Faculty of Health Sciences

Basal statistik

Korrelerede målinger

Lene Theil Skovgaard

11. november 2019

Korrelerede målinger

- Tilfældige effekter
- Varianskomponentmodeller
- Modeller for longitudinelle målinger
- Korrelationsstrukturer
- Baseline problematik

Hjemmesider: `http://biostat.ku.dk/~lts/basal19_2`
E-mail: `ltsk@sund.ku.dk`

En gennemgående antagelse hidtil

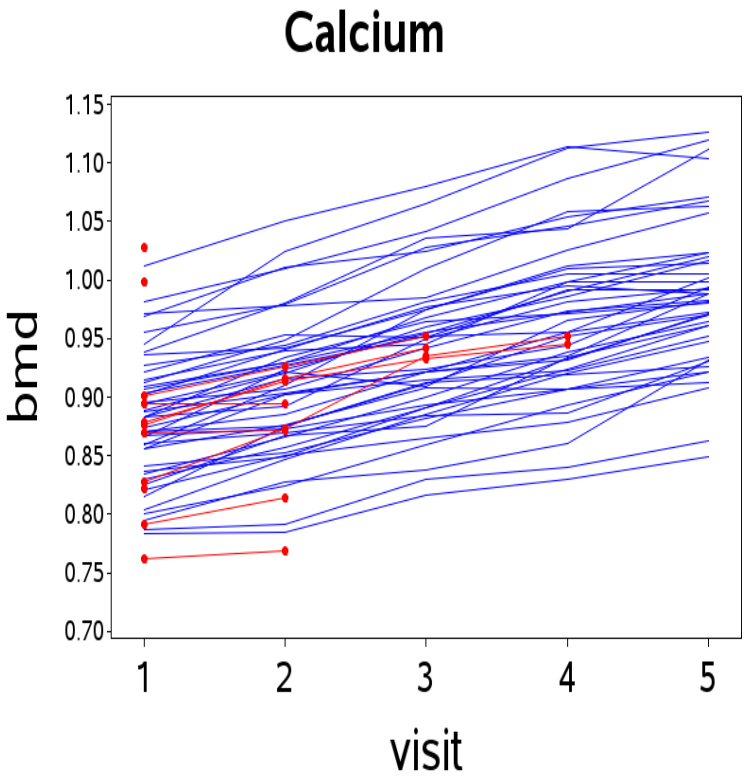
Uafhængighed

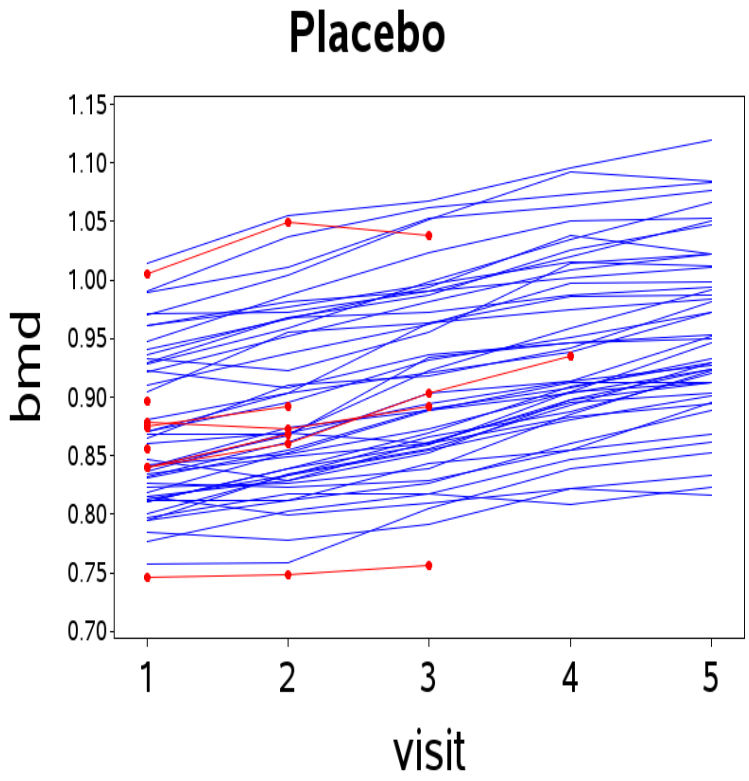
- Kun en enkelt observation for hvert individ (unit)
  (bortset fra den parrede situation, med
  to målemetoder eller før/efter undersøgelser)
- Ingen tvillinger/søskende ...

men i dag har vi flere end to for hvert individ, og vi må forvente, at observationer fra samme individ ser *mere ens* ud end observationer fra forskellige individer, de er korrelerede.

Eksempel: Calcium tilskud

Spaghettiplot: Individuelle profiler (vanskelig kode, se s. 95)





Eksempel: Calcium tilskud

til styrkelse af knogledannelse hos unge piger

I alt 112 11-årige piger randomiseres til at få 'tilskud' i form af enten calcium eller placebo.

Observationer: Y_{git} (gruppe g, pige=individ i, visit=tid t)

Outcome: BMD=bone mineral density, i $\frac{g}{cm^2}$, måles 5 gange over 2 år (hvert halve år).

Det videnskabelige spørgsmål:
Kan et calciumtilskud øge knoglevæksten hos præ-pubertale piger?
og i givet fald - hvor meget?

Datastruktur ved gentagne målinger

Hvert individ bidrager med ligeså mange linier, som vedkommende har observationer

- 5 linier for de fleste piger
- En variabel, der angiver nummeret på (tiden for) målingen

Obs	grp	girl	visit	bmd
1	C	101	1	0.815
2	C	101	2	0.875
3	C	101	3	0.911
4	C	101	4	0.952
5	C	101	5	0.970
6	P	102	1	0.813
7	P	102	2	0.833
8	P	102	3	0.855
9	P	102	4	0.881
10	P	102	5	0.901
11	P	103	1	0.812
.	.	.	.	.

Terminologi for korrelerede målinger

- Multivariate responser (berøres ikke her):
  Forskellige outcomes (responser) på det samme individ, f.eks. en række hormonmålinger, der skal vurderes samlet.
- Cluster design:
  Samme outcome (respons) målt på f.eks. alle individer i en række familier.
- Repeated measurements / Gentagne målinger:
  Samme outcome (respons) målt i forskellige situationer (eller på forskellige steder) på samme individ.
- Longitudinelle målinger:
  Samme outcome (respons) målt gentagne gange over tid for samme individ.

Mixed models for korrelerede målinger

To typer af generaliseringer:

- Varianskomponentmodeller
  Generelle lineære modeller, hvor nogle af effekterne, typisk intercept og evt. hældning (dvs. effekt af tid) er gjort *tilfældige* (dvs. varierer mellem individer)

- Kovariansstrukturer
  Generelle lineære modeller, hvor korrelationen mellem målinger (og evt. forskelle i varians) specificeres direkte.

Begge disse kaldes under et for Mixed Models

Mix af systematiske og tilfældige (*random*) effekter
Hvis korrelationen ignoreres, får man forkerte spredninger,
(for små eller for store,....)

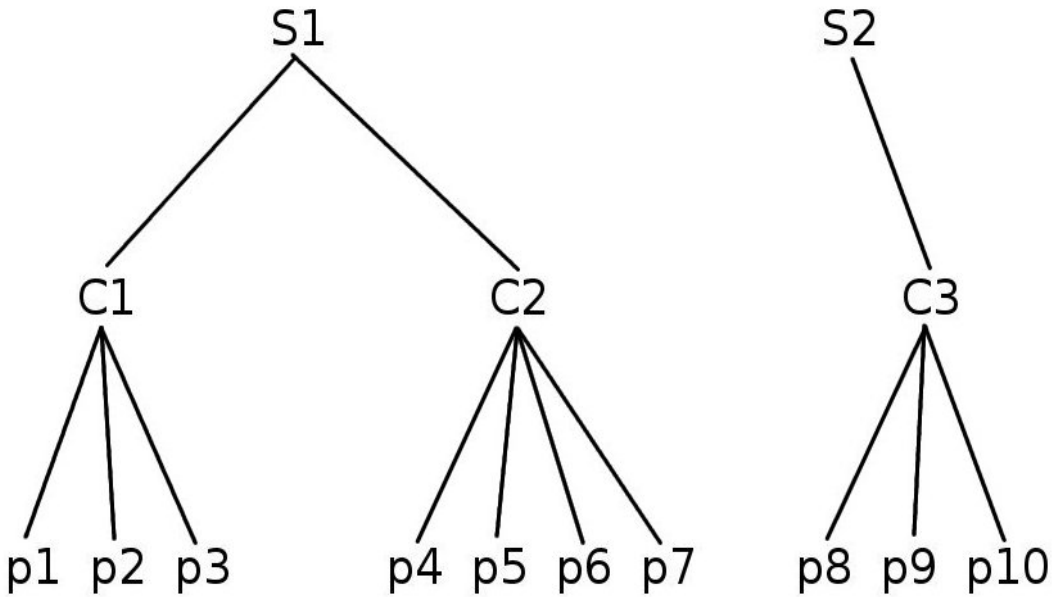
Tilfældige effekter

Variationskilder (varianskomponenter)

- geografisk/miljømæssig variation
  - mellem regioner, hospitaler, skoler eller lande
- biologisk variation
  - variation mellem individer, familier eller dyr
- variation mellem målinger på samme individ (within-individual)
  - variation mellem arme, tænder, injektionssteder, (dage)
- variation, der skyldes ukontrollable forsøgsomstændigheder
  - tidspunkt på dagen, temperatur, observatør
- målefejl/målevariation

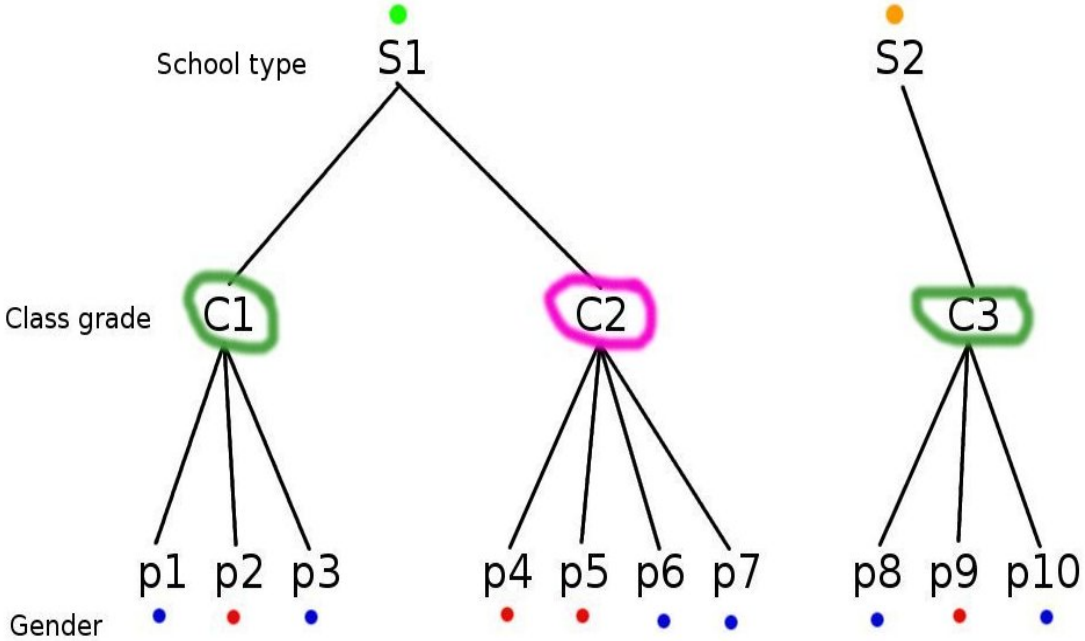
Cluster design (hierarkisk design)

f.eks. skole (School), skole klasse (Class) og elev (Pupil)



$[I] = [S*C*P] \longrightarrow [S*C] \longrightarrow S$

Cluster design, med kovariater



$$[S * C * P] \longrightarrow [S * C] \longrightarrow [S]$$

Køn Klassetrin Skoletype

Et klassisk set-up

Gentagne målinger på samme individ, ofte over tid.

Vi skelner imellem forskellige typer af kovariater:

- Within-individuals kovariat (level 1):
  En kovariat, der varierer *indenfor* person,
  f.eks. tid, dosis, blodtryk
  Disse effekter estimeres svarende til en parret sammenligning.
- Between-individuals kovariat (level 2):
  En kovariat, der *ikke* varierer indenfor person, men kun
  mellem personer, f.eks. behandling, køn, genotype
  Disse effekter estimeres svarende til en uparret sammenligning.

  Individer kunne også være *clustre*, såsom
  familier, hospitaler, klasser etc.

Hvis man ignorerer korrelationen

mellem målinger på samme individ opstår der fejl

- lav efficiens (type 2 fejl) ved vurdering af level 1 kovariater (within-individual effekter)
- for små standard errors (type 1 fejl) for estimater af level 2 effekter (between-individual effekter)
- *muligvis* bias i middelværdistruktur (i tilfælde af missing values, eller ubalanceret design)

Det er altså vigtigt at medtage alle relevante variationskilder!

Formål med "mixed effects" designs

- At opnå større præcision ved vurdering af effekt af tid, dosis osv., ikke mindst interaktionen mellem tid og evt. behandling (udvikler de to grupper sig forskelligt?)
- At opnå viden om den relative størrelse af de forskellige varianskomponenter, for derved i fremtidige undersøgelser at kunne bruge resourcerne der, hvor de er bedst anbragt, eksempelvis:
  - Hvor ofte skal man måle outcome?
  - Skal man have data på mange børn i hver klasse, eller hellere mange klasser på hver skole?

Simpelt eksempel: Hævelse ved vaccination

Eksperiment:

6 kaniner, hver især vaccineret 6 gange, forskellige steder på ryggen

Outcome y_{rs}: hævelse i cm^2, med notationen
r= $1, \cdots,$**R**=6 angiver kaninen (**rabbit**),
s= $1, \cdots,$**S**=6 angiver stedet (**spot**)

Formål med undersøgelsen:

- Giv et estimat for "*overall mean*"
- Hvor mange gange kan kaninerne *genbruges*, altså hvor mange stik kan det svare sig at udføre pr. kanin?

