Psychotherapieforschung

MSc Klinische Psychologie und Psychotherapie

SoSe 2025

Prof. Dr. Dirk Ostwald

(5) Pretest-Posttest-Designs

Einführung

Posttest-Varianzanalyse

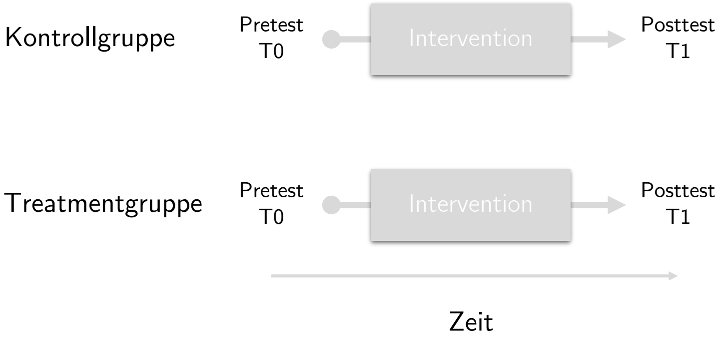
Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Change-Score-Varianzanalyse

Linear-Mixed-Model-Analyse

Selbstkontrollfragen

Parallelgruppen-Pretest-Posttest-Designs



Parallelgruppen-Pretest-Posttest-Design

Charakteristika

- Randomisierte Aufteilung von Proband:innen auf eine Kontroll- und eine Treatmentgruppe
- Typischerweise univariate primäre Zielvariable
- Messung der Zielvariablen *vor* (Pretest, T0, Baseline) und *nach* (Posttest, T1) Intervention

Nomenklatur im Kontext faktorieller Designs

- Zweifaktorielles Design mit Messwiederholung
- Between-Group Faktor *Gruppe* mit den Leveln *Kontrolle* und *Treatment*
- Within-Group Faktor *Zeit* mit den Leveln *Pretest* und *Posttest*

Motivation

- Parallelgruppen-Pretest-Postdesigns als die einfachsten RCT-Longitudinaldesigns
- RCT-Longitudinaldesigns oft primär an T0 und T1 interessiert

Einführung

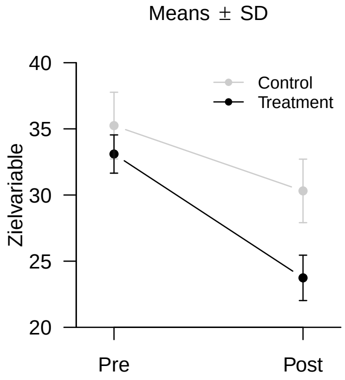
Anwendungsbeispiel

- $n = 16$ Proband:innen randomisiert auf Kontrollgruppe ($n_1 = 8$) und Treatmentgruppe ($n_2 = 8$) aufgeteilt
- Proband:innen $i = 1, ..., 8$ in Kontrollgruppe, Proband:innen $i = 9, ...16$ in Treatmentgruppe
- Messung der primären Zielvariablen Pre und Post Intervention in beiden Gruppen
- y_{i0} und y_{i1} für Pre- bzw. Postwerte von Proband:in $i = 1, ..., n$

P	Group	Pre	Post
1	Control	37	32
2	Control	31	32
3	Control	37	33
4	Control	38	31
5	Control	37	29
6	Control	32	27
7	Control	34	28
8	Control	35	29
9	Treatment	34	24
10	Treatment	31	23
11	Treatment	32	26
12	Treatment	32	21
13	Treatment	34	22
14	Treatment	34	25
15	Treatment	34	24
16	Treatment	35	25

Anwendungsbeispiel

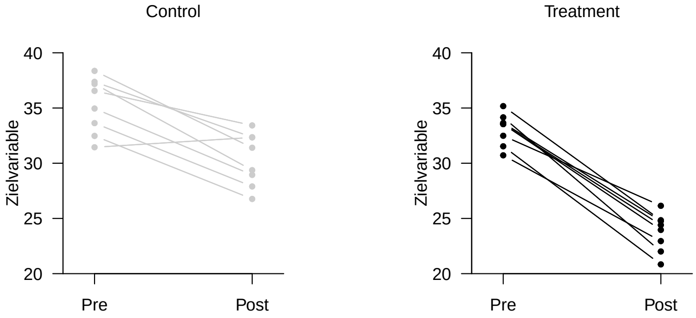
- $n = 16$ Proband:innen randomisiert auf Kontrollgruppe ($n_1 = 8$) und Treatmentgruppe ($n_2 = 8$) aufgeteilt
- Proband:innen $i = 1, ..., 8$ in Kontrollgruppe, Proband:innen $i = 9, ...16$ in Treatmentgruppe
- Messung der primären Zielvariablen Pre und Post Intervention in beiden Gruppen
- y_{i0} und y_{i1} für Pre- bzw. Postwerte von Proband:in $i = 1, ..., n$



Einführung

Anwendungsbeispiel

- $n = 16$ Proband:innen randomisiert auf Kontrollgruppe ($n_1 = 8$) und Treatmentgruppe ($n_2 = 8$) aufgeteilt
- Proband:innen $i = 1, ..., 8$ in Kontrollgruppe, Proband:innen $i = 9, ...16$ in Treatmentgruppe
- Messung der primären Zielvariablen Pre und Post Intervention in beiden Gruppen
- y_{i0} und y_{i1} für Pre- bzw. Postwerte von Proband:in $i = 1, ..., n$



Einführung

Datenanalysen für Parallelgruppen-Pretest-Posttest-Designs

Posttest-Varianzanalyse

- Analyse allein der Posttestdaten

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

- Korrektur der Posttest-Gruppenunterschiede durch Pretest-Messungen

Change-Score-Varianzanalyse

- Analyse der Gruppenunterschiede basierend auf Posttest-Pretest-Differenzen

Linear-Mixed-Model-Analyse

- Einfachster Fall von Longitudinal-Datenanalyse mit Linear Mixed Models

Literaturhinweise

Vergleichsarbeiten zu den hier betrachteten Analyseverfahren

- Crager (1987), Frison and Pocock (1992), Fitzmaurice (2001), Oakes and Feldman (2001)
- Yang and Tsiatis (2001), Senn (2006), Winkens et al. (2007), O Connell et al. (2017)
- Tango (2017) für einen exzellenten Überblick insbesondere bezüglich Linear Mixed Models

Arbeiten mit einem Fokus auf bivariater Modellelierung des Prettest-Posttest-Szenarios

- Chen (2006), T. Funatogawa, Funatogawa, and Shyr (2011)
- I. Funatogawa and Funatogawa (2011), I. Funatogawa and Funatogawa (2020)

Zur Repeated-Measures ANOVA (Split-Plot ANOVA) Frage

- Generell für Parallelgruppen-Pretest-Posttest-Designs nicht empfohlen
- Winer (1971) gibt einen ausführlichen Überblick und zu Repeated-Measures ANOVA
- Huck and McLean (1975), Brogan and Kutner (1980), Jennings (1988), McCulloch (2005)

Einführung

Posttest-Varianzanalyse

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Change-Score-Varianzanalyse

Linear-Mixed-Model-Analyse

Selbstkontrollfragen

Posttest-Varianzanalyse

Posttest-Varianzanalyse

- Nichtberücksichtigung der Pretestdaten
- Einfaktorielle Varianzanalyse/Zweistichproben-T-Test-Analyse im Rahmen des ALM
- Posttestdaten können Mittelwerte über mehrere Posttestmessungen sein
- Generell nicht empfohlen, Betrachtung hier nur zur Vergleichszwecken
- Vgl. Frison and Pocock (1992), O Connell et al. (2017), Tango (2017) Kapitel 2.1

Gründe für die datenanalytische Inklusion von Pretestdaten (vgl. Huck and McLean (1975))

- Anpassen der Posttest-Daten für im Pretest bestehende Gruppenunterschiede
- Sensitivitätserhöhung für Gruppeneffekt durch Reduktion der Within-Group Variabilität

Posttest-Varianzanalyse

Strukturelle Modellform

Für $i = 1, ..., n$ Proband:innen seien y_{i1} die Posttest-Daten.

Dann hat das Posttest-Varianzanalysemodell die strukturelle Modellform

$$y_{i1} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i \tag{1}$$

mit

- $x_i := 0$ für Proband:in i in Kontrollgruppe
- $x_i := 1$ für Proband:in i in Treatmentgruppe
- $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$ u.i.v.

