

Repeterte målinger

Eirik Skogvoll

Førsteamanuensis dr.med.

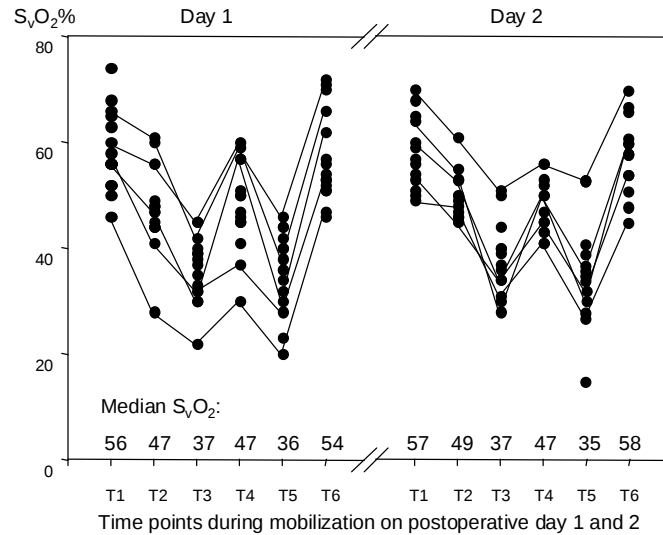
Enhet for anvendt klinisk forskning (AKF)

Repeterte målinger

Mer eller mindre synonymt med ...

- Repeated measurements
- Within subjects experiments
- Longitudinal data
- Grouped data
- (Time series)
- (Hierarchical models)

Gjentatte observasjoner på samme individ:



Repeterte målinger

Fordeler

- Hvert individ sin egen kontroll → reduserer variasjon knyttet til individet
- Effektiv bruk av samme forsøksindivid

Problemer

- Mulig “carry-over” effekt
- Spontan endring over tid
- Korrelerte observasjoner
- Bruk av “vanlig statistikk” (test av nullhypotese mm.) forutsetter uavhengighet!

Repeterte målinger - oversikt

- Hva er problemet?
 - Mulige tilnærminger:
 - Plott
 - Lineær modell med utgangsverdi som kovariat (Eivind Brønstad)
 - Ett enkelt summasjonsmål
 - Randomized blocks ANOVA
 - Friedman (ikke-parametrisk alternativ)
 - Repeated measurements ANOVA
 - Lineær sammensatt modell (linear mixed model)
- } Dag I
- Dag II

Lineær modell med utgangsverdi som kovariat

Problemstilling

- Sammenlikne to uavhengige grupper
- Primær interesse: endring av utfallsvariabel etter intervensjon
- Utfallet er trolig avhengig av verdien før intervensjonen
- Uansett intervensjon, vil en ekstrem før-verdi nærme seg gjennomsnittet ved neste måling ("regression to the mean")
- Mulig analysestrategi:
 - Sammenlikne utfallet etter intervensjon uten å ta hensyn til før-verdi (lite effektiv)
 - Sammenlikne endring innen hver gruppe (kan være villedende)
 - Utfallet modelleres i lineær modell med gruppe og før-verdi som kovariat
 - Endring av utfall modelleres i lineær modell med gruppe og før-verdi som kovariat

