

Hochdimensionale longitudinale Daten

**Edgar Brunner
Benjamin Becker**

Abteilung Medizinische Statistik
Universität Göttingen

Übersicht

- **Motivierendes Beispiel / Einleitung**
- **Eine Gruppe von Individuen**
 - ▷ Statistisches Modell
 - ▷ ANOVA-Typ Statistik und Box-Approximation
 - ▷ Box'sches ε und Geisser-Greenhouse Verfahren
 - ▷ Verbesserte Schätzung von ε (Spurschätzer)
 - ▷ konkurrierende Verfahren
 - ▷ Simulationen: Niveau und Power
 - ▷ Auswertung des Beispiels
- **Zwei Gruppen von Individuen**
 - ▷ Statistisches Modell
 - ▷ gleiche Punkte wie für eine Gruppe
 - ▷ Simulationen: Niveau
- **Zusammenfassung und Ausblick**
- **Literatur**

Motivierendes Beispiel

- **Schlaflabor Daten**

- ▷ *Messwerte*

- ▷ Konzentration eines Enzyms

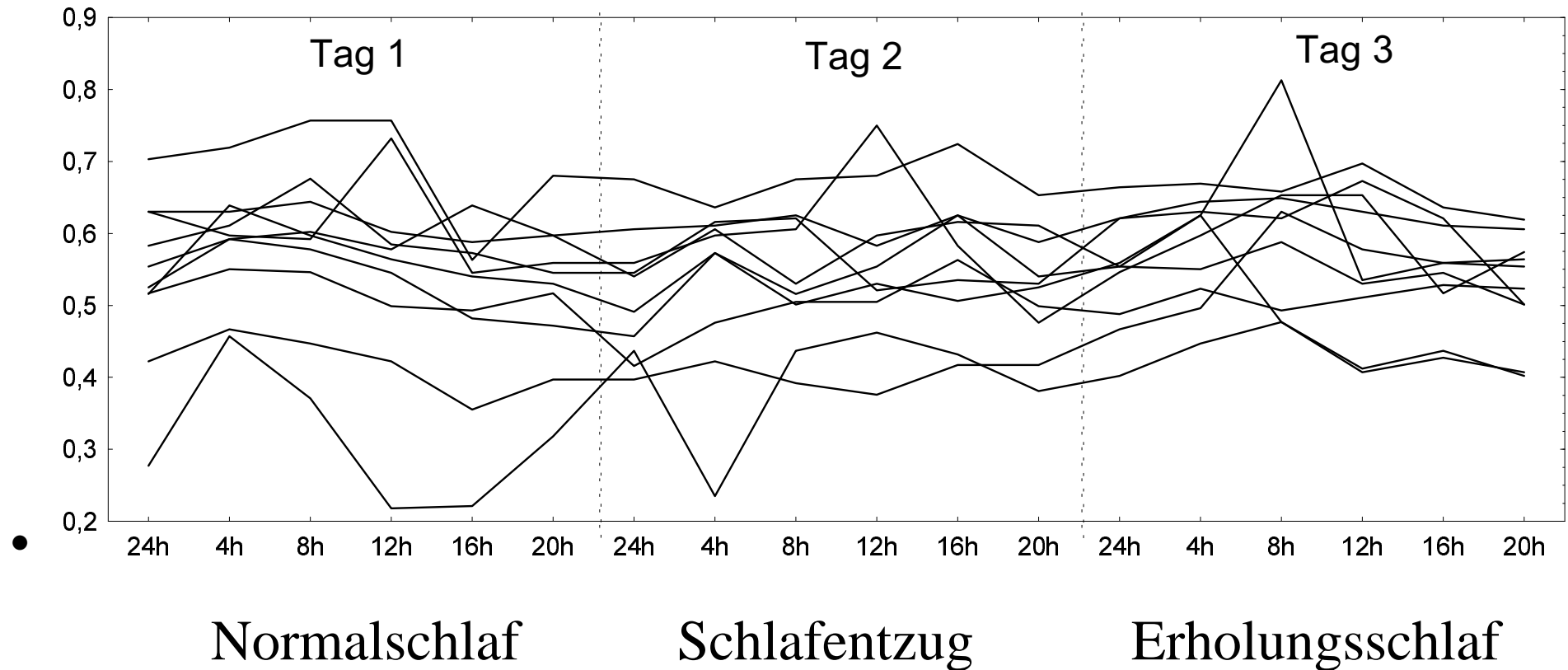
- $n = 10$ Probanden
- $b = 3$ Tage (Normalschlaf, Schlafentzug, Erholungsschlaf)
- $t = 6$ Zeitpunkte (24 Uhr, 4, 8, 12, 16, 20 Uhr)

- ▷ *Fragestellung*

- Zusammenhang der Schlaf-Phasen mit der Konzentration des Enzyms
- Ist bei normalem Schlaf die Konzentration dieses Enzyms über die Zeit konstant?
- Sind die Verläufe der Konzentrationen bei den drei Interventionen gleich?
- Wo treten ggf. Unterschiede auf?

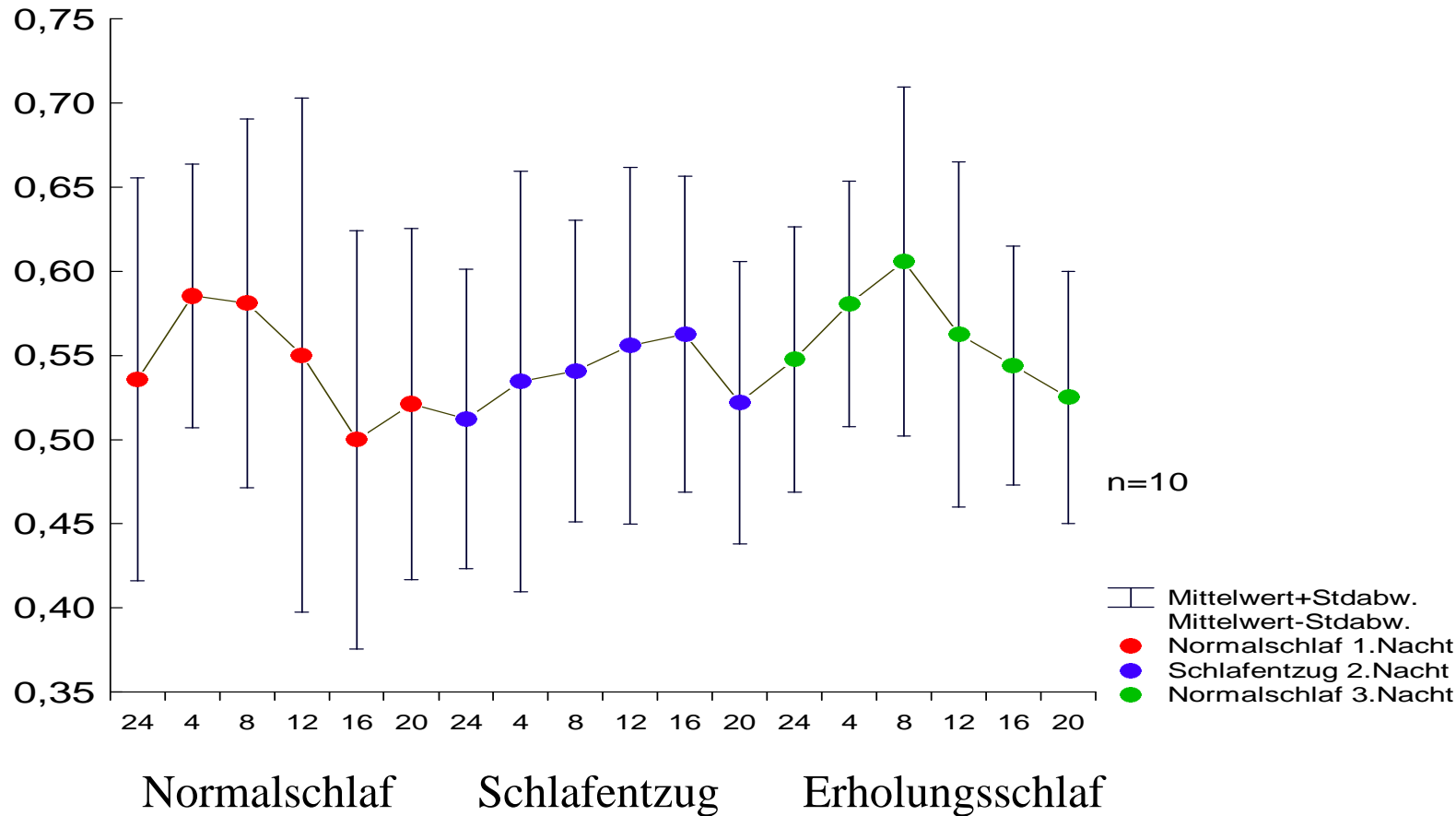
Motivierendes Beispiel

- **Schlaflabor Daten**



Motivierendes Beispiel

• Schlaflabor Daten



- ▷ $\mathbf{X}_k = (X_{k1}, \dots, X_{kd})'$, $k = 1, \dots, n = 10$, unabhängig
- ▷ $d = 18 > n = 10$

Statistische Modelle

- Eine homogene Gruppe von Individuen

▷

	Repeated Measures								
k	1	2	3	...	s	...	$d-1$	d	
1	X_{11}	X_{12}	X_{13}	...	X_{1s}	...	$X_{1,d-1}$	X_{1d}	\mathbf{X}_1
2	X_{21}	X_{22}	X_{23}	...	X_{2s}	...	$X_{2,d-1}$	X_{2d}	\mathbf{X}_2
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
n	X_{n1}	X_{n2}	X_{n3}	...	X_{ns}	...	$X_{n,d-1}$	X_{nd}	\mathbf{X}_n

- ▷ unabhängige Zufallsvektoren

$$\mathbf{X}_k = (X_{k1}, \dots, X_{kd})', k = 1, \dots, n,$$

$$X_{ks} \sim N(\mu_s, \sigma_s^2), s = 1, \dots, d, \quad \text{Randverteilungen}$$

$$\boldsymbol{\mu} = E(\mathbf{X}_k), \quad \text{Erwartungswert,}$$

$$\mathbf{V} = \text{Cov}(\mathbf{X}_k), \quad \text{Kovarianzmatrix}$$

Statistische Modelle

- **Eine homogene Gruppe von Individuen**

- ▷ *Hypothese*: kein Zeiteffekt

$$H_0(T) : \mu_1 = \dots = \mu_d \iff \mu_s = \bar{\mu}, \quad s = 1, \dots, d$$
$$\begin{pmatrix} \mu_1 - \bar{\mu} \\ \dots \\ \mu_d - \bar{\mu} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix} = \mathbf{0}, \quad \bar{\mu} = \frac{1}{d} \sum_{s=1}^d \mu_s$$

- ▷ *Formale Schreibweise mit Matrizen*

$$H_0(T) : \mathbf{P}_d \boldsymbol{\mu} = \mathbf{0},$$

$$\mathbf{P}_d = \mathbf{I}_d - \frac{1}{d} \mathbf{J}_d,$$

$$\boldsymbol{\mu} = (\mu_1, \dots, \mu_d)'$$

Statistische Modelle

• Strukturierte Repeated Measures (zwei Faktoren)

▷

Repeated Measures											
	Bedingung $r = 1$					Bedingung $r = 2$					
k	1	...	s	...	t	1	...	s	...	t	
1	X_{111}	...	X_{11s}	...	X_{11t}	X_{121}	...	X_{12s}	...	X_{12t}	\mathbf{X}_1
2	X_{211}	...	X_{21s}	...	X_{21t}	X_{221}	...	X_{22s}	...	X_{22t}	\mathbf{X}_2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
n	X_{n11}	...	X_{n1s}	...	X_{n1t}	X_{n21}	...	X_{n2s}	...	X_{n2t}	\mathbf{X}_n