Parameterbedeutungen

β_0	Erwartungswert der Kontrollgruppen-Posttestdaten
β_1	Ewartungswertunterschied zwischen Kontrollgruppen- und Treatmentgruppen-Posttestdaten
σ^2	Posttestdatenvariabilität

Designmatrixform für das Anwendungsbeispiel

$$
y = X\beta + \varepsilon \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{11} \\ y_{21} \\ y_{31} \\ y_{41} \\ y_{51} \\ y_{61} \\ y_{71} \\ y_{81} \\ y_{91} \\ y_{101} \\ y_{111} \\ y_{121} \\ y_{131} \\ y_{141} \\ y_{151} \\ y_{161} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \\ \varepsilon_4 \\ \varepsilon_5 \\ \varepsilon_6 \\ \varepsilon_7 \\ \varepsilon_8 \\ \varepsilon_9 \\ \varepsilon_{10} \\ \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{14} \\ \varepsilon_{15} \\ \varepsilon_{16} \end{pmatrix} \tag{2}
$$

mit

$$
\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2) \text{ u.i.v. für } i = 1, ..., n \Leftrightarrow \varepsilon \sim N(0_{16}, \sigma^2 I_{16}) \tag{3}
$$

Posttest-Varianzanalyse

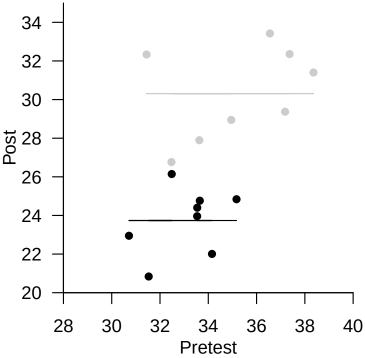
Modellevaluation für das Anwendungsbeispiel

```r
D   = read.csv("./5_Daten/pre-post.csv", row.names = 1)      # Dateneinlesen
M   = lm(Post ~ Group, data = D)                              # Modellformulierung und -schätzung
round(summary(M)$coefficients,2)                              # Parameterschätzer
```

```
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)      30.31       0.74   41.11        0
GroupTreatment   -6.57       1.04   -6.30        0
```

$\Rightarrow$ Geschätzter Ewartungswertunterschied zwischen Treatment- und Kontrollgruppe: -6.57 ($\pm$ 1.04)

Visualisierung für das Andwendungsbeispiel



• Kontrollgruppe • Treatmentgruppe, —, — $\hat{y} = X\hat{\beta}$

Einführung

Posttest-Varianzanalyse

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Change-Score-Varianzanalyse

Linear-Mixed-Model-Analyse

Selbstkontrollfragen

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

- Kovarianzanalyse der Posttestdaten mit Pretestdaten als Kovariate im Rahmen des ALM
- Verringerung residueller Variabilität im Vergleich zur Posttest-Varianzanalyse $\Rightarrow$ Sensitivität $\uparrow$
- Korrektur für Pretest-Gruppenunterschiede im Sinne adjustierter Posttest-Gruppenmittelwerte

vgl. Crager (1987), Frison and Pocock (1992), Chen (2006)

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Strukturelle Modellform

Für $i = 1, ..., n$ Proband:innen seien y_{i0} und y_{i1} die Pretest- bzw. Posttest Daten.

Dann hat das Posttest-Kovarianzanalysemodell mit Pretest-Kovariaten die strukturelle Modellform

$$y_{i1} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 y_{i0} + \varepsilon_i \tag{4}$$

mit

- $x_i := 0$ für Proband:in i in Kontrollgruppe
- $x_i := 1$ für Proband:in i in Treatmentgruppe
- $\varepsilon_i \sim N\left(0, \sigma^2\right)$ u.i.v.

Parameterbedeutungen

β_0	Erwartungswert der Kontrollgruppe
β_1	Ewartungswertunterschied zwischen Kontrollgruppe und Treatmentgruppe
β_2	Steigungsparameter der Pretest-Kovariaten
σ^2	Variabilität der Differenzen von Posttest- und Pretest-Daten

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Designmatrixform für das Anwendungsbeispiel

$$
y = X\beta + \varepsilon \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{11} \\ y_{21} \\ y_{31} \\ y_{41} \\ y_{51} \\ y_{61} \\ y_{71} \\ y_{81} \\ y_{91} \\ y_{101} \\ y_{111} \\ y_{121} \\ y_{131} \\ y_{141} \\ y_{151} \\ y_{161} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & y_{10} \\ 1 & 0 & y_{20} \\ 1 & 0 & y_{30} \\ 1 & 0 & y_{40} \\ 1 & 0 & y_{50} \\ 1 & 0 & y_{60} \\ 1 & 0 & y_{70} \\ 1 & 0 & y_{80} \\ 1 & 1 & y_{90} \\ 1 & 1 & y_{100} \\ 1 & 1 & y_{110} \\ 1 & 1 & y_{120} \\ 1 & 1 & y_{130} \\ 1 & 1 & y_{140} \\ 1 & 1 & y_{150} \\ 1 & 1 & y_{160} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \\ \varepsilon_4 \\ \varepsilon_5 \\ \varepsilon_6 \\ \varepsilon_7 \\ \varepsilon_8 \\ \varepsilon_9 \\ \varepsilon_{10} \\ \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{14} \\ \varepsilon_{15} \\ \varepsilon_{16} \end{pmatrix} \tag{5}
$$

mit

$$
\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2) \text{ u.i.v. für } i = 1, ..., n \Leftrightarrow \varepsilon \sim N(0_{16}, \sigma^2 I_{16}) \tag{6}
$$

Modellevaluation für das Anwendungsbeispiel

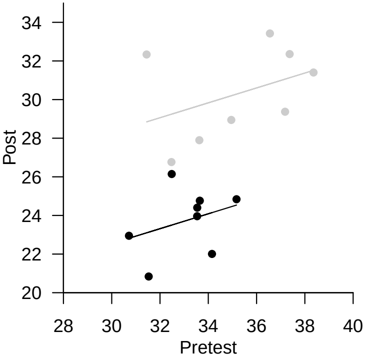
```
D   = read.csv("./5_Daten/pre-post.csv", row.names = 1)      # Dateneinlesen
M   = lm(Post ~ Group + Pre, data = D)                        # Modellformulierung und -schätzung
round(summary(M)$coefficients,2)                              # Parameterschätzer
```

```
               Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)       16.72       9.20    1.82     0.09
GroupTreatment    -5.75       1.15   -5.01     0.00
Pre                0.39       0.26    1.48     0.16
```

$\Rightarrow$ Geschätzter Erwartungswertunterschied zwischen Treatment- und Kontrollgruppe: -5.75 ($\pm$ 1.15)

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Visualisierung für das Andwendungsbeispiel



• Kontrollgruppe, • Treatmentgruppe, —, — $\hat{y} = X\hat{\beta}$,

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte

Modellschätzer-basierte Prädiktion der Posttest-Gruppenmittelwerte für marginalen Pretest-Mittelwert

- Marginaler Pretest-Mittelwert = Pretestdatenmittelwert über beide Gruppen

$$\bar{y}_0 = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} y_{i0} \tag{7}$$

- Modellschätzer-basierte Prädiktion der Posttest-Gruppenmittelwerte (C: Control, T: Treatment)

$$\begin{pmatrix} \hat{\bar{y}}_1^{\mathsf{C}} \\ \hat{\bar{y}}_1^{\mathsf{T}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \bar{y}_0 \\ 1 & 1 & \bar{y}_0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{\beta}_0 \\ \hat{\beta}_1 \\ \hat{\beta}_2 \end{pmatrix} \tag{8}$$

- Bedingte Antwort auf die Frage nach den Gruppenmittelwerten bei angenommenen identischen Pretest-Daten
- "Wenn die Pretestdaten beider Gruppen identisch wären, was wären dann die Posttest-Gruppenmittelwerte?"
- $\Rightarrow$ Marginaler Pretestdatenmittelwert als Schätzer für Interventionsunabhängige Prestest-Erwartungswert
- Auch als Expected / Conditional / Estimated / Population Marginal Means bezeichnet

vgl. Goodnight and Harvey (1978), Searle, Speed, and Milliken (1980), Lenth (2016)

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte

```
D           = read.csv("./5_Daten/pre-post.csv", row.names = 1) # Dateneinlesen
M           = lm(Post ~ Group  + Pre, data = D)                  # Modellformulierung und -schätzung
beta_hat    = M$coefficients                                     # Betaparameterschätzer
y_0_bar     = mean(D$Pre)                                        # Marginaler Mittelwert Pretest-Daten
X_p         = matrix(c(1,1,0,1,y_0_bar,y_0_bar), nrow = 2)      # Prädiktionsdesignmatrix
y_1_bar_adj = X_p %*% beta_hat                                   # Ajdustierte Post-Gruppenmittelwerte
```

```
Adjusted marginal means
Control    : 29.9
Treatment  : 24.2
```

```
library(emmeans)                                                 # R Paket für adjustierte Gruppenmittelwerte
AMM         = emmeans(M, "Group")                                # Adjustierte Gruppenmittelwerte
```

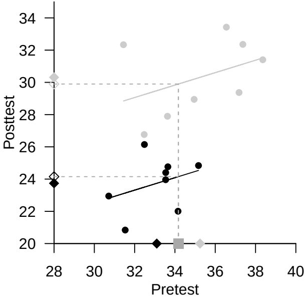
```
 Group     emmean    SE df lower.CL upper.CL
 Control     29.9 0.761 13     28.3     31.5
 Treatment   24.2 0.761 13     22.5     25.8

Confidence level used: 0.95
```

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte

Visualisierung für das Anwendungsbeispiel



• Kontrollgruppe, • Treatmentgruppe, —, — $\hat{y} = X\hat{\beta}$,

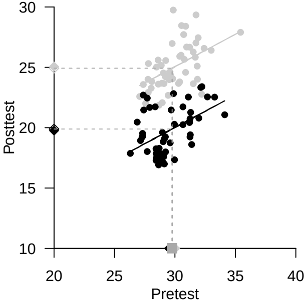
⧫ Pretest-Kontrollgruppenmittelwert, ⧫ Pretest-Treatmentgruppenmittelwert, ■ Marginaler Pretest-Mittelwert

◊ Adjustierter Post-Kontrollgruppenmittelwert, ◊ Adjustierter Post-Treatmentgruppenmittelwert

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte

Geringe Pretest-Gruppenmittelwertsunterschiede $\Rightarrow$ Geringer Effekt der Posttest-Gruppenmittelwertadjustierung



