

# Berücksichtigung von Kovariablen bei Nichtparametrischer simultaner Inferenz

Thomas Asendorf  
Institut für Medizinische Statistik  
Humboldtallee 32  
Göttingen  
thomas.asendorf@med.uni-goettingen.de

Edgar Brunner  
Institut für Medizinische Statistik  
Humboldtallee 32  
Göttingen  
ebrunne1@gwdg.de

## Zusammenfassung

In vielen Versuchen und Studien werden Beobachtungen unter mehr als zwei verschiedenen Behandlungen erhoben. Die hierbei interessierende Zielgröße, die sogenannte Response, wird häufig durch weitere Variablen - Kovariablen - beeinflusst. Ist beispielsweise der Cholesterinspiegel von Patienten unter einer Behandlung eine mögliche Zielgröße, so kann sich der BMI der Patienten ebenfalls auf den Cholesterinspiegel auswirken. Die Messung des Cholesterinspiegels als alleinige Zielgröße zur Bewertung des Behandlungserfolgs kann daher ohne eine Berücksichtigung des BMI zu nicht korrekten Entscheidungen führen. Häufig sind weder die abhängige Variable, noch die Kovariablen normalverteilt, wodurch eine nichtparametrische Auswertung notwendig wird. Ziel der nichtparametrischen Berücksichtigung von Kovariablen ist es die abhängige Variable um den Einfluss von Kovariablen zu adjustieren und sogenannte bereinigte Schätzer der Behandlungseffekte in Testverfahren zu verwenden.

Es wird ein SAS-Makro vorgestellt, um Kovariablen in einem nichtparametrischen Modell zu berücksichtigen und simultan Testentscheidungen im einfaktoriellen Modell zu fällen. Die Hypothesen werden mithilfe nichtparametrischer relativer Behandlungseffekte formuliert. Es werden rangbasierte multiple Kontrasttests und simultane Konfidenzintervalle vorgestellt, deren Testentscheidungen kompatibel sind. Die Prozedur erlaubt das Testen beliebiger Kontraste der relativen Behandlungseffekte (z.B. many-to-one, all-pairs, changepoint). Die Prozedur wird einer Simulationsstudie unterzogen und das SAS-Makro wird anhand eines aktuellen Beispiels erläutert.

**Schlüsselwörter:** Nichtparametrisch, Simultane Konfidenzintervalle, Kovariablen, Einfaktorielles Modell

## 1 Einleitung

In einem einfaktoriellen Modell ist der Einfluss eines Faktors auf eine Zielgröße, die abhängige Variable, von Interesse. In vielen klinischen Studien, aber auch anderen Experimenten, werden neben der abhängigen Variablen auch weitere Daten an Probanden erhoben, die nicht von evaluativer Bedeutung sind und oft lediglich zur Beschreibung des Patientenkollektivs verwendet werden. Diese Variablen werden als *Kovariablen* bezeichnet. Während Kovariablen nicht von evaluativer Bedeutung sind, können diese dennoch einen bedeutenden Anteil an der Erklärung der abhängigen Variable haben. Im parametrischen Kontext ist für die Berücksichtigung von Kovariablen die ANCOVA (siehe z.B. Timm 1975, S.359) das bewährteste statistische Verfahren. Bei der Evaluation eines Faktors im einfaktoriellen Design, wird durch die Hinzunahme der Kovariablen mittels der ANCOVA ggf. ein Powergewinn erzielt.

Häufig genügt jedoch nicht nur die globale Testentscheidung, also ob der Faktor einen Einfluss auf die abhängige Variable hat, sondern es ist auch von Interesse welche Faktorstufen sich unterscheiden. Für diese Fragestellung wurden simultane Testprozeduren entwickelt (siehe Hothorn et al., 2008). Diese ermöglichen es Testentscheidungen über die Individualhypothesen zu treffen, die mit der Globalhypothese vereinbar sind.