▷ unabhängige Zufallsvektoren, $k = 1, \dots, n$

$$\mathbf{X}_k = (\mathbf{X}'_{k1}, \mathbf{X}'_{k2})', \quad \mathbf{X}_{kr} = (X_{kr1}, \dots, X_{krt})', \quad r = 1, 2$$

$$X_{krs} \sim N(\mu_{rs}, \sigma_{rs}^2), \quad s = 1, \dots, t, \quad \text{Randverteilungen}$$

$$\boldsymbol{\mu} = E(\mathbf{X}_k), \quad \text{Erwartungswert, } d\text{-dimensional, } (d = 2t)$$

$$\mathbf{V} = \text{Cov}(\mathbf{X}_k), \quad (d \times d)\text{-Kovarianzmatrix}$$

Statistische Modelle

- **Strukturierte Repeated Measures (zwei Faktoren)**

- ▷ **Hypothesen**

- *kein Zeiteffekt*

$$H_0(T) : \quad \bar{\mu}_{.1} = \cdots = \bar{\mu}_{.t} \quad \Longleftrightarrow \quad \bar{\mu}_{.s} = \bar{\mu}_{..}, \quad s = 1, \dots, t$$

$$\left(\frac{1}{2}\mathbf{1}'_2 \otimes \mathbf{P}_t\right) \boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$$

- *kein Effekt der Bedingung*

$$H_0(B) : \quad \bar{\mu}_{1.} = \bar{\mu}_{2.} \quad \Longleftrightarrow \quad \bar{\mu}_{r.} = \bar{\mu}_{..}, \quad r = 1, 2$$

$$\left(\mathbf{P}_2 \otimes \frac{1}{t}\mathbf{1}'_t\right) \boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$$

- *keine Wechselwirkung zwischen Zeit und Bedingung*

$$H_0(TB) : \quad \mu_{rs} + \bar{\mu}_{..} = \bar{\mu}_{r.} + \bar{\mu}_{.s}, \quad r = 1, 2, \quad s = 1, \dots, t$$

$$\left(\mathbf{P}_2 \otimes \mathbf{P}_t\right) \boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$$

Bekannte Verfahren

- **Statistiken**

- *Modell und Notation*

- ▷ $\mathbf{X}_k \sim N(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{V})$, $k = 1, \dots, n$, unabhängig
- ▷ $\boldsymbol{\mu}$: d -dimensionaler Vektor der Erwartungswerte μ_1, \dots, μ_d
- ▷ \mathbf{V} : Kovarianzmatrix, beliebige Struktur, nicht singular
- ▷ $\bar{\mathbf{X}}$ d -dimensionaler Vektor der Mittelwerte $\bar{X}_{.1}, \dots, \bar{X}_{.d}$
- ▷ \mathbf{H} Hypothesen-Matrix
 - Hypothese $H_0 : \mathbf{H}\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$
- ▷ eindeutige Darstellung der Hypothesenmatrix
 - $\mathbf{T} = \mathbf{H}'(\mathbf{H}\mathbf{H}')^{-1}\mathbf{H}$
 - $\mathbf{T}\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0} \iff \mathbf{H}\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$
- ▷ Schätzung von \mathbf{V} durch die Stichproben-Kovarianzmatrix

$$\hat{\mathbf{V}}_n = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (\mathbf{X}_k - \bar{\mathbf{X}}.) (\mathbf{X}_k - \bar{\mathbf{X}}.)'$$

Bekannte Verfahren ($d \leq n$)

- **Statistiken**

- *Wald-Typ Statistik*

- ▷ $Q_n = n \cdot \bar{\mathbf{X}}' \mathbf{H}' (\mathbf{H} \hat{\mathbf{V}}_n \mathbf{H}')^{-1} \mathbf{H} \bar{\mathbf{X}} \overset{\cdot}{\sim} \chi_{r(\mathbf{H})}^2, \quad n \rightarrow \infty$

- *Hotelling's T^2 / Transformation auf die F -Verteilung*

- ▷ $F(n, d) = \frac{n - d + 1}{(d - 1)(n - 1)} Q_n \sim F(d - 1, n - d + 1)$

- *ANOVA-Typ Statistik (Box-Approximation) - ATS*

- ▷ $F_n^*(\mathbf{T}) = \frac{n}{Sp(\mathbf{TV})} \bar{\mathbf{X}}' \mathbf{T} \bar{\mathbf{X}} \overset{\cdot}{\sim} \chi_f^2 / f$

- ▷ $f = [Sp(\mathbf{TV})]^2 / Sp[(\mathbf{TV})^2] = (d - 1) \cdot \varepsilon$

- ▷ die Größe $\varepsilon = [Sp(\mathbf{TV})]^2 / ((d - 1) Sp[(\mathbf{TV})^2])$ heißt *Box'sches ε*

Box-Approximation

- **Idee der Box-Approximation (Box, 1954)**

- ▷ in $Q_n = n \cdot \bar{\mathbf{X}}' \mathbf{H}' (\mathbf{H} \hat{\mathbf{V}}_n \mathbf{H}')^{-1} \mathbf{H} \bar{\mathbf{X}}$. die Matrix $\hat{\mathbf{V}}_n$ weglassen

- ▷ $\mathbf{H}' (\mathbf{H} \hat{\mathbf{V}}_n \mathbf{H}')^{-1} \mathbf{H} \rightarrow \mathbf{H}' (\mathbf{H} \mathbf{H}')^{-1} \mathbf{H} = \mathbf{T}$

- ▷ Satz von Gauß-Markov $\Rightarrow E(\mathbf{T} \bar{\mathbf{X}}) = \mathbf{T} \boldsymbol{\mu}$ (kein BLUE)

- ▷ $Q_n^* = n \cdot \bar{\mathbf{X}}' \mathbf{T} \bar{\mathbf{X}}$ ist i. Allg. asymptotisch nicht χ^2 -verteilt

- ▷ Darstellungssatz für zufällige quadratische Formen

- Sei $\mathbf{X} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{V})$ und \mathbf{A} eine symmetrische, p.s.d. Matrix \Rightarrow

$$Q = \mathbf{X}' \mathbf{A} \mathbf{X} \sim \sum_{i=1}^d \lambda_i C_i \quad (\text{gew. Summe von } \chi_1^2\text{-Verteilungen})$$

mit

$C_i \sim \chi_1^2$, unabhängig, $i = 1, \dots, d$

λ_i Eigenwerte von $\mathbf{T} \mathbf{V}$

- ▷ es kann auch $d > n$ sein

Box-Approximation

- **Idee der Box-Approximation (Box, 1954)**

- ▷ man approximiert die Verteilung von $\sum_{i=1}^d \lambda_i C_i$
- ▷ durch die Verteilung von $g \cdot \chi_f^2$
- ▷ so dass die ersten beiden Momente übereinstimmen

$$E\left(\sum_{i=1}^d \lambda_i C_i\right) = \sum_{i=1}^d \lambda_i = \text{Sp}(\mathbf{TV}) = E(g \cdot \chi_f^2) = g \cdot f$$

$$\text{Var}\left(\sum_{i=1}^d \lambda_i C_i\right) = 2 \cdot \sum_{i=1}^d \lambda_i^2 = 2 \cdot \text{Sp}[(\mathbf{TV})^2] = \text{Var}(g \cdot \chi_f^2) = 2g^2 \cdot f$$

- ▷ $\Rightarrow g = \frac{\text{Sp}[(\mathbf{TV})^2]}{\text{Sp}(\mathbf{TV})}, \quad f = \frac{[\text{Sp}(\mathbf{TV})]^2}{\text{Sp}[(\mathbf{TV})^2]}$

- ▷ nur zwei Größen zu schätzen - unabhängig von d
- ▷ Qualität der Approximation durch Simulationen überprüfen (\mathbf{V} bekannt)

Box-Approximation

- **Bekannte Kovarianzmatrix**

- ▷ **Simulationen für verschiedene Strukturen von V**

- compound symmetry (CS)
- autoregressiv (AR)
- heteroskedastische Summe
 - $\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_d \sim N(0, 1)$, unabhängig
 - $X_1 = \varepsilon_1$
 - $X_s = X_{s-1} + \varepsilon_s, \quad s = 2, \dots, d$
 - $Var(X_s) = s, \quad Cov(X_s, X_{s-1}) = s - 1, \quad s = 2, \dots, d$

- ▷ $n = 10, d = 5, 10, 50, 100, 200$

Box-Approximation

- **Simulationen zur Box-Approximation (V bekannt)**

TABELLE 0.1 *Simuliertes Niveau der ANOVA-Typ Statistik bei bekannter Kovarianzmatrix für $n = 10$ und $d = 5, 10, 50, 100, 200$.*

Kovarianz- struktur	Quantil	Simuliertes Quantil				
		$d = 5$	$d = 10$	$d = 50$	$d = 100$	$d = 200$
CS	0.90	0.899	0.898	0.900	0.904	0.905
	0.95	0.950	0.949	0.950	0.954	0.951
	0.99	0.990	0.990	0.991	0.992	0.990
HS	0.90	0.909	0.909	0.907	0.908	0.909
	0.95	0.952	0.951	0.953	0.949	0.951
	0.99	0.988	0.987	0.987	0.987	0.988
AR	0.90	0.904	0.907	0.908	0.906	0.901
	0.95	0.953	0.948	0.950	0.947	0.948
	0.99	0.987	0.985	0.985	0.986	0.987

Das Box'sche ε

- Box (1954)
 - ▷ wenn \mathbf{V} unbekannt ist, muss das Box'sche ε geschätzt werden
 - ▷
$$\varepsilon = \frac{[Sp(\mathbf{TV})]^2}{(d-1)Sp[(\mathbf{TV})^2]} = \frac{f}{d-1}$$
- Plug-in Schätzer: \mathbf{V} durch $\hat{\mathbf{V}}_n$ (empirische Kovarianzmatrix) ersetzen
 - ▷
$$(d-1)\hat{\varepsilon} = \hat{f} = \frac{[Sp(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)]^2}{Sp[(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)^2]}$$
 - ▷ Verzerrung wächst mit d
 - ▷ ATS wird zunehmend konservativ
 - ▷ Literatur: erwartungstreuer Schätzer für ε bis heute nicht bekannt
 - ▷ Huynh and Feldt (1976): Korrektur für ε
 - $$\tilde{\varepsilon} = \frac{n(d-1)\hat{\varepsilon} - 2}{(d-1)(n-1-(d-1)\hat{\varepsilon})}$$
 - aber nur für $\hat{f} < n-1$ gültig, sonst negativ

Plug-in Schätzer für ε

- \mathbf{V} unbekannt, geschätzt durch $\widehat{\mathbf{V}}_n$ (Stichproben-Kovarianzmatrix)

TABELLE 0.2 *Simuliertes Niveau der Statistiken Q_n , $F(n, d)$ und $F_n(\mathbf{T})$ für $n = 10$ und $d = 5, 9, 10, 30, 50$.*

Statistik	Quantil	Simuliertes Quantil				
		$d = 5$	$d = 9$	$d = 10$	$d = 30$	$d = 50$
Wald-Typ Q_n	0.90	0.634	0.122	0.048	1.000	1.000
	0.95	0.709	0.152	0.063	1.000	1.000
	0.99	0.813	0.220	0.092	1.000	1.000
Hotelling $F(n, d)$	0.90	0.897	0.895	0.906	*	*
	0.95	0.949	0.948	0.954	*	*
	0.99	0.996	0.990	0.992	*	*
ANOVA-Typ $F_n(\mathbf{T})$	0.90	0.907	0.928	0.938	0.987	1.000
	0.95	0.955	0.971	0.976	0.998	1.000
	0.99	0.989	0.997	0.997	1.000	1.000