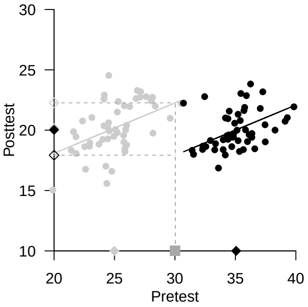
• Kontrollgruppe, • Treatmentgruppe, —, — $\hat{y} = X\hat{\beta}$,

♦ Pretest-Kontrollgruppenmittelwert, ♦ Pretest-Treatmentgruppenmittelwert, ■ Marginaler Pretest-Mittelwert

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte

Große Pretest-Gruppenmittelwertsunterschiede mit Verstärkung des Posttest-Gruppenmittelwertsunterschieds



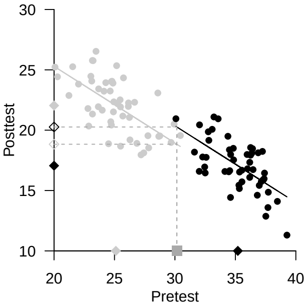
● Kontrollgruppe, ● Treatmentgruppe, —, — $\hat{y} = X\hat{\beta}$,

⧫ Pretest-Kontrollgruppenmittelwert, ⧫ Pretest-Treatmentgruppenmittelwert, ■ Marginaler Pretest-Mittelwert

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte

Große Pretest-Gruppenmittelwertsunterschiede mit Verringerung des Posttest-Gruppenmittelwertsunterschieds



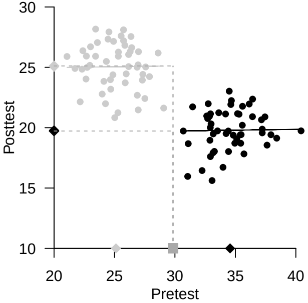
• Kontrollgruppe, • Treatmentgruppe, –, – $\hat{y} = X\hat{\beta}$,

⧫ Pretest-Kontrollgruppenmittelwert, ⧫ Pretest-Treatmentgruppenmittelwert, ■ Marginaler Pretest-Mittelwert

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte

Geringe Pretest-Posttest-Korrelation $\Rightarrow$ Geringer Effekt der Posttest-Gruppenmittelwertadjustierung



• Kontrollgruppe, • Treatmentgruppe, —, — $\hat{y} = X\hat{\beta}$,

⧫ Pretest-Kontrollgruppenmittelwert, ⧫ Pretest-Treatmentgruppenmittelwert, ■ Marginaler Pretest-Mittelwert

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte

- Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte unterscheiden sich von tatsächlichen Post-Gruppenmittelwerten (nur) dann stark, wenn sich die Pretest-Daten der Zielvariablen zwischen den Gruppen stark unterscheiden und die Pretest-Posttest-Korrelation groß ist.
- Wenn sich die Pretest-Daten der Zielvariablen zwischen den Gruppen nicht unterscheiden, führt auch eine starke Pretest-Posttest-Korrelation nicht zu einem Unterschied zwischen adjustierten und tatsächlichen Gruppenmittelwerten.
- In randomisierten kontrollierten Studien ("Experimentellen Designs") ist der Zweck der Randomisierung gerade die Minimierung von Unterschieden zwischen Gruppen in den Pretest-Daten.
- In randomisierten kontrollierten Studien sollten in der Regel die adjustierten Post-Gruppenmittelwertealso nur wenig von den tatsächlichen Post-Gruppenmittelwerten abweichen.
- Die Bestimmung adjustierter Post-Gruppenmittelwert im Rahmen einer Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten ist also insbesondere bei nicht-randomisierten Studien ("Quasiexperimentellen Designs") mit erheblichen in den Pretest-Daten bestehenden Gruppenunterschieden sinnvoll.

vgl. Maxwell, Delaney, and Kelley (2018), Kapitel 9

Einführung

Posttest-Varianzanalyse

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Change-Score-Varianzanalyse

Linear-Mixed-Model-Analyse

Selbstkontrollfragen

Change-Score-Varianzanalyse

- Change Scores werden auch als Gain Scores oder Difference Scores bezeichnet
- Einfaktorielle Varianzanalyse/Zweistichproben-T-Test-Analyse der Post-Pre-Differenzen
- Rückführung bivariater Proband:innendaten (Pre, Post) auf univariates Maß (Post-Pre)
- Langanhaltende Debatte zur Validität und Äquivalenz bezüglich Posttest-Kovarianzanalyse

vgl. z.B. Lord (1967), Allison (1990), Maris (1998)

Change-Score-Varianzanalyse

Strukturelle Modellform

Für $i = 1, ..., n$ Proband:innen seien y_{i0} und y_{i1} die Pretest- bzw. Posttest Daten. Weiterhin seien

$$y_{i1} - y_{i0} \tag{9}$$

die Differenzem von Posttest- und Pretest-Daten.

Dann hat das Change-Score-Analyse-Modell die strukturelle Modellform

$$y_{i1} - y_{i0} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i \tag{10}$$

mit

- $x_i := 0$ für Proband:in i in Kontrollgruppe
- $x_i := 1$ für Proband:in i in Treatmentgruppe
- $\varepsilon_i \sim N\left(0, \sigma^2\right)$ u.i.v.

Parameterbedeutungen

β_0	Erwartungswert der Posttest-Pretest-Differenzen in der Kontrollgruppe
β_1	Erwartungswertunterschied der Posttest-Pretest-Differenzen zwischen Kontroll- und Treatmentgruppe
σ^2	Variabilität der Posttest-Pretest-Differenzen zwischen Proband:innen

Change-Score-Varianzanalyse

Designmatrixform für das Anwendungsbeispiel

$$
y = X\beta + \varepsilon \Leftrightarrow
\begin{pmatrix}
y_{11} - y_{10} \\
y_{21} - y_{20} \\
y_{31} - y_{30} \\
y_{41} - y_{40} \\
y_{51} - y_{50} \\
y_{61} - y_{60} \\
y_{71} - y_{70} \\
y_{81} - y_{80} \\
y_{91} - y_{90} \\
y_{101} - y_{100} \\
y_{111} - y_{110} \\
y_{121} - y_{120} \\
y_{131} - y_{130} \\
y_{141} - y_{140} \\
y_{151} - y_{150} \\
y_{161} - y_{160}
\end{pmatrix}
=
\begin{pmatrix}
1 & 0 \\
1 & 0 \\
1 & 0 \\
1 & 0 \\
1 & 0 \\
1 & 0 \\
1 & 0 \\
1 & 0 \\
1 & 1 \\
1 & 1 \\
1 & 1 \\
1 & 1 \\
1 & 1 \\
1 & 1 \\
1 & 1 \\
1 & 1
\end{pmatrix}
\begin{pmatrix}
\beta_0 \\
\beta_1
\end{pmatrix}
+
\begin{pmatrix}
\varepsilon_1 \\
\varepsilon_2 \\
\varepsilon_3 \\
\varepsilon_4 \\
\varepsilon_5 \\
\varepsilon_6 \\
\varepsilon_7 \\
\varepsilon_8 \\
\varepsilon_9 \\
\varepsilon_{10} \\
\varepsilon_{11} \\
\varepsilon_{12} \\
\varepsilon_{13} \\
\varepsilon_{14} \\
\varepsilon_{15} \\
\varepsilon_{16}
\end{pmatrix}
\tag{11}
$$

mit

$$
\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2) \text{ u.i.v. für } i = 1, ..., n \Leftrightarrow \varepsilon \sim N(0_{16}, \sigma^2 I_{16}) \tag{12}
$$

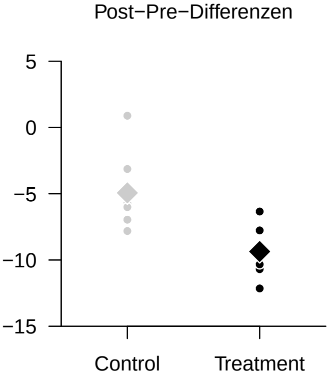
Modellevaluation für das Anwendungsbeispiel

```
D       = read.csv("./5_Daten/pre-post.csv", row.names = 1) # Dateneinlesen
D$CS    = D$Post - D$Pre                                    # Change-Score Berechnung
M       = lm(CS ~ Group, data = D)                           # Modellformulierung und -schätzung
round(summary(M)$coefficients,2)                            # Parameterschätzer
```

```
               Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)       -4.93       0.82   -6.05        0
GroupTreatment    -4.43       1.15   -3.84        0
```

$\Rightarrow$ Geschätzter Erwartungswertunterschied zwischen Treatment- und Kontrollgruppe: -4.43 ($\pm$ 1.15)

Visualisierung für das Anwendungsbeispiel



● Kontrollgruppe ● Treatmentgruppe, ♦, ♦ $y = X\hat{\beta}$

Change-Score-Varianzanalyse

Spezielle Äquivalenzen der bisher betrachteten Modelle für $i = 1, ..., n$

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariate	y_{i1}	$= \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 y_{i0} + \varepsilon_i$
Posttest-Varianzanalyse	y_{i1}	$= \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i$
Change-Score-Varianzanalyse	$y_{i1} - y_{i0}$	$= \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i$

Für das Posttest-Kovarianzanalysemodell mit Pretest-Kovariate gelte $\beta_2 := 0$

- Dann gilt

$$y_{i1} = \beta_0 + \beta_1 x_i + 0 \cdot y_{i0} + \varepsilon_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i \tag{13}$$

  und das Posttest-Kovarianzanalysmodell ist äquivalent zum Posttest-Varianzanalysemodell.

