

# Simultane Konfidenzintervalle in Repeated Measures Designs

Diplomarbeit

vorgelegt von  
Swetlana Miller  
aus Temirtau

angefertigt am  
Institut für Mathematische Stochastik  
der Georg-August-Universität Göttingen

2011



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Motivation und Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1	Motivation . . . . .	3
1.2	Aufbau der Arbeit . . . . .	5
1.3	Einführendes Beispiel . . . . .	6
<b>2</b>	<b>Notationen und Grundlagen</b>	<b>7</b>
2.1	Notationen . . . . .	7
2.2	Kontrastmatrizen . . . . .	8
2.3	Mehrfaktorielle lineare gemischte Modelle . . . . .	11
2.4	Datenauswertung mit Hilfe der Repeated Measures ANOVA . . . . .	14
<b>3</b>	<b>Simultane Testverfahren</b>	<b>17</b>
3.1	Das Verfahren von Bretz et al. (2001) . . . . .	17
<b>4</b>	<b>Simultane Konfidenzintervalle für eine Gruppe</b>	<b>21</b>
4.1	RM-F1: Einfaktorielles Design . . . . .	21
4.1.1	Statistisches Modell . . . . .	21
4.1.2	Hypothesen, Vektor der Vergleiche und seine Kovarianzmatrix . . . . .	22
4.1.3	Varianzschätzer und seine Verteilung . . . . .	24
4.1.4	Teststatistik und ihre Verteilung . . . . .	26
4.1.5	Simultane Konfidenzintervalle . . . . .	28
4.2	RM-F2: Zweifaktorielles Design . . . . .	30
4.2.1	Statistisches Modell . . . . .	30
4.2.2	Hypothesen . . . . .	31
4.2.3	Vektoren der Vergleiche . . . . .	33
4.2.4	Teststatistiken und deren Verteilung . . . . .	37
4.2.5	Simultane Konfidenzintervalle . . . . .	40
<b>5</b>	<b>Simultane Konfidenzintervalle für mehrere Gruppen</b>	<b>43</b>
5.1	Statistisches Modell . . . . .	43
5.2	Hypothesen . . . . .	45
5.3	Vektoren der Vergleiche und deren Kovarianzmatrizen . . . . .	46
5.3.1	Schätzer für $\sigma^2$ und $\sigma_A^2$ . . . . .	49
5.4	Teststatistiken und deren Verteilungen . . . . .	50

<b>6 Simulationen</b>	<b>55</b>
6.1 Vorgehensweise . . . . .	55
6.2 Ergebnisse . . . . .	56
6.2.1 Niveausimulationen . . . . .	57
6.2.2 Powersimulationen . . . . .	61
6.3 Auswertung des einführenden Beispiels . . . . .	66
<b>7 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>69</b>
<b>A Anhang</b>	<b>71</b>
A.1 Weitere Sätze und Definitionen . . . . .	71
A.1.1 Verteilungen . . . . .	71
A.1.2 Definitionen . . . . .	72
A.1.3 Sätze . . . . .	74
A.2 Beweise . . . . .	77
A.2.1 Beweis zu dem Satz 4.2.1, Seite 37 . . . . .	77
A.2.2 Beweis zu dem Satz 4.2.2, Seite 39 . . . . .	78
A.2.3 Beweis zu dem Satz 5.3.1, Seite 49 . . . . .	79
A.2.4 Beweis zu dem Satz 5.4.1, Seite 52 . . . . .	81
A.3 ANOVA-Teststatistiken . . . . .	83
A.4 Weitere Kovarianz- und Korrelationsmatrizen . . . . .	85
A.4.1 Tukey-Kontraste . . . . .	85
A.4.2 Williams-Kontraste . . . . .	87
A.4.3 Average-Kontraste . . . . .	89
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>91</b>

# Abbildungsverzeichnis

6.1	Niveausimulation für das einfaktorielle RM-F1 Design . . . . .	57
6.2	Niveausimulation für das zweifaktorielle RM-F2 Design . . . . .	58
6.3	Niveausimulation für das zweifaktorielle RM-F2 Design, mit kombinier- ten Kontrasten $\mathbf{H}_{all}, \mathbf{H}_{BD,D,D B}, \mathbf{H}_{B D,D B}$ . . . . .	58
6.4	Niveausimulation für das zweifaktorielle F1-RM-F1-Design . . . . .	60
6.5	Niveausimulation für das zweifaktorielle F1-RM-F1 Design, mit kombi- nierten Kontrasten $\mathbf{H}_{AD,D,D A}$ . . . . .	60
6.6	Powersimulation für das einfaktorielle RM-F1 Design . . . . .	61
6.7	Powersimulation für das zweifaktorielle RM-F2 Design . . . . .	62
6.8	Powersimulation für das zweifaktorielle RM-F2 Design, Gesamtteststa- tistik und sequentielle ANOVA-Tests . . . . .	63
6.9	Powersimulation für das balancierte F1-RM-F1 Design . . . . .	64
6.10	Powersimulation für das unbalancierte F1-RM-F1 Design . . . . .	64
6.11	Graphische Darstellung der simultanen 95%-Konfidenzintervalle zu den Dunnett-Vergleichen: Dosis 0.0 vs. aktive Dosen, BRDU-Einbau . . . . .	67



# Tabellenverzeichnis

1.1	Anteil der BrdU-markierten Zellen . . . . .	6
4.1	Beobachtungen in einem RM-F1-Design . . . . .	21
4.2	Beobachtungen in einem RM-F2-Design . . . . .	30
4.3	Verteilungen von ausgewählten Teststatistiken, RM-F2 Design . . . . .	39
5.1	Beobachtungen in einem F1-RM-F1-Design . . . . .	43
6.1	Ergebnis des Tests auf Globalhypothese, ANOVA . . . . .	66
6.2	Ergebnisse des BRDU-Einbaus, der paarweisen Vergleiche Dosis 0.0 vs. aktiven Dosen, ANOVA . . . . .	66
6.3	Ergebnisse des BRDU-Einbaus, simultane 95%-Konfidenzintervalle zu den Dunnett-Vergleichen: Dosis 0.0 vs. aktive Dosen . . . . .	67
A.1	Teststatistik für die einfaktorielle Repeated Measures ANOVA, RM-F1 Design . . . . .	83
A.2	Teststatistiken für die zweifaktorielle Repeated Measures ANOVA, RM-F2 Design . . . . .	83
A.3	Teststatistiken für die zweifaktorielle Repeated Measures ANOVA, balanciertes F1-RM-F1 Design . . . . .	84
A.4	Teststatistiken für die zweifaktorielle Repeated Measures ANOVA, unbalanciertes F1-RM-F1 Design . . . . .	85



# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich während meines Studiums und insbesondere in der Abschlussphase fachlich und moralisch unterstützt haben.

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. Edgar Brunner für die Vergabe des Themas und die hervorragende fachliche Betreuung herzlich danken. Auch Frau Prof. Dr. Ulrike Schneider möchte ich für die Übernahme des Korreferates meinen Dank aussprechen. Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Frank Konietschke für die überaus intensive fachliche Betreuung meiner Diplomarbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei den lieben Kollegen der Abteilungen Medizinische Statistik und Genetische Epidemiologie für die nette Atmosphäre und den vielen leckeren Kuchen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Fatma Dridi und Herrn Ludwig Weber für die tatkräftige Unterstützung in meinem Kampf gegen die deutsche Grammatik.

Ein spezieller Dank gilt meinen Kindern, die mir den Rücken gestärkt haben und Vadim, der mich immer und in allem unterstützt hat. Ohne euch wäre diese Arbeit nie zu Stande gekommen.

Auch meinen Freunden sei hier für unsere zahlreichen nicht-mathematischen Diskussionen gedankt, für die zusammen verbrachten Stunden am Lagerfeuer und das alljährliche gemeinsame Bezwingen der Alpen.



# 1 Motivation und Einleitung

## 1.1 Motivation

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Auswertung von Datensätzen, in denen nicht nur Beobachtungen von unterschiedlichen Versuchsobjekten erhoben werden, sondern auch von ein und demselben Versuchsobjekt. Hierbei kann zwischen den verbundenen Beobachtungen eine Abhängigkeit bestehen. Solche Daten werden in der Literatur auch als *Repeated Measures* bezeichnet (z.B. Crowder und Hand [5], 1999; Lindsey [14], 1993; und Davis [6], 2002). Für manche experimentelle Studien ist die Verwendung von Repeated Measures Designs unvermeidlich. Auch im Vergleich zu Studien mit derselben Anzahl von unabhängigen Beobachtungen führen Repeated Measures Designs oft zu einer höheren Effizienz in der Parameterschätzung. Andererseits wird die statistische Analyse durch vorhandene Abhängigkeiten zwischen den Beobachtungen an einem Versuchsobjekt komplizierter.

Das einfachste Repeated Measures Design ist das verbundene Zwei-Stichprobenproblem: Für jedes der  $n$  Versuchsobjekte liegen jeweils zwei Beobachtungen vor. Im Fall von mehreren unterschiedlichen Fragestellungen ist es aber sinnvoll, die Daten unter verschiedenen experimentellen Bedingungen zu erheben.

In der Regel werden mehrere Einflussfaktoren in Betracht gezogen und deren Wirkung auf die Zielgröße untersucht. So entstehen Versuchsdesigns, bei denen ein Faktor innerhalb der anderen Faktoren variiert wird (z.B. Brunner, Domhof und Langer [4], 2002; Srivastava [19], 1990; Mukerjee et al. [15], 2006).

Untersucht man zum Beispiel – getrennt für männliche und weibliche Probanden – die Reaktionszeit in Abhängigkeit von bestimmten konsumierten Alkoholmengen, so liegt ein zweifaktorielles Modell mit einem Whole-Plot-Faktor „Geschlecht“ und einem Sub-Plot-Faktor „Alkoholmenge“ vor. Die Reaktionszeiten einer Person nach Aufnahme verschiedener Alkoholmengen fungieren in diesem Fall als Repeated Measures. Die statistischen Fragen könnten in diesem Zusammenhang lauten: Wie groß sind die Differenzen in Bezug auf die Reaktionszeiten für unterschiedliche Alkoholmengen? Hängt die Reaktionszeit vom Geschlecht ab? Gibt es eine Wechselwirkung zwischen diesen Faktoren?

Um diese Fragen beantworten zu können, wird ein statistisches Testverfahren benötigt. Liegen mehr als zwei Faktorstufen vor, geschieht dies bei den normalverteilten Beobachtungen häufig mit Hilfe einer Repeated Measures *Varianzanalyse*, auch

**ANOVA** (**A**nalysis of **V**ariance) genannt. Bei ANOVA werden ausschließlich Globalhypothesen betrachtet, daher erhält man nur Informationen über das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein der Effekte. Um eine Aussage über das Ausmaß der Effekte zu treffen, werden paarweise Vergleiche, z.B. mit der Bonferroni-Holm-Methode (Holm [10], 1979), durchgeführt. Die Methoden des multiplen Testens berücksichtigen nicht die Korrelationen zwischen den einzelnen Vergleichen und basieren auf der Anpassung des lokalen Signifikanzniveaus. Zum einen führen diese Verfahren zu einem konservativen Test: Das tatsächliche multiple Signifikanzniveau wird unterschritten. Die Power dieses Testverfahrens ist demnach sehr gering; das heißt, dass relevante Unterschiede unentdeckt bleiben können. Zum anderen sind auf der Grundlage multipler Vergleiche konstruierte Konfidenzintervalle nicht unbedingt mit der ANOVA-Testentscheidung kompatibel.

Bretz, Genz und Hothorn haben ein Testverfahren entwickelt, das die drei Schritte der Varianzanalyse in nur einem Schritt vereint. In der Arbeit von Bretz, Genz und Hothorn [3] (2001) wurden multiple Kontrasttests für normalverteilte Stichproben vorgestellt. Dabei wurde die Berechnung der Quantile der multivariaten t-Verteilung unter Einbeziehung der Korrelationen zwischen den Vergleichen und mit Hilfe der Quasi-Monte-Carlo Methoden numerisch realisiert. Diese Methode wurde unter den Annahmen der Normalverteilung, Unabhängigkeit und Homoskedastizität der Beobachtungen ausgearbeitet. Das Problem der Kompatibilität der Testentscheidungen und der Konfidenzintervalle, das bei der ANOVA-basierten Auswertung gegeben ist, tritt im simultanen Verfahren von Bretz, Genz und Hothorn [3] (2001) nicht auf. Außerdem kann auf Grundlage der Konfidenzintervalle sowohl eine Signifikanz-Aussage getroffen als auch gleichzeitig die Information über das Effektausmaß gegeben werden.

Dieses Verfahren wurde von Hasler und Hothorn [8] (2008) auf heteroskedastische Daten erweitert, weiterhin mit der Einschränkung, dass es nur für unabhängige Daten angewendet wird. Die Idee von Bretz et al. [3] (2001) sowie von Hasler und Hothorn [8] (2008) wurde von Konietzschke [13] (2009) auf nichtparametrische Modelle übertragen. In der Arbeit von Pfeiffer [16] (2010) wurde die von Konietzschke entwickelte Methode für faktorielle Modelle umgesetzt. Diese Forschungsergebnisse gaben den Anstoß dazu, die multiplen Kontrasttests auch auf Modelle mit abhängigen Beobachtungen zu übertragen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Methode von Bretz, Genz und Hothorn [3] (2001) auf mehrfaktorielle Repeated Measures Designs zu erweitern. Eine besondere Schwierigkeit besteht darin, einen geeigneten Varianzschätzer für die Varianz der Vergleiche zu finden, der die Konstruktion der exakten Tests ermöglicht. Der gesuchte Varianzschätzer wird unter Annahme der *Compound Symmetry* Kovarianzstruktur der Beobachtungen hergeleitet. Zusammengefasst werden also exakte multiple Kontrasttests sowie simultane Konfidenzintervalle unter dieser Annahme für homoskedastische normalverteilte verbundene Beobachtungen in ein- und zweifaktoriellen Designs

entwickelt.

## 1.2 Aufbau der Arbeit

Im zweiten Kapitel werden die benötigten Notationen eingeführt, sowie die theoretischen Grundlagen für die darauffolgenden Herleitungen geliefert. Des Weiteren wird in diesem Kapitel die ANOVA-basierte Varianzanalyse für ein- und zweifaktorielle Designs vorgestellt. Die Methode von Genz, Bretz und Hothorn [3] (2001) ist Gegenstand des dritten Kapitels.

Das vierte Kapitel präsentiert die Varianzschätzer und Teststatistiken für die Studiendesigns für eine Gruppe von Versuchsobjekten. Zunächst wird das einfaktorielle Design RM-F1 („RM“ steht für „Repeated Measures“ und „F1“ an der letzten Stelle für „ein Sub-Plot-Faktor“) vorgestellt. Dieses Design ist für eine Gruppe von Versuchsobjekten und einen Faktor konzipiert. Anschließend wird ein zweifaktorielles Design RM-F2 für zwei Sub-Plot-Faktoren und eine Gruppe von Versuchsobjekten aufgezeigt.

Im darauffolgenden Kapitel wird das F1-RM-F1 Design („F1“ an der ersten Stelle steht für „ein Whole-Plot-Faktor“) vorgestellt. Hierbei werden die Resultate für das RM-F1 Design um mehrere Versuchsobjekt-Gruppen erweitert. Auch für dieses Design werden die Varianzschätzer sowie die Teststatistiken hergeleitet.

Das sechste Kapitel präsentiert die Ergebnisse von Simulationsstudien zu den vorgestellten Designs. Mittels der Niveau-Simulationsstudien wird empirisch überprüft, wie oft die wahre Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wird. Bei den Power-Simulationsstudien geht es darum zu überprüfen, wie gut sich das Testverfahren dafür eignet, einen vorliegenden Unterschied aufzudecken. Auch das einführende Beispiel, das im nächsten Abschnitt behandelt wird, wird im sechsten Kapitel ausgewertet.

Anschließend bietet das siebte Kapitel eine kurze Zusammenfassung der Arbeit und einen Ausblick auf die Aspekte, die für weitere Forschung von Interesse sein könnten.

### 1.3 Einführendes Beispiel

Um die Methode der simultanen Konfidenzintervalle zu illustrieren, wird hier ein Beispiel aus einer Studie über die Einflüsse von FGF-2 (**F**ibroblast **G**rowth **F**actor) auf die Fibrogenese der Nieren (Strutz et al. [20], 2000) vorgestellt. Der Originaldatensatz ist ein Teilergebnis der Studie und wird im Abschnitt 6.3 auf Seite 66 ausgewertet.

Bei einigen Erkrankungen kann eine bestimmte Zellart des Bindegewebes – die Fibroblasten – eine Entzündung verbreiten. Um die Proliferation (Ausbreitung der Fibroblasten im Gewebe) zu verfolgen, wird unter anderem Bromdeoxyuridin (5'-bromo-2'-deoxyuridin, BrdU) als Marker verwendet.

Man geht davon aus, dass die Teilung von Fibroblasten durch die FGF-2 Proteinexpression begünstigt wird. Diese Vermutung soll in einer Studie überprüft werden. Dazu wird wie folgt vorgegangen:

Eine Zellkultur wird in zwölf Teile aufgeteilt und je drei Teile werden mit jeweils einer anderen Dosis der Substanz behandelt. Dabei werden die Dosisstufen 0 [ng], 0.1 [ng], 1 [ng] und 10 [ng] festgelegt. Auf diese Weise werden pro Zellkultur je drei Teilkulturen mit unterschiedlichen aktiven Dosen behandelt; die mit einem Placebo behandelten Teilkulturen dienen als Kontrolle. Die zu ermittelnde Zielgröße ist der Anteil der Zellen mit erfolgreichem BrdU-Einbau im Verhältnis zur Gesamtzahl der Zellen. Der erfolgreiche Einbau von Markern wird mittels eines Grauscanners gemessen. Dieser Vorgang wird fünfmal mit jeweils einer anderen Zellkultur wiederholt. In folgender Tabelle sind die Ergebnisse der Studie dargestellt:

Tabelle 1.1: Anteil der BrdU-markierten Zellen

Zellkultur	Placebo	Dosis 0.1	Dosis 1.0	Dosis 10
1	0.094	0.14	0.14	0.168
	0.122	0.10	0.21	0.169
	0.053	0.10	0.13	0.146
2	0.065	0	0.09	0.349
	0.003	0.03	0.155	0.295
	0.049	0.08	0.109	0.209
3	0.101	0.05	0.122	0.129
	0.039	0.08	0.198	0.058
	0.028	0.02	0.148	0.055
4	0.058	0.06	0.121	0.144
	0.106	0.06	0.143	0.196
	0.065	0	0.007	0.133
5	0.186	0.06	0.195	0.225
	0.186	0.06	0.199	0.227
	0.193	0.11	0.217	0.254

## 2 Notationen und Grundlagen

An dieser Stelle werden die Notationen eingeführt und die theoretischen Grundlagen für die folgenden Sachverhalte vorgestellt, um dem Leser den Einstieg in die Thematik zu erleichtern und als Basis für das spätere Verständnis zu dienen.

### 2.1 Notationen

Um die schwer zu handhabende Summen-Schreibweise zu umgehen, werden Lineare Modelle in Vektor- und Matrixschreibweise dargestellt.

Für *feste Vektoren* – Vektoren mit konstanten Komponenten – werden kleine fett hervorgehobene Buchstaben verwendet:  $\mathbf{b} = (b_1, \dots, b_n)'$ ; für *Zufallsvektoren* – Vektoren dessen Komponenten Zufallsvariablen sind – werden große fett hervorgehobene Buchstaben eingesetzt:  $\mathbf{Z} = (Z_1, \dots, Z_n)'$ .

Oft gebräuchliche spezielle Vektoren sind der *Einser-Vektor*  $\mathbf{1}_n = (1, \dots, 1)' \in \mathbb{R}^n$  und der *Null-Vektor*  $\mathbf{0}_n = (0, \dots, 0)' \in \mathbb{R}^n$ .

Für die Kennzeichnung von *Matrizen* werden große fett hervorgehobene Buchstaben benutzt :

$$\mathbf{A} = (a_{ij}) = \begin{pmatrix} a_{11} & \dots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1} & \dots & a_{mn} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{m \times n}.$$

Die Transponierte einer Matrix wird durch  $\mathbf{A}'$  gekennzeichnet.

Auch für die Matrizen existiert ein Analogon zu dem Einser-Vektor – die *Einser-Matrix*

$$\mathbf{J}_n = \begin{pmatrix} 1 & \dots & 1 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & \dots & 1 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{n \times n},$$

sowie die *Null-Matrix*

$$\mathbf{0} = \begin{pmatrix} 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{n \times m}.$$

Weitere spezielle Matrizen sind die *Einheitsmatrix*

$$\mathbf{I}_n = \begin{pmatrix} 1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 1 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{n \times n}$$

und die *Projektionsmatrix*

$$\mathbf{P}_n = \mathbf{I}_n - \frac{1}{n} \mathbf{J}_n = \begin{pmatrix} \frac{n-1}{n} & -\frac{1}{n} & \dots & -\frac{1}{n} \\ -\frac{1}{n} & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & -\frac{1}{n} \\ -\frac{1}{n} & \dots & -\frac{1}{n} & \frac{n-1}{n} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{n \times n}. \quad (2.1.1)$$

Die quadratischen Matrizen  $\mathbf{P}_n$ ,  $\mathbf{I}_n$  und  $\frac{1}{n} \mathbf{J}_n$  sind Projektoren, das heißt sie sind symmetrisch und idempotent. Diese wertvollen Eigenschaften kommen in der vorliegenden Arbeit an gegebenen Stellen zum Einsatz.

Außer der üblichen Matrixmultiplikation werden zwei weitere Matrixprodukte verwendet:

- *Kronecker Summe*:  $\mathbf{A} \oplus \mathbf{B} = \left( \begin{array}{c|c} \mathbf{A} & \mathbf{0} \\ \hline \mathbf{0} & \mathbf{B} \end{array} \right)$ ,
- *Kronecker Produkt*:  $\mathbf{A} \otimes \mathbf{B} = \left( \begin{array}{c|c|c} a_{11} \mathbf{B} & \dots & a_{1n} \mathbf{B} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \hline a_{m1} \mathbf{B} & \dots & a_{mn} \mathbf{B} \end{array} \right)$ .

## 2.2 Kontrastmatrizen

Bei multiplen Kontrasttests werden Kontrastmatrizen für die Formulierung der Nullhypothesen verwendet. Eine *Kontrastmatrix* hat die Eigenschaft, dass die Zeilensummen jeweils Null ergeben:

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} \mathbf{c}'_1 \\ \vdots \\ \mathbf{c}'_\ell \\ \vdots \\ \mathbf{c}'_q \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c_{11} & \dots & c_{1d} \\ \vdots & & \vdots \\ c_{\ell 1} & \dots & c_{\ell d} \\ \vdots & & \vdots \\ c_{q1} & \dots & c_{qd} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{q \times d}, \quad \sum_{s=1}^d c_{\ell s} = 0 \quad \forall \ell = 1, \dots, q,$$

dabei steht  $q$  für die Anzahl von Kontrasten.

Jeder Zeilenvektor  $\mathbf{c}'_\ell$  einer Kontrastmatrix ist ein *Kontrast*, so beinhaltet eine Kontrastmatrix  $q$  Kontraste.

Einzelne Vergleiche, die sich an die Fragestellung der Anwender richten, werden durch die Multiplikation der Kontrastvektoren  $\mathbf{c}'_\ell = (c_{\ell 1}, \dots, c_{\ell d})$  mit dem Vektor der Erwartungswerte  $\boldsymbol{\mu} = (\mu_1, \dots, \mu_d)'$  durchgeführt.

Es existiert bereits eine gewisse Anzahl von vordefinierten Kontrastmatrizen. Mit Hilfe einer kleinen Auswahl daraus werden im Folgenden die multiplen Kontrasttests konstruiert. Die dabei verwendeten Kontrastmatrizen werden nun kurz vorgestellt:

- **Tukey-Kontraste** (*All-Pairs-Comparisons*):

Unter Verwendung der Tukey-Kontrastmatrix  $\mathbf{C}_T$  werden in einem einfaktoriellen Modell  $q = \binom{d}{2}$  paarweise Vergleiche zwischen den Erwartungswerten  $\mu_1, \dots, \mu_d$  durchgeführt (siehe Tukey [21], 1955). Beispielsweise werden für  $d = 4$  insgesamt  $q = 6$  paarweise Vergleiche realisiert:

$$\mathbf{C}_T \boldsymbol{\mu} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \mu_3 \\ \mu_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_1 - \mu_2 \\ \mu_1 - \mu_3 \\ \mu_1 - \mu_4 \\ \mu_2 - \mu_3 \\ \mu_2 - \mu_4 \\ \mu_3 - \mu_4 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^6.$$

- **Dunnett-Kontraste** (*Many-To-One*):

Mittels einer Dunnett-Kontrastmatrix  $\mathbf{C}_D$  werden  $q = d - 1$  paarweise Vergleiche des Erwartungswertes einer ausgewählten Faktorstufe mit den übrigen Erwartungswerten durchgeführt (siehe Dunnett [7], 1955). In der Regel wird der Referenzwert in der ersten Faktorstufe platziert – man spricht in diesem Zusammenhang oft von einem *Baseline*-Vergleich:

$$\mathbf{C}_D \boldsymbol{\mu} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & 0 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 1 & 0 & \cdots & 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_1 \\ \vdots \\ \mu_d \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_1 - \mu_2 \\ \mu_1 - \mu_3 \\ \vdots \\ \mu_1 - \mu_d \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{d-1}.$$

- **Williams-Kontraste** (*Trend*):

Mit Hilfe einer Williams-Kontrastmatrix  $\mathbf{C}_W$  wird – wie beim Dunnett-Kontrast – der Erwartungswert der ausgewählten Referenz-Faktorstufe mit den übrigen Erwartungswerten verglichen (siehe Williams [23], 1972; Bretz [2], 1999). Im Gegensatz zu Dunnett-Kontrasten werden hier *komplexe Vergleiche* durchgeführt: Der Referenzerwartungswert und eine gewichtete Linearkombination der Erwartungswerte der restlichen Faktorstufen werden einander gegenübergestellt. Die

Gewichtung der Erwartungswerte erfolgt in Abhängigkeit von den Stichprobenumfängen  $n_i$ :

$$\mathbf{C}_W = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & \cdots & 0 & -1 \\ 1 & 0 & \cdots & \cdots & -\frac{n_{d-1}}{n_d+n_{d-1}} & -\frac{n_d}{n_d+n_{d-1}} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 1 & -\frac{n_2}{\sum_{i=2}^d n_i} & \cdots & \cdots & -\frac{n_{d-1}}{\sum_{i=2}^d n_i} & -\frac{n_d}{\sum_{i=2}^d n_i} \end{pmatrix}_{(d-1) \times d}.$$

Im balancierten Fall, d.h. wenn die Stichprobenumfänge gleich sind, vereinfacht sich die Kontrastmatrix zu:

$$\mathbf{C}_W = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & \cdots & 0 & -1 \\ 1 & 0 & \cdots & \cdots & -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 1 & -\frac{1}{d-1} & \cdots & \cdots & -\frac{1}{d-1} & -\frac{1}{d-1} \end{pmatrix}_{(d-1) \times d}.$$

Demzufolge werden die Williams-Kontraste bei den Beobachtungen an einer homogenen Gruppe von  $n$  Versuchseinheiten und  $d$  Messpunkten pro Versuchseinheit wie folgt aussehen:

$$\mathbf{C}_W \boldsymbol{\mu} = \begin{pmatrix} \mu_1 - \mu_d \\ \mu_1 - \frac{1}{2}(\mu_{d-1} + \mu_d) \\ \vdots \\ \mu_1 - \frac{1}{d-1} \sum_{s=2}^d \mu_s \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{d-1}.$$

Williams-Kontraste sind speziell dafür entwickelt worden, damit die Trendalternativen effizienter aufgedeckt werden können (siehe Bretz [2], 1999).

- **Average-Kontraste:**

Bei Average-Kontrasten werden komplexe Vergleiche durchgeführt: Es werden jeweils die Erwartungswerte einzelner Faktorstufen  $\mu_s$  mit dem Mittelwert über alle Erwartungswerte  $\bar{\mu} = \frac{1}{d} \sum_{s=1}^d \mu_s$  verglichen. Die Besonderheit dieser Kontraste liegt darin, dass Average-Kontraste ebenfalls der Varianzanalyse zugrunde liegen und dadurch eine gewisse Vergleichbarkeit zu dieser herstellen.

Average-Kontraste werden unter Einsatz der Projektionsmatrix  $\mathbf{P}_d$  (2.1.1, S. 8) konstruiert. Die Anzahl der Vergleiche  $q$  entspricht der Dimension  $d$  des Erwartungswertvektors:

$$\mathbf{P}_d \boldsymbol{\mu} = \begin{pmatrix} \mu_1 - \bar{\mu} \\ \vdots \\ \mu_d - \bar{\mu} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^d.$$

Ein weiteres Charakteristikum dieser Kontrastmatrix ist darin zu sehen, dass bei dem Projektor  $\mathbf{P}_d$  nicht nur die Zeilensumme Null ergibt, sondern auch die Spaltensummen:

$$\mathbf{1}'_d \mathbf{P}_d = \mathbf{0} = \mathbf{P}_d \mathbf{1}_d.$$

Die Entscheidung für eine bestimmte Kontrastmatrix hängt von den konkreten Fragestellungen der jeweiligen Studie ab und ist keinesfalls auf die hier vorgestellten oder in der Literatur definierten Kontrastmatrizen begrenzt. Benutzerdefinierte Matrizen, die die Eigenschaften einer Kontrastmatrix besitzen, können bei speziellen Fragestellungen eine optimale statistische Analyse gewährleisten.

## 2.3 Mehrfaktorielle lineare gemischte Modelle

Lineare gemischte Modelle bilden die Grundlage der vorliegenden Diplomarbeit. An dieser Stelle sollen diese Modelle zunächst definiert sowie die Modellannahmen festgelegt werden.

Bei einem Experiment werden Versuchseinheiten in einer gezielt konstruierten Situation beobachtet. Die einzelnen Versuchsdesigns entstehen durch eine systematische Auswahl der vermutlichen *Einflussfaktoren*. Solche Einflussfaktoren können beispielsweise Zeit, Dosis oder Alter sein, die verschiedenen Ausprägungen des jeweiligen Faktors werden durch Faktorstufen repräsentiert. Man spricht von *gemischten Modellen* genau dann, wenn in einem Modell sowohl feste als auch zufällige Faktoren vorhanden sind.

- *Feste Faktoren* sind dadurch gekennzeichnet, dass die Faktorstufen eindeutig definiert sind und bei einer eventuellen Versuchswiederholung dieselben Faktorstufen verwendet werden.
- *Zufällige Faktoren* dagegen sind eine zufällige Auswahl aus einer Grundgesamtheit – man spricht dabei auch von einer Stichprobe. Im Falle einer Wiederholung des Experiments werden die Faktorstufen wieder zufällig aus der Grundgesamtheit gewählt. Die Faktorstufen eines zufälligen Faktors sind unbeobachtbare Zufallsvariablen.

Folgende Ausgangssituation liegt der nachstehenden Betrachtung zugrunde: Es werden Beobachtungen an  $n$  Versuchseinheiten durchgeführt, diese sind die unabhängigen Wiederholungen des Versuches. Pro Versuchseinheit gibt es  $d$  Messwiederholungen (Repeated Measures) – es sind Messungen in  $d$  Faktorstufen des festen Sub-Plot-Faktors  $D$ .

Werden die Daten von  $a$  verschiedenen Gruppen der Versuchseinheiten erhoben, so liegt ein fester Whole-Plot Faktor  $A$  in  $a$  Stufen vor. Die Anzahl der unabhängigen

Wiederholungen  $n_i$  kann von Gruppe zu Gruppe variieren und  $n = \sum_{i=1}^a n_i$  bezeichnet dabei die Anzahl der Versuchseinheiten in dem gesamten Experiment.

In diesem Fall steht ein normalverteilter Zufallsvektor

$$\mathbf{Y}_{ik} = (Y_{ik1}, \dots, Y_{ikd})' \sim N(\boldsymbol{\mu}_i, \mathbf{S}_i) \text{ für alle } k = 1, \dots, n_i \text{ und } i = 1, \dots, a,$$

mit dem Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu}_i = E(\mathbf{Y}_{ik}) = (\mu_{i1}, \dots, \mu_{id})'$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{S}_i = \text{Cov}(\mathbf{Y}_{ik})$  für die Beobachtungen an der  $k$ -ten Versuchseinheit in der  $i$ -ten Gruppe. Dabei sind die Beobachtungsvektoren aus unterschiedlichen Gruppen  $\mathbf{Y}_{ik}$  und  $\mathbf{Y}_{i'k}$  für alle  $i \neq i'$  sowie die Beobachtungen innerhalb einer jeweiligen Gruppe an verschiedenen Versuchseinheiten  $\mathbf{Y}_{ik}$  und  $\mathbf{Y}_{ik'}$  für alle  $k \neq k'$  voneinander unabhängig.

Die Beobachtungen innerhalb einer Gruppe werden zu einem Zufallsvektor  $\mathbf{Y}_i = (\mathbf{Y}'_{i1}, \dots, \mathbf{Y}'_{in_i})' \in \mathbb{R}^{d \cdot n_i}$  zusammengefasst, der normalverteilt ist mit dem Erwartungswertvektor  $E(\mathbf{Y}_i) = \mathbf{1}_{n_i} \otimes \boldsymbol{\mu}_i$  und der Kovarianzmatrix  $\text{Cov}(\mathbf{Y}_i) = \mathbf{I}_{n_i} \otimes \mathbf{S}_i$ . In der vorliegenden Arbeit wird ein Spezialfall der Kovarianzstrukturen der Gruppen betrachtet: Es wird angenommen, dass die Kovarianzmatrizen in allen Gruppen  $\mathbf{S}_i = \mathbf{S}_{i'} =: \mathbf{S}$  für alle  $i, i' = 1, \dots, a$  gleich sind, d.h. es wird von der *Homoskedastizität* der Daten ausgegangen.

Die Gesamtheit der Beobachtungen wird in einem normalverteilten  $N$ -dimensionalen Zufallsvektor  $\mathbf{Y}$ , mit  $N = \sum_{i=1}^a d \cdot n_i$ , zusammengefasst:

$$\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}'_1, \dots, \mathbf{Y}'_a)' \sim N(\boldsymbol{\mu}_Y, \mathbf{V}), \quad (2.3.2)$$

mit dem Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu}_Y = E(\mathbf{Y}) = (\mathbf{1}'_{n_1} \otimes \boldsymbol{\mu}'_1, \dots, \mathbf{1}'_{n_a} \otimes \boldsymbol{\mu}'_a)'$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{V} = \text{Cov}(\mathbf{Y}) = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{I}_{n_i} \otimes \mathbf{S}$ .

Die genaue Definition der multivariaten Normalverteilung gemäß Johnson und Kotz [11] (1972) befindet sich in Anhang A.1.1 auf Seite 71.

Mit der Designmatrix für die festen Faktoren  $\mathbf{X}_1 \in \mathbb{R}^{N \times ad}$  und derjenigen für die zufälligen Faktoren  $\mathbf{X}_2 = (\mathbf{X}_{21} : \dots : \mathbf{X}_{2a})$ , mit  $\mathbf{X}_{2i} \in \mathbb{R}^{N \times n_i}$ , wird ein linearer Zusammenhang durch das Modell

$$\mathbf{Y} = (\mathbf{X}_1 : \mathbf{X}_2) \begin{pmatrix} \boldsymbol{\mu} \\ \mathbf{Z} \end{pmatrix} + \boldsymbol{\epsilon} = \mathbf{X}_1 \boldsymbol{\mu} + \mathbf{X}_2 \mathbf{Z} + \boldsymbol{\epsilon}, \quad (2.3.3)$$

beschrieben. Beide Designmatrizen sind regulär, d.h.  $|\mathbf{X}_1| \neq 0$  sowie  $|\mathbf{X}_2| \neq 0$  und  $\boldsymbol{\mu} = (\boldsymbol{\mu}'_1, \dots, \boldsymbol{\mu}'_a)' = (\mu_{11}, \dots, \mu_{1d}, \dots, \mu_{a1}, \dots, \mu_{ad})'$  steht für einen unbekanntem Erwartungswertvektor, der noch zu schätzen ist.

