



# Psychotherapieforschung

MSc Klinische Psychologie und Psychotherapie

SoSe 2025

Prof. Dr. Dirk Ostwald

#### (4) Multizentrendesigns

---

Motivation

Multizentren-Parallelgruppendesigns

Multizentren-Regressionsdesigns

Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

Selbstkontrollfragen

---

## Motivation

Multizentren-Parallelgruppendesigns

Multizentren-Regressionsdesigns

Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

Selbstkontrollfragen

# Motivation

---

## Multizentrenstudie

### Definition

- Zentrum = Klinik, Hochschulambulanz, Institut, Praxis
- Durchführung einer Studie an zwei oder mehr Zentren nach einem einheitlichen Protokoll

### Motivation

- Rekrutierung höherer Proband:innenzahlen in kürzerer Zeit als bei einem Zentrum
- Höhere Übertragbarkeit auf verschiedene regionale Patient:innengruppen

### Herausforderungen

- Höhere “Ähnlichkeit” von Daten innerhalb eines Zentrums als zwischen Zentren
- Variabilität in der Umsetzung des Studienprotokolls zwischen Zentren
- Variabilität in den Komorbiditäten der Patient:innen zwischen Zentren

Zu den Praktikalitäten einer Multizentrenstudie, siehe z.B. Friedman et al. (2015), Kapitel 21

# Motivation

---

## Anwendungsbeispiel

Li et al. (2025) Supported Mindfulness-Based Self-Help Intervention as an Adjunctive Treatment for Rapid Symptom Change in Emotional Disorders: A Practice-Oriented Multicenter Randomized Controlled Trial

### Research question

- Rapid symptom relief is crucial for individuals with emotional disorders.
- Does a mindfulness-based self-help (MBSH) intervention provide rapid improvement?

### Methods

- A randomized controlled trial was conducted on a sample of  $n = 302$  patients from four centers.
- Participants were randomly assigned to either MBSH+TAU ( $n = 152$ ) or TAU-only ( $n = 150$ ).
- Assessments were conducted at baseline, week 3, week 5, after intervention and at 3-month follow-up.
- Primary outcomes included self-reported and clinician-reported anxiety and depression symptoms.

### Results

- The MBSH+TAU group achieved significantly greater improvements in all primary outcome measures as compared with TAU-only immediately after intervention (Cohen's  $d = 0.19$ – $0.51$ ).

### Conclusion

- MBSH offers a scalable and effective adjunctive treatment option for patients with emotional disorders.

# Motivation

---

Die Datenanalyse von Multizentrenstudien ist ein aktives Forschungsfeld

Localio et al. (2001)

- An overview of dataanalytical adjustments for center in multicenter studies
- Disadvantages e.g. underpowered study designs, incorrect p-values

Tangri et al. (2010)

- Localio et al. (2001) and others have advocated controlling for center effects
- Only  $\approx 20\%$  of reviewed multicenter studies adjust for center effects

Brown and Prescott (2015)

- Center effect control by means of fixed center effects or fixed center-treatment interactions
- Center effect control by means of random center effects or random center-treatment interactions

Kahan and Morris (2012)

- Comparison of fixed vs. random center effects (not center-treatment interactions)
- Simulation of a wide variety of scenarios, random effects control generally superior

Edgar (2021)

- Reanalysis of the CRASH-22 multicenter study using random center effects models
- Increase in power and decrease in bias in mean and standard error estimates

---

Motivation

## **Multizentren-Parallelgruppendesigns**

Multizentren-Regressionsdesigns

Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

Selbstkontrollfragen



## Überblick

Treatmentgruppe und Kontrollgruppe in jedem Zentrum

### (1) Random-Center-Effect-Modell

- Der Treatmenteffekt wird als Fixed-Effect modelliert
- Der Zentreneffekt wird als additiver Random-Effect modelliert
- $\Rightarrow$  Treatment- und Kontrollgruppe können einen Zentren-spezifischen Intercept haben
- $\Rightarrow$  Der Treatmenteffekt wird in jedem Zentrum als identisch angenommen

### (2) Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell

- Der Treatmenteffekt wird als Fixed-Effect modelliert
- Der Zentreneffekt wird als additiver Random-Effect modelliert
- Der Zentreneffekt wird zusätzlich als zentren-spezifischer Treatmenteffekt modelliert
- $\Rightarrow$  Treatment- und Kontrollgruppe haben einen Zentren-spezifischen Intercept
- $\Rightarrow$  Treatment- und Kontrollgruppe haben einen Zentren-spezifischen Unterschied

## (1) Random-Center-Effect-Modell

Strukturelle Form

Für Zentren  $i = 1, \dots, k$  und Proband:innen  $j = 1, \dots, n_i$

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + b_{0i} + \varepsilon_{ij} \quad (1)$$

mit

- $x_{ij} := 0$  für Proband:in  $j$  in Zentrum  $i$  in Kontrollgruppe
- $x_{ij} := 1$  für Proband:in  $j$  in Zentrum  $i$  in Treatmentgruppe
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$
- $b_{0i} \sim N(0, \sigma_b^2)$

Parameterbedeutungen

$\beta_0$	Erwartungswert der Kontrollgruppe über Zentren
$\beta_1$	Erwartungswertunterschied zwischen Kontrollgruppe und Treatmentgruppe
$b_{0i}$	Erwartungswertunterschiede der Kontrollgruppen über Zentren
$\sigma_\varepsilon^2$	Varianz zwischen Proband:innen
$\sigma_b^2$	Varianz zwischen Zentren

## (1) Random-Center-Effect-Modell

### Designmatrixform

#### Beispielszenario

$k = 3$  Zentren,  $n_1 = n_2 = n_3 = 4$  Proband:innen pro Zentrum

$m = \frac{1}{2}n_i = 2$  Proband:innen pro Gruppe für  $i = 1, 2, 3$

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{11} \\ y_{12} \\ y_{13} \\ y_{14} \\ y_{21} \\ y_{22} \\ y_{23} \\ y_{24} \\ y_{31} \\ y_{32} \\ y_{33} \\ y_{34} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_{01} \\ b_{02} \\ b_{03} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{14} \\ \varepsilon_{21} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{24} \\ \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{33} \\ \varepsilon_{34} \end{pmatrix} \quad (2)$$

mit

$$\varepsilon \sim N(0_{12}, \sigma_\varepsilon^2 I_{12}) \text{ und } b \sim N(0_3, \sigma_b^2 I_3) \quad (3)$$

## (1) Random-Center-Effect-Modell

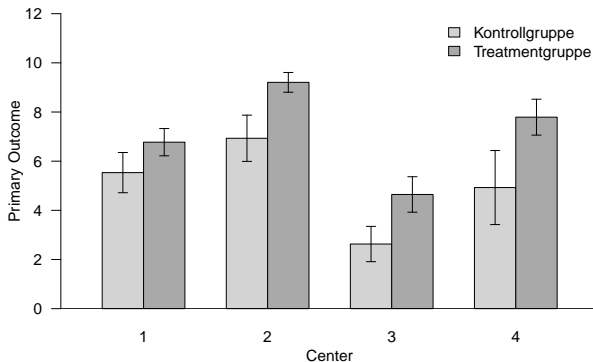
Datengeneration für ein Szenario mit  $k = 4$ ,  $m = 5$  und  $n_i = 10$  für  $i = 1, \dots, k$

```
library(MASS) # Normalverteilung
set.seed(0) # Zufallszahlengeneratorzustand
k = 4 # Anzahl Zentren
m = 5 # Patient:innen pro Zentrum und Bedingung
n_i = 2*m # Anzahl Patient:inne pro Zentrum
n = k*2*m # Gesamtanzahl an Patient:innen
X_i = kronecker(matrix(c(1,1,0,1), ncol = 2), rep(1,m)) # Treatment-Control Designmatrix
X = kronecker(rep(1,k), X_i) # Fixed-Effects-Designmatrix
Z = kronecker(diag(k), rep(1,n_i)) # Random-Effects-Designmatrix
beta = matrix(c(5,2), nrow = 2) # Fixed-Effects-Parameter
b = matrix(c(0,2,-2,0), nrow = k) # Random-Effects-Parameter (E(b) = 0!)
s_eps = 1 # Varianzkomponente
eps = mvrnorm(1, rep(0,n), s_eps*diag(n)) # Fehlervektor
y = X %*% beta + Z %*% b + eps # Datengeneration
TRM = kronecker(rep(1,k), kronecker(c(1:2), rep(1,m))) # Treatmentfaktor
CTR = kronecker(c(1:k), rep(1,n_i)) # Centerfaktor
D = data.frame(TRM = as.factor(TRM), CTR = as.factor(CTR), OUT = y) # Dataframe
write.csv(D, "./4_Daten/mz-parallelgruppendesign-1.csv", row.names = FALSE) # Speichern
```

# Multizentren-Parallelgruppendesigns

## (1) Random-Center-Effect-Modell

Deskriptivstatistik für ein Szenario mit  $k = 4$ ,  $m = 5$  und  $n_i = 10$  für  $i = 1, \dots, k$



# Multizentren-Parallelgruppendesigns

## (1) Random-Center-Effect-Modell

Parameterschätzung für ein Szenario mit  $k = 4$ ,  $m = 5$  und  $n_i = 10$  für  $i = 1, \dots, k$

```
library(nlme)                                     # nlme R Paket
D           = read.csv("./4_Daten/mz-parallelgruppendesign-1.csv", head = T)      # Dataframe
D$TRM       = as.factor(D$TRM)               # R Faktor Kodierung
D$CTR       = as.factor(D$CTR)               # R Faktor Kodierung
M           = lme(OUT ~ TRM, data = D, random = ~ 1 | CTR)                       # LMM Schätzung
X           = model.matrix(M,D)              # Fixed-Effects-Designmatrix
Z           = model.matrix(~ M$groups[[1]] - 1)  # Random-Effects-Designmatrix
beta_hat    = M$coefficients$fixed           # Fixed-Effects-Parameterschätzer
b_hat       = M$coefficients$random$CTR      # Random-Effects-Parameterschätzer
s_eps_hat   = M$sigma**2                    # Varianzkomponentenschätzer
s_b_hat     = diag(getVarCov(M))             # Varianzkomponentenschätzer
```

```
beta_hat      : 5.01 2.1
b_hat         : 0.1 1.97 -2.36 0.3
sigsqr_b_hat  : 3.26
sigsqr_eps_hat : 0.77
```

