

# **Multiples Testen**

## **-Multiple Vergleiche im linearen Modell-**

Dr. Martin Scharpenberg

MSc Medical Biometry/Biostatistics

WiSe 2019/2020

## Beispieldatensatz 'cholesterol'

- Datensatz `cholesterol` im R-Package `multcomp`:
- Vergleich von 5 Behandlungen zur Cholesterol-Reduktion in randomisierter Studie mit 10 Patienten pro Gruppe (N=50)
  - **Gruppe 1:** Neues Medikament, 1 mal 20 mg pro Tag
  - **Gruppe 2:** Neues Medikament, 2 mal 10 mg pro Tag
  - **Gruppe 3:** Neues Medikament, 4 mal 5 mg pro Tag
  - **Gruppe 4:** Kontrollmedikament D
  - **Gruppe 5:** Kontrollmedikament E.
- Wir interessieren uns nur für die 6 Vergleiche der Gruppen mit neuem Medikament zu den Kontrollen
- Wie können wir unseren multiplen Test an die (nur) 6 Hypothesen anpassen?

## Das lineare Modell

- Sei  $\epsilon = (\epsilon_1, \dots, \epsilon_n)^T$  ein i.i.d. Zufallsvektor
- $X = (x_{ij})_{\substack{i=1,\dots,n \\ j=0,1,\dots,p}}$  eine  $(n \times (p+1))$ -Designmatrix (fest), deren Spalten die Beobachtungen von Kovariablen sind, wobei  $x_{i0} = 1 \ \forall i$
- $\beta = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)^T$  der Vektor der  $p+1$  Regressionskoeffizienten
- $I_n$  die  $(n \times n)$ -Einheitsmatrix
- $\mathbf{0}$  der 0-Vektor mit Dimension, dem Kontext entsprechend (in der Normalverteilung des Ausdrucks unten ist  $\mathbf{0}$   $n$ -dim.)
- Für das lineare Modell treffen wir die Annahme

$$Y = X\beta + \epsilon, \quad \epsilon \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 I_n)$$

## Schätzer

- Bekanntermaßen gilt für den Kleinsten Quadratschätzer für  $\beta$

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad \sim \quad N(\beta, \sigma^2 (X^T X)^{-1})$$

- Wir schätzen  $\sigma^2$  durch

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}^2 &= \frac{1}{n-p-1} \sum_{i=1}^n (Y_i - (X\hat{\beta})_i)^2 \\ &= \frac{1}{n-p-1} (Y - X\hat{\beta})^T (Y - X\hat{\beta}) \quad \sim \quad \frac{\sigma^2}{n-p-1} \chi_{n-p-1}^2 \end{aligned}$$

- Wir wissen, dass die Schätzer  $\hat{\beta}$  und  $\hat{\sigma}^2$  stochastisch unabhängig sind

## Simultanes Testen von Kontrasten

- Gegeben sei eine  $((p+1) \times m)$  Kontrastmatrix  $C = (c_{jl})$  vom Rang  $m \leq p+1$
- Wir interessieren uns für die  $m$  Parameter

$$\theta_l = \sum_{j=0}^p c_{jl} \beta_j = (C^T \beta)_l, \quad l = 1, \dots, m$$

- Wir möchten für  $\delta = (\delta_1, \dots, \delta_m)^T \in \mathbb{R}^m$  die  $m$ -Hypothesen

$$H_0^l : \theta_l = \delta_l, \quad l = 1, \dots, m$$

simultan testen, so dass die FWER auf dem Niveau  $\alpha$  kontrolliert wird

## Schätzer und Teststatistiken

- Wir schätzen den Vektor  $\theta = C^T \beta$  durch  $\hat{\theta} = C^T \hat{\beta}$

- Es gilt

$$\hat{\theta} \sim N(\theta, \Sigma) \quad \text{mit} \quad \Sigma = \sigma^2 C^T (X^T X)^{-1} C$$