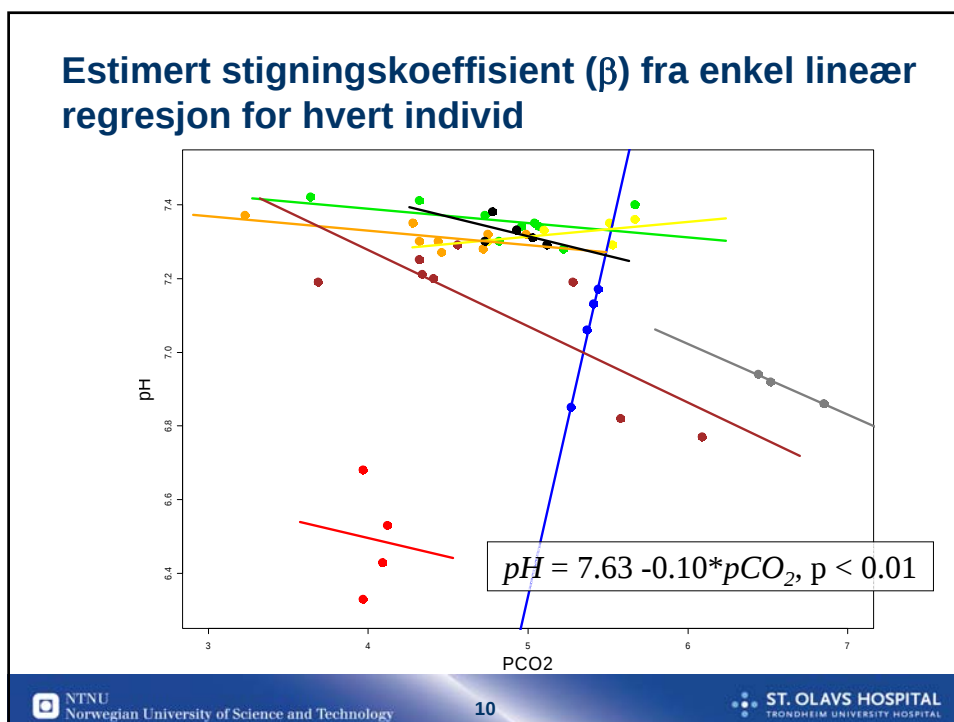
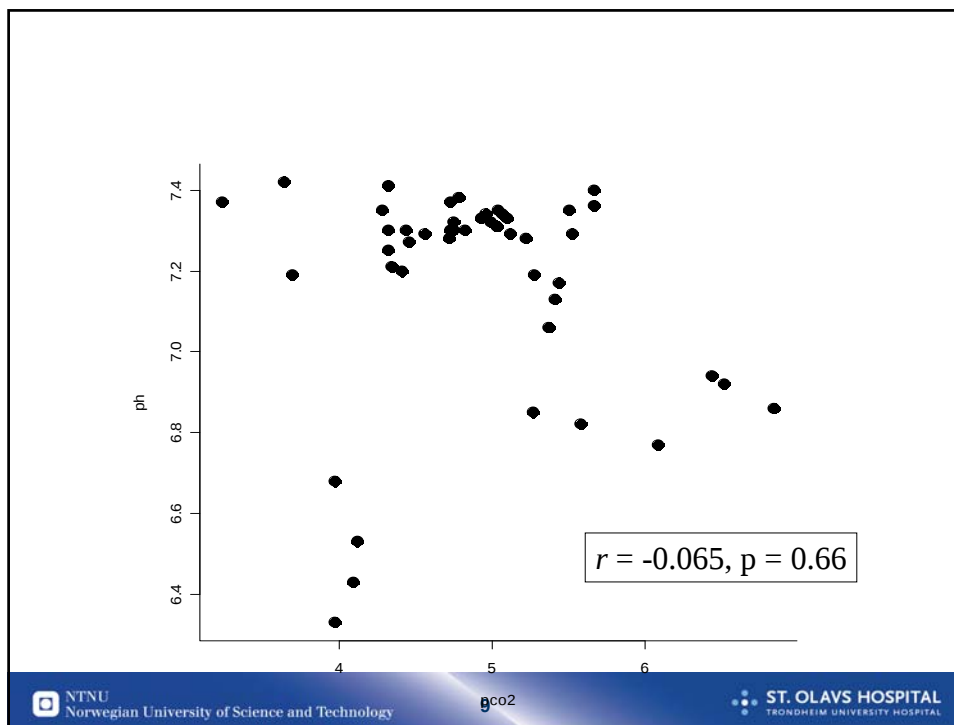
En annen mulighet: ett enkelt summasjonsmål pr. individ

- Endring
 - Middelerverdi
 - Maksimumsverdi
 - Maksimum endring
 - Areal under kurve
 - Estimert stigningskoeffisient (β) fra enkel lineær regresjon for hvert individ
- kan bruke “vanlig statistikk” (t-test osv.)