Approximate 95% confidence intervals

```
Fixed effects:
      lower est. upper
(Intercept) 3.13 5.01  6.88
TRM2        1.54 2.10  2.66
```

## (2) Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell

Strukturelle Form

Für Zentren  $i = 1, \dots, k$  und Proband:innen  $j = 1, \dots, n_i$

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + b_{0i} + b_{1i} x_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (4)$$

mit

- $x_{ij} := 0$  für Proband:in  $j$  in Zentrum  $i$  in Kontrollgruppe
- $x_{ij} := 1$  für Proband:in  $j$  in Zentrum  $i$  in Treatmentgruppe
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$
- $b_{0i} \sim N(0, \sigma_b^2)$

Parameterbedeutungen

$\beta_0$	Erwartungswert der Kontrollgruppe über Zentren
$\beta_1$	Erwartungswertunterschied zwischen Kontrollgruppe und Treatmentgruppe
$b_{0i}$	Erwartungswertunterschied der Kontrollgruppen über Zentren
$b_{1i}$	Erwartungswertunterschiedunterschied zwischen Kontrollgruppe und Treatmentgruppe zwischen Zentren
$\sigma_\varepsilon^2$	Varianz zwischen Proband:innen
$\sigma_b^2$	Varianz zwischen Zentren

## (2) Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell

### Designmatrixform

#### Beispielszenario

- $k = 3$  Zentren,  $n_1 = n_2 = n_3 = 4$  Proband:innen pro Zentrum
- $m = \frac{1}{2} n_i = 2$  Proband:innen pro Zentrum für  $i = 1, 2, 3$

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon$$

$$\begin{pmatrix} y_{11} \\ y_{12} \\ y_{13} \\ y_{14} \\ y_{21} \\ y_{22} \\ y_{23} \\ y_{24} \\ y_{31} \\ y_{32} \\ y_{33} \\ y_{34} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_{01} \\ b_{11} \\ b_{02} \\ b_{12} \\ b_{03} \\ b_{13} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{14} \\ \varepsilon_{21} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{24} \\ \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{33} \\ \varepsilon_{34} \end{pmatrix} \quad (5)$$

mit

$$\varepsilon \sim N(0_{12}, \sigma_\varepsilon^2 I_{12}) \quad \text{und} \quad b \sim N(0_6, \Sigma_b) \quad (6)$$



## (2) Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell

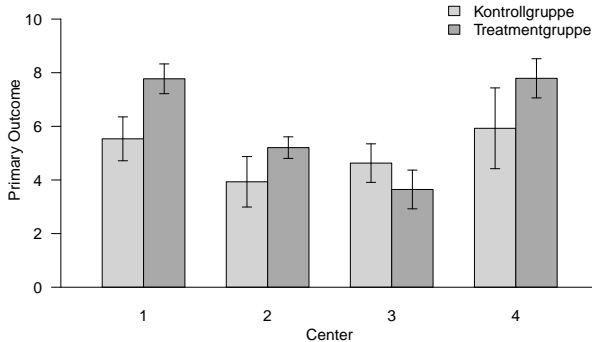
Datengeneration für ein Szenario mit  $k = 4$ ,  $m = 5$  und  $n_i = 10$  für  $i = 1, \dots, k$

```
library(MASS) # multivariate Normalverteilung
set.seed(0) # Zufallszahlengeneratorzustand
k = 4 # Anzahl Zentren
m = 5 # Patient:innen pro Zentrum und Bedingung
n_i = 2*m # Anzahl Patient:innen pro Zentrum
n = k*n_i # Gesamtanzahl an Patient:innen
X_i = kronecker(matrix(c(1,1,0,1), ncol = 2), rep(1,m)) # Treatment-Control Designmatrix
X = kronecker(rep(1,k), X_i) # Fixed-Effects-Designmatrix
Z = kronecker(diag(k), X_i) # Random-Effects-Designmatrix
beta = matrix(c(5,1), nrow = 2) # Fixed-Effects-Parameter
b = matrix(c(0,2,-1,0,0,-2,1,0), nrow = 2*k) # Random-Effects-Parameter (E(b) = 0!)
s_eps = 1 # Varianzkomponente
eps = mvrnorm(1, rep(0,n), s_eps*diag(n)) # Fehlervektor
y = X %*% beta + Z %*% b + eps # Datengeneration
TRM = kronecker(rep(1,k), kronecker(c(1:2), rep(1,m))) # Treatmentfaktor
CTR = kronecker(c(1:k), rep(1,2*m)) # Zentrumfaktor
D = data.frame(TRM = as.factor(TRM), CTR = as.factor(CTR), OUT = y) # Dataframe
write.csv(D, "./4_Daten/mz-parallelgruppendesign-2.csv", row.names = FALSE) # Speichern
```

# Multizentren-Parallelgruppendesigns

## (2) Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell

Deskriptivstatistik für ein Szenario mit  $k = 4, m = 5$  und  $n_i = 10$  für  $i = 1, \dots, k$



# Multizentren-Parallelgruppendesigns

## (2) Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell

Parameterschätzung für ein Szenario mit  $k = 4$ ,  $m = 5$  und  $n_i = 10$  für  $i = 1, \dots, k$

```
library(nlme)                                     # nlme R Paket
ctrl       = lmeControl(opt = "optim", maxIter = 200) # Anzahl an ReML Iterationen
D          = read.csv("../4_Daten/mz-parallelgruppendesign-2.csv", head = T) # Dataframe
D$TRM      = as.factor(D$TRM)                     # R Faktor Kodierung
D$CTR      = as.factor(D$CTR)                     # R Faktor Kodierung
M          = lme(OUT ~ TRM, data = D, random = ~ TRM | CTR, control = ctrl) # LMM Schätzung
X          = model.matrix(M,D)                    # Fixed-Effects-Designmatrix
Z          = model.matrix(~ M$groups[[1]] - 1)     # Random-Effects-Designmatrix
beta_hat   = M$coefficients$fixed                 # Fixed-Effects-Parameterschätzer
b_hat      = M$coefficients$random$CTR            # Random-Effects-Parameterschätzer
s_eps_hat  = M$sigma**2                           # Varianzkomponentenschätzer
s_b_hat    = diag(getVarCov(M))                   # Varianzkomponentenschätzer
```

```
beta_hat      : 5.01 1.1
b_hat         : 0.55 1.05 -0.71 -0.28 -0.6 -1.69 0.76 0.92
sigsqr_b_hat  : 0.66 1.79
sigsqr_eps_hat : 0.73
```

Approximate 95% confidence intervals

```
Fixed effects:
      lower est. upper
(Intercept) 4.093 5.01  5.92
TRM2        -0.367 1.10  2.56
```

## Theorem (Populationsparameterdarstellung eines Linear Mixed Models)

Gegeben sei ein Linear Mixed Model der Form

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon. \quad (7)$$

Wenn es eine Matrix  $A \in \mathbb{R}^{q \times p}$  gibt, so dass

$$y = Zu + \varepsilon \text{ mit } u := A\beta + b, X := ZA \text{ und } u \sim N(A\beta, \Sigma_b) \text{ und } \varepsilon \sim N(0_n, \Sigma_\varepsilon) \quad (8)$$

gilt, dann nennt man (8) die *Populationsparameterdarstellung des Linear Mixed Models* mit dem *Populationsparametern*  $\beta \in \mathbb{R}^p$  und  $\Sigma_b \in \mathbb{R}^{q \times q}$ .

### Bemerkungen

- In (8) denkt man sich  $u$  aus einer Population mit Erwartungswert  $A\beta$  realisiert.
- Der Fixed-Effects-Parameter  $\beta$  parameterisiert dabei explizit den Erwartungswert dieser Population.
- Fixed-Effects-Parameter können also in diesem Fall als Populationserwartungswerte interpretiert werden.
- Random-Effects-Parameter dagegen entsprechen Abweichungen vom Populationserwartungswert.
- Die Fixed-Effects-Designmatrix ist hier eine Linearkombination der Random-Effects-Designmatrix.
- Das ganze funktioniert (nur), wenn es zu jedem Fixed-Effect auch einen Random-Effect gibt.
- Demidenko (2013), Kapitel 4.1 bezeichnet Modelle der Form (8) als Linear-Growth-Curve Modelle
- Wir setzen auch hier die Unabhängigkeit von  $u$  und  $\varepsilon$  implizit voraus.

## Beweis

Wir nehmen an, dass es eine Matrix  $A \in \mathbb{R}^{q \times p}$  gibt, so dass  $X = ZA$ . Mit dem Theorem zur linearen Transformation normalverteilter Zufallsvektoren gilt dann

$$\begin{aligned}y &= X\beta + Zb + \varepsilon \quad \text{mit } b \sim N(0_q, \Sigma_b) \text{ und } \varepsilon \sim N(0_n, \Sigma_\varepsilon) \\y &= ZA\beta + Zb + \varepsilon \quad \text{mit } b \sim N(0_q, \Sigma_b) \text{ und } \varepsilon \sim N(0_n, \Sigma_\varepsilon) \\y &= Z(A\beta + b) + \varepsilon \quad \text{mit } b \sim N(0_q, \Sigma_b) \text{ und } \varepsilon \sim N(0_n, \Sigma_\varepsilon) \\y &= Zu + \varepsilon \quad \text{mit } u \sim N(A\beta, \Sigma_b) \text{ und } \varepsilon \sim N(0_n, \Sigma_\varepsilon)\end{aligned} \tag{9}$$

wobei die letzte Aussage bezüglich  $u$  analog zur Aussage

$$y = X\beta + \varepsilon \quad \text{mit } \varepsilon \sim N(0_n, \sigma^2 I_n) \Leftrightarrow y \sim N(X\beta, \sigma^2 I_n) \tag{10}$$

bezüglich  $y$  und ihrer Begründung ist.