Für das Posttest-Kovarianzanalysemodell mit Pretest-Kovariate gelte $\beta_2 := 1$

- Dann gilt

$$y_{i1} = \beta_0 + \beta_1 x_i + 1 \cdot y_{i0} + \varepsilon_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + y_{i0} + \varepsilon_i \Leftrightarrow y_{i1} - y_{i0} = \beta_0 + \beta_1 x_i \cdot y_{i0} + \varepsilon_i \tag{14}$$

  und das Posttest-Kovarianzanalysmodell ist äquivalent zum Change-Score-Varianzanalysemodell.

Allgemeinere Einsichten in die Beziehungen zwischen den hier betrachteten Modellen erlaubt an späterer Stelle die bivariate Anlayse des Gruppen$\times$Zeitpunkt-Linear Mixed Models mit zufälligen Proband:inneneffekt

Change-Score-Varianzanalyse

Lord Paradox

- Divergierende Resultate bei Posttest-Kovarianz- und Change-Score-Varianzanalyse
- $\Leftrightarrow$ Divergierende Resultate bei unterschiedlichen “Korrekturen” für Pretestunterschiede
- Insbesondere bei Pretest-Gruppenunterschieden (“Quasiexperimenten”) bedeutsam
- Letztlich unterschiedliche korrekte Antworten auf unterschiedliche Fragen

Lord Paradox Beispiel Annahmen

- Parallelgruppen-Pretest-Posttest-Design
- Keine Effekt der Treatment- bzw. Kontrollintervention
- Pretest-Gruppenerwartungswertunterschiede
- Positive Pretest-Post-Korrelation

Lord Paradox Beispiel Resultate

- Change-Score-Varianzanalyse zeigt keinen Gruppenunterschied der Veränderung
- Pretest-Kovariaten adjustierter Posttestmittelwerte zeigen Gruppenunterschied

vgl. Lord (1967), Fitzmaurice (2001), Wainer and Brown (2006)

Lord Paradox

Beispiel Datengeneration

```
set.seed(0)                                                              # Zufallszahlengeneratorzustand
library(MASS)                                                            # Multivariate Normalverteilung
n_1         = 100                                                        # Anzahl Proband:innen Kontrollgruppe
n_2         = 100                                                        # Anzahl Proband:innen Treatmentgruppe
n           = n_1 + n_2                                                  # Gesamtanzahl Proband:innen
P           = 1:n                                                        # Proband:innen ID
group       = c(rep("Control", n_1), rep("Treatment", n_2))              # Gruppenfaktor
mu_1        = matrix(c(25,25), nrow = 2)                                 # Kontroll-Pre-Post-Erwartungswerte
mu_2        = matrix(c(30,30), nrow = 2)                                 # Treatment-Pre-Post-Erwartungswerte
Sigma       = matrix(c(4,1,1,4), nrow = 2)                               # Pre-Post-Kovarianzmatrix
Y           = rbind(mvrnorm(n_1, mu_1, Sigma), mvrnorm(n_2, mu_2, Sigma)) # Datensatz
D           = data.frame(P = P, Group = group, Pre = Y[,1], Post = Y[,2]) # Dataframe
write.csv(D, "./5_Daten/pre-post-lord.csv")                              # Speichern
```

Lord Paradox

Kontrolle für Pretest-Unterschiede durch Change-Score-Analyse

```
D       = read.csv("./5_Daten/pre-post-lord.csv", row.names = 1)    # Dateneinlesen
D$CS    = D$Post - D$Pre                                            # Change-Score Berechnung
M1      = lm(CS ~ Group, data = D)                                  # Modellformulierung und -schätzung
round(summary(M1)$coefficients,2)                                   # Ausgabe
```

```
               Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)       -0.11       0.23   -0.48     0.63
GroupTreatment     0.12       0.33    0.36     0.72
```

⇒ Geringer und nicht signifikanter Effekt von Treatment

Change-Score-Varianzanalyse

Lord Paradox

Kontrolle für Pretest-Unterschiede durch Auswertung Pretest-adjustierter Posttestgruppenunterschiede

```r
library(emmeans)
D       = read.csv("./5_Daten/pre-post-lord.csv", row.names = 1) # Dateneinlesen
M2      = lm(Post ~ Group + Pre, data = D)                        # Modellformulierung und -schätzung
M2a     = emmeans(M2, "Group")                                     # Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte
summary(M2a)                                                       # Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwerte
```

```
 Group     emmean    SE  df lower.CL upper.CL
 Control     25.7 0.265 197     25.2     26.2
 Treatment   29.4 0.265 197     28.9     29.9

Confidence level used: 0.95
```

```r
pairs(M2a)                                                         # Adjustierte Posttest-Gruppenmittelwertsdifferenz
```

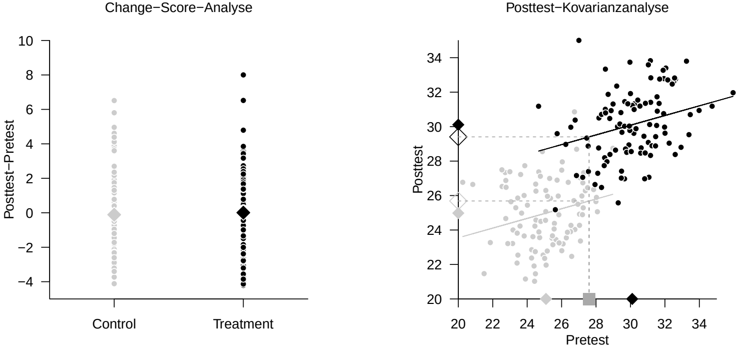
```
 contrast            estimate    SE  df t.ratio p.value
 Control - Treatment    -3.72 0.455 197  -8.181  <.0001
```

$\Rightarrow$ Adjustierte Posttestgruppenmittelwertsdifferenz signifikant unterschiedlich

Change-Score-Varianzanalyse

Lord Paradox

Beispiel Visualisierung



● Kontrollgruppe, ● Treatmentgruppe

Change-Score-Varianzanalyse

Lord Paradox

Fragestellung bei Change-Score-Varianzanalyse

- "Gibt es einen Erwartungswertunterschied in der Pre-Post-Veränderung zwischen Kontrolle und Treatment?"
- Die Frage wird unabhängig von, d.h. gemittelt über alle, möglichen Pretestwerte gestellt
- In diesem Sinn ist die Fragestellung bei Change-Score-Varianzanalyse "unbedingt" bzw. "marginal"
- Die Fragestellung ist die entscheidende Fragestellung in der Evaluation von Interventionen

Fragestellung bei Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten und adjustierten Posttestgruppenmittelwerten

- "Gibt es einen Posttest-Erwartungswertunterschied zwischen einer Kontrollproband:in und einer Treatmentproband:in mit identischem Pretest-Wert?"
- Die Frage wird explizit bedingt auf einen der möglichen Pretestwerte gestellt
- In diesem Sinn ist die Fragestellung bei Posttest-Kovarianzanalysen "bedingt" bzw. "conditional"
- Bestehen Pretestunterschiede zwischen Gruppen und haben zwei Proband:innen den gleichen Pretestwert (z.B. den marginalen Pretestgruppenmittelwert), so sind sie per Definition bezüglich ihrer Gruppenerwartungswerte untypisch und der "Regression-zur-Mitte-Effekt" induziert adjustierte Posttestgruppenunterschiede, die den Pretestunterschieden ähneln.
- Die Fragestellung ist bei der Evaluation von Interventionen nicht entscheidend und im Idealfall gibt es in randomisierten Designs sowieso keine Pretestgruppenunterschiede bezüglich der primären Zielvariablen.

vgl. Fitzmaurice (2001)

Change-Score-Varianzanalyse

Lord Paradox und Regression-zur-Mitte-Effekt

Intuitive Erläuterung

- Eine Proband:in habe einen festen Gruppenerwartungswert μ bezüglich der primären Zielvariable.
- Für die Pretest- und Posttestfehlervariablen gelte $\varepsilon_{i0} \sim N(0, \sigma^2)$ und $\varepsilon_{i1} \sim N(0, \sigma^2)$, also $\mathbb{V}(\varepsilon_{i0}) = \mathbb{V}(\varepsilon_{i1})$
- In der Pretest-Messung zeige sich ein hoher Wert $y_{i0} = \mu + \varepsilon_{i0}$ durch einen hohen Fehlerbeitrag ε_{i0}.
- Hohe Abweichungen von $\varepsilon_{i0} \sim N(0, \sigma^2)$ von 0 sind unwahrscheinlicher als geringe Abweichungen.
- Der Pretestwert für die Proband:in ist also bezüglich des Gruppenrerwartungswerts untypisch.
- In der Postest-Messung ist ε_{i1} mit hoher Wahrscheinlichkeit geringer als ε_{i0}, da auch $\varepsilon_{i1} \sim N(0, \sigma^2)$
- Damit ist aber auch $y_{i1} = \mu + \varepsilon_{i1}$ mit hoher Wahrscheinlichkeit geringer als y_{i0}.
- Bedingt auf y_{i0} zeigt sich eine durch den Zufallsfehler induzierte Reduktion in der primären Zielvariablen.
- Marginal, d.h. gemittelt über viele Proband:innen gleichen sich positive und negative Effekte dieser Art aus.