Die Stufen der zufälligen Faktoren werden durch den normalverteilten Zufallsvektor  $\mathbf{Z} = (\mathbf{Z}'_1 : \dots : \mathbf{Z}'_a)'$  mit  $\mathbf{Z}_i = (Z_{i1}, \dots, Z_{in_i})' \sim N(\mathbf{0}, \tau^2 \mathbf{I}_{n_i})$  dargestellt, dabei sind  $Z_{ik}$  und  $Z_{i'k'}$  für alle  $i \neq i' = 1, \dots, a$  und  $k \neq k' = 1, \dots, n_i$  unabhängig.

Der Versuchsfehler  $\boldsymbol{\epsilon} = (\epsilon_{111}, \dots, \epsilon_{anad})' \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}_N)$  wird ebenfalls als normalverteilt angenommen.

Kurz zusammengefasst heißt das: Die zugrundeliegenden Annahmen dieses Modells sind zum einen die Normalverteilung des Zufallsvektors  $\mathbf{Y}_{ik}$  und zum anderen die Unabhängigkeit des Versuchsfehlers  $\boldsymbol{\epsilon}$  und der zufälligen Faktoren  $\mathbf{Z}$ . Daraus ergibt sich die Struktur der Kovarianzmatrix des Zufallsvektors  $\mathbf{Y}_{ik}$ . Für die Kovarianz und die Varianz der Beobachtungen  $Y_{iks}$  und  $Y_{iks'}$  an der  $k$ -ten Versuchseinheit der  $i$ -ten Gruppe gilt:

$$\begin{aligned} \text{Cov}(Y_{iks}, Y_{iks'}) &= E[(Y_{iks} - E(Y_{iks}))(Y_{iks'} - E(Y_{iks'}))] = \tau^2 \\ \text{und } \text{Var}(Y_{iks}) &= E[(Y_{iks} - E(Y_{iks}))^2] = \tau^2 + \sigma^2. \end{aligned}$$

Also hat die Kovarianzmatrix von  $\mathbf{Y}_{ik}$  folgende Struktur:

$$\mathbf{S} = \sigma^2 \mathbf{I}_d + \tau^2 \mathbf{J}_d = \begin{pmatrix} \sigma^2 + \tau^2 & \tau^2 & \dots & \tau^2 \\ \tau^2 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \tau^2 \\ \tau^2 & \dots & \tau^2 & \sigma^2 + \tau^2 \end{pmatrix}. \quad (2.3.4)$$

Diese Kovarianzstruktur wird als *Compound-Symmetry* bezeichnet. Die Annahme einer solchen Kovarianzstruktur ist dann berechtigt, wenn es sich beispielsweise um ein Laborexperiment handelt, bei dem Zellkulturen gleicher Abstammung aufgeteilt und unter verschiedenen Bedingungen untersucht werden. In einem solchen Fall ist davon auszugehen, dass sowohl die Kovarianzen zwischen den verschiedenen Beobachtungen an einer Versuchseinheit als auch die Varianzen dieser Beobachtungen gleich sind.

Um auf das einführende Beispiel (siehe 1.3, S.6) zurückzukommen: Hier liegt ein einfaktorielles Modell mit dem Faktor Dosis in vier Faktorstufen vor. Die unabhängige Wiederholungen des Versuches mit fünf verschiedenen Zellkulturen stellen die Stufen des zufälligen Faktors dar. Die Messungen an einer Zellkultur sind die Repeated Measures und die Annahme der Compound-Symmetry-Kovarianzstruktur ist in diesem Fall berechtigt.

## 2.4 Datenauswertung mit Hilfe der Repeated Measures ANOVA

Statistisches Testen besteht in der Formulierung zweier komplementärer Hypothesen: Einer Nullhypothese  $H_0$ , die zu überprüfen ist und einer Alternativhypothese  $H_1$ . Erstere beinhaltet die Aussage „Es gibt keinen Einfluss des Faktors auf die Messgröße“ und wird auf Grundlage einer stichprobenabhängigen Prüfgröße, deren Verteilung unter der Annahme der Gültigkeit der Nullhypothese bekannt ist, überprüft.

Im Idealfall sollte die Nullhypothese dann angenommen werden, wenn keine Unterschiede zwischen den Faktorstufen vorliegen, und abgelehnt werden, wenn dies nicht der Fall ist. Tatsächlich kann es sowohl falsch-negative als auch falsch-positive Testentscheidungen geben.

Es werden zwei Fehlerarten unterschieden: Man spricht von *Fehler 1. Art*, wenn die Nullhypothese  $H_0$  fälschlicherweise abgelehnt wird und von *Fehler 2. Art*, wenn die Nullhypothese  $H_0$  nicht abgelehnt wird, obwohl die Alternative zutrifft. Die Wahrscheinlichkeit  $\alpha$  für den Fehler 1. Art wird als *Signifikanzniveau* bzw. als *Niveau* des Tests bezeichnet. Die Größe  $(1 - \beta)$  heißt auch *Power* des Tests, wobei  $\beta$  die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art ist.

Welches Testverfahren konkret angewandt wird, hängt von den Eigenschaften der Beobachtungen ab. Liegen normalverteilte homoskedastische Beobachtungen vor, wird klassischerweise die Varianzanalyse mit Hilfe der Repeated Measures ANOVA durchgeführt. Diese erfolgt in drei Schritten:

- *Überprüfung der Globalhypothese*: Mit Hilfe der **Repeated Measures ANOVA** wird eine globale Nullhypothese über die Haupteffekte bzw. die Wechselwirkung überprüft. So werden beispielsweise in einem zweifaktoriellen Modell mit dem Faktor A in  $a$  Stufen und Faktor D in  $d$  Stufen folgende Nullhypothesen formuliert:

$$\begin{array}{ll} \text{Wechselwirkung} & H_0^{AD} : \mathbf{H}_{AD}\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}, \text{ mit } \mathbf{H}_{AD} = \mathbf{P}_a \otimes \mathbf{P}_d, \\ \text{Haupteffekt A} & H_0^A : \mathbf{H}_A\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}, \text{ mit } \mathbf{H}_A = \mathbf{P}_a \otimes \frac{1}{d}\mathbf{1}'_d, \\ \text{Haupteffekt D} & H_0^D : \mathbf{H}_D\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}, \text{ mit } \mathbf{H}_D = \frac{1}{a}\mathbf{1}'_a \otimes \mathbf{P}_d, \end{array}$$

$\mathbf{H}_{AD}$ ,  $\mathbf{H}_A$  und  $\mathbf{H}_D$  sind dabei Hypothesenmatrizen.

Um diese zu testen, werden Statistiken konstruiert, die unter jeweiligen Nullhypothesen  $F$ -verteilt sind. Die Teststatistiken für die ein- und zweifaktoriellen Designs sind im Anhang A.3 auf Seite 83 abgebildet.

Wird die globale Nullhypothese für den Haupteffekt verworfen, geht man zum nächsten Schritt der statistischen Analyse über.

- *Multiples Testen*: Es werden paarweise Vergleiche durchgeführt, um die vorliegenden Unterschiede zu lokalisieren. Führt man die multiplen Tests jeweils zum Signifikanzniveau  $\alpha$  (gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit) durch, so wird in der Regel die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Nullhypothese fälschlicherweise zu verwerfen,  $\alpha$  übersteigen. Also werden lokale Signifikanzniveaus in Einzelvergleichen derart angepasst, dass das gewählte multiple Signifikanzniveau möglichst eingehalten wird. Dazu existieren diverse Testverfahren (Bonferroni-Holm [10], 1979; Scheffé-Test [18], 1959; usw.), die das lokale Signifikanzniveau auf verschiedene Art und Weise adjustieren und die familienbezogene Fehlerrate (*family wise error rate*, FWER) streng kontrollieren (siehe z.B. Hochberg und Tamhane [9], 1987).
- *Konstruktion der Konfidenzintervalle*: In der Regel wird die Konstruktion von Konfidenzintervallen von Anwendern und Behörden (ICH E9 Guideline) gefordert. Die auf der Grundlage von paarweisen Vergleichen konstruierten Konfidenzintervalle sind aber nicht unbedingt mit der Testentscheidung kompatibel: Bei einer Ablehnung der Nullhypothese ist es nicht ausgeschlossen, dass eines der zu dieser Hypothese konstruierten Konfidenzintervalle die Null enthält.

Besteht zwischen den zu untersuchenden Faktoren eine Wechselwirkung, sind die Schätzer für die Effekte verzerrt und die Ergebnisse der Tests für die Haupteffekte nicht zuverlässig. Es könnte sowohl ein signifikanter Unterschied zwischen den Faktorstufen festgestellt werden, obwohl es tatsächlich keine Differenz gibt, als auch eine tatsächlich vorliegende Diskrepanz nicht erkannt werden. Daher sollten die Haupteffekte der Faktoren in entsprechend aufgetrennten Datensätzen untersucht werden. Auf diesem Wege kann ein wechselseitiger Einfluss der Faktoren ausgeschlossen werden.

Die Entscheidungen über die Existenz der Haupteffekte werden nach folgendem Schema getroffen:

- Zunächst wird überprüft, ob eine signifikante Wechselwirkung vorliegt: Die Nullhypothese  $H_0^{AD}$  wird geprüft.
- Falls  $H_0^{AD}$  signifikant abgelehnt wird, teilt man den Datensatz  $\mathbf{Y}$  (2.3.2) nach Stufen des Faktors  $D$  auf:  $\mathbf{Y}_1, \dots, \mathbf{Y}_s, \dots, \mathbf{Y}_d$ , mit  $\mathbf{Y}_s = (Y_{11s}, \dots, Y_{1ns}, \dots, Y_{a1s}, \dots, Y_{ans})' \in \mathbb{R}^{an}$ . Daraufhin wird der Haupteffekt des Faktors  $A$  in  $d$  parallelen einfaktoriellen F-Tests zum adjustierten Signifikanzniveau  $\alpha_A$  untersucht. Für die Adjustierung des Signifikanzniveaus wird in dieser Arbeit die Bonferroni-Methode (siehe Bonferroni [1], 1936) gewählt. Die Nullhypothese für den Haupteffekt des Faktors  $A$  wird genau dann verworfen, wenn in mindestens einem der einfaktoriellen F-Tests die Nullhypothese verworfen wird. Die Haupteffekte des Faktors  $D$  werden analog in  $a$  parallelen einfakto-

riellen F-Tests in den Datensätzen  $\mathbf{Y}_1, \dots, \mathbf{Y}_i, \dots, \mathbf{Y}_a$  zum Signifikanzniveau  $\alpha_D$  analysiert.

- Falls keine signifikante Wechselwirkung vorliegt, d.h. falls  $H_0^{AD}$  angenommen wird, werden die Nullhypothesen  $H_0^A$  oder  $H_0^D$  geprüft.

Diese Vorgehensweise wird als „sequentielles Testen“ bezeichnet. Werden die Tests auf Haupteffekte und Wechselwirkung jeweils zum Signifikanzniveau  $\alpha$  durchgeführt, so wird die FWER nicht mehr kontrolliert, da die Testentscheidungen voneinander abhängig sind. In der Regel wird das vorgegebene Signifikanzniveau überschritten – man spricht in diesem Fall von *liberalem* Testverhalten.

Die Ergebnisse der Simulationsstudien sind in Abbildung 6.2 in Abschnitt 6.2.1 auf Seite 57 dargestellt.

## 3 Simultane Testverfahren

In den letzten sechzig Jahren sind verschiedene simultane Testverfahren entwickelt worden, die in der Lage sind, das Problem der Einhaltung des multiplen Signifikanzniveaus durch Adjustierung des lokalen Testniveaus  $\alpha_\ell$  – das Testniveau für die Teilhypothese  $H_0^\ell$  –, zu lösen.

So erhält man beispielsweise bei der sogenannten *Bonferroni-Korrektur* (Bonferroni [1], 1936) die simultanen Konfidenzintervalle mittels Konstruktion von  $q$  Konfidenzintervallen jeweils zum Niveau  $\alpha_\ell = \frac{\alpha}{q}$ . Diese Methode ist einfach in der Durchführung und für verschiedene multiple Testsituationen geeignet. Eventuelle Korrelationen zwischen den einzelnen Testgrößen werden hier bei der Korrektur der Signifikanzniveaus nicht berücksichtigt. Dies führt zu einem konservativen Test: Die tatsächliche Überdeckungswahrscheinlichkeit der simultanen Konfidenzintervalle ist größer als  $(1 - \alpha)$ .

Auch bei der Konstruktion von simultanen Konfidenzintervallen nach Scheffé [18] (1959) und Tukey (siehe Hochberg und Tamhane [17] (1987), Kapitel 8) wird die Korrelation zwischen den einzelnen Tests bei der Adjustierung des Signifikanzniveaus nicht berücksichtigt.

### 3.1 Das Verfahren von Bretz et al. (2001)

Das von Bretz, Genz und Hothorn (siehe Bretz et al. [3], (2001)) in ihrem Artikel „*On the Numerical Availability of Multiple Comparison Procedures*“ präsentierte Verfahren basiert auf der *Union-Intersection*-Methode und berücksichtigt, im Gegensatz zu den oben erwähnten multiplen Tests, die Korrelation zwischen den einzelnen Tests. Die im Artikel vorgestellte numerische Lösung zur Berechnung der äquikoordinaten Quantile der  $q$ -variaten  $t$ -Verteilung basiert auf einer Quasi-Monte-Carlo-Methode und bezieht die Korrelationsmatrix in die Kalkulation mit ein.

Das Verfahren von Bretz, Genz und Hothorn wurde für homoskedastische unabhängige normalverteilte Beobachtungen  $Y_{ks} \sim N(\mu_s, \sigma^2)$  für  $s = 1, \dots, d$  und  $k = 1, \dots, n_s$  entwickelt. Der Erwartungswertvektor der Stichproben  $\boldsymbol{\mu}$  wird durch  $\hat{\boldsymbol{\mu}} = (\hat{\mu}_1, \dots, \hat{\mu}_d)'$  geschätzt. Dieser ist ebenfalls normalverteilt  $\hat{\boldsymbol{\mu}} \sim (\boldsymbol{\mu}, \sigma^2 \mathbf{V})$  mit  $\mathbf{V} = \text{diag} \left( \frac{1}{n_1}, \dots, \frac{1}{n_d} \right)$ ,

wobei  $n_s$  für den Stichprobenumfang der  $s$ -ten Stichprobe steht.

Die Varianz  $\sigma^2$  wird durch Stichprobenvarianz  $S^2$  geschätzt, so dass der Schätzer einer skalierten  $\chi^2$ -Verteilung folgt:  $\frac{\nu}{\sigma^2} S^2 \sim \chi_\nu^2$ .

Für eine Auswahl von Kontrasten  $\mathbf{c}'_\ell$  für  $\ell = 1, \dots, q$  werden Teilhypothesen  $H_0^\ell : \mathbf{c}'_\ell \boldsymbol{\mu} = 0$  über die Linearkombination von Erwartungswerten  $\mu_s$  formuliert. Zu jeder Teilhypothese  $H_0^\ell$  gehört eine Prüfgröße

$$T_\ell = \frac{\sum_{s=1}^d c_{\ell s} \hat{\mu}_s}{S \sqrt{\sum_{s=1}^d c_{\ell s}^2 / n_s}}.$$

Der Vektor der Teststatistiken

$$\mathbf{T} = (T_1, \dots, T_q)' \sim t_{q, \nu, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{R}}, \quad \text{mit } \boldsymbol{\delta} = \left( \frac{\sum_{s=1}^d c_{\ell s} \mu_s}{\sigma \sqrt{\sum_{s=1}^d c_{\ell s}^2 / n_s}} \right)_{\ell=1, \dots, q} \quad (3.1.1)$$

folgt einer  $q$ -variaten  $t$ -Verteilung mit  $\nu$  Freiheitsgraden, dem Nichtzentralitätsparameter  $\boldsymbol{\delta}$  und der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$ . Letztere wird durch die Standardisierung von dem Produkt  $\sigma^2 \mathbf{C} \mathbf{V} \mathbf{C}'$  der Kontrastmatrix  $\mathbf{C}$  und der Kovarianzmatrix des Mittelwertvektors  $\sigma^2 \mathbf{V}$  erhalten.

Unter der Nullhypothese ist  $\boldsymbol{\delta} = \mathbf{0}$ , folglich ist die Teststatistik  $\mathbf{T}$  unter  $H_0$  zentral  $q$ -variater  $t$ -verteilt. Die genaue Definition der multivariaten  $t$ -Verteilung gemäß Johnson und Kotz [11] (1972) befindet sich im Anhang A.1.3 auf Seite 72.

Eine Teilhypothese  $H_0^\ell$  wird zweiseitig abgelehnt, wenn der Betrag der entsprechenden Prüfgröße  $|T_\ell|$  größer ist, als das zugehörige  $(1 - \alpha)$ -Quantil der  $t$ -Verteilung  $t_{q, \nu, \mathbf{R}, 1-\alpha}$ . Die Entscheidung über die Gültigkeit der globalen Nullhypothese  $H_0 : \mu_1 = \dots = \mu_d$  kann auf Grundlage der Teststatistiken  $T_\ell$  getroffen werden. Die dazugehörige Testgröße ist das Maximum der Teststatistiken  $T_\ell$  für  $\ell = 1, \dots, q$ :

$$T_{max} = \max\{|T_1|, \dots, |T_q|\}.$$

Die Globalhypothese  $H_0$  wird abgelehnt, falls  $T_{max}$  größer als das  $(1 - \alpha)$ -Quantil  $t_{q, \nu, \mathbf{R}, 1-\alpha}$  ist.

Sowohl die einzelnen Teststatistiken  $T_\ell$  als auch die Maximum-Teststatistik  $T_{max}$  werden mit einem einzigen Quantil  $t_{q, \nu, \mathbf{R}, 1-\alpha}$  der multivariaten  $t$ -Verteilung verglichen. Dadurch ist sichergestellt, dass das multiple Signifikanzniveau  $\alpha$  eingehalten wird. Bei der Konstruktion von simultanen  $(1 - \alpha)$ -Konfidenzintervallen wird ebenfalls auf dieses Quantil zurückgegriffen.

Das Konfidenzintervall  $\mathcal{I}_{c_\ell}$  zu dem  $\ell$ -ten Vergleich nimmt dann folgende Gestalt an:

$$\mathcal{I}_{c_\ell} = \left[ \sum_{s=1}^d c_{\ell s} \hat{\mu}_s - t_{q,\nu,\mathbf{R},1-\alpha} S \sqrt{\sum_{s=1}^d c_{\ell s}^2 / n_s}, \sum_{s=1}^d c_{\ell s} \hat{\mu}_s + t_{q,\nu,\mathbf{R},1-\alpha} S \sqrt{\sum_{s=1}^d c_{\ell s}^2 / n_s} \right].$$

Die Testentscheidungen können ebenso auf Grundlage der Konfidenzintervalle getroffen werden. Die Nullhypothese  $H_0^\ell$  wird dann abgelehnt, wenn das zugehörige Konfidenzintervall  $\mathcal{I}_{c_\ell}$  die Null nicht beinhaltet. Die Globalhypothese wird abgelehnt, sobald in mindestens einem der Konfidenzintervalle  $\mathcal{I}_{c_\ell}$  für  $\ell = 1, \dots, q$  die Null nicht enthalten ist.

Oft ist die Annahme der Unabhängigkeit jedoch durch das Versuchsdesign nicht gerechtfertigt. Daher wäre es sinnvoll, die Methode von Bretz, Genz und Hothorn auf die nicht notwendigerweise unabhängigen Beobachtungen zu erweitern, was in der vorliegenden Arbeit durchgeführt worden ist.

Dabei bestand die größte Schwierigkeit darin, einen Analogon für den Varianzschätzer  $S^2$ , der von Bretz et al. für unabhängige normalverteilte homoskedastische Beobachtungen hergeleitet wurde, für die Repeated Measures zu entwickeln. Dieser Schätzer ist nicht nur erwartungstreu, sondern folgt auch einer skalierten  $\chi^2$ -Verteilung. Somit folgt eine Testgröße, die nach dem gleichen Prinzip wie die Testgröße  $\mathbf{T}$  (3.1.1) konstruiert ist, einer exakten multivariaten  $t$ -Verteilung.



# 4 Simultane Konfidenzintervalle für eine Gruppe

Zunächst wird in diesem Abschnitt ein einfaches Studiendesign – das einfaktorielle Design – in den Fokus gerückt. Anschließend werden multiple Kontrasttests und simultane Konfidenzintervalle für ein Design mit einer Gruppe von Versuchseinheiten und zwei Sub-Plot-Faktoren hergeleitet.

## 4.1 RM-F1: Einfaktorielles Design

### 4.1.1 Statistisches Modell

Untersucht wird eine homogene Gruppe von  $n$  Versuchseinheiten (VE), die einer Behandlung unterzogen werden. Dabei werden an jeder Versuchseinheit  $d$  Messungen durchgeführt, so dass die Gesamtzahl aller Messpunkte  $N = nd$  beträgt.

Es liegt ein einfaktorielles Modell mit einem festen Faktor  $D$  und  $n$  unabhängigen Wiederholungen vor:

Tabelle 4.1: Beobachtungen in einem RM-F1-Design

VE	Faktor D					Beobachtungsvektor
	1	...	s	...	d	
1	$Y_{11}$	...	$Y_{1s}$	...	$Y_{1d}$	$\mathbf{Y}_1$
⋮	⋮		⋮		⋮	⋮
$k$	$Y_{k1}$	...	$Y_{ks}$	...	$Y_{kd}$	$\mathbf{Y}_k$
⋮	⋮		⋮		⋮	⋮
$n$	$Y_{n1}$	...	$Y_{ns}$	...	$Y_{nd}$	$\mathbf{Y}_n$

Die Beobachtungen an einer Versuchseinheit  $\mathbf{Y}_k$  sind  $d$ -variater normalverteilt:

$$\mathbf{Y}_k = (Y_{k1}, \dots, Y_{kd})' \sim N(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{S}), \quad (4.1.1)$$

mit dem Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu} = E(\mathbf{Y}_k) = (\mu_1, \dots, \mu_d)'$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{S} = Cov(\mathbf{Y}_k) = \sigma^2 \mathbf{I}_d + \tau^2 \mathbf{J}_d$ .

An verschiedenen Versuchseinheiten  $\mathbf{Y}_k$  und  $\mathbf{Y}_{k'}$  sind die Beobachtungen für alle  $k \neq k'$  unabhängig und bilden den Vektor aller Beobachtungen

$$\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}'_1, \dots, \mathbf{Y}'_k, \dots, \mathbf{Y}'_n)' \sim N(\boldsymbol{\mu}_Y, \mathbf{V}). \quad (4.1.2)$$

Dieser ist normalverteilt mit dem Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu}_Y = E(\mathbf{Y}) = \mathbf{1}_n \otimes \boldsymbol{\mu}$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{V} = Cov(\mathbf{Y}) = \mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}$ .

Es wird ein linearer Zusammenhang angenommen:

$$Y_{ks} = \mu_s + Z_k + \epsilon_{ks} \quad \text{für } k = 1, \dots, n \text{ und } s = 1, \dots, d,$$

beziehungsweise in der Matrixschreibweise:

$$\mathbf{Y} = \underbrace{(\mathbf{1}_n \otimes \mathbf{I}_d)}_{\mathbf{X}_1} \boldsymbol{\mu} + \underbrace{(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_d)}_{\mathbf{X}_2} \mathbf{Z} + \boldsymbol{\epsilon}, \quad (4.1.3)$$

mit  $\mathbf{X}_1$  und  $\mathbf{X}_2$  als Designmatrizen (vgl. in (2.3.3), S. 12).

Der Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu}$  ist noch unbekannt und wird aus den Daten geschätzt. Nach dem Satz von Gauss-Markov-Aitken (siehe Anhang A.1.11, S. 74) kann  $\boldsymbol{\mu}$  durch den gewöhnlichen Kleinste-Quadrate-Schätzer  $\hat{\boldsymbol{\mu}}_0 = (\mathbf{X}'_1 \mathbf{X}_1)^{-1} \mathbf{X}'_1 \mathbf{Y} = \bar{\mathbf{Y}}$  erwartungstreu geschätzt werden. Das ist möglich, da die Bedingung

$$\mathbf{X}'_1 \mathbf{V} (\mathbf{I}_N - \mathbf{X}_1 (\mathbf{X}'_1 \mathbf{X}_1)^{-1} \mathbf{X}'_1) = \mathbf{0}$$

erfüllt ist und somit gilt:

$$\hat{\boldsymbol{\mu}} = \hat{\boldsymbol{\mu}}_0 = \bar{\mathbf{Y}} = (\bar{Y}_{\cdot 1}, \dots, \bar{Y}_{\cdot d})'. \quad (4.1.4)$$

Dabei steht  $\bar{Y}_{\cdot s} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n Y_{ks}$  für den Mittelwert in der  $s$ -ten Stufe des Faktors  $D$ .

### 4.1.2 Hypothesen, Vektor der Vergleiche und seine Kovarianzmatrix

Im Gegensatz zur Varianzanalyse werden bei den multiplen Kontrasttests die paarweisen bzw. komplexen Vergleiche durchgeführt, ohne zuvor die Globalhypothese geprüft zu haben – d.h. ohne festzustellen, ob überhaupt an irgendeiner Stelle ein Unterschied zwischen den Faktorstufen vorliegt.

In Bezug auf das vorliegende Design ist es von Interesse, ob zwischen den Faktorstufen des Faktors  $D$  signifikante Unterschiede existieren. Ebenso wichtig ist es herauszufinden, wo genau und wie groß diese Unterschiede sind. Um diese Fragen zu beantworten, wird eine Familie von Nullhypothesen  $\mathcal{F} = \{H_0^1, \dots, H_0^q\}$  gebildet. Die einzelnen Teilhypothesen werden mit Hilfe des Erwartungswertvektors  $\boldsymbol{\mu}$  und einer im Abschnitt 2.2

präsentierten Kontrastmatrix  $\mathbf{C} = (\mathbf{c}'_1, \dots, \mathbf{c}'_q)$  formuliert:

$$H_0^\ell : \mathbf{c}'_\ell \boldsymbol{\mu} = 0, \quad \text{für alle } \ell = 1, \dots, q. \quad (4.1.5)$$

Die Globalhypothese  $H_0^D : \mu_1 = \dots = \mu_d$  für den Test auf Haupteffekt D ist ein Schnitt der Teilhypothesen  $H_0^D = \bigcap_{1 \leq \ell \leq q} \{H_0^\ell\}$ . Also wird durch das Prüfen der Teilhypothesen auch die Globalhypothese getestet.

Für die Überprüfung der Nullhypothese  $H_0^\ell$  wird eine  $t$ -verteilte Teststatistik  $T_\ell$  konstruiert. Diese wird über den Vergleich  $\hat{\eta}_\ell = \mathbf{c}'_\ell \hat{\boldsymbol{\mu}}$  und seine Varianz  $\text{Var}(\hat{\eta}_\ell)$  formuliert. Die einzelnen Vergleiche werden gleichzeitig durchgeführt und bilden einen Vektor der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}} = \mathbf{C} \hat{\boldsymbol{\mu}}$ .

Im Folgenden wird ein solcher Vektor und seine Kovarianzmatrix präsentiert. Des Weiteren wird die für die Berechnung des  $q$ -variaten  $t$ -Quantils benötigte Korrelationsmatrix des Vektors der Vergleiche gegeben.

Die Gestalt des Vektors der Vergleiche hängt von der Wahl der Kontrastmatrix ab. Für Dunnett-Kontraste werden sowohl die Kovarianz- als auch die Korrelationsmatrix des Vektors der Vergleiche

$$\hat{\boldsymbol{\eta}} = \mathbf{C} \hat{\boldsymbol{\mu}} = \left( \underbrace{\hat{\mu}_1 - \hat{\mu}_2}_{=\hat{\eta}_1}, \dots, \underbrace{\hat{\mu}_1 - \hat{\mu}_d}_{=\hat{\eta}_q} \right)' = (\hat{\eta}_1, \dots, \hat{\eta}_q)' \in \mathbb{R}^q, \quad \text{mit } q = d - 1, \quad (4.1.6)$$

beispielsweise an dieser Stelle angegeben. Die Kovarianz- und Korrelationsmatrizen für die übrigen im Abschnitt 2.2 vorgestellten Kontraste befinden sich im Anhang A.4 auf Seite 85.

Für die Kovarianzmatrix von  $\hat{\boldsymbol{\eta}}$  gilt gemäß dem Satz A.1.10 (siehe Anhang, S. 74):

$$\text{Cov}(\hat{\boldsymbol{\eta}}) = \text{Cov}(\mathbf{C} \hat{\boldsymbol{\mu}}) = \mathbf{C} \frac{1}{n} \mathbf{S} \mathbf{C}' = \frac{1}{n} \left( \sigma^2 \mathbf{C} \mathbf{I}_d \mathbf{C}' + \tau^2 \underbrace{\mathbf{C} \mathbf{J}_d \mathbf{C}'}_{=0} \right),$$

wobei  $\mathbf{S}$  (4.1.1) die Kovarianzmatrix von  $\mathbf{Y}_k$  ist.

Dann gilt für die Kovarianzmatrix von  $\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}$ :

$$\boldsymbol{\Sigma} = \text{Cov}(\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}) = \sigma^2 \mathbf{C} \mathbf{C}' = \sigma^2 \begin{pmatrix} 2 & 1 & \dots & 1 \\ 1 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 1 \\ 1 & \dots & 1 & 2 \end{pmatrix}_{q \times q}. \quad (4.1.7)$$

Die Kovarianzmatrix  $\Sigma = (\varsigma_{\ell\ell'})_{\ell,\ell'=1,\dots,q}$  ist  $q \times q$ -dimensional und die zugehörige Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  hat folgende Gestalt:

$$\mathbf{R} = (\rho_{\ell\ell'})_{\ell,\ell'=1,\dots,q} = \begin{pmatrix} 1 & 0.5 & \cdots & 0.5 \\ 0.5 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0.5 \\ 0.5 & \cdots & 0.5 & 1 \end{pmatrix} \quad \text{mit } \rho_{\ell\ell'} = \frac{\varsigma_{\ell\ell'}}{\sqrt{\varsigma_{\ell\ell}\varsigma_{\ell'\ell'}}}. \quad (4.1.8)$$

Für die Konstruktion der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  ist die Information über die Kontrastmatrix und die Anzahl der Faktorstufen im jeweiligen Design hinreichend.

Allerdings werden für die Konstruktion der Teststatistiken  $T_\ell$  die Varianzen der einzelnen Vergleiche benötigt, d.h. für die Teststatistik sind nur die Diagonalelemente der Kovarianzmatrix relevant. Die Varianz der einzelnen Vergleiche setzt sich zusammen aus einem konstanten Vorfaktor und  $\sigma^2$ .

Sowohl bei  $\Sigma$  als auch bei den Kovarianzmatrizen der Vektoren der Vergleiche, die mit den übrigen Kontrastmatrizen in (2.2) konstruiert sind, ist  $\sigma^2$  die einzige unbekannte, noch zu schätzende Größe.

### 4.1.3 Varianzschätzer und seine Verteilung

Um eine Testgröße zu konstruieren, die exakt multivariat  $t$ -verteilt ist, benötigen wir einen Schätzer für  $\sigma^2$ , der nicht nur erwartungstreu ist, sondern auch einer skalierten  $\chi^2$ -Verteilung folgt.

#### SATZ 4.1.1. (ERWARTUNGSTREUE VARIANZSCHÄTZER)

Sei  $\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}'_1, \dots, \mathbf{Y}'_k, \dots, \mathbf{Y}'_n) \sim N(\boldsymbol{\mu}_Y, \mathbf{V})$  ein normalverteilter Zufallsvektor mit dem Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu}_Y = E(\mathbf{Y}) = \mathbf{1}_n \otimes \boldsymbol{\mu}$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{V} = \text{Cov}(\mathbf{Y}) = \mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}$ , mit  $\mathbf{Y}_k$  (4.1.1) und  $\boldsymbol{\mu} = E(\mathbf{Y}_k)$ , und  $\mathbf{S} = \text{Cov}(\mathbf{Y}_k)$ .

Dann ist

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{r(\mathbf{A})} \mathbf{Y}' \mathbf{A} \mathbf{Y} \quad (4.1.9)$$

für eine symmetrische Matrix  $\mathbf{A} = \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d$  ein erwartungstreuer Schätzer für  $\sigma^2$ .

Des Weiteren gilt:

$$\frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2 = \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{Y}' \mathbf{A} \mathbf{Y} \sim \chi^2_\nu$$

ist zentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu = r(\mathbf{A})$  Freiheitsgraden.

BEWEIS:

Es soll gezeigt werden:  $E(\hat{\sigma}^2) = \sigma^2$ .

Dem Satz von Lancaster (A.1.12, S. 74) zufolge gilt:

$$\begin{aligned}
 E\left(\frac{1}{r(\mathbf{A})}\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y}\right) &= \frac{1}{r(\mathbf{A})} (Sp[\mathbf{A} Cov(\mathbf{Y})] + E(\mathbf{Y})'\mathbf{A}E(\mathbf{Y})) \\
 &= \frac{1}{r(\mathbf{A})} \left( Sp[(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d)(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S})] + \underbrace{(\mathbf{1}'_n \mathbf{P}_n \mathbf{1}_n)}_{=0} \otimes (\boldsymbol{\mu}' \mathbf{P}_d \boldsymbol{\mu}) \right) \\
 &= \frac{1}{r(\mathbf{A})} Sp\left[\mathbf{P}_n \otimes (\mathbf{P}_d(\sigma^2 \mathbf{I}_d + \tau^2 \mathbf{J}_d))\right] \\
 &= \frac{1}{r(\mathbf{A})} Sp\left[\mathbf{P}_n \otimes \sigma^2 \mathbf{P}_d\right] = \sigma^2.
 \end{aligned}$$

Also ist  $\hat{\sigma}^2$  ein erwartungstreuer Schätzer für  $\sigma^2$ .

Ebenfalls zu beweisen ist, dass  $\frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2 = \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y} \sim \chi^2_\nu$ .

Es werden die Bedingungen des Satzes über die Verteilung von quadratischen Formen (A.1.14, S. 75) für die quadratische Form  $\mathbf{Y}'\left(\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\right)\mathbf{Y}$  geprüft.

- Zum einen soll die Kovarianzmatrix  $\mathbf{V} = Cov(\mathbf{Y}) = \mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}$  regulär sein. Diese Voraussetzung ist erfüllt: Da die Matrizen  $\mathbf{I}_n$  und  $\mathbf{S}$  regulär sind, d.h.  $|\mathbf{I}_n| \neq 0$  und  $|\mathbf{S}| \neq 0$ , ist auch das Kroneckerprodukt der beiden Matrizen regulär:  $|\mathbf{V}| = |\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}| \neq 0$ .
- Zum anderen soll das Produkt der Matrix  $\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{V}$  idempotent sein, d.h.  $\left(\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\mathbf{V}\right)^2 = \frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\mathbf{V}$ .  
Zunächst wird nur das Produkt der Matrix  $\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{V}$  betrachtet:

$$\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\mathbf{V} = \frac{1}{\sigma^2}(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d)(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}) = \frac{1}{\sigma^2}\mathbf{P}_n \otimes \sigma^2\mathbf{P}_d = \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d = \mathbf{A}.$$

Offensichtlich ist die Matrix  $\mathbf{A}$  als Kroneckerprodukt von zwei idempotenten Matrizen ebenfalls idempotent:

$$\mathbf{A}^2 = (\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d)(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d) = \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d.$$

Somit gilt für das Produkt:  $\left(\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\mathbf{V}\right)^2 = \mathbf{A}^2 = \mathbf{A}$ ; also ist das Produkt der Kovarianzmatrix  $\mathbf{V}$  und der Matrix  $\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}$  idempotent.