(Altman, 1991, Davis, 2002)

Eksempel I: intramural pH vs. $P_a\text{CO}_2$

obs	id	ph	pco2	obs	id	ph	pco2	obs	id	ph	pco2
1	1	6.68	3.97	18	4	7.36	5.67	37	7	6.86	6.85
2	1	6.53	4.12	19	4	7.33	5.10	38	7	6.94	6.44
3	1	6.43	4.09	20	4	7.29	5.53	39	7	6.92	6.52
4	1	6.33	3.97	21	4	7.30	4.75				
				22	4	7.35	5.51	40	8	7.19	5.28
5	2	6.85	5.27					41	8	7.29	4.56
6	2	7.06	5.37	23	5	7.35	4.28	42	8	7.21	4.34
7	2	7.13	5.41	24	5	7.30	4.44	43	8	7.25	4.32
8	2	7.17	5.44	25	5	7.30	4.32	44	8	7.20	4.41
				26	5	7.37	3.23	45	8	7.19	3.69
9	3	7.40	5.67	27	5	7.27	4.46	46	8	6.77	6.09
10	3	7.42	3.64	28	5	7.28	4.72	47	8	6.82	5.58
11	3	7.41	4.32	29	5	7.32	4.75				
12	3	7.37	4.73	30	5	7.32	4.99				
13	3	7.34	4.96								
14	3	7.35	5.04	31	6	7.38	4.78				
15	3	7.28	5.22	32	6	7.30	4.73				
16	3	7.30	4.82	33	6	7.29	5.12				
17	3	7.34	5.07	34	6	7.33	4.93				
				35	6	7.31	5.03				
				36	6	7.33	4.93				



Eksempel II: ventrikkelsonde mot postoperativ kvalme

- Dobbelt blind studie ved St. Elisabeth
- 30 / 29 pasienter uten / med sonde
- Registrerert kvalme (ingen / litt / endel / svært mye) hver tredje time, totalt 8-11 ganger.
- Er det forskjell på kvalme med og uten sonde?

Summasjonsmål: max. kvalme (blant 8 tidspkt)

			Ventrikkelsonde		Total
			Nei	Ja	
Kvalme	lite eller ingen	Antall	18	24	42
		%	60,0%	82,8%	71,2%
	betydelig	Antall	12	5	17
		%	40,0%	17,2%	28,8%
Total		Antall	30	29	59
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Betinget test, eksakt p-verdi = 0.0848 (Fisher)

Ubetinget test, eksakt p-verdi = 0.067

Eksempel III: mobilisering etter hjertekirurgi

- Observasjonsstudie ved St. Elisabeth
- Blandet venøs oksygenmetning målt på samme pasient ved tidspunktene T1-T6:
 - Hvilende, i seng T1
 - Sittende i stol T2
 - Stå/gå ved senga T3
 - Sittende i stol T4
 - Stå/gå ved senga T5
 - Hvilende, i seng T6

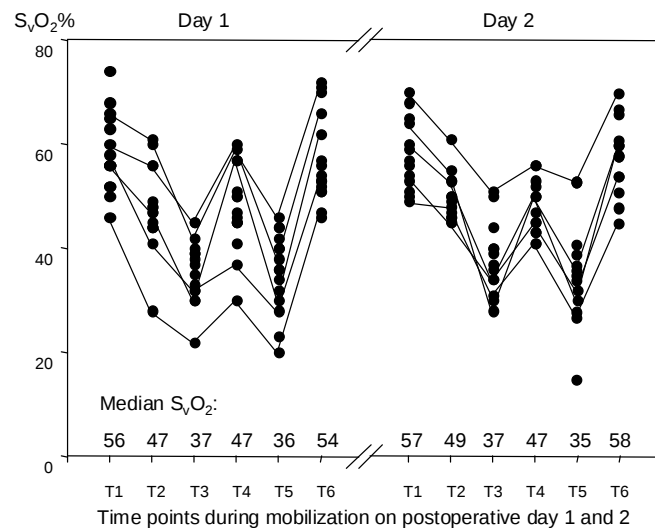
Observasjoner...

