Tutorium 1

Analyse longitudinaler Daten

Prof. Dr. Sonja Greven, Dipl. Stat. Jona Cederbaum,
Alexander Bauer

26. April 2016

Übersicht

1. Longitudinale Daten
2. Das LLMM
3. Anwendung in R

Longitudinale Daten

1 Longitudinale Daten

2 Das LLMM

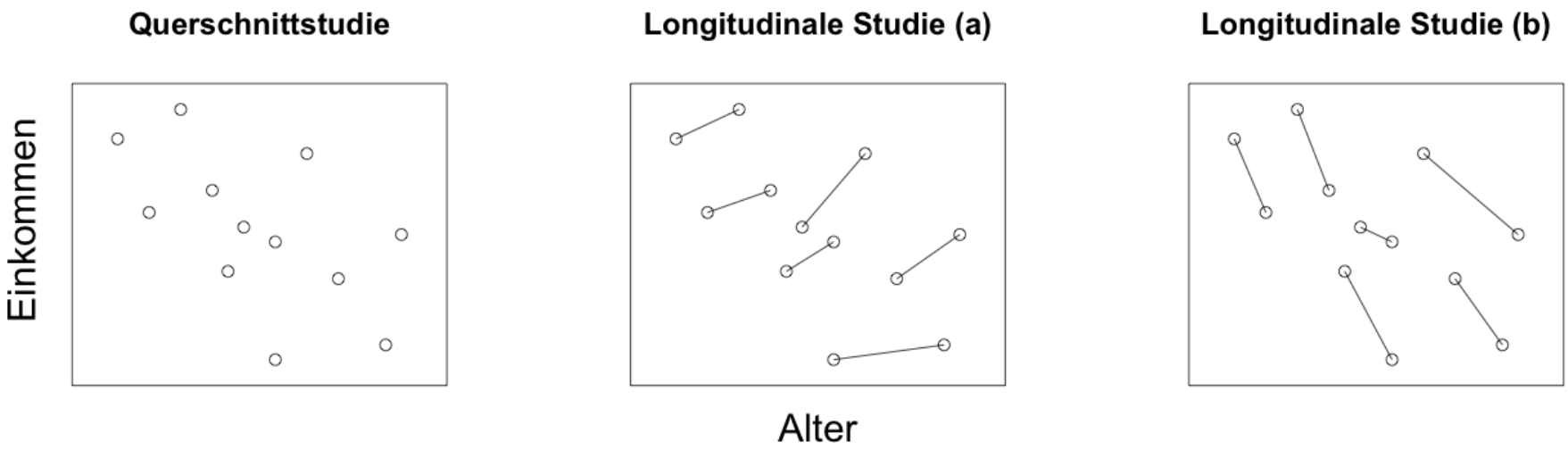
3 Anwendung in R

Longitudinale Daten

Longitudinale Daten:

- Mehrere Beobachtungen pro Subjekt über die Zeit
- Beobachtungen pro Subjekt sind korreliert
- Häufig fehlende Daten, z.B. wegen Dropouts
- **Balancierte Daten:**
  Gleiche Anzahl an Beobachtungen n_i zu gleichen Zeitpunkten $t_{ij} = t_j, j = 1, ..., n_i$ für alle Subjekte i (und keine fehlenden Werte)
- **Äquidistante Daten:**
  Beobachtungszeitpunkte liegen alle gleich weit auseinander: $d = t_{j+1} - t_j$

Longitudinale Daten



⇒ Unterscheidung zwischen Querschnitts- und longitudinalen Effekten

⇒ Hier: Kohorten- und Alterseffekt

Longitudinale Daten

Vorteile longitudinaler Analysen:

- Mögliche Trennung von Querschnitts- und longitudinalen Effekten
- Effizientere Schätzer als in Querschnitt-Designs

  $\Rightarrow$ weniger Personen benötigt
- Zusätzlicher Schutz vor Confounding

  (Subjekte bilden ihre eigene Kontrolle)
- Modellierung individueller Verläufe

  (dadurch auch Prognosen für bestimmte Subjekte möglich)

Das LLMM

1 Longitudinale Daten

2 Das LLMM

3 Anwendung in R

Das LLMM

Was passiert, wenn man Korrelation der Beobachtungen ignoriert?

