
Optimale Cross-over Designs zur Maximum-Likelihood-Schätzung im Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

der Technischen Universität Dortmund

Der Fakultät Statistik

der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

Sarah Maria Urbanik

geb. Nennstiel

Dortmund, den 11. Dezember 2020

1. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Kunert

2. Gutachter: Dr. Uwe Ligges

Kommissionsvorsitzender: Prof. Dr. Jörg Rahnenführer

4. Mitglied: Prof. Dr. Guido Knapp

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Versuchsplanung und Modellierung von Cross-over Studien	5
2.1	Versuchsplanung	5
2.2	Modellierung	7
2.2.1	Lineares Modell	8
2.2.2	Proportionales Hazard-Modell	9
3	Kovarianz- und Informationsmatrizen der ML-Schätzer	15
3.1	Eine Schranke zur Beurteilung von Schätzern	16
3.2	Fisher-Informationsmatrix im linearen Modell	18
3.3	FIM im Cox-Modell bei Vernachlässigung von Zensierungen	19
3.4	FIM im Cox-Modell unter Berücksichtigung von Typ-I Zensierungen	21
3.5	FIM für den partiellen ML-Schätzer bei Typ-I Zensierungen	26
3.6	Cramér-Rao bei singulärer Informationsmatrix	31
4	Optimale Designs für das Cox-Modell mit und ohne Typ-I Zensierungen	35
4.1	Die Güte von Designs und Eigenschaften ihrer Informationsmatrizen	36
4.2	Die Optimalität von Designs im groben Cox-Modell	42
4.2.1	Lokal optimaler Versuchsplan im Punkt $\theta = (\mu, \mathbf{0}^T)^T$	49
4.2.2	Lokal optimaler Versuchsplan im Punkt $\mu \in \mathbb{R}$, $\tau = \mathbf{0}$, $\rho = \mathbf{0}$ und $\beta \neq \mathbf{0}$	50
4.3	Die Optimalität von Designs im feinen Cox-Modell	62
4.3.1	Lokal optimaler Versuchsplan im Punkt $\theta = (\mu, \mathbf{0}^T)^T$	63
4.3.2	Lokal optimaler Versuchsplan im Punkt $\tau = \mathbf{0}$, $\rho = \mathbf{0}$ sowie $\alpha \neq \mathbf{0}$ und $\beta \neq \mathbf{0}$	64

5	Ergebnisse bei endlichen Stichprobenumfängen	79
5.1	Aufbau der Simulationsstudie für endliche Stichprobenumfänge	82
5.2	Verhalten der Beobachtungswahrscheinlichkeiten	87
5.3	Effizienzen bekannter Blockdesigns im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen	96
5.3.1	Williams-Designs ($v = p$)	97
5.3.2	Generalized Youden Design ($v > p$)	115
5.3.3	Strongly balanced (uniform) Designs ($v < p$)	120
5.3.4	Zwischenfazit zum groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen	131
5.4	Effizienzen eines CNBDs im zirkulären Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen	133
5.5	Eigenschaften symmetrischer Designs im feinen Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen	141
5.5.1	Die Informationsmatrix der durchschnittlichen Blockeffekte	152
5.5.2	Eigenschaften der ML-Schätzung bei Vernachlässigung der Periodeneffekte	156
6	Zusammenfassung und Ausblick	173
	Symbolverzeichnis	181
	Anhang	185
	Literaturverzeichnis	229

1 Einleitung

Die Aufgabe der Statistik wird vielfach auf die Anwendung bestimmter Methoden zur Auswertung von Daten reduziert. Eine ebenso wichtige Rolle nimmt jedoch eine effiziente Datengewinnung ein, wobei ein Experiment häufig durch seine Ressourcen beschränkt ist. Unnötige Untersuchungen sind aufgrund steigender Kosten bei gleichbleibender Datenqualität zu vermeiden. Laut Toutenburg (1994, S. 1) können die Methoden der statistischen Versuchsplanung vielfach das Ziel der Erzeugung von *information-rich-data* erreichen. Die Gestalt eines Versuchsplans wird dabei im Wesentlichen durch seine zugrunde liegenden Forschungsfragen bestimmt. Je nach Experimentsituation existiert eine Vielzahl an Klassen von Designs mit unterschiedlichen Eigenschaften.

In sogenannten *Cross-over Experimenten* werden verschiedenen Versuchseinheiten mehrere Behandlungen zugeordnet. Die zugehörigen *Cross-over Designs* finden ihre Anwendung neben weiteren Forschungsgebieten häufig in der *klinischen Medizin* (z. B. Senn (2002)), der *Sensorik* (z. B. Kunert und Sailer (2006)) und der *Landwirtschaft* bzw. dem *Gartenbau* (z. B. Besag und Kempton (1986)). Derartige Experimente besitzen bezüglich der benötigten Anzahl an Versuchseinheiten den Vorteil, Kosten zu reduzieren. Im Gegensatz zu anderen Versuchsanordnungen ist es aufgrund von Mehrfachmessungen möglich, mittels eines geringeren Stichprobenumfangs die gleiche Anzahl an Ergebnissen zu generieren. Gleichzeitig erfordern Cross-over Experimente bei der Modellierung häufig die Berücksichtigung möglicher Nachwirkungseffekte, weshalb die Bestimmung eines geeigneten Versuchsplans erschwert wird.

Das Bestreben, einen der Situation angemessenen, optimalen Versuchsplan zu finden, wird zudem verkompliziert, sobald der betrachteten Zielgröße Ereigniszeiten zugrunde liegen. Eine Modellierung mittels eines linearen Modells ist in diesem Fall nicht zielführend, vielmehr ist die Klasse der Ereigniszeitmodelle zu betrachten. Diese beinhalten eine Vielzahl verschiedener regressionsanalytischer Verfahren. Eines der in der Literatur am häufigsten zitierten Modelle zur Ereigniszeitanalyse ist das *Cox-Modell* (Cox, 1972). Ein Ereignis kann durch den Tod oder

Ausfall einer Versuchseinheit bestimmt sein. Ebenso werden in der Praxis vielfach Ereignisse beobachtet, die beispielsweise durch das Ausschalten eines Werbevideos oder den Zeitpunkt des Austreibens einer Pflanze beschrieben werden. In diesen Untersuchungen erfolgen häufig mehrfache Messungen an einer Versuchseinheit. Für den Vergleich mehrerer Behandlungen stammen die Ereigniszeiten dann aus einem Cross-over Experiment.

Die der Arbeit zugrunde liegende Situation beinhaltet ein Cross-over Experiment, dessen zu untersuchende Größe durch Ereigniszeiten beschrieben ist und dem das Cox-Modell unter Berücksichtigung von Nachwirkungseffekten unterstellt wird. Weiter werden in diesem Zusammenhang Zensierungen ermöglicht. Deren Hinzunahme bedeutet, dass nicht jeder Versuch zwingend eine Beobachtung zur Folge hat und unter bestimmten Voraussetzungen stattdessen eine Zensierung (Klein und Moeschberger, 1999, S. 64 ff.) vorliegt. Ob eine solche Zensierung vorliegt, hängt neben zufälligen Einflüssen von den wahren Modellparametern ab, weshalb optimale Versuchspläne nur unter starken Restriktionen bestimmt werden können. Die Autoren López-Fidalgo et al. (2009) beschreiben eine allgemeine Theorie für optimale Designs zur Cox-Regression, während Konstantinou et al. (2014) in diesem Zusammenhang optimale Designs für zweiparametrische nicht-lineare Modelle für Überlebenszeiten bestimmen, deren Ergebnisse Konstantinou et al. (2015) für verschiedene Schätzer der Parameter erweitern. Die beschriebenen Ergebnisse lassen jedoch die Frage nach der Bestimmung optimaler Block- bzw. Cross-over Designs weitestgehend offen. Das Ziel der Arbeit besteht daher darin, Eigenschaften von Designs zu bestimmen, die unter festgelegten Bedingungen für die Maximum-Likelihood-Schätzung von Behandlungseffekten im Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen optimal sind. Dazu werden insbesondere asymptotische Eigenschaften aus der Literatur bekannter (Block-) Designs mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten untersucht. Die Ergebnisse sollen Aufschluss darüber geben, ob die bereits bekannten Designs mit ihren Eigenschaften auch für das Cox-Modell eine geeignete Wahl zur Versuchsplanung darstellen können.

Im Rahmen der Arbeit soll mittels theoretischer sowie computergestützter Analysen in Form von Simulationen auf die verschiedenen Problemstellungen eingegangen werden. In diesem Zusammenhang werden in Kapitel 2 zu Beginn die Themen zur Versuchsplanung und Modellwahl konkretisiert. Dazu wird der Begriff und die Zusammensetzung eines Cross-over Designs illustriert und näher erläutert (Unterkapitel 2.1). Weiter werden im zweiten Unterkapitel 2.2 zunächst die Modellierung von Daten mittels des linearen einfachen Cross-over Modells erklärt. In diesem Zusammenhang wird fortführend das proportionale Hazard-Modell als übergeordnete

Klasse des Cox-Modells sowie der Begriff der Typ-I Zensierungen erläutert, bevor anschließend eine konkrete Modellierung einer Cross-over Studie mittels eines solchen Ereigniszeitmodells beschrieben wird. In diesem Zusammenhang werden auch die sogenannten *Designmatrizen* beschrieben. Diese werden unter anderem zur Bestimmung der Informationsmatrix eines Designs verwendet.

Wie die einzelnen *Fisher-Informationsmatrizen* für die betrachteten Modelle hergeleitet werden können, wird in Kapitel 3 beschrieben (Unterkapitel 3.2 bis 3.5). In Unterkapitel 3.1 werden dazu zu Beginn wichtige Instrumente aus der Schätztheorie zur effizienten Parameterschätzung eingeführt. Im letzten Unterkapitel 3.6 wird die sogenannte *Cramér-Rao Schranke* für den Fall singulärer Kovarianzmatrizen bestimmt.

Die Inhalte aus den Kapiteln 2 und 3 dienen Kapitel 4 als Grundlage, auf deren Basis die Bestimmung optimaler Designs im Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen erfolgt. Während im ersten Unterkapitel 4.1 allgemeine Informationen über optimale Designs und die Eigenschaften ihrer Informationsmatrizen vorgestellt werden, werden in den beiden folgenden Unterkapiteln 4.2 und 4.3 optimale Designs gesucht. Unter verschiedenen Modellvoraussetzungen und Annahmen an deren Parameter werden insbesondere asymptotische Eigenschaften zur Optimalität von (approximativen) Designs unter Verwendung der Kushner (1997)-Methode ermittelt.

Das Kapitel 5 dient des Weiteren der Suche nach (optimalen) Designs im endlichen Stichprobenraum. Die dort beschriebenen Ergebnisse beruhen in weiten Teilen auf Simulationsergebnissen bei Stichprobenumfängen bis zu 150 Versuchseinheiten. In Unterkapitel 5.1 erfolgt zunächst eine Übersicht über den Aufbau der Simulationsstudie, mithilfe derer unter Verwendung von Φ_A -Effizienzen Aussagen über die Optimalität bekannter Blockdesigns, wie beispielsweise des *Williams-Designs* (Williams, 1949), getroffen werden. Das Unterkapitel 5.2 beschreibt das Verhalten der Zensierungswahrscheinlichkeiten und deren Erwartungswerte, wenn die Zensierungswahrscheinlichkeiten als unabhängig identisch verteilt vorausgesetzt werden. Mithilfe dieses Wissens können einige Simulationsergebnisse besser verstanden und somit auch leichter interpretiert werden. In der Situation, dass Daten mittels eines Cox-Modells ohne Periodeneffekte angepasst sind, erfolgen in Unterkapitel 5.3 unter verschiedenen Vorgaben der übrigen Modellparameter Vergleiche von Effizienzen für feste und zufällig erzeugte Designs. Die Ergebnisse sollen zeigen, dass es in vielen Situationen durchaus lohnenswert ist, die Daten nach einem festen Schema zu erheben. Gleichzeitig werden auf diese Weise die theoretischen Ergebnisse aus Unterkapitel 4.2 validiert. Die Analysen in Unterkapitel 5.4 erfolgen nach dem

gleichen Simulationsaufbau, wie die aus Unterkapitel 5.3. Die Unterschiede liegen in diesem Fall in der Modellwahl und den daraus resultierenden wünschenswerten Eigenschaften eines Designs. So wird in Unterkapitel 5.4 statt eines Modells mit einfachen Carry-over Effekten eines mit zirkulären Nachwirkungseffekten betrachtet. Im Abschluss erfolgt in Unterkapitel 5.5 eine Überleitung zu den theoretischen Ergebnissen aus Unterkapitel 4.3. Dort werden verschiedene Effizienzanalysen sowie Simulationen zum Einfluss des Williams-Designs auf die Eigenschaften von Maximum-Likelihood-Schätzern im Cox-Modell mit Periodeneffekten bei Typ-I Zensierungen durchgeführt.

Abschließend erfolgt eine Zusammenfassung der Ergebnisse in Kapitel 6. Die aufgetretenen Probleme sowie daraus resultierende offene Fragestellungen werden in diesem Zusammenhang diskutiert und in einem Ausblick auf zukünftige Problemstellungen übertragen.

Neben sämtlichen computergestützten Berechnungen erfolgt die Erstellung von Grafiken mithilfe des Softwarepakets R (R Core Team, 2020).

2 Versuchsplanung und Modellierung von Cross-over Studien

Die vorliegende Arbeit setzt eine Zielgröße voraus, für welche angenommen wird, dass sie dem Ergebnis eines Experiments entspricht. Je nach Art und Beschaffenheit wird für die Zielgröße ein funktionaler Zusammenhang zu einer oder mehreren unabhängigen Größen angenommen. Für den funktionalen Zusammenhang wird wiederum angenommen, dass er mittels eines parametrischen Modells beschrieben werden kann. Im einfachsten Fall kann das Modell als linear angenommen werden, jedoch ebenfalls einer weitaus komplexeren Struktur folgen. Während in einer modellbasierten Analyse die Versuchspunkte der unabhängigen Größen vorab bestimmt sind, besteht das zentrale Ziel der Versuchsplanung darin, die einzelnen Werte der unabhängigen Größe, die sogenannten *Versuchspunkte*, festzulegen. Bei der Wahl der Versuchspunkte ist zu beachten, dass diese einen Einfluss auf die Güte der Parameterschätzung im Modell besitzen. Aus diesem Grund ist es erstrebenswert die Wahl der Versuchspunkte bezüglich eines zuvor definierten Gütekriteriums zu optimieren. Der sogenannte *Versuchsplan* ergibt sich schließlich als Zusammenschluss der einzelnen Versuchspunkte (z. B. Fedorov (1972)).

2.1 Versuchsplanung

Ausgehend von einem Experiment, in dem verschiedene *Behandlungen* an verschiedenen *Versuchseinheiten* zu testen sind, werden in der Praxis die Versuchsdesigns häufig derart konzipiert, dass jeder Versuchseinheit einige oder alle Behandlungen zugeordnet werden. Der resultierende Versuchsplan lässt sich dann auf die Klasse der *Block-Designs* zurückführen, wobei die einzelnen Versuchseinheiten als Blöcke aufgefasst werden. Für ein Block-Design wird dabei angenommen, dass die Versuchseinheiten innerhalb eines Blocks homogen sind, zwischen den Blöcken jedoch Heterogenität herrscht (z. B. Shah und Sinha (1989)).

\hat{x}_1	\hat{x}_2	\hat{x}_j	\hat{x}_{n-1}	\hat{x}_n
$d(1, 1)$	$d(1, 2)$	\dots	$d(1, n-1)$	$d(1, n)$
$d(2, 1)$	$d(2, 2)$	\dots	$d(2, n-1)$	$d(2, n)$
\vdots	\vdots	\dots	\vdots	\vdots
$d(p-1, 1)$	$d(p-1, 2)$	\dots	$d(p-1, n-1)$	$d(p-1, n)$
$d(p, 1)$	$d(p, 2)$	\dots	$d(p, n-1)$	$d(p, n)$

Abbildung 2.1: Cross-over Design für n Probanden und p Perioden.

Eine spezielle Klasse der Block-Designs bilden die sogenannten *Cross-over Designs*, welche auf der Annahme zeitlicher oder räumlicher Abhängigkeiten innerhalb der Blöcke basieren. Je nach Anwendungsfall bzw. Art der Abhängigkeit innerhalb eines Blocks sind derartige Versuchspläne auch unter den Namen *Cross-over*, *Repeated Measurements Design (RMD)* (Hedayat und Zhao, 1990) oder *Interferenz-Design* (Kunert und Martin, 2000) bekannt. Klassische Anwendungsgebiete sind unter anderem durch die *Klinische Medizin* (z. B. Senn (2002)), die *Sensorik* (z. B. Kunert und Sailer (2006)) oder die *Landwirtschaft* bzw. den *Gartenbau* (z. B. Besag und Kempton (1986)) gegeben. Während in der klinischen Medizin und der Sensorik meist die Cross-over oder Repeated Measurements Designs aufgrund zeitlicher Abhängigkeiten ihre Anwendung finden, wird in der Landwirtschaft und dem Gartenbau in der Regel die räumliche Struktur durch die Verwendung von Interferenz-Designs berücksichtigt.

In einem Cross-over Design werden die einzelnen Behandlungen den insgesamt n Versuchseinheiten bzw. Probanden zu festen Zeitpunkten, den *Perioden*, zugeordnet. Das Design lässt sich daher als Zusammenschluss von n Sequenzen bestehend aus p Behandlungen der Menge $\{1, \dots, v\}$ auffassen. In Abbildung 2.1 ist ein solches Design durch eine $(p \times n)$ -Matrix gegeben, deren Zelleinträge die jeweilige anzuwendende Behandlung kennzeichnen. Es handelt sich also um eine Abbildung $d : \{1, \dots, p\} \times \{1, \dots, n\} \rightarrow \{1, \dots, v\}$, wobei $d(i, j)$ die Behandlung beschreibt, die Proband $j \in \{1, \dots, n\}$ in Periode $i \in \{1, \dots, p\}$ zugeordnet wird. Alternativ ist in Abbildung 2.1 ein landwirtschaftliches Experiment vorstellbar. In diesem Fall könnte es sich bei den einzelnen Versuchseinheiten um Versuchsfelder handeln, welche in einzelne *Parzellen* aufgeteilt und mit verschiedenen Mitteln behandelt werden. An dieser Stelle ist eine räumliche Abhängigkeit innerhalb der Blöcke naheliegend.

Ein großer Vorteil der beschriebenen Designs liegt im wiederholten Testen von Behandlungen anhand derselben Versuchseinheiten. Dieser Umstand führt dazu, dass Unterschiede in den Behandlungen präziser geschätzt werden können und gleichzeitig eine geringere Anzahl an Ver-

suchseinheiten vonnöten ist. Bei der Modellierung der Testergebnisse ist jedoch zu beachten, dass zusätzliche Effekte, die sogenannten *Carry-over Effekte*, auftreten können, welche sich auf die Reihenfolge der Sequenz bzw. auf den Einfluss vorangegangener oder sogar folgender Behandlungen beziehen. Werden die Carry-over Effekte im zugrundeliegenden Modell nicht berücksichtigt, können die Schätzer der Behandlungen verzerrt sein. Da das Interesse meist ausschließlich auf der Schätzung der direkten Behandlungseffekte liegt, wird in der Praxis häufig versucht, durch die Einführung von *Wash-out Perioden* die Carry-over Effekte zu eliminieren. In der Sensorik ist es denkbar, dass Probanden zur Geschmacksneutralisierung ein Glas Wasser verabreicht bekommen. Finanzielle sowie ethische Gründe führen häufig dazu, dass die Einführung der Wash-out Perioden nicht umsetzbar ist. Insbesondere in klinischen Studien ist es oft eine Voraussetzung, dass der Proband zu jedem Zeitpunkt der Versuchsreihe eine wirksame Behandlung erhält. Aus diesem Grund ist es in vielen Fällen unumgänglich, ein geeignetes Modell unter Berücksichtigung der Carry-over Effekte zu finden (z. B. Cox (1958)).

2.2 Modellierung

Für die Modellierung ist eine Zufallsvariable vorausgesetzt, für die die Beobachtungen von $n \in \mathbb{N}$ Versuchseinheiten erfasst werden. Es wird angenommen, dass die Zufallsvariable eine Dichte mit einem Parameter $\eta \in \mathbb{R}$ besitzt, der von den sogenannten *Kovariablen* $\mathbf{x} \in \mathcal{X}$ abhängt. Der Ausdruck $\eta = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$ beschreibt konkret eine *Response-Funktion*, wobei $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_m)^T \in \Theta$ die wahren Parameter für den Einfluss von m zu betrachtenden Kovariablen auf den zu schätzenden Parameter η beinhaltet und für den Parameterraum $\Theta \subset \mathbb{R}^m$ gilt. Für Modelle im Zusammenhang mit einer Cross-over Studie unter der Annahme einfacher Carry-over Effekte wird angenommen, dass eine Response neben einem allgemeinen Mittel μ und einem Behandlungseffekt τ_k einer Behandlung $k \in \{1, \dots, v\}$ häufig durch einen Blockeffekt β_j für eine Versuchseinheit $j \in \{1, \dots, n\}$ und einen Periodeneffekt α_i der Periode $i \in \{1, \dots, p\}$ sowie insbesondere einen einfachen Carry-over Effekt ρ_k einer vorangegangenen Behandlung $k \in \{1, \dots, v\}$ erklärt ist. Zusammenfassend bedeutet das, dass sich der Parametervektor wie folgt zusammensetzt:

$$\boldsymbol{\theta} = (\mu, \boldsymbol{\tau}^T, \boldsymbol{\rho}^T, \boldsymbol{\alpha}^T, \boldsymbol{\beta}^T)^T = (\mu, \tau_1, \dots, \tau_v, \rho_1, \dots, \rho_v, \alpha_1, \dots, \alpha_p, \beta_1, \dots, \beta_n)^T. \quad (2.1)$$

Im Rahmen der Arbeit wird dabei zwischen einem *groben* Modell unter Vernachlässigung der Periodeneffekte mit $\boldsymbol{\theta} = (\mu, \boldsymbol{\tau}^T, \boldsymbol{\rho}^T, \boldsymbol{\beta}^T)^T$ und einem *feinen* Modell mit $\boldsymbol{\theta}$ wie in (2.1) unterschieden. Für sämtliche Analysen spielen zwei Modellklassen, das *lineare Modell* und das *proportionale Hazard-Modell*, eine zentrale Rolle. Diese werden in den folgenden zwei Abschnitten näher erläutert.

2.2.1 Lineares Modell

In einem linearen Modell wird angenommen, dass eine Messung y_{ij} einer Zielgröße Y im Versuchspunkt \boldsymbol{x}_{ij} durch einen Zusammenhang

$$Y_{ij} = \eta(\boldsymbol{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}) + e_{ij} \quad (2.2)$$

erklärt werden kann. Dabei seien die sogenannten *Residuen* e_{ij} unkorrelierte, homoskedastische Zufallsvariablen, sodass sie die Eigenschaften

$$E(e_{ij}) = 0, \quad E(e_{ij}^2) = \sigma^2 \quad \text{und} \quad E(e_{ij}e_{kl}) = 0, \quad \text{falls } i \neq k \text{ oder } j \neq l$$

erfüllen. Daraus folgt unmittelbar, dass $E(Y_{ij}) = \eta(\boldsymbol{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta})$ und $\text{Var}(Y_{ij}) = \sigma^2$ gelten. Ist die zusätzliche Bedingung normalverteilter e_{ij} erfüllt, so wird von einem *Normalverteilungsmodell* gesprochen (Fedorov und Leonov, 2013, S. 2 f.). Häufig lässt sich die Responsefunktion in der Form $\eta(\boldsymbol{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}) = \boldsymbol{x}_{ij}^T \boldsymbol{\theta}$ darstellen, wobei die Beschaffenheit der \boldsymbol{x}_{ij} vom jeweiligen Anwendungsfall abhängt. Für das lineare Modell im Zusammenhang mit einer Cross-over Studie unter der Annahme einfacher Carry-over Effekte lässt sich die Parametrisierung anhand eines Versuchsplans $d : \{1, \dots, p\} \times \{1, \dots, n\} \rightarrow \{1, \dots, v\}$ über die Einträge $d(i, j)$ für $i = 1, \dots, p$ und $j = 1, \dots, n$ beschreiben (vgl. Abbildung 2.1). Dann gilt im feinen (groben) Modell $\boldsymbol{x}_{ij} \in \{0, 1\}^m$ mit $m = 2v + p + n + 1$ ($m = 2v + n + 1$). Die Abbildung 2.2 illustriert beispielhaft für eine Sequenz von Beobachtungen an einer Versuchseinheit j die unterschiedlichen zu berücksichtigenden Einflüsse durch Perioden und Behandlungen auf die einzelnen Messungen innerhalb einer Cross-over Studie. Wie bereits erwähnt wird ein *einfaches Cross-over Modell* unterstellt, in welchem die Carry-over Effekte lediglich von der zuletzt vorangegangenen Periode abhängen.

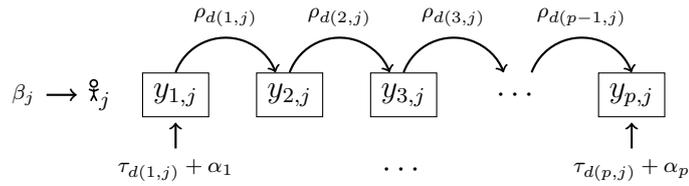


Abbildung 2.2: Einfaches lineares feines Cross-over Modell mit Behandlungseffekten $\rho_{d(i,j)}$, Carry-over Effekten $\rho_{d(i-1,j)}$ und Periodeneffekten α_i für eine Sequenz einer Versuchseinheit mit Blockeffekt β_j .

Das hier verwendete *feine Modell* mit Carry-over Effekten nimmt für die Messung y_{ij} der j -ten Versuchseinheit in Periode i an, dass gilt:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \alpha_i + \beta_j + e_{ij} \quad \text{mit} \quad \rho_{d(0,j)} = 0. \quad (2.3)$$

Demnach entspricht das grobe lineare Modell dem Modell (2.3) unter Vernachlässigung der α_i mit $i = 1, \dots, p$.

2.2.2 Proportionales Hazard-Modell

Das für die Arbeit primär zu untersuchende Modell ist das proportionale Hazard-Modell zur Analyse von sogenannten *Ereigniszeiten*. Gegeben ist hier eine Zufallsvariable T , für welche die Ereigniszeiten von n Versuchseinheiten beobachtet werden. Dabei erhält jede Versuchseinheit j eine Sequenz von p Behandlungen $s_j = [d(1, j), \dots, d(p, j)]$ mit $d(i, j) \in \{1, \dots, v\}$. Der Parameter v bezeichnet die Anzahl der Behandlungen, die zu untersuchen sind. Abbildung 2.3 beinhaltet ein Diagramm, das den Versuchsaufbau illustriert. Jede Zeile indiziert dabei eine Versuchseinheit j mit einer Sequenz s_j für $j = 1, \dots, n$, während in den Spalten die Perioden i mit ihren Zensierungszeitpunkten c_i für $i = 1, \dots, p$ abgebildet sind. Es ist zu sehen, dass in jeder Periode der Länge c_i bzw. für jede Behandlung $d(i, j)$ separat eine Ereigniszeit $t_{ij} \in [0, c_i)$ oder eine Zensierung beobachtet wird. Dabei ergibt sich die allgemeine Zensierungsvariable $\Delta = \mathbb{1}_{\{T \leq c\}}$ so, dass sie den Wert Eins bei eintretendem Ereignis ($T \leq c$) annimmt und sonst Null ist. Ein solches Zensierungskonzept ist unter dem Namen *Typ-I Zensierung* bekannt. Konkret wird für die Arbeit der Fall der *Rechtszensierung* betrachtet, wobei unterschiedliche Zensierungszeiten hinsichtlich der Perioden und nicht der Versuchseinheiten vorausgesetzt werden (Klein und Moeschberger, 1999, S. 64 ff.). Dies bedeutet, dass angenommen wird, dass die einzelnen Perioden sich untereinander hinsichtlich ihrer Länge unterscheiden, einer

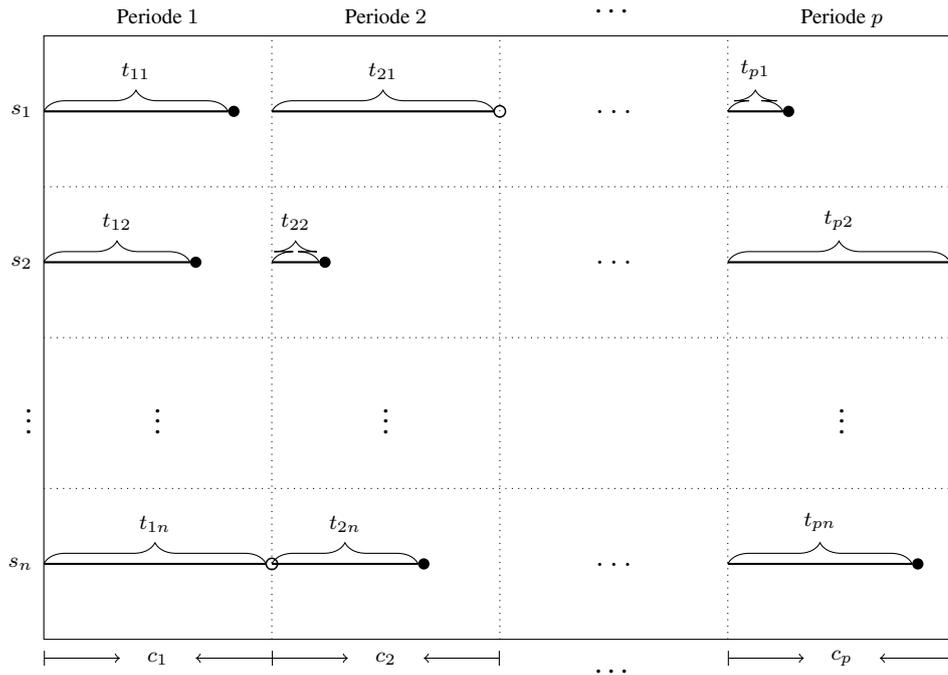


Abbildung 2.3: Versuchsaufbau eines Designs mit Sequenzen $s_j = [d(1, j), \dots, d(p, j)]$ für $j = 1, \dots, n$; t_{ij} beschreibt die Zeit von Versuchseinheit j in Periode i mit Zensierungszeit c_i ; \circ indiziert eine Zensurierung; \bullet indiziert ein Ereignis.

Periode i mit $i = 1, \dots, p$ jedoch für alle $j = 1, \dots, n$ die gleiche Zensierungszeit unterstellt wird. Es ist in der Praxis durchaus denkbar, dass jedes der Felder in Abbildung 2.3 eine individuelle Zensierungszeit c_{ij} besitzt. Dieser Fall wird im Folgenden ausgeschlossen. Ebenso ist es vorstellbar, dass die Versuchseinheiten in den einzelnen Perioden mit unterschiedlichen Startpunkten betrachtet werden oder vorzeitig abbrechen. Diese unterschiedlichen Zensierungsschemata werden im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Insbesondere in Cross-over Studien erleichtert ein solches Vorgehen die Einführung von sogenannten *Wash-out-Perioden*, mithilfe derer die Carry-over Effekte möglichst gering gehalten werden sollen.

Beispiel 2.1. Ein mögliches Anwendungsbeispiel einer derartigen Cross-over Studie könnte folgendes Szenario beinhalten: Im Rahmen einer Marketingstudie sollen $n = 100$ Versuchspersonen jeweils $v = p = 4$ verschiedene Werbevideos anschauen. Jedes dieser Werbevideos hat dabei dieselbe Dauer von $c_1 = c_2 = c_3 = c_4 = 10$ Minuten. Dabei soll untersucht werden, inwiefern die darin enthaltenen Werbungen für den Konsumenten ansprechend sind. Es wird festgehalten, zu welchem Zeitpunkt eine Versuchsperson das Werbevideo gegebenenfalls vorzeitig abbricht. Tut sie dies, bekommt sie alternativ ein Standardvideo bis zum Ablauf der Periode zu sehen. Zwischen zwei Videos, die eine Versuchsperson anschaut, liegt in jedem Fall

eine zuvor festgelegte Mindestzeit von 5 Minuten (Dauer der Wash-out Periode), in der eine Versuchsperson kein Werbe- oder Standardvideo schaut. Diese Zeit soll zur Neutralisierung möglicher Carry-over-Effekte dienen. Zu jeder festen Viertelstunde wird derselben Versuchsperson ein neues Werbevideo vorgespielt und erneut wird die Zeit bis zum vorzeitigen Ausschalten festgehalten.

Das Beispiel 2.1 beschreibt die Situation, in der sich der Carry-over Effekt aus einer zeitlichen Abhängigkeit der einzelnen Perioden ergibt. Es ist aber auch möglich, räumliche Abhängigkeiten zu unterstellen, was das Beispiel 2.2 zeigt.

Beispiel 2.2. In einem Weinbaugebiet sollen insgesamt $n = 12$ Felder in jeweils $p = 3$ Parzellen aufgeteilt werden, an denen $v = 4$ verschiedene Dünger zu testen sind. Zwischen den einzelnen Parzellen werden Gräben mit einer festgelegten Breite angelegt, die bei starkem Regenfall eine Kontaminierung einer Parzelle durch die Behandlung der darüber liegenden Parzelle verhindern sollen. Die Gräben sind hier analog zur Wash-out Periode zu betrachten. In jeder Parzelle soll die Zeit bis zum Austreiben der Weinreben über einen festen Zeitraum untersucht werden. Die Berücksichtigung der Carry-over Effekte im zugrundeliegenden Modell ist sinnvoll, da die Gräben die Kontaminierung einzelner Parzellen durch Verwehungen nicht zwingend sicherstellen können.

Für die weiteren Untersuchungen wird der zuvor motivierte Versuchsaufbau aus Abbildung 2.3 zugrunde gelegt. Diese Voraussetzungen implizieren ein Modell, welches sich zur Analyse von Ereigniszeiten eignet und gleichzeitig das Umfeld einer Cross-over Studie unter der Annahme einfacher Carry-over Effekte berücksichtigt. Für die Ereigniszeiten wird angenommen, dass sie einer Verteilung mit einer Dichtefunktion $f(t, \eta)$ entstammen, deren Parameter η von einem Kovariablenvektor $\mathbf{x} \in \mathcal{X}$ und dem Parametervektor $\boldsymbol{\theta} \in \Theta$ abhängt. Genauer gelte $\eta = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$. In der Ereigniszeitanalyse werden in der Praxis häufig Modelle verwendet, welche auf der Annahme einer sogenannten *proportionalen Hazardfamilie* beruhen. Die Hazardrate zu einem Zeitpunkt t beschreibt das Risiko, dass ein Ereignis zu eben diesem Zeitpunkt eintritt. Häufig liegt das Interesse in der Modellierung der Hazardrate, die in diesem Fall für jeden Zeitpunkt als proportional vorausgesetzt wird. Das bedeutet, dass sich die Hazardrate als Produkt aus einer sogenannten *Baseline-Hazardrate* $h_0(t)$ und einem Verschiebungsparameter ergibt. Dieser Verschiebungsparameter entspricht eben dem Response-Parameter η . Die Baseline-Hazardrate $h_0(t)$ ist als eine Funktion der Zeit t definiert und ist somit unabhängig vom Kovariablenvektor

\boldsymbol{x} , während der Parameter η durch eine Funktion der Kovariablen \boldsymbol{x} sowie der zugehörigen Parameter $\boldsymbol{\theta}$ modelliert wird. Die Hazardrate $h(t, \eta)$ berechnet sich aus dem Verhältnis der Dichtefunktion $f(t, \eta)$ zur sogenannten Survivalfunktion $S(t, \eta)$, sodass im Allgemeinen folgender funktionaler Zusammenhang besteht:

$$h(t, \eta) = \frac{f(t, \eta)}{S(t, \eta)} = -\frac{\partial \ln S(t, \eta)}{\partial t} = \eta h_0(t). \quad (2.4)$$

Dabei besitzt die Zufallsvariable T

$$f(t, \eta) = h(t, \eta)e^{-H(t, \eta)} = \eta h_0(t)e^{-\eta H_0(t)} \text{ als Dichtefunktion,}$$

$$F(t, \eta) = \int_0^t f(s, \eta) ds = 1 - e^{-\eta H_0(t)} \text{ als Verteilungsfunktion,}$$

$$S(t, \eta) = 1 - F(t, \eta) = e^{-\eta H_0(t)} \text{ als Survivalfunktion,}$$

$$H(t, \eta) = \int_0^t h(s, \eta) ds = \eta H_0(t) \text{ als kumulierte Hazardfunktion.}$$

Die Hazardrate lässt sich je nach Anwendung auch als Ausfallrate interpretieren. In der Überlebenszeitanalyse kann ein solches Ereignis beispielsweise durch den Tod eines Probanden oder den Ausfall eines Werkstücks beschrieben werden. Im Falle eines Belastungstests von Stahlbetonträgern ist ein Drahtbruch im inneren des Trägers als ein solches Ereignis zu sehen. Bezugnehmend auf das Beispiel 2.1 bedeutet das Abschalten eines Werbevideos einen Ausfall. In der Praxis wird meist ein Vergleich zweier Ausfallraten mit unterschiedlichen Kovariablen vorgenommen, indem aus zwei Hazardraten ein Quotient, das sogenannte *Hazardratio* (kurz: HR), gebildet wird. Für zwei unterschiedliche Versuchseinheiten mit $\eta_1 = \eta(\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{\theta})$ und $\eta_2 = \eta(\boldsymbol{x}_2, \boldsymbol{\theta})$ folgt dann wegen

$$\text{HR}(\eta_1, \eta_2) = \frac{h(t, \eta_1)}{h(t, \eta_2)} = \frac{\eta_1}{\eta_2},$$

dass diese nicht mehr vom Zeitpunkt t , sondern nur von den Parametern und somit vom Kovariablenvektor abhängen. Diese Eigenschaft ermöglicht es, beispielsweise Behandlungseffekte über sämtliche Zeitpunkte hinweg zu identifizieren und zu interpretieren (Klein und Moeschberger, 1999, S. 36 ff.). Das Modell zur Ereigniszeitanalyse wird im Weiteren durch das sogenannte *Cox-Modell* konkretisiert. Dieses Modell gibt die Form der Response-Funktion vor,

sodass $\eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = e^{\mathbf{x}^T \boldsymbol{\theta}}$ vorausgesetzt wird. Für die Hazardrate in Periode i mit $i = 1, \dots, p$ an Versuchseinheit j mit $j = 1, \dots, n$ folgt dann (Cox, 1972):

$$h(t, \eta(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta})) = h_0(t) \eta_{ij} = h_0(t) \exp(\mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\theta}). \quad (2.5)$$

Bei der Analyse von Cross-over Experimenten mittels eines einfachen Carry-over Modells wird der Ausdruck $\gamma_{ij} := \mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\theta}$ durch einen linearen Zusammenhang zu den direkten Behandlungseffekten, den einfachen Carry-over Effekten sowie den Periodeneffekten bzw. Effekten einer Versuchseinheit beschrieben. Für den wahren Parameter γ_{ij} der j -ten Versuchseinheit in Periode i wird unterstellt, dass

$$\gamma_{ij} = \mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \alpha_i + \beta_j. \quad (2.6)$$

Für $i \in \{1, \dots, p\}$, $j \in \{1, \dots, n\}$ beschreibt

μ das allgemeine Mittel,

$\tau_{d(i,j)}$ den direkten Effekt der Behandlung $d(i, j)$,

$\rho_{d(i-1,j)}$ mit $\rho_{d(0,j)} = 0$ den einfachen Carry-over Effekt der Behandlung $d(i-1, j)$, der in Periode i noch wirksam ist,

α_i den Effekt der i -ten Periode und

β_j den Effekt der j -ten Versuchseinheit.

Alternativ kann das Modell auch in Matrixschreibweise angegeben werden. Hier ist $\boldsymbol{\gamma} := (\boldsymbol{\gamma}_1^T, \boldsymbol{\gamma}_2^T, \dots, \boldsymbol{\gamma}_n^T)^T \in \mathbb{R}^{np}$, wobei $\boldsymbol{\gamma}_j \in \mathbb{R}^p$ der Parametervektor für die Beobachtungen von Versuchseinheit j ist. Dann ist

$$\boldsymbol{\gamma} = \mathbf{1}_{np} \mu + \mathbf{T}_d \boldsymbol{\tau} + \mathbf{F}_d \boldsymbol{\rho} + \mathbf{A} \boldsymbol{\alpha} + \mathbf{B} \boldsymbol{\beta}, \quad (2.7)$$

wobei gilt

\mathbf{T}_d ist Behandlungsdesignmatrix mit $\boldsymbol{\tau} = (\tau_1, \dots, \tau_v)^T$,

\mathbf{F}_d ist Designmatrix der Carry-over Effekte mit $\boldsymbol{\rho} = (\rho_1, \dots, \rho_v)^T$,

$\mathbf{A} = (\mathbf{1}_n \otimes \mathbf{I}_p)$ ist Periodendesignmatrix mit $\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_1, \dots, \alpha_p)^T$ und

$\mathbf{B} = (\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p)$ ist Subjekt-designmatrix mit $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_n)^T$.

Wird zudem $\mathbf{X}_d := [\mathbf{1}_{np}, \mathbf{T}_d, \mathbf{F}_d, \mathbf{A}, \mathbf{B}]$ definiert, folgt $\boldsymbol{\gamma} = \mathbf{X}_d \boldsymbol{\theta}$. Das wiederholte Messen an einer Versuchseinheit kann auch als Sequenz interpretiert werden: Jede Versuchseinheit j erhält eine Sequenz von Behandlungen s_j , wodurch das Modell über eine Partitionierung von \mathbf{X}_d wie folgt angegeben werden kann:

$$\begin{bmatrix} \gamma_1 \\ \vdots \\ \gamma_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}_d(s_1) \\ \vdots \\ \mathbf{X}_d(s_n) \end{bmatrix} \boldsymbol{\theta} = \mathbf{1}_{np} \mu + \begin{bmatrix} \mathbf{T}_d(s_1) \\ \vdots \\ \mathbf{T}_d(s_n) \end{bmatrix} \boldsymbol{\tau} + \begin{bmatrix} \mathbf{F}_d(s_1) \\ \vdots \\ \mathbf{F}_d(s_n) \end{bmatrix} \boldsymbol{\rho} + (\mathbf{1}_n \otimes \mathbf{I}_p) \boldsymbol{\alpha} + (\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p) \boldsymbol{\beta}. \quad (2.8)$$

Die \mathbf{x}_{ij} aus dem Cox-Modell in (2.5) sind jeweils durch die i -te Zeile der Designmatrix $\mathbf{X}_d(s_j)$ für $i = 1, \dots, p$, $j = 1, \dots, n$ gegeben, was das Beispiel 2.3 für den trivialen Fall mit $n = 2$ Sequenzen illustriert.

Beispiel 2.3. *Betrachtet werde ein Design $d \in \Omega_{v=2, p=2, n=2}$, welches sich aus den zwei Sequenzen $s_1 = [1, 2]$ und $s_2 = [2, 1]$ zusammensetzt. Dann ergibt sich die Designmatrix \mathbf{X}_d durch folgende Partitionsmatrizen:*

$$\begin{aligned} \mathbf{T}_d(s_1) &= \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, & \mathbf{F}_d(s_1) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}, & \mathbf{A}(s_1) &= \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, & \mathbf{B}(s_1) &= \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}, \\ \mathbf{T}_d(s_2) &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}, & \mathbf{F}_d(s_2) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, & \mathbf{A}(s_2) &= \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, & \mathbf{B}(s_2) &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Die Designmatrix besitzt dann die Form

$$\mathbf{X}_d = \begin{bmatrix} \mathbf{X}_d(s_1) \\ \mathbf{X}_d(s_2) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{T}_d(s_1) & \mathbf{F}_d(s_1) & \mathbf{A}(s_1) & \mathbf{B}(s_1) \\ \mathbf{T}_d(s_2) & \mathbf{F}_d(s_2) & \mathbf{A}(s_2) & \mathbf{B}(s_2) \end{bmatrix}.$$

3 Kovarianz- und Informationsmatrizen der ML-Schätzer

Die zugrundeliegende Situation für weitere Analysen lässt sich auf die in Kapitel 2.2.2 beschriebene Abbildung 2.3 zurückführen. Unter Berücksichtigung von γ aus (2.6) ist somit eine Schätzung der Modellparameter des Cox-Modells mit der Hazardrate

$$h(t, \eta(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta})) = h_0(t) \exp(\mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \alpha_i + \beta_j)$$

aus (2.5) für die Arbeit von Interesse. Im Speziellen soll für dieses Modell ein Versuchsplan bestimmt werden, der optimal für die Schätzung der direkten Behandlungseffekte τ ist. Doch was bedeutet in diesem Zusammenhang *optimal*? Bei der Beurteilung der Güte eines Schätzers ist neben der Erwartungstreue die Streuung des Schätzers ein wichtiges Kriterium. Das Ziel besteht darin, einen erwartungstreuen Schätzer mit einer minimalen Varianz zu finden. Jener varianzminimierende Schätzer wird als *effizient* bezeichnet. Es lässt sich zeigen, dass die Varianz des Schätzers durch die Wahl der Versuchspunkte beeinflusst wird. Ein optimaler Versuchsplan ist somit genau jener Plan, durch dessen Versuchspunkte die minimale Varianz des Schätzers erzielt werden kann.

In diesem Kapitel werden wichtige Instrumente erläutert, die für die Suche eines effizienten Schätzers benötigt werden. Dazu werden einige Definitionen und Begrifflichkeiten, insbesondere in Abschnitt 3.1, erläutert. Weiter ist sicherzustellen, dass sich jene allgemein formulierten Definitionen und Behauptungen auf das vorliegende Problem übertragen lassen. Den Ausgangspunkt bei der Bestimmung (lokal) optimaler Versuchspläne liefert die sogenannte *Fisher-Informationmatrix (FIM)*, die in den Abschnitten 3.2 bis 3.3 für verschiedene Model-

le mit oder ohne Zensierungsvoraussetzungen bestimmt wird. Während die Herleitungen in Abschnitt 3.3 den *vollen* Maximum-Likelihood-Schätzer unter Voraussetzung einer bekannten Baseline-Hazardrate $h_0(t)$ voraussetzen, liefert Abschnitt 3.5 Informationen zur FIM des *partiellen* Maximum-Likelihood-Schätzers, welcher die Schätzung der Baseline-Hazardfunktion berücksichtigt. In diesem Unterkapitel werden Zusammenhänge zwischen der FIM des vollen und partiellen Maximum-Likelihood-Schätzers herausgestellt. Schließlich wird in Unterkapitel 3.6 die in 3.1 beschriebene *Cramér-Rao Schranke* auf den Fall einer singulären FIM übertragen.

3.1 Eine Schranke zur Beurteilung von Schätzern

Im Folgenden werden zunächst die Eigenschaften eines *gleichmäßig besten erwartungstreuen Schätzers (UMVUE)* definiert (Zacks, 1971, S. 7), bevor für dessen Varianz eine untere Schranke bestimmt wird.

Definition 3.1 (UMVUE). *Es sei ein Parametervektor $\theta \in \mathbb{R}^m$ gegeben. Dann heißt ein erwartungstreuer Schätzer gleichmäßig bester erwartungstreuer Schätzer, kurz $\hat{\theta}_{UMVUE}$ (uniformly minimum variance unbiased estimator), falls er unter allen erwartungstreuen Schätzern $\hat{\theta}$ im Sinne der Loewner-Ordnung die Eigenschaft*

$$\text{Cov}(\hat{\theta}_{UMVUE}) \leq \text{Cov}(\hat{\theta}) \quad (3.1)$$

erfüllt. Im eindimensionalen Fall bedeutet dies, dass gilt $\text{Var}(\hat{\theta}_{UMVUE}) \leq \text{Var}(\hat{\theta})$.

Unter der Voraussetzung, dass ein erwartungstreuer Schätzer vorliegt, stellt sich nun die Frage, ob dieser auch effizient ist. Um die Effizienz eines Schätzers hinsichtlich jener Varianz bestimmen zu können, wird für einen erwartungstreuen Schätzer häufig eine untere Schranke betrachtet (Zacks, 1971, S. 182 ff.).

Behauptung 3.1 (Cramér-Rao Ungleichung). *Es sei $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)$ eine Stichprobe mit $\mathcal{P}^{\mathbf{X}} := \{\mathcal{P}_{\theta}^{\mathbf{X}} = f_{\theta}(x) : \theta \in \Theta \subset \mathbb{R}^k\}$, Θ offen sowie für alle $\theta \in \Theta$ und $i = 1, \dots, k$ gelte*

- i) $\frac{\partial \ln f_{\theta}(x)}{\partial \theta_i}$ ist messbar,
- ii) $E\left(\frac{\partial \ln f_{\theta}(X)}{\partial \theta_i}\right) = 0$, $E\left(\frac{\partial \ln f_{\theta}(X)}{\partial \theta_i}\right)^2 < \infty$,
- iii) $\Sigma(\theta) := E\left(\frac{\partial \ln f_{\theta}(X)}{\partial \theta} \frac{\partial \ln f_{\theta}(X)}{\partial \theta^T}\right)$ ist positiv definit (FIM),

iv) die Funktion $\mathbf{g} : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{H}$ mit $\mathbf{g}(x) = [g_1(x), \dots, g_k(x)]^T$ sei ein erwartungstreuer Schätzer für $\mathbf{h}(\boldsymbol{\theta}) = [h_1(\boldsymbol{\theta}), \dots, h_k(\boldsymbol{\theta})]^T$, wobei

$$\begin{aligned} \text{Var}(g_i(X)) < \infty, \quad \frac{\partial h_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j} \text{ existiert und} \\ \mathbb{E} \left(g_i(X) \frac{\partial \ln f_{\boldsymbol{\theta}}(X)}{\partial \theta_i} \right) = \frac{\partial h_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j} \text{ für } j = 1, \dots, k. \end{aligned}$$

Des Weiteren sei

$$\mathbf{H}(\boldsymbol{\theta}) := \left(\frac{\partial h_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j} \right)_{i,j=1,\dots,k},$$

so gilt im Sinne der Loewner-Ordnung (Pukelsheim, 1993, S. 12) die (mehrdimensionale) Cramér-Rao Ungleichung:

$$\text{Cov}(\mathbf{g}(X)) \geq \mathbf{H}(\boldsymbol{\theta}) \boldsymbol{\Sigma}(\boldsymbol{\theta})^{-1} \mathbf{H}(\boldsymbol{\theta})^T \text{ für alle } \boldsymbol{\theta} \in \Theta. \quad (3.2)$$

Beweis. Siehe Zacks (1971, S. 182 ff.). □

Für den Nachweis, dass ein Schätzer der gleichmäßig beste erwartungstreue Schätzer ist, ist es häufig hilfreich, sich auf die Cramér-Rao-Schranke zu beziehen, da die Varianz oder Kovarianzmatrix eines Schätzkandidaten lediglich mit einer einzelnen Schranke verglichen werden muss. Für das gegebene Cox-Modell (2.5) besteht jedoch das Problem, dass kein gleichmäßig bester erwartungstreuer Schätzer existiert. Der sogenannte *Maximum-Likelihood-Schätzer* $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{ML}$ besitzt die Eigenschaft, dass die Folge seiner Verteilungen gegen eine Normalverteilung konvergiert mit

$$\sqrt{n}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{ML} - \boldsymbol{\theta}) \xrightarrow{d} N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}(\boldsymbol{\theta})^{-1}). \quad (3.3)$$

Dabei ist $\mathbf{0}$ ein Nullvektor der Länge m und $\boldsymbol{\Sigma}(\boldsymbol{\theta}) \in \mathbb{R}^{m \times m}$ die Inverse der approximativen Kovarianzmatrix von $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{ML}$ (Fahrmeir und Hamerle, 1984, S. 61). Bei der Matrix $\boldsymbol{\Sigma}(\boldsymbol{\theta})$ handelt es sich um die sogenannte *Fisher-Informationmatrix* (kurz: *FIM*) aus (3.2). Erfüllt ein Schätzer die Eigenschaft (3.3), heißt er *asymptotisch effizient*. Die konkrete Form der FIM wird vom zugrunde liegenden Modell und durch die Stichprobe beeinflusst. Somit fließt eben an dieser Stelle die Wahl der Versuchspunkte ein. Eine formale Herleitung der FIM in Abhängigkeit

der \mathbf{x}_{ij} wird für ein Cross-over Experiment zunächst anhand des einfachen linearen Modells ohne Berücksichtigung von Zensierungen hergeleitet und anschließend in den Unterkapiteln 3.3 bis 3.5 auf die vorliegenden Situationen übertragen. Die schrittweise Bestimmung der einzelnen Fisher-Informationsmatrizen wird ausführlich in Fedorov und Leonov (2013, S. 21 ff.) erläutert.

3.2 Fisher-Informationsmatrix im linearen Modell

Zunächst wird das einfache lineare Modell betrachtet und somit unterstellt, dass $\eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \mathbf{x}^T \boldsymbol{\theta}$ gilt. Im Rahmen eines Cross-over Experiments wird angenommen, dass $N = np$ unabhängige Beobachtungen t_{ij} mit einer Dichtefunktion $f(t_{ij}|\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta})$ vorliegen. Dann ergibt sich die Log-Likelihood-Funktion bei N Beobachtungen $\{t_{ij}; i = 1, \dots, p, j = 1, \dots, n\}$ durch

$$\mathcal{L}_N(\boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \ln f(t_{ij}|\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}).$$

Die sogenannte *Score-Funktion* $\mathbf{R}_f(t|\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$ ist definiert als der Vektor der partiellen Ableitungen der logarithmierten Dichte $\ln f(t|\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$. Da nach Efron und Johnstone (1990) für die Fisher-Information

$$\mathbf{I}_{\boldsymbol{\theta}} = \int_{-\infty}^{\infty} \left(\frac{\partial \ln f(t|\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right)^2 f(t|\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) dt = \int_{-\infty}^{\infty} \left(\frac{\partial \ln h(t|\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right)^2 f(t|\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) dt \quad (3.4)$$

gilt, kann alternativ eine Score-Funktion über die Hazardfunktion durch

$$\mathbf{R}(t|\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) := \mathbf{R}_h(t|\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial \ln h(t|\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}}$$

definiert werden. Für eine einzelne Beobachtung ist die Fisher-Information gleich der Varianz der Score-Funktion mit

$$\boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \text{Var}(\mathbf{R}(t|\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})) = -\mathbf{E} \left(\frac{\partial \ln h}{\partial \boldsymbol{\theta}} \frac{\partial \ln h}{\partial \boldsymbol{\theta}^T} \right) = -\mathbf{E} \left(\frac{\partial^2 \ln h}{\partial \boldsymbol{\theta} \partial \boldsymbol{\theta}^T} \right).$$

Die FIM eines beliebigen Designs mit N Versuchspunkten ergibt sich additiv zu

$$\mathbf{M}(d) = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}). \quad (3.5)$$

Es handelt sich bei der FIM im linearen Modell somit um die Summe der Varianzen der Score-Funktionen in den einzelnen Versuchspunkten für den zu schätzenden Parameter θ .

Es existiert bereits eine Vielzahl von Publikationen zur Bestimmung optimaler Designs im linearen Modell mit einem einfachen direkten Behandlungseffekt, einem Carry-over Effekt sowie einem Versuchseinheiten- und/oder einem Periodeneffekt. Einen Ausschnitt daraus liefern beispielsweise die Arbeiten von Afsarinejad und Hedayat (1978) und Cheng und Wu (1980) sowie Kunert (1984b), die sich insbesondere mit der Optimalität von (*strongly*) *balanced uniform* Repeated Measurements Designs (RMD) befassen, während die Untersuchungen von Kunert (1983) sich auf die Optimalität von RMDs beziehen, die weder *strongly balanced* noch *balanced* sind. Dazu werden weitere Kategorien der orthogonalen sowie *nearly strongly balanced* Designs betrachtet. Es existieren zudem Arbeiten wie die von Kunert und Martin (2000), in denen die Optimalitätseigenschaften derartiger Designs teilweise auch auf das Interferenz-Modell übertragen werden können, welches einen rechts- und linksseitigen Carry-over Effekt berücksichtigt. Zusätzlich zu den theoretischen Überlegungen existiert bereits auch eine Vielzahl an Algorithmen sowie R-Paketen zur Bestimmung von Designs mit unterschiedlichen Optimalitätseigenschaften. Bezüglich einer sogenannten (M, S) -Optimalität liefern beispielsweise Russel et al. (1981) und Eccleston und Street (1994) Vorschläge zur Konstruktion von RMDs. Ebenso liefere neben einer Vielzahl anderer Publikationen die Autoren John und Russel (2003), Martin und Eccleston (1997) und Chan und Eccleston (2003) mögliche Algorithmen zur Konstruktion optimaler Cross-Over Designs in verschiedenen Situationen. Im Rahmen des vorliegenden Kontextes liefern unter anderem Sailer (2013), Groemping (2014) sowie Rohmeyer (2017) hilfreiche R-Pakete zur Bestimmung von Block-Designs.

3.3 FIM im Cox-Modell bei Vernachlässigung von Zensierungen

Die Herleitung der FIM im linearen Modell lässt sich problemlos auf ein nicht-lineares Modell für ein beliebiges η übertragen. Dabei sei $\theta \in \mathbb{R}^m$ und $\eta = \eta(\mathbf{x}, \theta) : \mathbb{R}^m \mapsto \mathbb{R}$ differenzierbar mit einer *Jacobi-Matrix* \mathbf{J} der Größe $(m \times 1)$:

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}(\mathbf{x}, \theta) = \frac{\partial \eta(\mathbf{x}, \theta)}{\partial \theta} = \left[\frac{\partial \eta}{\partial \theta_1} \quad \dots \quad \frac{\partial \eta}{\partial \theta_m} \right]^T.$$

Die Dichtefunktion von T sei $f(t|\eta)$. Dann gilt für die FIM:

$$\nu(\eta) = \text{Var}(R(t|\eta)) = -\mathbb{E} \left(\frac{\partial^2 \ln h(t|\eta)}{\partial \eta^2} \right).$$

Da

$$\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}} \ln h(t|\eta) = \frac{\partial \eta}{\partial \boldsymbol{\theta}} \left[\frac{\partial}{\partial \eta} \ln h(t|\eta) \right]_{\eta=\eta(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{\theta})} = \mathbf{J} R(t|\eta(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{\theta}))$$

gilt, folgt für die FIM eines beliebigen Designs aus 3.5 (Fedorov und Leonov, 2013, S. 23 ff.):

$$\boldsymbol{\mu}(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{\theta}) = \mathbf{J}^T \nu(\eta) \mathbf{J}.$$

Es wird zunächst vorausgesetzt, dass keine Zensierungen vorliegen, was bedeutet, dass innerhalb der Cross-over Studien jede Periode eine unbeschränkte Dauer besitzt und erst beendet wird, wenn ein Ereignis eingetreten ist.

Die Log-Likelihood für den interessierenden Parameter ergibt sich dann durch

$$\mathcal{L}_N(\boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \ln f(t_{ij} | \boldsymbol{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \ln h_0(t) + \ln \eta_{ij} - \eta_{ij} H_0(t).$$

Dann erfolgt die Berechnung der FIM für die proportionale Hazardfamilie schrittweise, wobei zunächst nur eine Beobachtung betrachtet wird. Unter Vernachlässigung der Indizes gilt für eine Beobachtung:

Schritt 1 Bestimmung der Score-Funktion $R(t|\eta)$:

$$R(t|\eta) = \frac{\partial \ln h(t, \eta)}{\partial \eta} = \frac{\partial \ln \eta h_0(t)}{\partial \eta} = \frac{h_0(t)}{\eta h_0(t)} = \frac{1}{\eta}.$$

Schritt 2 Bestimmung von $\nu(\eta)$:

$$\nu(\eta) = -\mathbb{E} \left(\frac{\partial^2 \ln h(t|\eta)}{\partial \eta^2} \right) = -\mathbb{E} \left(-\frac{1}{\eta^2} \right) = \frac{1}{\eta^2}.$$

Schritt 3 Bestimmung von \mathbf{J} im Cox-Modell (2.5):

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \frac{\partial e^{\mathbf{x}^T \boldsymbol{\theta}}}{\partial \boldsymbol{\theta}} = e^{\mathbf{x}^T \boldsymbol{\theta}} \mathbf{x}^T = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) \mathbf{x}^T = \eta \mathbf{x}^T.$$

Schritt 4 Bestimmung von $\boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$:

$$\boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \mathbf{J}^T \nu(\eta) \mathbf{J} = \eta \mathbf{x} \frac{1}{\eta^2} \eta \mathbf{x}^T = \mathbf{x} \mathbf{x}^T.$$

Schritt 5 Bestimmung von $\mathbf{M}(d)$ (unter Berücksichtigung aller pn Beobachtungen):

$$\mathbf{M}(d) = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}^T = \mathbf{X}_d^T \mathbf{X}_d. \quad (3.6)$$

Somit ist zu sehen, dass für die proportionale Hazardfamilie bei Vernachlässigung weiterer Zensierungsparameter die FIM jener FIM aus dem linearen Modell entspricht und somit ein global optimales Design existiert, welches unabhängig von der Beschaffenheit der übrigen Parameter ist.

3.4 FIM im Cox-Modell unter Berücksichtigung von Typ-I Zensierungen

In diesem Abschnitt liegt das Interesse auf der Bestimmung der Fisher-Informationsmatrix im Cox-Modell unter Berücksichtigung der *Typ-I Zensierungen* (des *Type-I-Censorings*). Das bedeutet, dass $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{R}^m$ und $\eta = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$ gelten. Der Parameter η ist dabei eine Abbildung vom \mathbb{R}^m nach \mathbb{R} und ist gleichzeitig differenzierbar mit einer Jacobi-Matrix \mathbf{J} der Größe $(m \times 1)$. Im Rahmen des Type-I Censorings wird eine zusätzliche Zensierungsvariable berücksichtigt, wobei zunächst zwischen dem *generalized* und *progressive* Type-I Censoring unterschieden wird. Beim *generalized* Type-I Censoring liegt für jede Versuchseinheit eine feste, individuelle Zensierungszeit c_{ij} vor. Eine solche Situation ist beispielsweise denkbar, wenn eine Versuchseinheit j in Periode i für eine feste Dauer c_{ij} untersucht wird. Die Ereignisse T_{ij} gelten als unzensiert, wenn sie sich in der jeweiligen Periode im Intervall $(0, c_{ij}]$ befinden. Analog gilt beim *progressive* Type-I Censoring, dass die Zensierungszeiten unabhängig von der Versuchseinheit in jeder Periode gleich sind und somit $c_{ij} := c$ für alle $i = 1, \dots, p, j = 1, \dots, n$,

gilt (Klein und Moeschberger, 1999, S. 58 f.). Die FIM für das progressive Type-I Censoring lässt sich als Spezialfall der FIM für das generalized Type-I Censoring darstellen. Aus diesem Grund wird die FIM zunächst Allgemein bestimmt. Beim generalized Type-I Censoring lassen sich die Beobachtungen durch eine Variable $Y_{ij} = \min(T_{ij}, c_{ij})$ beschreiben, weshalb die Likelihoodfunktion des zu schätzenden Parametervektors θ durch die Dichtefunktionen $g_{Y_{ij}|c_{ij}}(y_{ij}|c_{ij})$, $i = 1, \dots, p$, $j = 1, \dots, n$, hergeleitet werden kann. Für den Fall, dass eine unzensierte Beobachtung vorliegt, entspricht diese genau der Dichte der Verteilung von T_{ij} im Punkt y_{ij} , andernfalls liegt eine diskrete Wahrscheinlichkeit vor mit

$$P(Y_{ij} = c_{ij}) = P(T_{ij} \geq c_{ij}) = S(c_{ij}, \eta_{ij}).$$

Zusammenfassend gilt für eine Beobachtung der Versuchseinheit j in Periode i :

$$g_{Y_{ij}|c_{ij}}(y_{ij}|c_{ij}, \eta_{ij}) = \begin{cases} f(y_{ij}, \eta_{ij}) = h_0(y_{ij})\eta_{ij}e^{-\eta_{ij}H_0(y_{ij})}, & \text{wenn } y_{ij} < c_{ij}, \\ S(c_{ij}, \eta_{ij}) = e^{-\eta_{ij}H_0(c_{ij})}, & \text{wenn } y_{ij} = c_{ij}, \end{cases} \quad (3.7)$$

wobei weiterhin $\eta_{ij} = \eta(\mathbf{x}_{ij}, \theta)$ gilt. Somit ist

$$\mathcal{L}_N(\theta) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \ln g_{Y_{ij}|c_{ij}}(y_{ij}|c_{ij}, \eta_{ij})$$

mit

$$\ln g_{Y_{ij}|c_{ij}}(y_{ij}|c_{ij}, \eta_{ij}) = \begin{cases} \ln h_0(y_{ij}) + \ln \eta_{ij} - \eta_{ij}H_0(y_{ij}), & \text{wenn } y_{ij} < c_{ij}, \\ -\eta_{ij}H_0(c_{ij}), & \text{wenn } y_{ij} = c_{ij}. \end{cases}$$

Ausgehend von einer einzelnen Beobachtung unter Vernachlässigung der Indizes erfolgt die Berechnung der FIM für die proportionale Hazardfamilie schrittweise:

Schritt 1 Bestimmung der Score-Funktion $R(y, c|\eta)$:

$$R(y, c|\eta) = \frac{\partial \ln g(y, c, \eta)}{\partial \eta} = \begin{cases} \frac{1}{\eta} - H_0(y), & \text{wenn } y < c, \\ -H_0(c), & \text{wenn } y = c, \end{cases}$$

Schritt 2 Bestimmung von $\nu(\eta)$:

Wegen

$$\frac{\partial^2 \ln g(y, c, \eta)}{\partial \eta^2} = \begin{cases} -\frac{1}{\eta^2}, & \text{wenn } y < c \\ 0, & \text{wenn } y = c. \end{cases}$$

folgt

$$\begin{aligned} \nu(\eta, c) &= -\mathbf{E} \left(\frac{\partial^2 \ln g(y, c, \eta)}{\partial \eta^2} \right) = -\mathbf{E} \left(-\frac{1}{\eta^2} \right) P(Y < c) = \frac{1}{\eta^2} P(T \leq c) \\ &= \frac{1}{\eta^2} F(c, \eta) = \frac{1}{\eta^2} (1 - e^{-\eta H_0(c)}). \end{aligned}$$

Schritt 3 Bestimmung von \mathbf{J} (wie oben):

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \frac{\partial e^{\mathbf{x}^T \boldsymbol{\theta}}}{\partial \boldsymbol{\theta}} = e^{\mathbf{x}^T \boldsymbol{\theta}} \mathbf{x}^T = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) \mathbf{x}^T = \eta \mathbf{x}^T.$$

Schritt 4 Bestimmung von $\boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$:

$$\boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, c) = \mathbf{J}^T \nu(\eta, c) \mathbf{J} = \eta \mathbf{x} \frac{1}{\eta^2} (1 - e^{-\eta H_0(c)}) \eta \mathbf{x}^T = \underbrace{(1 - e^{-\eta H_0(c)})}_{w(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}, c)} \mathbf{x} \mathbf{x}^T.$$

Schritt 5 Bestimmung von $\mathbf{M}(d)$ (unter Berücksichtigung aller pn Beobachtungen):

$$\mathbf{M}(d) = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \boldsymbol{\mu}(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c_{ij}) = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n w(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c_{ij}) \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}^T. \quad (3.8)$$

Beim progressive Type-I Censoring bedeutet dies, dass die Gewichtsfunktion $w(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c_{ij})$ durch $w(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c)$ zu ersetzen ist. Gilt $c = c_{ij} = \infty$ für $i = 1, \dots, p, j = 1, \dots, n$, folgt wegen $w(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c_{ij}) = w(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c) = 1$, dass sich die FIM aus (3.6) für den Fall ohne Zensierungen ergibt. Weiter gilt, dass je nach Zensierungsart $w(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c_{ij})$ in jedem Fall nicht von der Form der Baseline-Hazardfunktion $h_0(t)$ abhängt, sondern nur von $H_0(c_{ij})$. Das bedeutet, dass unabhängig von der Ereigniszeit oder gegebenenfalls der Zensierung $H_0(c_{ij})$ nur von der zuvor festgelegten Zensierungsvariable c_{ij} abhängt. Das optimale Design kann aus diesem Grund für den Fall konstanter Baseline-Hazards gefunden und auf den Fall des Cox-Modells (2.5) übertragen werden. Dies entspricht gerade dem optimalen Versuchsplan im exponentiellen Regressionsmo-

dell, welches zur Analyse von Ereigniszeiten häufig verwendet wird (Klein und Moeschberger, 1999, S. 37). Das Gewicht $w(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c_{ij})$ beschreibt konkret die Beobachtungswahrscheinlichkeit (1-Zensierungswahrscheinlichkeit) für eine Beobachtung in Periode i an Versuchseinheit j . Dabei gilt im Cox-Modell (2.5) für $\eta_{ij} = \eta(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}) = \exp(\gamma_{ij})$ mit γ_{ij} aus (2.6):

$$\begin{aligned} w(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c_{ij}) &= 1 - e^{-\eta(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta})H_0(c_{ij})} = 1 - e^{-e^{\gamma_{ij}} H_0(c_{ij})} \\ &= 1 - e^{-e^{\mu + \tau d(i,j) + \rho d(i-1,j) + \alpha_i + \beta_j} H_0(c_{ij})} \\ &= 1 - e^{-e^{\mu + \tau d(i,j) + \rho d(i-1,j) + \alpha_i + \beta_j + \log(H_0(c_{ij}))}}. \end{aligned} \quad (3.9)$$

Im Rahmen der folgenden Untersuchungen wird angenommen, dass die Zensierungszeiten für alle Perioden und über alle Versuchseinheiten hinweg gleich sind. Somit erfolgt eine Beschränkung auf das progressive Type-I Censoring, was weiter als Typ-I Zensierung bezeichnet wird. Dann gilt, dass sich der Einfluss von $H_0(c)$ ebenso durch den Parameter μ steuern lässt. Aus diesem Grund wird im Folgenden o. B. d. A. angenommen, dass gelte

$$H_0(c) = 1. \quad (3.10)$$

Mögliche Unterschiede der Beobachtungswahrscheinlichkeiten zwischen den Versuchseinheiten und Perioden lassen sich schließlich über die Parameter β_j , $j = 1, \dots, n$, bzw. α_i , $i = 1, \dots, p$, erklären. Da somit der Einfluss von c keiner weiteren Berücksichtigung bedarf, wird im Weiteren die Abkürzung

$$w_{ij} := w(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c) \quad (3.11)$$

verwendet. Diese Notation wird genutzt, um das Modell in eine Matrixschreibweise zu übertragen. Die FIM aus (3.8) besitzt die Form

$$\mathbf{M}(d) = \mathbf{X}_d^T \mathbf{W}_d \mathbf{X}_d, \quad (3.12)$$

wobei

$$\mathbf{W}_d := \begin{bmatrix} \mathbf{W}_d(s_1) & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \mathbf{W}_d(s_2) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & 0 & \ddots & & \vdots & \vdots \\ 0 & \vdots & 0 & \mathbf{W}_d(s_{n-1}) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \mathbf{W}_d(s_n) \end{bmatrix}$$

mit

$$\mathbf{W}_d(s_j) := \text{diag}(w_{1j}, \dots, w_{pj}).$$

Für die Diagonalmatrix \mathbf{W}_d gilt $\mathbf{W}_d = \mathbf{V}_d^T \mathbf{V}_d = \mathbf{V}_d \mathbf{V}_d$, wobei

$$\mathbf{V}_d := \begin{bmatrix} \mathbf{V}_d(s_1) & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \mathbf{V}_d(s_2) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & 0 & \ddots & & \vdots & \vdots \\ 0 & \vdots & 0 & \mathbf{V}_d(s_{n-1}) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \mathbf{V}_d(s_n) \end{bmatrix}$$

mit

$$\mathbf{V}_d(s_j) = \text{diag}(\sqrt{w_{1j}}, \dots, \sqrt{w_{pj}}) =: \text{diag}(v_{1j}, \dots, v_{pj}).$$

Somit beschreibt der Ausdruck

$$\mathbf{M}(d) = (\mathbf{V}_d \mathbf{X}_d)^T \mathbf{V}_d \mathbf{X}_d \quad (3.13)$$

ebenso die FIM (3.8) mit den Beobachtungswahrscheinlichkeiten (3.11). Bei genauerer Betrachtung der Matrix $\mathbf{M}(d)$ aus (3.13) und bei Vernachlässigung des Einsenvektors, für welchen z. B. $\mathbf{1}_{np} \in \text{im}(\mathbf{A})$ gilt, lässt sich die partitionierte Matrix wie folgt angeben:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{T}_d^T \mathbf{W}_d \mathbf{T}_d & \mathbf{T}_d^T \mathbf{W}_d \mathbf{F}_d & \mathbf{T}_d^T \mathbf{W}_d \mathbf{A} & \mathbf{T}_d^T \mathbf{W}_d \mathbf{B} \\ \mathbf{F}_d^T \mathbf{W}_d \mathbf{T}_d & \mathbf{F}_d^T \mathbf{W}_d \mathbf{F}_d & \mathbf{F}_d^T \mathbf{W}_d \mathbf{A} & \mathbf{F}_d^T \mathbf{W}_d \mathbf{B} \\ \mathbf{A}^T \mathbf{W}_d \mathbf{T}_d & \mathbf{A}^T \mathbf{W}_d \mathbf{F}_d & \mathbf{A}^T \mathbf{W}_d \mathbf{A} & \mathbf{A}^T \mathbf{W}_d \mathbf{B} \\ \mathbf{B}^T \mathbf{W}_d \mathbf{T}_d & \mathbf{B}^T \mathbf{W}_d \mathbf{F}_d & \mathbf{B}^T \mathbf{W}_d \mathbf{A} & \mathbf{B}^T \mathbf{W}_d \mathbf{B} \end{bmatrix}. \quad (3.14)$$

Liegt das Interesse nicht auf einer gemeinsamen Schätzung aller Effekte, sondern auf einzelnen Effekten, ergibt sich aufgrund der Symmetrie der Matrix und unter Verwendung des *Schur-Komplements* die jeweilige Informationsmatrix (Pukelsheim, 1993, S. 75). Im Folgenden liegt das Interesse explizit auf der Bestimmung der Informationsmatrix C_d zur Schätzung der direkten Behandlungseffekte τ . Diese Matrix entspricht dem Schur-Komplement der unteren rechten Partition in (3.14). Die Informationsmatrix für die ML-Schätzung von τ , deren Zeilen- und Spaltensummen gleich Null sind, ergibt sich durch

$$\begin{aligned} C_d &= \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d [\mathbf{1}_{np}, \mathbf{F}_d, \mathbf{A}, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d \\ &= \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d [\mathbf{1}_{np}, \mathbf{F}_d, (\mathbf{1}_n \otimes \mathbf{I}_p), (\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p)]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d, \end{aligned} \quad (3.15)$$

wobei für eine $(r \times r)$ -Matrix \mathbf{Z} der Ausdruck $\boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{Z}) = \mathbf{I}_r - \boldsymbol{\omega}(\mathbf{Z}) = \mathbf{I}_r - \mathbf{Z}(\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \mathbf{Z}^T$ unter Verwendung einer *g-Inversen* (generalisierten Inversen) von $\mathbf{Z}^T \mathbf{Z}$ ist. Für eine Matrix $\mathbf{Q} \in \mathbb{R}^{r \times r}$ ist die sogenannte *g-Inverse* durch \mathbf{Q}^- definiert. Sie erfüllt die Eigenschaft $\mathbf{Q} = \mathbf{Q} \mathbf{Q}^- \mathbf{Q}$. Eine spezielle und eindeutige *g-Inverse* ist die sogenannte *Moore-Penrose-(Pseudo)Inverse*, die im Folgenden durch \mathbf{Q}^+ bezeichnet wird. Sie besitzt unter anderem die Eigenschaft, dass $\mathbf{Q}^+ = (\mathbf{Q}^T \mathbf{Q})^+ \mathbf{Q}^T = \mathbf{Q}^T (\mathbf{Q} \mathbf{Q}^T)^+$ gilt. Es handelt sich bei $\boldsymbol{\omega}(\mathbf{Z})$ um die *Projektion* in den *Bildraum* $\text{im}(\mathbf{Z}) := \{\mathbf{y} \in \mathbb{R}^r : \exists \mathbf{x} \in \mathbb{R}^r \text{ mit } \mathbf{Z} \mathbf{x} = \mathbf{y}\}$ und bei $\boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{Z})$ um die *orthogonale Projektion* in den *Kern* von \mathbf{Z}^T mit $\ker(\mathbf{Z}) := \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^r : \mathbf{Z} \mathbf{x} = \mathbf{0}_r\}$ (Rao, 1965, S. 2 ff.). Weiter ist für zwei Matrizen \mathbf{Q} und \mathbf{R} durch $(\mathbf{Q} \otimes \mathbf{R})$ das *Kronecker-Produkt* beschrieben (Searle, 1982, S. 78 ff.). Die letztendlich zu optimierende Informationsmatrix entspricht gerade dem C_d aus (3.15). So kann gegebenenfalls ein (lokal) optimales Design bestimmt werden, das die asymptotische Kovarianzmatrix der ML-Schätzung der direkten Behandlungseffekte minimiert, indem es die Matrix C_d maximiert.

Dessen konkrete Form wird in Kapitel 4 für das grobe Modell unter Vernachlässigung von Periodeneffekten und in Kapitel 4.3 für das feine Modell mit Periodeneffekten dargestellt.

3.5 FIM für den partiellen ML-Schätzer bei Typ-I Zensierungen

Betrachtet wird im Folgenden das Cox-Modell, dessen Hazard-Funktion durch (2.5) gegeben ist. Es liegen somit für jedes $i = 1, \dots, p$ und $j = 1, \dots, n$ ein Kovariablenvektor \mathbf{x}_{ij} , ein

Parametervektor $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{R}^k$ sowie eine un spezifizierte Baseline-Hazardrate $h_0(t)$ vor. Im vorherigen Abschnitt wurde eine Herleitung der Fisher-Informationsmatrix basierend auf der vollen Likelihood-Funktion beschrieben. Letztere dient als Basis zur Bestimmung des ML-Schätzers. Ein solcher Schätzer hat den Nachteil, dass dieser sowie dessen FIM von der in der Praxis meist unbekanntem Baseline-Hazardrate abhängen, weshalb ein solcher Schätzer meist nicht praktikabel ist.

Mit der partiellen Likelihood-Funktion des Modells (2.5) liefert Cox (1972) eine Lösung für den Umgang mit der unbekanntem Funktion $h_0(t)$: In der vorliegenden Situation, wie in Abbildung 2.3 (S. 10) beschrieben, wird dabei angenommen, dass insgesamt $N = np$ Beobachtungen von n Subjekten in p Perioden vorliegen und δ_{ij} eine Indikatorfunktion ist, welche gleich Null ist, wenn das j -te Subjekt in der i -ten Periode rechtszensiert ist und sonst gleich Eins ist. Dann ergibt sich die partielle Likelihood-Funktion durch

$$PL(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^p \prod_{j=1}^n \left\{ \frac{e^{\mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\theta}}}{\sum_{l \in R(y_{ij})} e^{\mathbf{x}_l^T \boldsymbol{\theta}}} \right\}^{\delta_{ij}}, \quad (3.16)$$

wobei $R(y_{ij})$ die sogenannte Risikomenge zum Zeitpunkt y_{ij} beschreibt. Diese beinhaltet alle Indizes der Subjekt-Perioden-Tupel, für die weder ein Ereignis noch eine Zensierung vor y_{ij} beobachtet wurde: $R(y_{ij}) = \{(k, q) \in \{1, \dots, p\} \times \{1, \dots, n\} : y_{mq} \geq y_{ij}\}$. Dann ergibt sich die partielle Log-Likelihood-Funktion durch

$$\mathcal{PL}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \delta_{ij} \left\{ \mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\theta} - \ln \left(\sum_{l \in R(y_{ij})} e^{\mathbf{x}_l^T \boldsymbol{\theta}} \right) \right\}. \quad (3.17)$$

Basierend auf (3.17) lässt sich der sogenannte *partielle Maximum-Likelihoodschätzer* $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{PL}$ für den Parameter $\boldsymbol{\theta}$ bestimmen. Die Autoren Andersen und Gill (1982) zeigen, dass unter gewissen Regularitätsbedingungen, für die angenommen werden kann, dass sie in dieser Situation erfüllt sind, der Ausdruck $\sqrt{n}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{PL} - \boldsymbol{\theta})$ in Verteilung gegen $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}^{-1})$ für $n \rightarrow \infty$ konvergiert. Dabei ist $\mathbf{0}$ ein Nullvektor der Länge m und $\boldsymbol{\Sigma} \in \mathbb{R}^{m \times m}$ die Inverse der approximativen Kovarianzmatrix von $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{PL}$, welche im Folgenden bestimmt wird.

Gemäß Efron (1977) sind zunächst einige Definitionen vonnöten. Der Ausdruck $\pi_{ij}(y)$ für $i = 1, \dots, p$ und $j = 1, \dots, n$ beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Subjekt j in Periode i mit Kovariablenvektor \mathbf{x}_{ij} zum Zeitpunkt y unter Risiko steht und somit weder ein

Ereignis noch eine Zensierung zum Zeitpunkt y aufgetreten ist. Des Weiteren werden folgende Ausdrücke definiert:

$$\mathbf{u}^{(0)}(\boldsymbol{\theta}, y) := \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \pi_{ij}(y) e^{\mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\theta}} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \pi_{ij}(y) \eta_{ij}, \quad (3.18)$$

$$\mathbf{u}^{(1)}(\boldsymbol{\theta}, y) := \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \pi_{ij}(y) e^{\mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\theta}} \mathbf{x}_{ij} = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \pi_{ij}(y) \eta_{ij} \mathbf{x}_{ij}, \quad (3.19)$$

$$\mathbf{u}^{(2)}(\boldsymbol{\theta}, y) := \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \pi_{ij}(y) e^{\mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\theta}} \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}^T = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \pi_{ij}(y) \eta_{ij} \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}^T, \quad (3.20)$$

$$\mathbf{e}(\boldsymbol{\theta}, y) := \frac{\mathbf{u}^{(1)}(\boldsymbol{\theta}, y)}{\mathbf{u}^{(0)}(\boldsymbol{\theta}, y)}, \quad (3.21)$$

$$\mathbf{v}(\boldsymbol{\theta}, y) := \frac{\mathbf{u}^{(2)}(\boldsymbol{\theta}, y)}{\mathbf{u}^{(0)}(\boldsymbol{\theta}, y)} - \mathbf{e}(\boldsymbol{\theta}, y) \mathbf{e}(\boldsymbol{\theta}, y)^T. \quad (3.22)$$

Dann ergibt sich nach Andersen und Gill (1982) die Inverse der asymptotischen Kovarianzmatrix durch

$$\boldsymbol{\Sigma} = \int_0^{\infty} \mathbf{v}(\boldsymbol{\theta}, y) \mathbf{u}^{(0)}(\boldsymbol{\theta}, y) h_0(y) dy. \quad (3.23)$$

Es sei W eine Zufallsvariable für die Zeit bis zur Zensierung. Nach Kalish und Harrington (1988) lässt sich die Survivalfunktion von W beim Typ-I Zensierungen wie folgt beschreiben:

$$S_W(w) = \begin{cases} 1, & \text{wenn } 0 < w \leq c, \\ 0, & \text{wenn } w > c. \end{cases} \quad (3.24)$$

Zudem nehmen die Autoren an, dass die Variablen W und Y_{ij} unabhängig sind, sodass die Wahrscheinlichkeit, dass Subjekt j in Periode i mit Kovariablenvektor \mathbf{x}_{ij} zum Zeitpunkt y unter Risiko steht, gegeben ist durch:

$$\pi_{ij}(y) = S_W(y) S(y, \eta_{ij}). \quad (3.25)$$

Aufgrund der Eigenschaften der proportionalen Hazardfamilie lassen sich (3.18) bis (3.20) schließlich umschreiben zu

$$\mathbf{u}^{(0)}(\boldsymbol{\theta}, y) = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n S_W(y) S(y, \eta_{ij}) \eta_{ij} = \frac{\mathbb{1}_{[0 < y \leq c]}}{h_0(y)} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n f(y, \eta_{ij}), \quad (3.26)$$

$$\mathbf{u}^{(1)}(\boldsymbol{\theta}, y) = \frac{\mathbb{1}_{[0 < y \leq c]}}{h_0(y)} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n f(y, \eta_{ij}) \mathbf{x}_{ij}, \quad (3.27)$$

$$\mathbf{u}^{(2)}(\boldsymbol{\theta}, y) = \frac{\mathbb{1}_{[0 < y \leq c]}}{h_0(y)} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n f(y, \eta_{ij}) \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}^T. \quad (3.28)$$

Durch Einsetzen von (3.26) bis (3.28) in (3.23) ergibt sich

$$\begin{aligned} \Sigma &= \int_0^\infty \frac{\mathbb{1}_{[0 < y \leq c]}}{h_0(y)} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n f(y, \eta_{ij}) \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}^T h_0(y) dy \\ &\quad - \int_0^\infty \frac{\mathbb{1}_{[0 < y \leq c]}}{h_0(y)} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \sum_{q=1}^p \sum_{k=1}^n f(y, \eta_{ij}) f(y, \eta_{qk}) \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{qk}^T h_0(y) dy \\ &= \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{ij}^T \int_0^c f(y, \eta_{ij}) dy \\ &\quad - \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \sum_{q=1}^p \sum_{k=1}^n \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{qk}^T \int_0^c \frac{f(y, \eta_{ij}) f(y, \eta_{qk})}{\sum_{r=1}^p \sum_{s=1}^n f(y, \eta_{rs})} dy \\ &\stackrel{(3.8)}{=} \mathbf{M}(d) - \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \sum_{q=1}^p \sum_{k=1}^n \mathbf{x}_{ij} \mathbf{x}_{qk}^T \int_0^c \frac{f(y, \eta_{ij}) f(y, \eta_{qk})}{\sum_{r=1}^p \sum_{s=1}^n f(y, \eta_{rs})} dy. \end{aligned} \quad (3.29)$$

Für den Ausdruck $\mathbf{M}^{VL}(d) := \mathbf{M}(d)$ ist bereits in (3.8) zu erkennen, dass die Form der Baseline-Hazard-Funktion keinen Einfluss. Gemäß der Substitution wie in Konstantinou et al. (2015) durch

$$\begin{aligned} u &:= S_0(y) := e^{-H_0(y)}, \\ \Rightarrow \frac{du}{dy} &= -h_0(y) e^{-H_0(y)} = -h_0(y) u \end{aligned} \quad (3.30)$$

folgt

$$\int_0^c \frac{f(y, \eta_{ij}) f(y, \eta_{qk})}{\sum_{r=1}^p \sum_{s=1}^n f(y, \eta_{rs})} dy = \int_{S_0(c)}^1 \frac{\eta_{ij} \eta_{qk} u^{\eta_{ij} + \eta_{qk}}}{\sum_{r=1}^p \sum_{s=1}^n \eta_{rs} u^{\eta_{rs}}} du. \quad (3.31)$$

Daraus lässt sich schließen, dass auch der zweite Term in (3.29) nur von der Baseline-Hazard-Funktion im Punkt c und nicht von dessen Form abhängt. $S_0(c)$ lässt sich dabei als 'Baseline-Survival-Funktion' im Punkt c interpretieren. Die Effizienz optimaler Designs im Modell mit konstanter Baseline-Hazardrate, konkret im exponentiellen Regressionsmodell, lässt sich daher auch für den partiellen Maximum-Likelihood-Schätzer übertragen.

Eine Darstellung von (3.29) in Matrixschreibweise kann wie folgt aussehen. Dazu werden zunächst die Matrizen $\mathbf{E}(u) := \text{diag}\{\eta_{11}u^{\eta_{11}}, \dots, \eta_{np}u^{\eta_{np}}\}$ und $\mathbf{M}^{PL}(d) := \Sigma$ definiert, sodass folgt:

$$\begin{aligned}
\mathbf{M}^{PL}(d) &= \mathbf{M}^{VL}(d) - \int_{S_0(c)}^1 \frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \mathbf{x}_{ij} \eta_{ij} u^{\eta_{ij}} \sum_{q=1}^p \sum_{k=1}^n \mathbf{x}_{qk}^T \eta_{qk} u^{\eta_{qk}}}{\sum_{r=1}^p \sum_{s=1}^n \eta_{rs} u^{\eta_{rs}}} du \\
&= \mathbf{M}^{VL}(d) - \int_{S_0(c)}^1 \frac{\mathbf{X}_d^T \mathbf{E}(u) \mathbf{1}_{np} \mathbf{1}_{np}^T \mathbf{E}(u) \mathbf{X}_d}{\mathbf{1}_{np}^T \mathbf{E}(u) \mathbf{1}_{np}} du \\
&= \mathbf{M}^{VL}(d) - \int_{S_0(c)}^1 \mathbf{X}_d^T \mathbf{E}^{\frac{1}{2}}(u) \omega^\perp \left(\mathbf{E}^{\frac{1}{2}}(u) \mathbf{1}_{np} \right) \mathbf{E}^{\frac{1}{2}}(u) \mathbf{X}_d du \\
&= \mathbf{X}_d^T \left(\mathbf{W}_d^{VL} - \int_{S_0(c)}^1 \mathbf{E}^{\frac{1}{2}}(u) \omega^\perp \left(\mathbf{E}^{\frac{1}{2}}(u) \mathbf{1}_{np} \right) \mathbf{E}^{\frac{1}{2}}(u) du \right) \mathbf{X}_d \quad (3.32) \\
&= \mathbf{X}_d^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{X}_d.
\end{aligned}$$

Die Matrix \mathbf{W}_d^{VL} sei dabei die Gewichtsmatrix für die Informationsmatrix des *vollen* Maximum-Likelihoodschätzers und $\mathbf{W}_d^{PL} := \mathbf{W}_d^{VL} - \int_{S_0(c)}^1 \mathbf{E}^{\frac{1}{2}}(u) \omega^\perp \left(\mathbf{E}^{\frac{1}{2}}(u) \mathbf{1}_{np} \right) \mathbf{E}^{\frac{1}{2}}(u) du$ jene beim *partiellen* Maximum-Likelihood-Schätzer.

Unter Verwendung des Shur-Komplements lässt sich hier analog zu (3.15) und (4.11) die Informationsmatrix für den partiellen ML-Schätzer für die direkten Behandlungseffekte τ angeben. Dabei gilt

$$\mathbf{C}_d^{PL} = \mathbf{C}_{d11}^{PL} - \mathbf{C}_{d12}^{PL} \mathbf{C}_{d22}^{PL-} \mathbf{C}_{d21}^{PL}$$

mit

$$\begin{aligned}
\mathbf{C}_{d11}^{PL} &= \mathbf{T}_d^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{T}_d - \mathbf{T}_d^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{B} (\mathbf{B}^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{B})^{-} \mathbf{B}^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{T}_d, \\
\mathbf{C}_{d12}^{PL} &= \mathbf{T}_d^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{F}_d - \mathbf{T}_d^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{B} (\mathbf{B}^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{B})^{-} \mathbf{B}^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{F}_d, \quad (3.33) \\
\mathbf{C}_{d22}^{PL} &= \mathbf{F}_d^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{F}_d - \mathbf{F}_d^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{B} (\mathbf{B}^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{B})^{-} \mathbf{B}^T \mathbf{W}_d^{PL} \mathbf{F}_d.
\end{aligned}$$

Zudem gilt wegen $M^{PL}(d) \leq M^{VL}(d)$ (Pukelsheim, 1993, S. 77):

$$C_d^{PL} \leq C_d^{VL}. \quad (3.34)$$

Um die Effizienz eines Designs $d \in \Omega_{v,p,n}$ für die partielle Maximum-Likelihoodschätzung der Behandlungseffekte bzw. -kontraste zu bestimmen, ist es aufgrund von Ungleichung (3.34) möglich, jenes d mit dem optimalen Design für den vollen Maximum-Likelihood-Schätzer unter Annahme einer bekannten Baseline-Hazardrate zu vergleichen. Konkret bedeutet dies, dass die Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte eines optimalen Designs für die volle Maximum-Likelihood-Schätzung auch eine obere Schranke für die Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte bei der partiellen Maximum-Likelihood-Schätzung liefert.

Für $\theta^T = (\mu, \tau)^T \in R^2$ mit den jeweiligen Varianzen $C_d^{VL}, C_d^{PL} \in \mathbb{R}$ der jeweiligen Schätzer von τ zeigen die Autoren Konstantinou et al. (2015) in der Situation von Typ-I Zensierungen, dass für ein Versuchsexperiment zum Vergleich von zwei Behandlungen bzw. Medikamentendosen $x_1, x_2 \in \mathbb{R}$ im Falle starker Zensierungswahrscheinlichkeiten und/oder kleiner Werte von $|\tau|$, die asymptotischen Varianzen des vollen und partiellen Likelihood-Schätzers approximativ gleich sind und somit $C_d^{PL} \approx C_d^{VL}$ gilt. Dies bedeutet, dass auch die selben optimalen Designs resultieren. Es bleibt jedoch weiterhin fraglich, ob dieses Ergebnis auch allgemein gültig ist und auf den vorliegenden Fall für $v \geq 2$ übertragen werden kann, in dem der Vektor $\tau \in \mathbb{R}^v$ und $C_d^{VL}, C_d^{PL} \in \mathbb{R}^{v \times v}$ vorliegen.

3.6 Cramér-Rao bei singulärer Informationsmatrix

Um eine untere Schranke für die Varianzen der Schätzer der direkten Behandlungseffekte gemäß Satz 3.1 bestimmen zu können, wird die Bestimmung der Fisher-Informationsmatrix aus (3.15) benötigt. Da $1_n \in \text{im}(\mathbf{T}_d)$ und somit C_d Zeilen- und Spaltensummen gleich Null hat, gilt $\text{rg}(C_d) = v - k$ mit $k = 1$. Dies hat zur Folge, dass zwar die einzelnen Behandlungseffekte nicht unabhängig schätzbar sind, jedoch das Zurückgreifen auf geeignete Linearkombinationen $\mathbf{a}^T \tau = \sum_{i=1}^v a_i \tau_i$ der Behandlungseffekte weiterhin möglich ist. Infolgedessen ist die Frage zu klären, ob für das Modell (2.6) dennoch die Cramér-Rao-Schranke zur Effizienzbewertung der Schätzer betrachtet werden kann oder ob die Singularität der Informationsmatrix C_d dies verhindert.