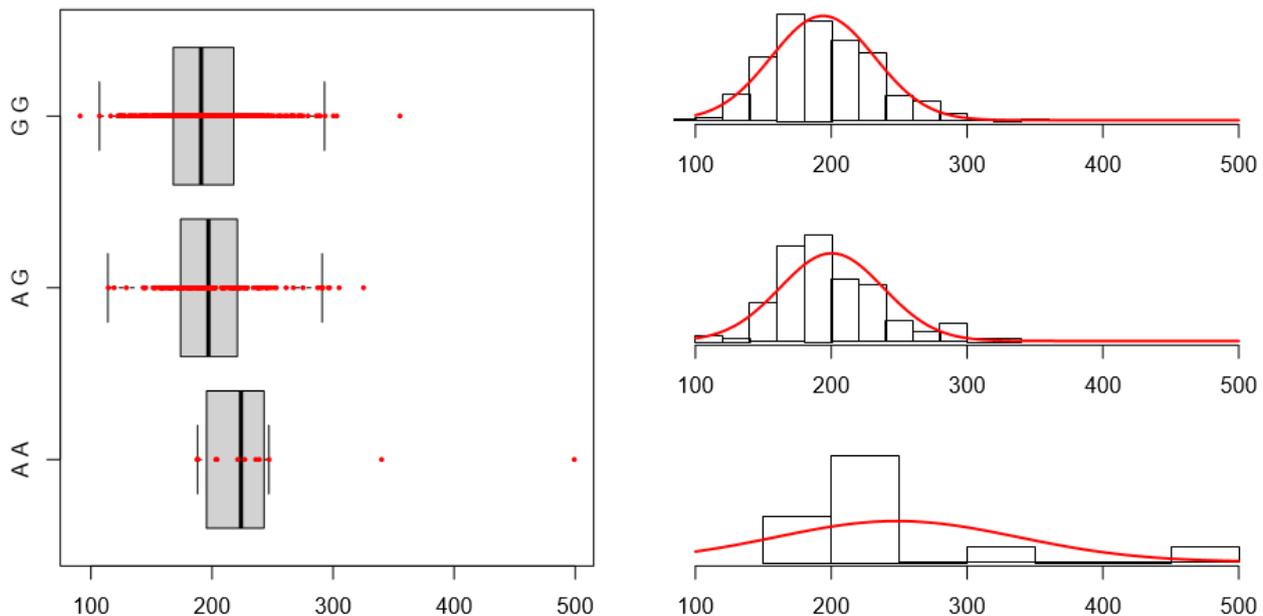
Eine Einschränkung der ANCOVA ist die Annahme der Normalverteilung der abhängigen Variable und der Kovariablen. Um Kovariablen in einem nichtparametrischen Kontext zu berücksichtigen, entwickelten unter anderem Langer (1998) und Siemer (1999) nichtparametrische Verfahren, die es ermöglichen, eine globale Testentscheidung bzgl. des Faktors zu fällen. Um auch Testentscheidungen für Individualhypothesen zu treffen, erweiterte Asendorf (2013) die nichtparametrischen Verfahren um eine simultane Testprozedur. Diese ermöglicht nicht nur festzustellen, ob ein Faktor einen Einfluss auf die abhängige Variable hat, sondern auch welche Faktorstufen sich von einander unterscheiden.

### 1.1 Motivierendes Beispiel – The Bogalusa Heart Study

Als Demonstration der Notwendigkeit einer simultanen Testprozedur, die Kovariablen in einem nichtparametrischen Kontext berücksichtigt, betrachten wir die Bogalusa Heart Study aus Konietschke et al. (2012). Ziel dieser Studie war die Validierung eines statistischen Zusammenhangs zwischen bestimmten Genotypen von Patienten und ihrem Cholesterinspiegel. Dazu wurden 525 Probanden rekrutiert und neben der Genomsequenzierung insgesamt 12 klinisch relevante Messwerte an diesen erhoben. Insbesondere stellte sich für den Studienleiter die Frage, ob der Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) rs7738656 des Gens C6orf170/GJA1 für einen erhöhten Cholesterinspiegel verantwortlich ist. Der SNP kann dabei drei verschiedene Ausprägungen haben: GG, AG und AA. Dabei bezeichnet AA ein Individuum welches an beiden Chromosomen am SNP Adenin Basen vorweist. Die Faktorstufe AG bezeichnet ein Individuum mit einer Adenin Base auf einem Chromosom und einer Guanin Base auf dem anderen Chromosom und GG bezeichnet ein Individuum mit Guanin Basen auf beiden Chromosomen.

Somit liegt ein einfaktorielles Design vor mit dem Faktor Genotyp und den Faktorstufen AA, AG und GG. Als Kovariablen verwenden wir drei der 12 zusätzlich erhobenen klinischen Merkmale, nämlich Alter, Pulsfrequenz und den BMI der Probanden.

Betrachten wir den Cholesterinspiegel der Studienteilnehmer (Abbildung 1), stellen wir schnell fest, dass insbesondere Probanden mit dem AA Genotyp eine sehr schiefe Verteilung des Cholesterinspiegels vorweisen und damit die Normalverteilungsannahme nicht getroffen werden kann.



**Abbildung 1:** Verteilung der abhängigen Variablen (Cholesterinspiegel) in den Faktorstufen AA, AG und GG.

In den folgenden Abschnitten werden wir sehen, wie eine nichtparametrische Auswertung methodisch erfolgt und wie die Eingabe in ein SAS Makro ermöglicht wird.

## 2 Hintergrund und Theorie

In diesem Abschnitt werden wir das unterliegende Modell, die daraus resultierenden Hypothesen und auch eine simultane Testprozedur vorstellen. Die gegebenen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Für das Verfahren vorliegende Datenstruktur.

