení má Waldova testová statistika v případě, že známe rozptyl náhodných efektů.

• p-hodnota testu odvozená na základě simulace

Zde nejprve odhadneme parametry v testovaném podmodelu. Na základě tohoto podmodelu opakovaně generujeme nová data a pro každá z nich spočteme testovou statistiku (Waldovu nebo testu poměrem věrohodností). Jako p-hodnotu testu vezmeme procento těchto nových hodnot testové statistiky, které jsou vyšší než hodnota testové statistiky spočtené z původních dat.

PŘEDPOKLÁDANÉ MODELY

Při hledání optimálního modelu pro rizikovou funkci nalezení skryté plošiny bylo vyzkoušeno mnoho možností, zde si ukážeme čtyři z nich:

$$\lambda_{ij} \sim \text{QNP}_i + \text{trial}_j + \text{trial}_j^2 + \text{den}_j + \text{QNP}_i : \text{trial}_j + \text{QNP} : \text{trial}_j^2 + \text{trt}_i : \text{den}_j + \text{trial}_j : \text{den}_j + \text{trial}_j^2 : \text{den}_j + \text{QNP}_i : \text{trial}_j : \text{den}_j + \text{QNP}_i : \text{trial}_j^2 : \text{den}_j \quad (1)$$

$$\lambda_{ij} \sim \text{QNP}_i + \text{trial}_j + \text{den}_j + \text{QNP}_i : \text{trial}_j + \text{QNP}_i : \text{den}_j + \text{trial}_j : \text{den}_j + \text{QNP}_i : \text{trial}_j : \text{den}_j \quad (2)$$

$$\lambda_{ij} \sim \text{QNP}_i + \text{trial}_j + \text{trial}_j^2 + \text{den}_j + \text{QNP}_i : \text{den}_j \quad (3)$$

$$\lambda_{ij} \sim \text{QNP}_i + \text{trial}_j + \text{den}_j + \text{QNP}_i : \text{trial}_j + \text{trial}_j : \text{den}_j \quad (4)$$

VÝSLEDKY TESTŮ PODMODELŮ

	Testová statistika	χ^2 distr.	p-hodnoty distr. $\sum t_i X_i^2$	simulace
Podmodel (2)	12.828	0.1191	0.12	0.0944
Podmodel (3)	17.881	0.2316	0.21	0.1752
Podmodel (4)	22.062	0.0911	0.08	0.0667

Testové statistiky a p-hodnoty Waldova testu podmodelů modelu (1).

	Testová statistika	χ^2 distr.	p-hodnoty distr. $\sum t_i X_i^2$	simulace
Podmodel (2)	13.094	0.1098	0.11	0.1631
Podmodel (3)	19.443	0.1640	0.15	0.1772
Podmodel (4)	24.045	0.0542	0.04	0.0830

Testové statistiky a p-hodnoty testu poměrem věrohodností podmodelů modelu (1).

SOFTWARE

Všechny analýzy byly dělány v prostředí R. K práci s frailty modely byla použita funkce `coxph` v balíčku `survival` se členem `frailty` zahrnutým ve formuli.

ZÁVĚRY

Zjistili jsme, že riziková funkce, že hlodavec nalezne skrytou plošinu, se liší pro zvířata ošetřená quinpirolem a pro kontrolní skupinu. Tento rozdíl není závislý na pořadovém čísle pokusu, ale na dni, v kterém pokus proběhl. Interpretujeme-li vliv pořadového čísla pokusu jako schopnost zvířete učít se a vliv dne jako schopnost pamatovat si rozložení předmětů v prostoru, můžeme říct, že obsedantně nutková porucha nemá vliv na učení hlodavců, ale má vliv na jejich paměť.

Reference.

- Therneau, T. M., Grambsch, P. M. (2000). *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer-Verlag, New York.
- Gray, R. J. (1992). Flexible methods for analyzing survival data using splines, with applications to breast cancer prognosis. *J. Amer. Stat. Assoc.*, 87, pp. 942-951.

Poděkování. Účast na konferenci byla podpořena grantem GA ČR 402/06/0408.