Change-Score-Varianzanalyse

Lord Paradox und Regression-zur-Mitte-Effekt

Formale Erläuterung

- Gegeben sei für $\sigma_{00}^2 := \sigma_{11}^2 := \sigma^2$

$$
\begin{pmatrix} y_{i0} \\ y_{i1} \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{pmatrix} \mu \\ \mu \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{00}^2 & \sigma_{01}^2 \\ \sigma_{10}^2 & \sigma_{11}^2 \end{pmatrix}\right) \tag{15}
$$

- Dann gilt nach dem Theorem zu den bedingten Normalverteilungen

$$
\begin{aligned}
\mathbb{E}(y_{i1}|y_{i0}) &= \mu + \frac{\sigma_{01}^2}{\sigma_{11}^2}(y_{i0} - \mu) \\
&= \mu + \frac{\mathbb{C}(y_{i0}, y_{i1})}{\mathbb{V}(y_{11})}(y_{i0} - \mu) \\
&= \mu + \frac{\mathbb{C}(y_{i0}, y_{i1})}{\sqrt{\mathbb{V}(y_{i1})}\sqrt{\mathbb{V}(y_{i0})}}(y_{i0} - \mu) \\
&= \mu + \rho(y_{i0}, y_{i1})(y_{i0} - \mu_0)
\end{aligned} \tag{16}
$$

- Mit $|\rho(y_{i0}, y_{i1})| \le 1$ folgt dann

$$
\mathbb{E}(y_{i1}|y_{i0}) - \mu \le y_{i0} - \mu \Leftrightarrow \mathbb{E}(y_{i1} - \mu|y_{i0}) \le y_{i0} - \mu \tag{17}
$$

- Gegeben den Pretest-Wert y_{i0} ist die erwartete Abweichung des Posttest-Wertes y_{i1} vom Posttesterwartungswert also geringer als die Abweichung des Pretest-Wertes y_{i0} vom Prestesterwartungwert, sofern $|\rho(y_{i0}, y_{i1})| < 1$, also entsprechend $|\rho(\varepsilon_{i0}, \varepsilon_{i1})| < 1$.

Einführung

Posttest-Varianzanalyse

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Change-Score-Varianzanalyse

Linear-Mixed-Model-Analyse

Selbstkontrollfragen

Linear-Mixed-Model Analyse

- Aktuell präferierte Analyseform, vgl. Detry and Ma (2016), Yu et al. (2022)
- Parameter für Gruppeneffekte, Messzeitpunkteffekte, Gruppen $\times$ Messzeitpunkt Interaktionen
- Durch Hinzunahme von Random-Effects ergibt sich eine Vielzahl möglicher Analysemodelle
- Für einen Überblick und einen systematischen Vergleiche, siehe Tango (2017)
- Generell variable Kombinationen von Fixed- und Random Effekten möglich
- Fokus hier auf einem Pretest-Posttest-LMM nach Crager (1987) und Chen (2006)
- Fokus hier auf Bezügen zu den bisher betrachteten Modellen

Linear-Mixed-Model-Analyse

Strukturelle Modellform

Für $i = 1, ..., n$ Proband:innen seien y_{i0} und y_{i1} die Pretest- bzw. Posttest Daten.

Dann hat das *Gruppen×Zeitpunkt-LMM mit zufälligen Proband:inneneffekt* die Form

$$
\begin{aligned}
y_{i0} &= \beta_0 + \beta_1 x_i \qquad\qquad\qquad\quad + b_i + \varepsilon_{i0} \\
y_{i1} &= \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 + \beta_3 x_i + b_i + \varepsilon_{i1}
\end{aligned}
\tag{18}
$$

mit

- $x_i := 0$ für Proband:in i in Kontrollgruppe
- $x_i := 1$ für Proband:in i in Treatmentgruppe
- $\varepsilon_{i0} \sim N\left(0, \sigma_\varepsilon^2\right)$ und $\varepsilon_{i1} \sim N\left(0, \sigma_\varepsilon^2\right)$ u.i.v
- $b_i \sim N\left(0, \sigma_b^2\right)$ u.i.v.

Parameterbedeutungen

β_0	Erwartungswert im Pretests der Kontrollgruppe
β_1	Erwartungswertunterschied im Pretest zwischen Kontroll- und Treatmentgruppe
β_2	Erwartungswertunterschied zwischen Pretest und Posttest in der Kontrollgruppe
β_3	Erwartungswertunterschiedunterschied zwischen Pretest und Posttest zwischen Kontroll- und Treatmentgruppe
σ_ε^2	Varianz der Fehlerterme in Pretest und Posttest in Kontroll- und Treatmentgruppe
σ_b^2	Varianz des zufälligen Proband:innen-spezifischen Intercepts

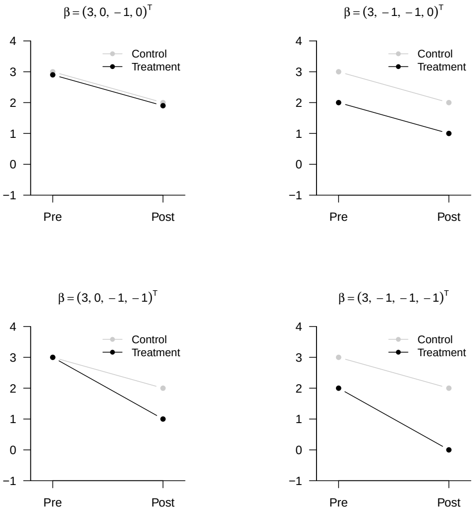
Designmatrixform für Proband:innen $i = 1, 2, 3, 9, 10, 11$ des Anwendungsbeispiels

$$
\begin{aligned}
& y = X\beta + Zb + \varepsilon \\
\Leftrightarrow & \begin{pmatrix} y_{10} \\ y_{11} \\ y_{20} \\ y_{21} \\ y_{30} \\ y_{31} \\ y_{90} \\ y_{91} \\ y_{100} \\ y_{101} \\ y_{110} \\ y_{111} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ b_3 \\ b_9 \\ b_{10} \\ b_{11} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{10} \\ \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{20} \\ \varepsilon_{21} \\ \varepsilon_{30} \\ \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{90} \\ \varepsilon_{91} \\ \varepsilon_{100} \\ \varepsilon_{101} \\ \varepsilon_{110} \\ \varepsilon_{111} \end{pmatrix}
\end{aligned} \tag{19}
$$

mit

$$
\varepsilon \sim N(0_{12}, \sigma^2_\varepsilon I_{12}) \text{ und } b \sim N(0_6, \sigma^2_b I_6) \text{ u.v.} \tag{20}
$$

Expressivität der Fixed-Effects des Modells - Erwartungswerte



Modellevaluation für das Anwendungsbeispiel

```
library(tidyverse)
D = read.csv("./5_Daten/pre-post.csv", row.names = 1)                          # Dateneinlesen
D = D %>% pivot_longer(cols = c(Pre, Post), names_to = "Time", values_to = "Y")   # Long format
```

P	Group	Time	Y
1	Control	Pre	37
1	Control	Post	32
2	Control	Pre	31
2	Control	Post	32
3	Control	Pre	37
3	Control	Post	33
4	Control	Pre	38
4	Control	Post	31
5	Control	Pre	37
5	Control	Post	29
6	Control	Pre	32
6	Control	Post	27
7	Control	Pre	34
7	Control	Post	28
8	Control	Pre	35
8	Control	Post	29
9	Treatment	Pre	34
9	Treatment	Post	24
10	Treatment	Pre	31
10	Treatment	Post	23
11	Treatment	Pre	32
11	Treatment	Post	26
12	Treatment	Pre	32
12	Treatment	Post	21
13	Treatment	Pre	34
13	Treatment	Post	22
14	Treatment	Pre	34
14	Treatment	Post	25
15	Treatment	Pre	34
15	Treatment	Post	24
16	Treatment	Pre	35
16	Treatment	Post	25

Modellevaluation für das Anwendungsbeispiel

```
library(nlme)                                                                         # nlme
D         = read.csv("./5_Daten/pre-post.csv", row.names = 1)                         # Dateneinlesen
D         = D %>% pivot_longer(cols = c(Pre, Post), names_to = "Time", values_to = "Y") # Long format
M         = lme(Y ~ Group*Time, data = D, random = ~ 1 | P)                           # LMM
X         = model.matrix(M,D)                                                         # Fixed-Effects-Designmatrix
Z         = model.matrix(~ M$groups[[1]] - 1)                                         # Random-Effects-Designmatrix
beta_hat  = M$coefficients$fixed                                                      # Fixed-Effects-Schätzer
b_hat     = M$coefficients$random$P                                                   # Random-Effects-Schätzer
s_eps_hat = M$sigma**2                                                                # Varianzkomponentenschätzer
s_b_hat   = diag(getVarCov(M))                                                        # Varianzkomponentenschätzer
```

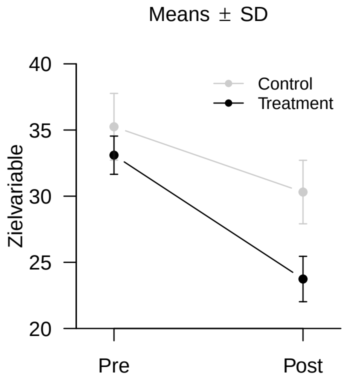
```
beta_hat        : 30.31 -6.57 4.93 4.43
b_hat           : 1.15 -0.49 1.22 1.16 0.27 -1.74 -1.11 -0.46 0.3 -0.87 0.49 -1.23 -0.19 0.43 0.18 0.87
sigsqr_b_hat    : 1.63
sigsqr_eps_hat  : 2.66

Approximate 95% confidence intervals

 Fixed effects:
                      lower  est. upper
(Intercept)           28.74 30.31 31.88
GroupTreatment        -8.79 -6.57 -4.35
TimePre                3.19  4.93  6.68
GroupTreatment:TimePre  1.95  4.43  6.90
```

