

مدل‌های رگرسیونی غیرخطی آمیخته با توزیع نرمال/مستقل

عطیه شبانیان بروجنی^۱، ایرج کاظمی^۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۸/۲۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۶/۳۰

چکیده:

یک کاربرد مشهور از مدل‌های غیرخطی با اثرهای آمیخته در مطالعه‌های پزشکی است، که در آن چگونگی اثر داروهای مصرفی بیماران در طول زندگی آنها بررسی می‌شود. در برازش این مدل‌ها فرض متداول نرمال بودن اثرهای تصادفی و مؤلفه‌های خطا است، اما عدم برقراری آن می‌تواند موجب نتایج نامعتبر در برآوردیابی شود. به همین دلیل در تحلیل داده‌های فارماکوکینتیک توزیع‌هایی از جمله نرمال، اسلش، تی-استیودنت و نرمال-آلوده در نظر گرفته می‌شوند تا بتوان به تحلیلی استوار دست یافت. در این مقاله برآورد پارامترهای مدل غیرخطی با اثرهای آمیخته از طریق روش ماکسیمم درست‌نمایی با استفاده از نرم‌افزار SAS برای مجموعه داده‌های فارماکوکینتیک صورت می‌گیرد. همچنین با استفاده از معیارهای انتخاب مدل که بر اساس این رویکرد هستند، بهترین مدل برازشی بر روی این داده‌ها برگزیده می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: اثرهای آمیخته، داده‌های اندازه‌گیری مکرر، برآورد ماکسیمم درست‌نمایی، مدل‌های سلسله مراتبی.

۱ مقدمه

است که در آن امید ریاضی شرطی پاسخ به شرط اثرهای تصادفی به‌صورت تابعی غیرخطی از ضرایب بیان می‌شود یا به‌عنوان گسترشی از مدل‌های رگرسیونی غیرخطی برای داده‌های مستقل که در آن اثرهای تصادفی در ضرایب گنجانده شده است. با این توصیف مدل مورد نظر این امکان را می‌دهد که به تفاوت‌های بین واحدهای آزمایشی و نیز به همبستگی درون واحدهای آزمایشی توجه شود.

یک موضوع مهم در تحلیل داده‌های فارماکوکینتیک وجود مشاهدات دورافتاده و عدم برقراری فرض نرمال بودن مؤلفه‌های خطا و اثرهای تصادفی است. بنا بر این، استفاده از زیرکلاسی از توزیع‌های بیضوی چندمتغیره، به نام نرمال/مستقل یا آمیخته مقیاس نرمال، که بسیاری از توزیع‌های متداول مانند اسلش، تی-استیودنت و نرمال-آلوده را دربر می‌گیرد، در پژوهش‌های اخیر پیشنهاد شده است.

اگر تعداد اندازه‌های درون-واحدهای آزمایشی زیاد و

مدل‌های غیرخطی با اثرهای آمیخته در بسیاری از تحلیل داده‌های اندازه‌گیری مکرر، مانند داده‌های پانلی و طولی، به‌کار می‌روند. این مدل‌ها به‌طور توأم همبستگی مشاهدات درون واحدهای آزمایشی در طول زمان و ناهمگونی واحدهای آزمایشی را در مدل‌سازی منظور می‌کنند. تحلیل داده‌های طولی در کاربردهای پزشکی بسیار استفاده می‌شود. مدل غیرخطی استاندارد برای داده‌های مقطعی را می‌توان برای مدل‌سازی داده‌های طولی و یا داده‌های خوشه‌ای به‌وسیله معرفی اثرهای تصادفی توسعه داد که این همبستگی میان مشاهدات مکرر درون هر واحد آزمایشی و تغییرات بین واحدهای آزمایشی را در مدل‌سازی لحاظ می‌کند.

در مدل‌های غیرخطی با اثرهای آمیخته تابع مدل اثرهای ثابت و تصادفی به‌صورت غیرخطی ظاهر می‌شوند. به عبارت دیگر، این مدل‌ها گسترشی از مدل‌های خطی با اثرهای آمیخته

^۱ دانش‌آموخته کارشناسی ارشد آمار، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ هیأت علمی گروه آمار، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲ تعاریف و مقدمات

یک مدل غیرخطی با اثرهای آمیخته (NLME) را می‌توان به صورت غیرخطی سلسله مراتبی بر اساس تغییرات درون-واحدهای آزمایشی و تغییرات بین-واحدهای آزمایشی بازنویسی کرد. در مرحله اول ساختار میانگین و واریانس کوواریانس برای یک خوشه یا واحد آزمایشی مشخص می‌شود (رابطه (۱)) و در مرحله دوم تغییرات بین-واحدهای آزمایشی از طریق اثرهای تصادفی مدل سازی می‌شود (رابطه (۲)).

۱.۲ ساختار مدل

[۱۰] یک فرمول بندی از مدل‌های NLME ارائه شده است که آنها را می‌توان به صورت سلسله مراتبی در نظر گرفت. برای j -امین مشاهده از i -امین واحد آزمایشی مدل به صورت زیر

$$y_{ij} = f(\phi_{ij}, x_{ij}) + \epsilon_{ij}, \quad i = 1, \dots, M, \quad j = 1, \dots, n_i \quad (1)$$

است، که در آن M تعداد گروه‌ها، n_i تعداد مشاهدات در گروه i -ام، f تابعی حقیقی و مشتق پذیر از بردار پارامتریک گروه خاص (ϕ_{ij}) و بردار متغیر توضیحی x_{ij} است، ϵ_{ij} خطای درون-گروهی است که عموماً دارای توزیع نرمال است. f تابعی غیرخطی از بردار پارامتر ϕ_{ij} است، که به صورت زیر

$$\phi_{ij} = \mathbf{A}_{ij}\beta + \mathbf{B}_{ij}\mathbf{b}_i, \quad \mathbf{b}_i \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{D}) \quad (2)$$

مدل سازی می‌شود، که در آن β برداری p -بعدی از اثرهای ثابت و $\mathbf{b}_i$ بردار q -بعدی از اثرهای تصادفی است که متناظر با i -امین واحد آزمایشی است، $\mathbf{A}_{ij}$ و $\mathbf{B}_{ij}$ به ترتیب بردارهای مدل با ابعاد مناسب هستند که ممکن است برخی یا همه مقادیر متغیرهای توضیحی را شامل شوند.

فرض بر آن است که مشاهدات درون گروه‌های مختلف مستقل هستند و خطای درون-گروهی ϵ_{ij} مستقل از هم و دارای توزیع $N(\mathbf{0}, \sigma^2)$ و مستقل از $\mathbf{b}_i$ هستند. فرض استقلال و یا همسانی خطای درون-گروهی می‌تواند در برخی حالات کاربردی نقض شود، که در بخش (۲.۵) ارائه خواهد شد.