Der Nenner der ATS

- ATS

- ▷ $F_n^*(\mathbf{T}) = \frac{n}{Sp(\mathbf{TV})} \bar{\mathbf{X}}' \mathbf{T} \bar{\mathbf{X}} \dot{\sim} \chi_f^2 / f$

- Nenner $Sp(\mathbf{TV}) \rightarrow Sp(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)$ als quadratische Form darstellen

- ▷
$$\begin{aligned} Sp\left(\frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n \mathbf{T}(\mathbf{X}_k - \bar{\mathbf{X}})(\mathbf{X}_k - \bar{\mathbf{X}})'\right) \\ &= \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n Sp\left(\mathbf{T}(\mathbf{X}_k - \bar{\mathbf{X}})(\mathbf{X}_k - \bar{\mathbf{X}})'\right) \\ &= \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (\mathbf{X}_k - \bar{\mathbf{X}})' \mathbf{T} (\mathbf{X}_k - \bar{\mathbf{X}}) \dot{\sim} \chi_{f_0}^2 / f_0 \end{aligned}$$

- erneut die Box-Approximation anwenden

- ▷ $Sp(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n) \dot{\sim} \chi_{f_0}^2 / f_0$ mit $f_0 = (n-1) \cdot f$

- $\bar{\mathbf{X}}' \mathbf{T} \bar{\mathbf{X}}$ und $Sp(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)$ sind stochastisch unabhängig

- Box-Geisser-Greenhouse (1954, 1958)

- ▷ $F_n(\mathbf{T}) = \frac{n}{Sp(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)} \bar{\mathbf{X}}' \mathbf{T} \bar{\mathbf{X}} \dot{\sim} F(f, (n-1)f)$

Modifizierter Schätzer für V

- **Motivation zur Herleitung einer Verbesserung**

- ▷ Benötigt wird die Konsistenz von
 - $Sp(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)$, $[Sp(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)]^2$ und $Sp[(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)^2]$
 - "Konvergenzgüte" sollte "gleichmäßig" in d sein
- ▷ $\hat{\theta}_{n,d}$: Folge von Schätzern für θ_d mit $Var(\hat{\theta}_{n,d}) < \infty$.
Dann gilt $\forall \varepsilon > 0$ (Tschebyscheff Ungleichung)

$$\begin{aligned} P\left(\left|\hat{\theta}_{n,d}/\theta_d - 1\right| > \varepsilon\right) &\leq \varepsilon^{-2} E(\hat{\theta}_{n,d}/\theta_d - 1)^2 \\ &\leq \frac{2}{\varepsilon^2} \left(Var(\hat{\theta}_{n,d})/\theta_d^2 + \left[E(\hat{\theta}_{n,d}/\theta_d) - 1\right]^2 \right) \end{aligned}$$

- ▷ Falls $\theta_d = E(\hat{\theta}_{n,d})$ und $Var(\hat{\theta}_{n,d}) \leq K(n) \cdot \theta_d^2 \Rightarrow$
- ▷ "Konvergenzgüte" hängt nur von n und nicht von d ab
- ▷ $Sp(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)$ ist erwartungstreu und konsistent für $Sp(\mathbf{T}\mathbf{V})$
- ▷ neue Schätzer für $[Sp(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)]^2$ und $Sp[(\mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n)^2]$ herleiten

Modifizierter Schätzer für ε

- **Bilineare und quadratische Formen**

- ▷ $A_{kl} = \mathbf{Z}'_k \mathbf{Z}_l = \mathbf{X}'_k \mathbf{T} \mathbf{X}_l, \quad A_k = \mathbf{Z}'_k \mathbf{Z}_k = \mathbf{X}'_k \mathbf{T} \mathbf{X}_k, \quad \Sigma = \mathbf{T} \mathbf{V} \mathbf{T}$

- $B_0 = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n A_k \quad E_{H_0}(B_0) = Sp(\Sigma)$

- ▷ $B_1 = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{k \neq l}^n A_k A_l \quad E_{H_0}(B_1) = [Sp(\Sigma)]^2$

- $B_2 = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{k \neq l}^n A_{kl}^2 \quad E_{H_0}(B_2) = Sp(\Sigma^2)$

- **Eigenschaften von B_0 , B_1 , und B_2**

- ▷ B_0 , B_1 , und B_2 sind unverzerrt für jedes feste n und feste d

- ▷ $n \rightarrow \infty$, d fest - (gleichmäßig in d)

$$Var(B_0 / Sp(\Sigma)) \leq \frac{2}{n} \rightarrow 0$$

$$Var(B_1 / [Sp(\Sigma)]^2) \leq \frac{8}{n-1} \rightarrow 0$$

$$Var(B_2 / Sp(\Sigma^2)) \leq \frac{8}{n-1} \rightarrow 0$$

Modifizierter Schätzer für ε

- **Neuer Schätzer für ε**

- ▷ $\tilde{f} = \frac{B_1}{B_2}$

- Folgerung: \tilde{f} ist asymptotisch ($n \rightarrow \infty$) unverzerrt

- $d \rightarrow \infty$, n fest, sei $\lambda_M = \max_{1 \leq s \leq d}(\lambda_s)$, λ_s : Eigenwerte von Σ

- falls $\lim_{d \rightarrow \infty} \lambda_M / \sum_{s=1}^d \lambda_s = 0$ und falls $\lim_{d \rightarrow \infty} \lambda_M^2 / \sum_{s=1}^d \lambda_s^2 = 0$ dann gilt

$$\text{Var}(B_0 / \text{Sp}(\Sigma)) \rightarrow 0$$

$$\text{Var}(B_1 / [\text{Sp}(\Sigma)]^2) \rightarrow 0$$

$$\text{Var}(B_2 / \text{Sp}(\Sigma^2)) \rightarrow \frac{4}{n(n-1)}$$

- Folgerung: \tilde{f} ist asymptotisch ($d \rightarrow \infty$) leicht verzerrt

- **Approximation / Box-Typ**

- ATS: $F_n(\mathbf{T}) \dot{\sim} \chi_{\hat{f}}^2 / \hat{f}$ (Box, 1954)

- ▷ $\hat{f} = [Sp(\hat{\Sigma}_n)]^2 / Sp(\hat{\Sigma}_n^2), \quad \hat{\Sigma}_n = \mathbf{T}\hat{\mathbf{V}}_n\mathbf{T}$ (ATS)

- **Approximationen / Geisser-Greenhouse-Typ**

- $F_n(\mathbf{T}) \dot{\sim} F(f, (n-1)f)$

- ▷ $\hat{f} = [Sp(\hat{\Sigma}_n)]^2 / Sp(\hat{\Sigma}_n^2)$ (GG-basic)

- ▷ $f = 1$ (sehr konservativ)

- ▷ $f^* = \frac{(n-2)(n+1)}{(n-1)^2} \cdot \frac{[Sp(\hat{\Sigma}_n)]^2}{Sp(\hat{\Sigma}_n^2) - \frac{1}{n-1}[Sp(\hat{\Sigma}_n)]^2}$ (Dempster)

(Dempster, 1958 und Bai-Saranadasa, 1996)

- ▷ $\tilde{f} = \frac{B_1}{B_2} / \left(1 + \frac{1}{4n(n-1)}\right)$ (GG-new)

(Brunner-Becker, 2009)

- **Asymptotische Verfahren** $n, d \rightarrow \infty$ mit $n/d^\kappa \leq K$, $\kappa \in (\frac{1}{2}, 1]$
- **Bai-Saranadasa (1996)** (BS)

$$\triangleright T_n^{BS} = \frac{n \cdot \bar{\mathbf{X}}' \mathbf{T} \bar{\mathbf{X}} - Sp(\hat{\Sigma}_n)}{\sqrt{\frac{2n(n-1)}{(n-2)(n+1)} \left(Sp[(\hat{\Sigma}_n)^2] - \frac{1}{n-1} [Sp(\hat{\Sigma}_n)]^2 \right)}} \overset{\cdot}{\sim} N(0, 1)$$

- **Srivastava-Du (2008)** (SD)

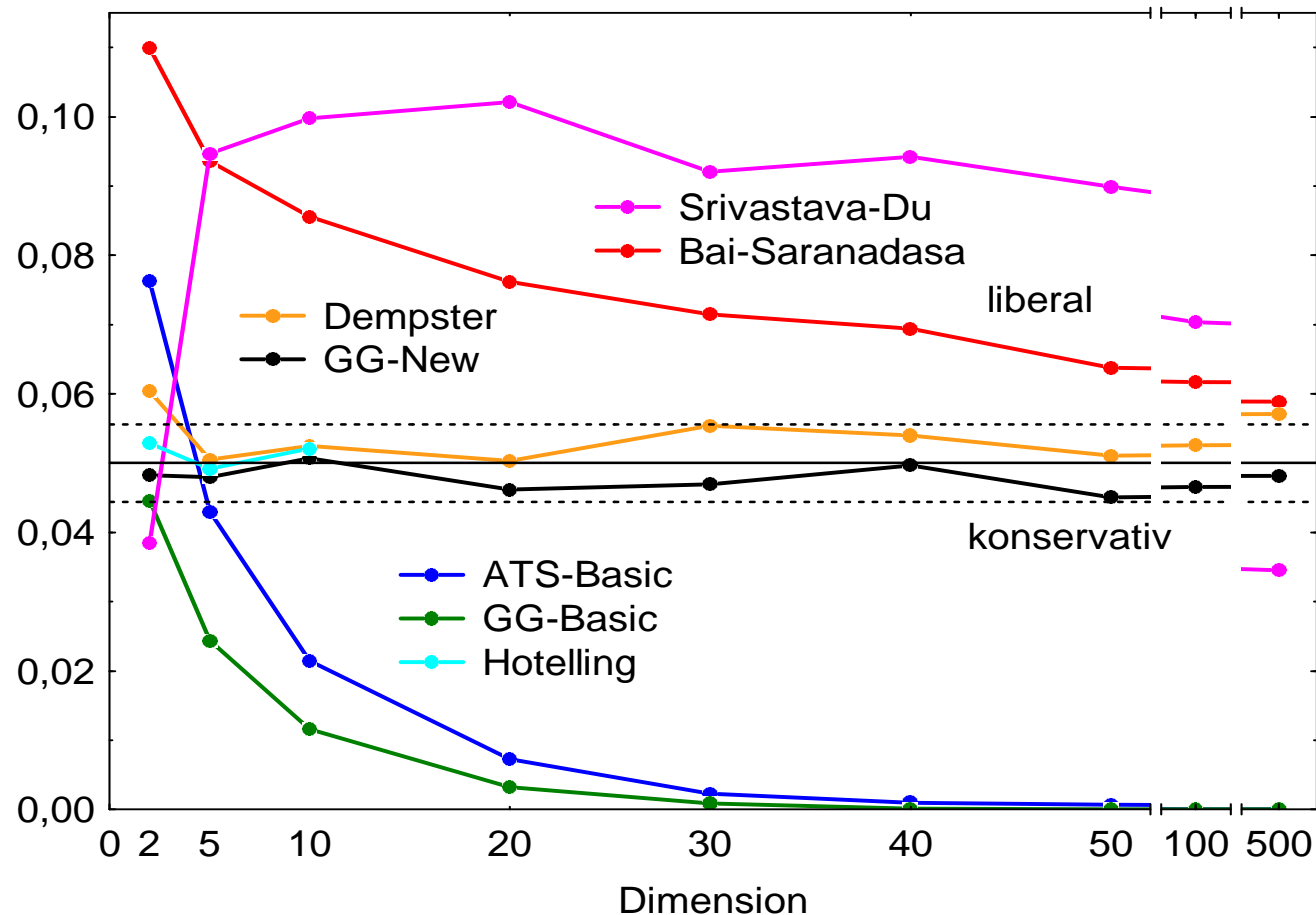
$$\triangleright \mathbf{D}_s = \text{diag}\{\sigma_1^2, \dots, \sigma_d^2\}; \quad \mathbf{M} = \mathbf{D}_s^{-1} \hat{\Sigma}_n \mathbf{D}_s^{-1} \hat{\Sigma}_n$$

$$\triangleright T_n^{SD} = \frac{n \cdot \bar{\mathbf{X}}' \mathbf{T} \mathbf{D}_s^{-1} \mathbf{T} \bar{\mathbf{X}} - \frac{(n-1)d}{n-3}}{\sqrt{2 \cdot \left(Sp(\mathbf{M}) - \frac{d^2}{n-1} \right) \cdot \left(1 + \frac{Sp(\mathbf{M})}{d^{3/2}} \right)}} \overset{\cdot}{\sim} N(0, 1)$$