Zur Klärung dieses Sachverhalts sei ein weiteres Modell

$$\gamma_{ij} = \nu + \tilde{\tau}_{d(i,j)} + \tilde{\rho}_{d(i-1,j)} + \tilde{\alpha}_i + \tilde{\beta}_j, \quad i \in \{1, \dots, p\}, j \in \{1, \dots, n\}, \quad (3.35)$$

durch eine Umparametrisierung des Modells (2.6) gegeben, sodass $\tilde{\tau}$ aus $v - k$ linear unabhängigen Funktionen besteht. Für Modell (3.35) besitzt die zugehörige Informationsmatrix \tilde{C}_d dann Vollrang (Rang $v - k$) und somit eine Inverse \tilde{C}_d^{-1} . Letzteres können wir nutzen, um gemäß (3.2) eine untere Schranke für die asymptotische Varianz des ML-Schätzers zu bestimmen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob diese Schranke auch für das ursprüngliche Modell gilt und der Umweg über eine Umparametrisierung überhaupt notwendig ist. Gegeben ist dazu eine symmetrische $(v \times v)$ -Matrix C_d mit $\text{rg}(C_d) = v - k$, welche zunächst als fest angenommen wird. Im konkreten Anwendungsfall gilt $k = 1$. Eine solche Matrix lässt sich als eine Linearkombination

$$C_d = \lambda_1 \mathbf{e}_1 \mathbf{e}_1^T + \dots + \lambda_k \mathbf{e}_k \mathbf{e}_k^T + \lambda_{k+1} \mathbf{e}_{k+1} \mathbf{e}_{k+1}^T + \dots + \lambda_v \mathbf{e}_v \mathbf{e}_v^T \quad (3.36)$$

darstellen. Dabei seien $\lambda_1, \dots, \lambda_v$ die Eigenwerte von C_d zu den Eigenvektoren $\mathbf{e}_1, \dots, \mathbf{e}_v$, wobei $\lambda_1 = \lambda_2 = \dots = \lambda_k = 0$. Aus diesem Grund gilt

$$C_d = \lambda_{k+1} \mathbf{e}_{k+1} \mathbf{e}_{k+1}^T + \dots + \lambda_v \mathbf{e}_v \mathbf{e}_v^T = \mathbf{P} \mathbf{\Lambda} \mathbf{P}^T \quad (3.37)$$

mit $\mathbf{P} := [\mathbf{e}_{k+1}, \mathbf{e}_{k+2}, \dots, \mathbf{e}_v] \in \mathbb{R}^{v \times (v-k)}$ und $\mathbf{\Lambda} := \text{diag}(\lambda_{k+1}, \lambda_{k+2}, \dots, \lambda_v)$. Da die Spaltenvektoren von \mathbf{P} eine Orthonormalbasis bilden, gilt zudem $\mathbf{P}^T \mathbf{P} = \mathbf{I}_{v-k}$. Dies führt zu einer g -Inversen von C_d durch

$$C_d^- = \mathbf{P} \begin{bmatrix} \frac{1}{\lambda_{k+1}} & & \mathbf{0} \\ & \ddots & \\ \mathbf{0} & & \frac{1}{\lambda_v} \end{bmatrix} \mathbf{P}^T = \mathbf{P} \mathbf{\Lambda}^{-1} \mathbf{P}^T. \quad (3.38)$$

Die Matrix $PC_dP^T \in \mathbb{R}^{(v-k) \times (v-k)}$ sei eben genau die Informationsmatrix für das umparametrisierte Modell. Dann gilt

$$\begin{aligned} \tilde{C}_d^{-1} &= (PC_dP^T)^{-1} \stackrel{(3.37)}{=} \left(\underbrace{P^T P}_{I_{v-k}} \Lambda \underbrace{P^T P}_{I_{v-k}} \right)^{-1} = \Lambda^{-1} = P^T (P\Lambda^{-1}P^T) P \\ &\stackrel{(3.38)}{=} P^T C_d^- P. \end{aligned} \quad (3.39)$$

Behauptung 3.2. *Ausgehend von Modell (2.6) sei $\mathbf{a} \in \mathbb{R}^v$. Dann ist $\mathbf{a}^T \boldsymbol{\tau}$ schätzbar, wenn $\exists \mathbf{u} \in \mathbb{R}^v$ mit $\mathbf{a}^T = \mathbf{u}^T C_d$.*

Beweis. Siehe Pukelsheim (1993, S. 19) □

Es wird nun eine schätzbare Linearkombination $\mathbf{a}^T \boldsymbol{\tau}$ im Modell (2.6) betrachtet. Dann gilt mit Behauptung 3.2:

$$\mathbf{a}^T = \mathbf{u}^T C_d \stackrel{(3.37)}{=} \mathbf{u}^T P \Lambda P^T =: \mathbf{l}^T P^T.$$

Daraus folgt

$$\mathbf{a}^T \boldsymbol{\tau} = \mathbf{l}^T P^T \boldsymbol{\tau} =: \mathbf{l}^T \tilde{\boldsymbol{\tau}}, \quad (3.40)$$

wobei $\tilde{\boldsymbol{\tau}}$ dem Parametervektor der direkten Behandlungseffekte aus dem umparametrisierten Modell (3.35) entspricht. Somit folgt für die Abschätzung der Kovarianz des Schätzers im ursprünglichen Modell

$$\text{Cov}(\widehat{\mathbf{a}^T \boldsymbol{\tau}}) = \text{Cov}(\widehat{\mathbf{l}^T \tilde{\boldsymbol{\tau}}}) \stackrel{3.1}{\geq} \mathbf{l}^T \tilde{C}_d^{-1} \mathbf{l} = \mathbf{l}^T (P^T C_d P)^{-1} \mathbf{l} \stackrel{3.39}{=} \mathbf{l}^T P^T C_d^- P \mathbf{l} \stackrel{3.40}{=} \mathbf{a}^T C_d^- \mathbf{a}. \quad (3.41)$$

Die Schranke für die Kovarianz lässt sich somit auch auf das ursprüngliche Modell unter Verwendung einer g -Inversen anwenden. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass die untere Schranke der Varianz $\mathbf{a}^T C_d^- \mathbf{a}$ von C_d abhängt und somit insbesondere von der Wahl der Versuchspunkte in einem Design. Das Ziel ist es daher, auf geeignete Weise C_d^- zu minimieren bzw. C_d zu maximieren.

4 Optimale Designs für das Cox-Modell mit und ohne Typ-I Zensierungen

Dieses Kapitel verfolgt das Ziel der Bestimmung optimaler Designs im Cox-Modell 2.5 unter der Annahme, dass sich die zugrunde liegenden Ereigniszeiten durch einen direkten Behandlungseffekt, einen Carry-over Effekt, einen Blockeffekt und gegebenenfalls einen Periodeneffekt erklären lassen. Im Rahmen sämtlicher Analysen wird dazu der volle Maximum-Likelihood-Schätzer bei bekannter Baseline-Hazardrate vorausgesetzt. Sofern kein expliziter Hinweis gegeben ist, wird dazu o. B. d. A. $H_0(c) = 1$ vorausgesetzt. Aus dem vorherigen Kapitel 3 ist bereits bekannt, dass die Informationsmatrizen von den wahren Parametern abhängen können. Folglich wird das eigentliche Hauptaugenmerk dieses Kapitels auf der Suche lokal optimaler Designs liegen und somit unter der Vorgabe gewisser Parametereigenschaften. Diese Optimalität wird insbesondere auf asymptotischer Ebene untersucht mithilfe derer eine Brücke zwischen bekannten Ergebnissen für lineare Modellen zum Cox-Modell gezogen werden soll. Es werden zunächst einige Grundlagen zur Bestimmung optimaler Designs beschrieben, die weitestgehend unabhängig von der Modellwahl sind. In Abschnitt 4.1 werden dazu allgemeine Optimalitätseigenschaften von Versuchsplänen erläutert. In diesem Zusammenhang wird der Begriff der *universellen Optimalität* diskutiert sowie im Speziellen das sogenannte *A-Kriterium* definiert. Außerdem werden allgemeine Aussagen über die Eigenschaften (vollständig) symmetrischer Matrizen und deren *Spur* getroffen, die zur Erkenntnisgewinnung über optimale Designs im Cox-Modell genutzt werden sollen. Mit dem Ziel der Bestimmung eines optimalen Designs im groben Cox-Modell ohne Periodeneffekte mit einem einfachen Carry-over Effekt befasst sich anschließend das Unterkapitel 4.2. Für vorgegebene Parameterwerte erfolgt hier die Bestimmung von Designs, die unter gewissen Voraussetzungen lokal optimal

sind. Schließlich werden im letzten Abschnitt 4.3 für das feine Cox-Modell mit einem einfachen Cox-Modell asymptotische Eigenschaften der jeweiligen Informationsmatrix C_d^P für die Klasse der *symmetrized Designs* gezeigt.

4.1 Die Güte von Designs und Eigenschaften ihrer Informationsmatrizen

Die Beurteilung von Designs hinsichtlich ihrer Güte auf die Parameterschätzung innerhalb eines Modells erfolgt in der Praxis häufig durch den Vergleich von Varianzen der interessierenden Schätzer. Dabei ist bekannt, dass die Varianzen von den Beobachtungen abhängen, für welche wiederum ein Zusammenhang zu zuvor festgelegten Kovariablen vorausgesetzt wird. Eben diese Kovariablen sind durch die Versuchspunkte festgelegt. Daraus lässt sich folgern, dass die Wahl der Versuchspunkte einen Einfluss auf die Form der Informationsmatrix und somit Kovarianzmatrix besitzt, was die Ergebnisse aus Kapitel 3 bereits belegen. Eine Aussage über die Güte eines Designs kann daher anhand dessen Informationsmatrix erfolgen. Dies wirft jedoch die Frage auf, mit welchen geeigneten Methoden sich die jeweiligen Matrizen vergleichen lassen, um eine Aussage über die Güte der Designs treffen zu können. Vorstellbar wäre dabei, die Einträge der Kovarianzmatrix im Sinne der Loewner-Ordnung zu minimieren. Dass diese Vorgehensweise jedoch im Allgemeinen als nicht sinnvoll erachtet werden kann, zeigt das folgende Beispiel.

Beispiel 4.1. *Betrachtet werden zwei Designs d_1 und d_2 aus $\Omega_{v=3,p=3,n=6}$. Beide Designs besitzen die Eigenschaft, dass jede Behandlung im gesamten Design $np/v = 6$ -mal auftritt. Die letzten beiden Sequenzen in den zwei Designs unterscheiden sich dennoch. Während Design d_1 die Eigenschaften besitzt, dass in jeder Periode und in jeder Versuchseinheit eine Behandlung gleich häufig auftritt, besitzt das Design d_2 diese Eigenschaft nicht:*

$$\begin{array}{rcc}
 & 1 & 2 & 3 & 3 & 1 & 2 & & 1 & 2 & 3 & 3 & 1 & 1 \\
 d_1 : & 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 & \text{und} & d_2 : & 2 & 3 & 1 & 2 & 2 & 3 \\
 & 3 & 1 & 2 & 1 & 2 & 3 & & & 3 & 1 & 2 & 1 & 2 & 3
 \end{array}$$

Sei o. B. d. A. angenommen, dass für die Fehlervarianz $\sigma^2 = 1$ gelte. Die beiden Kovarianzmatrizen Σ_{d_1} bzw. Σ_{d_2} für die ML-Schätzung der Behandlungseffekte im linearen Modell mit einfachen Carry-over-, Perioden- und Blockeffekten besitzen dann die Form

$$\Sigma_{d_1} = \frac{1}{72} \begin{bmatrix} 10 & -5 & -5 \\ -5 & 10 & -5 \\ -5 & -5 & 10 \end{bmatrix} \quad \text{und} \quad \Sigma_{d_2} = \frac{1}{714} \begin{bmatrix} 103 & -65 & -38 \\ -65 & 145 & -80 \\ -38 & -80 & 118 \end{bmatrix}.$$

Es ist zu sehen, dass beide Kovarianzmatrizen keinen vollen Rang besitzen und somit die Schätzung der einzelnen Behandlungseffekte im vorliegenden Modell nicht möglich ist. Insbesondere in der Varianzanalyse stellt dieser Umstand jedoch nicht zwingend ein Problem dar, weil es häufig genügt, die Behandlungskontraste zu schätzen, um Aussagen über die Wirksamkeit der einzelnen Behandlungen treffen zu können. Durch die Multiplikation mit der Matrix

$$\mathbf{K} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 \end{bmatrix}$$

lassen sich die Kovarianzmatrizen der Behandlungskontraste wie folgt angeben:

$$\mathbf{K}\Sigma_{d_1}\mathbf{K}^T = \frac{1}{72} \begin{bmatrix} 30 & 15 & -15 \\ 15 & 30 & 15 \\ -15 & 15 & 30 \end{bmatrix} \quad \text{und} \quad \mathbf{K}\Sigma_{d_2}\mathbf{K}^T = \frac{1}{714} \begin{bmatrix} 378 & 126 & -252 \\ 126 & 297 & 171 \\ -252 & 171 & 423 \end{bmatrix}.$$

Während für das erste Design die Varianzen aller Behandlungskontraste gleich sind: $\text{Var}(\widehat{\tau_1 - \tau_2}) = \text{Var}(\widehat{\tau_1 - \tau_3}) = \text{Var}(\widehat{\tau_2 - \tau_3}) = 30/72 \approx 0.4167$, gilt für das zweite Design $\text{Var}(\widehat{\tau_1 - \tau_2}) \approx 0.5294$, $\text{Var}(\widehat{\tau_1 - \tau_3}) \approx 0.4160$ und $\text{Var}(\widehat{\tau_2 - \tau_3}) \approx 0.5924$. Somit ist die Varianz des Behandlungskontrastes der Behandlungen 1 und 3 im zweiten Design zwar minimal kleiner, jedoch sind die beiden übrigen Varianzen deutlich größer. Es kann also festgehalten werden, dass die Minimierung einzelner Varianzen bei festem n und p zu einer Erhöhung der übrigen Varianzen führen kann. Im Allgemeinen kann kein Plan simultan alle Varianzen minimieren, was eine Minimierung hinsichtlich der Loewner-Ordnung ausschließt.

Das Beispiel 4.1 bestärkt somit die Frage nach einer Entscheidungsregel zur Wahl eines geeigneten Designs. Ein Ausweg kann durch sogenannte *Optimalitätskriterien* gefunden werden.

Diese beruhen häufig auf der Bewertung einzelner univariater Kennzahlen. Eine Klasse solcher Kennzahlen wird in Definition 4.1 vorgestellt. Dabei ist anzumerken, dass sich im Rahmen der Arbeit und für die folgenden Analysen sämtliche Optimalitätsaussagen auf eben jene Klasse oder eine Teilmenge jener Klasse von Optimalitätskriterien beziehen werden.

Definition 4.1 (Universelle Optimalität). *Betrachtet werde eine Menge $\mathcal{B}_{v,0}$ aller nicht negativen $(v \times v)$ -Matrizen, deren Zeilen- und Spaltensummen gleich Null sind sowie ein Optimalitätskriterium, welches durch eine Funktion $\Phi : \mathcal{B}_{v,0} \rightarrow (-\infty, \infty]$ mit folgenden Eigenschaften gegeben ist:*

- (a) Φ ist konvex,
- (b) $\Phi(b\mathbf{C})$ für $\mathbf{C} \in \mathcal{B}_{v,0}$ ist nicht wachsend im Skalar $b \geq 0$,
- (c) Φ ist invariant gegenüber allen Zeilen- und Spaltenpermutationen.

Dann gilt d^* als universell optimal, wenn es $\Phi(\mathbf{C}_d)$ unter allen möglichen Designs $d \in \Omega$ für ein beliebiges Φ minimiert (Kiefer, 1975a).

Eine Teilmenge der Klasse von Abbildungen aus Definition 4.1 liefern die sogenannten Φ_p -Kriterien, welche im Folgenden definiert werden:

Definition 4.2 (Das Φ_p -Kriterium). *Die folgende Familie von Optimalitätskriterien wurde von Kiefer (1975b) eingeführt und ist für die Menge aller Informationsmatrizen aus $\mathcal{B}_{v,0}$ wie folgt definiert:*

$$\Phi_p(\mathbf{C}_d) = \left(\frac{1}{v-1} \sum_s \lambda_{ds}^{-p} \right)^{1/p}. \quad (4.1)$$

Dabei seien $\lambda_1, \dots, \lambda_v$ die Eigenwerte von \mathbf{C}_d . Für $0 < p < \infty$ ist das Φ_p -Kriterium beschränkt durch $\Phi_0(\mathbf{C}_d) = \prod_s \lambda_{ds}^{-1/(v-1)}$ und $\Phi_\infty(\mathbf{C}_d) = \max_s \lambda_{ds}^{-1}$ (siehe Beweis zu Korollar A.1).

Für $p = 1$ besitzt das Φ_p -Kriterium Eigenschaften, die in Definition 4.3 vorgestellt werden:

Definition 4.3 (Das A-Kriterium). *Ein Optimalitätskriterium, dessen Funktion Φ_A sämtliche Eigenschaften aus Definition 4.1 erfüllt und durch*

$$\Phi_A := \frac{2}{v(v-1)} \operatorname{tr}(\mathbf{C}^-)$$

gegeben ist, wobei \mathbf{C}^- eine beliebige g -Inverse von \mathbf{C} ist, heißt A -Kriterium (Kiefer, 1975a).

Die Eigenschaften des A -Kriteriums beruhen auf jenen des Φ_1 -Kriteriums, da diese proportional zueinander sind.

Warum genau das A -Kriterium von Interesse sein kann, ist in der Eigenschaft der Spur der Informationsmatrix \mathbf{C}_d für die direkten Behandlungseffekte begründet. Die Spur entspricht eben der Summe der Varianzen sämtlicher Behandlungskontraste. Somit ist jene Kennzahl als durchschnittliche Varianz der Behandlungskontraste zu interpretieren. Es bleibt voranging erstrebenswert, ein Design zu finden, welches unabhängig von der Wahl des Kriteriums optimal ist, also die Eigenschaften aus Definition 4.1 erfüllt. In seinem Aufsatz liefert Kiefer (1975b) dazu wichtige Erkenntnisse, die in Behauptung 4.1 zusammengefasst sind:

Behauptung 4.1 (Kiefer). *Existiert in einer Klasse $\mathcal{C} = \{\mathbf{C}_d, d \in \Omega_{v,p,n}\}$ von Informationsmatrizen aus $\mathcal{B}_{v,0}$ ein \mathbf{C}_{d^*} mit*

(a) \mathbf{C}_{d^*} ist vollständig symmetrisch,

(b) $\text{tr}(\mathbf{C}_{d^*}) = \max_d \text{tr}(\mathbf{C}_d)$,

dann ist d^* universell optimal in $\Omega_{v,p,n}$.

Beweis (Kiefer (1975b)). Es werde angenommen, dass ein d' existiert mit $\Phi(\mathbf{C}_{d'}) < \Phi(\mathbf{C}_{d^*})$. Weiter sei $\mathcal{S} = \{\mathbf{S}_1 = \mathbf{I}_v, \mathbf{S}_2, \dots, \mathbf{S}_m\}$ die Menge aller $(v \times v)$ -Permutationsmatrizen mit $m = v!$. Es werde angenommen, dass die Matrizen $\mathbf{S}_q^T \mathbf{C}_{d'} \mathbf{S}_q$ für eine beliebige Permutationsmatrix $\mathbf{S}_q \in \mathcal{S}$ sowie $\bar{\mathbf{C}}_{d'} = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m \mathbf{S}_k^T \mathbf{C}_{d'} \mathbf{S}_k$ aus $\mathbf{C}_{d'}$ gewonnen werden.

Dann gilt wegen der Eigenschaften aus Definition 4.1

$$\Phi(\mathbf{C}_{d^*}) > \Phi(\mathbf{C}_{d'}) \stackrel{4.1(c)}{=} \Phi(\mathbf{S}_q^T \mathbf{C}_{d'} \mathbf{S}_q) \stackrel{4.1(c)}{=} \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m \Phi(\mathbf{S}_k^T \mathbf{C}_{d'} \mathbf{S}_k) \stackrel{4.1(a)}{\geq} \Phi(\bar{\mathbf{C}}_{d'}). \quad (4.2)$$

Dabei ist bekannt, dass $\mathbf{S}^T \mathbf{C}_{d'} \mathbf{S}$ und $\bar{\mathbf{C}}_{d'}$ nicht aus \mathcal{C} stammen müssen, jedoch handelt es sich bei $\bar{\mathbf{C}}_{d'}$ um eine vollständig symmetrische Matrix aus $\mathcal{B}_{v,0}$. Aus diesem Grund lässt sich $\bar{\mathbf{C}}_{d'}$ als $b\mathbf{C}_{d^*}$ für ein $b \geq 0$ angeben. Des Weiteren gilt

$$\text{tr}(\bar{\mathbf{C}}_{d'}) = \text{tr}(\mathbf{C}_{d'}) = \text{tr}(b\mathbf{C}_{d^*}) = b \text{tr}(\mathbf{C}_{d^*}),$$

weshalb wegen Satz 4.1 (b) (S. 39) $b \leq 1$ folgen muss. Dann muss wiederum aufgrund der Eigenschaft 4.1 (b) (S. 38) $\Phi(\bar{\mathbf{C}}_{d'}) \geq \Phi(\mathbf{C}_{d^*})$ gelten, was ein Widerspruch zu (4.2) ist. $\zeta \quad \square$

Zusammenfassend wird also ein Design benötigt, dessen Informationsmatrix die Eigenschaft der vollständigen Symmetrie erfüllt. Das bedeutet, dass sämtliche Einträge auf der Diagonalen bzw. Nebendiagonalen der Matrix gleich sind. Für eine Informationsmatrix gilt im vorliegenden Fall, dass sie stets aus der Summe der Informationsmatrizen der einzelnen im Design enthaltenen Sequenzen s_j mit $j = 1, \dots, n$ im Design $d \in \Omega_{v,p,n}$ interpretiert werden kann. Aus der Eigenschaft

$$C_d := \sum_{j=1}^n C_d(s_j), \quad (4.3)$$

ergibt sich für das lineare Modell eine vollständig symmetrische Informationsmatrix, sobald sämtliche Permutationen der einzelnen Sequenzen im Design enthalten sind. Zur besseren Erläuterung wird zunächst der Begriff der sogenannten *Äquivalenzklassen* definiert:

Definition 4.4 (Äquivalenzklassen). *Zwei Sequenzen s_j und $s_{j'}$, welche entweder gleich sind oder für welche gilt, dass die eine Sequenz durch ein Relabeling der anderen Sequenz erzeugt werden kann, gelten als äquivalent. Die Menge sämtlicher äquivalenter Sequenzen bildet dann eine sogenannte Äquivalenzklasse.*

Unter der Berücksichtigung des Begriffs einer Äquivalenzklasse kann im linearen Modell oder Cox-Modell ohne Zensierungen geschlossen werden, dass eine Informationsmatrix genau dann vollständig symmetrisch ist, wenn sämtliche in einer Äquivalenzklasse enthaltenen Sequenzen gleich häufig im Design auftreten. Für jedes Tupel (v, p) existiert dabei eine endliche Anzahl K von Äquivalenzklassen. Jede Klasse $l \in \{1, \dots, K\}$ kann durch einen Repräsentanten identifiziert werden, wie das folgende Beispiel andeutet:

Beispiel 4.2. *Für ein Tupel $(p = 3, v = 3)$ sei die Sequenz $[1, 1, 2]$ der Repräsentant einer Äquivalenzklasse, welche zudem die Sequenzen $[1, 1, 3]$, $[2, 2, 1]$, $[2, 2, 3]$, $[3, 3, 1]$ und $[3, 3, 2]$ enthält. Die Äquivalenzklasse besteht somit aus sechs verschiedenen Sequenzen.*

Für das gegebene Tupel existieren insgesamt $K = 5$ Äquivalenzklassen mit den folgenden möglichen Klassenrepräsentanten:

$$[1, 1, 1], \quad [1, 1, 2], \quad [1, 2, 2], \quad [1, 2, 1], \quad [1, 2, 3].$$

Für das Beispiel 4.2 könnte eine vollständig symmetrische Informationsmatrix im linearen Modell bzw. im Cox-Modell ohne Zensierungen (siehe Unterkapitel 3.2 und 3.3) auch für ein Design mit allen drei Sequenzen der Klasse $[1, 1, 1]$ erzielt werden. Für ein Modell, welches neben

direkten Behandlungseffekten auch die Existenz von Carry-over-, Block- sowie gegebenenfalls Periodeneffekten unterstellt, kann ein solches Design jedoch nicht optimal sein.

Somit ist zunächst vielmehr die Frage zu klären, welche Sequenzen bzw. Sequenzklassen das Design enthalten muss, damit auch gleichzeitig die Spur der Informationsmatrix maximal wird. Unter der Bedingung, dass $\mathcal{C}^* \subseteq \mathcal{C}$ eine Klasse von vollständig symmetrischen Informationsmatrizen aus \mathcal{C} ist, lässt sich die Suche nach optimalen Designs also auf jenes Design d^* mit $C_{d^*} \in \mathcal{C}^*$ beschränken, für welches gleichzeitig $\text{tr}(C_{d^*}) = \max_d \text{tr}(C_d)$ gilt. Fortführend werden für die Bestimmung eines optimalen Designs wichtige Eigenschaften vollständig symmetrischer Matrizen näher erläutert. Die Ergebnisse sind insbesondere durch die Arbeit der Autoren Kunert und Martin (2000) inspiriert, welche wiederum wichtige Argumente aus den Arbeiten von Pukelsheim (1993, S. 75) und Kushner (1997) zur Bestimmung einer oberen Schranke der Spur einer vollständig symmetrischen Matrix verwenden:

Behauptung 4.2. Gegeben sei eine Matrix $C \in \mathbb{R}^{v \times v}$, die Menge $\{\mathbf{S}_1 = \mathbf{I}_v, \mathbf{S}_2, \dots, \mathbf{S}_m\}$ aller $(v \times v)$ -Permutationsmatrizen mit $m = v!$, welche sämtliche Zeilen- und Spaltenpermutationen von C beinhaltet und eine Projektionsmatrix $\mathbf{B}_v := \omega^\perp(\mathbf{1}_v)$. Dann gilt für eine Matrix $\mathbf{M} := \sum_{i=1}^m \mathbf{S}_i^T C \mathbf{S}_i$:

$$\text{tr}(\mathbf{M}) = \frac{m}{v-1}c + zv$$

mit $c := \text{tr}(\mathbf{B}_v C)$ und $z \in \mathbb{R}$.

Beweis. Die Matrix \mathbf{M} ist definiert als die Summe aller Zeilen- und Spaltenpermutationen von C und ist somit vollständig symmetrisch. Für beliebige $a, b \in \mathbb{R}$ lässt sich \mathbf{M} darstellen als

$$\mathbf{M} = a\mathbf{I}_v + b\mathbf{1}_v\mathbf{1}_v^T = a\mathbf{B}_v + \left(\frac{a}{v} + b\right)\mathbf{1}_v\mathbf{1}_v^T =: a\mathbf{B}_v + z\mathbf{1}_v\mathbf{1}_v^T.$$

Somit gilt zum einen

$$\text{tr}(\mathbf{M}) = a \text{tr}(\mathbf{B}_v) + z \text{tr}(\mathbf{1}_v\mathbf{1}_v^T) = a(v-1) + zv \quad (4.4)$$

und zum anderen

$$\text{tr}(\mathbf{M}) = \text{tr}\left(\sum_{i=1}^m \mathbf{S}_i^T C \mathbf{S}_i\right) = \sum_{i=1}^m \text{tr}(\mathbf{S}_i^T C \mathbf{S}_i) = \sum_{i=1}^m \text{tr}\left(C \underbrace{\mathbf{S}_i \mathbf{S}_i^T}_{=\mathbf{I}_v}\right) = m \text{tr}(C).$$

Da B_v eine Projektionsmatrix mit $B_v \mathbf{1}_v = \mathbf{0}_v$ ist, gilt außerdem

$$B_v M = B_v (a B_v + z \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T) = a B_v, \quad (4.5)$$

weshalb

$$\begin{aligned} \operatorname{tr}(B_v M) &= \operatorname{tr} \left(B_v \sum_{i=1}^m S_i^T C S_i \right) = \sum_{i=1}^m \operatorname{tr} (B_v S_i^T C S_i) \\ &= \sum_{i=1}^m \operatorname{tr} \left(\underbrace{S_i B_v S_i^T}_{=B_v} C \right) = m \operatorname{tr} (B_v C) =: mc \end{aligned} \quad (4.6)$$

und somit $a(v-1) = mc$ gelten muss. Zusammen folgt also aus (4.4) und (4.6) für $z \in \mathbb{R}$:

$$\operatorname{tr}(M) = \frac{m}{v-1} c + zv.$$

□

Ebenso hilfreich für die Bestimmung optimaler Designs ist die folgende Abschätzung einer symmetrischen Matrix, die sich mittels einer orthogonalen Projektion darstellen lässt. Die Autoren Kunert und Martin (2000) zeigen in ihrer Arbeit, dass diese Abschätzung auch für singuläre Matrizen gilt:

Behauptung 4.3. Seien $A_1, \dots, A_m, D_1, \dots, D_m$ Matrizen mit $A_i \in \mathbb{R}^{u_i \times r}$, $D_i \in \mathbb{R}^{u_i \times s}$ für $1 \leq i \leq m$. Dann gilt nach der Loewner-Ordnung

$$\begin{aligned} &\sum A_i^T A_i - \left(\sum A_i^T D_i \right) \left(\sum D_i^T D_i \right)^{-1} \left(\sum D_i^T A_i \right) \\ &\geq \sum \left(A_i^T A_i - A_i^T D_i (D_i^T D_i)^{-1} D_i^T A_i \right) = \sum A_i^T \omega^\perp(D_i) A_i. \end{aligned} \quad (4.7)$$

Beweis. Siehe Kunert und Martin (2000). □

4.2 Die Optimalität von Designs im groben Cox-Modell

In diesem Unterkapitel werden die Erläuterungen und Ergebnisse aus Unterkapitel 4.1 genutzt, um optimale Designs für das grobe Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen mit einem einfachen Carry-over Effekt unter Vernachlässigung der Periodeneffekte zu bestimmen. In vielen Fällen

werden dazu bereits bekannte Ergebnisse zu optimalen Designs im linearen einfachen Cross-over Modell mit einem Behandlungs-, Carry-over- und Blockeffekt betrachtet. Ein solches lineares Modell, welches die Periodeneffekte vernachlässigt wird analog als grobes lineares Modell bezeichnet.

Für das grobe Cox-Modell nach (2.5) gelte nun

$$\boldsymbol{\gamma} = \mathbf{1}_{np}\mu + \mathbf{T}_d\boldsymbol{\tau} + \mathbf{F}_d\boldsymbol{\rho} + \mathbf{B}\boldsymbol{\beta} = \mathbf{X}_d\boldsymbol{\theta} \quad (4.8)$$

mit $\mathbf{X}_d = [\mathbf{1}_{np}, \mathbf{T}_d, \mathbf{F}_d, \mathbf{B}]$ und $\boldsymbol{\theta}^T = (\mu, \boldsymbol{\tau}^T, \boldsymbol{\rho}^T, \boldsymbol{\beta}^T)^T$. Die Informationsmatrix für die volle ML-Schätzung von $\boldsymbol{\tau}$ ergibt sich durch

$$\mathbf{C}_d = \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d [\mathbf{1}_{np}, \mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d = \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d [\mathbf{1}_{np}, \mathbf{F}_d, (\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p)]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d, \quad (4.9)$$

mit einer Zeilen- und Spaltensumme gleich Null.

Für die orthogonale Projektion einer partitionierten Matrix $[\mathbf{G}, \mathbf{H}]$ gilt:

$$\boldsymbol{\omega}^\perp([\mathbf{G}, \mathbf{H}]) = \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{G}) - \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{G})\mathbf{H} (\mathbf{H}^T \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{G})\mathbf{H})^{-1} \mathbf{H}^T \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{G}). \quad (4.10)$$

Unter der Verwendung von (4.10) kann die Informationsmatrix somit durch die Teile

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{d11} &:= \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d, \\ \mathbf{C}_{d12} &:= \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d = \mathbf{C}_{d21}^T, \\ \mathbf{C}_{d22} &:= \mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d, \end{aligned} \quad (4.11)$$

zerlegt werden, sodass gilt (Cheng und Wu, 1980):

$$\mathbf{C}_d = \mathbf{C}_{d11} - \mathbf{C}_{d12} \mathbf{C}_{d22}^{-1} \mathbf{C}_{d21}. \quad (4.12)$$

Für die Ausdrücke (4.11) wird ausgenutzt, dass $\mathbf{1}_{np} \in \text{im}(\mathbf{B})$ und somit $\boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d[\mathbf{1}_n, \mathbf{B}]) = \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d\mathbf{B}) = \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p))$ gilt. Es gilt weiter

$$\begin{aligned} & \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p)) \\ &= \mathbf{I}_{np} - \mathbf{V}_d(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p) [(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p^T) \mathbf{W}_d(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p)]^{-1} (\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p^T) \mathbf{V}_d \\ &= \begin{bmatrix} \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_1)\mathbf{1}_p) & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_2)\mathbf{1}_p) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & 0 & \ddots & & \vdots & \vdots \\ 0 & \vdots & 0 & \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_{n-1})\mathbf{1}_p) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_n)\mathbf{1}_p) \end{bmatrix} \end{aligned}$$

mit

$$\boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_j)\mathbf{1}_p) = \mathbf{I}_p - \frac{1}{\sum_{i=1}^p w_{ij}} \mathbf{V}_d(s_j)\mathbf{1}_p\mathbf{1}_p^T \mathbf{V}_d(s_j).$$

Die Teilstücke \mathbf{C}_{d11} und analog \mathbf{C}_{d12} sowie \mathbf{C}_{d22} können dadurch als Summe der Informationsmatrizen der einzelnen Sequenzen angegeben werden. Die konkrete Form der Teilmatrix, die nur die direkten Effekte beinhaltet, lautet hier:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{d11} &= \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p)) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d = \sum_{j=1}^n \mathbf{T}_d^T(s_j) \mathbf{V}_d(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_j)\mathbf{1}_p) \mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{T}_d(s_j) \\ &= \sum_{j=1}^n \mathbf{T}_d^T(s_j) \left[\mathbf{W}_d(s_j) - \frac{1}{\sum_{i=1}^p w_{ij}} \mathbf{W}_d(s_j)\mathbf{1}_p\mathbf{1}_p^T \mathbf{W}_d(s_j) \right] \mathbf{T}_d(s_j) \\ &= \sum_{j=1}^n \mathbf{T}_d^T(s_j) \left[\mathbf{W}_d(s_j) - \frac{1}{\sum_{i=1}^p w_{ij}} \begin{bmatrix} w_{1j}^2 & w_{1j}w_{2j} & w_{1j}w_{3j} & \dots & w_{1j}w_{pj} \\ w_{1j}w_{2j} & w_{2j}^2 & w_{2j}w_{3j} & \dots & w_{2j}w_{pj} \\ \vdots & & \ddots & & \vdots \\ w_{1j}w_{pj} & w_{2j}w_{pj} & \dots & & w_{pj}^2 \end{bmatrix} \right] \mathbf{T}_d(s_j). \end{aligned}$$

Jedes der Teilstücke der Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte hängt somit vielfach von den einzelnen Beobachtungswahrscheinlichkeiten in den einzelnen Perioden einer Sequenz ab.

Im linearen Modell und auch im Cox-Modell ohne Zensierungen würde $\mathbf{V}_d(s_j) = \mathbf{I}_p$ für j, \dots, n und somit $\mathbf{C}_{d11} = \sum_{j=1}^n \mathbf{T}_d^T(s_j)\mathbf{T}_d(s_j)$, $\mathbf{C}_{d12} = \sum_{j=1}^n \mathbf{T}_d^T(s_j)\mathbf{F}_d(s_j)$ sowie $\mathbf{C}_{d22} = \sum_{j=1}^n \mathbf{F}_d^T(s_j)\mathbf{F}_d(s_j)$ folgen. Die Güte eines Designs hängt in diesen Fällen rein von der Wahl der Versuchspunkte ab, die wiederum unabhängig von den wahren Parametern gewählt werden

können. In der Praxis ist es jedoch selten umsetzbar Zensierungen gänzlich auszuschließen. Für Experimente, in denen für jede Versuchseinheit in jeder Periode eine Beobachtung garantiert werden kann, also $w_{ij} = 1, i = 1, \dots, p, j = 1, \dots, n$, gilt, sind keine weiteren theoretischen Ergebnisse zur Bestimmung optimaler Designs im Cross-over Modell vonnöten. Vielmehr können hier die am Ende von Unterkapitel 3.3 beschriebenen Quellen genutzt werden, um je nach Konstellation des Tupels (v, p, n) ein Design zu wählen, dass im linearen einfachen Cross-over Modell optimal ist. Dieses wird auch in der gegebenen Situation ohne Zensierungen optimal sein.

Im Folgenden soll die Situation der Typ-I Zensierungen sowie das beschriebene grobe Cox-Modell mit γ aus (4.8) (S. 43) vorausgesetzt werden. Die in der Arbeit als Gewichte bezeichneten Größen sind die Beobachtungswahrscheinlichkeiten für ein Ereignis basierend auf einer Untersuchung der j -ten Versuchseinheit in Periode $i, i = 1, \dots, p, j = 1, \dots, n$. Diese Gewichte werden in Unterkapitel 3.4 auf der Seite 24 anhand von (3.9) bzw. (3.11) durch

$$w_{ij} = (1 - e^{-\eta(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta})H_0(c)})$$

definiert, wobei wegen $\eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = e^{\mathbf{x}^T \boldsymbol{\theta}} = e^{\eta_j}$ das Cox-Modell vorliegt. Mithilfe der im vorherigen Unterkapitel 4.1 beschriebenen Instrumente lässt sich auch für diese Situation eine obere Schranke für die Spur der Informationsmatrizen (4.12) unter Anwendung der Behauptungen 4.2 und 4.3 in einer Klasse $\mathcal{C} = \{\mathbf{C}_d, d \in \Omega_{v,p,n}\}$ bestimmen. Es sei dazu folgende Definition gegeben:

Definition 4.5. Für eine Informationsmatrix \mathbf{C}_d aus der Klasse $\mathcal{C} = \{\mathbf{C}_d, d \in \Omega_{v,p,n}\}$, welche wie in Cheng und Wu (1980) in $\mathbf{C}_d = \mathbf{C}_{d11} - \mathbf{C}_{d12}\mathbf{C}_{d22}^{-1}\mathbf{C}_{d12}^T$ zerlegt werden kann, sei $c_{drs} := \text{tr}(\mathbf{B}_v \mathbf{C}_{drs} \mathbf{B}_v) = \text{tr}(\mathbf{B}_v \mathbf{C}_{drs})$ für $1 \leq r, s \leq 2$ mit $\mathbf{B}_v := \omega^\perp(\mathbf{1}_v)$ gegeben. Solange die Matrix

$$\begin{bmatrix} \mathbf{B}_v \mathbf{C}_{d11} \mathbf{B}_v & \mathbf{B}_v \mathbf{C}_{d12} \mathbf{B}_v \\ \mathbf{B}_v \mathbf{C}_{d12}^T \mathbf{B}_v & \mathbf{B}_v \mathbf{C}_{d22} \mathbf{B}_v \end{bmatrix}$$

nicht-negativ definit ist, folgt mit z. B. Rao und Toutenburg (1995, S. 376 (A74: Albert's theorem)), dass

$$\begin{bmatrix} c_{d11} & c_{d12} \\ c_{d12} & c_{d22} \end{bmatrix}$$

ebenfalls nicht-negativ definit ist und somit $c_{d11}, c_{d22} \geq 0$ sowie $c_{d11}c_{d22} - c_{d12}^2 \geq 0$ gelten. Dann lässt sich durch q_d^* eine designspezifische Größe definieren, für welche gilt

$$q_d^* := \begin{cases} c_{d11}, & \text{falls } c_{d22} = 0, \\ c_{d11} - \frac{c_{d12}^2}{c_{d22}}, & \text{falls } c_{d22} > 0. \end{cases}$$

Die in Definition 4.5 definierte Größe q_d^* kann nun genutzt werden, um eine obere Schranke für die Spur einer Informationsmatrix zu definieren, die die gleiche Form besitzt, wie die Matrix 4.12 und sich somit auf die vorliegende Situation anwenden lässt:

Behauptung 4.4. Für jedes beliebige Design $d \in \Omega_{v,p,n}$ gilt im groben Cox-Modell mit γ aus (4.8) unter Typ-I Zensierungen:

$$\text{tr}(\mathbf{C}_d) \leq q_d^*.$$

Wenn für ein Design $f \in \Omega_{v,p,n}$ alle $\mathbf{C}_{f_{rs}}$, $1 \leq r \leq s \leq 2$, vollständig symmetrisch sind, dann gilt zudem $\text{tr}(\mathbf{C}_f) = q_f^*$.

Beweis. Definiere analog zu Kunert und Martin (2000):

$$\begin{aligned} \mathbf{A}_i &:= \underbrace{\boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p))\mathbf{V}_d\mathbf{T}_d}_{=:\tilde{\mathbf{T}}_d} \mathbf{S}_i, \\ \mathbf{D}_i &:= \underbrace{\boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p))\mathbf{V}_d\mathbf{F}_d}_{=:\tilde{\mathbf{F}}_d} \mathbf{S}_i, \end{aligned}$$

wobei $m = v!$ und $\{\mathbf{S}_1 = \mathbf{I}_v, \mathbf{S}_2, \dots, \mathbf{S}_m\}$ die Menge aller $(v \times v)$ -Permutationsmatrizen ist. Dann ergibt sich \mathbf{C}_d als

$$\mathbf{C}_d = \tilde{\mathbf{T}}_d^T \boldsymbol{\omega}^\perp(\tilde{\mathbf{F}}_d) \tilde{\mathbf{T}}_d.$$

Weiter gilt für $1 \leq i \leq m$:

$$\mathbf{A}_i^T \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{D}_i) \mathbf{A}_i = \mathbf{S}_i^T \mathbf{C}_d \mathbf{S}_i$$

und

$$\begin{aligned}
& \sum \mathbf{A}_i^T \mathbf{A}_i - \left(\sum \mathbf{A}_i^T \mathbf{D}_i \right) \left(\sum \mathbf{D}_i^T \mathbf{D}_i \right)^{-} \left(\sum \mathbf{D}_i^T \mathbf{A}_i \right) \\
&= \sum \mathbf{S}_i^T \tilde{\mathbf{T}}_d^T \tilde{\mathbf{T}}_d \mathbf{S}_i - \left(\sum \mathbf{S}_i^T \tilde{\mathbf{T}}_d^T \tilde{\mathbf{F}}_d \mathbf{S}_i \right) \left(\sum \mathbf{S}_i^T \tilde{\mathbf{F}}_d^T \tilde{\mathbf{F}}_d \mathbf{S}_i \right)^{-} \left(\sum \mathbf{S}_i^T \tilde{\mathbf{F}}_d^T \tilde{\mathbf{T}}_d \mathbf{S}_i \right) \\
&= \sum \mathbf{S}_i^T \mathbf{C}_{d11} \mathbf{S}_i - \left(\sum \mathbf{S}_i^T \mathbf{C}_{d12} \mathbf{S}_i \right) \left(\sum \mathbf{S}_i^T \mathbf{C}_{d22} \mathbf{S}_i \right)^{-} \left(\sum \mathbf{S}_i^T \mathbf{C}_{d12}^T \mathbf{S}_i \right).
\end{aligned} \tag{4.13}$$

Durch die Betrachtung der Summen sämtlicher Zeilen- und Spaltenpermutationen gilt für $\sum \mathbf{S}_i^T \mathbf{C}_{drs} \mathbf{S}_i$ mit $1 \leq r \leq s \leq 2$, dass diese vollständig symmetrisch sind. Da aufgrund der Eigenschaft $\mathbf{1}_{np} \in \text{im}(\mathbf{T}_d)$ die Spaltensummen von \mathbf{C}_{d11} und \mathbf{C}_{d12} Null sind, folgt mit Behauptung 4.2 und c_{drs} aus Definition 4.5:

$$\sum \mathbf{S}_i^T \mathbf{C}_{drs} \mathbf{S}_i = \frac{m}{v-1} c_{drs} \mathbf{B}_v + z_{rs} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T$$

für ein beliebiges $z_{rs} \in \mathbb{R}$ mit $z_{rs} = 0$, wenn $r = s = 1$ oder $r \neq s$ für $1 \leq r, s \leq 2$.

Des Weiteren gilt, dass für $\frac{m}{v-1} c_{d22} \mathbf{B}_v + z_{22} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T$ mit $c_{d22} > 0$ eine g -Inverse durch $\frac{v-1}{m c_{d22}} \mathbf{B}_v + \frac{1}{z_{22} v^2} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T$ gegeben ist. Dann lässt sich (4.13) weiter schreiben als

$$\begin{aligned}
& \frac{m}{(v-1)} c_{d11} \mathbf{B}_v - \frac{m}{(v-1)} c_{d12} \mathbf{B}_v \left(\frac{v-1}{m c_{d22}} \mathbf{B}_v + \frac{1}{z_{22} v^2} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T \right) \frac{m}{(v-1)} c_{d12} \mathbf{B}_v \\
&= \frac{m}{(v-1)} \left(c_{d11} - \frac{c_{d12}^2}{c_{d22}} \right) \mathbf{B}_v =: \frac{m}{(v-1)} q_d^* \mathbf{B}_v \\
&\stackrel{(4.7)}{\geq} \sum \mathbf{S}_i^T \mathbf{C}_d \mathbf{S}_i.
\end{aligned} \tag{4.14}$$

Da $\mathbf{S}_i \mathbf{S}_i^T = \mathbf{I}_v$ für $i = 1, \dots, m$ und somit

$$\text{tr} \left(\sum \mathbf{S}_i^T \mathbf{C}_d \mathbf{S}_i \right) = \sum \text{tr} \left(\mathbf{S}_i^T \mathbf{C}_d \mathbf{S}_i \right) = \sum \text{tr} \left(\mathbf{C}_d \mathbf{S}_i \mathbf{S}_i^T \right) = \sum \text{tr} \left(\mathbf{C}_d \right) = m \text{tr} \left(\mathbf{C}_d \right)$$

sowie

$$\text{tr} \left(\frac{m}{(v-1)} q_d^* \mathbf{B}_v \right) = \frac{m}{(v-1)} q_d^* \text{tr} \left(\mathbf{B}_v \right) = m q_d^*,$$

folgt insgesamt

$$\text{tr} \left(\mathbf{C}_d \right) \leq q_d^*. \tag{4.15}$$

□

Im Sinne von Behauptung 4.4 und unter der Berücksichtigung *approximativer Designs* wird somit jenes Design $d^* \in \Omega_{v,p,n}$ gesucht, dessen Informationsmatrix vollständig symmetrisch ist und die Eigenschaft

$$\text{tr}(\mathbf{C}_{d^*}) = q_d^* \quad (4.16)$$

erfüllt. Dabei entspricht der Ausdruck q_d^* gerade dem Minimum eines Polynoms

$$q_d(x) := c_{d11} + 2c_{d12}x + c_{d22}x^2. \quad (4.17)$$

Es kann ausgenutzt werden, dass die einzelnen Informationsmatrizen eines Designs sich als Summe der Informationsmatrizen der einzelnen Sequenzen ergeben. Für ein Design bestehend aus n Sequenzen folgt dann

$$c_{drs} = \text{tr}(\mathbf{B}_v \mathbf{C}_{drs}) = \text{tr} \left(\mathbf{B}_v \sum_{j=1}^n \mathbf{C}_{drs}(s_j) \right) = \sum_{j=1}^n \text{tr}(\mathbf{B}_v \mathbf{C}_{drs}(s_j)) =: \sum_{j=1}^n c_{drs}(s_j). \quad (4.18)$$

Die Ergebnisse aus Behauptung 4.13 beziehen sich auf das grobe Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen und können bei geeigneter Definition auch auf das Modell mit Periodeneffekten übertragen werden (vgl. dazu Unterkapitel 4.3). Die obere Schranke der Spur der Informationsmatrix ist somit unabhängig von der Beschaffenheit der wahren Parameter stets gültig, sodass bis zu dieser Stelle noch keine weiteren Annahmen an die Parameter gestellt werden. Um im Folgenden Aussagen über die Beschaffenheit optimaler Designs treffen zu können, werden die Parametervektoren festgesetzt, sodass die im weiteren Verlauf gefundenen Design nur in diesem einen Punkt optimal sind. Aus diesem Grund werden bestenfalls lokal optimale Versuchspläne gefunden. Zu Beginn werden bis auf das allgemeine Mittel sämtliche Parameterwerte als Null angenommen. Weiter wird ausgiebig der Einfluss des Parametervektors β untersucht, bevor letztlich ein Übergang zum Modell mit Periodeneffekten geschaffen wird. Dieses feine Cox-Modell wird in Unterkapitel 4.3 behandelt.

4.2.1 Lokal optimaler Versuchsplan im Punkt $\theta = (\mu, \mathbf{0}^T)^T$

Im ersten Schritt soll ein optimaler Versuchsplan im Punkt $\theta = (\mu, \mathbf{0}^T)^T$ bestimmt werden. Das bedeutet, dass unabhängig von der Versuchseinheit und Periode für sämtliche Versuche die gleiche Beobachtungswahrscheinlichkeit

$$w := w_{ij} = (1 - e^{-\eta(\mathbf{x}_{ij}, \mathbf{0})H_0(c)}) = (1 - e^{-e^\mu H_0(c)})$$

für $i = 1, \dots, p$, $j = 1, \dots, n$ vorliegt. Für die Gewichtsmatrix gilt also $\mathbf{V}_d = w\mathbf{I}_{np}$. Dann lässt sich Informationsmatrix \mathbf{C}_d aus (4.12) wie folgt schreiben:

$$\mathbf{C}_d = w \left(\mathbf{C}_{d11}^{glc} - \mathbf{C}_{d12}^{glc} \mathbf{C}_{d22}^{glc-} \mathbf{C}_{d21}^{glc} \right) =: w\mathbf{C}_d^{glc},$$

wobei durch \mathbf{C}_d^{glc} die Informationsmatrix im groben linearen Cross-over Modell unter Vernachlässigung der Periodeneffekte mit einfachen Carry-over Effekten notiert sei und für die einzelnen Teilstücke \mathbf{C}_{drs} aus (4.11) mit $1 \leq r, s \leq s$ gilt:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{d11} &= w\mathbf{T}_d^T (\mathbf{I}_n \otimes \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_p)) \mathbf{T}_d =: w\mathbf{C}_{d11}^{glc}, \\ \mathbf{C}_{d12} &= w\mathbf{T}_d^T (\mathbf{I}_n \otimes \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_p)) \mathbf{F}_d =: w\mathbf{C}_{d12}^{glc}, \\ \mathbf{C}_{d22} &= w\mathbf{F}_d^T (\mathbf{I}_n \otimes \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_p)) \mathbf{F}_d =: w\mathbf{C}_{d22}^{glc}. \end{aligned} \tag{4.19}$$

Demnach bezeichnen die Teilstücke \mathbf{C}_{drs}^{glc} für $1 \leq r, s \leq s$ die jeweiligen Informationsmatrizen im groben linearen Cross-over Modell. Da das Gewicht w nicht von der Wahl der Versuchspunkte abhängt, lässt sich das Optimierungsproblem gemäß der Behauptung 4.1 auf die Suche nach einem Design reduzieren, dessen Informationsmatrix \mathbf{C}_d^{glc} vollständig symmetrisch ist und eine maximale Spur besitzt. Dieses Optimierungsproblem ist bereits weitreichend erforscht. So existiert eine Vielzahl an Publikationen, welche sich mit sinnvollen Eigenschaften von Block-Designs im gegebenen Modell befassen. Einige Literaturquellen sind dazu am Ende des Unterkapitels 3.4 gegeben. Zudem liefert der Autor Kushner (1997) eine Methode zur Bestimmung eines *approximativen Designs*, das im Sinne von Behauptung 4.1 nach Kiefer (1975a) im einfachen linearen Cross-over Modell optimal ist.

Dazu sei folgende Definition eines approximativen Designs gegeben (siehe z. B. Kushner (1997)):

Definition 4.6 (approximatives Design). *Ein approximatives Design $d \in \Omega_{v,p,n}$ beinhalte insgesamt $m \leq n$ verschiedene Behandlungssequenzen. Die Anteile an Versuchseinheiten denen eine Behandlungssequenz s_q zugewiesen wird, sei $\pi_{dq} \in [0, 1]$, $q = 1, \dots, m$. Dabei muss gelten $\sum_{q=1}^m \pi_{dq} = 1$. Anders als beim exakten Design wird $\pi_{dq}n \in \mathbb{N}$ nicht vorausgesetzt.*

Die Verwendung der approximativen Designs und die Methode nach Kushner (1997) wird zu einem späteren Zeitpunkt in Unterkapitel 4.2.2 nochmals aufgegriffen und erläutert, um es anschließend zu adaptieren und auf das grobe Cox-Modell für ein bekanntes θ zu übertragen.

4.2.2 Lokal optimaler Versuchsplan im Punkt $\mu \in \mathbb{R}$, $\tau = 0$, $\rho = 0$ und $\beta \neq 0$

Es wird nun ein Punkt $\theta \neq 0$ mit einem beliebigen $\mu \in \mathbb{R}$ sowie $\tau = 0$, $\rho = 0$ und $\beta \neq 0$ betrachtet. Es wird also ein Versuchsplan gesucht, der nach Möglichkeit optimal ist, wenn alle Behandlungs- und Carry-over Effekte gleich sind. Es ist anzunehmen, dass große Behandlungseffekte bzw. starke Unterschiede zwischen den Behandlungseffekten unabhängig vom vorliegenden Design schneller und leichter erkannt werden können als im vorliegenden Fall mit $\tau = 0$. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll einen Versuchsplan zu finden, der für kleine Effekte möglichst optimal ist. Weiter ist unter $\tau = 0$ zum einen die Annahme $\rho = 0$ in vielen Anwendungen eine Konsequenz, da Behandlungen mit einem niedrigen direkten Effekt auch in der folgenden Periode einen niedrigen Effekt besitzen. Zudem ist das Ziel einer gut konzipierten Cross-over Studie, dass die Carry-over-Effekte im Rahmen der Möglichkeiten ausgeschaltet oder möglichst klein gehalten werden. Ohne ein Vorwissen aus vergleichbaren Studien liegt in der Regel für die Blockeffekte (Effekte der Versuchseinheiten) auch kein Wissen vor. Diese sind dann schwer abschätzbar, weshalb es sinnvoll ist, den Punkt $\beta \neq 0$ zu berücksichtigen. Die vorliegende Situation führt dazu, dass jeder Proband und somit jede Sequenz mit einem eigenen Gewicht versehen ist. Für eine Versuchseinheit j mit $j = 1, \dots, n$ treten hier in allen Perioden die gleichen Gewichte

$$w_j := w_{ij} = \left(1 - e^{-e^{\mu + \beta_j} H_0(c)}\right) \quad (4.20)$$

für $i = 1, \dots, p$ auf und es gilt $\mathbf{V}_d(s_j) = w_j \mathbf{I}_p$.

Durch die Definition einer Diagonalmatrix

$$\mathbf{W}_n := \text{diag}\{w_1, \dots, w_n\} \quad (4.21)$$

können die Teilstücke der Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte \mathbf{C}_d aus 4.12 umgeformt werden. Dann gilt:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{d11} &= \mathbf{T}_d^T (\mathbf{W}_n \otimes \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_p)) \mathbf{T}_d = \sum_{j=1}^n w_j \mathbf{T}_d^T(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_p) \mathbf{T}_d(s_j) = \sum_{j=1}^n w_j \mathbf{C}_{d11}^{glc}(s_j), \\ \mathbf{C}_{d12} &= \mathbf{T}_d^T (\mathbf{W}_n \otimes \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_p)) \mathbf{F}_d = \sum_{j=1}^n w_j \mathbf{T}_d^T(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_p) \mathbf{F}_d(s_j) = \sum_{j=1}^n w_j \mathbf{C}_{d12}^{glc}(s_j), \\ \mathbf{C}_{d22} &= \mathbf{F}_d^T (\mathbf{W}_n \otimes \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_p)) \mathbf{F}_d = \sum_{j=1}^n w_j \mathbf{F}_d^T(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_p) \mathbf{F}_d(s_j) = \sum_{j=1}^n w_j \mathbf{C}_{d22}^{glc}(s_j). \end{aligned} \quad (4.22)$$

Unter den gegebenen Voraussetzungen kann die Informationsmatrix zumindest innerhalb ihrer Teilstücke durch die Informationsmatrizen der einzelnen Sequenzen im groben linearen Modell multipliziert mit der jeweiligen Beobachtungswahrscheinlichkeit dargestellt werden. Als zusätzliche Annahme wird im Folgenden für $j = 1, \dots, n$:

$$\beta_j \text{ ist unabhängig identisch verteilt (u. i. v.)}$$

vorausgesetzt. Dann lassen sich die Gewichte w_j , $j = 1, \dots, n$, als stetig differenzierbare Funktionen u. i. v. Zufallsvariablen interpretieren, weshalb auch w_j u. i. v. gelten muss. Diese Eigenschaft soll im folgenden genutzt werden, um einige asymptotische Eigenschaften von approximativen und exakten Designs und ihren Informationsmatrizen herauszustellen. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass im Rahmen der Arbeit sämtliche asymptotische Überlegungen für eine Folge von Designs gelten. Dies bedeutet, dass statt $d \in \Omega_{v,p,n}$ eigentlich $(d_n \in \Omega_{v,p,n} : n \in \mathbb{N})$ betrachtet wird. Zur Vereinfachung und falls nicht anders erwähnt, sei für sämtliche asymptotische Betrachtungen die Notation $d \in \Omega_{v,p,n}$ stellvertretend für die Folge von Designs zu betrachten. Dies gilt ebenso für sämtliche von d abhängige Größen wie beispielsweise die Design-, Gewichts- und Informationsmatrizen.

Behauptung 4.5. Gegeben sei ein (approximatives) Design $d_0 \in \Omega_{v,p,n_0}$ bestehend aus insgesamt $k \leq n_0$ verschiedenen Sequenzen der Länge p , wobei n_0 endlich ist. Jede dieser k Sequenzen s_l mit $l = 1, \dots, k$ sei mit einem Anteil von π_l^* in d_0 enthalten, sodass d_0 in der Form

$$d_0 = \begin{pmatrix} s_1 & s_2 & \dots & s_k \\ \pi_1^* & \pi_2^* & \dots & \pi_k^* \end{pmatrix} \quad (4.23)$$

dargestellt werden kann. $\mathbf{C}_{d_0}^{glc}$ bezeichne die Informationsmatrix von d_0 im groben linearen Modell ohne Periodeneffekte: $y_{ij} = \mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \beta_j$. Zudem sei das grobe Cox-Modell mit $h_{ij} = h_0(t) \exp(\gamma_{ij})$ und $\gamma_{ij} = \mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \beta_j$ gegeben, wobei $h_0(t)$ bekannt sei, $\mu \in \mathbb{R}$ und $\tau_{d(i,j)} = \rho_{d(i-1,j)} = 0$ gelte. Die Blockeffekte β_j seien zufällig sowie unabhängig identisch verteilt mit Erwartungswert $E(\beta_1) = \mu$ und $\text{Var}(\beta_1) < \infty$ für $i = 1, \dots, p, j = 1, \dots, n$. Durch \mathbf{C}_{d_n} sei die Informationsmatrix des Designs d_n im groben Cox-Modell gegeben, wobei d_n das zu d_0 gehörige Design für eine beliebige Stichprobengröße $n \in \mathbb{N}$ ist, dessen Sequenzen aus d_0 sind und mit gleichen Anteilen π_l^* in d_n auftreten. Ausgehend von Typ-I Zensierungen mit einem festen Zensierungszeitpunkt $c \geq 0$ gilt für $n \rightarrow \infty$:

$$\frac{1}{n} \mathbf{C}_{d_n} \longrightarrow \xi \mathbf{C}_{d_0}^{glc}, \quad (4.24)$$

wobei $w_j = 1 - \exp(-\exp(\beta_j)H_0(c))$ und $\xi := E(w_1)$.

Beweis. Genutzt wird die Zerlegung einer Informationsmatrix wie in 4.12. Diese kann sowohl für das lineare Modell als auch das Cox-Modell vorausgesetzt werden. Für das Design d_0 im linearen Modell ergibt sich für $1 \leq r, s \leq 2$:

$$\mathbf{C}_{d_{0rs}}^{glc} = \sum_{j=1}^{n_0} \mathbf{C}_{d_{0rs}}^{glc}(s_j) = n_0 \sum_{l=1}^k \pi_l^* \mathbf{C}_{d_{0rs}}^{glc}(s_l) \in \mathbb{R}^{v \times v}.$$

Gleichzeitig gilt im groben Cox-Modell für das Design d_n wie in (4.22) für $1 \leq r, s \leq 2$:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{d_{nrs}} &= \sum_{j=1}^n w_j \mathbf{C}_{d_{0rs}}^{glc}(s_j) = \sum_{l=1}^k \left(\sum_{j:s_j=s_l} w_j \right) \mathbf{C}_{d_{0rs}}^{glc}(s_l) \\ &= w \sum_{l=1}^k \frac{\left(\sum_{j:s_j=s_l} w_j \right)}{w} \mathbf{C}_{d_{0rs}}^{glc}(s_l) =: w \sum_{l=1}^k \psi_l \mathbf{C}_{d_{0rs}}(s_l) \in \mathbb{R}^{v \times v}, \end{aligned}$$

wobei $w = \sum_{j=1}^n w_j$. Da es sich hierbei um eine stetige Transformation der β_j handelt, welche alle u. i. v. sind, ist auch w_j u.i.v mit $\text{Var}(w_1) < \infty$.

Betrachtet werde zunächst das Verhalten von ψ_l für $n \rightarrow \infty$:

Das Ziel ist es zu zeigen, dass $\psi_l \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \pi_l^*$ für alle $l = 1, \dots, k$ gilt. Aufgrund der Unabhängigkeit und der identischen Verteilung der Gewichte w_j folgt mit dem Satz von Kolmogoroff (siehe Anhang A.1, Gesetz der Großen Zahlen):

$$X_{l_n} := \frac{1}{n} \sum_{j:s_j=s_l} w_j = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n w_j \mathbb{1}_{\{s_j=s_l\}} \xrightarrow{\text{f. s.}} \text{E}(w_1 \mathbb{1}_{\{s_1=s_l\}}) = \text{E}(w_1) \underbrace{P(s_1 = s_l)}_{=\pi_l^*} = \pi_l^* \xi, \quad (4.25)$$

$$Y_n := \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n w_j \xrightarrow{\text{f. s.}} \xi. \quad (4.26)$$

Aufgrund der fast-sicheren Konvergenz gilt

$$\underbrace{\text{P}(\{\omega \in \Omega : X_n(\omega) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \pi_l^* \xi\})}_{=:A} = 1 \quad \text{und} \quad \underbrace{\text{P}(\{\omega \in \Omega : Y_n(\omega) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \xi\})}_{=:B} = 1.$$

Für die Komplementär Mengen (Menge aller $\omega \in \Omega$, für die X_n bzw. Y_n nicht konvergiert) gilt, dass es sich um Nullmengen mit $\text{P}(A^C) = 0$ und $\text{P}(B^C) = 0$ handelt. Da der Schnitt zweier Nullmengen wieder eine Nullmenge ist und $\text{P}(A^C \cap B^C) = \text{P}((A \cup B)^C) = 0$, gilt wegen

$$\text{P}(A \cap B) = \underbrace{\text{P}(A)}_{=1} + \underbrace{\text{P}(B)}_{=1} - \underbrace{\text{P}(A \cup B)}_{=1} = 1, \quad (4.27)$$

dass

$$\pi_l := \frac{X_{l_n}}{Y_n} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \frac{\pi_l^* \xi}{\xi} = \pi_l^* \quad (4.28)$$

für $l = 1, \dots, k$. Mit der gleichen Argumentation wie in (4.27) folgt dann für $1 \leq r, s \leq 2$:

$$\frac{1}{n} \mathbf{C}_{d_{nr,s}} \xrightarrow{\text{f. s.}} \xi \mathbf{C}_{d_{0rs}^{glc}}. \quad (4.29)$$

Es bleibt zu zeigen, dass für die gesamte Informationsmatrix gilt:

$$\frac{1}{n} \mathbf{C}_{d_n} \xrightarrow{\text{f. s.}} \xi \mathbf{C}_{d_0}^{glc}.$$

Dazu ist aufgrund der fast sicheren Konvergenz bekannt, dass $\mathbf{C}_{d_{nrs}}$ dargestellt werden kann, durch

$$\tilde{\mathbf{C}}_{d_{nrs}} = \xi \mathbf{C}_{d_{0rs}}^{glc} + \Delta_{nrs},$$

wobei für jedes $r, s \in \{1, 2\}$ $\frac{1}{n} \Delta_{nrs} \xrightarrow{\text{f. s.}} \mathbf{0}$ gilt. Dann existiert für jedes $r, s \in \{1, 2\}$ ein n , für welches die insgesamt v^2 Elemente von $\frac{1}{n} \Delta_{nrs}$ maximal $|\epsilon|$ groß sind. Gleichzeitig handelt es sich bei \mathbf{C}_{d_n} um eine stetige Funktion vom $\mathbb{R}^{n \times n}$ in den $\mathbb{R}^{n \times n}$ der drei Matrizen $\mathbf{C}_{d_{n11}}$, $\mathbf{C}_{d_{n12}}$ und $\mathbf{C}_{d_{n22}}$. Dann folgt, dass auch ein n existiert, für das alle $3v^2$ Elemente maximal $|\epsilon|$ sind. Insgesamt folgt so aus der fast-sicheren Konvergenz der drei Matrizen:

$$\frac{1}{n} \mathbf{C}_{d_n} \xrightarrow{\text{f. s.}} \xi \mathbf{C}_{d_{011}}^{glc} - \xi \mathbf{C}_{d_{012}}^{glc} \left(\xi \mathbf{C}_{d_{011}}^{glc} \right)^{-} \xi \mathbf{C}_{d_{012}}^{glc T} = \xi \mathbf{C}_{d_0}^{glc}.$$

□

Korollar 4.1. *Unter den Voraussetzungen aus Behauptung 4.5 gilt für jedes beliebige exakte Design $d_\lambda \in \Omega_{v,p,\lambda n_0}$ bestehend aus Sequenzen s_1, \dots, s_k mit $n_0 = \arg \min_n \left(\sum_{l=1}^k \mathbb{1}_{\{\pi_l^* n \in \mathbb{N}\}} = k \right)$ für $l = 1, \dots, k$ und $\lambda \in \mathbb{N}$:*

$$\frac{1}{\lambda n_0} \mathbf{C}_{d_\lambda} \xrightarrow{\lambda \rightarrow \infty} \xi \mathbf{C}_{d_0}^{glc}, \quad (4.30)$$

wobei $d_0 \in \Omega_{v,p,n_0}$.

Beweis. Statt eines beliebigen $n \in \mathbb{N}$ seien nun nur noch die Stellen λn_0 zulässig. Daher ist nun $\lambda \rightarrow \infty$ zu betrachten, sodass

$$\mathbf{C}_{d_{\lambda rs}} = \sum_{j=1}^{\lambda n_0} w_j \mathbf{C}_{d_{0rs}}^{glc}(s_j) =: w \sum_{l=1}^k \psi_l \mathbf{C}_{d_{0rs}}^{glc}(s_l) \in \mathbb{R}^{v \times v},$$

wobei $w = \sum_{j=1}^{\lambda n_0} w_j$.

Analog zum Beweis zu Behauptung 4.5 wird zunächst das Verhalten von ψ_l für $\lambda \rightarrow \infty$ betrachtet:

$$X_{l\lambda} := \frac{1}{\lambda n_0} \sum_{j:s_j=s_l} w_j \xrightarrow{\text{f. s.}} \mathbb{E}(w_1) \underbrace{P(s_1 = s_l)}_{=\pi_l^*} = \pi_l^* \xi, \quad (4.31)$$

$$Y_\lambda := \frac{1}{\lambda n_0} \sum_{j=1}^{\lambda n_0} w_j \xrightarrow{\text{f. s.}} \xi. \quad (4.32)$$

Über die gleiche Argumentation wie im Beweis zu Behauptung 4.5 folgt also die Behauptung. □

Korollar 4.2. *Für ein beliebiges Design gilt unter den Modellvoraussetzungen aus Behauptung 4.5, dass für ein beliebiges Φ_p -Kriterium nach Definition 4.2*

$$n\Phi_p(\mathbf{C}_{d_n}) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \frac{1}{\xi} \Phi_p(\mathbf{C}_{d_0}^{glc}). \quad (4.33)$$

Beweis. Sei λ_{ds} ein beliebiger Eigenwert von \mathbf{C}_d . Dann gilt für ein Skalar $a \in \mathbb{R}$, dass $a\lambda_{ds}$ ein Eigenwert von $a\mathbf{C}_d$ ist. Unter der Definition 4.2 gilt

$$\Phi_p(a\mathbf{C}_d) = \left(\frac{1}{v-1} \sum_s (a\lambda_{ds})^{-p} \right)^{1/p} = \frac{1}{a} \left(\frac{1}{v-1} \sum_s \lambda_{ds}^{-p} \right)^{1/p} = \frac{1}{a} \Phi_p(\mathbf{C}_d).$$

Die Funktion Φ_p ist eine stetige Funktion, deren lineares Verhalten monoton fallend im Skalar a ist. Aufgrund von Behauptung 4.5 und Korollar 4.1 gilt dann für ein beliebiges Design (approximativ und exakt)

$$n\Phi_p(\mathbf{C}_{d_n}) = \Phi_p\left(\frac{1}{n}\mathbf{C}_{d_n}\right) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \Phi_p(\xi\mathbf{C}_{d_0}^{glc}) = \frac{1}{\xi} \Phi_p(\mathbf{C}_{d_0}^{glc}).$$

□

Mithilfe der vorangegangenen Ergebnisse ist somit bekannt, dass in der gegebenen Situation die Informationsmatrizen von (approximativen) Designs sowie deren Φ_p -Kriterien für eine hinreichend große Stichprobengröße proportional zu den jeweiligen Größen im groben linearen Cross-over Modell sind. Mithilfe der weiteren Überlegungen soll lokal ein in Konvergenz optimales Design bestimmt werden.

Um die Komplexität der Suche nach einem optimalen Design $d \in \Omega_{v,p,n}$ zu verringern, wird ein Design zunächst über seine nach Definition 4.4 beschriebenen Äquivalenzklassen charakterisiert. Dazu werden zunächst die in Definition 4.5 eingeführten Spuren $c_{drs} = \text{tr}(\mathbf{B}_v \mathbf{C}_{drs})$ ein weiteres Mal betrachtet. Im linearen Modell gilt für zwei Sequenzen s_j und $s_{j'}$ einer Äquivalenzklasse:

$$c_{drs}(s_j) = c_{drs}(s_{j'}).$$

Für die insgesamt K Äquivalenzklassen, sei für jede Klasse $l \in \{1, \dots, K\}$ die Sequenz s_l der Repräsentant und $c_{drs}^{glc}(l) := c_{drs}^{glc}(s_l) := \text{tr}(\mathbf{C}_{drs}^{glc}(s_l))$. Mithilfe dieser Definition lässt sich (4.18) durch

$$c_{drs}^{glc} = n \left(\sum_{l=1}^K \pi_{dl} c_{drs}^{glc}(l) \right) \quad (4.34)$$

ausdrücken, wobei π_{dl} den Anteil der Versuchseinheiten im Design d beschreibt, die eine Sequenz der Klasse l erhalten. Da unter den gegebenen Voraussetzungen für eine Sequenz s_j für das grobe Cox-Modell gilt $\mathbf{C}_{drs}(s_j) = w_j \mathbf{C}_{drs}^{glc}(s_j)$ folgt:

$$c_{drs}(s_j) = w_j c_{drs}^{glc}(s_j). \quad (4.35)$$

Somit kann aufgrund unterschiedlicher Beobachtungswahrscheinlichkeiten, welche von den Blockeffekten abhängen, innerhalb einer Äquivalenzklasse nicht mehr von gleichen Spuren c_{drs} , $1 \leq r, s \leq s$ ausgegangen werden. Dennoch sind sie für eine einzelne Sequenz proportional zueinander. Dies führt dazu, dass auch hier aufgrund der Eigenschaft (4.35) die Spuren über die im Design enthaltenen Äquivalenzklassen dargestellt werden können:

$$c_{drs} = \sum_{l=1}^K \left(\sum_{j:s_j \in l} w_j \right) c_{drs}^{glc}(l). \quad (4.36)$$

Somit gilt für das Polynom aus (4.17) auf Seite 48 unter dem groben Cox-Modell:

$$\begin{aligned}
q_d(x) &= c_{d11} + 2c_{d12}x + c_{d22}x^2 \\
&= \left(\sum_{l=1}^K \left(\sum_{j:s_j \in l} w_j \right) c_{d11}^{glc}(l) \right) + 2 \left(\sum_{l=1}^K \left(\sum_{j:s_j \in l} w_j \right) c_{d12}^{glc}(l) \right) x \\
&\quad + \left(\sum_{l=1}^K \left(\sum_{j:s_j \in l} w_j \right) c_{d22}^{glc}(l) \right) x^2 \\
&= \sum_{l=1}^K \left(\sum_{j:s_j \in l} w_j \right) \left[c_{d11}^{glc}(l) + 2c_{d12}^{glc}(l)x + c_{d22}^{glc}(l)x^2 \right].
\end{aligned}$$

Über die Definitionen $w := \sum_{j=1}^n w_j$ und $\pi_l = \frac{1}{w} \left(\sum_{j:s_j \in l} w_j \right)$ für $1 \leq l \leq K$ sowie $H_l(x) = c_{d11}^{glc}(l) + 2c_{d12}^{glc}(l)x + c_{d22}^{glc}(l)x^2$ ergibt sich schließlich

$$q_d(x) = w \sum_{l=1}^K \pi_l H_l(x). \quad (4.37)$$

Es werde zunächst angenommen, dass jedes beliebige $\pi_l \in [0, 1]$ mit $\sum_{l=1}^K \pi_l = 1$ realisiert werden kann. Dieser Umstand ermöglicht eine direkte Übertragung der sogenannten Kushner (1997)-Methode in Form von Korollar 4.3:

Korollar 4.3. *Für ein gegebenes p und v gilt*

$$\max_d \operatorname{tr}(\mathbf{C}_d) \leq w \cdot \min_x \max_l H_l(x). \quad (4.38)$$

Dabei wird das Maximum auf der rechten Seite über sämtliche Äquivalenzklassen von Sequenzen bestimmt. Das gesuchte Minimum $\min_x \max_l H_l(x)$ liegt dann in einem Punkt x , in dem entweder die Ableitung einer der Parabeln $H_l(x)$ gleich Null ist, oder in dem sich zwei $H_l(x)$ schneiden, eine Funktion mit positiver und eine mit negativer Steigung.

Beweis. Analog zur Vorgehensweise von Kushner (1997) bzw. Bludowsky et al. (2015) wird angenommen, dass die Klasse der zulässigen Versuchspläne neben den exakten auch approximative Designs enthalte. Dann lässt sich das Korollar 4.3 nutzen, um neben einem theoretischen Maximum für die Spur der Informationsmatrix im groben Cox-Modell eben die Äquivalenzklassen sowie ihre Anteile im Design zu bestimmen, sodass dieses Maximum erreicht wird. Wieso dies möglich ist, wird im folgenden weiter erläutert:

Die maximale Funktion $\max_l H_l(x)$ kann durch eine Linearkombination der Funktionen $H_l(x)$ für $1 \leq l \leq K$ bestimmt werden. Unter der Voraussetzung, dass d^* das universell optimale Design ist, entspricht die Spur dessen Informationsmatrix C_{d^*} genau dem Minimum der gesuchten Funktion $\max_l H_l(x)$. Somit gilt $q_d^* = q_d(x^*) = \min_x \max_l H_l(x)$ im Punkt x^* . Es sei weiter durch L^* die Menge der Äquivalenzklassen mit $H_l(x^*) = q_d^*$ gegeben. Dann ist L^* genau die Menge aller Äquivalenzklassen, deren Polynome sich im Punkt (x^*, q_d^*) schneiden. Für den Fall, dass eine Äquivalenzklasse $l^* \in L^*$ mit $H'_{l^*}(x^*) = 0$ existiert, wobei $H'_m(x)$ der Ableitung von $H_m(x)$ entspricht, lässt sich ein optimales Design rein aus Sequenzen der Klasse l^* konstruieren. Andernfalls gilt für zwei Klassen $l_1^*, l_2^* \in L^*$ mit $H'_{l_1^*}(x^*) < 0$ und $H'_{l_2^*}(x^*) > 0$, dass ein mögliches optimales Design d^* mit einem Anteil von $1 - \pi^*$ aus Sequenzen der Klasse l_1^* und mit einem Anteil von π^* aus Sequenzen der Klasse l_2^* besteht. Der Anteil π^* ergibt sich dabei durch

$$\pi^* = \frac{H'_{l_1^*}(x^*)}{H'_{l_1^*}(x^*) - H'_{l_2^*}(x^*)}. \quad (4.39)$$

□

Beispiel 4.3. *Abbildung 4.1 veranschaulicht für $v = 3$ Behandlungen und $p = 3$ Perioden die Parabeln sämtlicher Äquivalenzklassen, die zur Konstruktion eines optimalen Designs denkbar sind. Dabei liegt im Punkt $(\frac{1}{2} | \frac{29}{18})$ jener Punkt (gekennzeichnet durch ein rotes \times), in dem die maximale Funktion ihr Minimum erreicht. Dieser Punkt beschreibt die Schnittstelle von zwei Parabeln der Äquivalenzklassen mit den Repräsentanten $[1, 2, 3]$ und $[1, 2, 2]$. Die rote Parabel kennzeichnet dabei die Parabel, deren Minimum im Punkt $(\frac{1}{2} | \frac{29}{18})$ liegt. Jene Parabel ergibt sich als Linearkombination der blauen und grünen Parabel, wobei hier $1 - \pi^* = \frac{5}{6}$ und $\pi^* = \frac{1}{6}$ die Anteile der Äquivalenzklassen im optimalen Design sind.*

Mithilfe des Ergebnisses aus (4.39) ist nun bekannt, dass ein lokal optimales Design im Punkt $\tau = \mathbf{0}$, $\rho = \mathbf{0}$ für das Cox-Modell ohne Berücksichtigung der Periodeneffekte und mit bekanntem $h_0(t)$ für Typ-I Zensierungen nur dann realisiert werden kann, wenn sich die Gewichte $\pi_{l_1^*}$ und $\pi_{l_2^*}$ zu $1 - \pi^*$ bzw. π^* ergeben. Dabei ist bekannt, dass sich die π_l in Abhängigkeit der Gewichte w_j für $j = 1, \dots, n$ ergeben, welche wiederum eine Transformation der Blockeffekte β_j sind. Die Blockeffekte sind jedoch unbekannt, weshalb sich keine geschlossene Form eines optimalen Designs angeben lässt.

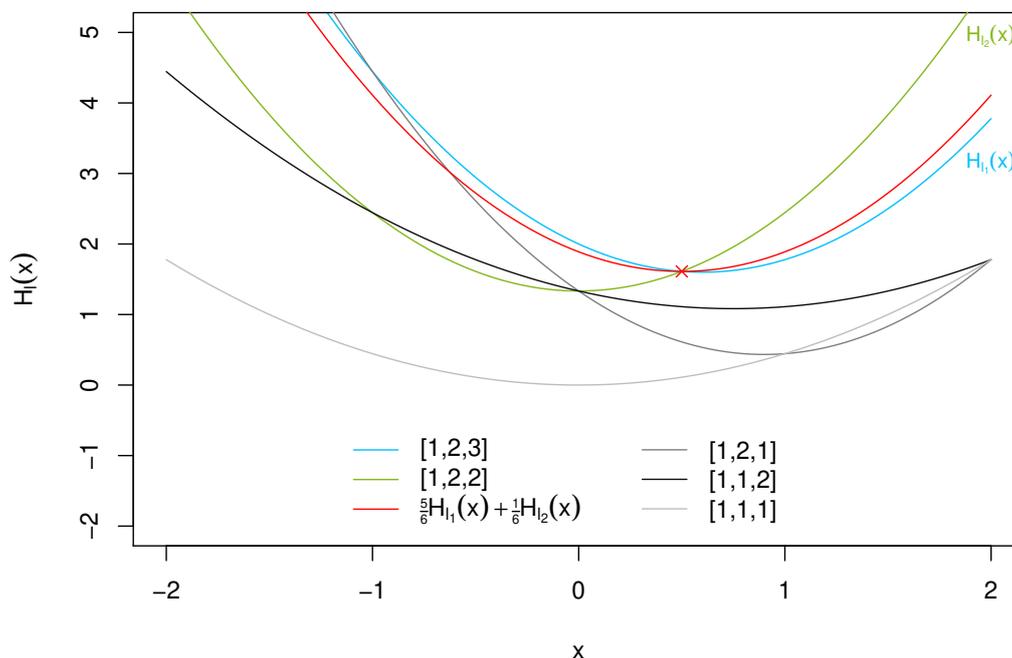


Abbildung 4.1: Parabeln der fünf möglichen Sequenzklassen bei $p = v = 3$ sowie (rote) Parabel der (optimalen) Linearkombination der Parabeln der Sequenzklassen $[1, 2, 3]$ und $[1, 2, 2]$.

Es ist somit nicht möglich ohne Weiteres ein lokal optimales Design zu bestimmen, jedoch kann die Konvergenzeigenschaft eines nach Korollar 4.3 konstruierten Designs für unabhängig identisch verteilte Blockeffekte ausgenutzt werden. Die Informationsmatrix eines Designs, das aus einer oder zwei Äquivalenzklassen besteht, die mit den nach (4.39) bestimmten Anteilen im Design vertreten sind, erreicht zudem die Eigenschaft der vollständigen Symmetrie, wenn jede Sequenz der Äquivalenzklasse im Design vertreten ist und gleichzeitig für alle die gleichen Summen der Beobachtungswahrscheinlichkeiten vorliegen. Dabei ist die Eigenschaft, dass die Summen der Beobachtungswahrscheinlichkeiten innerhalb einer Sequenz für alle Sequenzen einer Klasse gleich sein sollen, in der Praxis nicht umsetzbar, da w_j in der Regel unbekannt ist. Wenn hingegen angenommen wird, dass $w_j = w$ für $j = 1, \dots, n$ ist die vollständige Symmetrie genau dann erreicht, wenn für alle im Design enthaltenen Äquivalenzklassen, die darin enthaltenen Sequenzen gleich häufig im Design vertreten sind. Da mithilfe der Behauptungen 4.5 bzw. 4.1 bereits gezeigt werden konnte, dass die Informationsmatrix eines Designs für $n \rightarrow \infty$ gegen eine Matrix konvergiert, die ein Vielfaches derer des linearen Modells ist,

liegt es nahe, das Design im groben Cox-Modell unter den gegebenen Voraussetzungen wie folgt zu wählen:

Regel 4.1. *Ein (approximatives) Design $d \in \Omega_{v,p,n}$ wird nach folgenden Regeln erzeugt:*

- 1 *Das Design besteht nach Korollar 4.3 aus einer oder zwei Äquivalenzklassen mit den Anteilen π^* aus (4.39) und $1 - \pi^*$.*
- 2 *Sämtliche in den Äquivalenzklassen enthaltenen Sequenzen sind gleich häufig im Design vertreten.*

Dann lässt sich für dieses Design folgender Satz formulieren:

Korollar 4.4. *Für ein gegebenes p und v im groben Cox-Modell unter Typ-I Zensierungen bei bekannter Baseline-Hazardrate und festem Zensierungszeitpunkt $c \geq 0$ für $\tau = \mathbf{0}$ und $\rho = \mathbf{0}$ gilt für ein nach Regel 4.1 konstruiertes Design, dass es für $n \rightarrow \infty$ die Eigenschaft der universellen Optimalität besitzt, wenn die Blockeffekte β_j unabhängig identisch verteilt sind.*

Beweis. Folgt direkt aus Beweis zu Behauptung 4.5. □

Es existiert bereits eine Vielzahl von Publikationen zur Konstruktion von Designs, die die Eigenschaften aus Regel 4.1 im gegebenen Modell erfüllen und auf der sogenannten Kushner-Methode basieren. Je nach Anzahl der Behandlungen und Perioden kann ein solches Design in vielen Fällen nicht realisiert werden. Einzelne Beispiele für exakte Designs, die im einfachen linearen Cross-over Modell optimal sind, sind in Kushner (1998) zu finden. Dabei ist vielfach ein großer Mindeststichprobenumfang vonnöten, weshalb die Ergebnisse zu den sogenannten Kushner-Designs weniger empfehlenswert sind, um sie in der Praxis umzusetzen. Vielmehr dienen sie zur Bewertung anderer Design. So kann aufgrund der theoretischen Optima die Effizienz von Designs bestimmt werden, indem ein Vergleich der Optimalitätskriterien erfolgt. Der folgende Satz bezieht sich dabei auf die asymptotischen Effizienzeigenschaften von Designs für die vorliegende Situation:

Korollar 4.5. *Sei $d_0^* \in \Omega_{v,p,n_0}$ das optimale Design unter den gegebenen Modellvoraussetzungen, dann folgt mit Korollar 4.2 für ein Design d_n mit n Versuchseinheiten und den gleichen Sequenzanteilen wie ein beliebiges $d_0 \in \Omega_{v,p,n_0}$, dass für dessen Effizienz*

$$\text{eff}(d_n) := \frac{\Phi_p(\mathbf{C}_{d_0^*})}{\Phi_p(\mathbf{C}_{d_n})} \quad (4.40)$$

gilt

$$\text{eff}(d_n) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \text{eff}(d_0). \quad (4.41)$$

Beweis. Folgt aus Beweis zu Korollar 4.2. □

Die in Korollar 4.5 anhand von Formel (4.40) definierte Effizienz eines Designs wird in Kapitel 5 verwendet, um anhand von Simulationen das Effizienzverhalten von Designs zu untersuchen. Die dort betrachteten Designs besitzen gewisse Eigenschaften, dessen Effizienz bzw. Güte für das einfache lineare Cross-over Modell bereits untersucht wurde (siehe Literaturvorschläge auf Seite 18). Das Ziel besteht meist darin, Designs zu finden, die nach Möglichkeit für sämtliche im Modell berücksichtigte Effekte balanciert sind. Eine konkrete Erläuterung dieser Eigenschaften erfolgt ebenso in Kapitel 5. Vor der Untersuchung des Effizienzverhaltens für endliche Stichprobenumfänge im groben Cox-Modell wird im nächsten Unterkapitel 4.3 das feine Cox-Modell thematisiert. Die dortigen Analysen sollen einen Aufschluss über den Einfluss der Periodeneffekte auf die Informationsmatrix der Designs liefern und werden schließlich auch im Rahmen einer Simulationsstudie für endliche Stichprobenumfänge untersucht.

4.3 Die Optimalität von Designs im feinen Cox-Modell

In der Situation der Ereigniszeitanalyse mittels des feinen Cox-Modells gemäß (2.7) (S. 13) bei Typ-I Zensierungen lässt sich das Modell, welches die Periodeneffekte berücksichtigt, durch

$$\boldsymbol{\gamma} = \mathbf{1}_{np}\boldsymbol{\mu} + \mathbf{T}_d\boldsymbol{\tau} + \mathbf{F}_d\boldsymbol{\rho} + \mathbf{A}\boldsymbol{\alpha} + \mathbf{B}\boldsymbol{\beta}$$

charakterisieren. Hier gilt

$$\mathbf{V}_d\mathbf{X}_d = \mathbf{V}_d[\mathbf{1}_{np}, \mathbf{T}_d, \mathbf{F}_d, \mathbf{A}, (\mathbf{I}_n \otimes \mathbf{1}_p)] = \mathbf{V}_d[\mathbf{1}_{np}, \mathbf{T}_d, \mathbf{F}_d, \mathbf{A}, \mathbf{B}]$$

und $\boldsymbol{\theta}^T = (\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\tau}^T, \boldsymbol{\rho}^T, \boldsymbol{\alpha}^T, \boldsymbol{\beta}^T)^T$. Die Informationsmatrix im feinen Modell für die volle ML-Schätzung von $\boldsymbol{\tau}$ mit Zeilen und Spaltensummen gleich Null, welche unter den gegebenen Voraussetzungen mit C_d^P bezeichnet wird, ergibt sich durch

$$\begin{aligned} C_d^P &= \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d [\mathbf{1}_{np}, \mathbf{F}_d, \mathbf{A}, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d = \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{A}, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d \\ &= \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d [\boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) - \boldsymbol{\omega} (\boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{A})] \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d \\ &= \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d - \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega} (\boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{A}) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d. \end{aligned} \quad (4.42)$$

Im linearen einfachen Cross-over Modell mit Periodeneffekten kann gezeigt werden, dass die Informationsmatrix des groben einfachen Cross-over Modells ohne Periodeneffekte im Sinne der Loewner-Ordnung stets größer gleich der jeweiligen Informationsmatrix im feinen Modell mit Periodeneffekten ist. Aus diesem Grund kann für die Designbewertung die Informationsmatrix für die Schätzung der direkten Behandlungseffekte im groben linearen Cross-over Modell ohne Periodeneffekte als obere Schranke für die Information zur Schätzung von $\boldsymbol{\tau}$ im feinen Modell herangezogen werden. Diese schöne Eigenschaft kann jedoch nicht ohne starke Einschränkungen auf die Informationsmatrix für das feine Cox-Modell aus (4.42) übertragen werden, da diese von der Gewichtsmatrix \mathbf{V}_d abhängt, welche nur für den Fall $\boldsymbol{\alpha} = \mathbf{0}$ gleich der Gewichtsmatrix im Fall des groben Cox-Modells ist. Analog zu den Untersuchungen in Unterkapitel 4.2.1 für das grobe Cox-Modell wird im Folgenden zunächst der Punkt $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\mu}, \mathbf{0}^T)^T$ für das feine Cox-Modell als trivialer Fall $\boldsymbol{\theta}^T = (\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\tau}^T, \boldsymbol{\rho}^T, \boldsymbol{\alpha}^T, \boldsymbol{\beta}^T)^T$ vorausgesetzt.

4.3.1 Lokal optimaler Versuchsplan im Punkt $\theta = (\mu, \mathbf{0}^T)^T$

Für den Punkt $\theta = (\mu, \mathbf{0}^T)^T$ im feinen Cox-Modell können die Ergebnisse und Abschätzungen aus dem linearen Modell genutzt werden. So gilt unter den gegebenen Voraussetzungen, dass $\mathbf{V}_d = w\mathbf{I}_{np}$ gilt. Somit besitzen sämtliche Versuchseinheiten in allen Perioden dieselbe Beobachtungswahrscheinlichkeit. Dies entspricht gerade der Situation aus Unterkapitel 4.2.1 für das grobe Cox-Modell. Unter der Verwendung der Gleichung (4.10) (S. 43) zur Zerlegung orthogonaler Projektionen von partitionierten Matrizen, kann \mathbf{C}_d^P alternativ zu Formel (4.42) durch die Definition von $\mathbf{G} := \mathbf{V}_d[\mathbf{A}, \mathbf{B}]$ und $\mathbf{H} := \mathbf{V}_d\mathbf{F}_d$ analog zur Zerlegung (4.12) (S. 43) für $w := 1 - \exp(-\exp(\mu)H_0(c))$ wie folgt beschrieben werden:

$$\mathbf{C}_d^P = w \left(\mathbf{C}_{d11}^{flc} - \mathbf{C}_{d12}^{flc} \mathbf{C}_{d22}^{flc^{-1}} \mathbf{C}_{d21}^{flc} \right) =: w\mathbf{C}_d^{flc} \quad (4.43)$$

wobei \mathbf{C}_d^{flc} die Informationsmatrix im feinen linearen Cross-over Modell unter Berücksichtigung der Periodeneffekte mit einfachen Carry-over Effekten bezeichnet. Für die einzelnen Teilstücke \mathbf{C}_{drs}^P mit $1 \leq r, s \leq s$ gilt:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{d11}^P &= w\mathbf{T}_d^T \omega^\perp([\mathbf{A}, \mathbf{B}])\mathbf{T}_d =: w\mathbf{C}_{d11}^{flc}, \\ \mathbf{C}_{d12}^P &= w\mathbf{T}_d^T \omega^\perp([\mathbf{A}, \mathbf{B}])\mathbf{F}_d =: w\mathbf{C}_{d12}^{flc}, \\ \mathbf{C}_{d22}^P &= w\mathbf{F}_d^T \omega^\perp([\mathbf{A}, \mathbf{B}])\mathbf{F}_d =: w\mathbf{C}_{d22}^{flc}. \end{aligned} \quad (4.44)$$

Demnach bezeichnen die Teilstücke \mathbf{C}_{drs}^{flc} für $1 \leq r, s \leq s$ die jeweiligen Informationsmatrizen im feinen linearen Cross-over Modell, welche sich über die Matrizen $\mathbf{D} := \mathbf{T}_d^T \mathbf{T}_d$, $\mathbf{M} := \mathbf{T}_d^T \mathbf{F}_d$, $\tilde{\mathbf{D}} := \mathbf{F}_d^T \mathbf{F}_d$ sowie $\mathbf{N}_u := \mathbf{T}_d^T \mathbf{B}$, $\tilde{\mathbf{N}}_u := \mathbf{F}_d^T \mathbf{B}$, $\mathbf{N}_p := \mathbf{T}_d^T \mathbf{A}$ und $\tilde{\mathbf{N}}_p := \mathbf{F}_d^T \mathbf{A}$ wie folgt umschreiben lassen:

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{d11}^{flc} &=: \mathbf{C}_{d11}^{glc} - \mathbf{E}_{d11} = \left(\mathbf{D} - \frac{1}{p} \mathbf{N}_u \mathbf{N}_u^T \right) - \left(\frac{1}{n} \mathbf{N}_p \mathbf{N}_p^T - \frac{1}{np} \mathbf{N}_u \mathbf{1}_n \mathbf{1}_n^T \mathbf{N}_u^T \right), \\ \mathbf{C}_{d12}^{flc} &=: \mathbf{C}_{d12}^{glc} - \mathbf{E}_{d12} = \left(\mathbf{M} - \frac{1}{p} \mathbf{N}_u \tilde{\mathbf{N}}_u^T \right) - \left(\frac{1}{n} \mathbf{N}_p \tilde{\mathbf{N}}_p^T - \frac{1}{np} \mathbf{N}_u \mathbf{1}_n \mathbf{1}_n^T \tilde{\mathbf{N}}_u^T \right), \\ \mathbf{C}_{d22}^{flc} &=: \mathbf{C}_{d22}^{glc} - \mathbf{E}_{d22} = \left(\tilde{\mathbf{D}} - \frac{1}{p} \tilde{\mathbf{N}}_u \tilde{\mathbf{N}}_u^T \right) - \left(\frac{1}{n} \tilde{\mathbf{N}}_p \tilde{\mathbf{N}}_p^T - \frac{1}{np} \tilde{\mathbf{N}}_u \mathbf{1}_n \mathbf{1}_n^T \tilde{\mathbf{N}}_u^T \right). \end{aligned} \quad (4.45)$$

So zeigen unter anderem Cheng und Wu (1980) für ein Design, welches entweder in allen p oder in den $p - 1$ -ten Perioden jede Behandlung gleich häufig enthält, dass $\mathbf{E}_{drs} = \mathbf{0}$ für

$1 \leq r \leq s \leq 2$ gilt (vgl. Anhang S. 185 mit (A.1) und (A.2)). Es folgt, dass sich dieses Problem auf die Maximierung der Informationsmatrix

$$C_d^{glc} = w \left(C_{d11}^{glc} - C_{d12}^{glc} C_{d22}^{glc^{-1}} C_{d21}^{glc} \right).$$

zurückführen lässt. Ein Design, welches universell optimal im groben linearen Modell mit einfachen Carry-over Effekten ist und zudem in allen p oder in den $p-1$ -ten Perioden jede Behandlung gleich häufig enthält, wird dann auch universell optimal für das feine Modell sein. In jedem Fall kann es zur Bestimmung einer oberen Schranke für ein beliebiges Optimalitätskriterium genutzt werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Annahme, dass sämtliche Parameterwerte gleich Null sind, teilweise eine sehr harte Einschränkung darstellt, die zudem in ihrer Plausibilität sehr fraglich erscheint. Insbesondere die Annahme, dass die Perioden- sowie Blockeffekte nicht vorhanden sind, kann in der Praxis meist nicht vorausgesetzt werden. Was passiert jedoch mit der Effizienz eines Versuchsplans, wenn diese Voraussetzungen nicht gelten? Welche Erkenntnisse über das Verhalten der Informationsmatrizen können auf asymptotischer Ebene gewonnen werden, wenn die Parameterwerte für die Perioden- und Blockeffekte ungleich Null sind? Diese Fragen beschreiben grob das zentrale Problem des folgenden Unterkapitels.

