ANalysis Of VAriance (ANOVA) 2/2

Wdh: ANOVA - Idee

- ANOVA 1: Zwei Medikamente zur Blutdrucksenkung und Placebo (Faktor X). Gibt es einen sign. Unterschied in der Wirkung (kontinuierlich Y)?

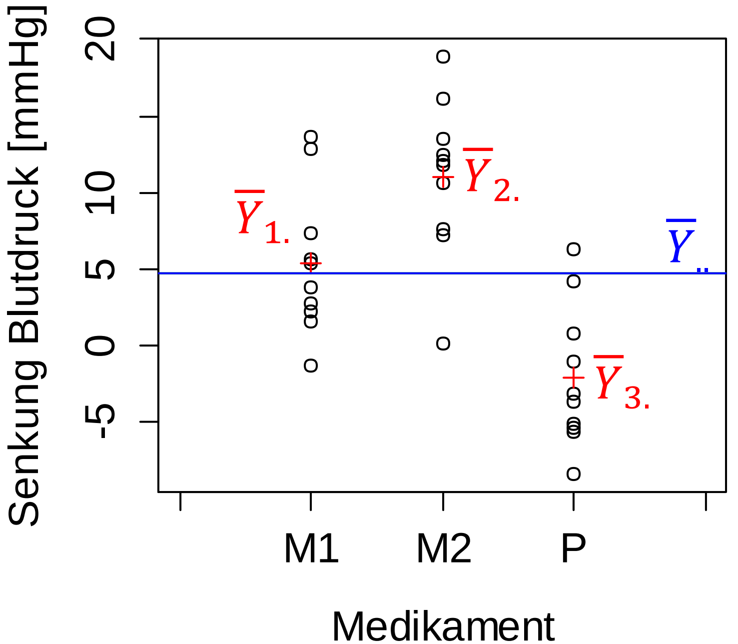
  $$Y \sim X + \varepsilon$$ 1-weg ANOVA

- ANOVA 2: Zwei Medikamente zur Blutdrucksenkung, Placebo (Faktor $X1$) und Geschlecht (Faktor $X2$). Gibt es einen sign. Unterschied in der Wirkung (kontinuierlich Y) (evtl. geschlechterspezifisch)?

  $$Y \sim X1 + X2 + \varepsilon$$ 2-weg ANOVA

Wdh: 1-weg ANOVA

$g: Anzahl\ Gruppen\ (3)$
$p: Anzahl\ Beob.pro\ Gruppe\ (10)$
Ann: p in jeder Gruppe gleich



Streuung zwischen Gruppen:
"Between-Sum-of-Squares" (SS_B)
RSS der Gruppenmittelwerte (rote Kreuze) um den totalen Mittelwert (blaue Linie)

$$SS_B = p * \sum_{i=1}^{g} (\bar{Y}_{i.} - \bar{Y}_{..})^2$$

Streuung innerhalb Gruppen:
"Within-Sum-of-Squares" (SS_W)
RSS der Einzelbeobachtungen (schwarze Kreise) um die einzelnen Mittelwerte (rote Kreuze)

$$SS_W = \sum_{i=1}^{g} \sum_{j=1}^{p} (Y_{ij} - \bar{Y}_{i.})^2$$

Teststatistik $\approx \frac{SS_B}{SS_W}$

Wdh: 1-weg ANOVA - Modell

- $Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}, \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2) \;\; iid$
  Technische Nebenbedingung: $\sum_{i=1}^{g} \alpha_i = 0$
- $H_0 : \alpha_1 = \alpha_2 = \cdots = \alpha_g = 0$
- Teststatistik: $T = \frac{SS_B/(g-1)}{SS_W/(g*(p-1))} = \frac{MS_B}{MS_W}$

"Analyse der Varianzen"

"Mean Squares"

- Theorie: Falls H_0 stimmt

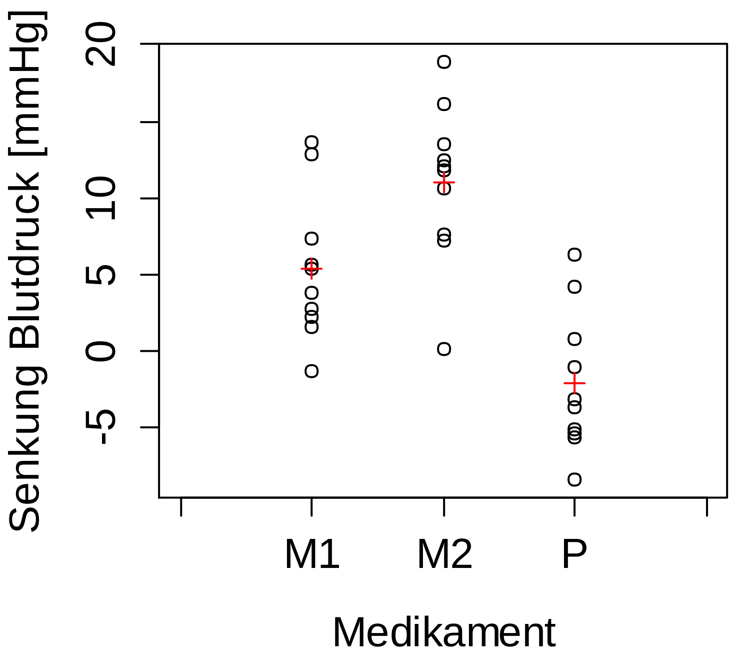
"Degrees of freedom (Df)"

$$T \sim F_{g-1, g*(p-1)}$$

- Damit kann ein Hypothesentest mit den üblichen 6 Schritten durchgeführt werden

Wdh: 1-weg ANOVA-Tabelle

$g = 3, p = 10$



$$SS_B = 872.3$$
$$SS_W = 642.1$$

$$F = \frac{436.1}{23.8} = 18.34$$

```
> fm <- aov(y ~ g, data = df)
> summary(fm)
            Df Sum Sq Mean Sq F value   Pr(>F)
g            2  872.3   436.1   18.34 9.32e-06 ***
Residuals   27  642.1    23.8
```

$$g - 1 = 2$$
$$g*(p-1)=27$$

$$MS_B = \frac{872.3}{2} = 436.1$$
$$MS_W = \frac{642.1}{27} = 23.8$$

Normalverteilungsannahme

- Die Blutdrucksenkung Y soll mit dem Faktor X (Stufen M1, M2 und P) erklärt werden. Dazu verwenden wir eine 1-weg ANOVA. Die Annahmen der 1-weg ANOVA beinhalten, dass Y normalverteilt ist.