Simulationen

- **Simulationen - Niveau ($\alpha = 5\%$) - nsim = 10000**

- ▷ $n = 10$ und $d = 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 500$
- ▷ Struktur von Σ : Compound Symmetry



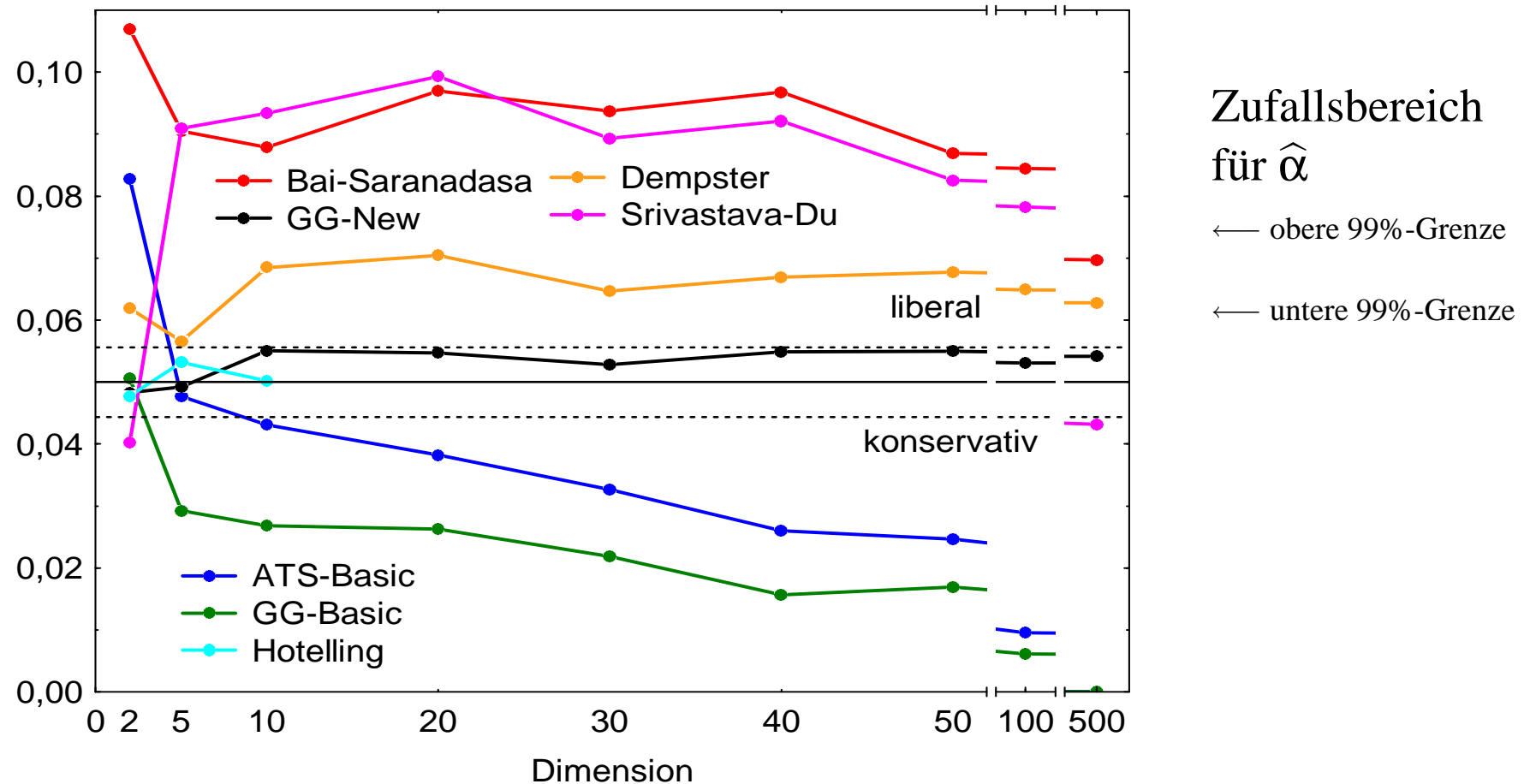
Zufallsbereich
für $\hat{\alpha}$

← obere 99%-Grenze

← untere 99%-Grenze

Simulationen

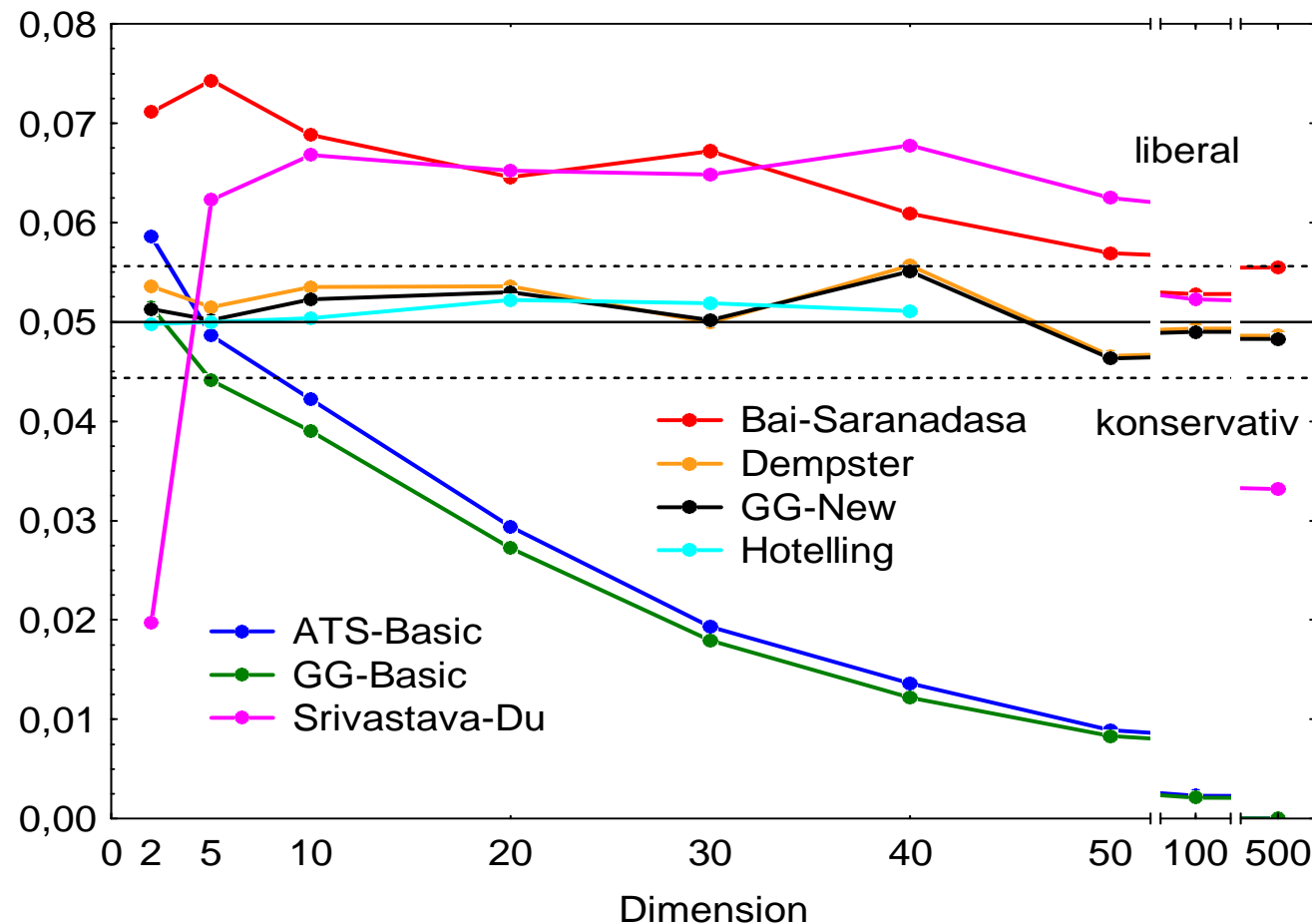
- **Simulationen - Niveau ($\alpha = 5\%$) - nsim = 10000**
 - ▷ $n = 10$ und $d = 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 500$
 - ▷ Struktur von Σ : autoregressiv ($\rho = 0.6$)



Simulationen

- **Simulationen - Niveau ($\alpha = 5\%$) - nsim = 10000**

- ▷ $n = 40$ und $d = 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 500$
- ▷ Struktur von Σ : Compound Symmetry