Vi har i alt 36 målinger af hævelse, men vi må forvente, at hævelse kan være specifikt for den enkelte kanin, således at nogle har tendens til stor hævelse, andre til mindre hævelse.

Data - omstrukturering, se s. 96

Oprindeligt datasæt (*bredt*):

```
kanin a b c d e f
1 7.9 6.1 7.5 6.9 6.7 7.3
2 8.7 8.2 8.1 8.5 9.9 8.3
3 7.4 7.7 6 6.8 7.3 7.3
4 7.4 7.1 6.4 7.7 6.4 5.8
5 7.1 8.1 6.2 8.5 6.4 6.4
6 8.2 5.9 7.5 8.5 7.3 7.7
```

skal omdannes til *langt* (kaldet *rabbit*):

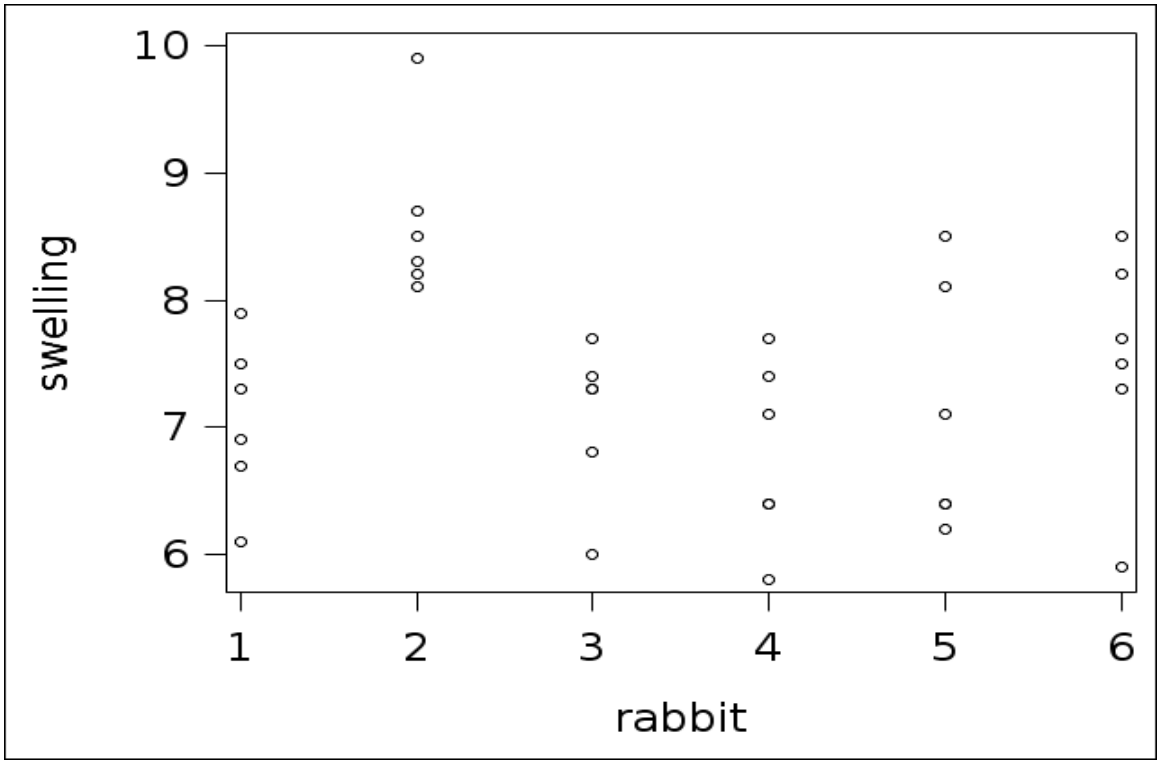
```
rabbit sted swelling
1 a 7.9
2 a 8.7
3 a 7.4
4 a 7.4
5 a 7.1
6 a 8.2
1 b 6.1
. . .
```

Scatter plot

36 observationer, 2 variable:

Outcome: Hævelse = `swelling`

X-akse: Arbitrær nummerering af kaniner



Naiv kvantificering af hævelse

The MEANS Procedure

Variable	N	Mean	Std Dev	Std Error	Lower 95% CL for Mean	Upper 95% CL for Mean
swelling	36	7.3666667	0.9313585	0.1552264	7.0515403	7.6817930

Hvad er der galt med denne kvantificering?

Tænk, hvis alle målinger på samme kanin var *helt ens*?
Så har vi jo i virkeligheden kun 6 observationer.

Men de er jo ikke *helt* ens, hvad så?

Analyse (med hovedet under armen)

- Hver kanin har *et niveau* (en middelværdi)
- Herudover er der *variation mellem indstikssteder*

I computer sprog:

Kaninen er en faktor, analysen er en ensidet variansanalyse:

```
proc glm data=rabbit;
  class rabbit;
  model swelling=rabbit / solution;
run;
```

med output

```
Dependent Variable: swelling

R-Square     Coeff Var      Root MSE    swelling Mean
0.422705      10.37571      0.764344         7.366667

Source             DF   Type III SS   Mean Square  F Value  Pr > F
rabbit              5   12.83333333    2.56666667     4.39  0.0040
```

Output, fortsat

Parameter		Estimate	Standard Error	t Value	Pr > |t|
Intercept		7.516666667 B	0.31204226	24.09	<.0001
rabbit	1	-0.450000000 B	0.44129439	-1.02	0.3160
rabbit	2	1.100000000 B	0.44129439	2.49	0.0184
rabbit	3	-0.433333333 B	0.44129439	-0.98	0.3340
rabbit	4	-0.716666667 B	0.44129439	-1.62	0.1148
rabbit	5	-0.400000000 B	0.44129439	-0.91	0.3719
rabbit	6	0.000000000 B	.	.	.

Kaninerne har signifikant forskellige niveauer (P=0.0040)

Men: Er det overhovedet interessant information?
Det er i hvert fald ikke svar på spørgsmålet!

- Vi er jo ikke interesserede i *disse specifikke* 6 kaniner, men snarere kaniner i al almindelighed, *som art betragtet*!
- Vi antager, at disse 6 kaniner er tilfældigt udvalgt

Varianskomponentmodel

Vi vil i stedet se på en model, hvor forskellen på kaniner modelleres som en ekstra variationskilde:

$$y_{rs} = \mu + a_r + \varepsilon_{rs}$$

hvor a_r'erne og ε_{rs}'erne antages at være *uafhængige*, normalfordelte med

$\text{Var}(a_r) = \omega_B^2$, $\quad$ $\text{Var}(\varepsilon_{rs}) = \sigma_W^2$

Variationen mellem kaniner er nu en tilfældig effekt (random factor),
ω_B^2 og σ_W^2 er varianskomponenter, og
modellen kaldes også en two-level model

Hvad indebærer denne varianskomponentmodel

Alle observationer af hævelse har samme middelværdi og samme varians (summen af varianskomponenterne):

$$y_{rs} \sim N(\mu, \omega_B^2 + \sigma_W^2)$$

Men: Målinger foretaget på den samme kanin er korrelerede, med intra-class korrelationen

$$\text{Corr}(y_{r1}, y_{r2}) = \rho = \frac{\omega_B^2}{\omega_B^2 + \sigma_W^2}$$

Målinger på samme kanin har en tendens til at se mere ens ud end målinger på forskellige kaniner.

Alle målinger på samme kanin ser lige ens ud. Denne korrelationsstruktur kaldes compound symmetry (CS) eller exchangeability.

Estimation i varianskomponentmodel

Her skal man sørge for at definere

- `rabbit` som *random factor*
- En *tom* middelværdi
  (de har alle den samme, nemlig interceptet, μ)

Koden bliver:

```
proc mixed data=rabbit;
  class rabbit;
  model swelling = / s cl;
random rabbit;
run;
```

Output fra varianskomponentmodel

Output (se kode s. 23)

```
Covariance Parameter Estimates

Cov Parm     Estimate
rabbit         0.3304
Residual       0.5842

                    Standard
Effect    Estimate   Error    DF t Value   Lower     Upper
Intercept   7.3667  0.2670     5   27.59   6.6803    8.0530
```

Sammenlignes med CI=(7.052, 7.682) fra tidligere (s. 18):
At ignorere korrelationen fører her til en type 1 fejl,
nemlig *for smalt CI*.

Fortolkning af varianskomponenter

Værdierne er taget fra output s. 24:

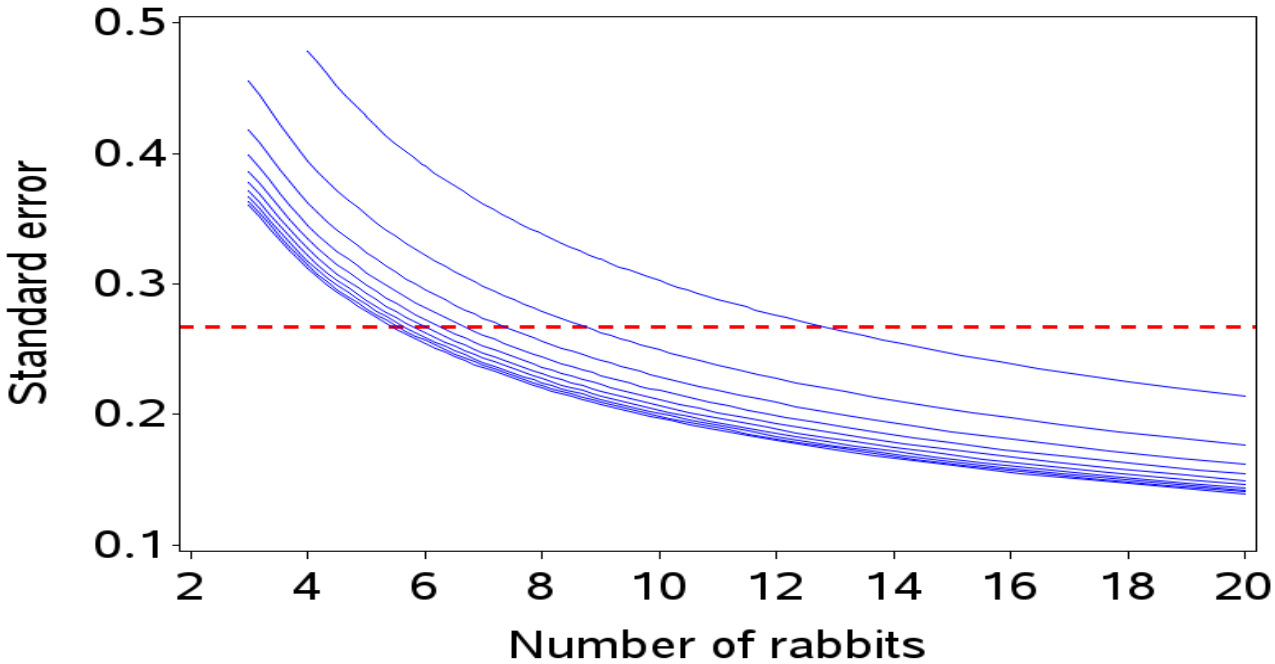
Variation	Varianskomponent	Estimat	Andel af variationen
Between	ω_B^2	0.3304	36%
Within	σ_W^2	0.5842	64%
Total	$\omega_B^2 + \sigma_W^2$	0.9146	100%

Typiske forskelle (95% prædiktionsintervaller):

- for to steder på den samme kanin
  $\pm 2 \times \sqrt{2 \times 0.5842} = \pm 2.16 \ cm^2$
- for to steder på forskellige kaniner
  $\pm 2 \times \sqrt{2 \times 0.9146} = \pm 2.70 \ cm^2$

Standard error på estimat for hævelse

For R=antal kaniner, fra 3 til 20:
For S=antal injektionssteder, fra 1 til 10:



$$\text{Var}(\bar{y}) = \frac{\omega_B^2}{R} + \frac{\sigma_W^2}{RS}$$

*Den "effektive" sample size

Hvis vi kun havde en enkelt observation for hver af k kaniner, hvor mange kaniner skulle vi så bruge til at få samme præcision?

$$k = \frac{R \times S}{1 + \rho(S - 1)}$$

Her har vi $\rho = \frac{\omega_B^2}{\omega_B^2 + \sigma_W^2} = \frac{0.3304}{0.3304 + 0.5842} = 0.361 \Rightarrow k = 12.8$

Vi har altså, effektivt set, kun hvad der svarer til to uafhængige observationer fra hver kanin!