- Inferenz nicht mehr gültig, da Modellannahmen verletzt
- Schätzer sind weniger effizient

Notation:

- N: Anzahl der Subjekte
- n_i: Anzahl der Beobachtungen für Subjekt i, $i = 1, ..., N$
- $n = \sum_{i=1}^{N} n_i$: Anzahl Beobachtungen über alle Subjekte
- $\mathbf{Y}_i = (Y_{i1}, ..., Y_{in_i})^T$: Zufallsvektor der Beobachtungen von Subjekt i

Das LLMM

Das **Longitudinal Linear Mixed Model** (LLMM):

$$\begin{aligned}
&\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i\beta + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i + \epsilon_i, \\
&\mathbf{b}_i \overset{iid}{\sim} \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{D}), && i = 1, \ldots, N, \\
&\epsilon_i \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{\Sigma}_i), \\
&\mathbf{b}_1, \ldots, \mathbf{b}_N, \epsilon_1, \ldots, \epsilon_N \text{ sind unabhängig,}
\end{aligned}$$

mit

- Designmatrizen $\mathbf{X}_i$ $(n_i \times p)$ und $\mathbf{Z}_i$ $(n_i \times q)$
- Fixed effects β $(p \times 1)$ und Random effects $\mathbf{b}_i$ $(q \times 1)$
- Fehler ϵ_i $(n_i \times 1)$

Anmerkung:
$\mathbf{b}_1, \ldots, \mathbf{b}_N$ (zwischen Subjekten) sind unabhängig
$b_{i1}, \ldots, b_{iq}$ (innerhalb eines Subjekts) i.A. nicht (**D** keine Diagonalmatrix)!

Das LLMM

Beobachtungsebene:

$$
\begin{aligned}
Y_{ij} &= \mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\beta} + \mathbf{z}_{ij}^T \mathbf{b}_i + \epsilon_{ij} \\
&\overset{z.B.}{=} \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + b_{i0} + b_{i1} z_{ij} + \epsilon_{ij} \\
\mathbf{b}_i &\overset{iid}{\sim} \mathcal{N}(\mathbf{0}_q, \mathbf{D}), \quad \boldsymbol{\epsilon}_i \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}_{n_i}, \boldsymbol{\Sigma}_i)
\end{aligned}
$$

Subjektebene:

$$
\begin{aligned}
\mathbf{Y}_i &= \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i \\
\mathbf{b}_i &\overset{iid}{\sim} \mathcal{N}(\mathbf{0}_q, \mathbf{D}), \quad \boldsymbol{\epsilon}_i \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}_{n_i}, \boldsymbol{\Sigma}_i)
\end{aligned}
$$

Matrixebene:

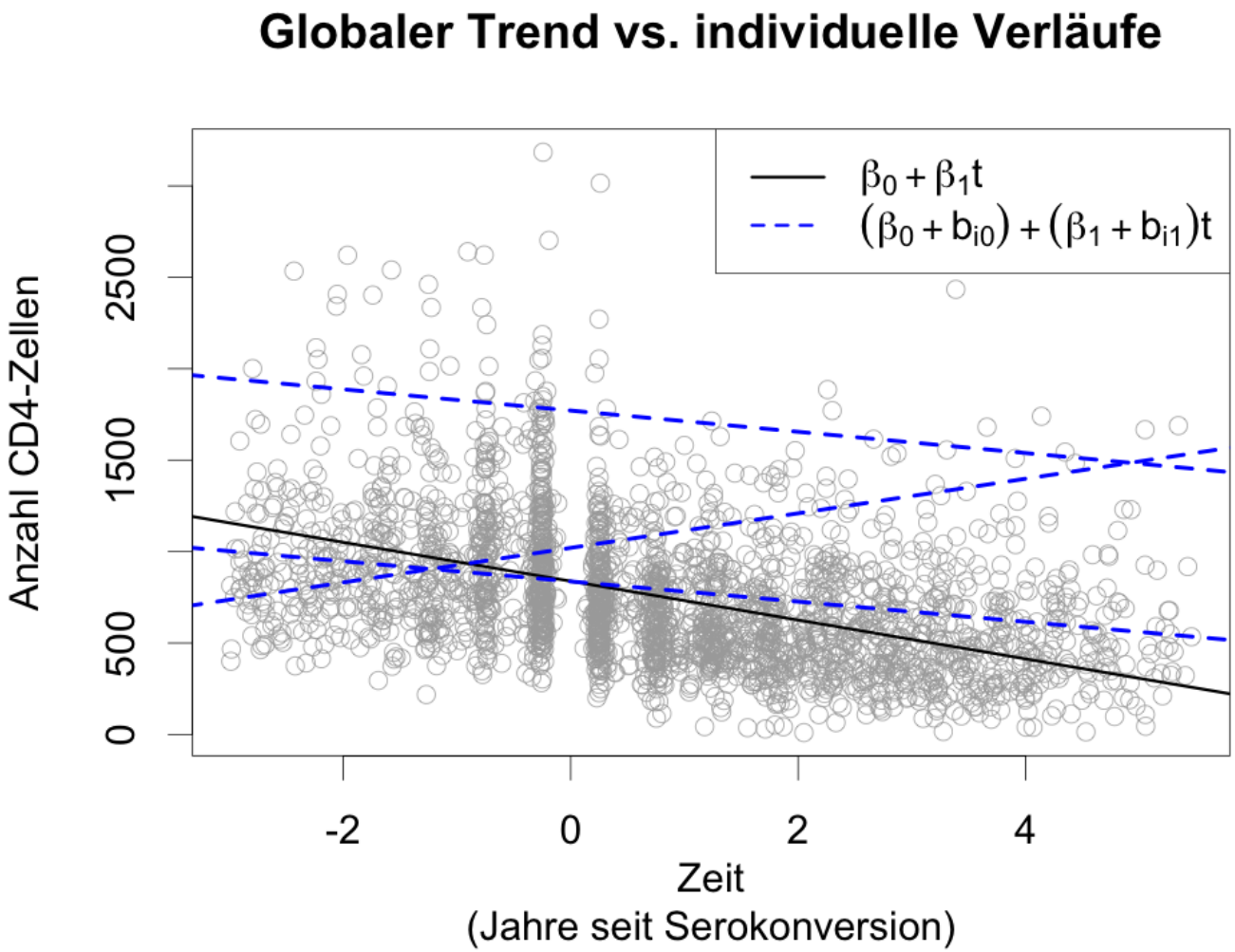
$$
\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{b} + \boldsymbol{\epsilon}
$$

