
MSE-optimale Crossover Designs

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
der Technischen Universität Dortmund

Der Fakultät Statistik
der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von
Christoph Neumann

Dortmund, im April 2017

Betreuer und Erstgutachter: Prof. Dr. Joachim Kunert
Zweitgutachterin: Prof. Dr. Christine Müller
Datum der mündlichen Prüfung: 14. Juni 2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	6
2.1	Notation	6
2.2	Das Modell eines Crossover Experiments	7
2.3	Theorie approximativer Designs	8
2.4	Theorie optimaler Versuchspläne	10
2.5	Optimale Designs zum Schätzen der Haupteffekte	12
3	Der Mean Squared Error als Maß für ein Design	13
3.1	Berechnung des MSE	14
3.2	Vollständigkeit kleinerer Klassen von Designs	17
4	Optimale und effiziente Designs für das additive Modell	22
4.1	Optimale Designs für das additive Modell	22
4.2	MSE -Effizienz verschiedener Designs	32
4.3	Anwendung an zwei Beispielen	36
5	Erweiterung des Modells und $MSE_{A,\delta}$-Optimalität	40
5.1	Optimale Designs für das Modell mit Periodeneffekten	40
5.2	$MSE_{A,\delta}$ -Optimalität	46
6	Weitere Modellierungen des carryover-Effektes	49
6.1	Modell mit proportionalen carryover-Effekten	49
6.2	Modell mit self- und mixed-carryover-Effekten	54
6.3	Modell mit links- und rechtsseitigem carryover-Effekt	66
7	Circular Designs	79
7.1	Modell und Stand der Forschung	79
7.2	MSE -optimale circular Designs	81
7.3	Effizienz des circular Designs	86
8	Diskussion und Ausblick	89
	Literatur	94

1 Einleitung

If your result needs a statistician then
you should design a better experiment.

(Ernest Rutherford)

Auch in Zeiten von Big Data unterliegen viele (praktische) Experimente nach wie vor Beschränkungen in der Anzahl der Versuche. Es ist nicht kostensensibel, einen Versuch in der Landwirtschaft auf sehr vielen Flächen durchzuführen und es ist ethisch nicht zu vertreten, eine klinische Studie - egal ob an Tieren oder Menschen geforscht wird - größer als notwendig zu planen.

Durch geeignete Konstruktion der Versuche aus einem Experiment so viel Information wie möglich zu erhalten: das ist das Ziel der statistischen Versuchsplanung.

In Crossover Experimenten werden einer Untersuchungseinheit - im Unterschied zu klassischen Experimenten- mehrere Behandlungen nacheinander verabreicht. Diese Designs haben ein breites Anwendungsfeld. So finden sie in der Sensometrie, dem Messen von Geschmäckern, in der Medikamentenentwicklung, aber auch in den Agrarwissenschaften Anwendung. Einen Überblick über die Geschichte von Crossover Designs bieten Jones und Kenward (2003, Abschnitt 1.4).

Der große Vorteil dieser Experimente liegt in der Reduktion der benötigten Einheiten um die gleiche Anzahl von Resultaten zu erhalten. So ergeben sich in einem Crossover Design mit zwei Perioden doppelt so viele Ergebnisse bei der gleichen Anzahl von Probanden. Insbesondere in Situationen, in denen es komplizierter ist, Einheiten zu gewinnen (sei es in der Pharmazie bei einer seltenen Krankheit oder in der Landwirtschaft die fehlende Möglichkeit, neue Versuchsfelder zu erhalten), ist dies ein großer Vorteil gegenüber traditionellen Experimenten. Zusätzlich ist zu hoffen, dass die Varianz des Fehlers verkleinert wird, da der Fehler innerhalb einer Untersuchungseinheit kleiner sein kann als zwischen

Tabelle 1.1: Design d_1 mit $n = 6$ Einheiten und $t = p = 3$ Behandlungen und Perioden. Die Perioden stehen in den Spalten.

\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}	\bar{x}
1	1	2	2	3	3
2	3	1	3	1	2
3	2	3	1	2	1

den Einheiten. So ist gut vorstellbar, dass zwei Personen den Geschmack von Speisen unterschiedlich bewerten, in der Abstufung verschiedener Produkte aber konsistent bleiben oder dass zwei (chronisch) Kranke sehr unterschiedlich auf zwei Medikamente reagieren, sich aber Effekte der Behandlungen messen lassen. Insbesondere in klinischen Studien ist dieses Verhalten sehr häufig zu beobachten, beispielsweise in Versuchen mit wiederholten Messungen. (Jones und Kenward 2003, S. 4)

Der große Nachteil von Crossover Designs ist die Möglichkeit eines Nachwirkeffektes, d.h. der Effekt einer Behandlung auf die nachwirkende(n) Periode(n). Dieser Effekt wird als carryover-Effekt bezeichnet.

Zum Beispiel werden im Design d_1 , welches in Tabelle 1.1 gezeigt wird, sechs Personen jeweils drei Behandlungen verabreicht. In der zweiten und der dritten Periode können carryover-Effekte auftreten, zum Beispiel kann die Bewertung von Behandlung 3 bei der zweiten Person durch den Eindruck von Behandlung 1 aus der ersten Periode verzerrt sein. Das konkrete Design d_1 ist schon in einigen Aspekten optimal: jede Person erhält jede Behandlung gleich häufig (genau einmal), in jeder Periode wird jede Behandlung gleich häufig verabreicht (zweimal) und jede Behandlung folgt jeder anderen Behandlung gleich häufig (ebenfalls zwei mal). Damit diese Aspekte auch nach einer Randomisation erhalten bleiben, bedarf es einiger Einschränkungen. So können hier beispielsweise nicht alle Behandlungen zufällig auf die einzelnen Personen verteilt werden.

Die Modellierung der carryover-Effekte kann auf unterschiedlichste Arten erfolgen. In dieser Arbeit wird die Situation betrachtet, bei der der carryover-Effekt nur auf die nächste Periode wirkt. Die am häufigsten gewählte Methode ist es, den Effekt als additiven Effekt ins Modell aufzunehmen. In diesem Modell hat jede Behandlung einen speziellen carryover-Effekt, unabhängig vom Haupteffekt der Behandlung oder der Behandlung auf die sie trifft.

Da diese Art häufig als zu vereinfachend angesehen wird, gibt es eine Reihe weitere Modellansätze für die carryover-Effekte.

Eine dieser Varianten ist das Modell mit self-und-mixed-carryover-Effekten, welches von Afsarinejad und Hedayat (2002) vorgestellt wird. In diesem Modell hängt der carryover-Effekt davon ab, ob eine Behandlung auf sich selbst oder auf eine andere Behandlung folgt.

Eine weitere Variante ist das Modell mit proportionalen carryover-Effekten, welches von Kempton, Ferris und David (2001) eingeführt wird. In diesem Modell ist der carryover-Effekt einer Behandlung in der Größe proportional zum Haupteffekt der Behandlung, d.h. eine besonders stark wirkende Behandlung hat auf die nachfolgende Behandlung einen besonders großen Effekt.

In der Analyse dieser Experimente, die in der Regel durch eine Varianzanalyse erfolgt, werden für jedes dieser Modelle für die Schätzung der carryover-Effekte Freiheitsgrade benötigt. Da insgesamt nur $n - 1$ Freiheitsgrade zur Verfügung stehen, fehlen diese zum Schätzen der Fehlervarianz. Ozan und Stufken (2010) vergleichen einige dieser Varianzen in verschiedenen Modellen und zeigen, dass die Varianz der Schätzer immer anwächst, wenn carryover-Effekte vorliegen, dieses Wachstum aber durch eine gute Anordnung der Behandlungen und geeignete Modellierung minimiert werden kann. Deswegen empfehlen sie, in jeder Situation den carryover-Effekt mit ins Modell aufzunehmen und die Schätzer immer zu adjustieren.

Auf der anderen Seite existieren nicht-statistische Methoden, die den carryover-Effekt minimieren. Die bekannteste sind die wash-out Perioden, Zeiten ohne Behandlung, in denen der Effekt der Vorbehandlung abklingen soll. In Kunert und Sailer (2006) und anderen Aufsätzen werden Bedenken geäußert, dass die Anpassung und Modellierung immer komplizierter werdender carryover-Effekte dazu führt, dass eine vernünftige, „traditionelle“ Versuchsplanung mit vernünftiger Randomisation ins Hintertreffen gerät und stattdessen entweder systematische Designs oder nur aus einer sehr beschränkten Auswahl von möglichen Designs gezogen wird. Insbesondere für die Anwendung in der klinischen Forschung liefert Senn (2002) '5 reasons for believing the simple carryover model is not useful'.

Während zahlreiche Aufsätze zur optimalen Versuchsplanung (zum Schätzen der Behandlungseffekte) in den verschiedensten Situationen existieren (einen Überblick liefert unter anderem das Buch von Bose und Dey (2009)), gibt es bis heute kaum Arbeiten zum

Thema Modellmisspezifikation im Bereich von Crossover Designs. Offen bleibt die Frage, welche Auswirkungen carryover-Effekte haben, die nicht im Modell vorkommen.

In der Versuchsplanung wird häufig der Mean Squared Error (MSE), die Summe der Varianz der Schätzer und der quadrierten Verzerrung der Schätzer verwendet, um Misspezifikation zu messen. Der MSE wurde von Box und Draper (1959) für response surface Designs eingeführt und im Nachfolgenden auch für andere Designs benutzt. David und Kempton (1996) benutzen den MSE für Crossover Designs, vergleichen jedoch nur verschiedene Ansätze der Randomisation. Eine wichtige Vorarbeit ist die Arbeit von Azaïs und Druilhet (1997). In diesem Aufsatz werden verschiedene Designs danach bewertet, welche Verzerrung die Schätzer haben, wenn die carryover-Effekte vernachlässigt werden. Allerdings beschränkt sich diese Arbeit auf die Verzerrung des Designs und vergleicht somit nur Designs mit gleicher Varianz untereinander. Die vorliegende Arbeit verallgemeinert das Vorgehen.

Häufig wird in Crossover Studien mehr darüber nachgedacht, welches Modell zur Modellierung der Effekte angemessen ist, und weniger darüber, wie man diese Effekte vermeiden kann. Ziel dieser Arbeit ist es aufzuzeigen, dass eine sorgfältige Vermeidung von carryover-Effekten sinnvoll ist und dass eine Analyse in einem kleineren Modell lohnenswert ist.

Nach dieser Einführung werden im folgenden Kapitel Notationen dieser Arbeit festgelegt und einige benötigte mathematische Grundlagen vorgestellt. Weiterhin werden die Modellierungen von Crossover Experimenten sowie die Grundlagen approximativer Versuchsplanung und des Optimalitätsbegriffs allgemein eingeführt.

Im Kapitel 3 wird der MSE zunächst allgemein und dann speziell für Crossover Designs eingeführt. Weiter wird in diesem Kapitel die MSE -Optimalität definiert.

Im darauffolgenden Kapitel werden MSE -optimale Pläne für das additive Modell berechnet und die Effizienz von optimalen Versuchsplänen zum Schätzen von Behandlungseffekten errechnet.

Diese Ergebnisse werden in den darauf folgenden drei Kapiteln erweitert. Zunächst wird im Kapitel 5 das Modell um einen Periodeneffekt erweitert und es wird eine andere Definition von MSE -Optimalität vorgeschlagen. Im darauf folgenden Kapitel werden dann verschiedene weitere Modellierungen des carryover-Effektes betrachtet.

Für eine andere Klasse von Designs, die circular Designs, werden in Kapitel 7 MSE -optimale Versuchspläne berechnet.

1 Einleitung

Eine Zusammenfassung der Arbeit sowie ein Ausblick auf offene Fragestellungen schließt die Arbeit ab.

Die Berechnungen und Grafiken dieser Arbeit wurden, sofern sie computergestützt durchgeführt wurden, mit R 3.2.4 (R Core Team 2016) (vorrangig Grafiken und Simulationen) und Matlab R2013a (MATLAB 2013) (vorrangig Ableitungen, Vereinfachungen von Gleichungen, Berechnen von Nullstellen) durchgeführt.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel werden das Modell von Crossover Designs allgemein und die Notation der Arbeit festgelegt. Daneben wird das Konzept optimaler Versuchsplanung generell und approximativer Designs eingeführt.

2.1 Notation

In der optimalen Versuchsplanung wird Matrixalgebra verwendet. Sei A eine Matrix und sei A^T die transponierte Matrix. Ist die Matrix symmetrisch mit den Dimensionen $t \times t$ und sind alle Einträge reell, schreibt man: $A \in \mathbb{R}^{t \times t}$. Die der Größe nach geordneten Eigenwerte einer symmetrischen Matrix A werden $\lambda_i(A)$, $1 \leq i \leq t$ genannt. Analog dazu werden die Singulärwerte einer beliebigen Matrix B $\sigma_i(B)$ genannt. Die Spur einer Matrix wird mit $tr(A)$, der Rang einer Matrix mit $rk(A)$ bezeichnet.

Sei weiter A^{-1} die reguläre Inverse einer Matrix, A^- eine generalisierte (g-)Inverse und A^+ die (eindeutige) Moore-Penrose-(Pseudo)inverse. Für Moore-Penrose-Inverse gilt: $A^+ = (A^T A)^+ A^T = A^T (A A^T)^+$

Es wird mit $im(A) = \{y : \exists x \in \mathbb{R}^t \text{ with } Ax = y\}$ das Bild und mit $ker(A) = \{x : Ax = 0\}$ der Kern von A bezeichnet. Die Projektion in dem Bildraum $im(A)$ wird mit $\omega(A) = A (A^T A)^- A^T$, die orthogonale Projektion in den Kern von A^T mit $\omega^\perp(A) = I - \omega(A)$ bezeichnet.

Mit I_n wird die $n \times n$ Einheitsmatrix bezeichnet. 1_p ist ein Vektor von Einsen der Länge p , $1_{p \times j}$ eine $p \times j$ Matrix von Einsen. Der Vektor ℓ_{ij} ist t -dimensionaler Vektor mit Eintrag 1 an Stelle i , -1 an Stelle j und 0 sonst.

Das Kroneckerprodukt zweier Matrizen A und B wird mit $A \otimes B$ bezeichnet.

Eine Matrix $A \in \mathbb{R}^{t \times t}$ wird genau dann vollständig symmetrisch genannt, wenn zwei reelle Zahlen existieren a und b so, dass $A = aI_t + b1_t 1_t^T$ gilt. Ist $b = -\frac{a}{t-1}$, so folgt direkt,

dass gilt: $rk(A) = t - 1$ und dass alle Eigenwerte ungleich Null, d.h. die ersten $t - 1$ geordneten Eigenwerte, identisch sind. Für diese gilt dann: $\lambda_i(A) = a \forall i \in \{1, \dots, t - 1\}$. (Puntanen, Styán und Isotalo 2013, Formel 22.8)

Sind A und B vollständig symmetrisch, so sind es auch A^+ und AB . Eine vollständig symmetrische Matrix A mit Zeilen- und Spaltensumme 0 kann als $A = \frac{tr(A)}{t-1}H_t$ mit $H_t = I_t - \frac{1}{t}1_t1_t^T$ geschrieben werden. Es kann leicht gezeigt werden, dass in diesem Fall $A^+ = \frac{t-1}{tr(A)}H_t$ gilt.

2.2 Das Modell eines Crossover Experiments

Häufig werden zur Modellierung von Crossover Experimenten lineare Modelle benutzt. In den meisten Anwendungen wird ein Blockeffekt angenommen. Zum Beispiel ist in der Sensometrie durch den persönlichen Geschmack eine Adjustierung für eine Person notwendig. Der carryover-Effekt wird häufig additiv modelliert. Auch in dieser Arbeit wird zunächst vom additiven Effekt ausgegangen. In späteren Abschnitten werden die Modelle auf andere carryover-Effekte erweitert.

Sei $\Omega_{t,n,p}$ die Menge von Crossover Designs mit t Behandlungen, n Einheiten (Blöcken, Personen) und p Perioden. Es ergibt sich das folgende Modell:

$$y_{ij} = \mu + \beta_i + \tau_{d(i,j)} + \varrho_{d(i,j-1)} + \varepsilon_{ij}. \quad (2.1)$$

Dabei ist y_{ij} das Resultat der j -ten Periode der i -ten Einheit, μ das allgemeine Mittel, $\beta_i, 1 \leq i \leq n$ der Einheiteneneffekt für die i -te Einheit, $\tau_{d(i,j)}$ der Haupteffekt der Behandlung, die der i -ten Einheit in der j -ten Periode verabreicht wurde, $\varrho_{d(i,j-1)}$ der carryover-Effekt der Behandlung der Vorperiode und ε_{ij} der Fehlerterm. In der gesamten Arbeit wird angenommen, dass der Fehler den Erwartungswert 0 und Varianz $\sigma^2 I_{np}$ hat, d.h. nicht nur die Einheiten sind unabhängig, sondern auch die Beobachtungen innerhalb einer Einheit sind unabhängig.

In dieser Modellierung wird angenommen, dass der carryover-Effekt $\varrho_{d(i,j-1)}$ für jede Behandlung verschieden sein kann (und insbesondere auch unabhängig vom Haupteffekt der selben Behandlung), der Effekt aber auch nicht davon abhängt, welche Behandlung in der jetzigen Periode verabreicht wird.

Häufig existieren Mittel, den carryover-Effekt zu minimieren oder gar ganz zu eliminieren.

Der bekannteste Weg sind wash-out Perioden, d.h. Zeiten, in denen keine Behandlung erfolgt und somit die Einheit die Vorbehandlung „vergessen“ kann. Gibt es keine solche Effekte, so vereinfacht sich das Modell (2.1) zu:

$$y_{ij} = \mu + \beta_i + \tau_{d(i,j)} + \varepsilon_{ij}. \quad (2.2)$$

Analog zu Kunert (1983) wird Modell (2.1) feiner als Modell (2.2) genannt. Das zweite Modell wird kleiner genannt, da es weniger Parameter enthält. Der große Vorteil dieses zweiten Modells ist, dass keine carryover-Effekte geschätzt werden müssen und somit keine Freiheitsgrade dafür verbraucht werden. Insbesondere wenn das Experiment nur aus wenigen Versuchen besteht, kann dies die Schätzung der Fehlervarianz verbessern und damit die Power eines Tests erhöhen.

In Matrixform kann das Modell (2.1) wie folgt geschrieben werden:

$$Y = \mu + B\beta + T_d\tau + L_d\varrho + \varepsilon.$$

Dabei sind $Y = [y_{11}, y_{12}, \dots, y_{np}]^T$ und $\mu = 1_{np}\mu$ Vektoren der Länge np , $B = I_p \otimes 1_n$ eine $np \times np$ -Matrix der Einheiten und $\beta = [\beta_1, \dots, \beta_n]^T$ der Vektor der Einheiteneffekte. Weiter ist T_d eine $np \times t$ -Matrix, die an der Stelle $(i, j) = 1$ ist, wenn in der Periode, die zu i korrespondiert die Behandlung j verabreicht wurde und 0 sonst. Die Matrizen L_d und ϱ sind vom Modell der carryover-Effekte abhängig. Im additiven Model ist L_d eine $np \times t$ -Matrix, die in den $(p \cdot i + 1)$ -ten ($i = 0, \dots, n - 1$) Zeilen 0 ist und in den anderen Zeilen j die $(j - 1)$ -te Zeile von T_d enthält. $\varrho = [\varrho_1, \dots, \varrho_t]^T$ ist der zugehörige Vektor der carryover-Effekte der einzelnen Behandlungen. Die Notationen in den anderen Modellen wird in den Kapiteln, die sich mit den Modellen beschäftigen, beschrieben.

2.3 Theorie approximativer Designs

In der Versuchsplanung existieren (mindestens) zwei Herangehensweisen ein (optimales) Design zu planen. Die erste Herangehensweise ist die exakte Versuchsplanung. In dieser werden für eine spezifische Situation mit einer gegebenen Anzahl von Einheiten, Behandlungen und Perioden Designs berechnet und mit allen möglichen Designs, die in der Situation ebenfalls möglich sind, verglichen. Zum Beispiel ist das Design d_1 in Tabelle

Tabelle 2.1: Das Design d_1 in der Notation approximativer Designs

$$d_1 = \begin{pmatrix} [123] & [132] & [213] & [231] & [312] & [321] \\ 1/6 & 1/6 & 1/6 & 1/6 & 1/6 & 1/6 \end{pmatrix}$$

1.1 ein exaktes Design für $t = 3$ Behandlungen, $p = 3$ Perioden und $n = 6$ Einheiten. Es existieren viele Aufsätze zu exakten crossover-Designs, z.B. Cheng und Wu (1980), Kunert (1983) oder Stufken (1991).

Die andere Herangehensweise ist die von approximativen Designs. Diese wurden zuerst in der Doktorarbeit von Kirstine Smith (veröffentlicht als Smith (1918)), einer Doktorandin Karl Pearsons (cf. Kiefer 1959; Guttorp und Lindgren 2009) entwickelt und sind verbreitet in der Versuchsplanung für Regressionsmodelle. Bei diesem Ansatz werden Versuchspläne als Wahrscheinlichkeitsmaße betrachtet und die Wahrscheinlichkeit (bzw. in der praktischen Umsetzung die relative Häufigkeit) einzelner Versuchspunkte wird betrachtet. Approximative Designs wurden von Kushner (Kushner 1997; Kushner 1998) für Crossover Designs eingeführt und werden seitdem viel genutzt (vgl. Kunert und Martin 2000; Kunert und Stufken 2002; Hedayat und Stufken 2003; Hedayat und Yang 2006; Zheng 2013). Diese Designs werden häufig als Matrix der Versuchspunkte und der relativen Häufigkeiten angegeben. So kann zum Beispiel das Design d_1 dargestellt werden wie in Tabelle 2.1. Diese Darstellung bedeutet, dass jede Sequenz (z.B. [123]) einen Anteil von $1/6$ im Versuchsplan hat. Im Unterschied zu exakten Designs benötigen approximative Versuchspläne keine Anzahl von Einheiten bzw. Versuchen. Um aus einem approximativen Versuchsplan einen exakten Versuchsplan zu erhalten, wird die Anzahl der Einheiten, die eine bestimmte Sequenz i erhalten durch Multiplikation des Anteils mit der Gesamtzahl der Einheiten ermittelt, das heißt $n_i = n\pi_i$, wobei π_i der Anteil der Sequenz i im Design ist. (Im Beispiel d_1 wäre $n_i = n = \pi = 6\pi_i = 1 \forall i$.) Sind diese Zahlen ganzzahlig, so fallen das approximative und das exakte Design zusammen. Ist dies nicht der Fall, so ist das approximative Design nicht erreichbar. Häufig werden dann Effizienzen berechnet, die angeben, wie gut sich ein konkretes, realisierbares Design im Vergleich zum optimalen, aber nicht erreichbaren, Design verhält.

2.4 Theorie optimaler Versuchspläne

Die zentrale Aufgabe statistischer Versuchsplanung ist die Maximierung der Information aus einer begrenzten Anzahl von Versuchen. Die Information wird über die Varianz der sich ergebenden Schätzer gemessen. Daher ist es in aller Regel das Ziel, Schätzer mit der geringsten Varianz zu erhalten. Da die Probleme in aller Regel mehrdimensional sind, lässt sich die minimale Varianz nicht einfach definieren. Es muss daher festgelegt werden, was niedrigste Varianz meint. Üblicherweise wird die Kovarianzmatrix mit Hilfe der Informationsmatrix bestimmt, da häufig lineare Modelle angenommen werden (vgl. Rao 1965, S. 184).

Im Modell 2.1 ergibt sich die gemeinsame Informationsmatrix von Behandlungs- und carryover-Effekten zu (vgl. Bose und Dey 2009, S. 15):

$$M_d = \begin{bmatrix} M_{d11} & M_{d12} \\ M_{d21} = M_{d12}^T & M_{d22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} T_d^T \omega^\perp(B) T_d & T_d^T \omega^\perp(B) L_d \\ L_d^T \omega^\perp(B) T_d & L_d^T \omega^\perp(B) L_d \end{bmatrix}.$$

Es ist bekannt, dass M_{d11} die Informationsmatrix für die Behandlungseffekte im Modell ohne carryover-Effekte ist und dass sich mittels des Schurprodukts $M_{d11} - M_{d12}M_{d22}^-M_{d21}$ die Informationsmatrix zum Schätzen des Haupteffektes im Modell mit Störfaktoren B und L_d berechnen lässt (vgl. Kunert 1983).

Eine übliche Beschränkung ist die auf Designs, bei denen alle Behandlungskontraste schätzbar sind, das heißt, für die gilt $rk(M_{d11}) = t - 1$. Dies bedeutet, dass ein Design verbunden ist. Diese Designs ermöglichen im Allgemeinen aber nicht, die Behandlungseffekte einzeln erwartungstreu zu schätzen (Shah und Sinha 1989, S. 2). Da gilt $T_d 1_t = 1_{np}$ und 1_{np} im Bildraum von B liegt, folgt, dass M_{d11} Zeilensumme 0 hat.

Um festzustellen, ob ein Design d_1 besser als d_2 ist, ist es notwendig ein Kriterium in den reellen Zahlen zu finden, welches jedem Design einen Wert zuweist und eine Ordnung ermöglicht. An diese Kriterien werden verschiedene Anforderungen gestellt.

Kiefer (1975) gibt dafür drei Eigenschaften an. Danach ist eine Abbildung $\Phi(A) : \mathcal{M} \rightarrow \mathbb{R}$, mit \mathcal{M} dem Raum nicht-negativ definiter Matrizen mit Zeilen- und Spaltensumme 0 ein Optimalitätskriterium, wenn es folgende drei Eigenschaften erfüllt:

1. Φ ist konvex,
2. $\Phi(bA)$ ist nicht-wachsend in b für ein Skalar $b \geq 0$,

3. Φ ist gegenüber Zeilen- und Spaltenvertauschungen invariant.

Für diese Eigenschaften lassen sich eine Reihe von Kriterien erzeugen. Für die Matrix A wird in der Regel die Kovarianzmatrix gewählt, da die Varianz minimiert werden soll. Zumeist gibt es aber eine äquivalente Definition, welche auf die Informationsmatrix (deren Einträge die Reziproken der zugehörigen (Co-)Varianz sind) angewandt werden kann. Ein Design d_1 heißt besser als d_2 , wenn $\Phi(A_{d_1}) \leq \Phi(A_{d_2})$ gilt.

Die wichtigsten Kriterien sind das A - und das E -Kriterium. Für das A -Kriterium wird die Spur der Kovarianzmatrix minimiert. Dieses Kriterium lässt sich als mittlere Varianz der Kontrastschätzer interpretieren. (Pukelsheim 1993, S. 137)

Beim E -Kriterium hingegen wird der maximale Eigenwert der Varianzmatrix minimiert bzw. der kleinste positive Eigenwert der Informationsmatrix maximiert. Dieses Kriterium lässt sich als das Minimum der maximalen Varianz aller Kontraste interpretieren. (Shah und Sinha 1989, S. 10)

Neben diesen beiden Kriterien existieren eine Reihe weiterer Kriterien, von denen das bekannteste die D -Optimalität ist, die das Produkt der $t - 1$ von 0 verschiedenen Eigenwerte der Informationsmatrix maximiert und häufig mathematisch gut zu untersuchen ist. Dieses Kriterium minimiert das Volumen des Konfidenzellipsoids für die Schätzer, wenn Normalverteilung angenommen wird. Da bereits diese Interpretation schwer vorstellbar ist, wird sich im Folgenden auf das A - und E -Kriterium beschränkt.

Mit dem Satz von Kiefer (1975) wurde gezeigt, dass in vielen Situationen die optimalen Designs optimal für beide Kriterien (und jedes weitere Kriterium, welches die genannten Eigenschaften erfüllt) sind. Daher werden häufig universell optimale Designs angegeben. Kiefer (1959) hat ebenfalls gezeigt, wie sich die Ergebnisse von approximativer und exakter Versuchsplanung verbinden lassen.

In der Versuchsplanung wird die Suche optimaler Designs häufig auf kleinere Klassen von Designs, zum Beispiel periodenbalancierte Designs, eingeschränkt. Dabei heißt eine Klasse $\mathcal{A} \subset \Omega_{t,n,p}$ vollständig bezüglich eines (in diesem Fall: zu minimierenden) Kriteriums Φ , wenn für jedes Design $d \in \Omega_{t,n,p}$ gilt: $\exists d^* \in \mathcal{A} : \Phi(A_{d^*}) \leq \Phi(A_d)$, mit A_d und A_{d^*} die zu d bzw. d^* gehörenden Matrizen, für die das Kriterium Φ definiert ist. (vgl. Pukelsheim 1993, S. 324).

2.5 Optimale Designs zum Schätzen der Haupteffekte

Im Modell ohne carryover-Effekte (Modell (2.2)) liegt die Situation eines einfachen Blockmodells mit den Untersuchungseinheiten als Blöcken vor. Die optimalen Designs zum Schätzen von Haupteffekten sind für diese Situation bekannt. In Shah und Sinha (1989, S. 17 f.) wird gezeigt, dass balanzierte Blockpläne (BBD) (für $p \leq t$) bzw. balanzierte unvollständige Blockpläne (BIBD) (für $p \leq t$) universell optimal sind. In diesen Designs treten alle Behandlungen so häufig wie möglich und vor allen Dingen so gleichmäßig wie möglich auf. Dies bedeutet, dass sich die Häufigkeit der Behandlungen sich nur um maximal 1 unterscheiden und die Anzahl der Untersuchungseinheiten, die eine Behandlung erhalten, für alle Behandlungen gleich ist. Zusätzlich ist die Anzahl der Blöcke, in denen zwei Behandlungen auftreten für alle Paare von Behandlungen gleich. Spezialfälle von balanzierten Blockplänen sind die lateinischen Quadrate sowie die Williams-Designs. (Diese weisen zusätzlich eine optimale (gleichmäßige) Verteilung auf die verschiedenen Perioden auf und sind daher sogar in einem Modell mit Periodeneffekten optimal.) Die Existenz von balanzierten Blockplänen ist an bestimmte Anzahlen von Behandlungen, Perioden und Untersuchungseinheiten geknüpft. Auf eine Darstellung von optimalen Designs in der exakten Designtheorie in Situationen, in denen diese Designs nicht existieren, wird an dieser Stelle verzichtet. Einige dieser Ergebnisse können in verschiedenen Lehrbüchern (z.B. Shah und Sinha (1989)) oder Übersichtswerken (z.B. Morgan (2015)) nachgeschlagen werden.

Ein Vorteile von approximativen Designs ist die Möglichkeit, immer eine Situation zu schaffen, in denen solch ein optimales Design existiert. Dieses ist dann optimal. Insbesondere für den Fall $t < p$ existieren mehrere Sequenzklassen, aus denen das optimale Design bestehen kann. Eine formelbasierte Darstellung wird nach Einführung der untersuchten Behandlungssequenzen im späteren Verlauf der Arbeit gegeben.