Richtig oder falsch ?

2-weg ANOVA: Modell ohne Interaktion

- Oft gibt es mehr als einen Faktor.
- Bsp:
  - Medikament (Faktor M: M_1- Medikament, M_2- Placebo)
  - Geschlecht (Faktor G: G_1- Mann, G_2- Frau)
- Das einfachste Modell ist dann (**ohne Interaktion**):

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ijk}$$

Messung von Person k mit Medikament i und Geschlecht j

Effekt von Medikament i

Effekt von Geschlecht j

Fehlerterm

2-weg ANOVA: Modell mit Interaktion

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \delta_{ij} + \varepsilon_{ijk}, \qquad \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2)\ \ iid$$

Effekt von Medikament

Effekt von Geschlecht

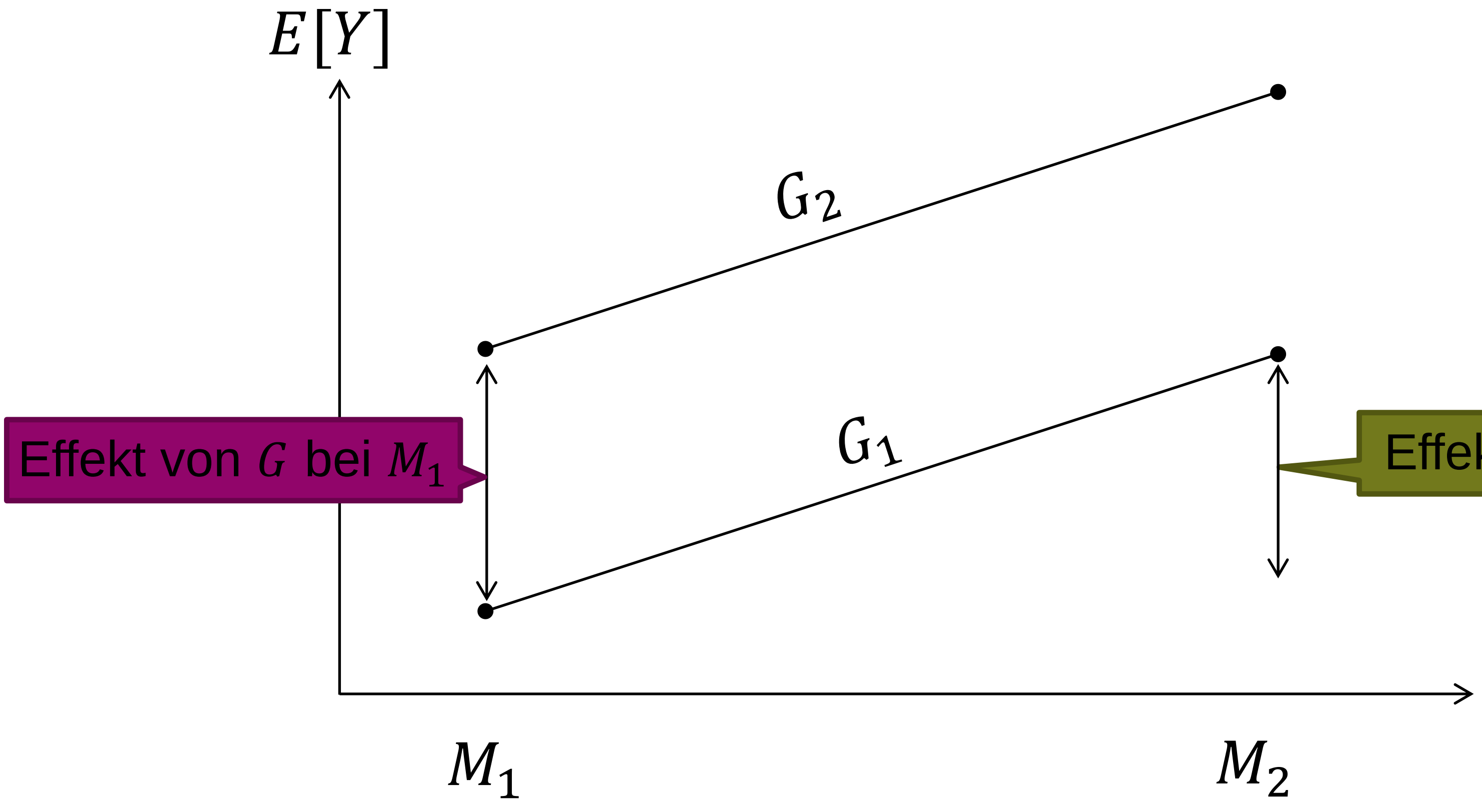
Evtl. Interaktion: Geschlechtsspezifischer Effekt von Medikament