Longitudinelle målinger

Eksempel: Aspirin optagelse for raske og syge (Matthews et.al.,1990)

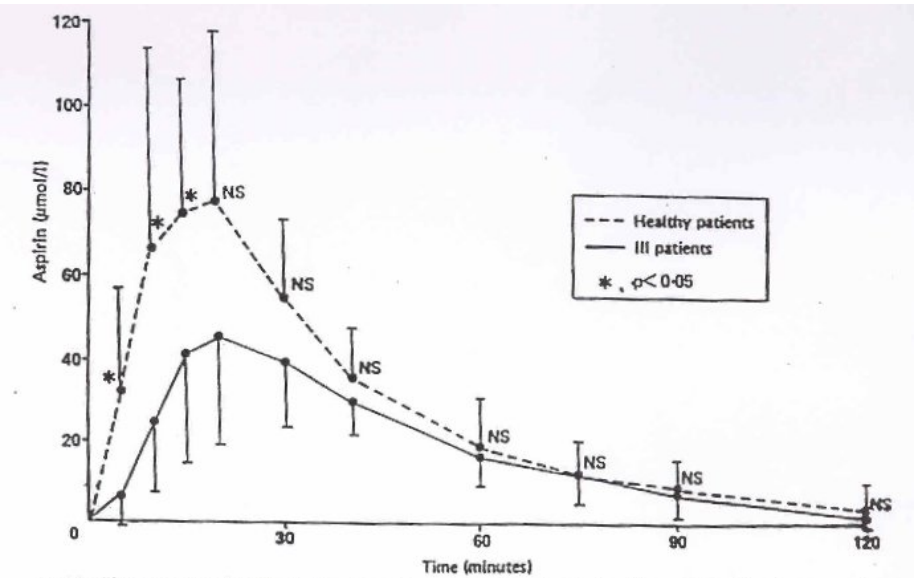


FIG 2—*Mean and standard deviation of aspirin concentrations in nine healthy and nine ill patients over time. ("Usual" method of display)*

T-tests for hvert tidspunkt:

- massesignifikansproblem
- testene er ikke uafhængige
- fortolkning kan være vanskelig

Pas på med gennemsnit - og gennemsnitskurver

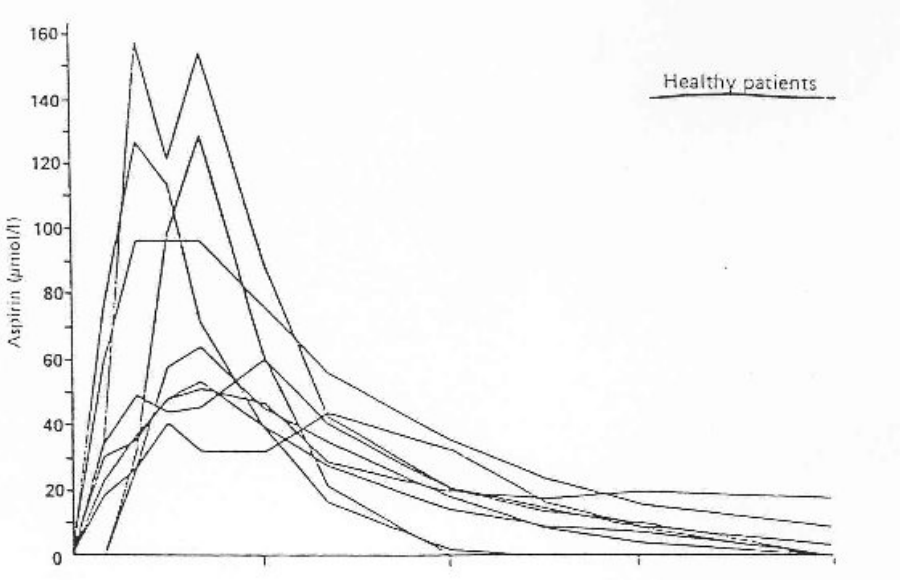
specielt når der er *missing values*

- De giver ingen fornemmelse for variationen mellem personer
  Individuelle forløb bør altid tegnes
  (men ikke nødvendigvis publiceres)
- De kan skjule vigtige strukturer, hvis tidsforløbene adskiller sig *kvalitativt* fra hinanden,
  (hvis de ikke er rimeligt parallelle):

Alternativ:
Regn videre på individuelle karakteristika

Individuelle tidsprofiler

Spaghettiplot



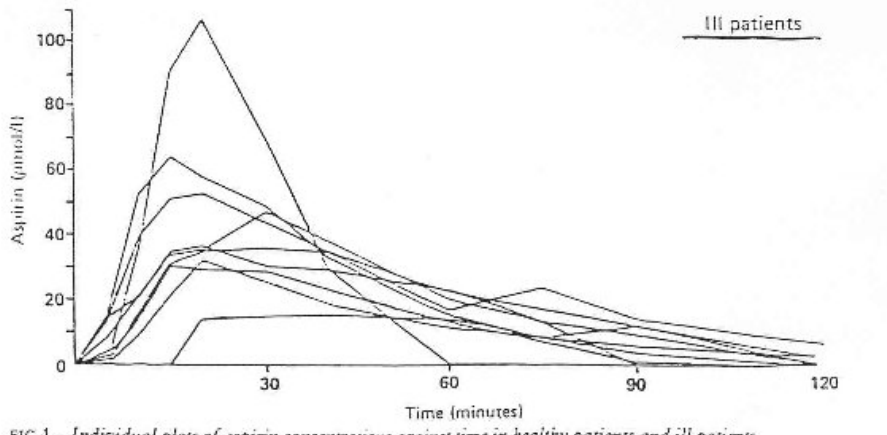


FIG 4—*Individual plots of aspirin concentrations against time in healthy patients and ill patients*

Har de samme facon allesammen?

Er gennemsnittet repræsentativt?

Analyse af udvalgte karakteristika

Eksempelvis:

- Endpoint (sidste måling), hældning
  dur helt klart ikke i dette eksempel
- Maksimal værdi, toppunkt, og dettes placering
- AUC, Arealet under kurven

Sådanne karakteristika sammenlignes ved hjælp af traditionelle metoder, typisk et T-test.

Husk (som altid) konfidensintervaller

Fordele og ulemper ved de simple analyser

Fordele:

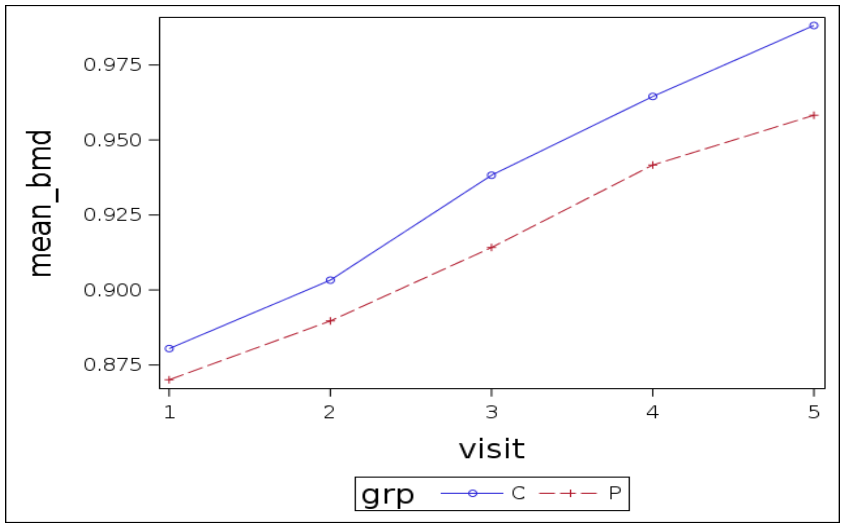
- simple (at forstå og forklare til andre)
- for det meste simple at udføre

Ulemper:

- Informationstab
- Kræver et passende antal observationer pr. individ
- Kræver et fornuftigt karakteristika
  og ofte målinger på ens tidspunkter
- Umuligt at inddrage tidsafhængige kovariater
- Kan ikke tage hensyn til baseline

Eksempel: Calcium tilskud

Gennemsnit for de 2 grupper, (se kode s. 99)

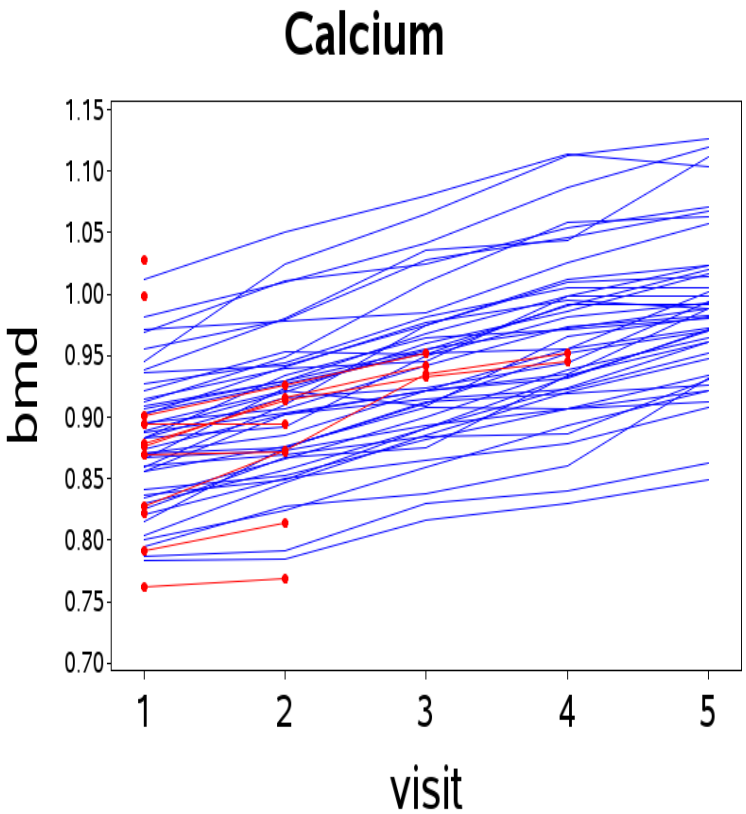


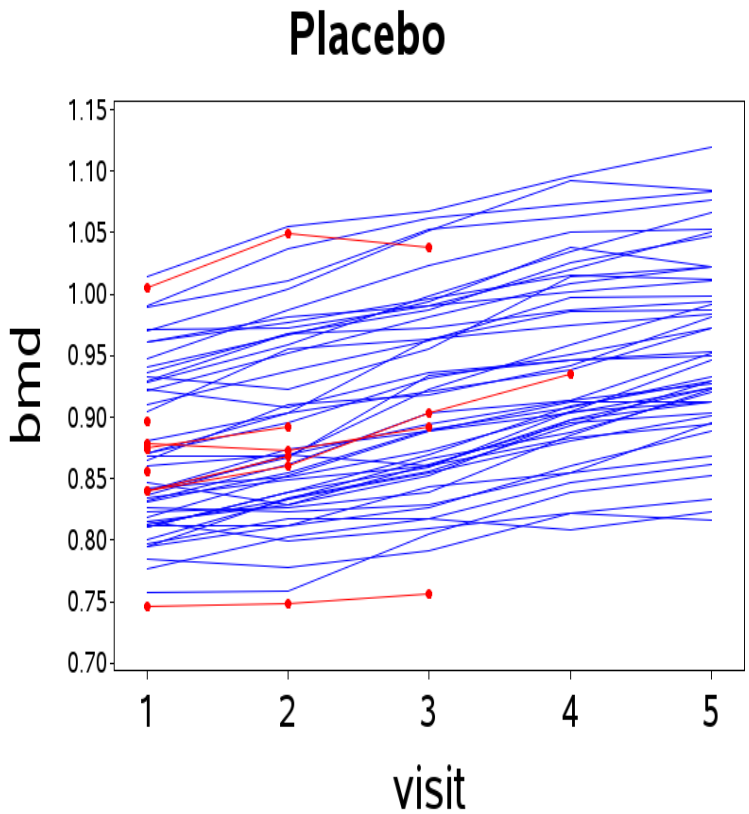
men er gennemsnitskurver rimeligt her?

Ja, nogenlunde....pga de ret ensartede forløb, se næste side,

men der er missing values... og baseline issues

Individuelle profiler - igen (som s.4)





Simple analysemuligheder

Udvælg et (eller flere) karakteristika til
sammenligning af grupperne:

- Gennemsnit for hvert tidspunkt: Ingen evidens for forskel
  husk korrektion for massesignifikans.
- Ændringer for successive tidspunkter:
  husk korrektion for massesignifikans.
  Ændring fra start til slut er større i Calcium-gruppen:
  0.0190 (0.0062, 0.0318), P=0.004
- Individuelle hældninger er større i Calcium-gruppen:
  Estimat for forskel: 0.0039 (0.0019), P=0.050

men disse analyser er suboptimale
– hvis andet er muligt...

Struktur for Calcium-eksemplet

	Unit/Enhed	Variation	Kovariater
Level 2	piger	*mellem* piger ω_B^2	`grp`
Level 1	enkeltobservationer	*indenfor* piger σ_W^2	`visit` `grp*visit`

Vi er specielt interesserede i within-kovariaten `grp*visit`, fordi den udtrykker en *forskel* i mønsteret over tid,

Modelspecifikation i praksis

Mixed model, med

Systematiske effekter: De to faktorer: `grp` og `visit`, samt en interaktion mellem disse,
dvs. *ingen bindinger på tidsudviklingen*

Tilfældige effekter: `girl` som *random factor*

```
proc mixed data=calcium;
class grp girl visit;
model bmd=visit grp*visit grp
          / ddfm=kr2 vciry s cl;
random girl(grp);
run;
```

Bemærkning til modelspecifikation

- Pigerne er nestet i grupperne,
  Vurdering af gruppeforskelle er uparret

  Nestingen skrives som `random girl(grp);`

  eller (med lidt mere effektiv beregningsmetode):

  ```
  random intercept / subject=girl(grp);
  ```

- Alle visits forekommer (i princippet) for den enkelte pige,
  Vurdering af tidseffekter er parrede
- Det kryptiske `ddfm=kr2`, se s. 101
- `vciry`: giver skalerede residualer (teknisk - tager højde for korrelationen indenfor individer)

Systematisk vs. tilfældig effekt?

Systematisk =Fixed:

- Alle faktorens niveauer observeres
  (typisk kun et par stykker, f.eks. et antal behandlinger, eller nogle tidspunkter)
- Der kan kun drages konklusioner om netop disse behandlinger
  (ikke om andre *ikke-benyttede* behandlingstyper)
- Vi er interesserede i forskellen på de enkelte behandlinger
- Der skal være et rimeligt antal observationer for hvert niveau af faktoren
  (ikke for få i nogen behandlingsgrupper)

Systematisk vs. tilfældig effekt?, fortsat

Tilfældig =Random:

- En repræsentativ stikprøve (sample) af faktorniveauer er observeret
  f.eks. et antal patienter, skoleklasser etc.
- Vi er ikke interesserede i netop disse individer, eller disse skoleklasser, *men*
- vi ønsker at drage konklusioner *i al almindelighed*, dvs.
  for andre patienter, skoleklasser eller kaniner,
- Det er *nødvendigt* at lade faktoren være tilfældig, hvis man interesserer sig for kovariater hørende til dette level, f.eks. behandling, klassetrin...
  eller selve niveauet (af hævelsen)

Output fra mixed model, kode s. 37

(idet der dog af pladshensyn ikke er konfidensgrænser på estimaterne på næste side....)

Cov Parm	Subject	Estimate
Intercept	girl(grp)	0.004439
Residual		0.000235

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
visit	4	382	619.36	<.0001
grp*visit	4	382	5.30	0.0004
grp	1	110	2.63	0.1078

Analysen viser en hel klar interaktion `grp*visit`, dvs. at der *ikke* er parallelle tidsforløb i de to grupper.