Die optimalen Designs zum Schätzen der Haupteffekte im Modell mit carryover-Effekten werden in den jeweiligen Abschnitten der dazugehörigen Modelle vorgestellt.

3 Der Mean Squared Error als Maß für ein Design

Der Mean Squared Error (MSE) wird in der Versuchsplanung schon lange Zeit verwendet. Ende der 1950er-Jahren führen Box und Draper (1959) ihn für response surface Modelle ein. In ihrem Aufsatz berechneten sie optimale Designs für die Prognose zukünftiger Werte für den Fall, dass das angenommene Modell falsch ist. In diesem Fall bedeutet das, dass der Grad des Polynoms in Wirklichkeit höher ist als der Grad des Polynoms im gewählten Modell. Da dadurch die Schätzer verzerrt werden, ist eine reine Betrachtung der Varianz der Schätzer nicht sinnvoll und so wird der MSE , der sowohl die Verzerrung als auch die Varianz betrachtet, als Kriterium für einen optimalen Versuchsplan eingeführt. In der Folge wurde diese Idee häufig abgewandelt und es wurden verschiedenste Kriterien wie z.B. C-beschränkte D-optimale Designs (Stigler 1971) entwickelt.

Azaïs und Druilhet (1997) betrachten die Verzerrung als Maß für Crossover Designs. Hier tritt Verzerrung der Schätzer auf, wenn carryover-Effekte nicht ins Modell aufgenommen werden, aber in Wirklichkeit vorhanden sind. Sie berechnen die Verzerrung und entwickeln ein Optimalitätskriterium auf Basis dieser Verzerrung. Wird die Klasse der konkurrierenden Designs auf solche mit einer vorgegebenen Varianz beschränkt, so ist das Design mit der geringsten Verzerrung ebenfalls das mit dem geringsten MSE . Azaïs und Druilhet (1997) beschränken sich auf Designs mit einer vorgegebenen Kovarianzmatrix. Da in der vorliegenden Arbeit die Varianz nicht fest ist, verallgemeinert sie diese Ergebnisse. Im nächsten Abschnitt wird die Berechnung des MSE für ein allgemeines Design hergeleitet. Danach wird im Abschnitt 3.2 gezeigt, dass symmetrische Designs eine vollständige Klasse bilden und daher eine Beschränkung auf die Klasse dieser Designs sinnvoll ist.

3.1 Berechnung des MSE

Der *MSE* eines Schätzers ist definiert als die Summe der Varianz des Schätzers und der quadrierten Verzerrung. Er wird häufig benutzt, um verschiedene Schätzer zu vergleichen. Die Idee des *MSE* ist, dass ein Schätzer, der geringfügig verzerrt ist, aber eine kleine Varianz hat, erstrebenswerter sein kann als ein erwartungstreuer Schätzer mit hoher Varianz. Mit Hilfe des *MSE* wird die mehrdimensionale Optimierung von Varianz und Verzerrung des Schätzers ein eindimensionales Problem. Damit können mehrere Schätzer bewertet werden und es ist möglich, sie untereinander zu ordnen.

Wie GEP Box schon sagte, ist das große Problem der modellbasierten Analyse, dass alle Modelle falsch, aber manche nützlich sind. So ist es im Fall von Crossover Designs zum Beispiel gut möglich, dass ein carryover-Effekt gar nicht (mehr) existiert, da genug Vorkehrungen getroffen wurden, ihn zu vermeiden. Dies würde dann zu einem unnötigen Verlust von Freiheitsgraden führen. Genauso ist es aber auch möglich, dass carryover-Effekte existieren, in der Modellierung jedoch nicht bedacht werden. In diesem Fall sind die Schätzer für die Behandlungseffekte verzerrt. Eine dritte - in dieser Arbeit nicht betrachtete - Möglichkeit ist, dass die carryover-Effekte falsch, d.h. zu einfach oder zu kompliziert modelliert wurden.

In response surface Modellen ist der *MSE* weit verbreitet. Erstmals wurde er von Box und Draper (1959) für die Vorhersagewerte eines angepassten Modells eingeführt. Im Gegensatz dazu werden in dieser Arbeit die Schätzer der Behandlungskontraste betrachtet. Da die Varianz der Behandlungseffekte eine Matrix ist, muss ein (univariates) Kriterium für die Varianz entwickelt werden. Analog zu Box und Draper (1959) wird in dieser Arbeit die mittlere Varianz betrachtet.

Die optimale Versuchsplanung für crossover Versuchspläne reduziert sich zumeist auf das optimale Schätzen von Behandlungseffekten in einem als korrekt unterstellten Modell. Nur wenige Arbeiten verfolgen andere Ziele, der wichtigste Aufsatz stammt von Azaïs und Druilhet (1997). In ihrer Arbeit betrachten sie die Verzerrung der Schätzer. Diese Arbeit wird hier mittels des *MSE* erweitert.

Eine übliche Einschränkung ist die auf Designs, für die alle Kontraste (im Modell ohne carryover-Effekte) schätzbar sind. Dies ist gleichbedeutend mit der Einschränkung, dass $rk(M_{d11}) = t - 1$ gilt, da M_{d11} (mit der Notation wie in Abschnitt 2.4) die Informationsmatrix der Haupteffekteschätzer im Modell ohne carryover-Effekte ist. (Kiefer 1975)

Der *MSE* ist die erwartete quadrierte Abweichung der Schätzer. Konkret wird diese jedoch nur von einem Kontrast $\tau_i - \tau_j$ betrachtet. Mit dem Verschiebungssatz gilt:

$$\begin{aligned} E\left(\widehat{\tau_i - \tau_j} - (\tau_i - \tau_j)\right)^2 &= \text{Var}\left(\widehat{\tau_i - \tau_j} - (\tau_i - \tau_j)\right) + \left(E\left(\widehat{\tau_i - \tau_j} - (\tau_i - \tau_j)\right)\right)^2 \\ &= \text{Var}\left(\widehat{\tau_i - \tau_j}\right) + \left(E\left(\widehat{\tau_i - \tau_j} - (\tau_i - \tau_j)\right)\right)^2 \end{aligned}$$

Mit $M_{d11} = T_d^T \omega^\perp(B) T_d$ gilt, dass

$$\text{Var}(\widehat{\tau_i - \tau_j}) = \sigma^2 \ell_{ij}^T M_{d11}^+ \ell_{ij}$$

ist.

Die erwartete Verzerrung errechnet sich nach Hedayat, Raktoc und Federer (1974) (mit der Wahl der Moore-Penrose-Inverse als g-Inverse und unter Ausnutzung der Eigenschaften von $\omega^\perp(B)$) zu

$$\ell_{ij} (T_d^T \omega^\perp(B) T_d)^+ T_d^T \omega^\perp(B) F_d \varrho = \ell_{ij} (M_{d11})^+ M_{d12} \varrho.$$

Im Modell mit carryover-Effekten ergibt sich dann insgesamt für den *MSE* des unkorrigierten Schätzers für jedes Paar $\widehat{\tau_i - \tau_j}$ mit $i < j$:

$$E\left(\widehat{\tau_i - \tau_j} - (\tau_i - \tau_j)\right)^2 = \sigma^2 \ell_{ij}^T M_{d11}^+ \ell_{ij} + (\ell_{ij}^T M_{d11}^+ M_{d12} \varrho)^2.$$

Der *MSE* kann umgeschrieben werden zu:

$$E\left(\widehat{\tau_i - \tau_j} - (\tau_i - \tau_j)\right)^2 = \sigma^2 \text{tr}(M_{d11}^+ \ell_{ij} \ell_{ij}^T) + \varrho^T (M_{d12}^T M_{d11}^+ \ell_{ij} \ell_{ij}^T M_{d11}^+ M_{d12}) \varrho.$$

Mit

$$\sum_{i=1}^{t-1} \sum_{j=i+1}^t \ell_{ij} \ell_{ij}^T = tI_t - \mathbf{1}_t \mathbf{1}_t^T$$

ergibt sich der *MSE* für die Summe aller Elementarkontraste, wenn über alle Behandlungspaare gemittelt wird, zu

$$\frac{2}{t-1} \left(\sigma^2 \text{tr}(M_{d11}^+ H_t) + \varrho^T M_{d12}^T M_{d11}^{+T} H_t M_{d11}^+ M_{d12} \varrho \right).$$

3.1 Berechnung des MSE

Da M_{d11} Zeilen- und Spaltensumme 0 hat, gilt:

$$M_{d11}^+ \mathbf{1}_t = (M_{d11}^T M_{d11})^+ M_{d11} \mathbf{1}_t = 0$$

und der Ausdruck vereinfacht sich zu

$$\frac{2}{t-1} (\sigma^2 \text{tr}(M_{d11}^+) + \varrho^T M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12} \varrho). \quad (3.1)$$

Der *MSE* hängt vom wirklichen, aber unbekanntem Vektor der carryover-Effekte ϱ ab. Es ist sogar möglich, dass das bloße Vertauschen zweier Einträge ϱ_i und ϱ_j dazu führt, dass ein Design d besser oder schlechter wird. Diese Problematik ist ähnlich zu der in der optimalen Versuchsplanung für die Schätzung von Behandlungskontrasten. Dort minimiert beispielsweise ein *A*-optimaler Versuchsplan die mittlere Varianz aller Kontraste und ein *E*-optimaler Versuchsplan minimiert die maximale Varianz der Behandlungskontraste. In vielen Fällen ergibt sich, dass ein optimaler Versuchsplan optimal für sämtliche üblichen Kriterien ist (Kiefer 1975).

Es ist sinnvoll, den Einfluss der carryover-Effekte zu reduzieren. Dafür wird jeweils der schlechtest mögliche Fall für gegebenes $\delta = \varrho^T \varrho$ betrachtet. In Analogie zum *E*-Kriterium wird dieser Wert $MSE_{E,\delta}(d)$ genannt. Zur weiteren Vereinfachung wird der Vorfaktor vernachlässigt und der $MSE_{E,\delta}(d)$ berechnet sich wie folgt:

$$\begin{aligned} MSE_{E,\delta}(d) &= \max_{\delta=\varrho^T \varrho} (\sigma^2 \text{tr}(M_{d11}^+) + \varrho^T M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12} \varrho) \\ &= \sigma^2 \text{tr}(M_{d11}^+) + \delta \lambda_1 (M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12}). \end{aligned} \quad (3.2)$$

Ein Versuchsplan d_1 wird besser als ein anderer Versuchsplan d_2 im $MSE_{E,\delta}$ -Kriterium genannt, wenn der $MSE_{E,\delta}$ von d_1 kleiner ist. Da sich die Arbeit in Hauptsache auf das $MSE_{E,\delta}$ -Kriterium beschränkt werden die Begriffe *MSE*-optimal und $MSE_{E,\delta}$ -optimal synonym verwendet. Daher ergibt sich folgende Definition:

Definition 3.1. Sei $d \in \Omega_{t,n,p}$. Für gegebene carryover-Effekte $\varrho^T \varrho = \delta$ heißt ein Versuchsplan $d^* \in \Omega_{t,n,p}$ *MSE*-optimal genau dann, wenn

$$MSE_{E,\delta}(d^*) = \min_{d \in \Omega_{t,n,p}} (MSE_{E,\delta}(d)).$$

Während die Berechnung des MSE eines Designs von zwei unbekanntem Parametern δ und σ^2 abhängt, hängt der Vergleich zweier Versuchspläne nur vom Quotienten $\frac{\delta}{\sigma^2}$ ab. Daher wird ohne Beschränkung der Allgemeinheit angenommen, dass $\sigma^2 = 1$ gilt.

3.2 Vollständigkeit kleinerer Klassen von Designs

Wird eine Klasse von Versuchsplänen gefunden, die vollständig ist, so ist es möglich, die Untersuchung auf diese Klasse zu beschränken.

Im Folgenden wird gezeigt, dass perfekt symmetrische Designs eine solche vollständige Klasse bilden. Dafür werden diese Designs zunächst definiert.

- Definition 3.2.**
1. Ein Design d heißt *symmetrisch*, wenn für alle $M_{dij}, i, j \in \{1, 2\}$ gilt: M_{dij} ist vollständig symmetrisch.
 2. Ein symmetrisches Design d heißt *perfekt symmetrisch*, wenn alle Behandlungssequenzen, die sich nur in den Behandlungsnamen unterscheiden, jeweils gleich häufig in d auftreten.

Für symmetrische Designs gilt, dass das Maximum in Gleichung (3.2) angenommen wird, wenn $\varrho^T \mathbf{1}_t = 0$ gilt. In diesem Fall ist $\varrho^T \varrho = \varrho^T H_t \varrho = \sum_{i=1}^t (\rho_i - \bar{\rho})^2$. Für perfekt symmetrische Designs gilt, dass der Anteil von Sequenzen, die sich nur in der Benennung der Behandlungen unterscheiden, gleich ist. Zum Beispiel gilt für $t = 3, p = 3$, dass die Sequenzen [122], [133], [211], [233], [311] und [322] gleich häufig vorkommen. Kushner (1997) zeigt, dass sich zu einem beliebigem Design eine perfekt symmetrische Version erzeugen lässt. Die folgende Behauptung zeigt, dass der MSE eines beliebigen Designs d durch eine untere Schranke abgeschätzt werden kann, die von symmetrischen Designs angenommen wird.

Behauptung 3.3. Sei $d \in \Omega_{t,n,p}$ beliebig. Dann gilt für den $MSE(d)$

$$MSE(d) \geq \frac{(t-1)^2}{tr(M_{d11})} + \delta \frac{(tr(M_{d12}))^2}{(tr(M_{d11}))^2}$$

mit Gleichheit genau dann, wenn M_{d11} und M_{d12} vollständig symmetrisch sind.

3.2 Vollständigkeit kleinerer Klassen von Designs

Beweis. Es ist bekannt, dass

$$\text{tr}(M_{d11}^+) \geq \frac{(t-1)^2}{\text{tr}(M_{d11})}$$

gilt. Dies folgt sofort aus Proposition 1 in Kiefer (1975), angewendet auf das A -Kriterium.

Die untere Schranke für $\lambda_1(M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12})$ ergibt sich wie folgt:

zunächst gilt $\lambda_1(M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12}) = \lambda_1(M_{d11}^+ M_{d12} M_{d12}^T M_{d11}^+)$ (vgl. Puntanen, Styan und Isotalo 2013, Formel 22.14).

$$\begin{aligned} \text{Da } M_{d11} M_{d11}^+ M_{d12} &= T_d^T \omega^\perp(B) T_d (T_d^T \omega^\perp(B) T_d)^+ T_d^T \omega^\perp(B) L_d = \\ T_d^T \omega^\perp(B) \omega^\perp(B) T_d &\underbrace{(T_d^T \omega^\perp(B) \omega^\perp(B) T_d)^+}_{(\omega^\perp(B) T_d)^+} T_d^T \omega^\perp(B) \omega^\perp(B) L_d = \\ &\underbrace{(T_d^T \omega^\perp(B) \omega^\perp(B) T_d)^+}_{(\omega^\perp(B) T_d)^+} T_d^T \omega^\perp(B) \omega^\perp(B) L_d \end{aligned}$$

$$\underbrace{(T_d^T \omega^\perp(B) \omega^\perp(B) T_d)^+}_{(\omega^\perp(B) T_d)^+} T_d^T \omega^\perp(B) \omega^\perp(B) L_d = M_{d12} \text{ gilt, folgt}$$

$$M_{d12} M_{d12}^T = M_{d11} M_{d11}^+ M_{d12} M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}. \quad (3.3)$$

Da für einen beliebigen t -dimensionalen Vektor k mit $k^T k = 1$ und eine symmetrische Matrix A

$$0 = k^T (A - A) k \leq \max_{k^T k=1} k^T A k - k^T A k = \lambda_1(A) - k^T A k = k^T (\lambda_1(A) I_t - A) k$$

gilt, folgt:

$$M_{d11}^+ M_{d12} M_{d12}^T M_{d11}^+ \leq \lambda_1(M_{d11}^+ M_{d12} M_{d12}^T M_{d11}^+) I_t$$

in der Löwner-Ordnung und somit (unter Verwendung von (3.3))

$$M_{d11} M_{d11}^+ M_{d12} M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11} = M_{d12} M_{d12}^T \leq M_{d11} M_{d11} \lambda_1(M_{d11}^+ M_{d12} M_{d12}^T M_{d11}^+).$$

Dies impliziert die gleiche Ordnung für alle Eigenwerte, d.h. $\forall 1 \leq i \leq t$ gilt:

$$\lambda_i(M_{d12} M_{d12}^T) \leq \lambda_i(M_{d11} M_{d11}) \lambda_1(M_{d11}^+ M_{d12} M_{d12}^T M_{d11}^+).$$

Da für $1 \leq i \leq t-1$ $\lambda_i(M_{d11}) > 0$ und somit $\lambda_i(M_{d11}M_{d11}) > 0$ gilt, kann geschlossen werden, dass

$$\lambda_1(M_{d11}^+ M_{d12} M_{d12}^T M_{d11}^+) \geq \frac{\lambda_i(M_{d12} M_{d12}^T)}{\lambda_i(M_{d11} M_{d11})}. \quad (3.4)$$

Betrachte die Singulärwerte von M_{d12}

$$\sigma_1(M_{d12}) \geq \dots \geq \sigma_{t-1}(M_{d12}) \geq \sigma_t(M_{d12}) = 0.$$

Aus der Singulärwertzerlegung folgt

$$\text{tr}(M_{d12}) = \text{tr} \left(\begin{bmatrix} \sigma_1(M_{d12}) & & & \\ & \ddots & & \\ & & \sigma_{t-1}(M_{d12}) & \\ & & & \sigma_t(M_{d12}) \end{bmatrix} G \right),$$

mit G einer orthonormalen Matrix. Daher gilt

$$|\text{tr}(M_{d12})| = \left| \sum_{i=1}^t \sigma_i(M_{d12}) g_{ii} \right| \leq \sum_{i=1}^t \sigma_i(M_{d12}) |g_{ii}|,$$

mit g_{ij} dem (i, j) -ten Eintrag von G . Da G eine orthonormale Matrix ist, sind alle $|g_{ij}| \leq 1$ und es folgt die Von-Neumann-Ungleichung für Spuren und Singulärwerte (Horn und Johnson 2013, S. 551)

$$|\text{tr}(M_{d12})| \leq \sum_{i=1}^t \sigma_i(M_{d12}). \quad (3.5)$$

Ist es möglich, dass

$$\frac{\sigma_i(M_{d12})}{\lambda_i(M_{d11})} < \frac{|\text{tr}(M_{d12})|}{\text{tr}(M_{d11})}$$

für alle $1 \leq i \leq t-1$ gilt?

Dann würde gelten:

$$\sum_{i=1}^{t-1} \sigma_i(M_{d12}) < \frac{|\text{tr}(M_{d12})|}{\text{tr}(M_{d11})} \sum_{i=1}^{t-1} \lambda_i(M_{d11}).$$

3.2 Vollständigkeit kleinerer Klassen von Designs

Da $\sigma_t(M_{d12}) = 0$ und $\lambda_t(M_{d11}) = 0$ sind, bedeutet dies

$$\sum_{i=1}^t \sigma_i(M_{d12}) < |tr(M_{d12})|.$$

Das aber widerspricht Gleichung (3.5). Somit existiert ein i_0 , für das gilt

$$\frac{\sigma_{i_0}(M_{d12})}{\lambda_{i_0}(M_{d11})} \geq \frac{|tr(M_{d12})|}{tr(M_{d11})}.$$

Es gilt $\lambda_i(M_{d11}M_{d11}) = (\lambda_i(M_{d11}))^2$ und $\lambda_i(M_{d12}M_{d12}^T) = (\sigma_i(M_{d12}))^2$. Durch Einsetzen in Gleichung (3.4) ergibt sich

$$\lambda_1(M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12}) \geq \frac{(\sigma_{i_0}(M_{d12}))^2}{(\lambda_{i_0}(M_{d11}))^2} \geq \frac{|tr(M_{d12})|^2}{(tr(M_{d11}))^2}.$$

Es ist einfach zu zeigen, dass bei vollständiger Symmetrie von M_{d11} und M_{d12} Gleichheit gilt. □

Somit genügt die Analyse symmetrischer Designs als vollständige Klasse. Da zu jedem symmetrischen Design ein perfekt symmetrisches Design mit gleichen Spuren von M_{d11} und M_{d12} konstruiert werden kann, ist sogar die Beschränkung auf perfekt symmetrische Designs möglich. Dadurch ist es möglich, den MSE als Funktion von Spuren und nicht von Matrizen zu berechnen, was die Berechnung stark vereinfacht. Für ein beliebiges Design d sei $q_{dij} = \frac{1}{n} tr(M_{dij})$, $1 \leq i \leq j \leq 2$ definiert. Kushner (1997) zeigt, dass sich die gemeinsame Informationsmatrix der Behandlungs- und carryover-Effekte wie folgt darstellen lässt:

$$M_d = \frac{n}{t-1} \begin{pmatrix} q_{d11} & q_{d12} \\ q_{d21} & q_{d22} \end{pmatrix} \otimes H_t.$$

Weiter gilt für (perfekt) symmetrische Designs, dass die Spur eines Designs q_{dij} als gewichtetes Mittel der Behandlungssequenzen eines Designs dargestellt werden kann. Sei d ein Design mit l verschiedenen Behandlungssequenzen s_1, \dots, s_l und zugehörigen Anteilen $\pi_{s_1}, \dots, \pi_{s_l}$ mit $\sum_{j=1}^l \pi_{s_j} = 1$, dann gilt:

$$q_{dij} = \sum_{k=1}^l q_{ij}(s_k) \pi_{s_k},$$

wobei $q_{ij}(s_k)$ die entsprechende Spur der Informationsmatrix einer Sequenz bzw. eines Designs mit $n = 1$, welches nur aus der Behandlungssequenz s_k besteht, ist. Dies vereinfacht die Berechnung der unteren Schranke des MSE und es gilt:

$$MSE(d) \geq \frac{(t-1)^2}{n q_{d11}} + \left(\frac{q_{d12}}{q_{d11}} \right)^2 \delta.$$

4 Optimale und effiziente Designs für das additive Modell

Nachdem im vorherigen Kapitel die Beschränkung auf (perfekt) symmetrische Designs gerechtfertigt wurde, werden in diesem Kapitel optimale Designs für das additive Modell bestimmt. Wie in der approximativen Versuchsplanung üblich wird anschließend die Effizienz betrachtet. Dafür wird der Begriff der *MSE*-Effizienz eingeführt und die Effizienz für drei wichtige Versuchspläne berechnet. Zuletzt werden zwei Beispiele für *MSE*-optimale Designs berechnet.

4.1 Optimale Designs für das additive Modell

Der *MSE* eines symmetrischen Designs hängt nur von den Behandlungssequenzen und ihren Anteilen im Design ab. Es ist bekannt, dass alle Behandlungssequenzen innerhalb einer symmetrischen Gruppe (d.h. alle Sequenzen, die sich nur dadurch unterscheiden, dass die Namen der Behandlungen verschieden sind) die gleichen Werte $q_{ij}(s)$ haben, so dass nur Repräsentanten für ganze Sequenzklassen betrachtet werden müssen. In dieser Arbeit werden die Begriffe Sequenz und Sequenzklasse daher synonym gebraucht, sofern es nicht explizit anders gekennzeichnet ist. Für eine beliebige Behandlungssequenz s berechnen sich $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s)$ wie folgt (siehe z.B. Kushner 1998 oder Bose und Dey 2009):

$$q_{11}(s) = p - \frac{1}{p} \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \quad \text{und} \quad q_{12}(s) = \frac{1}{p} \left(pB_s + f_{s,t_p} - \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \right).$$

Dabei bezeichnet $f_{s,m}$ die Häufigkeit von Behandlung m in der Sequenz, f_{s,t_p} ist die Häufigkeit der Behandlung, die in der letzten Periode verabreicht wird und B_s ist die

Tabelle 4.1: Werte für $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s)$ für die betrachteten Behandlungssequenzen $s_1 - s_4$

Sequenz	$q_{11}(s)$	$q_{12}(s)$
s_1	$p - 1$	$(1 - p)/p$
s_2	$(p^2 - p - 2)/p$	0
s_3	$((p^2 - r)t - p^2 + r^2)/(pt)$	$(p(1 - p) + (r - 1)(r - t))/(pt)$
s_4	$((p^2 - r)t - p^2 + r^2)/(pt)$	$(pt(p - t) + p(1 - p) + (r - 1)(r - t))/(pt)$

Anzahl der Perioden, in denen die Behandlung der Vorperiode wiederholt wird.

Es sollen vier besondere Behandlungssequenzen $s_1 - s_4$ betrachtet werden:

$$\begin{aligned}
 s_1 &= [1, \dots, p] \\
 s_2 &= [1, \dots, p - 1, p - 1] \\
 s_3 &= [1, \dots, t, 1, \dots, t, \dots, 1, \dots, t, 1, \dots, r] \\
 s_4 &= [1, 1, \dots, 1, 2, 2, \dots, 2, \dots, t, t, \dots, t].
 \end{aligned}$$

Dabei ist $0 < r \leq t$. Die Behandlungssequenzen s_1 und s_2 sind nur im Fall $p \leq t$ möglich und s_3 und s_4 sind für den Fall $p > t$. In den letztgenannten Behandlungssequenzen treten nicht notwendigerweise alle Behandlungen gleich häufig auf. Es wird jedoch angenommen, dass sich die Häufigkeit der Behandlungen in den Sequenzen s_3 und s_4 nur um maximal 1 unterscheidet. Da die Häufigkeit der letzten Behandlung von besonderem Interesse ist, wird angenommen, dass die letzte Behandlung in s_4 $((p - r)/t + 1)$ -mal verabreicht wird. Die Werte $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s)$ für diese Sequenzen sind in Tabelle 4.1 zu sehen.

Ein Design, welches nur aus Sequenzen einer Sequenzklasse s_j besteht, wird mit d_{s_j} bezeichnet. Einige bekannte Designs aus der exakten Versuchsplanung können als Design der Form d_{s_j} dargestellt werden. So sind lateinische Quadrate und auch Williams-Designs Design vom Typ d_{s_1} für $t = p$ und n entsprechend. Weiter ist das extra-period-Design, welches in vielen Situationen optimal ist, ein Design vom Typ d_{s_2} für $p \leq t$ bzw. vom Typ d_{s_3} für $p = t + 1$.

Für die Berechnung optimaler Designs werden die zwei Fälle $p > t$ und $p \leq t$ unterschieden. Zunächst wird der Fall $p > t$ betrachtet:

Zunächst zeigt sich dass ein symmetrisches Design, welches nur aus den Sequenzen s_3 oder s_4 oder einer beliebigen Mischung aus beiden Sequenzen, universell optimal zum Schätzen

4.1 Optimale Designs für das additive Modell

der Behandlungseffekte im Modell ohne carryover-Effekte ist, da es die Eigenschaften an ein balanziertes Blockdesign erfüllt.

Für das Modell mit carryover-Effekten gibt Kushner (1998) Bedingungen an, die ein universell optimales Design erfüllen muss. In der folgenden Behauptung wird gezeigt, dass eine konkrete Mischung aus s_3 und s_4 diese Bedingung erfüllt und somit universell optimal zum Schätzen der Behandlungskontraste ist. Es zeigt sich weiter, dass dieses Design sogar verzerrungsfreie Schätzer liefert und damit auch den MSE minimiert.

Behauptung 4.1. *Sei $p > t$ und $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden.*

Sei d^ das Design, welches zum Anteil*

$$\pi_1 = 1 - \frac{(r-1)(t-r) + p(p-1)}{pt(p-t)}$$

aus Sequenzen s_3 und zum Anteil $\pi_2 = 1 - \pi_1$ aus Sequenzen s_4 besteht. Dann gilt:

1. *d^* ist universell optimal zum Schätzen der Behandlungseffekte im Modell mit und ohne additive carryover-Effekte .*
2. *$\forall d \in \Delta_{t,p} : MSE(d) \geq MSE(d^*)$.*

Beweis. 1. Das Design d^* erfüllt die Bedingungen von Theorem 3 in Kushner (1998).

2. Da d^* ein balanziertes Blockdesign ist, ist es universell optimal im einfachen Blockmodell (Shah und Sinha 1989, S. 17 f.). Daraus folgt, dass $tr(M_{d11})$ maximal ist und dadurch $\max_{d \in \Delta_{t,p}} q_{d11} = q_{d^*11}$.

Mit $q_{d^*12} = 0$ folgt die Behauptung.

□

Es kann im Folgenden gezeigt werden, dass das Design d^* nicht nur universell optimal, sondern auch bias-optimal im Sinne von Azaïs und Druilhet (1997) ist. Sie definieren bias-Optimalität analog zum Vorgehen in der „gewöhnlichen“ optimalen Versuchsplanung. Hier heißt ein Design bias-optimal, wenn die Verzerrungsmatrix eines Designs, $M_{d11}^+ M_{d12}$ für ein gewisses Funktional Φ unter allen konkurrierenden Designs den minimalen Wert liefert. Analog zu Kiefer (1975) finden die Autoren Bedingungen, die ein Design für

eine ganze Reihe von Funktionalen bias-optimal werden lassen. Im Fall $p \leq t$ ist das bias-optimale Design noch einfacher zu bestimmen, wie die folgende Behauptung zeigt.

Behauptung 4.2. *Sei $d^* \in \Omega_{t,n,p}$. Im Fall $p \leq t$ sei d^* so, dass es nur aus Sequenzen s_2 besteht. Im Fall $p > t$ sei d^* wie in Behauptung 4.1.*

Dann folgt: d^ ist universell bias-optimal im Sinne von Azaïs und Druilhet (1997).*

Beweis. Für symmetrische Designs gilt (mit der Definition von M_d wie in Azaïs und Druilhet (1997)) $M_d = (T_d^T \omega^\perp(B) T_d)^+ T_D^T \omega^\perp(B) L_d = \frac{q_{d12}}{q_{d11}} H_t = M_{d11}^+ M_{d12}$ und somit $\text{tr}(M_d) = (t-1) \frac{q_{d12}}{q_{d11}}$. Da M_d und insbesondere M_{d^*} vollständig symmetrisch sind und da in beiden Fällen $q_{d^*12} = 0$ ist, folgt die Behauptung. \square

Da sich das Finden von optimalen Designs auf das Minimieren des ersten Summanden des MSE und damit das Maximieren von q_{d11} zurückführen lässt, ergibt sich im Modell ohne carryover-Effekte für den Fall $p \leq t$ das universell optimale Design zum Schätzen der Behandlungseffekte als d_{s_1} , d.h. das Design, dass nur aus Sequenz s_1 besteht, da $s_1 q_{11}(s)$ maximiert.

