

Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten in faktoriellen Experimenten

Frank Konietschke

Abteilung für Medizinische Statistik
Universität Göttingen

- Beispiele
 - ▷ CGI (repeated measures)
 - ▷ γ -GT (faktorielle Studie)
- Statistisches Modell
- Nichtparametrische Verfahren
 - ▷ Effekte
 - ▷ Hypothesen
- Modifizierung der Verfahren
 - ▷ Relative Effekte
 - ▷ Simultane Konfidenzintervalle
- Auswertungen
- Literatur

Beispiel: CGI-Studie

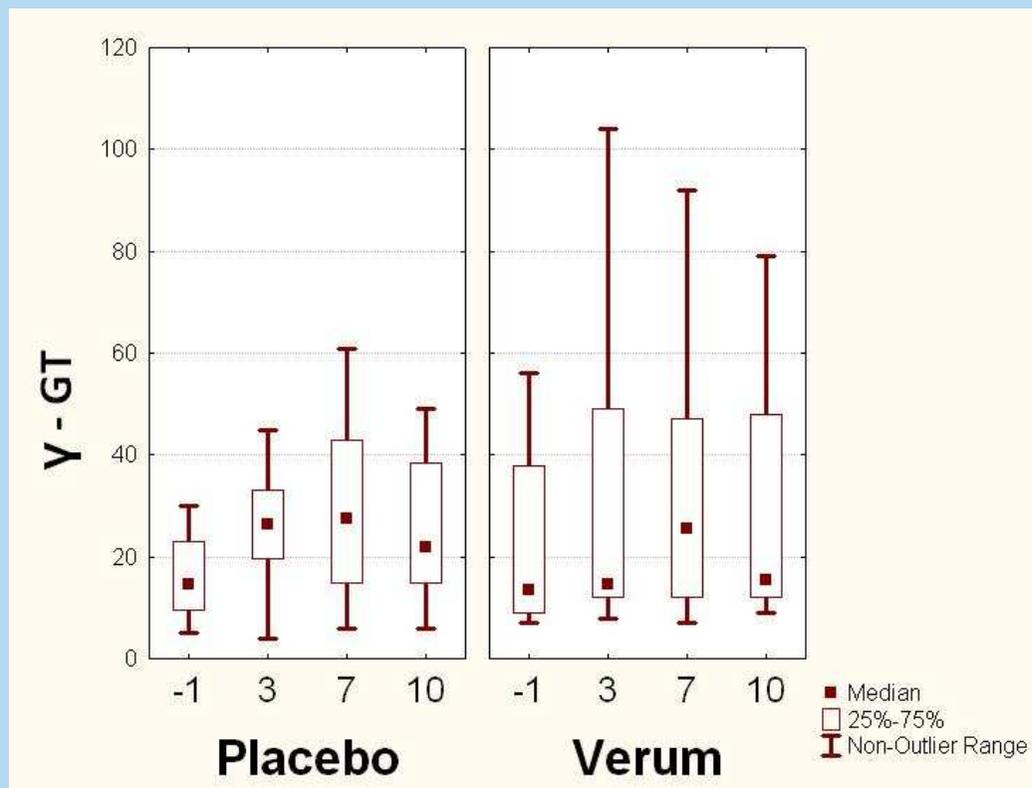
- Psychiatrische klinische Studie (Bandelow et al., 1998)
 - ▷ 16 Patienten wurden mit Antidepressivum behandelt
 - ▷ Messung jeweils 0, 2, 4, 6, 8 Wochen nach Beginn
 - ▷ Response: CGI-Score ($2 \hat{=}$ excellent, ..., $8 \hat{=}$ sehr schlecht)

	Woche				
Patient	0	2	4	6	8
1	8	6	5	5	4
2	8	6	5	4	2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
16	7	6	7	3	3

- 5 verbundene Messungen pro Patient

Beispiel: γ -GT Studie

- Randomisierte placebokontrollierte Studie (50 Patienten)
 - ▷ Kollektiv: 50 Patienten, denen die Gallenblase entfernt wurde
 - $n_1=26$ Verum, $n_2 = 24$ Placebo
 - ▷ Response: γ -GT (Gamma-Glutamyl-Transferase)
 - Leberschäden, Abflussstörungen der Galle erhöhen die γ -GT
 - ▷ γ -GT wurde am Tag -1, 3, 7, 10 nach OP gemessen
- Boxplots