- Schließlich werden die Ränge von  $\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\mathbf{V}$  und  $\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}$  auf Gleichheit überprüft:

$$r\left(\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\mathbf{V}\right) = r(\mathbf{A}) = r\left(\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\right).$$

Der Rang von dem Produkt  $\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\mathbf{V}$  ist damit gleich dem Rang der Matrix  $\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}$ .

Alle Bedingungen des Satzes sind erfüllt, folglich ist die quadratische Form

$$\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{Y}' \mathbf{A} \mathbf{Y} \sim \chi_\nu^2(\lambda)$$

nichtzentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu = r(\mathbf{A}) = (n - 1)(d - 1)$  Freiheitsgraden und dem Nichtzentralitätsparameter  $\lambda = E(\mathbf{Y})' \mathbf{A} E(\mathbf{Y})$ .

Da der Wert des Letzteren

$$\lambda = (\mathbf{1}_n \otimes \boldsymbol{\mu})' \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d \right) (\mathbf{1}_n \otimes \boldsymbol{\mu}) = \frac{1}{\sigma^2} \underbrace{(\mathbf{1}'_n \mathbf{P}_n \mathbf{1}_n)}_{=0} \otimes (\boldsymbol{\mu}' \mathbf{P}_d \boldsymbol{\mu}) = 0$$

beträgt, ist die quadratische Form  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{Y}' \mathbf{A} \mathbf{Y} = \frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2$  zentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu$  Freiheitsgraden.  $\square$

#### 4.1.4 Teststatistik und ihre Verteilung

Um die Nullhypothese  $H_0^D$  (4.1.5) zu testen, wird mit Hilfe eines Vektors der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}$  und des Varianzschätzers  $\hat{\sigma}^2$  (4.1.9) eine Teststatistik konstruiert:

$$\mathbf{T} = \sqrt{n} (T_1, \dots, T_q)' = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\eta}_1}{\sqrt{f_1 \hat{\sigma}^2}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_\ell}{\sqrt{f_\ell \hat{\sigma}^2}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_q}{\sqrt{f_q \hat{\sigma}^2}} \right)',$$

wobei  $\mathbf{f} = (f_1, \dots, f_\ell, \dots, f_q)'$  ein von der Wahl der Kontrastmatrix abhängiger Vektor von konstanten Vorfaktoren ist. Für Dunnett-, Tukey- und Average-Vergleiche sind die Vorfaktoren in jeder Teilstatistik  $T_\ell$  gleich:  $f_\ell = f$  für alle  $\ell = 1, \dots, q$ .

Der Vektor  $\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}$ , wie in (4.1.6) konstruiert, ist als Linearkombination normalverteilter Zufallsvariablen ebenfalls normalverteilt:

$$\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}} \sim N(\sqrt{n} \boldsymbol{\eta}, \boldsymbol{\Sigma}), \text{ mit } \sqrt{n} \hat{\eta}_\ell \sim N(\sqrt{n} \eta_\ell, f_\ell \sigma^2), \text{ für } \ell = 1, \dots, q,$$

mit dem Erwartungswertvektor  $\sqrt{n} \boldsymbol{\eta}$  und der Kovarianzmatrix  $\boldsymbol{\Sigma} = \sigma^2 \mathbf{C} \mathbf{C}'$  wie in (4.1.7).

Ein erwartungstreuer Varianzschätzer  $\hat{\sigma}^2$  (4.1.9) für  $\sigma^2$ , der einer skalierten  $\chi^2$ -Verteilung folgt, wurde bereits hergeleitet. Um eine Aussage über die Verteilung der Teststatistik treffen zu können, bleibt es lediglich zu zeigen, dass der Nenner und der Zähler der Teststatistik  $\mathbf{T}$  voneinander unabhängig sind.

##### SATZ 4.1.2. (VERTEILUNG DER TESTSTATISTIK)

$\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}} \sim N(\sqrt{n} \boldsymbol{\eta}, \boldsymbol{\Sigma})$  sei ein  $q$ -dimensionaler normalverteilter Vektor der Vergleiche zu einer Kontrastmatrix  $\mathbf{C} \in \mathbb{R}^{q \times d}$  in (2.2), mit einem Erwartungswertvektor  $E(\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}) = \sqrt{n} \boldsymbol{\eta}$  und der Kovarianzmatrix  $\text{Cov}(\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}) = \boldsymbol{\Sigma}$ , und  $\mathbf{R}$  sei die Korrelationsmatrix von  $\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}$ , wie bereits im Abschnitt 4.1.2 formuliert.

Außerdem sei  $\sigma^2 \mathbf{f} = \text{diag}(\boldsymbol{\Sigma})$  ein Vektor der Diagonalelemente der Kovarianzmatrix mit einem Vektor der konstanten Vorfaktoren  $\mathbf{f} \in \mathbb{R}^q$ . Des Weiteren sei  $\hat{\sigma}^2$  ein Schätzer für  $\sigma^2$  aus dem Satz 4.1.1, mit  $\frac{\nu}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2 \sim \chi_\nu^2$ .

Dann folgt die Teststatistik

$$\mathbf{T} = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\eta}_1}{\sqrt{f_1 \hat{\sigma}^2}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_q}{\sqrt{f_q \hat{\sigma}^2}} \right)' \sim t_{q, \nu, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{R}}$$

einer  $q$ -variaten  $t$ -Verteilung mit  $\nu$  Freiheitsgraden, der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  und dem Nichtzentralitätsparameter  $\boldsymbol{\delta} = \sqrt{n} \left( \frac{\eta_\ell}{\sqrt{f_\ell \sigma^2}} \right)_{1 \leq \ell \leq q}$ .

*Beweis.* Es wird die Teststatistik

$$\mathbf{T} = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\eta}_1}{\sqrt{f_1 \hat{\sigma}^2}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_q}{\sqrt{f_q \hat{\sigma}^2}} \right)' = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\eta}_1 / \sqrt{f_1}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_q / \sqrt{f_q}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2}} \right)',$$

betrachtet, wobei  $\mathbf{f} = (f_1, \dots, f_q)'$  ein fester Vektor der Vorfaktoren ist.

Der Schätzer des Erwartungswertvektors  $\hat{\boldsymbol{\mu}}$  (4.1.4) lässt sich als Produkt der Matrix  $\frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \otimes \mathbf{I}_d$  und des Datenvektors  $\mathbf{Y}$  darstellen:  $\hat{\boldsymbol{\mu}} = (\bar{Y}_{\cdot 1}, \dots, \bar{Y}_{\cdot d})' = \left( \frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \otimes \mathbf{I}_d \right) \mathbf{Y}$ .

Somit ist der Vektor der Vergleiche durch  $\hat{\boldsymbol{\eta}} = \mathbf{C} \hat{\boldsymbol{\mu}} = \mathbf{C} \left( \frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \otimes \mathbf{I}_d \right) \mathbf{Y}$  gegeben.

Zu zeigen ist, dass

$$\left( \frac{\hat{\eta}_1}{\sqrt{f_1}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_q}{\sqrt{f_q}} \right)' = \mathbf{F} \hat{\boldsymbol{\eta}} = \underbrace{\mathbf{F} \mathbf{C} \left( \frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \otimes \mathbf{I}_d \right)}_{=: \mathbf{B}} \mathbf{Y} \quad \text{und} \quad \hat{\sigma}^2 = \mathbf{Y}' \underbrace{\frac{1}{r(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d)} (\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d)}_{=: \mathbf{A}} \mathbf{Y}$$

unabhängig sind, wobei  $\mathbf{F} = \text{diag}(f_1, \dots, f_q)$  eine Diagonalmatrix ist.

In diesem Fall gilt:

$$\begin{aligned} \mathbf{B} \text{Cov}(\mathbf{Y}) \mathbf{A} &= \mathbf{F} \mathbf{C} \left( \frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \otimes \mathbf{I}_d \right) (\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}) \left( \frac{1}{r(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d)} \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d \right) \\ &= \frac{1}{r(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d)} \mathbf{F} \mathbf{C} \left( \frac{1}{n} \underbrace{\mathbf{1}'_n \mathbf{I}_n \mathbf{P}_n}_{=0} \right) \otimes (\mathbf{I}_d \mathbf{S} \mathbf{P}_d) = \mathbf{0}. \end{aligned}$$

Nach dem Satz von Craig-Sakamoto (A.1.15, S. 75) sind  $(\hat{\eta}_1 / \sqrt{f_1}, \dots, \hat{\eta}_q / \sqrt{f_q})'$  und  $\hat{\sigma}^2$  unabhängig.

Dementsprechend folgt die Teststatistik  $\mathbf{T} \sim t_{q, \nu, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{R}}$  einer  $q$ -variaten  $t$ -Verteilung mit  $\nu$  Freiheitsgraden, der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  und dem Nichtzentralitätsparameter  $\boldsymbol{\delta}$ .  $\square$

Im Abschnitt 4.1.2 auf Seite 22 wurde ein Vektor der Vergleiche sowie seine Kovarianz-

und Korrelationsmatrizen am Beispiel der Dunnett-Kontraste vorgestellt. Die zu den Dunnett-Vergleichen gehörende Teststatistik

$$\mathbf{T}_{Dun} = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\mu}_1 - \hat{\mu}_s}{\sqrt{2\hat{\sigma}^2}} \right)_{s=2,\dots,d} \sim t_{q,\nu,\delta,\mathbf{R}}, \text{ mit } \boldsymbol{\delta} = \sqrt{n} \left( \frac{\mu_1 - \mu_s}{\sqrt{2\sigma^2}} \right)_{s=2,\dots,d},$$

ist  $q$ -variater  $t$ -verteilt mit  $q = d - 1$ ,  $\nu = (n - 1)(d - 1)$  Freiheitsgraden, dem Nichtzentralitätsparameter  $\boldsymbol{\delta}$  und der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  (4.1.8, S. 24).

Die Testentscheidung über die Nullhypothesen  $H_0^\ell$ , d.h. über die Nichtexistenz eines signifikanten Unterschieds im  $\ell$ -ten Vergleich, erfolgt aufgrund des Vergleichs jeder einzelnen Teststatistik  $T_\ell$  mit dem äquikoordinaten  $(1 - \alpha)$ -Quantil  $t_{q,\nu,\mathbf{R},1-\alpha}$  der  $t$ -Verteilung. Eine Nullhypothese  $H_0^\ell$  wird genau dann zweiseitig abgelehnt, wenn der Betrag der Teststatistik  $|T_\ell|$  größer ist als das Quantil  $t_{q,\nu,\mathbf{R},1-\alpha}$ . Dadurch wird nicht nur eine bedeutende Differenz festgestellt, sondern gleichzeitig auch das Ausmaß ebendieser ersichtlich. Diese Information ermöglicht es dem Anwender gleichfalls, die Relevanz dieses Unterschieds zu beurteilen.

Dieser Informationsvorteil, der bei der Anwendung von multiplen Kontrasttests besteht, ist bei den ANOVA-Tests nicht gegeben, da bei diesen ausschließlich Globalhypothesen betrachtet werden.

Die Globalhypothese  $H_0^D$  für den Test auf Haupteffekt D als ein Schnitt der Teilhypothesen wird bei den multiplen Kontrasttest dann abgelehnt, falls mindestens eine der Teilhypothesen abgelehnt wird. Das heißt konkret:  $H_0^D : \mu_1 = \dots = \mu_d$  wird abgelehnt, wenn das Maximum über den Beträgen der Teststatistiken  $T_{max}$  größer als das Quantil  $t_{q,\nu,\mathbf{R},1-\alpha}$  ist.

#### 4.1.5 Simultane Konfidenzintervalle

Die Testentscheidungen können auch auf Grundlage der simultanen Konfidenzintervalle getroffen werden. Es werden  $q$  Konfidenzintervalle konstruiert:

$$\mathcal{I}_{\eta_\ell} = \left[ \hat{\eta}_\ell - t_{q,\nu,\mathbf{R},1-\alpha} \sqrt{f_\ell \hat{\sigma}^2}, \hat{\eta}_\ell + t_{q,\nu,\mathbf{R},1-\alpha} \sqrt{f_\ell \hat{\sigma}^2} \right], \text{ für } \ell = 1, \dots, q.$$

Die Nullhypothese  $H_0^\ell$  wird dann abgelehnt, wenn die Null nicht im Konfidenzintervall  $\mathcal{I}_{\eta_\ell}$  enthalten ist, und die globale Nullhypothese  $H_0$  wird abgelehnt, falls in mindestens einem der Konfidenzintervalle  $\mathcal{I}_{\eta_\ell}$  für  $\ell = 1, \dots, q$  die Null nicht enthalten ist.

Alle Entscheidungen – die Testentscheidungen über die Teststatistiken und Testentscheidungen über die simultanen Konfidenzintervalle – sind kompatibel. Das bedeutet, dass im Fall einer Ablehnung der Nullhypothese  $H_0^D$  die entsprechenden Konfidenz-

intervalle  $\mathcal{I}_{\eta_e}$  die Null nicht beinhalten. Mit anderen Worten: Die Testentscheidungen über die Teststatistiken stimmen immer mit den Testentscheidungen über die simultanen Konfidenzintervalle überein.

Das multiple Signifikanzniveau wird bei diesem Verfahren gut eingehalten, die Ergebnisse der dazugehörigen Simulationsstudien sind in Abbildung 6.1 in Abschnitt 6.2.1 auf Seite 57 dargestellt.

## 4.2 RM-F2: Zweifaktorielles Design

Nun wird ein etwas komplexeres Modell als das bereits vorgestellte einfaktorielle RM-F1 betrachtet. Bei manchen Fragestellungen ist es angebracht, die Messungen zu einem Faktor unter unterschiedlichen Bedingungen zu wiederholen. So entsteht ein Versuchsplan mit einer Gruppe von Versuchseinheiten und zwei Sub-Plot-Faktoren.

### 4.2.1 Statistisches Modell

Das einfaktorielle Modell RM-F1 wird um einen weiteren Faktor ergänzt. Es werden insgesamt  $N = nbd$  Beobachtungen an  $n$  Versuchseinheiten (VE) einer homogenen Gruppe gemacht. Zwei gekreuzte feste Faktoren liegen vor: Faktor  $B$  in  $b$  Stufen und Faktor  $D$  in  $d$  Stufen.

Tabelle 4.2: Beobachtungen in einem RM-F2-Design

VE	Faktor B										Beobach- -tungs- -vektor	
	1					$\dots j \dots$	$b$					
	Faktor D					$\dots$	Faktor D					
	1	$\dots$	s	$\dots$	d	$\dots$	1	$\dots$	s	$\dots$	d	
1	$Y_{111}$	$\dots$	$Y_{11s}$	$\dots$	$Y_{11d}$	$\dots$	$Y_{1b1}$	$\dots$	$Y_{1bs}$	$\dots$	$Y_{1bd}$	$\mathbf{Y}_1$
$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$		$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$		$\vdots$	$\vdots$
$k$	$Y_{k11}$	$\dots$	$Y_{k1s}$	$\dots$	$Y_{k1d}$	$\dots$	$Y_{kb1}$	$\dots$	$Y_{kbs}$	$\dots$	$Y_{kbd}$	$\mathbf{Y}_k$
$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$		$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$		$\vdots$	$\vdots$
$n$	$Y_{n11}$	$\dots$	$Y_{n1s}$	$\dots$	$Y_{n1d}$	$\dots$	$Y_{nb1}$	$\dots$	$Y_{nbs}$	$\dots$	$Y_{nbd}$	$\mathbf{Y}_n$

Die Beobachtungen an einer Versuchseinheit  $\mathbf{Y}_k$  sind  $(bd)$ -variater normalverteilt:

$$\mathbf{Y}_k = (Y_{k11}, \dots, Y_{kbd})' \sim N(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{S}), \quad (4.2.10)$$

mit dem Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu} = E(\mathbf{Y}_k) = (\mu_{11}, \dots, \mu_{1d}, \dots, \mu_{b1}, \dots, \mu_{bd})'$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{S} = Cov(\mathbf{Y}_k) = \sigma^2 \mathbf{I}_{bd} + \tau^2 \mathbf{J}_{bd}$ .

Die unabhängigen Beobachtungsvektoren  $\mathbf{Y}_k$  bilden den normalverteilten Vektor aller Beobachtungen

$$\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}'_1, \dots, \mathbf{Y}'_k, \dots, \mathbf{Y}'_n)' \sim N(\boldsymbol{\mu}_Y, \mathbf{V}), \quad (4.2.11)$$

dabei stehen  $\boldsymbol{\mu}_Y = E(\mathbf{Y}) = \mathbf{1}_n \otimes \boldsymbol{\mu}$  für den Erwartungswertvektor und  $\mathbf{V} = Cov(\mathbf{Y}) = \mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}$  für die Kovarianzmatrix.

Es wird ein linearer Zusammenhang angenommen:

$$Y_{kjs} = \mu_{js} + Z_k + \epsilon_{kjs} \quad \text{für } k = 1, \dots, n, j = 1, \dots, b \text{ und } s = 1, \dots, d.$$

Für die Gesamtheit aller Beobachtungen wird die Matrixschreibweise benutzt, um das lineare Modell zu notieren (vgl. Abschnitt 2.3):

$$\mathbf{Y} = \underbrace{(\mathbf{1}_n \otimes \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{I}_d)}_{\mathbf{X}_1} \boldsymbol{\mu} + \underbrace{(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_b \otimes \mathbf{1}_d)}_{\mathbf{X}_2} \mathbf{Z} + \boldsymbol{\epsilon}. \quad (4.2.12)$$

Der Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu}$  wird analog zum einfaktoriellen Design durch  $\hat{\boldsymbol{\mu}} = \overline{\mathbf{Y}} = (\overline{Y}_{\cdot 11}, \dots, \overline{Y}_{\cdot 1d}, \dots, \overline{Y}_{\cdot b1}, \dots, \overline{Y}_{\cdot bd})'$  erwartungstreu geschätzt.

### 4.2.2 Hypothesen

Bei zwei- und mehrfaktoriellen Designs werden nicht nur die Haupteffekte jedes einzelnen Faktors untersucht, sondern auch die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Faktoren, die für den Anwender ebenfalls von Interesse sein könnten.

- **Haupteffekt B:** Mit Hilfe einer Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_B := \mathbf{C}_b \otimes \frac{1}{d} \mathbf{1}'_d$  werden  $q_B$  Vergleiche zwischen den Stufen des Faktors  $B$  konstruiert, wobei  $\mathbf{C}_b \in \mathbb{R}^{q_B \times b}$  eine der in (2.2) vorgestellten Kontrastmatrizen ist. Es wird eine Familie von Nullhypothesen gebildet:

$$\mathcal{F}_B = \{H_0^1, \dots, H_0^{q_B}\}, \text{ mit } H_0^\ell : \eta_\ell = 0, \text{ für alle } \ell = 1, \dots, q_B, \quad (4.2.13)$$

wobei  $\eta_\ell$  für den  $\ell$ -ten Vergleich steht:  $\boldsymbol{\eta}_B = \mathbf{H}_B \boldsymbol{\mu} = (\eta_1, \dots, \eta_\ell, \dots, \eta_{q_B})'$ .

**Bemerkung:** Die Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_B$  sowie alle im Folgenden formulierten oder nach dem gleichen Prinzip konstruierten Hypothesenmatrizen sind insbesondere Kontrastmatrizen, d.h. für jede Hypothesenmatrix gilt:  $\mathbf{H} \cdot \mathbf{1}_{bd} = \mathbf{0}$ .

- **Haupteffekt D:** Analog zu der oben beschriebenen Vorgehensweise wird die Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_D := \frac{1}{b} \mathbf{1}'_b \otimes \mathbf{C}_d$  mit Hilfe von  $\mathbf{C}_d \in \mathbb{R}^{q_D \times d}$ , wie in (2.2), konstruiert. Für den Vektor der Vergleiche  $\boldsymbol{\eta}_D = \mathbf{H}_D \boldsymbol{\mu} = (\eta_1, \dots, \eta_\ell, \dots, \eta_{q_D})'$  wird eine Familie von Nullhypothesen gebildet:

$$\mathcal{F}_D = \{H_0^1, \dots, H_0^{q_D}\}, \text{ mit } H_0^\ell : \eta_\ell = 0, \text{ für alle } \ell = 1, \dots, q_D. \quad (4.2.14)$$

- **Wechselwirkung:** Als Hypothesenmatrix wird  $\mathbf{H}_{BD} := \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d$  verwendet, wobei  $\mathbf{P}_d \in \mathbb{R}^{d \times d}$  und  $\mathbf{P}_b \in \mathbb{R}^{b \times b}$  (2.1.1) Projektoren sind. Zu den Vergleichen  $\boldsymbol{\eta}_{BD} = \mathbf{H}_{BD} \boldsymbol{\mu} = (\eta_{11}, \dots, \eta_{js}, \dots, \eta_{bd})'$  wird eine Familie von Nullhypothesen gebildet:

$$\mathcal{F}_{BD} = \{H_0^{js} \mid H_0^{js} : \eta_{js} = 0, \text{ für alle } j = 1, \dots, b, s = 1, \dots, d\}. \quad (4.2.15)$$

Solche Vergleiche – mit den Projektoren als Kontrastmatrizen – werden klassischerweise bei ANOVA-basierten Auswertungen konstruiert.

In Abhängigkeit von der Fragestellung des Anwenders, können die Effekte der Faktoren in einem nach der Stufe des jeweils anderen Faktors aufgetrennten Datensatz untersucht werden. Die entsprechenden Nullhypothesen für die Haupteffekte werden ebenfalls über die Vektoren der Vergleiche formuliert:

- **Haupteffekt B|D:** Mit der Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_{B|D} := \mathbf{C}_b \otimes \mathbf{I}_d$  wird der Vektor der Vergleiche  $\boldsymbol{\eta}_{B|D} = \mathbf{H}_{B|D}\boldsymbol{\mu} = (\eta_{11}, \dots, \eta_{q_B 1}, \dots, \eta_{1d}, \dots, \eta_{q_B d})'$  konstruiert. Die entsprechende Familie von Nullhypothesen  $\mathcal{F}_{B|D} = \{H_0^{11}, \dots, H_0^{q_B 1}, \dots, H_0^{1d}, \dots, H_0^{q_B d}\}$ , mit den Teilhypothesen

$$H_0^{\ell s} : \quad \eta_{\ell s} = 0, \quad \text{für alle } \ell = 1, \dots, q_B, s = 1, \dots, d \quad (4.2.16)$$

wird gebildet.

- **Haupteffekt D|B:** Der Vektor der Vergleiche  $\boldsymbol{\eta}_{D|B} = \mathbf{H}_{D|B}\boldsymbol{\mu} = (\eta_{11}, \dots, \eta_{1q_D}, \dots, \eta_{b1}, \dots, \eta_{bq_D})'$  wird mit der Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_{D|B} := \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{C}_d$  konstruiert. Die entsprechende Familie von Nullhypothesen  $\mathcal{F}_{D|B} = \{H_0^{11}, \dots, H_0^{1q_D}, \dots, H_0^{b1}, \dots, H_0^{bq_D}\}$ , mit den Teilhypothesen

$$H_0^{\ell s} : \quad \eta_{j\ell} = 0, \quad \text{für alle } \ell = 1, \dots, q_D, j = 1, \dots, b \quad (4.2.17)$$

wird gebildet.

Bei den multiplen Kontrasttests besteht die Möglichkeit Kontrastmatrizen so zu gestalten, dass die Fragestellung der Anwender optimal beantwortet werden kann. Je nach der Problemstellung könnte nur ein Haupteffekt oder nur die Überprüfung der Wechselwirkung von Interesse sein, sowie auch Kombinationen aus Haupteffekten und Wechselwirkung. So kann eine Auswahl von Kontrasten in einer gemeinsamen Hypothesenmatrix zusammengefasst werden. Die folgenden gemeinsamen Hypothesenmatrizen könnten dabei entstehen:

$$\mathbf{H}_{BD,D,D|B} = (\mathbf{H}'_{BD} \vdots \mathbf{H}'_D \vdots \mathbf{H}'_{D|B})' \quad (4.2.18)$$

$$\text{oder } \mathbf{H}_{D|B,B|D} = (\mathbf{H}'_{D|B} \vdots \mathbf{H}'_{B|D})'. \quad (4.2.19)$$

Falls sowohl die Wechselwirkungen als auch alle Haupteffekte Gegenstand des Interesses sind, kann eine gesamte Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_{all}$  aus einzelnen Hypothesenmatrizen gebildet werden:

$$\mathbf{H}_{all} = \left( \mathbf{H}'_{BD} \vdots \mathbf{H}'_B \vdots \mathbf{H}'_D \vdots \mathbf{H}'_{B|D} \vdots \mathbf{H}'_{D|B} \right)'. \quad (4.2.20)$$

Der entsprechende Vektor aller Vergleiche wird durch das Produkt dieser Hypothesenmatrix und des Erwartungswertvektors gebildet:

$$\boldsymbol{\eta}_{all} = \mathbf{H}_{all}\boldsymbol{\mu} = (\boldsymbol{\eta}'_{BD}, \boldsymbol{\eta}'_B, \boldsymbol{\eta}'_D, \boldsymbol{\eta}'_{B|D}, \boldsymbol{\eta}'_{D|B})' \in \mathbb{R}^{q_{all}}, \quad (4.2.21)$$

wobei  $q_{all} = q_{BD} + q_B + q_D + dq_B + bq_D$  für die Anzahl aller Vergleiche steht.

Die gleichzeitige Durchführung der Tests für die Haupteffekte und auf Wechselwirkung macht das sequentielle Testen, das bei der ANOVA-basierten Analyse Anwendung findet, bei den multiplen Kontrasttests überflüssig. Außerdem wird bei dieser Vorgehensweise das multiple Signifikanzniveau im strengen Sinne kontrolliert.

Die Familie von Nullhypothesen zu  $\boldsymbol{\eta}_{all}$  setzt sich aus den bereits vorgestellten Familien der Nullhypothesen zusammen:

$$\mathcal{F}_{all} = \{\mathcal{F}_{BD}, \mathcal{F}_B, \mathcal{F}_D, \mathcal{F}_{B|D}, \mathcal{F}_{D|B}\}. \quad (4.2.22)$$

Je mehr Vergleiche gleichzeitig ausgeführt werden, desto konservativer wird der Test. Daher ist es sinnvoll, die zu überprüfenden Effekte sorgfältig auszuwählen.

### 4.2.3 Vektoren der Vergleiche

Im vorherigen Abschnitt wurden die Nullhypothesen über die Vektoren der Vergleiche formuliert. Für die Konstruktion der  $t$ -verteilten Teststatistiken werden außerdem die Kenntnisse über deren Kovarianzmatrizen benötigt. Um die zu diesen Teststatistiken zugehörigen  $t$ -Quantilen bestimmen zu können, ist ebenfalls die Information über die Korrelationsmatrizen der Vektoren der Vergleiche erforderlich.

Im Folgenden sollen nun die entsprechenden Vektoren der Vergleiche zu den in Abschnitt 4.2.2 vorgestellten Hypothesen am Beispiel der Dunnett-Kontraste präsentiert und sowohl die zugehörigen Kovarianzmatrizen als auch die Korrelationsmatrizen bestimmt werden.

#### Wechselwirkung

Zur Überprüfung der Nullhypothese  $H_0^{BD}$  (4.2.15) wird der  $bd$ -dimensionale Vektor der Vergleiche

$$\hat{\boldsymbol{\eta}}_{BD} = \mathbf{H}_{BD}\hat{\boldsymbol{\mu}} = \left( \underbrace{\hat{\mu}_{11} - \bar{\mu}_{1.} - \bar{\mu}_{.1} + \bar{\mu}_{..}}_{\hat{\eta}_{11}}, \dots, \underbrace{\hat{\mu}_{bd} - \bar{\mu}_{b.} - \bar{\mu}_{.d} + \bar{\mu}_{..}}_{\hat{\eta}_{bd}} \right)' \in \mathbb{R}^{bd}$$

konstruiert.

Die Kovarianzmatrix  $\boldsymbol{\Sigma}_{BD} = Cov(\sqrt{n}\hat{\boldsymbol{\eta}}_{BD})$  ergibt sich nach dem Satz A.1.10 zu

$$\boldsymbol{\Sigma}_{BD} = \mathbf{H}_{BD} \mathbf{S} \mathbf{H}'_{BD} = \sigma^2 (\mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d), \quad (4.2.23)$$

mit  $\mathbf{S}$  der Kovarianzmatrix von  $\mathbf{Y}_k$  (4.2.10).

Die aus  $\boldsymbol{\Sigma}_{BD}$  konstruierte Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_{BD}$  (vgl. Abschnitt 4.1.2) enthält keine unbekannt Parameter:

$$\mathbf{R}_{BD} = \mathbf{R}_b \otimes \mathbf{R}_d, \text{ mit } \mathbf{R}_b = \begin{pmatrix} 1 & \frac{-1}{b-1} & \cdots & \frac{-1}{b-1} \\ \frac{-1}{b-1} & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \frac{-1}{b-1} \\ \frac{-1}{b-1} & \cdots & \frac{-1}{b-1} & 1 \end{pmatrix}_{b \times b}, \quad (4.2.24)$$

und  $\mathbf{R}_d \in \mathbb{R}^{d \times d}$ . Die Erscheinungsform des Vektors der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}} = \mathbf{H} \hat{\boldsymbol{\mu}}$  zu den Hypothesen über die Haupteffekte hängt einerseits von dem Design und andererseits von den gewählten Kontrasten ab. An dieser Stelle werden die Kovarianz- und Korrelationsmatrizen für die Vektoren der Vergleiche für Dunnett-Kontraste exemplarisch betrachtet. Für Tukey-, Williams- und Average-Kontraste sind die entsprechenden Korrelations- und Kovarianzmatrizen im Anhang A.4 auf Seite 85 dargestellt.

## Haupteffekt B

Zur Überprüfung der Nullhypothese  $H_0^B$  (4.2.13) wird ein Vektor der Vergleiche

$$\hat{\boldsymbol{\eta}}_B = \mathbf{H}_B \hat{\boldsymbol{\mu}} = \left( \underbrace{\bar{\hat{\mu}}_1 - \bar{\hat{\mu}}_2}_{\hat{\eta}_1}, \dots, \underbrace{\bar{\hat{\mu}}_1 - \bar{\hat{\mu}}_b}_{\hat{\eta}_{q_B}} \right)' \in \mathbb{R}^{q_B}, \quad q_B = b - 1$$

konstruiert.

Die Kovarianzmatrix von  $\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}_B$  entspricht derjenigen eines Vektors der Vergleiche im einfaktoriellen Design  $\boldsymbol{\Sigma}$  (4.1.7, S. 23), mit einem Vorfaktor  $\frac{1}{d}$  versehen:

$$\boldsymbol{\Sigma}_B = \text{Cov}(\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}_B) = \frac{1}{d} \boldsymbol{\Sigma} = \frac{\sigma^2}{d} \begin{pmatrix} 2 & 1 & \cdots & 1 \\ 1 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 1 \\ 1 & \cdots & 1 & 2 \end{pmatrix}_{q_B \times q_B}. \quad (4.2.25)$$

Die aus der Kovarianzmatrix  $\Sigma_B$  konstruierte Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_B \in \mathbb{R}^{q_B \times q_B}$  entspricht exakt der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  (4.1.8, S. 24):

$$\mathbf{R}_B = \begin{pmatrix} 1 & 0.5 & \cdots & 0.5 \\ 0.5 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0.5 \\ 0.5 & \cdots & 0.5 & 1 \end{pmatrix}. \quad (4.2.26)$$

Werden die Vergleiche zwischen den Stufen des Faktors  $B$  in jeder Stufe des Faktors  $D$  durchgeführt, so steigt die Anzahl der Vergleiche auf  $q_{B|D} = (b-1)d$  und deren Vektor gestaltet sich wie folgt:

$$\hat{\boldsymbol{\eta}}_{B|D} = \mathbf{H}_{B|D} \hat{\boldsymbol{\mu}} = \left( \underbrace{\hat{\eta}_{11}, \hat{\eta}_{21}, \dots, \hat{\eta}_{q_B 1}}_{b-1 \text{ Vergleiche für } s=1}, \dots, \underbrace{\hat{\eta}_{1d}, \hat{\eta}_{2d}, \dots, \hat{\eta}_{q_B d}}_{b-1 \text{ Vergleiche für } s=d} \right)' \in \mathbb{R}^{q_{B|D}}.$$

Die Kovarianzmatrix von  $\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}_{B|D}$  ist nun

$$\Sigma_{B|D} = \text{Cov}(\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}_{B|D}) = (\mathbf{C}_b \otimes \mathbf{I}_d) \mathbf{S} (\mathbf{C}'_b \otimes \mathbf{I}_d) = \Sigma \otimes \mathbf{I}_d, \quad (4.2.27)$$

mit der Kovarianzmatrix  $\Sigma \in \mathbb{R}^{q_B \times q_B}$  wie in (4.1.7).

Die Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_{B|D} \in \mathbb{R}^{q_{B|D} \times q_{B|D}}$  ist ebenfalls ein Kroneckerprodukt der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_B$  und einer  $d$ -dimensionalen Einheitsmatrix  $\mathbf{I}_d$ :

$$\mathbf{R}_{B|D} = \mathbf{R}_B \otimes \mathbf{I}_d, \text{ mit } \mathbf{R}_B \text{ (4.2.26)}. \quad (4.2.28)$$

## Haupteffekt D

Die Konstruktion des Vektors der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_D = \mathbf{H}_D \hat{\boldsymbol{\mu}}$ , seiner Kovarianzmatrix  $\Sigma_D$  und seiner Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_D$  für die Überprüfung der Nullhypothese  $H_0^D$  (4.2.14) erfolgt analog zu den oben erläuterten Vorgehensweise für  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_B$ ,  $\Sigma_B$  und  $\mathbf{R}_B$ .

Die Kovarianz- und Korrelationsmatrix von  $\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}_D \in \mathbb{R}^{q_D}$ ,  $q_D = d-1$ , sind gegeben durch

$$\Sigma_D = \text{Cov}(\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}_D) = \frac{1}{b} \Sigma \in \mathbb{R}^{q_D \times q_D} \text{ mit } \mathbf{R}_D = \mathbf{R} \in \mathbb{R}^{q_D \times q_D}, \quad (4.2.29)$$

mit der Kovarianzmatrix  $\Sigma$  (4.1.7, S. 23) und der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  (4.1.8, S. 24).

Werden die Vergleiche zwischen den Faktorstufen des Faktors  $B$  in jeder Faktorstufe des Faktors  $D$  durchgeführt, so ist die Anzahl der Vergleiche  $q_{D|B} = b(d-1)$ .

Die Kovarianz- und Korrelationsmatrix von  $\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}_{D|B}$  sind dann durch

$$\Sigma_{D|B} = \text{Cov}(\sqrt{n} \hat{\boldsymbol{\eta}}_{D|B}) = \mathbf{I}_b \otimes \Sigma, \quad \Sigma \in \mathbb{R}^{q_D \times q_D} \quad \text{und} \quad \mathbf{R}_{D|B} = \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{R} \quad (4.2.30)$$

gegeben.