Für das Modell mit carryover-Effekten gibt Kushner (1997) Bedingungen an, die ein universell optimales Design erfüllen muss. In Kushner (1998) wird dann gezeigt, dass ein Design, welches zum Anteil $\pi_1 = 1 - \frac{1}{t(p-1)}$ aus Sequenzen s_1 und zum Anteil $\pi_2 = 1 - \pi_1$ aus Sequenzen s_2 besteht, universell optimal ist.

Ist das bias-optimale Design einfach zu bestimmen, so ist im Fall $p \leq t$ das MSE -optimale Design deutlich komplizierter zu bestimmen. Die folgende Schranke hilft, die Klasse der konkurrierenden Designs einzuschränken.

Behauptung 4.3. *Sei $p \leq t$ und sei s eine beliebige Sequenz:*

$$\sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \geq (p + 2B_s).$$

Beweis. Ohne Beschränkung der Allgemeinheit kann angenommen werden, dass nur die Behandlungen $1, \dots, l$ in der Sequenz auftauchen. Dann gilt: $l \leq p$. Für $1 \leq m \leq p$ sei

4.1 Optimale Designs für das additive Modell

$a_m = f_{s,m} - 1$ definiert. Dann gilt $\sum_{m=1}^p f_{s,m} = p$ und somit $\sum_{m=1}^p a_m = 0$. Sei $M^* = \{m : f_{s,m} \geq 2\}$ die Menge aller Behandlungen, die mehrfach auftreten. Es gilt:

$$\sum_{m=1}^p f_{s,m}^2 = \sum_{m=1}^p (a_m + 1)^2 = \sum_{m \in M^*} (a_m + 1)^2 + \sum_{m \notin M^*} (a_m + 1)^2.$$

Aus $\sum_{m=1}^p a_m = \sum_{m \in M^*} a_m + \sum_{m \notin M^*} a_m = 0$ folgt $\sum_{m \in M^*} a_m = - \sum_{m \notin M^*} a_m$.

Weiter ist bekannt, dass

$$\sum_{m \in M^*} a_m^2 \geq \sum_{m \in M^*} a_m \geq B_s$$

und damit

$$\sum_{m \notin M^*} a_m^2 \geq \sum_{m \notin M^*} (-a_m) \geq B_s$$

gilt.

Zusammen ergibt sich

$$\begin{aligned} \sum_{m=1}^p f_{s,m}^2 &= \sum_{m \in M^*} (a_m + 1)^2 + \sum_{m \notin M^*} (a_m + 1)^2 \\ &= \sum_{m \in M^*} a_m^2 + 2 \sum_{m \in M^*} a_m + \sum_{m \in M^*} 1 \\ &\quad + \sum_{m \notin M^*} a_m^2 + 2 \sum_{m \notin M^*} a_m + \sum_{m \notin M^*} 1 \\ &= p + \sum_{m \in M^*} a_m^2 + \sum_{m \notin M^*} a_m^2 \\ &\geq p + 2B_s. \end{aligned}$$

□

Mit diesem Ergebnis können untere Grenzen für $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s)$ berechnet werden:

Behauptung 4.4. *Sei B_s die Anzahl der Perioden bei Sequenz s , in denen die Behandlung der Vorperiode verabreicht wird. Dann gilt für jede Behandlungssequenz s :*

$$q_{11}(s) \leq p - \frac{1}{p}(p + 2B_s) = p - 1 - \frac{2}{p}B_s$$

$$q_{12}(s) \leq (B_s - 1) \frac{p-1}{p}.$$

Wird $B(d)$ eines Designs d als das gewichtete Mittel $B(d) = \sum_s B_s \pi(s)$ definiert, gelten diese Grenzen ebenfalls analog für das Design d .

Beweis. Die Abschätzung für $q_{11}(s)$ folgt durch Einsetzen des Ergebnis der vorherigen Behauptung.

Für die Abschätzung von $q_{12}(s)$ unterscheide zwei Fälle.

Sei zunächst $B_s \geq 1$:

Seien a_m und M^* wie in der Behauptung zuvor definiert und sei zusätzlich $a_{t_p} = f_{s,t_p} - 1$.

Es gilt: $\sum_{m \in M^*} a_m \geq B_s$ und $\sum_{m=1}^p a_m = 0$, sowie $\forall m \in M^* : a_m^2 \geq a_m$ und $\forall m \notin M^* : a_m^2 \geq -a_m$. Es ist

$$q_{12}(s) = B_s - \frac{1}{p} \left(\sum_{m=1}^p (1 + a_m)^2 - (1 + a_{t_p}) \right) = B_s - \frac{1}{p} \left(p - 1 + \sum_{m=1}^p a_m^2 - a_{t_p} \right).$$

Da die letzte Behandlung mindestens einmal auftritt, gilt $a_{t_p} \geq 0$.

Fall 1: $a_{t_p} = 0$

$$\begin{aligned} \Rightarrow q_{12}(s) &= B_s - \frac{1}{p} \left(p - 1 + \sum_{m=1}^p a_m^2 - a_{t_p} \right) \leq B_s - \frac{1}{p} (p - 1) - \frac{2}{p} B_s \text{ (vgl. Beh. (3.3))} \\ &= \frac{p-2}{p} B_s - \frac{p-1}{p} \leq \frac{p-2}{p} B_s - \frac{p-2}{p} = \frac{p-2}{p} (B_s - 1) \end{aligned}$$

Fall 2: $a_{t_p} = 1$

$$\Rightarrow q_{12}(s) = B_s - \frac{1}{p} \left(p - 2 + \sum_{m=1}^p a_m^2 \right) \leq B_s - \frac{1}{p} (p - 2 + 2B_s) = (B_s - 1) \frac{p-2}{p}$$

Fall 3: $a_{t_p} \geq 2$

$$\Rightarrow q_{12}(s) = B_s - \frac{1}{p} \left(p - 1 + \sum_{m \neq t_p} a_m^2 + a_{t_p} \underbrace{(a_{t_p} - 1)}_{\geq 1} \right)$$

4.1 Optimale Designs für das additive Modell

$$\begin{aligned}
&= B_s - \frac{p-1}{p} - \frac{1}{p} \left(\sum_{m \notin M^*} a_m^2 + \sum_{m \in M^* \setminus \{t_p\}} a_m^2 + a_{t_p} \right) \\
&\leq B_s - \frac{p-1}{p} - \frac{1}{p} \left(\sum_{m \notin M^*} (-a_m) + \sum_{m \in M^* \setminus \{t_p\}} a_m + a_{t_p} \right) \\
&= B_s - \frac{p-1}{p} - \frac{1}{p} \left(- \sum_{m \in M^*} a_m + \sum_{m \in M^*} a_m \right) \\
&= B_s - \frac{p-1}{p} - \frac{1}{p} \left(2 \sum_{m \in M^*} a_m \right) \leq B_s - \frac{p-1}{p} - \frac{2}{p} B_s \\
&= \frac{p-2}{p} B_s - \frac{p-1}{p} \leq \frac{p-2}{p} B_s.
\end{aligned}$$

Also gilt für $B_s \geq 1$, dass

$$q_{12}(s) \leq \frac{p-2}{p}(B_s - 1) \leq \frac{p-1}{p}(B_s - 1),$$

da $B_s - 1 \geq 0$.

Sei nun $B_s = 0$. Dann ist

$$q_{12}(s) = -\frac{1}{p} \left(\sum_{m=1}^p (1 + a_m)^2 - (1 + a_{t_p}) \right) = -\frac{1}{p} \left(p - 1 + \underbrace{\sum_{m \neq t_p} a_m^2 + a_{t_p}^2}_{\geq 0} - a_{t_p} \right).$$

Da $a_{t_p} \geq 0$ und $a_{t_p} \in \mathbb{N}_0$ ist, gilt $a_{t_p}^2 - a_{t_p} \geq 0$ und daher insgesamt

$$q_{12}(s) \leq -\frac{1}{p}(p-1) = \frac{p-1}{p}(B_s - 1).$$

□

Mit dieser Vorarbeit können nun MSE -optimale Designs für den Fall $p \leq t$ berechnet werden. Zunächst wird der Spezialfall $p = 2$ betrachtet. Da hier nur zwei mögliche Klassen von Behandlungssequenzen existieren, ergibt sich das folgende Resultat:

Behauptung 4.5. Sei $2 = p \leq t$ und sei $\Delta_{t,2}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und 2 Perioden.

Definiere d_{s_1} als ein symmetrisches Design, welches nur Sequenzen $s_1 = [1, 2]$ enthält. Dann gilt:

$$\min_{d \in \Delta_{t,2}} MSE(d) = MSE(d_{s_1}).$$

Beweis. Es gilt:

$$MSE(d) \geq \frac{(t-1)^2}{n\pi} + \left(\frac{-\pi}{2\pi}\right)^2 \delta = \frac{(t-1)^2}{n\pi} + \frac{1}{4}\delta$$

mit π dem Anteil von Sequenzen s_1 . Damit folgt die Behauptung unmittelbar. \square

Auch im Fall $p \geq 3$ kann die Untersuchung auf Designs, die nur aus den Sequenzen s_1 und s_2 bestehen, beschränkt werden. Das zeigt die folgende Behauptung.

Behauptung 4.6. Sei $3 \leq p \leq t$ und sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden.

Sei $B(d) = \sum_s \pi(s)B_s$, die durchschnittliche Anzahl der aufeinanderfolgenden Behandlungen je Einheit im Design. Dann gilt $\forall d \in \Delta_{t,p}$:

1. Ist $B(d) > 1$: $MSE(d) \geq MSE(d_{s_2})$.
2. Ist $B(d) \leq 1$:

$$MSE(d) \geq \frac{(t-1)^2}{nq_{d11}} + \left(\frac{q_{d12}}{q_{d11}}\right)^2 \delta \geq \frac{(t-1)^2}{n\left(p-1-\frac{2}{p}B(d)\right)} + \left(\frac{\frac{p-1}{p}(B(d)-1)}{p-1-\frac{2}{p}B(d)}\right)^2 \delta$$

mit Gleichheit, wenn das Design symmetrisch ist und nur aus Sequenzen s_1 und s_2 besteht.

Beweis. Aus Behauptung 4.4 ist bekannt, dass $q_{d11} \leq p-1-\frac{2}{p}B(d)$ und $q_{d12} \leq (B(d)-1)\frac{p-1}{p}$.

4.1 Optimale Designs für das additive Modell

Ist $B(d) > 1$, so sind $q_{d11} < p - 1 - \frac{2}{p}$ und $(q_{d12})^2 \geq 0$. Das bedeutet, dass für jedes Design d mit $B(d) > 1$ gilt:

$$MSE(d) \geq \frac{(t-1)^2}{n(p-1-\frac{2}{p})} = MSE(d_{s_2}),$$

wobei d_{s_2} das Design ist, dass nur aus Sequenzen s_2 besteht.

Ist $B(d) \leq 1$, so gilt $q_{d12} \leq 0$ und der $MSE(d)$ ist minimal, wenn q_{d12} so groß wie möglich ist. Die Maxima in Behauptung 4.4 werden aber von Designs angenommen, die nur aus Sequenzen s_1 und s_2 bestehen.

Für ein Design d , welches zum Anteil π aus Sequenzen der Klasse s_1 und zum Anteil $1 - \pi$ aus Sequenzen der Klasse s_2 besteht, gilt: $B(d) = 1 - \pi$. Mit $q_{d11} = \pi(p-1) + (1-\pi)(p-1-\frac{2}{p})$ und $q_{d12} = \pi(\frac{1-p}{p})$ folgt die Gleichheit. Damit folgt die Behauptung. \square

Es ist bekannt, dass das Design d_{s_1} universell optimal zum Schätzen der Behandlungseffekte ist, wenn $\delta = 0$ ist. Damit ist es an diesem Punkt auch MSE -optimal. Da der Einfluss der Verzerrung im Bereich um $\delta = 0$ gering ist, ist es wahrscheinlich, dass dieses Design auch in einem (kleinen) Bereich um 0 MSE -optimal sein. Dieser Bereich wird in der folgenden Behauptung berechnet.

Behauptung 4.7. Sei $3 \leq p \leq t$ und sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) symmetrischen Designs mit t Behandlungen und p Perioden.

Definiere d_{s_1} als das symmetrische Design, das nur aus Sequenzen s_1 besteht.

Dann gilt $\forall d \in \Delta_{t,p}$: Ist $\delta \leq \frac{(t-1)^2 p^2}{n(p-1)(p+1)(p-2)}$, dann ist $MSE(d_{s_1}) \leq MSE(d)$.

Beweis. Sei d ein Design mit dem Anteil π für Sequenzen s_1 und dem Anteil $(1 - \pi)$ für Sequenzen s_2 . Definiere $v = \frac{(t-1)^2}{n}$. Eine optimale Mischung beider Sequenzen kann mit Hilfe der Ableitung des MSE nach π gefunden werden. Diese Ableitung ergibt sich zu:

$$\frac{\partial MSE}{\partial \pi} = \frac{2(\pi(p-1)^2(p+1)(p-2)\delta - vp^2(p-1) + 2v(1-\pi)p)}{(p^2 - p + 2\pi - 2)^3}.$$

Durch Nullsetzen der Gleichung ergibt sich für festes δ ein minimaler MSE , wenn gilt:

$$\pi = \frac{vp(p+1)(p-2)}{-2vp + \delta(p-1)^2(p+1)(p-2)} = \pi^*(\delta).$$

Die Ableitung von $\pi^*(\delta)$ nach δ ist:

$$\frac{\partial \pi^*(\delta)}{\partial \delta} = \frac{-(vp((p-1)(p+1)(p-2))^2)}{(2vp - \delta(p-1)^2(p+1)(p-2))^2}.$$

Da die Ableitung negativ ist, sinkt das optimale π mit wachsendem δ .

Für

$$\delta_1 = \frac{vp^2}{(p-1)(p+1)(p-2)}$$

gilt $\pi = 1$.

Weiter gilt für die Ableitung an der Stelle $\pi = 0$:

$$\left. \frac{\partial MSE(d)}{\partial \pi} \right|_{\pi=0} = \frac{-(2vp)}{(-p^2 + p + 2)^2} \leq 0.$$

Somit ist die Ableitung $\pi \in [0, 1)$ negativ, da die erste Nullstelle für $\delta < \delta_1$ größer als 1 ist. Damit gilt für $\delta \leq \delta_1$, dass der $MSE(d)$ sinkt, wenn π wächst und damit $\pi = 1$ den minimalen MSE für alle Mischungen liefert. \square

Für größeres δ ist das optimale Design eine Mischung aus Sequenzen s_1 und s_2 .

Korollar 4.8. Sei $3 \leq p \leq t$ und sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden.

Sei d^* ein symmetrisches Design mit Sequenzen s_1 mit Anteil

$$\pi^* = \frac{(t-1)^2 p (p(1-p) + 2)}{2(t-1)^2 p - n\delta (p-1)^2 (p+1)(p-2)}$$

und Sequenzen s_2 mit Anteil $1 - \pi^*$.

Dann gilt $\forall d \in \Delta_{t,p}$: ist

$$\delta > \frac{(t-1)^2 p^2}{n(p-1)(p+1)(p-2)} = \delta_1$$

so folgt

$$MSE(d^*) \leq MSE(d).$$

Beweis. Es genügt zu beweisen, dass die Mischung von π^* Sequenzen s_1 und $(1 - \pi^*)$ Sequenzen mit s_2 die beste unter allen Mischungen dieser Sequenzen ist. Sei π der Anteil

4.2 *MSE*-Effizienz verschiedener Designs

von Sequenzen s_1 in einem beliebigem Design und sei $(1 - \pi)$ der Anteil von s_2 . Definiere $v := \frac{(t-1)^2}{n}$. Die Ableitung des *MSE* dieses Designs nach π ergibt sich (wie in Behauptung 4.7) zu:

$$\frac{\partial MSE}{\partial \pi} = \frac{2(\pi(p-1)^2(p+1)(p-2)\delta - vp^2(p-1) + 2v(1-\pi)p)}{(p^2 - p + 2\pi - 2)^3}.$$

Nullsetzen und Lösen nach π ergibt π^* . □

Es lässt sich feststellen, dass π^* sinkt, mit wachsendem δ aber immer größer als 0 bleibt. Am Punkt $\delta = \frac{vp^2}{(p-1)(p+1)(p-2)}$ ist $\pi = 1$ und da π^* nicht kleiner als 0 wird, existiert immer ein gültiges Design.

Beim Betrachten von π^* wird der Einfluss von n deutlich. Klar höheres n wird bei gleichzeitigem Festhalten sämtlicher anderer Parameter sowohl δ_1 , das heißt, der Punkt, bis zu dem das Design d_{s_1} *MSE*-optimal ist, verringert als auch, dass der Anteil an Sequenzen s_2 im *MSE*-optimalen Design steigt. So ist für die Situation $t = p = 3$ $\delta_1 = \frac{9}{2n}$, d.h. für $n = 10$ ist das Design d_{s_1} bis $\delta = 9/20 = 0.45$ optimal, während es bei Verdoppeln von n nur noch bis $\delta = 9/40 = 0.225$ optimal ist. Der optimale Anteil der Sequenz s_1 an der Stelle $\delta = 1$ beträgt in dieser Situation $\pi^* = \frac{6}{4n-3}$ und somit für $n = 10$ $\pi^* = \frac{6}{37} \approx 0.16$ und für $n = 20$ $\pi^* = \frac{6}{77} \approx 0.08$ gilt. (Der Anteil fällt nicht linear in n .) Da in der Arbeit approximative Designs betrachtet werden sollen und damit n in gewisser Art beliebig ist, wird der Schwerpunkt der Betrachtung auf δ gelegt. Ein anderes n ändert nur die Anteile der Sequenzen für festes δ , nicht aber die Sequenzen oder den Verlauf der Anteile der Sequenzen über δ .

4.2 *MSE*-Effizienz verschiedener Designs

Da im Normalfall die *MSE*-Optimalität bei der Wahl des Designs keine (entscheidende) Rolle spielt und deswegen nicht nur *MSE*-optimale Pläne gewählt werden, ist es sinnvoll, die Effizienz eines Designs zu betrachten. Als Effizienz wird das Verhältnis zwischen dem optimalen (minimalen) *MSE* und dem *MSE* des vorliegenden Designs bezeichnet. Da

der MSE minimiert wird, die Effizienz aber üblicherweise zwischen 0 und 1 liegen soll, wird die Effizienz eines Versuchsplans d wie folgt definiert:

$$Eff(d) = MSE_{opt}/MSE(d).$$

Im Folgenden wird die Effizienz für die Fälle $p \leq t$ und $p > t$ von je drei verschiedenen Versuchsplänen untersucht: d_{s_1} bzw. d_{s_3} , d_{s_2} bzw. d_{s_4} und d_{opt} , den optimalen Plan zum Schätzen der Behandlungseffekte im Modell mit carryover-Effekten. Weiter sei wieder $v = \frac{(t-1)^2}{n}$.

Auch hier werden zwei Fälle unterschieden. Zunächst sei $p > t$. Der optimale MSE hängt (wie in Behauptung 4.1 gezeigt) nicht von δ ab. Er berechnet sich zu:

$$MSE_{opt} = \frac{pt(t-1)^2}{n((t-1)p^2 + r^2 - tr)}.$$

Offensichtlich gilt

$$Eff(d_{opt}) = 1,$$

da das MSE -optimale und das optimale Design zum Schätzen der Behandlungseffekte nach Behauptung 4.1 identisch sind.

Für das Design d_{s_3} berechnet sich der MSE zu:

$$MSE(d_{s_3}) = \frac{pt(t-1)^2}{n(t-1)(p^2 - r^2)} + \delta \frac{(p(p-1) + (t-r)(r-1))^2}{(p^2 - r^2 + t(r-p^2))^2}.$$

Damit berechnet sich die Effizienz zu:

$$Eff(d_{s_3}) = \frac{MSE_{opt}}{MSE(d_{s_3})} = \frac{\overbrace{pt(t-1)^2((t-1)p^2 + r(r-t))}^{\epsilon_d}}{e_d + \delta n((p-r)(p+r-1) + t(r-1))^2}.$$

Liegen keine carryover-Effekte vor, d.h. ist $\delta = 0$ hat dieser Plan Effizienz 1 (da er in diesem Fall optimal ist). Die Effizienz dieses Designs geht mit wachsendem δ gegen 0.

Für das Design d_{s_4} berechnet sich der MSE zu:

$$MSE(d_{s_4}) = \frac{pt(t-1)^2}{n((t-1)p^2 + r^2 - tr)} + \delta \frac{((r-t)(r-1) - p(p-1) + pt(p-t))^2}{(p^2 - r^2 + t(r-p^2))^2}.$$

Damit errechnet sich die Effizienz zu:

$$Eff(d_{s_4}) = \frac{MSE_{opt}}{MSE(d_{s_4})} = \frac{e_d}{e_d + \delta n((t-1)p^2 + (1-t^2)p + (r-t)(r-1))^2}.$$

Die Effizienz verhält sich analog wie die von d_{s_3} , insbesondere ist sie 1 für $\delta = 0$.

Betrachte nun $p \leq t$. Zunächst sei $\delta \in [0, \delta_1)$. Offensichtlich gilt hier

$$Eff(d_{s_1}) = 1.$$

Es gilt:

$$MSE_{opt} = MSE(d_{s_1}) = \frac{v}{(p-1)} + \frac{\delta}{p^2}.$$

Für das Design d_{s_2} berechnet sich der MSE zu:

$$MSE(d_{s_2}) = \frac{vp}{(p+1)(p-2)}.$$

Damit berechnet sich die Effizienz zu:

$$Eff(d_{s_2}) = \frac{MSE_{opt}}{MSE(d_{s_2})} = \frac{(\delta(p-1) + p^2v)(p^2 - p - 2)}{vp^3(p-1)}.$$

Die Effizienz wächst mit δ und beträgt $1 - 2/(p(p-1))$ an der Stelle $\delta = 0$.

Das optimale Design im Model mit carryover-Effekten, das Kushner-Design, besteht aus einer Mischung von $\pi = 1 - \frac{1}{t(p-1)}$ Sequenzen s_1 und $1 - \pi$ Sequenzen s_2 . Es ist nicht zu verwechseln mit dem MSE -optimalen Design, welches zu MSE_{opt} führt. Der MSE des Kushner-Designs d_{opt} berechnet sich zu:

$$MSE(d_{opt}) = \frac{pt(p-1)v}{pt(p-1)^2 - 2} + \delta \frac{(p-1)^2(t-pt+1)^2}{(pt(p-1)^2 - 2)^2}.$$

Damit berechnet sich die Effizienz zu:

$$\begin{aligned} Eff(d_{opt}) &= \frac{MSE_{opt}}{MSE(d_{opt})} \\ &= \frac{(vp^2 + \delta(p-1))(p(p-1)^2t - 2)^2}{p^2(p-1)^2((p-1)((p-1)t - 1)^2\delta + vpt(p(p-1)^2t - 2))}. \end{aligned}$$

An der Stelle $\delta = 0$ beträgt die Effizienz $1 - 2/(pt(p-1)^2)$, die sowohl von t als auch p abhängt, aber nah an 1 (und somit nah am Wert des MSE -optimalen Designs) ist.

Betrachte nun $\delta > \delta_1$. Es ergibt sich nun, dass der optimale MSE von δ abhängt. Mit der Mischung der Sequenzen s_1 und s_2 wie in Korollar 4.8 ergibt sich:

$$MSE_{opt} = \frac{pv}{n(p+1)(p-2)} + \frac{(pv)^2}{\delta(-p^3 + 2p^2 + p - 2)^2}.$$

Dadurch errechnet sich die Effizienz des Designs d_{s_1} zu:

$$Eff(d_{s_1}) = \frac{MSE_{opt}}{MSE(d_{s_1})} = \frac{vp^3((p-1)^2(p^2-p-2)\delta - vp)}{\delta(p-1)(p+1)^2(p-2)^2(vp^2 + \delta(p-1))}.$$

Die Effizienz fällt rasch gegen 0, wenn δ wächst.

Genau umgekehrt verhält sich die Effizienz von Design d_{s_2} , da der Anteil von Sequenzen s_2 im MSE -optimalen Design mit wachsendem δ steigt. Die Effizienz berechnet sich zu:

$$Eff(d_{s_2}) = \frac{MSE_{opt}}{MSE(d_{s_2})} = 1 - \frac{vp}{\delta(p-1)^2(p+1)(p-2)}$$

und strebt gegen 1 für großes δ .

Die letzte, aber bedeutendste Effizienz, ist die Effizienz des universell optimalen Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte. Diese berechnet sich zu:

$$Eff(d_{opt}) = \frac{MSE_{opt}}{MSE(d_{opt})} = \frac{((p^3 - 2p^2 + p)t - 2)^2}{\delta(p-1)^3(p-2)^2(p+1)^2} \times \frac{vp(vp - (p-1)^2(p-2)(p+1)\delta)}{(1-p)(t(1-p)+1)^2\delta - vpt(p(p-1)^2t-2)}.$$

Die Effizienz wächst zunächst mit δ bis zu einem Punkt, an dem d_{opt} der MSE -optimale Plan ist. Dieser Punkt existiert nach Korollar 4.8. Danach fällt sie, aber nicht so schnell wie die Effizienz von d_{s_1} .

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das optimale Design zum Schätzen der Behandlungseffekte hoch effizient im Sinne des MSE ist - zumindest solange δ klein genug ist.

4.3 Anwendung an zwei Beispielen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der vorherigen Abschnitte an zwei Beispielen angewandt.

Zunächst wird der Fall $p > t$ betrachtet. Mit der Behauptung 4.1 folgt, dass das MSE -optimale Design ein optimales Design zum Schätzen der Behandlungseffekte ist. Wie in Beispiel 4.6.4 aus Bose und Dey (2009) sei $p = 6$ und $t = 3$. Dann existiert ein exaktes optimales Design für $n = 54$. Mit Behauptung 4.1 ist $\pi_1 = 4/9$, d.h. es gibt 24 Behandlungssequenzen aus der Klasse $s_3 = [123123]$ und 30 Behandlungssequenzen aus der Klasse $s_4 = [112233]$.

In Abbildung 4.1 auf der nächsten Seite sind die Effizienzen dieser drei Designs dargestellt. Die Effizienz von d_{s_3} als auch von d_{s_4} fällt schnell, wenn δ steigt, aber die Effizienz von d_{s_3} ist immer geringer als die von d_{s_4} . Da das MSE -optimale und das optimale Design zum Schätzen der Behandlungseffekte zusammenfallen, hat dieses Design Effizienz 1. Liegen keine carryover-Effekte vor, ist also $\delta = 0$, so haben alle Designs die Effizienz 1.

Folglich lautet hier die Empfehlung, das optimale Design d_{opt} zu benutzen, da es in jeder Hinsicht, d.h. sowohl zum Schätzen der Behandlungseffekte im Modell mit und ohne carryover-Effekte als auch im Sinne des MSE optimal ist. In dieser Situation besteht d_{opt} (nach Behauptung 4.1) zum Anteil $\pi = 4/9$, d.h. 24 Behandlungen, aus Sequenzen der Art $[123123]$ und zum Anteil $5/9$, d.h. 30 Einheiten, aus Sequenzen der Form $[112233]$.

An dieser Stelle sei auf den Unterschied zwischen symmetrischen und perfekt symmetrischen Designs verwiesen. In Cheng und Wu (1980) wird in Gleichung (3.1) ein Design für $t = 3$ und $p = 6$ angegeben, welches nur 9 Einheiten benötigt, symmetrisch ist und sich genauso wie das eben beschriebene Beispiel verhält. Es besteht jedoch aus drei Sequenzklassen, neben Sequenzen s_3 und s_4 zusätzlich Sequenzen der Art $[122331]$. Das Design ist jedoch nicht perfekt symmetrisch, da beispielsweise die Sequenz $[322113]$ nicht auftritt, jedoch eine Vertauschung der Behandlungsnamen von $[122331]$ ist. Somit zeigt sich, dass die Beschränkung auf perfekt symmetrische Designs in der exakten Versuchsplanung zu einer Vergrößerung des Experiments führen kann. Da in der Arbeit jedoch nur approximative Designs betrachtet werden und daher n lediglich in Beispielen benötigt wird und die praktische Relevanz in der Effizienz der Designs liegt, ist die Beschränkung auf perfekt symmetrische Designs sinnvoll.

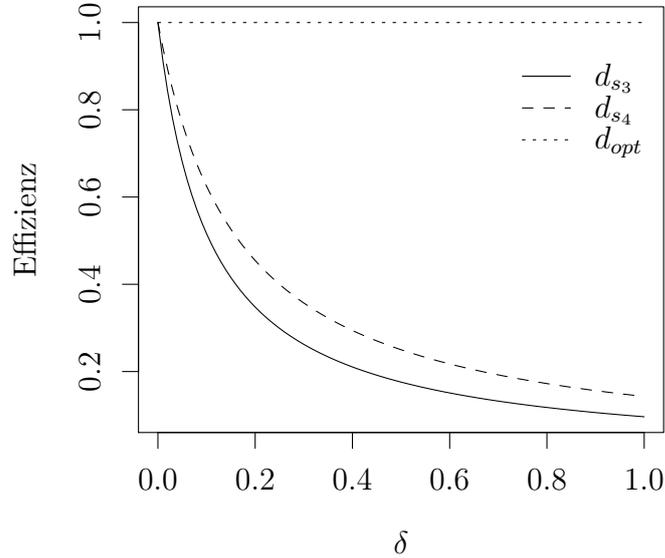


Abbildung 4.1: *MSE*-Effizienzen für die Designs d_{s_3} (durchgezogene Linie), d_{s_4} (gestrichelte Linie) und d_{opt} (gepunktete Linie) für die Parameter $p = 6, t = 3, n = 54$ und $\delta \in [0, 1]$.