# Multizentren-Parallelgruppendesigns

## Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell in Populationsparameterform

### Designmatrixform

#### Beispielszenario

- $k = 3$  Zentren,  $n_1 = n_2 = n_3 = 4$  Proband:innen pro Zentrum
- $\frac{1}{2}n_i$  Proband:innen pro Zentrum für  $i = 1, 2, 3$

Für  $A := 1_k \otimes I_2 \in \mathbb{R}^{2k \times 2}$  gilt

$$X = ZA$$
$$\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (11)$$

## Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell in Populationsparameterform

```
library(MASS)                                # multivariate Normalverteilung
set.seed(0)                                  # Zufallszahlengeneratorzustand
k      = 4                                   # Anzahl Zentren
m      = 5                                   # Patient:innen pro Zentrum und Bedingung
n      = k*2*m                               # Gesamtanzahl an Patient:innen
X_i    = kronecker(matrix(c(1,1,0,1), ncol = 2), rep(1,m)) # Treatment-Control Designmatrix
X      = kronecker(rep(1,k), X_i)           # Fixed-Effects-Designmatrix
Z      = kronecker(diag(k), X_i)           # Random-Effects-Designmatrix
A      = kronecker(rep(1,k), diag(2))       # Random-2-Fixed-Matrix
beta   = matrix(c(5,1), nrow = 2)         # Populationsparameter
s_b    = 1                                   # Populationsparameter
u      = mvrnorm(1, A %*% beta, s_b*diag(k*2)) # Zentrumspezifische Effekte
s_eps  = 1                                   # Varianzkomponente
eps    = mvrnorm(1, rep(0,n), s_eps*diag(n)) # Fehlervektor
y      = Z %*% u + eps                      # Datengeneration
TRM    = kronecker(rep(1,k), kronecker(c(1:2), rep(1,m))) # Treatmentfaktor
CTR    = kronecker(c(1:k), rep(1,2*m))     # Centerfaktor
D      = data.frame(TRM = TRM, CTR = CTR, OUT = y) # Dataframe
write.csv(D, "./4_Daten/mz-parallelgruppendesign-3.csv", row.names = FALSE) # Speichern
```

## Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell in Populationsparameterform

Deskriptivstatistik für ein Szenario mit  $k = 4$ ,  $m = 2$  und  $n_i = 10$  für  $i = 1, \dots, k$

```
library(dplyr) # dplyr für einfache Datengruppierung
D = read.csv("./4_Daten/mz-parallelgruppendesign-3.csv") # Dateneinlesen
DS = D %>% group_by(CTR, TRM) %>% summarise(av = mean(OUT, na.rm = TRUE), # Group mean
                                             sd = sd(OUT, na.rm = TRUE), # Group standard deviation
                                             .groups = "drop") # Gruppierungsaufhebung
print(DS) # Ausgabe
```

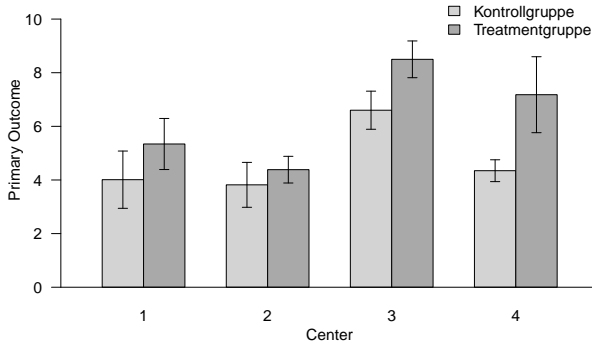
```
# A tibble: 8 x 4
  CTR TRM av sd
<int> <int> <dbl> <dbl>
1     1     1 4.01 1.07
2     1     2 5.34 0.952
3     2     1 3.82 0.837
4     2     2 4.38 0.498
5     3     1 6.60 0.710
6     3     2 8.50 0.685
7     4     1 4.35 0.407
8     4     2 7.18 1.42
```



# Multizentren-Parallelgruppendesigns

## Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell in Populationsparameterform

Deskriptivstatistik für ein Szenario mit  $k = 4$ ,  $m = 2$  und  $n_i = 10$  für  $i = 1, \dots, k$



---

Motivation

Multizentren-Parallelgruppendesigns

**Multizentren-Regressionsdesigns**

Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

Selbstkontrollfragen

## Anwendungsbeispiel

- Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Depressionstherapie
- $k = 4$  vier Zentren (Hochschulambulanzen)
- $n_i = 5$  Proband:innen pro Zentrum  $i = 1, 2, 3, 4$
- 24 Stunden Kognitive Verhaltenstherapie pro Patient:in in jedem Zentrum
- 1 bis 5 ACT Therapiekomponenten pro Patient:in als unabhängige Variable (UV)
- BDI-II-Reduktion als Primary Outcome / abhängige Variable (AV)

## Bemerkungen

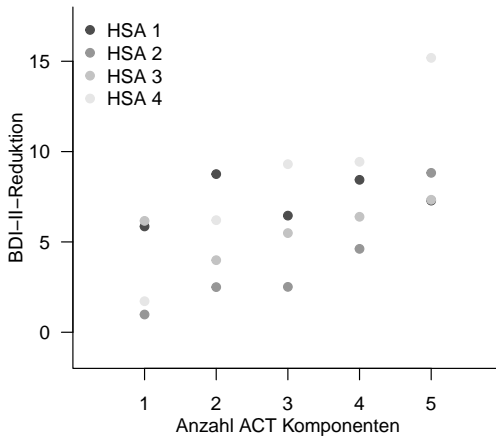
- Die unabhängige Variable modelliert hier explizit *keine* zeitabhängige Variable
- Zur Regression bei zeitabhängigen Variablen, siehe (5) Longitudinaldesigns

## Datengeneration

```
library(MASS)
library(Matrix)
set.seed(0)
k      = 4
n_i    = 5
n      = k*n_i
x      = 1:5
Xi     = matrix(c(rep(1,n_i), x), ncol = 2)
X      = kronecker(rep(1,k), Xi)
beta   = matrix(c(2,1), nrow = 2)
Z      = kronecker(diag(k), Xi)
s_b    = 2
b      = c(6,-1,-2,0.5,-2,1,-4,2)
s_eps  = 3
eps    = mvrnorm(1, rep(0,n), s_eps*diag(n))
y      = X %*% beta + Z %*% b + eps
HSA    = kronecker(c(1:k), rep(1,n_i))
ACT    = X[,2]
D      = data.frame(HSA = HSA, ACT = ACT, BDI = y)
write.csv(D, "./4_Daten/mz-regression-1.csv", row.names = FALSE)
```

# multivariate Normalverteilung  
# Blockdiagonalmatrizen  
# Zufallszahlengeneratorzustand  
# Anzahl Zentren  
# Patient:innen pro Zentrum  
# Gesamtanzahl an Patient:innen  
# Anzahl ACT Komponenten  
# Zentrumspezifische Regressionsmatrizenarray  
# Fixed Effects Designmatrix  
# Fixed-Effects-Parameter  
# Random-Effects-Designmatrix  
# Random Effects Varianzparameter  
# Random-Effects Parameter  
# Varianzkomponente  
# Fehlervektor  
# Datengeneration  
# Hochschulambulanzfaktor  
# ACT-Anzahl-Regressor  
# Dataframe  
# Speichern

# Multizentren-Regressionsdesigns



## Überblick

Alle Multizentren-Regressionsmodelle modellieren Intercept und Slope als Fixed Effects

### (1) Random-Intercept-Only-Modell

- Zusätzlich wird nur ein zufälliger zentrenspezifischer Intercept modelliert

### (2) Random-Slope-Only-Modell

- Zusätzlich wird nur eine zufällige zentrenspezifischer Slope modelliert

### (3) Random-Intercept-and-Slope-Modell

- Es werden zusätzlich zufällige zentrenspezifische Intercept und Slopes modelliert
- Es ergibt sich eine Populationsparameterinterpretation für die Fixed-Effects

## (1) Random-Intercept-Only-Modell

Strukturelle Form

Für Zentren  $i = 1, \dots, k$  und Proband:innen  $j = 1, \dots, n_i$

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + b_{0i} + \varepsilon_{ij} \quad (12)$$

mit

- $x_{ij}$  := Wert der unabhängigen Variable für Proband:in  $j$  in Zentrum  $i$
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$
- $b_{0i} \sim N(0, \sigma_b^2)$

Parameterbedeutungen

$\beta_0$	Erwartungswert der AV bei Wert der UV gleich 0
$\beta_1$	Erwartungswert der Änderung der AV pro UV Änderung um 1 Einheit
$b_{0i}$	Zentren-spezifische Abweichung der AV bei Wert der UV gleich 0
$\sigma_b^2$	Varianz der $b_{0i}$ zwischen Zentren
$\sigma_\varepsilon^2$	Varianz der Datenpunkte innerhalb der Zentren

## (1) Random-Intercept-Only-Modell

Designmatrixform für ein Szenario mit  $k = 4$

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon$$

$$\Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{11} \\ \vdots \\ y_{1n_1} \\ y_{21} \\ \vdots \\ y_{2n_2} \\ y_{31} \\ \vdots \\ y_{3n_3} \\ y_{41} \\ \vdots \\ y_{4n_4} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{1n_1} \\ 1 & x_{21} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{2n_2} \\ 1 & x_{31} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{3n_3} \\ 1 & x_{41} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{4n_4} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_{01} \\ b_{02} \\ b_{03} \\ b_{04} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \vdots \\ \varepsilon_{1n_1} \\ \varepsilon_{21} \\ \vdots \\ \varepsilon_{2n_2} \\ \varepsilon_{31} \\ \vdots \\ \varepsilon_{3n_3} \\ \varepsilon_{41} \\ \vdots \\ \varepsilon_{4n_4} \end{pmatrix} \quad (13)$$

mit

$$b \sim N(0_4, \Sigma_b) \text{ und } \varepsilon \sim N(0_{20}, \sigma_\varepsilon^2 I_{20}) \quad (14)$$