3 Nullhypothesen:

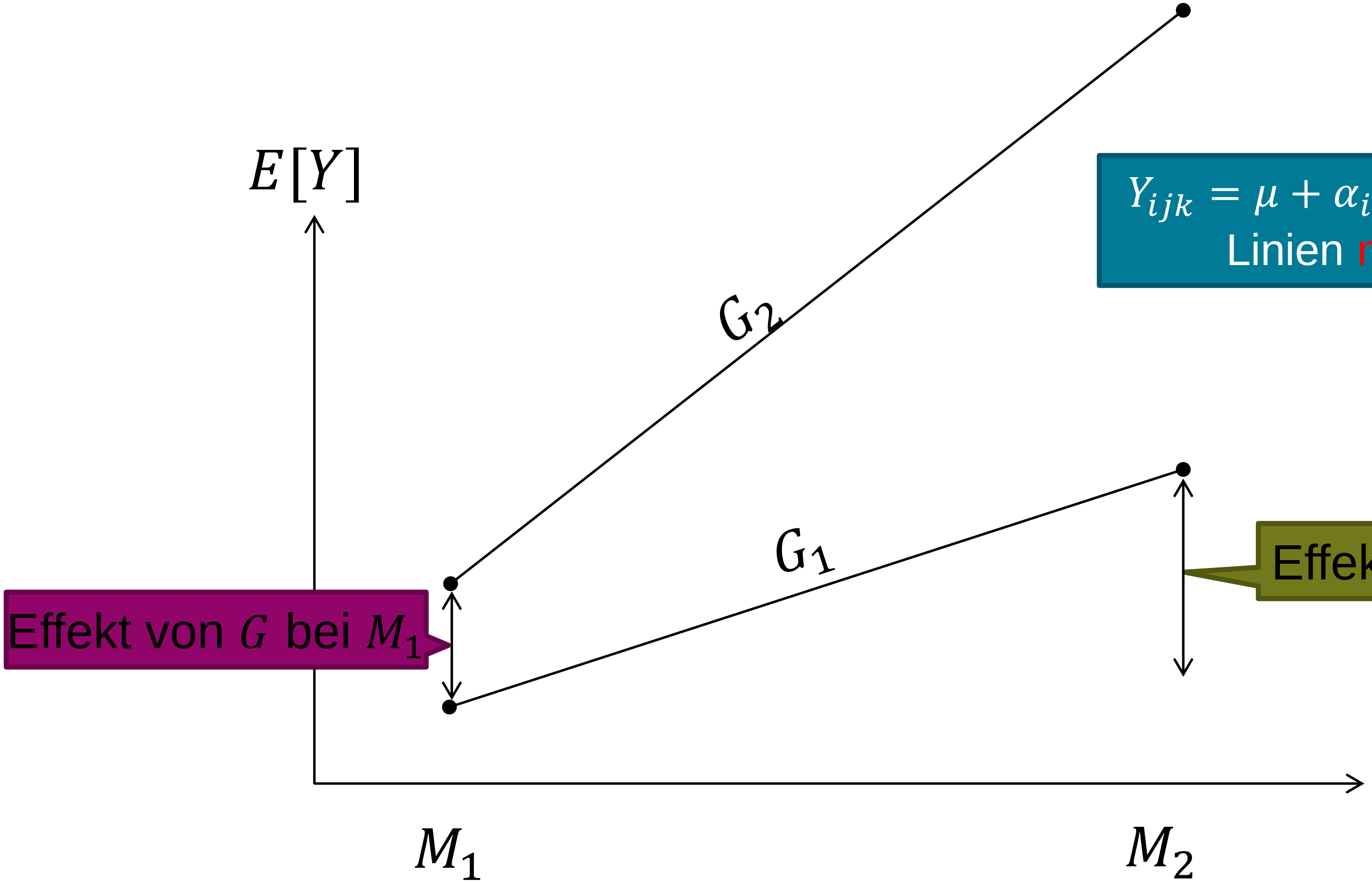
- $H_{0,1}: \alpha_i = 0\ für\ alle\ i$ → Kein Medikamenten-Effekt
- $H_{0,2}: \beta_j = 0\ für\ alle\ j$ → Kein Geschlechter-Effekt
- $H_{0,3}: \delta_{ij} = 0\ für\ alle\ i, j$ → Kein Geschlechts**spezifischer** Effekt von Medikament (keine Interaktion)