En pasient

Ett tids-punkt

	svo21.1	svo21.2	svo21.3	svo21.4	svo21.5	svo21.6	var
1	46	28	22	30	20	47	
2	56	47	30	57	30	62	
3	65	60	40	57	44	70	
4	52	44	35	45	34	52	
5	52	44	33	45	36	46	
6	66	61	42	59	46	71	
7	68	48	30	45	23	56	
8	56	48	38	47	40	54	
9	50	47	37	41	40	51	
10	60	56	45	60	38	66	
11	58	41	32	37	28	53	
12	56	45	39	50	36	51	
13	63	44	39	51	42	57	
14	74	56	45	50	44	72	
15	56	49	32	46	32	53	

Plott...



Randomized blocks ANOVA

- Parvis t-test utvides til ≥ 2 grupper
- Behandling applisert på samme individ (i tilfeldig rekkefølge, --- ikke over tid!)
- Konsept: 2-veis ANOVA, men uten interaksjon mellom faktorene
- Betrakter individer som "blokker"
- "Post-hoc" tester som vanlig

Andre mulige løsninger...

- Repeated measurements ANOVA
- Friedman's test



Mobox_3_dag1.sav

Friedmans test: ikke-parametrisk analog til RB ANOVA

- Blokk-versjon av fortegnstest/ Kruskal-Wallis' test
- Behandling applisert på samme individ (i tilfeldig rekkefølge)
- Konsept: 2-veis "ANOVA" basert på ordning (rang), ingen interaksjon
- Betrakter individer som "blokker"
- "Post-hoc" test:
f.eks. Wilcoxon's signed rank test, med Bonferroni-korreksjon ihht. design

Repeated measurements ANOVA - to varianter

Univariat

- Én avhengig variabel (utfallsvariabel);
hvert "subject" (her: pasient) følges under varierende eksperimentelle betingelser
 - Within subjects factors (kan være tid...)
 - Between subjects factors
 - Kovariater (kontinuerlige variable som f.eks. alder, vekt)
- "Naturlig" modell

Repeated measurements ANOVA - to varianter

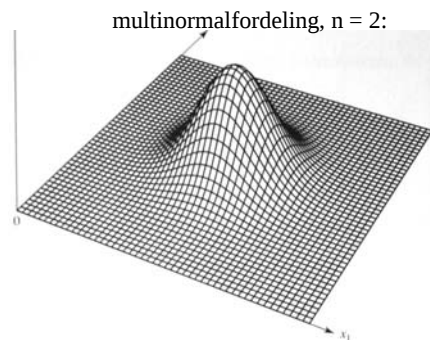
Univariat, forts.

- Størst styrke
- Hvordan håndtere manglende observasjoner ?
- Forutsetter "sfærisitet", bl.a.
lik kovarians/korrelasjon for alle observasjoner
 - Tester for dette (Mauchly's test)
 - Justering av F-testens frihetsgrader; strengere krav til signifikans

Repeated measurements ANOVA

Multivariat

- Mange simultane avhengige variable (utfallsvariable) analyseres samtidig; hvert "subject" gir opphav til en observasjon av flere avhengige variable
- Antar multi-Normalfordeling av observasjonene
- Fleksibel korrelasjonsstruktur
- Hvordan håndtere manglende observasjoner ?
- Vanskeligere å tolke
- Lavere styrke



Repeated measurements ANOVA

- SPSS
 - General linear model → repeated measurements
- Kinnear & Gray kap. 9: "within subjects experiments"