## (1) Random-Intercept-Only-Modell

```
library(nlme) # R Paket
D = read.csv("./4_Daten/mz-regression-1.csv") # Einlesen des Datensatzes
D$HSA = as.factor(D$HSA) # Umwandlung numerischer Werte in R factor
M = lme(BDI ~ ACT, D, random = ~ 1 | HSA) # Random-Intercept-Only LMM
X = model.matrix(M, D) # Fixed-Effects-Designmatrix
Z = model.matrix(~ M$groups[[1]] - 1) # Random-Effects-Designmatrix
beta_hat = M$coefficients$fixed # Fixed-Effects-Parameterschätzer
b_hat = M$coefficients$random$HSA # Random-Effects-Parameterschätzer
s_eps_hat = M$sigma**2 # Varianzkomponentenschätzer
s_b_hat = diag(getVarCov(M)) # Varianzkomponentenschätzer
```

## (1) Random-Intercept-Only-Modell

Fixed-Effects-Designmatrix

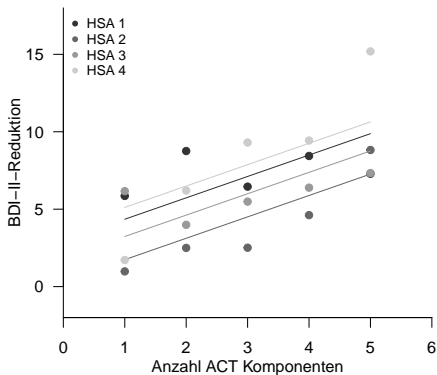
```
(Intercept) ACT
1           1   1
2           1   2
3           1   3
4           1   4
5           1   5
6           1   1
7           1   2
8           1   3
9           1   4
10          1   5
11          1   1
12          1   2
13          1   3
14          1   4
15          1   5
16          1   1
17          1   2
18          1   3
19          1   4
20          1   5
attr(,"assign")
[1] 0 1
```

## (1) Random-Intercept-Only-Modell

Random-Effects-Designmatrix

```
M$groups[[1]]1 M$groups[[1]]2 M$groups[[1]]3 M$groups[[1]]4
1             1             0             0             0
2             1             0             0             0
3             1             0             0             0
4             1             0             0             0
5             1             0             0             0
6             0             1             0             0
7             0             1             0             0
8             0             1             0             0
9             0             1             0             0
10            0             1             0             0
11            0             0             1             0
12            0             0             1             0
13            0             0             1             0
14            0             0             1             0
15            0             0             1             0
16            0             0             0             1
17            0             0             0             1
18            0             0             0             1
19            0             0             0             1
20            0             0             0             1
attr("assign")
[1] 1 1 1 1
attr("contrasts")
attr("contrasts")$`M$groups[[1]]`
[1] "contr.treatment"
```

## (1) Random-Intercept-Only-Modell



## (1) Random-Intercept-Only-Modell

beta\_hat : 2.23 1.38

sigsqr\_eps\_hat : 4.71

sigsqr\_b\_hat : 2.85

b\_hat:

(Intercept)

1 0.7415643

2 -1.8691530

3 -0.3745826

4 1.5021712

Variables Intercept  $\hat{\beta}_0 + \hat{b}_{0i}$  der Ausgleichsgerade über Zentren

Identische Steigung  $\hat{\beta}_1$  der Ausgleichsgerade über Zentren

## (2) Random-Slope-Only-Modell

Strukturelle Form

Für Zentren  $i = 1, \dots, k$  und Proband:innen  $j = 1, \dots, n_i$

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + b_{1i} x_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (15)$$

mit

- $x_{ij}$  := Wert der unabhängigen Variable für Proband:in  $j$  in Zentrum  $i$
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$
- $b_{1i} \sim N(0, \sigma_b^2)$

Parameterbedeutungen

$\beta_0$	Erwartungswert der AV bei Wert der UV gleich 0
$\beta_1$	Erwartungswert der Änderung der AV pro UV Änderung um 1 Einheit
$b_{1i}$	Zentren-spezifische Abweichung der erwarteten Änderung der AV pro UV Änderung um 1 Einheit
$\sigma_b^2$	Varianz der $b_{1i}$ zwischen Zentren
$\sigma_\varepsilon^2$	Varianz der Datenpunkte innerhalb der Zentren

## (2) Random-Slope-Only-Modell

Designmatrixform für ein Szenario mit  $k = 4$

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon \Leftrightarrow$$

$$\begin{pmatrix} y_{11} \\ \vdots \\ y_{1n_1} \\ y_{21} \\ \vdots \\ y_{2n_2} \\ y_{31} \\ \vdots \\ y_{3n_3} \\ y_{41} \\ \vdots \\ y_{4n_4} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{1n_1} \\ 1 & x_{21} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{2n_2} \\ 1 & x_{31} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{3n_3} \\ 1 & x_{41} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{4n_4} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} x_{11} & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ x_{1n_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & x_{21} & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & x_{2n_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & x_{31} & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & x_{3n_3} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_{41} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & x_{4n_4} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_{11} \\ b_{12} \\ b_{13} \\ b_{14} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \vdots \\ \varepsilon_{1n_1} \\ \varepsilon_{21} \\ \vdots \\ \varepsilon_{2n_2} \\ \varepsilon_{31} \\ \vdots \\ \varepsilon_{3n_3} \\ \varepsilon_{41} \\ \vdots \\ \varepsilon_{4n_4} \end{pmatrix} \quad (16)$$

mit

$$b \sim N(0_4, \Sigma_b) \text{ und } \varepsilon \sim N(0_{20}, \sigma_\varepsilon^2 I_{20}) \quad (17)$$

## (2) Random-Slope-Only-Modell

```
library(nlme)

D          = read.csv("./4_Daten/mz-regression-1.csv")
D$HSA      = as.factor(D$HSA)
M          = lme(BDI ~ ACT, D, random = ~ ACT - 1 | HSA)
X          = model.matrix(M, D)
Z          = kronecker(diag(k), matrix(c(1:5), nrow = 5))
beta_hat   = M$coefficients$fixed
b_hat      = M$coefficients$random$HSA
s_eps_hat  = M$sigma**2
s_b_hat    = diag(getVarCov(M))
```

# R Paket  
# Einlesen des Datensatzes  
# Umwandlung numerischer Werte in R factor  
# Random-Slope-Only-LMM  
# Fixed-Effects-Designmatrix  
# Random-Effects-Designmatrix  
# Fixed-Effects-Parameterschätzer  
# Random-Effects-Parameterschätzer  
# Varianzkomponentenschätzer  
# Varianzkomponentenschätzer



## (2) Random-Slope-Only-Modell

Fixed-Effects-Designmatrix

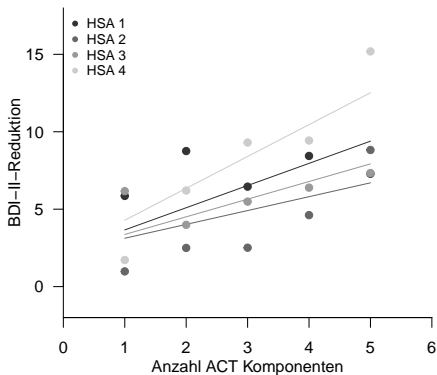
```
(Intercept) ACT
1           1   1
2           1   2
3           1   3
4           1   4
5           1   5
6           1   1
7           1   2
8           1   3
9           1   4
10          1   5
11          1   1
12          1   2
13          1   3
14          1   4
15          1   5
16          1   1
17          1   2
18          1   3
19          1   4
20          1   5
attr(,"assign")
[1] 0 1
```

## (2) Random-Slope-Only-Modell

### Random-Effects-Designmatrix

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]
[1,]	1	0	0	0
[2,]	2	0	0	0
[3,]	3	0	0	0
[4,]	4	0	0	0
[5,]	5	0	0	0
[6,]	0	1	0	0
[7,]	0	2	0	0
[8,]	0	3	0	0
[9,]	0	4	0	0
[10,]	0	5	0	0
[11,]	0	0	1	0
[12,]	0	0	2	0
[13,]	0	0	3	0
[14,]	0	0	4	0
[15,]	0	0	5	0
[16,]	0	0	0	1
[17,]	0	0	0	2
[18,]	0	0	0	3
[19,]	0	0	0	4
[20,]	0	0	0	5

## (2) Random-Slope-Only-Modell



## (2) Random-Slope-Only-Modell

beta\_hat : 2.23 1.38

sigsqr\_eps\_hat : 4.21

sigsqr\_b\_hat : 0.31

b\_hat:

ACT

1 0.05148833

2 -0.48655804

3 -0.24178981

4 0.67685951

Identisches Intercept  $\hat{\beta}_0$  der Ausgleichsgerade über Zentren

Variable Steigung  $\hat{\beta}_1 + \hat{b}_{1i}$  der Ausgleichsgerade über Zentren

## (3) Random-Intercept-and-Slope-Modell

Strukturelle Form

Für Zentren  $i = 1, \dots, k$  und Proband:innen  $j = 1, \dots, n_i$

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + b_{0i} + b_{1i} x_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (18)$$

mit

- $x_{ij}$  := Wert der unabhängigen Variable für Proband:in  $j$  in Zentrum  $i$
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$
- $b_{0i} \sim N(0, \sigma_{b_0}^2)$
- $b_{1i} \sim N(0, \sigma_{b_1}^2)$

Parameterbedeutungen

$\beta_0$	Erwartungswert der AV bei Wert der UV gleich 0
$\beta_1$	Erwartungswert der Änderung der AV pro UV Änderung um 1 Einheit
$b_{0i}$	Zentren-spezifische Abweichung der AV bei Wert der UV gleich 0
$b_{1i}$	Zentren-spezifische Abweichung der erwarteten Änderung der AV pro UV Änderung um 1 Einheit
$\sigma_{b_0}^2$	Varianz der $b_{0i}$ zwischen Zentren
$\sigma_{b_1}^2$	Varianz der $b_{1i}$ zwischen Zentren
$\sigma_\varepsilon^2$	Varianz der Datenpunkte innerhalb der Zentren