... hvis modellen altså er rimelig

Output, fortsat

Solution for Fixed Effects

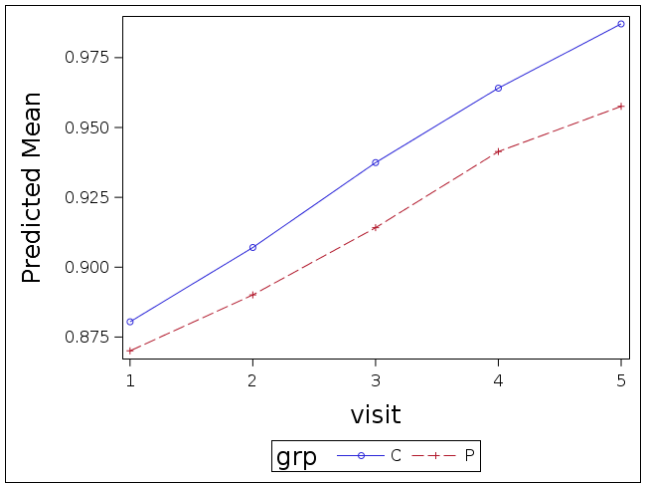
Effect	grp	visit	Estimate	Error	DF	t Value	Pr > |t|
Intercept			0.9576	0.009131	122	104.87	<.0001
visit		1	-0.08750	0.003100	382	-28.22	<.0001
visit		2	-0.06748	0.003103	381	-21.75	<.0001
visit		3	-0.04342	0.003117	381	-13.93	<.0001
visit		4	-0.01619	0.003148	381	-5.14	<.0001
visit		5	0	.	.	.	.
grp*visit	C	1	0.01038	0.01292	118	0.80	0.4232
grp*visit	C	2	0.01696	0.01296	120	1.31	0.1934
grp*visit	C	3	0.02329	0.01300	121	1.79	0.0756
grp*visit	C	4	0.02272	0.01302	122	1.74	0.0836
grp*visit	C	5	0.02951	0.01304	122	2.26	0.0254

Se bemærkninger til output på s. 45

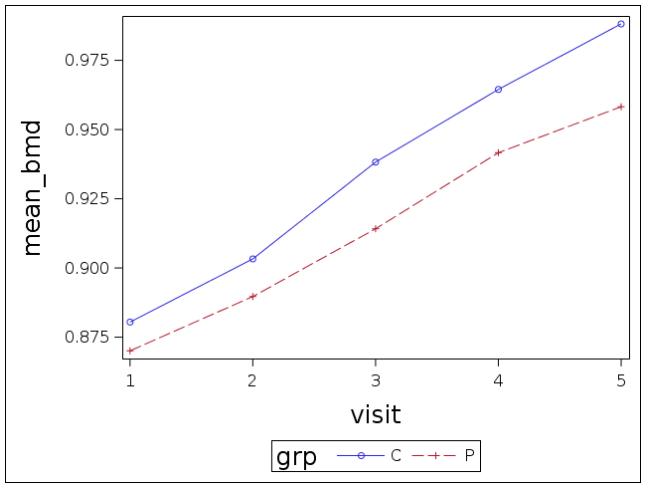
Figur af predikterede kurver

svarer ikke helt til gennemsnittene fra s. 33

Prediktioner:



Gennemsnit:

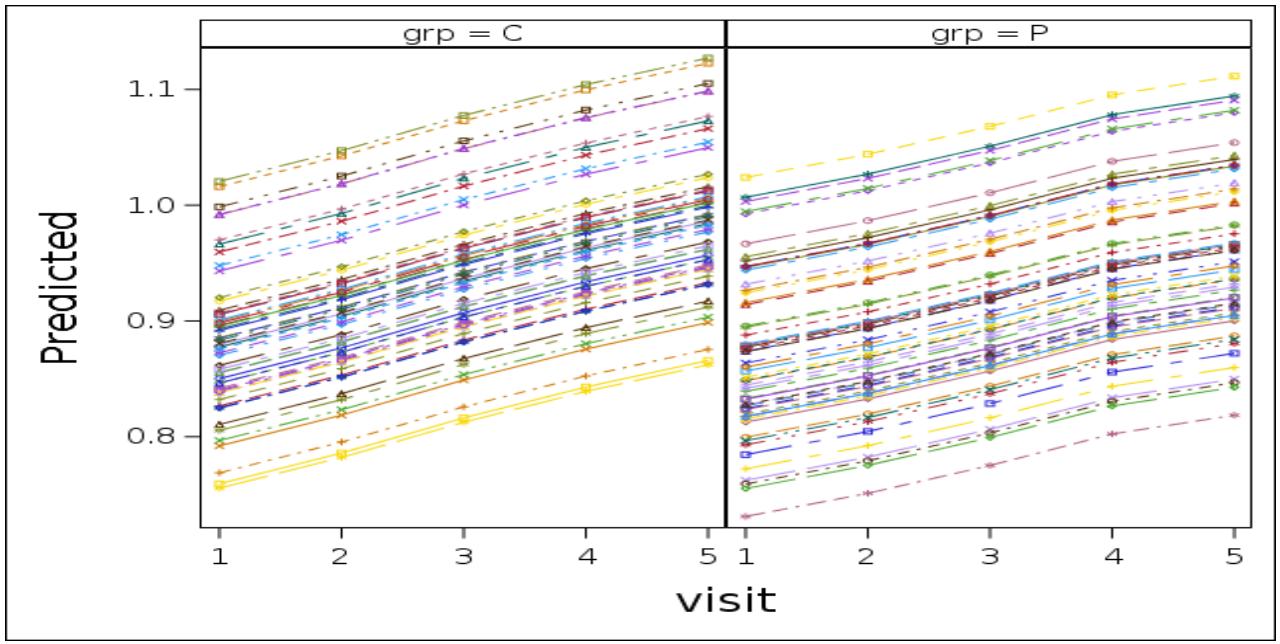


Dette skyldes de enkelte missing values....

Kode til venstre figur: s. 102 (variablen `Pred` i datasættet `predm`)

Predikterede individuelle forløb

som inkluderer de tilfældige niveauer for pigerne
(variablen `Pred` i datasættet `predi`, se kode s. 102)



Foreløbig konklusion om calcium-eksemplet

- De predikterede forløb (2*5 estimerede middelværdier) er vist s. 43, venstre plot
- Vi fandt (s. 41) en signifikant interaktion `grp*visit`, dvs. grupperne udvikler sig forskelligt over tid ($P = 0.0004$)
- På s. 42 ses, at forskellen på grupperne ved sluttidspunktet er 0.02951 (0.01304) i C-gruppens favør
  (aflæses ud for `grp*visit C 5`)
  samt at dette er signifikant (P=0.0254)
- Forskellen stiger over tid, hvilket også er forventeligt ved kontinuerlig behandling
- Intra-individ korrelationen er 0.95 (se s. 52)

Modelkontrol

To typer residualer bør checkes:

De sædvanlige Observeret minus predikteret (gruppe-)middelværdi
(kun systematiske effekter fratrækkes),
gerne i *skaleret* version, hvis det er muligt

De betingede Observeret minus predikteret individuel prediktion
(både systematiske og tilfældige effekter fratrækkes),
Conditional (betinget med individet)

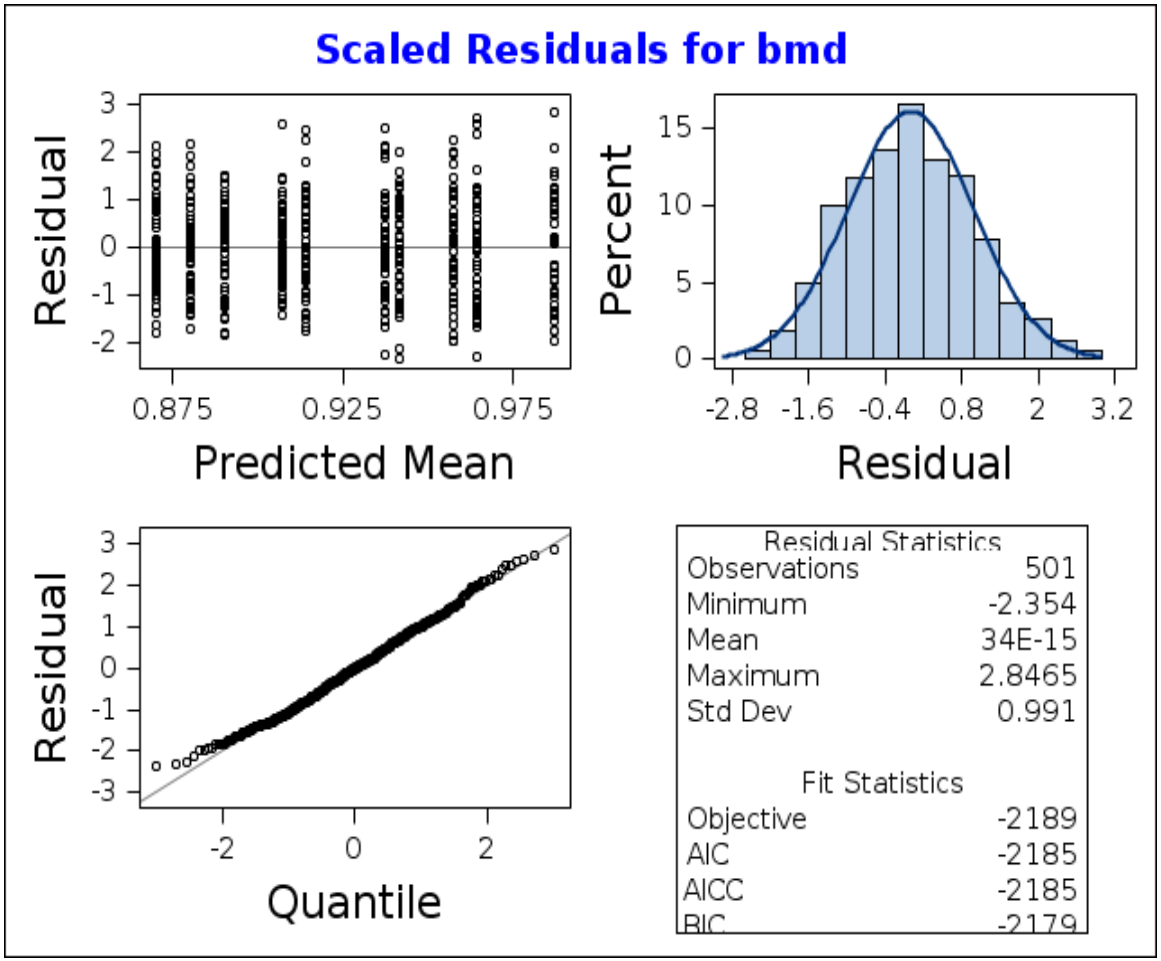
Vi ser på *de sædvanlige* tegninger:

- Residualer plottet mod predikterede værdier
- Histogram og fraktildiagram

Se figurerne s. 47 og 48 (kode s. 102)

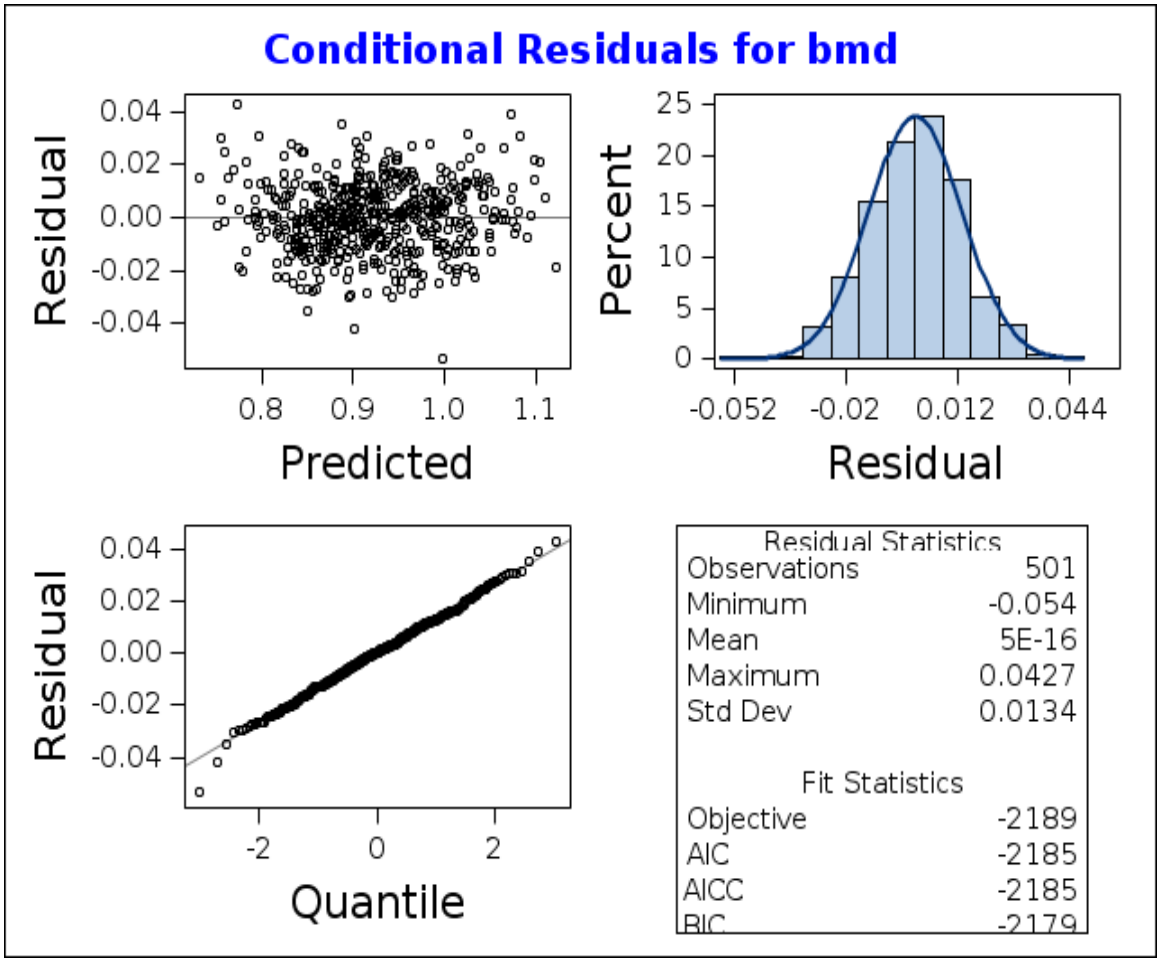
Modelkontrol, sædvanlige (store) residualer

Afvigelse fra gruppe-middelværdier (se s. 46):



Modelkontrol, betingede (små) residualer

Afvigelse fra individuelle prediktioner (se s. 46):



Effekt af korrelerede observationer

Når korrelationen ignoreres, sker der følgende:

- Level 1 kovariater (tidsrelaterede effekter, "*within*"):
  Lav styrke (type 2 fejl):
  Vi opdager ikke de effekter, der er der.
  Her drejer det sig om `grp*visit`, samt (hvis denne ikke er med i modellen) om selve `visit`
- Level 2 kovariater (behandlinger, gruppe, "*between*"):
  For små standard errors, og dermed for små P-værdier (type 1 fejl):
  Vi kommer til at finde effekter, der slet ikke er der.
  Her er dette kun relevant i en model *uden interaktion*, hvor vi evt. vil vurdere en generel forskel på grupperne (`grp`).