Zufallsbereich
für $\hat{\alpha}$

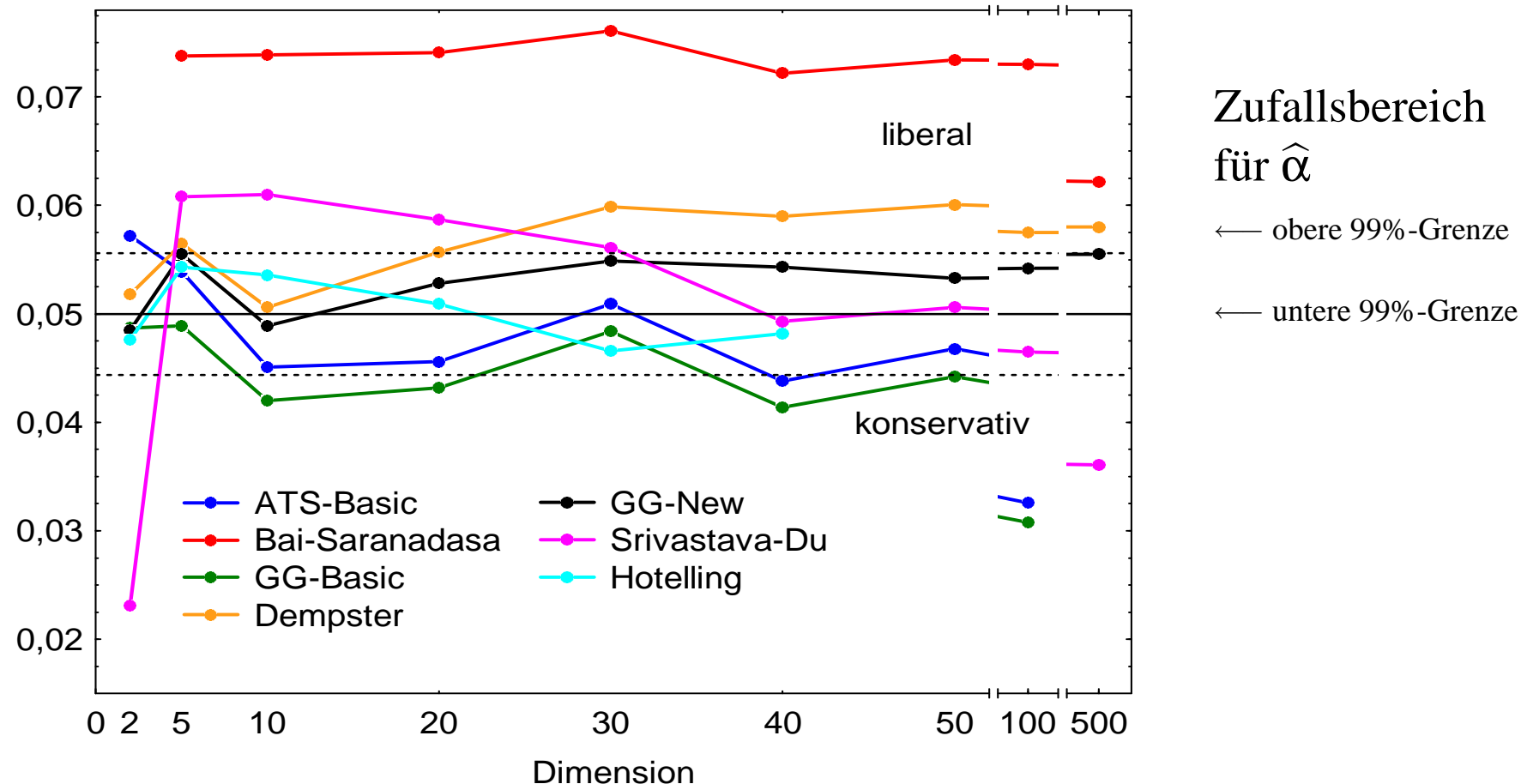
← obere 99%-Grenze

← untere 99%-Grenze

Simulationen

- **Simulationen - Niveau ($\alpha = 5\%$) - nsim = 10000**

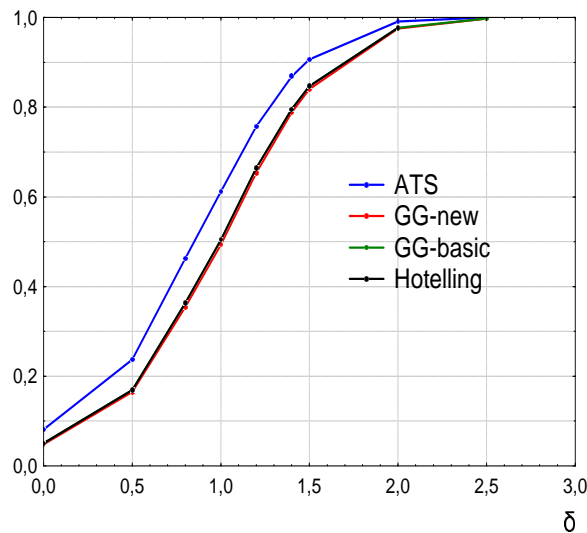
- ▷ $n = 40$ und $d = 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 500$
- ▷ Struktur von Σ : autoregressiv ($\rho = 0.6$)



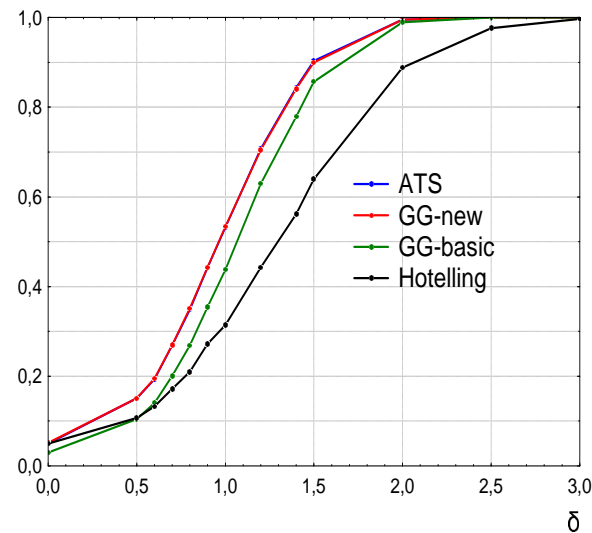
Simulationen

- **Simulationen - Power ($\alpha = 5\%$) - nsim = 10000**

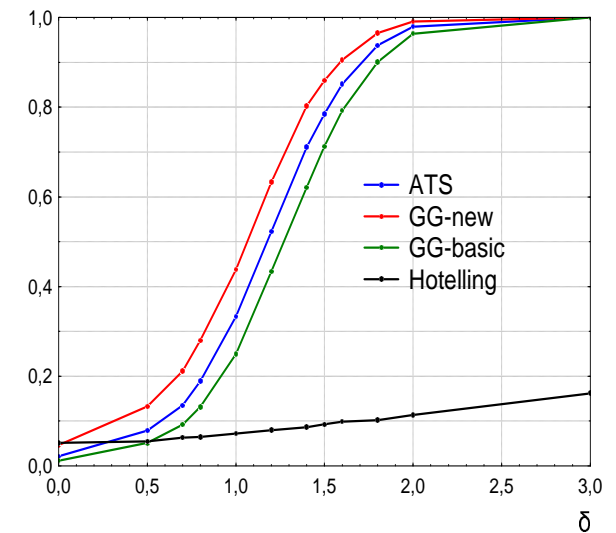
- ▷ Ein-Punkt-Alternative: $\mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_{d-1} = \mu$, $\mu_d = \mu + \delta$
- ▷ $n = 10$ und $d = 2, 5, 10$ (Compound Symmetry)



▷ $d = 2$



▷ $d = 5$



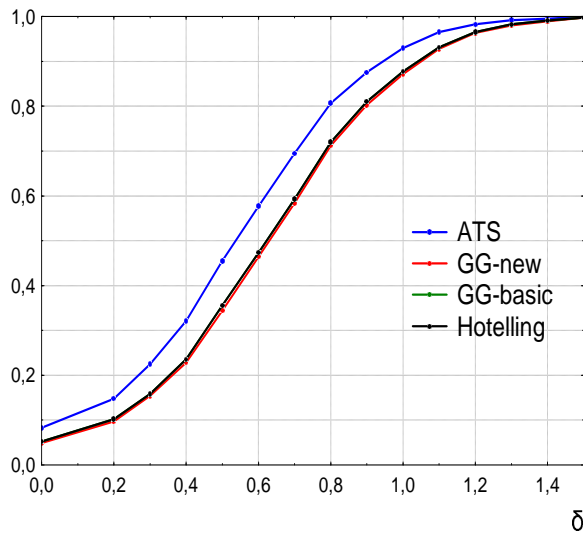
▷ $d = 10$

- ▷ Power von Dempster's Statistik ist vergleichbar mit der von GG-neu

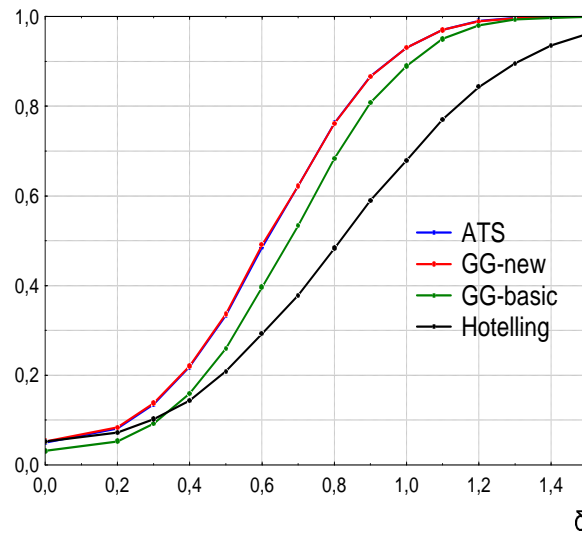
Simulationen

- **Simulationen - Power ($\alpha = 5\%$) - nsim = 10000**

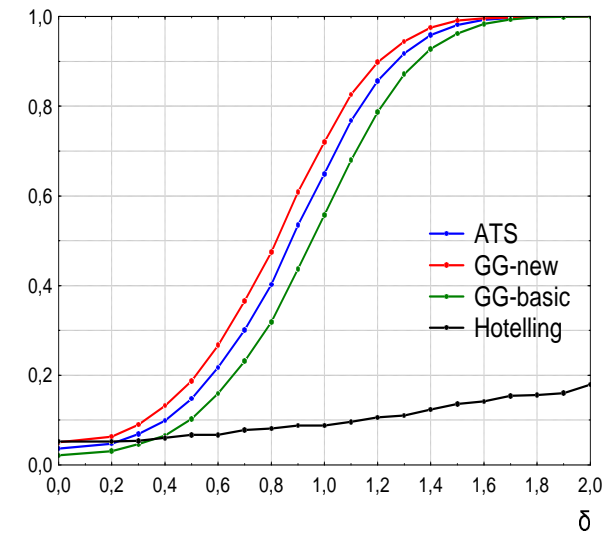
- ▷ Ein-Punkt-Alternative: $\mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_{d-1} = \mu$, $\mu_d = \mu + \delta$
- ▷ $n = 10$ and $d = 2, 5, 10$ (autoregressiv, $\rho = 0.6$)