تغییرات اثرهای تصادفی کم باشد، آنگاه تقریب درست‌نمایی اغلب به درستی اجرا می‌شود. اگرچه، زمانی که برخی از واحدهای آزمایشی اندازه کمی دارند یا تغییرپذیری زیاد باشد، خطاهایی که در تقریب درست‌نمایی هستند با تقریب مورد رسیدگی قرار می‌گیرند [۱۰]. الگوریتم‌هایی برای تقریب ماکسیمم درست‌نمایی توسط پین هیرو و بتس ارائه شده است. برخی از این الگوریتم‌ها بر اساس روش‌های عددی انتگرال‌گیری مونته‌کارلو یا روش نیوتن-رافسن به منظور تقریب انتگرال تابع درست‌نمایی طراحی شده‌اند و برخی دیگر از روش‌های تقریبی مانند بسط تیلور و تقریب لاپلاس برای محاسبه تابع درست‌نمایی حاشیه‌ای بهره می‌گیرند.

[۶] غیرخطی آمیخته را توسط بعضی توزیع‌های چندمتغیره با خاصیت دم پهن بودن و با به کارگیری تعمیم الگوریتم‌های EM مانند SAEM و MCEM انجام داده‌اند. [۳] استنباط بیزی مدل‌های غیرخطی با اثرهای تصادفی را با توزیع‌های نرمال/مستقل انجام داده و بعضی معیارهای انتخاب مدل را جهت انتخاب بهترین مدل برازش شده در تحلیل داده‌های تجربی به کار برده‌اند. [۴] به مطالعه رویکردهای مدل با اثرهای آمیخته برای داده‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک پرداخته است.

ساختار این مقاله به صورت زیر است، در بخش دوم ساختار مدل‌های غیرخطی با اثرهای آمیخته و مفاهیم مقدماتی از توزیع‌های نرمال/مستقل ارائه می‌شود. در بخش سوم روش‌های برآوردیابی پارامترها بر اساس تقریب لاپلاس و مربع بندی گاوس ارائه می‌شود. در بخش چهارم معیارهای انتخاب معرفی می‌شوند. در بخش پنجم، مطالعه‌های فارماکوکینتیک ارائه می‌شود. همچنین فرض نرمال بودن اثرهای تصادفی و مؤلفه‌های خطا پرداخته بررسی می‌شوند. در ادامه چند توزیع بیضوی بر روی مؤلفه‌های خطا برازش داده می‌شود و با استفاده از معیارهای مقایسه مدل بهترین توزیع برازشی انتخاب می‌شود. در بخش هفتم نتیجه‌گیری ارائه می‌شود.

۱.۲.۲ توزیع‌های نرمال/مستقل

تعریف ۱.۲. [۶] خانواده توزیع‌های نرمال/مستقل بر اساس حالت سلسله مراتبی تصادفی زیر

$$y \stackrel{d}{=} \mu + U^{1/2} Z \quad (۴)$$

تعریف می‌شود که در آن y بردار تصادفی p -متغیره است. μ بردار مکان و $Z \sim N_p(0, \Sigma)$ مستقل از متغیر آمیختگی U با تابع توزیع تجمعی $H(u|\nu)$ است. ν اسکالر یا بردار پارامتر متعلق به توزیع U است.

لم ۲.۲. با توجه به تعریف ۱.۲ می‌توان y را به صورت سلسله مراتبی زیر

$$y|u \sim N_p(\mu, u^{-1}\Sigma), \quad u \sim H(\nu) \quad (۵)$$

در نظر گرفت.

از این لم نتیجه می‌شود که توزیع‌های نرمال/مستقل (NI) به صورت آمیخته مقیاسی از توزیع نرمال است.

لم ۳.۲. تابع چگالی حاشیه‌ای y به صورت زیر است:

$$NI(y|\mu, \Sigma, \nu) = \int_0^\infty \phi_p(y; \mu, u^{-1}\Sigma) dH(u|\nu), \quad (۶)$$

که در آن $\phi_p(\cdot; \mu, \Sigma)$ تابع چگالی توزیع نرمال p -متغیره با بردار میانگین μ و ماتریس واریانس-کوواریانس Σ است. نماد $Y \sim NI_p(\mu, \Sigma, H)$ را به کار می‌بریم.

خانواده آمیخته مقیاسی از توزیع‌های نرمال بسیار پرکاربرد است و به طور عموم برای مدل‌سازی استوار استفاده می‌شود [۳]. بعضی از اعضای این خانواده در زیر آمده است.

• توزیع تی-استیودنت چندمتغیره تعمیم‌یافته

$Gt_p(\mu, \Sigma, \nu_1, \nu_2)$: بردار تصادفی p -بعدی Y در فضای

$\mathbb{R}^p$ دارای توزیع تی-استیودنت چندمتغیره تعمیم‌یافته

است، هرگاه U در (۴) توزیع $\text{Gamma}(\nu_1/2, \nu_2/2)$

باشد. در این صورت، تابع چگالی Y به صورت

$$GT(y|\mu, \Sigma, \nu) = \frac{\Gamma(\frac{p+\nu_1}{2})}{\Gamma(\frac{\nu_1}{2})^{p/2}} \nu_2^{-p/2} |\Sigma|^{-1/2} \times \left(1 + \frac{d}{\nu_2}\right)^{-\left(\frac{p+\nu_1}{2}\right)}, \quad y \in \mathbb{R}^p, \nu_1, \nu_2 > 0$$

به دلیل آن که f می‌تواند هر تابع غیرخطی از ϕ_{ij} باشد، ضرایب خاص-گروهی ϕ_{ij} می‌توانند مانند A_{ij} و B_{ij} ساده انتخاب شوند. با این وجود، مدل‌سازی ϕ_{ij} ممکن است در دو مرحله مناسب به نظر برسد، در این صورت محاسبات ساده‌تری را به منظور رسیدن به تابع مدلی شامل β و b_i خواهیم داشت.

برای استفاده‌های بعدی رابطه (۱) و (۲) را می‌توان به صورت ماتریسی زیر

$$y_i = f(\phi_i, x_i) + \epsilon_i, \quad \phi_i = A_i \beta + B_i b_i, \quad (۳)$$

برای $i = 1, \dots, M$ نوشت.

۲.۲ توزیع‌های بیضوی چندمتغیره

بردار تصادفی Y در فضای $\mathbb{R}^p$ دارای توزیع بیضوی چندمتغیره با بردار پارامتر مکان $\mu \in \mathbb{R}^p$ و ماتریس معین مثبت مقیاس $\Sigma \in \mathbb{R}^{p \times p}$ است، هرگاه تابع چگالی آن به صورت زیر باشد:

$$f_Y(y) = c_{d,f} |\Sigma|^{-1/2} f(d_\Sigma(y, \mu)), \quad y \in \mathbb{R}^p$$

که در آن $f: \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ تابع چگالی محوری، $c_{d,f}$ مقیاس نرمال‌ساز و

$$d_\Sigma(y, \mu) := \sqrt{(y - \mu)' \Sigma^{-1} (y - \mu)}$$

فاصله مایلونوبیس بین y و μ است. این توزیع با نماد $Y \sim E_p(\mu, \Sigma, F)$ نمایش داده می‌شود، که در آن F تابع توزیع تجمعی متغیر مولد است.