Modell-Visualisierung: Ohne Interaktion

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ijk}$$
Linien parallel



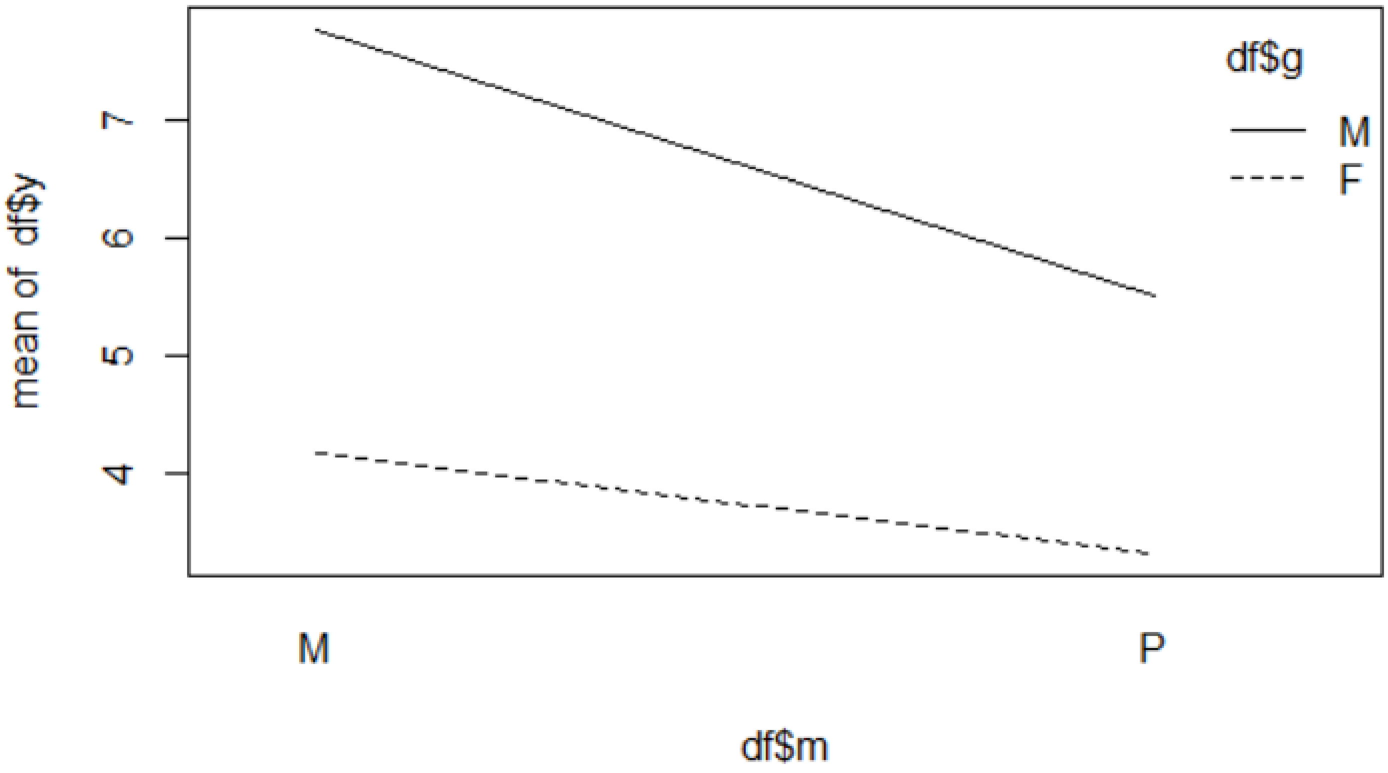
Modell-Visualisierung: Mit Interaktion



$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \delta_{ij} + \varepsilon_{ijk}$
Linien nicht parallel

Interaktionsplot in R

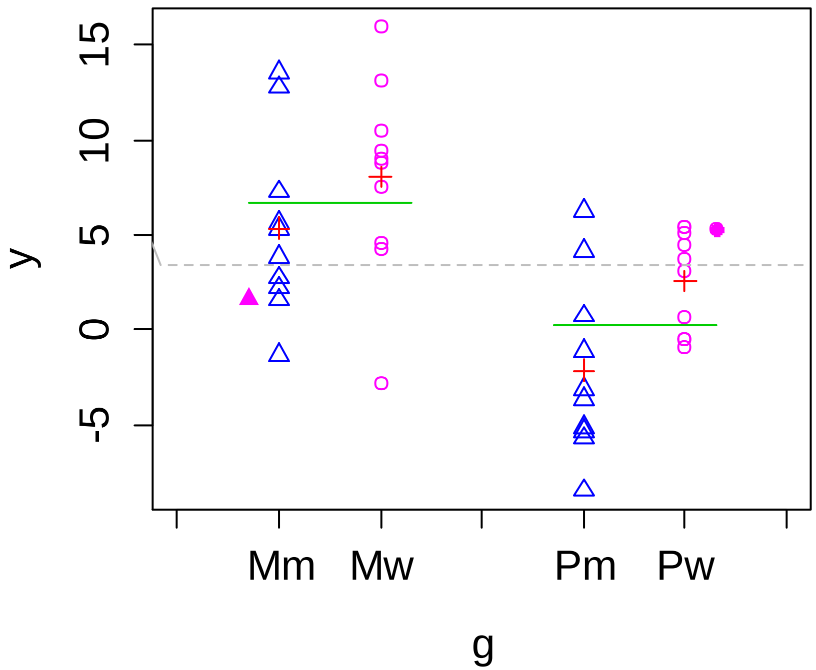
- Funktion ‘interaction.plot’



2-weg ANOVA: Test 1 / 2

Keine WW: $Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ijk}$
WW: $Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \delta_{ij} + \varepsilon_{ijk}$

p: Gruppengrösse (10)
g: Anz. Geschlechter (2)
m: Anz. Medikamente (2)



$$SS_M = p * g * \sum_{i=1}^{m} \left(\overline{Y}_{i..} - \overline{Y}_{...}\right)^2$$

$$SS_G = p * m * \sum_{j=1}^{g} \left(\overline{Y}_{.j.} - \overline{Y}_{...}\right)^2$$

$$SS_{MG} = p * \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=1}^{g} \left(\overline{Y}_{ij.} - \overline{Y}_{i..} - \overline{Y}_{.j.} + \overline{Y}_{...}\right)^2$$

$$SS_{Res} = \sum_{i=1}^{m} \sum_{j=1}^{g} \sum_{k=1}^{p} \left(Y_{ijk} - \overline{Y}_{ij.}\right)^2$$

Teststatistiken: $H_{0,1}: \approx \frac{SS_M}{SS_{Res}}$; $H_{0,2}: \approx \frac{SS_G}{SS_{Res}}$; $H_{0,3}: \approx \frac{SS_{MG}}{SS_{Res}}$

2-weg ANOVA: Test 2 / 2

- Sum of Squares: $SS_M, SS_G, SS_{MG}, SS_{Res}$
- Degrees of Freedom
  $\boldsymbol{df_M}$: $m-1$; $\boldsymbol{df_G}$: $g-1$; $\boldsymbol{df_{MG}}$: $(m-1)*(g-1)$; $\boldsymbol{df_{Res}}$: $m*g*(p-1)$
- Mean Squares:
  $$MS_M = \frac{SS_M}{df_M};\ \ MS_G = \frac{SS_G}{df_G};\ \ MS_{MG} = \frac{SS_{MG}}{df_{MG}};\ MS_{Res} = \frac{SS_{Res}}{df_{Res}}$$
- Teststatistik und Verteilung unter $H_{0,1},\ H_{0,2}$ und $H_{0,3}$:
  Falls $H_{0,1}$ stimmt: $T_1 = \frac{MS_M}{MS_{Res}} \sim F_{df_M;df_{Res}}$
  Falls $H_{0,2}$ stimmt: $T_2 = \frac{MS_G}{MS_{Res}} \sim F_{df_G;df_{Res}}$
  Falls $H_{0,3}$ stimmt: $T_3 = \frac{MS_{MG}}{MS_{Res}} \sim F_{df_{MG};df_{Res}}$

2-weg ANOVA: Tabelle

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)	
m	1	19.62	19.62	28.76	1.03e-05	***
g	1	66.96	66.96	98.14	1.18e-10	***
m:g	1	3.95	3.95	5.79	0.023	*
Residuals	28	19.10	0.68			