- Die Varianz von  $\hat{\theta}_l$  entspricht dem  $l$ -ten Diagonalelement  $\Sigma_{ll}$  der Kovarianzmatrix  $\Sigma$

- Ein Schätzer hierfür ist das  $l$ -te Diagonalelement  $s_l^2 = \hat{\Sigma}_{ll}$  des Schätzers

$$\hat{\Sigma} = \hat{\sigma}^2 C^T (X^T X)^{-1} C$$

der Kovarianzmatrix  $\Sigma$

- Wir verwenden für  $H_0^l$  die Teststatistik

$$T_l = (\hat{\theta}_l - \delta_l) / s_l = (\{\hat{\theta}_l - \delta_l\} / \sqrt{\Sigma_{ll}}) / (\hat{\sigma} / \sigma)$$

## Simultane Testprozedur für $H_0^1, \dots, H_0^m$

- Jedes  $T_I$  ist Quotient von stochastisch unabhängigen

$$Z_I = \{\hat{\theta}_I - \delta_I\} / \sqrt{\Sigma_{II}}$$

und

$$\text{Nenner}^2 = \hat{\sigma}^2 / \sigma^2 \sim \chi_{n-p-1}^2 / (n - p - 1)$$

- Unter  $H_0 = \cap_{l=1}^m H_0^l$  gilt:

$$(Z_1, \dots, Z_m) \sim N(0, D \Sigma D), \quad D = \text{diag}(\Sigma_{II}^{-1/2})$$

## Simultane Testprozedur für $H_0^1, \dots, H_0^m$

- Wir bestimmen (numerisch) die kritische Grenze  $b_\alpha$  mit

$$P_{H_0}(\max_{l=1}^m |T_l| \geq b_\alpha) = \alpha$$

- Wir verwerfen  $H_0^l$ , falls  $|t_l| \geq b_\alpha$  ( $t_l$  beobachteter Wert von  $T_l$ )
- Alternativ können wir den adjustierten p-Wert berechnen:

$$p_l^{adj} = P_{H_0}(\max_{j=1}^m |T_j| \geq |t_l|)$$



## Simultane Konfidenzintervalle

Aus den selben Überlegungen wie für die simultanen Konfidenzintervalle des Dunnett- und Tukey-Tests haben die Intervalle

$$CI_I = \left( \hat{\theta}_I - b_\alpha \cdot \sqrt{\hat{\Sigma}_{II}} , \hat{\theta}_I + b_\alpha \cdot \sqrt{\hat{\Sigma}_{II}} \right)$$

simultane Überdeckungswahrscheinlichkeit  $1 - \alpha$

## Zurück zum Beispiel (1) – Lineares Modell

```
> chol.lm <-lm(response~trt,data=chol)
> summary(chol.lm)
```

Call:

```
lm(formula = response ~ trt, data = chol)
```

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-6.5418	-1.9672	-0.0016	1.8901	6.6008

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	15.361	1.021	15.051	< 2e-16 ***
trtdrugE	5.586	1.443	3.870	0.000348 ***
trt1time	-9.579	1.443	-6.637	3.53e-08 ***
trt2times	-6.136	1.443	-4.251	0.000106 ***
trt4times	-2.986	1.443	-2.069	0.044316 *

--

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

## Zurück zum Beispiel (1) – Modell und Kontraste

- **Modell:**

$\beta_0 = \mu_D$	(Kontrolle D)	$X_0$ konstant 1
$\beta_1 = \mu_E - \mu_D$	(E - D)	$X_4 = 1$ in Kontr. E, sonst 0
$\beta_2 = \mu_{1m} - \mu_D$	(M-1times - D)	$X_1 = 1$ für M-1times, sonst 0
$\beta_3 = \mu_{2m} - \mu_D$	(M-2times - D)	$X_2 = 1$ für M-2times, sonst 0
$\beta_4 = \mu_{4m} - \mu_D$	(M-4times - D)	$X_3 = 1$ für M-4times, sonst 0