4.3.2 Lokal optimaler Versuchsplan im Punkt $\tau = 0$, $\rho = 0$ sowie

$$\alpha \neq 0 \text{ und } \beta \neq 0$$

Unter der Annahme, dass der Parametervektor $\theta^T = (\mu, \tau^T, \rho^T, \alpha^T, \beta^T)^T$ mit $\tau = 0$, $\rho = 0$ sowie $\alpha \neq 0$ und $\beta \neq 0$ vorliegt, werden die beiden Informationsmatrizen C_d aus dem groben Modell und C_d^P aus dem feinen Modell miteinander verglichen. Dabei wird angenommen, dass den Periodeneffekten feste Werte zugrunde liegen, während ein weiteres Mal angenommen wird, dass die Blockeffekte u. i. v. sind. Die folgenden Untersuchungen fokussieren sich in diesem Zusammenhang auf die asymptotischen Eigenschaften der Informationsmatrizen. Zunächst sollen die Eigenschaften ermittelt werden, die ein Design d besitzen muss, damit in (4.42) der zweite Term für $n \rightarrow \infty$ fast sicher gegen $\mathbf{0}$ konvergiert und somit für ein genügend großes n vernachlässigbar ist. Weiter wird geschaut, ob der Grenzwert von C_d^P durch den von C_d nach oben abgeschätzt werden kann. Für die weiteren Analysen wird zu Beginn die Klasse der sogenannten *symmetrized Designs* definiert:

Definition 4.7 (symmetrized Design). *Ein Design $d \in \Omega_{v,p,n}$ welches sich gemäß Definition 4.4 aus insgesamt $k \leq n$ Äquivalenzklassen zusammensetzt, wird als symmetrized Designs bezeichnet, wenn für jede Äquivalenzklasse sämtliche darin enthaltenen Sequenzen gleich häufig im Design vertreten sind.*

Beispiel 4.4. *Betrachtet werden die zwei Designs $d_1 \in \Omega_{3,3,6}$ sowie $d_2 \in \Omega_{4,4,4}$ mit*

$$d_1 : \begin{array}{cccccc} 1 & 2 & 3 & 3 & 1 & 2 \\ 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 \\ 3 & 1 & 2 & 1 & 2 & 3 \end{array} \quad d_2 : \begin{array}{cccc} 1 & 2 & 3 & 4 \\ 2 & 3 & 4 & 1 \\ 3 & 4 & 1 & 2 \\ 4 & 1 & 2 & 3 \end{array} .$$

Dann bestehen beide Designs aus jeweils nur einer Äquivalenzklasse, welche nur Sequenzen der Länge p enthalten, in der jede Behandlung einmal auftritt. Während es sich beim Design d_1 um ein symmetrized Design handelt, welches sämtliche Permutationen ($n = 3!$) der Sequenz $[1, 2, 3]$ verwendet und somit alle in der Sequenzklasse enthaltenen Sequenzen genau einmal beinhaltet, besteht das Design d_2 nur aus $4 \leq 4!$ Sequenzen und kann daher nicht zur Klasse der symmetrized Designs gehören.

Für die Informationsmatrix im feinen Cox-Modell kann für diese Klasse von Designs gezeigt werden, dass der zweite Termin in (4.42) gegen 0 konvergiert. Die folgende Behauptung spielt bei der Beweisführung eine zentrale Rolle:

Behauptung 4.6. *Sei $(\mathbf{X}_j \mathbf{\Pi}_j \mathbf{Y}_j : j \in \mathbb{N})$ eine Folge von Zufallsmatrizen. Dabei seien die $\mathbf{\Pi}_j$ u. i. v. für $j = 1, \dots, n$ (mit b Zeilen und c Spalten) und die $\mathbf{X}_j \in \mathbb{R}^{a \times b}$ sowie die $\mathbf{Y}_j \in \mathbb{R}^{c \times d}$ seien feste Matrizen. Diese Matrizen stammen aus zwei endlichen Mengen, die \mathbf{X}_j aus $\{\mathbf{A}_1, \dots, \mathbf{A}_m\}$, die \mathbf{Y}_j aus $\{\mathbf{B}_1, \dots, \mathbf{B}_m\}$, und zwar so, dass bei einem Anteil p_l der Indizes die Matrix \mathbf{X}_j gleich \mathbf{A}_l und die Matrix \mathbf{Y}_j gleich \mathbf{B}_l ist, $l = 1, \dots, m$. Dabei sei $p_1 + \dots + p_m = 1$. Dann konvergiert die Folge $(\mathbf{S}_{(n)} := \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \mathbf{X}_j \mathbf{\Pi}_j \mathbf{Y}_j : j \in \mathbb{N})$ fast sicher, sodass gilt:*

$$\mathbf{S}_{(n)} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \sum_{l=1}^m p_l \mathbf{X}_l \mathbf{E}(\mathbf{\Pi}) \mathbf{Y}_l. \quad (4.46)$$

Beweis. Es werde zunächst das (k, q) -te Element $\mathbf{S}_{(n)}(k, q)$ von $\mathbf{S}_{(n)}$ betrachtet. Der Vektor \mathbf{e}_k^T sei ein Vektor der Form $[0, \dots, 0, 1, 0, \dots, 0]$, wobei dieser nur an der k -ten Stelle den Wert Eins und sonst Null annimmt. Dann gilt

$$\mathbf{S}_{(n)}(k, q) = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \underbrace{\mathbf{e}_k^T \mathbf{X}_j \boldsymbol{\Pi}_j \mathbf{Y}_j}_{=: Z_j} \mathbf{e}_q.$$

Anwendung des Satzes von Kolmogoroff (siehe Behauptung A.1 im Anhang S. 186):

Für die Zufallsvariable Z_j gelte $E(Z_j) =: \mu_j$ und $\text{Var}(Z_j) =: \sigma_j^2$. Da $\mathbf{X}_j, \mathbf{Y}_j$ feste Matrizen sind, gibt es nur endliche viele Möglichkeiten diese zu wählen. Aus diesem Grund existieren auch nur endlich viele verschiedene μ_j bzw. σ_j^2 , weshalb für beide Größen das Maximum existiert. Es gilt also $\mu_* := \max_{j=1, \dots, n} |\mu_j| < \infty$ bzw. $\sigma_*^2 := \max_{j=1, \dots, n} |\sigma_j^2| < \infty$. Dann folgt

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \mu_j \text{ existiert in } \mathbb{R} \quad (4.47)$$

und

$$\frac{1}{n^2} \sum_{j=1}^n \text{Var}(Z_j) \leq \frac{1}{n^2} n \sigma_*^2 = \frac{1}{n} \sigma_*^2 \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0.$$

Damit genügt auch die Folge $(Z_j : j \in \mathbb{N})$ dem starken Gesetz der großen Zahlen

$$0 \stackrel{[P]}{=} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (Z_j - \mu_j) \stackrel{(4.47)}{=} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Z_j - \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \mu_j.$$

Das gilt für jedes Element (k, q) , sodass $(\mathbf{S}_{(n)} : n \in \mathbb{N})$ fast sicher gegen

$\sum_{l=1}^m p_l \mathbf{X}_l E(\boldsymbol{\Pi}) \mathbf{Y}_l$ konvergiert. □

Schließlich bildet die folgende Behauptung eines der zentralen Ergebnisse dieses Kapitels:

Behauptung 4.7. Gegeben ist ein Design $d \in \Omega_{v,p,n}$ bestehend aus k Äquivalenzklassen mit jeweils einem Klassenrepräsentanten s_l und einem Anteil π_l für $l = 1, \dots, k$:

$$d = \left\{ \begin{array}{cccc} s_1 & s_2 & \dots & s_k \\ \pi_1 & \pi_2 & \dots & \pi_k \end{array} \right\}.$$

Ist d gemäß Definition 4.7 ein symmetrized Design, so gilt

$$\frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}(\boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d[\mathbf{F}_d, \mathbf{B}])\mathbf{V}_d\mathbf{A})\mathbf{V}_d\mathbf{T}_d \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \mathbf{0}.$$

Beweis. Es gilt

$$\begin{aligned} & \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}(\boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d[\mathbf{F}_d, \mathbf{B}])\mathbf{V}_d\mathbf{A})\mathbf{V}_d\mathbf{T}_d \\ &= \underbrace{\mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d[\mathbf{F}_d, \mathbf{B}])\mathbf{V}_d\mathbf{A}}_{\text{a)}} \left(\underbrace{\mathbf{A}^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d[\mathbf{F}_d, \mathbf{B}])\mathbf{V}_d\mathbf{A}}_{\text{b)}} \right)^{-} \\ & \quad \cdot \underbrace{\mathbf{A}^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d[\mathbf{F}_d, \mathbf{B}])\mathbf{V}_d\mathbf{T}_d}_{\text{c)}} \end{aligned} \quad (4.48)$$

Um einen möglichen Grenzwert von (4.48) zu ermitteln, werden die Multiplikatoren a), b) und c) zunächst separat untersucht. Diese lassen sich ein weiteres Mal durch einzelne Multiplikatoren darstellen. Für den Multiplikator a) gilt

a)

$$\begin{aligned} & \frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d[\mathbf{F}_d, \mathbf{B}])\mathbf{V}_d\mathbf{A} \\ &= \underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d\mathbf{B})\mathbf{V}_d\mathbf{A}}_{\text{a1)}} \\ & \quad - \left(\underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d\mathbf{B})\mathbf{V}_d\mathbf{F}_d}_{\text{a2)}} \underbrace{\left(\frac{1}{n} \mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d\mathbf{B})\mathbf{V}_d\mathbf{F}_d \right)^{-}}_{\text{a3)}} \right. \\ & \quad \left. \cdot \underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d\mathbf{B})\mathbf{V}_d\mathbf{A}}_{\text{a4)}} \right). \end{aligned}$$

Für die Multiplikatoren a1) bis a4) gilt wiederum, dass sie sich als Summe über alle im Design enthaltenen Sequenzen darstellen lassen:

a1)

$$\mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d\mathbf{B})\mathbf{V}_d\mathbf{A} = \sum_{j=1}^n \mathbf{T}_d^T(s_j) \mathbf{V}_d(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_j)\mathbf{1}_p) \mathbf{V}_d(s_j)$$

Damit an dieser Stelle die Behauptung 4.6 verwendet werden kann, sei im Folgenden

$$\mathbf{\Pi}_j := \mathbf{V}_d(s_j)\boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_j)\mathbf{1}_p)\mathbf{V}_d(s_j) \quad \text{mit} \quad \mathbf{E}(\mathbf{\Pi}_j) =: \boldsymbol{\Lambda}, \quad (4.49)$$

da die $\mathbf{\Pi}_j$ u. i. v. sind. Weiter ist

$$\mathbf{1}_p^T \mathbf{\Pi}_j = \mathbf{\Pi}_j \mathbf{1}_p = \mathbf{0} \quad \Rightarrow \quad \mathbf{1}_p^T \boldsymbol{\Lambda} = \boldsymbol{\Lambda} \mathbf{1}_p = \mathbf{0}. \quad (4.50)$$

Betrachtet werden nun zwei Sequenzen: s_l als Repräsentant der l -ten Äquivalenzklasse und s_{l_a} mit $a \in \{1, \dots, m_l\}$ als eine beliebige Sequenz aus der Äquivalenzklasse l bestehend aus m_l Sequenzen. Es existiere eine Permutationsmatrix $\mathbf{P}_{l_a} \in \mathbb{R}^{v \times v}$, sodass

$$\mathbf{T}_d(s_l) = \mathbf{T}_d(s_{l_a})\mathbf{P}_{l_a} \quad \text{und} \quad \mathbf{F}_d(s_l) = \mathbf{F}_d(s_{l_a})\mathbf{P}_{l_a}$$

gilt. Ein symmetrized Design beinhaltet alle Sequenzen einer Äquivalenzklasse, weshalb sämtliche Spaltenmutationen der Designmatrizen eines Klassenrepräsentanten s_l zu berücksichtigt werden. Betrachtet werde die Menge der $(v \times v)$ -Permutationsmatrizen $\{\mathbf{P}_1 = \mathbf{I}_v, \dots, \mathbf{P}_{v!}\}$, mithilfe derer für jede Äquivalenzklasse $l \in \{1, \dots, k\}$ jede mögliche Spaltenpermutation der beiden Designmatrizen $\mathbf{T}_d(s_l)$ bzw. $\mathbf{F}_d(s_l)$ erzeugt werden kann.

Wird nun $\mathbf{X}_j = \mathbf{T}_d^T(s_j)$ und $\mathbf{Y}_j = \mathbf{I}_p$ vorausgesetzt, folgt mit Behauptung 4.6 für ein periodenbalanciertes (p. b.) Design, welches jede Behandlung in jeder Periode gleich häufig berücksichtigt und eine Sequenzklasse l mit einem Anteil π_l beinhaltet:

$$\begin{aligned} \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \mathbf{T}_d^T(s_j) \mathbf{V}_d(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{1}_p) \mathbf{V}_d(s_j) &\xrightarrow{n \rightarrow \infty} \frac{1}{v!} \sum_{l=1}^k \pi_l \sum_{r=1}^{v!} \mathbf{P}_r^T \mathbf{T}_d^T(s_l) \boldsymbol{\Lambda} \mathbf{P}_r \\ &= \frac{1}{v!} \sum_{r=1}^{v!} \mathbf{P}_r^T \left(\sum_{l=1}^k \pi_l \mathbf{T}_d^T(s_l) \boldsymbol{\Lambda} \right) \mathbf{P}_r \stackrel{\text{p. b.}}{=} \frac{1}{v} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_p^T \boldsymbol{\Lambda} = \mathbf{0}. \end{aligned}$$

Dabei ist die Eigenschaft der Periodenbalanciertheit in einem symmetrized Design stets gegeben.

a2) Es sei die Definition (4.49) mit $\mathbf{X}_j = \mathbf{T}_d^T(s_j)$ und $\mathbf{Y}_j = \mathbf{F}_d(s_j)$ gegeben, dann gilt unter Anwendung von Behauptung 4.6:

$$\begin{aligned} \frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d &= \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \mathbf{T}_d^T(s_j) \mathbf{V}_d(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{1}_p) \mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{F}_d(s_j) \\ &\xrightarrow{n \rightarrow \infty} \frac{1}{v!} \sum_{l=1}^k \pi_l \sum_{r=1}^{v!} \mathbf{P}_r^T \mathbf{T}_d^T(s_l) \boldsymbol{\Lambda} \mathbf{F}_d(s_l) \mathbf{P}_r \\ &= \frac{1}{v!} \sum_{r=1}^{v!} \mathbf{P}_r^T \underbrace{\left(\sum_{l=1}^k \pi_l \mathbf{T}_d^T(s_l) \boldsymbol{\Lambda} \mathbf{F}_d(s_l) \right)}_{=: \mathbf{M}} \mathbf{P}_r. \end{aligned} \quad (4.51)$$

Es werden somit alle Zeilen- und Spaltenpermutationen einer $(v \times v)$ -Matrix \mathbf{M} betrachtet, weshalb der gesamte Ausdruck vollständig symmetrisch ist und sich für $a, b \in \mathbb{R}$ wie folgt schreiben lässt:

$$\frac{1}{v!} \sum_{r=1}^{v!} \mathbf{P}_r^T \mathbf{M} \mathbf{P}_r = a \mathbf{I}_v + b \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T \stackrel{*}{=} a \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_v). \quad (4.52)$$

* Es gilt $\mathbf{T}_d \mathbf{V}_d \in \text{im}(\mathbf{V}_d \mathbf{B})$, sodass $\mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d$ keinen vollen Zeilen- und Spaltenrang besitzt. Dann konvergiert dieser Ausdruck gegen einen Ausdruck ohne vollen Zeilen- und Spaltenrang. Es muss also gelten:

$$\mathbf{1}_v^T (a \mathbf{I}_v + b \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T) = \mathbf{0} \quad \Leftrightarrow \quad b = -\frac{a}{v}.$$

a3) Nach Definition wie in (4.49) mit $\mathbf{X}_j = \mathbf{F}_d^T(s_j)$ und $\mathbf{Y}_j = \mathbf{F}_d(s_j)$ unter Anwendung von Behauptung 4.6 kann analog zu a2) argumentiert werden, dass für ein symmetrized Design für $c, d \in \mathbb{R}$ folgt:

$$\frac{1}{n} \mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d \xrightarrow{n \rightarrow \infty} c \mathbf{I}_v + d \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T. \quad (4.53)$$

Dann konvergiert die g -Inverse dieses Ausdrucks gegen

$$\frac{1}{c} \mathbf{I}_v - \frac{1}{d} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T. \quad (4.54)$$

a4) Analog zu a1) gilt hier

$$\mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{A} = \sum_{j=1}^n \mathbf{F}_d^T(s_j) \mathbf{V}_d(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{1}_p) \mathbf{V}_d(s_j),$$

wobei $\mathbf{X}_j = \mathbf{F}_d^T(s_j)$ und $\mathbf{Y}_j = \mathbf{I}_p$ vorausgesetzt wird. Dann folgt mit Behauptung 4.6 für ein periodenbalanciertes Design, welches jede Behandlung in jeder Periode gleich häufig beinhaltet:

$$\begin{aligned} \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \mathbf{F}_d^T(s_j) \mathbf{V}_d(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{1}_p) \mathbf{V}_d(s_j) &\xrightarrow{n \rightarrow \infty} \frac{1}{v!} \sum_{r=1}^v \mathbf{P}_r^T \left(\sum_{l=1}^k \pi_l \mathbf{F}_d^T(s_l) \boldsymbol{\Lambda} \right) \mathbf{P}_r \\ &\stackrel{\text{p. b.}}{=} \frac{1}{v} \mathbf{1}_v [0, \mathbf{1}_{p-1}^T] \boldsymbol{\Lambda}. \end{aligned} \quad (4.55)$$

Zusammenfassend konvergieren alle vier Terme a1) bis a4) fast sicher gegen einen festen Ausdruck, weshalb für a) folgt, dass dieser fast sicher einen endlichen Grenzwert besitzt mit

$$\begin{aligned} \frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{A} \\ \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \mathbf{0} - \underbrace{a \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_v) \left(\frac{1}{c} \mathbf{I}_v - \frac{1}{d} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T \right) \left(\frac{1}{v} \mathbf{1}_v [0, \mathbf{1}_{p-1}^T] \boldsymbol{\Lambda} \right)}_{=0} = \mathbf{0}. \end{aligned}$$

b)

$$\begin{aligned} \frac{1}{n} \mathbf{A}^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{A} \\ = \underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{A}^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{A}}_{\text{b1)}} \\ - \left(\underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{A}^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d}_{\text{b2)}} \underbrace{\left(\frac{1}{n} \mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d \right)^{-}}_{\text{b3)}} \right. \\ \left. \cdot \underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{A}}_{\text{b4)}} \right). \end{aligned}$$

b1)

$$\begin{aligned} \frac{1}{n} \mathbf{A}^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{A} &= \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \mathbf{V}_d(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{1}_p) \mathbf{V}_d(s_j) \\ &\stackrel{(4.49)}{=} \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \Pi_j \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \Lambda. \end{aligned}$$

b2) Entspricht der Transponierten von a4) und konvergiert daher gegen (4.55).

b3) Entspricht a3) und konvergiert daher gegen (4.54).

b4) Entspricht a4) und konvergiert daher gegen (4.55).

Zusammen gilt für den Multiplikator b):

$$\begin{aligned} \frac{1}{n} \mathbf{A}^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{A} \\ \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \Lambda - \left(\frac{1}{v} \mathbf{1}_v [0, \mathbf{1}_{p-1}^T] \Lambda \right) \left(\frac{1}{c} \mathbf{I}_v - \frac{1}{d} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T \right) \left(\frac{1}{v} \mathbf{1}_v [0, \mathbf{1}_{p-1}^T] \Lambda \right) =: \mathbf{N} \end{aligned}$$

und somit konvergiert b) fast sicher gegen eine feste Matrix \mathbf{N}^- .

c) Der Multiplikator c) entspricht genau der Transponierten des Multiplikators a), welcher fast sicher gegen $\mathbf{0}$ konvergiert. Daher konvergiert auch c) fast sicher gegen $\mathbf{0}$.

Abschließend kann aus der fast sicheren Konvergenz der drei Multiplikatoren a), b) und c) in (4.48) die fast sichere Konvergenz des gesamten Ausdrucks gefolgert werden, sodass gilt

$$\frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}(\boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{A}) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{[P]} \mathbf{0} \mathbf{N}^- \mathbf{0} = \mathbf{0}.$$

□

Auf der Grundlage von Behauptung 4.7 kann somit gezeigt werden, dass ein symmetrized Design die Eigenschaft erfüllt, dass mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten die Informationsmatrix \mathbf{C}_d^P aus (4.42) fast sicher gegen den Grenzwert der Matrix

$$\frac{1}{n} \tilde{\mathbf{C}}_d = \frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d \quad (4.56)$$

konvergiert. Dieser entspricht dem Vielfachen einer vollständig symmetrischen Matrix, was die folgende Behauptung beinhaltet:

Behauptung 4.8. *Unter den Voraussetzungen von Behauptung 4.7 folgt für die Informationsmatrix C_d^P aus (4.42) eines symmetrized Designs:*

$$\frac{1}{n} C_d^P \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{[P]} \nu \omega^\perp(\mathbf{1}_v). \quad (4.57)$$

Dabei gilt $\nu \in \mathbb{R}$.

Beweis. Mit (4.42) folgt:

$$\frac{1}{n} C_d^P = \frac{1}{n} \underbrace{\mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \omega^\perp(\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d}_{=\tilde{C}_d} - \underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \omega(\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}] \mathbf{A}) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d}_{\xrightarrow[n \rightarrow \infty]{\text{Beh. 4.7}} \mathbf{0}}.$$

Dabei folgt mit den Termen **a2)** und **a3)** aus dem Beweis zu Behauptung 4.7:

$$\begin{aligned} \frac{1}{n} \tilde{C}_d &= \frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \omega^\perp(\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d \\ &= \underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \omega^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d}_{\text{e)}} \\ &\quad - \left(\underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \omega^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d}_{\text{a2)}} \left(\underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \omega^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d}_{\text{a3)}} \right)^{-} \right. \\ &\quad \left. \cdot \underbrace{\frac{1}{n} \mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \omega^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d}_{\text{a2)}^T} \right). \end{aligned}$$

Dabei wurde bereits gezeigt:

a2) konvergiert gegen $a \omega^\perp(\mathbf{1}_v)$ für $a \in \mathbb{R}$.

a3) konvergiert gegen $\frac{1}{c} \mathbf{I}_v - \frac{1}{d} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T$ für $c, d \in \mathbb{R}$.

Zusammen folgt:

$$\begin{aligned} &\frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \omega^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d \left(\frac{1}{n} \mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \omega^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{F}_d \right)^{-} \frac{1}{n} \mathbf{F}_d^T \mathbf{V}_d \omega^\perp(\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d \\ &\quad \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} \frac{a^2}{c} \omega^\perp(\mathbf{1}_v). \end{aligned}$$

Schließlich gilt für den Term

e):

$$\frac{1}{n} \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d \mathbf{B}) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \mathbf{T}_d^T(s_j) \mathbf{V}_d(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{1}_p) \mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{T}_d(s_j).$$

Unter Verwendung der Behauptung 4.6 definiere $\mathbf{X}_j = \mathbf{T}_d^T(s_j)$ und $\mathbf{Y}_j = \mathbf{T}_d(s_j)$. Analog zum Beweis von Behauptung 4.7 gilt dann für ein symmetrized Design, welches die Menge $\{\mathbf{P}_1 = \mathbf{I}_v, \dots, \mathbf{P}_{v!}\}$ sämtlicher Spaltenpermutationen von $\mathbf{T}_d(s_j)$ beinhaltet, dass

$$\begin{aligned} & \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \mathbf{T}_d^T(s_j) \mathbf{V}_d(s_j) \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{1}_p) \mathbf{V}_d(s_j) \mathbf{T}_d(s_j) \\ & \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \frac{1}{v!} \sum_{r=1}^{v!} \mathbf{P}_r^T \underbrace{\left(\sum_{l=1}^k \pi_l \mathbf{T}_d^T(s_l) \boldsymbol{\Lambda} \mathbf{T}_d(s_l) \right)}_{=: \mathbf{D}} \mathbf{P}_r. \end{aligned}$$

Es werden somit auch hier alle Zeilen- und Spaltenpermutationen einer $(v \times v)$ -Matrix \mathbf{D} betrachtet, weshalb der gesamte Ausdruck vollständig symmetrisch ist. Zudem muss wegen $\mathbf{T}_d \mathbf{V}_d \in \text{im}(\mathbf{V}_d \mathbf{B})$ gelten

$$\frac{1}{v!} \sum_{r=1}^{v!} \mathbf{P}_r^T \mathbf{D} \mathbf{P}_r = b \boldsymbol{\omega}^\perp(\mathbf{1}_v), \quad (4.58)$$

wobei $b \in \mathbb{R}$.

Wird nun $\nu \in \mathbb{R}$ durch $\nu := b - \frac{a^2}{c}$ definiert, folgt die Behauptung. \square

Mithilfe der Behauptung 4.7 und Behauptung 4.8 kann somit gezeigt werden, dass die Informationsmatrix eines symmetrischen Designs gegen eine vollständig symmetrische Matrix konvergiert. Da dies für sämtliche Parametervektoren $\boldsymbol{\alpha} \in \mathbb{R}^p$ gelten muss, gilt dies auch für die Informationsmatrix des groben Cox-Modells bei Typ-I Zensierungen. Es stellt sich weiter die Frage, in welchem Verhältnis die beiden Informationsmatrizen bei endlichen Stichprobengrößen zueinander stehen. Die Form der Matrix (4.56) erinnert stark an die Informationsmatrix aus dem groben Modell unter Vernachlässigung der Periodeneffekte. Hier ist jedoch zu beachten, dass zwischen der Informationsmatrix (4.56) und der Informationsmatrix aus dem groben Cox-Modell (4.9) (S. 43) nur Gleichheit besteht, wenn sämtliche Periodeneffekte gleich

Null sind. Andernfalls unterscheiden sich die Gewichtsmatrizen, da sie im feinen Modell durch $\mathbf{V}_d(\mu, \boldsymbol{\tau}, \boldsymbol{\rho}, \boldsymbol{\alpha}, \boldsymbol{\beta})$ und im groben Modell durch $\mathbf{V}_d(\mu, \boldsymbol{\tau}, \boldsymbol{\rho}, \boldsymbol{\beta})$ beschrieben werden können. Es ist vorstellbar, dass im Punkt $\boldsymbol{\tau} = \mathbf{0}$ und $\boldsymbol{\rho} = \mathbf{0}$ die Gewichte $w_j = 1 - \exp(-\exp(\mu + \beta_j))$ für $j = 1, \dots, n$ als Durchschnittsgewichte über alle $w_{ij} = 1 - (1 - w_j)^{\alpha_i}$, $i = 1, \dots, p$ aus p Perioden pro Versuchseinheit interpretiert werden. Die folgende Vorgehensweise ist an Kunert und Martin (2000) angelehnt und nutzt die Erkenntnisse aus Behauptung 4.3 (S. 42), wobei ein festes Design gegeben und im gegebenen Kontext die Gewichtsmatrix \mathbf{V}_d derart permutiert werden soll, dass im Modell mit Periodeneffekten für jede Versuchseinheit sämtliche Permutationen der zugehörigen Gewichtsmatrix $\mathbf{V}_d(s_j)$ betrachtet werden.

Behauptung 4.9. *Im feinen Cox-Modell (2.5) bei Typ-I Zensierungen und einer Gewichtsmatrix $\mathbf{V}_d = \text{diag}\{\mathbf{V}_d(s_1), \dots, \mathbf{V}_d(s_n)\} \in \mathbb{R}^{np \times np}$ mit $\mathbf{V}_d(s_j) = \text{diag}\{w_{j1}, \dots, w_{jp}\} \in \mathbb{R}^{p \times p}$ und $w_{ij} = 1 - \exp(-\exp(\mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \alpha_i + \beta_j)H_0(c))$ gilt für ein festes Design $d \in \Omega_{v,p,n}$:*

$$\mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d \mathbf{R}_d) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d \leq p! \mathbf{T}_d^T \bar{\mathbf{V}}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\bar{\mathbf{V}}_d \mathbf{R}_d) \bar{\mathbf{V}}_d \mathbf{T}_d. \quad (4.59)$$

Dabei ist $\bar{\mathbf{V}}_d := \text{diag}\{\bar{\mathbf{V}}_d(s_1), \dots, \bar{\mathbf{V}}_d(s_n)\}$ mit $\bar{\mathbf{V}}_d(s_j) := \bar{w}_{.j} \mathbf{I}_p$ und $\bar{w}_{.j} := \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p w_{ij}$. Die Designmatrix \mathbf{R}_d kann ggf. vom Design d abhängen.

Beweis. Betrachtet werde die Menge $\{\mathbf{S}_1 = \mathbf{I}_{np}, \mathbf{S}_2, \dots, \mathbf{S}_m\}$, die alle $(np \times np)$ -Permutationsmatrizen beinhaltet, sodass jede mögliche Permutation der p Perioden berücksichtigt wird, also $m = p!$ gilt. Mit dieser Menge an Permutationsmatrizen lassen sich sämtliche Zeilen- und Spaltenpermutationen jeder einzelnen Gewichtsmatrix $\mathbf{V}_d(s_j)$ für $j = 1, \dots, n$ erzielen. Weiter definiere

$$\mathbf{G}_q := \mathbf{T}_d^T \mathbf{S}_q \mathbf{V}_d \mathbf{S}_q^T \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{S}_q \mathbf{V}_d \mathbf{S}_q^T \mathbf{R}_d) \mathbf{S}_q \mathbf{V}_d \mathbf{S}_q^T \mathbf{T}_d = \mathbf{A}_q^T \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{B}_q) \mathbf{A}_q \quad (4.60)$$

mit

$$\begin{aligned} \mathbf{A}_q &:= \mathbf{S}_q \mathbf{V}_d \mathbf{S}_q^T \mathbf{T}_d \\ \mathbf{B}_q &:= \mathbf{S}_q \mathbf{V}_d \mathbf{S}_q^T \mathbf{R}_d. \end{aligned}$$

Dann entspricht \mathbf{G}_q dem linken Ausdruck in (4.59) mit einer Zeilen- und Spaltenpermutation der Gewichtsmatrix \mathbf{V}_d , sodass wie beschrieben, die Perioden innerhalb der Versuchseinheiten

permutiert werden. Es folgt unter Verwendung der Behauptung 4.3 (S. 42) für die Summe aller möglichen Permutationen \mathbf{G}_q , dass

$$\frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{G}_q \leq \left(\frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{A}_q^T \mathbf{A}_q \right) - \left(\frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{A}_q^T \mathbf{B}_q \right) \left(\frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{B}_q^T \mathbf{B}_q \right)^{-1} \left(\frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{B}_q^T \mathbf{A}_q \right). \quad (4.61)$$

Dabei gilt:

$$\begin{aligned} \frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{A}_q^T \mathbf{B}_q &= \frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{T}_d^T \mathbf{S}_q \mathbf{V}_d \mathbf{S}_q^T \mathbf{S}_q \mathbf{V}_d \mathbf{S}_q^T \mathbf{R}_d = \frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{T}_d^T \mathbf{S}_q \mathbf{W}_d \mathbf{S}_q^T \mathbf{R}_d \\ &= \mathbf{T}_d^T \left(\frac{1}{p!} \sum_q \underbrace{\mathbf{S}_q \mathbf{W}_d \mathbf{S}_q^T}_{=: \mathbf{M}_q} \right) \mathbf{R}_d \end{aligned} \quad (4.62)$$

mit

$$\mathbf{M}_q = \begin{bmatrix} \mathbf{M}_{q_1} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & & 0 \\ 0 & \dots & & \mathbf{M}_{q_n} \end{bmatrix} \quad \text{und} \quad \frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{M}_q = \begin{bmatrix} \frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{M}_{q_1} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & & 0 \\ 0 & \dots & & \frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{M}_{q_n} \end{bmatrix}.$$

Dann folgt für eine Versuchseinheit j mit $j = 1, \dots, n$:

$$\frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{M}_{q_j} = \left(\frac{1}{p!} \sum_{i=1}^p (p-1)! w_{ij} \right) \mathbf{I}_p = \left(\frac{(p-1)!}{p!} \sum_{i=1}^p w_{ij} \right) \mathbf{I}_p = \left(\frac{1}{p} \sum_{i=1}^p w_{ij} \right) \mathbf{I}_p =: \bar{w}_{.j} \mathbf{I}_p$$

und somit:

$$\begin{aligned} \frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{A}_q^T \mathbf{B}_q &= \mathbf{T}_d^T \begin{bmatrix} \bar{w}_{.1} \mathbf{I}_p & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & & 0 \\ 0 & \dots & & \bar{w}_{.n} \mathbf{I}_p \end{bmatrix} \mathbf{R}_d = \mathbf{T}_d^T \left(\underbrace{\begin{bmatrix} \bar{w}_{.1} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & & 0 \\ 0 & \dots & & \bar{w}_{.n} \end{bmatrix}}_{=: \bar{\mathbf{W}}_n} \otimes \mathbf{I}_p \right) \mathbf{R}_d \\ &= \mathbf{T}_d^T (\bar{\mathbf{W}}_n \otimes \mathbf{I}_p) \mathbf{R}_d =: \mathbf{T}_d^T \bar{\mathbf{W}}_d \mathbf{R}_d. \end{aligned}$$

Analoge ergeben sich die Ausdrücke:

$$\begin{aligned}\frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{A}_q^T \mathbf{A}_q &= \mathbf{T}_d^T \bar{\mathbf{W}}_d \mathbf{T}_d, \\ \frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{B}_q^T \mathbf{B}_q &= \mathbf{R}_d^T \bar{\mathbf{W}}_d \mathbf{R}_d.\end{aligned}$$

Zusammengefasst bedeutet dies für den Ausdruck (4.61)

$$\frac{1}{p!} \sum_q \mathbf{G}_q \leq \mathbf{T}_d^T \bar{\mathbf{W}}_d \mathbf{T}_d - \mathbf{T}_d^T \bar{\mathbf{W}}_d \mathbf{R}_d (\mathbf{R}_d^T \bar{\mathbf{W}}_d \mathbf{R}_d)^{-1} \mathbf{R}_d^T \bar{\mathbf{W}}_d \mathbf{T}_d = \mathbf{T}_d^T \bar{\mathbf{V}}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\bar{\mathbf{V}}_d \mathbf{R}_d) \bar{\mathbf{V}}_d \mathbf{T}_d.$$

Da es sich um eine Summe positiv semidefiniter Matrizen handelt, folgt für jede beliebige Permutation

$$\mathbf{G}_q \leq p! \mathbf{T}_d^T \bar{\mathbf{V}}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\bar{\mathbf{V}}_d \mathbf{R}_d) \bar{\mathbf{V}}_d \mathbf{T}_d$$

und somit gilt die Ungleichung (4.59). \square

Durch eine konkrete Wahl der Designmatrix \mathbf{R}_d leitet sich aus Behauptung 4.9 der folgende Satz ab:

Korollar 4.6. *Unter den Voraussetzungen von Behauptung 4.9 folgt mit dieser Behauptung*

$$\tilde{\mathbf{C}}_d \leq p! \mathbf{T}_d^T \bar{\mathbf{V}}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\bar{\mathbf{V}}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \bar{\mathbf{V}}_d \mathbf{T}_d =: p! \bar{\tilde{\mathbf{C}}}_d \quad (4.63)$$

bzw.

$$\mathbf{C}_d^P \leq p! \mathbf{T}_d^T \bar{\mathbf{V}}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\bar{\mathbf{V}}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{A}, \mathbf{B}]) \bar{\mathbf{V}}_d \mathbf{T}_d =: p! \overline{\mathbf{C}}_d^P. \quad (4.64)$$

Beweis. Folgt direkt aus Behauptung 4.9: Für $\mathbf{R}_d = [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]$ folgt Ausdruck (4.63) und für $\mathbf{R}_d = [\mathbf{F}_d, \mathbf{A}, \mathbf{B}]$ Ausdruck (4.64). \square

Die Matrix $\bar{\tilde{\mathbf{C}}}_d$ in (4.63) besitzt die gleiche Form wie die Informationsmatrix \mathbf{C}_d aus Unterkapitel 4.2 im groben Cox-Modell ohne Periodeneffekte, weshalb sich die dortigen Ergebnisse auf die Matrix $\bar{\tilde{\mathbf{C}}}_d$ übertragen lassen. Insbesondere Korollar 4.4 (S. 60) zur asymptotischen universellen Optimalität des Kushner (1997)-Designs ist hier von Interesse, da jenes Design auch ein symmetrized Design ist und somit dessen Informationsmatrix fast sicher für $\tau = 0$, $\rho = 0$ bei u. i. v. Blockeffekten gegen den Grenzwert von $\bar{\tilde{\mathbf{C}}}_d$ konvergiert. Eine Simulations-

studie im folgenden Kapitel 5 soll unter anderem dazu dienen, das asymptotische Verhalten der Informationsmatrix C_d für verschiedene Designs im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensurierungen zu analysieren, was sich analog zum Verhalten der Matrix \bar{C}_d interpretieren lässt. Weiter werden die Periodeneffekte im Rahmen der Simulation derart berücksichtigt, dass die Informationsmatrizen C_d^P und \bar{C}_d^P für ein festes Design miteinander verglichen werden. Da die Simulationsstudie für eine steigende Anzahl an Versuchseinheiten betrachtet wird, werden für ein symmetrized Design somit auch für ein hinreichend großes n die Grenzwerte der Matrizen \tilde{C}_d^P und \bar{C}_d in denselben Untersuchungen verglichen. Für diese ist wegen Behauptung 4.8 bekannt, dass sie proportional zueinander sind. An dieser Stelle sei vorweg genommen, dass sich die beiden Informationsmatrizen für „moderate“ Periodeneffekte im Endlichen nur geringfügig unterscheiden, sodass hier anzunehmen ist, dass sich die Informationsmatrix \tilde{C}_d^P durch \bar{C}_d abschätzen lässt. Sind die Periodeneffekte hingegen weit von Null verschieden, wird \tilde{C}_d^P im Vergleich zu \bar{C}_d deutlich verschieden und eine obere Schranke für die Optimalität von Designs bleibt im Allgemeinen unbekannt. Für Periodeneffekte, die in gewissen Perioden Beobachtungswahrscheinlichkeiten nahe Null erzeugen, wird eine stabile Schätzung der Behandlungseffekte in diesen Perioden im Extremfall unmöglich. Wenn in jeder Periode die durchschnittliche Beobachtungswahrscheinlichkeit zugrunde liegt, ist dies ausgeschlossen. Für diesen Fall extremer Periodeneffekte, sollte die Wahl der Periodenanzahl gegebenenfalls korrigiert werden. Ein Experiment mit einem Versuchsplan von p Perioden erscheint nicht sinnvoll, wenn in $m \leq p$ Perioden nahezu keine Beobachtungen generiert werden. In diesem Zusammenhang liegt es nahe, dass nicht nur das verwendete Design d sondern je nach Anwendungsfall vielmehr die Designmenge $\Omega_{v,p,n}$ angepasst werden sollte.

5 Ergebnisse bei endlichen Stichprobenumfängen

Dieses Kapitel beinhaltet mehrere Simulationsstudien, die sich mit unterschiedlichen Fragestellungen bezüglich der Optimalität von Versuchsplänen im Cox-Modell unter Typ-I Zensierungen für Cross-over Experimente befassen. Das Ziel der beschriebenen Analysen und deren Ergebnisinterpretation besteht darin, die in Kapitel 4 beschriebenen asymptotischen Ergebnisse insofern von der Theorie in die Praxis zu übertragen, dass endliche Stichprobenumfänge betrachtet werden. Während in Kapitel 4 unter gewissen Voraussetzungen gezeigt werden kann, dass ein Design für eine gegebene Situation für $n \rightarrow \infty$ optimal ist, soll nun unter anderem die Frage geklärt werden, ab welchem Stichprobenumfang die dort beschriebenen Konvergenzeigenschaften greifen. Gemäß DIN EN ISO 11136 (2017) wird speziell für sensorische Experimente eine Mindeststichprobengröße von $n = 100$ Versuchseinheiten empfohlen. Ob diese Empfehlung auch für die Ereigniszeitanalyse aus Cross-over Experimenten mittels des Cox-Modells bei Typ-I Zensierung ausgesprochen werden kann, ist eine Fragestellung, mit der sich das aktuelle Kapitel auseinandersetzt. Im Folgenden werden in den einzelnen Unterkapiteln der Aufbau der Simulationsstudien, die benötigten theoretischen Hintergründe sowie konkreten Simulationsergebnisse beschrieben, erläutert sowie interpretiert. Zunächst wird ein Überblick über die vorliegende Situation gegeben:

Im Rahmen eines Versuchsexperiments mithilfe dessen der Einfluss verschiedener Behandlungen auf eine zuvor festgelegte Zielgröße untersucht werden soll, ist zu aller Anfang die Frage zu klären, wie der zugehörige Versuchsplan aufgebaut sein sollte. Wird zudem vorausgesetzt, dass verschiedene Versuchseinheiten eine Sequenz von Behandlungen erhalten, die sich aus einer zeitlichen oder räumlichen Abfolge der Behandlungen zusammensetzen, beschränkt sich die Suche nach einem geeigneten Versuchsplan auf die Klasse der Cross-over Designs bzw. Repeated Measurements Designs. Wird der Zielgröße ein funktionaler Zusammenhang in Form eines

einfachen Cross-over Modells unterstellt, bedeutet dies für eine Beobachtung Y_{ij} in Periode i an Versuchseinheit j mit $i = 1, \dots, p$ und $j = 1, \dots, n$:

$$E(Y_{ij}) = \mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \alpha_i + \beta_j. \quad (5.1)$$

Dabei bezeichne μ das allgemeine Mittel, $\tau_{d(i,j)}$ den Behandlungseffekt einer von v möglichen Behandlungen, die Design $d \in \Omega_{v,p,n}$ Versuchseinheit j in Periode i zuordnet, $\rho_{d(i-1,j)}$ den Carry-over-Effekt resultierend aus der Behandlung, die Versuchseinheit j in Periode $i-1$ erhalten hat, α_i den Effekt der Periode i und β_j den Effekt der Versuchseinheit j . Ein solches Modell wird auch als einfaches Carry-over-Modell bezeichnet. Für dieses Modell existiert eine Vielzahl von Arbeiten mit Erkenntnissen über die Optimalitätseigenschaften von Designs. Einen Ausschnitt über diese Ergebnisse ist insbesondere Kapitel 3.2 zu entnehmen. Von großem Vorteil ist es, dass bei einer derartigen Modellierung global optimale Designs existieren, die unabhängig von der Beschaffenheit der Modellparameter ihre Eigenschaften stets beibehalten. Anders verhält sich dies, wenn die Zielgröße über Ereigniszeiten definiert ist. In diesem Fall kommen Ereigniszeitmodelle zum Tragen, bei denen die Designs an Güte gewinnen oder verlieren, wenn die wahren Parameter entweder günstige oder eben ungünstige Werte annehmen. Es lassen sich aus diesem Grund nur lokal optimale Designs bestimmen. Dennoch bleibt die Frage offen, inwiefern die bereits bekannten Eigenschaften der Designs aus dem einfachen Cross-over Modell (5.1) übertragbar sind. In welchen Fällen sind allgemein bekannte Blockdesigns effizient? Lassen sich Empfehlungen aussprechen, wann derartige Designs zu verwenden sind? Wie stark können bestimmte Designs an Güte verlieren? Einige dieser Fragen sollen im Rahmen der folgenden Simulationsstudien untersucht werden, wobei mit der Wahl des Cox-Modells eine festgelegte und in der Praxis viel verwendete Modellklasse untersucht werden soll.

Die Bestimmung sämtlicher computergestützter Ergebnisse, die in diesem Kapitel beschrieben werden, erfolgt mithilfe des Softwarepakets R (R Core Team, 2020). Das Paket `gtools` (Warnes et al., 2018) mit den Funktionen `combinations()` und `permutations()` wird verwendet, um sämtliche Kombinationen bzw. Permutationen der Elemente eines Vektors zu bestimmen. Zur Bestimmung der g -Inversen einer Matrix wird die Funktion `ginv()` aus dem Paket `MASS` (Venables und Ripley, 2002) herangezogen. Die Darstellungen im dreidimensionalen Raum sind mittels der R-Funktionen `persp()` aus dem Paket `graphics` (R Core Team, 2020) und `image2D()` aus dem Paket `plot3D` (Soetaert, 2019) erzeugt. Weiter werden für die

grafische Darstellung der Ergebnisse Farbpaletten mittels des Pakets `RColorBrewer` (Neuwirth, 2014) generiert. Das Paket `xtable` (Dahl et al., 2019) dient der Tabellenerstellung. Im folgenden Unterkapitel wird der Aufbau der Simulationsstudien beschrieben, die den Unterkapiteln 5.3, 5.4 und 5.3 zugrundeliegen. Weiter werden die Beobachtungswahrscheinlichkeiten, die in den einzelnen Iterationsschritten generiert werden, in Unterkapitel 5.2 thematisiert, indem basierend auf den betrachteten Verteilungen der Blockeffekte die Verteilungen der Beobachtungswahrscheinlichkeiten beschrieben und hergeleitet werden. Das Unterkapitel 5.3 beinhaltet eine ausführliche Darstellung der Simulationsergebnisse für das grobe Cox-Modell unter Typ-I Zensierungen. Zur Effizienzbewertung bei endlichen Stichprobenumfängen werden verschiedene bekannte Block-Designs und Zufallsdesigns sowie ihre Eigenschaften erläutert und ausgewertet. In Unterkapitel 5.4 wird eine Modellannahme im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen geändert, sodass statt einfacher Carry-over Effekte die sogenannten *zirkulären* Carry-over Effekte berücksichtigt werden. Anhand des Williams-Designs aus Unterkapitel 5.3.1 erfolgt eine zu Unterkapitel 5.3 analoge Effizienzbewertung für den Fall mit drei Behandlungen und drei Perioden im zirkulären Modell, wobei ebenso ein Vergleich mit Zufallsdesigns für $v = p = 3$ in der vorliegenden Situation erzeugt wird. Abschließend werden im letzten Unterkapitel 5.5 die Periodeneffekte berücksichtigt, sodass das feine Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen unterstellt wird. Während der erste Teil des Kapitels den Simulationsaufbau aus Unterkapitel 5.1 als Ausgangspunkt besitzt, werden in den Unterkapiteln 5.5.1 und 5.5.2 Ergebnisse durch eine (teilweise) andere Vorgehensweise generiert. Diese sind in den jeweiligen Abschnitten beschrieben. Während in Unterkapitel 5.5.1 die A -Kriterien der Informationsmatrizen im feinen Cox-Modell mit denen der durchschnittlichen Beobachtungswahrscheinlichkeiten im feinen Cox-Modell verglichen werden, erfolgt in Unterkapitel 5.5.2 eine gänzlich neue Simulation. Diese beruht auf der Erzeugung von Ereigniszeiten durch das Williams-Design mittels des feinen Cox-Modells unter Typ-I Zensierungen und anschließender Auswertung eben dieser Daten durch das grobe Cox-Modell. Diese Analyse soll eine Bewertung der Erwartungstreue der ML-Schätzer und deren Kovarianzmatrix unter Vernachlässigung vorliegender Periodeneffekte ermöglichen.

5.1 Aufbau der Simulationsstudie für endliche Stichprobenumfänge

In diesem Unterkapitel wird eine Simulationsstudie beschrieben, mithilfe derer die Ergebnisse aus Kapitel 4 genauer untersucht werden sollen. Das Ziel besteht darin, anhand von Simulationsergebnissen die theoretischen, in Konvergenz vorliegenden Optimalitätseigenschaften lokal optimaler Designs im Cox-Modell im endlichen Raum zu validieren. Ausgehend vom Cox-Modell (2.5) (S. 13) mit einer Hazardrate $h(t, \eta_{ij}) = h_0(t)\eta_{ij}$ und

$$\eta_{ij} = \exp(\mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \alpha_i + \beta_j) \quad (5.2)$$

ergeben sich die Beobachtungswahrscheinlichkeiten für die Typ-I Zensierung schließlich durch $w_{ij} = (1 - e^{-\eta_{ij}H_0(c)})$. Dabei wird für sämtliche Analysen die in Abbildung 2.3 (S. 10) dargestellte Situation für einen festen Zensierungszeitpunkt c vorausgesetzt, was bedeutet, dass allen betrachteten Perioden der gleiche Beobachtungszeitraum zugrunde liegt. Eine Ereigniszeit, die sich unabhängig von der Versuchseinheit und Periode außerhalb des Intervalls $[0, c]$ befindet, gilt als zensiert. Die Beobachtungswahrscheinlichkeiten sind für $i = 1, \dots, p$, $j = 1, \dots, n$, also so zu interpretieren, dass eine Ereigniszeit für Versuchseinheit j in Periode i mit Wahrscheinlichkeit w_{ij} beobachtet wird, während mit Wahrscheinlichkeit $1 - w_{ij}$ eine Zensierung vorliegt. Das Interesse besteht nun in der Bestimmung lokal optimaler Designs für die Schätzung der direkten Behandlungseffekte τ im Punkt $(\mu, \tau, \rho, \alpha, \beta)$. Die einzelnen Parameter können dabei unterschiedliche Werte annehmen und so verschiedene Szenarien beschreiben:

Die Parameter μ , τ und ρ werden im Rahmen der Simulationsstudie mit festen Werten versehen. Diese Überlegungen lassen sich wie folgt begründen. Dazu werde

$$S_0(c) := \exp(-H_0(c))$$

definiert, was sich als die Baseline-Survivalfunktion im Zensierungszeitpunkt c interpretieren lässt. Für alle Versuchseinheiten in jeder Periode existiert somit eine feste Zensierungswahrscheinlichkeit, die je nach Beschaffenheit des Parameters η_{ij} verschoben wird, was sich besonders in der folgenden Darstellung erkennen lässt:

$$w_{ij} = 1 - S_0(c)^{\eta_{ij}}$$

Der Parameter μ , das allgemeine Mittel, nimmt für alle Versuchseinheiten in jeder Periode den gleichen Wert an und beeinflusst die Wahl des optimalen Designs zunächst nicht. Es gilt, dass die Wahl eines optimalen Designs nicht von c bzw. $S_0(c)$ abhängt, weshalb für sämtliche Analysen o.B.d.A. $S_0(c) = \exp(-1) \approx 0.3679$ vorausgesetzt wird. Es wird also angenommen, dass eine Grundzensierungswahrscheinlichkeit von $\exp(-1)$ für alle Einheiten in allen Perioden vorliegt. Diese Grundzensierungswahrscheinlichkeit wird über den Parameter μ für alle Versuchseinheiten in allen Perioden gleichermaßen verschoben. Die weiteren Parameter, ihre Interpretation und Einflüsse werden nun konkretisiert:

Zu Beginn erfolgt die Betrachtung der Behandlungseffekte, die sich in dem v -dimensionalen Parametervektor τ widerspiegeln. Für sämtliche Analysen wird der Punkt $\tau = \mathbf{0}$ betrachtet. Dies begründet sich darin, dass ein Design gewisse Optimalitätseigenschaften erfüllen soll, wenn die Unterschiede der Effekte der einzelnen Behandlungen gering und schwer zu detektieren sind. Starke Unterschiede zwischen den Behandlungseffekten lassen sich dabei auch mit einem „weniger optimalen“ Design erkennen. Es wird angenommen, dass je weiter die tatsächlichen Behandlungseffekte von μ verschieden sind, desto geringer ist die Notwendigkeit einen optimalen Versuchsplan zu verwenden. Wird also stets das optimale Design im Punkt $\tau = \mathbf{0}$ verwendet, ist der zur Schätzung schwierige Fall abgedeckt, während für die abnehmende Güte in steigenden Unterschieden der Behandlungseffekte angenommen wird, dass diese durch eine bessere Güte der Schätzung größtenteils aufgefangen werden können. Für die Annahme des v -dimensionalen Parametervektors mit $\rho = \mathbf{0}$ sind verschiedene Argumentationen denkbar. Zum einen beruht sie auf der Annahme $\tau = \mathbf{0}$. Es wird nämlich davon ausgegangen, dass bei geringen Unterschieden der Behandlungseffekte auch die Unterschiede zwischen den Carry-over Effekten gering sein werden. Zum anderen ist eine Versuchsdurchführung erstrebenswert, die eine Eliminierung der Carry-over Effekte forciert. Für die Güte hinsichtlich sämtlicher Schätzungen, besonders der Schätzung von Carry-over Effekten der im Folgenden betrachteten Designs ist daher anzunehmen, dass sie mit steigendem Unterschied der Carry-over Effekte sinkt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für sämtliche Analysen die Schätzung der Behandlungskontraste im Vordergrund steht und die Einführung der Carry-over Effekte vielmehr darin begründet ist, dass wider Erwarten auftretende Carry-over Effekte kontrolliert und somit als Störparameter ausgeschaltet werden können. Als weitaus komplexer ergibt sich die Frage nach der Wahl der Perioden- sowie Blockeffekte. Für die Periodeneffekte werden verschiedene Szenarien betrachtet. Konkret wird ein funktionaler Zusammenhang der Effekte in Abhängigkeit der Perioden unterstellt. Dabei

Tabelle 5.1: *Betrachtete Verteilungen und Parameterwerte der Blockeffekte zur Simulation zufälliger Beobachtungswahrscheinlichkeiten.*

Verteilung von β_j	Erwartungswerte	Standardabweichungen
$N(\mu, \sigma)$	$\mu \in [-3, 3]$	$\sigma \in (0, 10]$
$U(a, b)$ $(-3 - 10\sqrt{3} \leq a \leq b \leq 3 + 10\sqrt{3})$	$\mu = \frac{a+b}{2} \in [-3, 3]$	$\sigma = \frac{(b-a)}{\sqrt{12}} \in [0, 10]$
$Exp(\lambda)$ $(\lambda \in (0, 2])$	$\mu = \frac{1}{\lambda} \in [0.5, \infty)$	$\sigma = \frac{1}{\lambda^2} \in [0.5, \infty)$

wird ein linearer Trend betrachtet mit einer Funktion $g(i) = a \cdot i + b, i = 1, \dots, p$. Je nach Wahl der Parameter $a \in \mathbb{R}$ und $b \in \mathbb{R}$ steigen oder sinken die Periodeneffekte mit steigendem i . Eine weitere Überlegung ist der Fall $g(i) = a \cdot i^2 + b \cdot i + c, i = 1, \dots, p$, in Form eines quadratischen Zusammenhangs, der zusätzlich über die Parameter $a, b, c \in \mathbb{R}$ charakterisiert ist. Dieser beruht auf der Überlegung, dass sich die Effekte in den Anfangs- und Endperioden stärker angleichen. Die letzte betrachtete Überlegung besteht darin, dass eine Art Sättigung innerhalb der Versuchseinheiten über die Perioden eintritt, was durch einen exponentialen Zusammenhang und $a \in \mathbb{R}$ untersucht werden soll mit $g(i) = \exp(a \cdot i), i = 1, \dots, p$. Sämtliche Periodeneffekte werden schließlich zentriert, sodass sie die Bedingung $\sum_{i=1}^p \alpha_i = 0$ erfüllen. Andernfalls wäre eine Verschiebung durch den Parameter μ abgedeckt. Für die Blockeffekte β_j , welche den Effekt der j -ten Versuchseinheit für $j = 1, \dots, n$ beschreiben, wird angenommen, dass sie zum einen unabhängig voneinander sind und zum anderen aus einer gemeinsamen Verteilung stammen. Wie diese Verteilung aussieht, ist zunächst unklar. Aus diesem Grund werden im Folgenden unterschiedliche und mögliche zugrundeliegende Verteilungen betrachtet, um zu überprüfen, wie stark die Ergebnisse von der Wahl der Verteilung abhängen. Die betrachteten Verteilungen und ihre Parameter sind dabei in Tabelle 5.1 zu finden. Hier werden drei mögliche Varianten vorgestellt, die alle einer stetigen Verteilungsfamilie entstammen: die Normal-, die Gleich- und die Exponentialverteilung. Während die ersten beiden Verteilung zweiparametrisch sind und Erwartungswerte zwischen minus drei und drei sowie Standardabweichungen zwischen Null und zehn annehmen können, wird für die einparametrische Exponentialverteilung der Parameter λ im Intervall $(0, 2]$ betrachtet, welcher den Erwartungswert und die Varianz festlegt. In allen Fällen beschreibt μ den Erwartungswert der jeweiligen Verteilung. Aus diesem Grund lässt sich der Erwartungswert μ als eine Verschiebung der Grundzensierungswahrscheinlichkeit interpretieren.

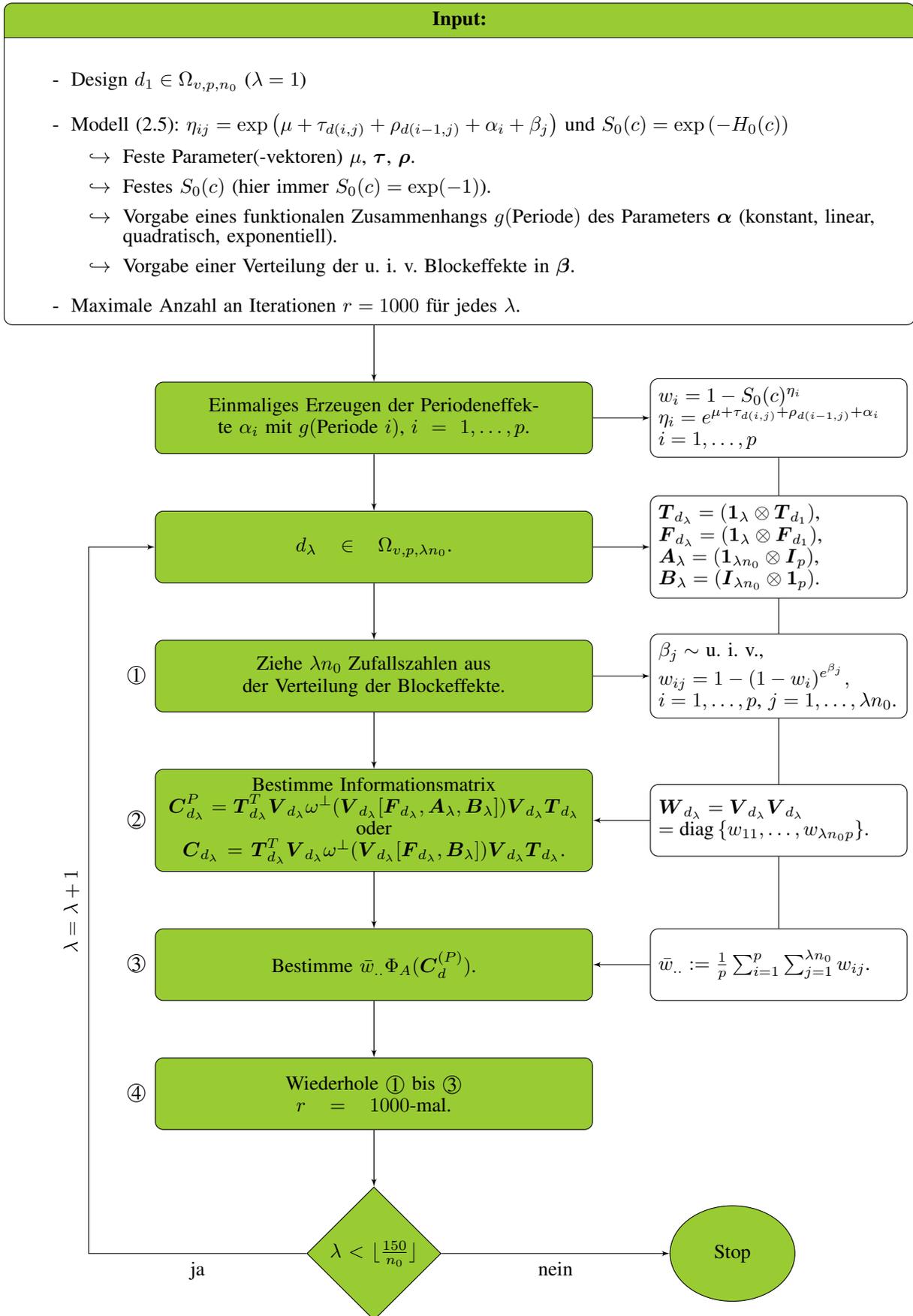


Abbildung 5.1: Übersicht über den Simulationsaufbau zur Effizienzbestimmung eines Designs im Cox-Modell für verschiedene Parametereinstellungen.

Für die Simulationsstudie sind die notwendigen Voraussetzungen in Form der Inputgrößen beschrieben, sodass anknüpfend eine detaillierte Beschreibung des Simulationsablaufs erfolgen kann. Dieser ist anhand eines Flussdiagramms in Abbildung 5.1 illustriert. Es werden τ und ρ wie zuvor beschrieben gleich Null gesetzt. Die grün markierten Felder kennzeichnen die einzelnen Schritte. Die Felder auf der rechten Seite beschreiben die in den einzelnen Schritten resultierenden Größen, die in die folgenden Berechnungen eingehen. Der erste Schritt (erstes grünes Feld) wird einmalig ausgeführt. Hier erfolgt die Generierung der Periodeneffekte basierend auf dem zuvor übergebenen funktionalen Zusammenhang $g(\cdot)$. Damit ist es möglich die Beobachtungswahrscheinlichkeiten w_i, i, \dots, p , (siehe rechte Box) für die Perioden unabhängig von den Versuchseinheiten zu bestimmen. Die Wahrscheinlichkeiten dienen als Grundlage, um in den weiteren Schritten die w_{ij} zu generieren. Dabei hängt es davon ab, ob überhaupt ein Modell mit Periodeneffekten bzw. das feine oder grobe Modell aus Unterkapitel 2.2.2 untersucht werden soll. Zudem kann ebenso $\alpha = \mathbf{0}$ vorausgesetzt werden. Der zweite grün markierte Block beinhaltet die Bestimmung des Designs d_λ , welches sich durch ein Anfangsdesign und den Parameter λ ergibt. Das Anfangsdesign wird zu Beginn festgelegt und übergeben. Der Ausdruck $d_1 \in \Omega_{v,p,n_0}$ beschreibt das Design mit der minimalen Anzahl an Versuchseinheiten n_0 und λ die Anzahl, mit der das Design wiederholt wird. Dieses Vorgehen wird anhand von Beispiel 2.3 näher erläutert.

Beispiel 2.3 (Fortsetzung von S. 14). *Definiere dazu das Design $d_1 := d$ bestehend aus den zwei Sequenzen $s_1 = [1, 2]$ und $s_2 = [2, 1]$. Dieses wird im Rahmen der Simulationsstudie zuvor übergeben. Es gilt $d_1 \in \Omega_{v=2,p=2,n_0=2}$. Das Design ist sowohl uniform als auch balanced. Ein Design, welches diese Eigenschaften in jedem Fall beibehält, ergibt sich aus der Wiederholung von d_1 . Für $\lambda = 2$ werden beide Sequenzen s_1 und s_2 zweimal wiederholt und die Anzahl der Versuchseinheiten im Design d_2 erhöht sich auf $2n_0 = 4$. Dieses Vorgehen wird solange analog für weitere λ -Werte wiederholt, bis ein Stopkriterium erfüllt wird (hier: solange $\lambda < 75$).*

Wie in der Fortsetzung des Beispiels 2.3 beschrieben, werden das Design d_λ und gleichzeitig auch die zugehörigen Designmatrizen $T_{d_\lambda}, F_{d_\lambda}, \mathbf{A}$ und \mathbf{B} erzeugt. Die Bestimmung der Matrix \mathbf{A} entfällt, falls ein Modell ohne Periodeneffekte betrachtet wird. Nun beginnt die innere Schleife, die durch die Schritte ① bis ④ beschrieben ist. In Schritt ① werden basierend auf der zu Beginn festgelegten Verteilung die Blockeffekte generiert - insgesamt λn_0 Zufallszahlen in jedem Iterationsschritt. Damit lassen sich die zufälligen Beobachtungswahrscheinlichkeiten $w_{ij}, i = 1, \dots, p, j = 1, \dots, \lambda n_0$, generieren. Im darauffolgenden Schritt ② werden je nach

Input die Informationsmatrizen C_d^P bzw. C_d zur Schätzung der direkten Behandlungseffekte erzeugt. Je nach Modell, mit oder ohne Periodeneffekte, unterscheiden sich die Gewichtsmatrizen V_d sowie die Projektionen der partitionierten Matrizen. Schließlich wird in Schritt ③ über die Summe der Beobachtungswahrscheinlichkeiten und aus den Informationsmatrizen der jeweilige Wert des A -Kriteriums aus Definition 4.3 ermittelt. Der Schritt ④ beschreibt die Anzahl der Iterationen für die Schritte ① bis ③. Standardmäßig werden dazu $r = 1000$ Iterationen verwendet. Ist die innere Schleife in Form der Schritte ① bis ④ durchlaufen, wird die äußere Schleife ausgeführt, in der λ auf $\lambda + 1$ gesetzt wird, solange die Bedingung $\lambda < \lfloor \frac{150}{n_0} \rfloor$ erfüllt ist. Der Wert 150 beschreibt dabei die maximal betrachtete Anzahl an Versuchseinheiten in der gesamten Simulationsstudie. Eine Empfehlung der DIN EN ISO 11136 (2017, S. 15) besagt, dass insbesondere bei sensorischen Analysen eine Mindeststichprobenanzahl von 100 Probanden zu verwenden ist. Für die Analysen wird diese Anzahl auf 150 heraufgesetzt, um für die gegebene Problemstellung einen möglichen Zugewinn durch weitere Versuchspunkte diskutieren zu können. Es wird deutlich, dass jeder einzelne Iterationsschritt Werte generiert, die durch unterschiedlich erzeugte Beobachtungswahrscheinlichkeiten aus den Gewichtsmatrizen V_d beeinflusst sind. Wie der Einfluss dieser Beobachtungswahrscheinlichkeiten aussieht und welche Verteilungen und Eigenschaften aus den Blockeffekten β_j , $j = \dots, n$, hergeleitet werden können, wird im folgenden Unterkapitel untersucht.

5.2 Verhalten der Beobachtungswahrscheinlichkeiten

Das Unterkapitel untersucht die erwarteten Beobachtungswahrscheinlichkeiten von Versuchseinheiten in verschiedenen Perioden und beinhaltet eine detaillierte Beschreibung von dessen Eigenschaften. Für die einzelnen $w_{ij} = 1 - e^{-e^{\mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \alpha_i + \beta_j} H_0(c)} = 1 - e^{-e^{\gamma_{ij} + \ln(H_0(c))}}$ für $i = 1, \dots, p$, $j = 1, \dots, n$, werden u. i. v. Blockeffekte β_j , $j = 1, \dots, n$, angenommen. Die Periodeneffekte bleiben zunächst unberücksichtigt bzw. es gelte $\alpha_1 = \dots = \alpha_p = 0$. Genauso werde angenommen, dass $\tau = \rho = 0$ sowie $H_0(c) = 1$ gelte. Diese Einschränkungen gelten o. B. d. A., da es sich in den einzelnen Fällen um Verschiebungsparameter handelt, die genauso über den Erwartungswert der Blockeffekte gerechtfertigt werden können. Betrachtet werden also die Beobachtungswahrscheinlichkeiten w_j , $j = 1, \dots, n$, für eine Sequenz von Behandlungen. Die in Tabelle 5.1 betrachteten Verteilungen der Blockeffekte und deren Einfluss auf die Beobachtungs- bzw. Zensierungswahrscheinlichkeiten werden wie folgt analysiert:

Zunächst wird der Fall normalverteilter Blockeffekte diskutiert. Es handelt sich bei den einzelnen $X := 1 - w_j = e^{-e^{\beta_j}}$ mit $\beta_j \sim N(\mu, \sigma)$ um sogenannte *log-log-normalverteilte* Zufallsvariablen. Die zugehörige Verteilung wurde von Meinhold und Singpurwalla (1987) unter dem Namen *double lognormal distribution* erstmals bekannt. Unter Anwendung des Dichtetransformationssatzes ergibt sich die Dichtefunktion über

$$f_X(x) = \frac{-1}{\sqrt{2\pi}\sigma x \ln(x)} \exp \left\{ -\frac{[\ln(-\ln(x)) - \mu]^2}{2\sigma^2} \right\}, \quad 0 < x < 1, \quad (5.3)$$

deren (positive) k -te Momente durch

$$\begin{aligned} E(X^k) &= \int_0^1 x^k f_X(x) dx \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp \{-k \exp(\mu + \sigma t)\} \exp \{-0.5t^2\} dt \end{aligned} \quad (5.4)$$

gegeben sind (Meinhold und Singpurwalla, 1987). Die Autoren Holland und Ahsanullah (1989) zeigen weiter, dass für das k -te positive Moment von X gilt, dass jenes sinkt, wenn μ steigt. Demnach gilt für festes $\sigma \in (0, \infty)$, dass

$$E(w_j) := 1 - E(1 - w_j) = 1 - E(X)$$

in μ monoton wachsend ist. Des Weiteren argumentieren Meinhold und Singpurwalla (1987), dass mit steigendem σ die Dichtefunktion $f_X(x)$ stärker „U-shaped“ ist. Dies bedeutet, dass zwei Wahrscheinlichkeitsmassen für festes $\mu \in \mathbb{R}$ mit wachsendem σ jeweils näher in Richtung Null und Eins geschoben werden. Für ein besonders kleines σ (nahe Null) hingegen wird die Dichte immer kompakter bezüglich des Medians. Für verschiedene Werte von μ beinhaltet Abbildung 5.2 eine graphische Darstellung des Erwartungswerts von w_j basierend auf der Gleichung (5.4) mit $k = 1$ in Abhängigkeit von σ . Dieser Erwartungswert sowie alle weiteren untersuchten Erwartungswerte der Beobachtungswahrscheinlichkeiten aus Unterkapitel 5.2 werden in R auf numerische Weise mittels der Funktion `intergrate()` aus dem Paket `stats` bestimmt (R Core Team, 2020). Für den Fall normalverteilter Blockeffekte ist zu erkennen, dass insbesondere für $\mu \geq 0$ gilt, dass mit steigender Varianz der Erwartungswert der Gewichte abnimmt. Für negative μ hingegen wächst der Erwartungswert der w_j mit steigendem σ .

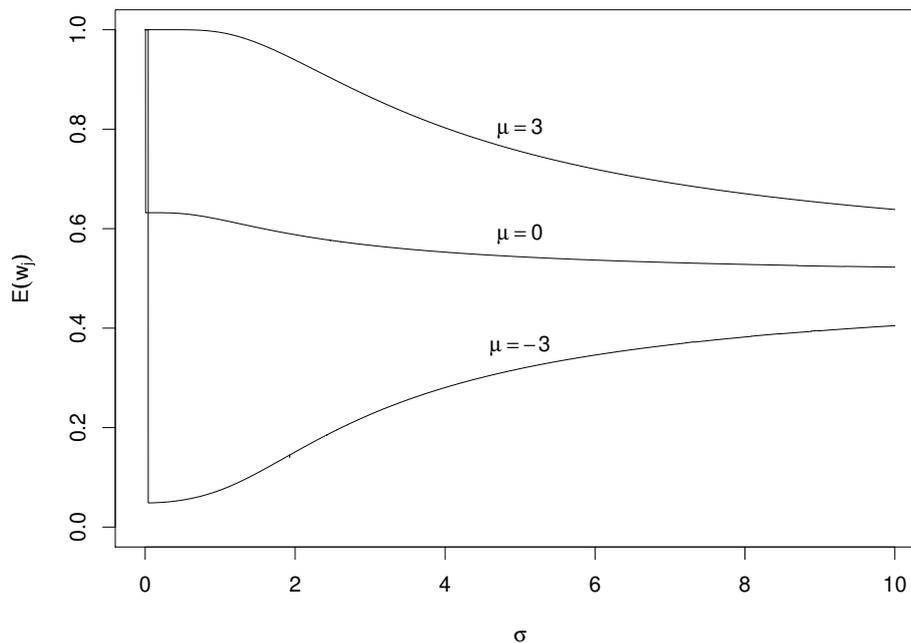


Abbildung 5.2: Verlauf des Erwartungswertes der Beobachtungswahrscheinlichkeit w_j in Abhängigkeit des Erwartungswerts und der Standardabweichung des Blockeffekts β_j mit $\beta_j \sim N(\mu, \sigma)$ für $1 - S_0(c) = 1 - e^{-1}$.

Die Grafiken in Abbildung 5.3 stellen das Verhalten der Beobachtungswahrscheinlichkeiten $w_j = 1 - X$ in Abhängigkeit des Erwartungswerts μ sowie der Standardabweichung σ der unabhängig normalverteilten Blockeffekte im dreidimensionalen Raum dar. Die Wertebereiche für μ und σ sind anlehnd an die Simulation wie in Tabelle 5.1 gewählt. Neben einer Visualisierung in Form eines Oberflächenplots a) auf der linken Seite ist auf der rechten Seite eine Darstellung über einen Contourplot b) mit Farbverlauf gegeben. Die Farbskala auf der rechten Seite der Abbildung macht deutlich, dass die kalten Blau- und Grüntöne die niedrigen erwarteten Beobachtungs- bzw. hohen Zensierungswahrscheinlichkeiten ($E(w_j) \leq 0.5$) markieren, während die Gelb- und insbesondere die Rottöne hohe Beobachtungswahrscheinlichkeiten signalisieren. Bei genauer Betrachtung der Farbtöne in Abhängigkeit von μ und σ ist festzustellen, dass mit steigendem Wert von μ bei festem σ die erwartete Beobachtungswahrscheinlichkeit wächst. Dies ist dadurch zu erklären, dass für $\beta_1 < \beta_2$ gilt: $1 - e^{-e^{\beta_1}} < 1 - e^{-e^{\beta_2}}$. Mit wachsendem Erwartungswert von β_j wird somit auch der Erwartungswert von w_j steigen. Bei Betrachtung der Werte in Abhängigkeit von der Varianz der Blockeffekte ist zu sehen, dass sich diese für verschiedene Erwartungswerte unterschiedlich auswirkt. So lässt sich feststellen, dass für negative

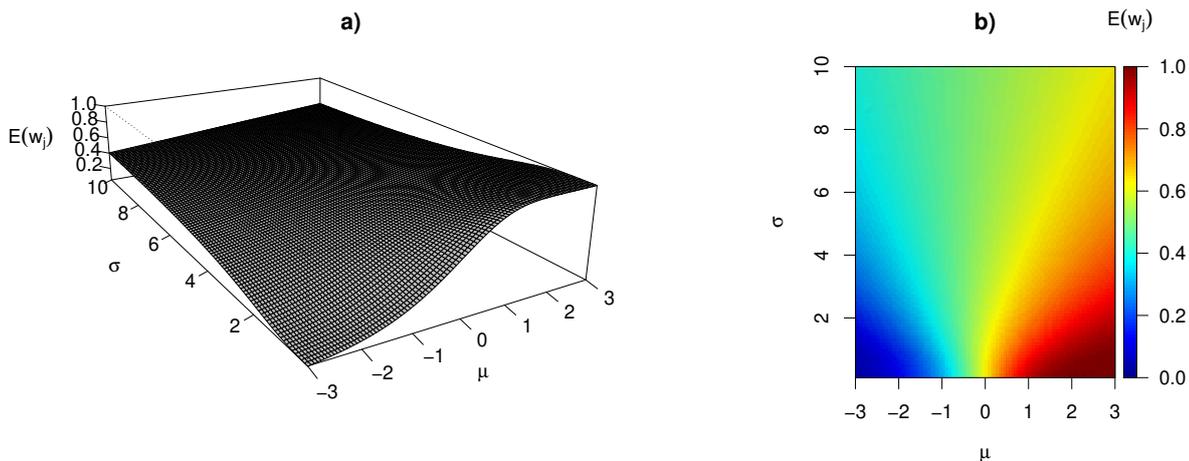


Abbildung 5.3: a): Oberflächenplot und b): Contourplot der erwarteten Beobachtungswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit des Erwartungswertes und der Standardabweichung des Blockeffekts β_j mit $\beta_j \sim N(\mu, \sigma)$ für $1 - S_0(c) = 1 - e^{-1}$.

Erwartungswerte von β_j die erwarteten Beobachtungswahrscheinlichkeiten in σ wachsen. Mit steigendem Erwartungswert μ gilt, dass sich eine steigende Varianz negativ auf die erwarteten Beobachtungswahrscheinlichkeiten auswirkt, was bedeutet, dass letztere kleiner werden. Zusammenfassend gilt also, dass kleine Varianzen dann einen positiven Effekt auf die erwarteten Beobachtungswahrscheinlichkeiten haben, wenn die Erwartungswerte der Blockeffekte positiv sind, während große Varianzen zu einer Verbesserung, im Sinne höherer Beobachtungswahrscheinlichkeiten bei negativen Erwartungswerten der Blockeffekte führen. Dies spiegelt eben die Überlegungen von Meinhold und Singpurwalla (1987) zur Eigenschaft einer „U-shaped“ Funktion wider, da trotz negativer Erwartungswerte von β_j die Eigenschaft dazu führt, dass zwar ein Teil der Wahrscheinlichkeitsmasse in Richtung Null ein anderer jedoch in Richtung Eins geschoben wird. Das hat zur Folge, dass hohe Beobachtungswahrscheinlichkeiten häufiger auftreten als bei einer um den Median (negativ) kompakten Dichte.

Neben der Normalverteilung wird das Verhalten der w_j bei gleichverteilten Blockeffekten untersucht.

Behauptung 5.1 (double logunif distribution). Für eine stetig gleichverteilte Zufallsvariable $X \sim U(a, b) \in \mathbb{R}$ mit $E(X) = \frac{a+b}{2}$ und $\text{Var}(X) = \frac{(b-a)^2}{12}$ gilt für die Größe $Y := \exp(-\exp(X))$, dass sie double logunif verteilt ist mit der Dichtefunktion

$$f_Y(y) = \frac{-1}{(b-a)y \ln(y)} \mathbb{1}_{[\exp(-\exp(b)), \exp(-\exp(a))]}(y). \quad (5.5)$$

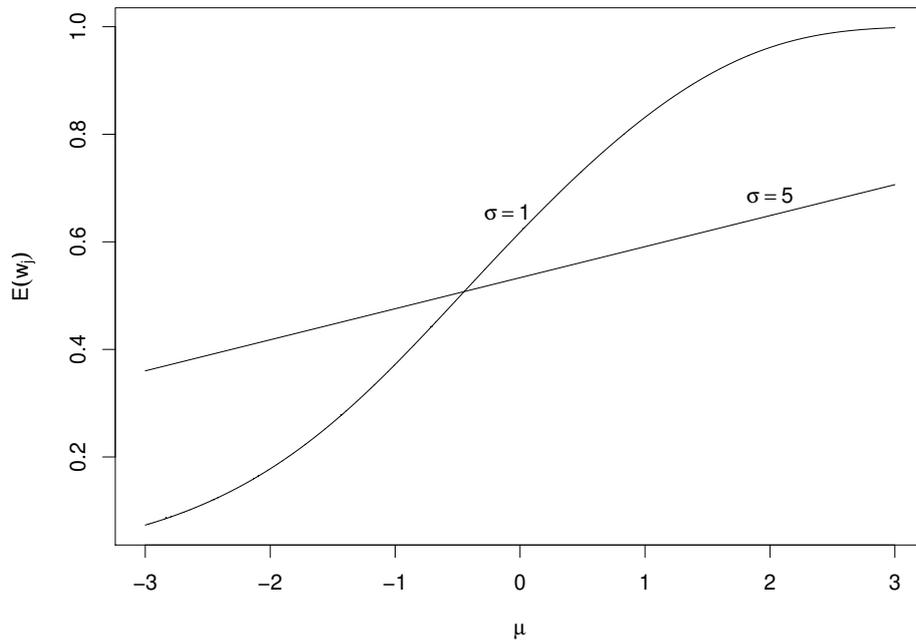


Abbildung 5.4: Verlauf des Erwartungswertes der Beobachtungswahrscheinlichkeit w_j in Abhängigkeit des Erwartungswertes und der Standardabweichung des Blockeffekts β_j mit $\beta_j \sim U(\mu - \sqrt{3}\sigma, \mu + \sqrt{3}\sigma)$ für $1 - S_0(c) = 1 - e^{-1}$.

Beweis. Die Zufallsvariable $X \sim U(a, b)$ besitzt die stetige Dichtefunktion $f_X : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_{>0}$ mit

$$f_X(x) = \frac{1}{b-a} \mathbb{1}_{[a, b]}(x).$$

Weiter lässt sich Y als Funktion $Y := \phi(X) = \exp(-\exp(X))$ definieren, wobei $\phi : \mathbb{R} \rightarrow (0, 1) \subset \mathbb{R}$ stetig differenzierbar ist und eine stetig differenzierbare Umkehrabbildung ϕ^{-1} besitzt. Dabei gilt $\phi^{-1}(Y) = \ln(-\ln(Y))$. Dann gilt nach dem Transformationssatz für Dichten, dass die Dichte f_Y von Y die Form

$$f_Y(y) = f_X(\phi^{-1}(y)) \left| \frac{\partial \phi^{-1}(y)}{\partial y} \right| \quad (5.6)$$

besitzt. Für $0 < y < 1$ gilt

$$\left| \frac{\partial \phi^{-1}(y)}{\partial y} \right| = \left| \frac{1}{y \ln(y)} \right| = \frac{-1}{y \ln(y)}.$$

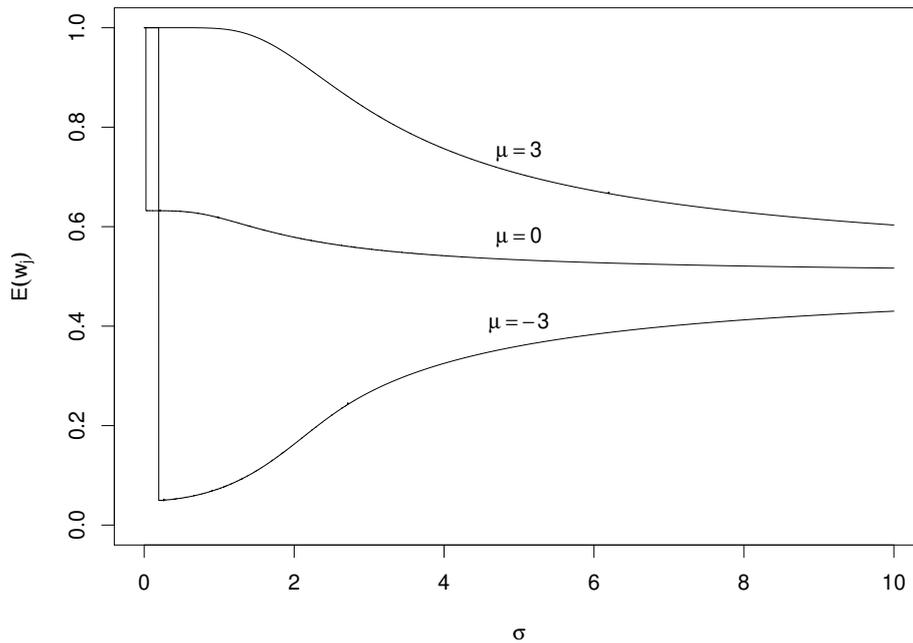


Abbildung 5.5: Verlauf des Erwartungswertes der Beobachtungswahrscheinlichkeit w_j in Abhängigkeit des Erwartungswertes und der Standardabweichung des Blockeffekts β_j mit $\beta_j \sim U(\mu - \sqrt{3}\sigma, \mu + \sqrt{3}\sigma)$ für $1 - S_0(c) = 1 - e^{-1}$.

Durch Einsetzen ergibt sich schließlich die Dichtefunktion aus Gleichung (5.5). □

Die Parameter a und b der stetigen Gleichverteilung, die in der Simulation betrachtet werden, sind der Tabelle 5.1 zu entnehmen. Hier gilt

$$a = \mu - \sqrt{3}\sigma \quad \text{und} \quad b = \mu + \sqrt{3}\sigma.$$

Diese Grenzen sind so gewählt, dass analog zur Betrachtung der Normalverteilung $E(\beta_j) = \mu$ und $\text{Var}(\beta_j) = \sigma^2$ gelten. Die konkrete Dichtefunktion ergibt sich dann durch

$$f_Y(y) = \frac{-1}{2\sqrt{3}\sigma y \ln(y)} \mathbb{1}_{[\exp(-\exp(\mu+\sqrt{3}\sigma)), \exp(-\exp(\mu-\sqrt{3}\sigma))]}(y).$$

Eine Darstellung des Erwartungswertes der $w_j = 1 - Y$ bei gleichverteilten β_j mit Erwartungswert μ und Standardabweichung σ ist in den Abbildungen 5.4 und 5.5 zu finden. Dabei ist in Abbildung 5.4 insbesondere der Verlauf von $E(w_j)$ in μ dargestellt, während Abbildung 5.5 den Verlauf von $E(w_j)$ in σ illustriert. Ein Vergleich der Abbildung 5.4 mit den Erkenntnissen von Holland und Ahsanullah (1989) macht deutlich, dass auch hier der Erwartungswert der w_j

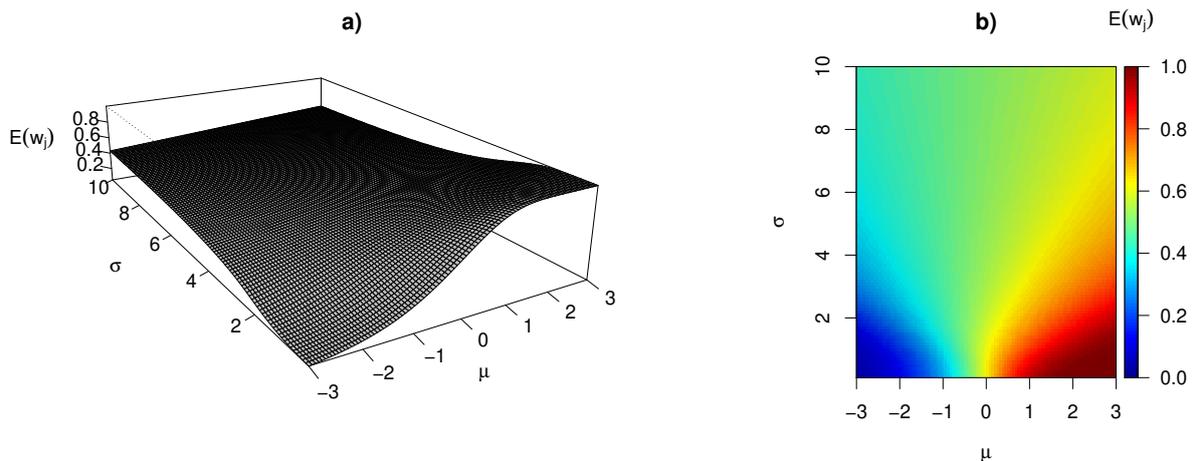


Abbildung 5.6: a): Oberflächenplot und b): Contourplot der erwarteten Beobachtungswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit des Erwartungswertes und der Standardabweichung des Blockeffekts β_j mit $\beta_j \sim U(\mu - \sqrt{3}\sigma, \mu + \sqrt{3}\sigma)$ für $1 - S_0(c) = 1 - e^{-1}$.

monoton wachsend in μ ist. Ein weiterer Vergleich der Abbildungen 5.2 und 5.5 lässt erkennen, dass diese sich sehr stark ähneln, sodass anzunehmen ist, dass sich bei gleichverteilten Blockeffekten ähnliche Aussagen treffen lassen. Eine zusätzliche Betrachtung der Grafiken in Abbildung 5.6 bestätigt dies. Auch hier lässt sich feststellen, dass kleine Varianzen einen positiven Effekt auf die erwarteten Beobachtungswahrscheinlichkeiten $E(w_j)$ haben, wenn μ positiv ist, während sich große Varianzen bei negativen μ positiv auswirken. Dies lässt auch im Falle stetig gleichverteilter Blockeffekte den Schluss zu, dass die Dichtefunktion mit wachsender Varianz stärker U-shaped ist.

Abschließend wird in diesem Abschnitt die dritte Verteilung der Blockeffekte in Form der Exponentialverteilung näher betrachtet.

Behauptung 5.2 (double log exponential distribution). *Für eine exponentialverteilte Zufallsvariable $X \sim \text{Exp}(\lambda) \in \mathbb{R}$ mit $E(X) = \frac{1}{\lambda}$ und $\text{Var}(X) = \frac{1}{\lambda^2}$ gilt für die Größe $Z := \exp(-\exp(X))$, dass sie double logexponential verteilt ist mit der Dichtefunktion*

$$f_Z(z) = \frac{-\lambda}{z \ln(z)(-\ln(z))^\lambda} \mathbb{1}_{(0, \exp(-1))}(z). \quad (5.7)$$

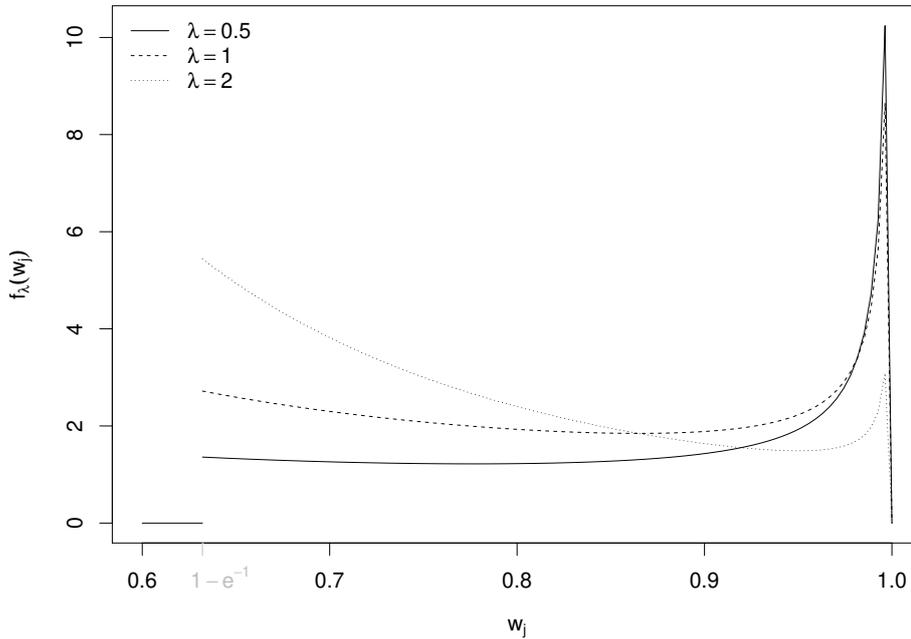


Abbildung 5.7: Dichtefunktionen der Beobachtungswahrscheinlichkeit w_j für verschiedene Werte des Parameters λ des Blockeffekts β_j mit $\beta_j \sim \text{Exp}(\lambda)$ für $1 - S_0(c) = 1 - e^{-1}$.

Beweis. Analog zu Beweis von Behauptung 5.1. Mit der Exponentialverteilungsdichte

$$f_X(x) = \lambda e^{-\lambda x} \mathbf{1}_{(0, \infty)}(x)$$

und der Funktion $\phi : \mathbb{R} \rightarrow (0, 1) \subset \mathbb{R}$ wie in Behauptung 5.1 ergibt sich unter Anwendung des Transformationssatzes für Dichten der Ausdruck (5.7). \square

Die Verläufe der Dichtefunktionen von $w_j = 1 - Z$ für $\lambda \in \{0.5, 1, 2\}$ in Abbildung 5.7 zeigen die Verschiebung der Wahrscheinlichkeitsmassen mit steigendem λ in Richtung $1 - \exp(-1)$. Dies ist in der Eigenschaft der Dichtefunktion von Z begründet, dass im Intervall $(0, \exp(-1))$ Werte größer Null vorliegen und sonst Null gilt. Anders als für die Normal- und stetige Gleichverteilung greift die sogenannte U-shaped Eigenschaft hier somit nicht, da sich Erwartungswert und Varianz nicht getrennt einstellen lassen und $E(\beta_j) = \frac{1}{\lambda}$ sowie $\text{Var}(\beta_j) = \frac{1}{\lambda^2}$ gelten. Steigt der Erwartungswert der Blockeffekte, wächst auch dessen Varianz. Die Abbildung 5.7 verdeutlicht vielmehr die Verlagerung einer einzelnen Wahrscheinlichkeitsmasse. Der Erwartungswert $E(w_j)$ der Zufallsvariablen w_j mit $\beta_j \sim \text{Exp}(\lambda)$ und dessen Verlauf in Abhängigkeit des Parameters $\lambda \in \mathbb{R}_{>0}$ ist in Abbildung 5.8 dargestellt. Es ist zu sehen, dass $E(w_j)$ monoton fallend in

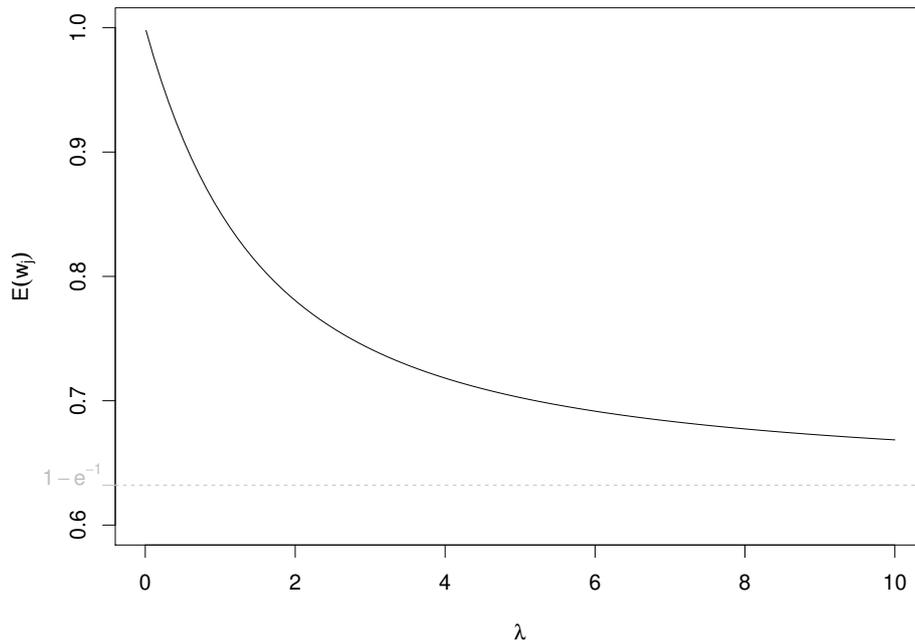


Abbildung 5.8: Verlauf des Erwartungswertes der Beobachtungswahrscheinlichkeit w_j in Abhängigkeit des Parameters λ des Blockeffekts β_j mit $\beta_j \sim \text{Exp}(\lambda)$ für $1 - S_0(c) = 1 - e^{-1}$.

λ ist. Die Eigenschaft $E(w_j) \xrightarrow{\lambda \rightarrow \infty} 1 - \exp(-1)$ ist zudem angedeutet. Daraus lässt sich schließen, dass unabhängig von der Wahl des Parameters λ die Beobachtungswahrscheinlichkeiten für $\mu = 0$ sowie $\tau = \rho = \alpha = \mathbf{0}$ und bei $H_0(c) = 1$ immer oberhalb von 63 % liegen. Je nach Wahl der übrigen Parameter wird eben diese Schranke verschoben, sodass für $\beta_j \sim \text{Exp}(\lambda)$ für $\lambda \rightarrow \infty$ folgt:

$$E(w_{ij}(c)) \longrightarrow 1 - e^{-e^{\mu + \tau d(i,j) + \rho d(i-1,j) + \alpha_i} H_0(c)}.$$

Zusammenfassend ist zu sehen, dass für $1 - S_0(c) = 1 - e^{-1}$ also bei einer Zensierungsrate von knapp 1/3 die in Tabelle 5.1 angegebenen Parametereinstellungen den Wertebereich der Beobachtungswahrscheinlichkeiten $(0, 1]$ abdecken. Die Wahl (betragsmäßig) größerer Erwartungswerte und Varianzen würde keinen großen Einfluss auf das Verhalten der Beobachtungswahrscheinlichkeiten ausüben, sodass die Parametereinstellungen aus Tabelle 5.1 für die weiteren Analysen als Richtwert dienen.

5.3 Effizienzen bekannter Blockdesigns im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen

Im Folgenden werden die Effizienzen verschiedener Blockdesigns im feinen Cox-Modell ohne Periodeneffekte im Punkt $(\tau = \mathbf{0}, \rho = \mathbf{0}, \beta \neq \mathbf{0})$ mit $E(\beta) = \mu \mathbf{1}_n$ und für $1 - S_0(c) = 1 - e^{-1}$ genauer untersucht. Dabei werden insbesondere Designs betrachtet, von denen bekannt ist, dass sie im linearen Modell mit Carry-over Effekten eine hohe Effizienz besitzen. Es werden jeweils zwei Blockdesigns für $v = p$, $v > p$ und $v < p$ betrachtet.