Fejlagtig analyse

Tosidet ANOVA, korrelation ignoreret

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
grp	1	0.05063714	0.05063714	11.05	0.0010
visit	4	0.64369784	0.16092446	35.10	<.0001
grp*visit	4	0.00649557	0.00162389	0.35	0.8411

Type 2 fejl: Her findes fejlagtigt ingen vekselvirkning, da vi har "glemt" parringen

Vi kan altså *ikke* se, at de to grupper udvikler sig forskelligt....

Synonymer for modellen s. 37

- Two-level model
- Varianskomponentmodel (med 2 varianskomponenter)
- Model med tilfældig person effekt
- Model med tilfældige intercepter (niveauer)
- Model med "compound symmetry" kovariansstruktur (eller "exchangeability" kovariansstruktur)

Korrelation = Kovarians, normeret med spredninger

Alternative koder, se s. 105-106

Compound symmetry = Exchangeability

Varianskomponentmodellen antager, at alle målinger har samme varians ($\omega_B^2 + \sigma_W^2$) og at alle par af observationer *på samme individ* er lige stærkt korrelerede:

$$\text{Corr}(Y_{git_1}, Y_{git_2}) = \rho = \frac{\omega_B^2}{\omega_B^2 + \sigma_W^2}$$

kaldet intra-class korrelationen

Korrelationen ρ estimeres ud fra output s. 41

$$\hat{\rho} = \frac{0.004439}{0.004439 + 0.000235} \approx 0.95$$

Observationerne er ombyttelige=exchangeable, altså CS: Compound Symmetry

Korrelationsstruktur

Her har vi 5 tidspunkter, og derfor en 5*5 korrelations-matrix, hvor entry (i, j) angiver korrelationen mellem visit i og visit j.
Compound Symmetry har strukturen:

$$\begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho & \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho & \rho & \rho \\ \rho & \rho & 1 & \rho & \rho \\ \rho & \rho & \rho & 1 & \rho \\ \rho & \rho & \rho & \rho & 1 \end{pmatrix}$$

som siger, at alle tids-par er lige korrelerede,
se kode s. 106

Det betyder, at der slet ikke tages hensyn til, at observationerne er taget over tid, altså i en bestemt rækkefølge!!
Er det en fornuftig antagelse?

Valg af varians- og korrelationsstruktur?

Den mest generelle: Ustruktureret, benytter en `repeated`-sætning i stedet for `random`-sætningen

```
repeated visit / type=UN subject=girl(grp) rcorr;
```

(se hele koden s.107)

Denne struktur er *helt uden bånd*, både på korrelation og på de 5 spredninger, i alt 15 parametre, dog *antaget ens i de to grupper*

Spredningsestimater (måske svagt stigende):

Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5
0.0629	0.0688	0.0705	0.0730	0.0700

Korrelations struktur:

Row	Col1	Col2	Col3	Col4	Col5
1	1.0000	0.9699	0.9414	0.9250	0.8987
2	0.9699	1.0000	0.9727	0.9585	0.9399
3	0.9414	0.9727	1.0000	0.9809	0.9592
4	0.9250	0.9585	0.9809	1.0000	0.9755
5	0.8987	0.9399	0.9592	0.9755	1.0000

Skal man vælge ustruktureret kovarians?

Fordele:

- Vi *tvinger* ikke en forkert kovariansstruktur ned over vores observationer
- Vi får indsigt i mønsteret i spredninger og korrelationer (hvis der er tilstrækkelig information, dvs. mange personer og ikke alt for mange tidspunkter)

Ulemper:

- Vi bruger en masse parametre på beskrivelsen af modellen kovariansen. Resultatet kan derfor blive ustabilt, og kan derfor ikke anvendes for små datasæt
- Den kan kun bruges for balancerede data (alle individer skal være målt til de samme tidspunkter)

så måske hellere noget "midt imellem"?

Mulige korrelationsstrukturer

Observationer, der er foretaget tæt på hinanden i tid vil formentlig være stærkere korrelerede end observationer, der tidsmæssigt ligger længere fra hinanden.

Der findes (forfærdeligt) mange muligheder

- Autoregressiv struktur (se kode s. 107)
- Autoregressiv struktur, *samtidig* med den tilfældige effekt (niveau) for hvert individ, se kode s. 108
- Flere tilfældige effekter, f.eks. tillige en tilfældig hældning Random regression (kommer lidt senere)
- Et væld af andre, prøv f.eks. at google "*sas mixed repeated type*"

Autoregressiv kovariansstruktur, AR(1)

Hvis tiderne er ækvidistante, er det følgende struktur

$$(\omega_B^2 + \sigma_W^2) \begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \rho^3 & \rho^4 \\ \rho & 1 & \rho & \rho^2 & \rho^3 \\ \rho^2 & \rho & 1 & \rho & \rho^2 \\ \rho^3 & \rho^2 & \rho & 1 & \rho \\ \rho^4 & \rho^3 & \rho^2 & \rho & 1 \end{pmatrix}$$

dvs. korrelationen falder som potenser af afstanden mellem observationerne.

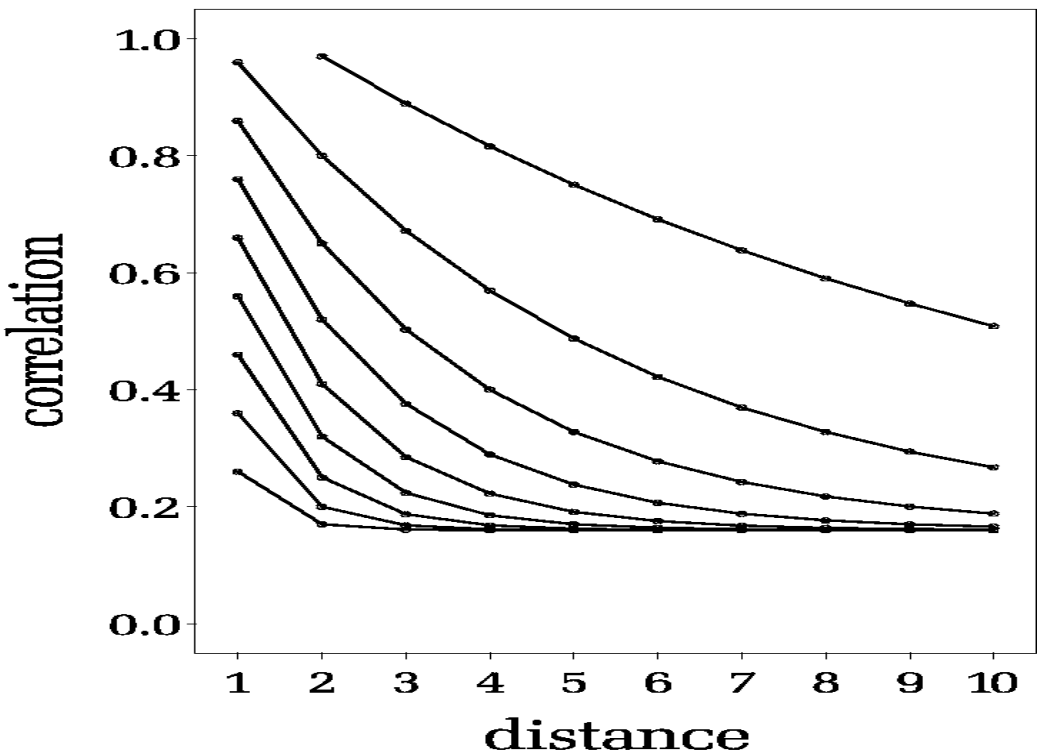
I MIXED specificeres dette som `type=AR(1)`,
se kode s. 107

Hvis tiderne ikke er ækvidistante, bruger man `SP(POW)(tid)`, svarende til Corr(Y_{git_1} , Y_{git_2}) = $\rho^{|t_1 - t_2|}$

Autoregressiv korrelation

med overlejret tilfældigt niveau (s. 108)

– som funktion af afstanden mellem målingerne
for $\rho = 0.1, \ldots, 0.9$



Test af interaktionen grp*visit?

– for forskellige valg af kovariansstruktur

Kovarians struktur	Teststørrelse $\sim$ fordeling	P-værdi
Uafhængighed	$0.35 \sim F(4,491)$	0.84
Compound symmetry	$5.30 \sim F(4,382)$	0.0004
Autoregressiv (evt. med CS oveni)	$2.86 \sim F(4,383)$	0.023
Ustruktureret	$2.72 \sim F(4,107)$	0.034

Altså ikke samme konklusion!

Kovariansstrukturen kan være vigtig, så hvordan vælger man?

Det vender vi tilbage til....s. 72

Tidspunkt for de 5 visits

- Der var (naturligvis) ikke præcis et halvt år mellem alle successive målinger.
- Pigerne var heller ikke præcis lige gamle ved start

Hvad gør vi så?

Hvad er den fornuftige tidsskala?

- Alder?
- Tid siden randomisering?

Vi antager, at datoen for den første måling også er dato for randomisering af den pågældende pige, så dette er tid 0.

Mere om håndtering af baseline senere

Tid siden randomisering

Se udregning af denne i appendix, s. 109-110

- Nu er tiden helt individuel for den enkelte pige
- De starter dog alle med tid 0 ved første besøg
- Der er ikke mere noget, der hedder visit1, visit2 osv., det svarer i hvert fald ikke til et bestemt tidspunkt
- Tiden er også omregnet til `years`, år siden randomisering

Bemærk vedr. output på næste side:

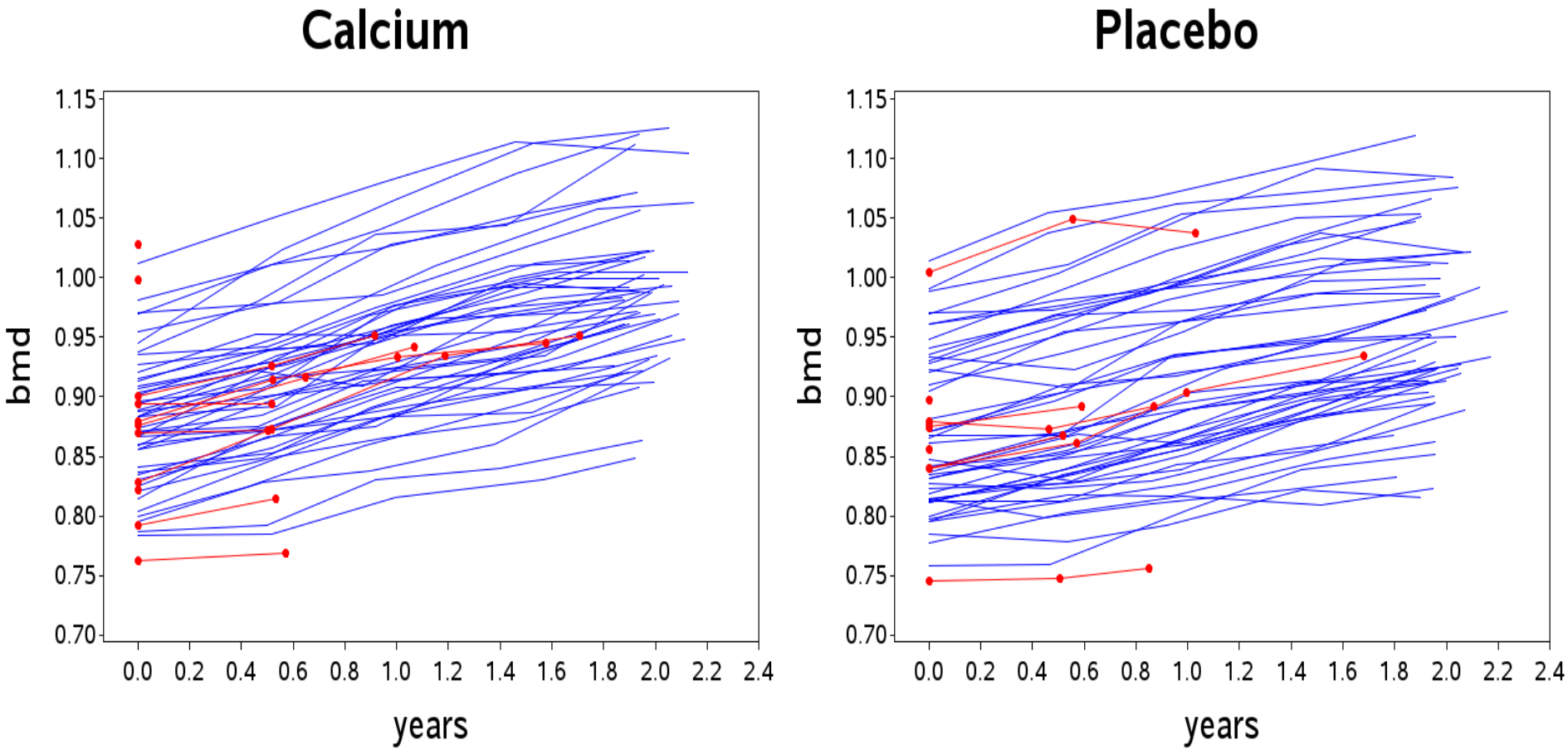
- Det faldende antal målinger over de to år
  missing values/dropout
- Variationen i prøvetagningen til de enkelte *visits*

Overblik over nye tider

The MEANS Procedure

grp	visit	N Obs	Variable	N	Mean	Minimum	Maximum
C	1	55	bmd	55	0.8804545	0.7620000	1.0280000
			years	55	0	0	0
	2	55	bmd	52	0.9032692	0.7690000	1.0510000
			years	52	0.5202970	0.4161533	0.7227926
	3	55	bmd	48	0.9382500	0.8160000	1.0800000
			years	48	0.9630390	0.8678987	1.1882272
	4	55	bmd	46	0.9645000	0.8300000	1.1140000
			years	46	1.4977234	1.3360712	1.7768652
	5	55	bmd	44	0.9881591	0.8490000	1.1260000
			years	44	1.9762927	1.8398357	2.1464750
P	1	57	bmd	57	0.8700702	0.7460000	1.0140000
			years	57	0	0	0
	2	57	bmd	53	0.8896792	0.7480000	1.0550000
			years	53	0.5182287	0.4462697	0.5995893
	3	57	bmd	51	0.9141569	0.7560000	1.0670000
			years	51	0.9584625	0.8487337	1.1307324
	4	57	bmd	48	0.9416458	0.8090000	1.0960000
			years	48	1.5017112	1.3415469	1.7056810
	5	57	bmd	47	0.9582340	0.8160000	1.1190000
			years	47	1.9759127	1.7960301	2.2340862

De nye (faktiske) individuelle forløb



Kovariansstrukturer i tilfælde af uens tidspunkter

Når alle personer ikke er målt til de samme tidspunkter, er visse middelværdistrukturer og korrelationsstrukturer
ikke længere mulige

- Ustruktureret middelværdi, dvs. en parameter for hvert tidspunkt (`visit`)
- Ustruktureret kovarians/korrelation (`type=UN`)

Men man kan stadig benytte

- CS-strukturen
- random regression, kommer nu
- Erstatte AR(1)-strukturen med SP(POW)(years), se s. 57

Ny ide: Individuelle vækstrater?