- **Kontraste:**

$H_0^1$	$\mu_D - \mu_{1m} = -\beta_2 = C_1^T \beta$	, wobei $C_1^T = (0, 0, -1, 0, 0)$
$H_0^2$	$\mu_D - \mu_{2m} = -\beta_3 = C_2^T \beta$	, wobei $C_2^T = (0, 0, 0, -1, 0)$
$H_0^3$	$\mu_D - \mu_{4m} = -\beta_4 = C_3^T \beta$	, wobei $C_3^T = (0, 0, 0, 0, -1)$
$H_0^4$	$\mu_E - \mu_{1m} = \beta_1 - \beta_2 = C_4^T \beta$	, wobei $C_4^T = (0, 1, -1, 0, 0)$
$H_0^5$	$\mu_E - \mu_{2m} = \beta_1 - \beta_3 = C_5^T \beta$	, wobei $C_5^T = (0, 1, 0, -1, 0)$
$H_0^6$	$\mu_E - \mu_{4m} = \beta_1 - \beta_4 = C_6^T \beta$	, wobei $C_6^T = (0, 1, 0, 0, -1)$

## Zurück zum Beispiel (1) – Kontrastmatrix

- Die Kontrastmatrix ist gegeben durch

$$C = (C_1, \dots, C_6) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ -1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}$$

- R-Code:

```
> c1D <- c(0,0,-1,0,0)
> c2D <- c(0,0,0,-1,0)
> c4D <- c(0,0,0,0,-1)
> c1E <- c(0,1,-1,0,0)
> c2E <- c(0,1,0,-1,0)
> c4E <- c(0,1,0,0,-1)
> C <- matrix( c(c1D,c2D,c4D,c1E,c2E,c4E), ncol=6)
```

## Zurück zum Beispiel (1) – R-Code und Ergebnis

```
> library(multcomp)
> chol.lm <- lm(response~trt,data=chol)
> chol.mc <- glht(chol.lm, linfct = t(C) )
> summary(chol.mc)
```

Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses

Fit: lm(formula = response ~ trt, data = chol)

Linear Hypotheses:

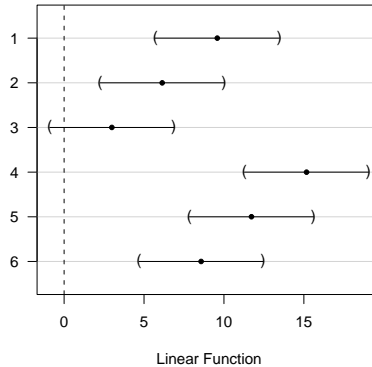
	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
1 == 0	9.579	1.443	6.637	<0.001 ***
2 == 0	6.136	1.443	4.251	<0.001 ***
3 == 0	2.986	1.443	2.069	0.192
4 == 0	15.166	1.443	10.507	<0.001 ***
5 == 0	11.723	1.443	8.122	<0.001 ***
6 == 0	8.573	1.443	5.939	<0.001 ***

--

(Adjusted p values reported - single-step method)