### Kombinationen von Kontrasten

Werden alle Vergleiche gleichzeitig ausgeführt, so wird die zu  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{all}$  (4.2.21) gehörige Kovarianzmatrix  $\boldsymbol{\Sigma}_{all} = Cov(\hat{\boldsymbol{\eta}}_{all}) = \mathbf{H}_{all} Cov(\boldsymbol{\mu}) \mathbf{H}'_{all}$  wie folgt aussehen:

$$\boldsymbol{\Sigma}_{all} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\Sigma}_{BD} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \boldsymbol{\Sigma}_B & \mathbf{0} & \boldsymbol{\Sigma}_{q_B} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{1}'_d & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \boldsymbol{\Sigma}_D & \mathbf{0} & \frac{1}{b} \mathbf{1}'_b \otimes \boldsymbol{\Sigma}_{q_D} \\ \mathbf{0} & \boldsymbol{\Sigma}_{q_B} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{1}'_d & \mathbf{0} & \boldsymbol{\Sigma}_{B|D} & \sigma^2 \mathbf{C}_b \otimes \mathbf{C}'_d \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \frac{1}{b} \mathbf{1}'_b \otimes \boldsymbol{\Sigma}_{q_D} & \sigma^2 \mathbf{C}_b \otimes \mathbf{C}'_d & \boldsymbol{\Sigma}_{D|B} \end{pmatrix}, \quad (4.2.31)$$

wobei die Kovarianzmatrizen  $\boldsymbol{\Sigma}_{q_B} \in \mathbb{R}^{q_B \times b}$  und  $\boldsymbol{\Sigma}_{q_D} \in \mathbb{R}^{q_D \times d}$  mit einer entsprechend dimensionierten Kovarianzmatrix  $\boldsymbol{\Sigma}$  (4.1.7) übereinstimmen und  $\mathbf{C}_d \in \mathbb{R}^{q_D \times d}$  sowie  $\mathbf{C}_b \in \mathbb{R}^{q_B \times b}$  die Kontrastmatrizen aus Abschnitt 2.2 sind.

Alle Elemente der Kovarianzmatrix  $\boldsymbol{\Sigma}_{all} = (\varsigma_{\ell, \ell'})_{\ell, \ell'=1, \dots, q_{all}}$  sind entweder Null oder haben nur noch  $\sigma^2$  als unbekanntem Parameter. Somit hängt die Korrelationsmatrix

$$\mathbf{R}_{all} = (\rho_{\ell \ell'})_{\ell, \ell'=1, \dots, q_{all}} \text{ mit } \rho_{\ell, \ell'} = \frac{\varsigma_{\ell \ell'}}{\sqrt{\varsigma_{\ell \ell} \varsigma_{\ell' \ell'}}} \quad (4.2.32)$$

nur noch von den gewählten Kontrasten und der Anzahl der Faktorstufen ab.

Werden nur einige ausgewählte Effekte untersucht, wie zum Beispiel bei der Hypothese mit der Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_{BD, D, D|B} = (\mathbf{H}'_{BD} : \mathbf{H}'_D : \mathbf{H}'_{D|B})'$  (4.2.18), so wird die Kovarianzmatrix zum Vektor der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{BD, D, D|B}$  die entsprechenden Teilmatrizen der  $\boldsymbol{\Sigma}_{all}$  enthalten:

$$\boldsymbol{\Sigma}_{BD, D, D|B} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\Sigma}_{BD} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \boldsymbol{\Sigma}_D & \frac{1}{b} \mathbf{1}'_b \otimes \boldsymbol{\Sigma}_{q_D} \\ \mathbf{0} & \frac{1}{b} \mathbf{1}'_b \otimes \boldsymbol{\Sigma}_{q_D} & \boldsymbol{\Sigma}_{D|B} \end{pmatrix}.$$

Die Korrelationsmatrix wird analog zu der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_{all}$  konstruiert und hängt gleichfalls nur noch vom Design und den gewählten Kontrasten ab.

Der einzige unbekannt Parameter, der für die Konstruktion der Teststatistiken benötigt wird und noch zu schätzen ist, ist  $\sigma^2$ . Der Unterschied zu dem Varianzschätzer im einfaktoriellen Design liegt hier nur in der weiteren Unterindizierung: Anstatt eines festen Faktors liegen nun zwei gekreuzte Faktoren vor. Die Schätzung der Varianz des Vektors der Kontraste erfolgt entsprechend zum einfaktoriellen Design.

Im folgenden Satz wird ein erwartungstreuer Varianzschätzer vorgestellt, der außerdem

einer skalierten  $\chi^2$ -Verteilung folgt.

**SATZ 4.2.1. (VERTEILUNG UND ERWARTUNGSTREUE VON VARIANZSCHÄTZER)**

Sei  $\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}'_1, \dots, \mathbf{Y}'_k, \dots, \mathbf{Y}'_n)'$   $\sim N(\boldsymbol{\mu}_Y, \mathbf{V})$  ein normalverteilter Zufallsvektor mit dem Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu}_Y = E(\mathbf{Y}) = \mathbf{1}_n \otimes \boldsymbol{\mu}$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{V} = \text{Cov}(\mathbf{Y}) = \mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}$ , mit  $\mathbf{Y}_k$ ,  $\boldsymbol{\mu}$  und  $\mathbf{S}$  wie in Abschnitt 4.2.1 formuliert und sei  $\mathbf{A} = \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d$  eine symmetrische Matrix.

(1) Dann ist

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{r(\mathbf{A})} \mathbf{Y}' \mathbf{A} \mathbf{Y} \tag{4.2.33}$$

ein erwartungstreuer Schätzer für  $\sigma^2$ .

(2) Der skalierte Varianzschätzer  $\frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2 = \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{Y}' \mathbf{A} \mathbf{Y} \sim \chi^2_\nu$  folgt einer zentralen  $\chi^2$ -Verteilung mit  $\nu = r(\mathbf{A}) = (n - 1)(b - 1)(d - 1)$  Freiheitsgraden.

BEWEIS:

Siehe in Anhang A.2.1 auf Seite 77. □

### 4.2.4 Teststatistiken und deren Verteilung

Eine Nullhypothese wird durch den Vergleich der entsprechenden Teststatistik, die einer  $q$ -variaten  $t$ -Verteilung folgt, mit dem zugehörigen äquikoordinaten  $(1 - \alpha)$ -Quantil (vgl. Abschnitt 3.1) dieser Verteilung überprüft.

Die Teststatistiken für die in Abschnitt 4.2.2 auf Seite 31 formulierten Nullhypothesen werden nachfolgend betrachtet, dabei wird der Vektor der Vergleiche mit Hilfe der Dunnett-Kontraste konstruiert.

- Teststatistik zu der Nullhypothese  $H_0^{BD}$  (4.2.15) für den Test auf Wechselwirkung :

$$\mathbf{T}_{BD} = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\boldsymbol{\eta}}_{BD}}{\sqrt{\frac{(d-1)(b-1)}{d \cdot b} \hat{\sigma}^2}} \right)' \in \mathbb{R}^{bd}.$$

- Teststatistik zu der Nullhypothese  $H_0^B$  (4.2.13) für den Test auf Haupteffekt  $B$ :

$$\mathbf{T}_B = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\boldsymbol{\eta}}_B}{\sqrt{\frac{2}{d} \hat{\sigma}^2}} \right)' \in \mathbb{R}^{b-1}.$$

- Teststatistik zu der Nullhypothese  $H_0^D$  (4.2.14) für den Test auf Haupteffekt  $D$ :

$$\mathbf{T}_D = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\boldsymbol{\eta}}_D}{\sqrt{\frac{2}{b} \hat{\sigma}^2}} \right)' \in \mathbb{R}^{d-1}.$$

- Teststatistik zu der Nullhypothese  $H_0^{B|D}$  (4.2.16) für den Test auf Haupteffekt  $B$  in jeder Stufe des Faktors  $D$ :

$$\mathbf{T}_{B|D} = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\boldsymbol{\eta}}_{B|D}}{\sqrt{2 \hat{\sigma}^2}} \right)' \in \mathbb{R}^{(b-1)d}.$$

- Teststatistik zu der Nullhypothese  $H_0^{D|B}$  (4.2.17) für den Test auf Haupteffekt  $D$  in jeder Stufe des Faktors  $B$ :

$$\mathbf{T}_{D|B} = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\boldsymbol{\eta}}_{D|B}}{\sqrt{2 \hat{\sigma}^2}} \right)' \in \mathbb{R}^{b(d-1)}.$$

In Abschnitt 4.2.2 wurde bereits erwähnt, dass auch für eine spezifische Auswahl von Haupteffekten eine Hypothesenmatrix formuliert werden kann; als Beispiel wurden die Hypothesenmatrizen  $\mathbf{H}_{all}$  (4.2.20),  $\mathbf{H}_{BD,B,B|D}$  (4.2.18) und  $\mathbf{H}_{D|B,B|D}$  (4.2.19) genannt. Mit Hilfe dieser Hypothesenmatrizen wurden Vergleichsvektoren konstruiert und nun sollen die zugehörigen Teststatistiken vorgestellt werden:

- Werden die Vergleiche auf Wechselwirkung und auf die Haupteffekte  $B$  und  $D$  sowohl in gesamten Datensatz als auch im entsprechend aufgeteilten Datensatz gleichzeitig ausgeführt, so sieht die Gesamtteststatistik folgendermaßen aus:

$$\mathbf{T}_{all} = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\boldsymbol{\eta}}_\ell}{\sqrt{f_\ell \hat{\sigma}^2}} \right)_{1 \leq \ell \leq q_{all}} = (\mathbf{T}'_{BD}, \mathbf{T}'_B, \mathbf{T}'_D, \mathbf{T}'_{B|D}, \mathbf{T}'_{D|B})' \in \mathbb{R}^{q_{all}}.$$

- Statistik für den gleichzeitigen Test auf den Haupteffekt  $B$  und die Wechselwirkung:

$$\mathbf{T}_{BD,B,B|D} = (\mathbf{T}'_{BD}, \mathbf{T}'_B, \mathbf{T}'_{B|D})' \in \mathbb{R}^{q_{BD,B,B|D}} \quad \text{mit } q_{BD,B,B|D} = q_{BD} + q_B + q_{B|D}$$

- Statistik für den Test auf den Haupteffekt  $D$  in jeder Stufe des Faktors  $B$  und auf den Haupteffekt  $B$  in jeder Stufe des Faktors  $D$ :

$$\mathbf{T}_{D|B,B|D} = (\mathbf{T}'_{D|B}, \mathbf{T}'_{B|D})' \in \mathbb{R}^{q_{D|B,B|D}} \quad \text{mit } q_{D|B,B|D} = q_{D|B} + q_{B|D}$$

Der Zähler bei allen Teststatistiken ist als Linearkombination der multivariat normalverteilten Größen ebenfalls multivariat normalverteilt. Im Nenner steht – jeweils mit einem konstantem Vorfaktor versehen – der Varianzschätzer, dessen Verteilung im vorherigen Abschnitt geklärt wurde.

Um eine Aussage über die Verteilung der Teststatistiken zu treffen, wird lediglich die Unabhängigkeit des Zählers und des Nenners der Teststatistiken benötigt.

**SATZ 4.2.2. (VERTEILUNG DER TESTSTATISTIK)**

Sei  $\sqrt{n}\hat{\boldsymbol{\eta}}_H \sim N(\sqrt{n}\boldsymbol{\eta}_H, \boldsymbol{\Sigma}_H)$  ein  $q_H$ -dimensionaler normalverteilter Vektor der Vergleiche zu einer Hypothesenmatrix  $\mathbf{H} \in \mathbb{R}^{q_H \times bd}$ , wie in Abschnitt 4.2.2 formuliert, mit dem Erwartungswertvektor  $E(\sqrt{n}\hat{\boldsymbol{\eta}}_H) = \sqrt{n}\boldsymbol{\eta}_H$  und der Kovarianzmatrix der Vergleiche  $\boldsymbol{\Sigma}_H = \text{Cov}(\sqrt{n}\hat{\boldsymbol{\eta}}_H) = \mathbf{H}\mathbf{S}\mathbf{H}'$ , wie in Abschnitt 4.2.3 dargestellt.

$\sigma^2 \mathbf{f}_H = \text{diag}(\boldsymbol{\Sigma}_H)$  sei ein Vektor der Diagonalelemente der Kovarianzmatrix  $\boldsymbol{\Sigma}_H$  mit einem Vektor der konstanten Vorfaktoren  $\mathbf{f}_H \in \mathbb{R}^{q_H}$  und sei  $\hat{\sigma}^2$  ein Varianzschätzer für  $\sigma^2$ , mit  $\frac{\nu}{\hat{\sigma}^2} \sim \chi_\nu^2$  aus dem Satz 4.2.1.

Dann folgt die Teststatistik

$$\mathbf{T}_H = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\eta}_\ell}{\sqrt{f_\ell \hat{\sigma}^2}} \right)_{1 \leq \ell \leq q_H}$$

einer  $q_H$ -variaten  $t$ -Verteilung mit  $\nu$  Freiheitsgraden, der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_H$  und dem Nichtzentralitätsparameter  $\boldsymbol{\delta}_H = \sqrt{n} \left( \frac{\eta_\ell}{\sqrt{f_\ell \sigma^2}} \right)_{1 \leq \ell \leq q_H}$ .

**BEWEIS:**

Siehe in Anhang A.2.2 auf Seite 78 □

Für einige der bereits in diesem Abschnitt präsentierten Teststatistiken für Dunnett-Vergleiche werden an dieser Stelle beispielhaft die Verteilungen angegeben:

Tabelle 4.3: Verteilungen von ausgewählten Teststatistiken, RM-F2 Design

Teststatistik	Anzahl Vergleiche $q$	Verteilung
$\mathbf{T}_{BD}$	$b \cdot d$	$t_{q, \nu, \boldsymbol{\delta}_{BD}, \mathbf{R}_{BD}}$
$\mathbf{T}_B$	$b - 1$	$t_{q, \nu, \boldsymbol{\delta}_B, \mathbf{R}_B}$
$\mathbf{T}_D$	$d - 1$	$t_{q, \nu, \boldsymbol{\delta}_D, \mathbf{R}_D}$
$\mathbf{T}_{B D}$	$(b - 1) \cdot d$	$t_{q, \nu, \boldsymbol{\delta}_{B D}, \mathbf{R}_{B D}}$
$\mathbf{T}_{D B}$	$b \cdot (d - 1)$	$t_{q, \nu, \boldsymbol{\delta}_{D B}, \mathbf{R}_{D B}}$
$\mathbf{T}_{all}$	$3 \cdot b \cdot d - 2$	$t_{q, \nu, \boldsymbol{\delta}_{all}, \mathbf{R}_{all}}$

Die Teststatistiken  $\mathbf{T}_H$  zu einer beliebigen Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}$  sind demnach  $q_H$ -variater  $t$ -verteilt mit  $\nu = (n - 1)(b - 1)(d - 1)$  Freiheitsgraden mit jeweils von der Nullhypothese abhängigen  $q_H$ .

Falls also alle relevanten Vergleiche in einem Schritt ausgeführt werden, wird ein Vektor der Vergleiche durch Multiplikation der Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_{all}$  mit dem Schätzer des Erwartungswertvektors konstruiert:  $\mathbf{H}_{all} \hat{\boldsymbol{\mu}} = \hat{\boldsymbol{\eta}} \in \mathbb{R}^{q_{all}}$ . Die entsprechende Teststatistik  $\mathbf{T}_{all}$  ist dann  $q_{all}$ -dimensional  $t$ -verteilt mit  $\nu = (n - 1)(b - 1)(d - 1)$  Freiheitsgraden, dem Nichtzentralitätsparameter  $\boldsymbol{\delta}$  und der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  (4.2.32).

Die Vorgehensweise bei der Entscheidung über die Teilhypothesen  $H_0^\ell$  ist in Abschnitt 4.1.4, Seite 26, bereits beschrieben worden. Die Beantwortung der Frage der Globalhypothese ist lediglich die Konsequenz aus den Entscheidungen über die Teilhypothesen  $H_0^\ell$ : Wird mindestens eine Teilhypothese verworfen, so wird auch die Globalhypothese abgelehnt. Man ist aber in einem größeren Ausmaß an der Beantwortung der Teilhypothesen interessiert, weil existierende Unterschiede so genau lokalisiert werden können.

Das multiple Signifikanzniveau wird bei den Tests auf die Haupteffekte bzw. auf die Wechselwirkung zwischen den Faktoren sehr gut eingehalten. Die Ergebnisse der dazugehörigen Simulationsstudien sind in Abbildung 6.2 in Abschnitt 6.2.1 auf Seite 57 dargestellt.

Bei den Teststatistiken mit den kombinierten Kontrasten, wird der Test umso konservativer, je mehr Teilhypothesen miteinbezogen werden. Am konservativsten ist der Test mit einer Gesamtteststatistik  $\mathbf{T}_{all}$ .

### 4.2.5 Simultane Konfidenzintervalle

Für den Fall, dass alle relevanten Vergleiche auf einmal ausgeführt werden, wird dasselbe  $(1 - \alpha)$ -Quantil  $t_{q_{all}, \nu, \mathbf{R}_{all}, 1 - \alpha}$  für die Konstruktion der simultanen Konfidenzintervalle verwendet, das auch zu den Entscheidungen über die Teilhypothesen  $H_0^\ell$  mittels Teilstatistiken  $T_\ell$  geführt hat. Für den Vergleichsvektor  $\hat{\boldsymbol{\eta}} = \mathbf{H}_{all} \hat{\boldsymbol{\mu}} \in \mathbb{R}^{q_{all}}$  werden  $q_{all}$  Konfidenzintervalle gleichzeitig konstruiert. Auf diesem Wege wird eine Menge von Konfidenzintervallen erhalten:

$$\mathfrak{J} = \left\{ \mathfrak{J}^{BD}, \mathfrak{J}^B, \mathfrak{J}^D, \mathfrak{J}^{B|D}, \mathfrak{J}^{D|B} \right\}, \quad |\mathfrak{J}| = q_{all}.$$

Dabei setzen sich die Teilmengen wie folgt zusammen:

$$\begin{aligned}
 \mathfrak{J}^{BD} &= \left\{ \mathcal{I}_\ell^{BD} | \mathcal{I}_\ell^{BD} = \left[ \hat{\eta}_{BD,\ell} \pm t_{q_{all},\nu, \mathbf{R}_{all}, 1-\alpha} \sqrt{\frac{(d-1)(b-1)}{d \cdot b} \hat{\sigma}^2} \right], \forall \ell = 1, \dots, q_{BD} \right\}, \\
 \mathfrak{J}^B &= \left\{ \mathcal{I}_\ell^B | \mathcal{I}_\ell^B = \left[ \hat{\eta}_{B,\ell} \pm t_{q_{all},\nu, \mathbf{R}_{all}, 1-\alpha} \sqrt{\frac{2}{d} \hat{\sigma}^2} \right], \forall \ell = 1, \dots, q_B \right\}, \\
 \mathfrak{J}^D &= \left\{ \mathcal{I}_\ell^D | \mathcal{I}_\ell^D = \left[ \hat{\eta}_{D,\ell} \pm t_{q_{all},\nu, \mathbf{R}_{all}, 1-\alpha} \sqrt{\frac{2}{b} \hat{\sigma}^2} \right], \forall \ell = 1, \dots, q_D \right\}, \\
 \mathfrak{J}^{B|D} &= \left\{ \mathcal{I}_\ell^{B|D} | \mathcal{I}_\ell^{B|D} = \left[ \hat{\eta}_{B|D,\ell} \pm t_{q_{all},\nu, \mathbf{R}_{all}, 1-\alpha} \sqrt{2 \hat{\sigma}^2} \right], \forall \ell = 1, \dots, q_{B|D} \right\}, \\
 \mathfrak{J}^{D|B} &= \left\{ \mathcal{I}_\ell^{D|B} | \mathcal{I}_\ell^{D|B} = \left[ \hat{\eta}_{D|B,\ell} \pm t_{q_{all},\nu, \mathbf{R}_{all}, 1-\alpha} \sqrt{2 \hat{\sigma}^2} \right], \forall \ell = 1, \dots, q_{D|B} \right\}.
 \end{aligned}$$

Um eine Aussage über die Effekte der Faktoren treffen zu können, sollen die entsprechenden Teilmengen der Konfidenzintervalle betrachtet werden.

Hinsichtlich der Untersuchung des Haupteffekts  $B$ , wird zunächst geprüft, ob eines der Konfidenzintervalle  $\mathcal{I}_\ell^{BD} \in \mathfrak{J}^{BD}$  nicht die Null enthält. Ist dies der Fall, so liegt eine signifikante Wechselwirkung vor und die Konfidenzintervalle aus der Teilmenge  $\mathfrak{J}^{B|D}$  werden betrachtet. Beinhalten alle Konfidenzintervalle aus der Teilmenge  $\mathfrak{J}^{BD}$  die Null, so liegt keine signifikante Wechselwirkung vor und man betrachtet die Konfidenzintervalle aus der Teilmenge  $\mathfrak{J}^B$ .

Je nach Fragestellung der Anwender kann auch nur eine gewisse Auswahl der Faktoren von Interesse sein. Analog zu der Bildung der gemeinsamen Teststatistiken könnten auch verschiedene Mengen von Konfidenzintervallen gebildet werden. So wird zum Beispiel zu dem Vektor der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{BD,B,B|D}$  die Menge der Konfidenzintervalle

$$\mathfrak{J}_{BD,B,B|D} = \left\{ \mathfrak{J}^{BD}, \mathfrak{J}^B, \mathfrak{J}^{B|D} \right\}, \quad |\mathfrak{J}_{BD,B,B|D}| = q_{BD} + q_B + q_{B|D} \text{ gebildet.}$$

Die Konstruktion der simultanen Konfidenzintervalle ermöglicht es dem Anwender, auch eine Entscheidung bezüglich der Relevanz des ermittelten Unterschieds zu treffen. Für jeden einzelnen Vergleich wird ein Vertrauensbereich angegeben. Liegt die Null außerhalb dieses Vertrauensbereiches, so ist der Unterschied signifikant. Dadurch werden die Differenzen zwischen den Mittelwerten der Faktorstufen lokalisiert und gleichzeitig erhält man die Information über die Größe der Unterschiede.

Nicht jeder signifikanter Unterschied ist für die Forschung von Bedeutung, bei manchen Fragestellungen sind nur Differenzen entweder oberhalb oder unterhalb eines gewissen Schwellenwertes relevant. Dieser Schwellenwert bildet die Relevanzgrenze: Ein Unterschied ist genau dann relevant, wenn das zugehörige Konfidenzintervall vollständig oberhalb (bzw. unterhalb) des Schwellenwertes liegt.



# 5 Simultane Konfidenzintervalle für mehrere Gruppen

In klinischen Studien ist es oft wichtig zu wissen, ob sich die Behandlungseffekte in verschiedenen Subgruppen unterscheiden. Es könnte beispielsweise nach Geschlecht, Alter, Zelltypen etc. unterschieden werden.

In diesem Abschnitt der Arbeit werden multiple Kontrasttests und simultane Konfidenzintervalle für mehrere Gruppen von Versuchseinheiten hergeleitet.

Außerdem wird überprüft, ob auch für dieses Design die Konstruktion der gemeinsamen Teststatistiken für die Kombinationen von Kontrasten – analog zum RM-F2 Design – möglich ist.

## 5.1 Statistisches Modell

Es werden  $a$  homogene Gruppen mit je  $n_i$ , für  $i = 1, \dots, a$ , Versuchseinheiten (VE), die einer Behandlung unterzogen werden, betrachtet. An jeder Versuchseinheit werden  $d$  Messungen erhoben:

Tabelle 5.1: Beobachtungen in einem F1-RM-F1-Design

Faktor A	VE	Faktor D					Beobachtungsvektor
		1	...	s	...	d	
1	1	$Y_{111}$	...	$Y_{11s}$	...	$Y_{11d}$	$\mathbf{Y}_{11}$
	⋮	⋮		⋮		⋮	⋮
	$k$	$Y_{1k1}$	...	$Y_{1ks}$	...	$Y_{1kd}$	$\mathbf{Y}_{1k}$
	⋮	⋮		⋮		⋮	⋮
	$n_1$	$Y_{1n_11}$	...	$Y_{1n_1s}$	...	$Y_{1n_1d}$	$\mathbf{Y}_{1n_1}$
⋮	⋮	⋮		⋮		⋮	⋮
a	1	$Y_{a11}$	...	$Y_{a1s}$	...	$Y_{a1d}$	$\mathbf{Y}_{a1}$
	⋮	⋮		⋮		⋮	⋮
	$k$	$Y_{ak1}$	...	$Y_{aks}$	...	$Y_{akd}$	$\mathbf{Y}_{ak}$
	⋮	⋮		⋮		⋮	⋮
	$n_a$	$Y_{an_a1}$	...	$Y_{an_as}$	...	$Y_{an_ad}$	$\mathbf{Y}_{an_a}$

Es liegt ein zweifaktorielles Modell F1-RM-F1 mit einem festen Whole-Plot-Faktor  $A$  in  $a$  unabhängigen Stufen und einem festen Sub-Plot-Faktor  $D$  in  $d$  Stufen vor. Im gesamten Versuch werden Beobachtungen an  $\sum_{i=1}^a n_i$  Versuchseinheiten durchgeführt, die Anzahl der Beobachtungen in der  $i$ -ten Gruppe beträgt  $d \cdot n_i$ . Die Gesamtzahl aller Beobachtungen ist die Summe über die Anzahl der Beobachtungen in den Gruppen:  $N = \sum_{i=1}^a d \cdot n_i$ .

Die Beobachtungen an einer Versuchseinheit sind  $d$ -variater normalverteilt:

$$\mathbf{Y}_{ik} \sim N(\boldsymbol{\mu}_i, \mathbf{S}) \text{ für alle } k = 1, \dots, n_i \text{ und } i = 1, \dots, a, \quad (5.1.1)$$

mit dem Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu}_i = E(\mathbf{Y}_{ik}) = (\mu_{i1}, \dots, \mu_{id})'$  und für alle Gruppen derselben Kovarianzmatrix  $\mathbf{S} = \text{Cov}(\mathbf{Y}_{ik}) = \sigma^2 \mathbf{I}_d + \tau^2 \mathbf{J}_d$ .

An verschiedenen Versuchseinheiten sind die Beobachtungen unabhängig – ungeachtet dessen, ob sie aus der gleichen Gruppe stammen oder nicht, d.h.  $\mathbf{Y}_{ik}$  und  $\mathbf{Y}_{i'k'}$  sind unabhängig für alle  $k \neq k'$  und für beliebige  $i, i' = 1, \dots, a$ . Die Beobachtungen an einer Gruppe werden zu einem normalverteilten Vektor

$$\mathbf{Y}_i = (\mathbf{Y}'_{i1}, \dots, \mathbf{Y}'_{in_i})' \sim N(\mathbf{1}_{n_i} \otimes \boldsymbol{\mu}_i, \mathbf{I}_{n_i} \otimes \mathbf{S})$$

zusammengefasst und bilden wiederum den Vektor aller Beobachtungen  $\mathbf{Y}$ . Dieser hat den Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu}_Y = E(\mathbf{Y}) = (\mathbf{1}'_{n_1} \otimes \boldsymbol{\mu}'_1, \dots, \mathbf{1}'_{n_a} \otimes \boldsymbol{\mu}'_a)' \in \mathbb{R}^N$  und die Kovarianzmatrix  $\mathbf{V} = \text{Cov}(\mathbf{Y}) = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{I}_{n_i} \otimes \mathbf{S}$  und ist ebenfalls normalverteilt:

$$\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}'_1, \dots, \mathbf{Y}'_i, \dots, \mathbf{Y}'_a)' \sim N(\boldsymbol{\mu}_Y, \mathbf{V}). \quad (5.1.2)$$

Es wird ein linearer Zusammenhang angenommen:

$$Y_{iks} = \mu_{is} + Z_k + \epsilon_{iks} \quad \text{für } k = 1, \dots, n_i, i = 1, \dots, a \text{ und } s = 1, \dots, d;$$

beziehungsweise in der Matrixschreibweise:

$$\mathbf{Y} = \underbrace{\left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{1}_{n_i} \otimes \mathbf{I}_d \right)}_{\mathbf{X}_1} \boldsymbol{\mu} + \underbrace{\left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{I}_{n_i} \otimes \mathbf{1}_d \right)}_{\mathbf{X}_2} \mathbf{Z} + \boldsymbol{\epsilon}, \quad (5.1.3)$$

mit  $\mathbf{X}_1$  und  $\mathbf{X}_2$  wie in (2.3.3) definiert.

Für ein balanciertes Design – wenn alle Stichprobenumfänge in allen Gruppen gleich sind – vereinfacht sich das lineare Modell zu

$$\mathbf{Y} = \underbrace{(\mathbf{I}_a \otimes \mathbf{1}_n \otimes \mathbf{I}_d)}_{\mathbf{X}_1} \boldsymbol{\mu} + \underbrace{(\mathbf{I}_a \otimes \mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_d)}_{\mathbf{X}_2} \mathbf{Z} + \boldsymbol{\epsilon}. \quad (5.1.4)$$

Der Erwartungswertvektor  $\boldsymbol{\mu} = (\boldsymbol{\mu}'_1, \dots, \boldsymbol{\mu}'_a)' = (\mu_{11}, \dots, \mu_{ad})' \in \mathbb{R}^{ad}$  wird durch  $\hat{\boldsymbol{\mu}} = \bar{\mathbf{Y}} = (\bar{Y}_{1.1}, \dots, \bar{Y}_{a.d})'$  erwartungstreu geschätzt.

## 5.2 Hypothesen

Die Fragestellungen und Formulierungen von Nullhypothesen ergeben sich beim F1-RM-F1 Design völlig analog zu den bereits in Abschnitt 4.2.2 auf Seite 31 präsentierten für das RM-F2 Design. Deshalb werden an dieser Stelle die Nullhypothesen für das F1-RM-F1 Design lediglich kurz vorgestellt. Die bei der Konstruktion von Hypothesenmatrizen verwendeten Kontrastmatrizen  $\mathbf{C}_a$  und  $\mathbf{C}_d$  bzw. Projektoren  $\mathbf{P}_a$  oder  $\mathbf{P}_d$  sind in (2.2, S. 8) beschrieben.

- **Wechselwirkung:** Mit der Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_{AD} = \mathbf{P}_a \otimes \mathbf{P}_d$  wird die Familie der Nullhypothesen über  $\boldsymbol{\eta}_{AD} = \mathbf{H}_{AD}\boldsymbol{\mu}$  formuliert:

$$\mathcal{F}_{AD} = \{H_0^{is} \mid H_0^{is} : \eta_{is} = 0, \text{ für alle } i = 1, \dots, a, s = 1, \dots, d\}. \quad (5.2.5)$$

- **Haupteffekt A:** Mit Hilfe der Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_A = \mathbf{C}_a \otimes \frac{1}{d}\mathbf{1}'_d$  wird die Familie der Nullhypothesen über  $\boldsymbol{\eta}_A = \mathbf{H}_A\boldsymbol{\mu}$  formuliert:

$$\mathcal{F}_A = \{H_0^1, \dots, H_0^{q_A}\}, \text{ mit } H_0^\ell : \eta_\ell = 0, \text{ für alle } \ell = 1, \dots, q_A. \quad (5.2.6)$$

- **Haupteffekt D:** Analog zu dem Haupteffekt A wird die Familie der Nullhypothesen mit der Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_D = \frac{1}{a}\mathbf{1}'_a \otimes \mathbf{C}_d$  formuliert:

$$\mathcal{F}_D = \{H_0^1, \dots, H_0^{q_D}\}, \text{ mit } H_0^\ell : \eta_\ell = 0, \text{ für alle } \ell = 1, \dots, q_D. \quad (5.2.7)$$

- **Haupteffekt A | D:** Unter Anwendung der Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_{A|D} = \mathbf{C}_a \otimes \mathbf{I}_d$  wird die Familie von Nullhypothesen formuliert

$$\mathcal{F}_{A|D} = \{H_0^{11}, \dots, H_0^{q_A 1}, \dots, H_0^{1d}, \dots, H_0^{q_A d}\}, \quad (5.2.8)$$

mit den Teilhypothesen  $H_0^{\ell s} : \eta_{\ell s} = 0, \text{ für alle } \ell = 1, \dots, q_A, s = 1, \dots, d.$

- **Haupteffekt D | A:** Mit der Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}_{D|A} = \mathbf{I}_a \otimes \mathbf{C}_d$  wird die Familie von Nullhypothesen

$$\mathcal{F}_{D|A} = \{H_0^{11}, \dots, H_0^{1q_D}, \dots, H_0^{a1}, \dots, H_0^{aq_D}\}, \quad (5.2.9)$$

mit den Teilhypothesen  $H_0^{\ell s} : \eta_{i\ell} = 0, \text{ für alle } \ell = 1, \dots, q_D, i = 1, \dots, a$  konstruiert.

Außerdem wird untersucht, ob die Konstruktion von exakt  $t$ -verteilten Teststatistiken zu der Überprüfung der Nullhypothesen, die durch zusammengesetzte Hypothesenmatrizen wie zum Beispiel

$$\mathbf{H}_{AD,D,D|A} = (\mathbf{H}'_{AD} : \mathbf{H}'_D : \mathbf{H}'_{D|A})' \text{ oder } \mathbf{H}_{AD,A,D} = (\mathbf{H}'_{AD} : \mathbf{H}'_A : \mathbf{H}'_D)' \quad (5.2.10)$$

formuliert sind, möglich ist.

### 5.3 Vektoren der Vergleiche und deren Kovarianzmatrizen

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Vektoren der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}$ , die für die Konstruktion der Teststatistiken benötigt werden, vorgestellt, sowie die Informationen über deren Kovarianz- und Korrelationsmatrizen geliefert.

Die Gestalt des Vektors der Vergleiche hängt von der Hypothesenmatrix  $\mathbf{H}$  und vom Design ab. Ob das Design balanciert ist oder nicht, ist für  $\hat{\boldsymbol{\eta}}$  irrelevant. Also werden die Kovarianz- und Korrelationsmatrizen im balancierten Design als ein Spezialfall mit  $n_i = n_{i'} = n$  für alle  $i, i' = 1, \dots, a$  des unbalancierten Designs betrachtet.

#### Wechselwirkung

Zur Überprüfung der Nullhypothese  $H_0^{AD}$  (5.2.5) wird ein  $ad$ -dimensionaler Vektor der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{AD} = \mathbf{H}_{AD}\hat{\boldsymbol{\mu}} = (\hat{\mu}_{11} - \bar{\mu}_{1.} - \bar{\mu}_{.1} + \bar{\mu}_{..}, \dots, \hat{\mu}_{ad} - \bar{\mu}_{a.} - \bar{\mu}_{.d} + \bar{\mu}_{..})'$  konstruiert.

Im Falle von unterschiedlichen Stichprobenumfängen in den Gruppen ist die Kovarianz des Schätzers des Erwartungswertvektors  $Cov(\hat{\boldsymbol{\mu}}) = \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \otimes \mathbf{S}$ , mit der Kovarianzmatrix  $\mathbf{S}$  (5.1.1). Somit gilt für die Kovarianz des Vektors der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{AD}$  nach dem Satz A.1.10:

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\Sigma}_{AD} &= Cov(\hat{\boldsymbol{\eta}}_{AD}) = \mathbf{H}_{AD} \left( \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \otimes \mathbf{S} \right) \mathbf{H}'_{AD} \\ &= \underbrace{\left( \mathbf{P}_a \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \mathbf{P}_a \right)}_{=: \mathbf{W}} \otimes (\mathbf{P}_d \mathbf{S} \mathbf{P}_d) = \mathbf{W} \otimes \sigma^2 \mathbf{P}_d. \end{aligned} \quad (5.3.11)$$

Die Matrix  $\mathbf{W} \in \mathbb{R}^{a \times a}$  ist eine von den Stichprobenumfängen abhängige Gewichtsmatrix mit den Einträgen

$$w_{ii} = \frac{1}{a} \left( (a-2)n_i^{-1} + \bar{n}^{-1} \right) \text{ und } w_{ij} = \frac{1}{a} \left( \bar{n}^{-1} - (n_i^{-1} + n_j^{-1}) \right) \text{ für } i \neq j = 1, \dots, a.$$

Dabei bezeichnet  $\overline{n^{-1}} = \frac{1}{a} \sum_{i=1}^a n_i^{-1}$  den Mittelwert der Kehrwerte der Stichprobenumfänge.