Faktor Level	Abh. Variable	1. Kovariable	...	d. Kovariable
1	$X_{11}^{(0)}$	$X_{11}^{(1)}$	...	$X_{11}^{(d)}$
1	$X_{12}^{(0)}$	$X_{12}^{(1)}$	...	$X_{12}^{(d)}$
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
1	$X_{1n_1}^{(0)}$	$X_{1n_1}^{(1)}$	...	$X_{1n_1}^{(d)}$
2	$X_{21}^{(0)}$	$X_{21}^{(1)}$	...	$X_{21}^{(d)}$
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
a	$X_{an_a}^{(0)}$	$X_{an_a}^{(1)}$	...	$X_{an_a}^{(d)}$

Der zu betrachtende Faktor hat somit  $i = 1, \dots, a$  Faktorstufen mit jeweils  $n_i$  Beobachtungen pro Faktorstufe  $i$ . Insgesamt liegen die Kovariablen  $1, \dots, d$  vor und die abhängige Variable mit Supraindex 0.

## 2.1 Statistisches Modell

In nichtparametrischen Verfahren können Unterschiede zwischen Faktorstufen durch *relative Behandlungseffekte* ausgedrückt werden. Um die Theorie des nichtparametrischen Modells mit Kovariablen zu verstehen, ist es zunächst notwendig, ein paar Begriffe aus dem nichtparametrischen Modell ohne Kovariablen zu erläutern. Wir definieren zunächst die *normalisierte Verteilungsfunktion* durch:

$$F_i^{(r)}(x) = P\left(X_{ik}^{(r)} < x\right) + \frac{1}{2}P\left(X_{ik}^{(r)} = x\right).$$

Die Verwendung der normalisierten Verteilungsfunktion anstelle der üblichen Verteilungsfunktion ermöglicht die Berücksichtigung von Daten mit Bindungen. Es ist bekannt, dass relative Behandlungseffekte, die nur durch unterschiedliche Verteilungsversionen ausgedrückt werden, bei mehr als zwei Faktorstufen zu widersprüchlichen Aussagen führen können. Siehe in diesem Kontext Efron's Würfel Paradoxon (Brown und Hettmansperger, 2002). Um diese zu vermeiden, werden relative Behandlungseffekte im Allgemeinen über eine *mittlere Verteilungsfunktion* definiert, hier gegeben durch:

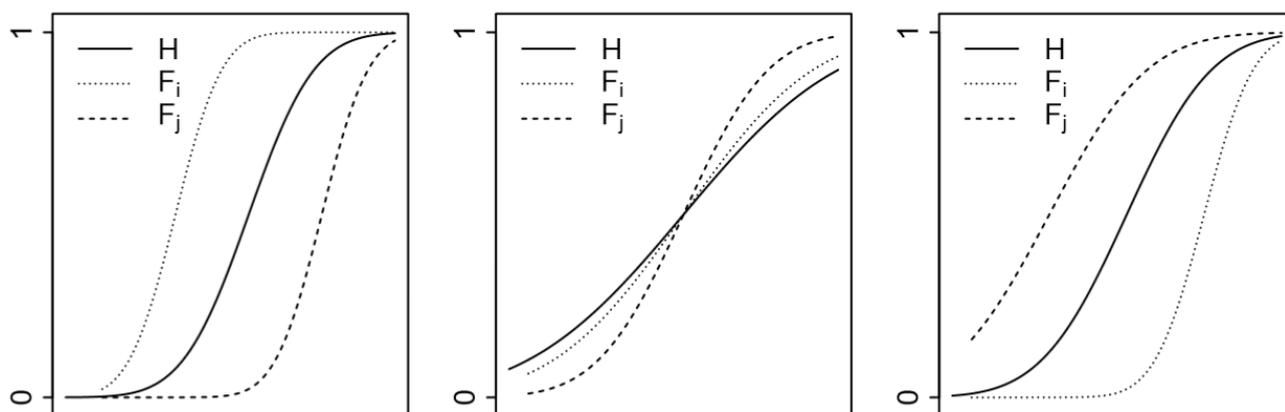
$$H^{(r)}(x) = \sum_{i=1}^a \omega_i F_i^{(r)}(x),$$

wobei es sich bei den Werten  $\omega_i$  um Gewichte mit Summe 1 handelt. Wir verwenden die ungewichtete Form der mittleren Verteilungsfunktion, gegeben durch die Gewichte  $\omega_i = 1/a$ . Diese hat den Vorteil, dass Hypothesen, welche über relative Behandlungseffekte gestellt werden, nicht von den Stichprobenumfängen abhängen. Relative Behandlungseffekte werden somit mithilfe der mittleren

Verteilungsfunktion definiert durch:

$$p_i^{(r)} = \int H^{(r)} dF_i^{(r)}.$$

Mithilfe der relativen Behandlungseffekte lassen sich Unterschiede zwischen den Faktorstufen beschreiben. Abbildung 2 beschreibt den Zusammenhang zwischen möglichen Verteilungsfunktionen  $F_i$  und  $F_j$ , der dazugehörigen mittleren Verteilungsfunktion  $H$  und den daraus berechneten relativen Behandlungseffekten.