- Unabhängig identisch verteilte Zufallsvektoren
 - ▷ $\mathbf{X}_{ik} = (X_{i1k}, X_{i2k}, \dots, X_{idk})'$ $i = 1, \dots, a$, $k = 1, \dots, n_i$
- Randverteilungen
 - ▷ $X_{ijk} \sim F_{ij}$
 - ▷ $i = 1, \dots, a$ (Gruppe)
 - ▷ $j = 1, \dots, d$ (Zeit)
 - ▷ $k = 1, \dots, n_i$ (Subjekt)
- Stichprobenumfänge
 - ▷ $n = \sum_{i=1}^a n_i$: Anzahl Subjekte
 - ▷ $N = n \cdot d$: Anzahl Beobachtungen
- Beispiele
 - ▷ CGI: $i = 1$; $j = 0, 2, 4, 6, 8$; $k = 1, \dots, 16$
 - ▷ γ -GT: $i = P, V$; $j = -1, 3, 7, 10$; $n_P = 24$; $n_V = 26$
- Einheitliche Modellbildung möglich
- $\mathbf{F} = (F_{11}, \dots, F_{ad})'$ (Vektor der Verteilungsfunktionen)

- Behandlungseffekte

- ▷ $H_N = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^d n_i F_{ij}$ (gewichtete mittlere VF)
- ▷ gewichtete relative Effekte