Bei der Wahl geeigneter Versuchspläne sind gewisse Eigenschaften von Designs wünschenswert, um eine hohe Effizienz für die Schätzung der interessierenden Parameter zu erreichen. In der Praxis sind solche Designs insbesondere für die Schätzung der direkten Behandlungskontraste in einem Cross-over Modell nicht immer realisierbar, jedoch existieren Designs, deren Güte sich nur geringfügig von ihrem Optimum unterscheidet. Die im Folgenden behandelten Designs sind aufgrund ihrer besonderen Beschaffenheit in der Praxis sehr beliebt, da sie mit geringen bzw. adäquaten Stichprobenumfängen bereits hoch effizient sind. Die Motivation dieser Versuchspläne liegt häufig innerhalb einiger der folgenden Definitionen und Eigenschaften, beginnend mit der Definition einiger Designmatrizen:

Definition 5.1. Für $q, k = 1, \dots, v$, $i = 1, \dots, p$ und $j = 1, \dots, n$ sind

- $\mathbf{D} := \mathbf{T}_d^T \mathbf{T}_d$ bzw. $\tilde{\mathbf{D}} := \mathbf{F}_d^T \mathbf{F}_d$ ($v \times v$)-Diagonalmatrizen mit r_k bzw. \tilde{r}_k als Diagonalelemente, die die Häufigkeit beschreiben, in der Behandlung k in allen bzw. in den ersten $p - 1$ Perioden enthalten ist,
- $\mathbf{M} := \mathbf{T}_d^T \mathbf{F}_d$ eine $(v \times v)$ -Matrix mit $M(q, k)$ als Einträge der Häufigkeit, mit der Behandlung k unmittelbar auf Behandlung q folgt,
- $\mathbf{N}_u := \mathbf{T}_d^T \mathbf{B}$ bzw. $\tilde{\mathbf{N}}_u := \mathbf{F}_d^T \mathbf{B}$ ($v \times n$)-Matrizen mit $N_u(k, j)$ bzw. $\tilde{N}_u(k, j)$ als Einträge der Häufigkeit, mit der Behandlung k in Sequenz j in allen bzw. in den ersten $p - 1$ Perioden auftritt,
- $\mathbf{N}_p := \mathbf{T}_d^T \mathbf{A}$ bzw. $\tilde{\mathbf{N}}_p := \mathbf{F}_d^T \mathbf{A}$ ($v \times p$)-Matrizen mit $N_p(k, i)$ bzw. $\tilde{N}_p(k, i)$ ($\tilde{N}_p(k, 1) = 0$) als Einträge der Häufigkeit, mit der Behandlung k in Periode i bzw. $i - 1$ auftritt.

Anhand der in Definition 5.1 definierten Matrizen lassen sich weiter einige Eigenschaften analytisch beschreiben:

Definition 5.2 (Eigenschaften von Designs). *Ein Design ist*

- *uniform on the periods, wenn gilt: $N_p(k, i) = n/v$ für alle $1 \leq k \leq v, 1 \leq i \leq p$.*
- *uniform on the units, wenn gilt: $N_u(k, j) = p/v$ für alle $1 \leq k \leq v, 1 \leq j \leq n$.*
- *uniform, wenn es so sowohl uniform on the periods als auch uniform on the units ist.*
- *balanced, wenn gilt: $M(k, q) = (1 - \mathbb{1}_{\{k=q\}})n(p-1)/(v(v-1))$ für alle $1 \leq k, q \leq v$.*
- *strongly balanced, wenn gilt: $M(k, q) = n(p-1)/v^2$ für alle $1 \leq k, q \leq v$.*

Im Optimalfall besitzt ein Design im einfachen linearen Cross-over Modell alle diese Eigenschaften. Während ein *uniform* und *balanced* Design im Block-Modell optimal ist, gilt weiter:

Behauptung 5.3 (Cheng und Wu (1980)). *Sei ein Design d universell optimal im Modell ohne Carry-over Effekte und d strongly balanced, dann ist d auch universell optimal im Cross-over Modell.*

Beweis. Siehe Anhang S. 185. □

Für einige Eigenschaften ist zu beachten, dass stets das Verhältnis von v, p und n berücksichtigt werden muss, um diese zu gewährleisten. Häufig wird dafür ein großer Stichprobenumfang benötigt. Dabei bleibt abzuwägen, ob eine Erhöhung des Stichprobenumfangs den Nutzen überwiegt oder ob Designs mit weniger starken Eigenschaften nicht bereits zu hoch effizienten Schätzergebnissen führen. Im Rahmen der Simulationsstudie werden Designs betrachtet, die nur teilweise oder komplett den Eigenschaften aus Definition 5.2 genügen. Sämtliche Designs werden mit Zufallsdesigns aus der entsprechenden Designmenge $\Omega_{v,p,n}$ verglichen.

5.3.1 Williams-Designs ($v = p$)

Beginnend mit dem Fall gleicher Anzahlen von Behandlungen wie Perioden werden zunächst die sogenannten *Williams-Designs* für die Fälle $v = p = 3$ und $v = p = 4$ betrachtet. Mithilfe der Funktion `williams()` aus dem R-Paket `crossdes` (Sailer, 2013) lassen sich die Designs in R direkt erzeugen. Für ein solches Design gilt:

Definition 5.3 (Williams (1949)). Ein Design $d \in \Omega_{v,v,n}$ ist ein Williams-Design, wenn es uniform und balanced ist.

Das Design aus Definition 5.3 ist auch als spaltenweise vollständiges *generalized Latin-Square* (GLS) bekannt. Für ein solches Design zeigen unter anderem Cheng und Wu (1980) sowie Kurnert (1984b), dass es im linearen Modell mit einfachen Carry-over Effekten exzellente Optimalitätseigenschaften besitzt. Für den Fall mit drei Behandlungen ($v = 3$) ergibt sich das Williams-Design durch

$$\begin{array}{cccccc} 1 & 2 & 3 & 3 & 1 & 2 \\ 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 \\ 3 & 1 & 2 & 1 & 2 & 3 \end{array} \quad (5.8)$$

und besitzt Φ_A - Effizienz im einfachen linearen Cross-over Modell von ≈ 0.9931 . Dieses Design benötigt mindestens $n_0 = 6$ Versuchseinheiten. Um im endlichen Fall die Designeffizienzen für ein wachsendes n zu untersuchen, wird so vorgegangen, dass nur exakte Designs betrachtet werden. Das bedeutet, dass die Punkte λn_0 mit wachsendem $\lambda \in \mathbb{N}$ zu untersuchen sind. Gemäß DIN EN ISO 11136 (2017) wird insbesondere in sensorischen Experimenten empfohlen eine Mindestfallzahl von 100 Versuchseinheiten anzusetzen. Dabei ist festzustellen, dass insbesondere in der Sensorik häufig das Problem von carry-over Effekten auftritt. Da es sich hier nur um eine Mindeststichprobengröße handelt, wird wie bereits in Abschnitt 5.1 erläutert der Wert von 150 Versuchseinheiten in den folgenden Analysen als maximale Anzahl verwendet, sodass gilt: $1 \leq \lambda \leq \lfloor \frac{150}{n_0} \rfloor$. Es ist anzumerken, dass eine geschlossene Durchführung einer Simulationsstudie basierend auf universeller Optimalität und insbesondere dessen Darstellung nicht möglich ist. Aus diesem Grund wird die Beurteilung der Effizienz von Designs nicht für eine beliebige Funktion Φ aus Definition 4.1 erfolgen sondern für ein spezielles Optimalitätskriterium. Aufgrund einer guten Interpretierbarkeit wird das A -Kriterium aus Definition 4.3 betrachtet. In Kapitel 4 beziehen sich sämtliche Effizienzaussagen auf die universelle Optimalität. Die dort beschriebenen Optimalitätseigenschaften gelten also auch für jedes andere Kriterium. Aus den Simulationsergebnissen kann nicht für weitere Φ_p -Kriterien gefolgert werden, ab welchem Wert für λ ein bestimmter Grenzwert erreicht wird. Es lässt sich jedoch vermuten, dass eine ähnliche Stichprobenanzahl wie bei einem konkreten Φ_p -Kriterium vorausgesetzt werden kann, da sämtlichen Kriterien die gleiche Informationsmatrix zugrunde liegt.

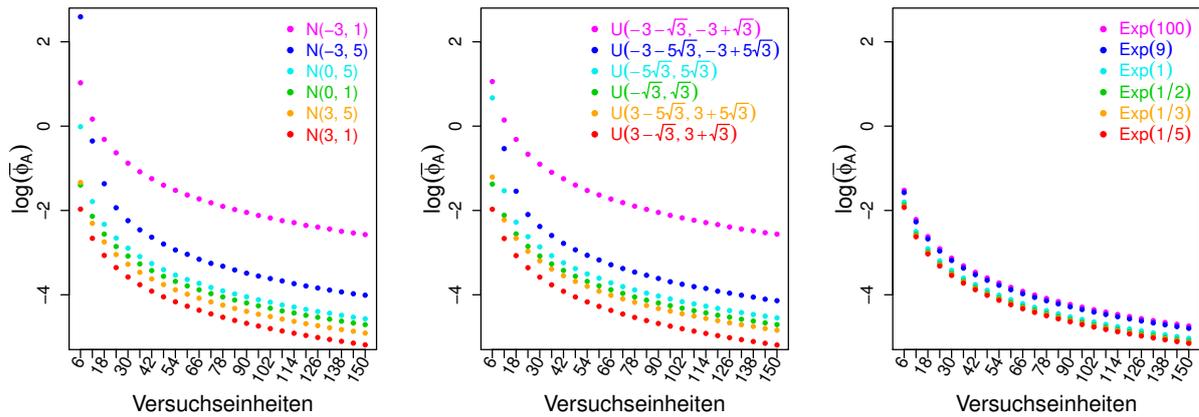


Abbildung 5.9: Mittlere logarithmierte Werte des Φ_A -Kriteriums für das Williams-Design mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt $(\tau = \rho = 0)$.

Die Abbildung 5.9 illustriert anhand dreier Grafiken das Verhalten der Werte des Φ_A -Kriteriums für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte bei steigender Anzahl an Versuchseinheiten im Williams-Design mit $v = p = 3$. Konkret wird in den drei Grafiken jeweils der logarithmierte gemittelte Wert von $r = 1000$ Φ_A -Kriterien gegen die Anzahl der Versuchseinheiten $n = 6, 12, 18, \dots, 150$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte abgetragen. Der linken Grafik unterliegen normalverteilte, der mittleren Grafik stetig gleichverteilte und der rechten Grafik exponentialverteilte Blockeffekte. Die einzelnen Kurven und dessen Farben begründen sich in unterschiedlichen Parametereinstellungen der Verteilungen. Dabei sind für die beiden linken Grafiken analog zu den Farben aus den Grafiken in den Abbildungen 5.3 und 5.6 niedrige Beobachtungswahrscheinlichkeiten durch Blau- bzw. Lilatöne und hohe Beobachtungswahrscheinlichkeiten durch Rottöne gekennzeichnet. Es ist zu berücksichtigen, dass im Fall exponentialverteilter Blockeffekte nur positive Erwartungswerte aufgrund der Bedingung $\lambda > 0$ erlaubt sind. Dies erschwert einen direkten Vergleich der rechten mit den beiden übrigen Grafiken. Allgemein ist zu sehen, dass die Werte des Φ_A -Kriteriums niedriger sind, wenn hohe Beobachtungswahrscheinlichkeiten vorliegen. Da das Φ_A -Kriterium die durchschnittliche Varianz der Behandlungskontraste beschreibt, ist dies intuitiv erklärbar. Je höher die Beobachtungswahrscheinlichkeiten sind, desto mehr Beobachtungen liegen zur Schätzung der Kontraste vor, wodurch jene Schätzung präziser wird. Somit sinken die durchschnittlichen Varianzen der direkten Behandlungskontraste. Die Verläufe der logarithmierten mittleren Φ_A -Kriterien ähneln sich innerhalb der einzelnen Verteilungen stark. Dies ist darin zu begründen, dass die zufällig

erzeugten Beobachtungswahrscheinlichkeiten derselben Verteilung entstammen und ein ähnliches Verhalten aufweisen. Bei 1000 zufällig erzeugten Beobachtungswahrscheinlichkeiten ist zu vermuten, dass diese im Mittel ihrem Erwartungswert entsprechen und so die Verschiebung der Kurven ihren Ursprung in einem Shift-Parameter in Form des Erwartungswertes der Beobachtungswahrscheinlichkeiten besitzt. Der Erwartungswert ist für alle n gleich, sodass die durchschnittliche Anzahl an Beobachtungen mit steigendem n zunimmt, was zu einer Reduzierung des Φ_A -Kriteriums führt. Weiter ist für geringe Anzahlen an Versuchseinheiten zu erkennen, dass für normalverteilte Blockeffekte die logarithmierten Mittel der Φ_A -Kriterien geringfügig unterhalb derer der Gleichverteilung liegen. Für die Exponentialverteilung ist eine geringere Varianz zwischen den Kurven zu erkennen. Hier ist jedoch auch zu sehen, dass hohe Erwartungswerte ($\lambda = 1/5$) trotz hoher Varianz die besten Ergebnisse erzielen. Wie in Abschnitt 5.2 bereits erläutert wird, führen hohe Erwartungswerte zu hohen Beobachtungswahrscheinlichkeiten, die wiederum aufgrund höherer Fallzahlen eine effizientere Schätzung ermöglichen. Auch die Verläufe der Kurven zwischen den verschiedenen Verteilungen weisen ein ähnliches Verhalten auf. Eine reine Betrachtung der gemittelten Werte des Φ_A -Kriteriums genügt jedoch nicht, um eine Aussage über die einzelnen Effizienzen von Designs und dessen Streuung tätigen zu können. Aus diesem Grund werden die Verteilungen der Blockeffekte und dessen Einflüsse auf die Φ_A -Effizienzen in Form von Boxplots untersucht (siehe z. B. Abbildung 5.10). Diese werden speziell am Beispiel normalverteilter Blockeffekte diskutiert. Die übrigen Simulationsergebnisse zur Analyse von Φ_A -Effizienzen sind im Anhang dem Abschnitt B.1 (S. 189 ff.) zu entnehmen und werden ergänzend diskutiert. Die Effizienzen der Designs werden dahingehend bewertet, dass ein Vergleich mit dem theoretisch bestmöglichen Design bzw. Φ_A -Kriterium erfolgt. Diese obere Schranke wird mittels Kushner (1997) bestimmt (vgl. Kapitel 4.2, S. 42 ff.). Dabei handelt es sich vielfach um approximative Designs, welche sich über Anteile von Sequenzklassen definieren und zudem vollständig symmetrisch ist. Diese Anteile können dabei auch aus der Menge der irrationalen Zahlen stammen, sodass die Designs teilweise nicht realisierbar sind. Für den Fall $v = p = 3$ wird in Kapitel 4 anhand des Beispiels 4.3 erläutert, wie ein solches Design analytisch bestimmt werden kann. Dabei kann für $v = p = 3$ das Design sogar realisiert werden. Wie diese spezielle Realisierung dieses Designs aussieht, wird in einer Fortsetzung des Beispiels erklärt:

Beispiel 4.3 (Fortsetzung von S. 58). *Das optimale Design im gegebenen Fall $v = p = 3$ ergibt sich im linearen Modell zu $\alpha^* = \frac{5}{6}$ aus Sequenzklasse $[1, 2, 3]$ und zu $(1 - \alpha^*) = \frac{1}{6}$ aus Se-*

quenzklasse $[1, 2, 2]$. Für die Eigenschaft der vollständigen Symmetrie müssen sämtliche in der Sequenzklasse enthaltenen Sequenzen gleich häufig auftreten. Die beiden Sequenzklassen mit drei Behandlungen in drei Perioden beinhalten jeweils sechs verschiedene Sequenzen. Damit lässt sich das optimale Design für $v = p = 3$ im linearen Modell für 36 Versuchseinheiten wie folgt realisieren:

$$\begin{array}{cccccc} 1 & 2 & 3 & 3 & 1 & 2 & 1 & 2 & 3 & 3 & 1 & 2 \\ 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 \\ 3 & 1 & 2 & 1 & 2 & 3 & 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 \\ \underbrace{\hspace{10em}}_{5\times} & & & & & & \underbrace{\hspace{10em}}_{1\times} & & & & & \end{array}$$

Im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen ergeben sich die Anteile der Sequenzklasse aus der Summe der Beobachtungswahrscheinlichkeiten innerhalb der Sequenzklassen. Für $\bar{w}_{..} := \sum_{j=1}^n w_j$ kann jedoch ausgenutzt werden, dass kein besserer Fall existiert als jener, bei dem die Sequenzklassen $[1, 2, 3]$ zu $\frac{5}{6}\bar{w}_{..}$ und $[1, 2, 2]$ zu $\frac{1}{6}\bar{w}_{..}$ im Design vertreten sind. Dabei entspricht $\bar{w}_{..}$ wegen $w_{1j} = \dots = w_{pj}$ für alle $j = 1, \dots, n$ dem Ausdruck in ③ aus Abbildung 5.1.

Die Informationsmatrix eines universell optimalen Designs, welches vollständig symmetrisch ist, besitzt im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen folgende Form:

$$\mathbf{C}_{d^*} = \frac{\bar{w}_{..}b}{(v-1)}\omega^\perp(\mathbf{1}_v) = \frac{\bar{w}_{..}b}{(v-1)}\left(\mathbf{I}_v - \frac{1}{v}\mathbf{1}_v\mathbf{1}_v^T\right), \quad (5.9)$$

wobei

$$b := \begin{cases} p - 1 - \frac{1}{p} - \frac{1}{p(p-1)v}, & \text{falls } p \leq v, \\ \frac{p(v-1)}{v} - \frac{r(v-r)}{pv}, & \text{falls } p > v \end{cases} \quad (5.10)$$

mit $r := p - \lfloor \frac{p}{v} \rfloor \cdot v$ gilt (Kushner, 1998). Zudem folgt aufgrund der Eigenschaft von Projektionsmatrizen, dass

$$\mathbf{C}_{d^*}^- = \frac{(v-1)}{\bar{w}_{..}b}\omega^\perp(\mathbf{1}_v) \quad (5.11)$$

und gleichzeitig

$$\Phi_A(\mathbf{C}_{d^*}) = \frac{2}{v(v-1)}\text{tr}(\mathbf{C}_{d^*}^-) = \frac{2}{v(v-1)}\frac{(v-1)^2}{\bar{w}_{..}b} \quad (5.12)$$

gelten. Daher kann die Φ_A -Effizienz eines Designs d im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen für u. i. v. Blockeffekte im Punkt $(\boldsymbol{\tau} = \mathbf{0}, \boldsymbol{\rho} = \mathbf{0}, \boldsymbol{\beta} \neq \mathbf{0})$ mit $E(\boldsymbol{\beta}) = \mu \mathbf{1}_n$ durch

$$\text{eff}_A(d) = \frac{\Phi_A(\mathbf{C}_{d^*})}{\Phi_A(\mathbf{C}_d)} = \frac{(v-1)^2}{\bar{w}_{..} b} \frac{1}{\text{tr}(\mathbf{C}_d^-)} \quad (5.13)$$

bestimmt werden. In Formel (5.13) ist zu beachten, dass der Ausdruck $\text{tr}(\mathbf{C}_d^-)$ aufgrund der Informationsmatrix $\mathbf{C}_d = \mathbf{T}_d^T \mathbf{V}_d \boldsymbol{\omega}^\perp (\mathbf{V}_d [\mathbf{F}_d, \mathbf{B}]) \mathbf{V}_d \mathbf{T}_d$ von den einzelnen Beobachtungswahrscheinlichkeiten abhängt, welche wiederum von den Modellparametern abhängen. Im linearen Modell sind sämtliche Beobachtungswahrscheinlichkeiten gleich Eins, sodass $\bar{w}_{..} = n$ und $\mathbf{V}_d = \mathbf{I}_v$ gelten. Die Effizienz eines Designs ist somit unabhängig von den wahren Parametern und lässt sich explizit angeben. Für das Williams-Design mit $v = p = 3$ ergibt sich dort eine Effizienz von ≈ 0.9931 . Die Abbildung 5.10 veranschaulicht anhand von Boxplots für sechs verschiedene Parametereinstellungen der Normalverteilung das Verhalten der einzelnen Φ_A -Effizienzen bei steigender Anzahl an Versuchseinheiten für das Williams-Design bei drei Behandlungen und drei Perioden. Dabei ist die Mindestanzahl an Versuchseinheiten, die benötigt wird, um ein solches Design zu realisieren, durch $n_0 = 6$ gegeben. Eine Bewertung der Effizienzen erfolgt daher in den Punkten $n_0 \lambda = 6 \lambda$ mit $1 \leq \lambda \leq 25$. Die Grafiken in Abbildung 5.10 sind derart angeordnet, dass einer Zeile dieselben Erwartungswerte $\mu \in \{-3, 0, 3\}$ und einer Spalte dieselben Varianzen $\sigma \in \{1, 5\}$ zugrunde liegen. Ein Vergleich der Grafiken der Zeilen bei fester Spalte veranschaulicht somit den Einfluss verschiedener Erwartungswerte der Blockeffekte bzw. verschiedener allgemeiner Mittel μ , während analog der Vergleich der beiden Spalten bei festgehaltener Zeile den Unterschied zwischen verschiedenen Varianzen der Blockeffekte hervorhebt. Für alle sechs zugrunde liegenden Normalverteilungen ist zu erkennen, dass mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten sowohl die Interquartilsabstände (Längen der Boxen) als auch der Abstand der beiden sogenannten *Whiskers* kleiner werden. Zudem nimmt auch die Streuung der Ausreißer ab, was sich durch die steigende Anzahl an Beobachtungen als intuitiv darstellt. Weiter ist zu erkennen, dass der Median der Φ_A -Effizienzen gegen die Φ_A -Effizienz im linearen Modell konvergiert. Insbesondere Grafik e) mit $N(3, 1)$ -verteilten Blockeffekten weist nur eine geringfügige Streuung der Effizienzen auf. Dabei handelt es sich um den Fall, für welchen sämtliche Beobachtungswahrscheinlichkeiten nahe Eins sind. Dieser Fall entspricht somit annähernd dem des linearen Modells, da hier die Φ_A -Effizienzen des Williams-Designs für $v = p = 3$ von ≈ 0.9931 in fast allen Fällen erreicht werden. Es ist

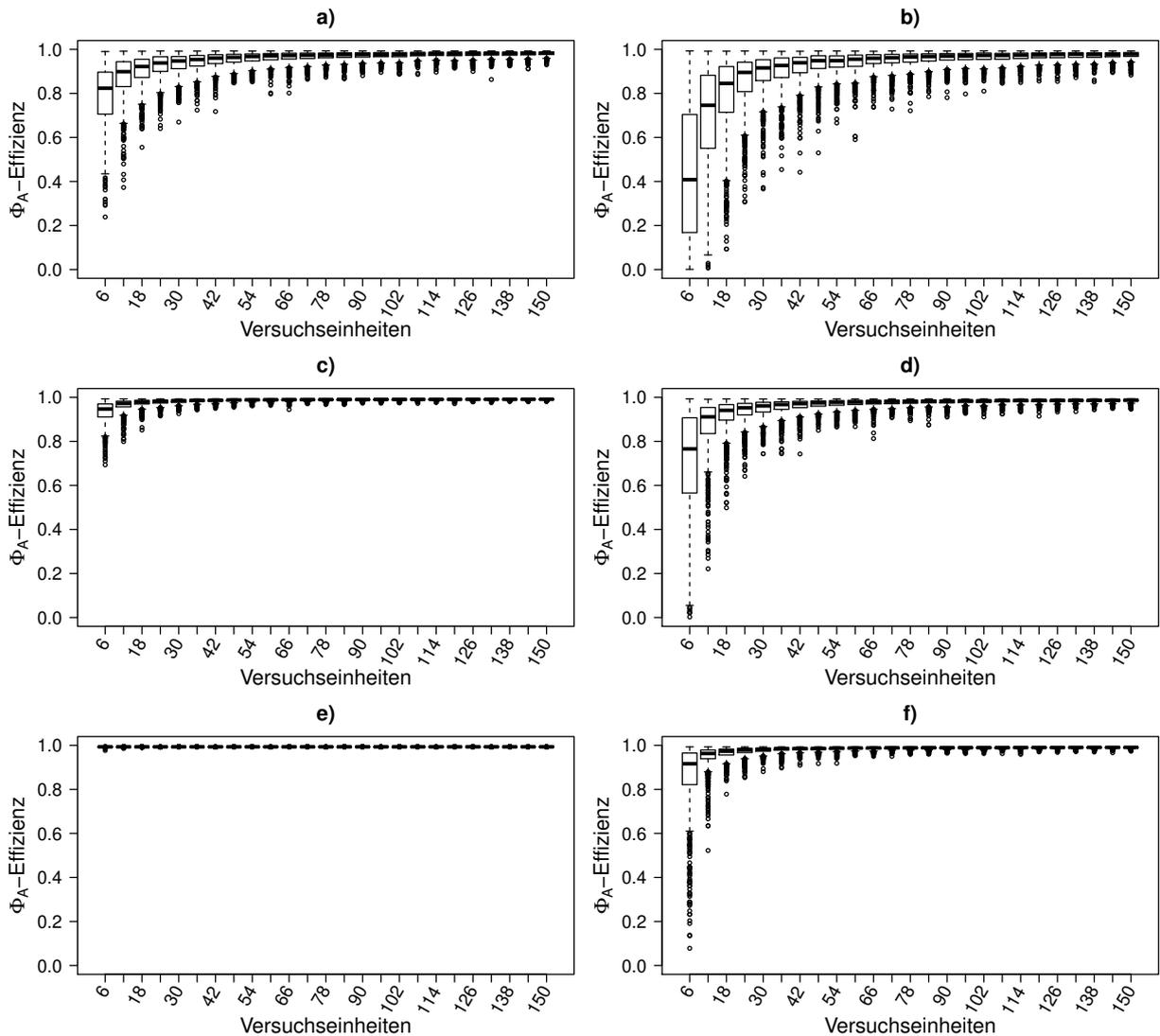


Abbildung 5.10: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Williams-Designs mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

- a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

auch zu sehen, dass die Konvergenz der Effizienzen im Punkt $(\tau = 0, \rho = 0, \alpha = 0)$ immer unterhalb derer im linearen Modell liegen. Dies ist darin zu begründen, dass die Informationsmatrix aufgrund der Zensierungswahrscheinlichkeiten mit weniger Beobachtungen kalkuliert. Große Beobachtungswahrscheinlichkeiten liegen dabei für positive μ vor. Ein Vergleich der Spalten macht deutlich, dass eine Erhöhung der Varianzen der Blockeffekte auch die Varianz der Effizienzen erhöht, unabhängig von der Wahl der Erwartungswerte. Bei der Betrachtung der Mittelwerte in Abbildung 5.9 ist zu sehen, dass die logarithmierten mittleren Φ_A -Werte für $\beta_j \sim N(-3, 5)$ unter denen für $\beta_j \sim N(-3, 1)$ liegen, was auf die erwarteten Beobachtungswahrscheinlichkeiten zurückzuführen ist. Für die Mediane bzw. die jeweiligen Quantile

scheint dies jedoch nicht zu gelten, was ein Vergleich der Grafiken a) und b) in Abbildung 5.10 verdeutlicht. Der Unterschied in den mittleren Φ_A -Effizienzen lässt sich vielmehr durch starke Ausreißer hervorgerufen durch eine größere Varianz der Blockeffekte erklären. In den betrachteten Fällen liegt die Effizienz des Williams-Designs für $n = 150$ Versuchseinheiten sogar bei niedrigen Beobachtungswahrscheinlichkeiten ($N(-3, 5)$ -verteilte Blockeffekte) zwischen 0.8571 und 0.9929 mit einem Median von 0.9800. Für hohe Beobachtungswahrscheinlichkeiten bei Erwartungswerten $\mu \geq 0$ und für $n = 150$ wird eine Effizienz von mindestens 0.9470 erreicht. Somit sind die Designs auch für schlecht konditionierte Fälle häufig hocheffizient. Für niedrige Stichprobengrößen können in Einzelfällen Effizienzen nahe Null auftreten. In diesen Fällen wurden im Rahmen der Simulationsstudie aufgrund der Zufälligkeit durch die Blockeffekte teilweise schlecht konditionierte Matrizen erzeugt, die zu Rechenproblemen geführt haben. Es ist daher zu vermuten, dass Effizienzen nahe Null nicht aussagekräftig sind. Dennoch fällt in Abbildung 5.10 b) auf, dass bei niedriger Anzahl an Versuchseinheiten im Median eine Effizienz von ca. 0.4 erreicht wird. Das Williams-Design mit $n_0 = 6$ scheint aus diesem Grund unter den gegebenen Voraussetzungen zur Versuchsplanung nicht empfehlenswert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass hier von einer Basiszensierungsrate von ca. einem Drittel ausgegangen wird.

Für negative Blockeffekte sind in diesen Fällen sehr hohe Zensierungswahrscheinlichkeiten nahe Eins zu erwarten. Für die Fälle mit adäquaten Zensierungswahrscheinlichkeiten sind die Effizienzen auch für $n_0 = 6$, wie Abbildung 5.10 zeigt, deutlich höher. Um unabhängig von der zugrundeliegenden Verteilung der Blockeffekte eine Mindesteffizienz von 0.8 zu erreichen, ist eine Stichprobengröße von $n = 90$ vonnöten. Ein Vergleich der Simulationsergebnisse für das Williams-Design für $v = p = 3$ bei stetig gleichverteilten Blockeffekten ist der Abbildung B.1 im Anhang zu entnehmen und führt zu ähnlichen Erkenntnissen. Die Abbildung B.4 im Anhang beschreibt analog die Ergebnisse bei exponentialverteilten Blockeffekten. Anders als bei den beiden übrigen Verteilungen sind hier die Grafiken nach einem anderen Schema von a) bis f) mit steigendem Erwartungswert und gleichzeitig steigender Varianz angeordnet. Für die Effizienzen lässt sich bei allen Parametereinstellungen eine geringe Streuung feststellen, da unabhängig vom Erwartungswert und von der Varianz $\mu = \sigma \in [1/100, 5]$ die Blockeffekte positiv sind und daher die Beobachtungswahrscheinlichkeiten ausschließlich positiv beeinflussen können.

Tabelle 5.2: Effizienzen von Designs über alle Verteilungen der Blockeffekte β_j aus Tabelle 5.1 im groben Modell ohne Periodeneffekte im Punkt $\tau = \rho = 0$.

Design	(v, p, n)	lineares Modell	Cox-Modell					
			Minimum	1. Quartil	Median	Mittelwert	3. Quartil	Maximum
Williams-Design	(3, 3, 6)	0.9931	0.0009	0.8168	0.9705	0.8512	0.9924	0.9931
	(3, 3, 102)	0.9931	0.8102	0.9849	0.9917	0.9860	0.9930	0.9931
	(3, 3, 150)	0.9931	0.8571	0.9877	0.9922	0.9884	0.9931	0.9931
Williams-Design	(4, 4, 4)	0.9993	0.0003	0.7657	0.9777	0.8039	0.9989	0.9993
	(4, 4, 100)	0.9993	0.8506	0.9922	0.9982	0.9931	0.9992	0.9993
	(4, 4, 148)	0.9993	0.9135	0.9944	0.9985	0.9952	0.9993	0.9993
GYD	(4, 3, 12)	0.9963	0.0079	0.8417	0.9633	0.8853	0.9951	0.9963
	(4, 3, 108)	0.9963	0.8202	0.9813	0.9929	0.9857	0.9962	0.9963
	(4, 4, 144)	0.9963	0.8421	0.9851	0.9937	0.9883	0.9962	0.9963
Cheng und Wu (1980)	(3, 6, 9)	1.0000	0.0306	0.9594	0.9933	0.9616	0.9997	1.0000
	(3, 6, 108)	1.0000	0.8839	0.9971	0.9995	0.9973	1.0000	1.0000
	(3, 6, 144)	1.0000	0.9304	0.9977	0.9996	0.9980	1.0000	1.0000
Extra-period	(3, 4, 6)	1.0000	0.0010	0.8792	0.9784	0.8993	0.9995	1.0000
	(3, 4, 102)	1.0000	0.9055	0.9943	0.9988	0.9956	0.9999	1.0000
	(3, 4, 150)	1.0000	0.9136	0.9963	0.9992	0.9971	1.0000	1.0000
CNBD (zirkuläres Modell)	(4, 3, 4)	1.0000	< 0.0001	0.6667	0.9738	0.7753	0.9995	1.0000
	(4, 3, 100)	1.0000	0.7907	0.9901	0.9984	0.9917	0.9999	1.0000
	(4, 3, 148)	1.0000	0.8766	0.9933	0.9989	0.9943	0.9999	1.0000

Eine Zusammenfassung der Effizienzen über alle betrachteten Verteilungen der Blockeffekte aus Tabelle 5.1 ist in Tabelle 5.2 zu finden. Hier werden die Effizienzen der untersuchten Designs zum einen im groben linearen und zum anderen im groben Cox-Modell für insgesamt drei unterschiedliche Anzahlen an Versuchseinheiten zusammengefasst. Die drei Stichprobengrößen beruhen dabei auf dem Wert n_0 , der minimalen Anzahl an Versuchseinheiten zur Konstruktion eines Designs bei gegebenem v und p sowie der Anzahl an Versuchseinheiten, die benötigt werden, um die nach der DIN EN ISO 11136 (2017) empfohlene Mindeststichprobengröße einzuhalten und drittens der Anzahl an Versuchseinheiten, für die das Stoppkriterium $\lambda \leq \lfloor \frac{150}{n_0} \rfloor$ eingehalten wird. Es ist festzuhalten, dass das Williams-Design für $v = p = 3$ im Mittel eine Effizienz von ca. 85% erreicht, während der Median bei 97% liegt. Insbesondere die minimale Effizienz von 0.09% verdeutlicht, dass bei einer geringen Stichprobengröße starke Ausreißer möglich sind und somit in schlecht konditionierten Fällen kaum Information zur Schätzung der Behandlungseffekte vorliegt. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass eine Zusammenfassung der Effizienzen unter dem Einschluss der Exponentialverteilung zu einer Rechtsverschiebung der Effizienzen führen kann, da unter der Exponentialverteilung keine negativen Erwartungswerte betrachtet werden können. Aus diesem Grund liegen die niedrigen Effizienzen alle unterhalb des ersten Quartils. Eine Erhöhung der Stichprobenanzahl, sodass die Bedingung von $n \geq 100$ erfüllt wird, macht deutlich, dass hier bereits im schlechtesten Fall eine Effizienz von ca. 81% erreicht wird und im Mittel bereits eine 98%-tige Effizienz vorliegt. Eine weitere Erhöhung auf $n = 150$ Versuchseinheiten erzielt an dieser Stelle eine Erhöhung der Mindesteffizienz auf 85%. Zudem entspricht das obere Quartil dem Maximum, das wiederum der Effizienz im linearen Modell entspricht.

Um die Simulationsergebnisse zum Williams-Design besser bewerten zu können, ist die Frage zu klären, ob das Design und dessen Eigenschaften hinsichtlich seiner Gleichmäßigkeit und Balanciertheit gegenüber einem zufällig gewählten Design einen Vorteil bieten. Diese Frage kann aufgrund der Abhängigkeit der Effizienz eines Designs von den Werten der Modellparameter nicht im Allgemeinen beantwortet werden. Um weitere Aussagen über die Güte des Williams-Designs treffen zu können, sind zusätzliche Simulationsergebnisse vonnöten. Es ist bekannt, dass je nach Beschaffenheit der Modellparameter ein zufällig erzeugter Versuchsplan in Einzelfällen dem festen Design überlegen sein kann. Jedoch lässt sich dadurch keine Regel herleiten.

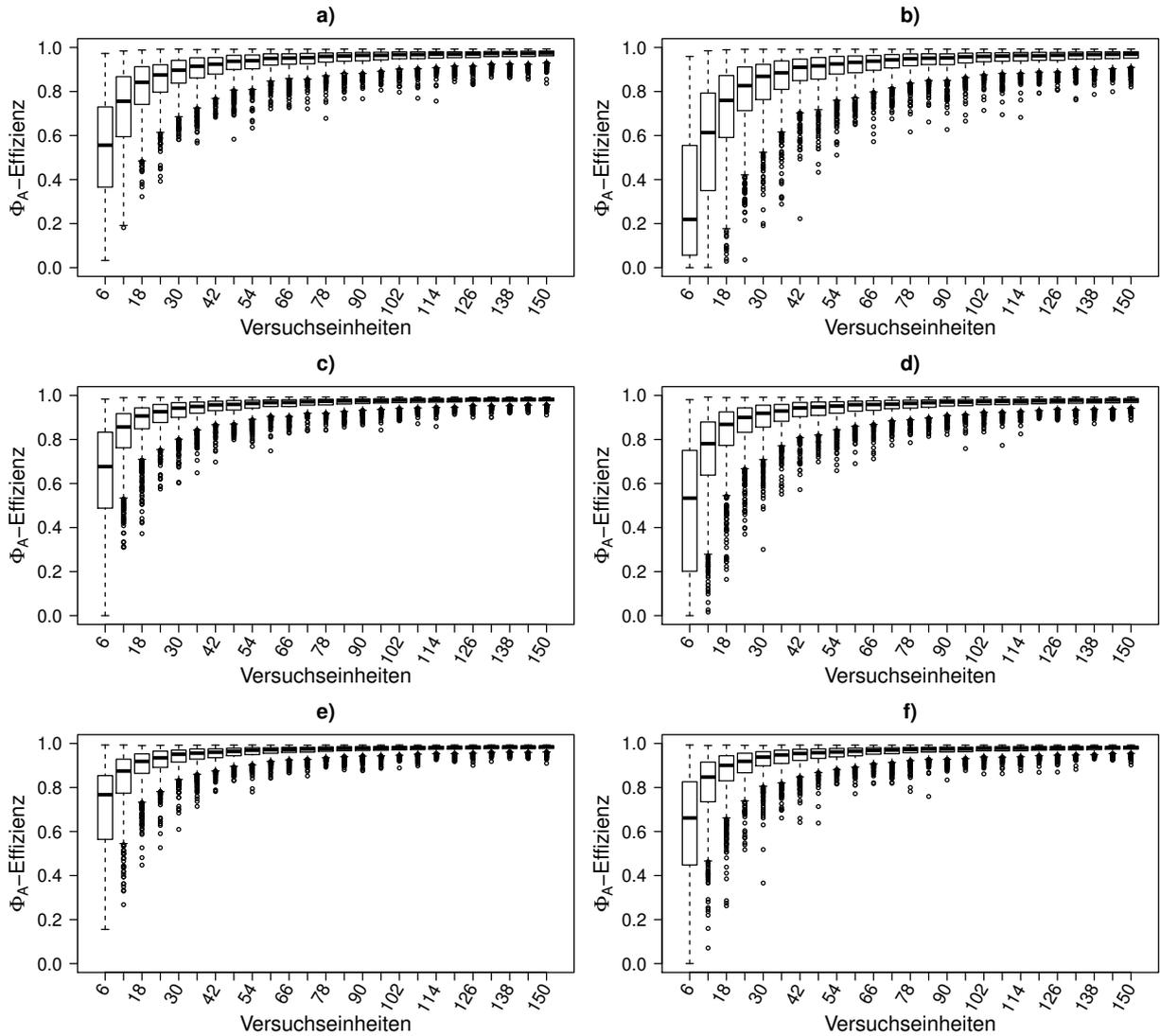


Abbildung 5.11: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen des Williams-Designs mit den gleichen Parametern.
 a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Die weiteren Simulationsergebnisse sollen darlegen, wie sich die Effizienzen von 1000 zufällig gewählten Designs für jeweils 1000 zufällig erzeugte Blockeffekte β_j mit $j = 1, \dots, n$ verhalten. Dies bedeutet, dass im Rahmen der Simulationsstudie jedem zufällig erzeugten Design λ_{n_0} zufällig erzeugte Blockeffekte zugeordnet werden. Die folgenden Abbildungen 5.11 und 5.12 zeigen die Simulationsergebnisse für dieselben Verteilungen im Falle $v = p = 3$ für zwei verschiedene Zufallsdesigns. Dabei bestehen die Designs in Abbildung 5.11 aus zufällig zusammengesetzten Sequenzen des Williams-Designs aus (5.8). Die Eigenschaft *uniform on the units* bleibt dem Design im Gegensatz zur Eigenschaft *uniform on the periods* in jedem Fall

erhalten. Konkret bedeutet dies, dass die Sequenzen des Williams-Designs mit Zurücklegen aus dem Design gezogen und zu einem neuen Design zusammengesetzt werden, während die Designs in Abbildung 5.12 jeder Versuchseinheit in jeder Periode eine der drei Behandlungen mit Zurücklegen zuordnen. Ein Vergleich der Grafiken in den Abbildungen 5.10, 5.11 und 5.12 verdeutlicht, dass das Williams-Design hinsichtlich seiner Effizienz den Zufallsdesigns überlegen ist. Während die Zufallsdesigns in 5.11 mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten im Median eine Effizienz erreichen, die nahe der des Williams-Designs kommt, besitzen sie in allen Fällen eine stärkere Streuung der Effizienzwerte. Für $n = 150$ liegen hier die Werte zwischen 0.8202 und 0.9927 mit einem Median von 0.9698 für den Fall mit $N(-3, 5)$ -verteilten Blockeffekten. Hier ist zu beachten, dass das Design mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten gegen ein Design konvergiert, welches *uniform on the periods* ist. Für ein so erzeugtes Design gilt, dass die Anzahl, mit der eine Sequenz im Design vertreten ist, binomialverteilt ist, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit mit der eine Sequenz aus dem festen Design im Zufallsdesign auftritt, bestimmen lässt. Konkret wird die Wahrscheinlichkeit gesucht, mit der eine beliebige Sequenz s_l mit $l \in \{1, \dots, n_0\}$ aus einem festen Design $d_1 \in \Omega_{v,p,n_0}$ im Zufallsdesign d_λ mit $n = \lambda n_0$ Versuchseinheiten auftritt. Unter Berücksichtigung der Eigenschaft binomialverteilter Häufigkeiten gilt folgender Zusammenhang:

$$P(s_l \in d_\lambda) = 1 - P(s_l \notin d_\lambda) = 1 - \left(\frac{n_0 - 1}{n_0}\right)^n. \quad (5.14)$$

Dies bedeutet, dass jede Sequenz aus dem festen Design mit gleicher Wahrscheinlichkeit im Zufallsdesign vorhanden ist. Im speziellen Fall des Williams-Designs aus (5.8) mit $v = p = 3$ ist $n_0 = 6$, sodass eine Sequenz im Zufallsdesign mit n Versuchseinheiten mit Wahrscheinlichkeit $1 - (5/6)^n$ vorhanden ist. Weiter gilt für die Wahrscheinlichkeit aus (5.14)

$$P(s_l \in d_\lambda) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 1. \quad (5.15)$$

Ebenso lässt sich die erwartete Häufigkeit ableiten. Es ist zu erwarten, dass jede Sequenz n/n_0 -mal (λ -mal) im Design vertreten ist. Für genügend großes n konvergieren die Anteile, mit denen eine Sequenz im Design vorhanden ist, also gegen ihren Erwartungswert, wodurch die Eigenschaft der Balanciertheit hinsichtlich der Versuchseinheiten wieder erreicht wird. Anhand der Simulationsergebnisse (vgl. Abbildung 5.11) ist festzustellen, dass das feste Design insbesondere für geringere Stichprobenumfänge dem Zufallsdesign überlegen ist, sodass die Vermutung

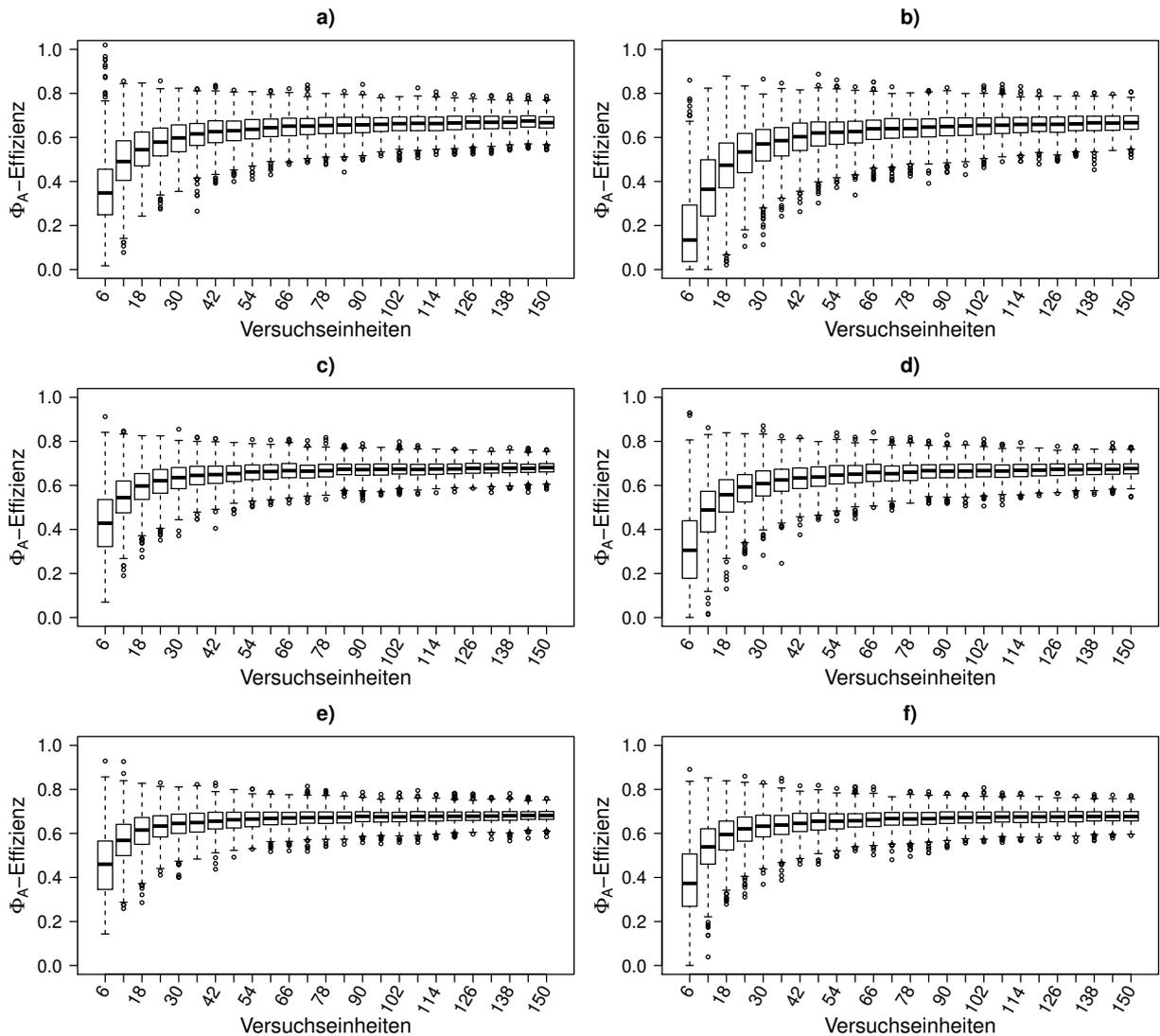


Abbildung 5.12: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.
 a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

nahe liegt, dass die Eigenschaft *uniform on the periods* für einen Versuchsplan unter den gegebenen Voraussetzungen erstrebenswert ist. Ein Vergleich mit Abbildung B.2 zu stetig gleichverteilten Blockeffekten unterstützt die bisherigen Ergebnisse. Die Betrachtung der Grafiken aus Abbildung B.5 im Vergleich zu jenen aus B.4 zeigt eine unabhängig von der Parametereinstellung durchweg erhöhte Streuung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bereits angemerkt wurde, dass in sämtlichen Fällen aufgrund der positiven Blockeffekte hohe Beobachtungswahrscheinlichkeiten vorliegen, sodass zu vermuten ist, dass die Streuung der Effizienzen vor allem durch die Zufälligkeit der Designs erklärt werden kann. Das Verhalten der Effizienzen jener Designs,

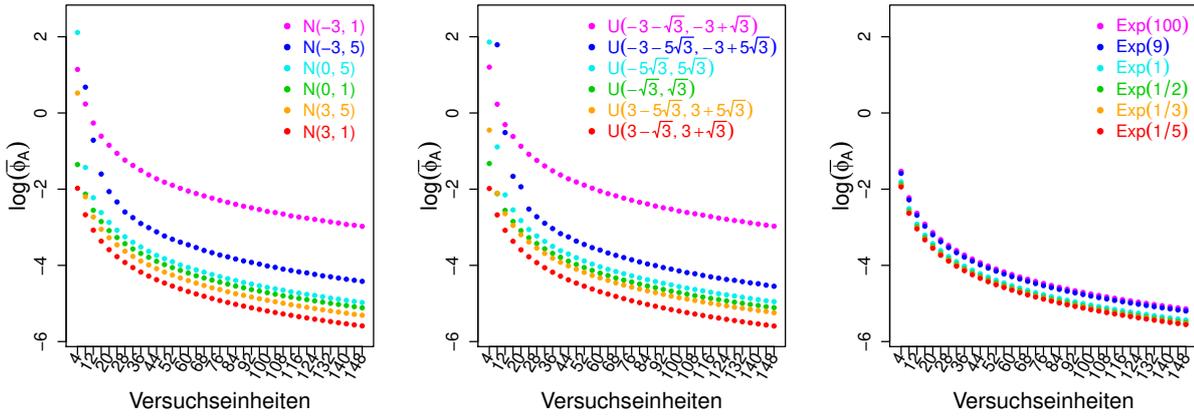


Abbildung 5.13: Logarithmierte gemittelte Werte des Φ_A -Kriteriums für das Williams-Design mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt $(\tau = \rho = 0)$.

die jedem einzelnen Eintrag $d(i, j)$ eine Behandlung $k \in \{1, \dots, v\}$ zufällig zuweisen, ist Abbildung 5.12 zu entnehmen. Alle sechs Grafiken a) bis f) liefern ein ähnliches Bild. Dabei ist festzustellen, dass die Designs unabhängig von der Verteilungswahl vergleichsweise geringe Effizienzen aufweisen. Im Median liegen hier die Effizienzen bei $n = 150$ Versuchseinheiten unter 0.7. Ebenso ist dies anhand der Abbildungen B.3 und B.6 zu erkennen. Zusammenfassend ist somit zu sehen, dass für sämtliche betrachtete Verteilungen der Blockeffekte des Williams-Design für $v = p = 3$ meist effizienter ist als eines der betrachteten Zufallsdesigns. Zudem gleichen die Effizienzen im Median und Mittelwert jenen des Williams-Designs für $v = p = 3$ im linearen Modell 5.1, wobei gleichzeitig auch die Streuung der Effizienz abnimmt.

Für den Fall $v = p = 4$ bildet das Williams-Design ein lateinisches Quadrat mit identischer Zeilen- sowie Spaltenanzahl. Dies bedeutet, dass jede Behandlung in jeder Zeile und in jeder Spalte genau einmal auftritt. Es besitzt die Form

$$\begin{array}{cccc}
 1 & 2 & 3 & 4 \\
 2 & 3 & 4 & 1 \\
 3 & 4 & 1 & 2 \\
 4 & 1 & 2 & 3
 \end{array} \tag{5.16}$$

und eine Φ_A - Effizienz im linearen einfachen Cross-over Modell von ≈ 0.9993 . Die Abbil-

dung 5.13 beinhaltet eine analoge Darstellung zu Abbildung 5.9 der logarithmierten gemittelten Werte des Φ_A -Kriteriums aus $r = 1000$ Szenarien mit zufällig erzeugten Blockeffekten für das Williams-Design mit $v = p = 4$. Dabei entstammen die Zufallszahlen auch hier der Normalverteilung (linke Grafik), stetigen Gleichverteilung (mittlere Grafik) und Exponentialverteilung (rechte Grafik), während die unterschiedlich farbigen Kurven die einzelnen Parametereinstellungen innerhalb einer Verteilung kennzeichnen. Die Ergebnisse ähneln stark jenen für das Williams-Design mit $v = p = 3$ (vgl. Abbildung 5.9). So ist auch hier zu sehen, dass die Φ_A -Kriterien bei gleichen oder ähnlichen Erwartungswerten bzw. Varianzen der Blockeffekte zu ähnlichen Ergebnissen führen. Es ist zu sehen, dass für die einzelnen Parametereinstellungen innerhalb einer Verteilung die logarithmierten gemittelten Kurven ähnlich zueinander verlaufen. Die Blautöne bzw. Rottöne beschreiben hier niedrige bzw. hohe Beobachtungswahrscheinlichkeiten. Für die beiden linken Grafiken bedeuten identische Farben, dass hier derselbe Erwartungswert und dieselbe Varianz vorliegen. Dies bestärkt die Vermutung, dass die Verteilungen im Rahmen der Simulationsstudie zu ähnlichen Ergebnissen führen. Eine detaillierte Darstellung des Verhaltens des Williams-Designs hinsichtlich seiner Φ_A -Effizienzen im Punkt $(\tau = \rho = 0)$ bei u. i. v. Blockeffekten ist für den Fall der Normalverteilung in Abbildung 5.14 zu finden, während sich im Anhang die Abbildungen B.7 bzw. B.10 mit den Ergebnissen bei stetig gleich- bzw. exponentialverteilten Blockeffekten in Form von Boxplots von $r = 1000$ Φ_A -Effizienzen befinden. Anhand dieses Beispiels soll insbesondere untersucht werden, wie der Einfluss einer höheren Anzahl an Perioden und Behandlungen bei zwei Designs mit ähnlichen Eigenschaften aussieht. Da es sich in beiden Fällen um Williams-Designs handelt, sind daher beide Designs für $v = p = 3$ und $v = p = 4$ sowohl balanciert als auch gleichmäßig. Somit gilt jeweils $\mathbf{N}_p(k, i) = n/v$, $\mathbf{N}_u(k, j) = p/v$ und $\mathbf{M}(k, q) = (1 - \mathbb{1}_{\{k=q\}})n(p-1)/v(v-1)$ für alle $1 \leq k, q \leq v$, $i = 1, \dots, p$ und $j = 1, \dots, n$. Es ist zu berücksichtigen, dass die beiden Designs hinsichtlich ihrer Effizienzen untereinander nicht vergleichbar sind, da sie unterschiedliche Modelle bzw. Modellparameter voraussetzen. Hier stellt sich vielmehr die Frage, ob das Verhalten der Effizienzen mit steigendem n unterschiedlich ist. Führt die Erhöhung der Behandlungen bzw. Perioden beispielsweise dazu, dass die Konvergenz später greift oder genau umgekehrt? Ist ein Unterschied der Streuung für geringe Stichprobenanzahlen festzustellen? Gibt es andere Auffälligkeiten? Es ist zu erkennen, dass die Ergebnisse für das Williams-Design mit $v = p = 4$ denen für den Fall $v = p = 3$ stark ähneln.

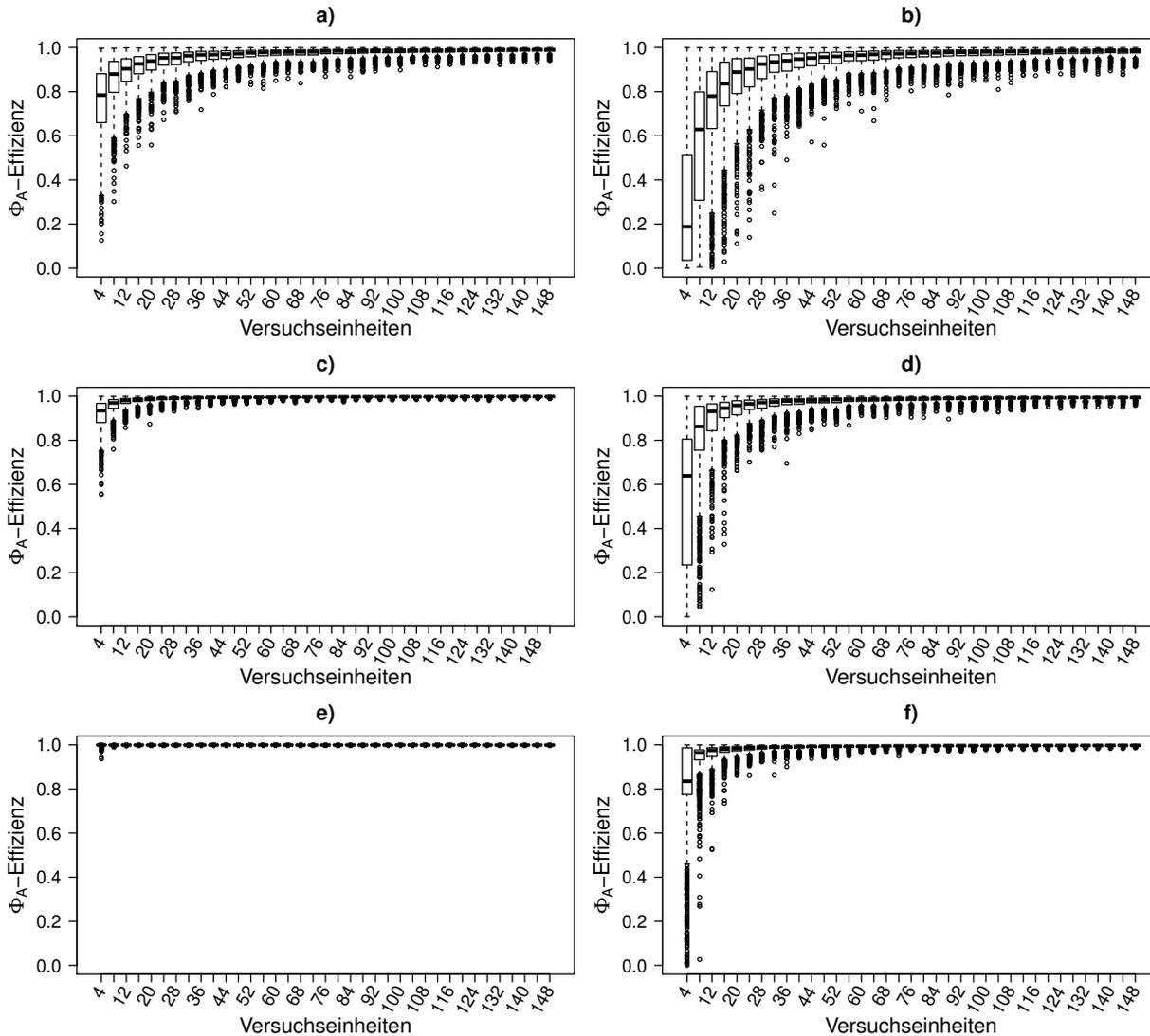


Abbildung 5.14: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Williams-Designs mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Insbesondere für Blockeffekte mit hohen Beobachtungswahrscheinlichkeiten weisen die Effizienzen eine geringe Varianz auf und liegen im Median sehr nahe an der Effizienz des Williams-Designs für $v = p = 4$ von ≈ 0.9993 . Zudem ist in den Grafiken a) bis f) zu sehen, dass bei einer Stichprobengröße von $n = 92$ flächendeckend eine Mindesteffizienz von 0.8 erreicht wird. Dies entspricht der Größenordnung für das Williams-Designs mit $v = p = 3$. Eine zusätzliche Betrachtung der Abbildungen B.7 und B.10 unterstützt die bisherigen Erkenntnisse. Auch hier ist ein ähnliches Verhalten wie für den Fall mit $v = p = 3$ sowohl zwischen den unterschiedlichen Verteilungen als auch Designs zu erkennen.

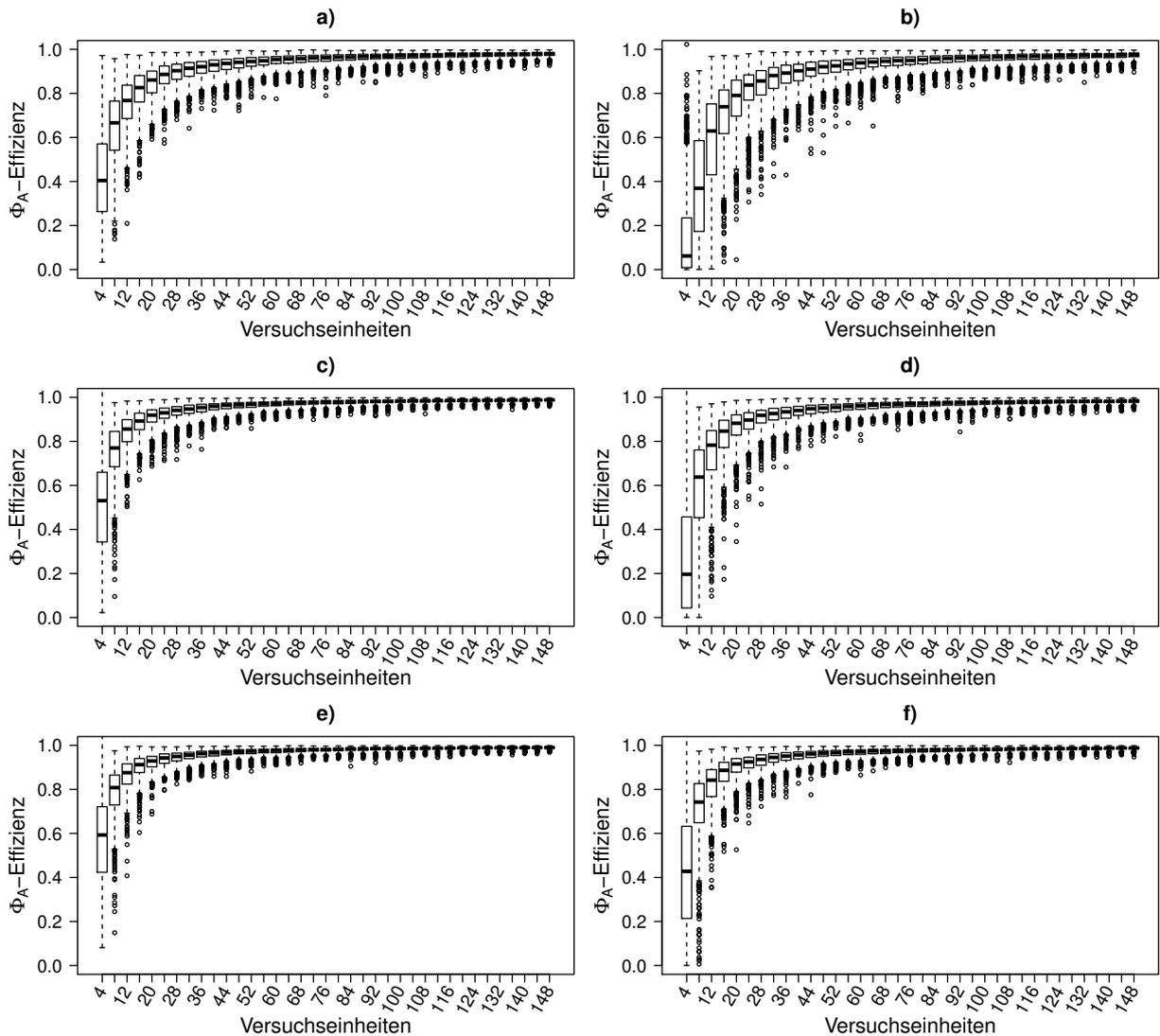


Abbildung 5.15: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen der Äquivalenzklasse $[1, 2, 3, 4]$.
 a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Somit scheint eine Hinzunahme einer Periode und einer Behandlung im Punkt ($\tau = \rho = 0$) bei u. i. v. Blockeffekten das Effizienzverhalten im Vergleich zu $v = p = 3$ nicht gravierend zu verändern. Die Zusammenfassung der Effizienzen für alle betrachteten Verteilungen aus Tabelle 5.2 bestätigt dieses Bild. Hier ist zu sehen, dass bei einer Mindestanzahl von 100 Versuchseinheiten in jedem Fall eine Effizienz von 85% und bei 148 Versuchseinheiten von mindestens 91% erreicht wird. Schließlich soll untersucht werden, wie sich die Effizienzen der Zufallsdesigns im Fall $v = p = 4$ verhalten.

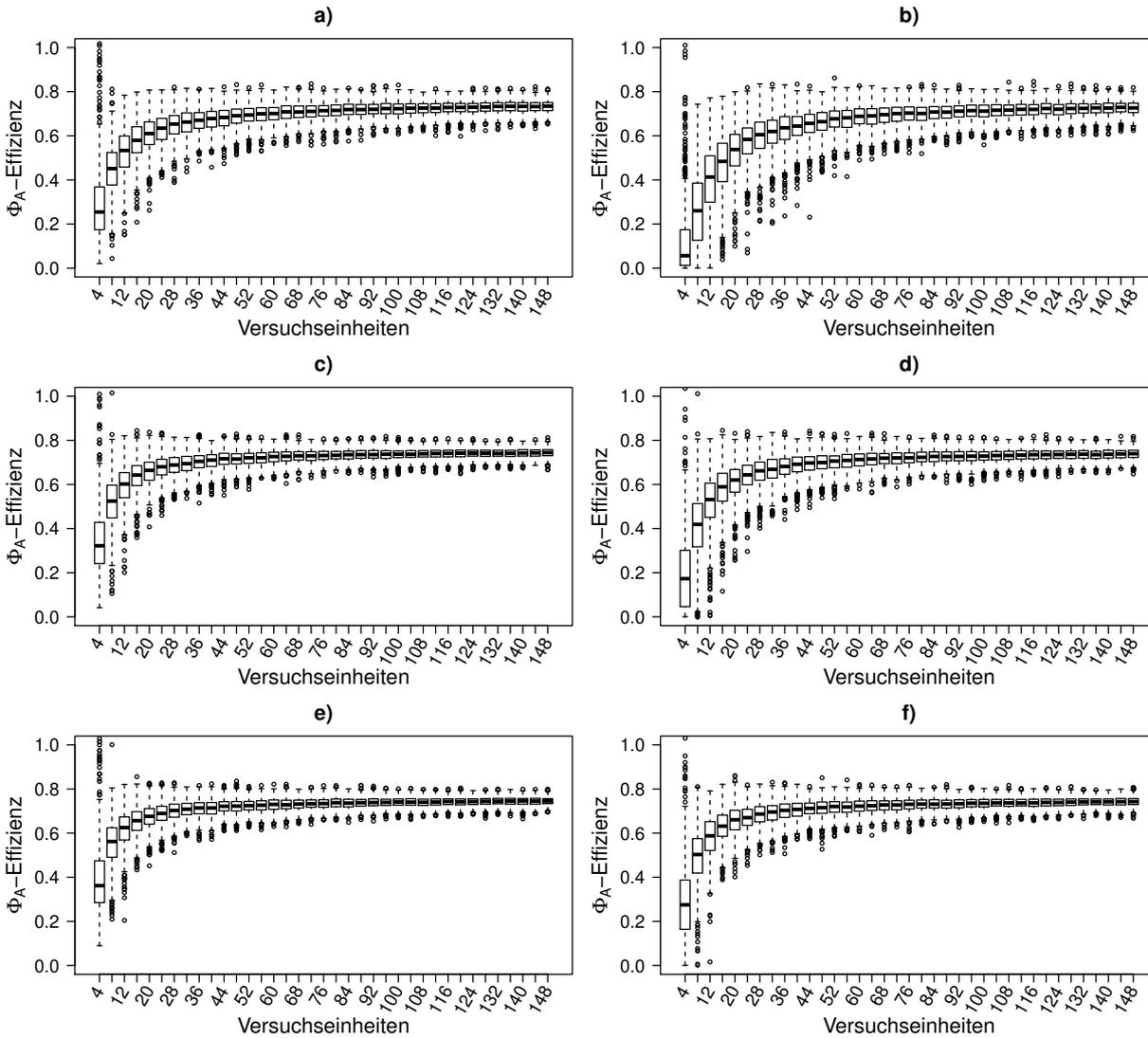


Abbildung 5.16: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

- a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Gibt es hier Unterschiede zum Fall einer Behandlung und Periode weniger oder ist auch hier das Williams-Design in den meisten Fällen effizienter als Zufallsdesigns? Die Zufallsdesigns, die den Abbildungen 5.15 zugrunde liegen, werden ähnlich zum Vorgehen im vorangegangenen Abschnitt zum Fall $v = p = 3$ erzeugt. Dabei werden für $v = p = 4$ sämtliche Sequenzen der Äquivalenzklasse mit der repräsentativen Sequenz $[1, 2, 3, 4]$ zugrunde gelegt. Konkret sind dies $4! = 24$ mögliche Sequenzen, aus denen n -malig mit Zurücklegen gezogen wird. Jede dieser vier Sequenzen ist gemäß (5.14) mit einer Wahrscheinlichkeit von $1 - (23/24)^n$ im Zufallsdesign vertreten, wobei n die Anzahl der Versuchseinheiten beschreibt. Die Abbildung 5.15 im

Fälle der Normalverteilung sowie die Abbildungen B.11 bei stetig gleichverteilten und B.11 bei exponentialverteilten Blockeffekten zeigen ein ähnliches Bild wie jenes für $v = 3$ Behandlungen und $p = 3$ Perioden. Gleiches gilt auch für die ausschließlich zufällig generierten Designs in den Abbildungen 5.16, B.12 und B.12. In allen Fällen lassen sich die Ergebnisse des vorherigen Abschnitts übertragen. Somit gibt es keinen Hinweis darauf, dass sich die Erhöhungen der zu untersuchenden Behandlungen oder Perioden in einer anderen Weise auf die Effizienzen der Designs auswirken. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse aus Kapitel 4 auf analytischer Basis unabhängig von der Anzahl der Behandlungen und Perioden gelten. Vielmehr ist von Interesse, ob sich die Konvergenzgeschwindigkeit verändert. Dazu werden in den nächsten beiden Abschnitten Designs für $v \neq p$ betrachtet. Zunächst wird ein Design untersucht, welches für den Fall $v > p$ konstruiert wird.

5.3.2 Generalized Youden Design ($v > p$)

In diesem Abschnitt wird exemplarisch für $v = 4$ Behandlungen und $p = 3$ Perioden ein Design für $v > p$ untersucht. Damit ist klar, dass kein Design existieren kann, welches *uniform on the units* ist. Jedoch kann versucht werden, ein Design zu konstruieren, was den gewünschten Eigenschaften möglichst nahe kommt. Dazu wird im Folgenden die Klasse der *Generalized Youden Designs* definiert (Kiefer, 1975a):

Definition 5.4 (Generalized Youden Design). *Ein Generalized Youden Design (GYD) für p Perioden und n Versucheinheiten ist eine $(p \times n)$ -Matrix mit Einträgen aus $\{1, \dots, v\}$, sodass*

a) *jede Behandlung $k \in \{1, \dots, v\}$ entweder $\lfloor \frac{p}{v} \rfloor$ -mal oder $(\lfloor \frac{p}{v} \rfloor + 1)$ -mal in jeder Spalte ($\mathbf{N}_u(k, j) \in \{\lfloor \frac{p}{v} \rfloor, \lfloor \frac{p}{v} \rfloor + 1\}$) für $j = 1, \dots, n$ und $\lfloor \frac{n}{v} \rfloor$ -mal oder $(\lfloor \frac{n}{v} \rfloor + 1)$ -mal in jeder Zeile ($\mathbf{N}_p(k, i) \in \{\lfloor \frac{n}{v} \rfloor, \lfloor \frac{n}{v} \rfloor + 1\}$) für $i = 1, \dots, p$ auftritt,*

b) *für zwei verschiedene Behandlungen $k \neq l$ mit $k, l \in \{1, \dots, v\}$:*

$$\lambda_u := \sum_{j=1}^n \mathbf{N}_u(k, j)\mathbf{N}_u(l, j) \text{ bzw. } \lambda_p := \sum_{i=1}^p \mathbf{N}_p(k, i)\mathbf{N}_p(l, i) \text{ gilt.}$$

Wie ein solches Design für den Fall $v = 4$ und $p = 3$ aussehen kann, ist in (5.17) zu sehen:

$$\begin{array}{cccccccccccc} 1 & 2 & 3 & 4 & 1 & 2 & 3 & 4 & 1 & 2 & 3 & 4 \\ 2 & 1 & 4 & 3 & 3 & 4 & 1 & 2 & 4 & 3 & 2 & 1 \\ 3 & 4 & 1 & 2 & 4 & 3 & 2 & 1 & 2 & 1 & 4 & 3 \end{array} \quad (5.17)$$

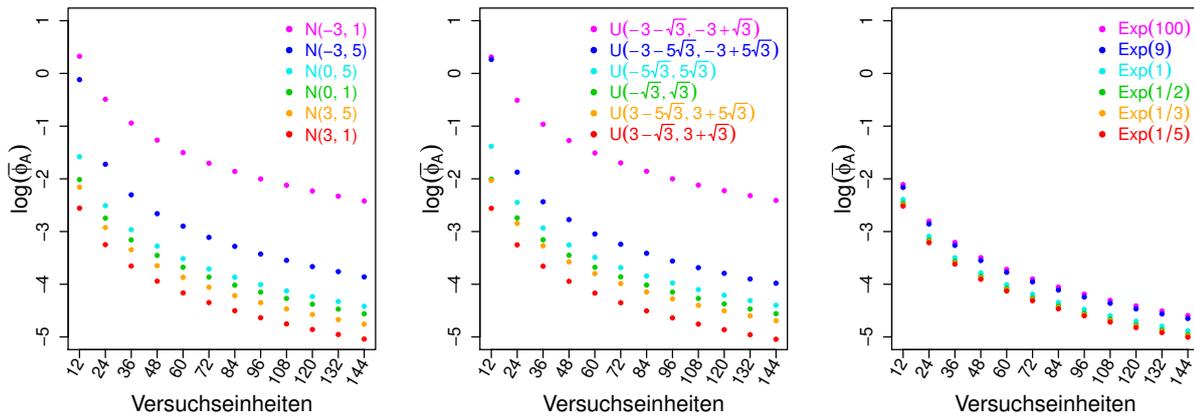


Abbildung 5.17: Mittlere logarithmierte Werte des Φ_A -Kriteriums für das GYD mit $v = 4, p = 3, n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = 0$).

Das Design (5.17) besitzt im einfachen linearen Cross-over Modell eine Φ_A - Effizienz von ≈ 0.9963 und kann mittels der R-Funktion `des.MOLS()` aus dem Paket `crossdes` (Sailer, 2013) bestimmt werden. Diese Funktion dient zur Bestimmung von GYDs, die für Carry-over Effekte balanciert sind.

Das Design (5.17) erfüllt die Eigenschaften aus Definition 5.4 wie folgt: Da jede Behandlung $k \in \{1, \dots, 4\}$ genau $\lfloor \frac{p}{v} \rfloor = \lfloor \frac{3}{4} \rfloor = 0$ -mal oder $\lfloor \frac{p}{v} \rfloor + 1 = 1$ -mal in jeder Spalte und genau $\lfloor \frac{12}{4} \rfloor = 3$ -mal in jeder Zeile vertreten ist, ist Eigenschaft a) aus Definition 5.4 erfüllt. Die Eigenschaft b) aus Definition 5.4 bedeutet, dass die Häufigkeit, mit der zwei verschiedene Behandlungen $k \neq l$ mit $k, l \in \{1, \dots, v\}$ gemeinsam in einer Spalte bzw. Zeile auftreten, jeweils gleich ist. Da in (5.17) gilt, dass jede Behandlung $k \in \{1, \dots, 4\}$ in jeder Zeile dreimal auftritt, treten zwei verschiedene Behandlungen auch gleich häufig in einer Zeile auf. Hier gilt $\lambda_p = 27$. Weiter gilt, dass zwei unterschiedliche Behandlungen $k \neq l$ mit $k, l \in \{1, \dots, v\}$ genau sechsmal gemeinsam in einer Spalte auftreten. Beispielsweise treten die Behandlung 1 und 2 in den Sequenzen (Spalten) s_1, s_2, s_7, s_8, s_9 und s_{10} gemeinsam auf. Analog lässt sich dies für die übrigen paarweisen Kombinationen durchführen. Hier gilt $\lambda_u = 6$. Das so konstruierte Design besitzt somit die Eigenschaft, dass es für alle Ordnungen des Carry-over-Effekts balanciert ist und somit insbesondere auch für die einfachen Carry-over Effekte, die im Rahmen sämtlicher Analysen von Interesse sind.

Die Grafiken in Abbildung 5.17 beinhalten die logarithmierten gemittelten Werte des Φ_A -Kriteriums für unterschiedliche Verteilungen der Blockeffekte. Dabei wird in der linken

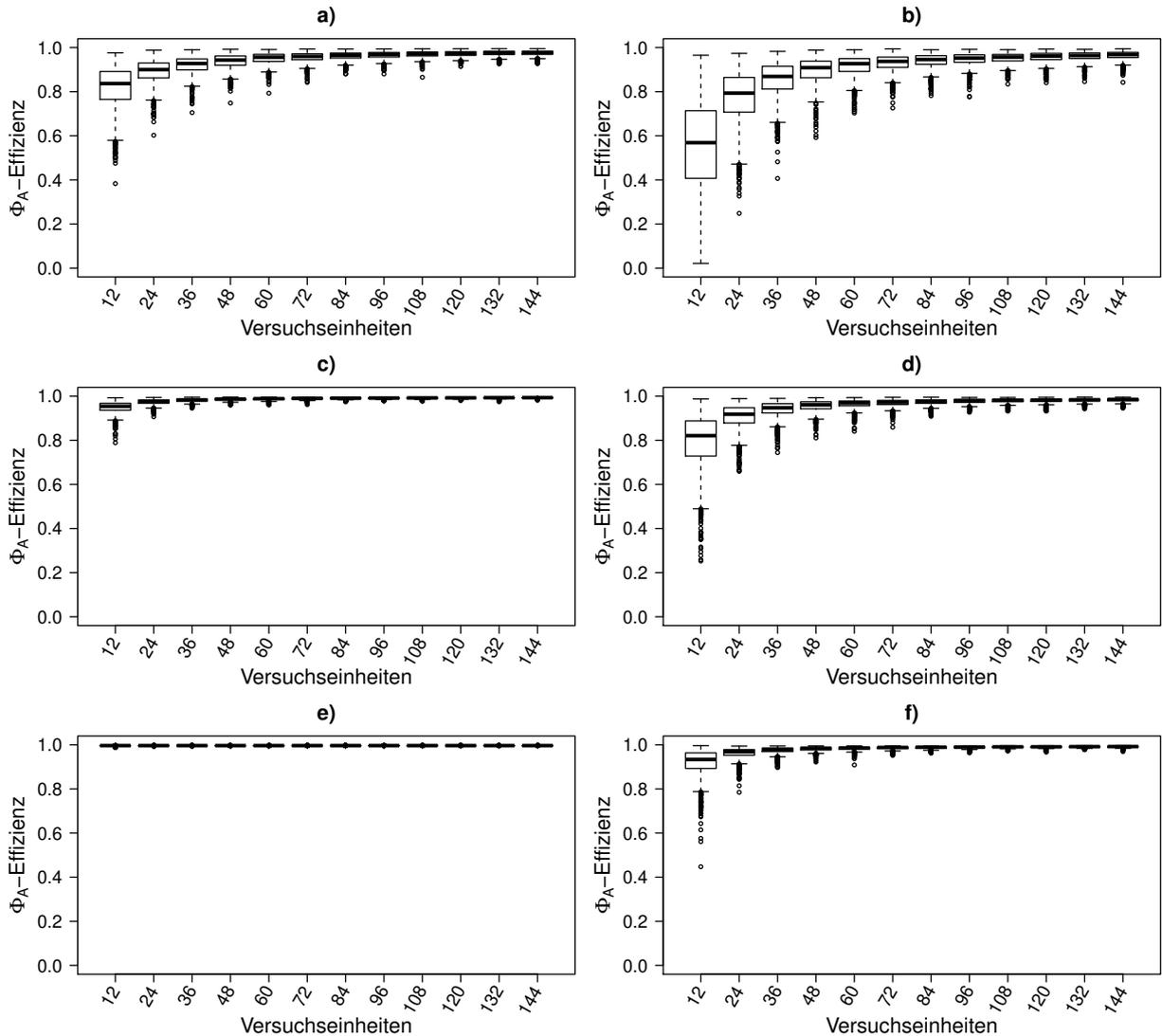


Abbildung 5.18: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des GYDs mit $v = 4, p = 3, n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

- a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Grafik die Normalverteilung, in der mittleren die stetige Gleichverteilung und rechts die Exponentialverteilung für die Blockeffekte unterstellt, sodass die gleichen Verteilungen wie in den vorangegangenen Analysen zum Williams-Design betrachtet werden. Gleichzeitig wird die Effizienz des GYD analog im Punkt ($\tau = \rho = \mathbf{0}$) bestimmt. Die Ergebnisse beziehen sich somit ausschließlich auf mögliche lokale Optima. Es ist zu sehen, dass die Menge der ausgewerteten Designs geringer ist als im vorherigen Abschnitt, was sich darin begründen lässt, dass maximal $\lfloor 150/n_0 \rfloor = 12$ Wiederholungen des Designs betrachtet werden bis das Stoppkriterium (vgl. Abbildung 5.1) erfüllt wird. Der Verlauf der einzelnen Kurven ähnelt denen aus

den Abbildungen 5.9 und 5.13 stark. Auch hier ist anhand der beiden linken Grafiken zu sehen, dass für negative Erwartungswerte bei gleichzeitig geringen Varianzen der Blockeffekte die durchschnittliche Varianz der geschätzten Behandlungskontraste am höchsten ist und mit steigendem Erwartungswert sinkt. Letzteres ist auch für die Exponentialverteilung zu sehen. Die Betrachtung der Grafik 5.18 zu den Φ_A -Effizienzen des GYD bei normalverteilten Blockeffekten lässt erkennen, dass insbesondere bei moderaten Zensierungswahrscheinlichkeiten für $\mu \geq 0$ bereits bei Erreichen der Mindeststichprobengröße nach DIN EN ISO 11136 (2017) für 108 Versuchseinheiten wenig Streuung der Φ_A -Effizienzen in der Nähe der Φ_A -Effizienz des linearen Modells von ≈ 0.9963 zu erkennen ist. Unabhängig von der Parametereinstellung wird hier bereits eine Mindesteffizienz von 0.8652 erreicht, die bei Erreichen des Stoppkriteriums mit 144 Versuchseinheiten auf 0.9274 ansteigt. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch für das Verhalten der Φ_A -Effizienzen bei stetig gleichverteilten Blockeffekten (Abbildung B.13) und exponentialverteilten Blockeffekten (Abbildung B.16). Auch für das GYD lässt sich aus Tabelle 5.2 eine Zusammenfassung der Φ_A -Effizienzen über alle Verteilungen der Blockeffekte einsehen. Hier ist zu sehen, dass bei einmaliger Wiederholung des Designs, also unter $n = n_0 = 12$, niedrige Effizienzen von 0.0079 in schlecht konditionierten Fällen erreicht werden können. Wird hingegen die DIN Bedingung eingehalten, liegt diese Mindesteffizienz bei 0.8202 und das 3. Quartil liegt nur um 0.0001 unterhalb der Effizienz des linearen Modells. Letzteres ist auch für die höhere Stichprobengröße von 144 Versuchseinheiten festzuhalten. Hier steigt die Mindesteffizienz auf 0.8421. Im Mittel wird bei 108 und 144 Versuchseinheiten eine Effizienz von ca. 98% erreicht.

Die zusätzliche Betrachtung der Zufallsdesigns in den Abbildungen 5.19 und 5.20 verdeutlicht noch einmal den Vorteil, den das GYD mit seinen Eigenschaften liefert. Dabei liegen dem sequenziell erzeugten Design sämtliche Sequenzen zugrunde, in denen drei der vier Behandlungen enthalten sind. Konkret sind dies

$$\frac{v!}{(v-p)!} = \frac{4!}{1!} = 24$$

mögliche Sequenzen, die zufällig mit Zurücklegen gezogen werden. Die Ergebnisse zu den anderen beiden Verteilungen aus den Abbildungen B.14, B.15, B.17 sowie B.18 unterstreichen die bisherigen Ergebnisse (siehe Anhang B, S. 202 ff.).

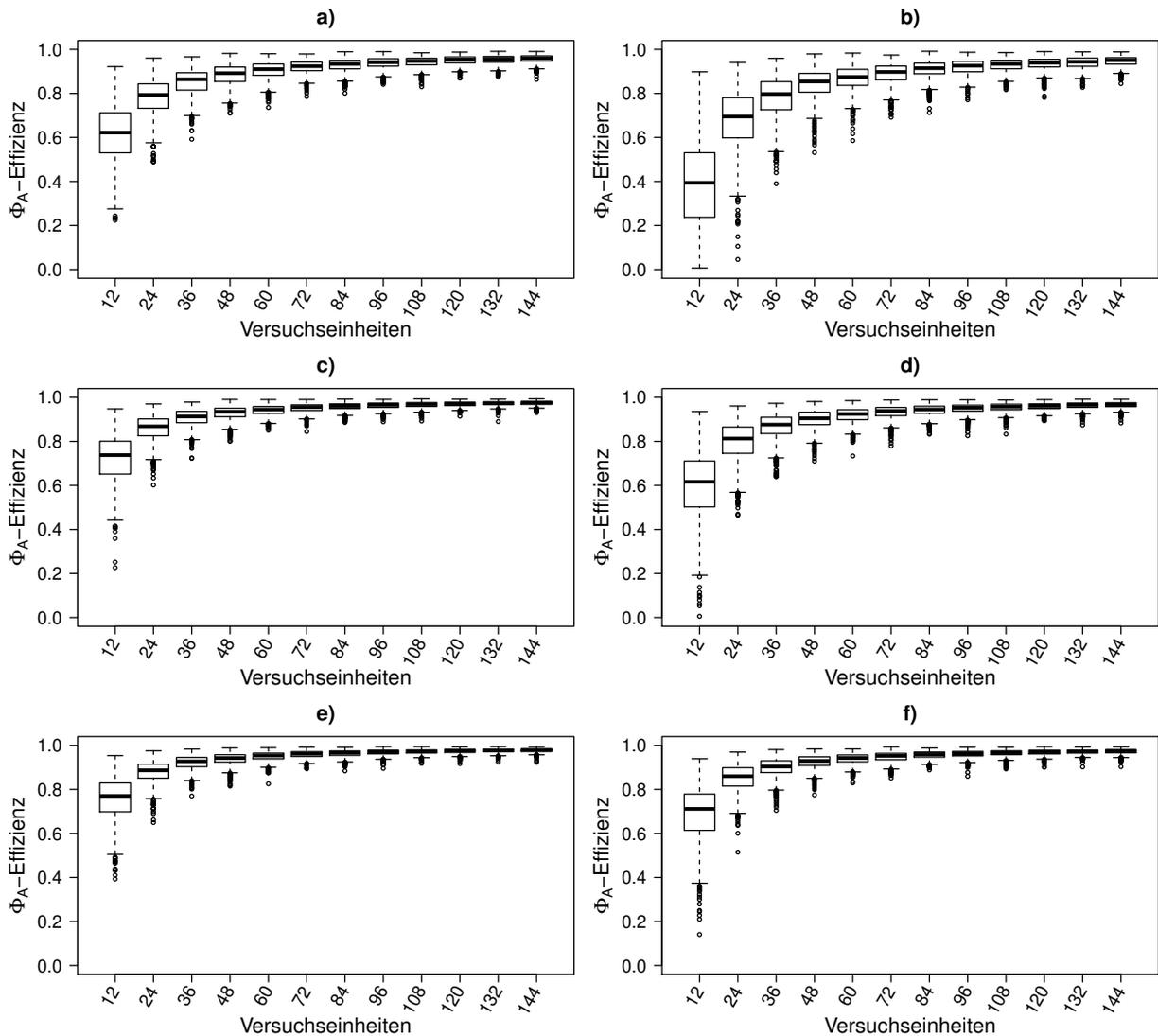


Abbildung 5.19: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen aller Permutationen ohne Wiederholungen p aus v zu ziehen.

- a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

In allen Fällen streuen die Effizienzen stärker und für rein zufällig erzeugte Designs wird für $n = 144$ eine Effizienz im Intervall $[0.62426, 0.8347]$ mit einem Mittelwert von 0.7413 erreicht. Somit liegen die Effizienzen im Mittel unterhalb der Mindesteffizienz des GYDs bei $n = 144$. Für das Design aus zufällig mit Zurücklegen gewählten Sequenzen des GYDs ist eine Konvergenz gegen die Effizienz des GYD im linearen einfachen Cross-over Modell zu erkennen, jedoch konvergieren die Effizienzen langsamer und weisen eine größere Streuung auf. Somit besitzt das GYD in den meisten Fällen einen Vorteil gegenüber zufällig erzeugten Designs und ist aufgrund der Unbekanntheit der wahren Blockeffekte zu empfehlen.

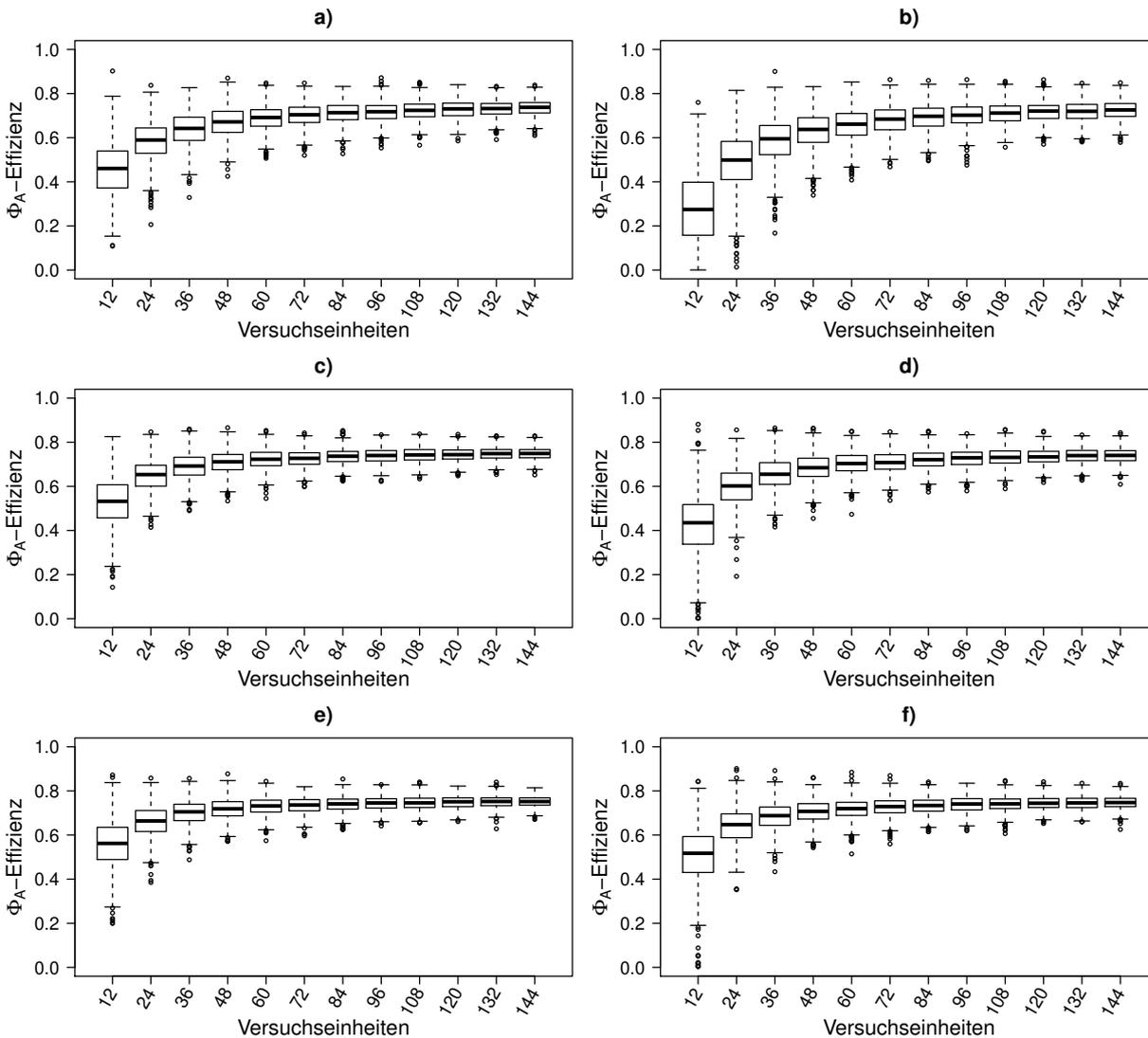


Abbildung 5.20: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

5.3.3 Strongly balanced (uniform) Designs ($v < p$)

In diesem Unterkapitel wird schließlich der dritte mögliche Fall berücksichtigt, in dem die Anzahl der Perioden größer als die Anzahl der Behandlungen ist. Die Voraussetzung $v < p$ ermöglicht es, ein Design zu konstruieren, das die Eigenschaft der vollständigen Balanciertheit erfüllt und gleichzeitig gleichmäßig ist. Während in einem balancierten Design sämtliche disjunkte Behandlungen gleichhäufig aufeinander treffen, schließt die Eigenschaft der strengen Balanciertheit (*strongly balanced*) mit ein, dass auch gleiche Behandlungen gleich häufig auf-

Algorithmus 1 Stongly balanced uniform Design nach Cheng und Wu (1980)**Require:** $v, n, \kappa \in \mathbb{N}$

- 1: **if** $v^2|n$ und κ gerade **then**
- 2: $\mathbf{a}^T \leftarrow (0, \dots, v-1)^T$
- 3: $\mathbf{b}_0^T \leftarrow (0, \dots, 0, \dots, v-1, \dots, v-1)^T$ (v -malige Wiederholung jedes Elements in \mathbf{a})
- 4: $\mathbf{c}_0^T \leftarrow (0, \dots, v-1, \dots, 0, \dots, v-1)^T$ (v -malige Wiederholung des gesamten Vektors \mathbf{a})
- 5: $\mathbf{A}_0 \leftarrow \begin{bmatrix} \mathbf{b}_0^T \\ \mathbf{c}_0^T \end{bmatrix}$
- 6: **for** $k \in \{1, \dots, v-1\}$ **do**
- 7: $x \leftarrow k \pmod{v}$
- 8: $\mathbf{b}_k^T \leftarrow (\mathbf{b}_0 + x)^T \pmod{v}$ (jedes Element)
- 9: $\mathbf{c}_k^T \leftarrow (\mathbf{c}_0 + x)^T \pmod{v}$ (jedes Element)
- 10: $\mathbf{A}_k \leftarrow \begin{bmatrix} \mathbf{b}_k^T \\ \mathbf{c}_k^T \end{bmatrix}$
- 11: **end for**
- 12: $d \leftarrow \begin{bmatrix} \mathbf{A}_0 \\ \vdots \\ \mathbf{A}_{v-1} \end{bmatrix} + 1$
- 13: **if** $\kappa > 2$ **then**
- 14: Füge d $\kappa/2$ -mal zeilenweise zusammen.
- 15: **end if**
- 16: **end if**
- 17: **return** $d \in \Omega_{v,p=\kappa v,n=v^2}$ (strongly balanced uniform)

einandertreffen, wie es in Definition 5.2 durch $M(k, q) = n(p-1)/v^2$ für alle $1 \leq k, q \leq v$ beschrieben ist. Zudem erfüllt das Design die Eigenschaft, dass es gleichmäßig ist, was sowohl für die Versuchseinheiten als auch Perioden gilt. Ein solches Design ist in der Literatur vielfach unter dem Namen *stongly balanced uniform Design* bekannt. Die Autoren Cheng und Wu (1980) erläutern unter anderem die Konstruktion eines solchen Designs aus der Menge $\Omega_{v,p=\kappa v,n}$. Dabei zeigen sie:

Behauptung 5.4. *Wenn die Bedingungen, dass $v^2|n$ und $p/v = \kappa$ gerade ganze Zahlen sind, erfüllt werden, existiert ein strongly balanced uniform Design in $\Omega_{v,\kappa v,n}$.*

Beweis. (Cheng und Wu, 1980, S. 1276). □

Ein solches Design lässt sich beispielsweise durch den Algorithmus 1 erzeugen.