Sei nun $p \leq t$ mit $p = 3$ und $t = 4$. In Bose und Dey (2009) wird in Beispiel 4.6.2 ein exaktes Design für $n = 48$ vorgeschlagen, welches zum Anteil $\frac{7}{8}$, d.h. 42 Einheiten, aus Behandlungssequenzen $s_1 = [123]$ und zum Anteil $\frac{1}{8}$, d.h. 6 Einheiten, aus Sequenzen $s_2 = [122]$ besteht. Aus den Behauptungen 4.7 und 4.8 ist bekannt, dass die optimale Aufteilung der Sequenzen von δ und t abhängt. Der Wert δ_1 berechnet sich zu $\frac{1 \cdot 9 \cdot 9}{48 \cdot 1 \cdot 4 \cdot 2} = \frac{27}{128} \approx 0.21$. Der *MSE*-optimale Anteil von Behandlungssequenzen s_1 ist in Abbildung 4.2 auf der nächsten Seite dargestellt. Der optimale Anteil fällt stark mit größer werdendem δ_1 , wird aber nie 0. An der Stelle $\delta = 1$ ist der optimale Anteil noch bei 0.15. Mit diesem Wissen ist es möglich, die Effizienzen der drei konkurrierenden Designs zu berechnen. Diese sind in Abbildung 4.3 auf Seite 39 abgebildet. Es ist nicht überraschend, dass die Effizienz von d_{s_2} mit δ wächst und dass die Effizienz von d_{s_1} mit wachsendem δ sinkt. Der interessanteste Verlauf ist der des optimalen Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte. Hier steigt die Effizienz zunächst auf 1 an, fällt danach aber wieder ab. Dabei hat d_{opt} eine höhere Effizienz als d_{s_1} . Da der optimale Anteil von s_1 , π im Bereich $(0, 1]$ liegt, gibt es eine

4.3 Anwendung an zwei Beispielen

Stelle δ , sodass die Designs d_{s_1} und d_{opt} Effizienz 1 haben, aber keine Stelle, sodass gilt: $Eff(d_{s_2}) = 1$.

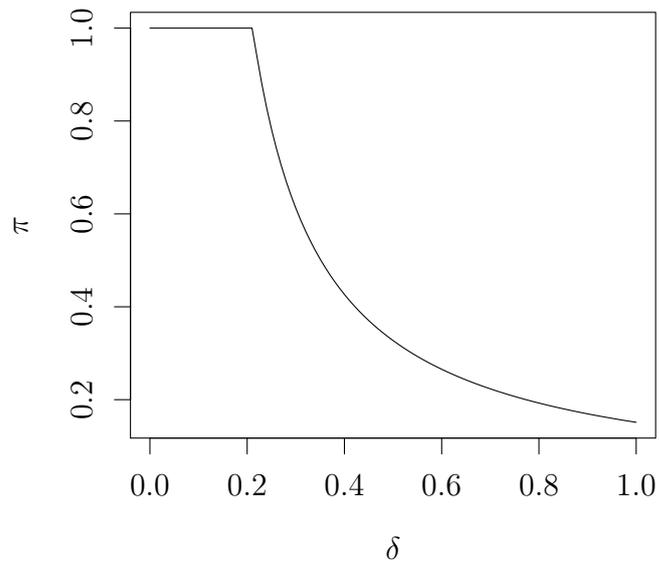


Abbildung 4.2: Anteil π der Sequenzen s_1 in Abhängigkeit von δ für $p = 3, t = 4$ und $n = 48$.

Es zeigt sich wieder, dass optimale Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte im Modell mit und ohne carryover-Effekte sehr effizient im Sinne des MSE sind, solange δ klein ist.

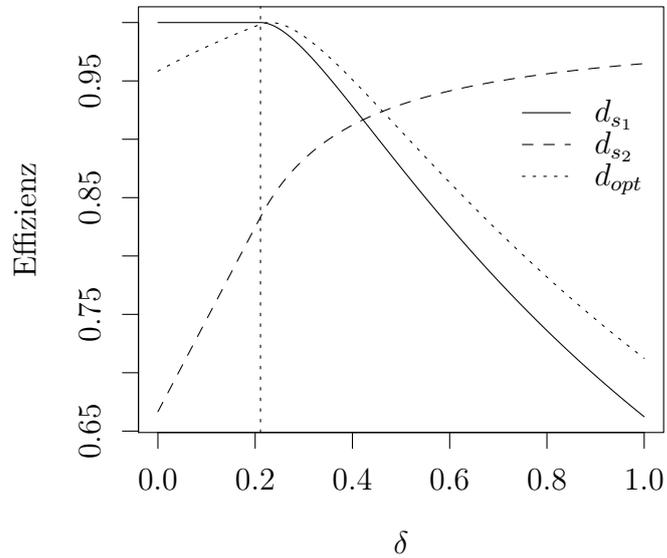


Abbildung 4.3: *MSE*-Effizienzen für die Designs d_{s_1} (durchgezogene Linie), d_{s_2} (gestrichelte Linie) und d_{opt} (gepunktete Linie) für die Parameter $p = 3, t = 4, n = 48$ und $\delta \in [0, 1]$. Die vertikale, gestrichelte Linie markiert den Punkt δ_1 .

5 Erweiterung des Modells und $MSE_{A,\delta}$ -Optimalität

In diesem Kapitel werden die Methoden der vorherigen Kapitel erweitert. Zunächst wird gezeigt, dass die erarbeiteten Ergebnisse auch auf ein Modell mit Periodeneffekten übertragbar sind. Danach wird mit der MSE_A -Optimalität ein weiteres Konzept der MSE -Optimalität vorgestellt.

5.1 Optimale Designs für das Modell mit Periodeneffekten

In der Praxis werden häufig neben Einheiten- auch Periodeneffekte betrachtet. So ist es in der Sensorik bekannt, dass insbesondere die erste Periode anders bewertet wird als spätere Perioden. Wird das Modell um einen Periodeneffekt erweitert, so erweitert sich das Modell (2.1) zu

$$y = \mu + P\alpha + B\beta + T_d\tau + L_d\rho + \varepsilon,$$

wobei α der Vektor der Periodeneffekte und $P = 1_n \otimes I_p$ die zugehörige Designmatrix ist. Die Informationsmatrix des Modells kann dann (mit einem Argument von Kunert und Martin (2000)) wie folgt geschrieben werden:

$$\begin{aligned}\tilde{M}_{d11} &= T_d^T \omega^\perp ([P, B]) T_d \\ \tilde{M}_{d12} &= H_t L_d^T \omega^\perp ([P, B]) T_d \\ \tilde{M}_{d22} &= H_t L_d^T \omega^\perp ([P, B]) L_d H_t\end{aligned}$$

Es gilt für den $MSE(d)$ eines (perfekt) symmetrischen Designs:

$$MSE(d) = \frac{(t-1)^2}{tr(\tilde{M}_{d11})} + \delta \left(\frac{tr(\tilde{M}_{d12})}{tr(\tilde{M}_{d11})} \right)^2.$$

Dadurch ändern sich die Berechnungen der Spuren $tr(\tilde{M}_{d11})$ und $tr(\tilde{M}_{d12})$ für dieses Modell. Insbesondere ist es nicht mehr möglich, die Spuren eines Designs als gewichtete Spuren der Behandlungssequenzen darzustellen. Nach Cheng und Wu (1980) können diese Spuren wie folgt berechnet werden:

$$tr(\tilde{M}_{d11}) := n\tilde{q}_{d11} = nq_{d11} - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^t \sum_{k=1}^p l_{dik}^2 + \frac{1}{np} \sum_{i=1}^t r_{di}^2$$

und

$$tr(\tilde{M}_{d12}) := n\tilde{q}_{d12} = nq_{d12} - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^t \sum_{k=1}^p l_{dik}\tilde{l}_{dik} + \frac{1}{np} \sum_{i=1}^t r_{di}\tilde{r}_{di}.$$

Dabei bezeichnet l_{dik} die Häufigkeit von Behandlung i in Periode k , \tilde{l}_{dik} die Häufigkeit von Behandlung i in Periode $k-1$, wobei gilt $\tilde{l}_{di1} = 0$, r_{di} die Häufigkeit von Behandlung i und \tilde{r}_{di} die Häufigkeit von Behandlung i in den ersten $p-1$ Perioden. q_{d11} und q_{d12} sind die entsprechenden Werte aus dem Modell ohne Periodeneffekte.

Beispiel 4.6 in Kunert (1983) zeigt, dass nicht-symmetrische Designs existieren, für die $\tilde{M}_{d12} = 0$, aber $M_{d12} \neq 0$ gilt. Weiter gilt, dass $tr(\tilde{M}_{d12}) \neq tr(M_{d12})$ nur erreicht werden kann, wenn $tr(\tilde{M}_{d11}) < tr(M_{d11})$ gilt. Somit vergrößert sich die Varianz der Schätzer im Design in jedem Fall und es folgt direkt, dass für sehr kleine carryover-Effekte (und insbesondere für den Fall nicht-existierender carryover-Effekte) die optimalen Designs im Modell ohne Periodeneffekte optimal bleiben.

Da für perfekt symmetrische Designs $\forall 1 \leq i \leq p, 1 \leq k \leq p : l_{dik} = \frac{r_{di}}{p}$ und $\forall 1 \leq i \leq p, 1 \leq k \leq p : \tilde{l}_{dik} = \frac{r_{di}}{p-1}$ gilt, folgt direkt $tr(\tilde{M}_{d11}) = nq_{d11}$ und $tr(\tilde{M}_{d12}) = nq_{d12}$. Deswegen gelten für den Fall $p > t$ die Ergebnisse aus Behauptung 4.1 auch für das Modell mit Periodeneffekten.

Erneut ist der Fall $p \leq t$ komplizierter. Zunächst wird gezeigt, dass für eine große Klasse von Designs der Verlust in der Spur $tr(\tilde{M}_{d11})$ größer als der mögliche Gewinn für

$|tr(\tilde{M}_{d12})|$ ist. Hier bezeichnen Gewinn und Verlust jeweils den Unterschied zum (perfekt) symmetrischen Design.

Behauptung 5.1. Sei $\tilde{\Omega}_{t,n,p}$ die Menge aller Designs mit t Behandlungen, n Einheiten und p Perioden, für die gilt, dass alle Behandlungen gleich häufig auftreten, d.h. $r_{di} = \frac{np}{t}$, $1 \leq i \leq t$.

Ist $d \in \tilde{\Omega}_{t,n,p}$, so gilt, dass

$$tr(T_d^T \omega(\omega^\perp(B)P)T_d) \geq |tr(H_t L_d^T \omega(\omega^\perp(B)P)T_d)|.$$

Beweis. Aus der Cauchy-Schwarzschen-Ungleichung ist bekannt, dass $|\tilde{q}_{d12}| \leq \sqrt{\tilde{q}_{d11}\tilde{q}_{d22}}$. Analog gilt für den orthogonalen Projektor $Q = \omega(\omega^\perp(B)P) = \omega^\perp(B) - \omega^\perp(B)P = \frac{1}{n}PP^T - \frac{1}{np}1_{np}1_{np}^T$:

$$tr(T_d^T QT_d) tr(H_t L_d^T QL_d H_t) \geq |tr(H_t L_d^T QT_d)|^2.$$

Es ist weiterhin bekannt, dass $tr(T_d^T QT_d)$ der Verlust in \tilde{M}_{d11} und $|tr(H_t F_d^T QT_d)|$ der Gewinn in \tilde{M}_{d12} ist. Somit reicht es zu zeigen, dass $tr(T_d^T QT_d) \geq tr(H_t L_d^T QL_d H_t)$ gilt. Es gilt:

$$\begin{aligned} tr(T_d^T QT_d) &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^p (l_{dij} - \bar{l}_{d\cdot j})^2 - \frac{1}{np} \sum_{i=1}^t (r_{di} - \bar{r}_d)^2 \\ tr(H_t L_d^T QL_d H_t) &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^t \sum_{j=0}^{p-1} (l_{dij} - \bar{l}_{d\cdot j})^2 - \frac{1}{np} \sum_{i=1}^t (\tilde{r}_{di} - \bar{\tilde{r}}_d)^2 \\ &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^p (l_{dij} - \bar{l}_{d\cdot j})^2 - \frac{1}{np} \sum_{i=1}^t (r_{di} - \bar{r}_d)^2 \\ &\quad - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^t (l_{dip} - \bar{l}_{d\cdot p})^2 + \frac{2}{np} \sum_{i=1}^t (r_{di} - \bar{r}_d)(l_{dip} - \bar{l}_{d\cdot p}) \\ &\quad - \frac{1}{np} \sum_{i=1}^t (l_{dip} - \bar{l}_{d\cdot p})^2 \\ &= tr(T_d^T QT_d) - \frac{1}{np} \sum_{i=1}^t (p+1)(l_{dip} - \bar{l}_{d\cdot p})^2 \\ &\quad + \frac{2}{np} \sum_{i=1}^t (r_{di} - \bar{r}_d)(l_{dip} - \bar{l}_{d\cdot p}) \end{aligned}$$

Für $r_{di} = \frac{np}{t}$, $1 \leq i \leq t$ gilt:

$$\frac{2}{np} \sum_{i=1}^t (r_{di} - \bar{r}_{d.})(l_{dip} - \bar{l}_{d.}) = 0$$

und daher:

$$\text{tr}(H_t L_d^T Q L_d H_t) - \text{tr}(T_d^T Q T_d) = -\frac{1}{np} \sum_{i=1}^t (p+1) (l_{dip} - \bar{l}_{d.p})^2 \leq 0.$$

□

Mit diesem Ergebnis kann nun gezeigt werden, dass für jedes Design d aus der Klasse aller Designs, in der jede Behandlung gleich häufig auftritt, immer ein symmetrisches Design d^* gefunden werden kann, welches eine kleinere oder gleich große Verzerrung hat und dessen Varianz ebenfalls nicht größer ist.

Behauptung 5.2. Sei $3 \leq p \leq t$ und sei $\tilde{\Delta}_{t,p}$ die Menge aller perfekt symmetrischer (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden.

Dann gilt: $\forall d \in \tilde{\Omega}_{t,n,p} \exists d^* \in \tilde{\Delta}_{t,p}$ mit $\left(\frac{\tilde{q}_{d12}}{\tilde{q}_{d11}}\right)^2 \geq \left(\frac{q_{d^*12}}{q_{d^*11}}\right)^2$ und $q_{d^*11} \geq \tilde{q}_{d11}$. Für d^* gilt dann: $MSE(d^*) \leq MSE(d)$.

Beweis. Fall 1: $\left(\frac{\tilde{q}_{d12}}{\tilde{q}_{d11}}\right)^2 \geq \left(\frac{1}{p}\right)^2$.

Definiere d_{s_1} als das perfekt symmetrische Design, das nur Behandlungssequenzen s_1 enthält. Dann gilt:

$$\left(\frac{q_{d_{s_1}12}}{q_{d_{s_1}11}}\right)^2 = \left(\frac{1}{p}\right)^2 \leq \left(\frac{\tilde{q}_{d12}}{\tilde{q}_{d11}}\right)^2.$$

Mit $\tilde{q}_{d11} \leq q_{d11} \leq q_{d_{s_1}11}$ folgt die Behauptung.

Fall 2: $\left(\frac{\tilde{q}_{d12}}{\tilde{q}_{d11}}\right)^2 < \left(\frac{1}{p}\right)^2$ und $q_{d12} \geq 0$.

Dann folgt $B_d > 1$ und damit $\tilde{q}_{d11} \leq \tilde{q}_{d11} \leq q_{d_{s_2}11}$ mit d_{s_2} dem Design, das nur aus Sequenzen s_2 besteht. Da $q_{d_{s_2}12} = 0$ folgt: $\left(\frac{\tilde{q}_{d12}}{\tilde{q}_{d11}}\right)^2 \geq \left(\frac{\tilde{q}_{d_{s_2}12}}{\tilde{q}_{d_{s_2}11}}\right)^2$ und $q_{d_{s_2}11} \geq q_{d11}$. Damit folgt die Behauptung.

Fall 3: $\left(\frac{\tilde{q}_{d12}}{\tilde{q}_{d11}}\right)^2 < \left(\frac{1}{p}\right)^2$ und $q_{d12} < 0$.

Sei d_2 das perfekt symmetrische Design, das aus Behandlungssequenzen s_1 mit Anteil

5.1 Optimale Designs für das Modell mit Periodeneffekten

$\pi = |\tilde{q}_{d12}| \frac{p}{p-1}$ und Behandlungssequenzen s_2 mit Anteil $1 - \pi$ besteht.

Dann gilt nach Konstruktion $|\tilde{q}_{d12}| = |q_{d212}|$ und $q_{d211} = p - 1 - \frac{2}{p} + \frac{2|\tilde{q}_{d12}|}{p-1}$.

Die Spuren \tilde{q}_{d11} und $|\tilde{q}_{d12}|$ können in die aus dem Modell ohne Periodeneffekte (die 'alten' Spuren) und die Veränderung durch den Periodeneffekt aufgespalten werden. Es ergeben sich dann $\tilde{q}_{d11} = q_{d11} - q_{d11,diff}$ und $|\tilde{q}_{d12}| \geq |q_{d12}| - |q_{d12,diff}|$. Mit Behauptung 5.1 ergibt sich: $0 \leq |q_{d12,diff}| \leq q_{d11,diff}$.

Es reicht $\tilde{q}_{d11} < \tilde{q}_{d211}$ zu zeigen. Es gilt

$$\begin{aligned} q_{d211} - \tilde{q}_{d11} &= p - 1 - \frac{2}{p} + \frac{2|\tilde{q}_{d12}|}{p-1} - \tilde{q}_{d11} \\ &\geq p - 1 - \frac{2}{p} + \frac{2}{p-1} (|q_{d12}| - |q_{d12,diff}|) \\ &\quad - q_{d11} + q_{d11,diff} \\ &\geq p - 1 - \frac{2}{p} + \frac{2}{p-1} |q_{d12}| - q_{d11} + \frac{p-3}{p-1} |q_{d12,diff}| \\ &\geq p - 1 - \frac{2}{p} + \frac{2}{p-1} |q_{d12}| - q_{d11} \end{aligned}$$

Ist \tilde{d} eine (beliebige) Mischung aus Behandlungssequenzen s_1 und s_2 , ergibt sich

$$\frac{2}{p-1} |q_{\tilde{d}12}| - q_{\tilde{d}11} = \frac{2}{p} - p + 1$$

und mit Behauptung 4.4 folgt:

$$\frac{2}{p-1} |q_{d12}| - q_{d11} \geq \frac{2}{p} - p + 1$$

für (ein beliebiges) Design d . Insgesamt gilt

$$q_{d211} - \tilde{q}_{d11} \geq 0$$

und damit folgt die Behauptung. □

Somit können die Berechnungen für das Modell ohne Periodeneffekte auf eine große Klasse von Designs im Modell mit Periodeneffekt ausgeweitet werden. Es bleiben jedoch zwei offene Fragen.

Für $p = 2$ lässt sich der vorherige Beweis nicht übertragen. Hedayat und Zhao (1990) führen ein Verfahren ein, welches das Problem von optimalen Versuchsplänen im Crossover Design auf ein einfaches Blockdesign überträgt. Auch dieses Verfahren ist nicht übertragbar und so bleibt die Problemstellung für $p = 2$ eine offene Frage für die Klasse aller Designs bei denen alle Behandlungen gleich häufig auftreten.

Ohne diese Einschränkung kann gezeigt werden, dass die Vollständigkeit perfekt symmetrischer Designs nicht vorliegt. Für den Fall $p = 2$ existieren, symmetrische, aber nicht perfekt symmetrische Designs, deren Schätzer im Modell mit Periodeneffekt erwartungstreu sind (vgl. Hedayat und Zhao 1990; Kunert 1983). Diese Designs können dadurch konstruiert werden, dass in der ersten Periode nur eine Behandlung auftaucht und in der zweiten Periode jede Behandlung gleich häufig. So ein Design sei

$$d_1 = \begin{bmatrix} A & A & A & A \\ A & A & B & B \end{bmatrix}$$

für $p = t = 2$ und $n = 4$. Die Perioden entsprechen hier den Zeilen. Für dieses Design gilt im Modell mit Periodeneffekt: $n\tilde{q}_{d_1 12} = 0$, während für das zugehörige perfekt symmetrische Design

$$d_2 = \begin{bmatrix} A & A & B & B \\ A & B & A & B \end{bmatrix}$$

$n\tilde{q}_{d_2 12} = nq_{d_2 12} = -1$ gilt. Es kann kein perfekt symmetrisches Design mit $q_{d_1 2} = 0$ gefunden werden. Es gilt weiter für d_1 $n\tilde{q}_{d_1 11} = 1$. Für ein perfekt symmetrisches Design fallen die Werte aus dem Modell und ohne Periodeneffekt zusammen. Damit ergibt sich für ein perfekt symmetrisches Design d_π , welches zum Anteil π aus der Sequenz $s_1 = [12]$ und zum Anteil $1 - \pi$ aus der Sequenz $s_2 = [11]$ besteht, für den MSE (vgl. Behauptung 4.5) für $t = p = 2$ und $n = 4$:

$$MSE(d_\pi) = \frac{(t-1)^2}{n\pi} + \frac{1}{4}\delta = \frac{1}{4\pi} + \frac{1}{4}\delta \geq \frac{1}{4}(1 + \delta)$$

während für d_1 gilt (da $M_{d_1 11}$ und $M_{d_1 12}$ vollständig symmetrisch sind):

$$MSE(d_1) = 1$$

gilt. Somit gilt für $\delta > 3$: $MSE(d_1) < MSE(d_\pi)$ und die Vollständigkeit perfekt symmetrischer Designs ist für $p = 2$ widerlegt. Dieses Design widerspricht jedoch nicht der Vollständigkeit für die Klasse der Designs, in der jede Behandlung gleich häufig auftritt.

Ebenso offen bleibt die Frage, ob die symmetrischen Designs eine vollständige Klasse für sämtliche Designs sind. Es ist zu beachten, dass sich die Beispiele von Kunert (1983) allesamt auf den Fall $p > t$ beziehen und daher an dieser Stelle zu keinen Problemen führen.

5.2 $MSE_{A,\delta}$ -Optimalität

Der bisherige Ansatz der $MSE_{E,\delta}$ -Optimalität lässt sich als Minimum des maximalen MSE interpretieren und hat somit die selbe Idee wie die E-Optimalität beim Suchen optimaler Designs für Behandlungseffekte. Azaïs und Druilhet (1997) präsentieren einen anderen Ansatz, indem sie die mittlere Verzerrung über alle ϱ_i für die $\delta = \varrho_i^T H_t \varrho_i$ gilt, betrachten. Auf den MSE übertragen lässt sich das $MSE_{A,\delta}$ -Kriterium für ein Design, deren Informationsmatrix im Modell ohne carryover-Effekte Rang $t - 1$ hat, wie folgt definieren:

$$MSE_{A,\delta}(d) = \sigma^2 tr(M_{d11}^+) + \delta \frac{1}{t-1} \sum_{i=1}^{t-1} \lambda_i(M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12}).$$

Da

$$\lambda_1(M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12}) \leq \sum_{i=1}^{t-1} \lambda_i(M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12})$$

gilt, folgt mit der Abschätzung aus Behauptung 3.3

$$MSE_{A,\delta}(d) = \frac{(t-1)^2}{tr(M_{d11})} + \delta \frac{1}{t-1} \frac{(tr(M_{d12}))^2}{(tr(M_{d11}))^2}.$$

Für (perfekt) symmetrische Designs berechnet sich der $MSE_{A,\delta}$ zu

$$MSE_{A,\delta}(d) \geq \frac{(t-1)^2}{tr(M_{d11})} + \delta \frac{(tr(M_{d12}))^2}{(tr(M_{d11}))^2},$$

da alle Eigenwerte identisch sind.

Somit kann nur gezeigt werden, dass ein symmetrisches Design maximal die $(t - 1)$ -fache quadrierte Verzerrung eines beliebigen nicht-symmetrischen Designs mit gleichen Spuren M_{d11} und M_{d12} hat. Insbesondere gilt aber weiterhin, dass die Varianz eines Designs mit gleicher Spur M_{d11} durch das symmetrische Design minimiert wird.

Für den Fall $p > t$ lässt sich einfach zeigen, dass symmetrische Designs eine vollständige Klasse unter allen möglichen Designs bilden, da hier Designs konstruiert werden können, die die Varianz der Schätzer minimieren und deren Schätzer erwartungstreu sind. Es ergibt sich ein weiteres Korollar zu Behauptung 4.1:

Korollar 5.3. *Sei $p > t$ und $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden.*

Sei d^ das Design, welches aus Sequenzen s_3 mit Anteil*

$$\pi_1 = 1 - \frac{(r - 1)(t - r) + p(p - 1)}{pt(p - t)}$$

und aus Sequenzen s_4 mit Anteil $\pi_2 = 1 - \pi_1$ besteht. Dann gilt:

$$\forall d \in \Delta_{t,p} : MSE_A(d) \geq MSE_A(d^*).$$

Beweis. Folgt direkt aus Behauptung 4.1, da $q_{d^*12} = 0$ gilt und d^* universell optimal ist, d.h. q_{d11} maximiert. □

Für $p \leq t$ ist die Vollständigkeit symmetrischer Designs ein offenes Problem. Es ist zu beachten, dass die Varianz eines symmetrischen Designs immer maximal so groß ist wie die eines nicht-symmetrischen Designs bei gleicher Spur. Daher ist maximal ein Gewinn in der quadrierten Verzerrung möglich. Ebenso macht die Vorstellung, dass in einem symmetrischen Design Ausreißer des $MSE_{A,\delta}$ in beide Richtungen vermieden werden, da jede Behandlung und auch jeder carryover-Effekt gleich häufig auftreten, die Optimalität von symmetrischen Designs glaubwürdig. Es ist somit plausibel, dass symmetrische Designs auch im Falle der $MSE_{A,\delta}$ -Optimalität eine vollständige Klasse bilden. Simulationen bestätigen diesen Eindruck, dass die untere Schranke für den MSE_A eines beliebigen Designs d die eines symmetrischen Designs mit gleichen Spuren von M_{d11} und M_{d12} ist. Dieses Verhalten lässt sich auch im Fall $p > t$ beobachten, gleichwohl hier die

Vollständigkeit symmetrischer Designs bereits durch die Konstruktion verzerrungsfreier Designs begründet ist. Insbesondere für die nicht-symmetrischen Beispiele aus Kunert (1983) wird die Schranke für symmetrische Designs eingehalten.

Eine Beschränkung auf symmetrische Designs kann zusätzlich durch die Optimalität dieser Designs in nahezu allen relevanten Optimalitätskriterien gerechtfertigt werden. Die Ähnlichkeit der unteren Schranken für das $MSE_{A,\delta}$ - und $MSE_{E,\delta}$ -Kriterium führt dazu, dass sich sämtliche Ergebnisse aus dem vorherigen Kapitel übertragen lassen. (Wobei δ durch $(t-1)\delta$ ersetzt werden muss.) Insbesondere die Beschränkung auf die Behandlungssequenzen s_1 und s_2 bzw. s_3 und s_4 ist auch hier möglich. Da für die Behandlungseffekte in der Regel universell optimale Designs gefunden werden, die dann sowohl E - als auch A -optimal sind, ist auch die Berechnung der Effizienzen (und damit der Schlussfolgerungen) übertragbar.

Neben dem A - und dem E -Kriterium existieren noch weitere Optimalitätskriterien wie die D - oder MV -Optimalität. Für viele dieser Kriterien gilt die universelle Optimalität für die Schätzer der Behandlungseffekte nach Kiefer (1975). Für diese Optimalitätskriterien ist bislang kein MSE -Pendant entwickelt worden. Da die Interpretation von $MSE_{E,\delta}$ und $MSE_{A,\delta}$ allerdings bereits die praktisch relevanten Fälle (Minimierung des durchschnittlichen oder des maximalen MSE) abdeckt, findet eine weitere Beschäftigung hiermit an dieser Stelle nicht statt. Stattdessen werden im Folgenden verschiedene Modellierungen des carryover-Effekts betrachtet.

6 Weitere Modellierungen des carryover-Effektes

Das additive Modell, das bislang betrachtet wurde, ist für viele Anwendungen auf Grund der Simplität des Modells, nicht angemessen. Daher wurden weitere Modelle entwickelt, carryover-Effekte zu modellieren. In diesem Kapitel werden die Ergebnisse des Kapitels 4 auf andere Modellierungen des carryover-Effektes übertragen.

6.1 Modell mit proportionalen carryover-Effekten

Wurde bislang der carryover-Effekt unabhängig vom (direkten) Behandlungseffekt der selben Behandlung betrachtet, ist eine Idee, dass Behandlungs- und carryover-Effekt einer Behandlung proportional zusammenhängen. Kempton, Ferris und David (2001) greifen diese Idee auf und schlagen das Modell mit proportionalen carryover-Effekten vor. In diesem Modell ist der carryover-Effekt proportional zum Behandlungseffekt der Behandlung, die in der Vorperiode verabreicht wurde, d.h. das Modell 2.1 wird zu

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \tau_{d(i,j)} + \kappa\tau_{d(i,j-1)} + \varepsilon_{ij} \quad (6.1)$$

bzw. in Matrixschreibweise

$$Y = \mu + P\alpha + B\beta + T_d\tau + \kappa L_d\tau + \varepsilon.$$

Dabei ist $\kappa \in \mathbb{R}$ der Proportionalitätsfaktor. Insbesondere in der Sensometrie ist dieses Modell sehr plausibel. So kann der starke Geschmack eines Produkts stärker auf die nächsten Produkte wirken als wenn überhaupt gar keine Geschmacksnerven angesprochen

werden. Da $\kappa \in \mathbb{R}$ ist, schließt dies insbesondere negative κ (d.h. ein großer Haupteffekt führt zu negativem carryover) und $|\kappa| > 1$ (d.h. der carryover-Effekt ist größer als der Haupteffekt) ein. Für beide Fälle gibt es plausible Anwendungen. Das Hauptproblem dieses Modells ist, dass es nicht mehr linear für die Schätzung der Haupt- und carryover-Effekte ist. Durch die Nicht-Linearität ist zum Beispiel das A -Kriterium abhängig von den wahren Behandlungsparametern und dem Proportionalitätskoeffizienten.

In der Literatur finden sich verschiedene Möglichkeiten, mit diesem Problem umzugehen. Kempton, Ferris und David (2001) schlagen vor, statt des A -Kriteriums den Erwartungswert des A -Kriteriums zu verwenden. Dieses Kriterium nennen sie IA . Hierfür benötigt es Vorwissen bzw. Annahmen über die Verteilung von Behandlungseffekten und Proportionalitätskoeffizient. Alternativ schlagen sie das MA -Kriterium vor, das (analog zum E -Kriterium) den maximalen Wert für das A -Kriterium betrachtet. Dieser Ansatz wird auch von Bailey und Kunert (2006) verfolgt. Dabei beschränken sie sich auf den (praktisch relevanten) Fall, dass $|\kappa| \leq 1$ gilt. Sie zeigen, dass ein vollständig balanziertes Design, d.h. heißt ein Youden-Design, bei welchem zusätzlich die carryover-Effekte in den Blöcken sowie im gesamten Design als auch die Anzahl von Behandlungen in denen zwei voneinander verschiedene Behandlungen in den $(p - 1)$ -sten Perioden auftreten gleich ist, optimal im Sinne des IA -Kriteriums für einen beliebigen Proportionalitätsfaktor ist, wenn die Klasse der konkurrierenden Designs auf alle Designs, bei denen keine Behandlung direkt wiederholt wird, eingeschränkt wird. Ohne diese Einschränkung sind diese Designs für einen großen Bereich von $|\kappa|$ optimal. Im Gegensatz zu Bailey und Kunert (2006) setzen Bose und Stufken (2007) voraus, dass κ bekannt ist und berechnen dann optimale Designs. Durch das Fehlen der Linearität ist es nicht möglich, einen Plan zu finden, der unabhängig vom Proportionalitätskoeffizienten optimal ist, sondern nur Pläne, die in Abhängigkeit von κ optimal sind. Bose und Stufken (2007) geben für ganz konkrete Fälle von p und t optimale Designs an. Es zeigt sich, dass bereits für relativ simple Fälle wie $p = 4, t = 2$ unterschiedliche Designs optimal (für negativen Proportionalitätsfaktor das Design, dass nur aus Sequenzen der Klasse [1122] besteht; für positiven Proportionalitätsfaktor, das Design, dass nur aus Sequenzen der Klasse [1212] besteht) sind. Zheng (2013) verallgemeinert diese Ergebnisse und entwickelt Designs, die A -optimal unabhängig von κ sind und erweitert für die anderen Optimalitäten die Bereiche von κ , für die ein Design optimal ist. Dafür gibt er Bedingungen an, die denen von Kushner (1997) ähneln. Sein Vorgehen ist dabei bayesianisch, da eine a priori Verteilung des

Proportionalitätskoeffizienten in die Kriterien aufgenommen wird. Er zeigt, dass die universell optimalen Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte für einen großen Bereich des Proportionalitätskoeffizienten optimal bleiben, unabhängig davon, welches Design gewählt wird.

