
Korrektter Umgang mit korrelierten Messungen in der Dermatologie

Oliver Kuß

Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und
Informatik,
Universität Halle-Wittenberg

Programm:

1. Wie entstehen korrelierte Messungen?
2. Es lohnt sich, die Korrelation zu berücksichtigen!
3. Wie berücksichtige ich die Korrelation?
4. Fazit

1. Wie entstehen korrelierte Messungen?

Viele Studienanlagen in den Dermatologie liefern korrelierte Messungen:

- Probanden werden wiederholt unter verschiedenen experimentellen Bedingungen behandelt
- Probanden werden im Zeitverlauf beobachtet und Messungen werden an mehreren Zeitpunkten gemacht
- Mehrere Zielgrößen pro Patient werden beobachtet
- Probanden werden in logischen Einheiten (Clustern) beobachtet (z.B. Familien, Kliniken, Gemeinden)

Meistens, und v.a. in der Dermatologie, findet man sogar mehrere dieser Phänomene gleichzeitig und sich überlagernd in einer Studie

Problem:

Unabhängigkeit der Beobachtungen ist eine wichtige Annahme in den meisten statistischen Auswertungsverfahren

Analyse von Wiederholungsmessungen mit Standardmethoden führt unter Umständen zu falschen Schlüssen

2. Es lohnt sich, die Korrelation zu berücksichtigen!

Beispiel:

Eine Gruppe von gesunden 50 Probanden wird mit einem Kortikosteroid behandelt. Um die Wirkung der Therapie zu messen, wird der Chromameter-Wert der Haut vor und nach 3-tägiger Behandlung gemessen.

Ergebnis: Bei allen 50 Probanden reduziert sich der Chromameter-Wert um genau eine Einheit!

Analyse **ohne** Berücksichtigung von
Wiederholungsmessungen
(t-Test für **unverbundene** Stichproben)

$$t_{uv} = \frac{\text{Differenz der Mittelwerte}}{\text{Mittlere Standardabweichung}} \quad * f_{uv}(N)$$

Analyse **mit** Berücksichtigung von
Wiederholungsmessungen
(t-Test für **verbundene** Stichproben)

$$t_v = \frac{\text{Mittelwert der Differenzen}}{\text{Standardabweichung der Differenzen}} \quad * f_v(N)$$

→ t_v ist (im Beispiel) unendlich groß!!!

3. Wie berücksichtige ich korrelierte Messungen?

3.1. Reduktion der wiederholten Beobachtungen auf eine einzelne Beobachtung

Beispiele:

Für longitudinale Daten:

- Anpassung einer Regressionsgeraden durch mehrere Punkte im Zeitverlauf
- Höhe des Peaks
- AUC (Area under Curve)
- Zeit bis zum Erreichen des Peaks
- Zeit bis zur Rückkehr zum Ausgangswert
- ...

Für multiple Zielgrößen:

- Berechnung eines Scores aus mehreren Zielgrößen

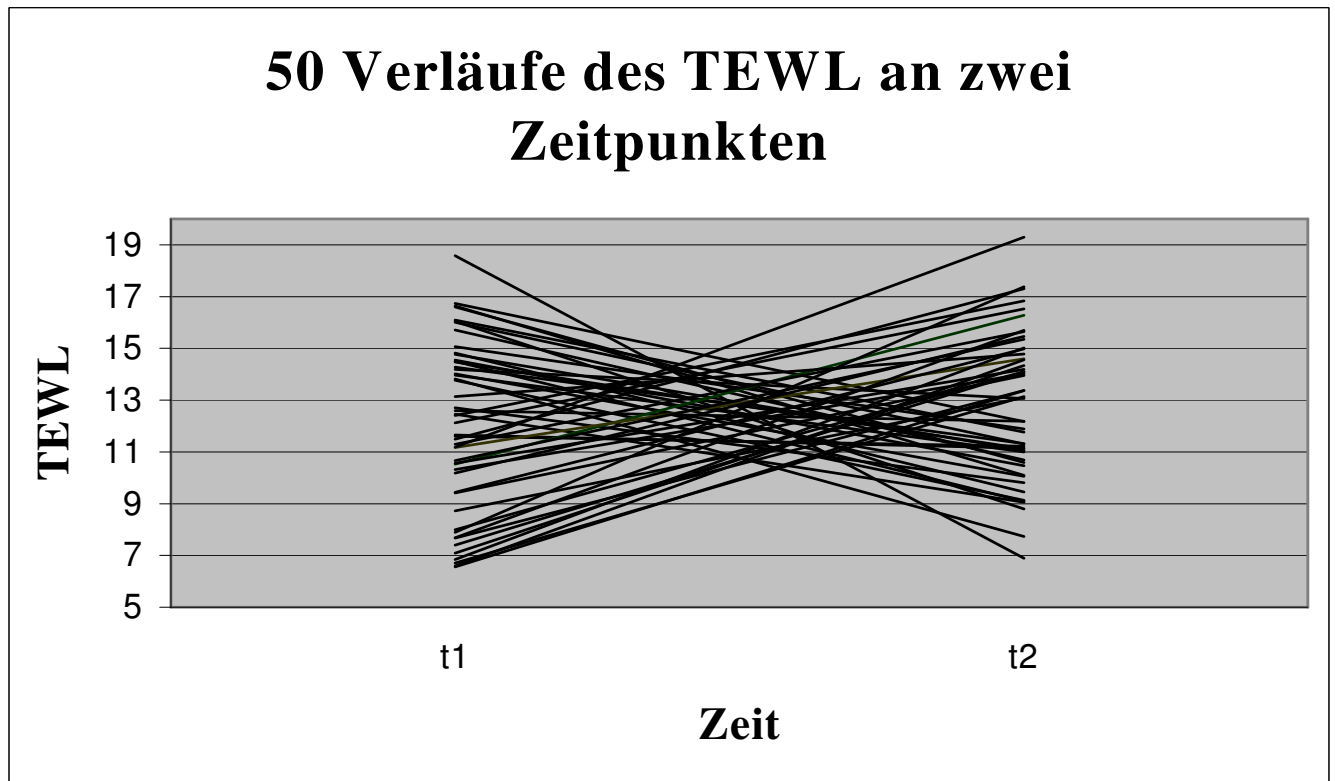
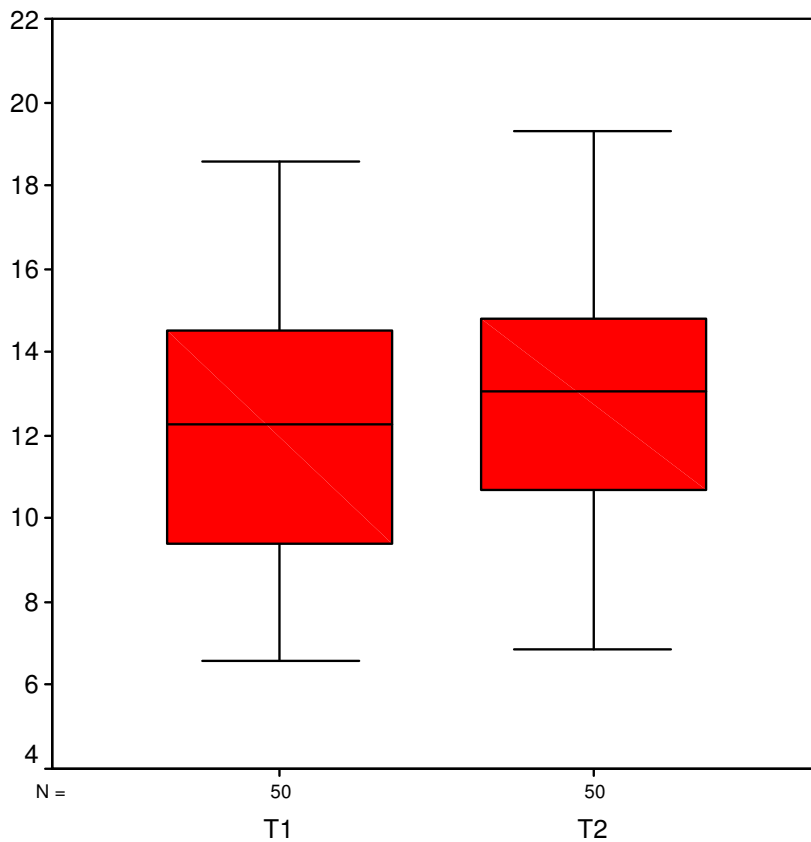
Für korrelierte Beobachtungen:

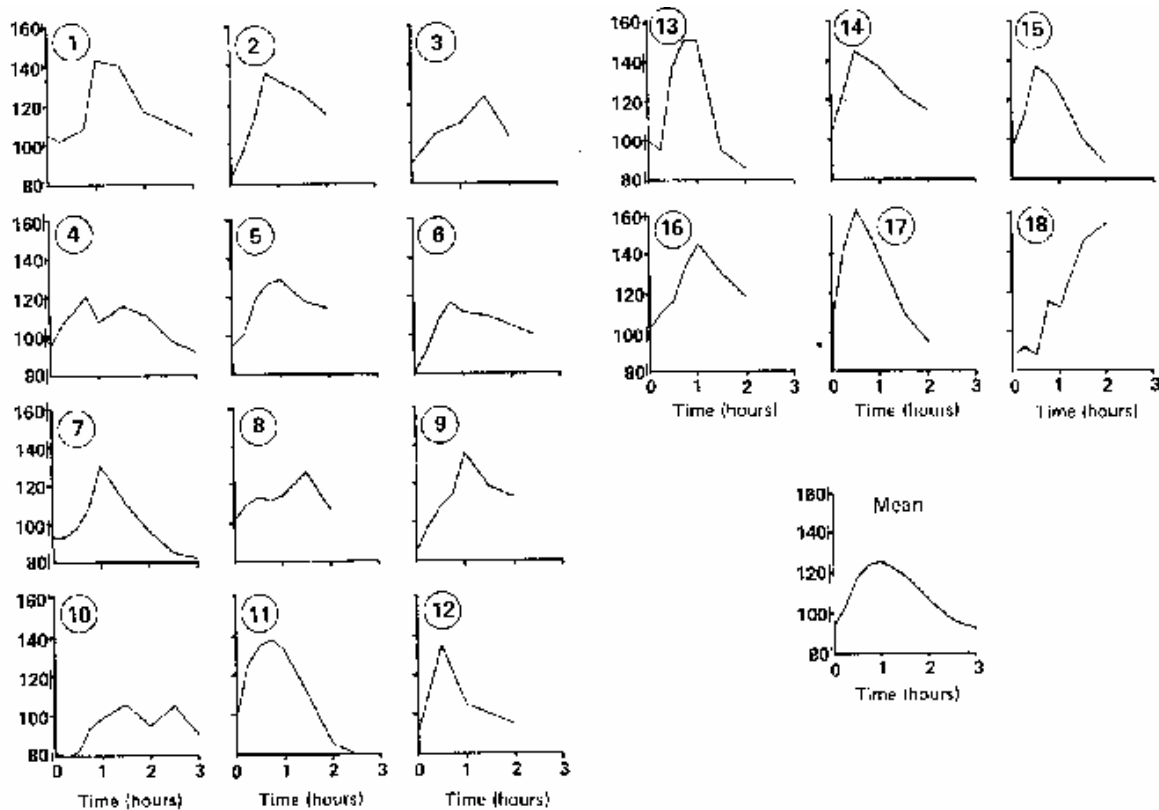
- Berechnung eines Mittelwertes aus den Beobachtungen eines Clusters

Probleme:

- Unsicherheit bei der Schätzung des zusammenfassenden Schätzers wird nicht berücksichtigt \Rightarrow statistische Analysen werden zu liberal!
(Eventuelle Lösung: Gewichtung mit der inversen Varianz der Schätzung)
- Zusammenfassung bedeutet meistens Informationsverlust!
- Die Wahl des Maßes kann durch Dateninspektion beeinflusst sein ("Ich probiere einfach so lange verschiedene Maße aus, bis ich ein signifikantes gefunden habe")