Medikament hat Effekt

Geschlecht hat Effekt

Effekt vom Medikament hängt vom Geschlecht ab

Effektstärke: ANOVA & TukeyHSD

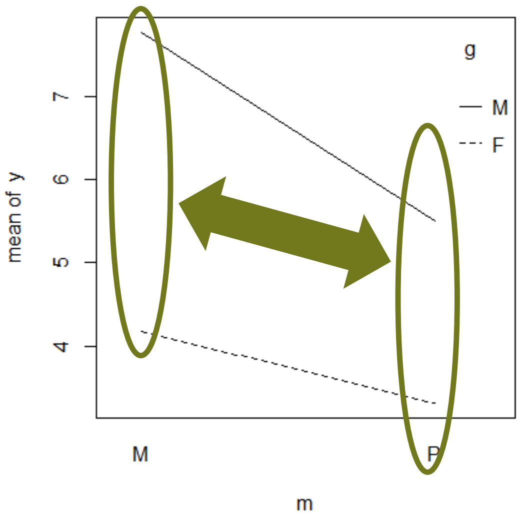
```
  Tukey multiple comparisons of means
    95% family-wise confidence level

Fit: aov(formula = y ~ m * g, data = df)

$m
         diff       lwr        upr     p adj
P-M -1.566005 -2.164193 -0.9678171 1.03e-05

$g
        diff      lwr      upr p adj
M-F 2.893037 2.294849 3.491225     0

$`m:g`
              diff        lwr        upr     p adj
P:F-M:F -0.8633291 -1.9909120  0.2642538 0.1808921
M:M-M:F  3.5957128  2.4681299  4.7232956 0.0000000
P:M-M:F  1.3270321  0.1994492  2.4546150 0.0163777
M:M-P:F  4.4590418  3.3314589  5.5866247 0.0000000
P:M-P:F  2.1903611  1.0627783  3.3179440 0.0000683
P:M-M:M -2.2686807 -3.3962636 -1.1410978 0.0000409
```



Effektstärke: ANOVA & TukeyHSD

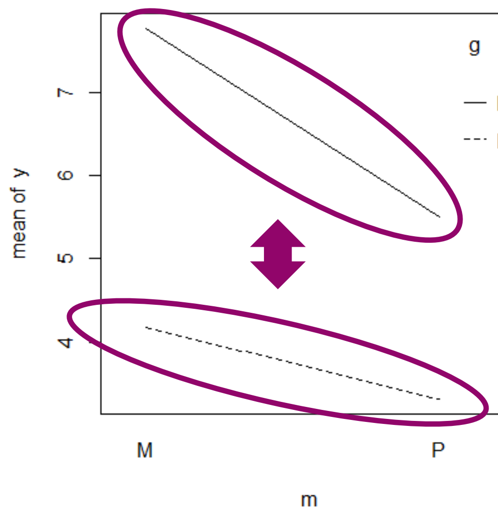
```
  Tukey multiple comparisons of means
    95% family-wise confidence level

Fit: aov(formula = y ~ m * g, data = df)

$m
         diff       lwr        upr    p adj
P-M -1.566005 -2.164193 -0.9678171 1.03e-05

$g
        diff      lwr      upr p adj
M-F 2.893037 2.294849 3.491225     0

$`m:g`
              diff        lwr        upr     p adj
P:F-M:F -0.8633291 -1.9909120  0.2642538 0.1808921
M:M-M:F  3.5957128  2.4681299  4.7232956 0.0000000
P:M-M:F  1.3270321  0.1994492  2.4546150 0.0163777
M:M-P:F  4.4590418  3.3314589  5.5866247 0.0000000
P:M-P:F  2.1903611  1.0627783  3.3179440 0.0000683
P:M-M:M -2.2686807 -3.3962636 -1.1410978 0.0000409
```



Effektstärke: ANOVA & TukeyHSD

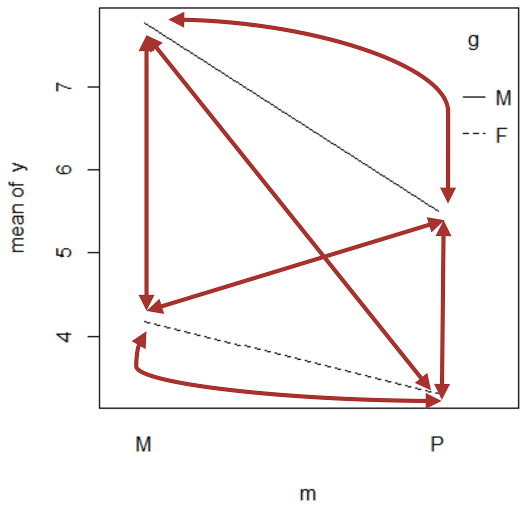
```
  Tukey multiple comparisons of means
    95% family-wise confidence level

Fit: aov(formula = y ~ m * g, data = df)

$m
         diff       lwr        upr    p adj
P-M -1.566005 -2.164193 -0.9678171 1.03e-05

$g
        diff      lwr      upr p adj
M-F 2.893037 2.294849 3.491225     0

$`m:g`
               diff        lwr        upr     p adj
P:F-M:F -0.8633291 -1.9909120  0.2642538 0.1808921
M:M-M:F  3.5957128  2.4681299  4.7232956 0.0000000
P:M-M:F  1.3270321  0.1994492  2.4546150 0.0163777
M:M-P:F  4.4590418  3.3314589  5.5866247 0.0000000
P:M-P:F  2.1903611  1.0627783  3.3179440 0.0000683
P:M-M:M -2.2686807 -3.3962636 -1.1410978 0.0000409
```



Spezialfälle: Richtige Zuordnung ?