پس از انجام محاسبات جبری می‌توان نشان داد که تابع مشخصه Y به صورت زیر است:

$$\phi_Y(t) = \exp(it' \mu) \varphi(t' \Sigma t), \quad t \in \mathbb{R}^p$$

که در آن $\varphi: \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ تابع مشخصه مولد متغیر Y است.

زیر کلاسی از توزیع‌های بیضوی، توزیع‌های نرمال/مستقل (NI) یا همان آمیخته مقیاسی از توزیع‌های نرمال (SMN) هستند، که در بخش بعد به توصیفی از این توزیع‌ها پرداخته شده است.

۳ برآورد ماکسیمم درست‌نمایی

در مدل‌های غیرخطی با اثرهای آمیخته برآورد ماکسیمم درست‌نمایی بر اساس چگالی حاشیه‌ای پاسخ y صورت می‌پذیرد. برای یک مدل با Q سطوح آشیانه‌ای، چگالی حاشیه‌ای y به صورت زیر

$$p(y|\beta, \sigma^2, D_1, \dots, D_Q) = \int p(y|b, \beta, \sigma^2) p(b|D_1, \dots, D_Q) db \quad (7)$$

است، که در آن چگالی حاشیه‌ای y به شرط اثرهای تصادفی b به صورت $p(y|b, \beta, \sigma^2)$ و چگالی حاشیه‌ای b به صورت $p(b|D_1, \dots, D_Q)$ آمده است. برای مدل غیرخطی با اثرهای آمیخته در رابطه (۱) ماتریس واریانس-کوواریانس را می‌توان از دیدگاه عامل دقت Δ بیان نمود، بدین صورت که هرگاه $D^{-1} = \sigma^2 \Delta^T \Delta$ ، چگالی حاشیه‌ای y به صورت زیر حاصل می‌شود:

$$p(y|\beta, \sigma^2, \Delta) = \frac{|\Delta|^M}{(\gamma \pi \sigma^2)^{(N+Mq)/\gamma}} \times \prod_{i=1}^M \int \exp \left\{ \frac{\|y_i - f_i(\beta, b_i)\|^2 + \|\Delta b_i\|^2}{-\gamma \sigma^2} \right\} db_i \quad (8)$$

که در آن $f_i(\beta, b_i) = f_i[\phi_i(\beta, b_i), x_i]$

با توجه به آن‌که تابع مدل f در اثرهای تصادفی به صورت غیرخطی است، انتگرال موجود در (۸) رابطه در حالت کلی شکل صریحی ندارد. اما روش بهینه‌سازی عددی برای محاسبه تابع درست‌نمایی قابل انجام است. برخی از این روش‌ها شامل در نظر گرفتن بسط مرتبه-اول سری تیلور تابع مدل f در اطراف مقدار مورد انتظار اثرهای تصادفی یا در حالت شرطی اثرهای تصادفی است. همچنین از روش مربع‌بندی گاوس نیز استفاده می‌شود.

دو روش متفاوت برای تقریب تابع درست‌نمایی برای مدل‌های غیرخطی با اثرهای آمیخته در رابطه (۸) معرفی شده است. روش اول توسط تقریب لاپلاس تابع درست‌نمایی صورت می‌گیرد و روش دوم مربع‌بندی گاوس است که تعمیم بسیار کلی از تقریب لاپلاس است.

است، که $\Gamma(\cdot)$ تابع استاندارد گاما است. اگر $\nu_1 = \nu_2 = \nu$ ، آن‌گاه توزیع فوق به تی-استیودنت چندمتغیره $t_p(\mu, \Sigma, \nu)$ ، اگر $\nu_1 = \nu_2 = 1$ ، آن‌گاه توزیع فوق به کوشی چندمتغیره $C_p(\mu, \Sigma, 1)$ و اگر $\nu_1, \nu_2 \rightarrow \infty$ ، آن‌گاه به نرمال چندمتغیره تبدیل می‌شود.

• توزیع اسلش چندمتغیره $SL_p(\mu, \Sigma, \nu)$: بردار تصادفی p -بعدی Y در فضای $\mathbb{R}^p$ دارای توزیع اسلش چندمتغیره است، هرگاه $U \sim \text{Beta}(\nu, 1)$ ، آن‌گاه تابع چگالی Y به صورت زیر

$$SL(y|\mu, \Sigma, \nu) = \nu \int_0^1 u^{\nu-1} \phi_p(y; \mu, u^{-1}\Sigma) du$$

$$f_{\mu, \Sigma, \nu}(y) = \frac{\nu |\Sigma|^{-1/\gamma}}{(\gamma \pi)^{p/\gamma}} \times \int_0^1 u^{\nu+p/\gamma-1} e^{-\frac{1}{\gamma} u(y-\mu)'\Sigma^{-1}(y-\mu)} du$$

است (برای $y \in \mathbb{R}^p$ و $\nu > 0$). اگر $\nu \rightarrow \infty$ ، آن‌گاه توزیع فوق به نرمال چندمتغیره تبدیل می‌شود.

• توزیع نرمال-آلوده چندمتغیره $CN_p(\mu, \Sigma, \nu)$: بردار تصادفی p -بعدی Y در فضای $\mathbb{R}^p$ دارای توزیع نرمال-آلوده چندمتغیره است، هرگاه U متغیر تصادفی گسسته دو وضعیتی با تابع چگالی احتمال زیر باشد:

$$h(u|\nu) = \nu \mathbb{I}_{\{\gamma\}}(u) + (1-\nu) \mathbb{I}_{\{1\}}(u)$$

که در آن $\nu = (\nu, \gamma)$ برای $\nu, \gamma \in (0, 1)$ و $\mathbb{I}_{\{\tau\}}(\cdot)$ تابع نشانگر بر روی مجموعه $\{\tau\}$ است. تابع چگالی Y به صورت

$$CN(y|\mu, \Sigma, \nu) = \nu \phi_p(y; \mu, \gamma^{-1}\Sigma) + (1-\nu) \phi_p(y; \mu, \Sigma)$$

است (برای $y \in \mathbb{R}^p$ ، $\nu \in (0, 1)$ و $\gamma \in (0, 1)$). پارامتر ν می‌تواند به عنوان نسبتی از مشاهدات دورافتاده معرفی شود در حالی که γ به عنوان عامل مقیاس معرفی می‌گردد. اگر $\gamma \rightarrow 1$ و $\nu \rightarrow 0$ ، آن‌گاه توزیع نرمال-آلوده چندمتغیره به نرمال چندمتغیره تبدیل می‌شود.