$$p_{N,ij} = \int H_N dF_{ij} = P(Z_N < X_{ij1}) + 0.5P(Z_N = X_{ij1})$$

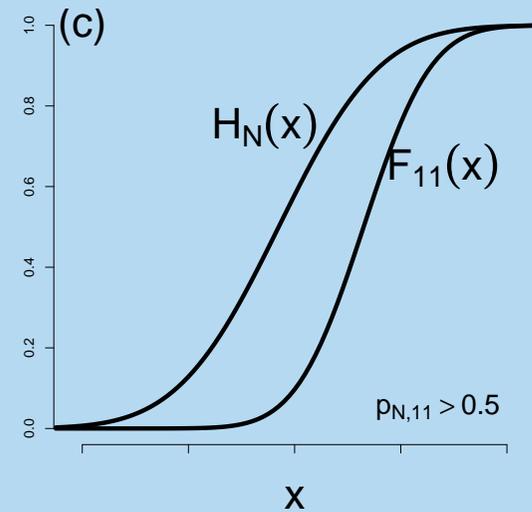
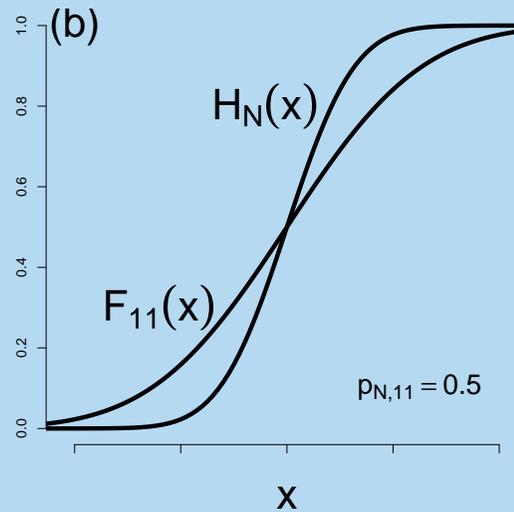
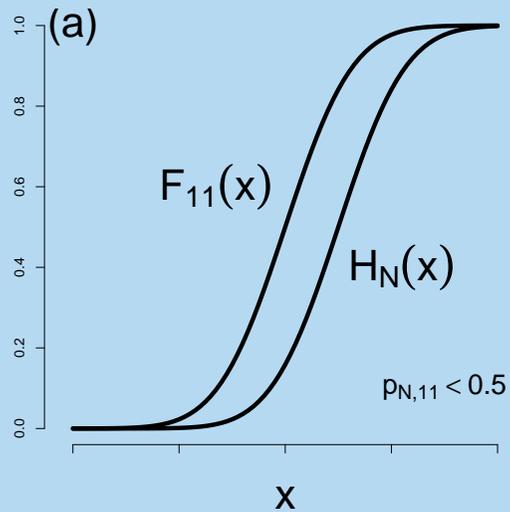
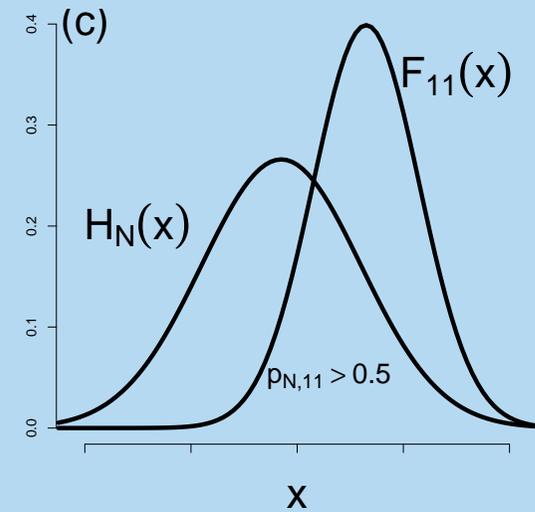
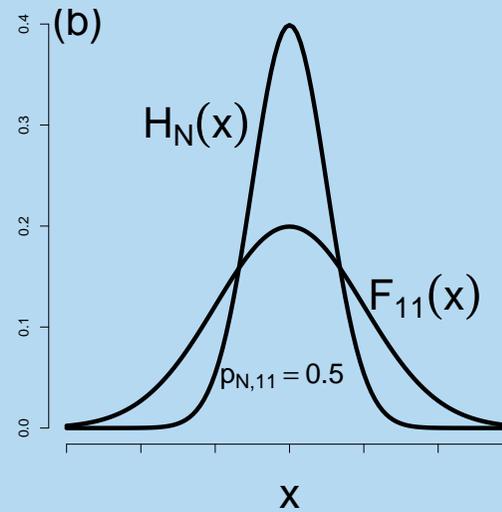
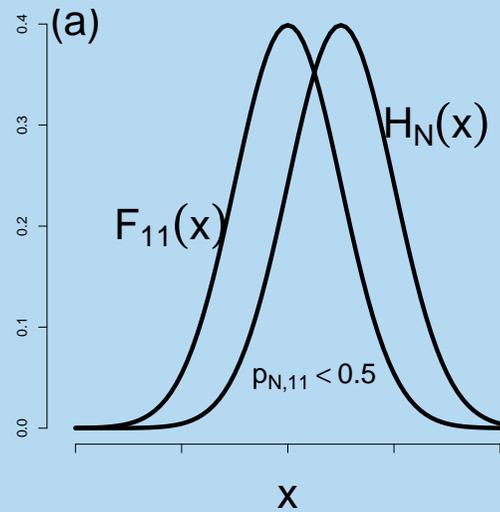
- ▷ $Z_N \sim H_N$ (gewichtetes Mittel)

- Interpretation

- ▷ $p_{N,ij} > 0.5$: X_{ij1} tendiert zu größeren Werten als Z_N
- ▷ $p_{N,ij} = 0.5$: Keine Tendenz zu größeren Werten
- ▷ $p_{N,ij} < 0.5$: X_{ij1} tendiert zu kleineren Werten als Z_N