**Abbildung 2:** Verteilungen mit daraus resultierenden relativen Behandlungseffekten  $p_i$  und  $p_j$ . Links:  $p_i < p_j$  Mitte:  $p_i = p_j$  Rechts:  $p_i > p_j$ .

Durch relative Behandlungseffekte erhalten wir die Möglichkeit, die Faktorstufen auf Unterschiede zu überprüfen, ohne dabei Verteilungsannahmen an die Daten zu treffen. Die Hinzunahme von Kovariablen zwingt uns jedoch, eine Annahme über den Zusammenhang der abhängigen Variablen und den Kovariablen zu treffen. Dieser Zusammenhang wird innerhalb der *asymptotischen Rangtransformation* (siehe z.B. Akritas, 1990) formuliert und ermöglicht uns die Definition sogenannter *adjustierter relativer Behandlungseffekte*:

$$p_i^* = p_i^{(0)} - \sum_{r=1}^d \gamma^{(r)} p_i^{(r)}.$$

Dabei handelt es sich bei den Parametern  $\gamma^{(r)}$  um unbekannte, jedoch feste, Regressionsparameter. Adjustierte relative Behandlungseffekte haben als Linearkombination von relativen Behandlungseffekten nicht mehr die Eigenschaften dieser, verhalten sich aber ähnlich in dem Sinne, dass Unterschiede in den Faktorstufen der abhängigen Variablen, adjustiert um die Kovariablen, unterschiedliche adjustierte relative Behandlungseffekte implizieren.

## 2.2 Formulierung von Hypothesen

Unterschiede zwischen Faktorstufen spiegeln sich in diesem statistischen Modell in Unterschieden zwischen den adjustierten relativen Behandlungseffekten wieder. Daher werden Hypothesen über die adjustierten relativen Behandlungseffekte formuliert.

Sei dazu  $\mathbf{C} \in R^{q \times a}$  eine Hypothesenmatrix. Dann formulieren wir Hypothesen der Form:

$$H_0: \mathbf{C}\mathbf{p}^* = \mathbf{0}.$$

Dabei ist  $\mathbf{p}^* = (p_1^*, \dots, p_a^*)'$  der Vektor der adjustierten relativen Behandlungseffekte. Hierbei ist  $\mathbf{C}$  eine *Kontrastmatrix*, also eine Matrix deren Zeilensummen gleich Null sind. Die Wahl der Kontrastmatrix hängt dabei von der Fragestellung des Versuchs ab.

## 2.3 Simultanes Testverfahren

Betrachtet man eine Zeile  $\mathbf{c}_l'$  der Hypothesenmatrix  $\mathbf{C}$ , so definiert diese Zeile durch:

$$H_0^{(l)}: \mathbf{c}_l' \mathbf{p}^* = 0$$

eine *Individualhypothese*. Ziel eines simultanen Testverfahrens ist es, diese Individualhypothesen gleichzeitig so zu testen, dass die familienbezogene Fehlerrate eingehalten wird. Dabei wird die Globalhypothese verworfen, sobald eine der Individualhypothesen verworfen wird.

Mithilfe geeigneter Schätzer,  $\hat{p}_i$   $i = 1, \dots, a$ , (für eine ausführliche Beschreibung dieser siehe Asendorf, 2013) für die adjustierten relativen Behandlungseffekte ist es möglich zu zeigen, dass der Term:

$$\sqrt{N}(\hat{\mathbf{p}}^* - \mathbf{p}^*) \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{V}_N)$$