## (3) Random-Intercept-and-Slope-Modell

Designmatrixform für ein Szenario mit  $k = 4$

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon \Leftrightarrow$$

$$\begin{pmatrix} y_{11} \\ \vdots \\ y_{1n_1} \\ y_{21} \\ \vdots \\ y_{2n_2} \\ y_{31} \\ \vdots \\ y_{3n_3} \\ y_{41} \\ \vdots \\ y_{4n_4} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{1n_1} \\ 1 & x_{21} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{2n_2} \\ 1 & x_{31} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{3n_3} \\ 1 & x_{41} \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_{4n_4} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_{1n_1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x_{21} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 1 & x_{2n_2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{31} & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{3n_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{41} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{4n_4} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_{01} \\ b_{11} \\ b_{02} \\ b_{12} \\ b_{03} \\ b_{13} \\ b_{04} \\ b_{14} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \vdots \\ \varepsilon_{1n_1} \\ \varepsilon_{21} \\ \vdots \\ \varepsilon_{2n_2} \\ \varepsilon_{31} \\ \vdots \\ \varepsilon_{3n_3} \\ \varepsilon_{41} \\ \vdots \\ \varepsilon_{4n_4} \end{pmatrix} \quad (19)$$

mit

$$b \sim N(0_8, \Sigma_b) \text{ und } \varepsilon \sim N(0_n, \sigma_\varepsilon^2 I_n) \quad (20)$$

## (3) Random-Intercept-and-Slope-Modell

```
library(nlme)                                     # R Paket
D           = read.csv("../4_Daten/mz-regression-1.csv")      # Einlesen des Datensatzes
D$HSA       = as.factor(D$HSA)                               # Umwandlung numerischer Werte in R factor
M           = lme(BDI ~ ACT, D, random = ~ ACT | HSA)          # Random-Intercept-and-Slope LMM
X           = model.matrix(M, D)                             # Fixed-Effects-Designmatrix
Z           = kronecker(diag(k), matrix(c(rep(1,5), c(1:5)), nrow = 5)) # Random-Effects-Designmatrix
beta_hat    = M$coefficients$fixed                          # Fixed-Effects-Parameterschätzer
b_hat       = M$coefficients$random$HSA                     # Random-Effects-Parameterschätzer
s_eps_hat   = M$sigma**2                                     # Varianzkomponentenschätzer
s_b_hat      = diag(getVarCov(M))                            # Varianzkomponentenschätzer
```

## (3) Random-Intercept-and-Slope-Modell

Fixed-Effects-Designmatrix

```
(Intercept) ACT
1          1   1
2          1   2
3          1   3
4          1   4
5          1   5
6          1   1
7          1   2
8          1   3
9          1   4
10         1   5
11         1   1
12         1   2
13         1   3
14         1   4
15         1   5
16         1   1
17         1   2
18         1   3
19         1   4
20         1   5
attr(,"assign")
[1] 0 1
```

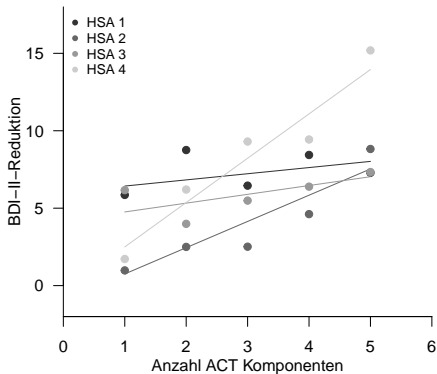


## (3) Random-Intercept-and-Slope-Modell

### Random-Effects-Designmatrix

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]
[1,]	1	1	0	0	0	0	0	0
[2,]	1	2	0	0	0	0	0	0
[3,]	1	3	0	0	0	0	0	0
[4,]	1	4	0	0	0	0	0	0
[5,]	1	5	0	0	0	0	0	0
[6,]	0	0	1	1	0	0	0	0
[7,]	0	0	1	2	0	0	0	0
[8,]	0	0	1	3	0	0	0	0
[9,]	0	0	1	4	0	0	0	0
[10,]	0	0	1	5	0	0	0	0
[11,]	0	0	0	0	1	1	0	0
[12,]	0	0	0	0	1	2	0	0
[13,]	0	0	0	0	1	3	0	0
[14,]	0	0	0	0	1	4	0	0
[15,]	0	0	0	0	1	5	0	0
[16,]	0	0	0	0	0	0	1	1
[17,]	0	0	0	0	0	0	1	2
[18,]	0	0	0	0	0	0	1	3
[19,]	0	0	0	0	0	0	1	4
[20,]	0	0	0	0	0	0	1	5

## (3) Random-Intercept-and-Slope-Modell



## (3) Random-Intercept-and-Slope-Modell

```
beta_hat      :  2.23  1.38
sigsqr_eps_hat :  1.78
sigsqr_b_hat   : 13.39  1.46
```

b\_hat:

	(Intercept)	ACT
1	3.801795	-0.9829715
2	-3.168384	0.3132948
3	1.958989	-0.8124797
4	-2.592400	1.4821563

Variables Intercept  $\hat{\beta}_0 + \hat{b}_{0i}$  der Ausgleichsgerade über Zentren

Variable Steigung  $\hat{\beta}_1 + \hat{b}_{1i}$  der Ausgleichsgerade über Zentren

Aber: Populationsparameterschätzung von  $\beta_0$  und  $\beta_1$

---

Motivation

Multizentren-Parallelgruppendesigns

Multizentren-Regressionsdesigns

**Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel**

Selbstkontrollfragen

## Anwendungsbeispiel

- Dosis-Wirkungs-Studie zum Effekt von ACT Komponentenanzahl auf Depressionssymptomatik
- Multizentrendesign mit  $k = 4$  Hochschulambulanzen mit jeweils  $n_i = 5$  Patient:innen
- Zufällige Zusammenstellung der ACT Komponentenanzahl in jeder Hochschulambulanz
- Pre-Post-BDI-II Differenz BDI als primäres Ergebnismaß (Positive Werte = Reduktion)
- HSA: Hochschulambulanz, ACT: ACT Komponentenanzahl, BDI: Pre-Post-BDI-II Differenz

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## Datengeneration

```
# Datengeneration
library(MASS)
library(Matrix)
set.seed(0)

k          = 4
n_i        = 5
n          = k*n_i
x          = matrix(rep(NaN,n), ncol = k)
x[,1]      = round(runif(n_i, min = 10, max = 20))
x[,2]      = round(runif(n_i, min = 15, max = 25))
x[,3]      = round(runif(n_i, min = 20, max = 30))
x[,4]      = round(runif(n_i, min = 25, max = 35))
Xi         = array(rep(NaN,n*2), dim = c(n_i,2,k))
for(i in 1:k){
  Xi[,i] = matrix(c(rep(1,n_i),x[,i]), ncol = 2)
}
X          = rbind(Xi[,1],Xi[,2],Xi[,3],Xi[,4])
beta       = matrix(c(5,1), nrow = 2)
Z          = as.matrix(bdiag(Xi[,1],Xi[,2],Xi[,3],Xi[,4]))
b          = matrix(c(15,0,5,0,-5,0,-15,0))
s_eps      = 15
eps        = mvrnorm(1,rep(0,n), s_eps*diag(n))
y          = X %*% beta + Z %*% b + eps
HSA        = kronecker(c(1,2,3,4), rep(1,n_i))
D          = data.frame(HSA = HSA, ACT = X[,2], BDI = y)
write.csv(D, "./4_Daten/mz-regression-2.csv", row.names = FALSE)
```

```
# mMltivariate Normalverteilung
# Blockdiagonalmatrizen
# Zufallszahlengeneratorzustand
# Anzahl Zentren
# Anzahl Patient:innen pro Zentrum
# Gesamtanzahl an Patient:innen
# Anzahl ACT Komponenten Array
# Anzahl ACT Komponenten HSA 1
# Anzahl ACT Komponenten HSA 2
# Anzahl ACT Komponenten HSA 3
# Anzahl ACT Komponenten HSA 4
# Zentrumspezifische Regressionsmatrizenarray
# Zentreniterationen
# Zentrumspezifische Regressionmatrix
# Fixed-Effects-Designmatrix
# Fixed-Effects-Parameter
# Random-Effects-Designmatrix
# Random-Effects-Parameter
# Varianzkomponente
# Fehlervektor
# Datengeneration
# Hochschulambulanzfaktor
# Dataframe
# Speichern
```

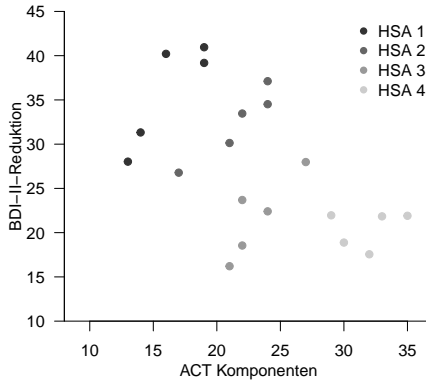
# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## Datensatz

HSA	ACT	BDI
1	19	39
1	13	28
1	14	31
1	16	40
1	19	41
2	17	27
2	24	37
2	24	35
2	22	33
2	21	30
3	21	16
3	22	24
3	22	19
3	27	28
3	24	22
4	33	22
4	30	19
4	32	18
4	35	22
4	29	22

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## Datendeskription





# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

---

Wir wenden auf diesen Datensatz nacheinander folgende Modelle an

- (1) Einfache lineare Regression für den ACT Effekt
- (2) Einfaktorielle Varianzanalyse für den HSA Effekt
- (3) Gruppenspezifische einfache lineare Regressionsmodelle für die ACT Effekte
- (4) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-Only
- (5) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-and-Slope

Insbesondere das erste und das letzte Modell bieten unterschiedliche Interpretationen

Dieser inhärente Widerspruch ist ein Beispiel für das Simpson's Paradox (Blyth (1972))

## (1) Einfache lineare Regression für den ACT Effekt

Wir vernachlässigen zunächst die Gruppenstruktur (Hochschulambulanzvariation) des Datensatzes.