$\Rightarrow$ Signifikanter Group $\times$ Time Effekt

Visualisierung für das Anwendungsbeispiel



Linear-Mixed-Model-Analyse

Bivariate Analyse

Überblick und Hauptaussagen

(1) Marginale Datenverteilung des LMMs für Proband:in i

$\Rightarrow$ Induktion von Fehlerkovarianz durch zufällige Proband:inneneffekte

(2) Induktion des Change-Score-Varianzanalyse-Modells

$\Rightarrow$ Change-Score Varianzanalyse als Differenzvariante des LMMs

(3) Kovarianzanalyse-mit-Pretest-Kovariaten-Modell als bedingte Verteilung der Change-Scores

$\Rightarrow$ Kovarianzanalyse als spezialisierte Change-Score Analyse

Bivariate Analyse

(1) Marginale Datenverteilung des LMMs für Proband:in i

Für Proband:in i hat das Gruppen$\times$Zeitpunkt-LMM mit zufälligen Proband:inneneffekt die Designmatrixform

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon \Leftrightarrow \begin{pmatrix} y_{i0} \\ y_{i1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_i & 0 & 0 \\ 1 & x_i & 1 & x_i \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_i \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{i0} \\ \varepsilon_{i1} \end{pmatrix} \tag{21}$$

mit

$$\varepsilon \sim N(0_2, \sigma_\varepsilon^2 I_2) \text{ und } b \sim N(0, \sigma_b^2) \text{ u.v.} \tag{22}$$

Nach dem Theorem zur Marginalen Datenverteilung des Linear Mixed Models gilt damit

$$y \sim N\left(\mu_y, \Sigma_y\right) \text{ mit } \mu_y = X\beta \text{ und } \Sigma_y = \sigma_b^2 ZZ^T + \sigma_\varepsilon^2 I_2 \tag{23}$$

also

$$\mu_y = \begin{pmatrix} 1 & x_i & 0 & 0 \\ 1 & x_i & 1 & x_i \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_0 + \beta_1 x_i \\ \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 + \beta_3 x_i \end{pmatrix} \tag{24}$$

und

$$\Sigma_y = \sigma_b^2 \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 1 \end{pmatrix} + \sigma_\varepsilon^2 \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_b^2 & \sigma_b^2 \\ \sigma_b^2 & \sigma_b^2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \sigma_\varepsilon^2 & 0 \\ 0 & \sigma_\varepsilon^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_b^2 + \sigma_\varepsilon^2 & \sigma_b^2 \\ \sigma_b^2 & \sigma_b^2 + \sigma_\varepsilon^2 \end{pmatrix} \tag{25}$$

Bivariate Analyse

(1) Marginale Datenverteilung des LMMs für Proband:in i

Für Proband:in gilt also

$$\begin{pmatrix} y_{i0} \\ y_{i1} \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{pmatrix} \mu_{i0} \\ \mu_{i1} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{00}^2 & \sigma_{01}^2 \\ \sigma_{10}^2 & \sigma_{11}^2 \end{pmatrix}\right) \tag{26}$$

mit

$$\mu_{i0} = \beta_0 + \beta_1 x_i \text{ und } \mu_{i1} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 + \beta_3 x_i \tag{27}$$

sowie

$$\sigma_{00}^2 = \sigma_{11}^2 = \sigma_b^2 + \sigma_\varepsilon^2 \text{ und } \sigma_{01}^2 = \sigma_{10}^2 = \sigma_b^2 \tag{28}$$

Äquivalent gilt also

$$y = X\beta + \epsilon \text{ mit } \epsilon \sim N\left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{00}^2 & \sigma_{01}^2 \\ \sigma_{10}^2 & \sigma_{11}^2 \end{pmatrix}\right) \tag{29}$$

Man erkennt also, dass die Annahme eines zufälligen Proband:inneneffektes i in der Verteilung der Pretest- und Posttest-Daten von Proband:in i eine Daten- und Fehlerkovarianz von

$$\mathbb{C}(y_{i0}, y_{i1}) = \sigma_b^2 = \mathbb{C}(\epsilon_{i0}, \epsilon_{i1}) \tag{30}$$

bzw. eine Daten- und Fehlerkorrelation von

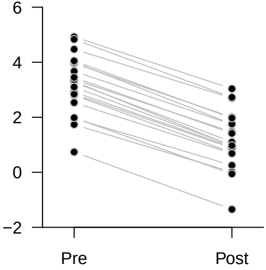
$$\rho(y_{i0}, y_{i1}) = \frac{\mathbb{C}(y_{i0}, y_{i1})}{\sqrt{\mathbb{V}(y_{i0})}\sqrt{\mathbb{V}(y_{i1})}} = \frac{\mathbb{C}(y_{i0}, y_{i1})}{\mathbb{V}(y_{i0})} = \frac{\sigma_b^2}{\sigma_b^2 + \sigma_\varepsilon^2} = \frac{\mathbb{C}(\epsilon_{i0}, \epsilon_{i1})}{\mathbb{V}(\epsilon_{i0})} = \frac{\mathbb{C}(\epsilon_{i0}, \epsilon_{i1})}{\sqrt{\mathbb{V}(\epsilon_{i0})}\sqrt{\mathbb{V}(\epsilon_{i1})}} = \rho(\epsilon_{i0}, \epsilon_{i1})$$

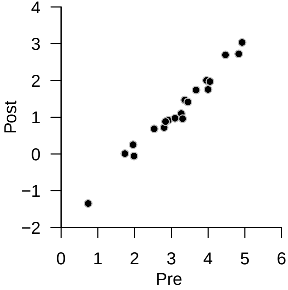
induziert.

Linear-Mixed-Model-Analyse

Bivariate Analyse

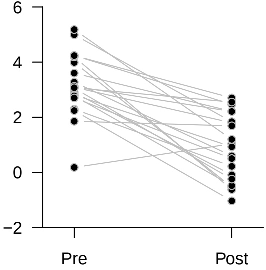
(1) Marginale Datenverteilung des LMMs für Proband:in i für $\sigma_b = 1$, $\sigma_\varepsilon = 0.01$

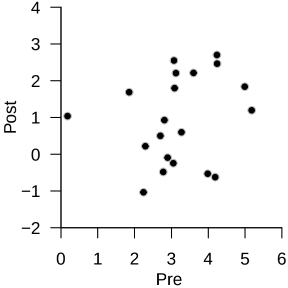




Bivariate Analyse

(1) Marginale Datenverteilung des LMMs für Proband:in i für $\sigma_b = 1$, $\sigma_\varepsilon = 100$





Bivariate Analyse

(2) Induktion des Change-Score-Varianzanalyse-Modells durch lineare Transformation von Pre- und Posttestdaten

Für den Change-Score für Proband:in i, also die Posttest-Pretest-Differenz

$$d_i := y_{i1} - y_{i0} \tag{31}$$

betrachten wir die gemeinsame Verteilung des Zufallsvektors

$$z := (y_{i0}, y_{i1}, d_i)^T \tag{32}$$

vor dem Hintergrund des Gruppen$\times$Zeitpunkt-LMMs mit zufälligem Proband:inneneffekt. Dazu halten wir zunächst fest, dass

$$z = Ay \text{ mit} A := \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ -1 & 1 \end{pmatrix}, \tag{33}$$

denn

$$Ay = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y_{i0} \\ y_{i1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y_{i0} \\ y_{i1} \\ y_{i1} - y_{i0} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y_{i0} \\ y_{i1} \\ d_i \end{pmatrix} \tag{34}$$

Bivariate Analyse

(2) Induktion des Change-Score-Varianzanalyse-Modells durch lineare Transformation von Pre- und Posttestdaten

Also gilt mit dem Theorem zu linearen Transformation normalverteilter Zufallsvektoren, dass

$$z \sim N(\mu_z, \Sigma_z) \text{ mit } \mu_z = A \begin{pmatrix} \mu_{i0} \\ \mu_{i1} \end{pmatrix} \text{ und } \Sigma_z = A \begin{pmatrix} \sigma_{01}^2 & \sigma_{01}^2 \\ \sigma_{10}^2 & \sigma_{11}^2 \end{pmatrix} A^T. \tag{35}$$

Speziell ergibt sich

$$\begin{aligned}
\mu_z &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_{i0} \\ \mu_{i1} \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \mu_{i0} \\ \mu_{i1} \\ \mu_{i1} - \mu_{i0} \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \beta_0 + \beta_1 x_i \\ \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 + \beta_3 x_i \\ \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 + \beta_3 x_i - (\beta_0 + \beta_1 x_i) \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \beta_0 + \beta_1 x_i \\ \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 + \beta_3 x_i \\ \beta_2 + \beta_3 x_i \end{pmatrix}.
\end{aligned} \tag{36}$$

Bivariate Analyse

(2) Induktion des Change-Score-Varianzanalyse-Modells durch lineare Transformation von Pre- und Posttestdaten