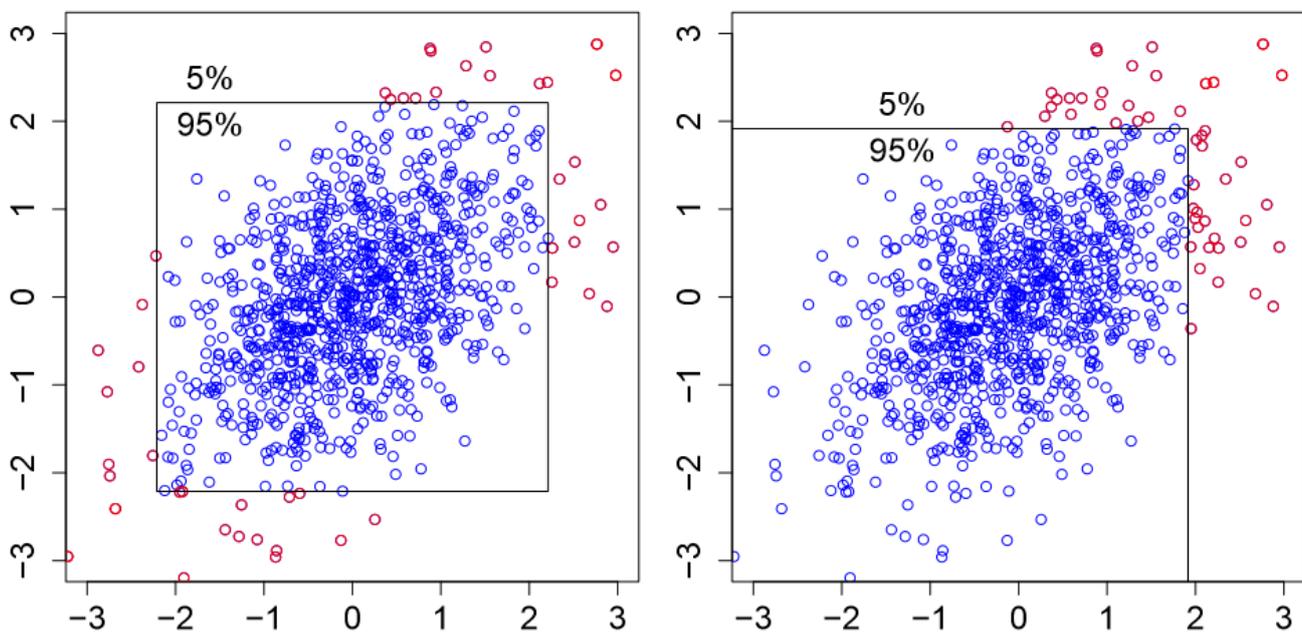
asymptotisch multivariat normalverteilt ist mit Erwartungswertvektor  $\mathbf{0}$  und Kovarianzmatrix  $\mathbf{V}_N$ . Durch einen geeigneten Schätzer  $\hat{\mathbf{V}}_N$  für die Kovarianzmatrix  $\mathbf{V}_N$  (siehe Asendorf, 2013), lassen sich mit Hilfe dieser asymptotischen Eigenschaft Teststatistiken für die Individualhypothesen berechnen:

$$T_l^{p^*} = \frac{\sqrt{N} \mathbf{c}_l' (\hat{\mathbf{p}}^* - \mathbf{p}^*)}{\sqrt{\hat{v}_{ll}}} \sim N(0,1),$$

wobei  $\hat{v}_{ll} = \mathbf{c}_l' \hat{\mathbf{V}}_N \mathbf{c}_l'$  ist. Der nächste Schritt besteht darin, einen geeigneten kritischen Wert zu ermitteln, zu dem die Individualhypothese verworfen wird, sollte die dazugehörige Teststatistik diesen Wert überschreiten. Dabei muss der gewählte kritische Wert für

alle Individualhypothesen gleich sein, um eine simultane Testprozedur zu ermöglichen. Entscheidend bei der Wahl eines kritischen Wertes ist die Beachtung der Korrelation zwischen den Teststatistiken der Individualhypothesen, um das multiple Signifikanzniveau einzuhalten.

Als kritischer Wert eignet sich ein zum Signifikanzniveau passendes *equikoordinates Quantil*. Equikoordinate Quantile sind kubische Quantile einer multivariaten Verteilung, mit identischen Achsenabschnitten auf allen Dimensionen. Abbildung 3 veranschaulicht equikoordinate Quantile einer zwei dimensional multivariaten Normalverteilung.



**Abbildung 3:** Equikoordinate Quantile der zwei dimensional multivariaten Normalverteilung. Links: Zweiseitiges 95% Quantil. Rechts: Einseitiges 95% Quantil.

Mithilfe eines equikoordinaten Quantils der multivariaten Normalverteilung wird ein simultanes Testverfahren ermöglicht. Dabei geht die geschätzte Kovarianzmatrix  $\hat{\mathbf{V}}_N$  in die Berechnung ein. Erste Simulationen haben gezeigt, dass die Annäherung an die multivariate Normalverteilung jedoch sehr langsam erfolgt und daher eine Approximation durch eine multivariate t-Verteilung, insbesondere für kleine Stichproben, zu erheblichen besseren Ergebnissen führt.

### 3 Simulationen

Das Verhalten der Prozedur hinsichtlich des Niveaus und der Power wurde in zahlreichen Simulationen untersucht. Hier präsentieren wir ausgewählte Simulationsergebnisse, während weitere Simulationsergebnisse Asendorf (2013) zu entnehmen sind.