- Grafische Darstellung nächste Folie

Nichtparametrische Verfahren - Effekte

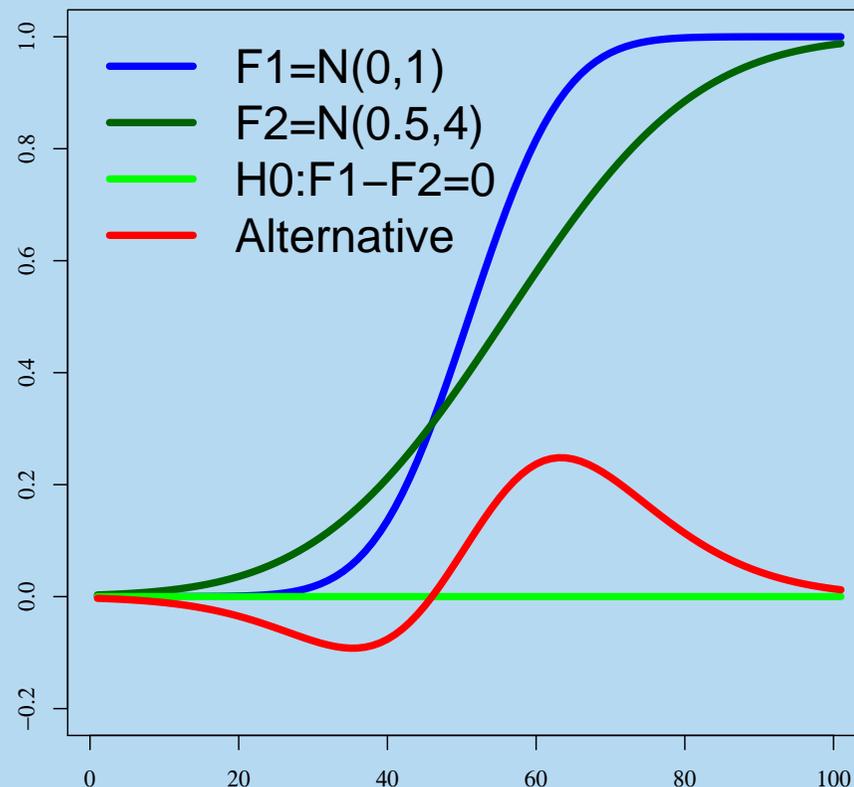


- Punktschätzer
 - ▷ Gemeinsame Rangvergabe über alle N Beobachtungen
 - ▷ $\bar{R}_{ij.}$: Mittelwert der Ränge in Kombination (i, j)
 - ▷ $\hat{p}_{N,ij} = \frac{1}{N}(\bar{R}_{ij.} - 0.5)$
 - ▷ $\hat{\mathbf{p}}_N = (\hat{p}_{N,11}, \dots, \hat{p}_{N,ad})'$
- Verteilung
 - ▷ \mathbf{C} : beliebige Kontrastmatrix ($\mathbf{C}\mathbf{1} = \mathbf{0}$)
 - ▷ $\sqrt{n}\mathbf{C}\hat{\mathbf{p}}_N$ ist unter der Hypothese $H_0^F : \mathbf{C}\mathbf{F} = \mathbf{0}$ normalverteilt
 - ▷ Grund: Einfache Struktur der Kovarianzmatrix
 - ▷ Literatur: Akritas und Arnold (1994); Akritas et al. (1997)
- Übliche Hypothesen: Haupteffekte
 - ▷ Haupteffekt A: Gruppe
 - ▷ Haupteffekt B: Zeit
 - ▷ Haupteffekt A*B: Interaktion

- Hypothesenformulierung in den Verteilungsfunktionen
 - ▷ paired Wilcoxon-Test: $H_0^F : F_1 = F_2$
 - ▷ Effekt $A(x) = F_1(x) - F_2(x)$
- Haupteffekte (Funktionen „von x “)
 - ▷ Haupteffekt A: $A_i(x) = \bar{F}_{i.}(x) - \bar{F}_{..}(x)$
 - ▷ Haupteffekt B: $B_j(x) = \bar{F}_{.j}(x) - \bar{F}_{..}(x)$
 - ▷ Interaktion AB: $W_{ij}(x) = F_{ij}(x) - \bar{F}_{i.}(x) - \bar{F}_{.j}(x) + \bar{F}_{..}(x)$
 - ▷ $\bar{F}_{i.} = \frac{1}{d} \sum_{j=1}^d F_{ij}$, $\bar{F}_{.j} = \frac{1}{a} \sum_{i=1}^a F_{ij}$, $\bar{F}_{..} = \frac{1}{ad} \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^d F_{ij}$
- Literatur: Akritas und Arnold (1994); Akritas et al. (1997)

Nichtparametrische Hypothesen

- Hypothesen
 - ▷ $H_0^F(A) : A_i(x) \equiv 0$
 - ▷ $H_0^F(B) : B_j(x) \equiv 0$
 - ▷ $H_0^F(AB) : W_{ij}(x) \equiv 0$
- Beispiel bei 2 Stichproben