Die Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_{AD} = (\rho_{\ell\ell'})_{\ell,\ell'=1,\dots,q_{AD}}$  wird aus  $\mathbf{\Sigma}_{AD} = (\varsigma_{\ell\ell'})_{\ell,\ell'=1,\dots,q_{AD}}$  mit  $\rho_{\ell\ell'} = \frac{\varsigma_{\ell\ell'}}{\sqrt{\varsigma_{\ell\ell}\varsigma_{\ell'\ell'}}$  konstruiert und enthält keine unbekannt Parameter.

Für ein balanciertes Design vereinfacht sich die Kovarianzmatrix zu

$$\mathbf{\Sigma}_{AD} = \text{Cov}(\hat{\boldsymbol{\eta}}_{AD}) = \mathbf{H}_{AD}(\mathbf{I}_a \otimes \mathbf{S})\mathbf{H}'_{AD} = \sigma^2(\mathbf{P}_a \otimes \mathbf{P}_d). \quad (5.3.12)$$

Die aus  $\mathbf{\Sigma}_{AD}$  konstruierte Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_{AD}$  sieht dann folgendermaßen aus:

$$\mathbf{R}_{AD} = \mathbf{R}_a \otimes \mathbf{R}_d, \text{ mit } \mathbf{R}_a = \begin{pmatrix} 1 & \frac{-1}{a-1} & \cdots & \frac{-1}{a-1} \\ \frac{-1}{a-1} & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \frac{-1}{a-1} \\ \frac{-1}{a-1} & \cdots & \frac{-1}{a-1} & 1 \end{pmatrix}_{a \times a} \text{ und } \mathbf{R}_d \text{ analog.} \quad (5.3.13)$$

Als Linearkombination normalverteilter Zufallsvariablen ist der Vektor der Vergleiche ebenfalls normalverteilt:  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{AD} \sim N(\boldsymbol{\eta}_{AD}, \mathbf{\Sigma}_{AD})$  mit dem Erwartungswert  $\boldsymbol{\eta}_{AD}$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{\Sigma}_{AD}$ .

Für die Haupteffekte der Faktoren A und D werden exemplarisch die Kovarianz- und Korrelationsmatrizen für die Vektoren der Vergleiche für Dunnett-Kontraste betrachtet. Für Tukey-, Williams und Average-Vergleiche werden die entsprechende Kovarianzmatrizen sowie die Korrelationsmatrizen im Anhang A.4 auf Seite 85 präsentiert.

## Haupteffekt A

Für die Überprüfung der Nullhypothese  $H_0^A$  (5.2.6) wird ein Vektor der Vergleiche

$\hat{\boldsymbol{\eta}}_A = \mathbf{H}_A \hat{\boldsymbol{\mu}} = (\bar{\mu}_{1.} - \bar{\mu}_{2.}, \dots, \bar{\mu}_{1.} - \bar{\mu}_{a.})' \in \mathbb{R}^{q_A}$  mit  $q_A = a - 1$  konstruiert.

In dem Fall gilt für die Kovarianz von  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_A$ :

$$\begin{aligned} \mathbf{\Sigma}_A &= \text{Cov}(\hat{\boldsymbol{\eta}}_A) = \mathbf{H}_A \left( \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \otimes \mathbf{S} \right) \mathbf{H}'_A \\ &= \underbrace{\left( \mathbf{C}_a \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \mathbf{C}'_a \right)}_{=: \mathbf{W}_A} \otimes \underbrace{\left( \frac{1}{d^2} \mathbf{1}'_d \mathbf{S} \mathbf{1}_d \right)}_{=: \sigma_A^2} = \frac{1}{d} (\sigma^2 + d\tau^2) \mathbf{W}_A, \end{aligned} \quad (5.3.14)$$

mit einer von den Stichprobenumfängen abhängigen Gewichtsmatrix  $\mathbf{W}_A \in \mathbb{R}^{q_A \times q_A}$ ,

mit den Einträgen  $w_{\ell\ell} = n_1^{-1} + n_{\ell+1}^{-1}$  und  $w_{\ell\ell'} = n_1^{-1}$  für  $\ell \neq \ell' = 1, \dots, q_A$ .

Die Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_A \in \mathbb{R}^{q_A \times q_A}$  wird mit  $\rho_{\ell\ell'} = \frac{w_{\ell\ell'}}{\sqrt{w_{\ell\ell}w_{\ell'\ell'}}$  aus der Gewichtsmatrix konstruiert und enthält keine unbekannt Parameter.

Für ein balanciertes Design vereinfachen sich die Kovarianzmatrix und die Korrelationsmatrix zu:

$$\Sigma_A = Cov(\sqrt{n}\hat{\boldsymbol{\eta}}_A) = \frac{1}{d}\sigma_A^2 \mathbf{C}_a \mathbf{C}'_a \text{ und } \mathbf{R}_A = \mathbf{R} \in \mathbb{R}^{q_A \times q_A}, \quad (5.3.15)$$

mit der entsprechend dimensionierten Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  (4.1.8, S. 24) für das einfaktorielle Design.

Der Vektor der Vergleiche ist als Linearkombination normalverteilter Zufallsgrößen ebenfalls normalverteilt:  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_A \sim N(\boldsymbol{\eta}_A, \Sigma_A)$  mit dem Erwartungswert  $\boldsymbol{\eta}_A$  und der Kovarianzmatrix  $\Sigma_A$ .

## Haupteffekt D

Zur Überprüfung der Nullhypothese  $H_0^D$  (5.2.7) wird der Vektor der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_D = \mathbf{H}_D \hat{\boldsymbol{\mu}} (\bar{\mu}_{\cdot 1} - \bar{\mu}_{\cdot 2}, \dots, \bar{\mu}_{\cdot 1} - \bar{\mu}_{\cdot d})' \in \mathbb{R}^{q_D}$ ,  $q_D = d - 1$  konstruiert. Die Kovarianzmatrix  $\Sigma_D$  nimmt folgende Gestalt an:

$$\begin{aligned} \Sigma_D &= Cov(\hat{\boldsymbol{\eta}}_D) = \mathbf{H}_D \left( \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \otimes \mathbf{S} \right) \mathbf{H}'_D \\ &= \left( \frac{1}{a^2} \mathbf{1}'_a \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \mathbf{1}_a \right) \otimes (\mathbf{C}_d \mathbf{S} \mathbf{C}'_d) = \frac{\bar{n}^{-1}}{a} \Sigma, \end{aligned} \quad (5.3.16)$$

mit einer  $q_D \times q_D$  Kovarianzmatrix  $\Sigma = \sigma^2 \mathbf{C}_d \mathbf{C}'_d$  wie in (4.1.7), und mit dem Mittelwert der Kehrwerte der Stichprobenumfänge  $\bar{n}^{-1} = \frac{1}{a} \sum_{i=1}^a n_i^{-1}$ .

Die Struktur der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_D \in \mathbb{R}^{q_D \times q_D}$  entspricht der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  (4.1.8) für das einfaktorielle Design.

Werden die Effekte des Faktors D in jeder Faktorstufe des Faktors A betrachtet, so werden  $q_{D|A} = a(d - 1)$  Vergleiche ausgeführt:  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{D|A} = \mathbf{H}_{D|A} \hat{\boldsymbol{\mu}} \in \mathbb{R}^{q_{D|A}}$ .

Die Kovarianzmatrix sowie die Korrelationsmatrix von  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{D|A}$  sind dann

$$\Sigma_{D|A} = Cov(\hat{\boldsymbol{\eta}}_{D|A}) = \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \otimes \Sigma, \quad \text{und} \quad \mathbf{R}_{D|B} = \mathbf{I}_a \otimes \mathbf{R}_D. \quad (5.3.17)$$

Für balancierte Designs gilt hinsichtlich der Kovarianzmatrizen  $\Sigma_D$  und  $\Sigma_{D|A}$ :

$$\Sigma_D = \text{Cov}(\sqrt{n}\hat{\boldsymbol{\eta}}_D) = \left(\frac{1}{a^2}\mathbf{1}'_a \mathbf{I}_a \mathbf{1}_a\right) \otimes (\mathbf{C}_a \mathbf{S} \mathbf{C}'_a) = \frac{1}{a} \Sigma$$

$$\text{und } \Sigma_{D|A} = \text{Cov}(\sqrt{n}\hat{\boldsymbol{\eta}}_{D|A}) = \mathbf{I}_a \otimes \Sigma,$$

mit  $\Sigma$ , wie in (5.3.16).

Die Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_D \in \mathbb{R}^{qd \times qd}$  für den Vektor der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_D$  unterscheidet sich im balancierten Fall nicht von der Korrelationsmatrix für das unbalancierte Design. Für die Korrelationsmatrix für den Vektor der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{D|A}$  gilt:  $\mathbf{R}_{D|B} = \mathbf{I}_a \otimes \mathbf{R}_D$ .

Als Linearkombination normalverteilter Zufallsvariablen sind die Vektor der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_D$  und  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{D|A}$  normalverteilt:

$$\hat{\boldsymbol{\eta}}_D \sim N(\boldsymbol{\eta}_D, \Sigma_D) \quad \text{und} \quad \hat{\boldsymbol{\eta}}_{D|A} \sim N(\boldsymbol{\eta}_{D|A}, \Sigma_{D|A}),$$

mit den Erwartungswerten  $\boldsymbol{\eta}_D$  und  $\boldsymbol{\eta}_{D|A}$  sowie den Kovarianzmatrizen  $\Sigma_D$  und  $\Sigma_{D|A}$ .

### 5.3.1 Schätzer für $\sigma^2$ und $\sigma_A^2$

Um die Teststatistiken konstruieren zu können, die einer exakten  $t$ -Verteilung folgen, werden für  $\sigma^2$  und  $\sigma_A^2$  nicht nur erwartungstreue Schätzer benötigt, sondern Schätzer, die außerdem einer skalierten  $\chi^2$ -Verteilung folgen.

Varianzschätzer, die diesen Anforderungen entsprechen werden im folgenden Satz präsentiert:

**SATZ 5.3.1.** (VERTEILUNG UND ERWARTUNGSTREUE VON VARIANZSCHÄTZER)

Sei  $\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}'_1, \dots, \mathbf{Y}'_i, \dots, \mathbf{Y}'_a)'$  ein normalverteilter Zufallsvektor mit dem Erwartungswert  $\boldsymbol{\mu}_Y = E(\mathbf{Y}) = (\mathbf{1}'_{n_1} \otimes \boldsymbol{\mu}'_1, \dots, \mathbf{1}'_{n_a} \otimes \boldsymbol{\mu}'_a)'$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{V} = \text{Cov}(\mathbf{Y}) = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{I}_{n_i} \otimes \mathbf{S}$ , mit  $\mathbf{Y}_i$ ,  $\mathbf{S}$  und  $\boldsymbol{\mu}_i$  wie in Abschnitt 5.1 definiert.

Dann gilt:

(1) Für eine symmetrische Matrix  $\mathbf{A} = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d$  ist der Varianzschätzer

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{r(\mathbf{A})} \mathbf{Y}' \mathbf{A} \mathbf{Y} \quad \text{erwartungstreu} \quad (5.3.18)$$

$$\text{und} \quad \frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2 = \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{Y}' \mathbf{A} \mathbf{Y} \sim \chi^2_\nu$$

ist zentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu = r(\mathbf{A}) = (N - a)(d - 1)$  Freiheitsgraden.

(2) Für eine symmetrische Matrix  $\mathbf{B} = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d$  ist der Varianzschätzer

$$\hat{\sigma}_A^2 = \frac{1}{r(\mathbf{B})} \mathbf{Y}' \mathbf{B} \mathbf{Y} \quad \text{erwartungstreu} \quad (5.3.19)$$

$$\text{und} \quad \frac{r(\mathbf{B})}{\sigma_A^2} \hat{\sigma}_A^2 = \frac{1}{\sigma_A^2} \mathbf{Y}' \mathbf{B} \mathbf{Y} \sim \chi_\nu^2$$

ist zentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu = r(\mathbf{B}) = N - a$  Freiheitsgraden.

BEWEIS:

Siehe in Anhang A.2.3 auf Seite 79. □

Die Schätzer für das balancierte Studiendesign sind Spezialfälle der Schätzer für das unbalancierte Design und sind gegeben durch:

- $\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{r(\mathbf{A})} \mathbf{Y}' \mathbf{A} \mathbf{Y}$ , mit  $\mathbf{A} = \mathbf{I}_a \otimes \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d$ , ist erwartungstreu und  $\frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2 \sim \chi_\nu^2$  ist zentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu = a(n-1)(d-1) = (N-a)(d-1)$  Freiheitsgraden,
- $\hat{\sigma}_A^2 = \frac{1}{r(\mathbf{B})} \mathbf{Y}' \mathbf{B} \mathbf{Y}$ , mit  $\mathbf{B} = \mathbf{I}_a \otimes \mathbf{P}_n \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d$ , ist erwartungstreu und  $\frac{r(\mathbf{B})}{\sigma_A^2} \hat{\sigma}_A^2 \sim \chi_\nu^2$  ist zentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu = a(n-1) = N - a$  Freiheitsgraden.

Wir haben nun die Informationen über die Vektoren der Vergleiche, deren Korrelations- und Kovarianzmatrizen und verfügen über erwartungstreue Varianzschätzer, die einer skalierten  $\chi^2$ -Verteilung folgen. Jetzt steht der Konstruktion der Teststatistiken nichts mehr im Wege.

## 5.4 Teststatistiken und deren Verteilungen

Im Folgenden werden Teststatistiken zu den in Abschnitt 5.3 vorgestellten Vektoren der Vergleiche entwickelt, die einer exakten multivariaten  $t$ -Verteilung folgen.

- Teststatistik zu der Nullhypothese  $H_0^{AD}$  (5.2.5) für den Test auf Wechselwirkung:

$$\mathbf{T}_{AD} = \left( \frac{\hat{\eta}_{is}}{\sqrt{\frac{(d-1)}{d} w_i \hat{\sigma}^2}} \right)_{\substack{1 \leq i \leq a \\ 1 \leq s \leq d}} \in \mathbb{R}^{ad},$$

wobei  $\hat{\eta}_{is}$  für die Komponenten des Vektors der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_{AD}$  steht und  $w_i = \frac{1}{a} \left( (a-2)n_i^{-1} + \bar{n}^{-1} \right)$ , für  $i = 1, \dots, a$  und  $\bar{n}^{-1} = \frac{1}{a} \sum_{i=1}^a n_i^{-1}$  der Mittelwert der Kehrwerte der Stichprobenumfänge, die Diagonalelemente der Gewichtsmatrix  $\mathbf{W}$  sind.

Für das balancierte Design vereinfachen sich die Vorfaktoren  $w_i$  zu  $\frac{a-1}{an}$ .

Auch für das F1-RM-F1 Design werden die Teststatistiken für die Nullhypothesen über die Haupteffekte exemplarisch für Dunnett-Vergleiche betrachtet:

- Teststatistik zu der Nullhypothese  $H_0^A$  (5.2.6) für den Test auf Haupteffekt A:

$$\mathbf{T}_A = \left( \frac{\hat{\eta}_\ell}{\sqrt{\frac{1}{d} w_{A,\ell} \hat{\sigma}_A^2}} \right)_{1 \leq \ell \leq q_A} \in \mathbb{R}^{q_A},$$

mit den Diagonalelementen  $w_{A,\ell} = n_1^{-1} + n_{\ell+1}^{-1}$ ,  $\ell = 1, \dots, q_A$  der Gewichtsmatrix  $\mathbf{W}_A$  und  $\hat{\eta}_\ell$  den Komponenten des Vektors der Vergleiche  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_A$ .  
Für das balancierte Design vereinfachen sich die Vorfaktoren  $w_{A,\ell}$  zu  $\frac{2}{n}$ .

- Teststatistik zu der Nullhypothese  $H_0^D$  (5.2.7) für den Test auf Haupteffekt D:

$$\mathbf{T}_D = \left( \frac{\hat{\eta}_\ell}{\sqrt{\frac{2}{a} n^{-1} \hat{\sigma}^2}} \right)_{1 \leq \ell \leq q_D} \in \mathbb{R}^{q_D},$$

mit  $\overline{n^{-1}} = \frac{1}{a} \sum_{i=1}^a n_i^{-1}$  dem Mittelwert der Kehrwerten der Stichprobenumfänge, dieser vereinfacht sich im balancierten Design zu  $\overline{n^{-1}} = \frac{1}{n}$ .

- Teststatistik zu der Nullhypothese  $H_0^{D|A}$  (5.2.9) für den Test auf Haupteffekt D in jeder Stufe des Faktors A:

$$\mathbf{T}_{D|A} = \left( \frac{\hat{\eta}_{i\ell}}{\sqrt{\frac{2}{n_i} \hat{\sigma}^2}} \right)_{\substack{1 \leq i \leq a \\ 1 \leq \ell \leq q_D}} \in \mathbb{R}^{a q_D},$$

wobei im balancierten Design der Vorfaktor  $\frac{2}{n_i} = \frac{2}{n}$  für alle Teilstatistiken beträgt.

Das Testen aller Vergleiche in einem Schritt – so wie es bei einer Gruppe von Versuchseinheiten möglich war – ist im F1-RM-F1 Design nicht mehr realisierbar. Schon die Gesamtstatistik zur Wechselwirkung und den Haupteffekten A und D würde keiner exakten  $t$ -Verteilung folgen, da die Varianzen der einzelnen Vergleiche verschieden sind und nicht der gleichen  $\chi^2$ -Verteilung folgen:

$$\mathbf{T}_{AD,A,D} = \left( \left( \frac{\hat{\eta}_{is}}{\sqrt{\frac{(d-1)}{d} w_i \hat{\sigma}^2}} \right)_{\substack{1 \leq i \leq a \\ 1 \leq s \leq d}}', \left( \frac{\hat{\eta}_\ell}{\sqrt{\frac{1}{d} w_{A,\ell} \hat{\sigma}_A^2}} \right)_{1 \leq \ell \leq q_A}', \left( \frac{\hat{\eta}_\ell}{\sqrt{\frac{2}{a} n^{-1} \hat{\sigma}^2}} \right)_{1 \leq \ell \leq q_D}' \right)'$$

Es besteht allerdings die Möglichkeit eine gesamte Teststatistik für die Wechselwirkung und Haupteffekt D im gesamten Datensatz sowie in den einzelnen Faktorstufen des Faktors A zu konstruieren:

$$\mathbf{T}_{AD,D,D|A} = \left( \left( \frac{\hat{\eta}_{is}}{\sqrt{\frac{(d-1)}{d} w_i \hat{\sigma}^2}} \right)'_{\substack{1 \leq i \leq a \\ 1 \leq s \leq d}}, \left( \frac{\hat{\eta}_\ell}{\sqrt{\frac{2}{a} n^{-1} \cdot \hat{\sigma}^2}} \right)'_{1 \leq \ell \leq q_D}, \left( \frac{\hat{\eta}_{i\ell}}{\sqrt{\frac{2}{n_i} \hat{\sigma}^2}} \right)'_{\substack{1 \leq i \leq a \\ 1 \leq \ell \leq q_D}} \right)',$$

denn bei diesen Vergleichen sind die Varianzen – bis auf konstante Vorfaktoren – gleich.

Die oben vorgestellten Teststatistiken  $\mathbf{T}_{AD}$ ,  $\mathbf{T}_A$ ,  $\mathbf{T}_D$ ,  $\mathbf{T}_{D|A}$  und  $\mathbf{T}_{AD,D,D|A}$  sollen nachfolgend betrachtet werden. Die Ausdrücke im Zähler der Teststatistiken sind normalverteilt und diejenigen im Nenner exakt  $\chi^2_\nu$ -verteilt. Falls die Ausdrücke im Zähler und Nenner einer Teststatistik stochastisch unabhängig sind, dann ist diese exakt  $t$ -verteilt.

**SATZ 5.4.1. (VERTEILUNG DER TESTSTATISTIK)**

Sei  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_H \sim N(\boldsymbol{\eta}_H, \boldsymbol{\Sigma}_H)$  ein  $q_H$ -dimensionaler Vektor der Vergleiche zu einer Hypothesenmatrix  $\mathbf{H} \in \{\mathbf{H}_{AD}, \mathbf{H}_A, \mathbf{H}_D, \mathbf{H}_{D|A}, \mathbf{H}_{AD,D,D|A}\}$ , mit dem Erwartungswertvektor  $E(\hat{\boldsymbol{\eta}}_H) = \boldsymbol{\eta}_H$ , der Kovarianzmatrix  $\text{Cov}(\hat{\boldsymbol{\eta}}_H) = \boldsymbol{\Sigma}_H = \mathbf{H}\mathbf{S}\mathbf{H}'$  und der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_H$ , wie in Abschnitt 5.3 präsentiert. Des Weiteren sei  $\mathbf{f}_H \sigma_H^2 = \text{diag}(\boldsymbol{\Sigma}_H)$  ein Vektor der Diagonalelemente der Kovarianzmatrix  $\boldsymbol{\Sigma}_H$  mit einem Vektor der konstanten Vorfaktoren  $\mathbf{f}_H \in \mathbb{R}^{q_H}$ , und sei  $\hat{\sigma}_H^2$  ein Varianzschätzer aus dem Satz 5.3.1 für die zu  $\boldsymbol{\eta}_H$  gehörige  $\sigma_H^2$  mit der Eigenschaft  $\frac{\nu_H}{\sigma_H^2} \hat{\sigma}_H^2 \sim \chi_{\nu_H}^2$ .

Dann ist die Teststatistik

$$\mathbf{T}_H = \left( \frac{\hat{\eta}_\ell}{\sqrt{f_\ell \hat{\sigma}^2}} \right)_{1 \leq \ell \leq q_H}$$

$q_H$ -variat  $t$ -verteilt mit  $\nu_H$  Freiheitsgraden, der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_H$  und dem Nichtzentralitätsparameter  $\boldsymbol{\delta}_H = \left( \frac{\eta_\ell}{\sqrt{f_\ell \sigma^2}} \right)_{1 \leq \ell \leq q}$ .

**BEWEIS:**

Siehe in Anhang A.2.4 auf Seite 81 □

Also sind die Teststatistiken  $\mathbf{T}_{AD}$ ,  $\mathbf{T}_A$ ,  $\mathbf{T}_D$ ,  $\mathbf{T}_{D|A}$  und  $\mathbf{T}_{AD,D,D|A}$   $q_H$ -variat  $t$ -verteilt, mit von der jeweiligen Hypothesenmatrix abhängigen Freiheitsgraden  $\nu_H$ , Anzahl der Vergleiche  $q_H$ , der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_H$  und dem Nichtzentralitätsparameter  $\boldsymbol{\delta}_H$ . Das heißt, für jede Nullhypothese über einen einzelnen Haupteffekt oder eine Wechselwirkung wird eine exakt  $t$ -verteilte Teststatistik konstruiert. Auch für die Kombination der Kontraste für Wechselwirkung und die Effekte der Sub-Plot-Faktoren wird die Konstruktion einer exakt  $t$ -verteilten Teststatistik ermöglicht, wie zum Beispiel  $\mathbf{T}_{AD,D,D|A}$  – aber ebenfalls für  $\mathbf{T}_{D,D|A}$  und  $\mathbf{T}_{AD,D|A}$ .

Die statistische Analyse mittels multipler Kontrasttests erlaubt eine genaue Lokalisierung und liefert die Informationen über die Größe der vorliegenden Unterschiede. Eine Aussage über die Relevanz dieser Unterschiede kann nur aufgrund der Konfidenzintervalle getroffen werden.

Die Konstruktion der simultanen Konfidenzintervalle erfolgt im F1-RM-F1 Design analog zu den Konstruktionen für das RM-F2-Design (siehe Abschnitt 4.2.5). Es können die Mengen der Konfidenzintervalle gebildet werden:

$$\begin{aligned} \mathfrak{J}^{AD} &= \left\{ \mathcal{I}_{is}^{AD} | \mathcal{I}_{is}^{AD} = \left[ \hat{\eta}_{is} \pm t_{q_{AD}, \nu_1, \mathbf{R}_{AD}, 1-\alpha} \sqrt{\frac{(d-1)}{d} w_i \hat{\sigma}^2} \right], \forall 1 \leq i \leq a, 1 \leq s \leq d \right\}, \\ \mathfrak{J}^A &= \left\{ \mathcal{I}_\ell^A | \mathcal{I}_\ell^A = \left[ \hat{\eta}_{A,\ell} \pm t_{q_A, \nu_2, \mathbf{R}_A, 1-\alpha} \sqrt{\frac{1}{d} w_{A,\ell} \hat{\sigma}_A^2} \right], \forall \ell = 1, \dots, q_A \right\}, \\ \mathfrak{J}^D &= \left\{ \mathcal{I}_\ell^D | \mathcal{I}_\ell^D = \left[ \hat{\eta}_{D,\ell} \pm t_{q_D, \nu_1, \mathbf{R}_D, 1-\alpha} \sqrt{\frac{2}{a} n^{-1} \cdot \hat{\sigma}^2} \right], \forall \ell = 1, \dots, q_D \right\}, \\ \mathfrak{J}^{D|A} &= \left\{ \mathcal{I}_\ell^{D|A} | \mathcal{I}_\ell^{D|A} = \left[ \hat{\eta}_{D|A, i\ell} \pm t_{q_{D|A}, \nu_1, \mathbf{R}_{D|A}, 1-\alpha} \sqrt{\frac{2}{n_i} \hat{\sigma}^2} \right], \forall 1 \leq i \leq a, 1 \leq \ell \leq q_D \right\}, \end{aligned}$$

mit  $\nu_1 = (N - a)(d - 1)$  und  $\nu_2 = N - a$  Freiheitsgraden.

Die der Teststatistik  $\mathbf{T}_{AD,D,D|A}$  entsprechende Menge der simultanen Konfidenzintervalle ist

$$\mathfrak{J}_{AD,D,D|A} = \left\{ \mathfrak{J}^{AD}, \mathfrak{J}^D, \mathfrak{J}^{D|A} \right\}, \quad |\mathfrak{J}_{AD,D,D|A}| = q_{AD} + q_D + q_{D|D}.$$

Bei den Tests auf die Haupteffekte bzw. auf die Wechselwirkung zwischen den Faktoren wird das multiple Signifikanzniveau sehr gut eingehalten. Die Ergebnisse der dazugehörigen Simulationsstudien sind in Abbildung 6.4 und Abbildung 6.5 in Abschnitt 6.2.1 auf Seite 57 dargestellt.

Die für das F1-RM-F1 Design erzielten Ergebnisse lassen sich ohne Weiteres auf Designs mit mehreren Sub-Plot- beziehungsweise Whole-Plot-Faktoren übertragen. Bei den größeren Designs ist es auch möglich, die gemeinsamen Statistiken für das Testen der Haupteffekte von mehreren Sub-Plot-Faktoren zu konstruieren, die auch einer exakten  $t$ -Verteilung folgen.



# 6 Simulationen

Um das Verhalten der neuen Testverfahren zu überprüfen, werden Simulationsstudien durchgeführt. Das folgende Kapitel präsentiert die Ergebnisse dieser Studien für die Methode der simultanen Konfidenzintervalle und der multiplen Kontrasttests. Als Referenz dienen die Simulationsstudien zur ANOVA-basierten Varianzanalyse.

## 6.1 Vorgehensweise

Die Voraussetzung für die Bewertung des Verhaltens eines statistischen Tests sind die Kenntnisse über die tatsächliche Verteilung und deren Parameter bei den vorliegenden Daten. Dieses Wissen wird dadurch gewonnen, dass ein Datensatz mit ausgewählten Parametern zu einer vorgegebenen Verteilung erzeugt wird. In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl für die Erzeugung der Datensätze als auch für die Berechnung der Quantile der multivariaten  $t$ -Verteilung das R-Paket *mvtnorm* der frei zugänglichen Software R ([www.r-project.org](http://www.r-project.org) [22]) verwendet.

### Niveau

Bei den Niveau-Simulationen wird empirisch überprüft, wie oft die wahre Nullhypothese  $H_0 : \mathbf{H}\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$  fälschlicherweise verworfen wird.

Dazu werden mit Hilfe der Funktion *rmvnorm()* Stichproben mit dem Stichprobenumfang  $n$  von  $d$ -variater normalverteilter Zufallsvektoren  $\mathbf{Y}_k$  unter Nullhypothese erzeugt. Das heißt, dass pro Schleifendurchlauf  $n$  Zufallsvektoren  $\mathbf{Y}_k$  mit dem vorgegebenen Erwartungswert  $\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$  und der Kovarianzmatrix  $\mathbf{S} = 0.6 \mathbf{I}_d + 0.4 \mathbf{J}_d$  generiert und statistisch ausgewertet wurden. In jeder Simulationsstudie wird dieser Vorgang jeweils  $n_{sim} = 10.000$  Mal wiederholt. Für die statistische Auswertung wird mittels der Funktion *qmvt()* ein äquikoordinates  $\alpha$ -Quantil der  $d$ -variater  $t$ -Verteilung berechnet. Dabei wird das Signifikanzniveau  $\alpha$  auf  $\alpha = 0.05$  festgelegt. Da die Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$  nur vom jeweiligen Design und den gewählten Kontrasten abhängt, wird das Quantil nicht in jedem Schleifendurchgang bestimmt, sondern einmalig für das jeweilige Design. Das empirische globale Niveau wird als Anteil der negativen Testergebnisse berechnet und stimmt im Idealfall mit dem nominalen Niveau  $\alpha$  überein.

## Power

Als Power wird die Wahrscheinlichkeit für das Erkennen eines tatsächlich vorliegenden Unterschieds bezeichnet. So geht es bei der Powersimulation darum, zu untersuchen, in welchem Maße das jeweilige Testverfahren dafür geeignet ist, einen vorliegenden Unterschied aufzudecken.

Wie gut dies funktioniert, hängt nicht zuletzt von der Alternativhypothese ab. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei unterschiedliche Alternativen bei der Powersimulation angewandt:

- *Ein-Punkt-Alternative*: Die Zufallszahlen werden so erzeugt, dass der Unterschied  $\delta$  in den Erwartungswerten einzelner Faktorstufen nur an einer Stelle existiert. Die Abweichung wird in der letzten Faktorstufe platziert:  $\boldsymbol{\mu} = (0, \dots, 0, \delta_i)'$  mit  $\delta_i \in [0, \delta]$ , und wird schrittweise von 0 bis auf einen fest gewählten maximalen Unterschied  $\delta$  verschoben.
- *Trendalternative*: In diesem Fall sind die Erwartungswerte in allen Faktorstufen unterschiedlich und steigen von Stufe zu Stufe um einen festen Faktor  $\delta_i$  an (steigende Trendalternative), beziehungsweise sind die Erwartungswerte von Stufe zu Stufe um ein  $\delta_i$  kleiner als in jeder nächsten Faktorstufe (fallende Trendalternative). In der vorliegenden Arbeit wird die Power für die ansteigende Trendalternative  $\boldsymbol{\mu} = (0, \delta_i, 2\delta_i, \dots, (d-1)\delta_i)$  simuliert, wobei der Verschiebungsfaktor  $\delta_i \in [0, \delta]$  analog zu den Niveausimulationen gleichmäßig schrittweise von 0 bis  $\delta$  variiert wird.

Auch die Powersimulationen werden – analog zu den Niveausimulationen – zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0.05$  und mit  $n_{sim} = 10.000$  Wiederholungen für jede Veränderung der Parameter durchgeführt.

## 6.2 Ergebnisse

Die Simulationsstudien werden für die im theoretischen Teil vorgestellten Designs unter Anwendung verschiedener Kontraste ausgewertet. Es werden simultane Konfidenzintervalle für Dunnett-, Tukey-, Williams- und Average-Kontraste und verschiedene Kombinationen von Stichprobenumfängen  $n$  und unterschiedliche Anzahl der Faktorstufen  $a, b$  und  $d$  konstruiert.

Um das neue Verfahren mit dem klassischen Vorgehen in Beziehung setzen zu können, werden auch Simulationen zu Repeated Measures ANOVA-basierten Testverfahren simuliert. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass nur die Average-Kontraste – da hier dieselben Kontraste gebildet werden – einen fairen Vergleich zu ANOVA bieten.

Dunnett-, Tukey- und Williams-Kontraste finden in der Praxis oft Anwendung. Aus diesem Grund werden die Simulationsstudien auch für diese Kontraste durchgeführt.

Zwar sind das Niveau und die Power der Kontrasttests nicht mit denjenigen der ANOVA-Tests vergleichbar, dennoch können Informationen über die Güte der Tests, die auf einigen verbreiteten Kontrasten basieren, gewonnen werden.

### 6.2.1 Niveausimulationen

Im einfaktoriellen Design RM-F1 werden für die Niveausimulationen Datensätze mit einem Stichprobenumfang  $n = 5$  für unterschiedliche Anzahl  $d$  der Faktorstufen des Faktors D generiert. Für die Tests über den Haupteffekt  $D$  zu der Nullhypothese  $H_0^D$  (4.1.5) sind die Ergebnisse in Abbildung 6.1 dargestellt:

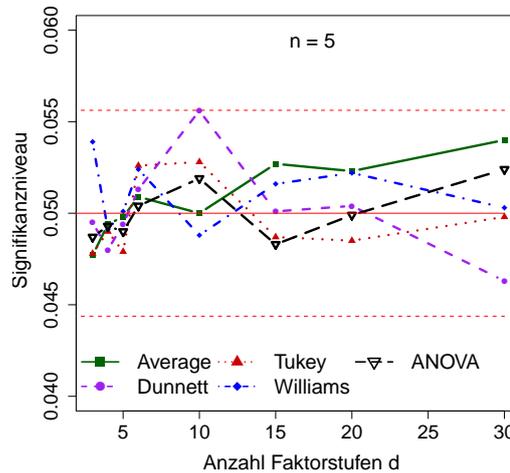


Abbildung 6.1: Simulation: Niveau im RM-F1-Design; Test auf Haupteffekt D für Dunnett-, Tukey-, Williams-, Average-Kontraste und ANOVA.

Das Niveau wird sowohl bei allen multiplen Kontrasttests als auch bei ANOVA-Tests bereits für die kleinen Stichprobenumfänge von  $n = 5$  gut eingehalten. Die Schwankungen liegen innerhalb eines Zufallsstreifen mit der unteren Grenze  $g_{lower} = \alpha - 2.58\sqrt{\frac{\alpha(1-\alpha)}{n_{sim}}}$  und der oberen Grenze  $g_{upper} = \alpha + 2.58\sqrt{\frac{\alpha(1-\alpha)}{n_{sim}}}$ . Für steigende Stichprobenumfänge haben die Simulationsstudien gezeigt, dass diese Schwankungen immer kleiner werden und das Niveau noch genauer eingehalten wird. Für das zweifaktorielle Design RM-F2 werden Niveausimulationen mit dem Stichprobenumfang  $n = 5$  und  $b = 4$  für die Anzahl der Stufen des Faktors B durchgeführt:

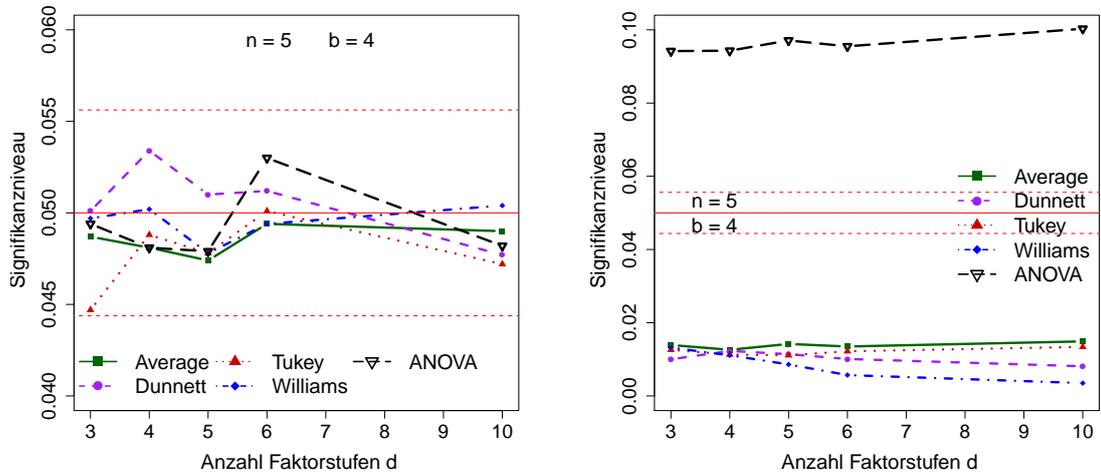


Abbildung 6.2: Simulation: Niveau im RM-F2-Design; Test auf Haupteffekt D; unter Verwendung von  $\mathbf{H}_D$  (4.2.14) (links) sowie unter Verwendung von  $\mathbf{H}_{all}$  (4.2.20) und für sequentielle ANOVA (rechts).