۱.۳ تقریب لاپلاس

ماتریس هسی نیز به صورت زیر است:

$$g''(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i) = - \frac{\partial^2 \mathbf{f}_i(\beta, \mathbf{b}_i)}{\partial \mathbf{b}_i \partial \mathbf{b}_i^T} \bigg|_{\hat{\mathbf{b}}_i} [\mathbf{y}_i - \mathbf{f}_i(\beta, \hat{\mathbf{b}}_i)] + \frac{\partial \mathbf{f}_i(\beta, \mathbf{b}_i)}{\partial \mathbf{b}_i} \bigg|_{\hat{\mathbf{b}}_i} \frac{\partial \mathbf{f}_i(\beta, \mathbf{b}_i)}{\partial \mathbf{b}_i^T} \bigg|_{\hat{\mathbf{b}}_i} + \Delta^T \Delta \quad (10)$$

این ماتریس شامل مشتقات دوم f است که در $\hat{\mathbf{b}}_i$ سهمی از

$$\frac{\partial^2 \mathbf{f}_i(\beta, \mathbf{b}_i)}{\partial \mathbf{b}_i \partial \mathbf{b}_i^T} \bigg|_{\hat{\mathbf{b}}_i} [\mathbf{y}_i - \mathbf{f}_i(\beta, \hat{\mathbf{b}}_i)]$$

را دارد و معمولاً نسبت به $\partial \mathbf{f}_i(\beta, \mathbf{b}_i) / \partial \mathbf{b}_i^T \big|_{\hat{\mathbf{b}}_i}$ ناچیز است. بنا بر این تقریب مورد نظر به صورت زیر

$$g''(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i) = G(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i) = \frac{\partial \mathbf{f}_i(\beta, \mathbf{b}_i)}{\partial \mathbf{b}_i} \bigg|_{\hat{\mathbf{b}}_i} \frac{\partial \mathbf{f}_i(\beta, \mathbf{b}_i)}{\partial \mathbf{b}_i^T} \bigg|_{\hat{\mathbf{b}}_i} + \Delta^T \Delta$$

به کار می رود.

این تقریب شبیه به الگوریتم حد اقل مربعات غیرخطی است و دارای مزایایی برای مشتق جزئی مرتبه اول f است که در ارتباط با اثرهای تصادفی است، اینها معمولاً به عنوان یک تابعی مجزا از برآورد $\hat{\mathbf{b}}_i$ در دسترس هستند.

تقریب لاپلاس اصلاح شده لگ-درست نمایی در مدل غیرخطی آمیخته در رابطه (۱) به صورت زیر

$$\ell_{LA}(\beta, \sigma^2, \Delta | \mathbf{y}) = - \frac{N}{2} \log(\pi \sigma^2) + M \log |\Delta| - \frac{1}{2} \left\{ \sum_{i=1}^M \log |G(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i)| + \sigma^{-2} \sum_{i=1}^M g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{b}}_i) \right\} \quad (11)$$

ارائه می شود. به دلیل آنکه $\hat{\mathbf{b}}_i$ به σ^2 به شرط β و Δ وابسته نیست، برآورد ماکسیم درست نمایی σ^2 (بر اساس ℓ_{LA} بالا) به صورت زیر

$$\hat{\sigma}^2 = \hat{\sigma}^2(\beta, \Delta, \mathbf{y}) = \sum_{i=1}^M g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{b}}_i) / N$$

است. می توان جزئیاتی از ℓ_{LA} موجود در σ^2 را به منظور کاهش بعد مسئله بهینه سازی به دست آورد. به عبارت دیگر ℓ_{LA}

روش تقریب لاپلاس غالباً در استنباطهای فراوانی گرا و بیزی برای برآورد چگالی پسین حاشیه ای و توزیع های پیش بینی استفاده می شود. همچنین این روش می تواند برای تقریب تابع درست نمایی در مدل های غیرخطی با اثرهای آمیخته به کار رود. مدل غیرخطی رابطه (۱) را در نظر بگیرید، تابع چگالی حاشیه ای $\mathbf{y}_i$ در رابطه (۸) به صورت زیر است:

$$p(\mathbf{y}_i | \beta, \sigma^2, \Delta) = \int (\pi \sigma^2)^{-(n_i+q)/2} |\Delta| \times \exp[-g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i) / \pi \sigma^2] d\mathbf{b}_i$$

که در آن $g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i) = \|\mathbf{y}_i - \mathbf{f}_i(\beta, \mathbf{b}_i)\|^2 + \|\Delta \mathbf{b}_i\|^2$ با در نظر گرفتن عبارت های زیر:

$$\hat{\mathbf{b}}_i = \hat{\mathbf{b}}_i(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i) = \arg \min_{\mathbf{b}_i} g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i),$$

$$g'(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i) = \frac{\partial g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i)}{\partial \mathbf{b}_i},$$

$$g''(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i) = \frac{\partial^2 g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i)}{\partial \mathbf{b}_i \partial \mathbf{b}_i^T}$$

بسط مرتبه دوم تیلور g در اطراف $\hat{\mathbf{b}}_i$ به صورت زیر است:

$$g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i) \simeq g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{b}}_i) + \frac{1}{2} [\mathbf{b}_i - \hat{\mathbf{b}}_i]^T g''(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{b}}_i) [\mathbf{b}_i - \hat{\mathbf{b}}_i] \quad (9)$$

با توجه به آنکه $g'(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i) = 0$ عبارت به صورت خطی بیان نمی شود. در عوض تقریب لاپلاس به صورت زیر تعریف می شود:

$$p(\mathbf{y} | \beta, \sigma^2, \Delta) \simeq (\pi \sigma^2)^{-N/2} |\Delta|^M \exp \left[- \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^M g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{b}}_i) \right] \times \prod_{i=1}^M \int (\pi \sigma^2)^{\frac{q}{2}} \exp \left\{ - \frac{1}{2\sigma^2} [\mathbf{b}_i - \hat{\mathbf{b}}_i]^T g''(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{b}}_i) [\mathbf{b}_i - \hat{\mathbf{b}}_i] d\mathbf{b}_i \right. \\ \left. = (\pi \sigma^2)^{-N/2} |\Delta|^M \exp \left[- \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^M g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{b}}_i) \right] \times \prod_{i=1}^M |g''(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i)|^{-\frac{1}{2}} \right.$$

به صورت زیر

$$\ell_{LAp}(\beta, \Delta | \mathbf{y}) = -\frac{N}{\gamma} [1 + \log(2\pi) + \log(\hat{\sigma}^2)] \\ + M \log |\Delta| - \frac{1}{\gamma} \sum_{i=1}^M \log |G(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i)|$$

این انتگرال روش مربع بندی گاوس بسیار مفید است. در حالت کلی این روش می‌تواند به عنوان یک نسخه مشخص از الگوریتم مونت کارلو تلقی شود که در آن نمونه تصادفی از اثرهای تصادفی، $\mathbf{b}_i$ ، از توزیع $N(\mathbf{0}, \mathbf{D})$ تولید می‌شود. این نمونه و وزن‌های موجود در مربع بندی گاوس از قبل ثابت فرض می‌شوند، در حالی که در روش مونت کارلو به صورت تصادفی انتخاب می‌شوند.