### 3.1 Niveausimulation

Umfangreiche Niveausimulationen haben gezeigt, dass das multiple Signifikanzniveau in vielen Situationen gut eingehalten wird und eine Verbesserung gegenüber den bisherigen Globaltests darstellt. In einigen Situationen, wie der hier präsentierten, wird das Signifikanzniveau sogar besser eingehalten als in den parametrischen Alternativen.

Für die folgende Simulation wurde die abhängige Variable wie folgt generiert:

$$X_{ik}^{(0)} = \sum_{r=1}^d \exp\left(X_{ik}^{(r)}\right) + \exp(U_{ik}) \quad \text{mit } X_{ik}^{(r)} \sim N(0,1) \quad \text{und } U_{ik} \sim N(0,1).$$

Simuliert wurde ein balanciertes Versuchsdesign mit  $a = 3$  Faktorstufen zum globalen Signifikanzniveau von 0,05. Tabelle 2 zeigt Resultate für die vorgestellte simultane Testprozedur (t-approx), der nichtparametrischen simultanen Testprozedur, welche keine Kovariablen berücksichtigt (no cov) und der parametrischen simultanen Testprozedur (parametric) bei 10.000 Simulationsdurchläufen.

**Tabelle 2:** Niveausimulation. Design: Balanciert mit  $n_i = 7,10,15,25,50$  Beobachtungen. Faktorstufen:  $a = 3$ . Anzahl der Kovariablen:  $d = 1,2,5$

Kovariablen $d$	Beobachtungen $n_i$	t-approx	No cov	Parametric
1	7	0,0550	0,0716	0,0348
	10	0,0507	0,0627	0,0321
	15	0,0520	0,0632	0,0369
	25	0,0502	0,0554	0,0369
	50	0,0505	0,0518	0,0428
2	7	0,0675	0,0790	0,0356
	10	0,0546	0,0587	0,0348
	15	0,0548	0,0594	0,0364
	25	0,0578	0,0549	0,0379
	50	0,0531	0,0531	0,0419
5	7	0,1256	0,0663	0,0398
	10	0,0972	0,0624	0,0388
	15	0,0797	0,0616	0,0386
	25	0,0661	0,0573	0,0359
	50	0,0519	0,0514	0,0397

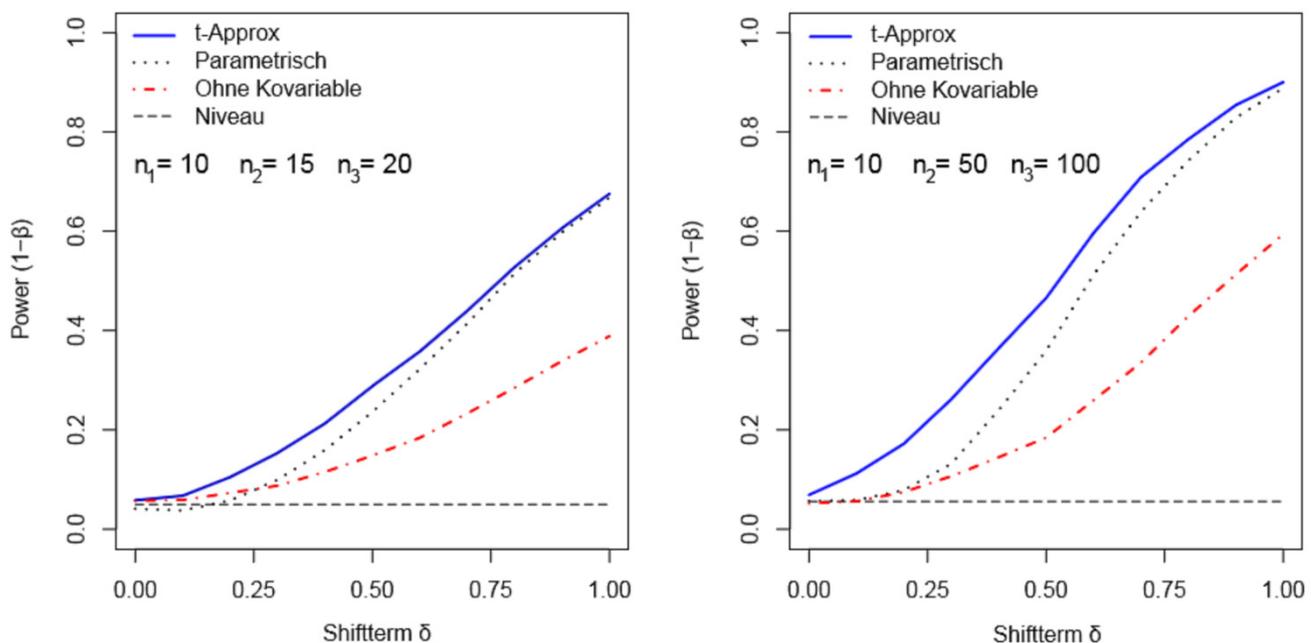
Die Prozedur hält das globale Signifikanzniveau weitgehend gut ein. Es zeigt sich jedoch, dass mit steigender Anzahl von Kovariablen auch die Anzahl der Beobachtungen steigen muss. Weitere Simulationen haben ergeben, dass mindestens 10 Beobachtungen pro Faktorstufe und pro Kovariable vorliegen sollten, um das Niveau ausreichend gut einzuhalten. Ansonsten tendiert das Verfahren zu liberalen Ergebnissen.