$$
\begin{bmatrix} \mathbf{b} \\ \boldsymbol{\epsilon} \end{bmatrix} \sim \mathcal{N}\left(\begin{bmatrix} \mathbf{0}_{Nq} \\ \mathbf{0}_n \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \mathbf{G} & \mathbf{0}_{Nq \times n} \\ \mathbf{0}_{n \times Nq} & \mathbf{R} \end{bmatrix} \right)
$$

mit Block-diagonalen $\mathbf{G} = diag(\mathbf{D}, \ldots, \mathbf{D})$, $\mathbf{R} = diag(\boldsymbol{\Sigma}_1, \ldots, \boldsymbol{\Sigma}_N)$

Das LLMM

Beispiel: CD4-Daten



Das LLMM

Random effects:

- Idee: Auffangen von Effekten nicht gemessener / messbarer subjekt-spezifischer Kovariablen

  $\Rightarrow$ Beispiel: Random Intercept zur Berücksichtigung individueller CD4-Niveaus

- Zentrale Annahme: **Random effects assumption**

$$\forall i, j: \ \mathbb{E}(b_i | x_{ij}) = 0$$

$\Rightarrow$ Unabhängigkeit der b_i von den Kovariablen

Auswirkungen:

- Annahme erfüllt: Schätzer sind effizienter als im fixed effect model
- Annahmeverletzung: Schätzer nicht mehr konsistent!

Das LLMM

Random effects assumption:

- Beispiel: *Fall-Kontroll-Studie zum Testen eines Medikaments*

$$CD4_{ij} = \beta_0 + \beta_1 Medikament_{ij} + \beta_2 Alter_{ij} + b_{i0} + \epsilon_{ij}$$

  - Annahme ist verletzt, wenn Personen mit überdurchschnittlichem CD4-Level länger leben
  - Annahme ist verletzt, wenn es Confounder-Variable gibt, welche sowohl auf x als auch auf y wirkt:

    Hypothetisches Bsp.: *Confounder Rauchen*
    Nichtraucher leben länger und haben höheres CD4-Niveau
    $\Rightarrow$ Wenn Rauchen nicht im Modell ist wandert Effekt teilweise in b_{i0}
    $\Rightarrow$ Dadurch korrelieren $Alter_{ij}$ und b_{i0}
  - Annahme ist bzgl. Medikamenteneffekt immer erfüllt, wenn Aufteilung in Fall- und Behandlungsgruppe randomisiert wurde

Das LLMM

Random effects assumption:

- **Hausman-Test** zur Überprüfung der Annahme
  - Entscheidung für H_1: Annahmeverletzung
  - Entscheidung für H_0: Keine gesicherte Aussage möglich
- Lösungsansätze bei verletzter Annahme:

  1) **Fixed effects model**
  - Schätzung der personenspezifischen Effekte als fixed effects
  - Vorteil: β-Schätzer haben keinen Bias (trotz Multikollinearität)
  - Nachteil: Keine Schätzung von zeitkonstanten Kovariablen-Effekten

  2) **Hybrid model**

$$Y_{ij} = \beta_0 + (\mathbf{x}_{ij} - \bar{\mathbf{x}}_i)^T \beta_{W1} + \bar{\mathbf{x}}_i^T \beta_{G1} + b_i + \epsilon_{ij}$$

  - $\mathbf{x}_{ij} - \bar{\mathbf{x}}_i$ nicht mit b_i korreliert; wenn dann nur $\bar{\mathbf{x}}_i$!
  - Vorteil: Auch Schätzung zeitkonstanter Effekte möglich
  - Test $\beta_{W1} = \beta_{G1}$ ähnlich zu Hausman-Test

Konditionale vs. Marginale Betrachtung

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i, \quad \mathbf{b}_i \sim \mathcal{N}_q(\mathbf{0}_q, \mathbf{D}), \quad \boldsymbol{\epsilon}_i \sim \mathcal{N}_{n_i}(\mathbf{0}_{n_i}, \boldsymbol{\Sigma}_i)$$

Konditionaler EW	**Marginaler EW**
$\mathbf{E}(\mathbf{Y}_i\|\mathbf{b}_i) = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i$	$\mathbf{E}(\mathbf{Y}_i) = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}$
Konditionale Varianz	**Marginale Varianz**
$\mathbf{Cov}(\mathbf{Y}_i\|\mathbf{b}_i) = \boldsymbol{\Sigma}_i$	$\mathbf{Cov}(\mathbf{Y}_i) = \mathbf{V}_i = \mathbf{Z}_i\mathbf{D}\mathbf{Z}_i^T + \boldsymbol{\Sigma}_i$

$\Rightarrow$ Marginal: Prognosen nicht für spezifische Personen
$\Rightarrow$ Konditional: Prognosen für spezifische Personen

Anwendung in R

1 Longitudinale Daten

2 Das LLMM

3 Anwendung in R

Anwendung in R

Die `reshape`-Funktion:

long-Format

SUBJECT	GROUP	RESPONSE	TIME
10	1	71.3	50
10	1	78.5	60
10	1	82.5	70
1	2	69.3	50
1	2	73.2	60
1	2	77.4	70

wide-Format

SUBJECT	GROUP	RESPONSE.50	RESPONSE.60	RESPONSE.70
10	1	71.3	78.5	82.5
1	2	69.3	73.2	77.4

Anwendung in R

Die `reshape`-Funktion:

Benötigte Argumente:

- `direction = "wide"`:
  - `v.names`: Vektor der Namen der zeitvariierenden Variablen
  - `timevar`: Zeitvariable
  - `idvar`: ID-Variable
- `direction = "long"`:
  - `varying`: Vektor der Spaltennamen im long-Format, welche die zeitvariierenden Variablen enthalten
    Alternativ: Vektor mit Spaltenindizes statt den Namen
  - `timevar`: Name der zu erstellenden Zeitvariable
  - `idvar`: ID-Variable

Anwendung in R

Gemischte Modelle in R:

- `lme (nlme):`
  ```
  model <- lme(y ~ x, random = ~ 1 + x | ID, ...)
  ```
- `lmer (lme4):`
  ```
  model <- lmer(y ~ x + (1 + x |ID), ...)
  ```
  - Vergleich `nlme` vs. `lme4`: siehe `?lme4`
- `gam (mgcv):`
  ```
  model <- gam(y ~ x + s(ID, bs = "re") +
  s(ID, x, bs = "re"), method = "REML", ...)
  ```
  - Für Einbeziehung glatter Effekte
  - Nur Einbezug unabhängiger Random Effects möglich

Anwendung in R

Gemischte Modelle in R:

- `gamm (mgcv):`

```
model <- gamm(y ~ x + s(ID, bs = "re") +
s(ID, x, bs = "re"), method = "REML", ...)
```

  - Flexiblere Random effect- und Korrelationsstrukturen (z.B. AR(1)-Fehler) möglich durch Basierung auf `gam` und `lme(r)`
  - Modell besteht aus zwei Komponenten (`model$lme`, `model$gam`)
  - „`gamm` assumes that you know what you are doing!“ (siehe `?gamm`)