Für $v = 3$ Behandlungen lässt sich mittels des Algorithmus 1 ein strongly balanced uniform Design für die Designmenge $\Omega_{v=3,p=6,n=9}$ erzeugen. Es besitzt die Form

$$\begin{array}{ccccccccc}
 1 & 1 & 1 & 2 & 2 & 2 & 3 & 3 & 3 \\
 1 & 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 & 2 & 3 \\
 2 & 2 & 2 & 3 & 3 & 3 & 1 & 1 & 1 \\
 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 \\
 3 & 3 & 3 & 1 & 1 & 1 & 2 & 2 & 2 \\
 3 & 1 & 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 & 2
 \end{array} \quad (5.18)$$

Im linearen Modell mit einem einfachen Carry-over Effekt besitzt dieses Design eine Φ_A -Effizienz von 1. Unter der Anwendung von Behauptung 5.3 gilt in diesem speziellen Fall, dass es wegen der Eigenschaft der Gleichmäßigkeit in den Perioden und Versuchseinheiten universell optimal im linearen Modell ohne Carry-over-Effekte und durch die zusätzliche Eigenschaft der vollständigen Balanciertheit universell optimal im linearen Modell mit Carry-over Effekten ist. Mit den Ergebnissen aus Kapitel 4 kann somit gefolgert werden, dass das Design im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen im Punkt ($\tau = \rho = 0$) mit u. i. v. Blockeffekten mit steigendem n gegen ein universell optimales Design konvergiert. Die Abbildung 5.21 beinhaltet den Verlauf der logarithmierten mittleren Werte für das Φ_A -Kriterium bei normalverteilten (links), stetig gleichverteilten (Mitte) und exponentialverteilten (rechts) Blockeffekten mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten. Wie in den vorherigen Abschnitten erläutert wird, signalisieren die unterschiedlichen Farben der Verlaufskurven unterschiedliche Parametereinstellungen. Auch hier ist zu sehen, dass die Kurven innerhalb der einzelnen Grafiken verschoben sind. Diese Verschiebung ist wiederum durch die unterschiedlichen Zensierungswahrscheinlichkeiten erklärt. In den beiden linken Grafiken sind die höchsten Φ_A -Werte bei hohen Zensierungswahrscheinlichkeiten (Blau- und Lilatöne) zu sehen. Für die Exponentialverteilung gibt es hingegen kaum Unterschiede, da sich hier die Zensierungswahrscheinlichkeiten im Mittel nur geringfügig unterscheiden. Im Folgenden werden die Φ_A -Effizienzen und deren Verhalten für die bereits in Abbildung 5.21 untersuchten Verteilungen bei steigender Anzahl an Versuchseinheiten beschrieben. Dabei werden die Effizienzen des Cheng und Wu (1980)-Designs mit Effizienzen von Zufallsdesigns aus der Menge $\Omega_{v=3,p=6,n=9}$ verglichen. Die Abbildung 5.22 zeigt anhand

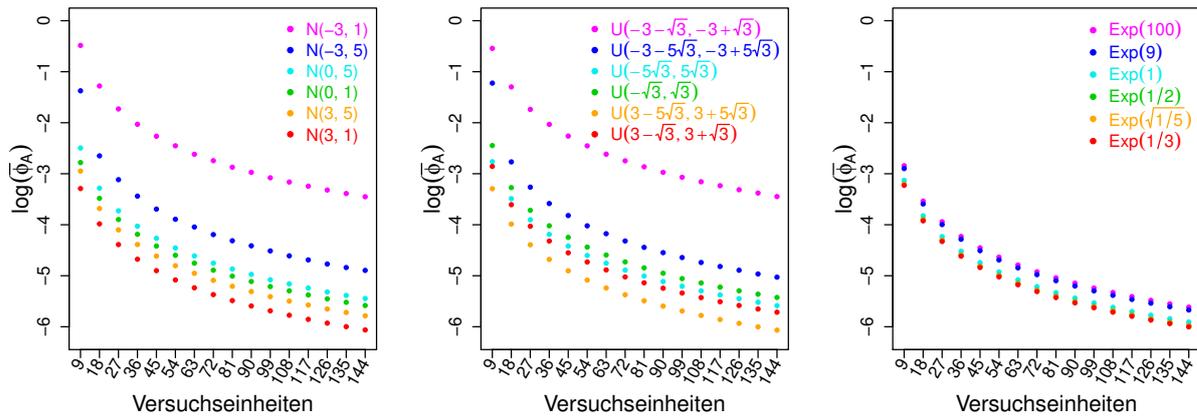


Abbildung 5.21: Mittlere logarithmierte Werte des Φ_A -Kriteriums für das strongly balanced uniform Design mit $v = 3$, $p = 6$, $n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = 0$).

von Boxplots den Verlauf der Φ_A -Effizienzen bei steigender Anzahl an Versuchseinheiten n für normalverteilte Blockeffekte mit sechs verschiedenen Parametereinstellungen. Zeilenweise unterliegen die Grafiken den Erwartungswerten $\mu \in \{-3, 0, 3\}$ und spaltenweise den Standardabweichungen $\sigma = 1$ (links) und $\sigma = 5$ (rechts). Es ist zu sehen, dass auch in diesem Fall mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten die Φ_A -Effizienzen an Streuung verlieren und scheinbar gegen einen festen Wert konvergieren. Dies bestätigen auch die Grafiken zu dem Cheng und Wu (1980)-Design mit $v = 3$ bei stetig gleichverteilten (siehe Anhang Abbildung B.20, S. 208) und exponentialverteilten (siehe Anhang Abbildung B.23, S. 211) Blockeffekten. Die Tabelle 5.2 zu den 18 zusammengefassten Verteilungen der Blockeffekte und den daraus resultierenden Φ_A -Effizienzen zeigt, dass für dieses Design nur wenige Effizienzen nach unten ausreißern und bereits für $n_0 = 9$ das erste Quartil bei einer Effizienz von ca. 95% liegt. Für die Mindeststichprobengröße ($n > 100$) nach DIN EN ISO 11136 (2017) liegt die minimal beobachtete Effizienz bereits bei ca. 88% und das erste Quartil nahe dem Optimum von Eins. Es kann geschlussfolgert werden, dass dieses Design nur in seltenen Fällen ineffizient ist.

Der Umstand, dass die Effizienzen des Cheng und Wu (1980)-Designs derartig hoch sind, macht einen Vergleich mit den zugehörigen Zufallsdesigns nahezu redundant. Die Grafiken 5.23 und 5.24 bestätigen dies. In beiden Fällen streuen die Φ_A -Effizienzen stärker und liegen meist unterhalb deren des Cheng und Wu (1980)-Designs (vgl. Abbildungen 5.23 und 5.24). Dabei werden die Zufallsdesigns aus Abbildung 5.23 so erzeugt, dass sämtliche Sequenzen betrachtet werden, die die Eigenschaft *uniform on the units* erfüllen.

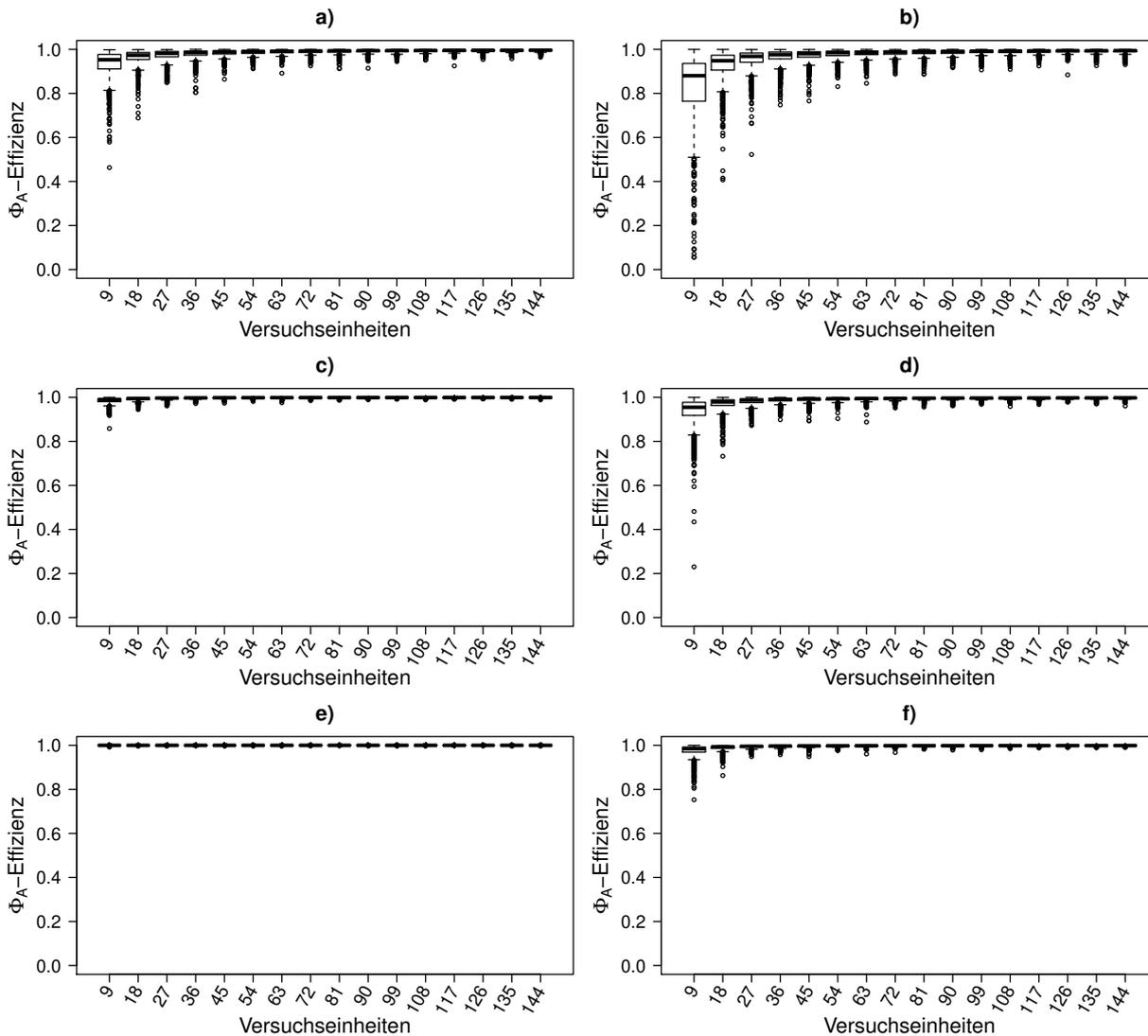


Abbildung 5.22: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des strongly balanced uniform Designs mit $v = 3$, $p = 6$, $n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.
 a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Dies bedeutet, dass jede Behandlung genau zweimal in einer Sequenz auftritt. Da $\kappa = p/v$ eine ganze Zahl ist, kann die Anzahl der möglichen Sequenzen wie folgt bestimmt werden:

$$\frac{p!}{\kappa!^v} = \frac{6!}{2!^3} = 90.$$

Somit liegen dem Zufallsdesign jeweils 90 mögliche Sequenzen zugrunde, von denen in jedem Iterationsschritt n Sequenzen zufällig mit Zurücklegen gezogen werden.

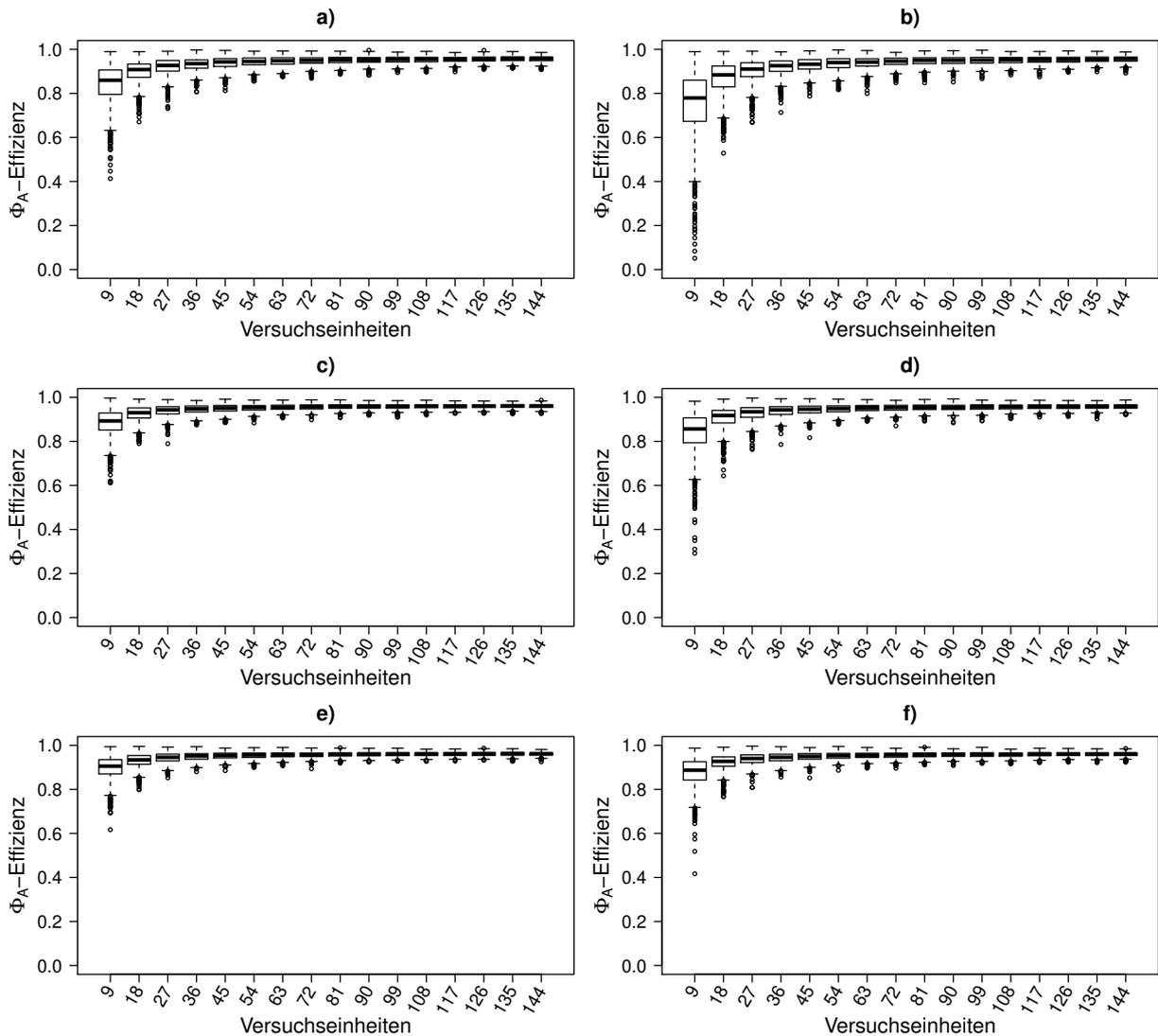


Abbildung 5.23: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 6, n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten gleichmäßigen Sequenzen.

- a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Das Zufallsdesign aus Abbildung 5.24 beruht auf einer reinen Zufallsauswahl. Hier wird jedes Element $d(i, j) \in \{1, \dots, v\}$ zufällig gewählt. Somit sind die Sequenzen nicht mehr zwingend *uniform on the units*. Die sequenziell erzeugten Designs weisen wie in den vorherigen Fällen zwar bessere Werte auf, unterliegen in ihrer Effizienz dennoch dem festen Design. Das feste Design mit seinen bekannten Eigenschaften ist ein weiteres Mal vorzuziehen. Der Nachteil des Designs von Cheng und Wu (1980) kann je nach Anwendungsgebiet in der hohen Anzahl an Perioden liegen.

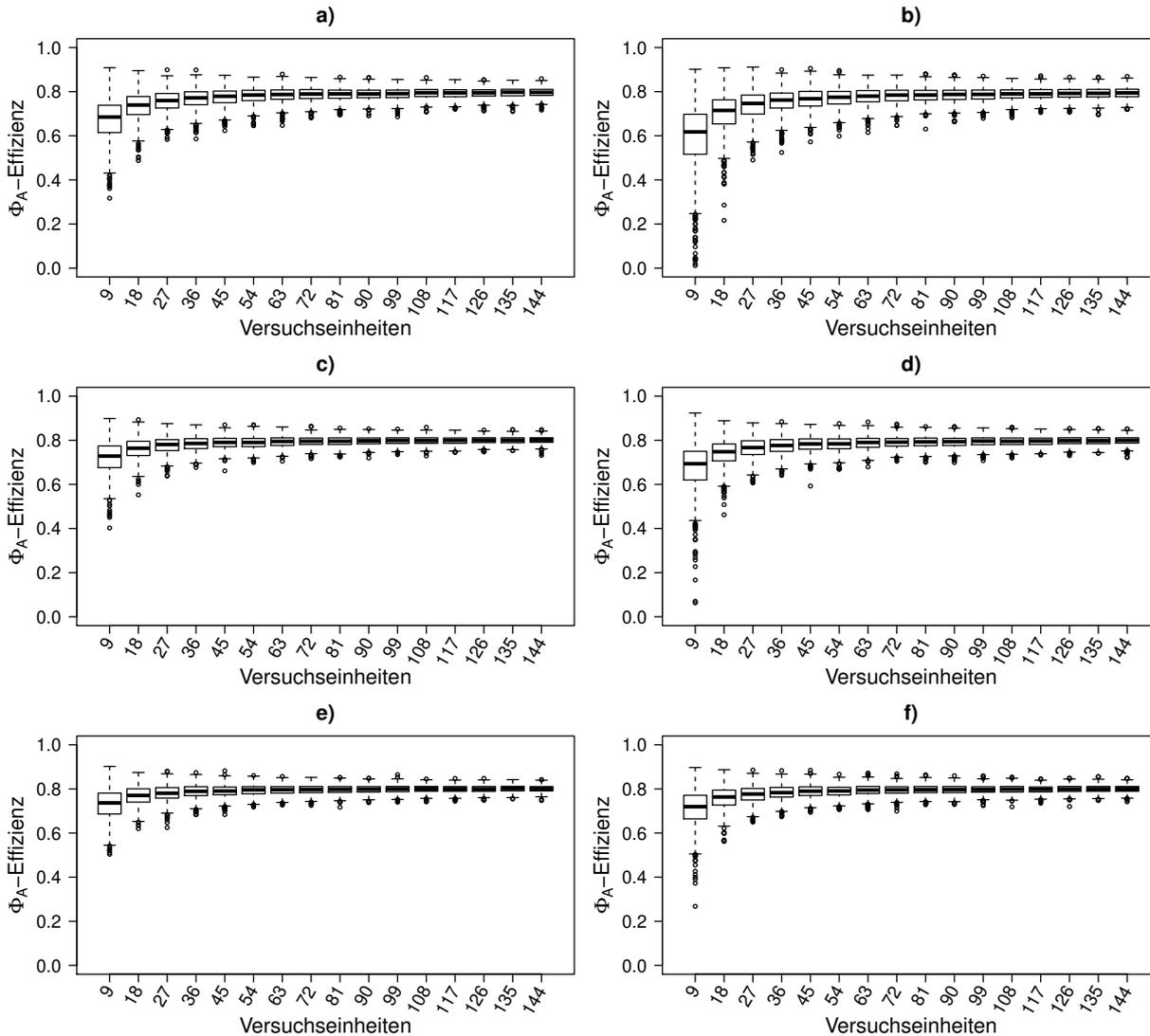


Abbildung 5.24: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 6, n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

In diesem Fall gilt $p = 2v$. Insbesondere in sensorischen Experimenten ist es denkbar, dass eine hohe Anzahl an Perioden zu einer Ermüdung der Probanden bzw. zu hohen Zensierungswahrscheinlichkeiten insbesondere in den „späten“ Perioden führt. Dies würde bedeuten, dass die Hinzunahme von Perioden nur einen geringen Informationsgewinn beinhaltet. Für Fälle, in denen trotz der Bedingung $v < p$ möglichst wenige Perioden erwünscht sind, wird ein Design für den Fall $p = v + 1$ vorgestellt.

Eine Klasse dieser Designs wird in der Literatur vielfach unter dem Namen *Extra-period Design* diskutiert. Gemäß Lucas (1957) wird im Folgenden ein Design beschrieben, das auf dem Williams-Design aufbaut und somit einem spaltenweise vollständigen generalisierten lateinischen Quadrat entstammt. Wie der Name des Designs bereits verrät, handelt es sich um ein Design mit einer Extra-Periode. Für das Beispiel mit $v = 3$ und $p = 4$ bedeutet das, dass dem Williams-Design aus (5.8) eine weitere Periode durch Wiederholung der letzten Periode hinzugefügt wird. So wird aus einem Design, das vorher balanciert war, ein vollständig balanciertes Design wie es in (5.19) zu sehen ist:

$$\begin{array}{cccccc} 1 & 2 & 3 & 3 & 1 & 2 \\ 2 & 3 & 1 & 2 & 3 & 1 \\ 3 & 1 & 2 & 1 & 2 & 3 \\ 3 & 1 & 2 & 1 & 2 & 3 \end{array} \quad (5.19)$$

Durch die Wiederholung der letzten Periode verliert das Design jedoch die Eigenschaft, dass es im Gegensatz zum Design von Cheng und Wu (1980) gleichmäßig hinsichtlich der Versuchseinheiten ist. Es wird zwar die Eigenschaft der vollständigen Balanciertheit hinzugewonnen, dafür ist das Design jedoch nur gleichmäßig hinsichtlich der Perioden. Das Design ist insbesondere für die Durchführung von in Carry-Over Experimenten sehr beliebt, da es im linearen Modell mit einfachen Carry-over Effekten unter anderem eine Φ_A -Effizienz von Eins unter allen Designs aus $\Omega_{v=3,p=4,n=6}$ besitzt. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Designs (5.18) und (5.19) nicht direkt miteinander vergleichbar sind, da sie aus unterschiedlichen Design-Mengen stammen. Beide Designs sind für die gleiche Anzahl an Behandlungen mit $v = 3$ konstruiert. Dabei wird das Design von Cheng und Wu (1980) stets mehr Information generieren, da es mehr Perioden und Versuchseinheiten voraussetzt. Es wird im Gegenzug aber auch „teurer“ sein. Hier entscheiden insbesondere die als unbekannt geltenden Beobachtungswahrscheinlichkeiten, welches Design ratsam ist. An dieser Stelle wäre beispielsweise eine Expertenmeinung oder das Wissen aus ähnlichen Studien hilfreich. Die Simulationsergebnisse sind somit immer auf die vorgegebene Designklasse beschränkt, sodass nur Aussagen darüber getätigt werden können, ob das Design unter allen Designs aus $\Omega_{v,p,n}$ mit fest vorgegebenen v und p gute Eigenschaften besitzt.

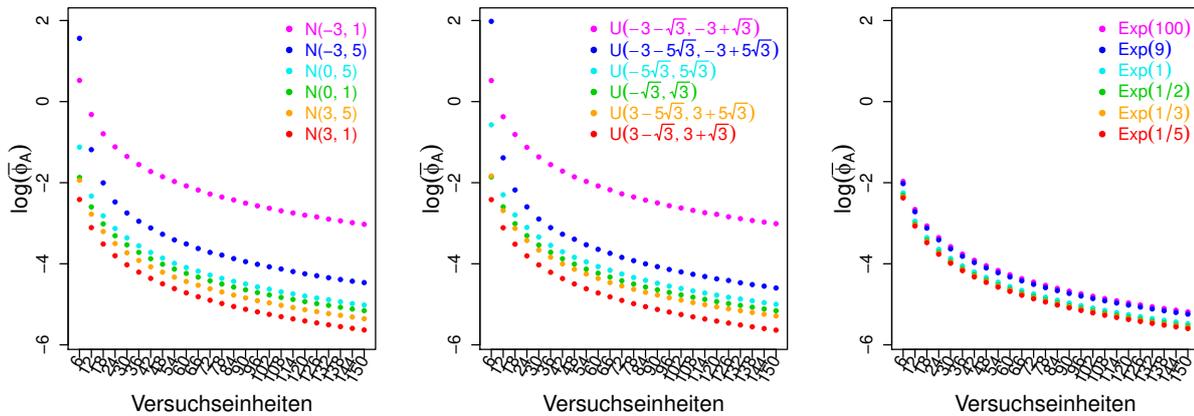


Abbildung 5.25: Mittlere logarithmierte Werte des Φ_A -Kriteriums für das Extra-period Design mit $v = 3$, $p = 4$, $n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = 0$).

Die Abbildung 5.25 kann analog zur Abbildung 5.9 betrachtet und interpretiert werden. Hier ist zu sehen, dass die Verläufe in Abbildung 5.25 denen aus Abbildung 5.9 stark ähneln, wobei für das Φ_A -Kriterium aufgrund zusätzlicher Informationen durch die vierte Periode ohnehin geringere Werte zu erwarten sind (unterschiedliche Skalen entlang der y -Achse). Die Abbildung 5.26 beinhaltet die Boxplots der Φ_A -Effizienzen bei steigender Anzahl an Versuchseinheiten für normalverteilte Blockeffekte beim Extra-period Design mit $v = 3$, $p = 4$ und $n_0 = 6$. Es ist zu sehen, dass die Effizienzen insbesondere für adäquate Zensierungswahrscheinlichkeiten ($\mu \geq 0$) schnell gegen die Effizienz von Eins im linearen Modell konvergieren. Auch die Streuung der Boxen nimmt deutlich ab. Dieses Bild ist auch im Anhang den Abbildungen B.27 für stetig gleichverteilte (S. 215) und B.30 für exponentialverteilte (S. 218) Blockeffekte zu entnehmen. Eine tabellarische Zusammenfassung der 3×6 -Grafiken aus den Abbildungen 5.26, B.27 und B.30 für $n \in \{6, 102, 150\}$ befindet sich in Tabelle 5.2. Bis auf wenige Ausreißer sind hier hohe Effizienzen des Extra-period Designs zu verzeichnen. Insbesondere bei einer Anzahl an Versuchseinheiten von $n > 100$ liegt die Effizienz in jedem Fall über 90% und sowohl der Median als auch der Mittelwert liegen nahe des Optimums von Eins. Ein weiteres Mal wird das feste Design mit aus der gleichen Designmenge stammenden Zufallsdesigns verglichen. Neben dem vollständig gewürfelten Design wird ein zweites Zufallsdesign sequenziell erzeugt, wobei die Art der Sequenzen vorgegeben wird. In diesem Fall werden Sequenzen verwendet, die der Eigenschaft der Gleichmäßigkeit möglichst nahe kommen. Es werden somit Sequenzen betrachtet, in denen jede Behandlung $\lfloor p/v \rfloor$ - oder $(\lfloor p/v \rfloor + 1)$ -mal auftritt.

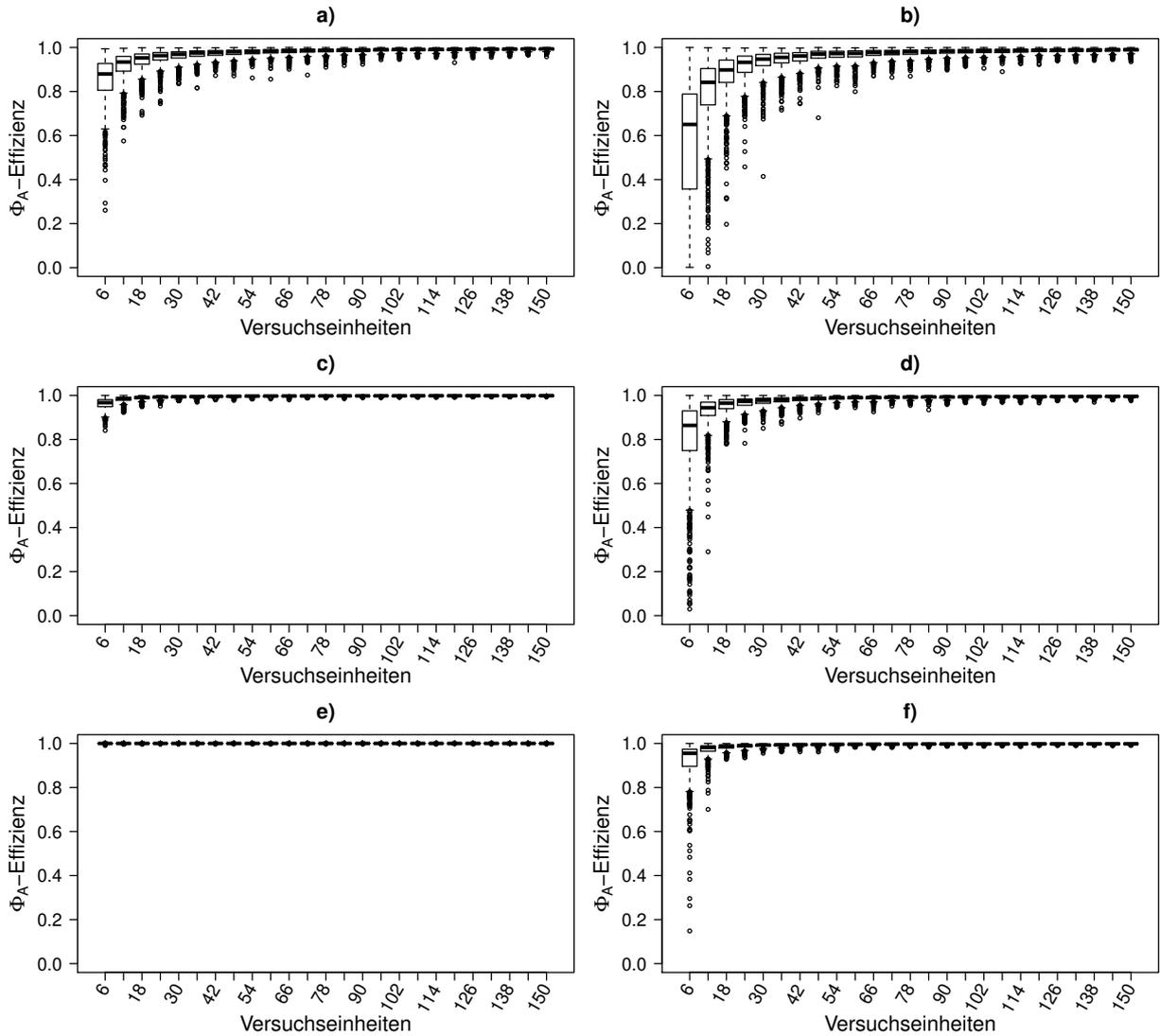


Abbildung 5.26: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Extra-period Designs mit $v = 3, p = 4, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.
 a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Sei durch $r = p - v \lfloor p/v \rfloor$ die Anzahl der Behandlungen gegeben, die $(\lfloor p/v \rfloor + 1)$ -mal in einer Sequenz auftreten. Für den Fall $v = 3$ und $p = 4$ bedeutet dies wegen $\lfloor p/v \rfloor = 1$ und $r = p - v = 1$, dass $v - r = 2$ Behandlungen einmal und $r = 1$ Behandlungen zweimal auftreten. Dann existieren insgesamt

$$v \cdot \frac{p!}{(\lfloor p/v \rfloor!)^{v-r} (\{\lfloor p/v \rfloor + 1\}!)^r} = 3 \cdot \frac{4!}{(1!)^2 (2!)^1} = 36$$

mögliche Sequenzen, die diese Eigenschaft erfüllen. Das bedeutet, dass auch Sequenzen berücksichtigt werden, die eine Behandlung nicht nur in den letzten beiden Perioden wiederholen.

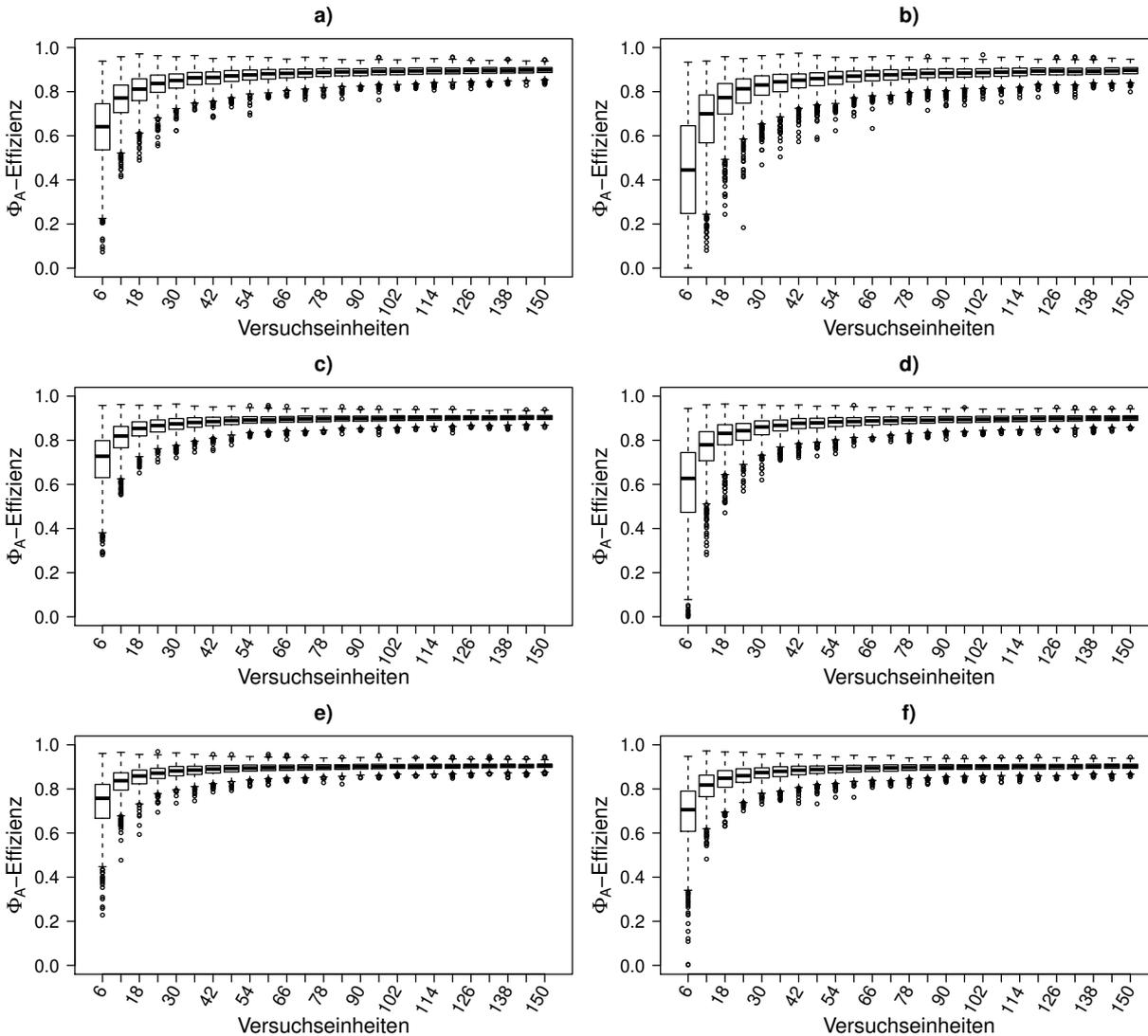


Abbildung 5.27: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 4, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten nahezu gleichmäßigen Sequenzen.

a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Für das sequenziell erzeugte Zufallsdesign in Abbildung 5.27 ist festzustellen, dass die Effizienzen stärker streuen und vielfach unterhalb derer des Designs (5.19) liegen. Das Extra-period Design ist daher zu bevorzugen. Gleiches gilt auch für das gänzlich zufällig erzeugte Design in Abbildung 5.28. In dieser Situation sind die Effizienzen noch weitaus niedriger und weisen auf einen anderen Grenzwert unterhalb von 80% hin. Diese Aussage lässt sich auch für die stetige Gleichverteilung (Anhang B Abbildungen B.28 vs. B.29, S. 216 f.) und Exponentialverteilung (Anhang B Abbildungen B.31 vs. B.32, S. 219 f.) treffen.

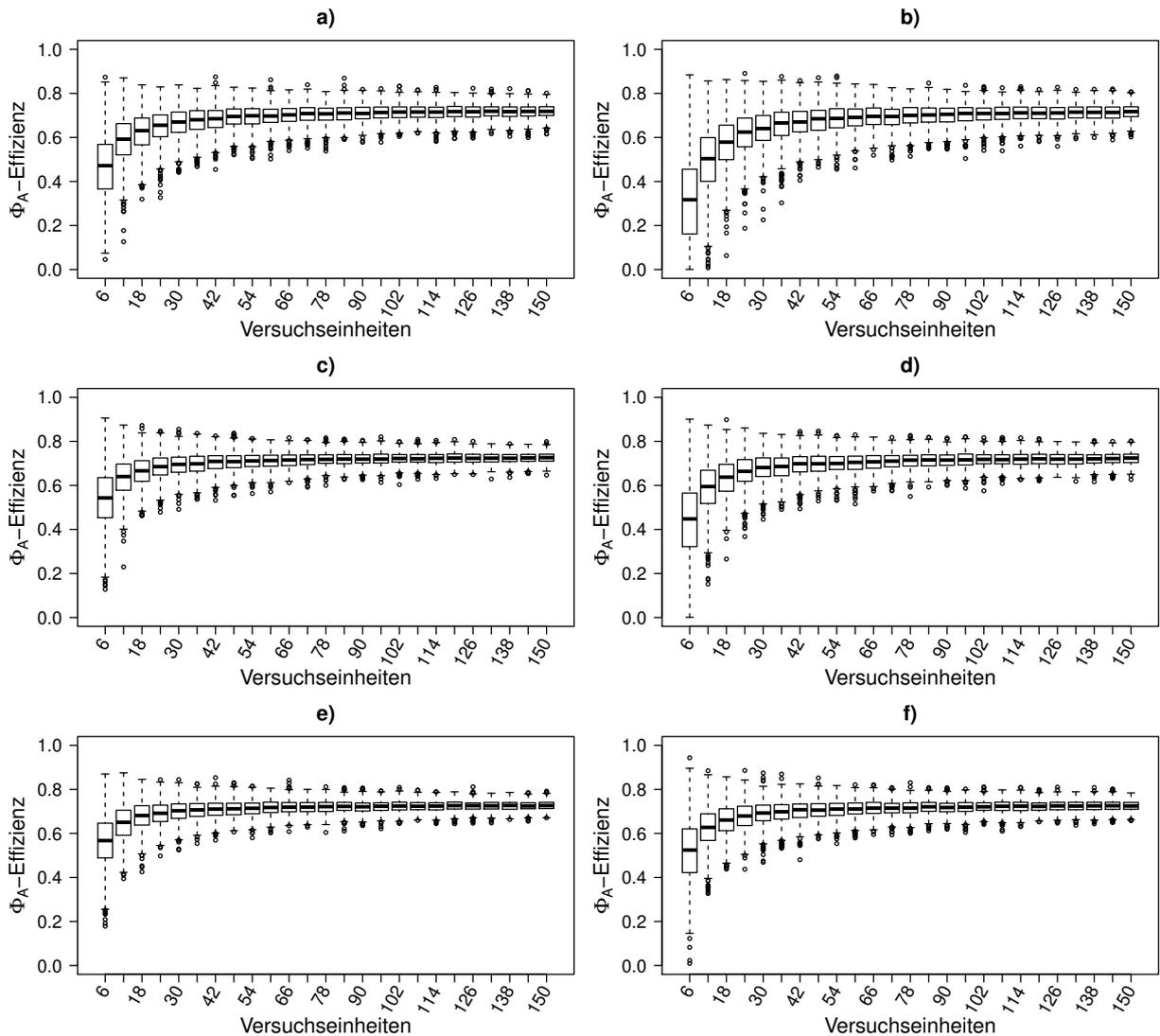


Abbildung 5.28: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 4, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

- a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Zusammenfassend liefern die festen Designs auch für den Fall mit $v < p$ Behandlungen in den betrachteten Beispielen bessere Schätzergebnisse für die direkten Behandlungskontraste im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen als die hier betrachteten Zufallsdesigns.

5.3.4 Zwischenfazit zum groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen

Für das Unterkapitel 5.3 und die darin beschriebenen Simulationsergebnisse im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen im Punkt $\tau = \rho = 0$ für u. i. v. Blockeffekte ergibt sich

ohne Ausnahme ein eindeutiges Bild. Basierend auf der Effizienzbewertung der beispielhaft gewählten Versuchspläne ist festzuhalten, dass in den betrachteten Fälle für $v = p$, $v > p$ und $v < p$, jeweils die aus der Literatur bekannten (nahezu) optimalen Designs auch im groben Cox-Modell gute Ergebnisse zur Folge haben. Sie bieten gegenüber den zufällig erzeugten Designs einen Vorteil. Es ist zu berücksichtigen, dass Designs verwendet wurden, die den Eigenschaften der Gleichmäßigkeit und vollständigen Balanciertheit am nächsten kommen. Je nach Parameterkonstellation von v , p und n sind dabei nicht immer alle diese Eigenschaften umsetzbar. Gleichzeitig kann festgehalten werden, dass die in Kapitel 4 beschriebenen Konvergenzeigenschaften für eine Stichprobengröße $100 \leq n \leq 150$ vielfach greifen und hohe Effizienzen erzielt werden können. Ohne die Erkenntnisse zum Verhalten der Effizienzen im endlichen Raum wären die in der Theorie geltenden Konvergenzeigenschaften wenig hilfreich, um derartige Designs für die Analyse von Ereigniszeiten mittels des groben Cox-Modell mit einfachen Carry-over Effekten bei Typ-I Zensierungen empfehlen zu können. Unter Berücksichtigung der nach der DIN EN ISO 11136 (2017) geltenden Mindeststichprobengröße von $n = 100$ Probanden für sensorische Experimente, können die Ergebnisse aus den Kapiteln 4 und 5.3 für die Anwendung hilfreich sein. Die Ergebnisse liefern unter den dortigen Voraussetzungen Hinweise, dass die verwendeten Blockdesigns ähnliche Eigenschaften besitzen wie im einfachen linearen Cross-over Modell. Diese erfreulichen Erkenntnisse können eine Begründung dafür liefern, warum eine komplizierte Suche nach einem bisher unbekanntem Design vermieden werden kann und können gleichzeitig das Zurückgreifen auf bereits bekannte Methoden rechtfertigen.

Eine Übertragung auf einen Praxisfall wirft in diesem Zusammenhang die Frage nach der Modellwahl auf. Es kann durchaus als fraglich betrachtet werden, ein Cross-over Modell ohne die Berücksichtigung von Periodeneffekten anzupassen, die auch bei der Bestimmung optimaler Designs im linearen Modell häufig berücksichtigt werden sollten. Der Konflikt, der an dieser Stelle entsteht, liegt darin, dass Sequenzen bei vorliegenden Periodeneffekten nicht mehr in Äquivalenzklassen eingeteilt werden können, was die Suche nach einem optimalen Versuchsplan massiv erschwert. Ein möglicher Ausweg könnte daher in einer anderen, bisher unberücksichtigten Art der Modellierung der Carry-over Effekte liegen. Statt anzunehmen, dass die Carry-over Effekte in der ersten Periode stets Null sind, könnten diese auch mit dem Carry-over Effekt durch die in der letzten Periode verabreichte Behandlung erklärt werden. Diese Situation erfordert ein anderes Experiment, dessen Daten mittels eines sogenannten *zirkulären*

Modells ausgewertet werden und für welche sich die Vernachlässigung der Periodeneffekte erklären lässt. Wie diese Modellierung konkret aussehen kann, welche Voraussetzungen an das Experiment gestellt werden und wie ein gegebenenfalls lokal optimales Design für das zirkuläre Cox-Modell aussehen könnte, wird im folgenden Unterkapitel am Beispiel eines sogenannten *zirkulären Designs* beschrieben, bevor anschließend in Unterkapitel 5.5 Simulationen im feinen Cox-Modell mit einfachen Carry-over Effekten bei Typ-I Zensierungen behandelt werden.

5.4 Effizienzen eines CNBDs im zirkulären Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen

Die bisherigen Simulationsergebnisse basieren auf dem groben Cox-Modell (2.5) ohne Periodeneffekte, sodass

$$\eta_{ij} = \exp(\mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \beta_j) \quad (5.20)$$

gilt. Eine zentrale Annahme für die Carry-over Effekte ist dabei, dass diese in der ersten Periode für jede Versuchseinheit gleich Null sind, was darin begründet ist, dass die Behandlung der ersten Periode auf keine andere Behandlung folgt und somit auch kein Carry-over Effekt vorliegen kann. Eine besondere Einschränkung des groben Modells ist der Verzicht auf Periodeneffekte. Diese Annahme kann je nach Anwendungsfall stark umstritten sein. Daher liegt es nahe, die Periodeneffekte im Modell zu berücksichtigen. Wie bereits in Kapitel 4.3 diskutiert wurde, führt die Einführung von Periodeneffekten dazu, dass Sequenzen im feinen Modell nicht länger als äquivalent gelten und somit nicht mehr zu Sequenzklassen zusammengefasst werden können. Dieser Umstand führt dazu, dass die Kushner-Methode zur Bestimmung einer oberen Schranke für ein Optimalitätskriterium nicht mehr angewendet werden kann und die Bewertung einzelner Designeffizienzen erschwert wird. Es stellt sich daher die Frage, ob die Einführung der Periodeneffekte trotzdem umgangen werden kann und wann dies der Fall ist. Aus diesem Grund wird im Folgenden das zirkuläre Modell erläutert, welches je nach Anwendungsfall im Rahmen eines dazu passenden Experiments verwendet werden könnte. Das Modell (5.20) dient in seiner Form als Basismodell, wobei die veränderte Annahme

$$\rho_{d(0,j)} = \rho_{d(p,j)}, \quad j = 1, \dots, n, \quad (5.21)$$

zugrundeliegt. An dieser Stelle erklärt sich auch der Ausdruck *zirkulär*, da in jeder Periode ein Carry-over-Effekt vorliegt und sich die Behandlung der letzten Periode auf die erste Periode auswirkt. Dies kann als geschlossener Kreislauf interpretiert werden. Die Tatsache, dass das Experiment auf einem Kreislauf beruht, liefert gleichzeitig die Begründung, dass in diesem Modell keine Periodeneffekte benötigt werden, da in einem geschlossenen Kreislauf kein Anfang und Ende ausgemacht werden kann. Im Folgenden wird für weitere Simulationen nur der Fall $v < p$ betrachtet. In der Praxis ist es denkbar, eine sogenannte *Pre-Period* einzuführen, was die Unterscheidung zwischen inneren Plots und Grenzplots erfordert. Die Anzahl der Perioden im Design legt die inneren Plots fest, welche zur Schätzung der Modellparameter verwendet werden sollen. Die Grenzplots bilden bei einem zirkulären Design die jeweiligen Behandlungen, die am anderen Ende einer Sequenz liegen. Für eine Versuchseinheit wird also die Behandlung aus Periode p (1) vor (nach) der ersten (letzten) Periode verabreicht, wodurch die Annahme (5.21) gerechtfertigt ist. Häufig wird in diesem Zusammenhang von der Einführung einer *Pre-Period* gesprochen (Magda, 1980). In seiner Arbeit zeigt Magda (1980) im zirkulären Modell analog zu Cheng und Wu (1980) die universelle Optimalität von zirkulären Designs, die uniform sind und gleichzeitig jedes geordnete Behandlungspaar (verschieden oder nicht) gleichhäufig beinhalten. Diese Klasse von Designs bezeichnet er als *circular strongly balanced uniform RMD*, welche nur existieren können, wenn $np = lv^2$ mit $l \in \mathbb{N}$ erfüllt ist. Dies kann unter Umständen eine Vielzahl an Versuchseinheiten erfordern. Aus diesem Grund wird ein weniger restriktives Design für den Fall $t = 4$ und $p = 3$ in (5.22) vorgestellt. Die vertikalen Linien separieren hier die inneren und die Grenzplots:

$$\begin{array}{cccc}
 4 & 3 & 2 & 1 \\
 \hline
 2 & 1 & 4 & 3 \\
 3 & 4 & 1 & 2 \\
 4 & 3 & 2 & 1 \\
 \hline
 2 & 1 & 4 & 3
 \end{array} \quad (5.22)$$

Dieses Design besitzt im zirkulären linearen Modell eine Φ_A -Effizienz von 1.

Die Effizienzbestimmung erfolgt auch hier nach Kushner (1998) und somit mit der Formel (5.13), wobei hier insbesondere für den Fall $p \leq v$ mit $r := p - \lfloor \frac{p}{v} \rfloor \cdot v$ folgt:

$$b := \begin{cases} \frac{p^2 - 2p}{p-1}, & \text{falls } p \leq v, \\ \frac{p(v-1)}{v} - \frac{r(v-r)}{pv}, & \text{falls } p > v. \end{cases} \quad (5.23)$$

Im linearen zirkulären Modell ergibt sich $\bar{w}_{..} = n$. Das Design (5.22) erfüllt die Eigenschaften *uniform on the periods* (vgl. Definition 5.2) und ist nach Definition 5.5 ein CNBD:

Definition 5.5 (Eigenschaften von zirkulären Designs mit $p \leq v$). *Ein zirkuläres Design ist*

- *ein circular binary block design, wenn jede Behandlung maximal einmal in jeder Sequenz vorhanden ist und*
- *ein circular neighbour balanced design (CNBD), wenn es ein circular binary block design in $\Omega_{v,p,n}$ ist und für alle inneren Plots gilt: $M(k, q) = (1 - \mathbb{1}_{\{k=q\}})np/(v(v-1))$ für alle $1 \leq k, q \leq v$.*

Kunert (1984a) zeigt hierzu, dass ein CNBD in $\Omega_{v,v-1,v}$ universell optimal zur Schätzung der direkten Behandlungseffekte sowie Nachbarschaftseffekte ist. Dieses Ergebnis verallgemeinert Druilhet (1998) und zeigt, dass ein CNBD in $\Omega_{v,n,p}$ mit $3 \leq p \leq v$ ebenfalls die Eigenschaft der universellen Optimalität sowohl für die Schätzung der direkten Behandlungseffekte als auch der Nachbarschaftseffekte erfüllt. Es bleibt jedoch fraglich, ob sich die Ergebnisse auch auf das zirkuläre Cox-Modell übertragen lassen. Wie bereits im Unterkapitel 5.3 werden ein weiteres Mal die Φ_A -Effizienzen beispielhaft für das zirkuläre Design (5.22) im zirkulären Cox-Modell im Punkt $(\tau = \mathbf{0}, \rho = \mathbf{0}, \beta \neq \mathbf{0})$ mit $E(\beta) = \mu \mathbf{1}_n$ und für $1 - S_0(c) = 1 - e^{-1}$ untersucht. Das Design benötigt in diesem Fall $n_0 = 4$ Versuchseinheiten. Auch hier werden die Effizienzen mit steigendem $n \leq 150$ für jeweils $r = 1000$ Fälle für die in Tabelle 5.1 angegebenen Verteilungen der Blockeffekte simuliert.

Die Betrachtung der logarithmierten mittleren Werte des Φ_A -Kriteriums in Abbildung 5.29 liefert bereits erste Hinweise darauf, dass sich das Verhalten der Effizienzen für das Φ_A -Kriterium im zirkulären Modell kaum von den bisherigen Ergebnissen unterscheidet. Zwar sind für das zirkuläre Modell andere Eigenschaften eines Designs optimal, jedoch scheint es auch hier für ein optimales Design im zirkulären linearen Cross-over Modell, dass wie beim einfachen linearen

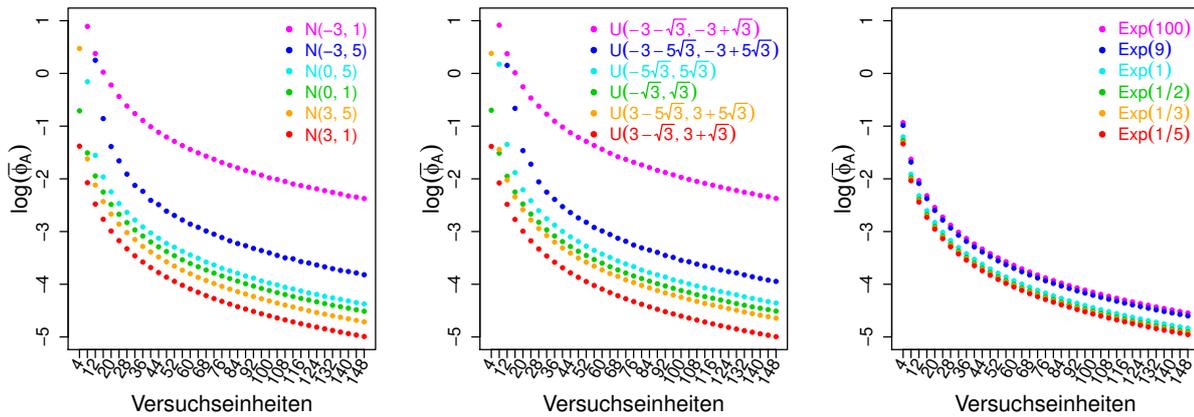


Abbildung 5.29: Mittlere logarithmierte Werte des Φ_A -Kriteriums für das CNBD mit $v = 4$, $p = 3$, $n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = 0$).

Modell die Konvergenz an ähnlicher Stelle greift. Die als gegeben vorausgesetzten Verteilungen der Blockeffekte haben ebenso einen Einfluss auf die durchschnittliche Varianz der geschätzten Behandlungseffekte. Für Verteilungen, die hohe Beobachtungswahrscheinlichkeiten zufolge haben, sinkt das mittlere Φ_A -Kriterium im Vergleich zum Fall mit hohen Zensierungswahrscheinlichkeiten. Gleichzeitig sind die einzelnen Verlaufskurven innerhalb einer Verteilung (einer der drei Grafiken in Abbildung 5.29) nur durch einen Shift-Parameter verschoben. Die Verläufe der Normal- und stetigen Gleichverteilung ähneln sich stark und im Falle der Exponentialverteilung liegen die Kurven aufgrund geringerer Varianzen der Beobachtungswahrscheinlichkeiten näher beieinander. Im Folgenden werden die einzelnen Verteilungen näher betrachtet und die Effizienzen des Designs aus (5.22) werden mit steigendem n betrachtet. Dabei beruhen die Boxplots für jede Anzahl an Versuchseinheiten in Abbildung 5.30 auf jeweils $r = 1000$ simulierten Effizienzen.

Ein Vergleich mit den Simulationsergebnissen aus dem einfachen groben Cox-Modell aus Unterkapitel 5.3 zeigt hinsichtlich des Effizienzverhaltens ein ähnliches Bild im zirkulären Cox-Modell. Die Abbildung 5.30 illustriert anhand von Boxplots das Effizienzverhalten des CNBDs mit $v = 4$ Behandlungen und $p = 3$ Perioden. Es ist zu sehen, dass mit steigender Beobachtungswahrscheinlichkeit höhere Designeffizienzen erzielt werden, was die Abbildungen B.34 für stetig gleichverteilte und B.37 für exponentialverteilte Blockeffekte im Anhang B (S. 222 ff.) zusätzlich untermalen. Gleichzeitig steigen die Effizienzen mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten. Für das hier betrachtete CNBD wird eine Mindestanzahl von $n_0 = 4$ Versuchs-

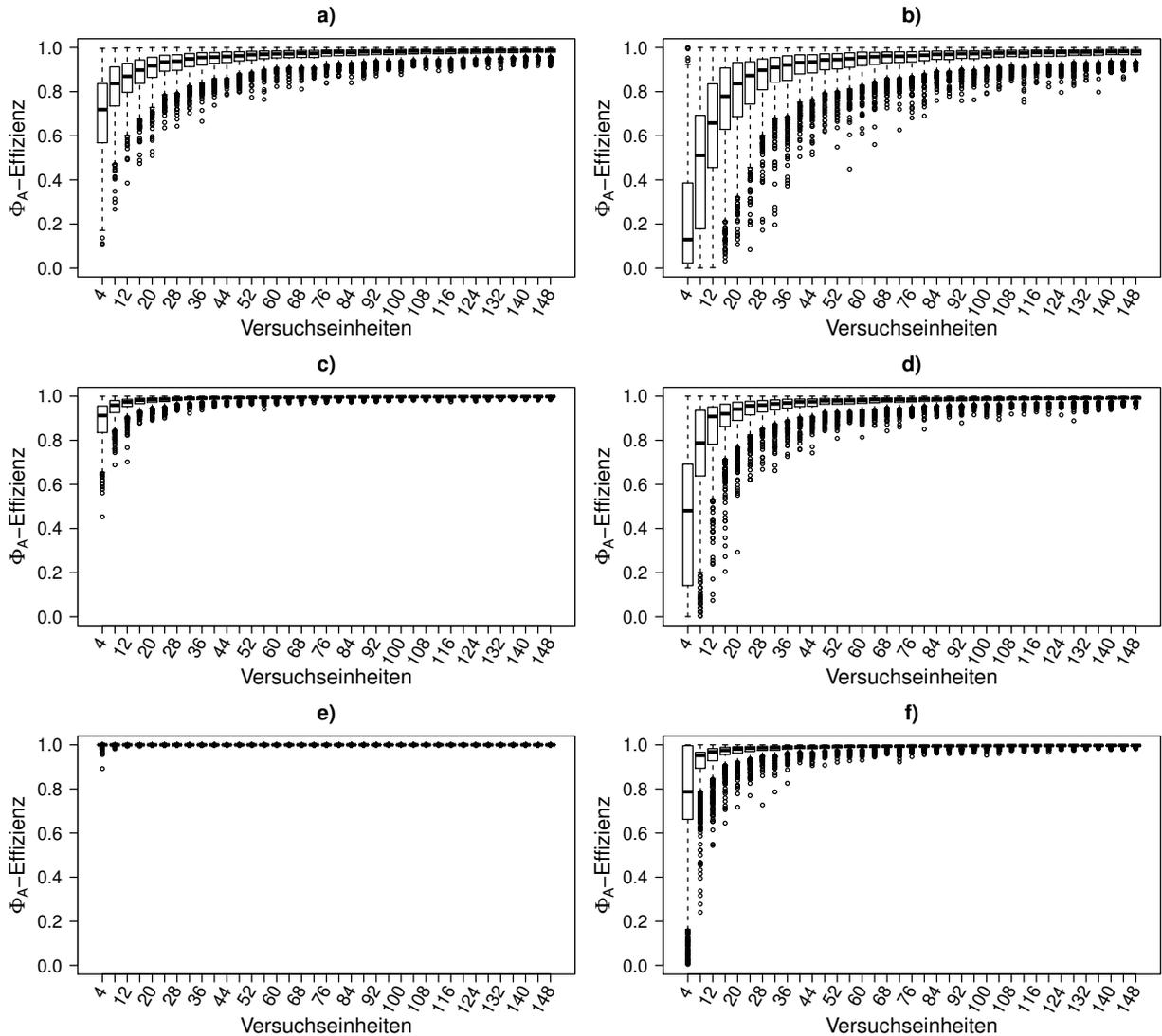


Abbildung 5.30: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des CNBDs mit $v = 4, p = 3, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

- a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

einheiten benötigt. Die Tabelle 5.2 liefert eine Zusammenfassung der simulierten Effizienzen über alle betrachteten Verteilungen hinweg. Hier ist zu sehen, dass für $n = 4$ starke Schwankungen innerhalb der Effizienzen vorliegen und sogar Effizienzen von fast 0 erreicht werden, was auf numerisch schlecht konditionierte Probleme hinweisen könnte. Es ist zu sehen, dass der Mittelwert nach unten vom Median abweicht, was durch Ausreißer erklärbar ist, die insbesondere bei geringen Anzahlen an Versuchseinheiten zu erwarten sind. Wird hingegen die nach DIN EN ISO 11136 (2017) empfohlene Mindeststichprobengröße von $n = 100$ vorausgesetzt, liegen die Effizienzen bereits alle über 79% und der Median und Mittelwert unterscheiden sich nur geringfügig in der dritten Nachkommastelle von 99%. Eine Erhöhung der Stichproben-

größe auf $n = 148$ führt hier nur noch zu einer Veränderung der Mindesteffizienz auf 87%. Die übrigen Kennzahlen unterscheiden sich geringfügig zwischen den Fällen $n = 100$ und $n = 148$, sodass zu vermuten ist, dass eine größere Stichprobe im Mittel einen geringen Nutzengewinn in Form eines Effizienzgewinns bzw. einer besseren Schätzung der direkten Behandlungseffekte erzielt. Eine Betrachtung des Effizienzverhaltens anhand von Abbildung 5.30 ermöglicht eine Differenzierung des Effizienzverhaltens zwischen hohen, moderaten und niedrigen Beobachtungswahrscheinlichkeiten. Wie bereits für das einfache grobe Cross-over-Modell festzustellen ist, ist unabhängig von der Beobachtungswahrscheinlichkeit eine Konvergenz der Effizienz gegen die im linearen Modell (hier von 1) erkennbar. Lediglich die Streuung der Boxen unterscheidet sich. Für den Fall mit hohen Beobachtungswahrscheinlichkeiten ($\mu = 3$) ist insbesondere für geringe Streuungen der Blockeffekte ($\sigma = 1$) kaum Streuung innerhalb der Effizienzen erkennbar, sodass hier eine geringe Stichprobengröße genügt, damit hohe Effizienzen erzielt werden können. Mit sinkendem Erwartungswert μ oder steigender Standardabweichung σ der Blockeffekte weichen die Effizienzen zunehmend vom Optimum (hier 1) ab. Dieses Ergebnis lässt sich auch für die stetige Gleichverteilung (vgl. Anhang B Abbildung B.34, S. 222) übertragen. Für den Fall der Exponentialverteilung sind auch hier hohe Effizienzen mit geringer Streuung aufgrund hoher Beobachtungswahrscheinlichkeiten zu erkennen (vgl. Anhang B Abbildung B.37, S. 225).

Ein Vergleich des CNBD aus (5.22) mit möglichen Zufallsdesigns ist anhand der Abbildungen 5.31 bzw. 5.32 möglich. Dem sequenziellen Zufallsdesign liegen hier die gleichen Sequenzen (insgesamt $v!/(v-p)! = 24$) wie beim GYD aus Unterkapitel 5.3.2 zugrunde. Diese beinhalten alle Möglichkeiten Sequenzen der Länge p aus v Behandlungen unter Berücksichtigung der Reihenfolge und ohne Wiederholungen zu ziehen. In diesen Fällen wird ein weiteres Mal deutlich, dass die Wahl eines fest konstruierten Designs, welches die Balanciertheit und Gleichmäßigkeit berücksichtigt, zu höheren Φ_A -Effizienzen als ein Zufallsdesign zu führen scheint. Die Abbildung 5.31 liefert Hinweise darauf, dass die Φ_A -Effizienzen eines Designs mit zufällig gewählten Sequenzen ebenfalls gegen das Optimum konvergieren (vgl. Anhang B Abbildungen B.35 und B.38, S. 223 ff.), jedoch eine höhere Stichprobenanzahl vonnöten sein wird um dem Grenzwert nahe zu kommen. So streuen die Effizienzen stärker als für das feste Design. Die Abbildung 5.32 (vgl. Anhang B B.36 und B.39, S. 224 ff.) sprechen hingegen dafür, dass die maximal mögliche Effizienz durch diese Designs in der Regel nicht erreicht werden kann.

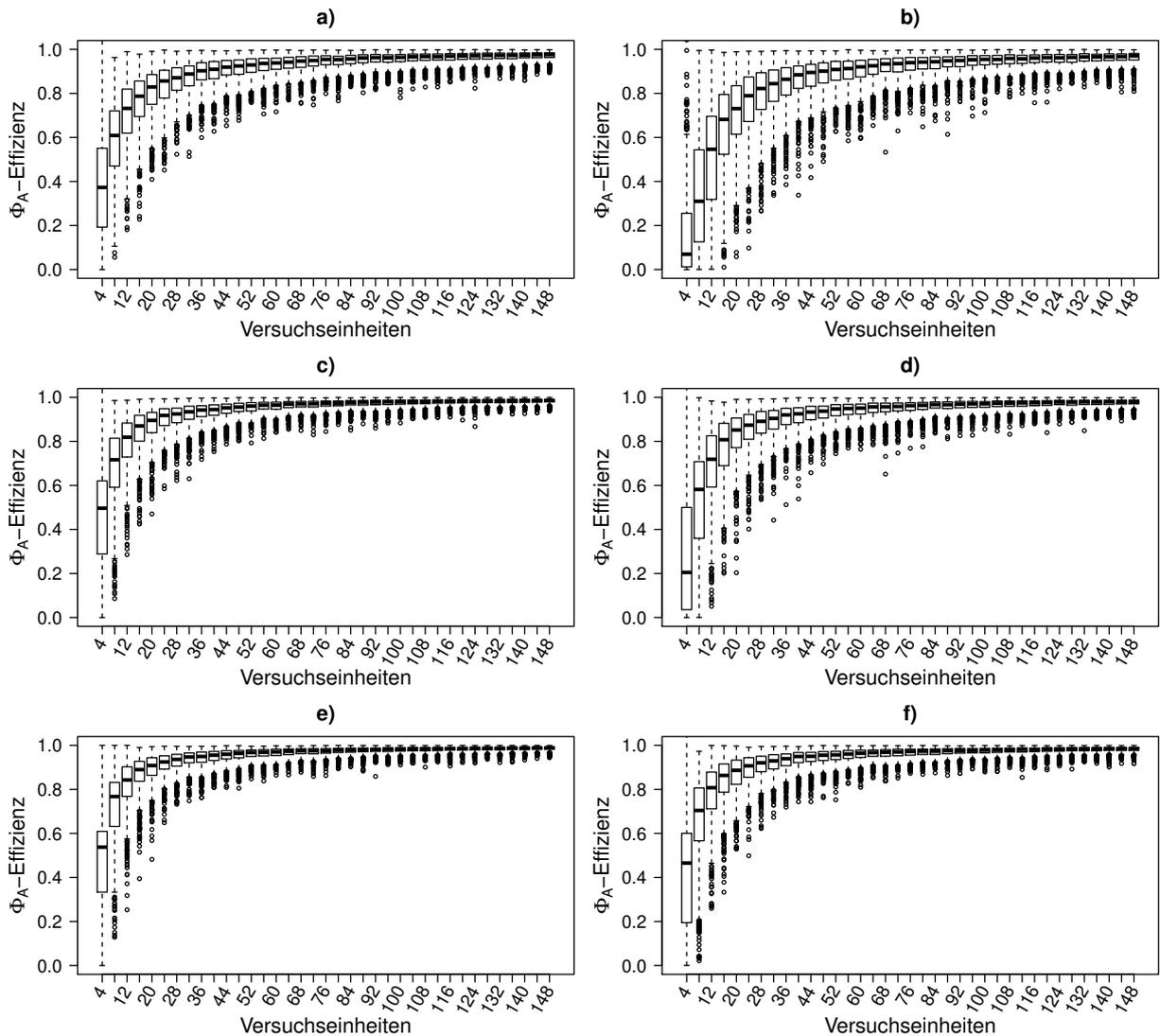


Abbildung 5.31: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen aller Permutationen p aus v ohne Wiederholungen zu ziehen.

a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

So ist zu sehen, dass hier die Effizienzen gegen einen anderen Grenzwert konvergieren. Das Φ_A -Kriterium des Zufallsdesigns scheint auch im zirkulären linearen Cross-over Modell einen anderen Grenzwert zu besitzen. Die Analysen des aktuellen Unterkapitels liefern erste Hinweise darauf, dass auch im zirkulären Cox-Modell mit einfachen Carry-over Effekten bei Typ-I Zensierungen die Verwendung eines aus der Literatur für das jeweilige lineare Modell optimalen Designs unter den gegebenen Voraussetzungen bei geeigneter Stichprobengröße zu hohen Effizienzen führt.

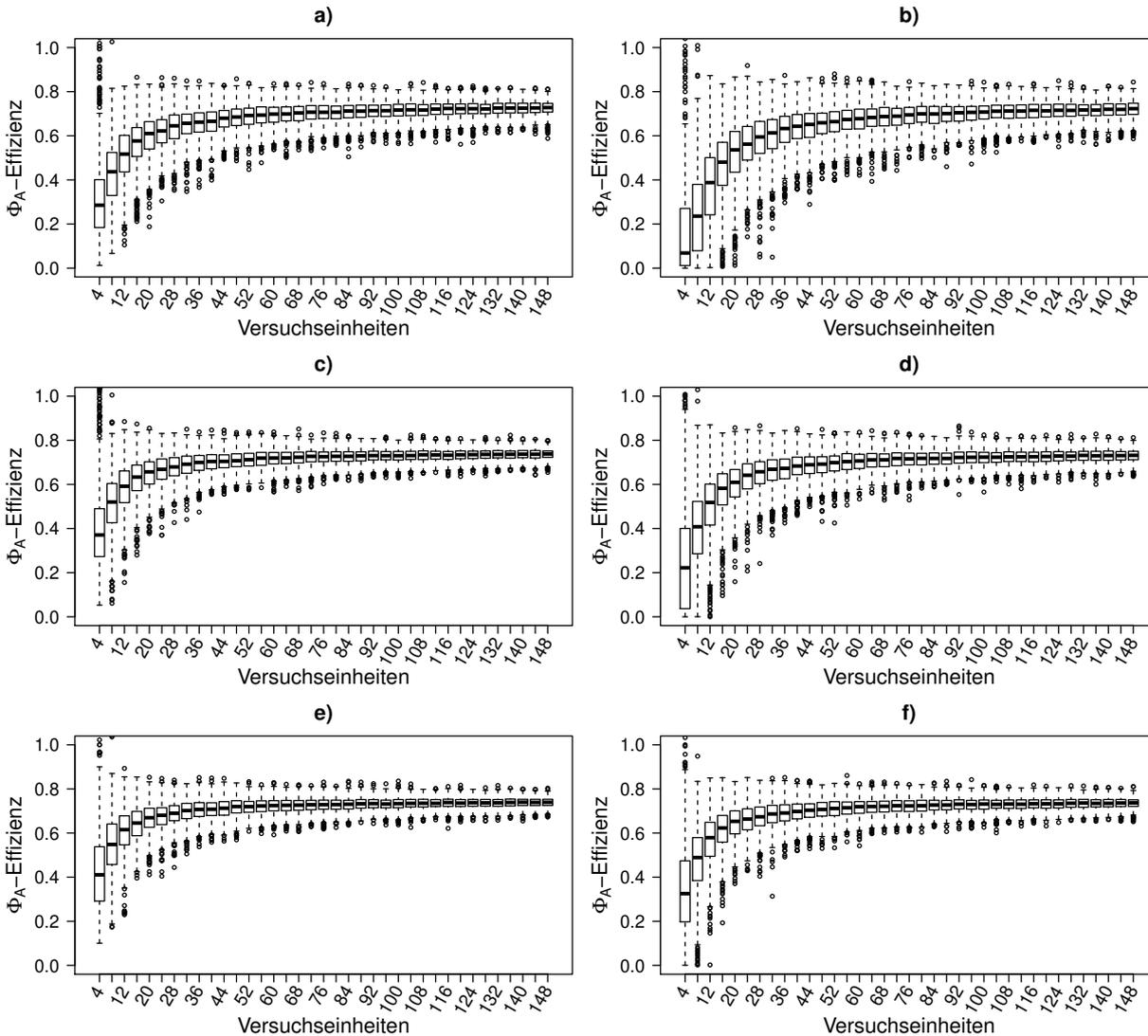


Abbildung 5.32: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

- a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Es ist zu vermuten, dass ein CNBD nach Definition 5.5 somit auch für andere Kombinationen der Parameter v und p gute Eigenschaften besitzt und unter den gegebenen Voraussetzungen für eine Versuchsdurchführung empfohlen werden kann. Dazu ist die Einführung von Pre-Perioden in jedem Fall notwendig. Falls dies im Rahmen eines Experiments nicht umsetzbar ist und ein Cox-Modell mit einfachen Carry-over Effekten bei Typ-I Zensierungen vorliegt, stellt sich weiterhin die Frage nach den Periodeneffekten. Im folgenden Unterkapitel werden dazu einige Ergebnisse verschiedener Simulationsstudien vorgestellt. Diese dienen dem Erkenntnisgewinn über das Effizienzverhalten von Blockdesigns im feinen Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen.

Ebenso soll die Frage untersucht werden, inwiefern die Schätzung der Behandlungseffekte beeinflusst wird, wenn trotz gegebenenfalls vorliegender Periodeneffekte das grobe Cox-Modell für die Auswertung von mittels eines bestimmten Blockdesigns generierten Daten herangezogen wird.

5.5 Eigenschaften symmetrischer Designs im feinen Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen

Die theoretischen Ergebnisse aus Unterkapitel 4.3 deuten bereits darauf hin, dass konkrete Aussagen über die Designgüte im feinen Cox-Modell (2.5) (S. 13) mit η_{ij} wie in (5.2) (S. 82) für $i = 1, \dots, p$, $j = 1, \dots, n$ bei Typ-I Zensierungen nur mittels starker Einschränkungen getroffen werden können. Die dortigen Ergebnisse liefern in diesem Zusammenhang den Grenzwert der Informationsmatrix zur Schätzung der direkten Behandlungskontraste im feinen Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen. Dieser Grenzwert weist eine ähnliche Struktur auf, wie jener der Informationsmatrix im groben Cox-Modell. Dennoch ist zu beachten, dass die beiden Informationsmatrizen die Gewichtsmatrix V_d beinhalten, die sich für die zwei Modelle unterscheidet. Aus diesem Grund unterscheiden sich auch die Erwartungswerte der Gewichtsmatrizen. Im feinen Modell hängt V_d zusätzlich vom Parametervektor α ab, der im groben Modell nicht vorliegt. Einzig für den Fall $\alpha = \mathbf{0}$ folgt unter den dortigen Voraussetzungen $\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} C_d^P = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} C_d$, wobei C_d^P bzw. C_d die Informationsmatrix zur Schätzung der direkten Behandlungseffekte im feinen bzw. groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen ist. Wie bereits erwähnt wurde, sind die Aussagen sehr restriktiv und können nur auf wenige spezielle Anwendungsfälle übertragen werden. Aus diesem Grund ist es weiterhin ratsam das Verhalten bei endlichen Stichprobengrößen zu betrachten. Anlehnend an die bisherigen Untersuchungen zum Modell ohne Periodeneffekte stellt sich die Frage, welches Effizienzverhalten die Designs aus den Abschnitten 5.3.1 bis 5.3.3 besitzen, wenn Periodeneffekte unterstellt werden. Mittels verschiedener Simulationen soll der Einfluss der Periodeneffekte auf die Designeffizienzen untersucht werden. Im Rahmen der Simulation nach dem Simulationsaufbau aus Abbildung 5.1 wird zu Beginn die Wahl der Inputgrößen beschrieben. Wie bereits in der vorangegangenen Simulationsstudie erläutert wurde, werden die Parametervektoren $\tau = \mathbf{0}$ und $\rho = \mathbf{0}$ sowie eine Verteilung für den Parametervektor $\beta \in \mathbb{R}^n$ unterstellt. Für den Parametervektor $\alpha \in \mathbb{R}^p$, welcher als fest vorauszusetzen ist, werden unterschiedliche Szenarien betrachtet. Diese werden

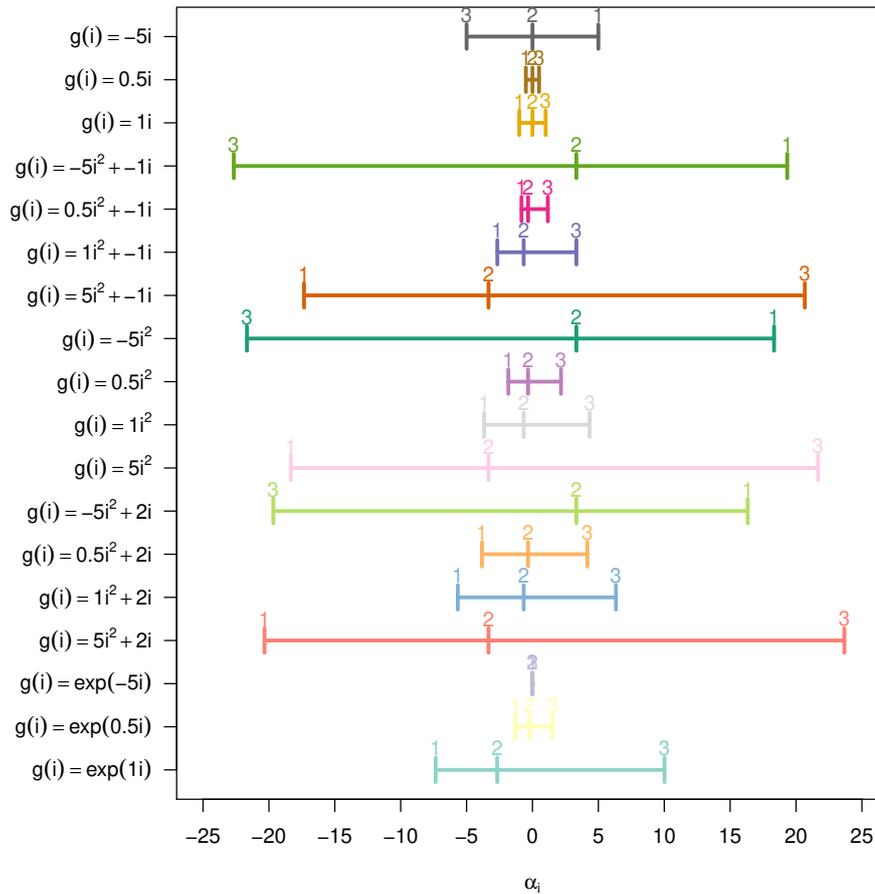


Abbildung 5.33: Parameterwerte der zentrierten Periodeneffekte mit $\sum_{i=1}^p \alpha_i = 0$ für den Fall mit $p = 3$ Perioden. Die vertikalen Striche kennzeichnen die drei mit der jeweiligen Funktion $g(i)$ erzeugten Werte der zentrierten α_i für $i = 1, \dots, 3$. Die Werte oberhalb der vertikalen Striche geben die Periode an.

mittels einer Abbildung $g : \mathbb{N} \setminus \{0\} \rightarrow \mathbb{R}$ erzeugt, wobei $g(i)$ für $i \in \{1, \dots, p\}$ eine Funktion ist, welche jeder Periode einen Funktionswert, den unzentrierten Periodeneffekt, zuweist. Dabei wird angenommen, dass $g(i)$ entweder einen linearen, quadratischen oder exponentiellen Zusammenhang beschreibt. Die Periodeneffekte werden schließlich zentriert, sodass für sämtliche Analysen gilt: $\sum_{i=1}^p \alpha_i = 0$. Im Folgenden werden beispielhaft für das Williams-Design mit $v = p = 3$ Simulationsergebnisse dargestellt. Dazu werden durch eine unterschiedliche Wahl der Funktion $g(i)$ in verschiedenen Szenarien jeweils $p = 3$ Periodeneffekte erzeugt. Die Abbildung 5.33 illustriert für den Fall mit $p = 3$ Perioden, welche Funktionen für die Simulation verwendet werden und wie die jeweiligen Periodeneffekte aussehen können. Dabei beschreiben die oberen drei Fälle einen linearen Zusammenhang, sodass die $p = 3$ Effekte gleichmäßig um

Null streuen. Weiter sind insgesamt zwölf verschiedene Funktionen mit einem quadratischen Zusammenhang $g(i) = ai^2 + bi$ mit $a, b \in \mathbb{R}$ erfasst, welche alle entlang einer Parabel liegen, die je nach Wahl von a gestaucht oder gestreckt bzw. nach oben oder unten geöffnet ist und je nach Wahl von b nach links oder rechts bzw. oben oder unten verschoben wird. Schließlich werden noch drei exponentielle Zusammenhänge betrachtet, mithilfe derer eine Art Sättigung in den Periodeneffekten simuliert werden soll. Konkret bedeutet das, dass je nach Wahl von $a \in \mathbb{R}$ mit steigender Periodenanzahl der Unterschied zwischen den Periodeneffekten ab- oder zunimmt. In Abbildung 5.33 ist zu sehen, dass die so erzeugten Werte der Periodeneffekte alle im Intervall $[-22.\bar{6}, 23.\bar{6}]$ liegen. Je nach Wahl der Verteilung der Blockeffekte wird der Erwartungswert μ der Blockeffekte somit in den Extremfällen auf das Intervall $[\mu - 22.\bar{6}, \mu + 23.\bar{6}]$ verschoben. Die betrachtete Verteilung der Blockeffekte sei hierbei wieder die Normalverteilung $N(\mu, \sigma)$ mit $\mu \in \{-3, 0, 3\}$ und $\sigma \in \{1, 5\}$. Zusammen mit den Untersuchungen zu den Beobachtungswahrscheinlichkeiten aus Abschnitt 5.2 und unter Betrachtung der Abbildung 5.3 wird deutlich, dass auf diese Weise in einzelnen Perioden Beobachtungswahrscheinlichkeiten nahe Null bzw. Eins generiert werden können, sodass es in einzelnen Extremfällen fraglich ist, ob ein Design mit $p = 3$ Perioden für ein derartiges Experiment empfehlenswert ist. Insbesondere dann, wenn in bestimmten Perioden keine Information generiert werden kann, erscheint eine dortige Versuchsdurchführung wenig sinnvoll.

Aus den Untersuchungen in Kapitel 4.3 ist bekannt, dass die Informationsmatrix im Modell mit Periodeneffekten für das Cox-Modell anders als im linearen Modell im Sinne der Loewner-Ordnung nicht zwingend kleiner gleich der Informationsmatrix im groben Cox-Modell sein muss. Je nach Beschaffenheit der Parameterwerte kann genau der umgekehrte Fall vorliegen. Für das Williams-Design mit $v = p = 3$ werden wie im Simulationsaufbau in Abbildung 5.1 beschrieben, für das grobe und feine Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten $n \in \{6, 12, 18, \dots, 150\}$ jeweils $r = 1000$ Werte des ϕ_A -Kriteriums basierend auf unterschiedlichen Verteilungen der Blockeffekte $\beta \in \mathbb{R}^n$ und verschiedenen Funktionen zur Generierung der Periodeneffekte $\alpha \in \mathbb{R}^p$ erzeugt. Anschließend wird jeweils der Mittelwert aus $r = 1000$ Werten bestimmt. Für den Fall ohne Periodeneffekte sei dies der Wert $\overline{\phi_A}^{\text{OP}}$ und mit Periodeneffekten $\overline{\phi_A}^{\text{P}}$, welche in Abbildung 5.34 durch einen Quotienten $\overline{\phi_A}^{\text{OP}} / \overline{\phi_A}^{\text{P}}$ miteinander verglichen werden. Wie bei den Simulationsergebnissen zum groben Cox-Modell werden auch hier sechs verschiedene Grafiken in einer Abbildung betrachtet, wobei jeder Grafik von a) bis f) eine Verteilung der Blockeffekte zugrunde liegt.

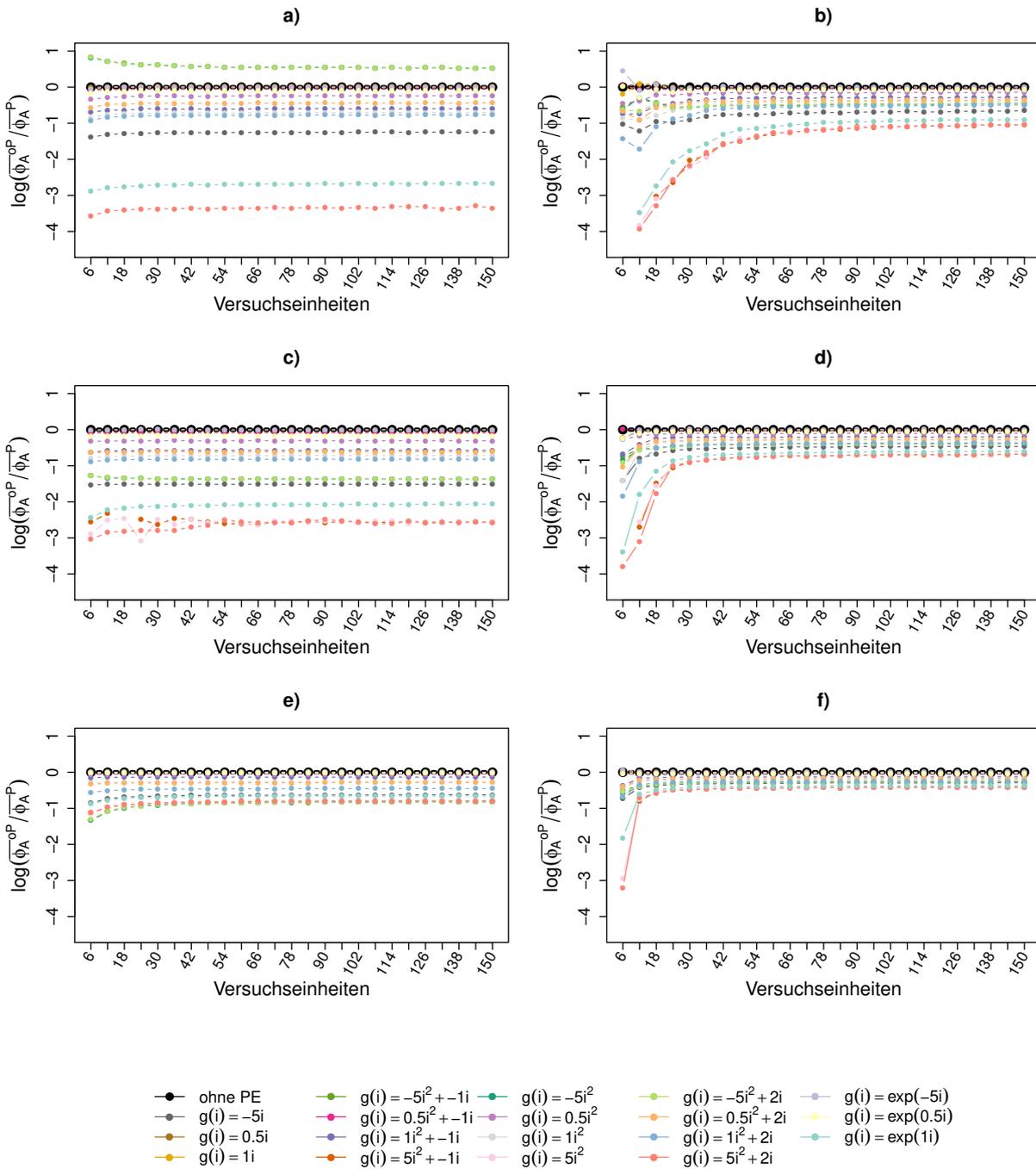


Abbildung 5.34: *Logarithmierte Quotienten der mittleren Werte des Φ_A -Kriteriums im feinen und groben Cox-Modell für das Williams-Design mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = \mathbf{0}$).*

a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Da in den vorangegangenen Untersuchungen für die verschiedenen Verteilungen der Blockeffekte ähnliche Aussagen getroffen werden können, wird im Weiteren nur die Normalverteilung mit verschiedenen Parametereinstellungen betrachtet. In Abbildung 5.34 besitzen die Verteilun-

gen der Blockeffekte in den einzelnen Zeilen wieder dieselben Erwartungswerte $\mu \in \{-3, 0, 3\}$ und in den Spalten die gleichen Standardabweichungen $\sigma \in \{1, 5\}$ wie in Unterkapitel 5.3. Die Ergebnisse der Simulation im feinen Cox-Modell im Vergleich zum groben Cox-Modell verdeutlichen hier, dass für bestimmte Parameterkonstellationen im Modell mit Periodeneffekten mehr Information generiert werden kann als im Modell ohne Periodeneffekte. Dies ist insbesondere für die Grafiken in der ersten Zeile erkennbar. Für die Grafik a) werden dabei starke Zensierungswahrscheinlichkeiten durch die Blockeffekte vorausgesetzt, da mit $\mu = -3$ und $\sigma = 1$ der Fall mit den meisten Zensierungen betrachtet wird. Hier ist zu sehen, dass die mittleren Varianzen der Behandlungskontraste im Modell mit Periodeneffekten in insgesamt drei Fällen geringer sind als jene im groben Modell. Deutlich ist dies für die drei Funktionen $g(i) = -5i^2 + bi$ mit $b \in \{-1, 0, 2\}$ zu sehen. Es ist zu sehen, dass der Quotient aus den mittleren Werten des Φ_A -Kriteriums im Modell ohne und mit Periodeneffekten größer Eins ist. Für die drei genannten Funktionen ist dieses Bild eindeutig, während in den übrigen Grafiken b) bis f) in einzelnen Fällen Werte vorliegen, die nur geringfügig größer Eins und somit weitestgehend vernachlässigbar sind. Auffällig ist dabei, dass die drei genannten Funktionen zum einen alle stark streuen und zum anderen ein negatives α_3 sowie positive $\alpha_1 > \alpha_2$ generieren, sodass in den ersten beiden Perioden die Zensierungswahrscheinlichkeiten gesenkt und nur in der dritten Periode erhöht werden. Umgekehrt sind in Grafik a) genau die Fälle am wenigsten effizient, in denen die ersten beiden Perioden stärker zensiert werden als im Modell ohne Periodeneffekte. Weiter wird deutlich, dass je näher die Periodeneffekte um Null streuen, desto näher liegen die Quotienten bei Eins, was eben den Vergleichswert für das Modell ohne Periodeneffekte kennzeichnet. Für den Fall, dass alle Periodeneffekte gleich Null sind, liegen den Informationsmatrizen für das grobe und feine Cox-Modell die gleichen Gewichtsmatrizen V_d zugrunde. Weiter handelt es sich bei dem betrachteten Williams-Design um ein symmetrized Design, sodass gefolgert werden kann, dass für dieses Design beide Informationsmatrizen unter den beschriebenen Voraussetzungen und unter Anwendung der Behauptung 4.7 sowie Behauptung 4.8 aus Kapitel 4.3 den gleichen Grenzwert besitzen. Bei weiterer Betrachtung der drei grünen Verlaufskurven von $g(i) = -5i^2 + bi$ mit $b \in \{-1, 0, 2\}$ ist auch zu sehen, dass mit sinkender Zensierungswahrscheinlichkeit, die sich durch die Blockeffekte erklären lässt, der Quotient insgesamt kleiner wird. Die Effizienz der Schätzer sinkt. Dieser Umstand ist darin begründet, dass in Grafik e), wie es bereits bei der Simulation der Blockeffekte in Abbildung 5.10 (S. 103) zu sehen ist, kaum Zensierungen durch die Blockeffekte auftreten. Die Zunahme

der Periodeneffekte in den ersten beiden Perioden verbessert die Zensierungswahrscheinlichkeit nur geringfügig, während sie in der letzten Periode stark verschlechtert wird. Damit sinkt auch die Effizienz der Schätzer, da insgesamt mehr Zensierungen auftreten. Zusammenfassend wird deutlich, dass effizientere Schätzer für die Behandlungskontraste im Modell mit Periodeneffekten erreicht werden können, weshalb die Informationsmatrix im Modell ohne Periodeneffekte nicht als Grundlage zur Bestimmung einer oberen Schranke eines Optimalitätskriteriums verwendet werden kann, zumal davon auszugehen ist, dass die Periodeneffekte in der Praxis nicht zwingend bekannt sind. Es lässt sich insgesamt folgern, dass bei hohen Zensierungswahrscheinlichkeiten durch die Blockeffekte die Aufnahme von Periodeneffekten in das Modell eine Erhöhung der Effizienz der Behandlungskontrastschätzer am wahrscheinlichsten erzielt. Weiter ist zu sehen, dass die Kurven für die verschiedenen periodeneffektgenerierenden Funktionen $g(i)$ mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten für das Williams-Design mit $v = p = 3$ gegen einen konstanten Wert konvergieren und somit parallel zueinander verlaufen. Dies ist eine direkte Folge aus Behauptung 4.8. Die Ergebnisse für das Williams-Design mit $v = p = 3$ lassen sich mit denen für die zwei zugehörigen Zufallsdesigns aus $\Omega_{v=3,p=3,n}$ vergleichen. Die Zufallsdesigns werden dabei genauso erzeugt, wie es bereits in Unterkapitel 5.3.1 beschrieben ist. Auch hier wird einmal das Design betrachtet, welches zufällig Sequenzen aus dem Williams-Design mit $v = p = 3$ zieht, wodurch die Anzahl, mit der eine Sequenz ins Design eingeht, $Bin(n, 1/6)$ -verteilt ist. Dieses Design konvergiert somit nur gegen ein symmetrized Design und erfüllt im Endlichen die Eigenschaft, dass jede Sequenz der Sequenzklasse gleich häufig im Design vorhanden ist, im Allgemeinen nicht. Die folgende Abbildung 5.35 zeigt, dass für dieses Design im Vergleich zum Williams-Design aus Abbildung 5.34 ähnliche Simulationsergebnisse vorliegen. Auch hier ist zu sehen, dass für die unterschiedlich erzeugten Periodeneffekte insbesondere im Fall mit starken Zensierungen durch die Blockeffekte die Effizienz der Behandlungskontraste zunehmen kann. Einzelne Abweichungen nach oben, wie sie in Grafik f) zu sehen sind, lassen sich dabei insbesondere durch die Zufälligkeit des Designs erklären, jedoch ist auch hier zu sehen, dass mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten die Ergebnisse stabiler werden und die Aussagen vom Williams-Design übertragbar sind. Eine zusätzliche Betrachtung von Abbildung 5.36 für das Zufallsdesign aus $\Omega_{v=3,p=3,n}$, welches in jedem Block zu jeder Periode eine Behandlung würfelt, deutet ebenso auf keine weitreichenden Unterschiede in den Aussagen hin.