- Bekannte Verfahren
 - ▷ basieren auf der asymptotischen Verteilung von $\sqrt{n}\mathbf{C}\hat{\mathbf{p}}_N$ unter H_0^F
 - ▷ Verteilung unter Alternative unbekannt
 - ▷ Verfahren sind auf das Testen beschränkt
 - ▷ Konfidenzintervalle nicht möglich
 - ▷ ICH-E9: *Estimates of treatment effects should be accompanied by confidence intervals, whenever possible...*
- Modifizierung der Verfahren
 - ▷ Notwendig: Verteilung von $\sqrt{n}\mathbf{C}\hat{\mathbf{p}}_N$ unter Alternative
 - Möglich: Simultane Konfidenzintervalle für relative Effekte

Nichtparametrische relative Effekte

- Motivation
 - ▷ Unterliegende Effekte der Rangverfahren sind *relative Effekte*
 - ▷ Ursprünglich: gewichtet mit Stichprobenumfängen
 - ▷ Konfidenzintervalle (insb. simultane Konfidenzintervalle)
- Ungewichteter relativer Effekt
 - ▷ $p_{ij} = P(G < X_{ijk}) + \frac{1}{2}P(G = X_{ijk}), \quad G \sim \bar{F}_{..}(x)$
 - ▷ Wahrscheinlichkeit, dass der Durchschnitt kleiner als die Stufe (i, j) ist
- Haupteffekte
 - ▷ $\alpha_i^p = \bar{p}_{i.} - \bar{p}_{..}$, - (Haupteffekt A)
 - ▷ $\beta_j^p = \bar{p}_{.j} - \bar{p}_{..}$, - (Haupteffekt B)
 - ▷ $(\alpha\beta)_{ij}^p = p_{ij} - \bar{p}_{i.} - \bar{p}_{.j} + \bar{p}_{..}$ - (Interaktion AB)
 - ▷ $\bar{p}_{i.} = \frac{1}{b} \sum_{j=1}^b p_{ij}, \quad \bar{p}_{.j} = \frac{1}{a} \sum_{i=1}^a p_{ij}, \quad \bar{p}_{..} = \frac{1}{ab} \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b p_{ij}$

Relative Effekte - Hypothesen

- Hypothesen
 - ▷ $H_0^P(A) : \alpha_i^P = 0$
 - ▷ $H_0^P(B) : \beta_j^P = 0$
 - ▷ $H_0^P(AB) : (\alpha\beta)_{ij}^P = 0$
- Vorteile gegenüber H_0^F
 - ▷ Hypothesen in Effekten und nicht in Funktionen
 - ▷ Hypothesen und Alternativen leichter zu interpretieren
 - ▷ Konfidenzintervalle
- Implikationen
 - ▷ Shift-Modell: $H_0^F \Leftrightarrow H_0^\mu \Leftrightarrow H_0^P$

- Punktschätzer
 - ▷ \hat{p}_{ij} : Rangschätzer
 - ▷ $\hat{\mathbf{p}} = (\hat{p}_{11}, \dots, \hat{p}_{ad})'$
 - ▷ $\sqrt{n}(\hat{\mathbf{p}} - \mathbf{p}) \overset{\cdot}{\sim} N(\mathbf{0}, \mathbf{V}_n)$
 - Trick: Zerlegung der Effekte in Linearkombinationen
 - ▷ $\hat{\mathbf{V}}_n$: Rangschätzer
- $\hat{\alpha}_i^p, \hat{\beta}_j^p, (\hat{\alpha\beta})_{ij}^p$: Linearkombinationen von \hat{p}_{ij}
- $\mathbf{R}^\alpha, \mathbf{R}^\beta, \mathbf{R}^{(\alpha\beta)}$: Korrelationsmatrizen
- Simultane Konfidenzintervalle für die Haupteffekte