### 3.2 Powersimulation

Für die hier präsentierte Powersimulation wurde die abhängige Variable genauso wie in der Niveausimulation generiert, jedoch mit einem Shiffterm  $\delta$  auf Faktorstufenebene:

$$X_{ik}^{(0)} = \sum_{r=1}^d \exp\left(X_{ik}^{(r)}\right) + \exp(U_{ik}) + \delta(i - 1).$$

Mit steigendem Shiffterm  $\delta$  wird somit der Gruppenunterschied immer größer und ein Verwerfen der Globalhypothese wahrscheinlicher. Abbildung 4 zeigt die Power der Prozeduren mit steigendem Shiftparameter.



**Abbildung 4:** Powersimulation. Design: Balanciert mit 10 Beobachtungen pro Faktorstufe (links) und 25 Beobachtungen pro Faktorstufe (rechts)

Wie erhofft, bringt die Berücksichtigung der Kovariablen in dieser Datensituation einen Powerzuwachs gegenüber der Analyse ohne Kovariablen. Mit steigender Anzahl an Beobachtungen ist das Verfahren sogar der parametrischen Alternative überlegen.

## 4 SAS Makro

Um den SAS Anwendern die Verwendung des statistischen Verfahrens zu ermöglichen wurde das Verfahren im SAS Makro NP\_COV\_F1 erstellt. Das Makro lässt sich wie folgt aufrufen:

```
%NP_COV_F1(DATA=beispieldaten,
            FACTOR=gruppe,
            DEPVAR=abhvariable,
```

```
COV={cov1 cov2 cov3 ...},  
CONTRAST='Marcus'  
PSEUDO=1,  
CONFLEVEL=0.95,  
ALTERNATIVE='two.sided')
```

- DATA: In diesem Statement wird der Datensatz definiert, in dem die abhängige Variable, die gruppierende Variable und die Kovariablen gespeichert sind.
- FACTOR: Der Name der gruppierenden Variable im Datensatz.
- DEPVAR: Der Name der abhängigen Variable im Datensatz.
- COV: Ein Vektor der Namen der Kovariablen im Datensatz. Die Anzahl der Kovariablen darf die Anzahl der Beobachtungen nicht übersteigen.
- CONTRAST: Dem Contrast Statement kann entweder eine Kontrastmatrix übergeben werden, oder es kann ein bekannter Kontrast gewählt werden. Das Makro unterstützt die Kontrastmatrizen: Dunnett, Tukey, Sequen, Changepoint, Williams, Marcus, McDermott, UmbrellaWilliams und GrandMean.
- PSEUDO: Eine Variable die angibt ob mit der ungewichteten mittleren Verteilungsfunktion gearbeitet werden soll (1) oder mit der gewichteten mittleren Verteilungsfunktion (0).
- CONFLEVEL: Gibt das Konfidenzniveau der Prozedur an.
- ALTERNATIVE: Gibt an ob es sich um eine zweiseitige oder einseitige Alternative handelt. Auswahlmöglichkeiten sind two.sided (zweiseitige Alternative), greater und less (einseitige Alternativen).

## 4.1 Auswertung des Beispiels

Die Auswertung des Beispiels erfolgt somit durch folgende Eingabe:

```
%NP_COV_F1 (DATA=example,  
            FACTOR=rs7738656,  
            DEPVAR=tc,  
            COV={AGE BMI hr},  
            CONTRAST='Marcus'  
            PSEUDO=1,  
            CONFLEVEL=0.95,  
            ALTERNATIVE='two.sided')
```

Zunächst wird ein Output erzeugt, durch den der Anwender die eingegebenen Daten verifizieren kann.

**The SAS System**

Dependent Variable:	TC
---------------------	----

Covariates used:	AGE	BMI	HR
------------------	-----	-----	----

GroupLevels	Observations
AA	12
AG	140
GG	369

ContrastMatrix		
-1	0.2750491	0.7249509
-1	0	1
-0.078947	-0.921053	1

**Abbildung 5:** Verifikation des Inputs.

Das Makro bestätigt die verwendete abhängige Variable als auch die Kovariablen. Zusätzlich werden noch die Verwendeten Beobachtungen und die dazugehörigen Faktorstufen gelistet. Als letztes wird zur Verifizierung die verwendete Kontrastmatrix angegeben.