Strukturelle Form

Für Proband:innen  $i = 1, \dots, n$

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i \quad (21)$$

mit

- $x_i :=$  Anzahl der ACT Komponenten in der Therapie von Proband:in  $i$
- $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$

Parameterbedeutungen

$\beta_0$	Erwartungswert der BDI-II-Reduktion bei 0 ACT Komponenten
$\beta_1$	Erwartungswert der BDI-II-Reduktion pro 1 ACT Komponente
$\sigma^2$	Varianz zwischen Proband:innen über Zentren

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (1) Einfache lineare Regression für den ACT Effekt

Designmatrixform

$$y = X\beta + \varepsilon \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ y_4 \\ y_5 \\ y_6 \\ y_7 \\ y_8 \\ y_9 \\ y_{10} \\ y_{11} \\ y_{12} \\ y_{13} \\ y_{14} \\ y_{15} \\ y_{16} \\ y_{17} \\ y_{18} \\ y_{19} \\ y_{20} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_1 \\ 1 & x_2 \\ 1 & x_3 \\ 1 & x_4 \\ 1 & x_5 \\ 1 & x_6 \\ 1 & x_7 \\ 1 & x_8 \\ 1 & x_9 \\ 1 & x_{10} \\ 1 & x_{11} \\ 1 & x_{12} \\ 1 & x_{13} \\ 1 & x_{14} \\ 1 & x_{15} \\ 1 & x_{16} \\ 1 & x_{17} \\ 1 & x_{18} \\ 1 & x_{19} \\ 1 & x_{20} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \\ \varepsilon_4 \\ \varepsilon_5 \\ \varepsilon_6 \\ \varepsilon_7 \\ \varepsilon_8 \\ \varepsilon_9 \\ \varepsilon_{10} \\ \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{14} \\ \varepsilon_{15} \\ \varepsilon_{16} \\ \varepsilon_{17} \\ \varepsilon_{18} \\ \varepsilon_{19} \\ \varepsilon_{20} \end{pmatrix} \quad \text{mit } \varepsilon \sim N(0_{20}, \sigma^2 I_{20}) \quad (22)$$

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (1) Einfache lineare Regression für den ACT Effekt

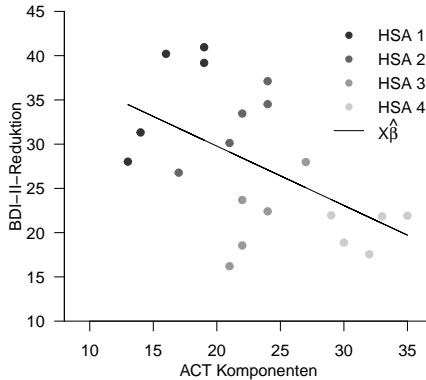
```
D      = read.csv("./4_Daten/mz-regression-2.csv")  # Einlesen des Datensatzes
M      = lm(BDI ~ ACT, D)                          # Einfache lineare Regression
S      = summary(M)                                # Modellschätzungsergebnisse
X      = model.matrix(M)                           # Designmatrix
beta_hat = as.matrix(M$coefficients)               # Betaparameterschätzer
sigsqr_hat = S$sigma**2                            # Varianzparameterschätzer
```

Designmatrix

```
      (Intercept) ACT
1           1    19
2           1    13
3           1    14
4           1    16
5           1    19
6           1    17
7           1    24
8           1    24
9           1    22
10          1    21
11          1    21
12          1    22
13          1    22
14          1    27
15          1    24
16          1    33
17          1    30
18          1    32
19          1    35
20          1    29
attr(,"assign")
[1] 0 1
```

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (1) Einfache lineare Regression für den ACT Effekt



## (1) Einfache lineare Regression für den ACT Effekt

beta\_hat : 43.2 -0.67

sigsqr\_hat : 47.88

## Diskussion

- Keine Berücksichtigung der Gruppenstruktur (Hochschulambulanzvariation)
- $\hat{\beta}_1$  legt eine Abnahme der BDI-II-Reduktion mit ACT Komponentenanzahl nahe
- Daten zeigen aber Anstieg der BDI-II-Reduktion mit ACT Komponentenanzahl für jede HSA
- Das Modell ist für den betrachteten Anwendungsfall sicherlich nicht ideal

## (2) Einfaktorielle Varianzanalyse für den HSA Effekt

Wir vernachlässigen den Effekt der Therapiedauer und betrachten lediglich den Effekt der Hochschulambulanz

Strukturelle Form

Für Proband:innen  $j = 1, \dots, n_i$

$$y_{1j} = \beta_0 + \varepsilon_{ij} \text{ für } i = 1 \text{ und } y_{ij} = \beta_0 + \beta_i x_{ij} + \varepsilon_{ij} \text{ für } i = 2, 3, 4 \quad (23)$$

mit

- $x_{ij} := 0$  für Proband:in  $j$  nicht in HSA  $i$  und  $x_{ij} := 1$  für Proband:in  $j$  in HSA  $i$
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$

Parameterbedeutungen

- |            |   |
|------------|---|
| $\mu_0$    | Erwartungswert für die BDI-II-Reduktion in der Referenzgruppe HSA 1       |
| $\beta_2$  | Erwartungswertdifferenz für die BDI-II-Reduktion zwischen HSA 2 und HSA 1 |
| $\beta_3$  | Erwartungswertdifferenz für die BDI-II-Reduktion zwischen HSA 3 und HSA 1 |
| $\beta_4$  | Erwartungswertdifferenz für die BDI-II-Reduktion zwischen HSA 4 und HSA 1 |
| $\sigma^2$ | Varianz zwischen Proband:innen  |

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (2) Einfaktorielle Varianzanalyse für den HSA Effekt

Designmatrixform

$$y = X\beta + \varepsilon \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{11} \\ y_{12} \\ y_{13} \\ y_{14} \\ y_{15} \\ y_{21} \\ y_{22} \\ y_{23} \\ y_{24} \\ y_{25} \\ y_{31} \\ y_{32} \\ y_{33} \\ y_{34} \\ y_{35} \\ y_{41} \\ y_{42} \\ y_{43} \\ y_{44} \\ y_{45} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \beta_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{14} \\ \varepsilon_{15} \\ \varepsilon_{21} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{24} \\ \varepsilon_{25} \\ \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{33} \\ \varepsilon_{34} \\ \varepsilon_{35} \\ \varepsilon_{41} \\ \varepsilon_{42} \\ \varepsilon_{43} \\ \varepsilon_{44} \\ \varepsilon_{45} \end{pmatrix} \quad \text{mit } \varepsilon \sim N(0_{20}, \sigma^2 I_{20}) \quad (24)$$



# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (2) Einfaktorielle Varianzanalyse für den HSA Effekt

```
D = read.csv("./4_Daten/mz-regression-2.csv") # Einlesen des Datensatzes
D$HSA = as.factor(D$HSA) # Umwandlung numerischer Werte in R factor
M = lm(BDI ~ HSA, D) # Einfache lineare Regression
S = summary(M) # Modellschätzungsergebnisse
X = model.matrix(M) # Designmatrix
beta_hat = as.matrix(M$coefficients) # Betaparameterschätzer
sigsqr_hat = S$sigma**2 # Varianzparameterschätzer
```

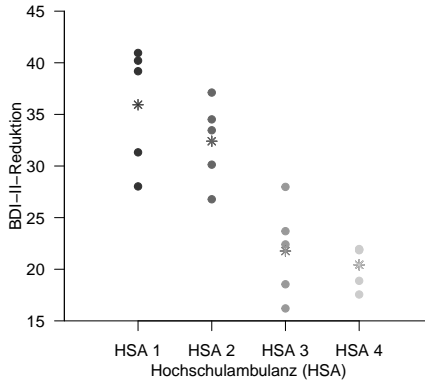
Designmatrix

	(Intercept)	HSA2	HSA3	HSA4
1	1	0	0	0
2	1	0	0	0
3	1	0	0	0
4	1	0	0	0
5	1	0	0	0
6	1	1	0	0
7	1	1	0	0
8	1	1	0	0
9	1	1	0	0
10	1	1	0	0
11	1	0	1	0
12	1	0	1	0
13	1	0	1	0
14	1	0	1	0
15	1	0	1	0
16	1	0	0	1
17	1	0	0	1
18	1	0	0	1
19	1	0	0	1
20	1	0	0	1

```
attr(,"assign")
[1] 0 1 1 1
attr(,"contrasts")
attr(,"contrasts")$HSA
[1] "contr.treatment"
```

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (2) Einfaktorielle Varianzanalyse für den HSA Effekt



## (2) Einfaktorielle Varianzanalyse für den HSA Effekt

beta\_hat : 35.94 -3.54 -14.17 -15.51

sigsqr\_hat : 18.97

### Diskussion

- Keine Berücksichtigung der Anzahl an ACT Komponenten
- Das Modell ist vor dem Hintergrund der Forschungsfrage nicht sinnvoll
- HSA 2, HSA 3 und HSA 4 haben eine geringere BDI-II-Reduktionserwartung als HSA 1

## (3) Gruppenspezifische einfache lineare Regressionsmodelle für die ACT Effekte

Wir betrachten jede der Hochschulambulanz einzeln.