Das Modell mit proportionalen carryover-Effekten lässt sich als Spezialfall des additiven Modells, für das $\rho = \kappa\tau$ gilt, ausdrücken. Dieser Zusammenhang ermöglicht es, die Ergebnisse des vorherigen Kapitels auf dieses Modell zu übertragen. Dabei ist zu beachten, dass die Berechnung der carryover-Effekte sowie von optimalen Designs für das Modell mit carryover-Effekten durch die Nicht-Linearität deutlich erschwert wird, die Definition von M_{dij} und somit auch der Spuren q_{dij} jedoch identisch bleiben. Für den MSE bedeutet dies, dass der MSE nun als schlechtest möglicher Fall für $\tilde{\delta} = (\kappa\tau)^T(\kappa\tau) = \kappa^2\delta$ und nicht mehr für $\delta = \varrho^T\varrho$ definiert wird. Es ergibt sich

$$\begin{aligned} MSE(d) &= \max_{\tilde{\delta}=(\kappa\tau)^T(\kappa\tau)} (\sigma^2 tr(M_{d11}^+) + (\kappa\tau)^T M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12}(\kappa\tau)) \\ &= \sigma^2 tr(M_{d11}^+) + \tilde{\delta} \lambda_1 (M_{d12}^T M_{d11}^+ M_{d11}^+ M_{d12}). \end{aligned} \quad (6.2)$$

Analog zum additiven Modell gilt hier für (perfekt) symmetrische Designs, dass das Maximum angenommen wird, wenn $1_t^T \tau = 0$ und damit $\kappa^2 \tau^T \tau = \kappa^2 \tau^T H_t \tau$ gilt.

Für den Fall zweier Behandlungen, $t = 2$ ist das Modell mit proportionalen carryover-Effekten ein Spezialfall des additiven Modells (Bailey und Kunert 2006). Daher kann $t \geq 3$ angenommen werden. Die Behandlungssequenzen seien wie zuvor definiert.

Durch das Übertragen der Ergebnisse des vorherigen Kapitels ergeben sich folgende Ergebnisse:

Behauptung 6.1. *Sei $p > t$ und sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden.*

Sei d^ das Design aus Behauptung 4.1, das heißt, das Design, welches aus Behandlungssequenzen s_3 mit Anteil*

$$\pi_1 = 1 - \frac{(r-1)(t-r) + p(p-1)}{pt(p-t)}$$

und aus Behandlungssequenzen s_4 mit Anteil $\pi_2 = 1 - \pi_1$ besteht.

Dann gilt:

1. $\forall d \in \Delta_{t,p} : MSE(d) \geq MSE(d^*)$
2. d^* ist universell optimal im Modell ohne carryover-Effekte und $\mathcal{E}_{g,\lambda_0}$ -optimal im Modell mit proportionalen carryover-Effekten. $\mathcal{E}_{g,\lambda_0}$ ist dabei die von Zheng (2013) vorgeschlagene Variante der E-Optimalität, wobei g eine a priori-Verteilung der Behandlungseffekte und λ_0 der Proportionalitätskoeffizient ist. Dieses Kriterium maximiert den minimalen Eigenwert der verschieden von Null ist, wobei diese Werte dann über die a priori-Verteilung g integriert werden.

Beweis. 1. Folgt aus Behauptung 4.1, da $q_{d^*12} = 0$ und q_{d^*11} maximiert wird.

2. Folgt mit Korollar 2 in Zheng (2013) und Behauptung 4.1.

□

Somit lassen sich zumindest für den Fall $p > t$ Designs finden, die sowohl im Modell mit als auch ohne carryover-Effekte optimal zum Schätzen der Behandlungseffekte und zudem MSE -optimal sind. Es ist zu beachten, dass nur für den Spezialfall der $\mathcal{E}_{g,\lambda_0}$ -Optimalität das optimale Design zum Schätzen der Behandlungseffekte nicht vom Proportionalitätskoeffizienten abhängt.

Auch für den Fall $p \leq t$ lassen sich die Ergebnisse nahezu vollständig übertragen. Zunächst gilt für $p = 2 < t$:

Behauptung 6.2. Sei $2 = p \leq t$ und sei $\Delta_{t,2}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und 2 Perioden.

Definiere d_{s_1} als ein symmetrisches Design, welches nur Sequenzen $s_1 = [1, 2]$ enthält.

Dann gilt:

$$\min_{d \in \Delta_{t,2}} MSE(d) = MSE(d_{s_1}).$$

Beweis. Folgt mit Behauptung 4.5, wenn $\delta := \tilde{\delta}$ gilt.

□

Für $3 \leq p \leq t$ lassen sich ebenfalls die Ergebnisse des additiven Modells übertragen. Es gilt:

Behauptung 6.3. Sei $3 \leq p \leq t$ und sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden.

Definiere d_{s_1} als das symmetrische Design, das nur aus Sequenzen s_1 besteht.

Dann gilt $\forall d \in \Delta_{t,p}$: Ist $\tilde{\delta} \leq \frac{(t-1)^2 p^2}{n(p-1)(p+1)(p-2)}$, dann ist $MSE(d_{s_1}) \leq MSE(d)$.

Beweis. Folgt mit Behauptung 4.7, wenn $\delta := \tilde{\delta}$ gilt. □

Auch für größeres $\tilde{\delta}$ lässt sich die entsprechende Behauptung umformen zu:

Behauptung 6.4. Sei $3 \leq p \leq t$ und sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden.

Sei d^* ein symmetrisches Design mit Sequenzen s_1 mit Anteil

$$\pi^* = \frac{(t-1)^2 p(p(1-p) + 2)}{2(t-1)^2 p - n\tilde{\delta}(p-1)^2(p+1)(p-2)}$$

und Sequenzen s_2 mit Anteil $1 - \pi^*$.

Dann gilt $\forall d \in \Delta_{t,p}$: Wenn

$$\tilde{\delta} > \frac{(t-1)^2 p^2}{n(p-1)(p+1)(p-2)} = \tilde{\delta}_1 : MSE(d^*) \leq MSE(d).$$

Beweis. Folgt mit Behauptung 4.8, wenn $\delta := \tilde{\delta}$ gilt. □

Für die Effizienzen der verschiedenen Designs gilt, dass sämtliche Ergebnisse aus Abschnitt 4.2 für den Fall $p > t$ auf das Modell mit proportionalen carryover-Effekten übertragbar sind. Dabei muss nur δ durch $\tilde{\delta}$ ersetzt werden. Da zudem in diesem Fall $Eff(d_{opt}) = 1$ gilt, wird auf eine nähere Betrachtung in diesem Fall verzichtet.

Dasselbe gilt ebenfalls für den Fall $p \leq t$, wenn Optimalität $\mathcal{E}_{g,\lambda_0}$ -Optimalität bedeutet. Da nur diese unabhängig vom (unbekannten) Proportionalitätskoeffizienten ist, ist diese Wahl aber sinnvoll und passend zur MSE_E -Optimalität. Daher können auch hier die Ergebnisse aus Abschnitt 4.2 übertragen werden, wenn δ durch $\tilde{\delta}$ ersetzt wird.

In der Anwendung lassen sich die Beispiele von Abschnitt 4.3 komplett übertragen. Durch den Proportionalitätskoeffizienten werden die Grenzen und die Anteile verändert, der Verlauf bleibt aber gleich. Da an dieser Stelle kein zusätzlicher Nutzen entsteht, wird auf eine konkrete Berechnung verzichtet.

Zusammenfassend lässt sich für das proportional carryover-Modell festhalten, dass das universell optimale Design aus dem Modell ohne carryover-Effekte empfehlenswert ist, so lange der Proportionalitätskoeffizient betragsmäßig klein ist. Ist der Koeffizient groß, so sollte der carryover-Effekt ohnehin ins Modell mit aufgenommen werden und die Frage nach der *MSE*-Optimalität stellt sich nicht. In diesem Fall sollte das optimale Modell zum Schätzen der Behandlungseffekte benutzt werden.

6.2 Modell mit self- und mixed-carryover-Effekten

Einer der größten Nachteile des (gewöhnlichen) additiven Modells ist, dass es nicht darin unterscheidet, ob eine Behandlung wiederholt oder eine andere Behandlung verabreicht wird. Senn (2002, Abschnitt 10.3.2) weist darauf hin, dass diese Annahme konträr zur den Grundannahmen der Pharmakokinetik ist. Ein Ausweg bieten Afsarinejad und Hedayat (2002): Sie schlagen das Modell mit self- und mixed-carryover-Effekten vor. Im diesem Modell unterscheidet sich der carryover-Effekt für eine Behandlung, je nachdem ob die Behandlung wiederholt wird (dann tritt der self-carryover-Effekt auf) oder ob eine andere Behandlung verabreicht wird (dann tritt der mixed-carryover-Effekt auf).

In Matrixschreibweise ergibt sich das Modell:

$$Y = \mu + P\alpha + B\beta + T_d\tau + G_d\gamma + S_d\xi + \varepsilon, \quad (6.3)$$

mit μ, P, B und T_d wie zuvor und G_d und S_d den Designmatrizen für den mixed- bzw. den self-carryover-Effekt. Es gilt $L_d = S_d + G_d$.

Auch für dieses Design existieren Ergebnisse für optimale Designs. Afsarinejad und Hedayat (2002) geben einige (exakte) Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte an. Diese Ergebnisse werden durch Kunert und Stufken (2002) für approximative Designs erweitert. Sie zeigen, dass für $3 \leq p \leq 2t$ und $t \geq 3$ ein Design, welches nur aus den Sequenzen s_1 bzw. s_3 besteht, universell optimal ist. Hedayat und Stufken (2003) vergleichen Optimalität und Effizienz verschiedener Designs für das additive Modell und das Modell mit self- und mixed-carryover-Effekten. Dabei stellen sie fest, dass die optimalen Designs sehr verschieden sind und empfehlen, ein Design zu wählen, welches effizient für verschiedene Modelle ist. Hedayat und Yan (2008) und Wilk und Kunert (2015) berechnen optimale Designs mit autoregressiven Fehlern. Auch hier sind

die optimalen Designs aus Kunert und Stufken (2002) für einen großen Bereich des Autoregressionsparameters optimal. Druilhet und Tinsson (2014) betrachten die Summe von self- und Behandlungseffekt, den totalen Effekt, der sich bspw. als Effekt eines Medikaments, das durchgehend eingenommen wird, motivieren lässt. Hierbei verwenden sie jedoch zusätzlich noch die Struktur von circular Designs.

Da $L_d = G_d + S_d$ gilt, lassen sich einige Ergebnisse des additiven Modells übertragen. Die gemeinsame Informationsmatrix der drei Arten von Effekten lässt sich wie folgt darstellen:

$$\begin{aligned} M_d &= \begin{pmatrix} M_{d11} & M_{d12} & M_{d13} \\ M_{d21} & M_{d22} & M_{d23} \\ M_{d31} & M_{d32} & M_{d33} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} T'_d \omega^\perp ([B P]) T_d & T'_d \omega^\perp ([B P]) G_d & T'_d \omega^\perp ([B P]) S_d \\ G'_d \omega^\perp ([B P]) T_d & G'_d \omega^\perp ([B P]) G_d & G'_d \omega^\perp ([B P]) S_d \\ S'_d \omega^\perp ([B P]) T_d & S'_d \omega^\perp ([B P]) G_d & S'_d \omega^\perp ([B P]) S_d \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Da $L_d = G_d + S_d$ ist, gelten die Abschätzungen aus Behauptung 3.3 im Modell ohne Periodeneffekt und aus Behauptung 5.2 für das Modell mit Periodeneffekt weiter. Insbesondere bleibt die Vollständigkeit der Klasse der symmetrischen Designs erhalten. Dabei ist zu beachten, dass sich M_{d12} und folglich auch q_{d12} aus dem additivem Modell hier auf zwei Summanden verteilen. Die Beschränkung auf symmetrische Designs ergibt eine deutliche Vereinfachung der Berechnung des MSE . Sei $q_{dij} = tr(M_{dij})$, dann berechnet sich der MSE für ein symmetrisches Design zu

$$MSE(d) = \frac{(t-1)^2}{n q_{d11}} + \left(\frac{q_{d12}}{q_{d11}} \right)^2 \delta_1 + 2 \left(\frac{q_{d12} q_{d13}}{q_{d11}^2} \right) \delta_{12} + \left(\frac{q_{d13}}{q_{d11}} \right)^2 \delta_2, \quad (6.4)$$

mit $\delta_1 = \gamma^T H_t \gamma$, $\delta_2 = \xi^T H_t \xi$ und $\delta_{12} = \gamma^T H_t \xi$.

Die Berechnung der Spuren für die Behandlungssquenzen (und damit auch für die Spuren der Informationsmatrix eines Designs d) $q_{11}(s)$, $q_{12}(s)$ und $q_{13}(s)$ ähnelt denen des additiven Modells. Es gilt, dass $q_{11}(s)$ identisch bleibt und dass sich $q_{12}(s)$ des additiven

Modells in $q_{12}(s) + q_{13}(s)$ aufspaltet. In Kunert und Stufken (2002) werden die Spuren für die einzelnen Sequenzen berechnet. Es ergeben sich:

$$\begin{aligned}
 q_{11}(s) &= p - \frac{1}{p} \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \\
 q_{12}(s) &= -\frac{1}{p} \sum_{m=1}^t f_{s,m} \tilde{f}_{s,m} \\
 q_{13}(s) &= p - 1 - \sum_{m=1}^t \tilde{f}_{s,m} - \frac{1}{p} \sum_{m=1}^t f_{s,m} \check{f}_{s,m}
 \end{aligned}$$

mit $f_{s,m}$ der Häufigkeit der Behandlung m in der Sequenz, $\tilde{f}_{s,m}$ die Häufigkeit, mit der der mixed-carryover-Effekt von Behandlung m in der Sequenz s auftritt und $\check{f}_{s,m}$ die Häufigkeit, mit der der self-carryover-Effekt von Behandlung m in der Sequenz s auftritt. Es gilt, dass $q_{11}(s)$ und $q_{13}(s)$ immer größer oder gleich 0 sind und dass $q_{13}(s) = 0$ genau dann gilt, wenn kein self-Effekt auftritt, d.h. keine Behandlung in der nächsten Periode wiederholt wird. Weiter gilt, dass $q_{12}(s)$ kleiner oder gleich 0 ist und (analog zu $q_{13}(s)$) $q_{12}(s) = 0$ genau dann gilt, wenn kein mixed-carryover-Effekt auftritt, das heißt, wenn in jeder Periode die selbe Behandlung verabreicht wird. Daher gilt, dass $q_{12}(s) q_{13}(s)$ kleiner oder gleich 0 ist. Es ist zu beachten, dass im Allgemeinen nicht $q_{d12} q_{d13} = \sum_s q_{12}(s) q_{13}(s)$ gilt.

Das Finden optimaler Designs ist dadurch deutlich erschwert, da nicht nur drei Parameter betrachtet werden, sondern zusätzlich δ_{12} sowohl positiv als auch negativ sein kann. Daher gibt es hier erneut eine starke Abhängigkeit vom konkreten Aussehen der carryover-Effekte. Da eine Beschränkung auf festes δ_1, δ_2 sowie δ_{12} im Allgemeinen zu speziell ist und in der Praxis untauglich ist - dafür müsste das konkrete Aussehen der self- sowie der mixed-carryover-Effekte bekannt sein - und auch die Effizienz eines Versuchsplans von dann drei unbekanntem Parametern abhängt, erfolgt im Folgenden eine Beschränkung auf Spezialfälle.

Gilt $\gamma = \xi$, d.h. sind die self- und die mixed-carryover-Effekte identisch, so ergibt sich das additive Modell und die Ergebnisse für dieses Modell gelten fort.

Neben diesem gibt es zwei weitere Spezialfälle von besonderer Bedeutung, die in den nächsten Abschnitten untersucht werden.

Zum Ersten der Fall, wenn der carryover-Effekt nur auftritt, wenn die nachfolgende Behandlung die gleiche ist. Das heißt, im Modell (6.3) ist $\gamma = 0$. Dieses Modell wird decay-Modell genannt (vgl. Ozan und Stufken 2010).

Da in diesem Modell zwei Terme des MSE 0 werden, vereinfacht sich die Berechnung MSE -optimaler Designs.

Behauptung 6.5. *Sei $d \in \Delta_{t,p}$, wobei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) symmetrischer Designs mit t Behandlungen und p Perioden ist. Dann gilt für das decay-Modell:*

1. *Ist $p \leq t$: $MSE(d_{s_1}) = \min_{d \in \Delta_{t,p}} MSE(d)$.*
2. *Ist $p > t$: $MSE(d_{s_3}) = \min_{d \in \Delta_{t,p}} MSE(d)$.*

Beweis. Da die Behandlungssequenzen s_1 und s_3 $\sum_{m=1}^t f_{s,m}^2$ minimieren, maximieren d_{s_1} bzw. d_{s_3} q_{d11} . Da $q_{d13} = 0$ für beide Designs gilt, folgt die Behauptung. \square

Der andere Spezialfall ist das no-carryover-into-self-Modell. In diesem Modell tritt der carryover-Effekt nur auf, wenn die nächste Behandlung verschieden von der gerade verabreichten Behandlung ist. Analog zum decay-Modell bedeutet dies, dass $\xi = 0$ im Modell (6.3) gilt und daher der MSE nur von q_{d11} und q_{d12} abhängt. Es ist zu beachten, dass das Maximieren von $q_{11}(s)$ und Minimieren von $|q_{12}(s)|$ (und somit auch von $(q_{d11})^2$ und $(q_{d12})^2$) entgegelaufen, da $q_{11}(s)$ $|q_{12}(s)|$ nur zugleich maximiert oder minimiert werden können.

Sei zunächst $p \leq t$. Wie zuvor kann die Klasse der konkurrierenden Sequenzen stark eingeschränkt werden.

Behauptung 6.6. *Sei $p \leq t$ und sei $\mathcal{S} = \{s_1, \dots, s_{p-1}\}$ die Menge der Behandlungssequenzen s_j , $1 \leq j \leq p-1$ mit $s_j = [1, \dots, p-j, \underbrace{p-j+1, \dots, p-j+1}_{j \text{ mal}}]$, d.h. in den ersten $p-j$ Perioden unterscheidet sich jede Behandlung von den anderen während in den letzten j Perioden eine weitere Behandlung fortlaufend wiederholt wird. Dann gilt: das MSE -optimale Design im no-carryover-into-self-Modell ist eine Mischung von höchstens zwei Elementen aus \mathcal{S} .*

Beweis. Zunächst gilt, dass für eine beliebige, aber feste, Sequenz s der Wert von $|q_{12}(s)|$ minimiert werden kann, wenn die Behandlungen so geordnet werden, dass möglichst viele Behandlungen auf sich selbst folgen und dass Behandlung $i + 1$ mindestens so häufig wie Behandlung i vorkommt. Die dabei entstehende Sequenz hat den gleichen Wert für $q_{11}(s)$.

Im zweiten Schritt können Dopplungen in den Perioden 1 bis $p - j$ durch andere, nicht in der Sequenz s vorkommende, Behandlungen ersetzt werden. In diesem Schritt bleibt $q_{12}(s)$ konstant, $q_{11}(s)$ wird aber maximiert. Somit ergeben sich die Sequenzen $s_i \in \mathcal{S}$. Somit ergibt sich eine vollständige Klasse durch Designs, bei denen jede Sequenz aus \mathcal{S} ist.

Im nächsten Schritt wird die Klasse weiter auf Designs, die nur aus zwei Sequenzen von \mathcal{S} bestehen, beschränkt. Mit steigendem $j = f_{s,t_p}$ sinken sowohl $q_{11}(s)$ als auch $|q_{12}(s)|$. Die Ableitung des Quotienten $Q^2 = \left(\frac{q_{12}(s)}{q_{11}(s)}\right)^2$ nach f_{s,t_p} lautet:

$$\frac{\partial Q^2}{\partial f_{s,t_p}} = \frac{-2}{(f_{s,t_p} + p - 1)^3}.$$

Das bedeutet, der Quotient Q^2 sinkt mit steigendem f_{s,t_p} . Da der Einfluss von Q^2 mit wachsendem δ_1 wächst, ist die Betrachtung von $s_i \in \mathcal{S}$ sinnvoll.

Während $q_{12}(s)$ linear in f_{s,t_p} fällt, fällt $q_{11}(s)$ quadratisch. Dadurch wird für gegebenes q_{d12} die Größe q_{d11} maximal, wenn d aus einer Mischung aus zwei Sequenzen s_k und s_{k+1} besteht, für die $q_{12}(s_k) < q_{d12} \leq q_{12}(s_{k+1})$ gilt. Wird hier bspw. s_k durch s_{k-1} ersetzt, so erhöht sich der Anteil von s_{k+1} im Design \tilde{d} , damit $q_{\tilde{d}12} = q_{d12}$ erreicht werden kann. Das führt aber dazu, dass $q_{\tilde{d}11} \leq q_{d11}$ gilt, obwohl $q_{11}(s_{k-1}) \geq q_{11}(s_k)$ gilt. Die Überlegung kann ganz analog für das Ersetzen von s_{k+1} durch s_{k+2} geführt werden. Somit gilt, dass jede Sequenz $s_i \in \mathcal{S}$ (und damit das Design, welches nur aus Behandlungssequenzen s_i besteht) für mindestens einen Wert δ_1 (für $i = p - 1$ ist dies evtl. ∞) *MSE*-optimal ist. Damit kann die Suche nach optimalen Designs auf die Klasse von Designs, die nur aus den Sequenzen s_j und $s_{j+1}, j \in \{1, \dots, p - 2\}$, bestehen, beschränkt werden. \square

Mit diesem Wissen ist es nun möglich, optimale Designs zu berechnen. Das Vorgehen ist dabei algorithmisch.

Behauptung 6.7. Sei $p \leq t$. Sei $d \in \Delta_{t,p}$ mit $\Delta_{t,p}$ der Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden. Sei $\mathcal{S} = \{s_1, \dots, s_{p-1}\}$ die Menge der

Behandlungssequenzen s_j mit $s_j = [1, \dots, p-j, \underbrace{p-j+1, \dots, p-j+1}_{j \text{ mal}}]$. Dann ergibt sich das MSE -optimale Design im no-carryover-into-self-Modell durch folgenden Algorithmus:

1. Berechne für alle $s \in \mathcal{S}$ den Wert $MSE(d_s)$, d.h. den MSE des Designs, das nur aus Behandlungssequenzen s_j besteht. Wähle k , so dass gilt: $d_{s_k} = \arg \min_{s \in \mathcal{S}} MSE(d_s)$.
2. Definiere \mathcal{S}_1 als die Menge aller approximativer Designs mit Sequenz s_{k-1} mit Anteil π und Sequenz s_k mit Anteil $(1 - \pi)$ und \mathcal{S}_2 als die Menge aller approximativer Designs mit Behandlung s_k mit Anteil π und Sequenz s_{k+1} mit Anteil $(1 - \pi)$.
3. Berechne das minimale $MSE(d)$ für sowohl $d \in \mathcal{S}_1$ als auch $d \in \mathcal{S}_2$. Das Minimum dieser beiden ist der minimale MSE und das zugehörige Design d das MSE -optimale Design.

Dieser Algorithmus ermöglicht, MSE -optimale Designs für das no-carryover-into-self Modell für gegebene Parameter zu berechnen. Es scheint, als wäre für die meisten Werte von δ_1 ein Design, welches nur aus einer Sequenz besteht MSE -optimal.

Im Fall $p > t$ bleibt die Struktur von \mathcal{S} ähnlich. Die Überlegungen aus dem Beweis von Behauptung 6.7 können auf diesen Fall übertragen werden. Sei $s \in \mathcal{S}$ so, dass die Behandlung in der letzten Periode mindestens so häufig wie jede andere Behandlung verabreicht wird. Zur Maximierung von $q_{12}(s)$ bei gleichbleibendem $q_{11}(s)$ werden sämtliche Wiederholungen einer Behandlung hintereinander ausgeführt. Die so transformierte Sequenz kann dann im folgendem bei gleichbleibendem $q_{12}(s)$ so verbessert werden, dass alle Behandlungen in den ersten Perioden $p - j$ Perioden so gleichmäßig wie möglich vorkommen, das heißt, unterscheiden sich die Behandlungshäufigkeiten zweier Behandlungen um mehr als 1, so ist eine Behandlung, die häufiger in der Sequenz vorkommt gegen eine der weniger häufigen auszutauschen.

Somit ergibt sich für jede Behandlungshäufigkeit der Behandlung in der letzten Periode f_{s,t_p} eine Sequenz, die in die Menge der konkurrierenden Sequenzen aufgenommen wird. Beispielsweise ist für $p = 8$ und $t = 3$ die minimale Häufigkeit der Behandlung in der letzten Periode $f_{s,t_p} = 3$ und $\mathcal{S} = \{[11222333], [11223333], [12233333], [12333333], [12222222]\}$. Mit dieser Menge kann nun der Algorithmus von Behauptung 6.7 angewendet werden. Es ergeben sich ähnliche Ergebnisse wie im Fall $p \leq t$.

Wie bereits gesehen, hängt das MSE -optimale Design im no-carryover-into-self-Modell stark von δ_1 ab und eine Reihe von Sequenzen kann für einzelne Werte von δ_1 optimal sein. Für das self- und mixed-carryover Modell existieren nur wenige Ergebnisse für optimale Designs. Es ist jedoch festzustellen, dass häufig ein vollständig balanciertes ('strongly balanced') Design (universell) optimal ist.

In der Praxis kann häufig angenommen werden, dass δ_1 klein ist. (Anderenfalls ist eine Auswertung ohne carryover-Effekte nicht zu empfehlen und die MSE -Optimalität verliert an dieser Stelle einen Teil ihrer Berechtigung.) Für kleines δ_1 gilt jedoch, dass d_{s_1} MSE -optimal ist. In der folgenden Behauptung wird diese Grenze berechnet.

Behauptung 6.8. *Sei $p \leq t$ und sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden. Im no-carryover-into-self-Modell gilt dann:*

$$\delta_1 \leq \frac{(p(t-1))^2}{n(p^2 - 3p + 2)} : MSE(d_{s_1}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,p}.$$

Beweis. Da für $\delta_1 = 0$ d_{s_1} - MSE -Optimal ist, folgt mit Behauptung 6.7, dass für δ_1 nahe 0 das MSE -optimale nur aus Sequenzen s_1 und $s_2 \in \mathcal{S}$ besteht. Daher kann für gegebenes δ_1 der Anteil π_{opt} von Sequenzen s_1 berechnet, der den $MSE(d)$ minimiert. Es ergibt sich als Ableitung

$$\frac{\partial \pi_{opt}}{\partial \delta_1} = \frac{-(np(t-1)^2(p^2 - 3p + 2)^2)}{(-2p(t-1)^2 + \delta_1(n(p^2 - 3p + 2)))^2}.$$

Da die Ableitung negativ ist, folgt, dass π_{opt} mit steigendem δ_1 sinkt. Lösen der Gleichung nach δ_1 , so dass $\pi_{opt} = 1$ gilt, ergibt $\delta_1 = \frac{(p(t-1))^2}{n(p^2 - 3p + 2)}$. \square

Neben den zwei Spezialfällen des decay und no-carryover-into-self-Modells, die die mehrdimensionale Optimierung auf ein eindimensionales Problem zurückführen, sind MSE -optimale Designs für das Modell mit self- und mixed-carryover-Effekten nur sehr schwer zu bestimmen. Aus der Berechnung des MSE (Gleichung (6.4)) ist ersichtlich, dass der $MSE(d)$ (und damit auch das optimale Design) von δ_1 , δ_{12} und δ_2 sowie von q_{d11} , q_{d12} und q_{d13} abhängen. Während δ_1 und δ_2 sowie ihre korrespondierenden quadratischen Terme positiv sind und somit die Suche nach optimalen Designs in eine Richtung lenken, kann δ_{12} sowohl positiv als auch negativ sein. Daher kann unter Umständen ein großer Wert von $|q_{d12}|$ oder $|q_{d13}|$ wünschenswert sein, sofern der andere Term klein bleibt. Dies

widerspricht jedoch den Überlegungen, die bislang getätigt wurden.

Selbst für den Fall $\delta_{12} = 0$ ist das sich ergebende Modell eine Mischung der beiden untersuchten Spezialfälle. Wie gesehen werden kann, sind in beiden Modellen zum Teil völlig andere Behandlungssequenzen optimal. Daher sollte die Suche nach optimalen Designs für allgemeines δ_1 , δ_{12} und δ_2 mit Hilfe von Algorithmen erfolgen.

Es scheint somit nicht sinnvoll nach allgemeinen Lösungen zu suchen. Im Folgenden werden zwei spezielle Situationen betrachtet. Diese sind $t \geq p = 3$ und $t \geq p = 4$, da diese vermutlich für die Anwendung von höchstem Interesse sind. Gerade im Bereich der Pharmazie, aber auch in der Sensorik sind Experimente mit fünf oder mehr Perioden kaum durchführbar.