Vi antager, at tidsudviklingen er lineær, men ikke helt lige stejl for alle piger, dvs. vi indfører individuelle hældninger:

Lad Y_{git} være den observerede BMD for den i'te pige (i den g'te gruppe) til tid t. Vi specificerer modellen:

$$y_{git} = a_{gi} + b_{gi}t + \varepsilon_{git}, \quad \varepsilon_{git} \sim N(0, \sigma^2_W)$$

altså en individuel linie for hver eneste pige, med intercept a_{gi} og hældning b_{gi}

Bemærk, at interceptet her svarer til `time=0` (`years=0`), altså randomiseringstidspunktet (tidspunkt for baseline måling).

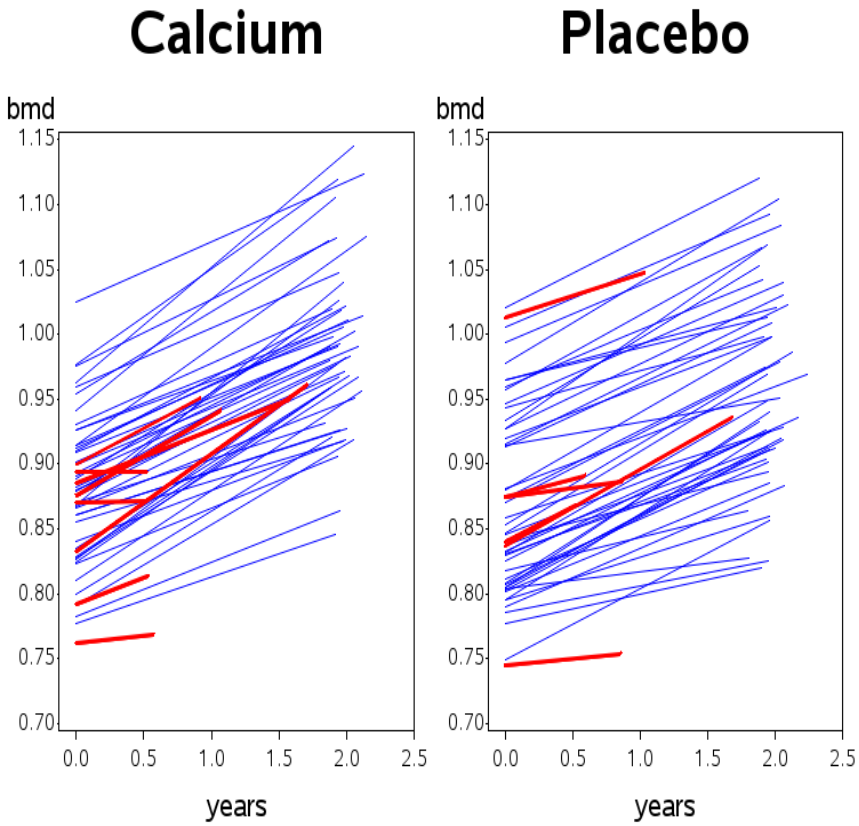
Stokastisk regression/Random regression

– en generalisering af ideen om tilfældigt niveau

Vi lader godt nok hver pige have

- sit eget niveau a_{gi}
- sin egen hældning b_{gi}

men...



Random regression, II

... vi *binder* disse individuelle 'parametre' (a_{gi} og b_{gi}) sammen med en antagelse om Normalfordelingen (den todimensionale)

$$\begin{pmatrix} a_{gi} \\ b_{gi} \end{pmatrix} \sim N_2\left(\begin{pmatrix} \alpha_g \\ \beta_g \end{pmatrix}, G\right)$$

hvor G er en 2×2-matrix, der beskriver **populationsvariationen** af linierne, dvs.

- variationen mellem niveauerne
- variationen mellem hældningerne
- korrelationen mellem niveau og hældning

Random regression i praksis

Her specificeres:

- To *vilkårlige linier* i `model`-sætningen (baseline-korrektion senere)
- En 2×2-kovarians for de personspecifikke intercepter og hældninger (G) i `random`-sætningen
- De estimerede middelværdier udskrives til datasættet `predicted_mean`

```
proc mixed plots=all data=calcium;
class grp girl;
model bmd=grp years grp*years
         / ddfm=kr2 vciry s outpm=predicted_mean;
random intercept years /
       type=un subject=girl(grp) g vcorr;
estimate "forskel efter 2 aar" grp 1 -1 grp*years 2 -2;
run;
```

Dele af output fra random regression

G-matricen, med tilhørende korrelationsmatrix:
(option g og gcorr, kode s. 111)

Estimated G Matrix

Row	Effect	grp	girl	Col1	Col2
1	Intercept	C	101	0.004178	0.000103
2	years	C	101	0.000103	0.000179

Estimated G Correlation Matrix

Row	Effect	grp	girl	Col1	Col2
1	Intercept	C	101	1.0000	0.1194
2	years	C	101	0.1194	1.0000

Ikke megen afhængighed mellem intercepter og hældninger
men det er en tilfældighed...

Fit Statistics

-2 Res Log Likelihood	-2351.4
AIC (Smaller is Better)	-2343.4

Dele af output,II

Korrelationsmatricen for de 5 visits for en specifik pige, fordi de nu har individuelle tidspunkter, og dermed også individuelle korrelationer (der er ikke lige langt mellem observationerne): (option `v` og `vcorr`, kode s. 111)

Variansestimater (svagt stigende):

Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5
0.004303	0.004457	0.004677	0.005014	0.0.005429

```
   Estimated V Correlation Matrix for girl(grp) 101 C
Row      Col1      Col2      Col3      Col4      Col5
  1    1.0000    0.9663    0.9540    0.9329    0.9072
  2    0.9663    1.0000    0.9688    0.9571    0.9396
  3    0.9540    0.9688    1.0000    0.9700    0.9598
  4    0.9329    0.9571    0.9700    1.0000    0.9727
  5    0.9072    0.9396    0.9598    0.9727    1.0000
```

Dele af output, III

Solution for Fixed Effects

Effect	grp	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|	
Intercept		0.8694	0.008644	110	100.58	<.0001	
grp	C	0.01156	0.01233	110	0.94	0.3505	<----baseline forskel
grp	P	0	.	.	.	.	
years		0.04532	0.002153	96.1	21.05	<.0001	
years*grp	C	0.008887	0.003079	96.6	2.89	0.0048	<----forskel i slopes
years*grp	P	0	.	.	.	.	

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
forskel efter 2 aar	0.02934	0.01403	108	2.09	0.0389

I denne model kvantificerer vi effekten af calciumtilskud (forskellen på de to hældninger) til 0.0089 (0.0031) g pr cm^3 pr **år**.

Estimeret fordel efter 2 år: 0.0293 (0.0140) g pr cm^3

Ingen signifikant forskel ved baseline (mere om dette fra s. 77)

Sammenligning af modelfit

under antagelse om linearitet

$-2 \log L$ (*og AIC*) skal være lille, dvs. et stort negativt tal

Kovarians struktur	$-2 \log L$	Kov.par.	AIC	Differens i hældning	P
Uafhængighed	-1252.4	1	-1250.4	0.0105 (0.0086)	0.22
Compound Symmetry	-2253.7	2	-2249.7	0.0089 (0.0020)	< 0.0001
Autoregressiv sp(pow)	-2373.6	2	-2369.6	0.0094 (0.0033)	0.0037
Random Regression	-2351.4	4	-2343.4	0.0089 (0.0031)	0.0048

Random regression ser rimelig ud (AIC lille),
måske er `SP(POW)` dog *en anelse bedre*

Random regression = Stokastisk regression

Fordele:

- Bruger al forhåndenværende information
- Optimal procedure hvis modellen holder
- Let at inkludere kovariater
- Kan tage hensyn til baseline (kommer lige om lidt)

Ulemper:

- Sværere at forstå og kommunikere videre
- Biased i tilfælde af informative manglende værdier
  f.eks. hvis piger med lav stigning konsekvent udgår af studiet
  (den såkaldte "healthy worker" effekt)

Hvorfor ikke bare bruge individuelle linier?
(besværligere, suboptimalt, somme tider umuligt, se s. 32)

Sammenligning af de to fremgangsmåder:

Random regression eller individuelle regressioner

Forskel på hældninger C vs. P:

- Random regression: 0.0089 (0.0031), P=0.0048
  P: 0.0453, C: 0.0542
- Individuelle regressioner: 0.0077 (0.0039), P=0.049
  P: 0.0413, C: 0.0490

Hvorfor denne forskel?

- De korte forløb er mere usikkert bestemt, og det tages der hensyn til i Random Regression, men (selvfølgelig) ikke, når man tager gennemsnit af individuelle hældninger.
- De korte forløb har generelt lavere hældninger i C-gruppen, se s. 75
  Dette kunne være indikation af selektivt bortfald...uha!

Hældninger, opdelt efter behandling og dropout-status

dropout=1 betyder, at pigen ikke gennemfører hele forløbet. Sådanne ses at have lavere hældninger (koefficienten til years), mest udtalt for Calcium-gruppen:

Analysis Variable : years

grp	dropout	N Obs	N	Mean
C	0	44	44	0.0546824
	1	8	8	0.0364589
P	0	47	47	0.0458531
	1	6	6	0.0335133

Kode s. 112

Manglende observationer - missing values

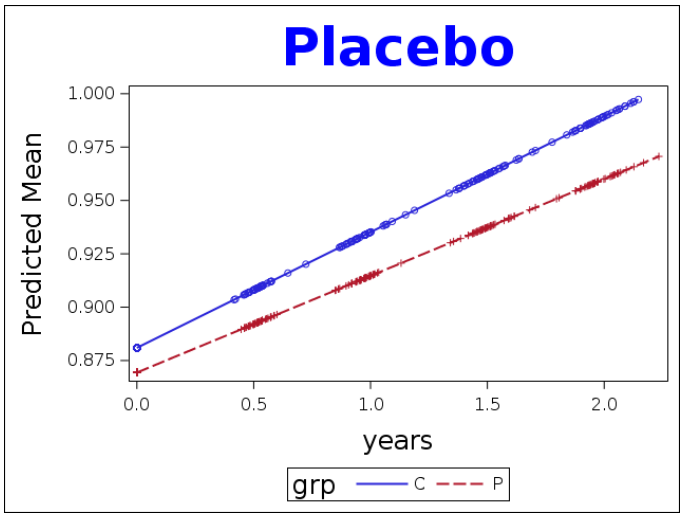
MCAR Missing completely at random
mangler alene pga tilfældigheder

MAR Missing at random
Missingness kan afhænge af kovariater (x)
og evt. også af tidligere outcome-værdier (y)

NI Non-ignorable: (Informative missing)
Missingness afhænger af
de uobserverede outcome værdier!!

Predikterede forløb fra random regression

Kode s. 113



Som vi tidligere har set, er der en vis forskel allerede fra starten (ved baseline),
selv om denne er *insignifikant*, (P=0.35, se s. 71).

Bør vi justere for baseline?

Justering for baseline?

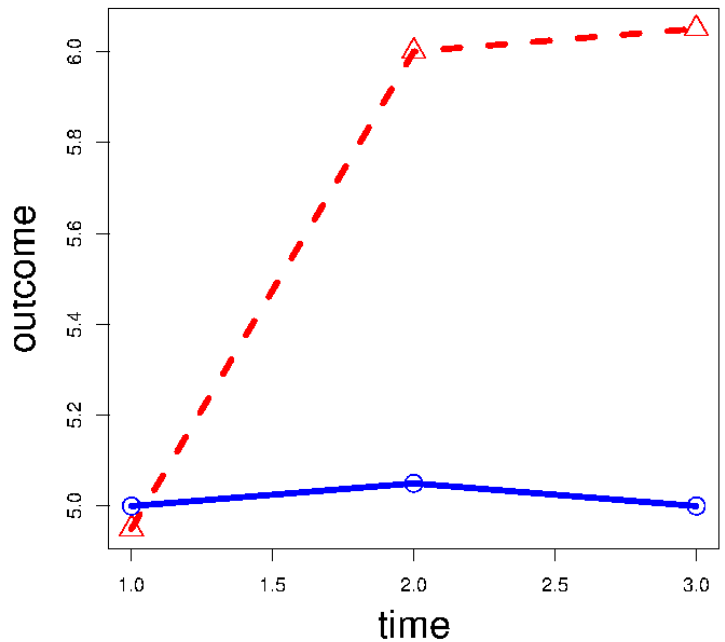
Baseline måling:
Observation foretaget inden (eller ved) behandlingsstart.