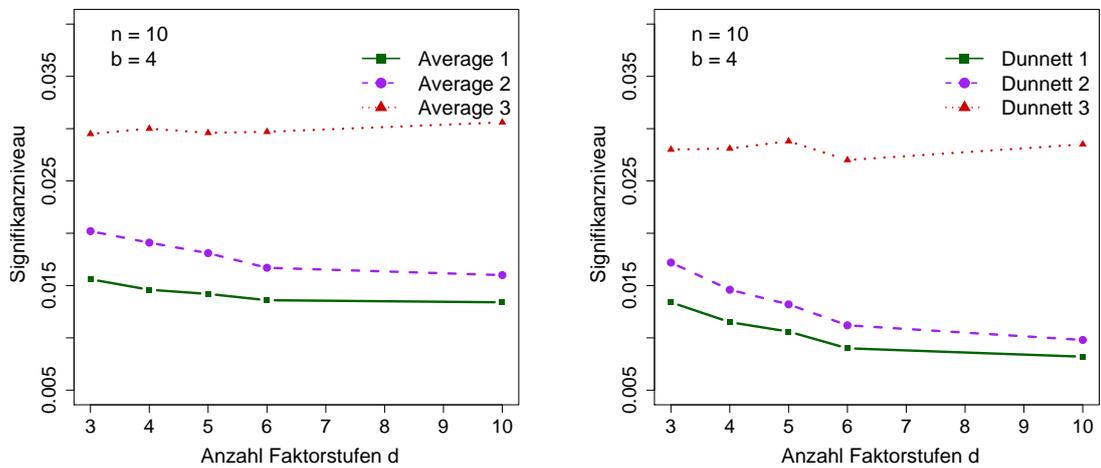


Abbildung 6.3: Simulation: Niveau im RM-F2-Design; Test auf Haupteffekt D; unter Verwendung von  $\mathbf{H}_{all}$  (4.2.14) (Kontrast 1),  $\mathbf{H}_{B|D,D|B}$  (4.2.18) (Kontrast 2) und  $\mathbf{H}_{B|D,D|B}$  (4.2.19) (Kontrast 3); für Average-Kontraste (links) und für Dunnett-Kontraste (rechts).

Die Ergebnisse der Niveausimulationen für multiple Kontrasttests auf Haupteffekt D und der entsprechenden Repeated Measures ANOVA zu der Nullhypothese  $H_0^D$  (4.2.14) sind in Abbildung 6.2 (links) dargestellt. Genau so wie bei dem einfaktoriellen Design wird das Niveau bei den Tests auf einzelne Haupteffekte oder auf Wechselwirkung auch beim zweifaktoriellen Design gut eingehalten.

Abbildung 6.2 (rechts) zeigt die Darstellung der Ergebnisse der Simulationsstudien für die multiplen Kontrasttests auf Haupteffekt D, die unter der Verwendung von  $\mathbf{H}_{all}$  (4.2.20) durchgeführt wurden, sowie die Ergebnisse der Niveausimulationen für sequentielle ANOVA-Tests auf Haupteffekt D in (2.4, S. 16). Die multiplen Kontrasttests fallen konservativ aus: Das empirische Signifikanzniveau liegt je nach den Kontrasten zwischen 0.01 und 0.02. Die Ergebnisse des sequentiellen ANOVA-Tests sind dagegen sehr liberal, das Niveau liegt zwischen 0.09 und 0.1.

Werden die multiplen Kontrasttests auf Haupteffekt D unter der Verwendung von  $\mathbf{H}_{BD,D,D|B} = (\mathbf{H}'_{BD}:\mathbf{H}'_D:\mathbf{H}'_{D|B})'$  (Kontrast 2) oder  $\mathbf{H}_{D|B,B|D} = (\mathbf{H}'_{D|B}:\mathbf{H}'_{B|D})'$  (Kontrast 3) anstatt von  $\mathbf{H}_{all} = (\mathbf{H}'_{BD}:\mathbf{H}'_B:\mathbf{H}'_D:\mathbf{H}'_{B|D}:\mathbf{H}'_{D|B})'$  (Kontrast 1) realisiert, so fallen die Tests weniger konservativ aus.

Die Ergebnisse der Niveausimulationen für kombinierte Kontraste sind in Abbildung 6.3 dargestellt. Hier werden beispielsweise die Ergebnisse für Average- und Dunnett-Kontraste präsentiert. Aber auch bei den Tukey- und Williams-Kontrasten ist die gleiche Tendenz zu vermerken: Je weniger Kontraste kombiniert werden, desto weniger konservativ fällt der Test aus.

Für das zweifaktorielle Design F1-RM-F1 werden Simulationsstudien für  $a = 4$  Faktorstufen des Faktors A mit den Stichprobenumfängen  $n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = 5$  im balancierten Fall und  $n_1 = n_2 = 10$  und  $n_3 = n_4 = 5$  im unbalancierten Fall durchgeführt.

Werden die multiplen Kontrasttests unter der Verwendung von  $\mathbf{H}_D$  (5.2.7) durchgeführt bzw. der exakte ANOVA-Test (siehe Abschnitt A.2, S.84) zu der Hypothese  $H_0^D$ , wird bei dem balancierten Design das Signifikanzniveau gut eingehalten.

Abbildung 6.4 (links) zeigt die Simulationsergebnisse: Die Schwankungen liegen innerhalb eines Zufallsstreifens.

Im unbalancierten Design halten die multiplen Kontrasttests unter der Verwendung von  $\mathbf{H}_D$  (5.2.7), im Gegensatz zu ANOVA-Tests das Niveau bis auf die zulässigen Schwankungen genau ein. Bei ANOVA-Teststatistiken handelt es sich um eine approximativ F-verteilte Testgröße, das Niveau wird für weniger als sechs Faktorstufen noch eingehalten. Mit steigender Anzahl der Faktorstufen werden ANOVA-Tests zunehmend konservativ: Für zehn Faktorstufen beträgt das empirische Signifikanzniveau ca. 0.034.

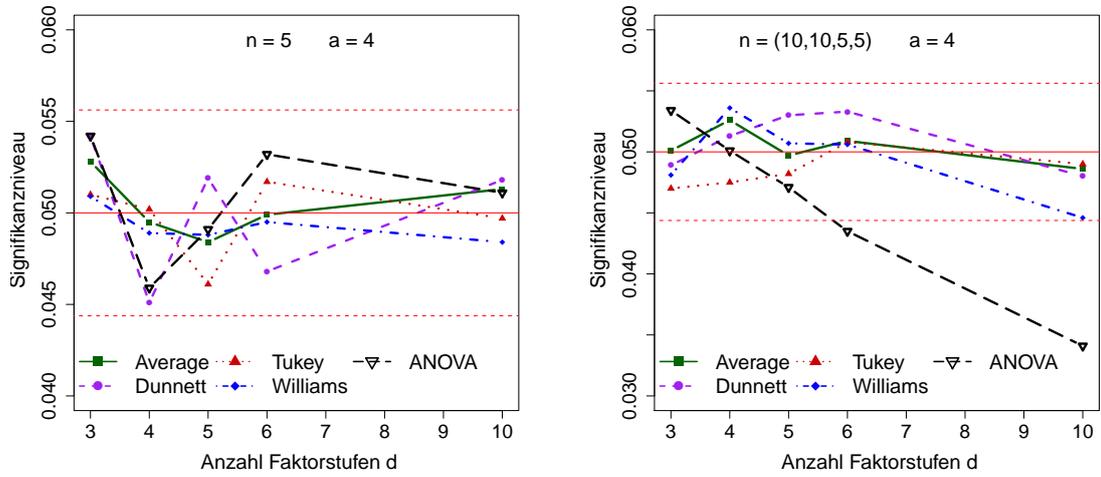


Abbildung 6.4: Simulation: Niveau im F1-RM-F1-Design; Test auf Haupteffekt D unter Verwendung von  $H_D$  (5.2.7) für Dunnett-, Tukey-, Williams-, Average-Kontraste und ANOVA, im balancierten Design (links) und im unbalancierten Design (rechts).

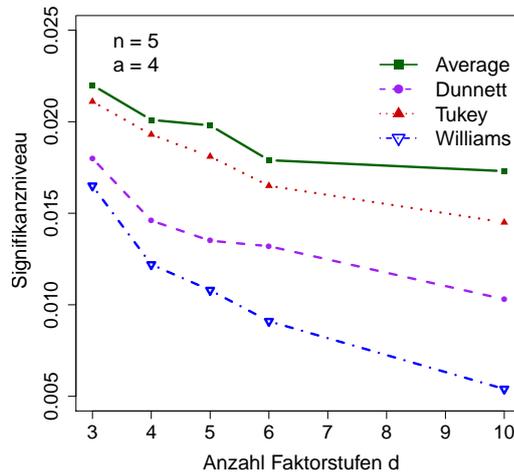


Abbildung 6.5: Simulation: Niveau im F1-RM-F1-Design; Test auf Haupteffekt D unter Verwendung von  $H_{AD,D,D|A}$  (5.2.10) für Dunnett-, Tukey-, Williams- und Average-Kontraste.

In Abbildung 6.5 sind die Ergebnisse der Simulationen für die multiplen Kontrasttests auf Haupteffekt D unter der Verwendung von  $\mathbf{H}_{AD,D,D|A}$  (5.2.10) zu sehen. Die Tests über die Average- und Tukey-Vergleiche fallen dabei weniger konservativ aus, als die Tests über die Dunnett- und Williams-Vergleiche. Die Ergebnisse der sequentiellen ANOVA unterscheiden sich nicht von denjenigen im RM-F1-Design.

### 6.2.2 Powersimulationen

Für die Powersimulationen wurde der Stichprobenumfang  $n = 10$  gewählt. Die Simulationen für das einfaktorielle RM-F1-Design wurden mit  $d = 6$  Stufen des Faktors D durchgeführt.

In dem einfaktoriellen RM-F1 Design ist die Power von allen Testverfahren vergleichbar gut (siehe Abbildung 6.6). Bei 1-point-Alternativen decken Tukey- und Williams-Kontraste den Unterschied besser auf als ANOVA-Tests oder Dunnett- und Average-Kontraste, während bei der Trendalternative die Williams-Kontraste verständlicherweise die besten Ergebnisse liefern. Wie zu erwarten war, ist die Power allgemein bei einer Trendalternative erheblich besser als der bei der 1-point-Alternative.

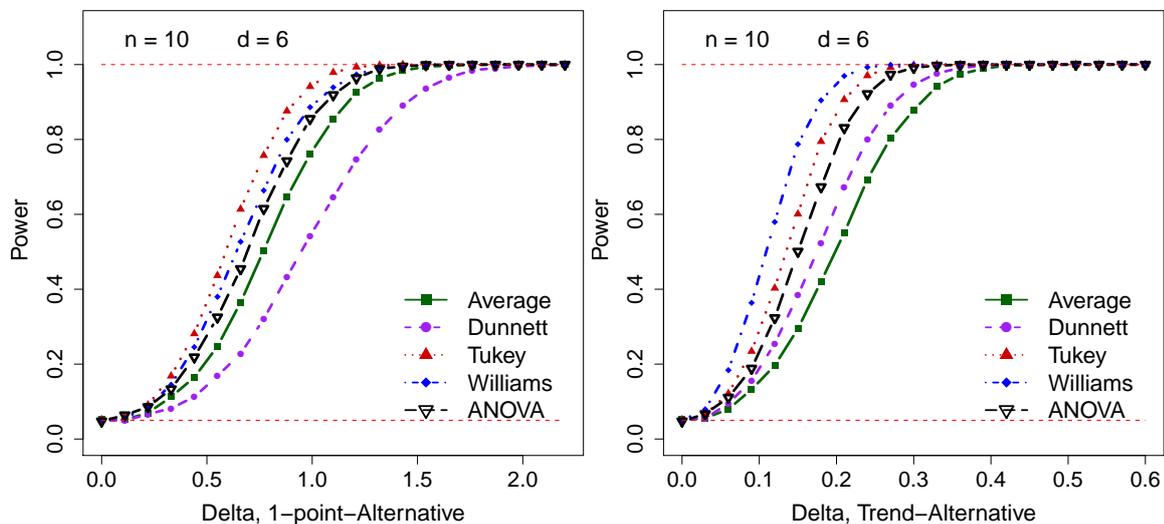


Abbildung 6.6: Simulation: Power im RM-F1-Design; Test auf Haupteffekt D für Dunnett-, Tukey-, Williams-, Average-Kontraste und ANOVA, für 1-point-Alternative (links) und für Trendalternative (rechts).

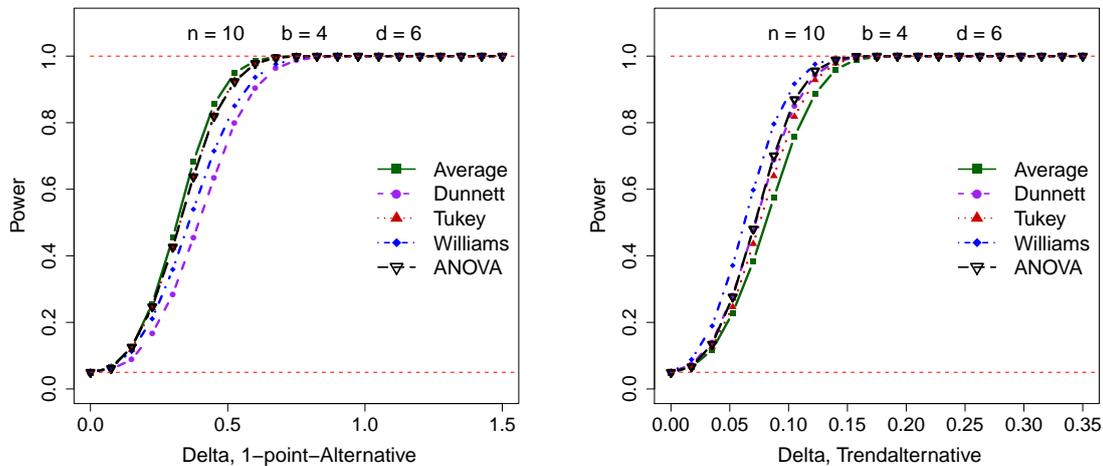


Abbildung 6.7: Simulation: Power im RM-F2-Design; Test auf Haupteffekt D unter Verwendung von  $\mathbf{H}_D$  (4.2.14) für Dunnett-, Tukey-, Williams-, Average-Kontraste und ANOVA, für 1-point-Alternative (links) und für Trendalternative (rechts).

Die Powersimulationen im zweifaktoriellen Design RM-F2 werden mit dem Stichprobenumfang  $n = 5$  für  $d = 6$  Stufen des Faktors D und  $b = 4$  Stufen des Faktors B durchgeführt.

Zum einen wird analog zu dem RM-F1-Design überprüft, wie gut eine Alternative bei einem Test auf Haupteffekt D zu der Nullhypothese  $H_0^D$  (4.1.5) aufgedeckt wird. Die Powerkurven bei diesen Tests unterscheiden sich nur geringfügig von den Ergebnissen im einfaktoriellen Design (siehe Abbildung 6.7).

Zum anderen wird die Güte der Tests auf Haupteffekt D, die unter Anwendung von  $\mathbf{H}_{all}$  (4.2.14) mittels einer Gesamtteststatistik durchgeführt werden, untersucht. Diese wird mit der Power einer sequentiellen Repeated Measures ANOVA verglichen. Die Ergebnisse der Powersimulationen für die Tests über die Gesamtteststatistik und der sequentiellen ANOVA-Tests sind in Abbildung 6.8 dargestellt. Sowohl bei der 1-point-Alternative als auch bei der Trendalternative haben sequentielle ANOVA-Tests eine höhere Power als die multiplen Kontrasttests. Man sollte aber beachten, dass die sequentielle ANOVA hier das Signifikanzniveau nicht einhält und die Powerkurve bei ca. 0.1 startet.

Von den multiplen Kontrasttests schneiden zwar Average- und Tukey-Kontraste bei der 1-point-Alternative am besten ab; Williams-Kontraste haben die höchste Power bei vorliegender Trendalternative, die Power bei den übrigen Kontrasten fällt aber

nicht wesentlich schlechter aus.

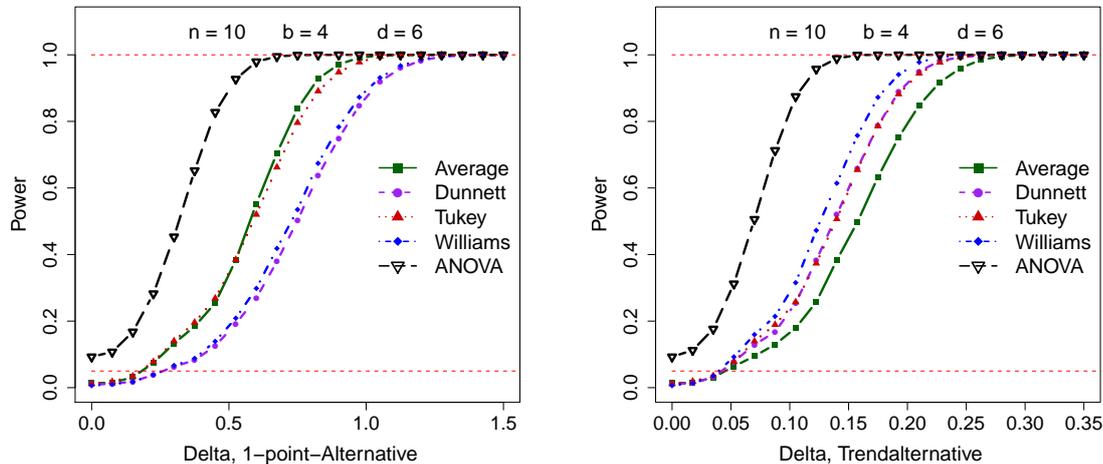


Abbildung 6.8: Simulation: Power im RM-F2-Design; Test auf Haupteffekt D unter Verwendung von  $\mathbf{H}_{all}$  (4.2.20) für Dunnett-, Tukey-, Williams-, Average-Kontraste und mit sequentiellen ANOVA-Tests, für 1-point-Alternative (links) und für Trendalternative (rechts).

Für die Powersimulationen im F1-RM-F1 Design wurde die Anzahl der Faktorstufen des Faktors D  $d = 6$  und die Anzahl der Faktorstufen des Faktors A  $a = 4$  gewählt. Im balancierten Design sind alle Stichprobenumfänge  $n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = 10$  gleich. Für das unbalancierte Design wurden die Stichprobenumfänge  $n_1 = n_2 = 10$  und  $n_3 = n_4 = 5$  gewählt. Die Ergebnisse für die Aufdeckung des zwischen den Stufen des Faktors D vorliegenden Unterschiedes für das balancierte Design, sind in Abbildung 6.9 graphisch dargestellt.

Die Power für verschiedene Kontraste und ANOVA unterscheiden sich nicht gravierend voneinander. Wie erwartet, haben multiple Kontrasttests unter Verwendung von  $\mathbf{H}_D$  (5.2.7) für Williams-Kontraste die beste Power bei der Trendalternative, und Average- und Tukey-Kontraste sowie ANOVA schneiden etwas besser im Aufdecken der 1-point-Alternative ab.

Abbildung 6.10 zeigt die Ergebnisse der Simulationsstudien für das unbalancierte Design. Die Power im balancierten Design unterscheidet sich nicht wesentlich von der Power im unbalancierten Design.

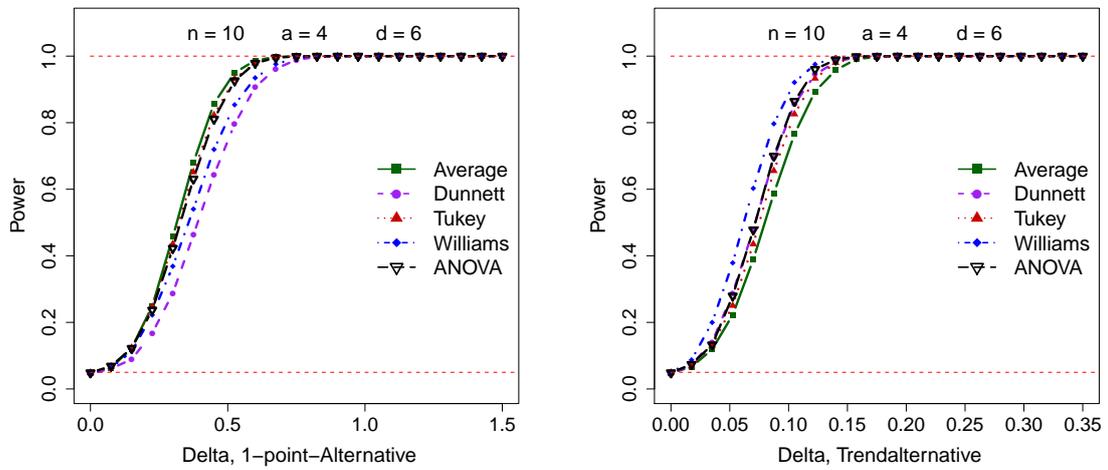


Abbildung 6.9: Simulation: Power im balancierten F1-RM-F1-Design; Test auf Haupteffekt D unter Verwendung von  $H_D$  (5.2.7) und exakte ANOVA, für 1-point-Alternative (links) und für Trendalternative (rechts).

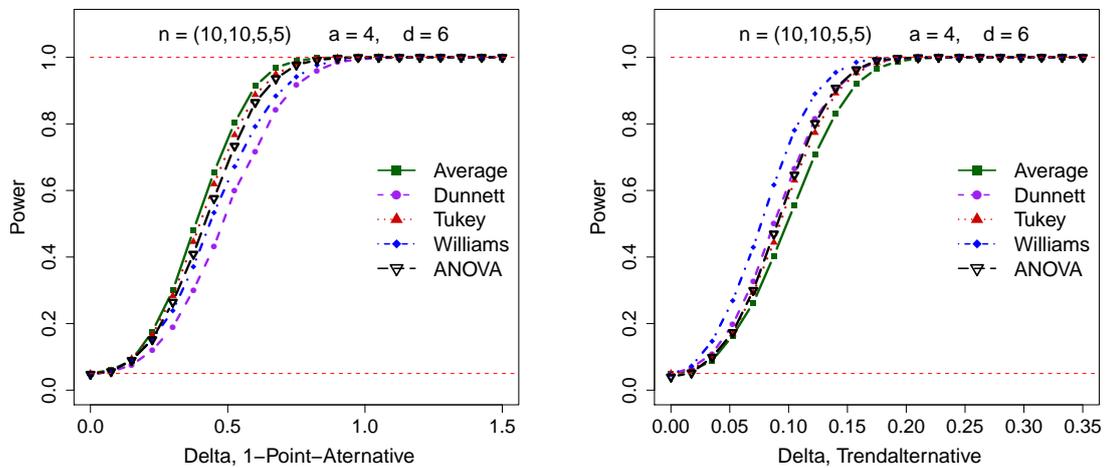


Abbildung 6.10: Simulation: Power im unbalancierten F1-RM-F1-Design; Test auf Haupteffekt D unter Verwendung von  $H_D$  (5.2.7) und approximative ANOVA, für 1-point-Alternative (links) und für Trendalternative (rechts).

Es wurden ebenfalls Simulationsstudien für größere Stichprobenumfänge und steigende Anzahl von Faktorstufen durchgeführt. Bereits bei einem Stichprobenumfang von  $n = 15$  unterscheiden sich die Power der verschiedenen Kontraste nur noch kaum voneinander. Die Power für die 1-point-Alternative wird mit steigender Zahl der Faktorstufen zunehmend schlechter. Dieses Resultat war auch zu erwarten, denn je mehr Faktorstufen vorhanden sind, desto schwieriger wird es, den in nur einer einzelnen Stufe existierenden Effekt aufzudecken.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Simulationsstudien sehr zufriedenstellend. In einigen Versuchsdesigns fällt die Power der multiplen Kontrasttests etwas höher aus als die Power der Repeated Measures ANOVA. In anderen hingegen ist die Power der multiplen Kontrasttests geringfügig niedriger als in vergleichbaren ANOVA-Tests. Der Informationsgewinn durch die multiplen Kontrasttests gegenüber der ANOVA-Testverfahren ist dagegen enorm.

### 6.3 Auswertung des einführenden Beispiels

Im ersten Kapitel der Arbeit wurde ein Beispiel aus einer Studie zu dem Einfluss der FGF-2 Proteinexpression vorgestellt. Dieses Beispiel wird nun zum einen mittels der multiplen Kontrasttests und zum anderen mittels der ANOVA-Tests ausgewertet.

Bei der ANOVA-Methode wird zunächst die Globalhypothese geprüft: Man prüft, ob überhaupt irgendwo an irgendeiner Stelle ein Effekt vorliegt:

Tabelle 6.1: Ergebnis des Tests auf Globalhypothese, ANOVA

Effect	Num DF	Den DF	F Value	$Pr > F(DDF)$
Dosis	3	12	6.57	0.0071

Offensichtlich ist ein signifikanter Unterschied vorhanden, da der p-Wert von 0.0071 unter dem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  liegt.

Im nächsten Schritt werden die paarweisen Vergleiche zum adjustierten Signifikanzniveau durchgeführt:

Tabelle 6.2: Ergebnisse des BRDU-Einbaus, der paarweisen Vergleiche Dosis 0.0 vs. aktiven Dosen, ANOVA

Effects	DF	t   Value	Adj Pr Dunnett	Adj Pr Bonferroni	Adj Pr Tukey
Dosis 0.0 - Dosis 0.1	12	0.74	0.8045	1.000	0.8805
Dosis 0.0 - Dosis 1.0	12	1.96	0.1727	0.4439	0.2566
Dosis 0.0 - Dosis 10	12	3.23	0.0188	0.0434	0.0318

Nur der p-Wert für den Vergleich der Dosen 0.0 und 10 liegt unter dem Signifikanzniveau von 0.05, also ist ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Faktorstufen festzustellen.

Bei der Auswertung des Beispiels mit der Methode der multiplen Kontrasttests werden sofort drei paarweise Vergleiche durchgeführt: Die Dosisstufe 0.0 (also keine Zugabe einer stimulierenden Substanz) wird mit drei verschiedenen Dosierungen (0.1 ng, 1.0 ng und 10 ng) verglichen.

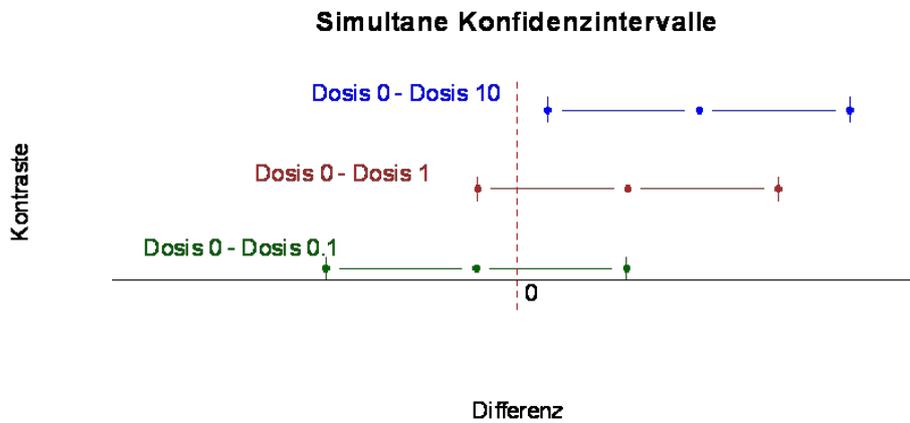


Abbildung 6.11: Ergebnisse des BRDU-Einbaus, Graphische Darstellung der simultanen 95%-Konfidenzintervalle zu den Dunnett-Vergleichen Dosis 0.0 vs. aktive Dosen

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 6.3: Ergebnisse des BRDU-Einbaus, simultane 95%-Konfidenzintervalle zu den Dunnett-Vergleichen: Dosis 0.0 vs. aktive Dosen

Vergleich	Differenz	SKI
$\mu_1 - \mu_2$	-0.0221	$[-0.1025, 0.0582]$
$\mu_1 - \mu_3$	0.0588	$[-0.0216, 0.1392]$
$\mu_1 - \mu_4$	0.0970	$[0.0166, 0.1774]$

Es ist nur zwischen der Dosisstufe 0.0 und der Dosisstufe 1.0 ein signifikanter Unterschied erkennbar. Die Differenz der Mittelwerte in beiden Dosisstufen beträgt 0.097 und das dazugehörige Konfidenzintervall liegt vollständig im positiven Bereich – es enthält folglich nicht die Null. Dies führt zum Verwerfen der Nullhypothese über die Gleichheit beider Mittelwerte.

Im Gegensatz zu den ANOVA-Testergebnissen haben wir mit den simultanen Konfidenzintervallen bereits Informationen über das Ausmaß des Unterschieds erhalten.



## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Bretz, Genz und Hothorn [3] (2001) haben die Methode der multiplen Kontrasttests für homoskedastische normalverteilte unabhängige Beobachtungen entwickelt. In Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde diese Methode auf Repeated Measures Designs erweitert. Dabei lag der Fokus der Arbeit auf der Entwicklung der Teststatistiken, die einer exakten  $t$ -Verteilung folgen.

Es wurden exakte Teststatistiken für das einfaktorielle Design RM-F1, das zweifaktorielle Design mit zwei Sub-Plot-Faktoren RM-F2 und das zweifaktorielle Design mit einem Whole-Plot-Faktor und einem Sub-Plot-Faktor F1-RM-F1 hergeleitet. Die Möglichkeit, die Kontrastmatrizen der konkreten Fragestellung anzupassen und gegebenenfalls nach Bedarf zu kombinieren, führte zur Entwicklung einer Alternative für die sequentielle Vorgehensweise der ANOVA-Tests. Das sequentielle Verfahren mit einem Vortest auf Wechselwirkung und darauffolgenden parallelen Tests bei der ANOVA-basierten Analyse wird bei den multiplen Kontrasttests im RM-F2-Design durch einen einzigen Test ersetzt. Diese Ergebnisse konnten teilweise auf das F1-RM-F1 Design übertragen werden.

Die Resultate für die zweifaktoriellen Designs können durch weitere Unterindizierung auf die Designs mit mehreren Sub- beziehungsweise Whole-Plot-Faktoren erweitert werden.

Die erzielten Ergebnisse ermöglichen zukünftig in parametrischen gemischten Modellen – sofern die Annahmen der Compound Symmetry und Homoskedastizität gerechtfertigt sind – die Konstruktion von simultanen Konfidenzintervallen für beliebige Linearkombinationen von Mittelwerten. Für derartige Modelle wurde in dieser Arbeit eine gute Alternative zum ANOVA-Testverfahren zur Verfügung gestellt. Denn zum einen bieten die simultanen Konfidenzintervalle entscheidend mehr Informationen über das Ausmaß des vorliegenden Effektes als lediglich eine Signifikanzaussage, wie es bei den ANOVA-Testverfahren der Fall ist. Zum anderen gestatten die simultanen Konfidenzintervalle – im Gegensatz zu ANOVA-Tests – eine Anpassung an die spezielle Fragestellung der Anwender.

Niveau- und Powersimulationen haben gezeigt, dass die Güte beider Testverfahren sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Die offensichtlichen Vorteile der simultanen Konfidenzintervalle und der multiplen Kontrasttests in praktischer Anwendung, sind ein weiteres Argument für den Einsatz dieses Testverfahrens bei

der statistischen Auswertung.

Die Konstruktion der exakten Kontrasttests war nur unter der Annahme einer Compound Symmetry Kovarianzstruktur und der Homoskedastizität innerhalb der Gruppen möglich. In der Praxis sind diese Kriterien oft nur schwer erfüllbar. Sobald man aber eine der Annahmen lockert, ist lediglich ein approximativer Lösungsansatz realisierbar. Demzufolge wäre es sinnvoll, die multiplen Kontrasttests für heteroskedastische Beobachtungen und verschiedene Kovarianzstrukturen zu entwickeln. Auf diese Weise könnte der Anwendungsbereich der simultanen Konfidenzintervalle wesentlich erweitert werden.

# A Anhang

## A.1 Weitere Sätze und Definitionen

### A.1.1 Verteilungen

DEFINITION A.1.1. (MULTIVARIATE NORMALVERTEILUNG)

- (1) Die Zufallsvariablen  $U_k$  seien unabhängig standardnormalverteilt  $U_k \sim N(0, 1)$ . Die Verteilung von  $\mathbf{U} = (U_1, \dots, U_n)'$  heißt  $n$ -dimensionale Standardnormalverteilung. Es ist  $E(\mathbf{U}) = \mathbf{0}$  und  $\text{Cov}(\mathbf{U}) = \mathbf{I}_n$

$$\mathbf{U} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_n).$$

- (2) Sei  $\mathbf{A}_{m \times n}$ ,  $m \leq n$  und  $\mathbf{Y} = \mathbf{A}\mathbf{U} + \boldsymbol{\mu}$ ,  $\boldsymbol{\mu} \in \mathbb{R}^m$ . Dann ist  $\mathbf{Y}$   $m$ -dimensional normalverteilt mit  $E(\mathbf{Y}) = \boldsymbol{\mu}$  und  $\text{Cov}(\mathbf{Y}) = \mathbf{V} = \mathbf{A}\mathbf{A}'$

$$\mathbf{Y} \sim N(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{V}).$$

DEFINITION A.1.2. ( $t$ -VERTEILUNG)

- (1) Die Zufallsvariablen  $U \sim N(0, 1)$  und  $C \sim \chi_\nu^2$  seien unabhängig. Dann ist der Quotient

$$T = \frac{U}{\sqrt{\frac{C}{\nu}}} \sim t_\nu$$

zentral  $t$ -verteilt mit  $\nu$  Freiheitsgraden.

- (2) Seien die Zufallsvariablen  $Y \sim N(\mu, 1)$  und  $C \sim \chi_\nu^2$  von einander unabhängig. Dann ist der Quotient

$$T = \frac{Y}{\sqrt{\frac{C}{\nu}}} = \frac{U + \mu}{\sqrt{\frac{C}{\nu}}} \sim t_\nu(\delta)$$

nichtzentral  $t$ -verteilt mit  $\nu$  Freiheitsgraden und dem Nichtzentralitätsparameter  $\delta = \frac{\mu}{\sqrt{\frac{C}{\nu}}}$ .