▷ $d = 2$



▷ $d = 5$



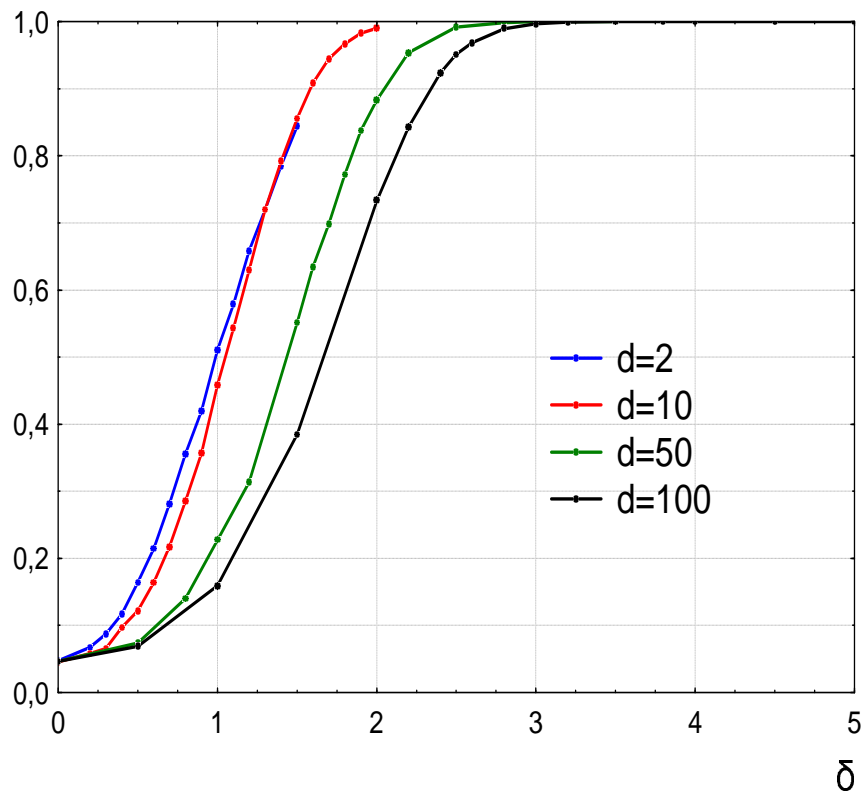
▷ $d = 10$

- ▷ Power von Dempster's Statistik ist vergleichbar mit der von GG-neu

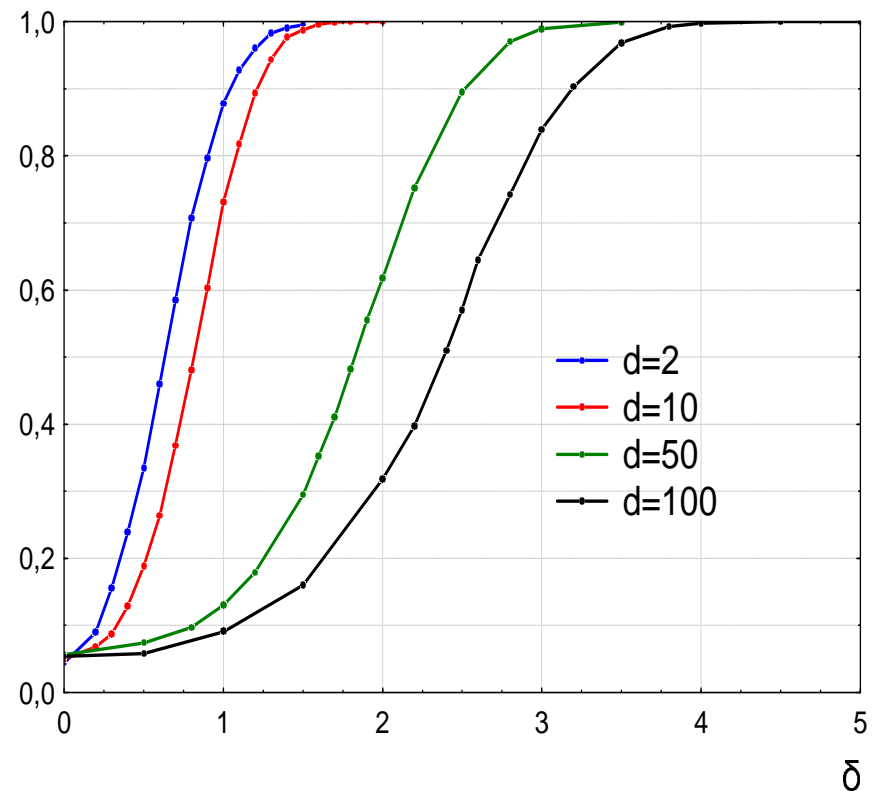
Simulationen

- **Simulationen für GG-neu - Power ($\alpha = 5\%$) - nsim = 10000**

- ▷ Ein-Punkt-Alternative: $\mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_{d-1} = \mu$, $\mu_d = \mu + \delta$
- ▷ $n = 10$ and $d = 2, 10, 50, 100$



▷ Compound Symmetry



AR($\rho = 0.6$)

Beispiel Schlaflabor

- Auswertung

Hypothese	$F_n^*(\mathbf{T})$	ATS		GG-new		
		\hat{f}	p -Wert	$F_n(\mathbf{T})$	\tilde{f}	p -Wert
$H_0(TB)$	1.764	15.19	0.0452	2.19	11.30	0.0194
$H_0(T)$	6.025	3.78	0.0011	5.35	4.71	0.0008
$H_0(B)$	1.209	2.46	0.3244	0.78	1.72	0.4570

Zwei Gruppen

- **Statistisches Modell / d fest - aber beliebig**
 - ▷ $N = n_1 + n_2$ unabhängige Zufallsvektoren (Individuen)
 - ▷ $\mathbf{X}_{ik} = (X_{ik1}, \dots, X_{ikd})' \sim N(\boldsymbol{\mu}_i, \mathbf{V}_i)$, $i = 1, 2$; $k = 1, \dots, n_i$
 - ▷ $\boldsymbol{\mu}_i = E(\mathbf{X}_{i1})$, $\mathbf{V}_i = \text{Cov}(\mathbf{X}_{i1})$, $\boldsymbol{\mu} = (\boldsymbol{\mu}'_1, \boldsymbol{\mu}'_2)'$, $\mathbf{V} = \mathbf{V}_1 \oplus \mathbf{V}_2$
- **Voraussetzungen / Annahmen**
 - ▷ $n_1 \neq n_2$ und $\mathbf{V}_1 \neq \mathbf{V}_2$ möglich
 - ▷ faktorielle Struktur der d Repeated Measures möglich
- **H: Hypothesenmatrix für $H_0 : \mathbf{H}\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$**
 - ▷ eindeutige (und symmetrische) Formulierung mit
 - $\mathbf{T} = \mathbf{H}'(\mathbf{H}\mathbf{H}')^{-1}\mathbf{H}$ Projektor, $\mathbf{H}\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0} \iff \mathbf{T}\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$
- **Beispiel: Profilparallelität**
 - ▷ $H_0 : \mathbf{P}_d(\boldsymbol{\mu}_1 - \boldsymbol{\mu}_2) = \mathbf{0}$, $\mathbf{P}_d = (\mathbf{I}_d - \frac{1}{d}\mathbf{J}_d)$ - zentrierende Matrix
 - ▷ allgemein: beliebige Struktur von \mathbf{T} möglich
 - ▷ Hypothese $\mathbf{T}\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$, $\boldsymbol{\mu} = (\boldsymbol{\mu}'_1, \boldsymbol{\mu}'_2)'$

Zwei Gruppen / Box-Approximation

• Verfahren (Beispiel: Profilparallelität)

- ▷ Transformation: $\mathbf{Z}_{ik} = \mathbf{P}_d \mathbf{X}_{ik}$, $\bar{\mathbf{Z}}_{i\cdot} = \mathbf{P}_d \bar{\mathbf{X}}_{i\cdot}$, $i = 1, 2$
- ▷ Statistik: $\bar{\mathbf{Z}}_{1\cdot} - \bar{\mathbf{Z}}_{2\cdot}$ - Differenz der Gruppenmittel
 - $E(\bar{\mathbf{Z}}_{1\cdot} - \bar{\mathbf{Z}}_{2\cdot}) = \mathbf{P}_d(\boldsymbol{\mu}_1 - \boldsymbol{\mu}_2) = \mathbf{0}$ unter H_0
 - $Cov(\bar{\mathbf{Z}}_{1\cdot} - \bar{\mathbf{Z}}_{2\cdot}) = \frac{1}{n_1} \boldsymbol{\Sigma}_1 + \frac{1}{n_2} \boldsymbol{\Sigma}_2 = \mathbf{S}_N$, $\boldsymbol{\Sigma}_i = \mathbf{P}_d \mathbf{V}_i \mathbf{P}_d$
- ▷ Schätzer für \mathbf{S}_N
 - $\hat{\mathbf{S}}_N = \frac{1}{n_1} \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_1 + \frac{1}{n_2} \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_2$, $\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_i = \frac{1}{n_i - 1} \sum_{k=1}^{n_i} (\mathbf{Z}_{ik} - \bar{\mathbf{Z}}_{i\cdot})(\mathbf{Z}_{ik} - \bar{\mathbf{Z}}_{i\cdot})'$
- ▷ quadratische Form
 - $Q_N = (\bar{\mathbf{Z}}_{1\cdot} - \bar{\mathbf{Z}}_{2\cdot})' (\bar{\mathbf{Z}}_{1\cdot} - \bar{\mathbf{Z}}_{2\cdot}) \stackrel{H_0}{\sim} \sum_{s=1}^d \lambda_s C_s$
 - $C_s \sim \chi_1^2$, unabhängig, λ_s : Eigenwerte von $\mathbf{S}_N = \frac{1}{n_1} \boldsymbol{\Sigma}_1 + \frac{1}{n_2} \boldsymbol{\Sigma}_2$
- ▷ Box-Approximation
 - $\sum_{s=1}^d \lambda_s C_s \dot{\sim} g \cdot \chi_f^2$
 - so dass die ersten beiden Momente übereinstimmen
 - Ergebnis: $g \cdot f = Sp(\mathbf{S}_N)$, $f = [Sp(\mathbf{S}_N)]^2 / Sp(\mathbf{S}_N^2)$

Zwei Gruppen / Box-Approximation

- **Annahme** $\Sigma_1 = \Sigma_2 \equiv \Sigma$

- ▷ Kovarianzmatrix

- $Cov(\bar{\mathbf{Z}}_{1\cdot} - \bar{\mathbf{Z}}_{2\cdot}) = \frac{N}{n_1 n_2} \Sigma$

- ▷ gepoolter Schätzer $\hat{\Sigma}_N$

- $$\hat{\Sigma}_N = \frac{1}{N-2} \sum_{i=1}^2 \sum_{k=1}^{n_i} (\mathbf{Z}_{ik} - \bar{\mathbf{Z}}_{i\cdot})(\mathbf{Z}_{ik} - \bar{\mathbf{Z}}_{i\cdot})'$$

- ▷ die meisten Verfahren machen diese Annahme

- Geisser-Greenhouse (1958)
 - Dempster (1958, 1960)
 - Bai-Saranadasa (1996)
 - Srivastava-Du (2008)

- ▷ gepoolter Schätzer $\hat{\Sigma}_n$ wird bei diesen Verfahren verwendet

Zwei Gruppen / Σ_1, Σ_2 verschieden

• Zwei Verfahren

▷ *ANOVA type Statistik* (ersetze \mathbf{S}_N mit $\widehat{\mathbf{S}}_N$) - *ATS*

$$\bullet A_N = \frac{Sp(\widehat{\mathbf{S}}_N)}{Sp(\widehat{\mathbf{S}}_N^2)} \cdot Q_N \dot{\sim} \chi_{\widehat{f}}^2 \quad \widehat{f} = [Sp(\widehat{\mathbf{S}}_N)]^2 / Sp(\widehat{\mathbf{S}}_N^2)$$

▷ *Geisser-Greenhouse (Spurschätzer)* - *GG-new*

$$\bullet F_N = \frac{Q_N}{Sp(\widehat{\mathbf{S}}_N)} \dot{\sim} F(\widetilde{f}, \widetilde{f}_0) \quad \widetilde{f} = \dots$$

• $[Sp(\mathbf{S}_N)]^2$ und $Sp(\mathbf{S}_N^2)$ erfordert direkte Schätzung von

• $[Sp(\Sigma_i)]^2$ und $Sp(\Sigma_i^2)$, $i = 1, 2$

• $Sp(\Sigma_1) \cdot Sp(\Sigma_2)$ und $Sp(\Sigma_1 \cdot \Sigma_2)$

• es werden 6 Schätzer benötigt

Zwei Gruppen / Spurschätzer

- **Bilinearformen**

- ▷ man bildet die Differenzen $\mathbf{Z}_{ik} - \mathbf{Z}_{il}$ innerhalb einer Gruppe

- ▷ $E(\mathbf{Z}_{ik} - \mathbf{Z}_{il}) = \mathbf{P}_d(\boldsymbol{\mu}_i - \boldsymbol{\mu}_i) = \mathbf{0}$, $Cov(\mathbf{Z}_{ik} - \mathbf{Z}_{il}) = 2 \cdot \boldsymbol{\Sigma}_i$

- für k, ℓ, r, s (alle verschieden) und $i = 1, 2$ definiert man

$$A_{kl}^{(i)} = (\mathbf{Z}_{ik} - \mathbf{Z}_{il})'(\mathbf{Z}_{ik} - \mathbf{Z}_{il}), \quad k \neq \ell, \quad i = 1, 2$$

$$A_{klrs}^{(i)} = (\mathbf{Z}_{ik} - \mathbf{Z}_{il})'(\mathbf{Z}_{ir} - \mathbf{Z}_{is}), \quad k \neq \ell \neq r \neq s, \quad i = 1, 2$$

$$A_{klrs}^{(1,2)} = (\mathbf{Z}_{1k} - \mathbf{Z}_{1\ell})'(\mathbf{Z}_{2r} - \mathbf{Z}_{2s}), \quad k \neq \ell, \quad r \neq s.$$

- Erwartungswerte und Mittel (k, ℓ, r, s alle verschieden)

- ▷ $E(A_{kl}^{(i)} A_{rs}^{(i)}) = 4 \cdot [Sp(\boldsymbol{\Sigma}_i)]^2, \quad i = 1, 2,$ Mittel $\longrightarrow B_1^{(i)}$

- ▷ $E[(A_{klrs}^{(i)})^2] = 4 \cdot Sp(\boldsymbol{\Sigma}_i^2), \quad i = 1, 2,$ Mittel $\longrightarrow B_2^{(i)}$