ANOVA output:

A

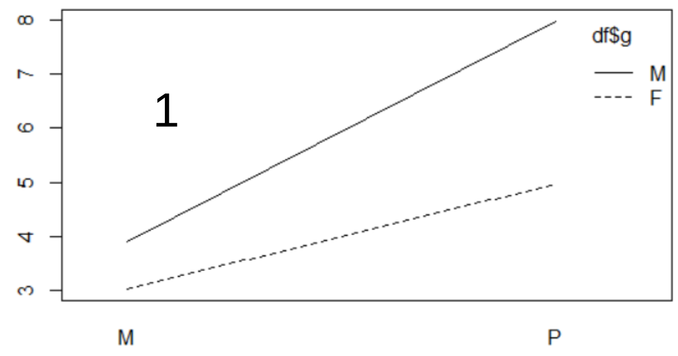
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
m	1	426.3	426.3	456.01	< 2e-16
g	1	218.8	218.8	234.02	< 2e-16
m:g	1	24.3	24.3	26.04	7.87e-07
Residuals	196	183.2	0.9		

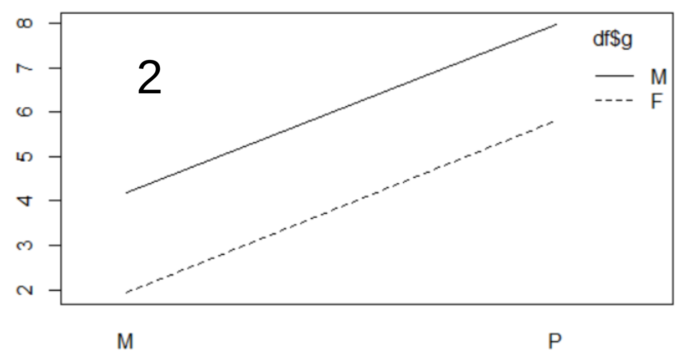
B

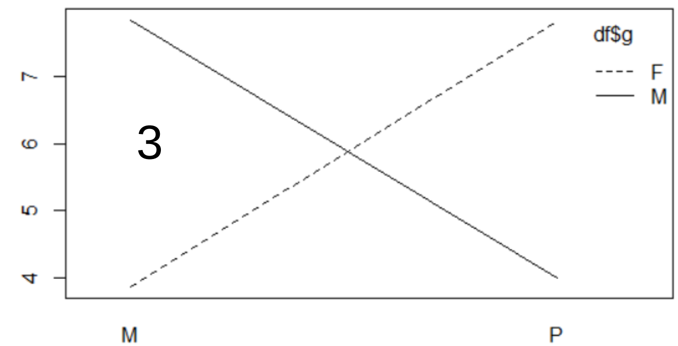
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
m	1	0.1	0.1	0.041	0.841
g	1	2.3	2.3	1.852	0.175
m:g	1	822.7	822.7	662.166	<2e-16
Residuals	196	243.5	1.2		

C

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
m	1	905.3	905.3	804.11	<2e-16
g	1	197.6	197.6	175.52	<2e-16
m:g	1	0.3	0.3	0.28	0.598
Residuals	196	220.7	1.1		

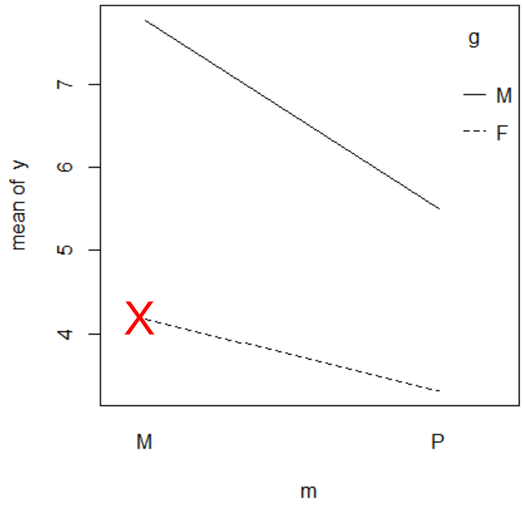






Interpretation:
ANOVA & TukeyHSD vs. Lineare Regression

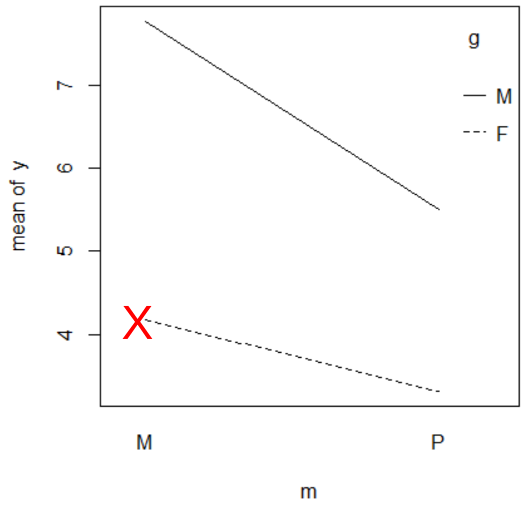
- Methoden technisch gesehen gleichwertig
  ABER: In der Praxis völlig unterschiedliche Interpretation
- ANOVA & TukeyHSD: “Totale Effekte”
- Lineare Regression: Effekte bzgl. Referenzlevel



Referenzlevel:
Medikamentengruppe, Frauen

Interpretation: Lineare Regression

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)
(Intercept)	4.1792	0.2920	14.311	2.10e-14
mP	-0.8633	0.4130	-2.090	0.0458
gM	3.5957	0.4130	8.707	1.87e-09
mP:gM	-1.4054	0.5841	-2.406	0.0230

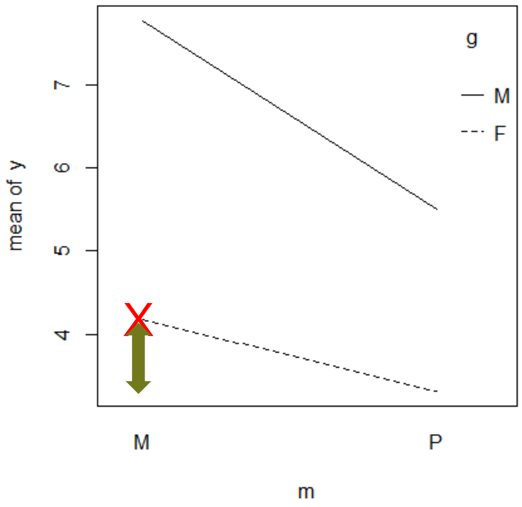


Wie gross ist $E[Y]$ in Referenzgruppe ?