Vi diskuterede håndtering af sådanne i forbindelse med "Ancova":

- Der skal *ikke* (nødvendigvis) justeres i tilfælde af observationelle studier
- Justering bør foretages,
  hvis der er tale om randomiserede undersøgelser,
  fordi vi vil sammenligne to personer, som starter med at være ens, men som modtager forskellige behandlinger
  – og det er et *tilfælde*,
  hvis grupperne ikke starter på samme niveau

Hypotetisk naiv sammenligning af to grupper, I

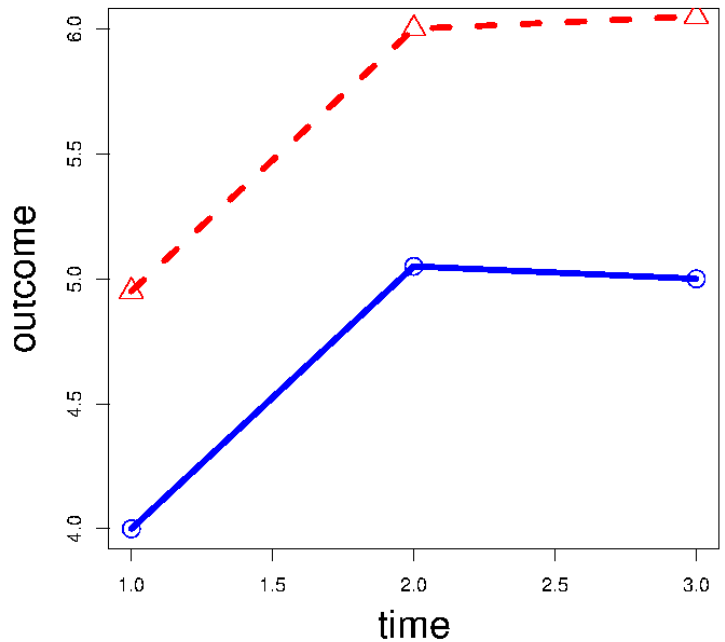
uden hensyntagen til "principielt ens" baselines:



- Konklusion: Interaktion mellem tid og behandling
- Sandhed: Konstant forskel på de to behandlinger

Hypotetisk naiv sammenligning af to grupper, II

uden hensyntagen til "principielt ens" baselines



- Konklusion: Konstant forskel på behandlingerne
- Sandhed: Ingen behandlingseffekt

Hvordan korrigeres for baseline?

- Baseline inddrages som kovariat:
  - ikke helt godt, fordi det svarer til at antage, at korrelationen mellem baseline og hver af de efterfølgende observationer er lige stærk
- Baseline fratrækkes:
  ikke altid så godt pga *Regression to the mean*,
  men fungerer fint for langsomt varierende outcome
- Middelværdierne i de to grupper sættes lig hinanden ved starttidspunktet
  - det fungerer nemt i "random regression"
  - Ofte kan man simpelthen omdefinere sin behandlingsvariabel, så den angiver "kontrolgruppe" for alle ved baseline.

Med baseline som kovariat (ikke helt rimeligt)

Nu er det kun de sidste 4 tidspunkter, der er outcome
Se kode s. 114

Solution for Fixed Effects

Effect	grp	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
Intercept		-0.07256	0.02451	102	-2.96	0.0038
baseline		1.0811	0.02801	101	38.60	<.0001
grp	C	0.002857	0.003643	100	0.78	0.4348
grp	P	0	.	.	.	.
years		0.04624	0.002279	93.4	20.29	<.0001
years*grp	C	0.007284	0.003265	93.5	2.23	0.0281
years*grp	P	0	.	.	.	.

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
forskel efter 2 aar	0.01742	0.006253	99.5	2.79	0.0064

Estimeret fordel efter 2 år: 0.0174 (0.0063) g pr cm^3

Analyse af differenser (ikke helt rimeligt)

- Baseline fratrækkes alle efterfølgende værdier
- Baseline selv benyttes *ikke* i analysen

Se kode s. 115

Solution for Fixed Effects

Effect	grp	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
Intercept		-0.00197	0.002666	101	-0.74	0.4619
grp	C	0.003388	0.003799	101	0.89	0.3746
grp	P	0	.	.	.	.
years		0.04623	0.002281	93.3	20.27	<.0001
years*grp	C	0.007330	0.003267	93.5	2.24	0.0272
years*grp	P	0	.	.	.	.

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
forskel efter 2 aar	0.01805	0.006213	99.4	2.90	0.0045

Hvis baseline benyttes som kovariat her, fås de samme resultater som s. 82

Fælles middelværdi ved baseline, I

Hvis der er tale om en lineær tidsudvikling, som her `years`:

Udelad `grp` af modelsætningen, men behold interaktionen:

```
proc mixed data=calcium;
class grp girl;
model bmd=years grp*years / ddfm=kr2 vciry s;
......
run;
```

- Når `years` er 0 (ved baseline), har `bmd` middelværdi svarende til interceptet, for begge grupper.
- men der er to forskellige hældninger

Random regression, med ens baseline

Udelad grp af modellen, men behold interaktionen

```
proc mixed data=calcium;
class grp girl;
model bmd=years grp*years / ddfm=kr2 vciry s;
random intercept years / type=un subject=girl(grp) g;
estimate "forskel efter 2 aar" grp*years 2 -2;
run;
```

med output

Solution for Fixed Effects

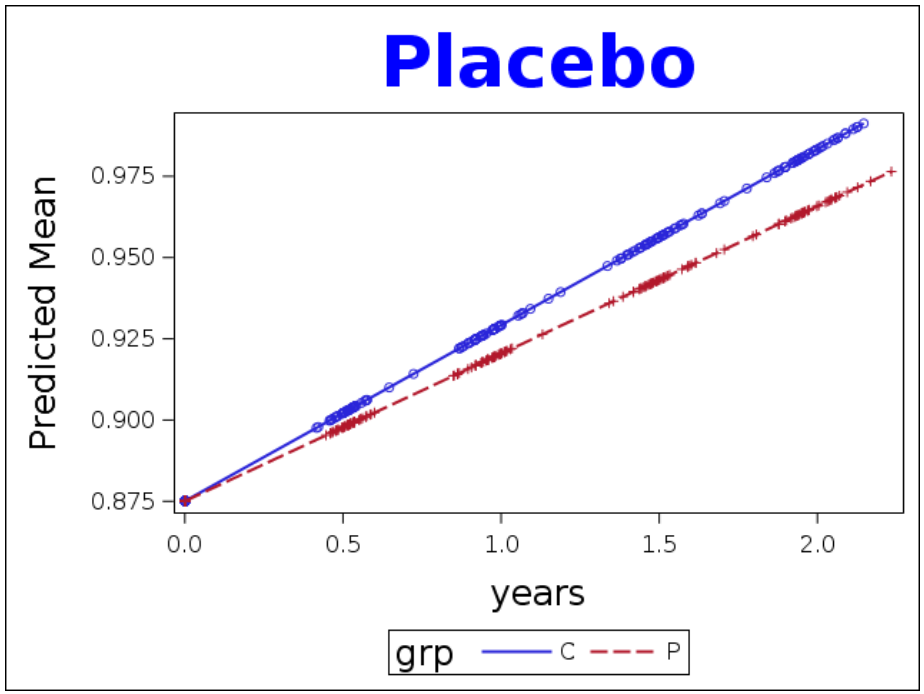
Effect	grp	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
Intercept		0.8751	0.006163	111	141.99	<.0001
years		0.04538	0.002162	96.3	20.99	<.0001
years*grp	C	0.008758	0.003104	96.9	2.82	0.0058
years*grp	P	0	.	.	.	.

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
forskel efter 2 aar	0.01752	0.006209	96.9	2.82	0.0058

Estimeret fordel efter 2 år: 0.0175 (0.0062) g pr cm^3

Predikterede forløb, med ens baselines

Se tilsvarende kode s. 118 og output s. 117



Vi ser her, at gruppernes middelværdi tvinges til at starte på samme niveau, så nu er der justeret for baseline

Fælles middelværdi ved baseline, II

Hvis tidsudviklingen blot er "*forskellige middelværdier*", altså hvis tiden er en `class`-variabel (såsom `visit`):

```
....
adj_grp=grp;
if visit=1 then adj_grp='P';
run;

proc mixed data=calcium;
class adj_grp visit girl;
model bmd=visit adj_grp*visit / ddfm=kr2 vciry s;
...
run;
```

Her er gruppen omdefineret, fra `grp` to `adj_grp` (`adj`=adjusted), så alle piger tilhører P-gruppen ved første måling.

Output fra model s. 87

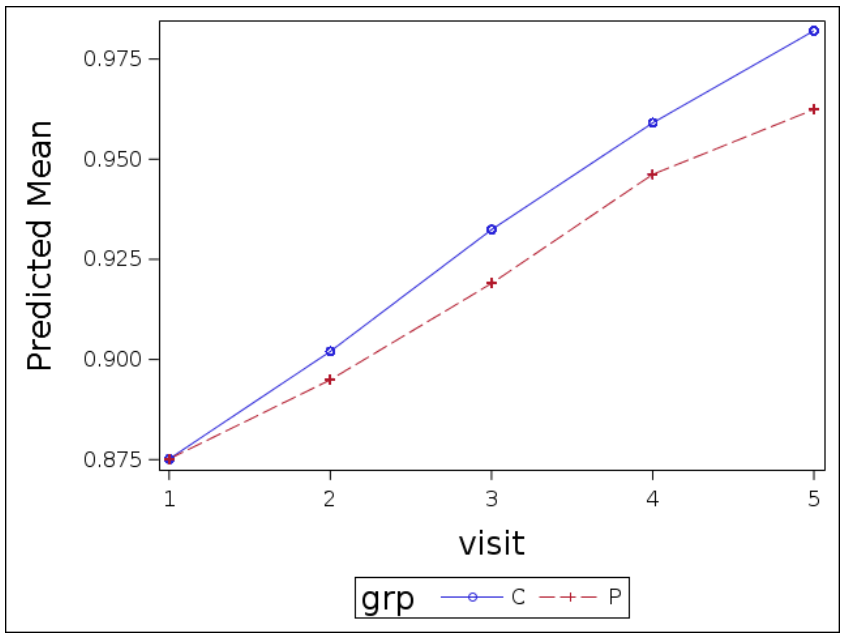
Solution for Fixed Effects

Effect	adj_grp	visit	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
Intercept			0.9624	0.006851	150	140.48	<.0001
visit		1	-0.08724	0.003085	390	-28.28	<.0001
visit		2	-0.06748	0.003103	381	-21.75	<.0001
visit		3	-0.04342	0.003117	381	-13.93	<.0001
visit		4	-0.01619	0.003148	381	-5.14	<.0001
visit		5	0	.	.	.	.
adj_grp*visit	C	2	0.007095	0.004178	400	1.70	0.0902
adj_grp*visit	C	3	0.01343	0.004274	399	3.14	0.0018
adj_grp*visit	C	4	0.01286	0.004351	399	2.95	0.0033
adj_grp*visit	C	5	0.01964	0.004399	398	4.47	<.0001
adj_grp*visit	P	1	0	.	.	.	.
adj_grp*visit	P	2	0	.	.	.	.
adj_grp*visit	P	3	0	.	.	.	.
adj_grp*visit	P	4	0	.	.	.	.
adj_grp*visit	P	5	0	.	.	.	.

Bemærk, at der her kun er forskel på grupperne fra visit=3 og frem.

Predikterede forløb, med ens baselines

Se tilsvarende kode s. 119



Vi ser her, at gruppernes middelværdi tvinges til at starte på samme niveau, så nu er der justeret for baseline

Forskellige vurderinger af forskelle i tidsudvikling

Her i form af Estimerede forskelle efter 2 år:

Uden hensyntagen til baseline :

simpel model, $s.42$	0.0295	(0.0130)
random regression, $s.71$	0.0293	(0.0140)

Med hensyntagen til baseline :

5 visits, ens baseline, $s.89$	0.0196	(0.0044)
RR, ens baseline, $s.85$	0.0175	(0.0062)
baseline som kovariat, $s.82$	0.0174	(0.0063)
....		
Differenser, $s.83$	0.0181	(0.0062)
Sammenligning af		
rå tilvækster, $s.35$	0.0190	(0.0065)

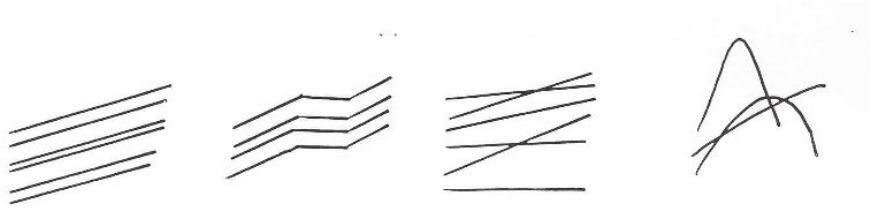
Effekt af at korrigere for baseline

- Noget af (men ikke hele) forskellen mellem grupperne efter 2 år kan "*bortforklares*" ved, at grupperne har forskelligt udgangspunkt (baseline værdi):
- Samtidig forøges præcisionen af den estimerede forskel (standard error bliver mindre)

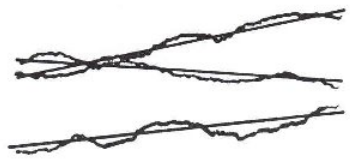
Forskellen bliver overbevisende signifikant
ligesom da vi så på de rå differenser

Variationskilder

1. Tilfældige/stokastiske/random effects:



2. Seriel korrelation ('korrelationsmønster')



3. Målefejl

Se også noter til kodning s. 120

Flere anvendelser af Mixed Models

- Udnyttelse af alle observationer i en parret sammenligning med manglende værdier
- Cross-over studier, hvor forskellige behandlinger afprøves på samme individ, i forskellig rækkefølge
- Håndtering af flere forløb for hvert individ, f.eks. før og efter en behandling, eller ved forskellig træning (kode s. 121)
  - Her skal der tages hensyn til korrelationen mellem samtlige målinger på samme person
  - men vi må forvente højere korrelation mellem målinger foretaget i samme situation
- Adskillelse af individuelle effekter og populations-effekter