Im zweiten Teil des Outputs werden dann die Analyseergebnisse ausgegeben.

DegreesOfFreedom	
	66

Covariate	gamma
TC	-1
AGE	0.0801184
BMI	0.1953529
HR	0.0783065

Estimate	LowerCI	UpperCI	Statistic	pValue
-0.268271	-0.395804	-0.140738	-4.854898	0.0000165
-0.277281	-0.405197	-0.149365	-5.002915	0.000011
-0.052061	-0.111345	0.0072228	-2.02677	0.0946821

**Abbildung 6:** Parameterschätzungen und Ergebnisse der Analyse.

In der Ergebnisübersicht wird zunächst die Anzahl der Freiheitsgrade angezeigt, die in der t-Approximation verwendet wurden. Danach werden die Schätzer der Regressions-

koeffizienten ausgegeben. Der Regressionskoeffizient für die abhängige Variable ist immer -1, während die Regressionskoeffizienten der Kovariablen auch andere Werte annehmen können. Ein Regressionskoeffizient der nahe bei 0 liegt ist ein Indiz dafür, dass die Kovariable keinen Einfluss auf die abhängige Variable hat.

Zuletzt werden die Ergebnisse der Individualhypothesen dargestellt, wobei die  $l$ -te Zeile der  $l$ -ten Individualhypothese entspricht. D.h. das Testergebnis der ersten Zeile der Hypothesenmatrix  $\mathbf{C}$  ist der ersten Zeile der Ergebnisse zu entnehmen, das Testergebnis der zweiten Zeile ist der zweiten Zeile der Ergebnisse zu entnehmen, usw. Folgende Spalten sind den Analyseergebnissen zu entnehmen:

- Estimate: In dieser Spalte werden die geschätzten Effektgrößen angegeben,  $\mathbf{c}_l' \hat{\mathbf{p}}^*$ .
- LowerCI: Die untere Grenze der Konfidenzintervall der Effektgrößen  $\mathbf{c}_l' \mathbf{p}^*$ .
- UpperCI: Die obere Grenze der Konfidenintervalle der Effektgrößen  $\mathbf{c}_l' \mathbf{p}^*$ .
- Statistic: Die Teststatistiken  $T_l^p$ .
- pValue: Die zu den Individualhypothesen korrespondierenden p-Werte.

In diesem Beispiel werden somit die erste und zweite Individualhypothese Verworfen.

## 5 Diskussion

Das vorgestellte Verfahren bietet eine Möglichkeit, Kovariablen in einem nichtparametrischen Kontext zu berücksichtigen. Simulationen haben gezeigt, dass insbesondere für nicht-normalverteilte Daten eine höhere Power erzielt werden kann als mit konventionellen parametrischen Methoden. Dabei ist zwingend darauf zu achten pro berücksichtigter Kovariable mindestens 10 Beobachtungen pro Gruppe bereit zu stellen. Ansonsten, so haben Simulationen gezeigt, wird das globale Signifikanzniveau nicht mehr eingehalten und das Verfahren führt zu liberalen Ergebnissen.

## Literatur

- [1] M. G. Akritas: The rank transform method in some two-factor designs. Journal of the American Statistical Association, Volume 85, Number 409, 73-78. American Statistical Association, Alexandria, VA, 1990.
- [2] T. A. Asendorf: Adjusting for Covariates in Non-Parametric Simultaneous Inference. Masterarbeit, Georg-August-Universität Göttingen, 2013.
- [3] B. M. Brown, T. P. Hettmansperger: Kurskal-Wallis, multiple comparisons and Efron dice. Australian & New Zealand Journal of Statistics, Volume 44, Number 4, 427-438. Wiley-Blackwell, Richmond, VIC, 2002.
- [4] T. Hothorn, F. Bretz und P. Westfall: Simultaneous inference in general parametric models. Biometrical Journal, Volume 50, Number 3, 346-363. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008.

- [5] F. Konietschke, O. Libiger und L. Hothorn: Nonparametric evaluation of quantitative traits in population-based association studies when the genetic model is unknown. PLoS ONE, 7(2), 2012.
- [6] F. Langer: Berücksichtigung von Kovariablen im nichtparametrischen gemischten Modell. Dissertation, Georg-August-Universität Göttingen, 1998.
- [7] A. Siemer: Die Berücksichtigung von heterogen verteilten Kovariablen in einem nichtparametrischen Modell. Diplomarbeit, Georg-August-Universität Göttingen, 1999.
- [8] N.H. Timm: Multivariate Analysis with Applications in Education and Psychology. Brooks/Cole, Monterey, Calif., 1975.