Tabelle 6.1: Werte von $q_{11}(s)$, $q_{12}(s)$ und $q_{13}(s)$ für die vier möglichen Sequenzen $p = 3$ und $t \geq p$.

s	$q_{11}(s)$	$q_{12}(s)$	$q_{13}(s)$
[123]	2	-2/3	0
[122]	4/3	-1/3	1/3
[121]	4/3	-1	0
[112]	4/3	-2/3	1/3

Im Fall $p = 3$ existieren nur vier mögliche Sequenzen. Diese und die Spuren ihrer Informationsmatrizen sind in Tabelle 6.1 abgebildet. Es ergibt sich, dass das *MSE*-optimale Design in den meisten Fällen (zumindest wenn $\delta_{12} < 0$) eine Mischung aus $s_1 = [123]$ und $s_2 = [122]$ ist, da diese entweder $|q_{12}(s)|$ oder $|q_{13}(s)|$ minimieren und zugleich $q_{11}(s)$ maximieren. Ist δ_{12} hingegen positiv könnte es sein, dass für bestimmte Variationen von γ and ξ weitere Sequenzen (insbesondere [121], welches q_{d12} und gleichzeitig q_{d13} verringern würde) im optimalen Design vorkommen. Da dieser Term als Kovarianz aufgefasst werden kann, scheint die Annahme $\delta_{12} > 0$ realistisch. Ein Produkt welches stark nachwirkt, wenn es auf andere Produkte trifft, hat wahrscheinlich auch starke Nachwirkungen, wenn auf sich selber trifft.

Für die Spezialfälle des decay- sowie des no-carryover-into-self-Modells können konkrete Grenzen berechnet werden. Für das decay-Modell folgt aus Behauptung 6.5, dass ein Design, welches nur aus den Sequenzen [121] (für $t = 2$) oder nur aus Sequenzen [123] (für $t \geq 3$) besteht, optimal ist. Für das no-carryover-into-self-Modell kann der Algorithmus aus Behauptung 6.7 konkret umgesetzt werden. Es ergibt sich:

Behauptung 6.9. Sei $p = 3 \leq t$ und sei $\Delta_{t,3}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und 3 Perioden. Dann gilt im no-carryover-into-self-Modell:

1. Für $\delta_1 \leq \frac{9(t-1)^2}{2n} := \delta_{11} : MSE(s_{s_1}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,3}$.
2. Für $\frac{9(t-1)^2}{2n} < \delta_1 \leq \frac{6(t-1)^2}{n} : Sei d^* das Design, dass zu $\pi_1 = \frac{3(t-1)^2}{-3t^2+6t+\delta_1 n-3} - 1$ Anteilen aus Sequenzen s_1 und zu $\pi = 1 - \pi_1$ Anteilen aus Sequenzen s_2 besteht. Dann ist: $MSE(d^*) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,3}$.$
3. Für $\delta_1 > \frac{6(t-1)^2}{n} := \delta_{12} : MSE(d_{s_2}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,3}$.

Beweis. Die Werte ergeben sich durch Ableiten des MSE . Dass nur die Sequenzen s_1 und s_2 betrachtet werden, folgt mit der Minimierung von $q_{12}(s)$ bei gleichzeitiger Maximierung von $q_{11}(s)$ für alle Sequenzen außer s_1 . \square

Ist $p > t$, so bedeutet dies, dass $p = 3$ und $t = 2$ ist. Damit sind nur noch die unteren drei Sequenzen aus Tabelle 6.1 möglich. Es ergibt sich:

Korollar 6.10. Sei $p = 3 > t = 2$ und sei $\Delta_{2,3}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit 2 Behandlungen und 3 Perioden. Sei $s_1 = [122]$. Dann gilt im no-carryover-into-Modell: $MSE(d_{s_1}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{2,3}$.

Beispielhaft seien im Folgenden $p = 3$, $t = 4$ und $n = 10$. Neben den Ergebnissen, die nur aus einer Sequenz unabhängig von δ_1 bestehen, ist hier vor allen Dingen das no-carryover-into-self-Modell von größerem Interesse. Es gilt, dass für $\delta_1 \leq 81/20$ das Design, das nur aus $s_1 = [123]$ besteht, optimal ist. Für $\delta_1 > 27/5$ hingegen ist das Design optimal, das nur aus Sequenzen $s_2 = [122]$ besteht. Für ein δ_1 , welches dazwischen liegt, ergibt sich als optimaler Anteil von s_1 $\pi = \frac{27}{10\delta_1-27} - 1$. Der Verlauf dieses Anteils ist in Abbildung 6.1 auf der nächsten Seite dargestellt.

Wird der Fall von 4 Perioden betrachtet, so ist die Optimierung komplizierter. Wie in Tabelle 6.2 auf Seite 64 gesehen werden kann, optimieren verschiedene Sequenzen $q_{11}(s)$, $q_{12}(s)$ und $q_{13}(s)$. Daher kann das optimale Design in Abhängigkeit von δ_1 , δ_2 und δ_{12} aus einer Mischung verschiedener Sequenzen bestehen.

Für das decay-Modell sind Designs, die nur aus den Behandlungssequenzen $[1212]$ (für $t = 2$), $[1231]$ (für $t = 3$) bzw. $[1234]$ (für $t \geq 4$) bestehen MSE -optimal. Dies folgt direkt aus Behauptung 6.5.

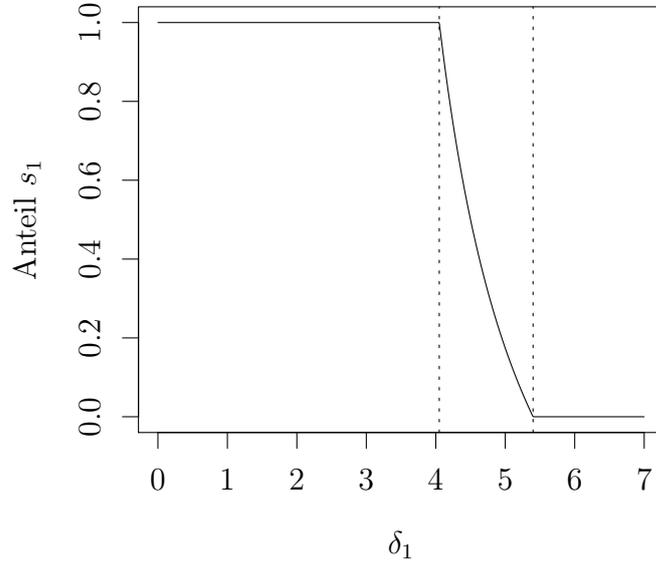


Abbildung 6.1: Anteil der Sequenz $s_1 = [123]$ im no-carryover-into-self-Modell für $p = 3, t = 4$ und $n = 10$. Die gestrichelten Linien markieren die Grenzen, bei denen das MSE -optimale Design aus nur einer Sequenz besteht.

Für das no-carryover-into-self-Modell können konkrete optimale Designs mit Hilfe des Algorithmus berechnet werden. Es ergibt sich:

Behauptung 6.11. Sei $p = 4$ und sei $\Delta_{t,4}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und 4 Perioden. Dann gilt im no-carryover-into-self-Modell:

1. Sei $t = 2$. Sei $s_1 = [1122]$ und $s_2 = [1222]$. Dann gilt:

a) Für $\delta_1 \leq \frac{4(t-1)^2}{n}$: $MSE(d_{s_1}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.

b) Für $\frac{4(t-1)^2}{n} < \delta_1 \leq \frac{6(t-1)^2}{n}$: Sei d^* ein Design, das zum Anteil $\pi_1 = \frac{4(t-1)^2}{-2t^2+4t+\delta_1 n-2} - 1$ aus Sequenz s_1 und zum Anteil $\pi_2 = 1 - \pi_1$ aus Sequenz s_2 besteht. Dann gilt: $MSE(d^*) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.

c) Für $\delta_1 > \frac{6(t-1)^2}{n}$: $MSE(d_{s_2}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.

Tabelle 6.2: Werte von $q_{11}(s)$, $q_{12}(s)$ und $q_{13}(s)$ für einige mögliche Sequenzen für $p = 4$ und $t \geq p$.

s	$q_{11}(s)$	$q_{12}(s)$	$q_{13}(s)$
[1234]	3	-3/4	0
[1233]	5/2	-1/2	1/2
[1231]	5/2	-1	0
[1212]	2	-7/4	0
[1122]	2	-1/2	1
[1222]	3/2	-1/4	1/2

2. Sei $t = 3$. Sei $s_1 = [1233]$ und $s_2 = [1222]$. Dann gilt:

- Für $\delta_1 \leq \frac{20(t-1)^2}{n}$: $MSE(d_{s_1}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.
- Für $\frac{20(t-1)^2}{n} < \delta_1 \leq \frac{24(t-1)^2}{n}$: Sei d^* ein Design, das zum Anteil $\pi_1 = \frac{8(t-1)^2}{-16t^2+32t+\delta_1 n-16} - 1$ aus Sequenz s_1 und zum Anteil $\pi_2 = 1 - \pi_1$ aus Sequenz s_2 besteht. Dann gilt: $MSE(d^*) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.
- Für $\delta_1 > \frac{24(t-1)^2}{n}$: $MSE(d_{s_2}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.

3. Sei $t = 4$. Sei $s_1 = [1234]$ und $s_2 = [1233]$ und $s_3 = [1222]$. Dann gilt:

- Für $\delta_1 \leq \frac{8(t-1)^2}{3n}$: $MSE(d_{s_1}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.
- Für $\frac{8(t-1)^2}{3n} < \delta_1 \leq \frac{10(t-1)^2}{3n}$: Sei d^* ein Design, das zum Anteil $\pi_1 = \frac{12(t-1)^2}{-4t^2+8t+3\delta_1 n-4} - 2$ aus Sequenz s_1 und zum Anteil $\pi_2 = 1 - \pi_1$ aus Sequenz s_2 besteht. Dann gilt: $MSE(d^*) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.
- Für $\frac{10(t-1)^2}{3n} < \delta_1 \leq \frac{20(t-1)^2}{n}$: $MSE(d_{s_2}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.
- Für $\frac{20(t-1)^2}{n} < \delta_1 \leq \frac{24(t-1)^2}{n}$: Sei d^* ein Design, das zum Anteil $\pi_1 = \frac{8(t-1)^2}{-16t^2+32t+\delta_1 n-16} - 1$ aus Sequenz s_2 und zum Anteil $\pi_2 = 1 - \pi_1$ aus Sequenz s_3 besteht. Dann gilt: $MSE(d^*) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.
- Für $\delta_1 > \frac{24(t-1)^2}{n}$: $MSE(d_{s_3}) \leq MSE(d) \forall d \in \Delta_{t,4}$.

Beweis. Die Werte ergeben sich durch Ableiten des MSE . Die jeweils betrachteten Grenzen ergeben sich aus den Anforderungen an \mathcal{S} . □

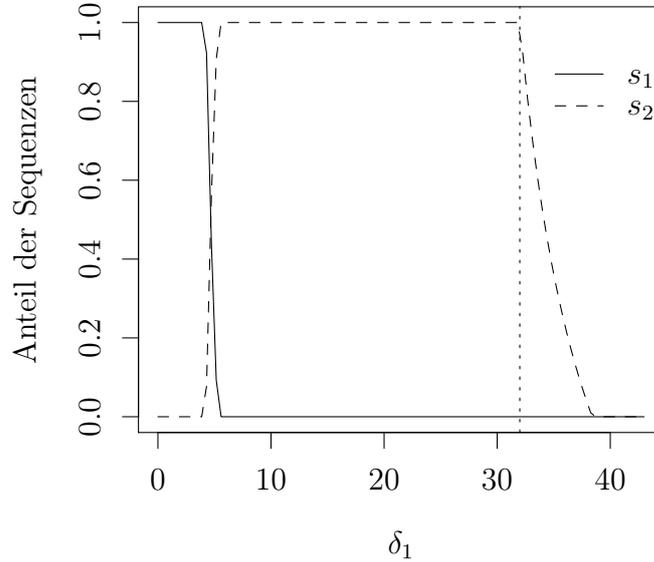


Abbildung 6.2: Anteile der Sequenzen $s_1 = [1234]$ (durchgezogene Linie) und $s_2 = [1233]$ (gestrichelte Linie) im no-carryover-into-self-Modell für $p = 4, t = 5$ und $n = 10$. Die vertikale gestrichelte Linie markiert die Grenze δ_1 , bis zu der das MSE -optimale Design nur aus Sequenzen s_1 und s_2 besteht. Der zu 1 fehlende Teil ist der Anteil von $s_3 = [1333]$.

Sei nun beispielsweise $t = 5, p = 4, n = 10$. Dann gilt für $\delta_1 \leq \frac{64}{15}$, dass das Design, welches nur aus $s_1 = [1234]$ besteht, MSE -optimal ist. Für $\frac{64}{15} < \delta_1 \leq \frac{16}{3}$ ist eine Mischung aus Sequenzen $[1234]$ mit Anteil $\pi_1 = \frac{95}{15\delta_1 - 32} - 2$ und Sequenzen $s_2 = [1233]$ mit Anteil $1 - \pi_1$ optimal. Für den verhältnismäßig großen Bereich von $\frac{16}{3} < \delta_1 < 32$ ist dann das Design, welches nur aus Sequenzen s_2 besteht, optimal. Für den Bereich $32 < \delta_1 < \frac{192}{5}$, welcher nur von theoretischem Interesse ist, da in diesem Fall der carryover-Effekt in jedem Fall mit modelliert werden sollte, ist eine Mischung aus Sequenzen s_2 mit Anteil $\pi_2 = \frac{64}{5\delta - 128} - 1$ und Sequenzen $s_3 = [1222]$ mit Anteil $1 - \pi_2$ MSE -optimal. Schließlich ist für $\delta_2 > \frac{192}{5}$ das Design, das nur aus s_3 besteht, MSE -optimal. Ein Verlauf dieser Anteile ist in Abbildung 6.2 abgebildet.

Es zeigt sich somit, dass für alle praxisrelevanten Fälle eine Mischung aus s_1 und s_2 *MSE*-optimal ist.

Jenseits dieser Betrachtung zeigt sich in den Beispielen die Komplexität bezüglich einer allgemeinen Betrachtung. So ist für den Fall $p = 3$ für negatives δ_{12} klar, dass das *MSE*-optimale Design aus Sequenzen $s_1 = [123]$ und $s_2 = [122]$ besteht, da alle diese Sequenzen für $q_{11}(s)$, $q_{12}(s)$ und auch $q_{13}(s)$ jeweils die beiden besten Werte annehmen. Das Verhältnis dieser Sequenzen hängt von δ_1 , δ_2 und δ_{12} ab, sodass eine Optimierung kompliziert ist. Für $\delta_{12} > 0$ hingegen ist zusätzlich die Sequenz $[112]$ optimal, da sie das Produkt $q_{12}(s)q_{13}(s)$ minimiert und damit unter allen Designs, die nur aus einer Behandlungssequenz bestehen, das Produkt $q_{d12}q_{d13}$ minimal ist. Von einer weiteren Berechnungen allgemeiner optimaler Designs wird auf Grund der Komplexität abgesehen.

6.3 Modell mit links- und rechtsseitigem carryover-Effekt

Ein klassisches Anwendungsgebiet der Versuchsplanung ist die Landwirtschaft. In diesem Bereich gibt es mindestens zwei mögliche Arten, carryover-Effekte zu betrachten. Zunächst kann der zeitliche Aspekt betrachtet werden. Eine Fruchtfolge oder auch das Aufbringen von Pflanzenschutzmitteln kann unter Umständen nicht nur auf die gerade wachsenden Pflanzen sondern auch auf die nachfolgenden Pflanzperioden wirken. Dieser zeitliche Aspekt lässt sich sinnvoll durch ein Crossover Modell darstellen. Hierfür ist die Anwendung der Methoden der vorangegangenen Abschnitte möglich.

Insbesondere in der Landwirtschaft lässt sich das Modell mit links- und rechtsseitigem carryover-Effekt aber auch sehr gut als räumlicher carryover-Effekt motivieren. So ist es möglich, dass sowohl die Bepflanzung der benachbarten Felder Einfluss auf das eigene Feld hat (insbesondere was die Konkurrenz um Nährstoffe und Sonnenlicht angeht) als auch, dass auch hier z.B. Düngemittel, die auf ein Feld aufgetragen werden, Einfluss auf die benachbarten Felder haben. Somit können sowohl links- als auch rechtsseitige Effekte auftreten und das Modell wird zu

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \tau_{d(i,j)} + \rho_{d(i,j-1)} + \kappa_{d(i,j+1)} + \varepsilon_{ij}. \quad (6.5)$$

In Matrixnotation ergibt sich

$$Y = \mu + P\alpha + B\beta + T_d\tau + W_d\rho + R_d\kappa + \varepsilon,$$

mit W_d der Matrix der Behandlungen in der vorangegangenen Periode/im Plot links zum gerade betrachteten und ρ dem Vektor der carryover-Effekte für den linksseitigen Effekt und R_d der Matrix der Behandlungen in der nachfolgenden Periode/im Plot rechts zum gerade betrachteten, κ dem Vektor der carryover-Effekte für den rechtsseitigen Effekt und den restlichen Notationen wie zuvor. Dabei müssen κ und ρ nicht identisch sein. Ist z.B. die Höhe einer Pflanze und der daraus resultierende Schatten der hauptsächliche Faktor für die Nachbarfelder, so ist der Effekt auf eine Seite deutlich stärker als auf die andere.

Besag und Kempton (1986) schlagen vor, die Modelle von Crossover Designs auf landwirtschaftliche Versuche anzuwenden. Optimale Designs werden für einige konkrete Fälle von t, p und n von Druilhet (1999) berechnet. In der approximativen Designtheorie nutzen Kunert und Martin (2000) die Methode von Kushner (1997) und verallgemeinern sie für das Modell mit links- und rechtsseitigen carryover-Effekten. Es zeigt sich, dass die optimalen Designs sehr verschiedenen aussehen, aber für $p \geq 4$ in der Regel zwei Sequenzen benötigt werden: zum einen die Sequenz, in der in jeder Periode eine andere Behandlung verabreicht wird und zum anderem die Sequenz, in der am Anfang und am Ende jeweils eine Behandlung wiederholt wird.

Die Berechnung des MSE verläuft analog zu der Berechnung des MSE im Modell mit self- und mixed-carryover-Effekten, nur dass hier statt S_d und G_d W_d und R_d benutzt werden. Die Informationsmatrix lässt sich daher schreiben als:

$$\begin{aligned} M_d &= \begin{pmatrix} M_{d11} & M_{d12} & M_{d13} \\ M_{d21} & M_{d22} & M_{d23} \\ M_{d31} & M_{d32} & M_{d33} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} T'_d\omega^\perp([B P])T_d & T'_d\omega^\perp([B P])W_d & T'_d\omega^\perp([B P])R_d \\ W'_d\omega^\perp([B P])T_d & W'_d\omega^\perp([B P])W_d & W'_d\omega^\perp([B P])R_d \\ R'_d\omega^\perp([B P])T_d & R'_d\omega^\perp([B P])W_d & R'_d\omega^\perp([B P])R_d \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Ebenfalls analog zum Modell mit self- und mixed-carryover-Effekten ist die Vollständigkeit symmetrischer Designs weiterhin gegeben. Dadurch ergibt sich die starke Vereinfachung der Informationsmatrix zu

$$M_d = \frac{n}{t-1} \begin{pmatrix} q_{d11} & q_{d12} & q_{d13} \\ q_{d21} & q_{d22} & q_{d23} \\ q_{d31} & q_{d32} & q_{d33} \end{pmatrix} \otimes H_t,$$

mit $q_{dij}(d) = \text{tr}(M_{dij})$. Dabei unterscheiden sich q_{d12} und q_{d13} von denen im Modell mit self- und mixed-carryover-Effekten.

Der $MSE(d)$ symmetrischer Designs lässt sich, analog zum additiven Modell, wobei M_{d12} durch $[M_{d12}M_{d12}]^T$ und τ durch $[\rho \ \kappa]$ ersetzt wird wie folgt berechnen:

$$MSE(d) = \frac{(t-1)^2}{n q_{d11}} + \left(\frac{q_{d12}}{q_{d11}} \right)^2 \delta_1 + 2 \left(\frac{q_{d12}q_{d13}}{q_{d11}^2} \right) \delta_{12} + \left(\frac{q_{d13}}{q_{d11}} \right)^2 \delta_2. \quad (6.6)$$

Dabei sind $\delta_1 = \rho' H_t \rho$, $\delta_{12} = \kappa' H_t \rho$ und $\delta_2 = \kappa' H_t \kappa$.

Da auch hier die Berechnung des MSE sowohl von ρ und κ und zusätzlich von der Kovarianz der beiden Vektoren abhängt, ist eine allgemeine Berechnung nur schwierig durchzuführen.

Die Werte von $q_{11}(s)$, $q_{12}(s)$ und $q_{13}(s)$ lassen sich wie folgt berechnen: $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s)$ unterscheiden sich nicht vom gewöhnlichen additiven Modell, $q_{13}(s)$ ist die Umkehrung von $q_{12}(s)$. Wie in Kunert und Martin (2000) ergeben sich die Werte daher zu:

$$\begin{aligned} q_{11}(s) &= p - \frac{1}{p} \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \\ q_{12}(s) &= \frac{1}{p} \left(pB_s + f_{s,t_p} - \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \right) \\ q_{13}(s) &= \frac{1}{p} \left(pC_s + f_{s,t_1} - \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \right), \end{aligned}$$

wobei $f_{s,m}$ die Häufigkeit von Behandlung m in der Sequenz ist, f_{s,t_p} die Häufigkeit der Behandlung die in der letzten Periode verabreicht wurde, f_{s,t_1} die Häufigkeit der Behandlung die in der ersten Periode verabreicht wurde, B_s die Anzahl der Perioden, in denen

die Behandlung aus der vorangegangenen Periode wiederholt wurde und C_s die Anzahl der Perioden, der die selbe Behandlung wie in der darauffolgenden Periode verabreicht wird. Zu jeder Behandlungssequenz gibt es einen „Zwilling“, der sich ergibt, wenn die Behandlungen in umgekehrter Reihenfolge verabreicht werden. Sei \tilde{s} der Zwilling von Behandlung s . Dann gilt:

$$\begin{aligned} q_{11}(s) &= q_{11}(\tilde{s}) \\ q_{12}(s) &= q_{13}(\tilde{s}) \\ q_{13}(s) &= q_{12}(\tilde{s}). \end{aligned}$$

Wie zuvor soll sich die Untersuchung auf Spezialfälle beschränken.

Zunächst sei $\kappa = 0$. Dies ist gleich bedeutend damit, dass kein carryover-Effekt von der rechten Seite auftritt und somit das Modell das additive Modell wird, welches in Kapitel 4 ausführlich behandelt wird.

Ein weiterer Spezialfall ist $\rho = 0$, d.h. es gibt keinen carryover-Effekt von der linken Seite bzw. von der vorangegangenen Periode. Dieser Fall kann insbesondere dann auftreten, wenn der carryover-Effekt in räumlichen Zusammenhängen modelliert wird. Dadurch, dass für jede Sequenz ein Zwillinge gefunden werden kann und dieses Modell im Wesentlichen eine Umkehrung des additiven Modells ist, sind die Ergebnisse für dieses Modell hier anwendbar, wenn s_2 durch $\tilde{s}_2 = [1, 1, \dots, p]$ ersetzt wird, da diese Sequenz $q_{13}(s) = 0$ gilt.

Neben den Fällen, dass sich die links- und rechtsseitigen carryover-Effekte auf das Modell der einseitigen Effekte beschränkt, ist ein wichtiger Spezialfall, dass $\kappa = \rho$ gilt, dass heißt, dass die links- und rechtsseitigen carryover-Effekte gleich groß sind. Offensichtlich gilt in dieser Situation: $\delta_1 = \delta_2 = \delta_{12}$ und die Berechnung des MSE vereinfacht sich zu:

$$MSE(d) = \frac{(t-1)^2}{n q_{d11}} + \left(\frac{q_{d12} + q_{d13}}{q_{d11}} \right)^2 \delta_1. \quad (6.7)$$

Durch die Linearität der Spuren ist $q_{d12} + q_{d13} = \sum_s \pi_s (q_{12}(s) + q_{13}(s))$ und es gilt:

$$q_{12}(s) + q_{13}(s) = \frac{1}{p} \left(pB_s + f_{s,t_p} - \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \right) + \frac{1}{p} \left(pC_s + f_{s,t_1} - \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \right)$$

$$= \frac{1}{p} \left(p(B_s + C_s) + f_{s,t_1} + f_{s,t_p} - 2 \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \right).$$

Für eine Sequenz s gilt $B_s = C_s$, da für direkt wiederholte Behandlungen jeweils genauso häufig der linke wie der rechte Nachbar identisch ist, kann dieser Ausdruck noch weiter vereinfacht werden zu :

$$q_{12}(s) + q_{13}(s) = \frac{1}{p} \left(2pB_s + f_{s,t_1} + f_{s,t_p} - 2 \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2 \right).$$

Es ist leicht zu sehen, dass in diesem Fall gilt:

$$q_{12}(s) + q_{13}(s) \leq 2B_s - 2 - \frac{3B_s - 2}{p}. \quad (6.8)$$

Ist $B(d)$ die durchschnittliche Anzahl wiederholter Behandlungen je Behandlungseinheit, so lässt sich die Abschätzung (analog zu Behauptung 4.4) auch auf ein Design d übertragen.

Tabelle 6.3: Werte von $q_{11}(s)$, $q_{12}(s) + q_{13}(s)$ für die drei mögliche Sequenzen für $p = 3$.

s	$q_{11}(s)$	$q_{12}(s) + q_{13}(s)$
[123]	2	-4/3
[122]	4/3	-1/3
[121]	4/3	-6/3

Auch hier sollen wieder die Fälle $p > t$ und $p \leq t$ unterschieden werden. Zunächst wird aber noch der Fall $p = 3$ betrachtet. Die Werte von $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s) + q_{13}(s)$ sind in Tabelle 6.3 zu sehen. Es folgt:

Behauptung 6.12. Sei $p = 3$, $t \geq 2$ beliebig und sei $\Delta_{t,3}$ die Menge aller approximativer Designs mit 3 Perioden und t Behandlungen. Sei $s_1 = [123]$ und $s_2 = [122]$. Weiter seien d_{s_1} bzw. d_{s_2} die Designs, die nur aus Behandlungssequenzen s_1 bzw. s_2 bestehen. Dann gilt:

1. Sei $t = 2$, dann gilt: $\forall d \in \Delta_{2,3} : MSE(d) \geq MSE(d_{s_2})$.
2. Sei $t \geq 3$. Dann gilt:

- a) Für $\delta \leq \frac{9(t-1)^2}{20n}$: $\forall d \in \Delta_{2,t} : MSE(d) \geq MSE(d_{s_1})$.
- b) Für $\frac{9(t-1)^2}{20n} < \delta < \frac{6(t-1)^2}{5n}$: Sei d^* das Design, das zum Anteil $\pi = \frac{5(t-1)^2}{3(-t^2+2t+5\delta n-1)} - \frac{1}{3}$ aus Behandlungssequenzen s_1 und zum Anteil $1 - \pi$ aus Behandlungssequenzen s_2 besteht. Dann gilt $\forall d \in \Delta_{2,t} : MSE(d) \geq MSE(d^*)$.
- c) Für $\delta \geq \frac{6(t-1)^2}{5n}$: $\forall d \in \Delta_{2,t} : MSE(d) \geq MSE(d_{s_2})$.

Beweis. Der erste Punkt ergibt sich durch Ausschluss der Sequenz s_1 für $t = 2$ und von [121] allgemein, da [121] von [122] geschlagen wird.

Der zweite Punkt ergibt sich durch Optimieren des MSE . □

Sei im Folgenden immer $p \geq 4$. Zunächst wird der Fall $p > t$ betrachtet, wobei die Fälle $p \geq t + 2$ und $p = t + 1$ unterschieden werden. Für den Fall $p \geq t + 2$ lassen sich Designs finden, für die $q_{d_{12}} + q_{d_{13}} = 0$ bei maximalem $q_{d_{11}}$ gilt. Es gilt:

Behauptung 6.13. Sei $p \geq t + 2$ und sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller approximativer Designs mit p Perioden und t Behandlungen. Seien die Behandlungssequenzen $s_1 = [1 \dots t 1 \dots t \dots 1 \dots t 1 \dots r]$ mit $0 < r \leq t$ und $s_2 = [1 \dots 1 2 \dots 2 \dots t \dots t]$ so, dass in der zweiten Sequenz die Behandlungen 1 und t häufiger, also $\frac{p-r}{t} + 1$ -mal auftreten und alle Behandlungen so gleichmäßig wie möglich vorkommen, d.h. jede Behandlung maximal einmal mehr als die Behandlung, die am seltensten verabreicht wurde. Sei d^* das Design, das zum Anteil

$$\pi = 1 - \frac{p(p-1) - (r-t)(r-1)}{p(p-r)(p-t)}$$

aus Sequenzen s_1 und zum Anteil $1 - \pi$ aus Behandlungssequenzen s_2 besteht. Dann gilt im Modell mit links- und rechtsseitigem carryover-Effekt, wenn die beiden Effekte gleich sind:

$$\forall d \in \Delta_{t,p} : MSE(d^*) \leq MSE(d).$$

Beweis. Es ist offensichtlich, dass beide Sequenzen $q_{11}(s)$ maximieren und somit auch $q_{d_{11}}$ maximiert wird. Da $q_{d^*_{12}} + q_{d^*_{13}} = 0$ gilt, folgt die Behauptung. □

Es ist zu beachten, dass neben diesen Sequenzen immer eine auch mindestens eine weitere Sequenz existiert, für die $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s) + q_{13}(s)$ identisch sind. Dies trifft insbesondere auch auf die Zwillingsequenzen zu.

Tabelle 6.4: Werte von $q_{11}(s)$, $q_{12}(s) + q_{13}(s)$ für zwei mögliche Sequenzen und $p = t + 1$.

s	$q_{11}(s)$	$q_{12}(s) + q_{13}(s)$
$[1 \dots tt]$	$t - 2/(t + 1)$	$-1/(t + 1)$
$[11 \dots t - 1 t - 1]$	$t - 4/(t + 1)$	$2 - 4/(t + 1)$

Für den Fall $p = t + 1$ gibt es diese Möglichkeiten nicht mehr. In Tabelle 6.4 sind die Werte für zwei Sequenzen $s_1 = [1 \dots tt]$ und $s_2 = [11 \dots t - 1 t - 1]$ abgetragen. Es ist klar, dass s_1 $q_{11}(s)$ maximiert und s_2 den nächstgrößeren Wert für $q_{11}(s)$ annimmt. Weiterhin ist es möglich, eine „Hybridsequenz“ \tilde{s} aus bestimmten Anteilen s_1 und s_2 zu erzeugen, für die $q_{12}(\tilde{s}) + q_{13}(\tilde{s}) = 0$. Diese Sequenz ist nicht eine einzelne Sequenz sondern streng genommen ein Teil des gesamten Designs, welcher nur aus 2 Sequenzen besteht. Dank der Linearität der Spuren ist aber eine Betrachtung dieses Designs als einzelne Sequenz möglich.