Strukturelle Form

Für Hochschulambulanzen  $i = 1, \dots, k$  und Proband:innen  $j = 1, \dots, n_i$

$$y_{ij} = \beta_{i0} + \beta_{i1} x_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (25)$$

mit

- $x_{ij} :=$  Anzahl der ACT Komponenten in der Therapie von Proband:in  $j$  in Hochschulambulanz  $i$
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_i^2)$

Parameterbedeutungen für  $i = 1, \dots, k$

$\beta_{i0}$	Erwartungswert der BDI-II-Reduktion bei 0 ACT Komponenten in Hochschulambulanz $i$
$\beta_{i1}$	Erwartungswert der BDI-II-Reduktion pro 1 ACT Komponente in Hochschulambulanz $i$
$\sigma_i^2$	Varianz zwischen Proband:innen in Hochschulambulanz $i$

## (3) Gruppenspezifische einfache lineare Regressionsmodelle für die ACT Effekte

Designmatrixform

$$y_1 = X_1\beta_1 + \varepsilon_1 \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{11} \\ y_{12} \\ y_{13} \\ y_{14} \\ y_{15} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} \\ 1 & x_{12} \\ 1 & x_{13} \\ 1 & x_{14} \\ 1 & x_{15} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_{10} \\ \beta_{11} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{14} \\ \varepsilon_{15} \end{pmatrix} \quad \text{mit } \varepsilon_1 \sim N(0_5, \sigma_1^2 I_5) \quad (26)$$

$$y_2 = X_2\beta_2 + \varepsilon_2 \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{21} \\ y_{22} \\ y_{23} \\ y_{24} \\ y_{25} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{21} \\ 1 & x_{22} \\ 1 & x_{23} \\ 1 & x_{24} \\ 1 & x_{25} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_{20} \\ \beta_{21} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{21} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{24} \\ \varepsilon_{25} \end{pmatrix} \quad \text{mit } \varepsilon_2 \sim N(0_5, \sigma_2^2 I_5) \quad (27)$$

$$y_3 = X_3\beta_3 + \varepsilon_3 \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{31} \\ y_{32} \\ y_{33} \\ y_{34} \\ y_{35} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{31} \\ 1 & x_{32} \\ 1 & x_{33} \\ 1 & x_{34} \\ 1 & x_{35} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_{30} \\ \beta_{31} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{33} \\ \varepsilon_{34} \\ \varepsilon_{35} \end{pmatrix} \quad \text{mit } \varepsilon_3 \sim N(0_5, \sigma_3^2 I_5) \quad (28)$$

$$y_4 = X_4\beta_4 + \varepsilon_4 \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{41} \\ y_{42} \\ y_{43} \\ y_{44} \\ y_{45} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{41} \\ 1 & x_{42} \\ 1 & x_{43} \\ 1 & x_{44} \\ 1 & x_{45} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_{40} \\ \beta_{41} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{41} \\ \varepsilon_{42} \\ \varepsilon_{43} \\ \varepsilon_{44} \\ \varepsilon_{45} \end{pmatrix} \quad \text{mit } \varepsilon_4 \sim N(0_5, \sigma_4^2 I_5) \quad (29)$$

## (3) Gruppenspezifische einfache lineare Regressionsmodelle für die ACT Effekte

```
library(nlme)
D      = read.csv("./4_Daten/mz-regression-2.csv") # Einlesen des Datensatzes
M      = lmList(BDI ~ ACT | HSA, D)               # gruppenspezifische ELRs
S      = list()                                   # Liste für Modellschätzungsresultate
X      = list()                                   # Liste für Designmatrizen
beta_hat = list()                                 # Liste für beta_hat
sigsqr_hat = list()                               # Liste für Varianzparameterschätzer
for(i in 1:length(M)){                             # Gruppeniterationen
  S[[i]]      = summary(M[[i]])                   # Modellschätzungsresultate
  X[[i]]      = model.matrix(M[[i]])              # Designmatrix
  beta_hat[[i]] = as.matrix(M[[i]]$coefficients) # Betaparameterschätzer
  sigsqr_hat[[i]] = S[[i]]$sigma*2               # Varianzparameterschätzer
}
```

`BDI ~ ACT | HSA` ist eine erweiterte R Formel, die BDI und ACT anhand der Level des Faktors HSA partitioniert!

## (3) Gruppenspezifische einfache lineare Regressionsmodelle für die ACT Effekte

### Designmatrizen

```
(Intercept) ACT
1          1  19
2          1  13
3          1  14
4          1  16
5          1  19
attr(,"assign")
[1] 0 1

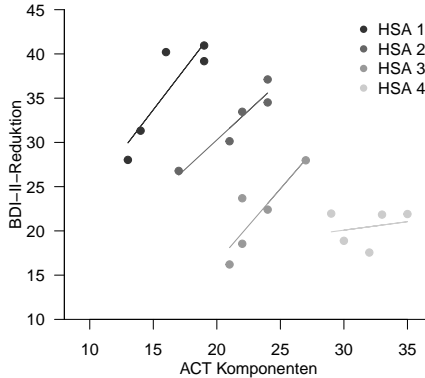
(Intercept) ACT
6          1  17
7          1  24
8          1  24
9          1  22
10         1  21
attr(,"assign")
[1] 0 1

(Intercept) ACT
11         1  21
12         1  22
13         1  22
14         1  27
15         1  24
attr(,"assign")
[1] 0 1

(Intercept) ACT
16         1  33
17         1  30
18         1  32
19         1  35
20         1  29
attr(,"assign")
[1] 0 1
```

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (3) Gruppenspezifische einfache lineare Regressionsmodelle für die ACT Effekte





## (3) Gruppenspezifische einfache lineare Regressionsmodelle für die ACT Effekte

HSA 1	beta_hat	:	5.57 1.87	sigsqr_hat:	9.84
HSA 2	beta_hat	:	3.75 1.33	sigsqr_hat:	2.05
HSA 3	beta_hat	:	-16.8 1.66	sigsqr_hat:	6.98
HSA 4	beta_hat	:	14.35 0.19	sigsqr_hat:	5.45

## Diskussion

- Die BDI-II-Reduktion in jeder HSA mit steigender ACT Komponentenzahl wird deutlich
- Dies entspricht der Intuition bei HSA-spezifischer Dateninspektion.
- Es wird allerdings kein HSA-übergreifender Therapiestundenanzahleffekt bestimmt.
- Es wird auch kein Maß für die Varianz der Effekt zwischen den Hochschulambulanzen bestimmt.

## (4) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-Only

Strukturelle Form

Für Hochschulambulanzen  $i = 1, 2, 3, 4$  und Proband:innen  $j = 1, 2, 3, 4, 5$

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + b_{0i} + \varepsilon_{ij} \quad (30)$$

mit

- $x_{ij} :=$  Anzahl ACT Komponenten für Proband:in  $j$  und Hochschulambulanz  $i$
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$
- $b_{0i} \sim N(0, \sigma_b^2)$

Parameterbedeutungen

$\beta_0$	Erwartungswert der BDI-II-Reduktion bei 0 ACT Komponenten
$\beta_1$	Erwartungswert der BDI-II-Reduktion pro 1 ACT Komponente
$b_{0i}$	Hochschulambulanz-spezifische Abweichung der BDI-II-Reduktion bei 0 ACT Komponenten
$\sigma_b^2$	Varianz der $b_{0i}$ zwischen Hochschulambulanzen
$\sigma_\varepsilon^2$	Varianz der Datenpunkte innerhalb der Hochschulambulanzen

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (4) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-Only

Designmatrixform

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon$$

$$\Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{11} \\ y_{12} \\ y_{13} \\ y_{14} \\ y_{15} \\ y_{21} \\ y_{22} \\ y_{23} \\ y_{24} \\ y_{25} \\ y_{31} \\ y_{32} \\ y_{33} \\ y_{34} \\ y_{35} \\ y_{41} \\ y_{42} \\ y_{43} \\ y_{44} \\ y_{45} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} \\ 1 & x_{11} \\ 1 & x_{13} \\ 1 & x_{14} \\ 1 & x_{15} \\ 1 & x_{21} \\ 1 & x_{22} \\ 1 & x_{23} \\ 1 & x_{24} \\ 1 & x_{25} \\ 1 & x_{31} \\ 1 & x_{32} \\ 1 & x_{33} \\ 1 & x_{34} \\ 1 & x_{35} \\ 1 & x_{41} \\ 1 & x_{42} \\ 1 & x_{43} \\ 1 & x_{44} \\ 1 & x_{45} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_{01} \\ \beta_{02} \\ \beta_{03} \\ \beta_{04} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{14} \\ \varepsilon_{15} \\ \varepsilon_{21} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{24} \\ \varepsilon_{25} \\ \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{33} \\ \varepsilon_{34} \\ \varepsilon_{35} \\ \varepsilon_{41} \\ \varepsilon_{42} \\ \varepsilon_{43} \\ \varepsilon_{44} \\ \varepsilon_{45} \end{pmatrix} \quad \text{mit} \quad \begin{matrix} b \sim N(0_4, \Sigma_b) \\ \varepsilon \sim N(0_{20}, \sigma_\varepsilon^2 I_{20}) \end{matrix} \quad (31)$$

## (4) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-Only

```
library(nlme) # R Paket
D             = read.csv("./4_Daten/mz-regression-2.csv") # Einlesen des Datensatzes
D$HSA        = as.factor(D$HSA) # Umwandlung numerischer Werte in R factor
M            = lme(BDI ~ ACT, D, random = ~ 1 | HSA) # LMM vom Einfache Lineare Regressionstyp
X            = model.matrix(M, D) # Fixed-Effects-Designmatrix
Z            = model.matrix(~ M$groups[[1]] - 1) # Random-Effects-Designmatrix
beta_hat     = M$coefficients$fixed # Fixed-Effects-Parameterschätzer
b_hat        = M$coefficients$random$HSA # Random-Effects-Parameterschätzer
s_eps_hat    = M$sigma**2 # Varianzkomponentenschätzer
s_b_hat      = diag(getVarCov(M)) # Varianzkomponentenschätzer
```

## (4) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-Only

Fixed-Effects-Designmatrix

```
(Intercept) ACT
1          1  19
2          1  13
3          1  14
4          1  16
5          1  19
6          1  17
7          1  24
8          1  24
9          1  22
10         1  21
11         1  21
12         1  22
13         1  22
14         1  27
15         1  24
16         1  33
17         1  30
18         1  32
19         1  35
20         1  29
attr(,"assign")
[1] 0 1
```

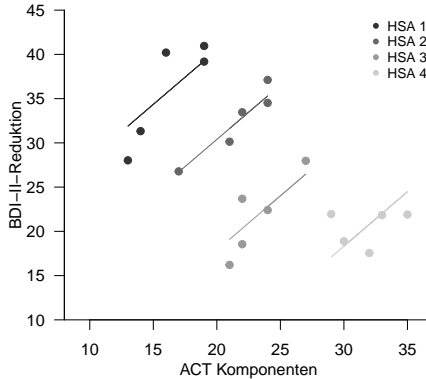
## (4) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-Only

Random-Effects-Designmatrix

```
M$groups[[1]]1 M$groups[[1]]2 M$groups[[1]]3 M$groups[[1]]4
1             1             0             0             0
2             1             0             0             0
3             1             0             0             0
4             1             0             0             0
5             1             0             0             0
6             0             1             0             0
7             0             1             0             0
8             0             1             0             0
9             0             1             0             0
10            0             1             0             0
11            0             0             1             0
12            0             0             1             0
13            0             0             1             0
14            0             0             1             0
15            0             0             1             0
16            0             0             0             1
17            0             0             0             1
18            0             0             0             1
19            0             0             0             1
20            0             0             0             1
attr(,"assign")
[1] 1 1 1 1
attr(,"contrasts")
attr(,"contrasts")$`M$groups[[1]]`
[1] "contr.treatment"
```

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (4) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-Only



## (4) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-Only

```
beta_hat      :  -0.87  1.23  
sigsqr_eps_hat :  7.65  
sigsqr_b_hat   :  228.4
```

b\_hat:

```
(Intercept)  
1  16.792256  
2   6.689060  
3  -5.828815  
4 -17.652501
```

### Diskussion

- Die BDI-II-Reduktion über HSAs mit steigender ACT-Komponentenanzahl wird deutlich
- Die Annahme, dass die BDI-II-Reduktionsrate über HSAs gleich ist, mag etwas stark sein.