DEFINITION A.1.3. (MULTIVARIATE  $t$ -VERTEILUNG)

Der Zufallsvektor  $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_q)' \sim N(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{R})$  sei  $q$ -dimensional standardnormalverteilt mit dem Erwartungswertvektor  $E(\mathbf{Y}) = \boldsymbol{\mu} = (\mu_1, \dots, \mu_q)'$  und der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}$ . Seien  $C \sim \chi_\nu^2$  und  $\mathbf{Y}$  unabhängig. Dann ist der Zufallsvektor

$$\mathbf{T} = \left( \frac{Y_1}{\sqrt{\frac{C}{\nu}}}, \dots, \frac{Y_q}{\sqrt{\frac{C}{\nu}}} \right)' \sim t_{q, \nu, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{R}}$$

nichtzentral  $q$ -variater  $t$ -verteilt mit  $\nu$  Freiheitsgraden und dem Nichtzentralitätsparameter  $\boldsymbol{\delta} = \left( \frac{\mu_1}{\sqrt{\frac{C}{\nu}}}, \dots, \frac{\mu_q}{\sqrt{\frac{C}{\nu}}} \right)'$ .

DEFINITION A.1.4. ( $\chi_n^2$ -VERTEILUNG)

- (1) Der Zufallsvektor  $\mathbf{U} = (U_1, \dots, U_n)'$  sei  $n$ -dimensional standardnormalverteilt  $\mathbf{U} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_n)$ . Die Summe  $C = \mathbf{U}'\mathbf{U} = \sum_{k=1}^n U_k^2$  heißt zentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $n$  Freiheitsgraden:

$$\sum_{k=1}^n U_k^2 \sim \chi_n^2.$$

- (2) Sei  $\mathbf{Y} = \mathbf{U} + \boldsymbol{\mu}$ ,  $\boldsymbol{\mu} \in \mathbb{R}^n$  ein Zufallsvektor. Die Verteilung von  $\mathbf{Y} \sim N(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{I}_n)$  ist eine  $n$ -dimensionale Normalverteilung mit  $E(\mathbf{Y}) = \boldsymbol{\mu}$ .  
Dann ist die Summe  $C = \mathbf{Y}'\mathbf{Y} = \sum_{k=1}^n Y_k^2$  nichtzentral  $\chi_n^2(\lambda)$ -verteilt mit  $n$  Freiheitsgraden und dem Nichtzentralitätsparameter  $\lambda = \boldsymbol{\mu}'\boldsymbol{\mu} = \sum_{k=1}^n \mu_k^2$ :

$$\sum_{k=1}^n Y_k^2 \sim \chi_n^2(\lambda).$$

## A.1.2 Definitionen

DEFINITION A.1.5. (COMPOUND SYMMETRY KOVARIANZSTRUKTUR)

Für ein Zufallsvektor  $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)'$  liegt eine **Compound Symmetry** Kovarianzstruktur vor, falls gilt:

- (1) alle Varianzen sind gleich:  $\text{Var}(Y_k) = \sigma^2, \quad \forall k = 1, \dots, n$   
 (2) alle Kovarianzen sind gleich:  $\text{Cov}(Y_k, Y_{k'}) = \tau, \quad \forall k \neq k' = 1, \dots, n$

DEFINITION A.1.6. (SIMULTANE KONFIDENZINTERVALLE)

- (1) Sei  $\mathbf{Y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \boldsymbol{\epsilon}$ ,  $\mathbf{Y} \in \mathbb{R}^N$ ,  $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{N \times d}$ ,  $\mathbf{b} \in \mathbb{R}^d$  und  $|\mathbf{X}'\mathbf{X}| \neq 0$ . Für den Fehlerterm gelte  $\boldsymbol{\epsilon} \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}_N)$ ,  $\mathbf{c} = (c_1, \dots, c_d)'$  sei ein Vektor mit vorgegebenen

Konstanten und  $\hat{\sigma}^2$  sei der Varianzschätzer mit  $\frac{\nu}{\sigma^2}\hat{\sigma}^2 \sim \chi_\nu^2$ . Dann heißt

$$\mathcal{I}_c = \left[ \mathbf{c}'\hat{\mathbf{b}} \pm t_{\nu, 1-\alpha/2}\hat{\sigma} \left[ \mathbf{c}'(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{c} \right]^{1/2} \right]$$

**Konfidenzintervall** für die Linearkombination  $\mathbf{c}'\mathbf{b}$  mit der Konfidenz-(Überdeckungs-)wahrscheinlichkeit

$$P(\mathbf{c}'\mathbf{b} \in \mathcal{I}_c) = 1 - \alpha.$$

- (2) Bezeichne  $\mathcal{C}$  die Menge von Vektoren  $\mathbf{c}$ . Dann heißt die Menge  $\{\mathcal{I}_c, \mathbf{c} \in \mathcal{C}\}$  **simultanes Konfidenzintervall** mit der Konfidenzwahrscheinlichkeit  $P(\mathbf{c}'\mathbf{b} \in \mathcal{I}_c | \mathbf{c} \in \mathcal{C}) = 1 - \alpha$ .

DEFINITION A.1.7. (FAMILIENBEZOGENE FEHLERRATE  $FWE_s$ )

Seien  $\mathcal{F} = \{H_0^1, \dots, H_0^q\}$  eine Familie von Nullhypothesen und  $\phi = (\phi_1, \dots, \phi_q)$  ein dazugehöriger multipler Test. Bezeichne  $\mathcal{M}(\mathcal{F}, \phi)$  die zufällige Anzahl der fälschlicherweise abgelehnten Nullhypothesen  $H_0^l$ . Dann heißt

$$FWE_s = P_\theta \left( \bigcup_{l \in I} \{\phi_l = 1\} \right) \text{ für alle } \theta \in H_0^* = \bigcap_{l \in I} \{H_0^l\}, \theta \neq \emptyset \text{ und } \forall I \subseteq \{1, \dots, q\}$$

die **Familienbezogene Fehlerrate im starken Sinne** und der multiple Test  $\phi$  kontrolliert die  $FWE_s$  oder das globale Niveau  $\alpha$ , falls  $FWE_s \leq \alpha$ .

DEFINITION A.1.8. (ERWARTUNGSTREUE)

Sei  $\{\mathcal{F}_\theta, \theta \in \Theta\}$  eine Klasse von Verteilungen. Ein Schätzer  $T : \mathbb{R}^n \rightarrow \Theta$  heißt **erwartungstreu** für  $\theta$ , falls  $E_\theta(T) = \theta$  für alle  $\theta \in \Theta$ .

DEFINITION A.1.9. (QUADRATISCHE FORM)

Für  $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)'$  ein Zufallsvektor und  $\mathbf{A}$  eine symmetrische Matrix heißt  $\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y}$  eine **zufällige quadratische Form**.

### A.1.3 Sätze

SATZ A.1.10. (ERWARTUNGSWERT UND VARIANZ)

Sei  $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)'$  ein Zufallsvektor mit dem Erwartungswert  $E(\mathbf{Y}) = \boldsymbol{\mu}$  und der Kovarianzmatrix  $\text{Var}(\mathbf{Y}) = \mathbf{V}$ . Des Weiteren seien  $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$  und  $\mathbf{b} \in \mathbb{R}^m$  gegeben. Dann gelten

$$(1) E(\mathbf{A}\mathbf{Y} + \mathbf{b}) = \mathbf{A}\boldsymbol{\mu} + \mathbf{b} \text{ und } E(\mathbf{A}\mathbf{Y}\mathbf{b}') = \mathbf{A}\boldsymbol{\mu}\mathbf{b}',$$

$$(2) \text{Var}(\mathbf{A}\mathbf{Y} + \mathbf{b}) = \mathbf{A}\mathbf{V}\mathbf{A}'.$$

SATZ A.1.11. (SATZ VON GAUSS-MARKOV-AITKEN)

Sei  $\mathbf{Y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \boldsymbol{\epsilon}$  mit einem konstanten, unbekanntem Parametervektor  $\mathbf{b}$  und  $|\mathbf{X}'\mathbf{X}| \neq 0$  und sei  $E(\boldsymbol{\epsilon}) = \mathbf{0}$  und  $\text{Cov}(\boldsymbol{\epsilon}) = \mathbf{S} > 0$ .

Dann gilt

1. Der Schätzer  $\hat{\mathbf{b}} = (\mathbf{X}'\mathbf{S}^{-1}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{S}^{-1}\mathbf{Y}$  minimiert den Mahalanobis-Abstand von  $\mathbf{X}\hat{\mathbf{b}}$ . Man nennt diesen Schätzer verallgemeinerten Kleinste-Quadrate Schätzer (generalized least squares (GLS) estimator) für  $\mathbf{b}$ .
2. Für jede Kovarianzmatrix  $\boldsymbol{\Sigma} > 0$  ist  $\tilde{\mathbf{b}} = (\mathbf{X}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{Y}$  erwartungstreu für  $\mathbf{b}$ . Insbesondere ist  $\hat{\mathbf{b}}_0 = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{Y}$  erwartungstreu für  $\mathbf{b}$ . Dieser Schätzer heißt gewöhnlicher Kleinste-Quadrate Schätzer (ordinary least squares (OLS) estimator) für  $\mathbf{b}$ .
3. Unter allen Schätzern  $\mathbf{b}^* = \mathbf{A}\mathbf{Y}$ , für die  $E(\mathbf{b}^*) = \mathbf{b}$  gilt, hat  $\hat{\mathbf{b}}$  minimale Varianz (d.h. jedes Diagonalelement von  $\text{Cov}(\mathbf{b}^*)$  ist minimal, best linear unbiased estimator (BLUE)), wobei  $\mathbf{A} \neq \mathbf{0}$  eine beliebige  $k \times N$ -Matrix ist.
4. Es ist  $\hat{\mathbf{b}} = \hat{\mathbf{b}}_0$  genau dann, wenn

$$\mathbf{X}'\mathbf{S}(\mathbf{I} - \mathbf{X}(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}') = \mathbf{0}$$

gilt.

SATZ A.1.12. (SATZ VON LANCASTER)

Sei  $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)'$  ein Zufallsvektor mit dem Erwartungswert  $E(\mathbf{Y}) = \boldsymbol{\mu}$  und der Kovarianzmatrix  $\text{Var}(\mathbf{Y}) = \mathbf{V}$ . Des Weiteren sei  $\mathbf{A}$  eine symmetrische Matrix und  $\text{Sp}(\cdot)$  bezeichne die Spur einer Matrix.

Dann gilt für die quadratische Form  $\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y}$ :

$$E(\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y}) = \text{Sp}(\mathbf{A}\mathbf{V}) + \boldsymbol{\mu}'\mathbf{A}\boldsymbol{\mu}.$$

*Beweis.* Siehe z.B. Koch [12] (Satz 271.1, Seite 145)

□

SATZ A.1.13. (KOVARIANZ VON QUADRATISCHEN FORMEN)

Sei  $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)'$  ein normalverteilter Zufallsvektor mit dem Erwartungswert  $E(\mathbf{Y}) = \boldsymbol{\mu}$  und der Kovarianzmatrix  $\text{Var}(\mathbf{Y}) = \mathbf{V}$ . Des Weiteren seien  $\mathbf{A}$  und  $\mathbf{B}$  symmetrische Matrizen.

Dann gilt für die quadratischen Formen  $\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y}$  und  $\mathbf{Y}'\mathbf{B}\mathbf{Y}$ :

- (1)  $\text{Cov}(\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y}, \mathbf{Y}'\mathbf{B}\mathbf{Y}) = 2\text{Sp}(\mathbf{A}\mathbf{V}\mathbf{B}\mathbf{V}) + 4\boldsymbol{\mu}'\mathbf{A}\mathbf{V}\mathbf{B}\boldsymbol{\mu}$ .
- (2)  $\text{Var}(\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y}) = 2\text{Sp}[(\mathbf{A}\mathbf{V})^2] + 4\boldsymbol{\mu}'\mathbf{A}\mathbf{V}\mathbf{A}\boldsymbol{\mu}$ .

*Beweis.* (1) Siehe z.B. Koch [12] (Satz 271.2, Seiten 145-146)

(2) Folgt sofort aus (1) mit  $\mathbf{B} = \mathbf{A}$ . □

SATZ A.1.14. (VERTEILUNG EINER QUADRATISCHEN FORM)

Sei  $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)'$  ein normalverteilter Zufallsvektor mit dem Erwartungswert  $E(\mathbf{Y}) = \boldsymbol{\mu}$  und der Kovarianzmatrix  $\text{Var}(\mathbf{Y}) = \mathbf{V}$  mit  $|\mathbf{V}| \neq 0$ . Des Weiteren sei  $\mathbf{A}$  eine symmetrische Matrix und für den Rang der Matrix  $\mathbf{A}$  gelte  $r(\mathbf{A}) = r(\mathbf{A}\mathbf{V})$ .

Dann folgt die quadratische Form  $\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y} \sim \chi^2_\nu(\lambda)$  einer  $\chi^2$ -Verteilung mit  $\nu = r(\mathbf{A})$  Freiheitsgraden und dem Nichtzentralitätsparameter  $\lambda = \boldsymbol{\mu}'\mathbf{A}\boldsymbol{\mu}$  genau dann, wenn  $\mathbf{A}\mathbf{V}$  idempotent ist.

*Beweis.* Siehe z.B. Koch [12] (Satz 272.1, Seite 145) □

SATZ A.1.15. (SATZ VON CRAIG-SAKOMOTO)

Sei  $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)'$  ein normalverteilter Zufallsvektor mit dem Erwartungswert  $E(\mathbf{Y}) = \boldsymbol{\mu}$  und der Kovarianzmatrix  $\text{Var}(\mathbf{Y}) = \mathbf{V}$ . Des Weiteren seien  $\mathbf{A}$  und  $\mathbf{B}$  symmetrische positiv semidefinite Matrizen und  $\mathbf{b}$  ein konstanter Vektor. Dann gilt:

1. Die quadratischen Formen  $\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y}$  und  $\mathbf{Y}'\mathbf{B}\mathbf{Y}$ , beziehungsweise  $\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y}$  und  $\mathbf{B}\mathbf{Y}$  sind stochastisch unabhängig, falls  $\mathbf{B}\mathbf{V}\mathbf{A} = \mathbf{0}$  ist,
2.  $\mathbf{A}\mathbf{Y}$  und  $\mathbf{b}'\mathbf{Y}$  sind stochastisch unabhängig, falls  $\mathbf{b}'\mathbf{V}\mathbf{A} = \mathbf{0}$  ist.

*Beweis.* Siehe z.B. Koch [12] (Satz 273.1 und Satz 274.1, Seiten 147-148) □

SATZ A.1.16. (F-TEST FÜR DAS GEMISCHTE MODELL)

Sei  $\mathbf{Y} = \mathbf{X}_1\mathbf{b} + \mathbf{X}_2\mathbf{Z} + \boldsymbol{\epsilon}$ , wobei  $\mathbf{b} \in \mathbb{R}^d$  unbekannter Parametervektor,  $\mathbf{Z} = (\mathbf{Z}'_1, \dots, \mathbf{Z}'_a)'$  ein Parametervektor des zufälligen Faktors,  $\mathbf{X}_1$  und  $\mathbf{X}_2$  Designmatrizen mit  $\mathbf{X}_1 \in \mathbb{R}^{N \times d}$ ,  $\mathbf{X}'_1\mathbf{X}_1$  regulär. Ferner sei  $\mathbf{S} = \text{Cov}(\mathbf{Y})$  und  $\boldsymbol{\epsilon} \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2\mathbf{I}_N)$ . Sei  $\mathbf{H} \in \mathbb{R}^{s \times d}$ , mit  $s \leq d$  und  $r(\mathbf{H}) \leq s$  eine Hypothesenmatrix. Des Weiteren sei  $\mathbf{A} = \mathbf{H}(\mathbf{X}'_1\mathbf{S}^{-1}\mathbf{X}_1)^{-1}\mathbf{H}'$  und  $\mathbf{A}^-$  sei eine symmetrische reflexive verallgemeinerte Inverse zu  $\mathbf{A}$ . Dann gilt

(1)  $Q_H = \mathbf{Y}' \mathbf{S}^{-1} \left[ \mathbf{X}_1 (\mathbf{X}_1' \mathbf{S}^{-1} \mathbf{X}_1)^{-1} \mathbf{H}' \mathbf{A}^{-1} \mathbf{H} (\mathbf{X}_1' \mathbf{S}^{-1} \mathbf{X}_1)^{-1} \mathbf{X}_1' \right] \mathbf{S}^{-1} \mathbf{Y} \sim \chi_{r(\mathbf{H})}^2(\lambda)$   
mit  $\lambda = \mathbf{b}' \mathbf{H}' \mathbf{A}^{-1} \mathbf{H} \mathbf{b}$ .

(2) Unter  $H_0 : \mathbf{H} \mathbf{b} = \mathbf{0}$  ist  $Q_H \sim \chi_{r(\mathbf{H})}^2(0)$ .

(3) Sei  $R_0^2 = \mathbf{Y}' \mathbf{S}^{-1} \left( \mathbf{I}_N - \mathbf{X}_1 (\mathbf{X}_1' \mathbf{X}_1)^{-1} \mathbf{X}_1' \right) \mathbf{Y}$ , dann sind  $Q_H$  und  $R_0^2$  stochastisch unabhängig und es ist  $R_0^2 \sim \chi_{N-r(\mathbf{X}_1)}^2(0)$ , falls die Matrix  $\mathbf{S}^{-1} \left( \mathbf{X}_1 (\mathbf{X}_1' \mathbf{X}_1)^{-1} \mathbf{X}_1' \right)$  symmetrisch ist.

Sei ferner  $\sum_{i=1}^a c_i \mathbf{T}_i$  eine  $\mathbf{S}$ -orthogonale Zerlegung von  $\mathbf{S}^{-1} \left( \mathbf{I}_N - \mathbf{X}_1 (\mathbf{X}_1' \mathbf{X}_1)^{-1} \mathbf{X}_1' \right)$ , das heißt es gelte  $\mathbf{T}_i \mathbf{S} \mathbf{T}_j = \mathbf{0}$  für  $i \neq j = 1, \dots, a+1$ .

Sei  $H_0^{(i)} : \mathbf{H}_i \mathbf{b} = \mathbf{0}$  die Hypothese zum  $i$ -ten festen Effekt und  $Q_H^{(i)} = c_i^* (\mathbf{H}_i \hat{\mathbf{b}})' \mathbf{A}^{-1} \mathbf{H}_i \hat{\mathbf{b}}$  und  $S_i^2 = c_i \mathbf{Y}' \mathbf{T}_i \mathbf{Y}$ , dann gilt weiter

(4)  $Q_H^{(i)}$  und  $S_i^2$  sind stochastisch unabhängig,

(5)  $S_i^2 \sim \chi_{r(\mathbf{T}_i)}^2(0)$ ,

(6)  $Q_h^{(i)} \sim \chi_{r(\mathbf{H}_i)}^2(\lambda_i)$  mit  $\lambda_i = c_i^* \mathbf{b}' \mathbf{H}_i' \mathbf{A}_i^{-1} \mathbf{H}_i \mathbf{b}$ ,  
unter  $H_0^{(i)} : \mathbf{H}_i \mathbf{b} = \mathbf{0}$  folgt  $Q_h^{(i)} \sim \chi_{r(\mathbf{H}_i)}^2(0)$

(7)  $F_i = \frac{Q_h^{(i)}/r(\mathbf{H}_i)}{S_i^2/r(\mathbf{T}_i)} = \frac{c_i^* (\mathbf{H}_i \hat{\mathbf{b}})' \mathbf{A}^{-1} \mathbf{H}_i \hat{\mathbf{b}}/r(\mathbf{H}_i)}{c_i \mathbf{Y}' \mathbf{T}_i \mathbf{Y}/r(\mathbf{T}_i)} \sim F(r(\mathbf{H}_i), r(\mathbf{T}_i) | \lambda)$ ,  
unter  $H_0^{(i)} : \mathbf{H}_i \mathbf{b} = \mathbf{0}$  folgt  $F_i \sim F(r(\mathbf{H}_i), r(\mathbf{T}_i))$ .

## A.2 Beweise

### A.2.1 Beweis zu dem Satz 4.2.1, Seite 37

BEWEIS:

(2) Die Bedingungen des Satzes über die Verteilung von quadratischen Formen (siehe Anhang A.1.14) für  $\mathbf{Y}' \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \right) \mathbf{Y}$  sollen nun überprüft werden:

- Um den Satz anwenden zu können, benötigt man einen normalverteilten Zufallsvektor und eine symmetrische Matrix. Der Zufallsvektor  $\mathbf{Y}$  (4.2.11) und die Matrix  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A}$  erfüllen diese Voraussetzungen. Des Weiteren soll die Kovarianzmatrix  $\mathbf{V} = \mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}$  regulär sein. Auch diese Bedingung ist erfüllt: Da die Matrizen  $\mathbf{I}_n$  und  $\mathbf{S}$  (4.2.10) regulär sind, d.h.  $|\mathbf{I}_n| \neq 0$  und  $|\mathbf{S}| \neq 0$ , ist auch das Kroneckerprodukt der beiden Matrizen regulär:  $|\mathbf{V}| = |\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}| \neq 0$ .
- Das Produkt der Kovarianzmatrix  $\mathbf{V}$  und der Matrix  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A}$  soll idempotent sein, d.h.  $\left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{V} \right)^2 = \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{V}$ .  
Zuerst wird nur das Produkt der Kovarianzmatrix  $\mathbf{V}$  und der Matrix  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A}$  betrachtet:

$$\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{V} = \frac{1}{\sigma^2} (\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d) (\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}) = \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d = \mathbf{A}.$$

Offensichtlich ist die Matrix  $\mathbf{A}$  als Kroneckerprodukt von zwei idempotenten Matrizen ebenfalls idempotent:

$$\mathbf{A}^2 = (\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d) (\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d) = \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d = \mathbf{A}.$$

Damit gilt für das Produkt:  $\left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{V} \right)^2 = \mathbf{A}^2 = \mathbf{A}$ , also ist das Produkt der Kovarianzmatrix und der Matrix  $\mathbf{A}$  idempotent.

- Außerdem werden die Ränge von  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{V}$  und von  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A}$  auf Gleichheit überprüft:

$$r \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{V} \right) = r(\mathbf{A}) = r \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \right).$$

Somit ist der Rang des Produkts  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{V}$  gleich dem Rang der Matrix  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A}$ .

Die Bedingungen sind erfüllt, folglich ist die quadratische Form  $\mathbf{Y}' \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{Y} \sim \chi_\nu^2(\lambda)$   $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu = r(\mathbf{A})$  Freiheitsgraden und dem Nichtzentralitätsparameter  $\lambda$ . Letzterer ist definiert durch  $\lambda = E(\mathbf{Y})' \mathbf{A} E(\mathbf{Y})$  und beträgt

$$\lambda = (\mathbf{1}_n \otimes \boldsymbol{\mu})' \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d \right) (\mathbf{1}_n \otimes \boldsymbol{\mu}) = \frac{1}{\sigma^2} \underbrace{(\mathbf{1}'_n \mathbf{P}_n \mathbf{1}_n)}_{=0} \otimes (\boldsymbol{\mu}' (\mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d) \boldsymbol{\mu}) = 0.$$

Folglich ist  $\frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2 \sim \chi_\nu^2$  zentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu$  Freiheitsgraden.

Für die idempotente Matrix  $\mathbf{A}$  gilt  $r(\mathbf{A}) = Sp(\mathbf{A})$ , ist also die Anzahl der Freiheitsgrade  $\nu = Sp(\mathbf{A}) = (n-1)(b-1)(d-1)$ .

(1) Zu beweisen ist, dass  $E(\hat{\sigma}^2) = \sigma^2$ .

Für eine Zufallsvariable  $C \sim \chi_\nu^2$  gilt: der Erwartungswert  $E(C)$  ist gleich dem Freiheitsgrad  $E(C) = \nu$ .

Da  $\frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2 \sim \chi_{r(\mathbf{A})}^2$   $\chi^2$ -verteilt ist, gilt:

$$\begin{aligned} E\left(\frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2\right) &= r(\mathbf{A}) \\ \frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} E(\hat{\sigma}^2) &= r(\mathbf{A}) \\ E(\hat{\sigma}^2) &= \frac{\sigma^2}{r(\mathbf{A})} r(\mathbf{A}) = \sigma^2. \end{aligned}$$

Also ist  $\hat{\sigma}^2$  ein erwartungstreuer Schätzer für  $\sigma^2$ .

□

## A.2.2 Beweis zu dem Satz 4.2.2, Seite 39

BEWEIS:

Es wird die Teststatistik

$$\mathbf{T}_H = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\eta}_1}{\sqrt{f_1 \hat{\sigma}^2}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_{q_H}}{\sqrt{f_{q_H} \hat{\sigma}^2}} \right)' = \sqrt{n} \left( \frac{\hat{\eta}_1 / \sqrt{f_1}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_{q_H} / \sqrt{f_{q_H}}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2}} \right)'$$

betrachtet, wobei  $\mathbf{f}_H = (f_1, \dots, f_{q_H})'$  ein fester Vektor der Vorfaktoren ist.

Der Schätzer des Erwartungswertvektors lässt sich als Produkt der Matrix  $\frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \otimes \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{I}_d$  und des Datenvektors  $\mathbf{Y}$  darstellen:  $\hat{\boldsymbol{\mu}} = (\bar{Y}_{.11}, \dots, \bar{Y}_{.bd})' = \left( \frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \otimes \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{I}_d \right) \mathbf{Y}$  und

Vektor der Vergleiche ist gegeben durch  $\hat{\boldsymbol{\eta}}_H = \mathbf{H} \hat{\boldsymbol{\mu}} = \mathbf{H} \left( \frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \otimes \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{I}_d \right) \mathbf{Y}$ .

Zu zeigen ist, dass

$$\begin{aligned} \left( \frac{\hat{\eta}_1}{\sqrt{f_1}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_{q_H}}{\sqrt{f_{q_H}}} \right)' &= \mathbf{F} \hat{\boldsymbol{\eta}}_H = \underbrace{\mathbf{F} \mathbf{H} \left( \frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \otimes \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{I}_d \right)}_{=: \mathbf{B}} \mathbf{Y} \text{ und} \\ \hat{\sigma}^2 &= \mathbf{Y}' \underbrace{\frac{1}{r(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d)} (\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d)}_{=: \mathbf{A}} \mathbf{Y} \text{ unabhängig sind,} \end{aligned}$$

wobei  $\mathbf{F} = \text{diag}(f_1, \dots, f_{q_H})$  eine Diagonalmatrix ist.

In diesem Fall gilt:

$$\begin{aligned} \mathbf{B} \operatorname{Cov}(\mathbf{Y}) \mathbf{A} &= \mathbf{F} \mathbf{H} \left( \frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \otimes \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{I}_d \right) (\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{S}) \left( \frac{1}{r(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d)} \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d \right) \\ &= \frac{1}{r(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d)} \mathbf{F} \mathbf{H} \left( \underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{1}'_n \mathbf{I}_n \mathbf{P}_n}_{=0} \right) \otimes ((\mathbf{I}_b \otimes \mathbf{I}_d) \mathbf{S} (\mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d)) = \mathbf{0}. \end{aligned}$$

Nach dem Satz von Craig-Sakamoto (siehe Anhang A.1.15, Seite 75) sind  $(\hat{\eta}_1/\sqrt{f_1}, \dots, \hat{\eta}_{q_H}/\sqrt{f_{q_H}})'$  und  $\hat{\sigma}^2$  unabhängig.

Dann folgt die Teststatistik  $\mathbf{T} \sim t_{q_H, \nu, \delta_H, \mathbf{R}_H}$  einer  $q_H$ -variaten  $t$ -Verteilung mit  $\nu$  Freiheitsgraden, der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_H$  und dem Nichtzentralitätsparameter  $\delta_H$ .  $\square$

### A.2.3 Beweis zu dem Satz 5.3.1, Seite 49

BEWEIS:

Die Bedingungen des Satzes über die Verteilung von quadratischen Formen (siehe Anhang A.1.14) werden nun für die quadratischen Formen  $\mathbf{Y}' \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \right) \mathbf{Y}$  und  $\mathbf{Y}' \left( \frac{1}{\sigma_A^2} \mathbf{B} \right) \mathbf{Y}$  überprüft. Die Anforderungen an den Datenvektor  $\mathbf{Y}$ , seine Kovarianzmatrix  $\operatorname{Cov}(\mathbf{Y})$  und an die Matrix  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A}$  sind erfüllt:

- $\mathbf{Y}$  ist ein normalverteilter Zufallsvektor und sowohl  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A}$  als auch  $\frac{1}{\sigma_A^2} \mathbf{B}$  sind symmetrischen Matrizen.
- Die Kovarianzmatrix  $\mathbf{V}$  von  $\mathbf{Y}$  ist regulär, da  $|\bigoplus_{i=1}^a \mathbf{I}_{n_i}| \neq 0$  und  $|\mathbf{S}| \neq 0$  und somit auch  $|\mathbf{V}| = |\bigoplus_{i=1}^a \mathbf{I}_{n_i} \otimes \mathbf{S}| \neq 0$ .

(1) Es bleibt noch zu zeigen, dass das Produkt  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{V}$  idempotent ist und dass die Ränge von Produkt und Matrix  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A}$  gleich sind:

$$r \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{V} \right) = r \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \right).$$

Für eine symmetrische Matrix  $\mathbf{A} = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d$  ist das Produkt von  $\mathbf{V}$  und der Matrix  $\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A}$  idempotent:

$$\frac{1}{\sigma^2} \mathbf{A} \mathbf{V} = \frac{1}{\sigma^2} \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d \right) \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{I}_{n_i} \otimes \mathbf{S} \right) = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d = \mathbf{A}.$$

Offensichtlich ist  $\mathbf{A}$  als Kroneckerprodukt von zwei idempotenten Matrizen ebenfalls idempotent:

$$\left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d \right) \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d \right) = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d.$$

Außerdem ist der Rang von  $\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\mathbf{V}$  gleich dem Rang von  $\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}$ :

$$r\left(\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\mathbf{V}\right) = r(\mathbf{A}) = r\left(\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\right).$$

Da die Bedingungen erfüllt sind, ist  $\mathbf{Y}'\left(\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{A}\right)\mathbf{Y} \sim \chi_\nu^2(\lambda)$  mit  $\nu = r(\mathbf{A})$  Freiheitsgraden und dem Nichtzentralitätsparameter  $\lambda = E(\mathbf{Y})'\mathbf{A}E(\mathbf{Y})$ :

$$\begin{aligned} \lambda &= (\mathbf{1}'_{n_1} \otimes \boldsymbol{\mu}'_1, \dots, \mathbf{1}'_{n_a} \otimes \boldsymbol{\mu}'_a) \left( \frac{1}{\sigma^2} \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d \right) (\mathbf{1}'_{n_1} \otimes \boldsymbol{\mu}'_1, \dots, \mathbf{1}'_{n_a} \otimes \boldsymbol{\mu}'_a)' \\ &= \frac{1}{\sigma^2} \left( \underbrace{\mathbf{1}'_{n_1} \mathbf{P}_{n_1} \mathbf{1}_{n_1}}_{=0} + \dots + \underbrace{\mathbf{1}'_{n_a} \mathbf{P}_{n_a} \mathbf{1}_{n_a}}_{=0} \right) \otimes (\boldsymbol{\mu}'_1 \mathbf{P}_d \boldsymbol{\mu}_1 + \dots + \boldsymbol{\mu}'_a \mathbf{P}_d \boldsymbol{\mu}_a) = 0. \end{aligned}$$

Da  $\lambda = 0$ , ist folglich  $\frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2 \sim \chi_\nu^2$  zentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu$  Freiheitsgraden.

Für eine idempotente Matrix  $\mathbf{A}$  ist  $r(\mathbf{A}) = Sp(\mathbf{A})$ , also ist die Anzahl der Freiheitsgrade  $\nu = Sp(\mathbf{A}) = (N - a)(d - 1)$ .

Noch zu beweisen ist, dass  $E(\hat{\sigma}^2) = \sigma^2$ .

Für eine Zufallsvariable  $C \sim \chi_\nu^2$  gilt: Der Erwartungswert  $E(C)$  ist gleich dem Freiheitsgrad  $E(C) = \nu$ .

Da  $\frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2 \sim \chi_{r(\mathbf{A})}^2$   $\chi^2$ -verteilt ist, gilt für den Erwartungswert:

$$\begin{aligned} E\left(\frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} \hat{\sigma}^2\right) &= \frac{r(\mathbf{A})}{\sigma^2} E(\hat{\sigma}^2) = r(\mathbf{A}) \\ \implies E(\hat{\sigma}^2) &= \frac{\sigma^2}{r(\mathbf{A})} r(\mathbf{A}) = \sigma^2. \end{aligned}$$

Also ist  $\hat{\sigma}^2$  ein erwartungstreuer Schätzer für  $\sigma^2$ .

(2) Die Beweisführung erfolgt analog zu (1):

Für  $\mathbf{B} = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d$  gilt:

$$\frac{1}{\sigma_A^2} \mathbf{B}\mathbf{V} = \frac{1}{\sigma_A^2} \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d \right) \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{I}_{n_i} \otimes \mathbf{S} \right) = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d = \mathbf{B}.$$

Das Produkt

$$\left( \frac{1}{\sigma_A^2} \mathbf{B}\mathbf{V} \right)^2 = (\mathbf{B})^2$$

ist idempotent, da  $\mathbf{B}^2 = \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d \right) \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d \right) = \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d = \mathbf{B}$  ist.

Damit ist auch der Rang des Produktes und der Matrix  $\frac{1}{\sigma_A^2} \mathbf{B}$  gleich:

$$r\left(\frac{1}{\sigma_A^2} \mathbf{B} \mathbf{V}\right) = r(\mathbf{B}) = r\left(\frac{1}{\sigma_A^2} \mathbf{B}\right).$$

Der Nichtzentralitätsparameter ergibt sich zu

$$\lambda = (\mathbf{1}'_{n_1} \otimes \boldsymbol{\mu}'_1, \dots, \mathbf{1}'_{n_a} \otimes \boldsymbol{\mu}'_a) \left( \frac{1}{\sigma_A^2} \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d \right) (\mathbf{1}'_{n_1} \otimes \boldsymbol{\mu}'_1, \dots, \mathbf{1}'_{n_a} \otimes \boldsymbol{\mu}'_a)' = 0,$$

folglich ist  $\frac{r(\mathbf{B})}{\sigma_A^2} \hat{\sigma}_A^2 \sim \chi_\nu^2$  zentral  $\chi^2$ -verteilt mit  $\nu = N - a$  Freiheitsgraden.

Der Erwartungswert von  $\hat{\sigma}_A^2$  ist demnach

$$\begin{aligned} E\left(\frac{r(\mathbf{B})}{\sigma_A^2} \hat{\sigma}_A^2\right) &= \frac{r(\mathbf{B})}{\sigma_A^2} E\left(\hat{\sigma}_A^2\right) = r(\mathbf{B}) \\ \implies E\left(\hat{\sigma}_A^2\right) &= \sigma_A^2. \end{aligned}$$

Also ist  $\hat{\sigma}_A^2$  ein erwartungstreuer Schätzer für  $\sigma_A^2$ .

□

## A.2.4 Beweis zu dem Satz 5.4.1, Seite 52

BEWEIS:

Es wird die Teststatistik

$$\mathbf{T}_H = \left( \frac{\hat{\eta}_1}{\sqrt{f_1 \hat{\sigma}_H^2}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_q}{\sqrt{f_q \hat{\sigma}_H^2}} \right)' = \left( \frac{\hat{\eta}_1 / \sqrt{f_1}}{\sqrt{\hat{\sigma}_H^2}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_q / \sqrt{f_q}}{\sqrt{\hat{\sigma}_H^2}} \right)'$$

betrachtet, wobei  $\mathbf{f}_H = (f_1, \dots, f_q)'$  ein fester Vektor der Vorfaktoren ist. In Abhängigkeit von der Hypothesenmatrix steht  $\hat{\sigma}_H^2$  für einen der beiden Varianzschätzer  $\sigma^2$  oder  $\sigma_A^2$  aus dem Satz 5.3.1.