## Zurück zum Beispiel (1) – R-Code und Ergebnis

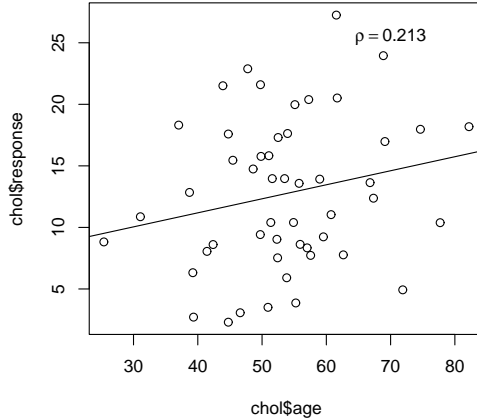
95% family-wise confidence level



## Beispieldatensatz 'cholesterol'

- Datensatz `cholesterol` im R-Package `multcomp`:
- Vergleich von 5 Behandlungen zur Cholesterol-Reduktion in randomisierter Studie mit 10 Patienten pro Gruppe (N=50)
  - **Gruppe 1:** Neues Medikament, 1 mal 20 mg pro Tag
  - **Gruppe 2:** Neues Medikament, 2 mal 10 mg pro Tag
  - **Gruppe 3:** Neues Medikament, 4 mal 5 mg pro Tag
  - **Gruppe 4:** Kontrollmedikament D
  - **Gruppe 5:** Kontrollmedikament E.
- Angenommen wir haben auch das Alter der Patienten
- Es ist bekannt, dass der Cholesterol-Wert mit dem Alter steigt
- Wie können wir den Einfluss des Alters berücksichtigen?

## Daten zum Alter (mit R generiert)





## Zurück zum Beispiel (2) – Modell und Kontrastmatrix

- Wir bilden nun ein lineares Modell mit denselben Gruppen-variablen wie zuvor und der zusätzlichen Kovariable Alter ( $\beta_5$ )
- Die Kontrastmatrix ist damit:

$$C = (C_1, \dots, C_6) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ -1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & -1 \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{pmatrix}$$

## Zurück zum Beispiel (2) – Lineares Modell

```
> chol.lm2 <-lm(response~trt+age,data=chol)
> summary(chol.lm2)
```

Call:

```
lm(formula = response ~ trt + age, data = chol)
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )	
(Intercept)	7.52476	1.92397	3.911	0.000314	***
trtdrugE	5.17749	1.20773	4.287	9.73e-05	***
trt1time	-10.28183	1.21427	-8.468	8.68e-11	***
trt2times	-6.65009	1.20968	-5.497	1.84e-06	***
trt4times	-3.88548	1.22053	-3.183	0.002672	**
age	0.15553	0.03424	4.542	4.30e-05	***

--

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

## Zurück zum Beispiel (2) – R-Code und Ergebnis

```
> c1D2 <- c(0,0,-1,0,0,0)
.....
> C2 <- matrix(c(c1D2,c2D2,c4D2,c1E2,c2E2,c4E2),ncol=6)
> chol.mc2 <- glht(chol.lm2, linfct = t(C2) )
> summary(chol.mc2)
```

Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses  
Fit: lm(formula = response ~ trt + age, data = chol)

Linear Hypotheses:

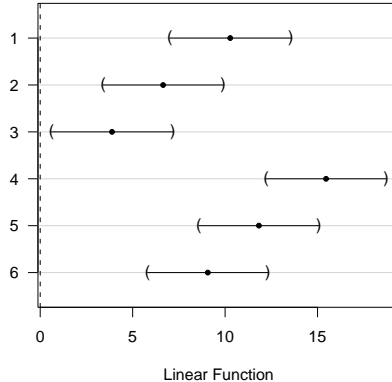
	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
1 == 0	10.282	1.214	8.468	<0.001 ***
2 == 0	6.650	1.210	5.497	<0.001 ***
3 == 0	3.885	1.221	3.183	0.014 *
4 == 0	15.459	1.206	12.818	<0.001 ***
5 == 0	11.828	1.205	9.819	<0.001 ***
6 == 0	9.063	1.209	7.495	<0.001 ***

--

(Adjusted p values reported - single-step method)

## Zurück zum Beispiel (2) – R-Code und Ergebnis

95% family-wise confidence level



## Starke Kontrolle der FWER

- Man kann Teilmengen-Pivotalität zeigen

(Übung: zeige, dass  $\Sigma_{ij}$  nur vom  $i$ -ten und  $j$ -ten Kontrast abhängt.)

- Daraus ergibt sich die Kontrolle der FWER im starken Sinn