در مدل غیرخطی آمیخته، تابع انتگرال متناسب با عبارت زیر است:

$$\exp[-g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i)/2\sigma^2]$$

که توسط چگالی $N(\hat{\mathbf{b}}_i, \sigma^2 G^{-1}(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i))$ تقریب زده می‌شود و $\hat{\mathbf{b}}_i$ و $G(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i)$ در رابطه (۱۰) تقریب زده می‌شوند. اهمیت توزیع در مربع بندی گاوس استفاده شده است، بدین منظور شبکه طولی در مقیاس $\mathbf{b}_i$ ، حول حالت‌های شرطی $\hat{\mathbf{b}}_i$ و $G(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i)$ برای مقیاس بندی استفاده می‌شود. با در نظر گرفتن $\mathbf{z}_j$ و ω_j برای $j = 1, \dots, NGQ$ ، به ترتیب، نقاط و وزن برای مربع بندی گاوس (یک بعدی) با NGQ نقطه بر اساس هسته $N(\mathbf{0}, I)$ است، مربع بندی گاوس به صورت زیر ارائه می‌شود

$$\int \exp[-g(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i)/2\sigma^2] d\mathbf{b}_i \\ = \int \sigma^q |G(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i)|^{-1/2} \\ \times \exp\left\{-g[\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{b}}_i + \sigma G^{-1}(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i)\mathbf{z}]/2\sigma^2\right. \\ \left. + \|\mathbf{z}\|^2/2\right\} \exp(-\|\mathbf{z}\|^2/2) d\mathbf{z} \\ \simeq \sigma^q |G(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i)|^{-1/2} \sum_{j=1}^{NGQ} \cdots \sum_{j=q=1}^{NGQ} \exp(-g[\beta, \Delta, \mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{b}}_i \\ + \sigma G^{-1/2}(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i)\mathbf{z}]/2\sigma^2 + \|\mathbf{z}_j\|^2/2) \prod_{k=1}^q \omega_{j_k}$$

که در آن $[G(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i)]^{1/2}$ دلالت بر ریشه درجه دوم $\mathbf{z}_j = (z_{j1}, \dots, z_{jq})^T$ دارد و $G(\beta, \Delta, \mathbf{y}_i)$

تقریب سازوار نرمال تابع لگ-درست‌نمایی در مدل

در نظر گرفته می‌شود. اگر تابع مدل f به صورت خطی از اثرهای تصادفی باشد، تقریب لاپلاس اصلاح شده به خاطر بسط مرتبه دوم تیلور در رابطه (۹) و وقتی $\mathbf{f}_i(\beta, \mathbf{b}_i) = \mathbf{f}_i(\beta) + \mathbf{Z}_i(\beta)\mathbf{b}_i$ دقت بیشتری دارد.

در حالت کلی به نظر نمی‌رسد که تعمیم قابل قبولی از مفهوم برآورد ماکسیم درست‌نمایی-مقید در مدل‌های غیرخطی با اثرهای آمیخته وجود داشته باشد. مشکل این است که ماکسیم درست‌نمایی-مقید وابستگی شدیدی به خطی بودن اثرهای ثابت در تابع مدل دارد، که در مدل‌های غیرخطی این امکان رخ نمی‌دهد. [۵] به دور از مشکلاتی که در استفاده از این تقریب در تابع مدل f که اثرهای ثابت، β ، به صورت خطی رخ می‌دهد، نتایجی را به دست آورده‌اند. در این حالت تقریب لاپلاس قابل انجام نیست، مگر این‌که بسط تیلور دیگری از تابع مدل را که منجر به مورد بسیار مشابهی با این رویکرد است به کار گرفت.

۲.۳ روش مربع بندی گاوس

مربع بندی گاوس برای تقریب انتگرال توابع پیچیده انجام می‌شود. این تقریب به صورت مجموع متناهی از حاصل ضرب وزن‌های مشخص و معلوم در توابع درون انتگرال که مقادیر آن توابع در وزن‌ها محاسبه شده‌اند، به دست می‌آید. وزن‌ها از طریق الگوریتم پیشنهادی [۱، ۲] به دست می‌آیند. مربع بندی گاوس برای حل انتگرال‌های چندگانه عددی پیچیده بسیار دقت خوبی دارد. ساختار انتگرال در مدل غیرخطی با اثرهای آمیخته را می‌توان به طور متوالی از مربع بندی نرمال یک بعدی ساده محاسبه کرد. در غیر این صورت، انتگرال‌های چندگانه توسط مجموع‌های چندتایی قابل حل هستند.

استنباط آماری مدل غیرخطی با اثرهای آمیخته یک سطحی بر نرمال چندمتغیره استوار است که محاسبه چگالی حاشیه‌ای آن نیاز به حل انتگرال روی اثرهای تصادفی دارد. برای حل

غیرخطی آمیخته به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} \ell_{AGQ}(\beta, \sigma^2, \Delta | y) = & -\frac{N}{2} \log(2\pi\sigma^2) + M \log |\Delta| \\ & - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^M \{\log |G(\beta, \Delta, y_i)|\} \\ & + \sum_{j_1=1}^{N_{GQ}} \log \left(\sum_{j_q=1}^{N_{GQ}} \exp -g[\beta, \Delta, y_i, \hat{b}_i] \right. \\ & \left. + \sigma G^{-1/2}(\beta, \Delta, y_i) z_j / \sqrt{\sigma^2} \right. \\ & \left. + \|z_j\|^2 / 2 \prod_{k=1}^q \omega_{j_k} \right). \end{aligned}$$

در نقطه $N_{GQ} = 1$ تقریب مربع بندی گاوس به لاپلاس اصلاح شده در رابطه (۱۱) تبدیل می شود. دلیل آن است که در این مورد $z_1 = 0$ و $\omega_1 = 0$. همچنین مربع بندی گاوس در حالتی که تابع مولد f از اثرهای ثابت به صورت خطی است، تقریب دقیقی از لگ-درست نمایی به دست می دهد.

تقریب مربع بندی گاوس را می توان با افزایش تعداد نقاط مربع بندی، N_{GQ} ، به صورت دقیق به دست آورد. البته با افزایش تعداد نقاط سرعت محاسبات کاهش می یابد. در عمل $N_{GQ} \leq 7$ مناسب است و $N_{GQ} = 1$ اغلب تقریب قابل قبولی فراهم می کند.

این دو روش ذکر شده با استفاده از برنامه SAS انجام می گیرند. اهمیت موضوع در مطالعه های تجربی جهت انتخاب مدل مناسب از بین انواع مدل های رقیب قابل درک است. در این مقاله چند مدل آماری بر روی داده ها برازش داده و با استفاده از معیارهای انتخاب مدل بهترین را که برازنده است برگزیده ایم. مدل منتج شده از این فرایند می توانند در کاربردهای دیگر مانند پیش بینی های آتی به کار رود.