(Keine Entsprechung in TukeyHSD)

Interpretation: Lineare Regression

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)
(Intercept)	4.1792	0.2920	14.311	2.10e-14
mP	-0.8633	0.4130	-2.090	0.0458
gM	3.5957	0.4130	8.707	1.87e-09
mP:gM	-1.4054	0.5841	-2.406	0.0230

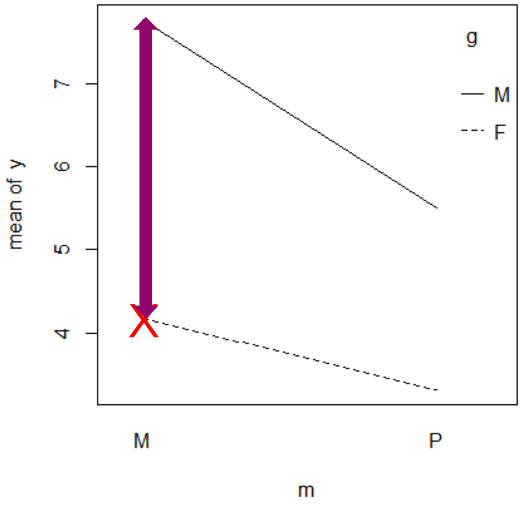


Wie ändert sich $E[Y]$, wenn man in der Referenzgruppe “Frauen”
von “Medikament” zu “Placebo” wechselt?

(Entspricht P:F-M:F in TukeyHSD; VI & p-Wert wegen Korrektur für multiples Testen in TukeyHSD anders)

Interpretation: Lineare Regression

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)
(Intercept)	4.1792	0.2920	14.311	2.10e-14
mP	-0.8633	0.4130	-2.090	0.0458
gM	3.5957	0.4130	8.707	1.87e-09
mP:gM	-1.4054	0.5841	-2.406	0.0230

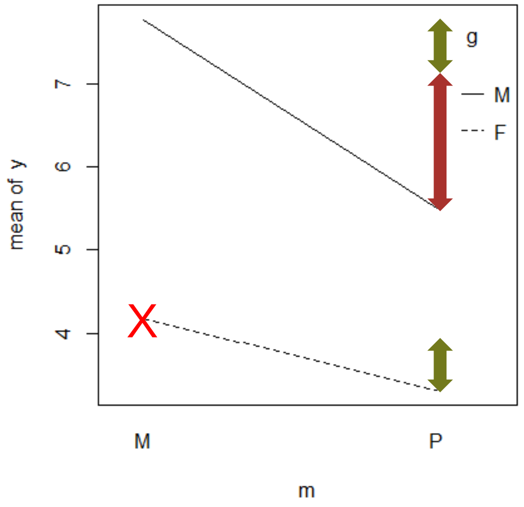


Wie ändert sich $E[Y]$, wenn man in der Referenzgruppe “Medikament” von “Frauen” zu “Männer” wechselt?

(Entspricht M:M-M:F in TukeyHSD; VI & p-Wert wegen Korrektur für multiples Testen in TukeyHSD anders)

Interpretation: Lineare Regression

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(>|t|)
(Intercept)	4.1792	0.2920	14.311	2.10e-14
mP	-0.8633	0.4130	-2.090	0.0458
gM	3.5957	0.4130	8.707	1.87e-09
mP:gM	-1.4054	0.5841	-2.406	0.0230

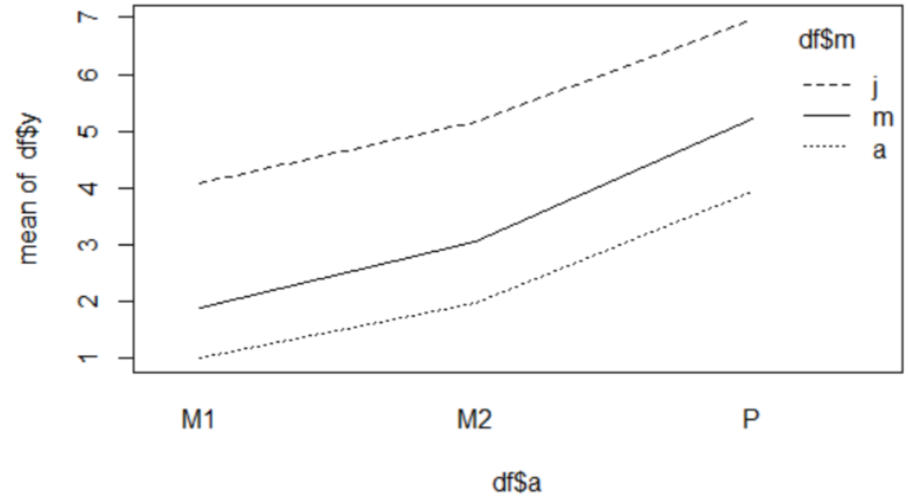


Um wieviel ist der Medikamenten-Effekt bei Männern anders als bei Frauen?