- ▷ $E[A_{kl}^{(1)} A_{rs}^{(2)}] = 4 \cdot Sp(\boldsymbol{\Sigma}_1) \cdot Sp(\boldsymbol{\Sigma}_2), \quad k \neq \ell, \quad r \neq s$ Mittel $\longrightarrow C_1$

- ▷ $E[(A_{klrs}^{(1,2)})^2] = 4 \cdot Sp(\boldsymbol{\Sigma}_1 \boldsymbol{\Sigma}_2), \quad k \neq \ell, \quad r \neq s$ Mittel $\longrightarrow C_2$

Zwei Gruppen / Spurschätzer

- **Spurschätzer für f und f_0**

$$\triangleright \tilde{f} = \frac{\sum_{i=1}^2 B_1^{(i)} / n_i^2 + 2 C_1 / (n_1 n_2)}{\sum_{i=1}^2 B_2^{(i)} / n_i^2 + 2 C_2 / (n_1 n_2)} \quad \tilde{f}_0 = \frac{\sum_{i=1}^2 B_1^{(i)} / n_i^2 + 2 C_1 / (n_1 n_2)}{\sum_{i=1}^2 B_2^{(i)} / [n_i^2 (n_i - 1)]}$$

- **endgültige Statistik**

$$\triangleright F_N = \frac{Q_N}{Sp(\widehat{\mathbf{S}}_N)} \dot{\sim} F(\tilde{f}, \tilde{f}_0) \quad - \quad \text{unter } H_0 : \mathbf{P}_d(\boldsymbol{\mu}_1 - \boldsymbol{\mu}_2) = \mathbf{0}$$

(Brunner-Becker, 2009)

- **Eigenschaften der Schätzer $B_1^{(i)}, B_2^{(i)}, C_1, C_2$**

- ▷ ähnlich zu denen im Fall einer Gruppe
- ▷ nähere Einzelheiten aus Zeit-Gründen nicht möglich

- **Matrizentechnik notwendig**

- ▷ zur Reduktion des Speicherplatzes und der Rechenzeit
- ▷ $d \times d \longrightarrow n_i \times n_i$ (bis zu 5000-mal schneller)

Zwei Gruppen / $\Sigma_1 = \Sigma_2 = \Sigma$

• Finite Verfahren (d fest)

▷ *Geisser-Greenhouse* (ersetze Σ durch $\widehat{\Sigma}_N$) - *GG-basic*

$$\bullet F_N = \frac{Q_N}{Sp(\widehat{\Sigma}_N)} \dot{\sim} F(f^*, f_0^*)$$

$$\bullet f^* = [Sp(\Sigma_N)]^2 / Sp(\Sigma_N^2), \quad f_0^* = (N - 2) \cdot f^*$$

▷ *Dempster (1958, 1960)* (*DEM*)

$$\bullet F_N = \frac{Q_N}{Sp(\widehat{\Sigma}_N)} \dot{\sim} F(\tilde{f}, (N - 2)\tilde{f}), \quad \tilde{f} \text{ basiert auf } \widehat{\Sigma}_N$$

$$\bullet f^* = \frac{(N - 2)(N + 1)}{(N - 1)^2} \cdot \frac{[Sp(\widehat{\Sigma}_N)]^2}{Sp(\widehat{\Sigma}_N^2) - \frac{1}{N-1}[Sp(\widehat{\Sigma}_N)]^2}$$

• Annahmen und Einschränkungen

- gleiche Kovarianzmatrizen $\Sigma_1 = \Sigma_2 = \Sigma$
- keine faktorielle Struktur der Repeated Measures

Zwei Gruppen / $\Sigma_1 = \Sigma_2 = \Sigma$

• Asymptotische Verfahren ($N, d \rightarrow \infty$)

▷ *Bai-Saranadasa (1996)* - (BS)

$$\bullet T_N^{BS} = \frac{\frac{n_1 n_2}{N} \cdot (\bar{\mathbf{Z}}_{1\cdot} - \bar{\mathbf{Z}}_{2\cdot})' (\bar{\mathbf{Z}}_{1\cdot} - \bar{\mathbf{Z}}_{2\cdot}) - Sp(\hat{\Sigma}_N)}{\sqrt{\frac{2(N-1)(N-2)}{N(N-3)} \left(Sp[\hat{\Sigma}_N]^2 - \frac{1}{N-2} [Sp(\hat{\Sigma}_N)]^2 \right)}} \underset{\cdot}{\sim} N(0, 1)$$

▷ *Srivastava-Du (2008)* - (SD)

$$\bullet \mathbf{D}_s = \text{diag}\{\hat{\Sigma}_N\}; \quad \mathbf{M} = \mathbf{D}_s^{-1} \hat{\Sigma}_N \mathbf{D}_s^{-1} \hat{\Sigma}_N$$

$$\bullet T_N^{SD} = \frac{\frac{n_1 n_2}{N} \cdot (\bar{\mathbf{Z}}_{1\cdot} - \bar{\mathbf{Z}}_{2\cdot})' \mathbf{D}_s^{-1} (\bar{\mathbf{Z}}_{1\cdot} - \bar{\mathbf{Z}}_{2\cdot}) - \frac{(N-2)d}{N-4}}{\sqrt{2 \cdot \left(Sp(\mathbf{M}) - \frac{d^2}{N-2} \right) \cdot \left(1 + \frac{Sp(\mathbf{M})}{d^{3/2}} \right)}} \underset{\cdot}{\sim} N(0, 1)$$

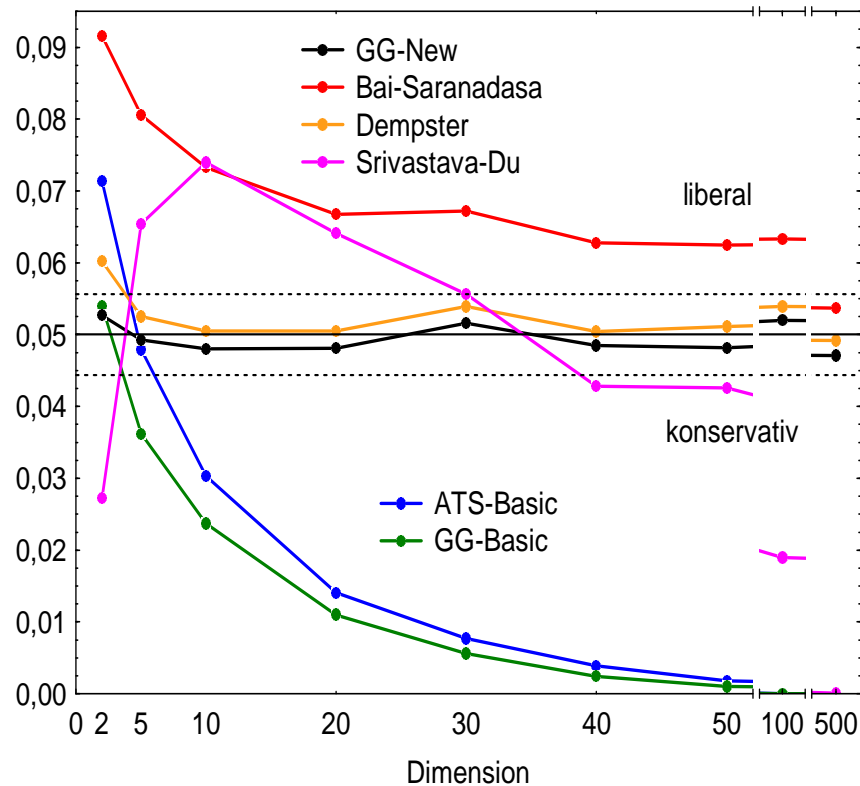
▷ Annahmen und Einschränkungen

- $n_1, n_2, d \rightarrow \infty$ so dass
 - $d/(n_1 + n_2) \rightarrow K > 0$ und $n_1/(n_1 + n_2) \rightarrow \kappa \in (0, 1)$
- gleiche Kovarianzmatrizen $\Sigma_1 = \Sigma_2 = \Sigma$
- keine faktorielle Struktur der Repeated Measures

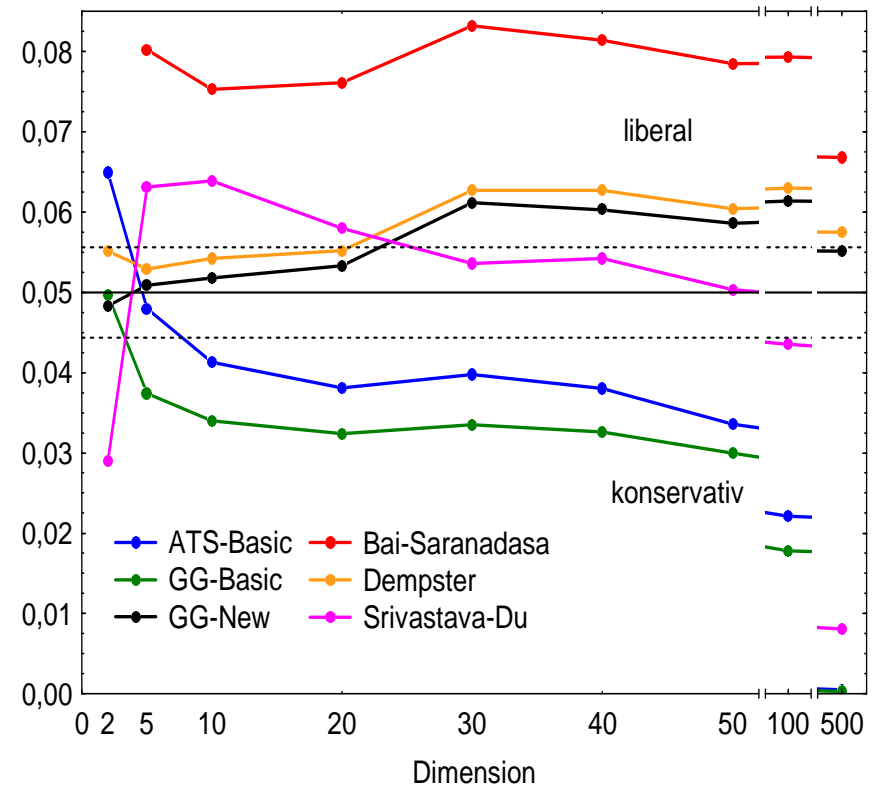
Zwei Gruppen / Simulationen

- **Simulationen - Niveau ($\alpha = 5\%$) - nsim = 10000**

- ▷ $n_1 = n_2 = 10$ und $d = 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 500$, $\Sigma_1 = \Sigma_2$
- ▷ $H_0 : \mu_{1i} - \mu_{2i} = \bar{\mu}_{1.} - \bar{\mu}_{2.}$, $i = 1, \dots, d$ (Profilparallelität)