معیارهای مختلفی برای انتخاب مدل برازش شده به مجموعه ای از داده ها ارائه شده است که پرکاربردترین آنها به صورت زیر است.

معیار اطلاع آکائیکه (AIC): در حالت کلی، به صورت زیر است:

$$AIC = -2L(\hat{\theta} | y) + 2p,$$

که در آن p تعداد پارامترهای مدل و $L(\theta | y)$ تابع درست نمایی

در نقطه ماکسیم درست نمایی است.

اگر همه مدل های مورد بررسی دارای تعداد پارامترهای یکسان باشند AIC ممکن است شبیه به آزمون نسبت درست نمایی باشد. به ویژه، آزمون نسبت درست نمایی فقط برای مدل های آشیانه ای ارزشمند است در حالی که AIC این محدودیت را ندارد. وقتی اندازه نمونه کوچک باشد از اصلاح زیر استفاده می شود.

معیار اطلاع آکائیکه اصلاح شده (AICC) هرگاه n (اندازه نمونه) کوچک و یا p (تعداد پارامترها) بزرگ باشد، از معیار زیر

$$AICC = AIC + \frac{2p(p+1)}{n-p-1}$$

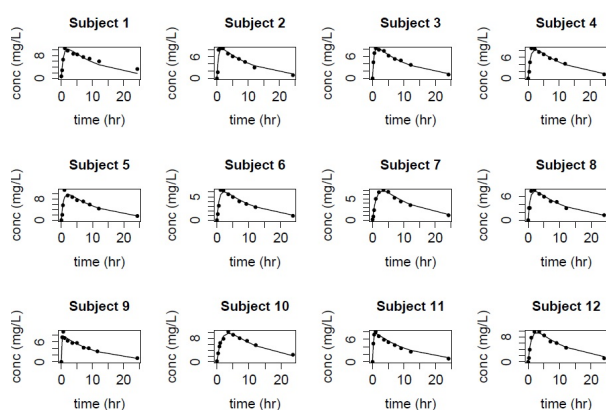
استفاده می شود.

معیار اطلاع بیزی (BIC) به صورت زیر است:

$$BIC = -2 \ln(L(\hat{\theta} | y)) + p \log(n),$$

که در آن p تعداد پارامترهای مدل، $L(\hat{\theta} | y)$ تابع درست نمایی در نقطه ماکسیم درست نمایی و n اندازه نمونه است.

ابتدا چند مدل رقیب به داده ها برازش داده می شوند و مقادیر معیارهای انتخاب رتبه بندی می شوند. مدلی که کمترین مقادیر معیارها را دارا باشد، به عنوان بهترین مدل برازشی انتخاب می شود.



شکل ۱. نمودار پراکندگی غلظت در زمان های مختلف

۴ تحلیل داده‌های فارماکوکینتیک

۱.۴ توصیف اولیه داده‌ها

در این مثال داده‌های تئوفیلین که توسط [۴، ۹، ۱۱، ۱۳، ۱۷] تحلیل شده‌اند در نظر گرفته می‌شود. هدف اصلی در مطالعه‌های جامعه فارماکوکینتیک برآورد پارامترهای مرتبط با تغییرات درون و بین-واحدهای آزمایشی (بیماران) در غلظت دارویی مشاهده شده است. از اهداف دیگر در مدل‌سازی جامعه فارماکوکینتیک ایجاد ارتباط بین پارامترها و متغیرهای توضیحی برای بیان تغییرات پارامترها و تسهیل در تصمیم‌گیری درمورد میزان دوز دارویی مصرفی است.

در این آزمایش، علاقه‌مند به آزمودن میزان غلظت خون در ۱۲ بیمار بعد از یک دوز خوراکی داروی تئوفیلین عامل ضد آسم است. اساس فرایند فارماکوکینتیک به وسیله مدل غیرخطی با اثرهای آمیخته زیر

$$Y_{ij} = \frac{D_i k_{ai} k_{ei}}{Cl_i (k_{ai} - k_{ei})} \times \{ \exp(-k_{ei} t_{ij}) - \exp(-k_{ai} t_{ij}) \} + \epsilon_{ij} \quad (12)$$

مدل‌سازی می‌شود که در آن Y_{ij} غلظت مشاهده شده از i -امین بیمار در زمان t_{ij} برای $i = 1, \dots, 12$ و $j = 1, \dots, 11$ است. هر بیمار دوز تئوفیلین D_i را در طول یک بازه زمانی ۲۵ ساعته از زمان صفر دریافت می‌کند، k_{ei} نسبت ثابت حذف برای i -امین بیمار، k_{ai} نسبت ثابت جذب برای i -امین بیمار، Cl_i ترخیص برای i -امین بیمار، است که نشان‌دهنده حجم خونی است که به وسیله دارو در طول زمان پاک‌سازی می‌شود و ϵ_{ij} ها مؤلفه‌های خطا است. پارامترهای فارماکوکینتیک برای هر بیمار به صورت زیر

$$\begin{aligned} Cl_i &= \exp(\beta_1 + b_{i1}) \\ k_{ai} &= \exp(\beta_2 + b_{i2}) \\ k_{ei} &= \exp(\beta_3) \end{aligned} \quad (13)$$

تعریف می‌شود، که در آن β ها پارامترهای اثرهای ثابت و (b_i, b_j) ها اثرهای تصادفی هستند. شکل ۱ غیرخطی بودن توزیع غلظت مشاهده شده را در زمان‌های مختلف برای هر بیمار نشان می‌دهد.

در مدل‌سازی‌های داده‌های طولی فرض بر آن است که اثرهای تصادفی و مؤلفه‌های خطای تصادفی دارای توزیع نرمال هستند، اما این فرض ممکن است برقرار نباشد. به همین دلیل در تحلیل داده‌های فارماکوکینتیک توزیع مناسبی در نظر گرفته می‌شود تا بتوان به مدلی استوار دست پیدا کرد.

جدول ۱. آزمون نرمال دومتغیره بودن اثرهای تصادفی			
پارامتر	آماره آزمون	مقدار تی	p -مقدار
b_1	شاپیرو-ویلک	۰/۹۷	۰/۸۴۷۴
b_2	شاپیرو-ویلک	۰/۹۴	۰/۴۵۰۷
(b_1, b_2)	چولگی مardia	۴/۱۰	۰/۳۹۳۳
کشیدگی مardia		۰/۱۳	۰/۸۹۸۲

با توجه به p -مقدار مشاهده شده در جدول ۱، بر اساس آزمون شاپیرو-ویلک برای توزیع حاشیه‌ای اثرهای b_1 و b_2 و همچنین بر اساس آزمون‌های چولگی کشیدگی مardia برای توزیع توأم اثرهای تصادفی (b_1, b_2) فرضیه نرمال بودن در سطح ۰/۰۵ رد نمی‌شود.