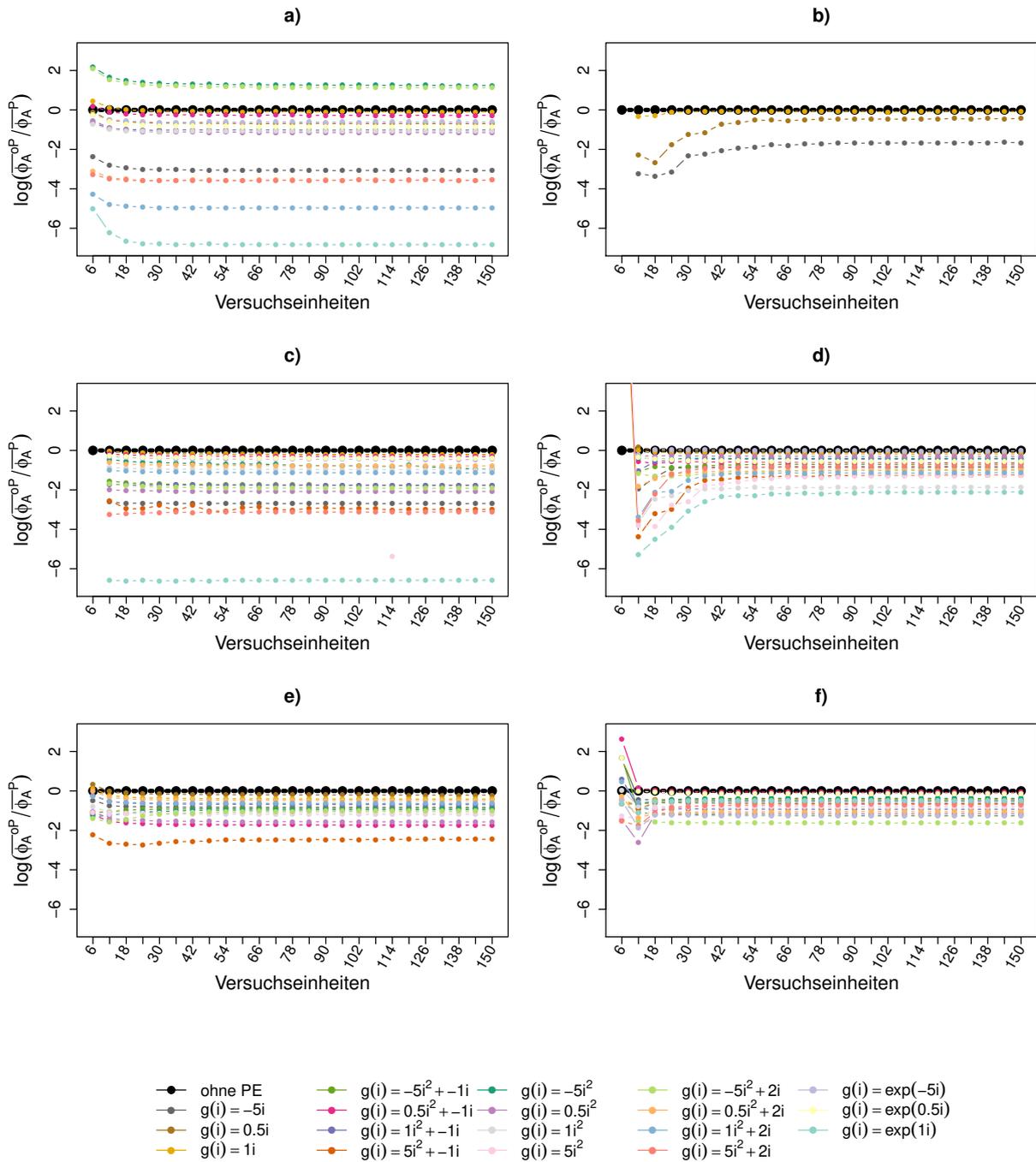


Abbildung 5.35: Logarithmierte Quotienten der mittleren Werte des Φ_A -Kriteriums im feinen und groben Cox-Modell für das Zufallsdesign mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = \mathbf{0}$). Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen des Williams-Designs mit den gleichen Parametern.

a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

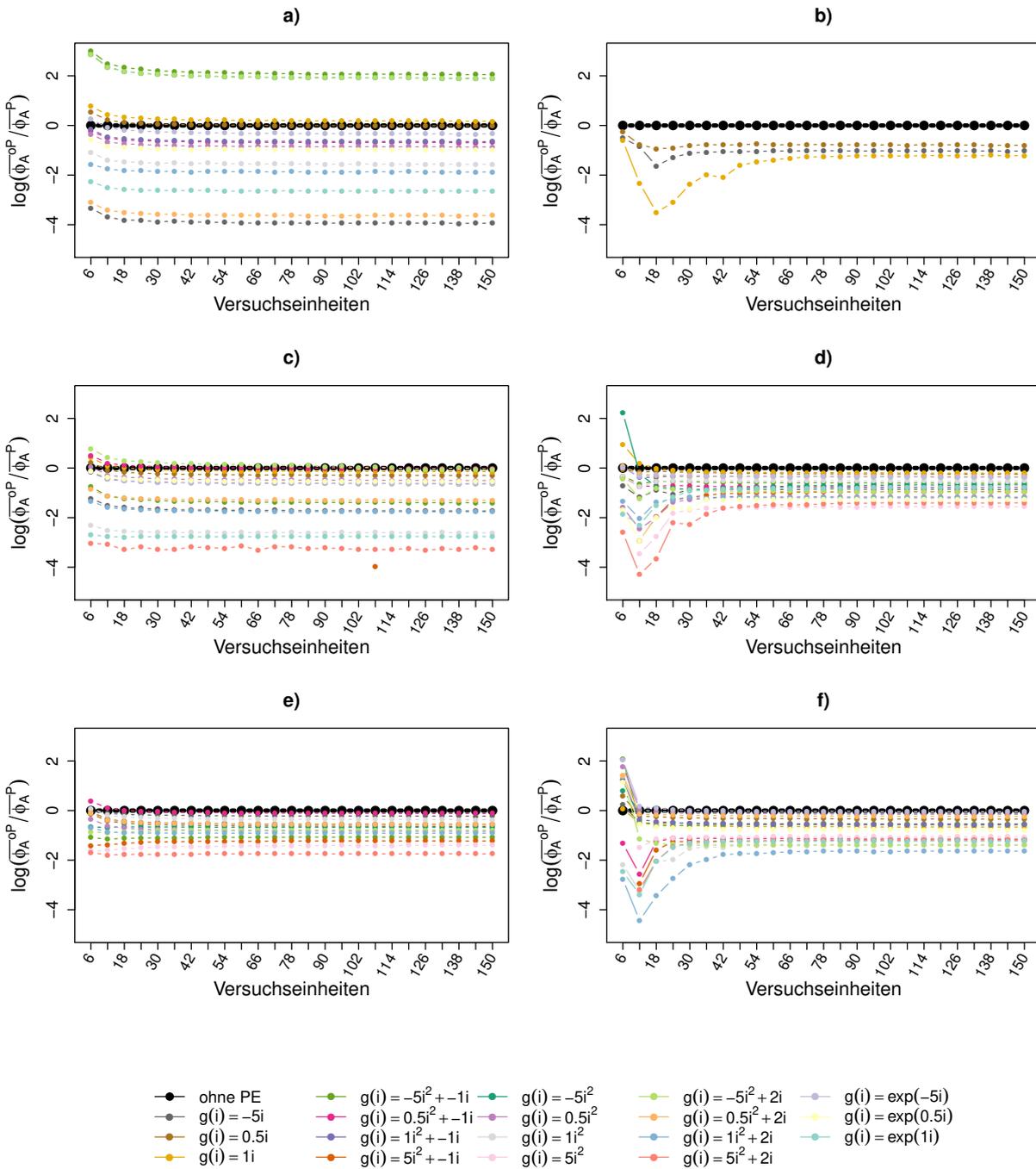


Abbildung 5.36: Logarithmierte Quotienten der mittleren Werte des Φ_A -Kriteriums im feinen und groben Cox-Modell für das Zufallsdesign mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = 0$). Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.
 a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Es ist für die drei Abbildungen 5.34, 5.35 und 5.36 zu sehen, dass die Effizienzen für die unterschiedlichen Funktionen $g(i)$ in allen Fällen weitestgehend parallel verlaufen und sich in ihrer Anordnung selten unterscheiden. Vielmehr ist zu beachten, dass den Kurven unterschiedliche Streuungen zugrunde liegen, die in den Abbildungen nicht dargestellt sind. So ist eben diese Streuung für das feste Williams-Design am geringsten und für das reine Zufallsdesign am größten, sodass hier anzunehmen ist, dass für das feste Design die Parameterwahl der Block- und Periodeneffekte die mittlere Varianz der Behandlungskontrastschätzer im feinen Modell im Vergleich zum groben Modell bei jeweils $r = 1000$ Iterationen am wenigsten zu beeinflussen scheint. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass die Wahl eines festen Designs, welches ein symmetrized Design ist, empfehlenswert sein kann. Es ist weiterhin zu beachten, dass für gewisse Parameterkonstellationen die Zufallsdesigns effizienter als das feste Design sein können. Da die Parameter in der Regel unbekannt sind, ist auch unbekannt, wann das Williams-Design vom Zufallsdesign übertroffen wird. Es ist naheliegend, dass die Unterschiede der Kurven in den unterschiedlichen Erwartungswerten der Gewichtsmatrizen $V_d(\alpha, \beta)$ begründet sind und zudem die Zufälligkeit der Designs die Unterschiede gegebenenfalls noch vergrößern kann. Weiter zeigen die Ergebnisse aus Kapitel 4.3 bereits, dass ein symmetrized Design sinnvoll ist. Aus diesem Grund wird zum Vergleich das feste Williams-Design für $v = p = 4$ betrachtet. Dieses erzielt im groben Cox-Modell effiziente Schätzungen, was bereits in Unterkapitel 5.3 anhand von Grafik 5.14 diskutiert wird. Das Design, welches gleichmäßig in den Blöcken und Perioden sowie balanciert ist, ist jedoch kein symmetrized Design im Sinne von Definition 4.7 (siehe Beispiel 4.4, S. 65). Die asymptotischen Eigenschaften, die in Kapitel 4.3 gezeigt werden, können hier also nicht angenommen werden. Eine zentrale Aussage in Behauptung 4.7 bezieht sich insbesondere darauf, dass für die Informationsmatrix im feinen Cox-Modell mit

$$C_d^P = T_d^T V_d \omega^\perp (V_d [F_d, B]) V_d T_d - T_d^T V_d \omega (V_d [F_d, B] A) V_d T_d$$

für ein symmetrized Design gilt:

$$T_d^T V_d \omega (V_d [F_d, B] A) V_d T_d \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \mathbf{0}.$$

Dies bedeutet jedoch nicht, dass dies nicht auch für ein anderes Design gelten kann. Im konkreten Beispiel des Williams-Designs mit $v = p = 4$ sind einige Simulationsergebnisse in Abbildung 5.38 in den Grafiken a) bis f) zusammengefasst.

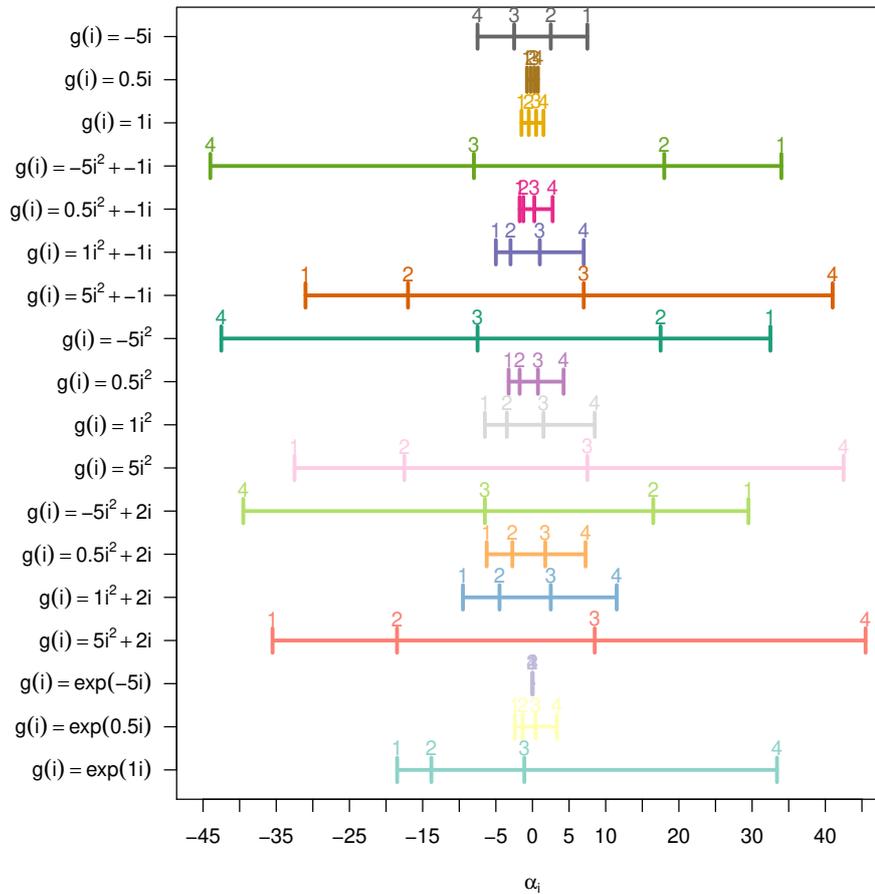


Abbildung 5.37: Parameterwerte der zentrierten Periodeneffekte mit $\sum_{i=1}^p \alpha_i = 0$ für den Fall mit $p = 3$ Perioden. Die vertikalen Striche kennzeichnen die drei mit der jeweiligen Funktion $g(i)$ erzeugten Werte der zentrierten α_i für $i = 1, \dots, 3$. Die Werte oberhalb der vertikalen Striche geben die Periode an.

Die Lage der insgesamt vier Periodeneffekte kann dazu der Abbildung 5.37 entnommen werden. Dabei ist zu beachten, dass aufgrund der Zentrierung der Effekte die Funktionen unterschiedliche Parametervektoren α im \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 erzeugen und diese nicht mehr direkt vergleichbar sind. Während die Funktionen $g(i) = 5i^2 + bi$ mit $b \in \{-1, 0, 2\}$ für den Fall $p = 3$ zwei negative und nur einen positiven Periodeneffekt erzeugen, ist dies bei $p = 4$ mit zwei negativen und zwei positiven Periodeneffekten ausgeglichen. Nun sind dies die Funktionen, die insbesondere bei starken Zensurierungen, ausgelöst durch die Blockeffekte, zu effizienteren Schätzungen führen können. In den beiden späteren Perioden werden hier mehr Beobachtungen generiert, während die negativen Effekte die ohnehin hohe Zensurierungsrate weniger stark beeinflussen.

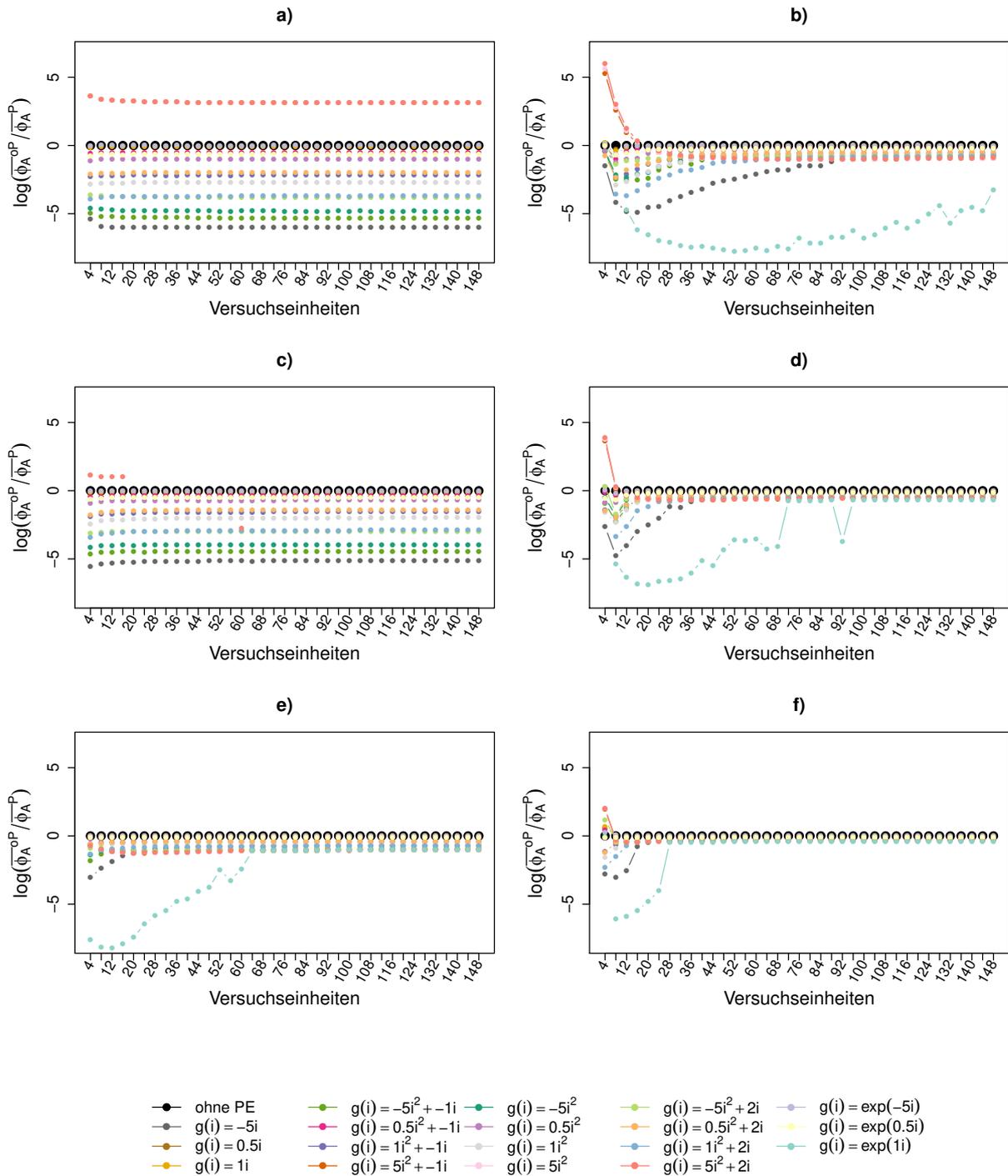


Abbildung 5.38: Logarithmierte Quotienten der mittleren Werte des Φ_A -Kriteriums im feinen und groben Cox-Modell für das Williams-Design mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = 0$).

- a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

Die beschriebenen Fälle sind eben diejenigen, die gegebenenfalls effizientere Schätzungen ermöglichen als die Schätzer aus dem Modell ohne Periodeneffekte. Dieses Bild wird durch Grafik a) in Abbildung 5.38 deutlich. Weiter ist es auffällig, dass die Ergebnisse sich in gewisser Weise „weniger konstant“ verhalten. Es sind in einzelnen Kurven, insbesondere für $\sigma = 5$, einige Strukturbrüche in den Verläufen der logarithmierten Quotienten der Φ_A -Kriterien erkennbar. Für eine Anzahl von ca. $n = 100$ Versuchseinheiten, was eben der Mindestanforderung nach der DIN EN ISO 11136 (2017) entspricht, scheinen die Effizienzen konstant um Null zu verlaufen. Der Wert Null beschreibt dabei die gleiche durchschnittliche Varianz der geschätzten Behandlungskontraste im groben und feinen Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen. Die Simulationsergebnisse sprechen somit ebenso dafür, dass ein symmetrized Design bei vorliegenden Periodeneffekten gute Eigenschaften aufweist. Eine zusätzliche Betrachtung der übrigen Designs aus Abschnitt 5.3 unterstreicht dies. Die Grafiken a) bis f) in Abbildung B.33 (siehe Anhang B, S. 221) beinhalten die beschriebenen Verlaufskurven für das Extra-period Design, welches aufgrund seiner Konstruktion auf Basis des Williams-Designs mit $v = p = 3$ ebenfalls ein symmetrized Design ist. Die Abbildungen B.19 und B.26 beschreiben hingegen die Verlaufskurven für Designs, die periodenbalanciert aber keine symmetrized Designs im Sinne von Definition 4.7 sind (siehe Anhang B, S. 207 & S. 214). Dabei sind die Verläufe in Abbildung B.33 für das Extra-period Design im Vergleich zu den Abbildungen B.19 für das GYD und B.26 für das Cheng und Wu (1980)-Design ähnlich zum Vergleich der beiden Williams-Designs für das symmetrische Design stabiler als die ihrer Zufallsdesigns.

5.5.1 Die Informationsmatrix der durchschnittlichen Blockeffekte

Weiter stellt sich die Frage nach der Anwendung von Behauptung 4.9 bzw. der Schlussfolgerung, dass bei Typ-I Zensierungen für die Informationsmatrix des feinen Cox-Modells mit Periodeneffekten gilt, dass diese stets kleiner gleich $p!$ mal der Informationsmatrix im feinen Cox-Modell unter Verwendung der Durchschnittsgewichte \bar{w}_j mit $j = 1, \dots, n$ ist. Die über die Perioden gemittelten Beobachtungswahrscheinlichkeiten pro Versuchseinheit werden somit in jeder Periode als identisch angenommen. Für den Fall $\alpha = \mathbf{0}$ entspricht \bar{w}_j genau den w_j für $j = 1, \dots, n$, sodass insbesondere in diesem Fall die Abschätzungen aus Korollar 4.6 mit

$$C_d^P \leq p!C_d \quad \text{bzw.} \quad \tilde{C}_d \leq p!\overline{\tilde{C}_d}$$

zu groß sind. Es stellt sich daher die Frage, ob die beiden Matrizen nicht direkt unter Vernachlässigung des Vorfaktors $p!$ miteinander vergleichbar sind. Wie gut diese Abschätzung funktioniert, soll anhand der folgenden Abbildung 5.39 diskutiert werden. Hierbei werden drei unterschiedliche periodeneffektgenerierende Funktionen verwendet sowie standardnormalverteilte Blockeffekte unterstellt und die Informationsmatrizen für das Williams-Design sowie die zwei Zufallsdesigns mit $v = p = 3$ bestimmt. Die Matrix C_d^P beschreibt dabei die Informationsmatrix im feinen Cox-Modell unter Berücksichtigung der Gewichtsmatrizen $V_d(s_j) = \text{diag}\{w_{1j}, \dots, w_{pj}\}$ für $j = 1, \dots, n$ bei Typ-I Zensierungen, während \overline{C}_d^P die entsprechende Informationsmatrix im feinen Cox-Modell mit $V_d(s_j) = \bar{w}_{.j} \mathbf{I}_p$ für $\bar{w}_{.j} = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p w_{ij}$ für $j = 1, \dots, n$ darstellt. Somit werden im zweiten Fall pro Versuchseinheit nur die mittleren Beobachtungswahrscheinlichkeiten anstatt der periodenspezifischen Wahrscheinlichkeiten vorausgesetzt. Dadurch wird angenommen, dass in jeder Periode die Wahrscheinlichkeit für eine Zensierung gleich ist. Zusammen mit der Voraussetzung, dass $\sum_{i=1}^p \alpha_i = 0$ sein soll, wird bei moderaten Blockeffekten die Wahrscheinlichkeit für eine Beobachtung in jeder Periode deutlich von Null verschieden sein. Für den Fall, dass die α_i für jede Periode $i \in \{1, \dots, p\}$ separat betrachtet werden, ist dies hingegen möglich. Für Perioden mit derartig geringen Beobachtungswahrscheinlichkeiten erscheint es somit wenig sinnvoll Experimente durchzuführen, da sie neben gegebenenfalls hohen Kosten kaum Nutzen bringen. Die Abbildung 5.39 beinhaltet für jede Anzahl an Versuchseinheiten $6 \leq n \leq 150$ Boxplots aus 1000 simulierten Quotienten für den Vergleich des Φ_A -Kriteriums basierend auf den Informationsmatrizen C_d^P im Zähler und \overline{C}_d^P im Nenner. Für den Fall, dass ein direkter Vergleich der beiden Matrizen sinnvoll ist, sollten die Werte der Quotienten möglichst nahe Eins liegen. Zur besseren Bewertung werden für $v = p = 3$ das Williams-Design als symmetrized Design für verschiedene Szenarien von Periodeneffekten in Abbildung 5.39 in den Grafiken a1) bis a3) verglichen. In der zweiten Spalte der Abbildung sind die gleichen Größen in den Grafiken b1) bis b3) für dieselben drei Szenarien anhand des Zufallsdesigns, welches die Sequenzen des Williams-Designs würfelt, dargestellt. Analog beinhaltet die dritte Spalte mit den Grafiken c1) bis c3) die Ergebnisse für das vollständig randomisierte Zufallsdesign. Die drei Zeilen der Abbildung 5.39 beschreiben also die Szenarien. Dabei sind in der ersten Zeile die zentrierten Periodeneffekte durch die Funktion $g(i) = i$, in Zeile zwei durch $g(i) = i^2$ und in Zeile drei durch $g(i) = \exp(i)$ für $i = 1, 2, 3$ erzeugt. Eine erneute Betrachtung der Abbildung 5.33 verdeutlicht, dass die drei unterschiedlichen Szenari-

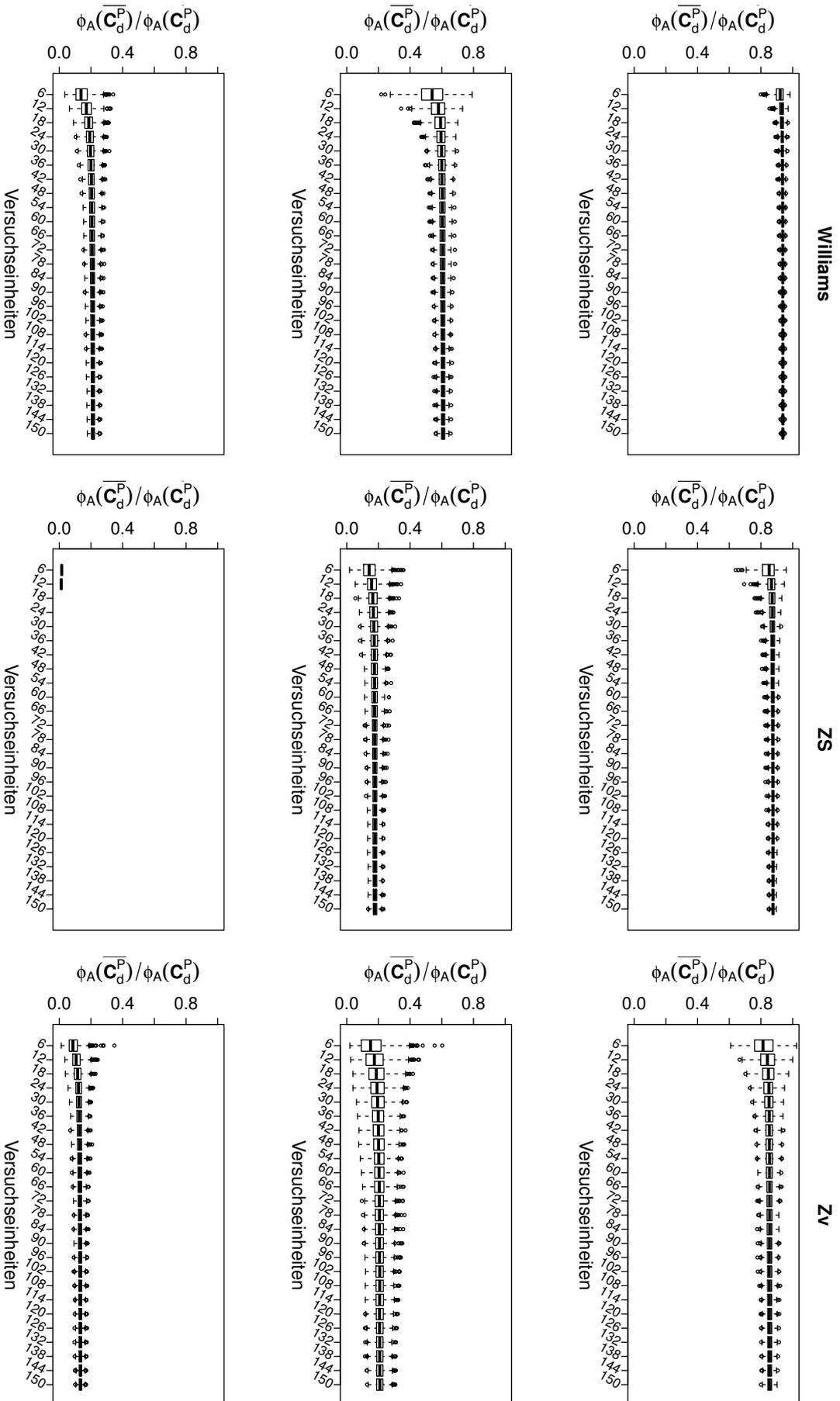


Abbildung 5.39: Boxplots aus jeweils 1000 Quotienten zweier Φ_A -Kriterien im feinen Cox-Modell mit Gewichtsmatrizen $V_d(s_j) = \bar{w}_j \mathbf{I}_p$ gegen $V_d(s_j) = \text{diag}\{w_{1j}, \dots, w_{pj}\}$ für $j = 1, \dots, n$ bei $N(0, 1)$ -verteilten Blockeffekten für $j = 1, \dots, n$ für das a.) Williams-Design, b.) Zufallsdesign mit Sequenzen des Williams-Designs und c.) vollständig randomisierte Zufallsdesign für $v = p = 3$ für die periodeneffektgenetierenden Funktionen .1) $g(i) = i$, .2) $g(i) = i^2$ und .3) $g(i) = \exp(i)$ für $i = 1, 2, 3$.

en auch unterschiedlich große Periodeneffekte hervorrufen, die insbesondere in ihrer Streuung über die Zeilen bzw. Grafiken (.1) bis (.3) zunehmen. Die erste Zeile der Abbildung 5.39 zeigt deutlich, dass bei Periodeneffekten nahe Null auch die Informationsmatrizen bzw. deren Werte des Φ_A -Kriteriums nahe Eins liegen. Besonders für das feste Design ist hier zu sehen, dass die Boxplots kaum streuen. Für die Zufallsdesigns sind die Streuungen für das vollständig randomisierte Design am größten, was an die Ergebnisse zum groben Modell erinnert, während sie für das andere Zufallsdesign etwas geringer sind. Wird nun die zweite Zeile betrachtet, beruhen die Ergebnisse auf weitaus größeren Periodeneffekten. Bereits hier wird deutlich, dass eine Abschätzung der einen Informationsmatrix durch die andere wenig sinnvoll ist. Die Grafiken (.3) der dritten Spalte bestätigen dies nur. In Grafik a3) liegen die Werte der Φ_A -Kriterien für das feste Design im Median bei 0.2071. Für das Zufallsdesign, welches insbesondere für geringe Anzahlen an Versuchseinheiten nicht symmetrisch ist, sind die Werte vielfach nicht berechenbar, da in vielen Fällen numerische Probleme auftreten. Diese werden dadurch hervorgerufen, dass die Informationsmatrix C_d^P numerisch der Matrix 0 entspricht, da einzelne Perioden aufgrund zu niedriger Beobachtungswahrscheinlichkeiten keine Information liefern. Die mittleren Beobachtungswahrscheinlichkeiten liegen hier bei $\widehat{w}_1 = 0.001$, $\widehat{w}_2 = 0.096$ und $\widehat{w}_3 = 1$. Ausschließlich in der letzten Periode kann somit ausreichend Information erzeugt werden, was das Design mit insgesamt drei Perioden grundsätzlich in Frage stellt. Zusammenfassend lässt sich anhand der beispielhaften Simulationsergebnisse aus Abbildung 5.39 folgern, dass sich ein Vergleich der beiden Informationsmatrizen bzw. die Abschätzung der Informationsmatrix C_d^P durch $\overline{C_d^P}$ nur dann als sinnvoll erweist, wenn sich die Periodeneffekte in einzelnen Perioden nicht zu stark auf die Beobachtungswahrscheinlichkeiten auswirken. Dieses Wissen kann jedoch häufig nur durch Vorstudien erlangt werden, was je nach Kostensituation ein Problem darstellen kann. Somit kann für ein symmetrisches Design bei genügend großer Anzahl an Versuchseinheiten auch nicht ohne Weiteres gefolgert werden, dass eine Abschätzung der Matrix \tilde{C}_d mittels der Informationsmatrix \overline{C}_d möglich ist, solange kein Expertenwissen vorliegt. Damit können auch die Ergebnisse zur Effizienzbestimmung unter Verwendung der asymptotischen Eigenschaften eines Designs aus Kapitel 4 nicht übertragen werden. Die von Kushner (1997) entwickelte Methode kann nicht ohne starke Einschränkungen der Annahmen auf das feine Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen übertragen werden. Aus diesem Grund bleibt die Bestimmung eines optimalen Designs und der daraus resultierenden oberen Schranke für dessen Optimalitätskriterien ein ungelöstes Problem. In der Anwendung sind Experimente mit stark

zensierten Perioden durchaus bekannt, wie es das folgende Beispiel aus dem Projekt B5 des SFB 823 unterstreicht:

Beispiel 5.1 (SFB 823 Projekt B5). *Betrachtet werde ein Vergleich zweier Behandlungen aus der Menge $\{\tau_1, \tau_2\}$ an n Stahlbetonträgern (Versuchseinheiten). Eine der Behandlungen beinhaltet eine starke, die andere eine schwache Belastung. Nun soll die Zeit T gemessen werden, in der ein Drahtbruch im Träger auftritt, was folgende Abbildung zeigt:*



Abbildung 5.40: Intervalle (Perioden) Δ_i , in denen die Zeit t bis zu einem neuen Drahtbruch im Stahlträger gemessen wird.

Das Problem: *Der Einfluss von τ_2 (schwacher Belastung) ist in der ersten Periode möglicherweise so gering, dass $\Delta_1 \rightarrow \infty$.*

Eine mögliche Lösung wäre hier ein Design, welches alle Stahlbetonträger zunächst mit einer starken Behandlung vorbelastet, sodass anschließend die Behandlungskontraste $\tau_1 - \tau_2$ geschätzt werden können. Dies würde jedoch ein neues Design implizieren.

Im Fall von Beispiel 5.1 ist von einem Einfluss der Perioden und Behandlungen auszugehen, der dazu führt, dass ein Versuchsplan überdacht werden sollte. Unter den bisherigen Voraussetzungen wurde jedoch nur der reine Periodeneffekt für $\tau = 0$ betrachtet. Wie sehr der Periodeneffekt die Schätzung der Behandlungskontraste τ schließlich beeinflussen kann, wenn ein optimales Design im Punkt $\tau = \rho = 0$ verwendet wird, soll im Folgenden diskutiert werden. Sind die resultierenden Schätzungen des Behandlungseffekts und dessen Kovarianzmatrix weiterhin erwartungstreu? Wie verhält sich die Effizienz der Schätzer, wenn unterschiedliche Szenarien der Periodeneffekte vorliegen? Das folgende Unterkapitel soll Aufschluss über diese Fragen liefern.

5.5.2 Eigenschaften der ML-Schätzung bei Vernachlässigung der Periodeneffekte

In diesem Unterkapitel zur Untersuchung der Güte von Designs im endlichen Stichprobenraum erfolgt eine Simulationsstudie, welche sich auf die Analyse von Daten konzentriert, denen das feine Cox-Modell mit Typ-I Zensierungen zugrunde liegt. Dazu wird ein anderer Simulationsaufbau als jener aus Abbildung 5.1 vorausgesetzt. Das Augenmerk liegt in dieser Situation

nicht nur auf der Analyse der geschätzten Informationsmatrix, sondern ebenso auf der Untersuchung der Maximum-Likelihood-Schätzung (ML-Schätzung) der direkten Behandlungseffekte und dessen Erwartungstreue. Diese Schätzung beruht auf der Maximierung der Log-Likelihood-Funktion aus Kapitel 3.4 (S. 21 ff.):

$$\mathcal{L}_N(\boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n \ln g_{Y_{ij}|c_{ij}}(y_{ij}|c_{ij}, \eta_{ij}) \quad (5.24)$$

mit

$$\ln g_{Y_{ij}|c_{ij}}(y_{ij}|c_{ij}, \eta_{ij}) = \begin{cases} \ln h_0(y_{ij}) + \ln \eta_{ij} - \eta_{ij} H_0(y_{ij}), & \text{wenn } y_{ij} < c_{ij}, \\ -\eta_{ij} H_0(y_{ij}), & \text{wenn } y_{ij} = c_{ij}. \end{cases} \quad (5.25)$$

Dazu sollen geeignete Schätzer im Rahmen einer Simulationsstudie bestimmt werden. Es ist dazu notwendig Daten zu generieren, was dem ersten Teil der im Folgenden beschriebenen Simulationsstudie entspricht. Der zweite Teil befasst sich anschließend mit der ML-Schätzung, welche mittels geeigneter Optimierungsverfahren bestimmt werden kann. Der zugehörige Simulationsaufbau ist in Abbildung 5.41 skizziert.

Zu Beginn werden Daten aus dem feinen Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen für gewisse Parametereinstellungen generiert, die anschließend verwendet werden, um eine ML-Schätzung zu bestimmen, die im entsprechenden groben Cox-Modell erfolgt. Die einzelnen Simulationsschritte lassen sich weiter konkretisieren: Zunächst werden die Inputgrößen übergeben, darunter befindet sich auch der zu betrachtende Versuchsplan. Ein Design kann dabei fest sein oder in jedem Iterationsschritt zufällig generiert werden. Zunächst wird das Modell (2.5) $\eta_{ij} = \exp(\mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \alpha_i + \beta_j)$ und $S_0(c) = \exp(-H_0(c))$ vorausgesetzt, wobei $\mu = 0$, $\boldsymbol{\tau} = \mathbf{0}$ und $\boldsymbol{\rho} = \mathbf{0}$ unterstellt werden. Zudem wird die Zensierungszeit $c = 1$ und die Hazardrate so gewählt, dass wie in Kapitel 3.4 erläutert o. B. d. A. $H(c) = 1$ gilt. Für jede Simulation wird eine periodeneffektgenerierende Funktion $g(i)$ übergeben, die je nach Vorgabe einen konstanten (im Besonderen $\boldsymbol{\alpha} = \mathbf{0}$), linearen, quadratischen oder exponentiellen Zusammenhang unterstellt. Dabei werden die bereits im vorherigen Abschnitt verwendeten Funktionen in Betracht gezogen. Schließlich wird eine Verteilung der Blockeffekte festgelegt, welche im Folgenden, soweit dies nicht explizit erwähnt wird, einer $N(0, 1)$ -Verteilung entspricht. Somit sind sämtliche Inputgrößen festgelegt, die ein festes Szenario beschreiben.

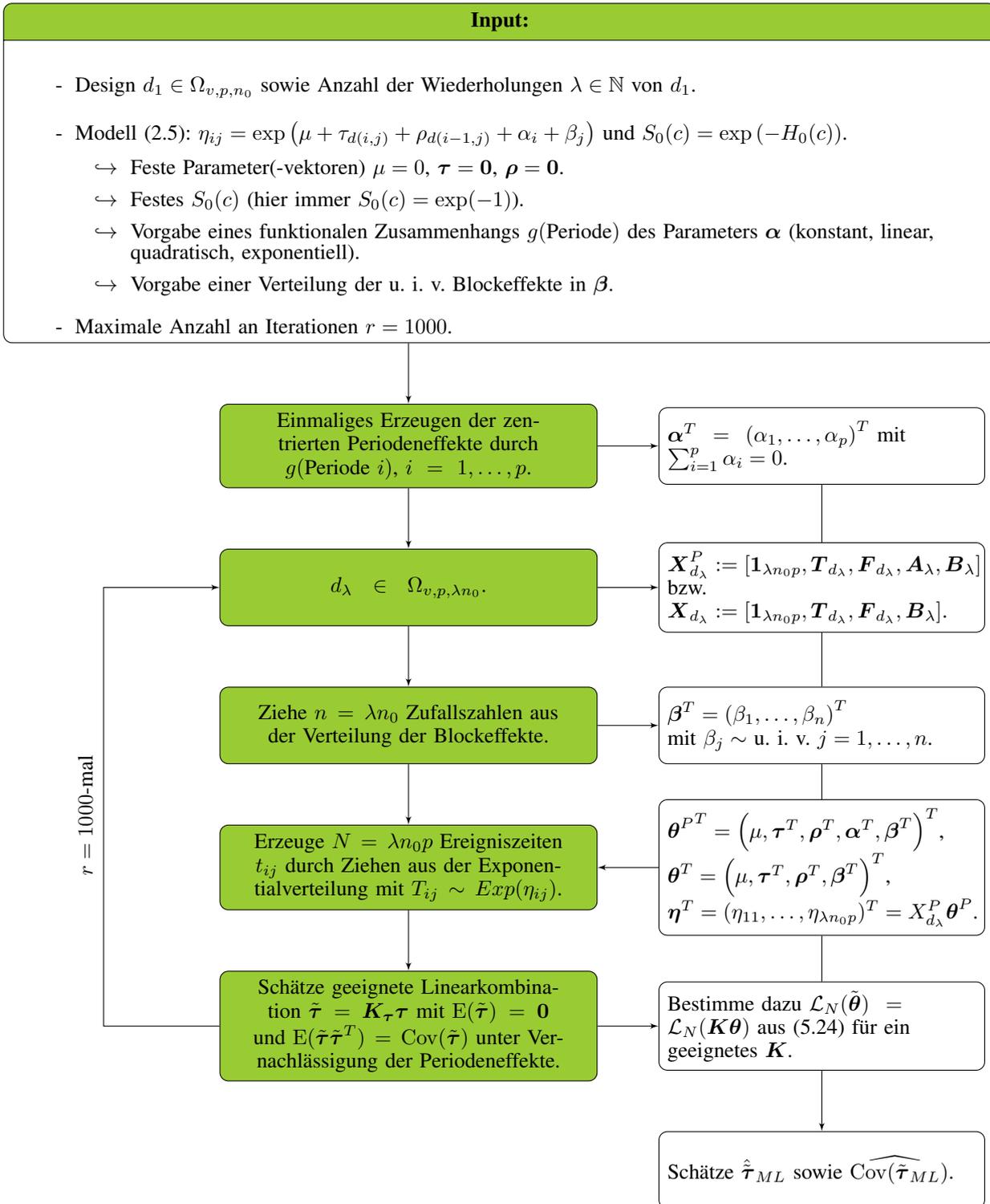


Abbildung 5.41: Übersicht über den Simulationsaufbau zur Bestimmung einer ML Schätzung im groben Cox-Modell anhand von Daten mit einem Periodeneffekt.

Die Simulation beruht auf einer Iterationsanzahl von $r = 1000$ Wiederholungen pro betrachtetem Szenario. Bevor die jeweiligen Iterationsschritte durchgeführt werden, sieht der erste Schritt die Erzeugung der zentrierten Periodeneffekte vor. Als nächsten Schritt werden für das Design

d_λ die Designmatrizen $\mathbf{X}_{d_\lambda}^P$ für das feine Modell und \mathbf{X}_{d_λ} für das grobe Modell bestimmt. Sollte es sich hierbei um ein festes Design handeln, wird dieser Schritt nur einmal durchgeführt, andernfalls wird in jedem der $r = 1000$ Iterationen ein neues Zufallsdesign generiert, was eine erneute Bestimmung von \mathbf{T}_{d_λ} und \mathbf{F}_{d_λ} impliziert. Anschließend werden wieder, je nach der Vorgabe von $\lambda \in \mathbb{N}$, $n = \lambda n_0$ Zufallszahlen aus der Standardnormalverteilung generiert, die als u. i. v. Blockeffekte interpretiert werden. Dieser Schritt ermöglicht es den gesamten Parametervektor samt Perioden- und Blockeffekten festzulegen. Mithilfe des Parametervektors und der Designmatrix $\mathbf{X}_{d_\lambda}^P := [x_{11}^P, \dots, x_{np}^P]$ kann für jede Versuchseinheit in jeder Periode der spezifische Parameter η_{ij} für $i = 1, \dots, p$, $j = 1, \dots, n$ bestimmt werden. Dieser dient wiederum der Erzeugung der Ereigniszeiten aus der Exponentialverteilung. Dabei wird in Abschnitt 3.4 bereits erläutert, dass die Optimalität eines Designs nicht von der Form der Hazardrate, sondern nur von dessen Funktionswert im Punkt c abhängt. Aus diesem Grund wird ausschließlich die Exponentialverteilung zur Generierung der Ereigniszeiten unterstellt, was durch die Festlegung von $H_0(c) = 1$ bereits impliziert wird. Zudem wird für die ML-Schätzung die Zufallsvariable $Y_{ij} = \min\{T_{ij}, c\}$ für $i = 1, \dots, p$, $j = 1, \dots, n$ betrachtet. An dieser Stelle ist der erste Teil eines einzelnen Iterationsschritts, die Datengenerierung, abgeschlossen. Die Daten besitzen insbesondere die Eigenschaft, dass sie für $\alpha \neq 0$ einen Periodeneffekt beinhalten, der in der vorliegenden Situation bekannt ist. Somit kann untersucht werden, wie sich die aus den Daten gewonnenen ML-Schätzer verhalten, wenn ein Modell ohne Periodeneffekt angepasst wird. Konkret liegt das Interesse in der Schätzung der direkten Behandlungseffekte, welche sich im Parametervektor τ widerspiegeln. Unabhängig von der Datenanalyse mittels eines feinen oder groben Modells gilt für die zugehörige Informationsmatrix $\mathbf{C}_d^{(P)} \mathbf{1}_v = \mathbf{0}$. Das bedeutet, dass die direkten Behandlungseffekte τ nach Behauptung 3.2 (S. 33) nicht einzeln geschätzt werden können. Ein Ausweg liegt in der Wahl geeigneter Linearkombinationen, welche nicht die einzelnen Behandlungseffekte, sondern die Kontraste der direkten Behandlungseffekte beinhalten. Im Speziellen gilt $\text{rg}(\mathbf{C}_d^{(P)}) = v - 1$, was eine Schätzung der paarweisen Behandlungskontraste nahelegt. Gleichzeitig beruhen sämtliche vorangegangenen Simulationsergebnisse auf der Analyse des Φ_A -Kriteriums, was eben der durchschnittlichen Varianz aller $v(v - 1)$ paarweisen Behandlungskontraste entspricht. Es wird daher eine Kontrastmatrix $\mathbf{K}_\tau \in \mathbb{R}^{(v-1) \times v}$ gesucht, für die gelten soll, dass

$$\text{tr}(\text{Cov}(\mathbf{K}_\tau \tau)) \stackrel{!}{=} \text{tr}(\mathbf{C}_d^-).$$

Für eine Kontrastmatrix, die diese Eigenschaft erfüllt, haben beide Kovarianzmatrizen das gleiche A -Kriterium zufolge, das im Rahmen sämtlicher Analysen aus Kapitel 5 zur Bewertung von Designeffizienzen herangezogen wird. Um diese Eigenschaft zu gewährleisten, wird folgende Behauptung verwendet:

Behauptung 5.5. Sei $\mathbf{K}_\tau \in \mathbb{R}^{(v-1) \times v}$ eine Kontrastmatrix, für die

$$\mathbf{K}_\tau \mathbf{1}_v = \mathbf{0} \quad \text{und} \quad \mathbf{K}_\tau \mathbf{K}_\tau^T = \mathbf{I}_{v-1}$$

gelten. Weiter sei $\boldsymbol{\tau} \in \mathbb{R}^v$ der Parametervektor der direkten Behandlungseffekte im Cox-Modell sowie \mathbf{C}_d die Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte $\boldsymbol{\tau}$ wie in Gleichung (4.9). Dann folgt:

$$\text{tr}(\text{Cov}(\mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\tau})) = \text{tr}(\mathbf{C}_d^-).$$

Beweis. Wegen der Eigenschaften $\mathbf{K}_\tau \mathbf{1}_v = \mathbf{0}$ und $\mathbf{K}_\tau \mathbf{K}_\tau^T = \mathbf{I}_{v-1}$ folgt

$$\mathbf{K}_\tau [\mathbf{K}_\tau^T, \mathbf{1}_v] = [\mathbf{I}_{v-1}, \mathbf{0}]$$

und somit

$$\begin{aligned} & \begin{bmatrix} \mathbf{K}_\tau \\ \mathbf{1}_v^T \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{K}_\tau^T, \frac{1}{v} \mathbf{1}_v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_{v-1} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & 1 \end{bmatrix} = \mathbf{I}_v \\ \Rightarrow & \begin{bmatrix} \mathbf{K}_\tau^T, \frac{1}{v} \mathbf{1}_v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{K}_\tau \\ \mathbf{1}_v^T \end{bmatrix}^{-1} \\ \Rightarrow & \mathbf{I}_v = \begin{bmatrix} \mathbf{K}_\tau^T, \frac{1}{v} \mathbf{1}_v \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{K}_\tau \\ \mathbf{1}_v^T \end{bmatrix} = \mathbf{K}_\tau^T \mathbf{K}_\tau + \frac{1}{v} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T \\ \Rightarrow & \mathbf{K}_\tau^T \mathbf{K}_\tau = \mathbf{I}_v - \frac{1}{v} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T = \omega^\perp(\mathbf{1}_v). \end{aligned}$$

Dann gilt insgesamt wegen $\text{Cov}(\mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\tau}) = \mathbf{K}_\tau \mathbf{C}_d^- \mathbf{K}_\tau^T$ und $\mathbf{1}_v \mathbf{C}_d = \mathbf{0}$:

$$\text{tr}(\text{Cov}(\mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\tau})) = \text{tr}(\mathbf{K}_\tau \mathbf{C}_d^- \mathbf{K}_\tau^T) = \text{tr}(\mathbf{K}_\tau^T \mathbf{K}_\tau \mathbf{C}_d^-) = \text{tr}(\omega^\perp(\mathbf{1}_v) \mathbf{C}_d^-) = \text{tr}(\mathbf{C}_d^-),$$

weshalb die Informationsmatrizen beider Schätzer das gleiche A -Kriterium besitzen. \square

Das Ziel der Suche nach einem optimalen Design beinhaltet häufig die Erzeugung einer vollständig symmetrischen Informationsmatrix. Unter der Voraussetzung, dass eine solche Matrix vorliegt, kann folgender Hilfssatz formuliert werden:

Korollar 5.1. *Unter den Voraussetzungen von Behauptung 5.5 sowie der Annahme, dass C_d vollständig symmetrisch (c.s.) ist, gilt für die Kovarianzmatrix der Behandlungskontraste $\mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\tau}$ mit $a \in \mathbb{R}$:*

$$\text{Cov}(\mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\tau}) = a \mathbf{I}_{v-1}.$$

Beweis. Falls die Informationsmatrix $C_d \in \mathbb{R}^{v \times v}$ vollständig symmetrisch ist, ist auch $C_d^- \in \mathbb{R}^{v \times v}$ vollständig symmetrisch. Somit kann für $a, b \in \mathbb{R}$ die Matrix C_d^- durch

$$C_d^- = a \mathbf{I}_v + b \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T$$

dargestellt werden und es folgt

$$\begin{aligned} \text{Cov}(\mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\tau}) &= \mathbf{K}_\tau C_d^- \mathbf{K}_\tau^T = \mathbf{K}_\tau (a \mathbf{I}_v + b \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T) \mathbf{K}_\tau^T \\ &= a \underbrace{\mathbf{K}_\tau \mathbf{K}_\tau^T}_{\substack{\text{n. V.} \\ = \mathbf{I}_{v-1}}} + b \underbrace{\mathbf{K}_\tau \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T \mathbf{K}_\tau^T}_{\substack{\text{n. V.} \\ = \mathbf{0}}} = a \mathbf{I}_{v-1}. \end{aligned}$$

□

Für ein BBD (balanced block design), wie beispielsweise das Williams-Design, für das bekannt ist, dass im linearen einfachen Cross-over Modell die Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte vollständig symmetrisch ist (Kunert, 1984b), muss also die Informationsmatrix der Behandlungskontraste $\mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\tau}$ ein Vielfaches der Einheitsmatrix sein. Gleichzeitig ist aufgrund der Ergebnisse aus Kapitel 4 bekannt, dass im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen die Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte gegen jene im einfachen linearen Cross-over Modell konvergiert. Die Informationsmatrix eines BBDs ist somit zumindest asymptotisch vollständig symmetrisch, weshalb der Grenzwert der Kovarianzmatrix der Behandlungskontraste $\mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\tau}$ im gegebenen Fall das Vielfache einer Einheitsmatrix sein muss. Für die Simulation bzw. die Interpretation der Simulationsergebnisse soll dieses Vorwissen genutzt werden. Wie bereits in Abbildung 5.41 beschrieben, sind die Daten unter der Bedingung $\boldsymbol{\tau} = \mathbf{0}$ erzeugt worden. Hier sei nochmals darauf hingewiesen, dass die Daten gleichzeitig einen

Periodeneffekt beinhalten, jedoch im Folgenden ohne Periodeneffekt ausgewertet werden. Die Bewertung der Ergebnisse spiegelt sich in der Beurteilung der Erwartungstreue und der Form der Kovarianzmatrix der geschätzten Behandlungskontraste $\tilde{\tau} := \mathbf{K}_\tau \tau$ wider. Für die Wahl $\tau = \mathbf{0}_v$ folgt also

$$\tilde{\tau} = \mathbf{0}_{v-1} \quad \text{sowie} \quad \text{Cov}(\tilde{\tau}) \propto \mathbf{I}_{v-1}.$$

Diese Werte werden im Rahmen der Simulation als wahre Werte bzw. Vergleichswerte verwendet. Schließlich bleibt die Frage zu klären, wie eine Kontrastmatrix $\mathbf{K}_\tau \in \mathbb{R}^{(v-1) \times v}$ zu gestalten ist, damit sie die Eigenschaften aus Behauptung 5.5 erfüllt. Dazu werde ein Eintrag der Kontrastmatrix für die direkten Behandlungseffekte $\mathbf{K}_\tau(l, q)$ mit $l = 1, \dots, v-1, q = 1, \dots, v$ wie folgt gewählt:

$$\mathbf{K}_\tau(l, q) = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{l(l+1)}}, & \text{falls } q \leq l, \\ -\frac{l}{\sqrt{l(l+1)}}, & \text{falls } q = l + 1, \\ 0, & \text{sonst.} \end{cases} \quad (5.26)$$

Beispiel 5.2. *Unter Verwendung der Regel aus (5.26) ergibt sich die Kontrastmatrix zur Schätzung der direkten Behandlungskontraste folgendermaßen:*

Für $v = 3$ gilt $\mathbf{K}_\tau \in \mathbb{R}^{2 \times 3}$ mit

$$\mathbf{K}_\tau = \begin{bmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} & -\frac{1}{\sqrt{2}} & 0 \\ \frac{1}{\sqrt{6}} & \frac{1}{\sqrt{6}} & -\frac{2}{\sqrt{6}} \end{bmatrix}.$$

Für $v = 4$ gilt $\mathbf{K}_\tau \in \mathbb{R}^{3 \times 4}$ mit

$$\mathbf{K}_\tau = \begin{bmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} & -\frac{1}{\sqrt{2}} & 0 & 0 \\ \frac{1}{\sqrt{6}} & \frac{1}{\sqrt{6}} & -\frac{2}{\sqrt{6}} & 0 \\ \frac{1}{\sqrt{12}} & \frac{1}{\sqrt{12}} & \frac{1}{\sqrt{12}} & -\frac{3}{\sqrt{12}} \end{bmatrix}.$$

Es kann somit für jede Dimension $v > 1$ des Parametervektors τ eine nach Definition 3.2 schätzbare Linearkombination der direkten Behandlungseffekte durch \mathbf{K}_τ wie in (5.26) gefunden werden. Um jedoch im Rahmen der Simulationsstudie eine ML-Schätzung dieser Behandlungskontraste bestimmen zu können, bedarf es einer Transformation des gesamten Datensatzes. Diese Transformation bezieht sich neben dem Ereigniszeitenvektor \mathbf{y} unter ande-

rem auf die Designmatrix $\mathbf{X}_d = [\mathbf{1}_{np}, \mathbf{T}_d, \mathbf{F}_d, \mathbf{B}]$ sowie den gesamten Parametervektor $\boldsymbol{\theta} = (\mu, \boldsymbol{\tau}^T, \boldsymbol{\rho}^T, \boldsymbol{\beta}^T)^T$ im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen. An dieser Stelle wird die Hinzunahme des allgemeinen Mittels μ dazu genutzt, um eine weitere Nebenbedingung einzuführen. So werden die Daten derart erzeugt, dass gilt

$$\boldsymbol{\tau}^T \mathbf{1}_v = \boldsymbol{\rho}^T \mathbf{1}_v = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{1}_n = 0. \quad (5.27)$$

Wird nun eine Kontrastmatrix $\mathbf{K}_\beta \in \mathbb{R}^{(n-1) \times n}$ analog zu \mathbf{K}_τ mit den Regeln aus (5.26) und damit eine Kontrastmatrix $\mathbf{K} \in \mathbb{R}^{(2(v-1)+n) \times (2v+n+1)}$ für den gesamten Parametervektor $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{R}^{2v+n+1}$ erzeugt, der die Partition

$$\mathbf{K} = \begin{bmatrix} 1 & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{K}_\tau & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{K}_\tau & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{K}_\beta \end{bmatrix} \quad (5.28)$$

beinhaltet, gilt unter der Nebenbedingung (5.27)

$$\begin{aligned} \mathbf{X}_d \boldsymbol{\theta} &= \mathbf{X}_d \begin{bmatrix} \mu \\ \omega^\perp(\mathbf{1}_v) \boldsymbol{\tau} \\ \omega^\perp(\mathbf{1}_v) \boldsymbol{\rho} \\ \omega^\perp(\mathbf{1}_n) \boldsymbol{\beta} \end{bmatrix} = \mathbf{X}_d \begin{bmatrix} \mu \\ \mathbf{K}_\tau^T \mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\tau} \\ \mathbf{K}_\tau^T \mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\rho} \\ \mathbf{K}_\beta^T \mathbf{K}_\beta \boldsymbol{\beta} \end{bmatrix} = \mathbf{X}_d \mathbf{K}^T \begin{bmatrix} \mu \\ \mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\tau} \\ \mathbf{K}_\tau \boldsymbol{\rho} \\ \mathbf{K}_\beta \boldsymbol{\beta} \end{bmatrix} = \mathbf{X}_d \mathbf{K}^T \begin{bmatrix} \mu \\ \tilde{\boldsymbol{\tau}} \\ \tilde{\boldsymbol{\rho}} \\ \tilde{\boldsymbol{\beta}} \end{bmatrix} \\ &= \mathbf{X}_d \mathbf{K}^T \mathbf{K} \boldsymbol{\theta} =: \tilde{\mathbf{X}}_d \tilde{\boldsymbol{\theta}}. \end{aligned}$$

Die mit $\mathbf{X}_d \boldsymbol{\theta}$ simulierten Daten können somit durch eine Transformation auf Basis der Kontrastmatrix \mathbf{K} aus (5.28) zur ML-Schätzung des Parametervektors $\tilde{\boldsymbol{\theta}}$ verwendet werden. Dieser dient schließlich der Bestimmung von $\tilde{\boldsymbol{\tau}}$ der direkten Behandlungskontraste. Zur Bestimmung des ML-Schätzers $\tilde{\boldsymbol{\theta}}$ erfolgt eine Optimierung der Funktion $\mathcal{L}_N(\tilde{\boldsymbol{\theta}})$ mittels der R-Funktion `optim(..., method = "BFGS")` aus dem R-Paket `stats` (R Core Team, 2020). Als Startwert wird der Funktion in jedem Iterationsschritt der Vektor $\mathbf{0}_{2(v-1)+n}$ übergeben.

Zur Simulation wird ein weiteres Mal das Williams-Design aus (5.8) (S. 98) für den Fall $v = p = 3$ mit $n_0 = 6$ Versuchseinheiten betrachtet. Das im Simulationsaufbau in Abbildung 5.41 verwendete λ , welches die Anzahl der Wiederholungen des Designs und mit λn_0 die Anzahlen an Versuchseinheiten beschreibt, wird jeweils den drei Werten $\lambda \in \{1, 17, 25\}$ gleichgesetzt. Für diese Wahl gilt $n \in \{6, 102, 150\}$. Diese drei Werte entsprechen konkret der Mindestanzahl an Versuchseinheiten $n_0 = 6$ für das Williams-Design mit $v = p = 3$, der Mindestanforderung von $n = 100$ Versuchseinheiten gemäß DIN EN ISO 11136 (2017) und der über sämtliche Simulationen hinweg betrachteten maximalen Anzahl an Versuchseinheiten von $n = 150$. Anhand der Effizienzanalysen aus Abschnitt 5.3 ist zu sehen, dass die Ergebnisse für die Mindestanforderung nach DIN EN ISO 11136 (2017) von $n = 100$ Versuchseinheiten weitestgehend stabile Effizienzen hervorrufen. Für jeden der drei Stichprobenumfänge werden $r = 1000$ Datensätze mittels des feinen Modells erzeugt. Wie in Abbildung 5.41 zum Simulationsaufbau zu sehen ist, werden dazu Daten durch das feine Cox-Modell mit einer konstanten Hazardrate $h_0(y) = 1$ und für $c = 1$ erzeugt, weshalb es sich hierbei um ein Exponential-Modell handelt. Für eine Ereigniszeit $Y_{ij} = \min\{T_{ij}, c\}$ in Periode i an Versuchseinheit j wird also angenommen, dass

$$T_{ij} \sim \text{Exp}(\eta_{ij})$$

mit

$$\eta_{ij} = \exp(\mu + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i-1,j)} + \alpha_i + \beta_j) = \exp(\alpha_i + \beta_j)$$

für $i = 1, \dots, p$ und $j = 1, \dots, n$. Dabei werden die α_i und β_j so erzeugt, dass sie die Bedingung (5.27) erfüllen. Die Blockeffekte β_j werden alle durch u. i. v. Zufallsvariablen mit $\beta_j \sim N(0, 1)$ für $j = 1, \dots, n$ erzeugt. Für die Periodeneffekte werden die Fälle $\alpha = \mathbf{0}$ sowie drei der Funktionen aus Abbildung 5.33 verwendet, deren konkrete Parameterwerte der Tabelle 5.3 entnommen werden können. Diese sind um den Wert Null zentriert (Erfüllung von Bedingung (5.27)) und besitzen unterschiedliche Varianzen. Je nach Funktionswahl $g(i)$ können einzelne Perioden mit niedrigen, moderaten oder hohen Beobachtungswahrscheinlichkeiten versehen sein. Für negative Werte α_i in Periode $i \in \{1, \dots, p\}$ sinkt die Beobachtungswahrscheinlichkeit im Vergleich zum Fall $\alpha_i = 0$, während sie für positive Werte von α_i steigt. Für

Tabelle 5.3: Zentrierte Periodeneffekte für $p = 3$ Perioden basierend auf den funktionalen Zusammenhängen $g(i)$ mit $i = 1, \dots, p$.

	α_1	α_2	α_3
$g(i) = 0$	0	0	0
$g(i) = i$	-1	0	1
$g(i) = i^2$	-3.6667	-0.6667	4.3333
$g(i) = \exp(i)$	-7.3460	-2.6752	10.0212

die vier verschiedenen Szenarien aus Tabelle 5.3 werden die Ereigniszeiten wie beschrieben generiert, um anschließend den Parametervektor $\tilde{\theta}$ bzw. $\tilde{\tau}$ mittels der ML-Methode schätzen zu können. Der Schätzer $\hat{\tau}_{ML}$ kann schließlich auch zur Schätzung der Kovarianzmatrix $\text{Cov}(\tilde{\tau})$ verwendet werden. Zur deskriptiven Analyse der Differenz zwischen dem Schätzer $\hat{\tau}_{ML}$ und den wahren Parameterwerten, welche als Null vorausgesetzt werden, wird die euklidische Norm des Vektors $\hat{\tau}_{ML}$ durch

$$\|\hat{\tau}_{ML}\|_2 = \sqrt{\tilde{\tau}_1^2 + \dots + \tilde{\tau}_{v-1}^2} \quad (5.29)$$

bestimmt. Weiter sei $\mathbf{D} := \text{Cov}(\hat{\tau}_{ML}) - \text{Cov}(\tilde{\tau}) \in \mathbb{R}^{(v-1) \times (v-1)}$. Dann werden zudem die euklidischen Normen der Diagonal- sowie Nebendiagonalelemente für $k, l \in \{1, \dots, v-1\}$ bestimmt mit

$$\|\text{diag}(\mathbf{D})\|_2 := \sqrt{\sum_{k=1}^{v-1} \mathbf{D}(k, k)^2}, \quad (5.30)$$

$$\|\text{off diag}(\mathbf{D})\|_2 := \sqrt{\sum_{k \neq l} \mathbf{D}(k, l)^2}. \quad (5.31)$$

Die drei Werte, die sich für (5.29), (5.30) und (5.31) ergeben, werden schließlich für jedes $n \in \{6, 102, 150\}$ in allen vier Szenarien aus Tabelle 5.3 insgesamt $r = 1000$ -mal bestimmt. Die Abbildung 5.42 beinhaltet vier Grafiken, von denen jede eines der Szenarien für die Periodeneffekte aus Tabelle 5.3 beschreibt.

Zunächst ist der Fall mit $\alpha = \mathbf{0}$ zu erwähnen, da hier die Daten keinen Periodeneffekt beinhalten. Das grobe Modell ist in diesem Fall das wahre und sollte daher auch erwartungstreue Schätzer sowohl für die Behandlungskontraste als auch deren Kovarianzmatrix zur Folge haben.

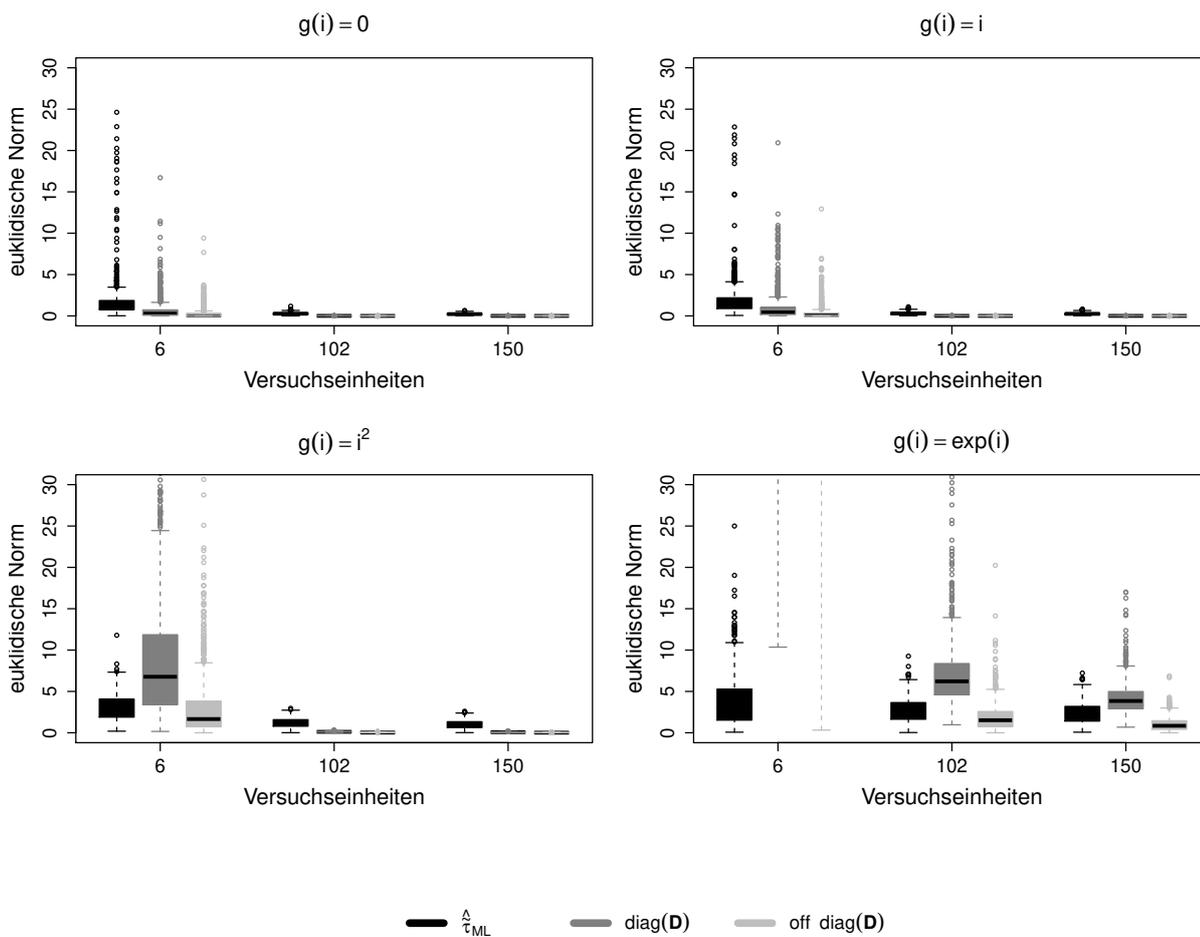


Abbildung 5.42: Boxplots der euklidischen Abstände zwischen den geschätzten und wahren Behandlungskontrasten $\hat{\tau}_{ML}$ sowie der Differenzen zwischen deren Varianzen $\text{diag}(\mathbf{D})$ und Kovarianzen $\text{off diag}(\mathbf{D})$ aus dem groben Modell ohne Periodeneffekte für Ereigniszeiten generiert durch das Williams-Design mit $v = p = 3$ mit Periodeneffekten basierend auf der jeweiligen Funktion $g(i)$ für $i = 1, \dots, p$.

Eine Betrachtung der ersten Grafik aus Abbildung 5.42 zeigt, dass bei kleinen Stichprobenumfängen von $n = 6$ die Schätzer in allen drei Fällen einige Ausreißer besitzen. Ein Vergleich mit größeren Stichprobenumfängen zeigt, dass für $n > 100$ die euklidischen Abstände in allen drei Fällen nahe Null liegen, sodass zu vermuten ist, dass in diesen Fällen valide Aussagen über die ML-Schätzer getroffen werden können. Es ist zu sehen, dass in den anderen drei Grafiken die Boxen für $n = 6$ stark streuen. Insbesondere in der rechten unteren Grafik sind die Boxplots nicht mehr darstellbar. Jedoch ist auch in einigen der übrigen Grafiken zu sehen, dass Ausreißer außerhalb des betrachteten Wertebereichs liegen. Um einen vollständigen Überblick über die Werte zu erhalten, sind in Tabelle 5.4 die Werte der Quantile für die euklidischen Normen der einzelnen betrachteten Größen dargestellt.

Tabelle 5.4: Quantile der euklidischen Abstände zwischen den geschätzten und wahren Behandlungskontrasten $\hat{\tau}_{ML}$ sowie der Differenzen zwischen deren Varianzen $\text{diag}(\mathbf{D})$ und Kovarianzen $\text{off diag}(\mathbf{D})$ aus dem groben Modell ohne Periodeneffekte für Ereigniszeiten generiert durch das Williams-Design mit $v = p = 3$ mit Periodeneffekten basierend auf der jeweiligen Funktion $g(i)$ für $i = 1, \dots, p$.

Norm	n	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	
$g(i) = 0$	$\ \hat{\tau}_{ML}\ _2$	$n = 6$	0.0167	0.7730	1.2261	1.8585	78.9374
		$n = 102$	0.0016	0.1756	0.2666	0.3696	1.1696
		$n = 150$	0.0111	0.1313	0.2199	0.3063	0.6334
	$\ \text{diag}(\mathbf{D})\ _2$	$n = 6$	0.0084	0.1177	0.2682	0.7290	$> 10^{11}$
		$n = 102$	0.0011	0.0044	0.0055	0.0068	0.0130
		$n = 150$	0.0010	0.0031	0.0036	0.0043	0.0089
	$\ \text{off diag}(\mathbf{D})\ _2$	$n = 6$	0.0001	0.0331	0.0890	0.2609	$> 10^{11}$
		$n = 102$	0.0000	0.0003	0.0006	0.0011	0.0045
		$n = 150$	0.0000	0.0002	0.0004	0.0006	0.0017
$g(i) = i$	$\ \hat{\tau}_{ML}\ _2$	$n = 6$	0.0553	0.8896	1.4458	2.1832	37.2911
		$n = 102$	0.0135	0.1838	0.2953	0.4308	1.1014
		$n = 150$	0.0177	0.1602	0.2479	0.3583	0.8168
	$\ \text{diag}(\mathbf{D})\ _2$	$n = 6$	0.0120	0.1779	0.4226	1.0244	$> 10^8$
		$n = 102$	0.0013	0.0059	0.0072	0.0088	0.0152
		$n = 150$	0.0018	0.0038	0.0046	0.0056	0.0097
	$\ \text{off diag}(\mathbf{D})\ _2$	$n = 6$	0.0000	0.0487	0.1262	0.3506	$> 10^8$
		$n = 102$	0.0000	0.0004	0.0010	0.0017	0.0058
		$n = 150$	0.0000	0.0002	0.0005	0.0009	0.0030
$g(i) = i^2$	$\ \hat{\tau}_{ML}\ _2$	$n = 6$	0.1922	1.8933	2.8060	4.0801	11.7884
		$n = 102$	0.0081	0.7901	1.1760	1.5833	2.9539
		$n = 150$	0.0174	0.6292	0.9331	1.3357	2.5795
	$\ \text{diag}(\mathbf{D})\ _2$	$n = 6$	0.1623	3.3932	6.7729	11.8527	80.2846
		$n = 102$	0.0398	0.0919	0.1138	0.1457	0.3072
		$n = 150$	0.0262	0.0579	0.0704	0.0857	0.1769
	$\ \text{off diag}(\mathbf{D})\ _2$	$n = 6$	0.0013	0.7295	1.6580	3.8235	46.2186
		$n = 102$	0.0000	0.0107	0.0235	0.0417	0.1545
		$n = 150$	0.0000	0.0054	0.0132	0.0234	0.0768
$g(i) = \exp(i)$	$\ \hat{\tau}_{ML}\ _2$	$n = 6$	0.0732	1.5303	2.9674	5.2737	24.9960
		$n = 102$	0.0275	1.6364	2.4856	3.6476	9.2592
		$n = 150$	0.0700	1.4104	2.1577	3.1856	7.2144
	$\ \text{diag}(\mathbf{D})\ _2$	$n = 6$	10.3558	205.6796	354.8645	588.3991	$> 10^6$
		$n = 102$	0.9629	4.6033	6.2206	8.3657	48.9466
		$n = 150$	0.6805	2.9212	3.8453	4.9817	17.0169
	$\ \text{off diag}(\mathbf{D})\ _2$	$n = 6$	0.3214	32.8801	74.9159	157.5321	$> 10^4$
		$n = 102$	0.0010	0.7521	1.5173	2.5663	20.2399
		$n = 150$	0.0052	0.4125	0.8445	1.4501	6.8687

Für den Fall $g(i) = 0$ und somit $\alpha_i = 0$ für $i = 1, \dots, p$ deuten die Werte der euklidischen Norm für die Differenzen der Kovarianzmatrizen darauf hin, dass sich diese insbesondere für einen adäquaten Stichprobenumfang von $n \geq 100$ nur geringfügig unterscheiden. Bei einer Stichprobengröße von $n = 6$ erscheinen die Ergebnisse teils unplausibel und weisen auf numerische Probleme hin, insbesondere da Fälle auftreten können, in denen die Norm Werte $> 10^{11}$ annimmt. Für den ML-Schätzer $\hat{\tau}_{ML}$ und dessen euklidische Norm fällt auf, dass die Werte wider Erwarten von Null abweichen. Für die beiden Fälle mit einem Stichprobenumfang größer 100 liegt die euklidische Norm im Median bei 0.2666 (Maximum: 1.1696) bzw. 0.2199 (Maximum: 0.6334). Für den Fall, dass im Modell Periodeneffekte ungleich Null enthalten sind, ist zu sehen, dass die Werte der euklidischen Norm mit größer werdenden Periodeneffekten ansteigen. Es hat den Anschein, dass der Einfluss auf die Differenzen der Behandlungskontrastschätzer zu ihren wahren Werten stärker ist als auf die Kovarianzmatrizen. Da beide Größen auf unterschiedlichen Skalen gemessen sind, ist ein Vergleich dieser Werte jedoch unplausibel. Losgelöst von der deskriptiven Betrachtung der Normen soll im Folgenden mittels eines geeigneten Tests die Hypothese überprüft werden, dass der Erwartungswert der Behandlungskontraste im Modell ohne Periodeneffekte gleich dem im Modell mit Periodeneffekten ist. Da für die Datenerzeugung der Vektor $\tau = \mathbf{0}_v$ verwendet wird, lautet die zu testende Hypothese daher

$$H_0 : \tilde{\tau} = \mathbf{0}_{v-1} \quad \text{vs.} \quad H_1 : \tilde{\tau} \neq \mathbf{0}_{v-1}.$$

Dazu wird angenommen, dass für jede der betrachteten Parametereinstellungen von β und α die Schätzer $\hat{\tau}_{ML}^1, \dots, \hat{\tau}_{ML}^r$ für $r = 1000$ Iterationen einer Stichprobe multivariat normalverteilter Zufallsvariablen entstammen. Sei $\overline{\hat{\tau}_{ML}} := \frac{1}{r} \sum_{s=1}^r \hat{\tau}_{ML}^s$ und $T^2 := \overline{\hat{\tau}_{ML}}^T \mathbf{S}^{-1} \overline{\hat{\tau}_{ML}}$ mit $\mathbf{S} := \sum_{s=1}^r \left(\hat{\tau}_{ML}^s - \overline{\hat{\tau}_{ML}} \right)^T \left(\hat{\tau}_{ML}^s - \overline{\hat{\tau}_{ML}} \right)$ die zugehörige Stichprobenkovarianzmatrix, dann gilt für die Teststatistik:

$$\frac{r - (v - 1)}{(v - 1)(r - 1)} T^2 \sim F_{v-1, r-(v-1)}.$$

Es handelt sich bei $F_{v-1, r-(v-1)}$ um die F -Verteilung mit $v - 1$ und $r - (v - 1)$ Freiheitsgraden. Dieser Test ist unter dem Namen *Hotelling's T^2 -Test* bekannt (Anderson, 1958, S. 105). In R kann mittels der Funktion `HotellingsT2()` aus dem Paket `ICSNP` (Nordhausen et al., 2018) ein Hotelling's T^2 -Test für den Ein- oder Zweistichprobenfall bestimmt werden.

Tabelle 5.5: Ergebnisse für den Hotelling's T^2 -Test zur Überprüfung des Hypothesenpaares $H_0 : \tilde{\tau} = \mathbf{0}_{v-1}$ vs. $H_1 : \tilde{\tau} \neq \mathbf{0}_{v-1}$ für Daten aus Designs mit $v = p = 3$, $\tau = \rho = \mathbf{0}$ und $N(0, 1)$ -verteilten Blockeffekten aus dem feinen Modell, ausgewertet mittels des groben Modells.

Design	(v, p, n)	Periodeneffekte	Wert der Teststatistik	p -Wert
Williams-Design	(3, 3, 6)	$g(i) = 0$	0.6279	0.5339
		$g(i) = i$	2.0597	0.1280
		$g(i) = i^2$	0.8228	0.4395
		$g(i) = \exp(i)$	0.2320	0.7930
	(3, 3, 102)	$g(i) = 0$	1.1751	0.3092
		$g(i) = i$	0.2094	0.8111
		$g(i) = i^2$	1.5980	0.2028
		$g(i) = \exp(i)$	1.0962	0.3346
	(3, 3, 150)	$g(i) = 0$	0.4656	0.6279
		$g(i) = i$	1.6870	0.1856
		$g(i) = i^2$	1.3352	0.2636
		$g(i) = \exp(i)$	0.7056	0.4940
Zufallssequenzen	(3, 3, 6)	$g(i) = 0$	1.4419	0.2370
		$g(i) = i$	160.4670	< 0.0001
		$g(i) = i^2$	2854.7732	< 0.0001
		$g(i) = \exp(i)$	1976.2041	< 0.0001
	(3, 3, 102)	$g(i) = 0$	0.9248	0.3969
		$g(i) = i$	6042.2801	< 0.0001
		$g(i) = i^2$	109981.4451	< 0.0001
		$g(i) = \exp(i)$	730694.6988	< 0.0001
	(3, 3, 150)	$g(i) = 0$	3.6649	0.0260
		$g(i) = i$	8984.0131	< 0.0001
		$g(i) = i^2$	39785.2765	< 0.0001
		$g(i) = \exp(i)$	250896.2256	< 0.0001
würfeltes Design	(3, 3, 6)	$g(i) = 0$	2.8963	0.0557
		$g(i) = i$	44.9347	< 0.0001
		$g(i) = i^2$	572.0149	< 0.0001
		$g(i) = \exp(i)$	1616.2168	< 0.0001
	(3, 3, 102)	$g(i) = 0$	0.0873	0.9164
		$g(i) = i$	2680.8355	< 0.0001
		$g(i) = i^2$	19871.7801	< 0.0001
		$g(i) = \exp(i)$	54308.2459	< 0.0001
	(3, 3, 150)	$g(i) = 0$	0.3536	0.7023
		$g(i) = i$	11973.4463	< 0.0001
		$g(i) = i^2$	414.1973	< 0.0001
		$g(i) = \exp(i)$	137768.9187	< 0.0001

Die Tabelle 5.5 beinhaltet die Testergebnisse für den beschriebenen Hotelling's T^2 -Test für Designs mit $v = p = 3$. Jedes der Ergebnisse bezieht sich auf einen Simulationsdurchlauf mit $r = 1000$ erzeugten Datensätzen und deren Parameterschätzern. Somit wird für jede Parameterkonstellation der ML-Schätzer 1000-mal bestimmt. Anschließend werden die 1000 Vektoren genutzt, um die Teststatistik sowie den zugehörigen p -Wert zu bestimmen. Wie zuvor wird das Williams-Design mit den zwei Zufallsdesigns verglichen, welches im ersten Fall aus zufällig zusammengesetzten Sequenzen des Williams-Designs (*Zufallssequenzen*) besteht und im zweiten Fall rein zufällig (*gewürfeltes Design*) erzeugt wird. Es ist besonders auffällig, dass in sämtlichen Fällen in denen die Daten mittels des Williams-Designs und somit eines balancierten und gleichmäßigen Versuchsplans erzeugt sind, die Nullhypothese über die Erwartungstreue des Schätzers $\hat{\tau}_{ML}$ nicht abgelehnt werden kann. Dies gilt auch in den Fällen, in denen die Periodeneffekte stark streuen und gegebenenfalls starke Zensierungen in einzelnen Perioden hervorrufen. Für die beiden Zufallsdesigns kann nur in dem Ausnahmefall, dass die Periodeneffekte alle gleich Null sind, die Nullhypothese nicht abgelehnt werden. In allen übrigen Fällen wird sie teils sehr deutlich abgelehnt und die Teststatistik nimmt extreme Werte an. Die Erwartungstreue des ML-Schätzers kann daher zum Niveau von 5% abgelehnt werden, sodass davon auszugehen ist, dass diese Designs nicht nur weniger effizient als das Williams-Design zu sein scheinen, sondern ebenso zu verzerrten Schätzern führen. Es sei darauf hingewiesen, dass in den Fällen, in denen die Nullhypothese nicht verworfen werden kann, keine Aussage möglich ist. Eine zusätzliche deskriptive Betrachtung der Stichprobenkovarianzmatrizen kann anhand von Tabelle 5.6 für das Williams-Design mit $v = p = 3$ in den bereits getesteten Situationen erfolgen. Die Tabelle beinhaltet dazu die aus $r = 1000$ Datensätzen geschätzten Stichprobenkovarianzmatrizen für verschiedene Parameterkonstellationen sowie die drei betrachteten Stichprobengrößen $n \in \{6, 102, 150\}$. Da es sich um ein symmetrized Design handelt, besitzt dieses im linearen Modell eine vollständig symmetrische Kovarianzmatrix für den Parametervektor τ , sodass für das betrachtete $\tilde{\tau}$ im linearen Modell die Kovarianzmatrix ein Vielfaches der Einheitsmatrix sein muss, was bereits in den vorangegangenen theoretischen Überlegungen erklärt wird. Für das Cox-Modell sollte die Kovarianzmatrix mit steigender Stichprobengröße daher gegen das Vielfache einer Einheitsmatrix konvergieren. Anhand der Tabelle 5.6 kann überprüft werden, ob dies auch der Fall sein kann, wenn die Daten aus dem feinen Cox-Modell generiert und mittels des groben Cox-Modells ausgewertet werden. Die geschätzten Kovarianzmatrizen in Tabelle 5.6 deuten diesen Trend für alle vier Funktionen zur Generierung der Periodeneffekte

Tabelle 5.6: Stichprobenkovarianzmatrizen aus $r = 1000$ Simulationsdurchläufen im Punkt $\tau = \rho = \mathbf{0}$ für $N(0, 1)$ -verteilte Blockeffekte für verschiedene Periodeneffekte basierend auf dem Williams-Design mit $v = p = 3$.

	$g(i) = 0$	$g(i) = i$	$g(i) = i^2$	$g(i) = \exp(i)$
$n = 6$	$\begin{bmatrix} 15.29 & 3.42 \\ 3.42 & 6.35 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 3.86 & 0.83 \\ 0.83 & 5.02 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 5.62 & 0.03 \\ 0.03 & 5.69 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 11.08 & -0.09 \\ -0.09 & 10.98 \end{bmatrix}$
$n = 102$	$\begin{bmatrix} 0.05 & -0.00 \\ -0.00 & 0.05 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.07 & -0.00 \\ -0.00 & 0.07 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.92 & -0.05 \\ -0.05 & 0.88 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 4.61 & 0.11 \\ 0.11 & 4.78 \end{bmatrix}$
$n = 150$	$\begin{bmatrix} 0.03 & -0.00 \\ -0.00 & 0.03 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.05 & -0.00 \\ -0.00 & 0.04 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.61 & 0.00 \\ 0.00 & 0.64 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 3.75 & -0.07 \\ -0.07 & 3.37 \end{bmatrix}$
$n = 300$	$\begin{bmatrix} 0.02 & -0.00 \\ -0.00 & 0.02 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.02 & -0.00 \\ -0.00 & 0.02 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.45 & 0.03 \\ 0.03 & 0.43 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1.84 & 0.00 \\ 0.00 & 1.95 \end{bmatrix}$

an. Gleichzeitig ist zu sehen, dass bei steigenden Periodeneffekten vermutet werden kann, dass die benötigte Stichprobengröße möglicherweise größer als $n = 150$ sein müsste, während in den ersten beiden Fällen dieser Trend bereits für $n = 102$ abzulesen ist. Aus diesem Grund werden in der Simulationsstudie für das Williams-Design mit $v = p = 3$ einmalig Stichprobenumfänge $n > 150$ betrachtet. Im konkreten Fall wird die sonst maximale Stichprobengröße auf $n = 300$ Versuchseinheiten verdoppelt.

Die geschätzten Stichprobenkovarianzmatrizen sind für die vier Szenarien der Periodeneffekte ebenfalls in Tabelle 5.6 dargestellt. Eine Vergrößerung des maximalen Stichprobenumfangs unterstützt die Vermutung, dass auch bei starken Unterschieden in den Periodeneffekten für das symmetrische Design der Grenzwert der Kovarianzmatrix proportional zur Einheitsmatrix ist. Während mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten die geschätzten Varianzen der Schätzer in jedem Fall sinken, nähern sich die Kovarianzen in den meisten Fällen der Null an. Eine Ausnahme ist hier nur für $n = 300$ und $g(i) = i^2$ zu erkennen, wenn auch in diesem Fall die geschätzten Kovarianzen von 0.03 gering sind. Dennoch weisen die übrigen Ergebnisse weiterhin darauf hin, dass die Kovarianzmatrix unabhängig von den Periodeneffekten einen solchen Grenzwert besitzt, der für kleine und moderate Periodeneffekte früher (für geringere Stichprobenumfänge) erreicht zu sein scheint. Die Stichprobenkovarianzmatrizen der jeweiligen Zufallsdesigns

für $v = p = 3$ können den Tabellen C.1 (Zufallssequenzen) und C.2 (gewürfeltes Design) im Anhang C entnommen werden (S. 228 ff.). Dabei wird deutlich, dass die Ergebnisse von denen des Williams-Designs abweichen. Durch die Hinzunahme neuer Zufallssequenzen kann in beiden Fällen für ein fest gewähltes n die Eigenschaft der vollständig symmetrischen Kovarianzmatrix nicht gewährleistet werden. Gleichwohl ist bekannt, dass beide Designs nur endlich viele Sequenzen beinhalten können, weshalb sie für $n \rightarrow \infty$ gegen ein symmetrisches Design konvergieren. Dies geschieht, im Sinne der Stichprobenumfänge, unterschiedlich schnell, sodass die Ergebnisse in Tabelle C.1 für das sequenzielle Zufallsdesign die beschriebene Kovarianzstruktur eher vermuten lassen als jene in Tabelle C.2 für das reine Zufallsdesign. In beiden Fällen ist aber auch hier das Williams-Design überlegen, welches in sämtlichen Fällen die Eigenschaft der Symmetrie besitzt und somit für unbekannte Periodeneffekte eine geeignete Wahl zur Versuchsdurchführung zu sein scheint.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Durchführung von Cross-over Experimenten erfolgt innerhalb einer Reihe verschiedener Anwendungsgebiete. Die Versuchsplanung für ein solches Experiment impliziert in den meisten dazu veröffentlichten Publikationen eine medizinische, sensorische oder agrarwissenschaftliche Fragestellung mit einer Zielgröße, die mittels eines linearen Modells unter Berücksichtigung von Carry-over Effekten analysiert werden kann. In diesem Zusammenhang existiert für unterschiedliche Annahmen an die Carry-over Effekte eine Vielzahl von Ergebnissen zur optimalen Versuchsplanung. Bis heute ist die Frage nach optimalen Designs für nicht-lineare Modelle wenig erforscht. Im Besonderen existieren bisher keine Ergebnisse zu optimalen Cross-over Designs für das Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen. Unter den genannten Modellvoraussetzungen bildet die Bestimmung optimaler Designs den Analyseschwerpunkt dieser Arbeit.

Das zentrale Problem bei der Suche nach geeigneten Lösungsansätzen liegt im Allgemeinen für nicht-lineare Modelle in der Abhängigkeit der Optimalität eines Designs von den wahren Modellparametern. Letztere sind in der Praxis meist unbekannt oder entsprechen gerade der interessierenden Größe. Aus diesem Grund kann keine geschlossene Form eines optimalen Designs gefunden werden. Einen Ausweg liefert die Bestimmung lokal optimaler Designs.

Basierend auf verschiedenen Modellannahmen sowie auf teils festen Parameterwerten werden im Rahmen der Arbeit Ergebnisse zur optimalen Versuchsplanung im Cox-Modell mit einfachen Carry-over Effekten bei Typ-I Zensierungen vorgestellt. Die Ergebnisse der Arbeit weisen darauf hin, dass viele bekannte Eigenschaften von Designs und ihren Informationsmatrizen auch für die gegebenen Situationen erstrebenswert sind. Für praktische Anwendungen können so Empfehlungen zur Versuchsplanung bei Experimenten mit Ereigniszeiten als Messgröße ausgesprochen werden. Im Fokus der Untersuchungen steht dabei jeweils die effiziente Schätzung der direkten Behandlungseffekte innerhalb eines Cross-over Experiments, deren Zielgröße durch eine Ereigniszeit charakterisiert ist. Dazu werden neben der Beschreibung theoretischer Überlegungen, die im Besonderen auf einer asymptotischen Grundlage beruhen, auch verschie-

dene Simulationsstudien durchgeführt, um Erkenntnisse zum Verhalten von Blockdesigns im gegebenen Modell zu erlangen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Blockdesigns insbesondere dann zu hohen Effizienzen führen, wenn sie auch für die Analyse mit einem linearen Modell effizient sind. Dies ermöglicht es dem Anwender, auf eine Suche nach komplizierten Versuchsvorschriften zu verzichten.

Anschließend an die Einleitung der Arbeit sind eine Motivation sowie allgemeine Einführung in die Thematik von Cross-over Designs Gegenstand des zweiten Kapitels (Unterkapitel 5). Dieses thematisiert in Unterkapitel 2.2.1 die Modellierung von Cross-over Studien für eine Zielgröße, die über ein einfaches lineares Cross-over Modell formuliert wird. Die dort beschriebenen Modellparameter werden weiter für die Erläuterung des proportionalen Hazard-Modells benötigt. In diesem Zusammenhang wird im Unterkapitel 2.2.2 das proportionale Hazard-Modell für ein Cross-over Experiment nicht nur durch eine grafische Darstellung, sondern ebenso durch mögliche Anwendungsbeispiele motiviert. Über die Begriffe der Typ-I Zensierungen und der Hazardrate werden das zentrale Modell sämtlicher Untersuchungen definiert. Für einen Kovariablenvektor $\mathbf{x} \in \{0, 1\}^m$ und einen Parametervektor $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{R}^m$ wird durch die Responsefunktion $\exp(\gamma)$ die Hazard-Rate des Cox-Modells (2.5) mit dem Parameter $\gamma = \mathbf{x}^T \boldsymbol{\theta}$ aus (2.6) definiert (S. 13). Dabei beschreibt der Parameter γ eine Linearkombination aus dem allgemeinen Mittel, dem direkten Behandlungseffekt, dem Carry-over Effekt, dem Periodeneffekt sowie dem Blockeffekt einer Versuchseinheit, die in einer bestimmten Periode untersucht wird. Für alle weiteren Analysen wird zwischen dem feinen und groben Cox-Modell unterschieden, wobei das feine Cox-Modell das beschriebene Modell mit Periodeneffekten ist. Im groben Cox-Modell wird γ nur durch eine Linearkombination der übrigen vier Parameter ohne die Periodeneffekte beschrieben. Ebenso erfolgt eine Beschreibung der zur Modellschätzung benötigten Designmatrizen.

Für die verschiedenen in Kapitel 2 erwähnten Modelle werden in Kapitel 3 neben einigen theoretischen Grundlagen über die Schätzung von Parametern, die Fisher-Informationsmatrizen (singular: FIM) in mehreren Situationen hergeleitet. Für das lineare Modell sowie das Cox-Modell mit und ohne Typ-I Zensierungen werden die Fisher-Informationsmatrizen zur vollen Maximum-Likelihood-Schätzung bestimmt (Unterkapitel 3.2 bis 3.4). Es ist festzustellen, dass die FIM im linearen gleich jener im Cox-Modell ohne Zensierungen ist. Aus diesem Grund sind für das grobe und feine Cox-Modell für unzensierte Ereigniszeiten sämtliche Ergebnisse zur optimalen Versuchsplanung im einfachen linearen Cross-over Modell direkt übertragbar.

Im Gegensatz dazu hängt die FIM im Cox-Modell mit Zensierungen von den wahren Modellparametern ab, was die Bestimmung eines global optimalen Versuchsplans unmöglich macht. Gleiches gilt auch bei der Betrachtung des partiellen Maximum-Likelihood-Schätzers, dessen FIM in Unterkapitel 3.5 diskutiert wird. Mittels der FIM der Modelle wird für ein Design die Informationsmatrix zur Schätzung der direkten Behandlungseffekte betrachtet, welche die Eigenschaft besitzt, dass sie einen Zeilen- und Spaltenrang von Null hat. Aus diesem Grund sind Linearkombinationen wie die Behandlungskontraste zu betrachten, da die einzelnen Effekte nicht schätzbar sind. In Unterkapitel 3.6 kann gezeigt, dass eine Optimierung der Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte mit der Informationsmatrix einer schätzbaren Linearkombination dieser Effekte gleichzusetzen ist. Mithilfe dieses Ergebnisses kann gefolgert werden, dass eine Maximierung der Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte gleichzeitig auch eine Maximierung der Informationsmatrix von gegebenenfalls komplizierten Linearkombinationen bedeutet.

Das zentrale Thema von Kapitel 4 ist die Bestimmung optimaler Designs im Cox-Modell mit Zensierungen. Hierzu werden in Unterkapitel 4.1 zunächst einige Grundlagen der optimalen Versuchsplanung über die Güte von Designs und ihren Eigenschaften vorgestellt. Insbesondere der Begriff der universellen Optimalität wird im Allgemeinen erläutert, bevor im Anschluss in Unterkapitel 4.2 das grobe Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen vorausgesetzt wird. Für diese und sämtliche weitere Analysen wird angenommen, dass alle Perioden eines Versuchs dieselbe Länge und somit den gleichen Zensierungszeitpunkt aufweisen. Mit dem Ziel im Sinne der universellen Optimalität ein bestmögliches Design zu bestimmen, werden Annahmen an die Modellparameter der direkten Behandlungseffekte, der Carry-over Effekte sowie der Blockeffekte unterstellt, um lokal optimale Designs zu bestimmen. Die interessierenden Punkte beziehen sich dabei insbesondere auf die Fälle, in denen die Behandlungs- sowie Carry-over Effekte gleich sind. Dies wird dadurch begründet, dass deutliche Unterschiede in den Behandlungseffekten auch mittels weniger effizienter Schätzer erkannt werden können, als dies der Fall bei nahezu gleichen Effekten ist. Aus diesem Grund ist in genau dieser Situation die Notwendigkeit eines geeigneten Versuchsplans am größten. Für die Carry-over Effekte ist dabei anzunehmen, dass sie für nahezu gleiche Behandlungseffekte ebenso identisch sind. Außerdem sollten Carry-over Effekte durch die Versuchsdurchführung stets so klein wie möglich gehalten werden. Unbeantwortet bleibt weiter die Frage nach den Blockeffekten. Kann angenommen werden, dass diese ebenso Null sind, kann das vorliegende Problem ein weiteres Mal auf das einfache lineare

Cross-over Modell übertragen werden. Diese Annahme scheint in der Praxis jedoch sehr streng, weshalb die Ergebnisse aus Unterkapitel 4.2.2 auf der Annahme unabhängig identisch verteilter Blockeffekte beruhen. Diese Voraussetzung wird genutzt, um mittels der von Kushner (1997) entwickelten Methode zur Bestimmung optimaler Designs eine obere Schranke für ein beliebiges Optimalitätskriterium zu ermitteln. Jene Schranke kann schließlich genutzt werden. Durch diese Erkenntnisse ist es möglich, für jedes beliebige Design Aussagen über dessen Effizienz zu treffen. Gleichzeitig wird gezeigt, dass unter den gegebenen Voraussetzungen mit steigender Anzahl an Versuchseinheiten die Informationsmatrix zur Schätzung der direkten Behandlungseffekte im groben Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen einen Grenzwert besitzt. Dieser ist proportional zur jeweiligen Informationsmatrix im einfachen linearen Cross-over Modell, sodass die Effizienz eines Designs gegen seine Effizienz aus dem linearen Modell konvergiert.

Eine Erweiterung des groben Cox-Modells bei Typ-I Zensierungen durch die Periodeneffekte wird in Unterkapitel 4.3 betrachtet. Für den trivialen Fall, dass die Periodeneffekte gleich Null sind, lassen sich sämtliche Ergebnisse aus dem groben Cox-Modell übertragen, sofern ein Design vorliegt, welches die Eigenschaft der Periodenbalanciertheit besitzt. Was jedoch passiert, wenn die Periodeneffekte ungleich Null sind, wird in Unterkapitel 4.3.2 diskutiert. Für die Klasse der symmetrischen Designs und unter der Annahme, dass die Blockeffekte ebenfalls unabhängig identisch verteilt sind, kann gezeigt werden, dass die Informationsmatrix einen Grenzwert besitzt. Dieser Grenzwert erinnert in seiner Struktur weitestgehend an die Informationsmatrix des groben Cox-Modells. Dabei ist es entscheidend, dass den einzelnen Perioden im feinen Modell unterschiedliche Zensierungswahrscheinlichkeiten vorausgehen, was im groben Modell nicht der Fall ist. Aus diesem Grund erfolgt eine weitere Abschätzung der Informationsmatrix des feinen Modells durch eine Informationsmatrix mit gleichen Zensierungswahrscheinlichkeiten in sämtlichen Perioden. An dieser Stelle fällt auf, dass die Abschätzung insbesondere für kleine Periodeneffekte zu groß zu sein scheint. Weitere Untersuchungen erfolgen in diesem Zusammenhang durch Simulationsstudien im folgenden Kapitel 5.