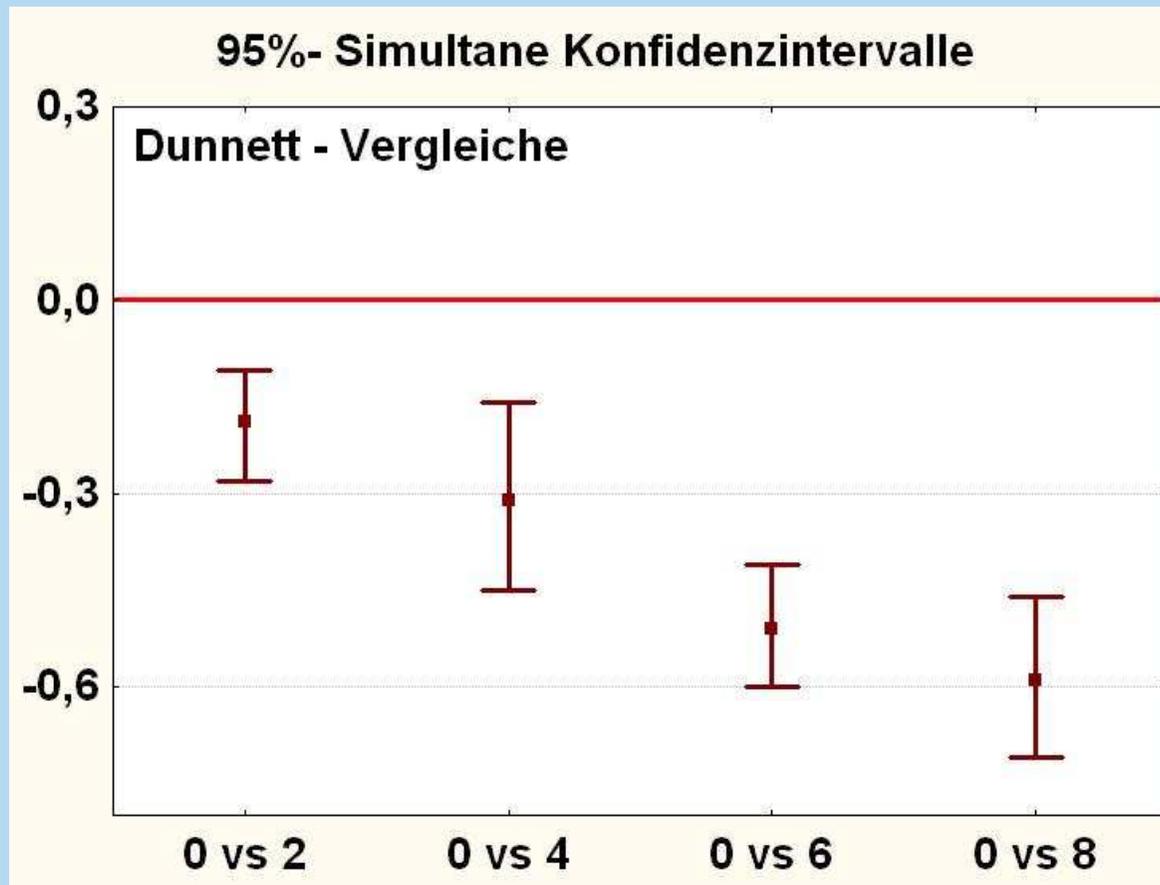
$$P \left(\bigcap_{\ell=1}^q \left\{ \alpha_\ell^p \in \left[\hat{\alpha}_\ell^p \pm z_{1-\alpha, 2, \mathbf{R}^\alpha} \sqrt{V(\hat{\alpha}_\ell^p)/n} \right] \right\} \right) \rightarrow 1 - \alpha$$

- Simultane Konfidenzintervalle
 - ▷ Können auf beliebige Fragestellungen der Anwender angepasst werden
 - ▷ Kontrollieren die FWER im starken Sinne
- Quadratische Tests
 - ▷ Möglich für relative Effekte
 - ▷ Nur für globale Hypothesen
- Notwendig / Ziele
 - ▷ Approximationen für kleine Stichprobenumfänge
 - ▷ Hochdimensionale Daten
 - ▷ Software in SAS und R