Neben diesen beiden Sequenzen lassen sich noch weitere Sequenzen betrachten, die ein größeres $q_{12}(s) + q_{13}(s)$ als s_2 aufweisen. Werden für diese Sequenzen analog zu s_2 Hybridsequenzen \tilde{s} , bestehend aus s_1 und dieser Sequenz, so gebildet, dass $q_{12}(\tilde{s}) + q_{13}(\tilde{s}) = 0$ gilt, so dass das zugehörige $q_{11}(\tilde{s})$ kleiner ist als das der Hybridsequenz, welche sich aus s_1 und s_2 zusammensetzen. Dies wird in der Folgenden Behauptung bewiesen.

Behauptung 6.14. *Sei $p = t + 1$. Sei $s_1 = [1 \dots tt]$, $s_2 = [11 \dots t - 1 t - 1]$. Sei z_j eine Sequenz, in der j -mal eine Behandlung aus s_2 zu einer anderen Behandlung geändert wird, die bereits in s_2 vorkommt. Sei d^* das Design aus s_1 und s_2 so, dass $q_{d^*12} + q_{d^*13} = 0$ gilt. Sei d_j das Design aus s_1 und z_j so, dass $q_{d_j12} + q_{d_j13} = 0$ gilt. Dann gilt: $q_{d^*11} \geq q_{d_j11}$.*

Beweis. Zunächst gilt: $q_{12}(s_2) + q_{13}(s_2) = 2 - \frac{4}{t+1}$. Es gilt für s_j $q_{12}(z_j) + q_{13}(z_j) \leq \frac{1}{t+1} (2(2+j)(t+1) + (4+j) - 2(t+5+2j)) = 2j - \frac{3j+4}{t+1} + 2$ und $q_{11}(z_j) \leq t - \frac{2(j+2)}{t+1}$. Es genügt, die Ungleichung für diese Grenzen zu zeigen, da für einen kleineren Wert von $q_{12}(z_j) + q_{13}(z_j)$ gilt, dass der Anteil π von s_1 sinkt und damit q_{d11} fällt. Sei d_j nun also das Design, das zum Anteil $\pi = 1 - \frac{1}{(2t-1)(j+1)}$ aus s_1 und zum Anteil $1 - \pi$ aus Sequenzen

z_j besteht. Für $j = 0$ ergibt sich das Design d^* , mit $q_{d^*12} + q_{d^*13} = 0$. Die Ableitung von q_{d_j11} eines solchen Designs nach j ergibt sich zu

$$\frac{\partial q_{d_j11}}{\partial j} = \frac{-2}{(j+1)^2(2t^2+t-1)}.$$

Die Ableitung ist offensichtlich negativ und kleiner 0 für $j = 0$. Damit folgt die Behauptung. \square

Somit kann die Suche für optimale Designs im Fall $p = t + 1$ auf s_1 und s_2 beschränkt werden und es gilt:

Behauptung 6.15. *Sei $p = t + 1$ und sei $\Delta_{t,t+1}$ die Menge aller approximativer Designs mit $t + 1$ Perioden und t Behandlungen. Sei $s_1 = [1 \dots tt]$ und $s_2 = [11 \dots t - 1 t - 1]$. Sei d^* das Design, das zum Anteil*

$$\pi = \frac{2(t-1)}{2t-1} - \frac{t(t-1)^2(t+1)(2t^2+t-5)}{(2t-1)(2(t-1)^2(t+1) - \delta nt(4t^3 - 11t + 5))}$$

aus Sequenzen s_1 und zum Anteil $1 - \pi$ aus Behandlungssequenzen s_2 besteht und sei d_{s_1} das Design, das nur aus Sequenzen s_1 besteht. Dann gilt im Modell mit links- und rechtsseitigem carryover-Effekt, wenn beide Effekte gleich sind:

1. Für $\delta \leq \frac{(t-1)^3(t^2+3t+2)}{nt(2t^2+t-5)}$: $\forall d \in \Delta_{t,t+1} : MSE(d) \geq MSE(d_{s_1})$
2. Für $\delta > \frac{(t-1)^3(t^2+3t+2)}{nt(2t^2+t-5)}$: $\forall d \in \Delta_{t,t+1} : MSE(d) \geq MSE(d^*)$

Beweis. Folgt direkt mit der vorherigen Behauptung durch Optimieren des MSE für die zwei Sequenzen. \square

Tabelle 6.5: Werte von $q_{11}(s)$, $q_{12}(s) + q_{13}(s)$ für zwei mögliche Sequenzen und $4 \leq p \leq t$.

s	$q_{11}(s)$	$q_{12}(s) + q_{13}(s)$
$s_1 = [1 \dots p]$	$p - 1$	$(2 - 2p)/p$
$s_2 = [11 \dots p - 2 p - 2]$	$p - (p + 4)/p$	$(2p - 4)/p$

6.3 Modell mit links- und rechtsseitigem carryover-Effekt

Der letzte betrachte Fall ist $4 \leq p \leq t$. In diesem Fall werden zwei spezielle Sequenzen $s_1 = [1 \dots p]$ und $s_2 = [11 \dots p-1 p-1]$ betrachtet. In Tabelle 6.5 auf der vorherigen Seite sind die Werte $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s) + q_{13}(s)$ für diese beiden Sequenzen abgetragen. Zunächst wird gezeigt, dass die Sequenzen s_1 und s_2 eine vollständige Klasse von Sequenzen bilden.

Behauptung 6.16. *Sei $4 \leq p \leq t$. Sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller approximativer Designs mit t Behandlungen und p Perioden. Sei $B(d)$ die durchschnittliche Zahl der Perioden je Behandlungseinheit, in der die Behandlung der Vorperiode wiederholt wird. Dann gilt $\forall d \in \Delta_{t,p}$:*

$$MSE(d) \geq \frac{(t-1)^2}{nq_{d11}} + \left(\frac{q_{d12} + q_{d13}}{q_{d11}} \right)^2 \delta \geq \frac{(t-1)^2}{n(p-1 - \frac{2}{p}B(d))} + \left(\frac{2B(d) - 2 - \frac{3B(d)-2}{p}}{p-1 - \frac{2}{p}B(d)} \right)^2 \delta$$

mit Gleichheit für ein symmetrisches Design, welches nur aus den Sequenzen $s_1 = [1 \dots p]$ und $s_2 = [112 \dots p-2 p-1 p-1]$ besteht.

Beweis. Die erste Ungleichheit folgt mit Behauptung 3.3. Für die zweite Abschätzung betrachte für festes $B(d)$ zwei Fälle.

Fall 1: Sei $B(d) \geq \frac{2p-2}{2p-3}$. Sei \tilde{d} das Design, dass zum Anteil $\pi = \frac{p-2}{2p-3}$ aus Sequenzen s_1 und zum Anteil $1 - \pi$ aus Sequenzen s_2 besteht. Dann gilt: $q_{\tilde{d}11} = \frac{2p^3 - 5p^2 - p + 4}{2p^2 - 3p} \geq q_{d11}$, da $B(d) \geq \frac{2p-2}{2p-3}$ und $q_{\tilde{d}12} + q_{\tilde{d}13} = 0$. Damit folgt $MSE(d^*) \leq MSE(d)$.

Fall 2: Sei $0 \leq B(d) < \frac{2p-2}{2p-3}$. Dann gilt: $q_{d12} + q_{d13} \leq 0$ und daher ist wird $\left(\frac{q_{d12} + q_{d13}}{q_{d11}} \right)^2$ minimiert, wenn sowohl: $q_{d12} + q_{d13}$ als auch q_{d11} maximiert werden. Ein Design, welches zum Anteil $\pi = 1 - \frac{B(d)}{2}$ aus Sequenzen s_1 und zum Anteil $1 - \pi$ aus Sequenzen s_2 besteht, nimmt die oberen Schranken aus Korollar 3.3 bzw. aus Gleichung (6.8) an. Damit folgt die Behauptung. \square

Korollar 6.17. *Sei $4 \leq p \leq t$. Sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller approximativer Designs mit t Behandlungen und p Perioden und seien s_1 und s_2 wie zuvor. Dann gilt im Modell mit gleichem links- und rechtsseitigem carryover-Effekt:*

1. Für $\delta < \frac{p^2(t-1)^2}{2n(p-1)(2p^2-3p-4)}$: $MSE(d_{s_1}) \leq MSE(d)$. Es gilt:

$$MSE(d_{s_1}) = \frac{4\delta}{p^2} + \frac{(t-1)^2}{n(p-1)}.$$

2. Für $\delta \geq \frac{p^2(t-1)^2}{2n(p-1)(2p^2-3p-4)}$: Sei d^* eine Mischung aus Sequenzen s_1 zum Anteil $\pi = \frac{p((t-1)^2(-p^2+p+2)-\delta n(-2p^2+5p+1))+4\delta n}{4p(t-1)^2+2\delta n(2p-3)(p-1)(-2p^2+3p+4)} + \frac{1}{2}$ und aus Sequenzen s_2 zum Anteil $1 - \pi$. Dann gilt: $MSE(d^*) \leq MSE(d)$. Es gilt:

$$MSE(d^*) = \frac{-p(t-1)^2(p(t-1)^2 + \delta n(2p-3)(p-1)(-2p^2+3p+4))}{\delta n^2(-2p^3+5p^2+p-4)^2}.$$

Beweis. Folgt direkt aus Behauptung 6.16 und Optimieren der Sequenzen s_1 und s_2 . \square

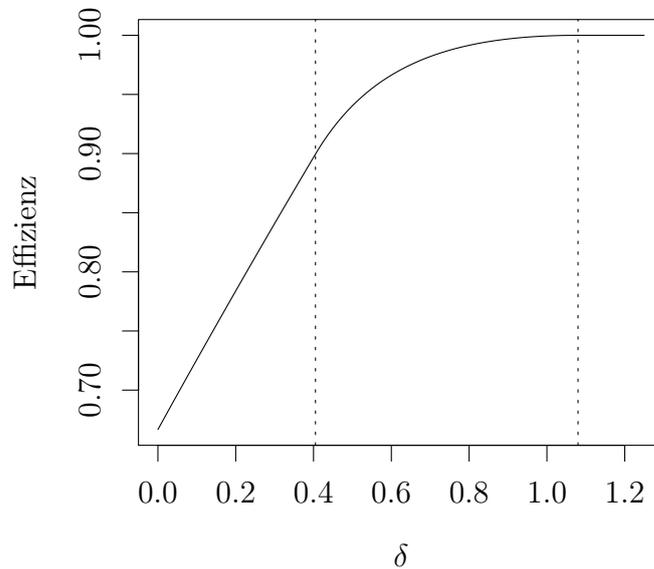


Abbildung 6.3: Effizienz des optimalen Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte im Modell mit identischem links- und rechtsseitigen carryover-Effekt für $t = 4, p = 2, n = 10$. Die gestrichelten Linien markieren die Grenzen für δ im MSE -optimalen Design.

Zum Schätzen der Behandlungseffekte haben Kunert und Martin (2000) in den Theoremen 1 bis 4 optimale Designs angegeben. Diese sind nur für den Fall $p = 3, t = 2$ mit dem MSE -optimalen Design identisch.

Sei $t \geq 3$ und $p = 2$. Das optimale Design zum Schätzen der Behandlungsfehler besteht jeweils zur Hälfte aus Sequenzen [122] und [112]. (Im Fall von gleichem links- wie

rechtsseitigem Effekt ist dies kein Unterschied zum Design, welches vollständig aus einer dieser Sequenzen besteht.) Das *MSE*-optimale Design hängt von δ (und damit auch von n und t ab). Sei daher $t = 4$, $n = 10$. Dann gilt mit Behauptung 6.12 für $\delta \leq \frac{81}{200}$, dass d_{s_1} *MSE*-optimal ist, für $\delta \geq \frac{27}{25}$, dass das Design, welches nur aus s_2 besteht *MSE*-optimal ist und dazwischen, dass eine Mischung der beiden Sequenzen optimal ist. In der Abbildung 6.3 auf der vorherigen Seite ist die Effizienz für das optimale Design eingezeichnet. Es zeigt sich, dass es sehr schnell von $2/3$ bei $\delta = 0$ auf 1 für den Bereich für $\delta > \frac{27}{25}$ steigt.

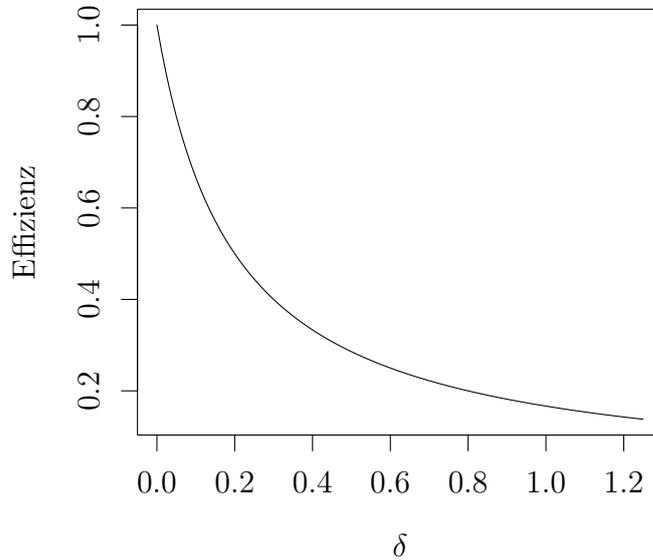


Abbildung 6.4: Effizienz des optimalen Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte im Modell mit identischem links- und rechtsseitigem carryover-Effekt für $t = 2$, $p = 4$, $n = 10$.

Werden die Parameter umgekehrt, ist also $t = 2$ und $p = 4$, so ergibt sich ein anderes Bild: Das optimale Design zum Schätzen der Behandlungseffekte verliert mit wachsendem δ an *MSE*-Effizienz (vgl. Abbildung 6.4). Das *MSE*-optimale Design besteht zu einem Viertel aus Sequenzen [1212] und zu drei Vierteln aus Sequenzen [1122], während das

universell optimale Design nur aus Sequenzen der zweiten Art besteht.

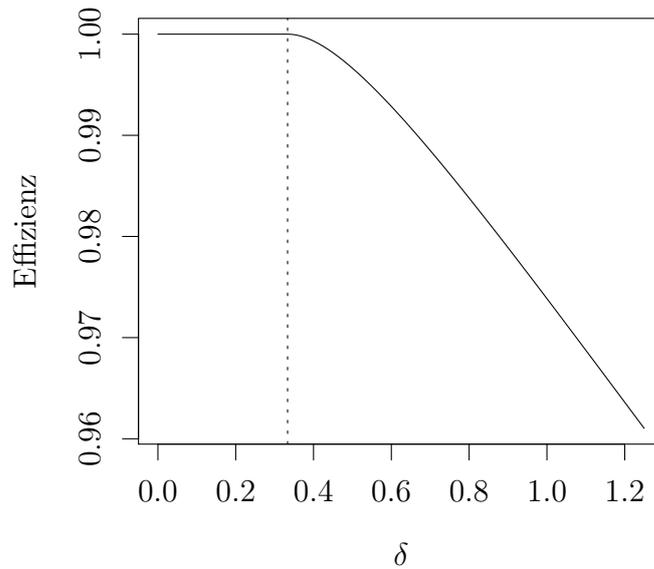


Abbildung 6.5: Effizienz des optimalen Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte im Modell mit identischem links- und rechtsseitigen carryover-Effekt für $t = 3, p = 4, n = 10$. Die gestrichelte Linie markiert $\delta = 1/3$.

Für $t = 3, p = 4$ ergibt sich ein leicht anderes Bild. Optimal zum Schätzen der Behandlungseffekte ist in diesem Fall nach Kunert und Martin (2000) das Design, welches zur Hälfte aus der Sequenz [1233] und zur Hälfte aus der Sequenz [1123] besteht. Für $\delta \leq \frac{1}{3}$ ist dieses Design auch *MSE*-optimal und hat damit Effizienz 1. Für höheres δ besteht das *MSE*-optimale Design für gleiche links- und rechtsseitige carryover-Effekte zusätzlich aus Sequenzen [1122]. Diese haben jedoch asymptotisch nur einen Anteil von 20%, wobei dieser Anteil mit δ steigt. Dadurch erklärt sich die sehr hohe Effizienz auch für größeres δ in Abbildung 6.5.

Für $p = 4$ und $t \geq 4$ geben Kunert und Martin (2000) Designs an, die approximativ optimal sind, aber nicht realisierbar sind. Sei $t = 4$. Dann ist ein Design, welches zum

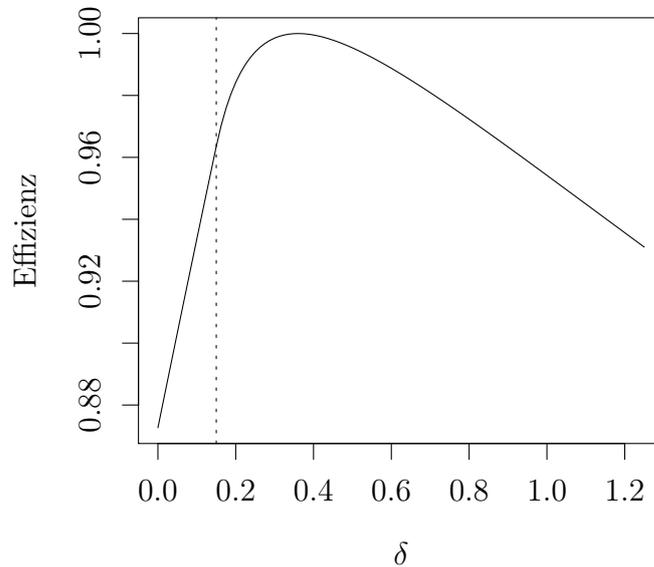


Abbildung 6.6: Effizienz des optimalen Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte im Modell mit identischem links- und rechtsseitigen carryover-Effekt für $t = 4, p = 4, n = 10$. Die gestrichelte Linie markiert $\delta = 3/20$.

Anteil $\pi = \frac{41-5\sqrt{17}}{8\sqrt{17}}$ aus der Sequenz $s_1 = [1234]$ und zum Anteil $1 - \pi$ aus der Sequenz $s_2 = [1122]$ besteht, optimal zum Schätzen der Behandlungseffekte. Diese Sequenzen treten auch im *MSE*-optimalen Design auf, wobei für $\delta \leq \frac{3}{20}$ das *MSE*-optimale ausschließlich aus Sequenzen s_1 besteht. Es ergibt sich, dass das Design, welches optimal zum Schätzen der Behandlungseffekte ist, an mindestens einer Stelle δ auch *MSE*-optimal ist. Daher erklärt sich der Verlauf der Effizienz, der in Abbildung 6.6 zu sehen ist.

7 Circular Designs

Neben anderen Modellierungen des carryover-Effektes ist auch die Betrachtung anderer Designs möglich. Eine wichtige Klasse von Designs sind die circular Designs, die ihre Anwendung eher in agrarwissenschaftlichen Versuchen haben und mathematisch vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

7.1 Modell und Stand der Forschung

In einem circular Design werden (in Abhängigkeit des Modells) am Anfang (und evtl. zusätzlich oder nur am Ende) zusätzliche Versuche durchgeführt, die nicht in die Auswertung einfließen. Diese Versuche heißen „boarder plots“ oder (insbesondere bei nur linksseitigen carryover-Effekten) Präperioden. Die Versuche, die in die Auswertung einfließen, werden innere Versuche genannt. In den „boarder plots“ wird immer die Behandlung verabreicht, die in der letzten bzw. ersten Periode ohne die Randperioden verabreicht wird, wobei am linken Rand die letzte innere Behandlung und am rechten Rand die erste innere Behandlung wiederholt wird. Da sich die Behandlungen kreisförmig anordnen lassen, bei dem zufällig eine Behandlung als Start verwendet wird, erklärt sich der Name circular Designs.

Als Beispiel sei der Versuchsplan d_1 , der in Tabelle 1.1 in der Einleitung dargestellt wurde, als circular Design mit „boarder plots“ am Anfang und am Ende in Tabelle 7.1 auf der nächsten Seite dargestellt. Dieses Design ist in einem Modell mit links- und rechtsseitigen carryover-Effekten sinnvoll. Sind im Modell nur Effekte von der Vorperiode zu erwarten, so wird nur eine Präperiode eingeführt. Im Beispiel würde dann die letzte Zeile gestrichen. Analog würde beim Erwarten von nur rechtsseitigen carryover-Effekten die erste Zeile gestrichen werden und nur eine Nachperiode durchgeführt werden.

Tabelle 7.1: Design d_1 als circular Design mit Randbehandlungen vor und nach dem Versuch. Die Behandlungen zwischen den gestrichelten Linien sind die inneren, für die Auswertung relevanten, Versuche.

3	2	3	1	2	1
1	1	2	2	3	3
2	3	1	3	1	2
3	2	3	1	2	1
1	1	2	2	3	3

Der große Vorteil dieser Designs ist, dass nun in jeder der Perioden, die für die Auswertung relevant sind, ein carryover-Effekt auftritt. Durch die Auswahl der Behandlung in der Präperiode ergibt sich, dass jede Behandlung genauso oft als carryover-Effekt auftritt wie sie als Behandlungseffekt auftritt. Somit kann die Matrix der carryover-Effekte L_d durch eine geeignete Permutationsmatrix Π wie folgt dargestellt werden: $L_d = I_n \otimes \Pi \cdot T_d$ (Kunert 1984). Damit lässt sich die gemeinsame Informationsmatrix der Behandlungs- und carryover-Effekte wie folgt darstellen:

$$\begin{aligned}
 M_d &= \begin{bmatrix} M_{d11} & M_{d12} \\ M_{d21} = M_{d12}^T & M_{d22} \end{bmatrix} \\
 &= \begin{bmatrix} T_d^T \omega^\perp(B) T_d & T_d^T \omega^\perp(B) L_d \\ L_d^T \omega^\perp(B) T_d & L_d^T \omega^\perp(B) L_d \end{bmatrix} \\
 &= \begin{bmatrix} T_d^T \omega^\perp(B) T_d & T_d^T \omega^\perp(B) I_n \otimes \Pi \cdot T_d \\ (I_n \otimes \Pi \cdot T_d)^T \omega^\perp(B) T_d & (I_n \otimes \Pi \cdot T_d)^T \omega^\perp(B) I_n \otimes \Pi \cdot T_d \end{bmatrix}.
 \end{aligned}$$

Somit gilt für die Spuren: $q_{d11} = q_{d22}$. Für ein Design mit Periodeneffekten sieht die Informationsmatrix genauso aus, nur das B durch $[B P]$ ersetzt wird.

Für circular Designs wurden einige optimale Designs gefunden. In Magda (1980), Kunert (1984), Druilhet (1999) und Bailey et al. (2017) werden jeweils optimale Designs in großen Klassen von konkurrierenden Designs angegeben. In all diesen Aufsätzen werden zumeist Sequenzen mit direkt aufeinanderfolgenden Wiederholungen von Behandlungen ausgeschlossen. Es zeigt sich, dass in der Regel die optimalen Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte auch optimal zum Schätzen der carryover-Effekte sind. Optimale

Designs sind solche, in denen die Behandlungen gleich häufig auftreten und, je nach Modell, auch alle Behandlungspaare gleich häufig nacheinander auftreten. Dabei werden die Paare jeweils korrespondierend zum carryover-Effekt im Modell betrachtet. In der Klasse aller Designs, bei denen sich keine Behandlungen wiederholen, sind diese Designs auch zum Schätzen der Summe von Behandlungs- und carryover-Effekt optimal, wie Druilhet und Bailey (2004) zeigen. Für AR-Prozesse wird in Filipiak und Markiewicz (2005) die Optimalität dieser Designs in einer großen Klasse von Designs gezeigt. Hingegen werden in Druilhet (1999) Designs präsentiert, die nicht aus der Klasse der nachbarbalancierten Designs stammen, aber die optimalen Designs aus dieser Klasse verbessern. Somit sind die gefundenen Designs nicht in der Klasse aller möglichen Designs optimal. Jaggi, Varghese und Gupta (2007) finden optimale Designs für eine Klasse, die auch gleiche aufeinanderfolgende Behandlungen zulässt. Auch für das Modell mit Interaktionen zwischen den Behandlungen sind Designs optimal, die Behandlungen wiederholen (Druilhet 2016). In Azaïs und Druilhet (1997) zeigen die Autoren, dass zirkuläre nachbarbalancierte Blockdesigns in einer eingeschränkten Klasse von Designs auch bias-optimal sind. Gleichzeitig wird in dem Aufsatz gezeigt, dass diese Designs nicht in der Klasse aller Designs universell bias-optimal sind.

7.2 MSE-optimale circular Designs

Im Folgenden soll das additive Modell betrachtet werden. Der mathematische Vorteil des Designs ist, dass $q_{d11} = q_{d22}$ gilt. Damit ist keine Unterscheidung bzgl. des Periodeneffektes nötig und es gilt:

Korollar 7.1. *Für ein beliebiges Design $d \in \Omega_{t,n,p}$ gilt für den $MSE(d)$ von circular Designs:*

$$MSE(d) \geq \frac{(t-1)^2}{tr(M_{d11})} + \delta \frac{(tr(M_{d12}))^2}{(tr(M_{d11}))^2}$$

mit Gleichheit genau dann, wenn M_{d11} und M_{d12} vollständig symmetrisch sind.

Beweis. Für das additive Modell ohne Periodeneffekt folgt dies direkt aus Behauptung 3.3. Für das Modell mit Periodeneffekt kann mittels Behauptung 5.1 für ein beliebiges Design $|\tilde{q}_{d12}| \leq \tilde{q}_{d11}$ geschlossen werden. Damit folgt direkt $tr(T_d^T Q T_d)^2 \geq |tr(H_t F_d^T Q T_d)|^2$ und

damit gilt Behauptung 5.2 in diesem Modell ohne die Einschränkung auf die Klasse aller Designs, in denen alle Behandlungen gleich häufig auftreten. \square

Dadurch genügt es, die Klasse der perfekt symmetrischen Designs zu betrachten. Für das additive Modell ergeben sich für eine Sequenz s die folgenden Werte für die Spuren der Informationsmatrix:

$$q_{11}(s) = p - \frac{1}{p} \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2$$

$$q_{12}(s) = B_s - \frac{1}{p} \sum_{m=1}^t f_{s,m}^2,$$

wobei B_s und $f_{s,m}$ wie zuvor definiert sind. Dabei bleibt für eine Sequenz s die Spur $q_{11}(s)$ identisch zum nicht-zirkulärem Fall und die Berechnung von $q_{12}(s)$ unterscheidet sich nur durch die nun fehlende Korrektur um die Häufigkeit der letzten Behandlung, da auch die letzte Behandlung einen carryover-Effekt für die erste innere Behandlung erzeugt. Es lassen sich jetzt *MSE*-optimale Designs finden. Dabei wird wieder zwischen den Fällen $p > t$ und $p \leq t$ unterschieden.

Tabelle 7.2: Werte für $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s)$ für die Behandlungssequenzen s_3 und s_4 im zirkulären Modell.

Sequenz	$q_{11}(s)$	$q_{12}(s)$
s_3	$((p^2 - r)t - p^2 + r^2)/(pt)$	$-(p^2 - r^2 + tr)/(pt)$
s_4	$((p^2 - r)t - p^2 + r^2)/(pt)$	$(p^2t - p^2 - pt^2 + r^2 - rt)/(pt)$

Sei zunächst $p > t$. Dann ergeben sich für die Behandlungssequenzen s_3 und s_4 (wie auf Seite 23 definiert) die Werte $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s)$ wie in Tabelle 7.2. Damit gilt für $p > t$:

Behauptung 7.2. Sei $p > t$ und sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und p Perioden.

Sei d^* das Design, welches aus Sequenzen s_3 mit Anteil

$$\pi_1 = 1 - \frac{p^2 - r^2 + tr}{pt(p - t)}$$

und aus Sequenzen s_4 mit Anteil $\pi_2 = 1 - \pi_1$ besteht. Dann gilt

$$\forall d \in \Delta_{t,p} : MSE(d) \geq MSE(d^*).$$

Beweis. Folgt direkt mit $q_{d^*12} = 0$ und $q_{11}(s_3) = q_{11}(s_4) = \max_{s \in \mathcal{S}} q_{11}(s)$, mit \mathcal{S} der Menge aller Behandlungssequenzen mit t Behandlungen und p Perioden. \square

Für den Fall $p \leq t$ gilt, dass die Klasse der zu untersuchenden Sequenzen ohne Beschränkung der Allgemeinheit auf jene Klasse reduziert werden kann, in der alle Behandlungen am Ende der Sequenz wiederholt werden, sofern es eine Wiederholung gibt. Diese Einschränkung dient jedoch nur zur Vereinfachung der Schreibweise, da es im zirkulären Design die Stelle der Wiederholung nicht von Bedeutung ist. Dies bedeutet, dass für die Klasse von Sequenzen $\{[1, 2, 3, 3], [1, 3, 3, 2], [3, 3, 1, 2]\}$ gilt, dass all diese Sequenzen gleich gut im Sinne des MSE für ein Design sind. (Und somit die Kardinalität der Mengen der optimalen Sequenzen vergrößert wird.)

Wichtig ist jedoch, dass bei gleicher Anzahl des Auftretens der verschiedenen Behandlungen $f_{s,1}, \dots, f_{s,t}$ die Spur $q_{11}(s)$ für alle diese Behandlungssequenzen gleich ist, $q_{12}(s)$ jedoch am größten, wenn möglichst viele gleiche Behandlungen nacheinander verabreicht werden. Da $q_{12}(s_1)$ unabhängig von p den Wert -1 annimmt, $q_{11}(s_1)$ aber maximal in der Klasse sämtlicher Sequenzen ist, ist eine Verringerung des MSE nur möglich, wenn bei gleichem $q_{11}(s)$ ein möglichst großes $q_{12}(s)$ erreicht wird. Somit kann die Klasse der konkurrierenden Designs ein weiteres Mal deutlich eingeschränkt werden.

Zunächst werden die Spezialfälle $p = 2$ und $p = 3$ betrachtet. Es gilt:

Behauptung 7.3. *Sei $2 = p \leq t$ und $\Delta_{t,2}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und 2 Perioden.*

Sei d_{s_1} das Design, welches nur aus Sequenzen s_1 besteht. Dann gilt

$$\forall d \in \Delta_{t,p} : MSE(d) \geq MSE(d_{s_1}).$$

Beweis. Es existieren nur zwei mögliche Sequenzen $s_1 = [12]$ und $s_0 = [11]$.

Mit $q_{12}(s) = -1$ für beide Sequenzen und $q_{11}(s_1) = 1 > q_{11}(s_0) = 0$ folgt die Behauptung. \square

Tabelle 7.3: Werte für $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s)$ für möglichen Behandlungssequenzen im zirkulären Modell für $3 = p \leq t$.