Zu beweisen ist, dass der Zähler und der Nenner der Teststatistik voneinander unabhängig sind, d.h. konkret dass  $\left( \frac{\hat{\eta}_1}{\sqrt{f_1}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_q}{\sqrt{f_q}} \right)'$  sowohl von  $\hat{\sigma}^2$  als auch von  $\hat{\sigma}_A^2$  unabhängig ist.

Der Schätzer des Erwartungswertvektors lässt sich als Produkt der Matrix

$\bigoplus_{i=1}^a \frac{1}{n_i} \mathbf{1}'_{n_i} \otimes \mathbf{I}_d$  und des Datenvektors  $\mathbf{Y}$  darstellen:

$$\hat{\boldsymbol{\mu}} = (\bar{Y}_{1.1}, \dots, \bar{Y}_{a.d})' = \left( \bigoplus_{i=1}^a \frac{1}{n_i} \mathbf{1}'_{n_i} \otimes \mathbf{I}_d \right) \mathbf{Y},$$

dann ist der Vektor der Vergleiche durch  $\boldsymbol{\eta}_H = \mathbf{H} \hat{\boldsymbol{\mu}} = \mathbf{H} \left( \bigoplus_{i=1}^a \frac{1}{n_i} \mathbf{1}'_{n_i} \otimes \mathbf{I}_d \right) \mathbf{Y}$  gegeben. Weiterhin lässt sich der Vektor  $\left( \frac{\hat{\eta}_1}{\sqrt{f_1}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_l}{\sqrt{f_l}} \right)'$  als Produkt einer Matrix  $\mathbf{B}$  und des Datenvektors  $\mathbf{Y}$  darstellen:

$$\left( \frac{\hat{\eta}_1}{\sqrt{f_1}}, \dots, \frac{\hat{\eta}_l}{\sqrt{f_l}} \right)' = \mathbf{F} \hat{\boldsymbol{\eta}}_H = \underbrace{\mathbf{F} \mathbf{H} \left( \bigoplus_{i=1}^a \frac{1}{n_i} \mathbf{1}'_{n_i} \otimes \mathbf{I}_d \right)}_{\mathbf{B}} \mathbf{Y},$$

wobei  $\mathbf{F} = \text{diag}(f_1, \dots, f_q)$  eine Diagonalmatrix ist.

Die Varianzschätzer sind quadratische Formen, die durch die symmetrischen Matrizen  $\mathbf{A}_1$  und  $\mathbf{A}_2$  mit dem Datenvektor  $\mathbf{Y}$  gebildet werden:

$$\hat{\sigma}^2 = \mathbf{Y}' \underbrace{\frac{1}{r \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d \right)}}_{=\mathbf{A}_1} \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d \right) \mathbf{Y} = \mathbf{Y}' \mathbf{A}_1 \mathbf{Y},$$

$$\hat{\sigma}_A^2 = \mathbf{Y}' \underbrace{\frac{1}{r \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d \right)}}_{=\mathbf{A}_2} \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d \right) \mathbf{Y} = \mathbf{Y}' \mathbf{A}_2 \mathbf{Y}$$

Die Bedingung des Satzes von Craig-Sakamoto (siehe Anhang A.1.15) wird für beide Varianzschätzer geprüft:

$$\begin{aligned} \mathbf{B} \text{Cov}(\mathbf{Y}) \mathbf{A}_1 &= \mathbf{F} \mathbf{H} \left( \bigoplus_{i=1}^a \frac{1}{n_i} \mathbf{1}'_{n_i} \otimes \mathbf{I}_d \right) \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{I}_{n_i} \otimes \mathbf{S} \right) \left( \frac{1}{r \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d \right)} \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d \right) \\ &= \frac{1}{r \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \mathbf{P}_d \right)} \mathbf{H} \left( \bigoplus_{i=1}^a \frac{1}{n_i} \underbrace{\mathbf{1}'_{n_i} \mathbf{I}_{n_i} \mathbf{P}_{n_i}}_{=0} \right) \otimes (\mathbf{I}_d \mathbf{S} \mathbf{P}_d) = \mathbf{0}, \\ \mathbf{B} \text{Cov}(\mathbf{Y}) \mathbf{A}_2 &= \frac{1}{r \left( \bigoplus_{i=1}^a \mathbf{P}_{n_i} \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d \right)} \mathbf{F} \mathbf{H} \left( \bigoplus_{i=1}^a \frac{1}{n_i} \underbrace{\mathbf{1}'_{n_i} \mathbf{I}_{n_i} \mathbf{P}_{n_i}}_{=0} \right) \otimes (\mathbf{I}_d \mathbf{S} \frac{1}{d} \mathbf{J}_d) = \mathbf{0}. \end{aligned}$$

Dem Satz von Craig-Sakamoto(A.1.15) zufolge gilt: Sowohl  $\left( \hat{\eta}_1/\sqrt{f_1}, \dots, \hat{\eta}_{q_H}/\sqrt{f_{q_H}} \right)'$  und  $\hat{\sigma}^2$ , als auch  $\left( \hat{\eta}_1/\sqrt{f_1}, \dots, \hat{\eta}_{q_H}/\sqrt{f_{q_H}} \right)'$  und  $\hat{\sigma}_A^2$  sind unabhängig.

Dann folgt die Teststatistik  $\mathbf{T}_H \sim t_{q_H, \nu_H, \delta_H, \mathbf{R}_H}$  einer  $q_H$ -variater  $t$ -Verteilung mit  $\nu_H$  Freiheitsgraden, der Korrelationsmatrix  $\mathbf{R}_H$  und dem Nichtzentralitätsparameter  $\delta_H$  für alle Hypothesenmatrizen  $\mathbf{H} \in \{\mathbf{H}_{AD}, \mathbf{H}_A, \mathbf{H}_D, \mathbf{H}_{D|A}, \mathbf{H}_{AD,D,D|A}\}$ .

□

## A.3 ANOVA-Teststatistiken

### RM-F1 Design

Für das RM-F1 Design in (4.1.1) mit dem Datenvektor  $\mathbf{Y}$ , wie in (4.1.3, S. 22) definiert und der Zerlegung der Varianz  $R_0^2 = \underbrace{\mathbf{Y}' \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d \right) \mathbf{Y}}_{S_1 \sim \chi_{(n-1)(d-1)}^2} + \underbrace{\mathbf{Y}' \left( \frac{1}{\sigma^2 + d\tau^2} \mathbf{P}_n \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d \right) \mathbf{Y}}_{S_2 \sim \chi_{n-1}^2}$ ,

mit Projektoren  $\mathbf{P}_d$  und Einsermatrix  $\mathbf{J}_d$  hier und im Folgenden wie in (2.1, S.7), wird folgende Teststatistik zu der Nullhypothese  $H_0^D : \mathbf{P}_d \boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}$  konstruiert:

Tabelle A.1: Teststatistik für die einfaktorielle Repeated Measures ANOVA, RM-F1 Design

Effekt	Teststatistik	Verteilung unter $H_0$
Haupteffekt D	$\frac{\left( \bar{\mathbf{Y}}' \left( \frac{n}{\sigma^2} \frac{1}{b} \mathbf{J}_b \otimes \mathbf{P}_d \right) \bar{\mathbf{Y}} \right) / (d-1)}{\left( \mathbf{Y}' \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d \right) \mathbf{Y} \right) / (d-1)(n-1)}$	$F_{(d-1), (n-1)(d-1)}$

### RM-F2 Design

Für das RM-F2 Design in (4.2.1) mit dem Datenvektor  $\mathbf{Y}$ , wie in (4.2.11, S. 30) definiert und der Zerlegung der Varianz  $R_0^2 = \underbrace{\mathbf{Y}' \left( \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_{bd} \right) \mathbf{Y}}_{S_1 \sim \chi_{(n-1)(bd-1)}^2} + \underbrace{\mathbf{Y}' \left( \frac{1}{\sigma^2 + bd\tau^2} \mathbf{P}_n \otimes \frac{1}{bd} \mathbf{J}_{bd} \right) \mathbf{Y}}_{S_2 \sim \chi_{n-1}^2}$  werden folgende Teststatistiken

zu den Nullhypothesen wie in (2.4, S.14) konstruiert:

Tabelle A.2: Teststatistiken für die zweifaktorielle Repeated Measures ANOVA, RM-F2 Design

Effekt	Teststatistik	Verteilung unter $H_0$
Wechselwirkung	$\frac{n\bar{\mathbf{Y}}'(\mathbf{P}_b \otimes \mathbf{P}_d)\bar{\mathbf{Y}}/(b-1)(d-1)}{\mathbf{Y}'(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_{bd})\mathbf{Y}/(n-1)(bd-1)}$	$F_{(b-1)(d-1), (n-1)(bd-1)}$
Haupteffekt B	$\frac{n\bar{\mathbf{Y}}'(\mathbf{P}_b \otimes \frac{1}{d}\mathbf{J}_d)\bar{\mathbf{Y}}/(b-1)}{\mathbf{Y}'(\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_{bd})\mathbf{Y}/(n-1)(bd-1)}$	$F_{(b-1), (n-1)(bd-1)}$
Haupteffekt D	$\frac{n\bar{\mathbf{Y}}'(\frac{1}{b}\mathbf{J}_b \otimes \mathbf{P}_d)\bar{\mathbf{Y}}/(d-1)}{\mathbf{Y}'(\mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_{bd})\mathbf{Y}/(n-1)(bd-1)}$	$F_{(d-1), (n-1)(bd-1)}$

### F1-RM-F1 Design

Für das F1-RM-F1 Design in (5.1) mit dem Datenvektor  $\mathbf{Y}$ , wie in (5.1.2, S. 44) definiert und der Zerlegung der Varianz

$$R_0^2 = \underbrace{\mathbf{Y}'\left(\frac{1}{\sigma^2}\mathbf{I}_a \otimes \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d\right)\mathbf{Y}}_{S_1 \sim \chi_{(N-a)(d-1)}^2} + \underbrace{\mathbf{Y}'\left(\frac{1}{\sigma^2 + d\tau^2}\mathbf{I}_a \otimes \mathbf{P}_n \otimes \frac{1}{d}\mathbf{J}_d\right)\mathbf{Y}}_{S_2 \sim \chi_{N-a}^2}$$

werden folgende Teststatistiken zu den Nullhypothesen in (2.4, S.14) konstruiert:

Tabelle A.3: Teststatistiken für die zweifaktorielle Repeated Measures ANOVA, balanciertes F1-RM-F1 Design

Effekt	Teststatistik	Verteilung unter $H_0$
Wechselwirkung	$\frac{\mathbf{Y}'(\mathbf{P}_a \otimes \frac{1}{n}\mathbf{J}_n \otimes \mathbf{P}_d)\mathbf{Y}/(a-1)(d-1)}{\mathbf{Y}'(\mathbf{I}_a \otimes \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d)\mathbf{Y}/(N-a)(d-1)}$	$F_{(a-1)(d-1), (N-a)(d-1)}$
Haupteffekt A	$\frac{\mathbf{Y}'(\mathbf{P}_a \otimes \frac{1}{n}\mathbf{J}_n \otimes \frac{1}{d}\mathbf{J}_d)\mathbf{Y}/(a-1)}{\mathbf{Y}'(\mathbf{I}_a \otimes \mathbf{P}_n \otimes \frac{1}{d}\mathbf{J}_d)\mathbf{Y}/(N-a)}$	$F_{(a-1), (N-a)}$
Haupteffekt D	$\frac{\mathbf{Y}'(\frac{1}{a}\mathbf{J}_a \otimes \frac{1}{n}\mathbf{J}_n \otimes \mathbf{P}_d)\mathbf{Y}/(d-1)}{\mathbf{Y}'(\mathbf{I}_a \otimes \mathbf{P}_n \otimes \mathbf{P}_d)\mathbf{Y}/(N-a)(d-1)}$	$F_{(d-1), (N-a)(d-1)}$

Für das unbalancierte Design werden asymptotische  $F$ -Teststatistiken konstruiert. Die Varianz von  $\mathbf{Y}$  wird durch  $\hat{\Sigma} = \bigoplus_{i=1}^a \frac{N}{n_i} \hat{\mathbf{S}}$  erwartungstreu geschätzt, wobei  $\hat{\mathbf{S}}$  wie folgt

aus den Daten geschätzt wird:

$$\widehat{\mathbf{S}} = \frac{1}{a} \sum_{i=1}^a \left[ \frac{1}{n_i-1} \sum_{k=1}^{n_i} (\mathbf{Y}_{ik} - \bar{\mathbf{Y}}_{i\cdot})(\mathbf{Y}_{ik} - \bar{\mathbf{Y}}_{i\cdot})' \right].$$

Dann ergeben sich mit der Hypothesenmatrix  $\mathbf{K} = \mathbf{H}'(\mathbf{H}\mathbf{H}')^{-1}\mathbf{H}$  und der Kovarianzmatrix  $\widehat{\mathbf{\Sigma}}$  die Teststatistiken, die unter der Nullhypothese asymptotisch einer  $F$ -Verteilung folgen:

Tabelle A.4: Teststatistiken für die zweifaktorielle Repeated Measures ANOVA, unbalanciertes F1-RM-F1 Design

Effekt	Teststatistik	Verteilung unter $H_0$
Wechselwirkung	$\frac{N}{Sp((\mathbf{P}_a \otimes \mathbf{P}_d) \widehat{\mathbf{\Sigma}})} \bar{\mathbf{Y}}' (\mathbf{P}_a \otimes \mathbf{P}_d) \bar{\mathbf{Y}}$	$F_{\widehat{f}_{AD}, \infty}$
Haupteffekt A	$\frac{N}{Sp((\mathbf{P}_a \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d) \widehat{\mathbf{\Sigma}})} \bar{\mathbf{Y}}' (\mathbf{P}_a \otimes \frac{1}{d} \mathbf{J}_d) \bar{\mathbf{Y}}$	$F_{\widehat{f}_A, \infty}$
Haupteffekt D	$\frac{N}{Sp((\frac{1}{a} \mathbf{J}_a \otimes \mathbf{P}_d) \widehat{\mathbf{\Sigma}})} \bar{\mathbf{Y}}' (\frac{1}{a} \mathbf{J}_a \otimes \mathbf{P}_d) \bar{\mathbf{Y}}$	$F_{\widehat{f}_D, \infty}$

Die Freiheitsgraden werden durch  $\widehat{f} = \frac{[Sp(\mathbf{K}\widehat{\mathbf{\Sigma}})]^2}{Sp(\mathbf{K}\widehat{\mathbf{\Sigma}}\mathbf{K}\widehat{\mathbf{\Sigma}})}$  geschätzt.

## A.4 Weitere Kovarianz- und Korrelationsmatrizen

### A.4.1 Tukey-Kontraste

- RM-F1

Für Tukey-Kontraste im einfaktorien Design RM-F1 (siehe Kapitel 4.1.3) nimmt die Kovarianzmatrix  $Cov(\sqrt{n}\mathbf{C}_T\widehat{\boldsymbol{\mu}})$  des Vektors der Vergleiche  $\mathbf{C}\widehat{\boldsymbol{\mu}}$  für  $d = 4$  Zeitpunkte folgende Gestalt an :

$$\boldsymbol{\Sigma}_T = \mathbf{C}_T \mathbf{S} \mathbf{C}_T' = \sigma^2 \underbrace{\mathbf{C}_T \mathbf{C}_T'}_{=:\boldsymbol{\Sigma}_{Tuk}} = \begin{pmatrix} 2\sigma^2 & \sigma^2 & \sigma^2 & -\sigma^2 & -\sigma^2 & 0 \\ \sigma^2 & 2\sigma^2 & \sigma^2 & \sigma^2 & 0 & -\sigma^2 \\ \sigma^2 & \sigma^2 & 2\sigma^2 & 0 & \sigma^2 & \sigma^2 \\ -\sigma^2 & \sigma^2 & 0 & 2\sigma^2 & \sigma^2 & -\sigma^2 \\ -\sigma^2 & 0 & \sigma^2 & \sigma^2 & 2\sigma^2 & -\sigma^2 \\ 0 & -\sigma^2 & \sigma^2 & -\sigma^2 & \sigma^2 & 2\sigma^2 \end{pmatrix}.$$

Die Korrelationsmatrix dieser Kontraste hängt dann nicht mehr von  $\sigma^2$  ab:

$$\mathbf{R}_{Tuk} = \begin{pmatrix} 1.0 & 0.5 & 0.5 & -0.5 & -0.5 & 0.0 \\ 0.5 & 1.0 & 0.5 & 0.5 & 0.0 & -0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 1.0 & 0.0 & 0.5 & 0.5 \\ -0.5 & 0.5 & 0.0 & 1.0 & 0.5 & -0.5 \\ -0.5 & 0.0 & 0.5 & 0.5 & 1.0 & 0.5 \\ 0.0 & -0.5 & 0.5 & -0.5 & 0.5 & 1.0 \end{pmatrix}.$$

- **RM-F2**

Für das zweifaktorielle Design RM-F2 (siehe Kapitel 4.2.12) und den Vektor der Vergleiche  $\sqrt{n}\mathbf{H}_B\hat{\boldsymbol{\mu}}$ , ergibt sich die Kovarianzmatrix

$$\boldsymbol{\Sigma}_B = \frac{\sigma^2}{d}\boldsymbol{\Sigma}_{Tuk} \text{ mit } \boldsymbol{\Sigma}_{Tuk} \in \mathbb{R}^{(b-1)\times(b-1)},$$

die Korrelationsmatrix ist  $\mathbf{R}_B = \mathbf{R}_{Tuk} \in \mathbb{R}^{(b-1)\times(b-1)}$ .

Im Falle von vorliegenden Wechselwirkungen sind für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_{B|D}\hat{\boldsymbol{\mu}}$  entsprechende Kovarianz- und Korrelationsmatrizen:

$$\boldsymbol{\Sigma}_{B|D} = \sigma^2\boldsymbol{\Sigma}_{Tuk} \otimes \mathbf{I}_d \text{ und } \mathbf{R}_{B|D} = \mathbf{R}_B \otimes \mathbf{I}_d.$$

Analog ergibt sich für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_D\hat{\boldsymbol{\mu}}$  die Kovarianz- und Korrelationsmatrix:

$$\boldsymbol{\Sigma}_D = \frac{\sigma^2}{b}\boldsymbol{\Sigma}_{Tuk} \text{ mit } \boldsymbol{\Sigma}_{Tuk} \in \mathbb{R}^{(d-1)\times(d-1)} \text{ und } \mathbf{R}_D = \mathbf{R}_{Tuk} \in \mathbb{R}^{(d-1)\times(d-1)},$$

sowie im Falle von Wechselwirkungen für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_{B|D}\hat{\boldsymbol{\mu}}$ :

$$\boldsymbol{\Sigma}_{D|B} = \sigma^2\mathbf{I}_b \otimes \boldsymbol{\Sigma}_{Tuk} \text{ und } \mathbf{R}_{D|B} = \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{R}_D.$$

- **F1-RM-F1**

Für das unbalancierte zweifaktorielle Design für mehrere Gruppen F1-RM-F1 (siehe Kapitel 5.1.3) und den Vektor der Vergleiche  $\mathbf{H}_A\hat{\boldsymbol{\mu}}$ , ergibt sich die Kovarianzmatrix

$$\boldsymbol{\Sigma}_A = \underbrace{\left( \mathbf{C}_T \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \mathbf{C}'_T \right)}_{=: \mathbf{W}_A} \otimes \underbrace{\frac{1}{d}(\sigma^2 + d\tau^2)}_{=: \sigma_A^2} = \frac{1}{d}\sigma_A^2 \mathbf{W}_A,$$

die Korrelationsmatrix wird aus der Gewichtsmatrix  $\mathbf{W}_A = (w_{\ell\ell'})_{\ell,\ell'=1,\dots,q_A}$  konstruiert:  $\mathbf{R}_A = (\rho_{\ell\ell'})_{\ell,\ell'=1,\dots,q_A}$  mit  $\rho_{\ell\ell'} = \frac{w_{\ell\ell'}}{\sqrt{w_{\ell\ell}w_{\ell'\ell'}}$ .

Analog ergeben sich für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_D\hat{\boldsymbol{\mu}}$  die Kovarianz- und Korrelationsmatrizen:

$$\boldsymbol{\Sigma}_D = \frac{1}{a^2} \sum_{i=1}^a \frac{1}{n_i} \sigma^2 \boldsymbol{\Sigma}_{Tuk} \text{ mit } \boldsymbol{\Sigma}_{Tuk} \in \mathbb{R}^{(d-1) \times (d-1)} \text{ und } \mathbf{R}_D = \mathbf{R}_{Tuk} \in \mathbb{R}^{(d-1) \times (d-1)},$$

sowie im Falle von Wechselwirkungen für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_{D|A}\hat{\boldsymbol{\mu}}$ :

$$\boldsymbol{\Sigma}_{D|A} = \sigma^2 \mathbf{I}_a \otimes \boldsymbol{\Sigma}_{Tuk} \text{ und } \mathbf{R}_{D|A} = \mathbf{I}_a \otimes \mathbf{R}_D.$$

Die entsprechenden Kovarianz- und Korrelationsmatrizen für den balancierten Fall sind Spezialfälle des unbalancierten Designs.

### A.4.2 Williams-Kontraste

- **RM-F1**

Für eine Gruppe von Versuchsobjekten ergibt sich folgende Kovarianzmatrix:

$$\text{Cov}(\sqrt{n}\mathbf{C}_W\hat{\boldsymbol{\mu}}) = \mathbf{C}_W \mathbf{S} \mathbf{C}'_W = \sigma^2 \underbrace{\mathbf{C}_W \mathbf{C}'_W}_{=: \boldsymbol{\Sigma}_{Wil}} = \sigma^2 \begin{pmatrix} 2 & \frac{3}{2} & \frac{4}{3} & \cdots & \frac{d}{d-1} \\ \frac{3}{2} & \frac{3}{2} & \frac{4}{3} & \ddots & \vdots \\ \frac{4}{3} & \frac{4}{3} & \frac{4}{3} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \frac{d}{d-1} & \cdots & \cdots & \cdots & \frac{d}{d-1} \end{pmatrix}$$

Die Korrelationsmatrix für dieses Design ist

$$\mathbf{R}_{Wil} = \begin{pmatrix} 1.0 & \frac{\sqrt{3}}{2} & \frac{2}{\sqrt{6}} & \cdots & \sqrt{\frac{d}{2(d-1)}} \\ \frac{\sqrt{3}}{2} & 1.0 & \frac{4}{3\sqrt{2}} & \cdots & \sqrt{\frac{2d}{3(d-1)}} \\ \frac{2}{\sqrt{6}} & \frac{4}{3\sqrt{2}} & 1.0 & \cdots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \sqrt{\frac{d}{2(d-1)}} & \sqrt{\frac{2d}{3(d-1)}} & \cdots & \cdots & 1.0 \end{pmatrix}.$$

- **RM-F2**

Für das zweifaktorielle Design RM-F2 und den Vektor der Vergleiche  $\sqrt{n}\mathbf{H}_B\hat{\boldsymbol{\mu}}$  ergibt sich die Kovarianzmatrix

$$\boldsymbol{\Sigma}_B = \frac{\sigma^2}{d} \boldsymbol{\Sigma}_{Wil} \text{ mit } \boldsymbol{\Sigma}_{Wil} \in \mathbb{R}^{(b-1) \times (b-1)},$$

die Korrelationsmatrix ist  $\mathbf{R}_B = \mathbf{R}_{Wil} \in \mathbb{R}^{(b-1) \times (b-1)}$ .

Im Falle von vorliegenden Wechselwirkungen lauten für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_{B|D}\hat{\boldsymbol{\mu}}$  die entspre-

chenden Kovarianz- und Korrelationsmatrizen:

$$\Sigma_{B|D} = \sigma^2 \Sigma_{W|l} \otimes \mathbf{I}_d \text{ und } \mathbf{R}_{B|D} = \mathbf{R}_B \otimes \mathbf{I}_d.$$

Analog ergeben sich für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_D\hat{\boldsymbol{\mu}}$  die Kovarianz- und Korrelationsmatrizen:

$$\Sigma_D = \frac{\sigma^2}{b} \Sigma_{W|l} \text{ mit } \Sigma_{W|l} \in \mathbb{R}^{(d-1) \times (d-1)} \text{ und } \mathbf{R}_D = \mathbf{R}_{W|l} \in \mathbb{R}^{(d-1) \times (d-1)},$$

sowie im Falle von Wechselwirkungen für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_{B|D}\hat{\boldsymbol{\mu}}$

$$\Sigma_{D|B} = \sigma^2 \mathbf{I}_b \otimes \Sigma_{W|l} \text{ und } \mathbf{R}_{D|B} = \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{R}_D.$$

• **F1-RM-F1**

Für das unbalancierte zweifaktorielle Design für mehrere Gruppen F1-RM-F1 und den Vektor der Vergleiche  $\mathbf{H}_A\hat{\boldsymbol{\mu}}$ , ergibt sich die Kovarianzmatrix

$$\Sigma_A = \underbrace{\left( \mathbf{C}_W \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \mathbf{C}'_W \right)}_{=: \mathbf{W}_A} \otimes \underbrace{\frac{1}{d} (\sigma^2 + d\tau^2)}_{=: \sigma_A^2} = \frac{1}{d} \sigma_A^2 \mathbf{W}_A,$$

wobei  $H_A = \left( \mathbf{C}_W \otimes \frac{1}{d} \mathbf{1}'_d \right)$  die Hypothesenmatrix ist und  $\mathbf{C}_W \in \mathbb{R}^{(a-1) \times (a)}$  eine Williams-Kontrastmatrix für ein unbalanciertes Design, wie in Kapitel 2.2 auf Seite 10 vorgestellt.

Die Korrelationsmatrix wird aus der Gewichtsmatrix  $\mathbf{W}_A = (w_{\ell\ell'})_{\ell,\ell'=1,\dots,q_A}$  konstruiert:  $\mathbf{R}_A = (\rho_{\ell\ell'})_{\ell,\ell'=1,\dots,q_A} \in \mathbb{R}^{(a-1) \times (a-1)}$ , mit  $\rho_{\ell\ell'} = \frac{w_{\ell\ell'}}{\sqrt{w_{\ell\ell}w_{\ell'\ell'}}}$ .

Analog ergeben sich für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_D\hat{\boldsymbol{\mu}}$  die Kovarianz- und Korrelationsmatrizen:

$$\Sigma_D = \frac{1}{a^2} \sum_{i=1}^a \frac{1}{n_i} \sigma^2 \Sigma_{W|l} \text{ mit } \Sigma_{W|l} \in \mathbb{R}^{(d-1) \times (d-1)} \text{ und } \mathbf{R}_D = \mathbf{R}_{W|l} \in \mathbb{R}^{(d-1) \times (d-1)},$$

sowie im Falle von Wechselwirkungen für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_{D|A}\hat{\boldsymbol{\mu}}$ :

$$\Sigma_{D|A} = \sigma^2 \mathbf{I}_a \otimes \Sigma_{W|l} \text{ und } \mathbf{R}_{D|A} = \mathbf{I}_a \otimes \mathbf{R}_D.$$

Die entsprechenden Kovarianz- und Korrelationsmatrizen für den balancierten Fall sind Spezialfälle des unbalancierten Designs.

### A.4.3 Average-Kontraste

- **RM-F1**

Für eine Gruppe von Versuchsobjekten ergibt sich folgende Kovarianzmatrix:

$$\text{Cov}(\sqrt{n}\mathbf{P}_d\hat{\boldsymbol{\mu}}) = \mathbf{P}_d \mathbf{S} \mathbf{P}_d' = \sigma^2 \mathbf{P}_d = \sigma^2 \begin{pmatrix} \frac{d-1}{d} & -\frac{1}{d} & \cdots & -\frac{1}{d} \\ -\frac{1}{d} & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & -\frac{1}{d} \\ -\frac{1}{d} & \cdots & -\frac{1}{d} & \frac{d-1}{d} \end{pmatrix}$$

Die Korrelationsmatrix dieser Kontraste hängt dann nicht mehr von  $\sigma^2$  ab:

$$\mathbf{R}_{Avr} = \begin{pmatrix} 1.0 & -\frac{1}{d-1} & \cdots & -\frac{1}{d-1} \\ -\frac{1}{d-1} & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & 1.0 & -\frac{1}{d-1} \\ -\frac{1}{d-1} & \cdots & -\frac{1}{d-1} & 1.0 \end{pmatrix}.$$

- **RM-F2**

Für das zweifaktorielle Design RM-F2 und den Vektor der Vergleiche  $\sqrt{n}\mathbf{H}_B\hat{\boldsymbol{\mu}}$ , ergibt sich die Kovarianzmatrix

$$\boldsymbol{\Sigma}_B = \frac{\sigma^2}{d} \mathbf{P}_b, \text{ mit } \mathbf{P}_b \in \mathbb{R}^{b \times b},$$

die Korrelationsmatrix ist  $\mathbf{R}_B = \mathbf{R}_{Avr} \in \mathbb{R}^{b \times b}$ .

Im Falle von vorliegenden Wechselwirkungen sind für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_{B|D}\hat{\boldsymbol{\mu}}$  die entsprechenden Kovarianz- und Korrelationsmatrizen:

$$\boldsymbol{\Sigma}_{B|D} = \sigma^2 \mathbf{P}_b \otimes \mathbf{I}_d \text{ und } \mathbf{R}_{B|D} = \mathbf{R}_B \otimes \mathbf{I}_d.$$

Analog ergeben sich für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_D\hat{\boldsymbol{\mu}}$  die Kovarianz- und Korrelationsmatrix

$$\boldsymbol{\Sigma}_D = \frac{\sigma^2}{b} \mathbf{P}_d \text{ mit } \mathbf{P}_d \in \mathbb{R}^{d \times d} \text{ und } \mathbf{R}_D = \mathbf{R}_{Avr} \in \mathbb{R}^{d \times d},$$

sowie im Falle von Wechselwirkungen für  $\sqrt{n}\mathbf{H}_{B|D}\hat{\boldsymbol{\mu}}$ :

$$\boldsymbol{\Sigma}_{D|B} = \sigma^2 \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{P}_d \text{ und } \mathbf{R}_{D|B} = \mathbf{I}_b \otimes \mathbf{R}_D.$$

- **F1-RM-F1**

Für das unbalancierte zweifaktorielle Design für mehrere Gruppen F1-RM-F1

5.1.3 und den Vektor der Vergleiche  $\mathbf{H}_A \hat{\boldsymbol{\mu}}$ , ergibt sich die Kovarianzmatrix

$$\boldsymbol{\Sigma}_A = \underbrace{\left( \mathbf{P}_a \bigoplus_{i=1}^a n_i^{-1} \mathbf{P}_a \right)}_{=: \mathbf{W}_A} \otimes \underbrace{\frac{1}{d} (\sigma^2 + d\tau^2)}_{=: \sigma_A^2} = \frac{1}{d} \sigma_A^2 \mathbf{W}_A,$$

die Korrelationsmatrix wird aus der Gewichtsmatrix  $\mathbf{W}_A = (w_{\ell\ell'})_{\ell,\ell'=1,\dots,a}$  konstruiert:  $\mathbf{R}_A = (\rho_{\ell\ell'})_{\ell,\ell'=1,\dots,a}$  mit  $\rho_{\ell\ell'} = \frac{w_{\ell\ell'}}{\sqrt{w_{\ell\ell}w_{\ell'\ell'}}$ .

Analog ergeben sich für  $\sqrt{n} \mathbf{H}_D \hat{\boldsymbol{\mu}}$  die Kovarianz- und Korrelationsmatrizen

$$\boldsymbol{\Sigma}_D = \frac{1}{a^2} \sum_{i=1}^a \frac{1}{n_i} \sigma^2 \mathbf{P}_d \text{ mit } \mathbf{P}_d \in \mathbb{R}^{d \times d} \text{ und } \mathbf{R}_D = \mathbf{R}_{Avr} \in \mathbb{R}^{d \times d},$$

sowie im Falle von Wechselwirkungen für  $\sqrt{n} \mathbf{H}_{D|A} \hat{\boldsymbol{\mu}}$ :

$$\boldsymbol{\Sigma}_{D|A} = \sigma^2 \mathbf{I}_a \otimes \mathbf{P}_d \text{ und } \mathbf{R}_{D|A} = \mathbf{I}_a \otimes \mathbf{R}_D.$$

Die entsprechenden Kovarianz- und Korrelationsmatrizen für den balancierten Fall sind Spezialfälle des unbalancierten Designs.

# Literaturverzeichnis

- [1] Carlo E. Bonferroni. *Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilita.* (Pubbl. d. R. Ist. Super. di Sci. Econom. e Commerciali di Firenze. 8) Firenze: Libr. Internaz. Seeber. 62 S. , 1936.
- [2] Frank Bretz. *Powerful Modifications of Williams' Test on Trend.* PhD thesis, Institut für Biostatistik der Universität Hannover, 1999.
- [3] Frank Bretz, Alan Genz, and Ludwig A. Hothorn. On the numerical availability of multiple comparison procedures. *Biom. J.*, 43(5):645–656, 2001.
- [4] Edgar Brunner, Sebastian Domhof, and Frank Langer. *Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments.* New York, NY: Wiley, 2002.
- [5] M.J. Crowder and D.J. Hand. *Analysis of repeated measures.* London: Chapman and Hall, 1990.
- [6] Charles S. Davis. *Statistical methods for the analysis of repeated measurements.* New York, NY: Springer, 2002.
- [7] Charles W. Dunnett. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *J. Am. Stat. Assoc.*, 50:1096–1121, 1955.
- [8] Mario Hasler and Ludwig A. Hothorn. Multiple contrast tests in the presence of heteroscedasticity. *Biom. J.*, 50(5):793–800, 2008.
- [9] Yosef Hochberg and Ajit C. Tamhane. *Multiple comparison procedures.* New York etc.: John Wiley & Sons, Inc., 1987.
- [10] Sture Holm. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand. J. Statist.*, 6(2):65–70, 1979.
- [11] Norman L. Johnson and Samuel Kotz. *Distributions in statistics: continuous multivariate distributions.* John Wiley & Sons Inc., New York, 1972. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics.
- [12] Karl-Rudolf Koch. *Parameterschätzung und Hypothesentests in linearen Modellen.* Ehemals Ferd. Dümmler Verlag, Bonn, 2004.

- [13] Frank Konietzschke. *Simultane Konfidenzintervalle für nichtparametrische relative Kontrasteffekte*. PhD thesis, Georg-August-Universität Göttingen, 2009.
- [14] J.K. Lindsey. *Models for repeated measurements*. Oxford Statistical Science Series, New York, 1993.
- [15] Rahul Mukerjee and C. F. Jeff Wu. *A modern theory of factorial designs*. New York, NY: Springer, 2006.
- [16] Sebastian Pfeiffer. *Simultane konfidenzintervalle für nichtparametrische effekte in faktoriellen modellen*, 2010.
- [17] H. Rouanet and D. Lépine. Comparison between treatments in a repeated-measurement design: Anova and multivariate methods. *Br. J. Math. Stat. Psychol.*, 23:147–163, 1970.
- [18] Henry Scheffé. *The analysis of variance. Repr. of the 1959 orig.* New York, NY: Wiley, 1999.
- [19] Jagdish N. Srivastava. *Modern factorial design theory for experimenters and statisticians.* , 1990.
- [20] Frank Strutz et al. Basic fibroblast growth factor expression is increased in human renal fibrogenesis and may mediate autocrine fibroblast proliferation. *Kidney Int*, 57:1521–1538, 2000.
- [21] John W. Tukey (1953). *The collected works of John W. Tukey. Volume VIII: Multiple comparisons: 1948-1983. Ed. by Henry I. Braun, with the assistance of Bruce Kaplan, Kathleen M. Sheehan, Min-Hwei Wang.* New York, NY: Chapman & Hall. lx1, 485 p. , 1994.
- [22] The R Project for Statistical Computing; URL: <http://www.r-project.org>.
- [23] D.A. Williams. A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose control. *Biometrics*, 27:103–117, 1972.