Weiterhin ergibt sich

$$
\begin{aligned}
\Sigma_z &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \sigma_{00}^2 & \sigma_{01}^2 \\ \sigma_{10}^2 & \sigma_{11}^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 1 \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \sigma_{00}^2 & \sigma_{01}^2 \\ \sigma_{10}^2 & \sigma_{11}^2 \\ \sigma_{10}^2 - \sigma_{00}^2 & \sigma_{11}^2 - \sigma_{01}^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 1 \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \sigma_{00}^2 & \sigma_{01}^2 & \sigma_{01}^2 - \sigma_{00}^2 \\ \sigma_{10}^2 & \sigma_{11}^2 & \sigma_{11}^2 - \sigma_{10}^2 \\ \sigma_{10}^2 - \sigma_{00}^2 & \sigma_{11}^2 - \sigma_{01}^2 & \sigma_{11}^2 - \sigma_{01}^2 - \left(\sigma_{10}^2 - \sigma_{00}^2\right) \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \sigma_{00}^2 & \sigma_{01}^2 & \sigma_{01}^2 - \sigma_{00}^2 \\ \sigma_{10}^2 & \sigma_{11}^2 & \sigma_{11}^2 - \sigma_{10}^2 \\ \sigma_{01}^2 - \sigma_{00}^2 & \sigma_{11}^2 - \sigma_{01}^2 & \sigma_{00}^2 + \sigma_{11}^2 - 2\sigma_{01}^2 \end{pmatrix}.
\end{aligned}
\tag{37}
$$

Bivariate Analyse

(2) Induktion des Change-Score-Varianzanalyse-Modells durch lineare Transformation von Pre- und Posttestdaten

Ablesen der Marginalverteilung von $d_i = y_{i1} - y_{i0}$ ergibt damit mit

$$\sigma_{00}^2 + \sigma_{11}^2 - 2\sigma_{01}^2 = 2\sigma_b^2 + 2\sigma_\varepsilon^2 - 2\sigma_b^2 = 2\sigma_\varepsilon^2 \tag{38}$$

dass

$$y_{i1} - y_{i0} \sim N\left(\beta_2 + \beta_3 x_i, 2\sigma_\varepsilon^2\right) \tag{39}$$

oder äquivalent

$$y_{i1} - y_{i0} = \beta_2 + \beta_3 x_i + \varepsilon_i \text{ mit } \varepsilon_i \sim N\left(0, 2\sigma_\varepsilon^2\right) \tag{40}$$

Umbenennen der Parameter durch

$$\beta_2 \mapsto \beta_0,\ \beta_3 \mapsto \beta_1 \text{ und } 2\sigma_\varepsilon^2 \mapsto \sigma^2 \tag{41}$$

zeigt dann die Äquivalenz zur strukturellen Modellform der Change-Score-Varianzanalyse

$$y_{i1} - y_{i0} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i \text{ mit } \varepsilon_i \sim N\left(0, \sigma^2\right). \tag{42}$$

Das Change-Score-Varianzanalysemodell ist also das ALM, dass sich durch Posttest-Pretest-Differenzbildung im Gruppen$\times$Zeitpunkt-LMM mit zufälligen Proband:inneneffekten ergibt. Man beachte die identische Parameterbedeutungen der entsprechenden Fixed-Effects-Parameter sowie die Tatsache, dass der Varianzeffekt der Posttest-Pretest-Differenzen über Proband:innen $\left(\sigma_b^2\right)$ durch Differenzbildung innerhalb der Proband:innen aus dem Modell entnommen wird.

Bivariate Analyse

(3) Kovarianzanalyse-mit-Pretest-Kovariaten-Modell als bedingte Verteilung der Change-Scores

Wir betrachten schließlich die bedingte Verteilung der Posttest-Pretest-Differenzen gegeben die Pretest-Werte. Anhand der gemeinsamen Verteilung (vgl. Gleichung (35)) von y_{i0}, y_{i1} und d_i ergibt sich mit dem Theorem zu bedingten Normalverteilungen

$$d_i | y_{i0} \sim N\left(\mu_{d_i|y_{i0}}, \Sigma_{d_i|y_{i0}}\right) \tag{43}$$

Insbesondere ergibt sich mit $\rho_{01} := \rho(y_{i0}, y_{i1}) = \sigma_{01}^2/\sigma_{00}^2$, dass

$$\begin{aligned}
\mu_{d_i|y_{i0}} &= \mu_{d_i} + \mathbb{C}(d_i, y_{i0})\mathbb{V}(y_{i0})^{-1}(y_{i0} - \mu_{y_{i0}}) \\
&= \beta_2 + \beta_3 x_i + \left(\frac{\sigma_{01}^2 - \sigma_{00}^2}{\sigma_{00}^2}\right)(y_{i0} - \beta_0 - \beta_1 x_i) \\
&= \beta_2 + \beta_3 x_i + \left(\frac{\sigma_{01}^2}{\sigma_{00}^2} - \frac{\sigma_{00}^2}{\sigma_{00}^2}\right)(y_{i0} - \beta_0 - \beta_1 x_i) \\
&= \beta_2 + \beta_3 x_i + (\rho_{01} - 1)(y_{i0} - \beta_0 - \beta_1 x_i) \\
&= \beta_2 + \beta_3 x_i + \rho_{01} y_{i0} - y_{i0} - \rho_{01}\beta_0 + \beta_0 - \rho_{01}\beta_1 x_i + \beta_1 x_i \\
&= \beta_0 - \rho_{01}\beta_0 + \beta_1 x_i - \rho_{01}\beta_1 x_i + \beta_2 + \beta_3 x_i + \rho_{01} y_{i0} - y_{i0} \\
&= (1 - \rho_{01})\beta_0 + (1 - \rho_{01})\beta_1 x_i + \beta_2 + \beta_3 x_i + (\rho_{01} - 1) y_{i0}
\end{aligned} \tag{44}$$

Linear-Mixed-Model-Analyse

Bivariate Analyse

(3) Kovarianzanalyse-mit-Pretest-Kovariaten-Modell als bedingte Verteilung der Change-Scores

Weiterhin gilt

$$
\begin{aligned}
\Sigma_{d_i|y_{i0}} &= \mathbb{V}(d_i) - \mathbb{C}(d_i, y_{i0})\mathbb{V}(y_{i0})^{-1}\mathbb{C}(y_{i0}, d_i) \\
&= \sigma_{00}^2 + \sigma_{11}^2 - 2\sigma_{01}^2 - \frac{\left(\sigma_{01}^2 - \sigma_{00}^2\right)^2}{\sigma_{00}^2} \\
&= \frac{\sigma_{00}^4 + \sigma_{11}^2\sigma_{00}^2 - 2\sigma_{01}^2\sigma_{00}^2}{\sigma_{00}^2} - \frac{\sigma_{01}^4 - 2\sigma_{01}^2\sigma_{00}^2 + \sigma_{00}^4}{\sigma_{00}^2} \\
&= \frac{\sigma_{00}^4 + \sigma_{11}^2\sigma_{00}^2 - 2\sigma_{01}^2\sigma_{00}^2 - \sigma_{01}^4 + 2\sigma_{01}^2\sigma_{00}^2 - \sigma_{00}^4}{\sigma_{00}^2} \\
&= \frac{\sigma_{11}^2\sigma_{00}^2 - \sigma_{01}^4}{\sigma_{00}^2} \\
&= \frac{\sigma_{11}^2\sigma_{00}^2}{\sigma_{00}^2} - \frac{\sigma_{01}^4}{\sigma_{00}^2} \\
&= \sigma_{11}^2 - \frac{\sigma_{01}^4}{\sigma_{00}^2}
\end{aligned}
\tag{45}
$$

Linear-Mixed-Model-Analyse

Bivariate Analyse

(3) Kovarianzanalyse-mit-Pretest-Kovariaten-Modell als bedingte Verteilung der Change-Scores

Es ergibt sich also

$$y_{i1} - y_{i0}|y_{i0} \sim N\left((1-\rho_{01})\beta_0 + (1-\rho_{01})\beta_1 x_i + \beta_2 + \beta_3 x_i + (\rho_{01}-1)y_{i0}, \sigma_{11}^2 - \frac{\sigma_{01}^4}{\sigma_{00}^2}\right) \tag{46}$$

bzw.

$$y_{i1} - y_{i0}|y_{i0} = (1-\rho_{01})\beta_0 + (1-\rho_{01})\beta_1 x_i + \beta_2 + \beta_3 x_i + (\rho_{01}-1)y_{i0} + \varepsilon_i \text{ mit } \varepsilon_i \sim N\left(0, \sigma_{11}^2 - \frac{\sigma_{01}^4}{\sigma_{00}^2}\right) \tag{47}$$

Nimmt man nun weiterhin an, dass es für die Pretestwerte keine Gruppenunterschiede gibt, also dass $\beta_1 := 0$, so erhält man (vgl. Chen (2006), Seite 4163 oben)

$$\begin{aligned}
y_{i1} - y_{i0}|y_{i0} &= (1-\rho_{01})\beta_0 + \beta_2 + \beta_3 x_i + (\rho_{01}-1)y_{i0} + \varepsilon_i \\
\Leftrightarrow y_{i1} - y_{i0}|y_{i0} &= (1-\rho_{01})\beta_0 + \beta_2 + \beta_3 x_i + \rho_{01}y_{i0} - y_{i0} + \varepsilon_i \\
\Leftrightarrow y_{i1}|y_{i0} &= (1-\rho_{01})\beta_0 + \beta_2 + \beta_3 x_i + \rho_{01}y_{i0} + \varepsilon_i
\end{aligned} \tag{48}$$