Vi kører et Mixed-kursus i nov/dec

APPENDIX

Programbidder svarende til diverse slides:

- Plots: s. 95, 99, 113, 117
- Estimation i varianskomponentmodel: s. 98, 100, 105
- Prediktion og modelkontrol: s. 102-104, 113, 117
- Alternative kovariansstrukturer: s. 106-108
- Random regression: s. 111, 117
- Baseline håndtering: s. 117-119

Spaghettiplot

Slide 4, venstre del

Nedenstående kode forudsætter, at pigerne er sorteret, så de 44 med fuldt observationssæt kommer først, og derefter de 11, der dropper ud på diverse tidspunkter:

```
title H=4 "Calcium";
proc gplot gout=plotud data=calcium; where grp='C';
  plot bmd*visit=girl
  / nolegend haxis=axis1 vaxis=axis2 frame;
axis1 offset=(5,5) value=(H=3) minor=NONE label=(H=4);
axis2 order=(0.7 to 1.15 by 0.05)
      value=(H=2) minor=NONE label=(A=90 R=0 H=4);
symbol1 v=none i=join c=blue l=1 w=1.5 r=44;
symbol2 v=dot i=join c=red l=1 w=1.5 r=11;
run;
```

Omstrukturering af data

fra bredt til langt format:

Slide 16

```
data rabbit;
set bredt;
rabbit=1; swelling=a; output;
rabbit=2; swelling=b; output;
rabbit=3; swelling=c; output;
rabbit=4; swelling=d; output;
rabbit=5; swelling=e; output;
rabbit=6; swelling=f; output;
run;
```

ANOVA, sammenligning af kaniner

Slide 19-20

- Hver kanin har *et niveau* (en middelværdi)
- Herudover er der *variation mellem indstikssteder*

I computer sprog:
Kaninen er en faktor, analysen er en ensidet variansanalyse (ANOVA)

```
proc glm data=rabbit;
  class rabbit;
  model swelling=rabbit / solution;
run;
```

Estimation i varianskomponentmodel

Slide 23

```
proc mixed data=rabbit;
  class rabbit;
  model swelling = / s cl;
random rabbit;
run;
```

Options:

- `s` står for `solution` og bevirker, at man får parameterestimater
- `cl` betyder, at man også gerne vil have konfidensintervaller på estimaterne

Figur af gennemsnitskurver

Slide 33

```
proc sort data=calcium; by grp visit;
run;

proc means nway mean data=calcium; by grp visit;
var bmd;
output out=ny mean=mean_bmd;
run;

proc sgplot data=ny;
series Y=mean_bmd X=visit / group=grp markers;
run;
```

Mixed model for Calcium eksempel

Slide 37

```
proc mixed data=calcium;
class grp girl visit;
model bmd=grp visit grp*visit / ddfm=kr2 vciry s cl;
random girl(grp);
run;
```

- Pigerne er nestet i grupperne,
  det *kan* skrives `girl(grp)` i stedet for blot `girl`
- `ddfm=kr` (eller `ddfm=satterth`) kommenteres næste side

∗Teknisk detalje

Slide 38

`ddfm=kr` (`kenwardrogers` - eller `satterth`):

- Når resultaterne er eksakte, ændrer det intet
  - i balancerede situationer
- Når det er nødvendigt med approksimationer,
  er det bedst at bruge en af disse to
  - i unbalancerede situationer,
    dvs. for langt de fleste observationelle studier
  - hvis der er manglende værdier
- Man får nogle underlige frihedsgrader, der ikke er hele tal
- Beregningerne tager lidt længere tid,
  men det vil I sikkert slet ikke lægge mærke til
- Hvis man er i tvivl, bør man bruge dem! (de skader ikke)

Predikterede forløb, og modelkontrol

Slide 43-44, 47-48

```
ods graphics on;
proc mixed plots=all data=calcium;
class grp girl visit;
model bmd=grp visit grp*visit / ddfm=kr2 vciry s cl outpm=predm outp=predi;
random girl(grp);
run;

proc sgplot data=predm; where girl in (101,102);
  /* vi tegner kun for 1 pige i hver gruppe, da de predikteres ens */
series Y=Pred X=visit / group=grp markers;
run;

proc sgpanel data=predi;
panelby grp;
series Y=Pred X=visit / group=girl markers;
run;
```

Alternativ kode til predikterede forløb

Slide 43

her med konfidensgrænser

```
proc glimmix PLOTS=ALL data=calcium;
class grp girl visit;
model bmd=grp visit grp*visit / ddfm=kr2 vciry s;
random girl(grp);
lsmeans visit*grp
        / plots=(meanplot(join clband sliceby=grp));
run;
```

Bemærk, at der her er benyttet en anden procedure, nemlig GLIMMIX

Modelkontrol i mixed model

Slide 47-48

Koden s. 102 giver automatisk siderne 47 og 48,
men hvis man har behov for yderligere, kan man benytte datasættene `predm` og `predi`, der indeholder residualer og predikterede værdier, se. s. 102

Alternative kodninger af simpel mixed model

svarende til modellen fra s. 37

Slide 51-53

```
random girl(grp);

random intercept / subject=girl(grp);

repeated visit / type=CS subject=girl(grp);
```

CS: Compund Symmetry

Specifikation af CS-struktur

af model fra s. 37

Slide 52-53

```
proc mixed data=calcium;
  class grp girl visit;
  model bmd=grp visit grp*visit / ddfm=kr2 vciry s cl;
repeated visit / type=CS subject=girl(grp) rcorr;
run;
```

Estimated R Correlation Matrix for girl(grp) 101 C

Row	Col1	Col2	Col3	Col4	Col5
1	1.0000	0.9498	0.9498	0.9498	0.9498
2	0.9498	1.0000	0.9498	0.9498	0.9498
3	0.9498	0.9498	1.0000	0.9498	0.9498
4	0.9498	0.9498	0.9498	1.0000	0.9498
5	0.9498	0.9498	0.9498	0.9498	1.0000

Specifikation af kovariansstrukturer

Slide 54, 56, 57

Typen er her Unstructured

```
proc mixed data=calcium;
  class grp girl visit;
  model bmd=grp visit grp*visit / ddfm=kr2 vciry s cl;
repeated visit / type=UN HLM subject=girl(grp) rcorr;
run;
```

Typen er her AR(1)

```
proc mixed data=calcium;
  class grp girl visit;
  model bmd=grp visit grp*visit / ddfm=kr2 vciry s cl;
repeated visit / type=AR(1) subject=girl(grp) rcorr;
run;
```

Specifikation af autoregressiv struktur

med overlejret tilfældigt niveau

Slide 56, 58

```
proc mixed data=calcium;
  class grp girl visit;
  model bmd=grp visit grp*visit / ddfm=kr2 vciry s cl;
random intercept / subject=girl(grp);
repeated visit / type=AR(1) subject=girl(grp) rcorr;
run;
```

Bemærk, at det her er nødvendigt at benytte *både* en `random`-sætning *og* en `repeated`-sætning

Udregning af tid siden randomisering

Slide 61-62

```
data calcium;

   infile cards missover;
   input dummy $ @10 visit1 date7. bmd1 @24 visit2 date7. bmd2
         @38 visit3 date7. bmd3 @52 visit4 date7. bmd4 @66 visit5 date7. bmd5;

   girl=1*substr(dummy,1,3);
   grp=substr(dummy,4,1);
   drop dummy;

datalines;
    101C 01MAY90 0.815 05NOV90 0.875 24APR91 0.911 30OCT91 0.952 29APR92 0.970
    102P 01MAY90 0.813 05NOV90 0.833 15APR91 0.855 21OCT91 0.881 13APR92 0.901
    103P 02MAY90 0.812 05NOV90 0.812 17APR91 0.843 23OCT91 0.855 15APR92 0.895
.
.
;
run;
```

Udregning af tid siden randomisering, II

Slide 61-62

```
data a1; set calcium;
tid=0;              baseline=bmd1; bmd=bmd1; visit=1; output;
tid=visit2-visit1; baseline=bmd1; bmd=bmd2; visit=2; output;
tid=visit3-visit1; baseline=bmd1; bmd=bmd3; visit=3; output;
tid=visit4-visit1; baseline=bmd1; bmd=bmd4; visit=4; output;
tid=visit5-visit1; baseline=bmd1; bmd=bmd5; visit=5; output;
run;

data calcium;
set a1;

years=tid/365.25;
run;

proc means N mean min max data=calcium;
    class grp visit;
    var bmd years;
run;
```

Random regression, med ny tid

så nulpunktet svarer til randomisering

Slide 65-71

```
proc mixed data=calcium;
class grp girl;
model bmd=grp years grp*years / ddfm=kr2 vciry s outpm=predicted_mean;
random intercept years /
       type=un subject=girl(grp)
       g gcorr v vcorr;
estimate "forskel efter 2 aar" grp 1 -1 grp*years 2 -2;
run;
```

- Der skal anvendes `TYPE=UN` i RANDOM-sætningen for at tillade intercept og hældning en vilkårlig korrelation
- Default option i RANDOM er `TYPE=VC`, der blot siger, at der er tale om varianskomponenter med hver sin varians
- Manglende `TYPE=UN` kan give konvergensproblemer, samt helt uforståelige resultater

Hældninger, opdelt efter behandling og dropout-status

Slide 75

```
proc sort data=calcium;
by grp dropout ud girl;
run;

proc reg data=calcium outest=estimat noprint;
by grp dropout ud girl;
  model bmd=years;
run;

data individuel;
set estimat;

proc means N mean data=individuel;
class grp dropout;
  var years;
run;
```

Predikterede forløb fra random regression

Slide 77

```
proc mixed data=calcium;
class grp girl;
model bmd=grp years grp*years / ddfm=kr2 vciry s outpm=predicted_mean;
random intercept years /
       type=un subject=girl(grp) g vcorr;
estimate "forskel efter 2 aar" grp 1 -1 grp*years 2 -2;
run;

proc sgplot data=predicted_mean; where girl in (101,102);
reg Y=Pred X=years / group=grp;
run;
```

Med baseline som kovariat

Slide 82

Variablen `baseline` er defineret s. 110

Herefter analyseres kun de 4 follow-up visits:

```
proc mixed data=calcium; where visit>1;
class grp girl;
model bmd=baseline grp years grp*years / ddfm=kr2 vciry s;
random intercept years / type=un subject=girl(grp) g;
estimate "forskel efter 2 aar" grp 1 -1 grp*years 2 -2;
run;
```

Analyse af differenser

Slide 83

```
.....
bmd_afv=bmd-baseline;
....
run;

proc mixed data=calcium; where visit>1;
class grp girl;
model bmd_afv=grp years grp*years / ddfm=kr2 vciry s;
random intercept years / type=un subject=girl(grp) g;
estimate "forskel efter 2 aar" grp 1 -1 grp*years 2 -2;
run;
```

med output næste side

Analyse af differenser

Slide 83

Output fra modellen s. 115

Solution for Fixed Effects

Effect	grp	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
Intercept		-0.00197	0.002666	101	-0.74	0.4619
grp	C	0.003388	0.003799	101	0.89	0.3746
grp	P	0	.	.	.	.
years		0.04623	0.002281	93.3	20.27	<.0001
years*grp	C	0.007330	0.003267	93.5	2.24	0.0272
years*grp	P	0	.	.	.	.

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
forskel efter 2 aar	0.01805	0.006213	99.4	2.90	0.0045

Random regression, med ens baseline

Slide 85-86

Ingen grp i model-sætningen, dvs. ingen gruppeforskel ved baseline (randomiseringstidspunkt)

```
proc mixed data=calcium;
class grp girl;
model bmd=years grp*years / ddfm=kr2 vciry s outpm=predicted_mean;
random intercept years /
       type=un subject=girl(grp) g vcorr;
estimate "forskel efter 2 aar" grp*years 2 -2;
run;

proc sgplot data=predicted_mean;
reg Y=Pred X=years / group=grp;
run;
```

Modellen s. 37, baseline justeret

Slide 87-89

```
....
adj_grp=grp;
if visit=1 then adj_grp='P';
run;

proc mixed data=calcium;
class adj_grp visit girl grp;
model bmd=visit adj_grp*visit
      / ddfm=kr2 vciry s outpm=udpm outp=udp;
random intercept / subject=girl(grp);
run;
```

Output fra model s. 89

Slide 87-89

Solution for Fixed Effects

Effect	adj_grp	visit	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|
Intercept			0.9624	0.006851	150	140.48	<.0001
visit		1	-0.08724	0.003085	390	-28.28	<.0001
visit		2	-0.06748	0.003103	381	-21.75	<.0001
visit		3	-0.04342	0.003117	381	-13.93	<.0001
visit		4	-0.01619	0.003148	381	-5.14	<.0001
visit		5	0	.	.	.	.
adj_grp*visit	C	2	0.007095	0.004178	400	1.70	0.0902
adj_grp*visit	C	3	0.01343	0.004274	399	3.14	0.0018
adj_grp*visit	C	4	0.01286	0.004351	399	2.95	0.0033
adj_grp*visit	C	5	0.01964	0.004399	398	4.47	<.0001
adj_grp*visit	P	1	0	.	.	.	.
adj_grp*visit	P	2	0	.	.	.	.
adj_grp*visit	P	3	0	.	.	.	.
adj_grp*visit	P	4	0	.	.	.	.
adj_grp*visit	P	5	0	.	.	.	.

Estimeret fordel efter 2 år: 0.0196 (0.0044) g pr cm^3

SAS, PROC MIXED

Slide 92

- `model`
  beskriver den systematiske del af modellen (middelværdistrukturen)
- `random`
  beskriver de tilfældige effekter
- `repeated`
  beskriver den serielle korrelation over tid
- `local`
  tilføjer en ekstra målefejl

Flere forløb for hvert individ

Slide 93

- To grupper af patienter
- Hver patient undersøgt før og efter en behandling/måltid/træning el.lign. (`situation`)
- Målinger over tid (variabel `konttid`)

```
proc mixed data = test;
class grp situation patient tid;
model y = grp situation konttid
          grp*situation grp*konttid
          situation*konttid grp*situation*konttid
          / ddfm=kr2 vciry s cl;
random intercept / subject=patient(grp);
repeated / subject=patient*situation
                type=sp(exp)(konttid) local;
run;
```