Im Zentrum des Kapitels 5 stehen Analysen mit endlichen Stichprobenumfängen. Durch verschiedene Simulationsstudien sowie einzelne theoretische Ergebnisse sollen Hinweise auf das Verhalten von Designeffizienzen bei einer endlichen Anzahl an Versuchseinheiten gefunden werden. Dazu erfolgt in Unterkapitel 5.1 zunächst eine Übersicht über den Aufbau einer Simulationsstudie sowie der notwendigen Inputgrößen, mithilfe derer das Effizienzverhalten bekannter Blockdesigns im Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen untersucht werden soll. Hier werden

anhand eines Fließdiagramms (Abbildung 5.1) die einzelnen Simulationsschritte und resultierenden Größen erklärt. Einen besonderen Einfluss besitzen dabei die zufällig erzeugten Beobachtungswahrscheinlichkeiten für die einzelnen Messungen. Um den Einfluss dieser Wahrscheinlichkeiten auf die späteren Ergebnisse besser zu verstehen, werden in Kapitel 5.2 für drei Verteilungen der u. i. v. Blockeffekte die Verteilungen der Beobachtungswahrscheinlichkeiten auf theoretischer Basis ermittelt, weiter werden die jeweiligen Erwartungswerte numerisch bestimmt sowie grafisch dargestellt. Es fällt auf, dass positive (negative) Erwartungswerte bei gleichbleibender Varianz der Blockeffekte im Mittel eine Erhöhung (Senkung) der Beobachtungswahrscheinlichkeiten zur Folge haben. Für positive (negative) Erwartungswerte der Behandlungseffekte führt eine Erhöhung dessen Varianz im Mittel zu einer Senkung (Erhöhung) der Beobachtungswahrscheinlichkeiten.

Das Unterkapitel 5.3 beinhaltet eine Darstellung der Simulationsergebnisse für feste Blockdesigns im Vergleich zu zufällig erzeugten Designs. Für den Fall, dass die Anzahl an Behandlungen gleich der der Perioden ist, werden Williams-Designs betrachtet und mit ihren entsprechenden Zufallsdesigns verglichen. Die Zufallsdesigns werden dabei randomisiert, wobei zum einen der Fall betrachtet wird, dass feste Sequenzen aus einer Menge vorgegebener Sequenzen mit gewissen Eigenschaften betrachtet werden und zum anderen jeder einzelne Eintrag des Designs randomisiert wird. Ist die Anzahl der Behandlungen größer als die der Perioden, wird ein Generalized Youden Design als festes Design betrachtet, während für den gegenteiligen Fall, dass mehr Perioden als Behandlungen zur Verfügung stehen, ein streng balanciertes Design sowie ein Design betrachtet wird, das die letzte Periode des Williams-Designs noch einmal wiederholt. Für sämtliche feste Designs ist im Vergleich zu den Zufallsdesigns festzustellen, dass die Effizienz der Designs im Mittel zum einen schneller ansteigt und dass sie zum anderen im Grenzwert ab einer Stichprobengröße von 100 Versuchseinheiten meist Effizienzwerte nahe Eins erreichen. Dabei werden nur Designs berücksichtigt, die aufgrund ihrer nahezu optimalen Eigenschaften im linearen Modell Effizienzwerte nahe Eins besitzen. Gleichzeitig weisen alle Ergebnisse darauf hin, dass die Wahl fester Designs, die in der Literatur für lineare Modelle empfohlen werden, auch in den vorliegenden Situationen empfohlen werden kann. Die Ergebnisse aus Kapitel 5.4 unterstützen diese Erkenntnisse für den Fall zirkulärer Carry-over Effekte. Die DIN EN ISO 11136 (2017) empfiehlt im Besonderen für sensorische Experimente eine Mindeststichprobengröße von 100 Versuchseinheiten. Aufgrund dieser Norm und dem Umstand, dass viele Cross-over Experimente ihren Ursprung in der Sensorik haben, liefern die

Ergebnisse der Untersuchungen einen Mehrwert. Dieser beruht auf dem Verzicht kompliziert konstruierter Designs zur Durchführung derartiger Experimente. Während die Entwicklung situationsbezogener optimaler Designs mögliche Kosten nach sich ziehen kann, führt die Empfehlung zur Verwendung von aus der Literatur als effizient bekannter Blockdesigns somit in vielen Fällen sogar zu einer Kostensenkung.

Abschließend werden in Kapitel 5.5 die Simulationsergebnisse zum feinen Cox-Modell vorgestellt. Dazu werden unterschiedliche Szenarien zur Generierung der Periodeneffekte unterstellt und für das Williams-Design betrachtet. Für den Fall mit drei Behandlungen liegt ein symmetrisches Design vor, dessen Eigenschaften bereits im Theorieteil benötigt werden. Die Effizienzen aus den vorherigen Analysen können hier nicht übertragen werden, da eine obere Schranke als Referenzwert nicht bekannt ist. Dies zeigen auch einige Simulationsergebnisse: Je nach Wahl der Verteilung der Blockeffekte können die Periodeneffekte zu einer Überschreitung der im vorherigen Unterkapitel betrachteten Schranke führen. Der Vergleich mit der Informationsmatrix für die durchschnittlichen Beobachtungswahrscheinlichkeiten je Versuchseinheit macht deutlich, dass eine Abschätzung nur bedingt sinnvoll ist. Die beiden Informationsmatrizen weichen zu stark voneinander ab, sobald die Periodeneffekte zu groß werden. Es ist daher sehr schwer diese Effekte zu kontrollieren, weshalb abschließend eine Untersuchung erfolgt, die Daten mit einem Periodeneffekt durch das grobe Cox-Modell mit Typ-I Zensierungen ausgewertet. Die Daten werden dazu mit dem symmetrischen Design sowie den beiden Zufallsdesigns erzeugt. Anschließend werden die ML-Schätzer und ihre Kovarianzmatrizen untersucht. Hierbei ist festzustellen, dass im Gegensatz zu den Daten der zufälligen Versuche das feste Design deutliche Vorteile liefert. So scheinen die Schätzer der direkten Behandlungseffekte weiterhin erwartungstreu zu sein, während sie dies für den Fall der Zufallsdesigns nicht mehr sind. Somit führen die Ergebnisse zu der Vermutung, dass zur Kontrolle möglicher Periodeneffekte die Verwendung eines symmetrischen Designs zu bevorzugen ist. Die Ergebnisse können daher insbesondere aus Sicht eines Anwenders von großem Interesse sein. Sie liefern eine mögliche Rechtfertigung bei der Modellwahl die Periodeneffekte vernachlässigen zu können, sofern die Daten mittels symmetrischen Designs generiert wurden. Die Zusammenführung der Ergebnisse zum Modell mit und ohne Periodeneffekte liefert eine weitere neue Erkenntnis. Es ist im Allgemeinen zu vermuten, dass Designs, die die Eigenschaft erfüllen, dass jede Behandlung sowohl in den Perioden als auch Blöcken gleich häufig auftreten und gleichzeitig für die Carry-over Effekte balanciert sind, auch für die Analyse mit dem Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen eine

gute Wahl darstellen. Für einen vorgegebenen Stichprobenumfang ist optimalerweise ein symmetrisches Design zu verwenden.

Die in der Arbeit beschriebenen Lösungsansätze zur Bestimmung optimaler Cross-over Designs im Cox-Modell bei Typ-I Zensierungen bilden einen ersten Grundstein, um Kenntnisse über geeignete Eigenschaften dieser Designs zu erlangen. Diese Kenntnisse können genutzt werden, um auf ihrer Basis insbesondere die Suche nach geeigneten Designs in Cross-over Experimenten für Ereigniszeiten weiter einzugrenzen. Es ist darauf hinzuweisen, dass einige Ergebnisse Restriktionen unterliegen, die derart gewählt sind, dass sie typische Probleme aus der Praxis widerspiegeln und daher in vielen Fällen von großem Interesse sein können. Im Speziellen handelt es sich um Annahmen an die einzelnen Modellparameter sowie die Zensierungsart.

In weiteren Analysen wäre eine Untersuchung des Einflusses verschiedener Zensierungsarten auf ein Cross-over Experiment interessant. Bisher wird angenommen, dass jede Untersuchungsperiode zu einem festen Zeitpunkt beginnt und endet, gleichzeitig aber auch alle Perioden dieselbe Länge besitzen. Der Fall, dass Versuchseinheiten einen Versuch zu unterschiedlichen Zeiten starten und beenden, ist bisher nicht erfasst. Ebenso werden keine zufälligen Zensierungen betrachtet. Hier wäre insbesondere die Frage zu untersuchen, ob andere Zensierungsvoraussetzungen andere optimale Designs zur Folge haben. Für die Festsetzung der Parameterwerte, insbesondere der Behandlungseffekte und Carry-over Effekte, sind andere Annahmen denkbar. Aus diesem Grund wäre eine Analyse zur Robustheit der beschriebenen Ergebnisse hilfreich. Insbesondere die Frage, wie sich die Effizienz der Designs verändert, wenn die Unterschiede in den jeweiligen Effekten zunehmen, könnte so überprüft werden.

Die Untersuchung des feinen Cox-Modells in Kapitel 4.3 ließe sich ebenso fortführen. Die Ergebnisse der Arbeit lassen die Vermutung zu, dass eine Übertragung der Kushner (1997)-Methode zur Bestimmung einer oberen Schranke eines Optimalitätskriterium bei vorliegenden Periodeneffekten möglich ist. Auf einer asymptotischen Ebene kann bereits gezeigt werden, dass beide Informationsmatrizen für die Modelle mit und ohne Periodeneffekte im Grenzwert vollständig symmetrisch sind. Somit sind sie in ihrem Grenzwert auch proportional zueinander. Im Hinblick auf die Verwendung eines Cross-over Designs für Ereigniszeiten und deren Auswertung mittels des Cox-Modells unterliegen sämtliche Ergebnisse der FIM für den vollen Maximum-Likelihood-Schätzer. In der Praxis wird dieser Schätzer selten verwendet, da er von der Baseline-Hazardrate abhängt. Liegen keine vergleichbaren Vorstudien vor, existiert in der Regel nur wenig Wissen über die Form dieser Funktion, weshalb in der Praxis die Baseline-

Hazardrate implizit mit geschätzt werden muss. Ein häufig verwendeter Schätzer ist der partielle Maximum-Likelihood-Schätzer. Für diesen ist es bisher fraglich, ob sich die Ergebnisse von Konstantinou et al. (2015) auch auf den Fall von Cross-over Designs übertragen lassen. Die Autoren zeigen für das zweiparametrische Modell bereits, dass insbesondere für starke Zensierungen oder einen Parameterwert, der betragsmäßig nahe Null liegt, die Informationsmatrizen approximativ gleich sind. Als Grundlagen für eine Analyse unter den beschriebenen Voraussetzungen liefert Kapitel 3.5 die Informationsmatrix zur Schätzung der direkten Behandlungseffekte mittels der partiellen ML-Methode. Es ist zu sehen, dass durch die zusätzliche Schätzung Information über die Behandlungseffekte verloren geht. Die Informationsmatrix zum partiellen ML-Schätzer kann aber durch die des vollen ML-Schätzers nach oben abgeschätzt werden. Kann gezeigt werden, dass die Informationsmatrizen der beiden Schätzmethoden gleich sind, lässt sich die Optimalität der in der Arbeit betrachteten Designs übertragen.

Symbolverzeichnis

Notation	Beschreibung	Seite der Erstnennung
d	Design (Folge von Designs)	S. 6 (S. 51)
d^*	Optimales Design	S. 58
v	Anzahl Behandlungen	S. 6
p	Anzahl Perioden	S. 6
n	Anzahl Versuchseinheiten	S. 6
$\Omega_{v,n,p}$	Designmenge	S. 14
$\eta = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$	Response-Funktion	S. 7
$\boldsymbol{\theta} \in \Theta$	Parametervektor aus Parameterraum	S. 7
$\mathbf{x} \in \mathcal{X}$	Versuchspunkt aus Versuchsraum	S. 7
μ	allgemeines Mittel	S. 7
$\boldsymbol{\tau}$	Vektor der direkten Behandlungseffekte	S. 7
$\boldsymbol{\rho}$	Vektor der Carry-over Effekte	S. 7
$\boldsymbol{\alpha}$	Vektor der Periodeneffekte	S. 7
$\boldsymbol{\beta}$	Vektor der Blockeffekte	S. 7
s_j	Behandlungssequenz einer Versuchseinheit j	S. 9
t	Beobachtete Ereigniszeit	S. 9
c	Zensierungszeitpunkt	S. 9
$h_0(t)$	Baseline-Hazardrate zum Zeitpunkt t	S. 11
$h(t, \eta)$	Hazardrate im Punkt t mit Parameter η	S. 12
$f(t, \eta)$	Dichtefunktion im Punkt t mit Parameter η	S. 12
$S(t, \eta)$	Survivalfunktion im Punkt t mit Parameter η	S. 12
$H(t, \eta)$	kumulierte Hazardrate im Punkt t mit Parameter η	S. 12

Notation	Beschreibung	Seite der Erstnennung
$\mathbf{1}_r$	Einsenvektor der Länge r	S. 13
$\mathbf{0}$ ($\mathbf{0}_r$)	Nullenvektor (der Länge r)	S. 17 (S. 160)
\mathbf{I}_r	Einheitsmatrix der Dimension r	S. 13
\otimes	Kronecker Produkt	S. 13
\mathbf{T}_d	Behandlungsdesignmatrix	S. 13
\mathbf{F}_d	Designmatrix der Carry-over Effekte	S. 13
\mathbf{A}	Periodendesignmatrix	S. 13
\mathbf{B}	Blockdesignmatrix	S. 13
\mathbf{X}_d	$[\mathbf{1}_n, \mathbf{T}_d, \mathbf{F}_d, \mathbf{A}, \mathbf{B}]$ bzw. $[\mathbf{1}_n, \mathbf{T}_d, \mathbf{F}_d, \mathbf{B}]$	S. 13
γ	$\mathbf{X}_d \boldsymbol{\theta}$	S. 13
E	Erwartungswert	S. 16
Var	Varianz	S. 16
Cov	Kovarianzmatrix	S. 16
Y	$\min(T, c)$	S. 22
y	Beobachtung von Y	S. 22
w_{ij}	$w(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta}, c) = 1 - e^{-\eta(\mathbf{x}_{ij}, \boldsymbol{\theta})H_0(c)}$	S. 24
w_j	entspricht w_{ij} im Fall ohne Periodeneffekte	S. 50
$\text{diag}(a_1, \dots, a_r)$	Diagonalmatrix mit Diagonaleinträgen a_1, \dots, a_r	S. 24
\mathbf{W}_d	$\text{diag}(w_{11}, \dots, w_{1p}, w_{21}, \dots, w_{np})$	S. 24
\mathbf{V}_d	$\text{diag}(\sqrt{w_{11}}, \dots, \sqrt{w_{1p}}, \sqrt{w_{21}}, \dots, \sqrt{w_{np}})$	S. 24
\mathbf{C}_d	Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte (im groben Cox-Modell)	S. 26 (S. 43)
\mathbf{C}_d^{glc}	Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte im groben linearen Carry-over Modell	S. 49
\mathbf{C}_d^P	Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte im feinen Cox-Modell	S. 62
\mathbf{C}_d^{flc}	Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte im feinen linearen Carry-over Modell	S. 63

Notation	Beschreibung	Seite der Erstnennung
\overline{C}_d	Informationsmatrix der direkten Behandlungseffekte im Cox-Modell für mittlere Beobachtungswahrscheinlichkeiten	S. 76
$C_d(s_j)$	Informationsmatrix einer Sequenz s_j	S. 40
$\omega(\mathbf{Z})$ ($\omega^\perp(\mathbf{Z})$)	(orthogonale) Projektion einer Matrix \mathbf{Z}	S. 26
$\text{im}(\mathbf{Z})$	Bild einer Matrix \mathbf{Z}	S. 26
$\text{ker}(\mathbf{Z})$	Kern einer Matrix \mathbf{Z}	S. 26
Q^{-1}	Inverse von Q	S. 16
Q^-	g -Inverse von Q	S. 26
Q^+	Moore-Penrose-(Pseudo-)Inverse von Q	S. 26
rg	Rang	S. 31
$\Phi_p(\mathbf{C}_d)$	Φ_p -Kriterium eines Designs d	S. 38
Φ_A	A -Kriterium	S. 39
tr	Spur	S. 39
\mathbf{B}_v	$\omega^\perp(\mathbf{1}_v) = \mathbf{I}_v - \frac{1}{v}\mathbf{1}_v\mathbf{1}_v^T$	S. 41
$\mathbf{C}_{drs}, 1 \leq r, s \leq 2$	Teilstücke von \mathbf{C}_d	S. 43
$\mathbf{c}_{drs}, 1 \leq r, s \leq 2$	$\text{tr}(\mathbf{B}_v\mathbf{C}_d\mathbf{B}_v)$	S. 46
$\mathbb{1}_A$	Indikatorfunktion mit Ereignis A	S. 55
$\text{eff}(d)$	Effizienz eines Designs d	S. 60
$a \mid b$	a ist Vielfaches von b mit $a, b \in \mathbb{N}$	S. 121
$a \bmod b$	$a - \lfloor \frac{a}{b} \rfloor \cdot b$ für $a \in \mathbb{Z}, b \in \{\mathbb{Z} \setminus 0\}$	S. 121

Anhang

A Sätze, Beweise und Definitionen

Beweis (von Behauptung 5.3). Gesucht wird ein Design d , welches die Informationsmatrix maximiert, was bedeutet:

$$C_d^{flc} = \underbrace{C_{d11}^{flc}}_{\rightarrow \max!} - \underbrace{C_{d12}^{flc}}_{=0} C_{d22}^{flc} C_{d21}^{flc}.$$

Zur Maximierung der Informationsmatrix ist es also sinnvoll, ein Design zu finden, welches den Verlust an Information durch die Hinzunahme von Carry-over Effekten im Modell negiert. Es wird dazu ausgenutzt, dass ein universell optimales Design in einem Modell ohne Carry-over Effekte einem optimalen Blockdesign entspricht, welches C_{d11}^{flc} maximiert. Gesucht ist also ein Design, welches eine optimale Anordnung innerhalb der Zeilen (Perioden) und Spalten (Versuchseinheiten) besitzt.

Betrachtet wird daher ein Design, welches *uniform on the periods* ist, sodass o. B. d. A.

$$\begin{aligned} N_p N_p^T &= \frac{n^2 p}{v^2} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T, \\ \tilde{N}_p &= \left[\mathbf{0}_v, \frac{n}{v} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_{p-1}^T \right], \\ N_p \tilde{N}_p^T &= \frac{n}{v} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_p^T \left[\mathbf{0}_v^T, \frac{n}{v} \mathbf{1}_{p-1} \mathbf{1}_v^T \right]^T = \frac{n^2 (p-1)}{v^2} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T \end{aligned} \quad (\text{A.1})$$

und

$$\begin{aligned} N_u \mathbf{1}_n &= \frac{np}{v} \mathbf{1}_v, \\ N_u \mathbf{1}_n \mathbf{1}_n^T N_u &= \frac{n^2 p^2}{v^2} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T, \\ \tilde{N}_u \mathbf{1}_n &= \frac{n(p-1)}{v} \mathbf{1}_v, \\ N_u \mathbf{1}_n \mathbf{1}_n^T \tilde{N}_u &= \frac{n^2 p (p-1)}{v^2} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

gelten, weshalb $\frac{1}{n} N_p N_p^T - \frac{1}{np} N_u J_{n,n} N_u^T = \mathbf{0}$ und $\frac{1}{n} N_p \tilde{N}_p^T - \frac{1}{np} N_u J_{n,n} \tilde{N}_u^T = \mathbf{0}$ sind.

Dies bedeutet, dass der Einfluss der Periodeneffekte auf die Informationsmatrix eliminiert wird.

Das Problem beschränkt sich dann auf die Maximierung der Informationsmatrix aus dem Modell ohne Periodeneffekte

$$\mathbf{C}_d^{glc} = \underbrace{\mathbf{C}_{d11}^{glc}}_{\rightarrow \max!} - \underbrace{\mathbf{C}_{d12}^{glc}}_{=0} \mathbf{C}_{d22}^{glc} - \mathbf{C}_{d21}^{glc},$$

was gleichzeitig eine Begründung dafür liefert, warum durch jenes optimale Design auch eine obere Schranke für das Optimum im vollen Modell gegeben ist.

Wird zudem ein Design gefunden, welches die Eigenschaft erfüllt, dass es uniform on the units in allen Perioden ist, gilt o. B. d. A.:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{N}}_u &= \mathbf{N}_u - \left(\mathbf{1}_{\frac{n}{v}}^T \otimes \mathbf{I}_v \right) = \frac{p}{v} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_n^T - \left(\mathbf{1}_{\frac{n}{v}}^T \otimes \mathbf{I}_v \right), \\ \mathbf{N}_u \tilde{\mathbf{N}}_u^T &= \mathbf{N}_u \mathbf{N}_u^T - \mathbf{N}_u \left(\mathbf{1}_{\frac{n}{v}} \otimes \mathbf{I}_v \right) \\ &= \frac{p^2}{v^2} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_n^T \mathbf{1}_n \mathbf{1}_v^T - \frac{p}{v} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_n^T \underbrace{\left(\mathbf{1}_{\frac{n}{v}} \otimes \mathbf{I}_v \right)}_{\frac{n}{v} \mathbf{1}_v^T} = \frac{np(p-1)}{v^2} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T. \end{aligned}$$

Gleiches gilt für ein Design, welches uniform on the units in den ersten $p-1$ Perioden und uniform in der letzten Periode ist, da hier o. B. d. A. folgt:

$$\begin{aligned} \mathbf{N}_u &= \tilde{\mathbf{N}}_u + \left(\mathbf{1}_{\frac{n}{v}}^T \otimes \mathbf{I}_v \right) = \frac{p-1}{v} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_n^T + \left(\mathbf{1}_{\frac{n}{v}}^T \otimes \mathbf{I}_v \right), \\ \mathbf{N}_u \tilde{\mathbf{N}}_u^T &= \tilde{\mathbf{N}}_u \tilde{\mathbf{N}}_u^T + \left(\mathbf{1}_{\frac{n}{v}}^T \otimes \mathbf{I}_v \right) \tilde{\mathbf{N}}_u^T \\ &= \frac{(p-1)^2}{v^2} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_n^T \mathbf{1}_n \mathbf{1}_v^T + \frac{p-1}{v} \left(\mathbf{1}_{\frac{n}{v}}^T \otimes \mathbf{I}_v \right) \mathbf{1}_n \mathbf{1}_v^T = \frac{np(p-1)}{v^2} \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T. \end{aligned}$$

Liegt schließlich ein Design vor, welches strongly balanced ist, folgt direkt aus (5.2), dass $\mathbf{M} = n(p-1)/v^2 \mathbf{1}_v \mathbf{1}_v^T$ und somit $\mathbf{C}_{d12}^{glc} = \mathbf{0}$. □

Behauptung A.1 (Kolmogoroff). *Jede unabhängige Folge $(X_n)_{n \in \mathbb{N}}$ integrierbarer, reeller und identisch verteilter Zufallsvariablen genügt dem starken Gesetz der großen Zahlen.*

Beweis. (Bauer, 1968, S. 151) □

Korollar A.1. *Für $0 < p < \infty$ ist das Φ_p -Kriterium aus Definition 4.2 beschränkt durch $\Phi_0(\mathbf{C}_d) = \prod_s \lambda_{ds}^{-1/(v-1)}$ und $\Phi_\infty(\mathbf{C}_d) = \max_s \lambda_{ds}^{-1}$.*

Beweis. Sei o. B. d. A. $0 = \lambda_1 < \lambda_2 \leq \dots \leq \lambda_v$.

Fall $p \rightarrow \infty$:

Dann gilt $\lambda_{d2} = \min_{s, \lambda_{ds} \neq 0} \lambda_{ds} = \max_{s, \lambda_{ds} \neq 0} \lambda_{ds}^{-1}$ mit $s \in \{1, \dots, v\}$ und es folgt:

$$\begin{aligned} \lim_{p \rightarrow \infty} \Phi_p(\mathbf{C}_d) &= \lim_{p \rightarrow \infty} \left(\frac{1}{v-1} \sum_{s=2}^v \lambda_{ds}^{-p} \right)^{1/p} = \lim_{p \rightarrow \infty} \left(\frac{\lambda_{d2}^{-p}}{v-1} \sum_{s=2}^v \left(\frac{\lambda_{ds}}{\lambda_{d2}} \right)^{-p} \right)^{1/p} \\ &= \lim_{p \rightarrow \infty} \lambda_{d2}^{-1} \underbrace{\left(\frac{1}{v-1} \right)^{1/p}}_{\rightarrow 1} \left(\sum_{s=2}^v \underbrace{\left(\frac{\lambda_{ds}}{\lambda_{d2}} \right)^{-p}}_{\leq 1} \right)^{1/p}. \end{aligned}$$

Also gilt für jedes p :

$$\sum_{s=2}^v \left(\frac{\lambda_{ds}}{\lambda_{d2}} \right)^{-p} \leq v-1.$$

Weil $\lim_{p \rightarrow \infty} (v-1)^{1/p} = 1$ ist, gilt also

$$\limsup \left(\sum_{s=2}^v \left(\frac{\lambda_{ds}}{\lambda_{d2}} \right)^{-p} \right)^{1/p} \leq \lim_{p \rightarrow \infty} (v-1)^{1/p} = 1.$$

Andererseits gilt für jedes p :

$$\sum_{s=2}^v \left(\frac{\lambda_{ds}}{\lambda_{d2}} \right)^{-p} \geq \sum_{s=2}^v \left(\frac{\lambda_{d2}}{\lambda_{d2}} \right)^{-p} = 1^{-p} = 1$$

und daher auch

$$\left(\sum_{s=2}^v \left(\frac{\lambda_{ds}}{\lambda_{d2}} \right)^{-p} \right)^{1/p} \geq 1^{1/p} = 1$$

sowie

$$\liminf \left(\sum_{s=2}^v \left(\frac{\lambda_{ds}}{\lambda_{d2}} \right)^{-p} \right)^{1/p} \geq 1.$$

Es lässt sich somit folgern, dass gilt

$$\lim_{p \rightarrow \infty} \left(\sum_{s=2}^v \left(\frac{\lambda_{ds}}{\lambda_{d2}} \right)^{-p} \right)^{1/p} = 1,$$

weshalb gilt

$$\lim_{p \rightarrow \infty} \Phi_p(\mathbf{C}_d) = \lambda_{d2}^{-1}.$$

Fall $p \rightarrow 0$:

$$\begin{aligned} \lim_{p \rightarrow 0} \Phi_p(\mathbf{C}_d) &= \lim_{p \rightarrow 0} \left(\frac{1}{v-1} \sum_{s=2}^v \lambda_{ds}^{-p} \right)^{1/p} = \lim_{p \rightarrow 0} \exp \left(\frac{1}{p} \ln \left(\frac{1}{v-1} \sum_{s=2}^v \lambda_{ds}^{-p} \right) \right) \\ &= \lim_{p \rightarrow 0} \exp \left(\frac{\ln \left(\sum_{s=2}^v \lambda_{ds}^{-p} \right) - \ln(v-1)}{p} \right). \end{aligned}$$

Für $p \rightarrow 0$ gilt:

$$\lim_{p \rightarrow 0} \sum_{s=2}^v \lambda_{ds}^{-p} = \sum_{s=2}^v \lambda_{ds}^0 = v-1,$$

sodass Zähler und Nenner gegen 0 konvergieren und der Satz von l'Hospital seine Anwendung findet:

$$\begin{aligned} \lim_{p \rightarrow 0} \frac{\ln \left(\sum_{s=2}^v \lambda_{ds}^{-p} \right) - \ln(v-1)}{p} &= \lim_{p_0 \rightarrow 0} \frac{\frac{\partial}{\partial p} \ln \left(\sum_{s=2}^v \lambda_{ds}^{-p} \right) - \ln(v-1)|_{p=p_0}}{1} \\ &= \lim_{p_0 \rightarrow 0} \frac{\partial}{\partial p} \ln \left(\sum_{s=2}^v \exp(-p \ln(\lambda_{ds})) \right) \Big|_{p=p_0} \\ &= \lim_{p_0 \rightarrow 0} \frac{\sum_{s=2}^v \exp(-p_0 \ln(\lambda_{ds})) \cdot (-\ln(\lambda_{ds}))}{\sum_{s=2}^v \exp(-p_0 \ln(\lambda_{ds}))} \\ &= -\frac{1}{v-1} \sum_{s=2}^v \ln(\lambda_{ds}) = \ln \left(\prod_{s=2}^v \lambda_{ds}^{-1/(v-1)} \right). \end{aligned}$$

Insgesamt folgt daher

$$\lim_{p \rightarrow 0} \Phi_p(\mathbf{C}_d) = \prod_{s=2}^v \lambda_{ds}^{-1/(v-1)}.$$

□

B Grafiken

B.1 Williams-Designs ($v = p = 3$)

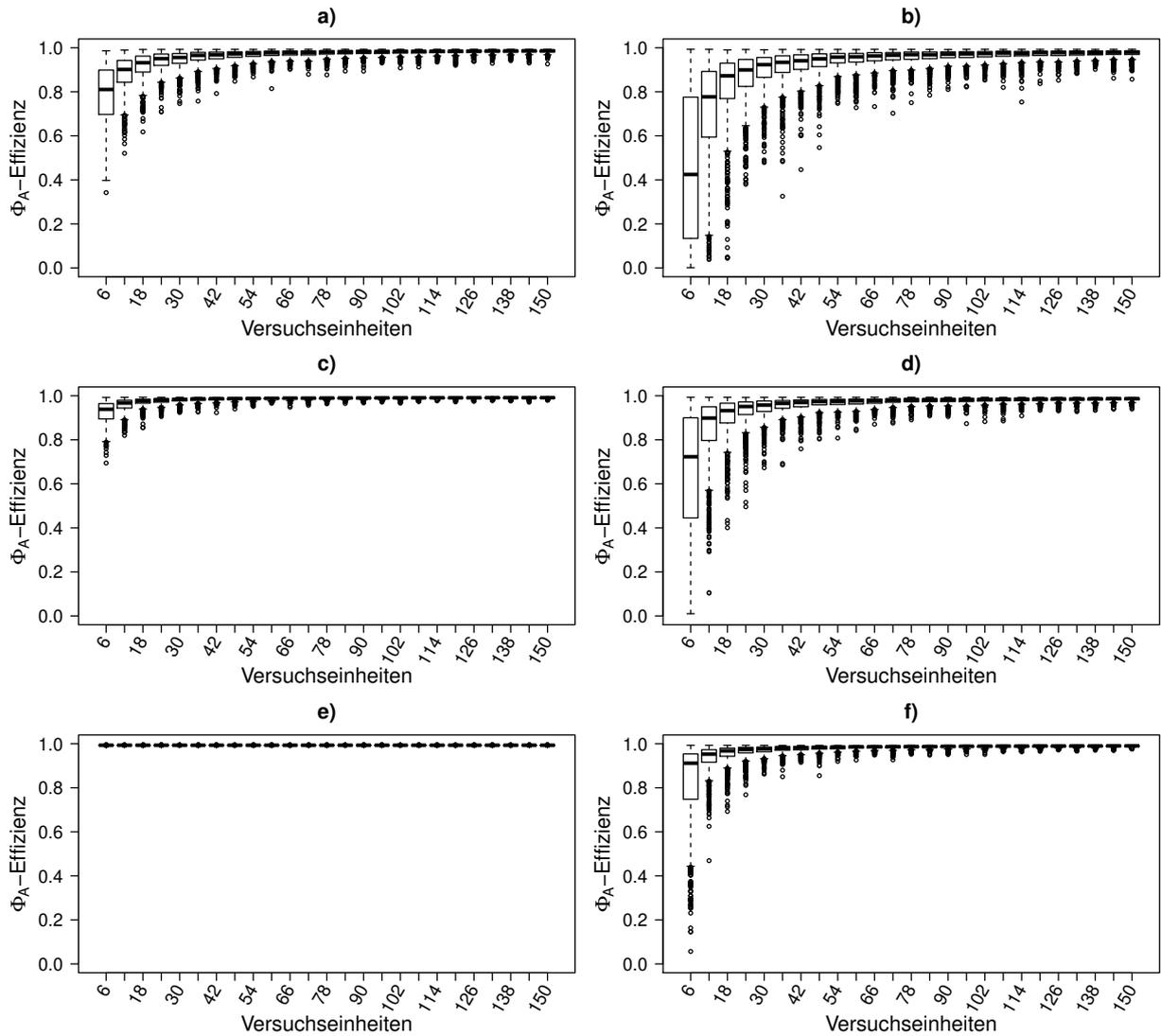


Abbildung B.1: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Williams-Designs mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

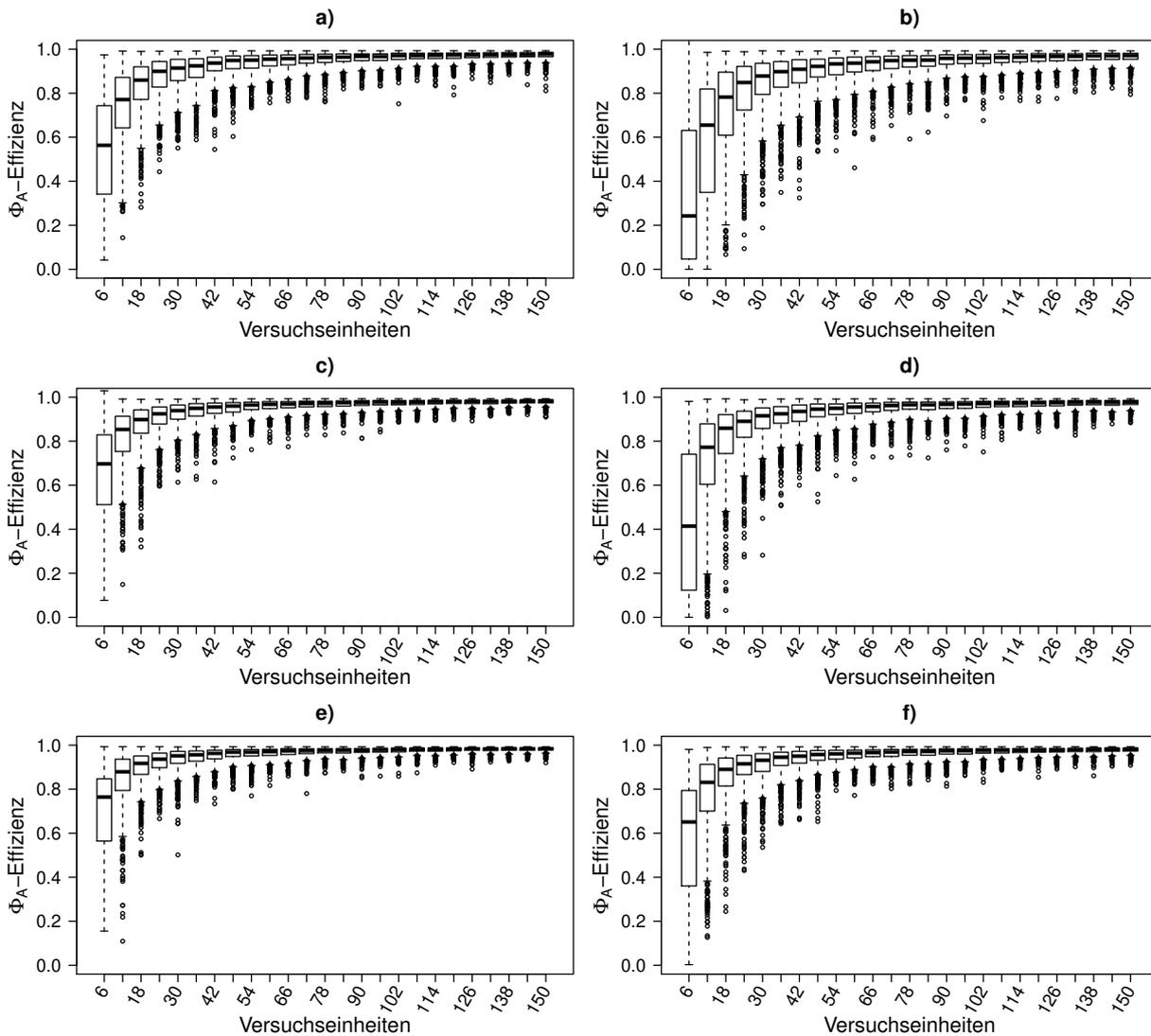


Abbildung B.2: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen des Williams-Designs mit den gleichen Parametern.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

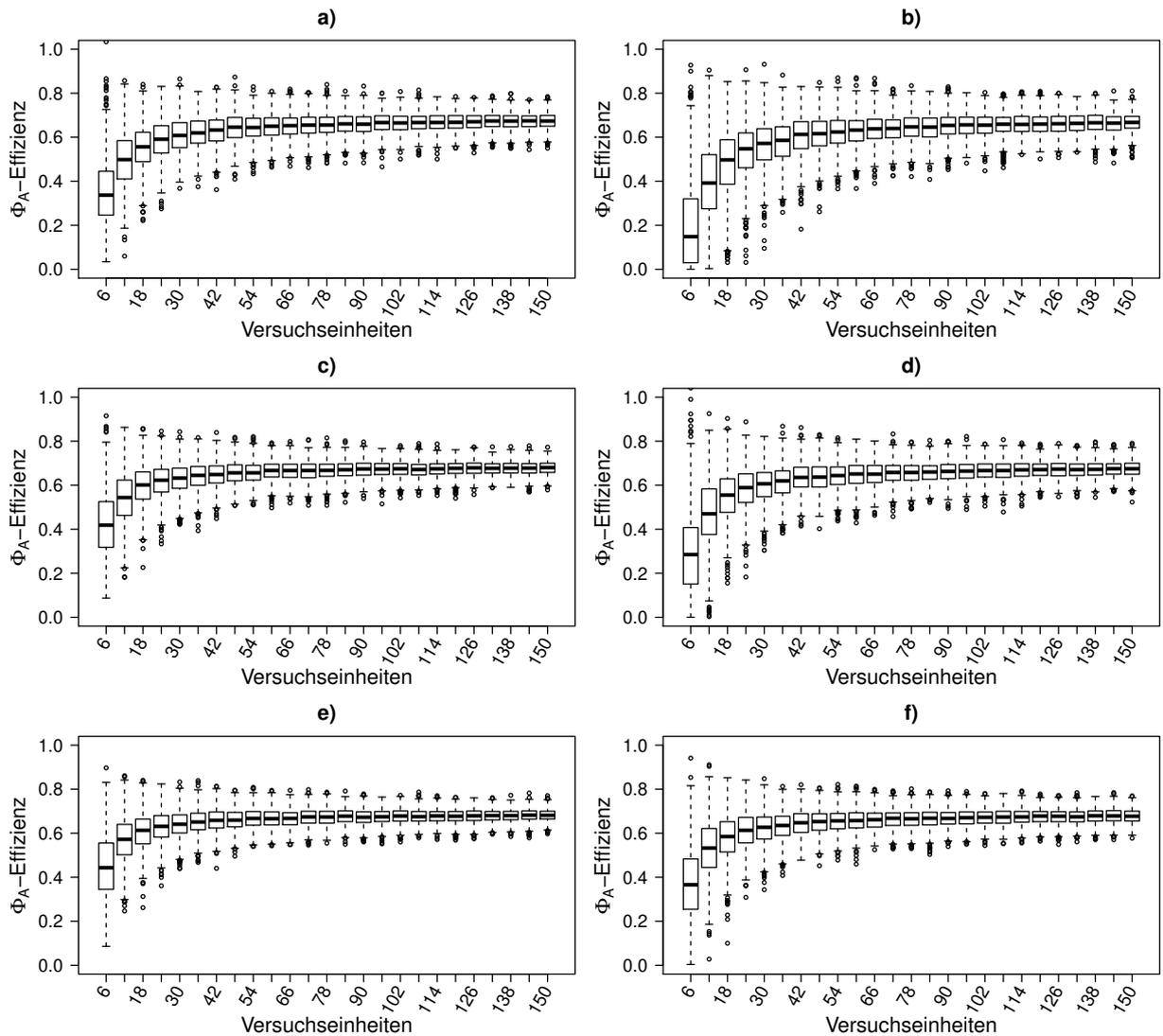


Abbildung B.3: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

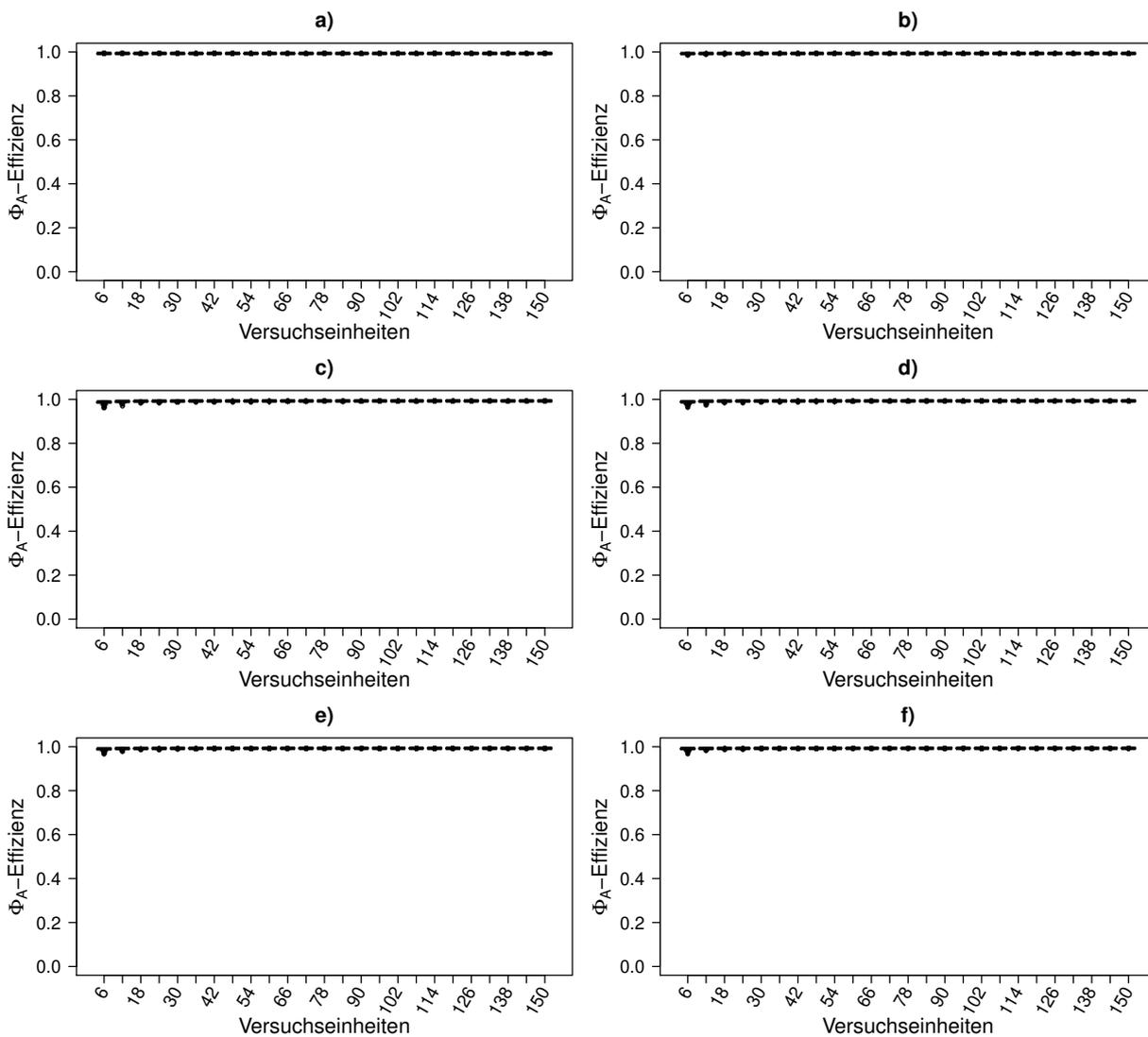


Abbildung B.4: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Williams-Designs mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,

d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

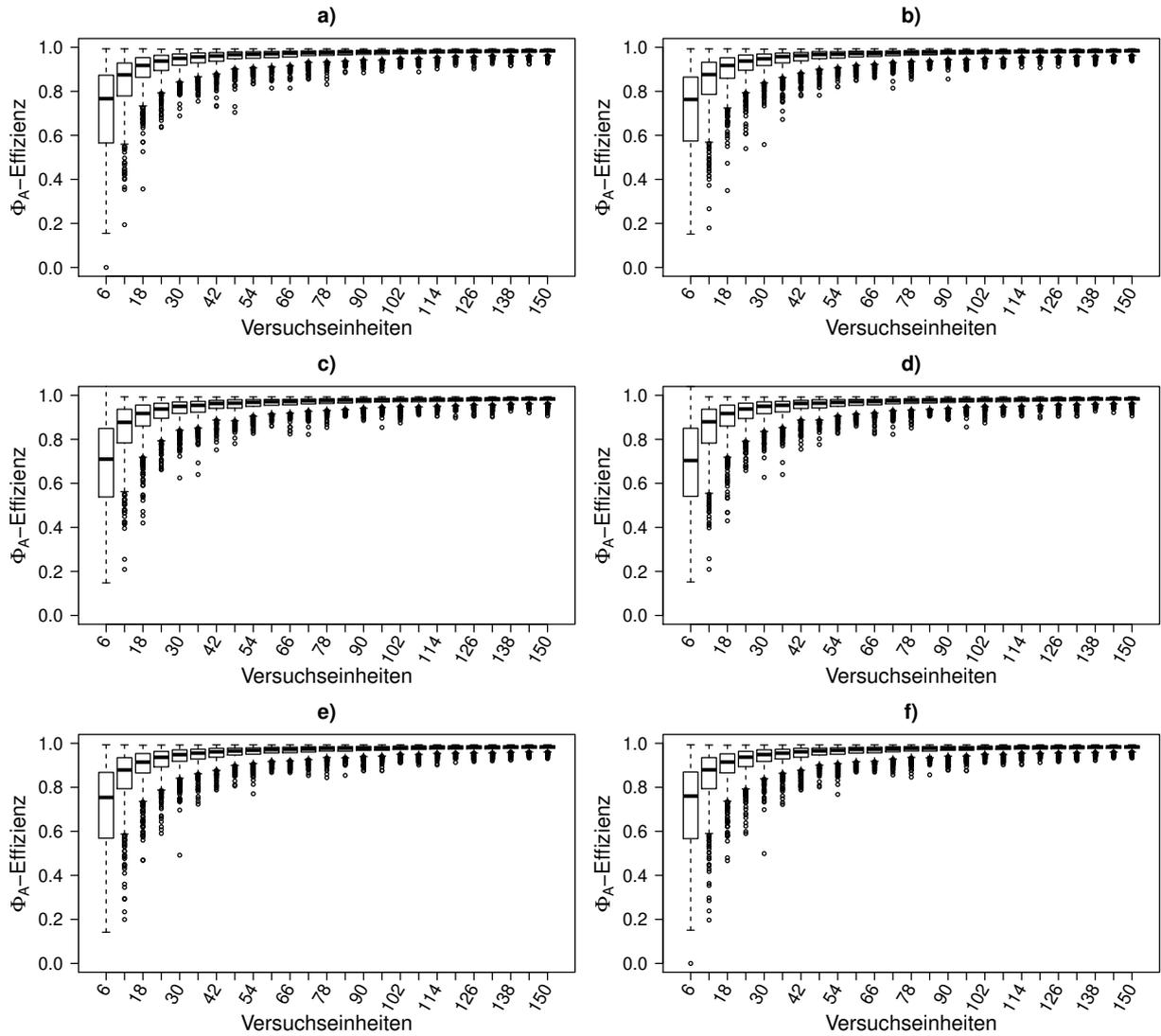


Abbildung B.5: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen des Williams-Designs mit den gleichen Parametern.

a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,
 d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

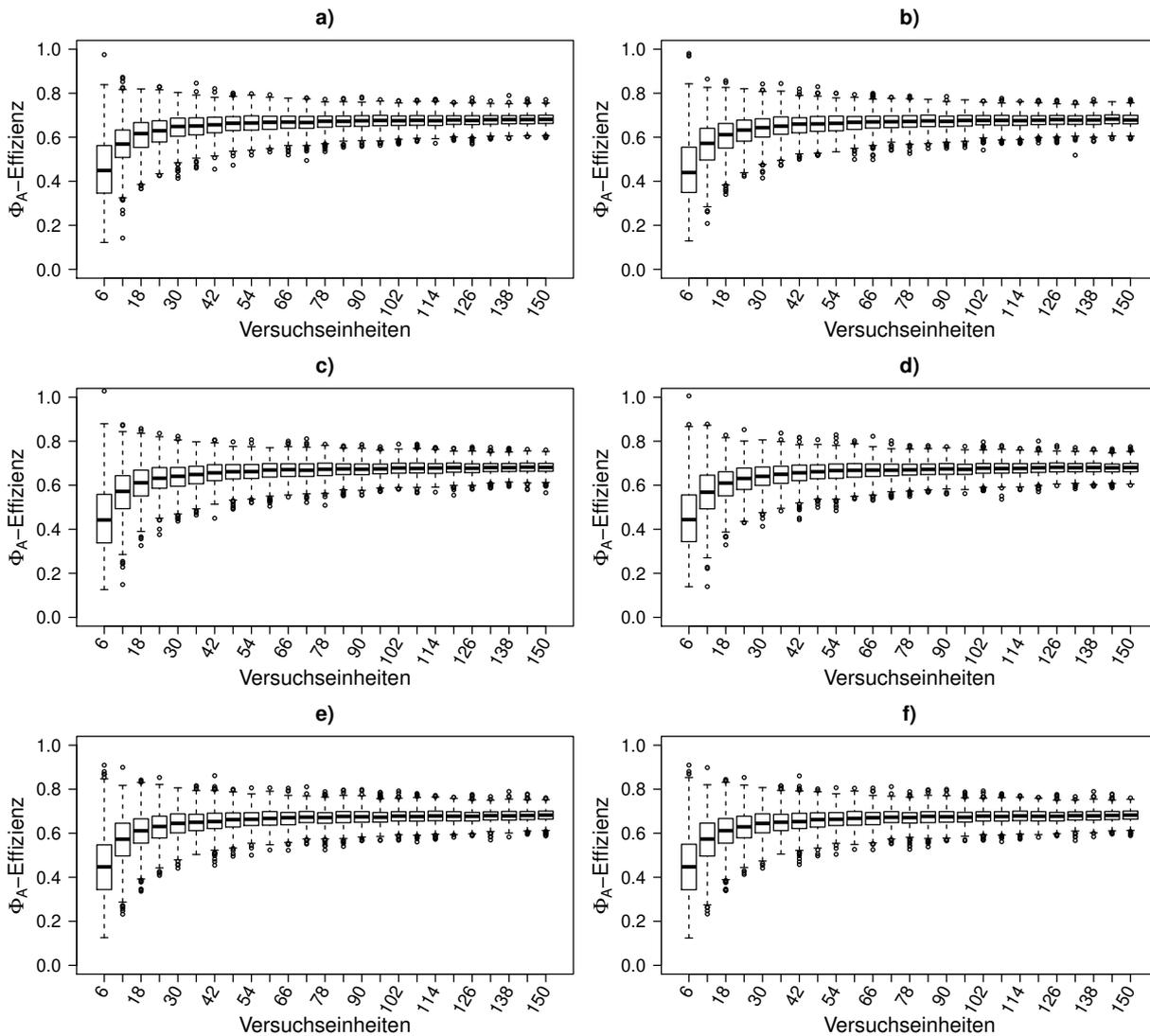


Abbildung B.6: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 3, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,
d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

B.2 Williams-Designs ($v = p = 4$)

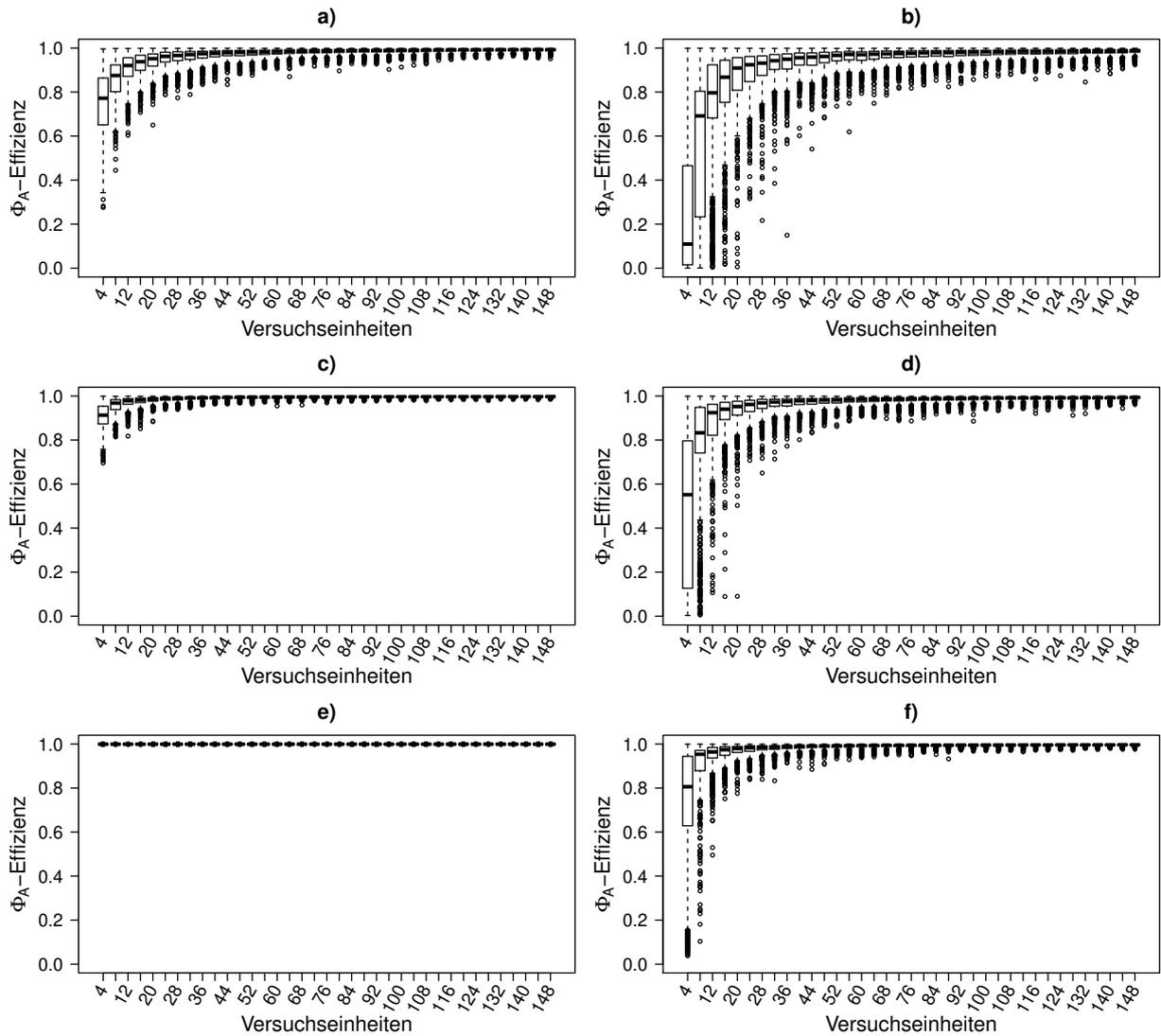


Abbildung B.7: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Williams-Designs mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

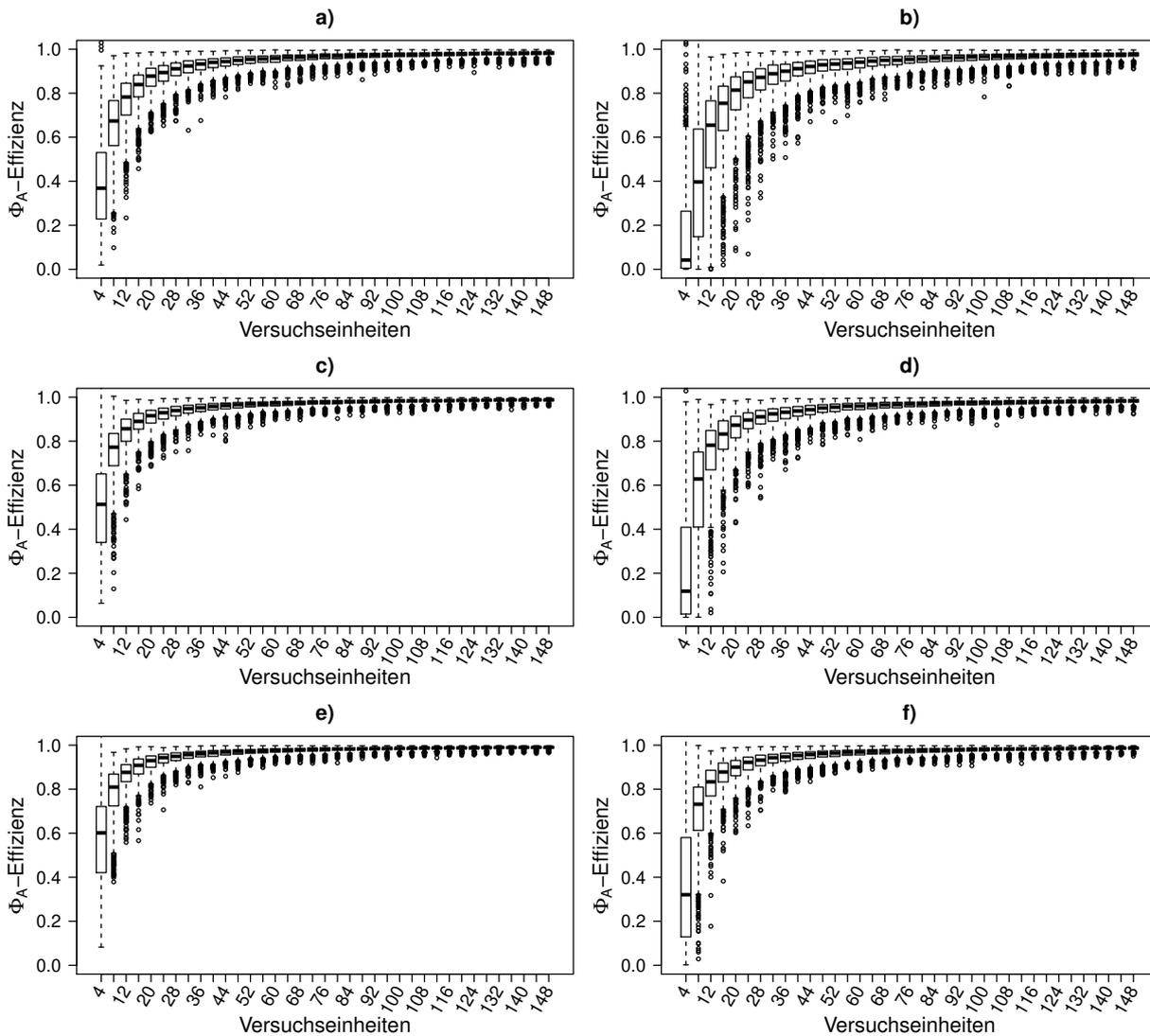


Abbildung B.8: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen der Äquivalenzklasse $[1, 2, 3, 4]$.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

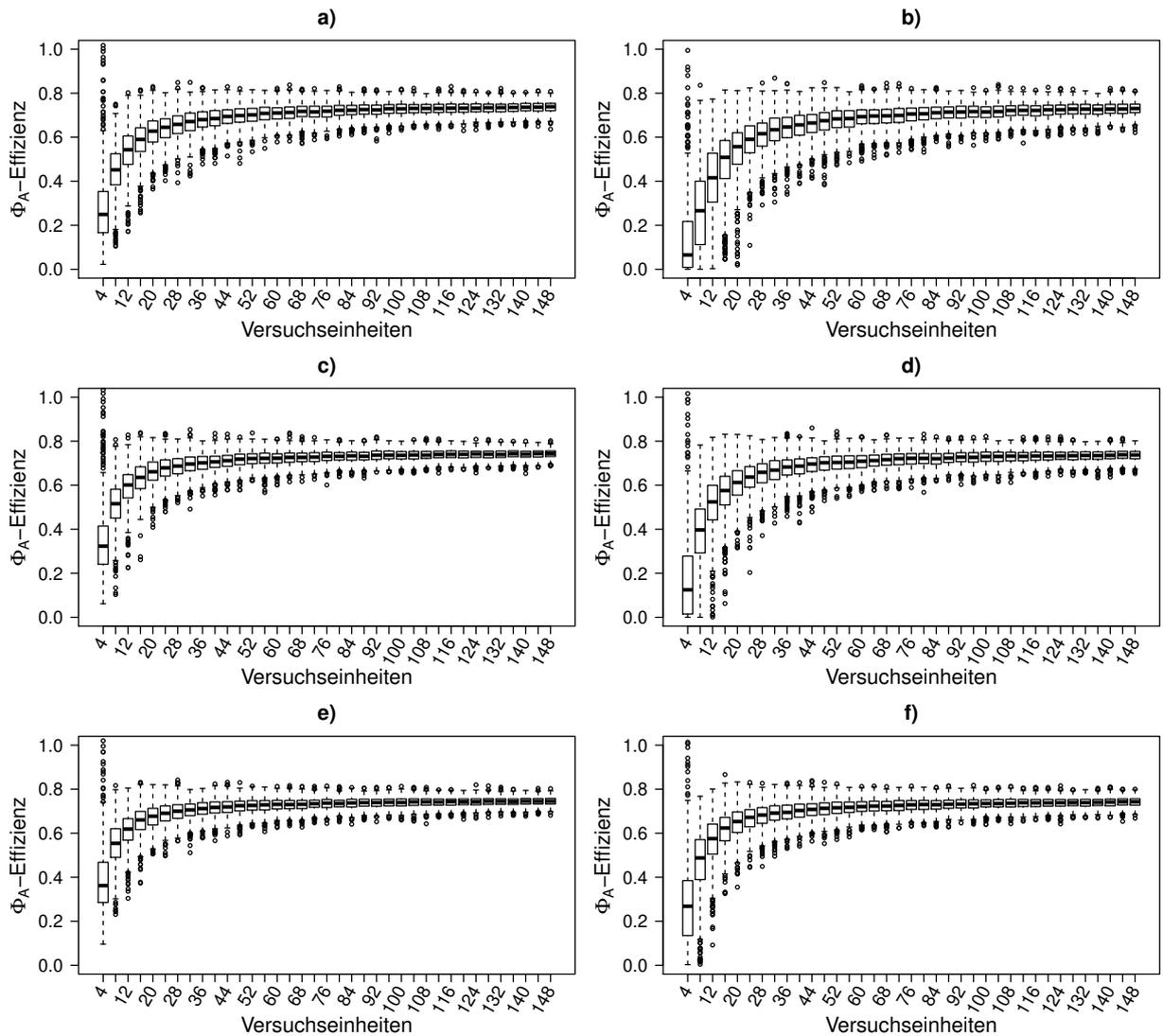


Abbildung B.9: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

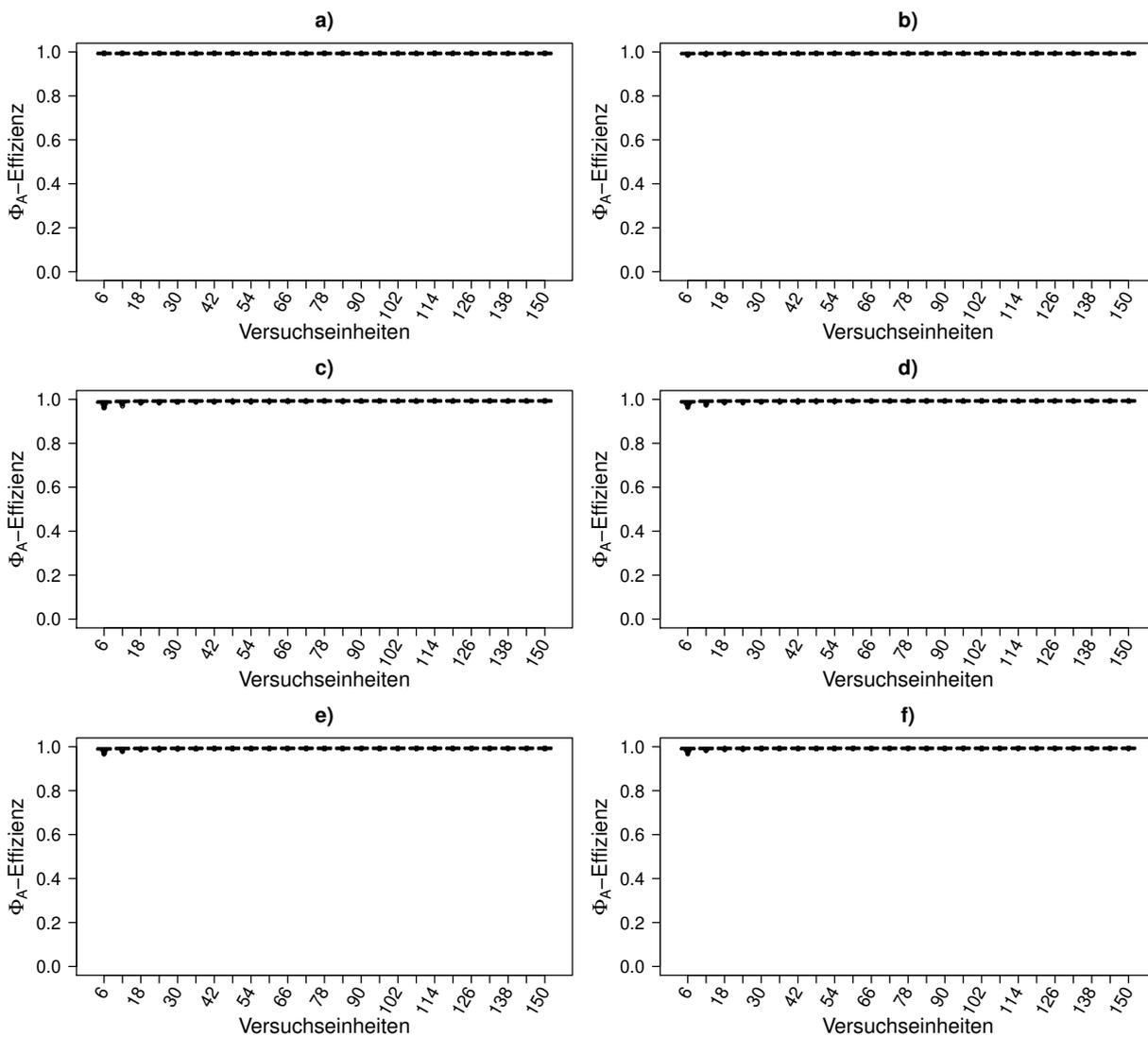


Abbildung B.10: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Williams-Designs mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,

d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

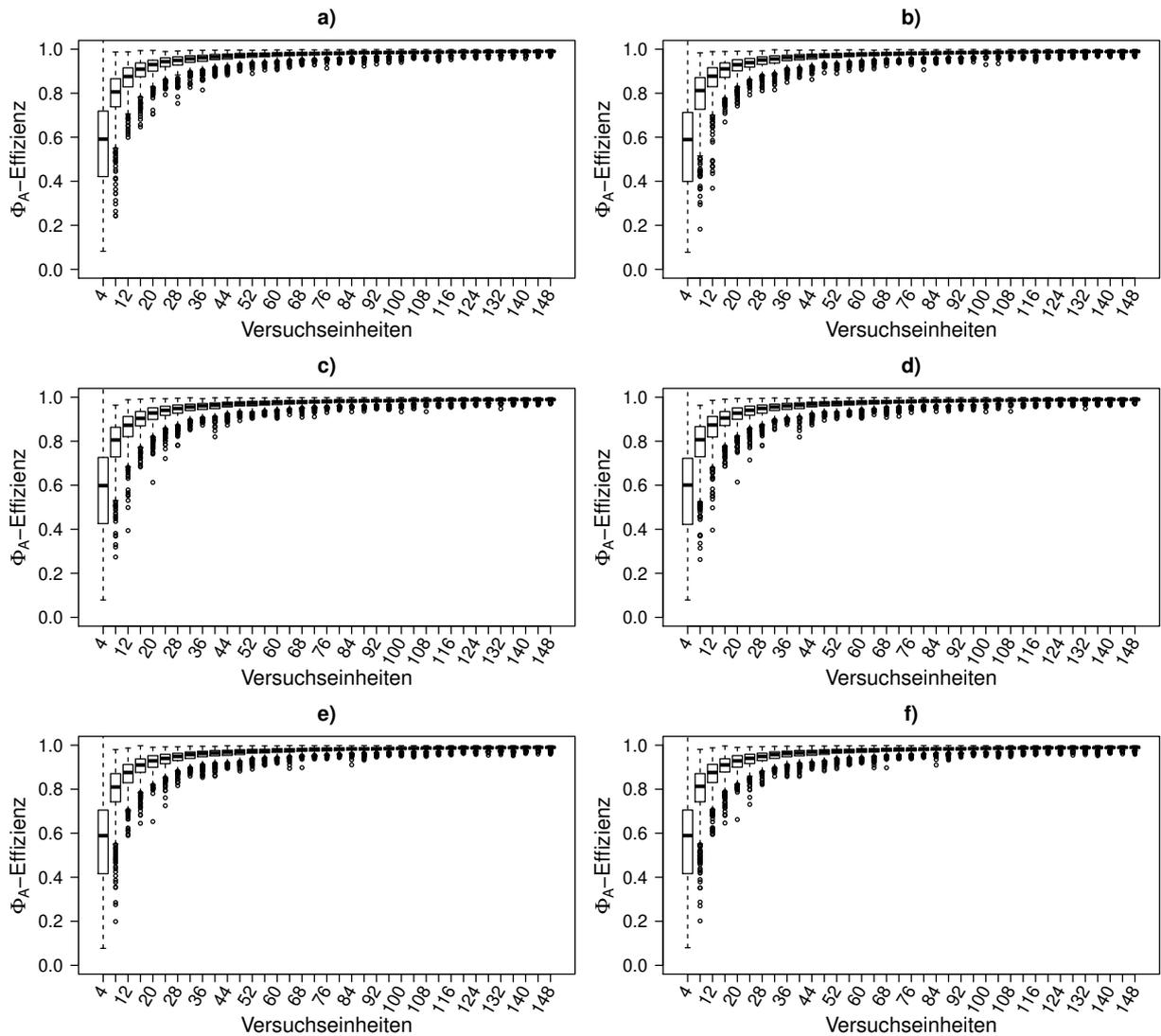


Abbildung B.11: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen der Äquivalenzklasse $[1, 2, 3, 4]$.

a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,

d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

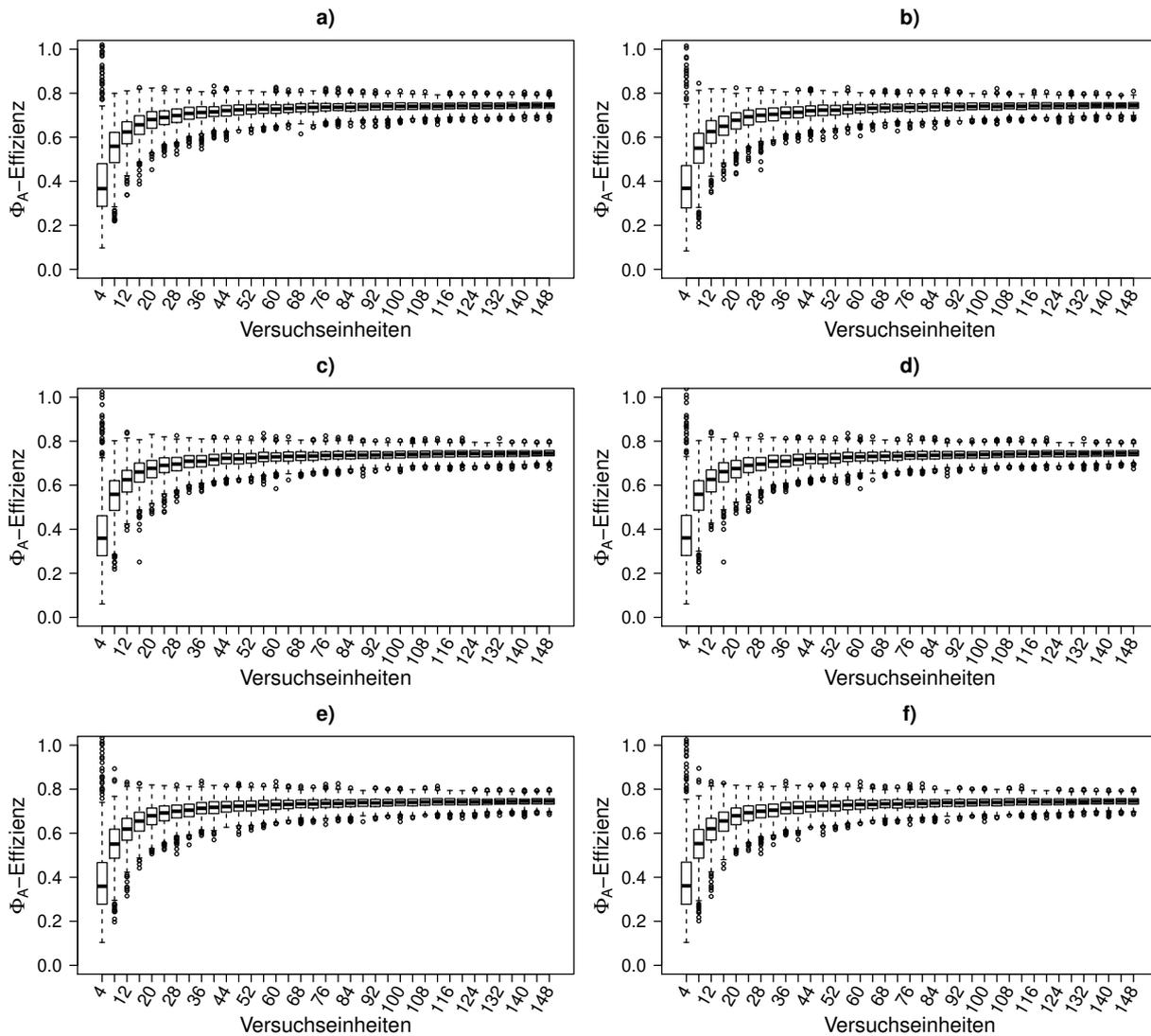


Abbildung B.12: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 4, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

- a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,
d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

B.3 GYD ($v = 4, p = 3$)

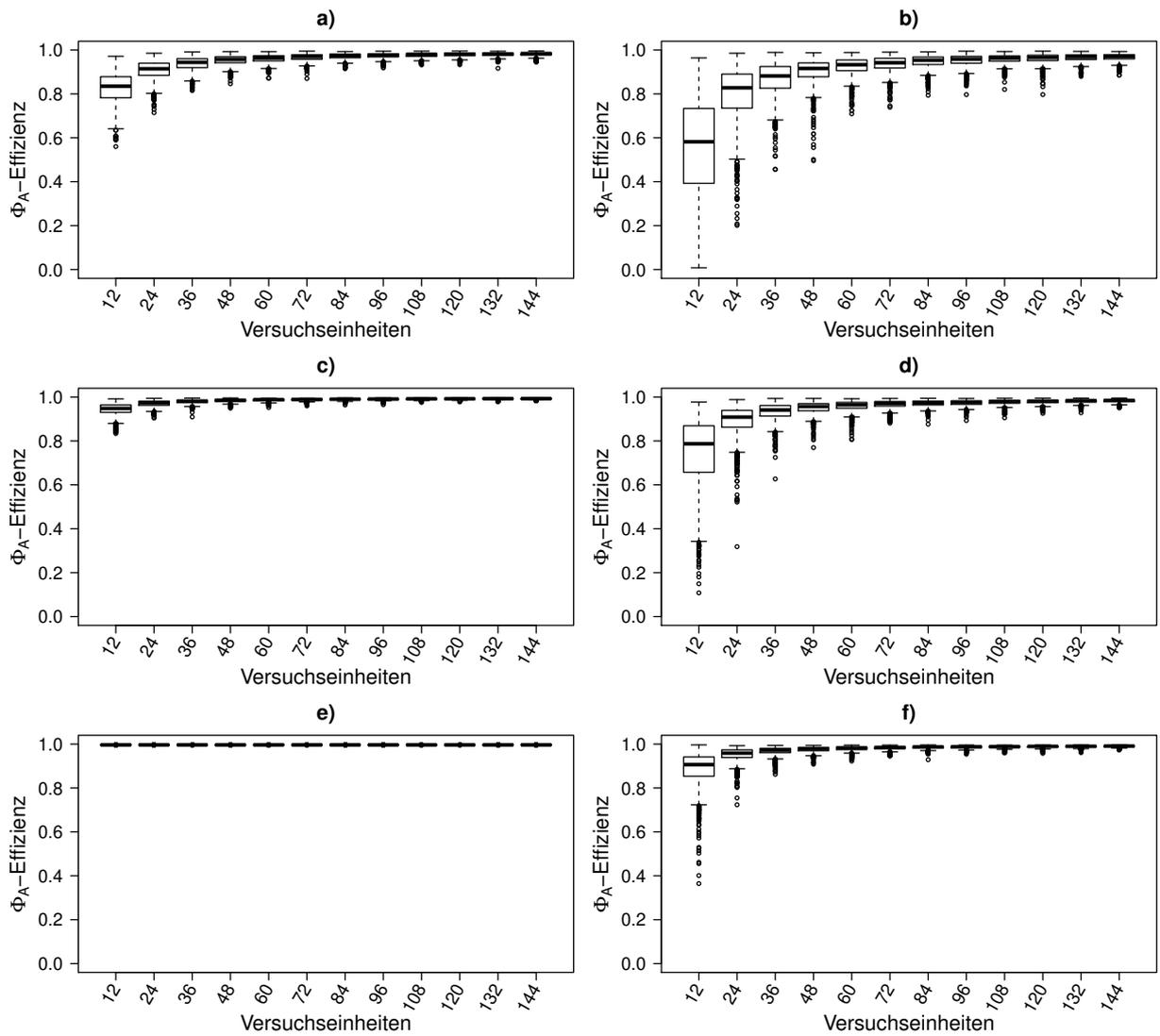


Abbildung B.13: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des GYDs mit $v = 4, p = 3, n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

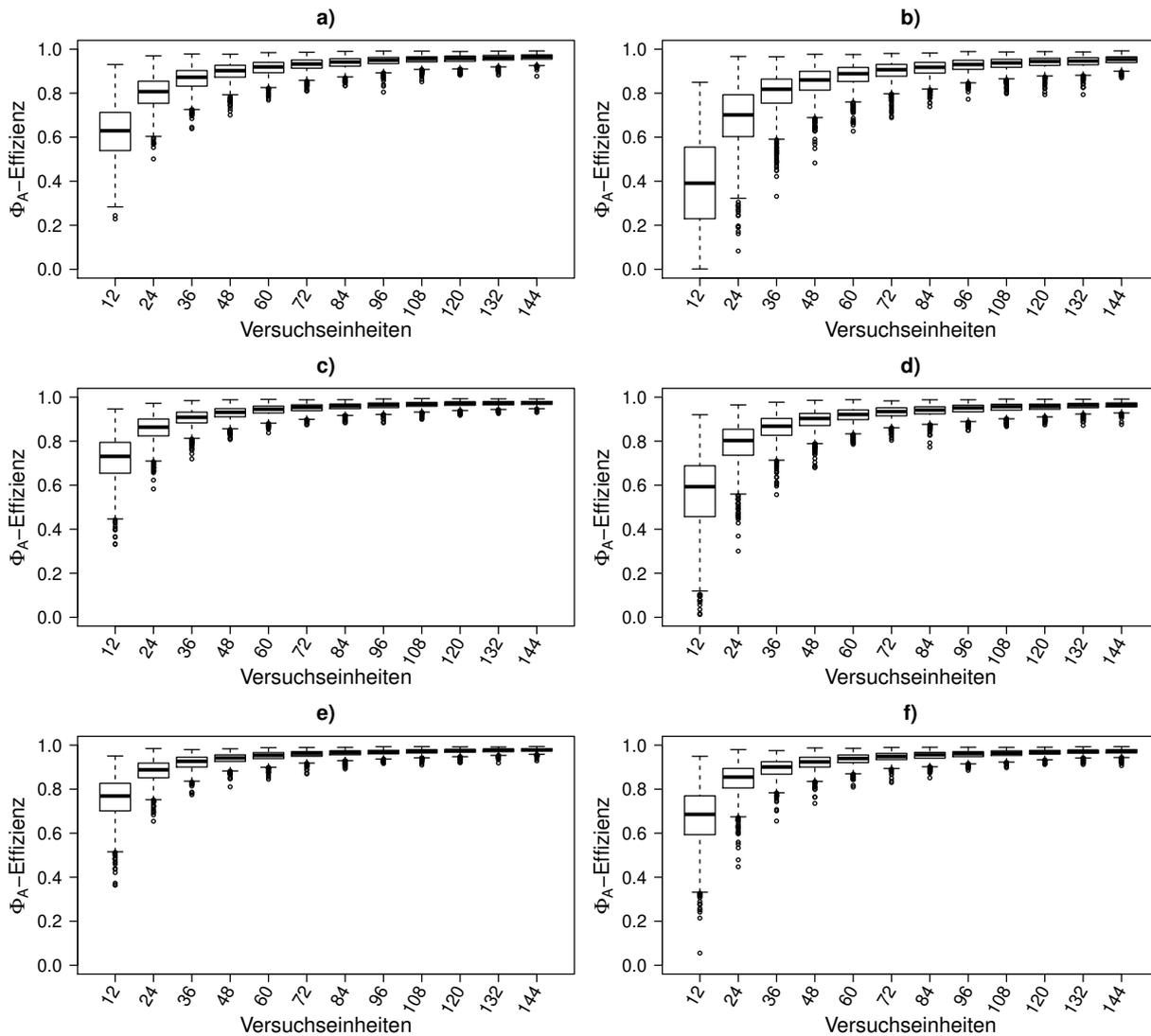


Abbildung B.14: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen aller Permutationen p aus v ohne Wiederholungen zu ziehen.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

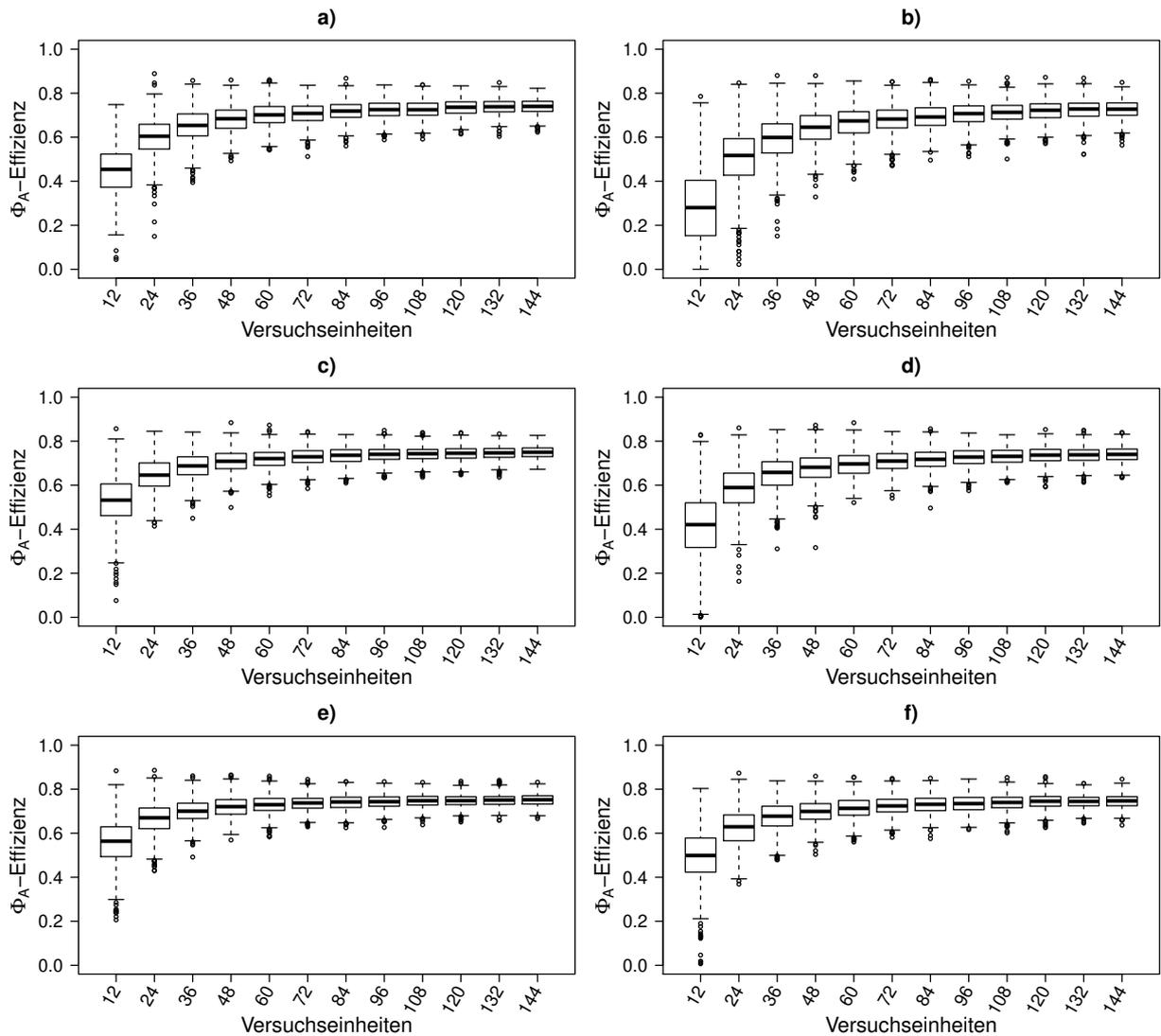


Abbildung B.15: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

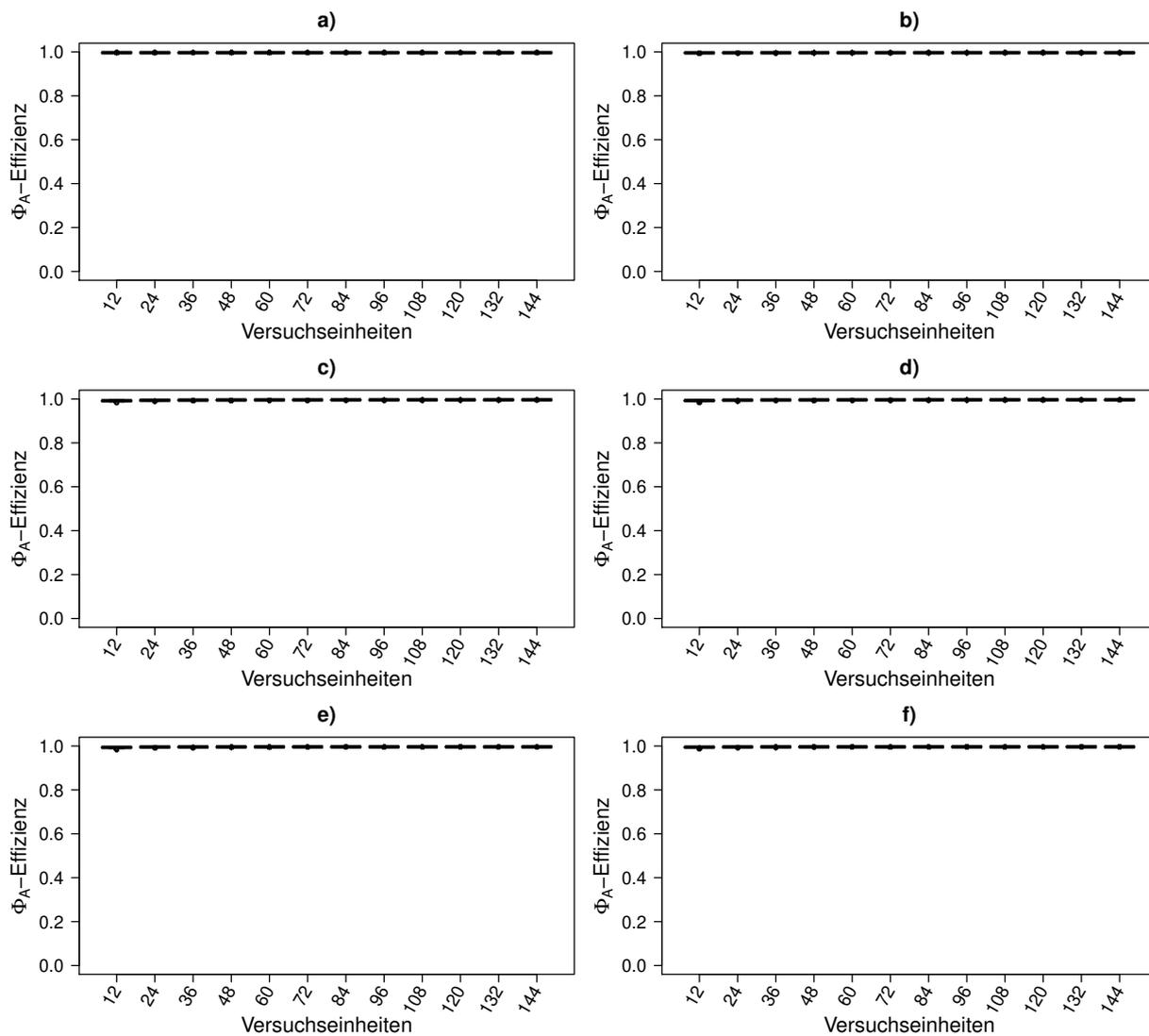


Abbildung B.16: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des GYDs mit $v = 4, p = 3, n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,

d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

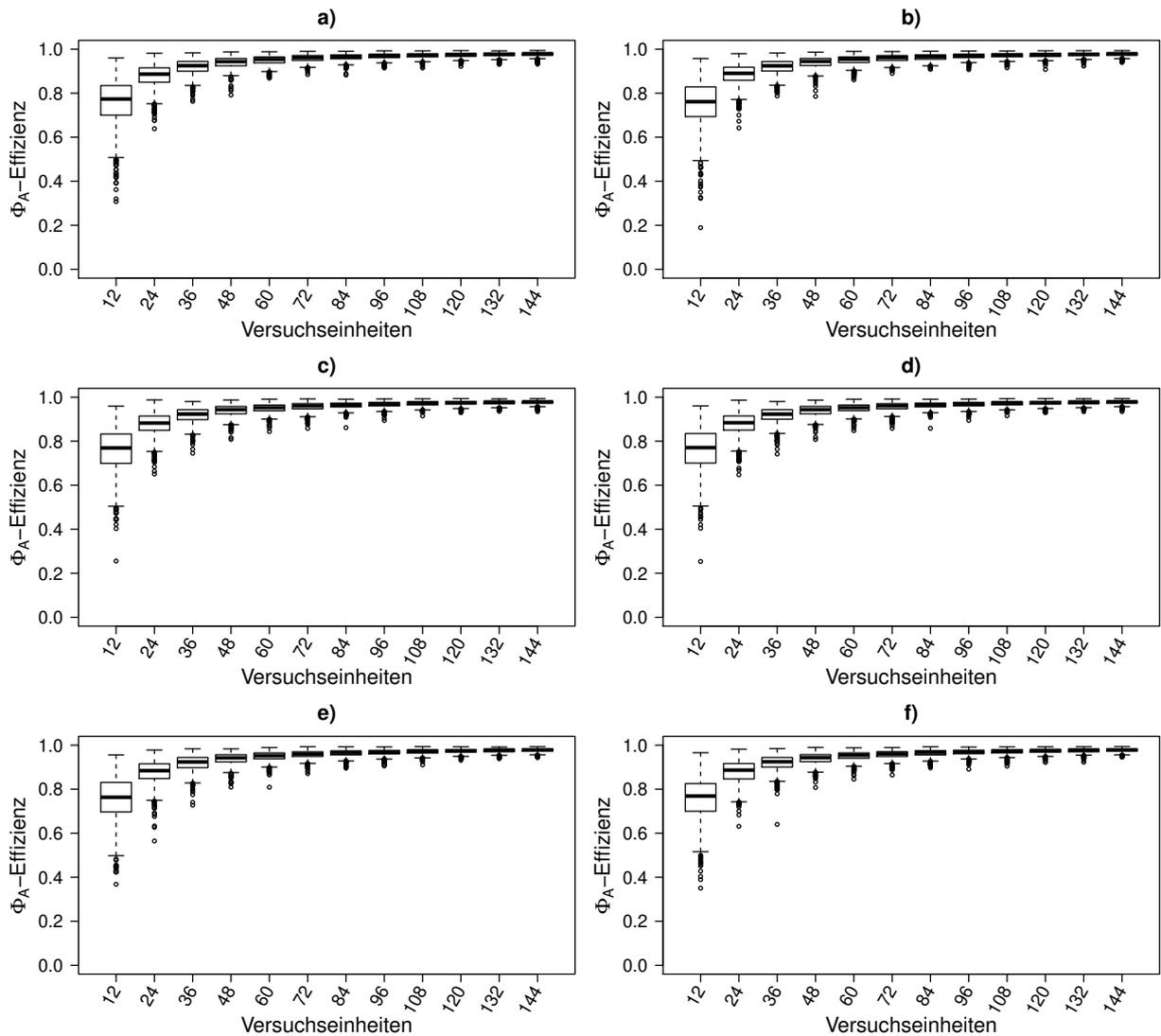


Abbildung B.17: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen aller Permutationen p aus v ohne Wiederholungen zu ziehen.

a) $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b) $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c) $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,

d) $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e) $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f) $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

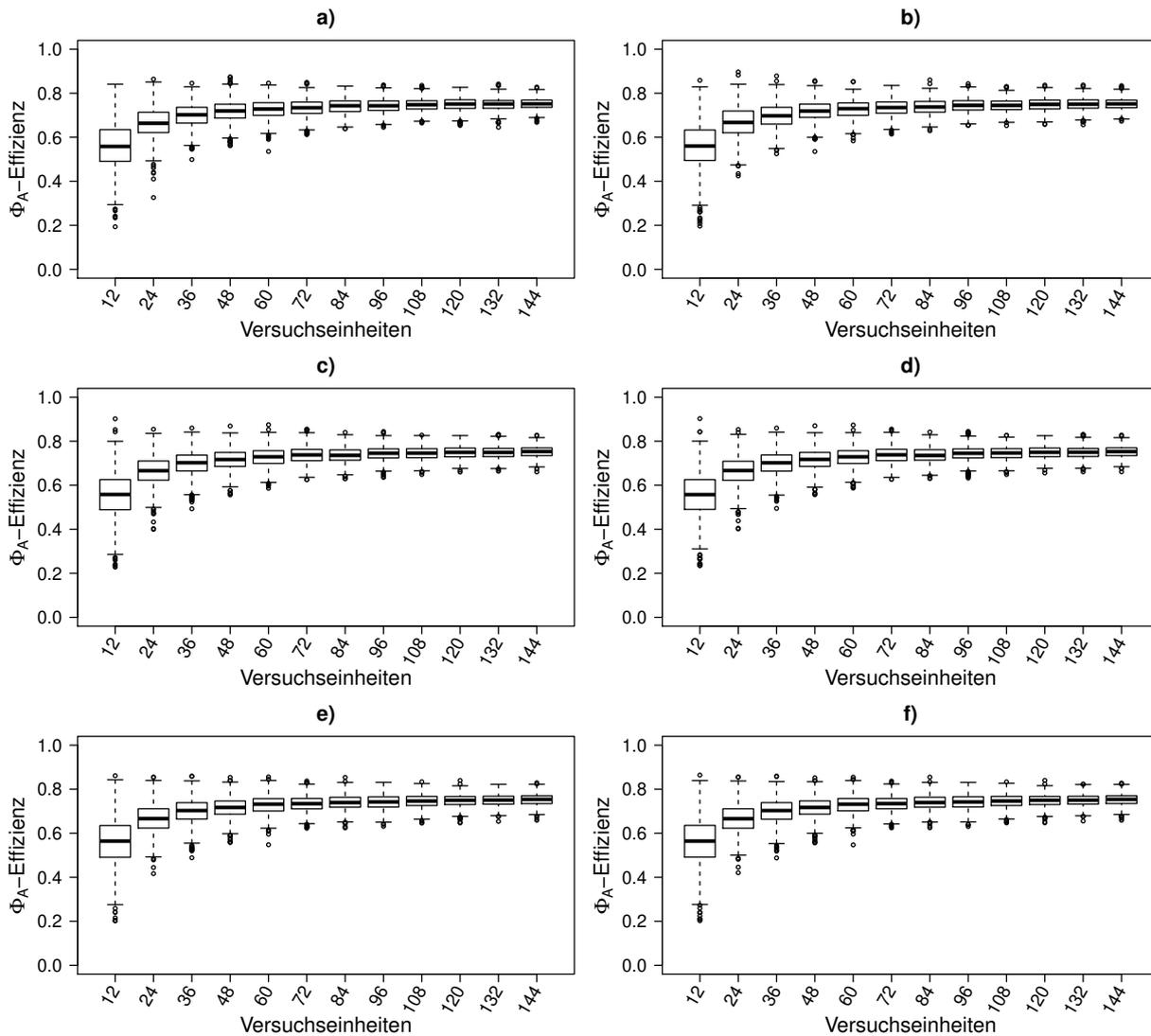


Abbildung B.18: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4$, $p = 3$, $n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