## (5) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-and-Slope

Strukturelle Form

Für Hochschulambulanzen  $i = 1, 2, 3, 4$  und Proband:innen  $j = 1, 2, 3, 4, 5$

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + \beta_{0i} + \beta_{1i} x_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (32)$$

mit

- $x_{ij} :=$  Anzahl der ACT Komponenten in der Therapie von Proband:in  $j$  in Hochschulambulanz  $i$
- $\beta_{0i} \sim N(0, \sigma_{b_0}^2)$  und  $\beta_{1i} \sim N(0, \sigma_{b_1}^2)$
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$

Parameterbedeutungen

$\beta_0$	Erwartungswert der BDI-II-Reduktion bei 0 ACT Komponenten
$\beta_1$	Erwartungswert der BDI-II-Reduktion pro 1 ACT Komponente
$b_{0i}$	Hochschulambulanz-spezifische Abweichung der BDI-II-Reduktion bei 0 ACT Komponenten
$b_{1i}$	Hochschulambulanz-spezifische Abweichung der BDI-II-Reduktion pro 1 ACT Komponente
$\sigma_{b_0}^2$	Varianz der $b_{0i}$ zwischen Hochschulambulanzen
$\sigma_{b_1}^2$	Varianz der $b_{1i}$ zwischen Hochschulambulanzen
$\sigma_\varepsilon^2$	Varianz der Datenpunkte innerhalb der Hochschulambulanzen

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (5) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-and-Slope

Designmatrixform

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon \Leftrightarrow \quad (33)$$

$$\begin{pmatrix} y_{11} \\ y_{12} \\ y_{13} \\ y_{14} \\ y_{15} \\ y_{21} \\ y_{22} \\ y_{23} \\ y_{24} \\ y_{25} \\ y_{31} \\ y_{32} \\ y_{33} \\ y_{34} \\ y_{35} \\ y_{41} \\ y_{42} \\ y_{43} \\ y_{44} \\ y_{45} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} \\ 1 & x_{12} \\ 1 & x_{13} \\ 1 & x_{14} \\ 1 & x_{15} \\ 1 & x_{21} \\ 1 & x_{22} \\ 1 & x_{23} \\ 1 & x_{24} \\ 1 & x_{25} \\ 1 & x_{31} \\ 1 & x_{32} \\ 1 & x_{33} \\ 1 & x_{34} \\ 1 & x_{35} \\ 1 & x_{41} \\ 1 & x_{42} \\ 1 & x_{43} \\ 1 & x_{44} \\ 1 & x_{45} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & x_{12} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & x_{13} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & x_{14} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & x_{15} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x_{21} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x_{23} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x_{24} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x_{25} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{31} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{32} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{34} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{35} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{41} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{42} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{43} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{44} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_{45} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_{01} \\ \beta_{11} \\ \beta_{02} \\ \beta_{12} \\ \beta_{03} \\ \beta_{13} \\ \beta_{04} \\ \beta_{14} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{14} \\ \varepsilon_{15} \\ \varepsilon_{21} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{24} \\ \varepsilon_{25} \\ \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{33} \\ \varepsilon_{34} \\ \varepsilon_{35} \\ \varepsilon_{41} \\ \varepsilon_{42} \\ \varepsilon_{43} \\ \varepsilon_{44} \\ \varepsilon_{45} \end{pmatrix} \quad (34)$$

mit

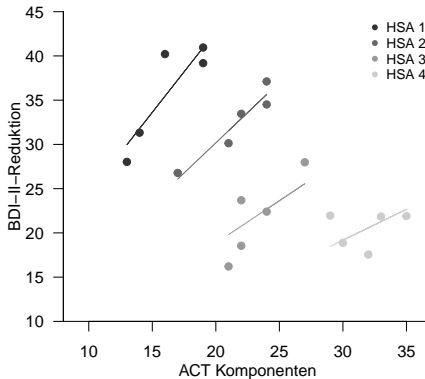
$$b \sim N(0_8, \Sigma_b) \text{ und } \varepsilon \sim N(0_{20}, \sigma^2 I_{20}) \quad (35)$$

## (5) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-and-Slope

```
library(nlme)                                     # R Paket
ctrl        = lmeControl(opt = "optim", maxIter = 100) # Anzahl an ReML Iterationen
D           = read.csv("../4_Daten/mz-regression-2.csv") # Einlesen des Datensatzes
D$HSA       = as.factor(D$HSA)                   # Umwandlung numerischer Werte in R factor
M           = lme(BDI ~ ACT, D, random = ~ ACT | HSA, control = ctrl) # LMM vom Einfache Lineare Regressionstyp
X           = model.matrix(M,D)                  # Fixed-Effects-Designmatrix
beta_hat    = M$coefficients$fixed               # Fixed-Effects-Parameterschätzer
b_hat       = M$coefficients$random              # Random-Effects-Parameterschätzer
s_eps_hat   = M$sigma**2                         # Varianzkomponentenschätzer
s_b_hat     = diag(getVarCov(M))                 # Varianzkomponentenschätzer
```

# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## (5) Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-and-Slope



# Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

## Multizentren-Regressionsmodell mit Random-Intercept-and-Slope

```
beta_hat      : 1.74 1.21  
sigsqr_b_hat  : 14.25 0.25  
sigsqr_eps_hat : 6.03
```

b\_hat

\$HSA

	(Intercept)	ACT
1	4.438574	0.6167610
2	1.116603	0.1531704
3	-2.062339	-0.2545769
4	-3.492838	-0.5153544

## Diskussion

- Die BDI-II-Reduktion über HSAs mit steigender ACT-Komponentenanzahl wird deutlich
- Die Fixed Effects Parameter können als Populationsparameter interpretiert werden
- Die BDI-II-Reduktionsraten varriieren nicht unabhängig über HSAs

---

Motivation

Multizentren-Parallelgruppendesigns

Multizentren-Regressionsdesigns

Ein Multizentren-Simpson's Paradox-Beispiel

**Selbstkontrollfragen**

1. Erläutern Sie die Definition, die Motivation und die Herausforderungen einer Multizentrenstudie.
2. Erläutern Sie das Random-Center-Effect-Modell für Multizentren-Parallelgruppendesigns.
3. Erläutern Sie das Random-Center-by-Treatment-Interaction-Modell für Multizentren-Parallelgruppendesigns.
4. Geben Sie das Theorem zur Populationsparameterdarstellung eines Linear Mixed Models wieder.
5. Erläutern Sie die Bedeutung des Theorems zur Populationsparameterdarstellung eines Linear Mixed Models.
6. Erläutern Sie das Random-Intercept-Only-Modell für Multizentren-Regressionsdesigns.
7. Erläutern Sie das Random-Slope-Only-Modell für Multizentren-Regressionsdesigns.
8. Erläutern Sie das Random-Intercept-and-Slope-Modell für Multizentren-Regressionsdesigns.

- Blyth, Colin R. 1972. "On Simpson's Paradox and the Sure-Thing Principle." *Journal of the American Statistical Association* 67 (338): 364–66. <https://doi.org/10.1080/01621459.1972.10482387>.
- Brown, Helen, and Robin Prescott. 2015. *Applied Mixed Models in Medicine*. 3rd ed. Wiley.
- Demidenko, Eugene. 2013. *Mixed Models: Theory and Applications with R*. 2. ed. Wiley Series in Probability and Statistics. Hoboken, NJ: Wiley.
- Edgar, Kate. 2021. "Including Random Centre Effects in Design, Analysis and Presentation of Multi-Centre Trials."
- Friedman, Lawrence M., Curt D. Furberg, David L. DeMets, David M. Reboussin, and Christopher B. Granger. 2015. *Fundamentals of Clinical Trials*. Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-18539-2>.
- Kahan, Brennan C, and Tim P Morris. 2012. "Analysis of Multicentre Trials with Continuous Outcomes: When and How Should We Account for Centre Effects?"
- Li, Yanjuan, Yi Zhang, Chun Wang, Jia Luo, Yang Yu, Shixing Feng, Chunxue Wang, et al. 2025. "Supported Mindfulness-Based Self-Help Intervention as an Adjunctive Treatment for Rapid Symptom Change in Emotional Disorders: A Practice-Oriented Multicenter Randomized Controlled Trial." *Psychotherapy and Psychosomatics*, January, 1–11. <https://doi.org/10.1159/000542937>.
- Localio, A. Russell, Jesse A. Berlin, Thomas R. Ten Have, and Stephen E. Kimmel. 2001. "Adjustments for Center in Multicenter Studies: An Overview." *Annals of Internal Medicine* 135 (2): 112–23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00012>.
- Tangri, Navdeep, Georgios D. Kitsios, Shi Hann Su, and David M. Kent. 2010. "Accounting for Center Effects in Multicenter Trials." *Epidemiology* 21 (6): 912–13. <https://doi.org/10.1097/ede.0b013e3181f56fc0>.