Auswertungen - CGI

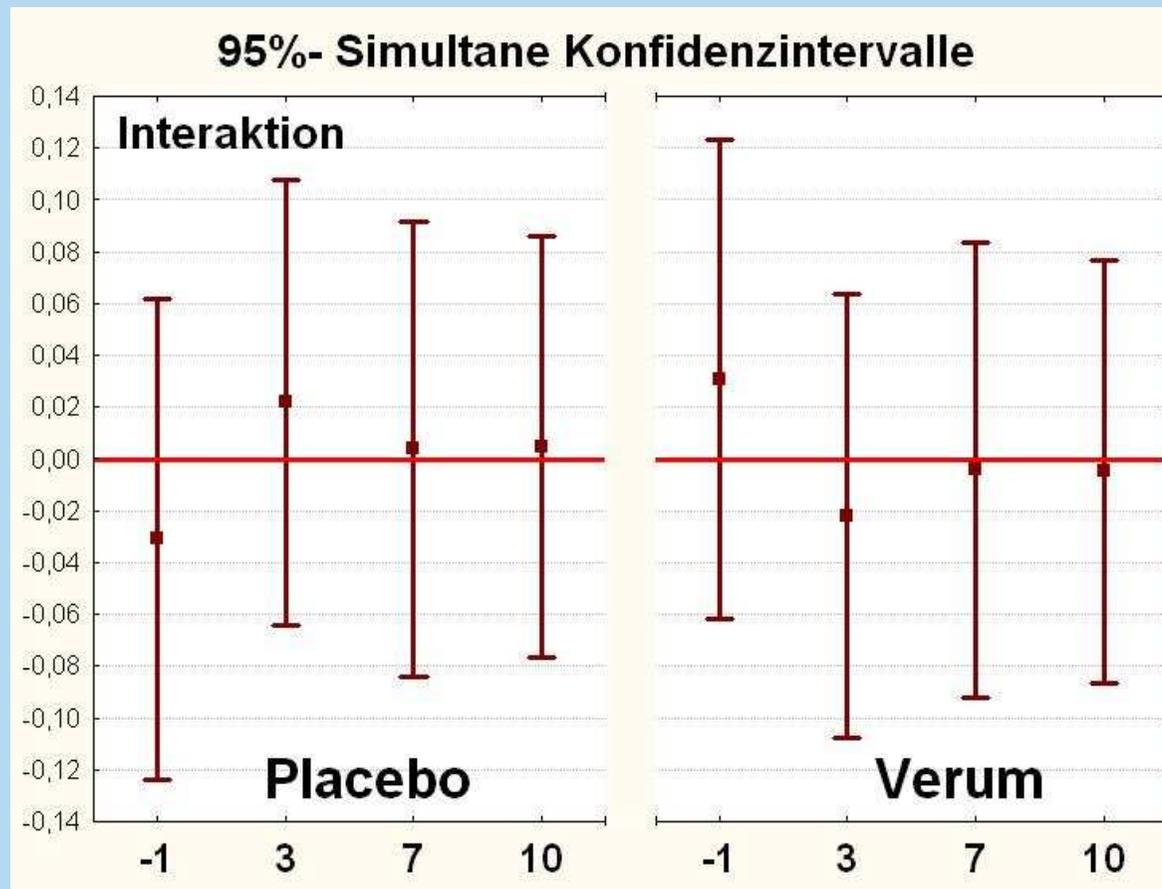
- CGI

Woche	Punktschätzer				
	0	2	4	6	8
\hat{p}_j	0.82	0.63	0.51	0.31	0.23



Auswertungen - γ -GT

	Zeit			
Beh	-1	3	7	10
P	0.385	0.578	0.564	0.542
V	0.415	0.501	0.523	0.498



- Kein Behandlungsunterschied, sign. Zeiteffekt

- Akritas, M.G., Arnold, S.F. (1994). *Fully Nonparametric Hypotheses for Factorial Designs. I: Multivariate Repeated Measures Designs*, Journal of the American Statistical Association, **89**, 336-343
- Akritas, M. G., Arnold, S.F. und Brunner, E. (1997). *Nonparametric hypotheses and rank statistics for unbalanced factorial designs*. Journal of the American Statistical Association, **92**, 258-265.
- Munzel, U., Hothorn, L.A., 2001. A Unified Approach to Simultaneous Rank Tests Procedures in the Unbalanced One-Way Layout, *Biometrical Journal*, **43**, 553 - 569
- Brunner, E., Munzel, U., Puri, M., 2002. The multivariate nonparametric Behrens-Fisher problem. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **108**, 37-53.
- Konietzschke, F. (2009). Simultane Konfidenzintervalle für nichtparametrische relative Kontrasteffekte. Dissertation, Universität Göttingen