Mittlere TEWL-Werte an zwei Zeitpunkten





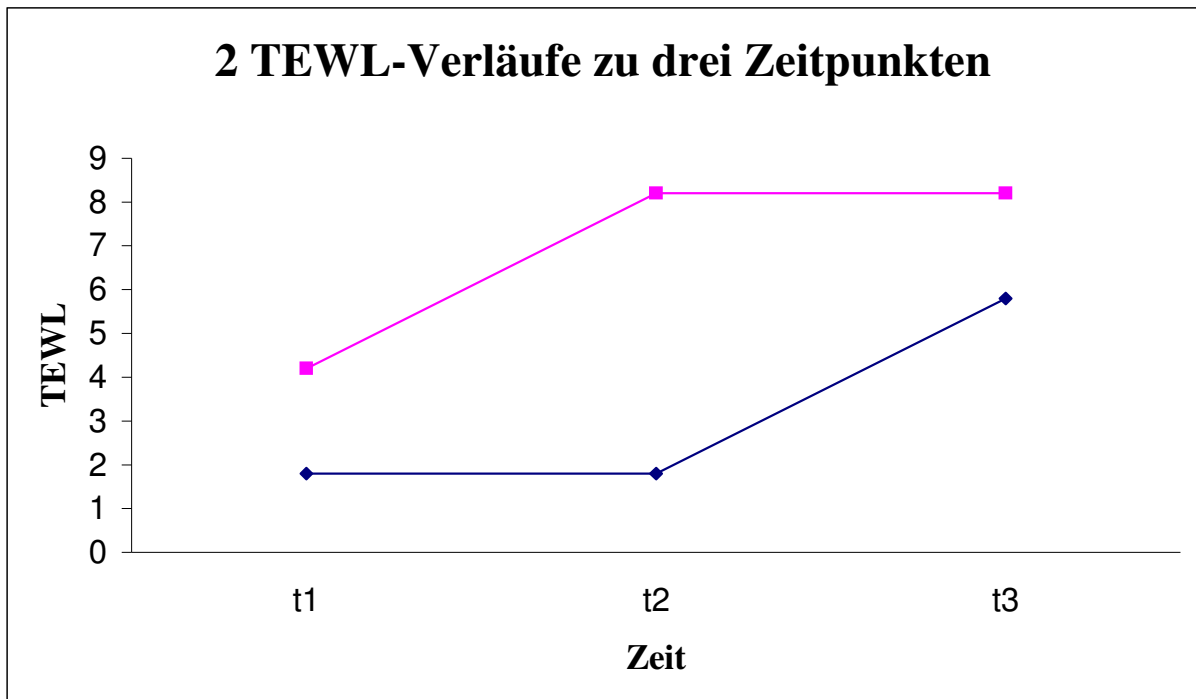
Matthews et al., 1990, BMJ

Interpretation des mittleren Verlaufs:

Typischer Patient hat Anstieg bis ca. 1 Stunde nach Behandlungsbeginn und dann Rückgang zum Ausgangswert nach ca. 3 Stunden.

Ist das eine gute Zusammenfassung der Daten??

(mehrere Peaks bei Pat. 4 und 10, steter Anstieg bei Pat. 18, Peak schwankt zw. 30 min und 2 Stunden)



Zusammenfassung mittels Steigung der
Regressionsgeraden führt zu identischen Parametern!

3.2 Varianzanalyse mit wiederholten Messungen

- Standardmethode
- Im einfachsten Fall, 2 Faktoren:
 - Behandlung: Between-Subject-Faktor
 - Zeit: Within-Subject-Faktor

Dann Zerlegung der Varianz in den Daten in die einzelnen Faktoren

- **Problem**
 - Sehr restriktive Annahmen an die Fehlermatrix:
 - Alle Beobachtungen innerhalb eines Probanden sind identisch korreliert!
 - Das macht wenig Sinn bei Beobachtungen im Zeitverlauf, wo wir höhere Korrelationen bei enger benachbarten Beobachtungen erwarten!
 - **Teilweise Lösung:** Korrektur der F-Tests

3.3 Multivariate Varianzanalyse (MANOVA)

Kleiner Exkurs: Multivariat= Multipel ???

Beobachtungen innerhalb eines Probanden werden als verschiedene **abhängige** Variablen angesehen.

- Keine Restriktionen bzgl. der Korrelation der abhängigen Variablen
- Gewisse Anforderungen an die Fallzahl:
Anzahl der Probanden sollte "um einiges" größer sein als die Anzahl der Zeitpunkte

3.4 Gemischte Modelle

- Probandeneffekt wird als zufälliger Effekt angenommen (= Probanden sind zufällige Auswahl aus einer größeren Population von Probanden)
- Dadurch wird gleichzeitig die Korrelation innerhalb der Probanden mitgeschätzt
- Kann **alle** Korrelationsstrukturen innerhalb der Probanden mitmodellieren (Auswahl nach inhaltlichen Aspekten oder mit Modellwahlkriterien)
- Erweiterbar auf nicht-stetige Zielgrößen (leider dann auch etwas komplexer)

4. Fazit

- Es gibt eine Reihe von Verfahren zur Modellierung von Wiederholungsmessungen (also kein Grund, Information zu verschwenden)
- Die gemischten Modelle sind die Methode der Wahl
- Für jede Art von Skalenniveau der Zielgröße existieren statistische Verfahren für Wiederholungsmessungen
- Eine Nicht-Implementation des besten Verfahrens in der jeweiligen Lieblingssoftware ist eine schlechte Ausrede für dessen Nicht-Anwendung!