- a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,
d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

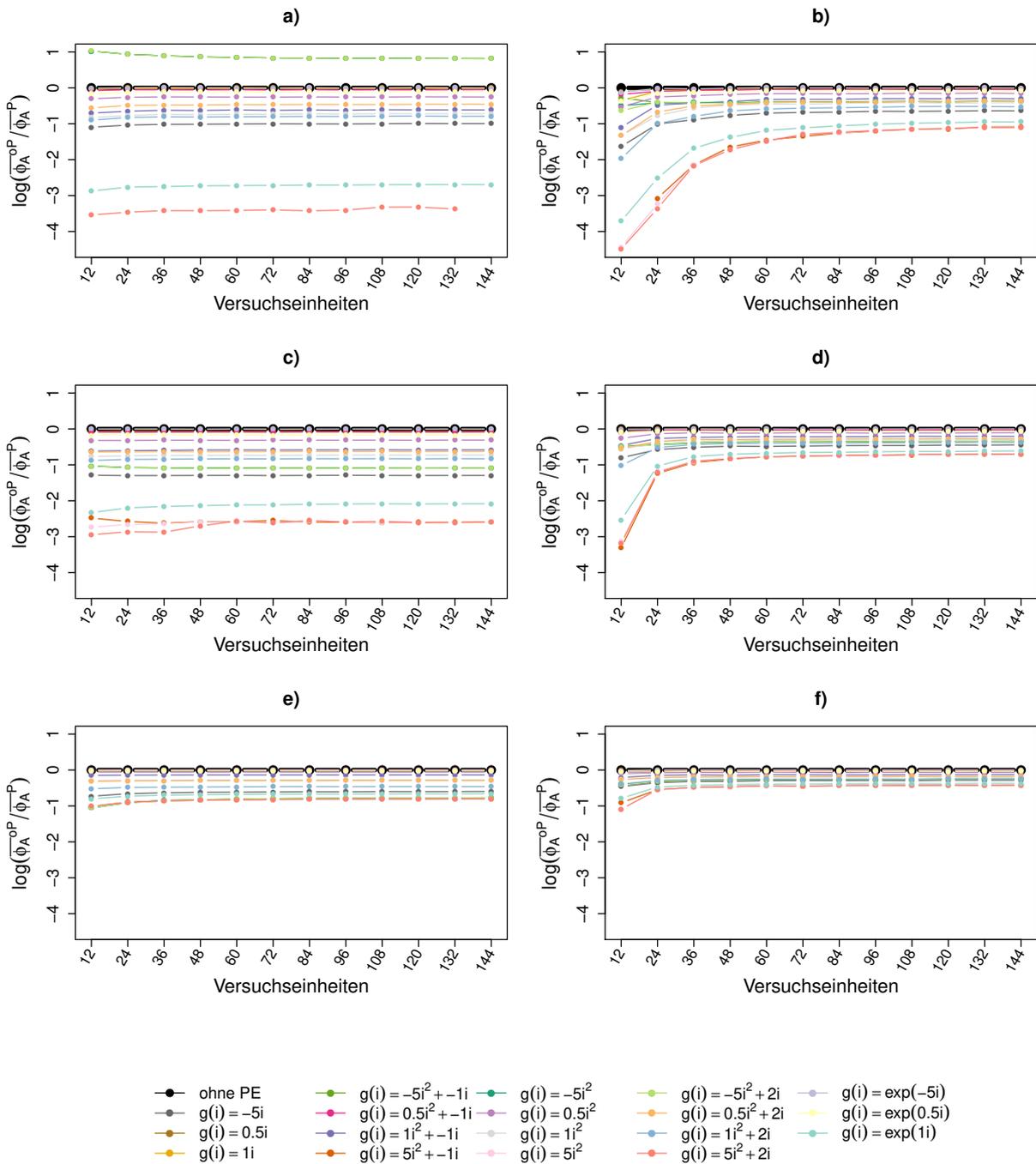


Abbildung B.19: Logarithmierter Quotient der mittleren Werte des Φ_A -Kriteriums im feinen und groben Cox-Modell für das GYD mit $v = 4, p = 3, n_0 = 12$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = \mathbf{0}$).

a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

B.4 Cheng und Wu (1980)-Design ($v = 3, p = 6$)

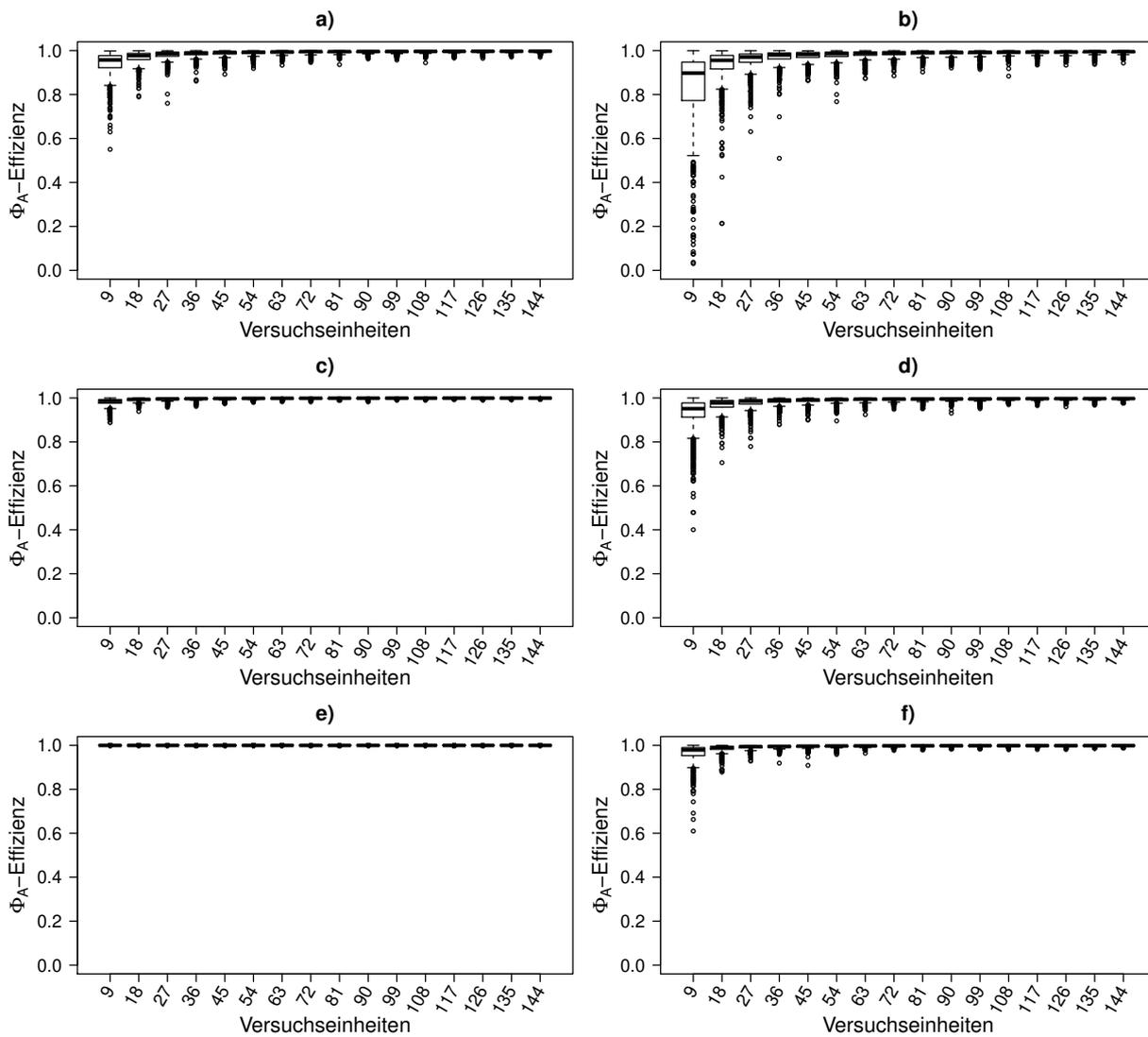


Abbildung B.20: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Cheng und Wu (1980)-Designs mit $v = 3, p = 6, n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

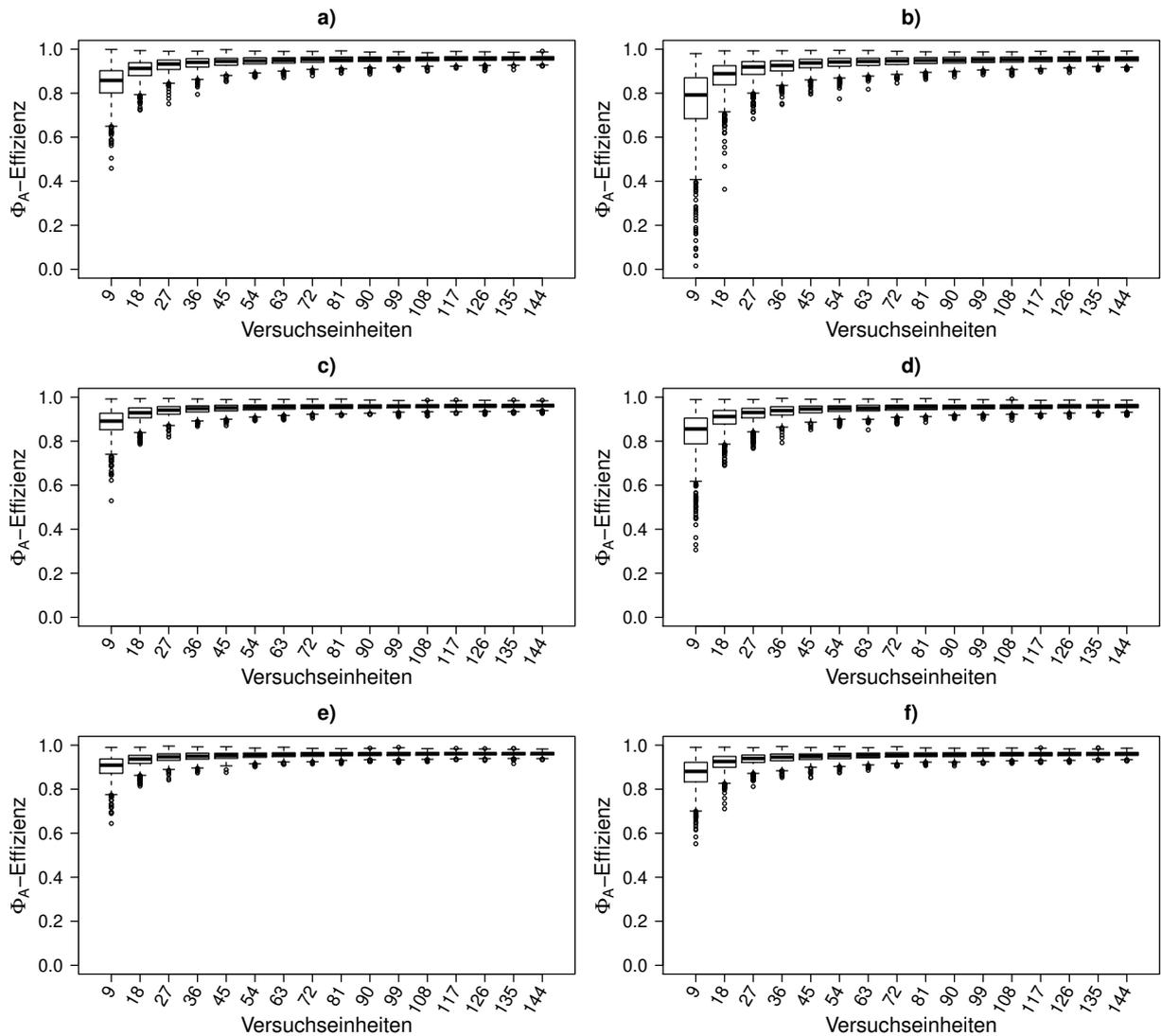


Abbildung B.21: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 6, n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten gleichmäßigen Sequenzen.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

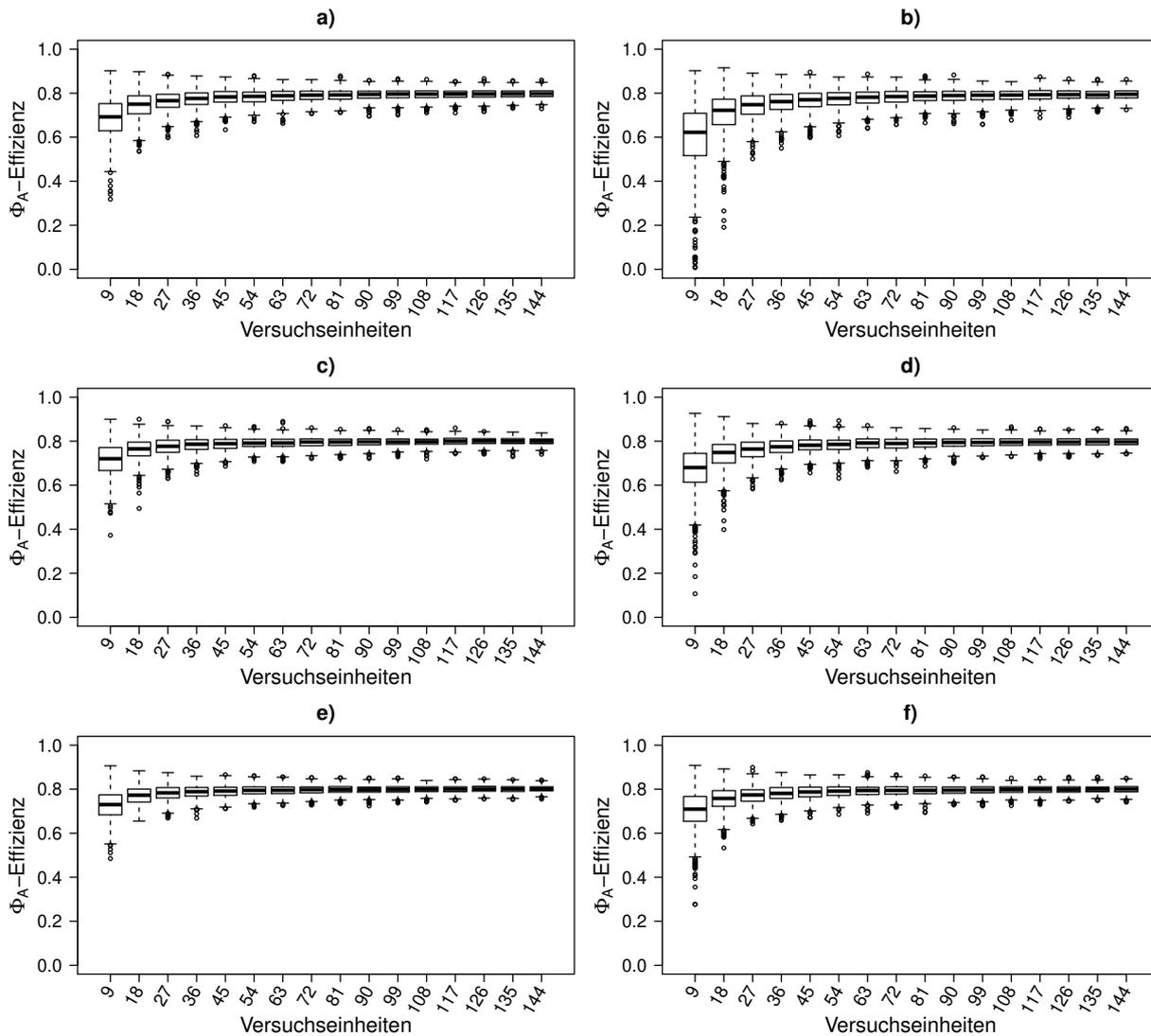


Abbildung B.22: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 6, n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

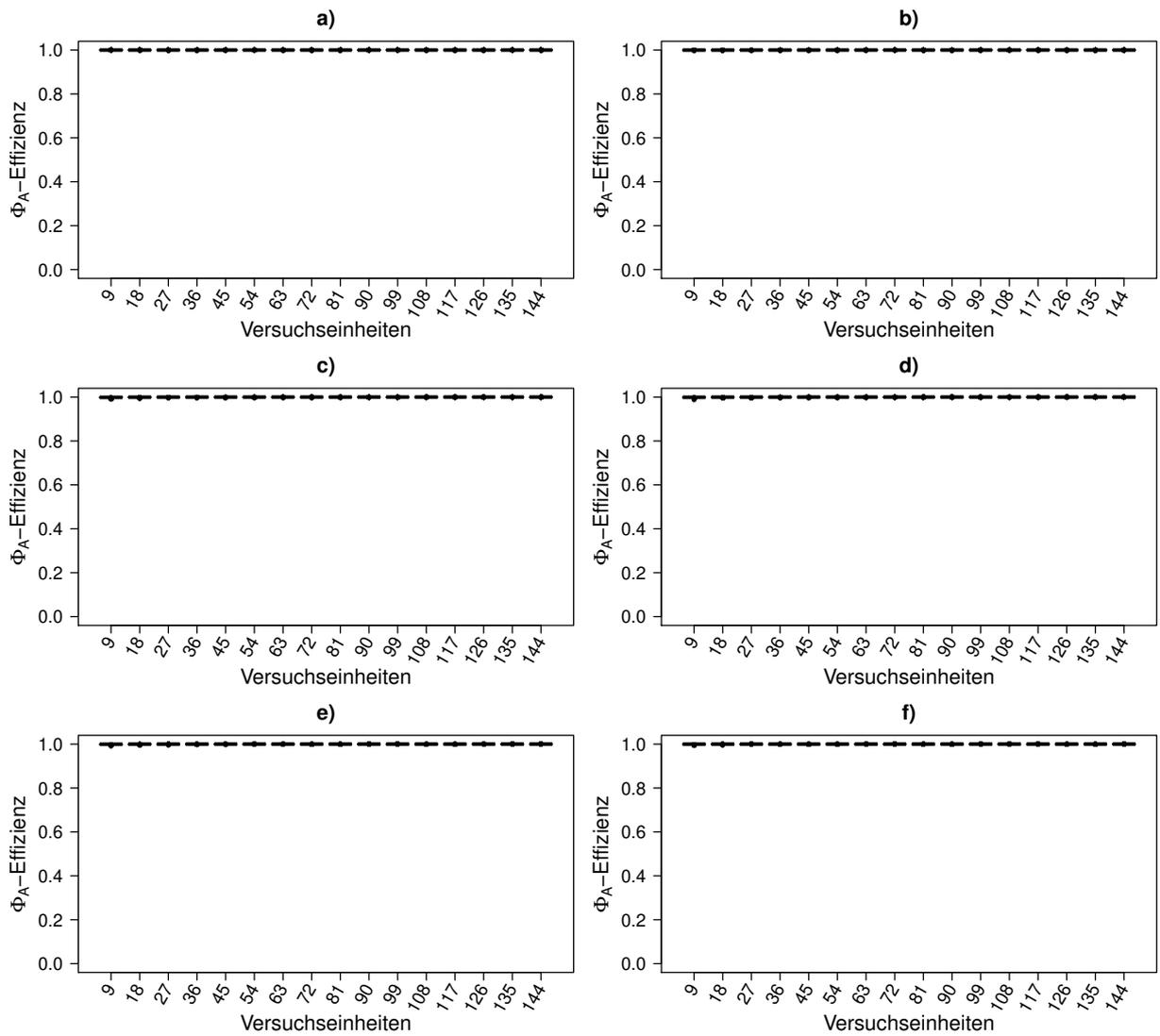


Abbildung B.23: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Cheng und Wu (1980)-Designs mit $v = 3$, $p = 6$, $n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.
 a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,
 d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

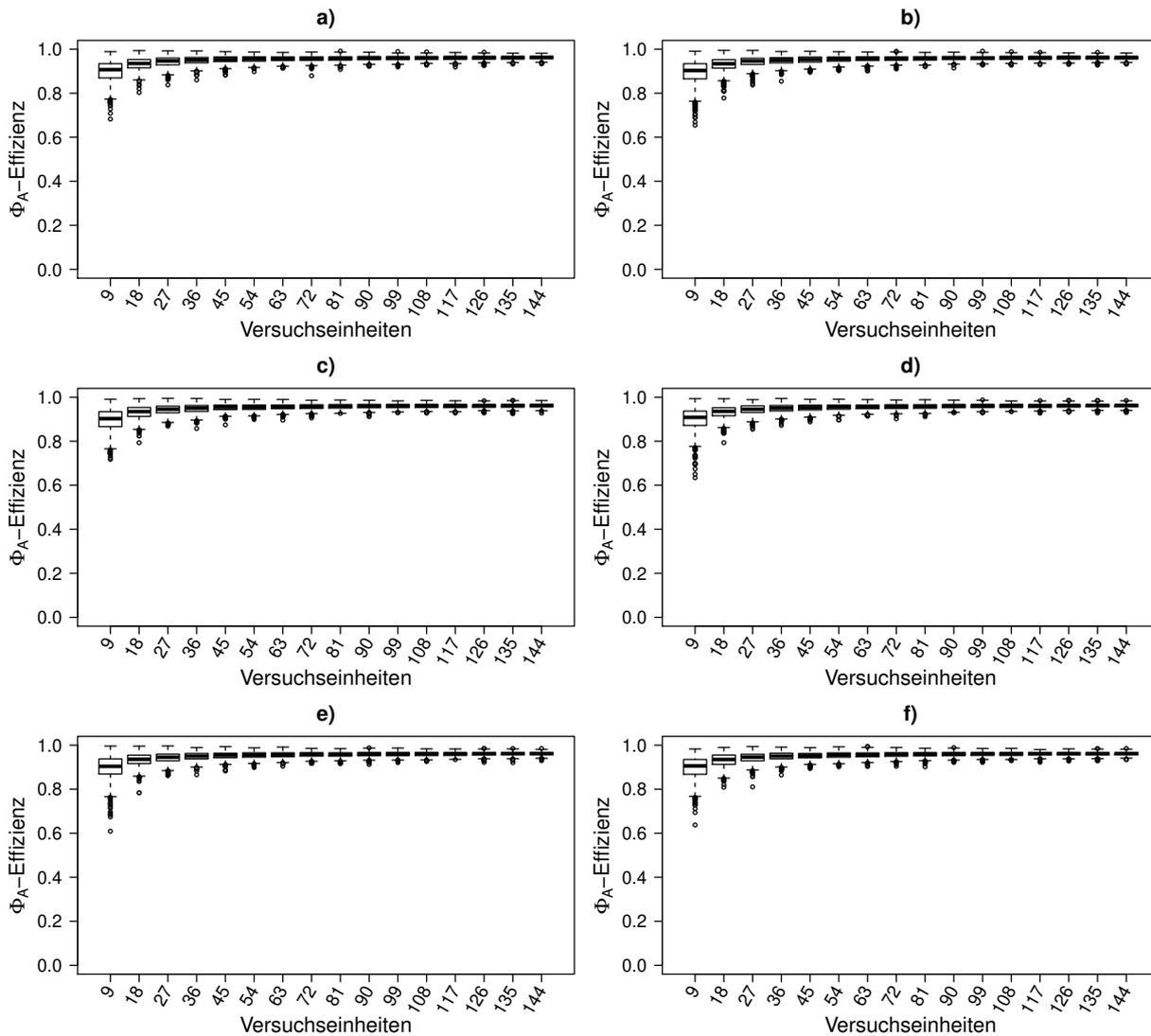


Abbildung B.24: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 6, n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten gleichmäßigen Sequenzen.

- a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,
d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

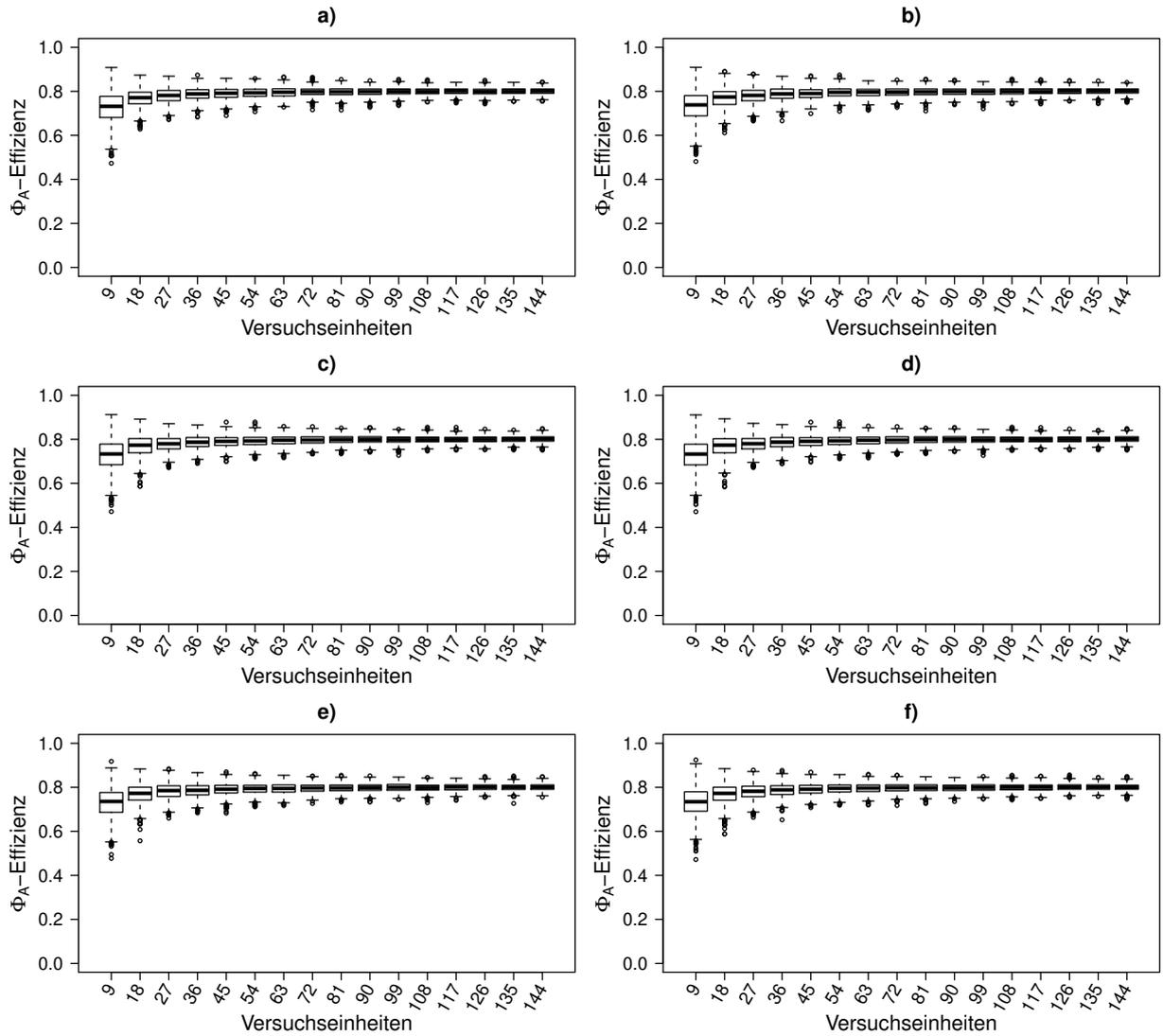


Abbildung B.25: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 6, n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,

d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

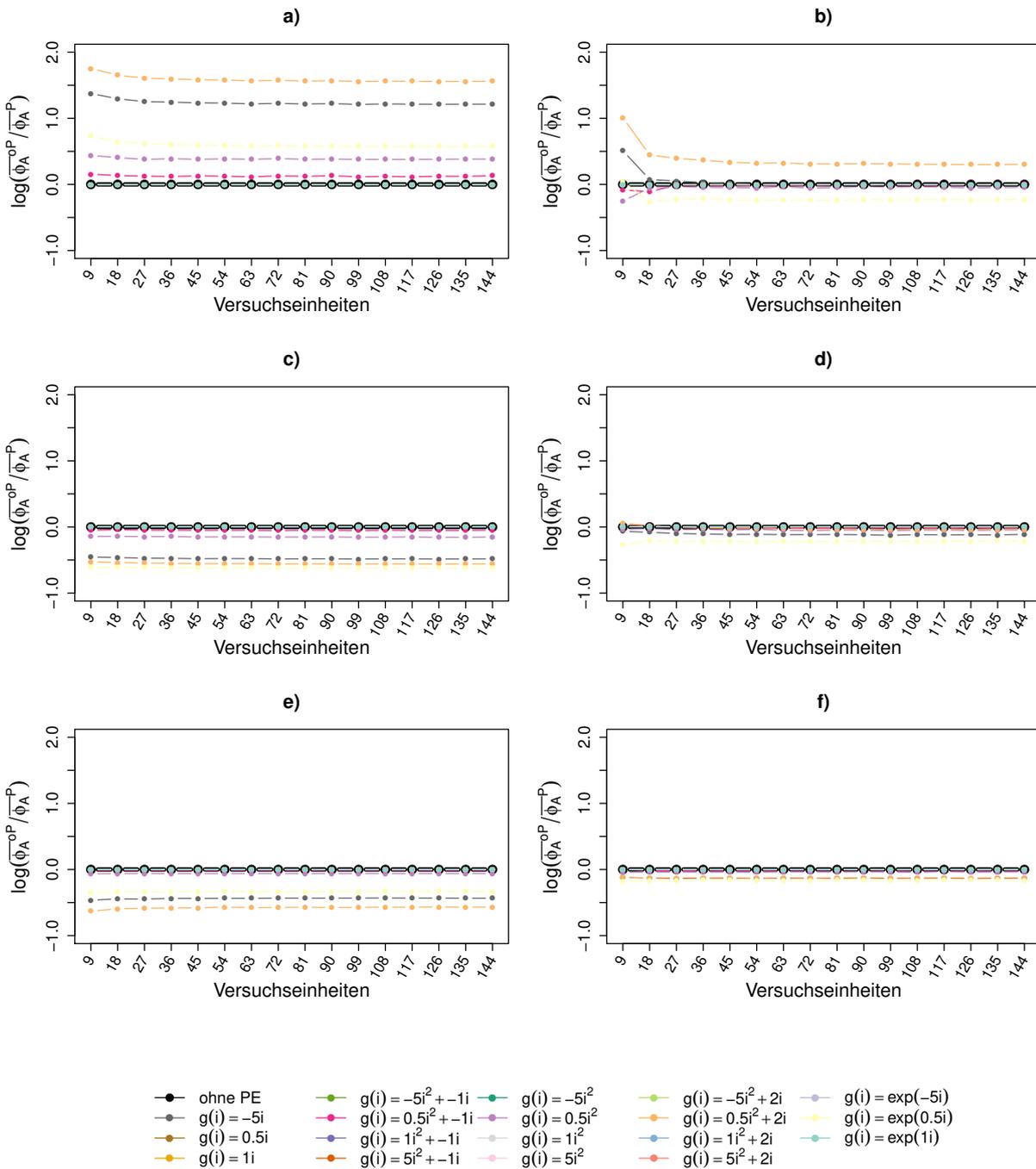


Abbildung B.26: Logarithmierter Quotient der mittleren Werte des Φ_A -Kriteriums im feinen und groben Cox-Modell für das Cheng und Wu (1980)-Design mit $v = 3, p = 6, n_0 = 9$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = \mathbf{0}$).
 a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
 d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

B.5 Extra-period Design ($v = 3, p = 4$)

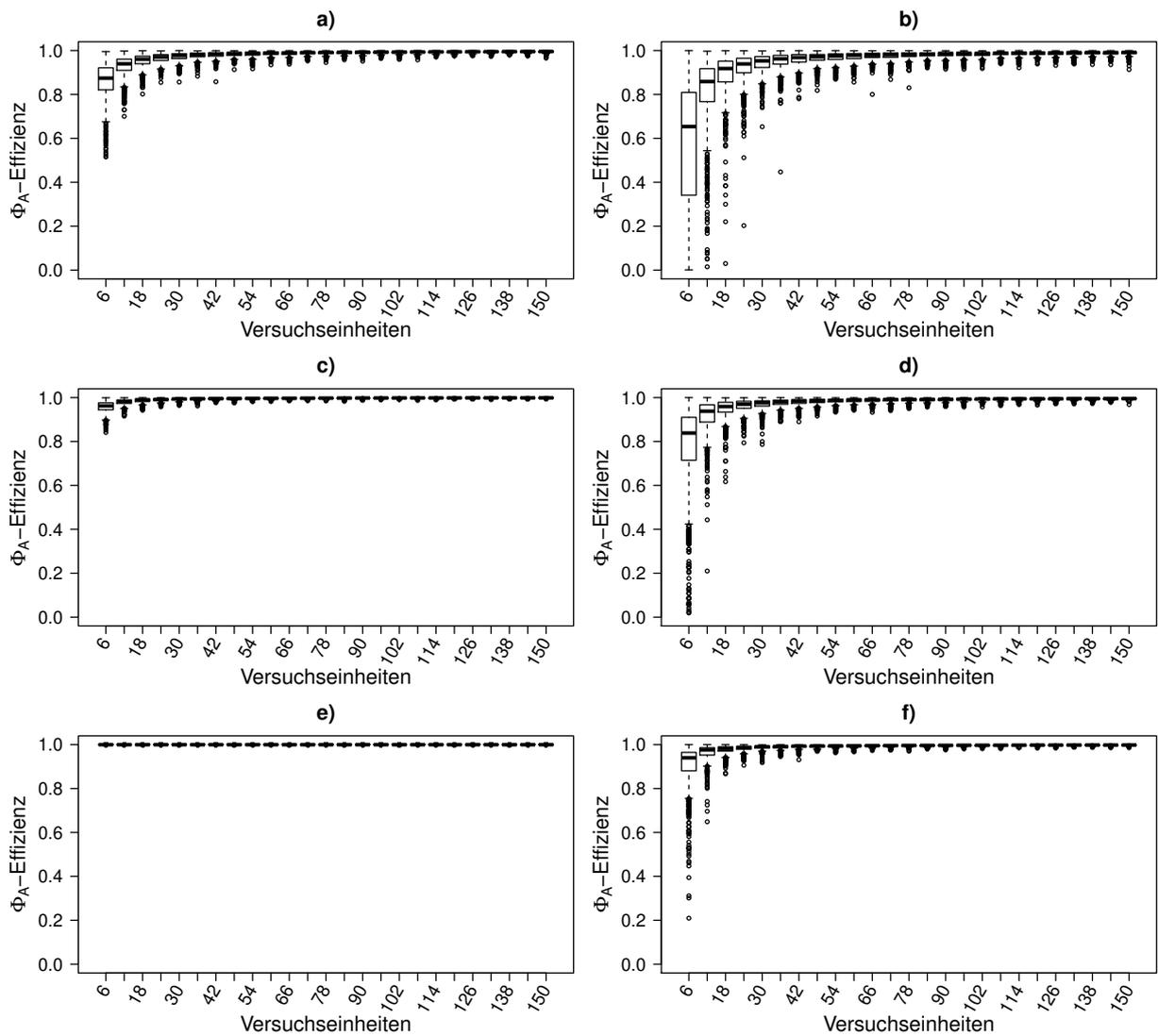


Abbildung B.27: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Extra-period Designs mit $v = 3, p = 4, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

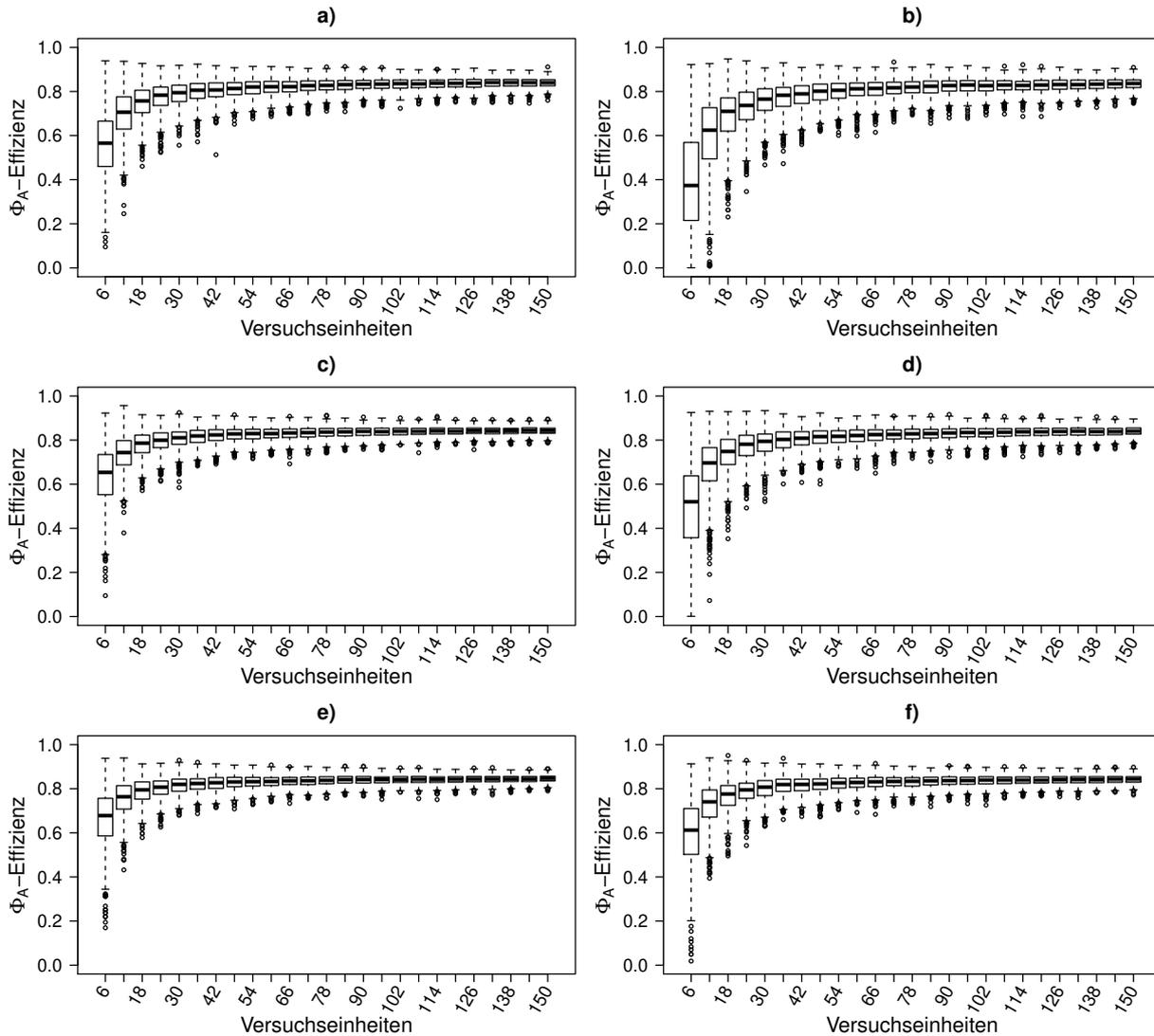


Abbildung B.28: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 4, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten nahezu gleichmäßigen Sequenzen.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

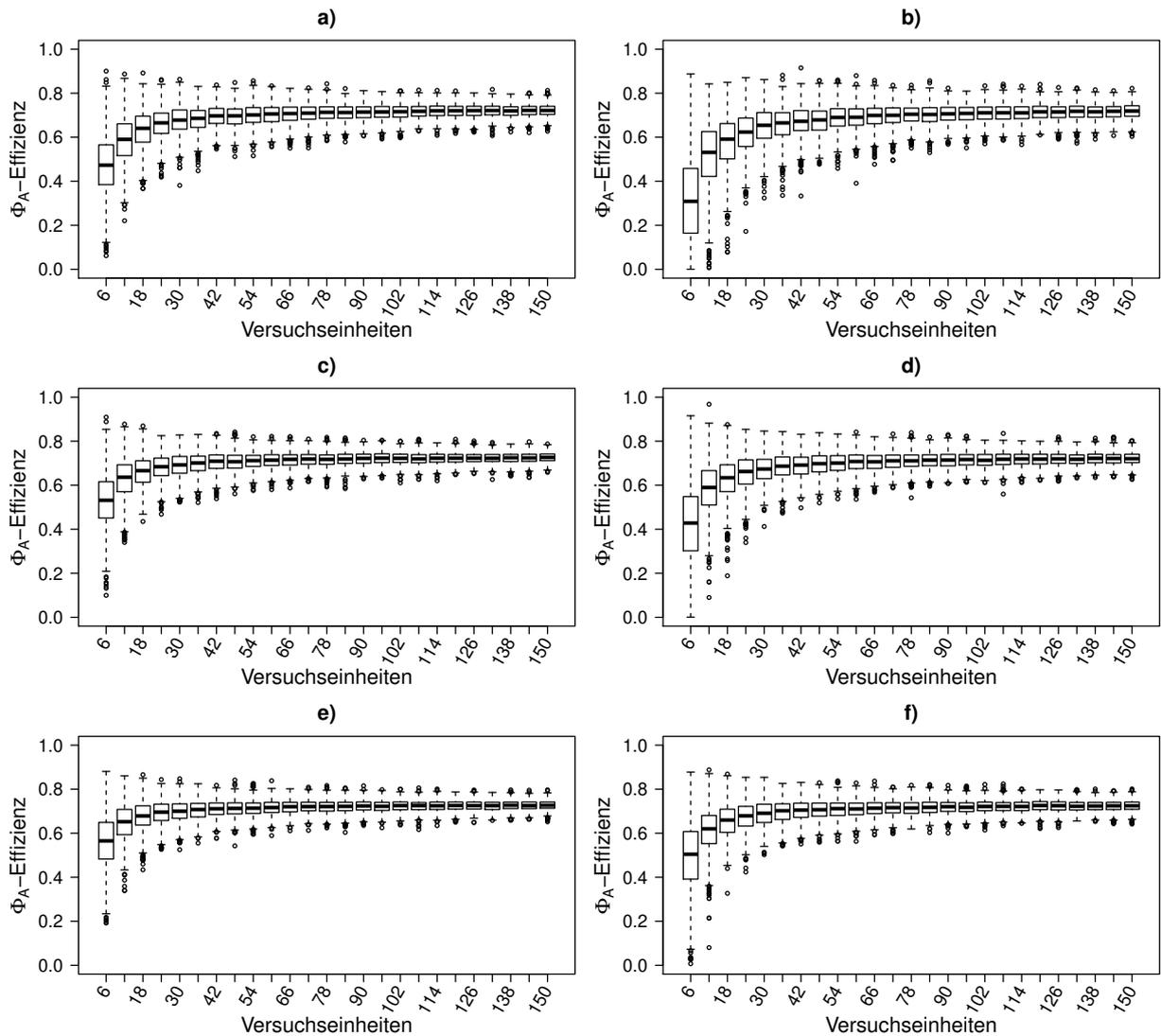


Abbildung B.29: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 4, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

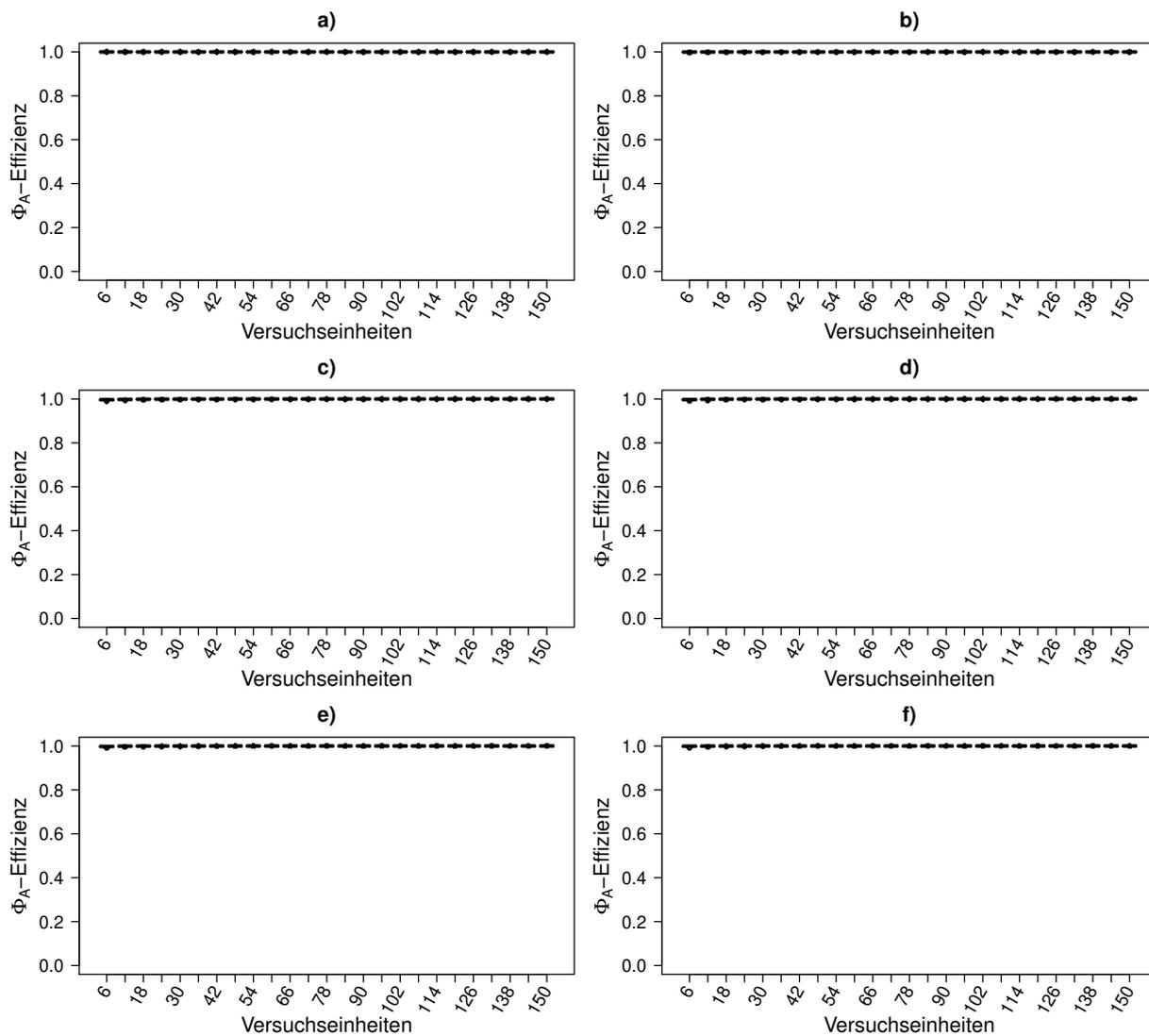


Abbildung B.30: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des Extra-period Designs mit $v = 3, p = 4, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,

d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

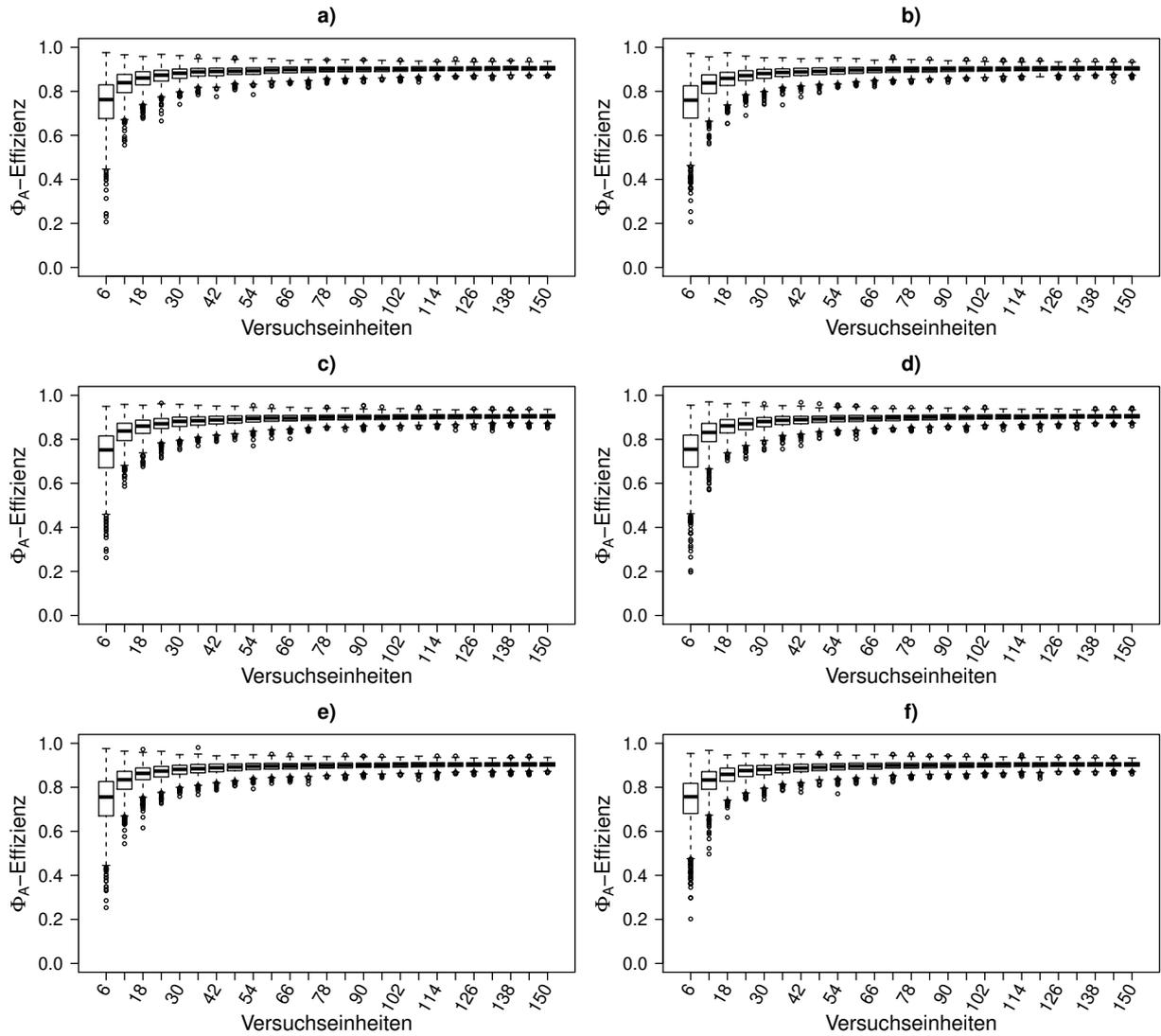


Abbildung B.31: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 4, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten nahezu gleichmäßigen Sequenzen.

a): $\beta_j \sim Exp(100)$, b): $\beta_j \sim Exp(9)$, c): $\beta_j \sim Exp(1)$,

d): $\beta_j \sim Exp(0.5)$, e): $\beta_j \sim Exp(1/3)$, f): $\beta_j \sim Exp(1/5)$.

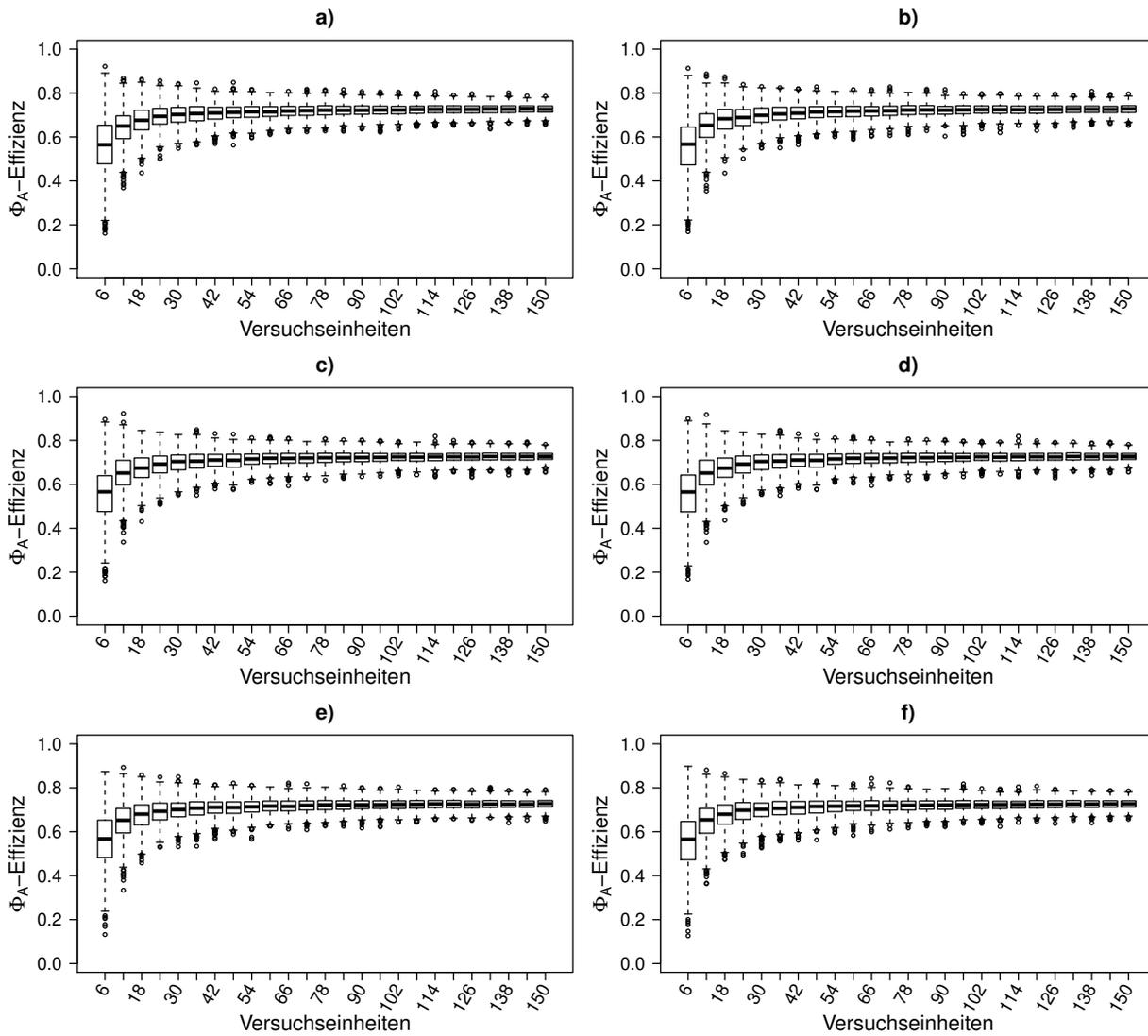


Abbildung B.32: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 3, p = 4, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

- a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,
d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

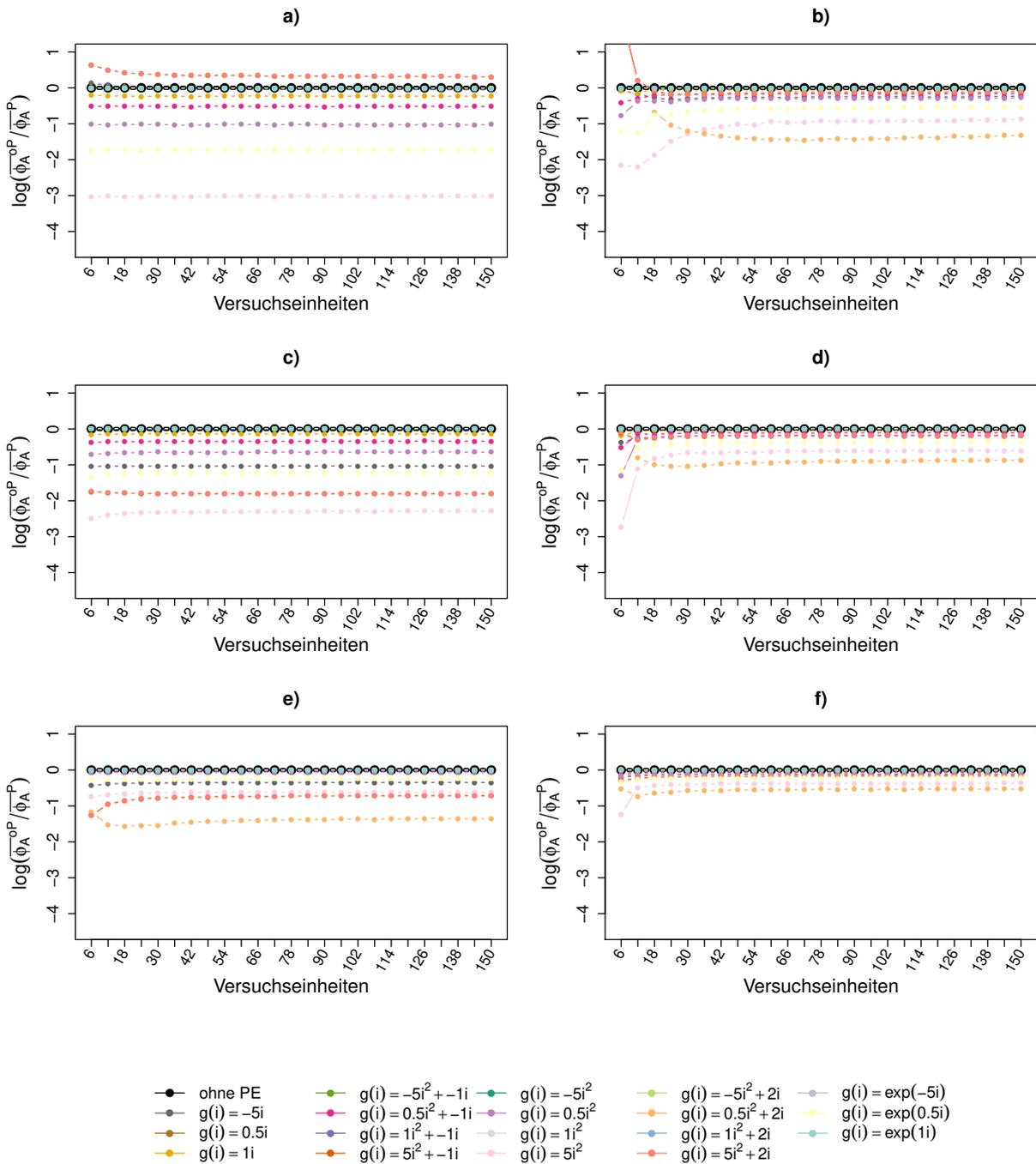


Abbildung B.33: Logarithmierter Quotient der mittleren Werte des Φ_A -Kriteriums im feinen und groben Cox-Modell für das Extra-period Design mit $v = 3, p = 4, n_0 = 6$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte im Punkt ($\tau = \rho = 0$).

a): $\beta_j \sim N(-3, 1)$, b): $\beta_j \sim N(-3, 5)$, c): $\beta_j \sim N(0, 1)$,
d): $\beta_j \sim N(0, 5)$, e): $\beta_j \sim N(3, 1)$, f): $\beta_j \sim N(3, 5)$.

B.6 CBND - zikuläres Modell ($v = 4, p = 3$)

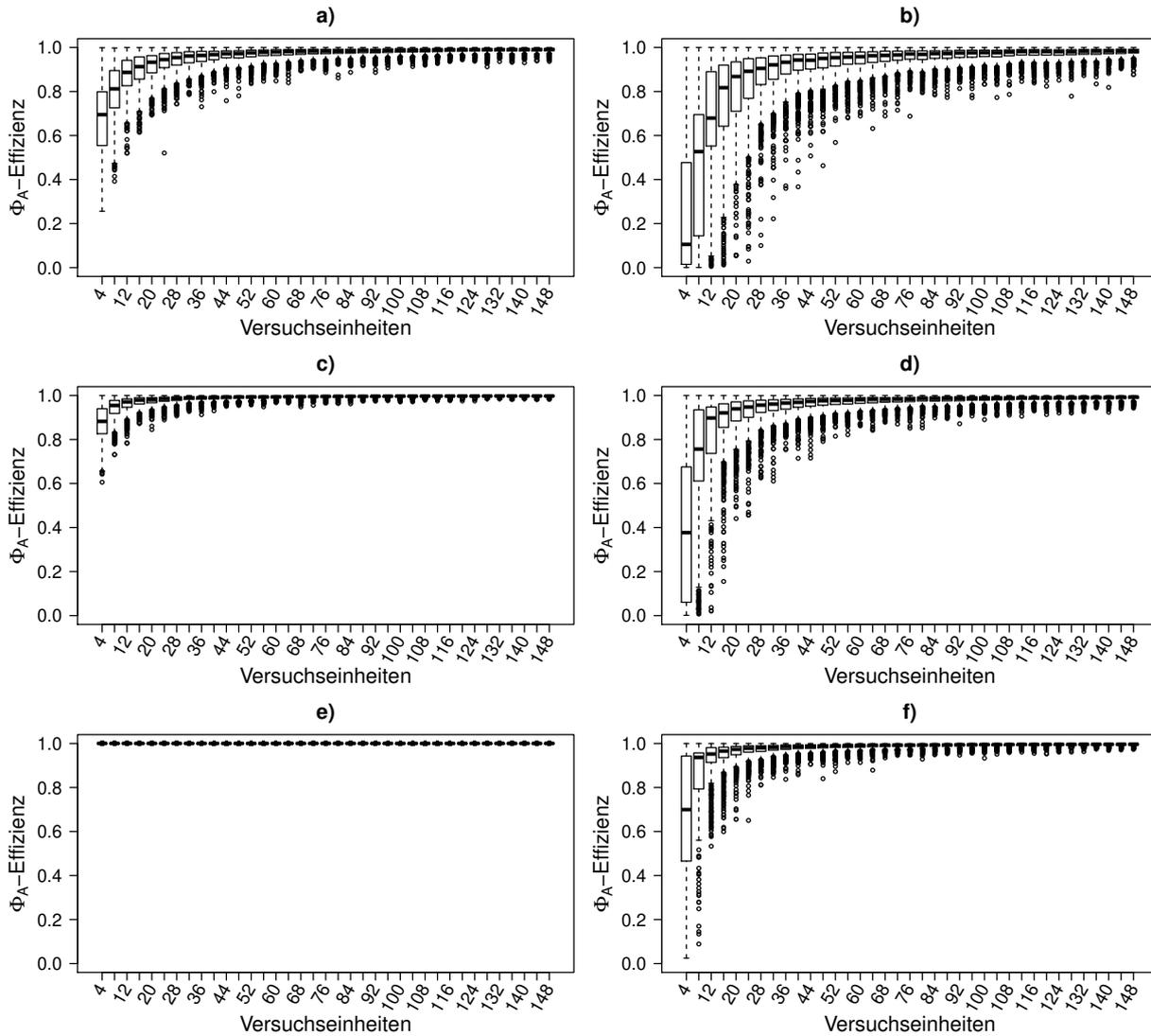


Abbildung B.34: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des CNBDs mit $v = 4, p = 3, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

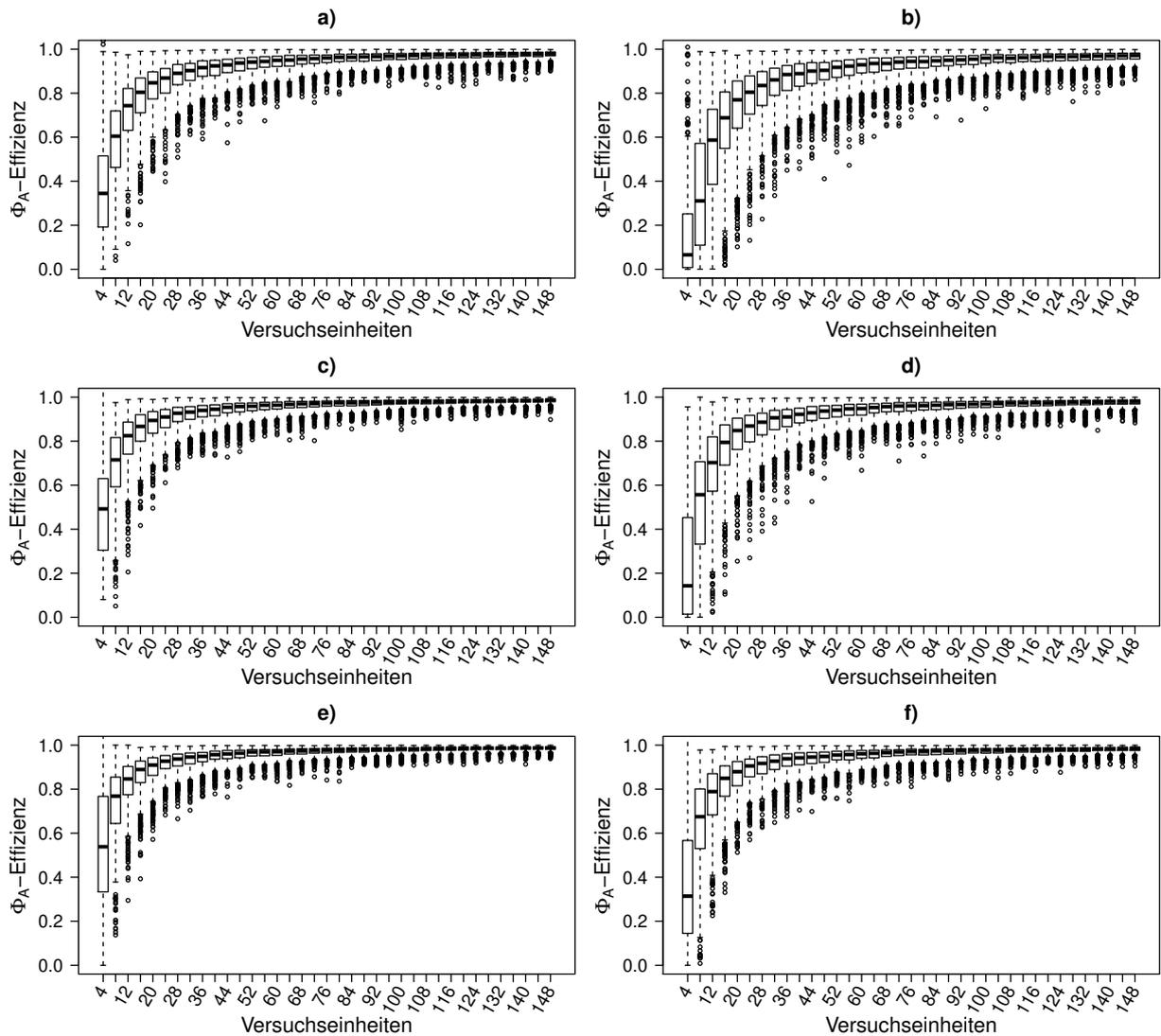


Abbildung B.35: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen aller Permutationen p aus v ohne Wiederholungen zu ziehen.

- a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,
 c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,
 e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

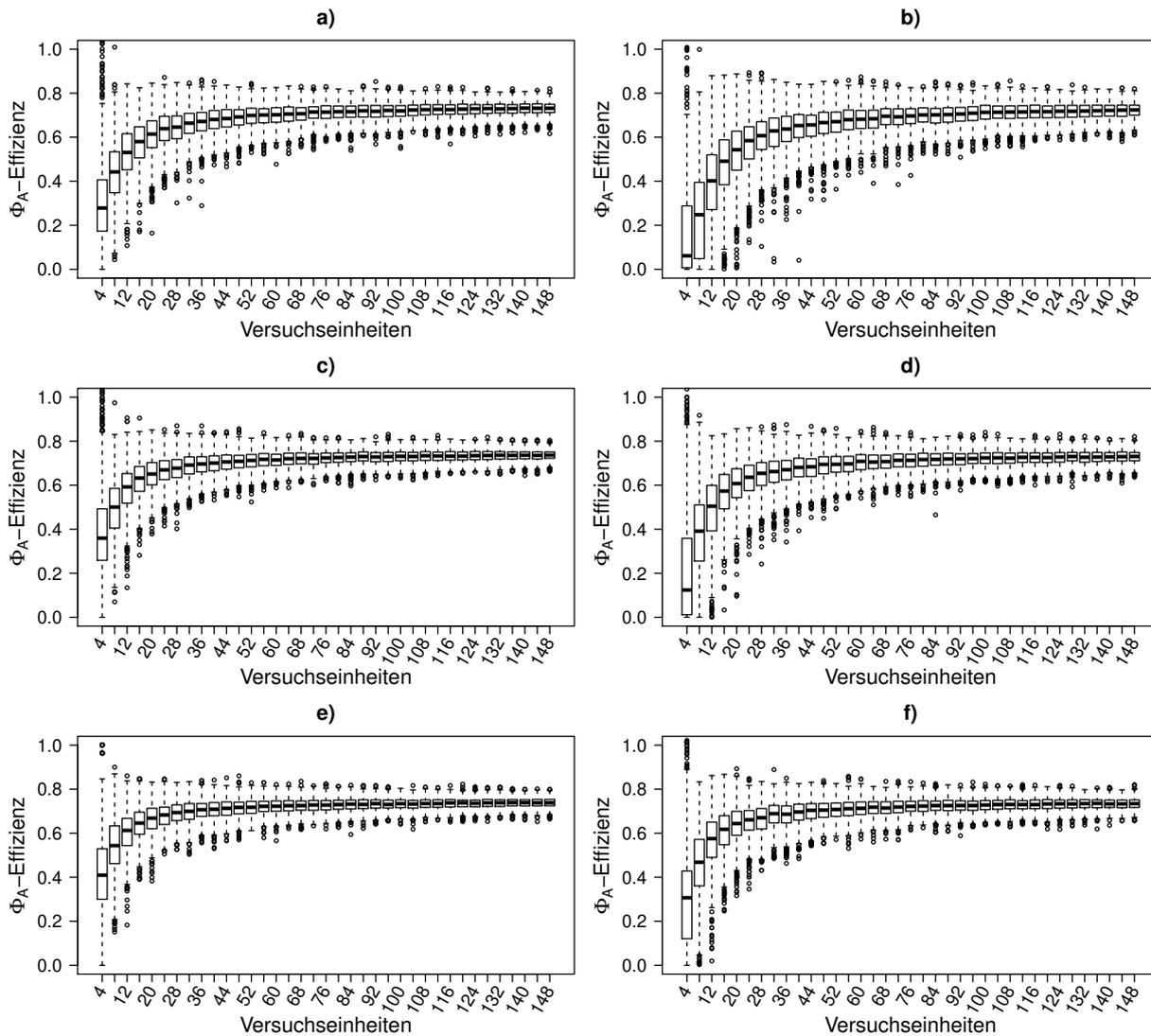


Abbildung B.36: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim U(-3 - \sqrt{3}, -3 + \sqrt{3})$, b): $\beta_j \sim U(-3 - 5\sqrt{3}, -3 + 5\sqrt{3})$,

c): $\beta_j \sim U(-\sqrt{3}, \sqrt{3})$, d): $\beta_j \sim U(-5\sqrt{3}, 5\sqrt{3})$,

e): $\beta_j \sim U(3 - \sqrt{3}, 3 + \sqrt{3})$, f): $\beta_j \sim U(3 - 5\sqrt{3}, 3 + 5\sqrt{3})$.

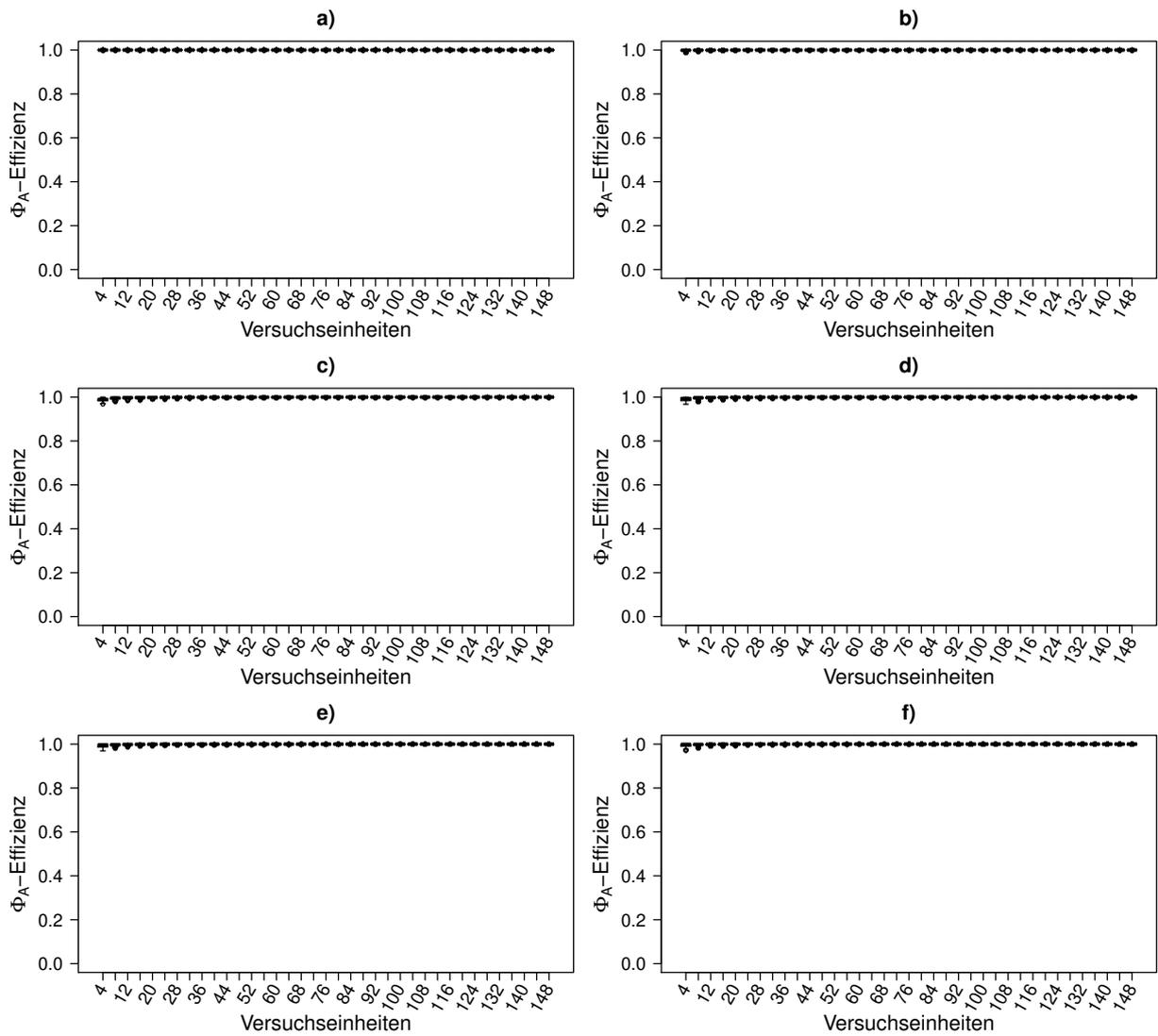


Abbildung B.37: Boxplots der Φ_A -Effizienzen des CNBDs mit $v = 4, p = 3, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte.

a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,

d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

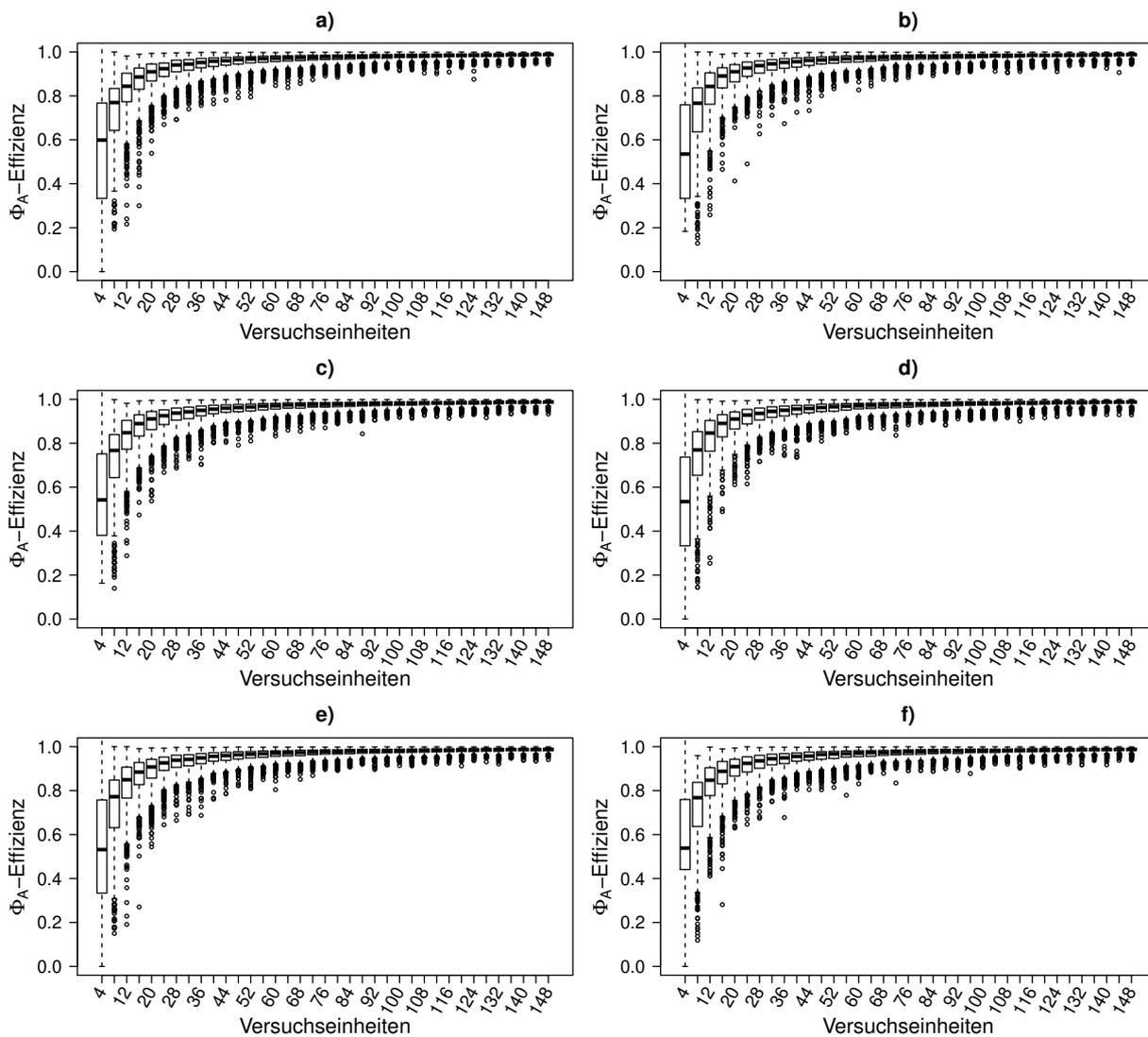


Abbildung B.38: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Das Design besteht aus zufällig randomisierten Sequenzen aller Permutationen p aus v ohne Wiederholungen zu ziehen.

- a): $\beta_j \sim \text{Exp}(100)$, b): $\beta_j \sim \text{Exp}(9)$, c): $\beta_j \sim \text{Exp}(1)$,
d): $\beta_j \sim \text{Exp}(0.5)$, e): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/3)$, f): $\beta_j \sim \text{Exp}(1/5)$.

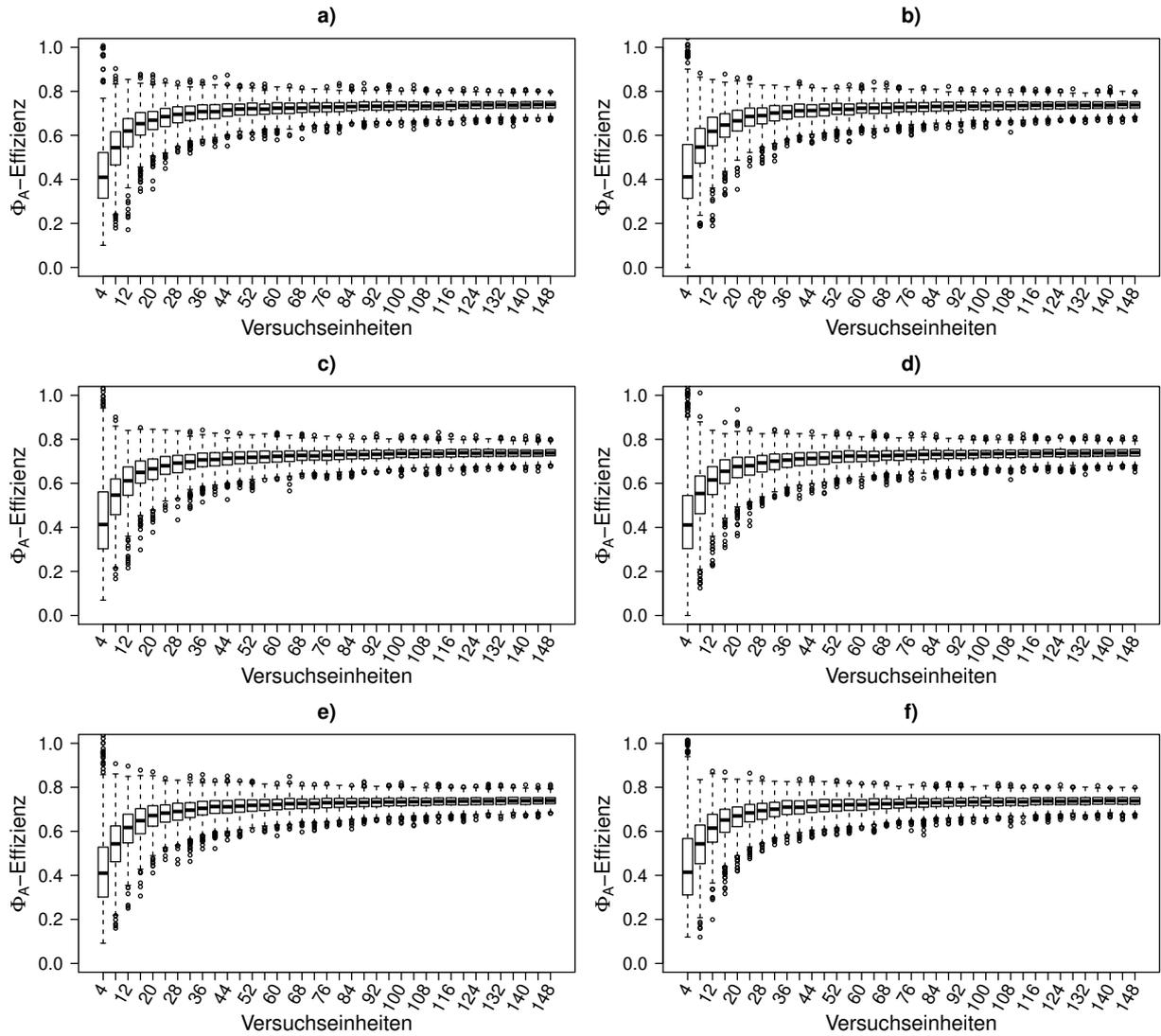


Abbildung B.39: Boxplots der Φ_A -Effizienzen eines Zufallsdesigns mit $v = 4, p = 3, n_0 = 4$ für verschiedene Verteilungen der Blockeffekte. Die Behandlungen werden in jeder Periode neu randomisiert.

a): $\beta_j \sim Exp(100)$, b): $\beta_j \sim Exp(9)$, c): $\beta_j \sim Exp(1)$,

d): $\beta_j \sim Exp(0.5)$, e): $\beta_j \sim Exp(1/3)$, f): $\beta_j \sim Exp(1/5)$.

C Tabellen

Tabelle C.1: Stichprobenkovarianzmatrizen aus $r = 1000$ Simulationsdurchläufen im Punkt $\tau = \rho = \mathbf{0}$ für $N(0, 1)$ -verteilte Blockeffekte für verschiedene Periodeneffekte basierend auf dem Zufallsdesign bestehend aus zufällig gewählten Sequenzen des Williams-Designs für $v = p = 3$.

	$g(i) = 0$	$g(i) = i$	$g(i) = i^2$	$g(i) = \exp(i)$
$n = 6$	$\begin{bmatrix} 29.37 & -9.04 \\ -9.04 & 22.88 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 11.67 & -2.79 \\ -2.79 & 25.44 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 81.61 & -24.25 \\ -24.25 & 162.55 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1459.21 & -509.53 \\ -509.53 & 1693.24 \end{bmatrix}$
$n = 102$	$\begin{bmatrix} 0.05 & -0.00 \\ -0.00 & 0.06 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.07 & -0.02 \\ -0.02 & 0.07 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.39 & -0.09 \\ -0.09 & 0.17 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.35 & -0.47 \\ -0.47 & 0.77 \end{bmatrix}$
$n = 150$	$\begin{bmatrix} 0.07 & -0.03 \\ -0.03 & 0.06 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.06 & -0.00 \\ -0.00 & 0.04 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.17 & 0.10 \\ 0.10 & 0.12 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 22.86 & -0.47 \\ -0.47 & 0.09 \end{bmatrix}$

Tabelle C.2: Stichprobenkovarianzmatrizen aus $r = 1000$ Simulationsdurchläufen im Punkt $\tau = \rho = \mathbf{0}$ für $N(0, 1)$ -verteilte Blockeffekte für verschiedene Periodeneffekte basierend auf dem vollständig generierten Zufallsdesign für $v = p = 3$.

	$g(i) = 0$	$g(i) = i$	$g(i) = i^2$	$g(i) = \exp(i)$
$n = 6$	$\begin{bmatrix} 5.30 & -1.01 \\ -1.01 & 16.45 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 10.59 & 3.66 \\ 3.66 & 14.22 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 36.03 & -4.72 \\ -4.72 & 38.12 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 143.76 & -8.87 \\ -8.87 & 415.61 \end{bmatrix}$
$n = 102$	$\begin{bmatrix} 0.08 & 0.02 \\ 0.02 & 0.10 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.13 & 0.02 \\ 0.02 & 0.08 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.35 & -0.19 \\ -0.19 & 0.22 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 94.82 & 56.85 \\ 56.85 & 35.30 \end{bmatrix}$
$n = 150$	$\begin{bmatrix} 0.03 & 0.00 \\ 0.00 & 0.06 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.06 & 0.00 \\ 0.00 & 0.04 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.15 & -0.02 \\ -0.02 & 0.10 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 11155.28 & 6442.97 \\ 6442.97 & 3721.70 \end{bmatrix}$

Literaturverzeichnis

- Afsarinejad, K. und Hedayat, A. S. (1978): Repeated measurements designs II. *The Annals of Statistics*, 6 (3), 619 – 628.
- Andersen, P. K. und Gill, R. D. (1982): Cox's regression model for counting processes: A large sample study. *The Annals of Statistics*, 10 (4), 1100–1120.
- Anderson, T. W. (1958): *An Introduction to Multivariate Statistical Analysis*. John Wiley & Sons, New York.
- Bauer, H. (1968): *Wahrscheinlichkeitstheorie und Grundzüge der Maßtheorie*. De Gruyter, Berlin.
- Besag, J. und Kempton, R. (1986): Statistical analysis of field experiments using neighbouring plots. *Biometrics*, 12 (2), 231–251.
- Bludowsky, A., Kunert, J. und Stufken, J. (2015): Optimal designs for the carryover model with random interactions between subjects and treatments. *Australian & New Zealand Journal of Statistics*, 57 (4), 517–533.
- Chan, B. S. P. und Eccleston, J. A. (2003): On the construction of nearest-neighbour balanced row column designs. *Australian & New Zealand Journal of Statistics*, 45 (1), 97–106.
- Cheng, C. S. und Wu, C. F. (1980): Balanced repeated measurements designs. *The Annals of Statistics*, 8, 1272–1283.
- Cox, D. R. (1958): *Planning of experiments*. John Wiley & Sons, New York.
- Cox, D. R. (1972): Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34 (2), 187–220.
- Dahl, D. B., Scott, D., Roosen, C., Magnusson, A. und Swinton, J. (2019): *xtable: Export Tables to LaTeX or HTML*. R package version 1.8-4. URL <https://CRAN.R-project.org/package=xtable>.
- DIN EN ISO 11136 (2017): *Sensorische Analyse - Methodologie - Allgemeiner Leitfaden für die Durchführung hedonischer Prüfungen (Verbrauchertests) in einem kontrollierten Umfeld (ISO 11136:2014)*. Beuth-Verlag, Berlin.

- Druilhet, P. (1998): Optimality of neighbour balanced designs. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 81, 141–152.
- Eccleston, J. A. und Street, D. J. (1994): An algorithm for the construction of optimal and near-optimal change-over designs. *Australian & New Zealand Journal of Statistics*, 36 (3), 371–378.
- Efron, B. (1977): The efficiency of cox's likelihood function for censored data. *Journal of the American Statistical Association*, 72 (359), 557 – 565.
- Efron, B. und Johnstone, I. (1990): Fisher information in terms of the hazard rate. *The Annals of Statistics*, 18, 38–62.
- Fahrmeir, L. und Hamerle, A. (1984): *Multivariate statistische Verfahren*. De Gruyter, Berlin, New York.
- Fedorov, V. (1972): *Theory of Optimal Experiments*. Academic Press, New York and London.
- Fedorov, V. und Leonov, S. (2013): *Optimal Design for Nonlinear Response Models*. CRC Press, New York.
- Groemping, U. (2014): *DoE.base: Full factorials, orthogonal arrays and base utilities for DoE packages*. R package version 0.26. URL <http://CRAN.R-project.org/package=DoE.base>.
- Hedayat, A. S. und Zhao, W. (1990): Optimal two-period repeated measurements designs. *The Annals of Statistics*, 18 (4), 1805–1816.
- Holland, B. und Ahsanullah, M. (1989): Further results on a distribution of meinhold and singpurwalla. *American Statistical Association*, 43 (4), 216–219.
- John, J. A. und Russel, K. G. (2003): Optimising changeover designs using the average efficiency factors. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 113, 259–268.
- Kalish, A. und Harrington, D. P. (1988): Efficiency of balanced treatment allocation for survival analysis. *International Biometric Society*, 44 (3), 815–821.
- Kiefer, J. (1975a): Balanced block designs and generalized youden designs, I. constructions (patchwork). *The Annals of Statistics*, 3 (1), 109–118.
- Kiefer, J. (1975b): Construction and optimality of generalized youden designs. *In A Survey of Statistical Design and Linear Models*, (J. N. Srivastava, ed.), 333–353. North-Holland, Amsterdam.
- Klein, J. P. und Moeschberger, M. L. (1999): *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*, 2. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

- Konstantinou, M., Biedermann, S. und Kimber, A. (2014): Optimal designs for two-parameter nonlinear models with application to survival models. *Statistica Sinica*, 24, 415–428.
- Konstantinou, M., Biedermann, S. und Kimber, A. (2015): Optimal designs for full and partial likelihood information - with application to survival models. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 165, 27–37.
- Kunert, J. (1983): Optimal design and refinement of the linear model with applications to repeated measurements designs. *The Annals of Statistics*, 11 (1), 247 –257.
- Kunert, J. (1984a): Designs balanced for circular residual effects. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 13 (21), 2665–2671.
- Kunert, J. (1984b): Optimality of balanced uniform repeated measurements designs. *The Annals of Statistics*, 12 (3), 1006–1017.
- Kunert, J. und Martin, R. J. (2000): On the determination of optimal designs on interference model. *The Annals of Statistics*, 28, 1728–1742.
- Kunert, J. und Sailer, O. (2006): On nearly balanced designs for sensory trials. *Food Quality and Preference*, 17 (3–4), 2019–227.
- Kushner, H. B. (1997): Optimal repeated measurements designs: The linear optimality equations. *The Annals of Statistics*, 25 (6), 2328–2344.
- Kushner, H. B. (1998): Optimal and efficient repeated-measurements designs for uncorrelated observations. *Journal of the American Statistical Association*, 93 (443), 1176–1187.
- López-Fidalgo, J., Rivas-López, M. J. und Del Campo, R. (2009): Optimal designs for cox regression. *Statistica Neerlandica*, 63 (2), 135–148.
- Lucas, H. I. (1957): Extra-period latin-square change-over designs. *Journal of Dairy Science*, 40 (3), 225–239.
- Magda, C. G. (1980): Circular balanced repeated measurements designs. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 9 (18), 1901–1918.
- Martin, R. J. und Eccleston, J. A. (1997): Construction of optimal and near-optimal designs for dependent observations using simulated annealing. *Australian Journal of Statistics*.
- Meinhold, R. und Singpurwalla, N. (1987): A kalman-filter smoothing approach for extrapolations in certain dose-response, damage assessment, and accelerated-life-testing studies. *American Statistician*, 41 (2), 101–106.
- Neuwirth, E. (2014): *RColorBrewer: ColorBrewer Palettes*. R package version 1.1-2. URL <https://CRAN.R-project.org/package=RColorBrewer>.

- Nordhausen, K., Sirkia, S., Oja, H. und Tyler, D. E. (2018): *ICSNP: Tools for Multivariate Nonparametrics*. R package version 1.1-1. URL <https://CRAN.R-project.org/package=ICSNP>.
- Pukelsheim, F. (1993): *Optimal Design of Experiments*. Wiley, New York.
- R Core Team (2020): *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
- Rao, C. R. (1965): *Linear Statistical Inference and Its Applications*. John Wiley & Sons.
- Rao, C. R. und Toutenburg, H. (1995): *Linear Models. Least Squares and Alternatives*. Springer, New York.
- Rohmeyer, K. (2017): *Crossover: Analysis and Search of Crossover Designs*. R package version 0.1-17. URL <https://CRAN.R-project.org/package=Crossover>.
- Russel, K. G., Eccleston, J. A. und Knudsen, G. J. (1981): Algorithms for the construction of (m, s) -optimal block designs and row-column designs. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 12, 93–105.
- Sailer, M. O. (2013): *crossdes: Construction of Crossover Designs*. R package version 1.1-1. URL <https://CRAN.R-project.org/package=crossdes>.
- Searle, S. R. (1982): *Matrix Algebra Useful for Statistics*. John Wiley & Sons, New York.
- Senn, S. (2002): *Cross-over Trials in Clinical Research*, 2. Auflage. John Wiley & Sons, Chichester.
- Shah, K. R. und Sinha, B. K. (1989): *Lecture Notes in Statistics: Theory of Optimal Designs*. Springer-Verlag, New York.
- Soetaert, K. (2019): *plot3D: Plotting Multi-Dimensional Data*. R package version 1.3. URL <https://CRAN.R-project.org/package=plot3D>.
- Toutenburg, H. (1994): *Versuchsplanung und Modellwahl*. Physica-Verlag, Heidelberg.
- Venables, W. N. und Ripley, B. D. (2002): *Modern Applied Statistics with S*, 4. Auflage. Springer, New York. URL <http://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4>. ISBN 0-387-95457-0.
- Warnes, G. R., Bolker, B. und Lumley, T. (2018): *gtools: Various R Programming Tools*. R package version 3.8.1. URL <https://CRAN.R-project.org/package=gtools>.
- Williams, E. J. (1949): Experimental designs balanced for the estimation of residual effects of treatments. *Australian Journal of Chemistry*, 2 (2), 149–168.

Zacks, S. (1971): *The theory of statistical inference*. John Wiley & Sons, New York.