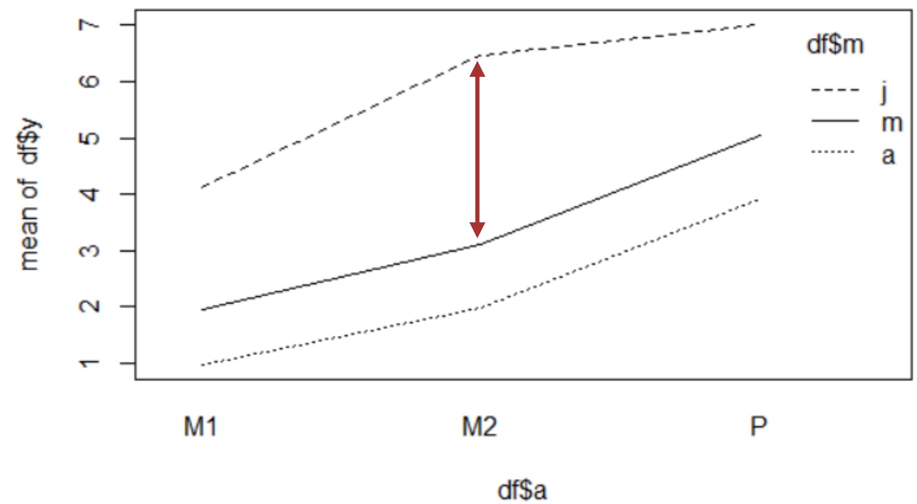
(Entspricht (P:M-M:M – P:F-M:F); kein entsprechendes VI oder p-Wert in TukeyHSD)

Mehr als zwei Faktorstufen (Bsp: Empfinden nach Schmerzmittel)

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
a	2	1436.2	718.1	670.657	<2e-16
m	2	1486.2	743.1	693.971	<2e-16
a:m	4	6.7	1.7	1.567	0.181
Residuals	891	954.1	1.1		



	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
a	2	1347.8	673.9	705.24	<2e-16
m	2	2034.8	1017.4	1064.69	<2e-16
a:m	4	79.9	20.0	20.91	<2e-16
Residuals	891	851.4	1.0		



Residuenanalyse bei ANOVA

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \delta_{ij} + \varepsilon_{ijk}, \qquad \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2) \;\; iid$$

1. Daten in jeder Gruppe normalverteilt
2. Gleiche Varianz in Gruppen
3. Unabhängige Fehler ε_{ij}

In R: Funktion “plot” wie bei Linearer Regression

Vorteil: “Balanciertes Experiment” (gleiche Anzahl pro Gruppe):
ANOVA ist robuster gegen Abweichungen obiger Annahmen

Randomized Block Design: Verallgemeinerung des gepaarten t-Test

- Gepaarter t-Test:
  Pro Person Medikament & Placebo
  Reihenfolge Medi / Placebo pro Person zufällig
- Randomized Block Design:
  Pro Person **mehrere** Medikamente & Placebo
  Reihenfolge Medi / Placebo pro Person zufällig
- Auswertung: **2-weg ANOVA**
  Y ~ Medikament + Person
- **Blockfaktor** (hier “Person”): Nicht von Interesse; nur um Streuung zu reduzieren
- Konvention: Keine Interaktion mit Blockfaktor

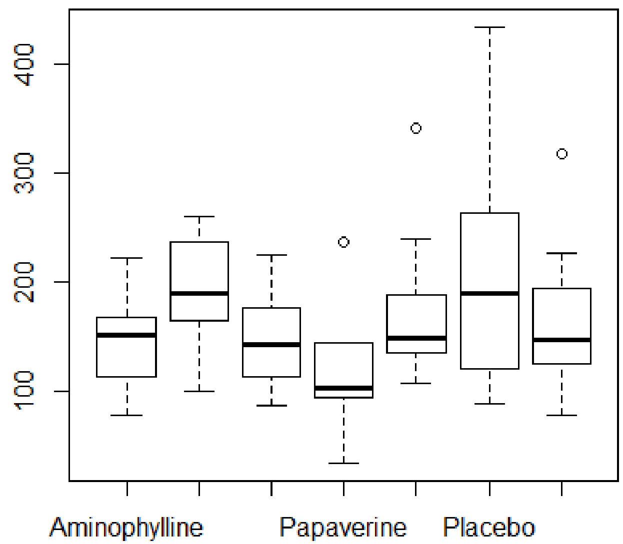
Bsp: Randomized Block Design
Medikament gegen Juckreiz

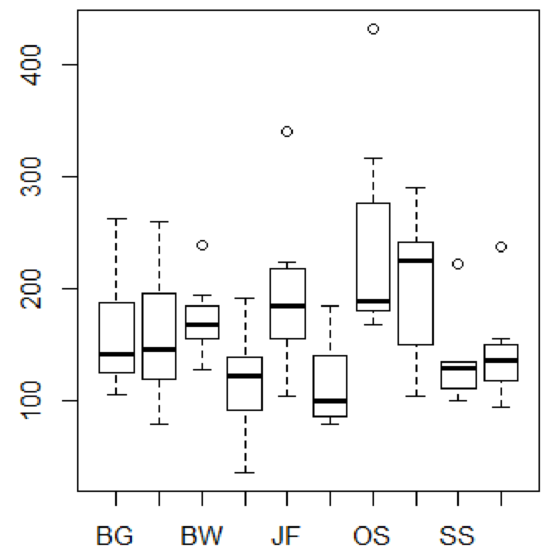
- 10 freiwillige Männer zw. 20 und 30
- Eine Behandlung pro Tag: Medikamentengabe; anschliessend Anwendung von Mittel, das starken Juckreiz auslöst (Juckbohne)
- Zielgrösse: Dauer des Juckreizes (in Sekunden)

- 5 Medikamente, 1 Placebo, einmal keine Behandlung
- Jede Person bekam jede Behandlung einmal; Reihenfolge zufällig

Bsp: Juckreiz

	Keine Behandlung	Placebo	Papaverine	Morphine	Aminophylline	Pentobarbital	Tripelennamine
BG	174	263	105	199	141	108	141
JF	224	213	103	143	168	341	184
BS	260	231	145	113	78	159	125
SI	255	291	103	225	164	135	227
BW	165	168	144	176	127	239	194
TS	237	121	94	144	114	136	155
GM	191	137	35	87	96	140	121
SS	100	102	133	120	222	134	129
MU					165	185	79
OS					168	188	317





Bsp: Juckreiz

```
          Df Sum Sq Mean Sq F value   Pr(>F)
m          6  53013    8835   2.855 0.01730
pers       9 103280   11476   3.708 0.00112
Residuals 54 167130    3095
```

Es gibt sign. Unterschiede bzgl. Behandlungserfolg

Einzig zulässige Aussage: Papavarine ist sign. wirksamer als Placebo.