Bivariate Analyse

(3) Kovarianzanalyse-mit-Pretest-Kovariaten-Modell als bedingte Verteilung der Change-Scores

Umbenennen der Parameter durch

$$(1-\rho_{01})\beta_0 + \beta_2 \mapsto \beta_0,\ \beta_3 \mapsto \beta_1,\ \rho_{01} \mapsto \beta_2 \text{ und } \sigma_{11}^2 - \frac{\sigma_{01}^4}{\sigma_{00}^2} \mapsto \sigma^2 \tag{49}$$

zeigt dann die Äquivalenz zur strukturellen Modellform der Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariate

$$y_{i1}|y_{i0} = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 y_{i0} + \varepsilon_i \text{ mit } \varepsilon_i \sim N\left(0, \sigma^2\right). \tag{50}$$

Insbesondere zeigen sich dabei der auf den Pretest-Werten-bedingte Charakter dieses Modells sowie die Tatsache, dass der Koeffizient der Pretest-Werte im Posttest-Kovarianzanalysemodell der Korrelation

$$\rho_{01} = \rho(y_{i0}, y_{i1}) = \frac{\sigma_b^2}{\sigma_b^2 + \sigma_\varepsilon^2} \tag{51}$$

der Pretest-Posttestwerte bzw. Fehlervariablen entspricht (vgl. Theorem A.1 in Crager (1987)).

Einführung

Posttest-Varianzanalyse

Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten

Change-Score-Varianzanalyse

Linear-Mixed-Model-Analyse

Selbstkontrollfragen

Selbstkontrollfragen

1. Erläutern Sie die wesentlichen Charakteristika eines Parallelgruppen-Pretest-Posttest-Designs.
2. Nennen Sie vier mögliche Datenanalysen für Parallelgruppen-Pretest-Posttest-Designs.
3. Erläutern Sie das Modell der Posttest-Varianzanalyse.
4. Erläutern Sie das Modell der Posttest-Kovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten.
5. Erläutern Sie den Begriff der adjustierten Posttest-Gruppenmittelwerte.
6. Erläutern Sie die Bedeutung adjustierter Posttest-Gruppenmittelwerte für randomisierte ("experimentelle") und nicht-randomisierte ("quasiexperimentelle") Studien.
7. Erläutern Sie das Modell der Change-Score-Varianzanalyse.
8. Geben Sie die speziellen Äquivalenzen zwischen den Modellen der Posttest-Varianzanalyse, der Posttestkovarianzanalyse mit Pretest-Kovariaten und der Change-Score-Varianzanalyse wieder.
9. Erläutern Sie das Lord Paradox.
10. Erläutern Sie den Regression-zur-Mitte-Effekt.
11. Erläutern Sie das Gruppen $\times$ Zeitpunkt-LMM mit zufälligen Proband:inneneffekt

Referenzen I

Allison, Paul D. 1990. "Change Scores as Dependent Variables in Regression Analysis." *Sociological Methodology* 20: 93. https://doi.org/10.2307/271083.

Brogan, Donna R, and Michael H Kutner. 1980. "Comparative Analyses of Pretest-Posttest Research Designs." *The American Statistician* 34 (4): 229–32.

Chen, Xun. 2006. "The Adjustment of Random Baseline Measurements in Treatment Effect Estimation." *Journal of Statistical Planning and Inference* 136 (12): 4161–75. https://doi.org/10.1016/j.jspi.2005.08.046.

Crager, Michael R. 1987. "Analysis of Covariance in Parallel-Group Clinical Trials with Pretreatment Baselines." *Biometrics* 43 (4): 895. https://doi.org/10.2307/2531543.

Detry, Michelle A., and Yan Ma. 2016. "Analyzing Repeated Measurements Using Mixed Models." *JAMA* 315 (4): 407. https://doi.org/10.1001/jama.2015.19394.

Fitzmaurice, Garrett. 2001. "A Conundrum in the Analysis of Change." *Nutrition* 17 (4): 360–61. https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00593-1.

Frison, Lars, and Stuart J. Pocock. 1992. "Repeated Measures in Clinical Trials: Analysis Using Mean Summary Statistics and Its Implications for Design." *Statistics in Medicine* 11 (13): 1685–1704. https://doi.org/10.1002/sim.4780111304.

Funatogawa, Ikuko, and Takashi Funatogawa. 2011. "Analysis of Covariance with Pre-Treatment Measurements in Randomized Trials: Comparison of Equal and Unequal Slopes." *Biometrical Journal* 53 (5): 810–21. https://doi.org/10.1002/bimj.201100065.

———. 2020. "Longitudinal Analysis of Pre- and Post-Treatment Measurements with Equal Baseline Assumptions in Randomized Trials." *Biometrical Journal* 62 (2): 350–60. https://doi.org/10.1002/bimj.201800389.

Referenzen II

Funatogawa, Takashi, Ikuko Funatogawa, and Yu Shyr. 2011. "Analysis of Covariance with Pre-Treatment Measurements in Randomized Trials Under the Cases That Covariances and Post-Treatment Variances Differ Between Groups: ANCOVA with Baseline in Randomized Trials." *Biometrical Journal* 53 (3): 512–24. https://doi.org/10.1002/bimj.201000200.

Goodnight, James, and Walter R Harvey. 1978. "Least Squares Means in the Fixed Effects General Linear Model - SAS Technical Report." SAS Institute.

Huck, Schuyler W., and Robert A. McLean. 1975. "Using a Repeated Measures ANOVA to Analyze the Data from a Pretest-Posttest Design: A Potentially Confusing Task." *Psychological Bulletin* 82 (4): 511–18. https://doi.org/10.1037/h0076767.

Jennings, Earl. 1988. "Models for Pretest-Posttest Data: Repeated Measures ANOVA Revisited." *Journal of Educational Statistics* 13 (3): 273–80.

Lenth, Russell V. 2016. "Least-Squares Means: The *R* Package **Lsmeans**." *Journal of Statistical Software* 69 (1). https://doi.org/10.18637/jss.v069.i01.

Lord, Frederic M. 1967. "A Paradox in the Interpretation of Group Comparisons." *Psychological Bulletin* 68 (5): 304–5. https://doi.org/10.1037/h0025105.

Maris, Eric. 1998. "Covariance Adjustment Versus Gain Scores—Revisited." *Psychological Methods* 3 (3): 309–27.

Maxwell, Scott E., Harold D. Delaney, and Ken Kelley. 2018. *Designing Experiments and Analyzing Data: A Model Comparison Perspective*. Third edition. New York London: Routledge, Taylor & Francis Group.

McCulloch, Charles E. 2005. "Repeated Measures ANOVA, R.I.P.?" *CHANCE* 18 (3): 29–33. https://doi.org/10.1080/09332480.2005.10722732.

Referenzen III

O Connell, Nathaniel S, Lin Dai, Yunyun Jiang, Jaime L Speiser, Ralph Ward, Wei Wei, Rachel Carroll, and Mulugeta Gebregziabher. 2017. "Methods for Analysis of Pre-Post Data in Clinical Research: A Comparison of Five Common Methods." *Journal of Biometrics & Biostatistics* 08 (01). https://doi.org/10.4172/2155-6180.1000334.

Oakes, J. Michael, and Henry A. Feldman. 2001. "Statistical Power for Nonequivalent Pretest-Posttest Designs: The Impact of Change-Score Versus ANCOVA Models." *Evaluation Review* 25 (1): 3–28. https://doi.org/10.1177/0193841X0102500101.

Searle, S R, F M Speed, and G A Milliken. 1980. "Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means." *The American Statistician* 34 (4): 216–22.

Senn, Stephen. 2006. "Change from Baseline and Analysis of Covariance Revisited." *Statistics in Medicine* 25 (24): 4334–44. https://doi.org/10.1002/sim.2682.

Tango, Toshiro. 2017. *Repeated Measures Design with Generalized Linear Mixed Models for Randomized Controlled Trials*. 0th ed. Chapman and Hall/CRC. https://doi.org/10.1201/9781315152097.

Wainer, Howard, and Lisa M. Brown. 2006. "Three Statistical Paradoxes in the Interpretation of Group Differences: Illustrated with Medical School Admission and Licensing Data." In *Handbook of Statistics*, 26:893–918. Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0169-7161(06)26028-0.

Winer, B J. 1971. *Statistical Principles in Experimental Design*.

Winkens, Bjorn, Gerard J. P. Van Breukelen, Hubert J. A. Schouten, and Martijn P. F. Berger. 2007. "Randomized Clinical Trials with a Pre- and a Post-Treatment Measurement: Repeated Measures Versus ANCOVA Models." *Contemporary Clinical Trials* 28 (6): 713–19. https://doi.org/10.1016/j.cct.2007.04.002.

Yang, Li, and Anastasios A Tsiatis. 2001. "Efficiency Study of Estimators for a Treatment Effect in a Pretest–Posttest Trial." *The American Statistician* 55 (4): 314–21. https://doi.org/10.1198/000313001753272466.

Referenzen IV

Yu, Zhaoxia, Michele Guindani, Steven F. Grieco, Lujia Chen, Todd C. Holmes, and Xiangmin Xu. 2022. "Beyond t Test and ANOVA: Applications of Mixed-Effects Models for More Rigorous Statistical Analysis in Neuroscience Research." *Neuron* 110 (1): 21–35. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.10.030.