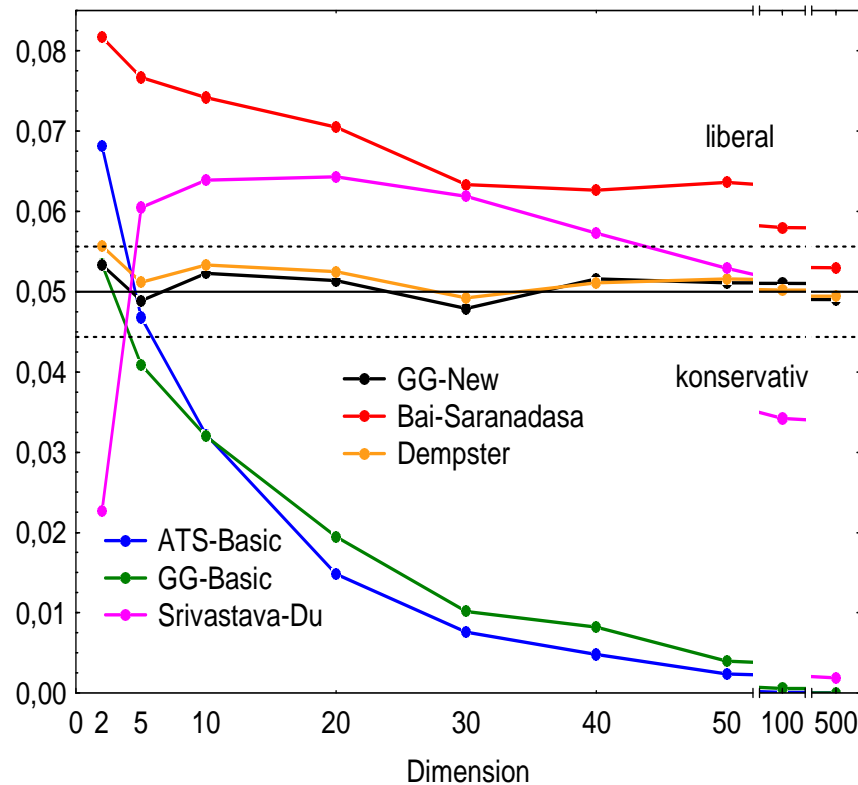
▷ Compound Symmetry



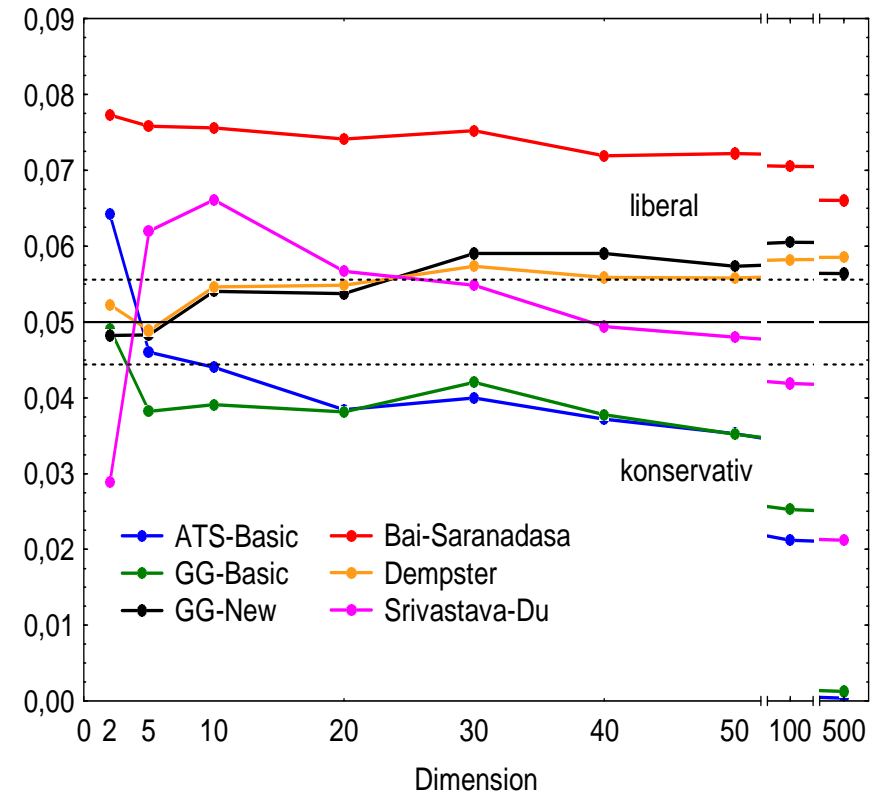
AR($\rho = 0.6$)

Zwei Gruppen / Simulationen

- **Simulationen - Niveau ($\alpha = 5\%$) - nsim = 10000**
 - ▷ $n_1 = 10, n_2 = 20$ und $\Sigma_1 = \Sigma_2$
 - ▷ $d = 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 500$
 - ▷ $H_0 : \mu_{1i} - \mu_{2i} = \bar{\mu}_1. - \bar{\mu}_2., i = 1, \dots, d$ (Profilparallelität)



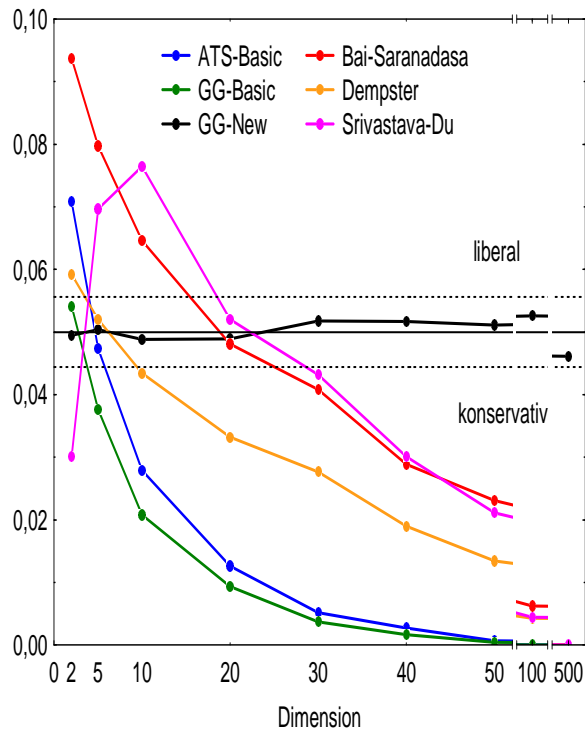
▷ Compound Symmetry



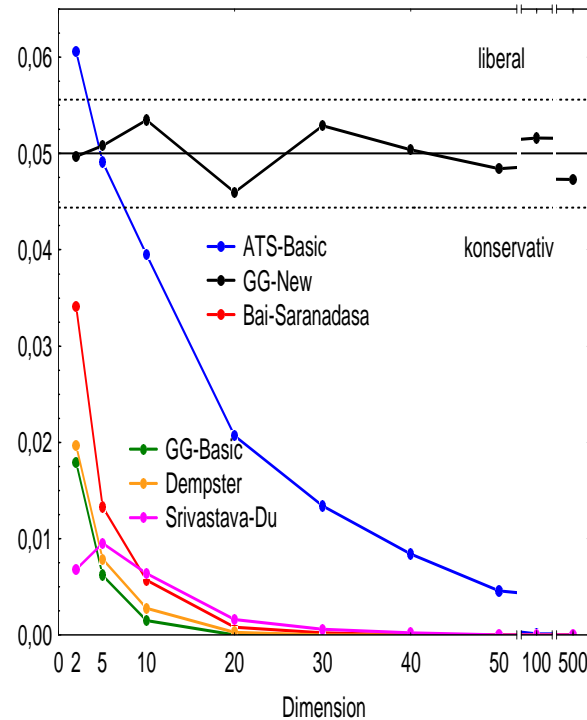
AR($\rho = 0.6$)

Zwei Gruppen / Simulationen

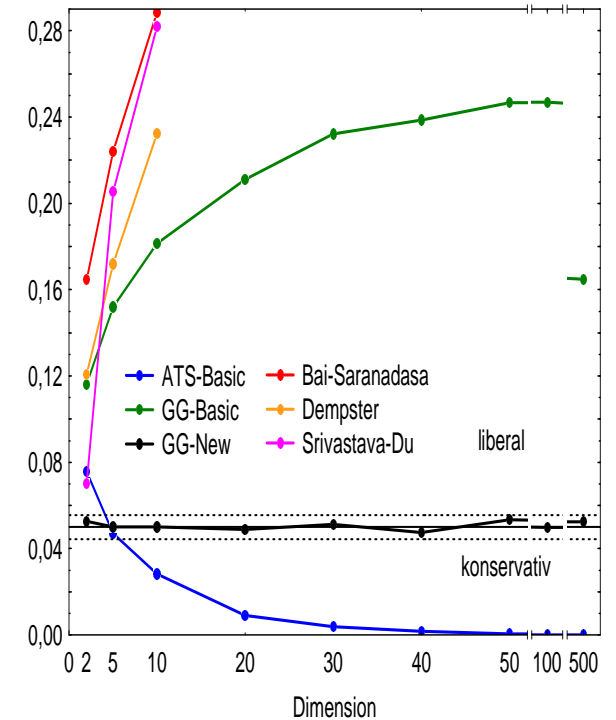
- **Simulationens - Niveau ($\alpha = 5\%$)** - **nsim = 10000**
 - ▷ $d = 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 500$
 - ▷ Compound Symmetry $\Sigma_1 \neq \Sigma_2, \sigma_1^2 = 4\sigma_2^2$
 - ▷ $H_0 : \mu_{1i} - \mu_{2i} = \bar{\mu}_1. - \bar{\mu}_2., i = 1, \dots, d$ (Profilparallelität)



▷ $n_1 = n_2 = 10$



▷ $n_1 = 20, n_2 = 10$



▷ $n_1 = 10, n_2 = 20$

Diskussion

- **Verbesserung der**
 - ▷ *Box-Geisser-Greenhouse-Dempster Typ Statistik*
 - ▷ eine Gruppe von n Individuen mit d Repeated Measures
 - ▷ zwei Gruppen von n_1 bzw. n_2 Individuen mit d RM
 - ungleiche Stichprobenumfänge und ungleiche Kovarianzmatrizen sind erlaubt
 - strukturierte Repeated Measures sind möglich
 - ▷ ausschließlich betrachtet
 - Approximationen für
 - feste (kleine und große) Stichprobenumfänge
 - feste (kleine und große) Dimensionen
 - direkte Schätzer von $[Sp(\Sigma)]^2$ und $Sp(\Sigma^2)$
 - ▷ Statistiken GG-new
 - hält das gewählte Niveau ziemlich gut ein
 - andere bekannte Statistiken tun dies in vielen Fällen nicht
 - bessere Power als Hotelling's T^2 (für kleine Dimensionen)

References

- AHMAD, M. R., WERNER, and BRUNNER, E. (2008). Analysis of High Dimensional Repeated Measures Designs: The One Sample Case. *Computational Statistics and Data Analysis* **53**, 416-427.
- BAI, Z. and SARANADASA, H. (1996). Effect of high dimension: an example of a two sample problem. *Statistica Sinica* **6**, 311-329.
- BATHKE, A.C., SCHABENBERGER, O., TOBIAS, R.D., and MADDEN, L.V. (2009). Greenhouse-Geisser Adjustment and the ANOVA-Type Statistic: Cousins or Twins? *The American Statistician* **63**, 239-246.
- BOX, G. E. P. (1954). Some Theorems on Quadratic Forms Applied in the Study of Analysis of Variance Problems, II. Effects of Inequality of Variance and of Correlation Between Errors in the Two-Way Classification. *Annals of Mathematical Statistics*, **25**, 484-498.
- BRUNNER, E. (2009). Repeated Measures under Non-Sphericity. *Proceedings of the 6th St.Petersburg Conference on Simulation, June 28-July 4, 2009*, 605-610.

References

- DEMPSTER, A.P. (1958). A high dimensional two sample significance test. *Annals of Mathematical Statistics* **29**, 995-1010.
- DEMPSTER, A.P. (1960). A significance test for the separation of two highly multivariate small samples. *Biometrics* **16**, 41-50.
- GEISSER, S. and GREENHOUSE, S. W. (1958). An Extension of Box's Result on the Use of the F Distribution in Multivariate Analysis. *Annals of Mathematical Statistics*, **29**, 885-891.
- GREENHOUSE, S.W. and GEISSER, S. (1959). On Methods in the Analysis of Profile Data. *Psychometrika*, **24** (2), 95-112.
- SRIVASTAVA, M.S. and DU, M. (2008). A test for the mean vector with fewer observations than the dimension. *Journal of Multivariate Analysis* **99**, 386-402.