جدول ۲. آزمون نرمال بودن مؤلفه‌های خطا		
آماره آزمون	مقدار	p -مقدار
شاپیرو-ویلک	۰/۹۰۹۳۴۵	۰/۰۰۰۱ >
کولموگوروف اسمیرنوف	۰/۱۲۷۲۴۴	۰/۰۱۰۰ >
کرامر-فون میزس	۰/۵۷۴۲۶	۰/۰۰۵۰ >
اندرسون دارلینگ	۳/۵۰۰۵۲۵	۰/۰۰۵۰ >

شکل ۲ مقایسه اثرهای تصادفی b_1 و b_2 را نشان می‌دهد. نمودار پراکنش اثرهای تصادفی b_1 و b_2 عدم همبستگی اثرهای تصادفی b_1 و b_2 را نشان می‌دهد. نمودارهای هسته چگالی و کانتور نیز بیان‌کننده نرمال دومتغیره بودن اثرهای تصادفی است.

با توجه به p -مقدار مشاهده شده در جدول ۲ فرضیه نرمال بودن مؤلفه‌های خطا در سطح ۰/۰۵ رد می‌شود. شکل ۳ نمودار چگالی خطاها را با چند هسته مختلف نشان می‌دهد. غیرنرمال بودن توزیع خطاها از روی این شکل نیز دیده می‌شود. بدین منظور می‌توان از خانواده توزیع‌های بیضوی برای تحلیل این داده‌ها بهره برد تا مناسب‌ترین مدل بر روی این داده‌ها پیدا شود.

۲.۴ برازش انواع مدل‌ها

مختلف به داده‌ها، بر اساس جدول ۴ مدلی که نسبت به بقیه برازنده‌تر است انتخاب می‌شود. با توجه به نتایج به دست آمده در جدول ۴ ملاحظه می‌شود که AIC محاسبه شده برای مدل نرمال-آلوده با روش‌های نیوتن-رافسن و مربع بندی گاوس برابر ۲۹۲، AICC محاسبه شده برابر ۲۹۳/۲ و BIC محاسبه شده برابر ۲۹۵/۹ است، که کمتر از سایر مدل‌هاست.

روش انتخاب توزیع آماری برای این داده‌ها باید به صورتی باشد که به بهترین وجه داده‌ها را تحلیل نماید. در بیشتر موارد، نیاز به برازش دو یا چند توزیع، مقایسه آنها و انتخاب معتبرترین مدل است. توزیع‌های "نامزد" برازش شده به طور عموم به ماهیت خود داده‌ها بستگی دارد و بر اساس تقارن یا عدم تقارن این توزیع‌ها پیشنهاد می‌شوند. در ادامه این موضوع برای تحلیل داده‌ها ارائه می‌شود.

۵ نتیجه‌گیری

در این مقاله خانواده توزیع‌های نرمال/مستقل معرفی گردید و کاربرد آن در مدل‌های طولی با اثرهای آمیخته بررسی گردید. با توجه به این‌که در نظر گرفتن توزیع‌های غیرنرمال برای مؤلفه‌های خطای تصادفی منجر به پیچیدگی محاسبات در برآوردیابی پارامترها می‌شود، ساختار سلسله مراتبی جهت انجام استنباط در نظر گرفته می‌شود. در آخر با تحلیل داده‌های فارماکوکینتیک مشاهده شد که فرض نرمال بودن برای مؤلفه‌های خطای تصادفی بر اساس معیارهای انتخاب مدل در رویکرد ماکسیمم درست‌نمایی لزوماً مناسب نیست.

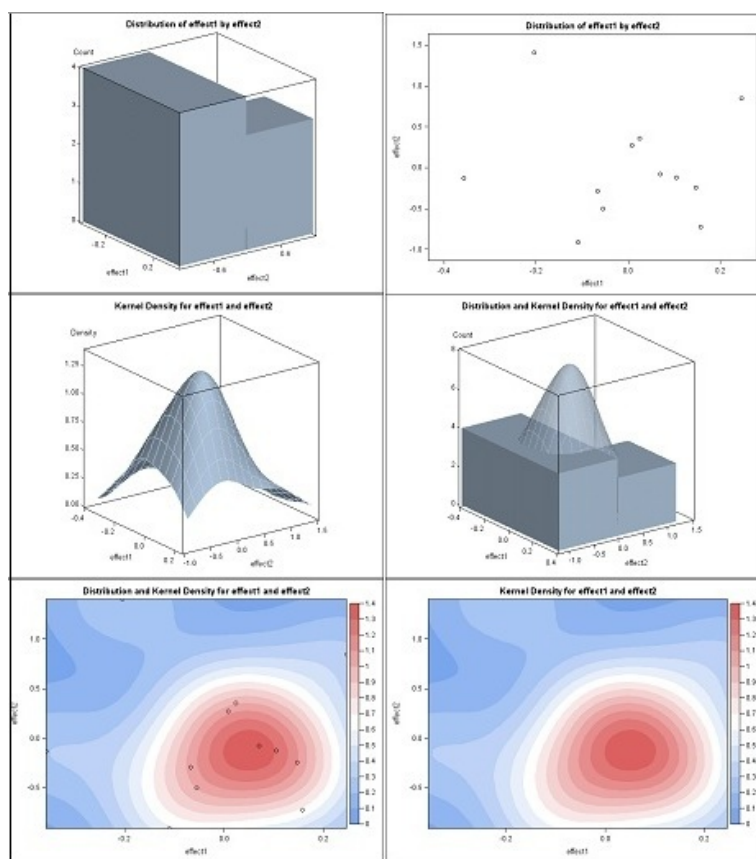
۳.۴ روش ماکسیمم درست‌نمایی

با توجه به آن‌که تابع درست‌نمایی در مدل‌های غیرخطی شکل صریحی ندارد و نیاز به برآورد پارامترها بر اساس تابع درست‌نمایی است می‌توان از برخی از تقریب‌های ذکر شده در این مقاله از جمله روش نیوتن رافسن، تقریب لاپلاس و مربع بندی گاوس برای برآورد پارامترهای مدل فارماکوکینتیک با استفاده از نرم افزار SAS بهره برد. بدین منظور در ابتدا برآورد پارامترهای توزیع‌های برازشی در جدول ۳ آورده و پس از برازش مدل‌های

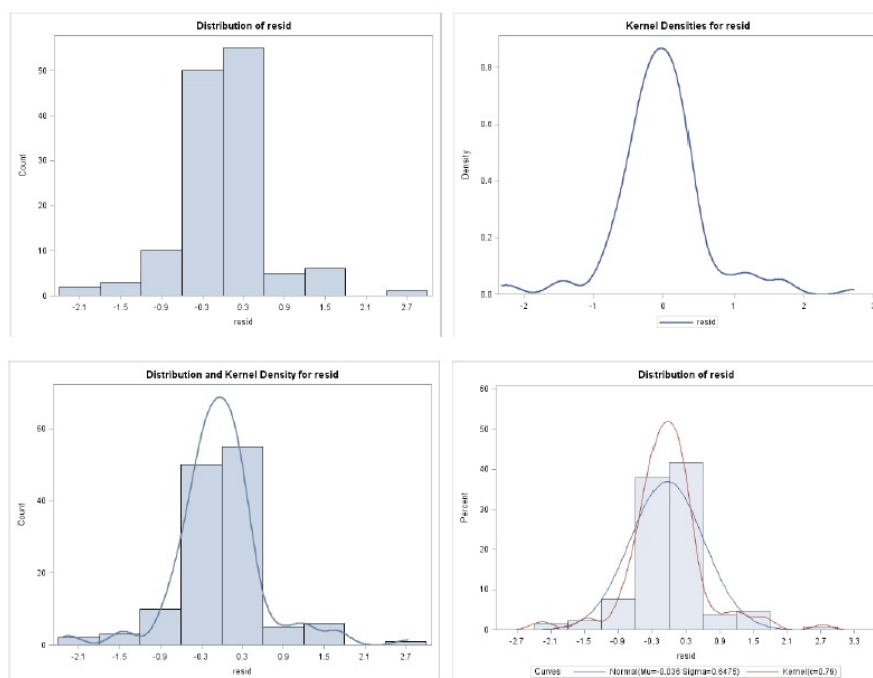
جدول ۳. برآورد ماکسیمم درست‌نمایی پارامترهای مدل تحت توزیع‌های بیضوی برای مؤلفه‌های خطا

	β_1	β_2	β_3	σ_1^2	σ_{12}	σ_2^2	σ^2	
نرمال	-۳/۲۲۶۸ (۰/۰۵۹۵۰)	۰/۴۸۰۶ (۰/۱۹۸۹)	-۲/۴۵۹۲ (۰/۰۵۱۲۶)	۰/۰۲۸۰۳ (۰/۰۴۸۸۸)	-۰/۰۰۱۲۷ (۰/۰۵۲۵)	۰/۴۳۳۱ (۰/۲۰۰۵)	۰/۵۰۱۶ (۰/۲۰۸۳۷)	
اسلش	-۳/۱۹۸۷ (۰/۰۳۸۲۸)	-۲/۴۴۶۵ (۰/۰۶۳۳۱)	۰/۲۴۷۶ (۰/۱۱۱۶)	۰/۰۹۹۹۰ (۰/۰۳۰۱۰)	۰/۰۸۹۶۰ (۰/۰۳۵۳۶)	۰/۱۰۱۶ (۰/۰۴۰۹۲)	۰/۲۰۱۵ (۰/۰۸۵۱۲)	۱/۸۳۸۶ (۰/۰۵۰۹۹)
تی-استیودنت	-۳/۲۱۴۱ (۰/۰۵۱۸۵)	۰/۵۷۱۴ (۰/۰۲۲۲۴)	-۲/۴۶۳۴ (۰/۰۲۷۲۵)	۰/۰۰۸۰۴ (۰/۰۱۱۸۰)	۰/۰۲۸۳۰ (۰/۰۳۷۶۶)	۰/۵۶۱۶ (۰/۲۵۱۷)	۰/۰۶۲۷۵ (۰/۰۱۷۷۸)	۱/۴۸۹۷ (۰/۰۲۷۹۸)
نرمال-آلوده	-۳/۲۲۹۰ (۰/۰۶۷۹۸)	۰/۴۶۸۶ (۰/۱۹۵۴)	-۲/۴۶۳۶ (۰/۰۷۲۵۲)	۰/۰۲۶۵۵ (۰/۰۱۲۳۶)	-۰/۰۰۱۷۵ (۰/۰۳۳۲۷)	۰/۳۸۱۳ (۰/۱۸۹۴)	۱E-۸ (۰)	۰/۰۶۸۰۹ (۰/۰۲۱۹۴)

* مؤلفه‌های خطای معیار در پرانتز ارائه شده است.



شکل ۲. مقایسه اثرهای تصادفی b_1 و b_2



شکل ۳. توزیع مؤلفه‌های خطا b_1 و b_2

جدول ۴. انتخاب مدل بر اساس ماکسیم درست‌نمایی

پارامتر	نرمال	اسلش	تی-استیودنت	نرمال-آلوده
نیوتن-رافسن				
AIC	۳۶۹/۵	۴۱۳/۸	۳۱۵/۶	۲۹۲
AICC	۳۷۰/۴	۴۱۵	۳۱۶/۷	۲۹۳/۲
BIC	۳۷۲/۹	۴۱۷/۷	۳۱۹/۴	۲۹۵/۹
تقریب لاپلاس				
AIC	۳۶۹/۷	۴۷۹/۷	۳۲۲/۴	۲۹۲/۳
AICC	۳۷۰/۶	۴۸۰/۸	۳۲۳/۶	۲۹۳/۵
BIC	۳۷۳/۱	۴۸۳/۶	۳۲۶/۳	۲۹۶/۲
مربع‌بندی گاوس				
AIC	۳۶۹/۵	۳۶۹/۵	۳۱۵/۵	۲۹۲
AICC	۳۷۰/۴	۳۱۸/۱	۳۱۶/۷	۲۹۳/۲
BIC	۳۷۲/۹	۳۲۰/۸	۳۱۹/۴	۲۹۵/۹

مراجع

- [1] Abramowitz, M., and Stegun, I. A. (1964). *Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables*, Dover, New York.
- [2] Golub, G. H. (1973). Some modified matrix eigenvalue problems. *SIAM Review*, **15**, 318–334.
- [3] Lachos, V. H., Castro, L. M., and Dey, D. K. (2013). Bayesian inference in nonlinear mixed-effects models using normal independent distributions, *Computational Statistics and Data Analysis*, **64**, 237-252.
- [4] Lavielle, M. (2015). *Mixed Effects Models for the Population Approach Models, Tasks, Methods and Tools*, CRC Press.
- [5] Lindstrom, M. J., and Bates, D. M. (1990). Nonlinear mixed-effects models for repeated measures data, *Biometrics*, **46**, 673–687.
- [6] Meza, C., Osorio, F., and Cruz, R. D. (2012). Estimation in nonlinear mixed-effects models using heavy-tailed distributions, *Statistics and Computing*, **22(1)**, 121–139.
- [7] Owen, J. S., and Fiedler-Kelly, J. (2014). *Introduction to Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models*, Wiley.
- [8] Pinheiro, J. C., and Bates, D. M. (1995). Approximations to the log-likelihood function in the nonlinear mixed effects model, *Journal of Computational and Graphical Statistics*, **4**, 12–35.

- [9] Pinheiro J. C., and Bates, D. M. (2000). *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*, Springer, New York, NY.
- [10] Sheiner, L. B., and Beal, S. L. (1980). Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis–Menten model: Routine clinical pharmacokinetic data, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **8**(6), 553–571.
- [11] Wakefield, J. (1996). The Bayesian analysis of population pharmacokinetic models, *Journal of the American Statistical Association*, **91**(433), 62–75.