Sequenz	$q_{11}(s)$	$q_{12}(s)$
$s_0 = [111]$	0	-1
$s_1 = [123]$	2	-1
$s_2 = [122]$	4/3	-2/3

Für den Fall $p = 3$ bedeuten die Vorbemerkungen, dass nur drei Sequenzklassen $s_0 = [111]$, $s_1 = [123]$ und $s_2 = [122]$ betrachtet werden müssen. Die zugehörigen Werte $q_{11}(s)$ und $q_{12}(s)$ sind in Tabelle 7.3 abgebildet. Es ist ersichtlich, dass nur eine Mischung aus s_1 und s_2 überhaupt sinnvoll sein kann. Die folgende Behauptung zeigt, dass auch für $p = 3$ d_{s_1} das MSE-optimale Design ist.

Behauptung 7.4. Sei $3 = p \leq t$ und $\Delta_{t,3}$ die Menge aller (approximativer) Designs mit t Behandlungen und 3 Perioden.

Sei d_{s_1} das Design, welches nur aus Sequenzen s_1 besteht. Dann gilt

$$\forall d \in \Delta_{t,p} : MSE(d) \geq MSE(d_{s_1}).$$

Beweis. Sei das perfekt symmetrische Design d eine Mischung aus π Anteilen s_1 und $1 - \pi$ Anteilen s_2 . Dann gilt:

$$MSE(d) = \frac{\delta}{4} + \frac{3(t-1)^2}{2(\pi+2)}.$$

Da $MSE(s)$ offensichtlich minimal ist, wenn $\pi = 1$ gilt, folgt die Behauptung. \square

Für größeres p ergibt sich zunächst folgende Abschätzung in Analogie zu Behauptung 4.4:

Korollar 7.5. Sei B_s die Anzahl der Perioden, in denen die Behandlung der Vorperiode verabreicht wird. Dann gilt für jede Behandlungssequenz s :

$$q_{11}(s) \leq p - \frac{1}{p}(p + 2B_s) = p - 1 - \frac{2}{p}B_s$$

$$q_{12}(s) \leq B_s - 1 - \frac{2B_s}{p}.$$

Beweis. □

Für $t \geq p \geq 4$ kann gezeigt werden, dass die Sequenzen $s_1 = [1 \dots p]$ und $s_2 = [12 \dots p - 4p - 3p - 3p - 2p - 2]$ eine vollständige Klasse bilden. Hierbei kommt es bei s_2 nicht darauf an, an welchen Stellen sich die beiden wiederholten Paare befinden, sondern nur, dass es genau 2 sind. Es gilt:

Behauptung 7.6. *Sei $4 \leq p \leq t$. Sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller approximativer Designs mit t Behandlungen und p Perioden. Sei $B(d)$ die durchschnittliche Zahl der Perioden je Behandlungseinheit, in der die Behandlung der Vorperiode wiederholt wird. Dann gilt $\forall d \in \Delta_{t,p}$:*

1. *Ist $B(d) \geq \frac{p}{p-2} : \exists \tilde{d}$, welches nur aus den Sequenzen s_1 und s_2 besteht mit $MSE(\tilde{d}) \leq MSE(d)$.*
2. *Ist $B(d) < \frac{p}{p-2}$:*

$$MSE(d) \geq \frac{(t-1)^2}{nq_{d11}} + \left(\frac{q_{d12}}{q_{d11}} \right)^2 \delta \geq \frac{(t-1)^2}{n(p-1-\frac{2}{p}B(d))} + \left(\frac{B(d)-1-\frac{2B(d)}{p}}{p-1-\frac{2}{p}B(d)} \right)^2 \delta$$

mit Gleichheit für ein symmetrisches Design, welches nur aus den Sequenzen s_1 und s_2 besteht.

Beweis. Die erste Ungleichheit folgt mit Korollar 7.1. Für die zweite Abschätzung betrachte für festes $B(d)$ zwei Fälle.

Fall 1: Sei $B(d) \geq \frac{p}{p-2}$. Sei \tilde{d} das Design, das zum Anteil $\pi = \frac{p-4}{2p-4}$ aus Sequenzen s_1 und zum Anteil $1 - \pi$ aus Sequenzen s_2 besteht. Dann gilt: $q_{\tilde{d}11} = \frac{p(p-3)}{p-2} \geq q_{d11}$, da $B(d) \geq \frac{p}{p-2}$, und $q_{\tilde{d}12} = 0$. Damit folgt $MSE(d^*) \leq MSE(d)$.

Fall 2: Sei $0 \leq B(d) < \frac{p}{p-2}$. Dann gilt: $q_{d12} \leq 0$ und daher wird $\left(\frac{q_{d12}}{q_{d11}} \right)^2$ minimiert, wenn sowohl q_{d12} als auch q_{d11} maximiert werden. Ein Design, welches zum Anteil $\pi = 1 - \frac{B(d)}{2}$ aus Sequenzen s_1 und zum Anteil $1 - \pi$ aus Sequenzen s_2 besteht, nimmt die oberen Schranken aus Korollar 7.5 an. Damit folgt die Behauptung. □

Mit dieser Behauptung können nun die MSE -optimalen Designs einfach bestimmt werden.

Korollar 7.7. Sei $4 \leq p \leq t$. Sei $\Delta_{t,p}$ die Menge aller approximativer Designs mit t Behandlungen und p Perioden und seien s_1 und s_2 wie zuvor. Dann gilt im circular Modell:

1. Für $\delta < \frac{(p-1)(t-1)^2}{np(p-3)} = \delta^* : MSE(d_{s_1}) \leq MSE(d)$. Es gilt:

$$MSE(d_{s_1}) = \frac{\delta}{(p-1)^2} + \frac{(t-1)^2}{n(p-1)}.$$

2. Für $\delta \geq \frac{(p-1)(t-1)^2}{np(p-3)} : Sei d^* eine Mischung aus Sequenzen s_1 zum Anteil $\pi = 1 - \frac{p(p-1)}{4} - \frac{\delta np^3(p-3)^2}{8(t-1)^2 - 4\delta np(p^2 - 5p + 6)}$ und aus Sequenzen s_2 zum Anteil $1 - \pi$. Dann gilt: $MSE(d^*) \leq MSE(d)$. Für den MSE von d^* gilt:$

$$MSE(d^*) = \frac{(t-1)^2(\delta np(p^2 - 5p + 6) - (t-1)^2)}{\delta n^2 p^2 (p-3)^2}.$$

Beweis. Folgt direkt aus Behauptung 7.6 und Optimieren der Sequenzen s_1 und s_2 . \square

Somit besteht auch hier das optimale Design aus maximal zwei Sequenzen. Es zeigt sich, dass der optimale Anteil π von s_1 mit wachsendem δ sinkt, jedoch nie 0 wird.

7.3 Effizienz des circular Designs

Mit den optimalen Designs lassen sich nun Effizienzen berechnen.

Wird die Effizienz eines Designs betrachtet, so eignet sich das Design d_{s_1} , da es optimal zum Schätzen der Behandlungseffekte ist. Es ergibt sich für $\delta < \frac{(p-1)(t-1)^2}{np(p-3)}$:

$$Eff(d_{s_1}) = 1.$$

Für $\delta > \frac{(p-1)(t-1)^2}{np(p-3)}$ berechnet sich die Effizienz zu:

$$Eff(d_{s_1}) = \frac{-((t-1)^4 - \delta np(t-1)^2(p^2 - 5p + 6))(p-1)^2}{\delta np^2(p-3)^2(p + \delta n - (t-1)^2 + pt(t-2))}.$$

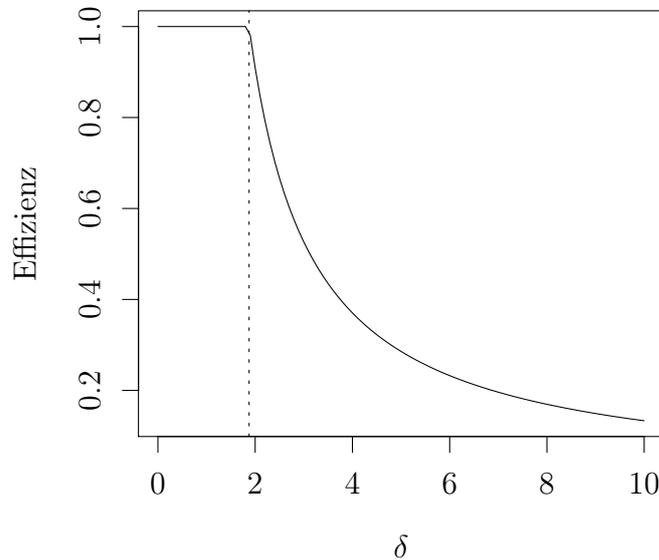


Abbildung 7.1: Anteile von s_1 im circular Design mit $p = 4, t = 6$ und $n = 10$. Die gestrichelte Linie markiert $\delta^* = \frac{15}{8}$.

Sei beispielsweise $p = 4, t = 6$ und $n = 10$. Es ergibt sich $\delta^* = \frac{15}{8}$. Dies bedeutet, dass für $\delta \leq \delta^*$, das Design, das nur aus Sequenzen $[1234]$ besteht, MSE -optimal ist. Für $\delta > \delta^*$ besteht das MSE -optimale Design aus den Sequenzen $s_1 = [1234]$ und $s_2 = [1122]$. Der Verlauf des Anteils von s_1 im MSE -optimalen Design ist in Abbildung 7.1 abgetragen. Es zeigt sich, dass der Anteil von s_1 mit steigendem δ sinkt und damit der Anteil von s_2 steigt. Insgesamt ist das optimale Design zum Schätzen der Behandlungseffekte jedoch auch für größeres δ noch sehr effizient bezüglich des MSE , wie in Abbildung 7.2 auf der nächsten Seite abgelesen werden kann.

Zusammenfassend lässt sich auch für circular Designs die Empfehlung aussprechen, das optimale Design zum Schätzen der Behandlungseffekte zu nutzen, nach Möglichkeit den carryover-Effekt gering zu halten und die Auswertung ohne carryover-Effekte durchzuführen, solange (augenscheinlich) keine (großen) carryover-Effekte auftreten.

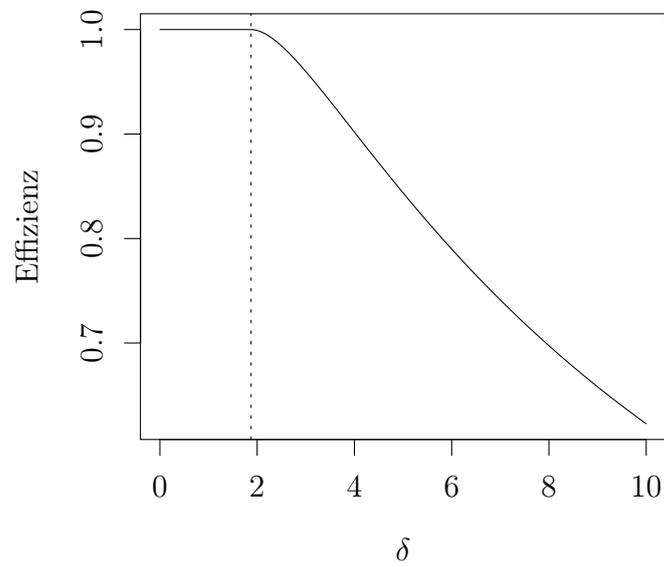


Abbildung 7.2: Effizienz von d_{s_1} im circular Design mit $p = 4, t = 6$. Die gestrichelte Linie markiert $\delta^* = \frac{15}{8}$.

8 Diskussion und Ausblick

Crossover Designs haben auf Grund ihrer Struktur ein weites Feld von Anwendungsmöglichkeiten. Ob beim Untersuchen des Geschmacks von Nahrungsmitteln, der Wirksamkeit verschiedener Medikamente oder der Entwicklung verschiedener Pflanzenschutzmittel - eine Modellierung mit Crossover Designs ist immer dann möglich, wenn vermutet wird, dass die Behandlung in der einen Periode auch auf die nachfolgenden Perioden wirkt. Während in der Forschung in den letzten Jahren eine Reihe von Aufsätzen über optimale Designs für die Schätzung von Behandlungskontrasten erschienen sind, ist die Modellmisspezifikation nahezu vollständig außen vor geblieben. Gerade für Crossover Designs, bei denen oft versucht werden kann, die Wirkungen auf die benachbarten Perioden zu verhindern, ist dieser Punkt betrachtenswert.

In dieser Arbeit wurden Designs hinsichtlich ihrer Robustheit bei Modellmisspezifikation untersucht. Dafür wurde der Mean Squared Error (MSE) der Schätzer der Behandlungseffekte als Maß für ein Design verwendet. Es wird eine Situation angenommen, in der ein Modell ohne carryover-Effekte gewählt wurde, diese im Experiment jedoch vorhanden sind. Der MSE rechnet den Nachteil von verzerrten Schätzern mit dem Vorteil einer besseren Schätzung der Fehlervarianz gegeneinander auf. Ziel ist es, den MSE zu minimieren. Wird als Optimalitätskriterium der MSE betrachtet, liegt im Allgemeinen das Problem vor, dass der Wert des MSE und damit die Optimalität eines Designs von den Werten des Parametervektors der carryover-Effekte abhängt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Betrachtung der Quadratsummen der carryover-Effekte eine sinnvolle Vorgehensweise darstellt. Ein Design d heißt in dieser Arbeit MSE -optimal, wenn es für einen festen Wert der Varianz der carryover-Effekte den maximalen MSE minimiert. Diese Interpretation ist analog zum E -Kriterium in der optimalen Versuchsplanung.

In dieser Arbeit konnte eine untere Schranke für den MSE hergeleitet werden, die nur von den Spuren der partitionierten Informationsmatrix der Schätzer abhängt.

Diese Schranke wird im Modell ohne Periodeneffekte, aber mit additiven carryover-Effekten von symmetrischen Designs angenommen, sodass eine Beschränkung auf diese Klasse möglich ist. Da für den Fall $p > t$, d.h. es stehen pro Proband mehr Perioden als Behandlungen zur Verfügung, immer ein Design existiert, das die Varianz der Schätzer minimiert und gleichzeitig unverzerrte Schätzer liefert, ist dieses Design folglich auch *MSE*-optimal. Da es ebenfalls optimal zum Schätzen der Behandlungseffekte ist, sollte es in jedem Fall verwendet werden.

Deutlich komplizierter ist der Fall $p \leq t$. Es zeigte sich, dass eine Mischung aus Sequenzen, die im Modell mit oder im Modell ohne carryover-Effekte optimal zum Schätzen der Behandlungseffekte sind, *MSE*-optimal ist.

Neben der *MSE*-Optimalität wurde die Idee der *MSE*-Effizienz für ein Design d entwickelt. Da *MSE*-optimale Designs in der Regel von den konkreten carryover-Effekten abhängen, ist eine allgemeine Wahl eines *MSE*-optimalen Designs nicht möglich. Mit Hilfe der Effizienz kann aber eine Bewertung eines beliebigen Designs hinsichtlich des *MSE* vorgenommen werden. Es zeigt sich, dass optimale Pläne zum Schätzen der Behandlungseffekte im Modell mit als auch im Modell ohne carryover-Effekte hoch effizient sind.

In einem nächsten Schritt wurde dem Modell ein Periodeneffekt hinzugefügt. Da die Versuchspläne, die optimal für den Fall $p > t$ sind, dies sowohl im Modell mit als auch ohne Periodeneffekt sind, ergibt sich hier - aufgrund der Erwartungstreue der Schätzer - dass sich die Ergebnisse übertragen lassen. Auch hier stellte $p \leq t$ den komplexen Fall dar. Es konnte gezeigt werden, dass die Beschränkung auf symmetrische Designs für die Klasse der Designs gerechtfertigt werden kann, in denen jede Behandlung gleich häufig auftritt. Die Erweiterung auf eine größere Klasse von Designs bzw. auf sämtliche Designs bleibt eine offene Frage.

Neben der Modellierung des carryover-Effektes als additiven Term, der nur von der Behandlung der Vorperiode abhängt, sind eine Reihe weiterer Modellierungen für die carryover-Effekte bekannt. Auch hier gilt: kompliziert ist in der Regel nur der Fall $p \leq t$, für $p > t$ lassen sich optimale Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte finden, die erwartungstreue Schätzer auch im Modell mit carryover-Effekten liefern. Diese sind dann ebenfalls *MSE*-optimal. Da die *MSE*-Effizienz den *MSE* eines beliebigen Designs d in Bezug zum optimalen (minimalen) *MSE* setzt, folgt aus dem Finden *MSE*-optimaler Pläne immer die Möglichkeit des Berechnens der *MSE*-Effizienz.

Für das Modell proportionaler carryover-Effekte ließen sich die Ergebnisse des additiven carryover-Effektes übertragen. Hier hängt dann das optimale Design vom Proportionalitätskoeffizienten und von der Varianz des Vektors der Behandlungseffekte ab - für feste Werte kann aber analog zum additiven Modell ein *MSE*-optimaler Plan bestimmt werden.

Im Modell mit verschiedenen carryover-Effekten, die davon abhängen, ob eine Behandlung direkt wiederholt wird oder nicht, dem Modell mit self- und mixed-carryover-Effekten, hängt das Optimierungsproblem von gleich drei festzusetzenden Variablen ab, die zum Teil abhängig voneinander sind. In dieser Arbeit konnten für einzelne Spezialfälle *MSE*-optimale Pläne gefunden werden. Für das Modell ohne mixed-carryover-Effekte, das sogenannte decay-Modell, konnte das *MSE*-optimale Design konkret bestimmt werden, während für das Modell ohne self-carryover-Effekte, das no-carryover-into-self-Modell, keine konkrete Berechnung eines optimalen Designs, aber ein Algorithmus zur Ermittlung dieser optimalen Designs angegeben werden konnte.

Wird der carryover-Effekt nicht zeitlich sondern vor allen räumlich betrachtet, so ist das Modell mit links- und rechtsseitigem carryover-Effekt eine geeignete Wahl. Insbesondere in den Agrarwissenschaften bieten sich diese Modelle an. Auch hier wurden auf Grund der Komplexität der sich ergebenden Berechnungen nur die Spezialfälle des einseitigen Effektes und des Falles gleich großer links- und rechtsseitiger Effekte betrachtet. Sowohl für die Fälle, bei denen der carryover-Effekt nur in eine Richtung auftritt als auch für den realistischeren Fall, dass beide carryover-Effekte gleich sind, konnten optimale Designs bestimmt werden.

Ein weites Feld offener Fragen bieten weitaus komplexere Modellierungen der carryover-Effekte. In dieser Arbeit wurde stets angenommen, dass die Fehler innerhalb einer Einheit unkorreliert sind. Eine Korrelation der Ergebnisse, bspw. durch Ermüdung der Geschmacksnerven, ein längeres Nachwirken als nur eine Periode oder Interaktionen zwischen Behandlungen untereinander oder zwischen Einheit und Behandlung wurden gar nicht betrachtet.

Neben der Variation der carryover-Effekte wurde in der Arbeit eine andere Klasse von Designs, die circular Designs, betrachtet. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass vor (bzw. nach) den in die Auswertung zählenden Behandlungen eine weitere Periode durchgeführt wird, die nicht zur Auswertung zählt. Dadurch liegt in jeder Periode ein carryover-Effekt vor. Die bislang erhaltenen Ergebnisse ließen sich sehr gut auf diese Modelle übertragen

und es war auch hier möglich, MSE -optimale Designs anzugeben. Insbesondere konnten hier Ergebnisse für Modelle mit Periodeneffekt ohne Einschränkung der Klasse der untersuchten Designs ermittelt werden. Es zeigte sich, dass die optimalen Designs zum Schätzen der Behandlungseffekte auch für große carryover-Effekte noch hoch effizient im Sinne des MSE bleiben. Für sämtliche praktische relevanten Fälle ist die Effizienz über 0.9, zumeist sogar über 0.99.

Das in dieser Arbeit eingeführte MSE -Kriterium ähnelt von der Interpretation dem E -Kriterium der optimalen Versuchsplanung. Wie in der optimalen Versuchsplanung sind auch für den MSE andere Kriterien möglich. Insbesondere könnte die Minimierung des mittleren MSE in Analogie zum A -Kriterium untersucht werden. Simulationen sowie Sachüberlegungen machen eine Beschränkung auf symmetrische Designs plausibel. Die hergeleitete untere Schranke für das $MSE_{A,\delta}$ -Kriterium wird jedoch von symmetrischen Designs nicht angenommen. Ob symmetrische Designs wirklich eine vollständige Klasse von Designs bilden, bleibt eine weitere offene Forschungsfrage.

Der praktische Nutzen des MSE -Kriteriums ist es, eine Auswertung mit zu vielen Störparametern zu vermeiden, sofern (nicht-statistische) Vorkehrungen getroffen werden können, um diese Störparameter zu verhindern. Eine Auswertung mit überflüssigen Parametern führt zwingend zum Verlust von statistischer Power. Auf der anderen Seite können vorhandene, systematische Fehler dazu führen, dass Tests zu liberal werden. Eine Untersuchung, wie groß diese Effekte sind und daraus folgend, wie lange eine Misspezifikation in Kauf genommen werden kann, kann in einem nächsten Schritt durchgeführt werden.

Ein weiteres Problem ergibt sich in der Randomisationstheorie. Die Art der Randomisierung legitimiert bestimmte Modellannahmen (vgl. Bailey 1981). In Crossover Designs ist es das Ziel, nachbarbalancierte Strukturen auch nach der Randomisierung zu erhalten. Daher werden in der Praxis in der Regel nur die Namen der Behandlungen randomisiert und jeder Einheit eine Behandlungssequenz zufällig zugeordnet (Jones und Kenward 2003, S. 157). Diese Randomisation erlaubt eine Auswertung im Modell ohne carryover-Effekte, führt jedoch im Modell mit carryover-Effekten zu einer systematischen Unterschätzung der Varianz (Kunert 1987; Kunert und Utzig 1993). Daher wäre es auch an dieser Stelle wünschenswert, ein Modell ohne carryover-Effekte zu erhalten.

Zusätzlich zu dem Fakt, dass ein Modell ohne carryover-Effekte wünschenswert ist, könnte basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit - insbesondere für die Effizienz des

optimalen Designs im größeren Modell - folgendes Vorgehen empfohlen werden: Nachdem der Versuch für ein Modell geplant wird, in dem carryover-Effekte zulässig sind, wird versucht, diese carryover-Effekte mittels nicht-statischer Methoden zu verhindern. Sollte dies nicht gelingen und sich der Eindruck von vorhandenen carryover-Effekten ergeben, so erfolgt die Auswertung mit dem Modell mit carryover-Effekten. Gibt es allerdings solche Eindrücke nicht, so erfolgt die Auswertung in einem Modell ohne carryover-Effekte. Dies ermöglicht neben einer der Randomisierung angemessenen Analyse auch das Sparen von Freiheitsgraden. Die Power des Experiments wird dadurch gesteigert. In den Agrarwissenschaften wurde dieses Verfahren in Simulationen von David et al. (2001) erprobt und erwies sich als wirkungsvolle Methode.

Methodisch sauberer ist aber, die Analyse in jedem Fall ohne die carryover-Effekte durchzuführen, dennoch ein nachbarbalanziertes Design zu wählen. Dieses Vorgehen wird von u.a. von Kunert (1998) in der Sensometrie vorgeschlagen. In diesem Fall ist nicht nur die Auswertung korrekt, wenn keine carryover-Effekte vorliegen, es zeigt sich auch, dass selbst bei geringen carryover-Effekten die Designs hoch effizient den *MSE* betreffend sind.

Literatur

- Afsarinejad, K. und Hedayat, A. S. (2002). „Repeated measurements designs for a model with self and simple mixed carryover effects“. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **106** (1-2), S. 449–459.
- Azaïs, J.-M. und Druilhet, P. (1997). „Optimality of neighbour balanced designs when neighbour effects are neglected“. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **64** (2), S. 353–367.
- Bailey, R. A. (1981). „A Unified Approach to Design of Experiments“. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*, **144** (2), S. 214–223.
- Bailey, R. A., Cameron, P. J., Filipiak, K., Kunert, J. und Markiewicz, A. (2017). „On Optimality and Construction of circular repeated-measurements designs“. *Statistica Sinica*, S. 1–22.
- Bailey, R. A. und Kunert, J. (2006). „On optimal crossover designs when carryover effects are proportional to direct effects“. *Biometrika*, **93** (3), S. 613–625.
- Besag, J. und Kempton, R. (1986). „Statistical Analysis of Field Experiments Using Neighbouring Plots“. *Biometrics*, **42** (2), S. 231.
- Bose, M. und Dey, A. (2009). *Optimal crossover designs*. Hackensack, NJ: World Scientific.
- Bose, M. und Stufken, J. (2007). „Optimal crossover designs when carryover effects are proportional to direct effects“. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **137** (11), S. 3291–3302.
- Box, G. E. P. und Draper, N. R. (1959). „A Basis for the Selection of a Response Surface Design“. *Journal of the American Statistical Association*, **54** (287), S. 622–654.
- Cheng, C.-S. und Wu, C.-F. (1980). „Balanced Repeated Measurements Designs“. *Annals of Statistics*, **8** (6), S. 1272–1283.

- David, O. und Kempton, R. A. (1996). „Designs for Interference“. *Biometrics*, **52** (2), S. 597–606.
- David, O., Monod, H., Lorgeou, J. und Philippeau, G. (2001). „Control of Interplot Interference in Grain Maize“. *Crop Science*, **41** (2), S. 406.
- Druilhet, P. und Bailey, R. A. (2004). „Optimality of neighbor-balanced designs for total effects“. *The Annals of Statistics*, **32** (4), S. 1650–1661.
- Druilhet, P. (1999). „Optimality of neighbour balanced designs“. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **81** (1), S. 141–152.
- (2016). „Efficient Circular Cross-Over Designs for Models with Interaction“. In: *mODa 11 - Advances in Model-Oriented Design and Analysis*. Hrsg. von J. Kunert, C. H. Müller und A. C. Atkinson. Contributions to statistics. Cham: Springer, S. 87–94.
- Druilhet, P. und Tinsson, W. (2014). „Optimal cross-over designs for total effects under a model with self and mixed carryover effects“. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **154**, S. 54–61.
- Filipiak, K. und Markiewicz, A. (2005). „Optimality and efficiency of circular neighbor balanced designs for correlated observations“. *Metrika*, **61** (1), S. 17–27.
- Guttorp, P. und Lindgren, G. (2009). „Karl Pearson and the Scandinavian School of Statistics“. *International Statistical Review*, **77** (1), S. 64–71.
- Hedayat, A. S. und Stufken, J. (2003). „Optimal and Efficient Crossover Designs Under Different Assumptions About the Carryover Effects“. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **13** (3), S. 519–528.
- Hedayat, A. S. und Yan, Z. (2008). „Crossover designs based on type I orthogonal arrays for a self and simple mixed carryover effects model with correlated errors“. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **138** (7), S. 2201–2213.
- Hedayat, A. S. und Yang, M. (2006). „Efficient crossover designs for comparing test treatments with a control treatment“. *Discrete Mathematics*, **306** (23), S. 3112–3124.
- Hedayat, A., Raktoc, B. L. und Federer, W. T. (1974). „On a Measure of Aliasing Due to Fitting an Incomplete Model“. *Annals of Statistics*, **2** (4), S. 650–660.
- Hedayat, A. und Zhao, W. (1990). „Optimal Two-Period Repeated Measurements Designs“. *Annals of Statistics*, **18** (4), S. 1805–1816.

- Horn, R. A. und Johnson, C. R. (2013). *Matrix analysis*. 2. ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
- Jaggi, S., Varghese, C. und Gupta, V. (2007). „Optimal Circular Block Designs for Neighbouring Competition Effects“. *Journal of Applied Statistics*, **34** (5), S. 577–584.
- Jones, B. und Kenward, M. G. (2003). *Design and Analysis of Cross-Over Trials*. 2. Aufl. Bd. 98. Monographs on statistics and applied probability. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Kempton, R., Ferris, S. und David, O. (2001). „Optimal change-over designs when carry-over effects are proportional to direct effects of treatments“. *Biometrika*, **88** (2), S. 391–399.
- Kiefer, J. (1959). „Optimum experimental designs“. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, S. 272–319.
- (1975). „Construction and Optimality of Generalized Youden Designs“. In: *A survey of statistical design and linear models*. Hrsg. von J. N. Srivastava. Amsterdam: North-Holland, S. 333–366.
- Kunert, J. (1983). „Optimal Design and Refinement of the linear Model with Applications to repeated measurements designs“. *Annals of Statistics*, **11** (1), S. 247–257.
- (1984). „Designs balanced for circular residual effects“. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, **13** (21), S. 2665–2671.
- (1987). „On Variance Estimation in Crossover Designs“. *Biometrics*, **43** (4), S. 833–845.
- (1998). „Sensory Experiments as Crossover Studies“. *Food Quality and Preference*, **9** (4).
- Kunert, J. und Martin, R. J. (2000). „On the Determination of optimal Designs for an Inference Model“. *Annals of Statistics*, **28** (6), S. 1728–1742.
- Kunert, J. und Sailer, O. (2006). „On nearly balanced designs for sensory trials“. *Food Quality and Preference*, **17** (3-4), S. 219–227.
- Kunert, J. und Stufken, J. (2002). „Optimal Crossover Designs in a Model With Self and Mixed Carryover Effects“. *Journal of the American Statistical Association*, **97** (459), S. 898–906.
- Kunert, J. und Utzig, B. P. (1993). „Estimation of Variance in Crossover Designs“. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, **55** (4), S. 919–927.

- Kushner, H. (1997). „Optimal repeated measurements designs: The linear optimality equations“. *Annals of Statistics*, **25** (6), S. 2328–2344.
- (1998). „Optimal and efficient repeated-measurements designs for uncorrelated observations“. *Journal of the American Statistical Association*, **93** (443), S. 1176–1187.
- Magda, C. G. (1980). „Circular balanced repeated measurements designs“. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, **9** (18), S. 1901–1918.
- MATLAB (2013). *version 8.1.0.604 (R2013a)*. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.
- Morgan, J. P. M. (2015). „Blocking with Independent Responses“. In: *Handbook of design and analysis of experiments*. Hrsg. von A. Dean, M. Morris, J. Stufken und D. Bingham. Chapman & Hall/CRC handbooks of modern statistical methods. Boca Raton und Boca Raton: CRC Press, S. 99–157.
- Ozan, M. O. und Stufken, J. (2010). „Assessing the impact of carryover effects on the variances of estimators of treatment differences in crossover designs“. *Statistics in Medicine*, **29** (24), S. 2480–2485.
- Pukelsheim, F. (1993). *Optimal Design of Experiments*. New York: Wiley.
- Puntanen, S., Styan, G. P. H. und Isotalo, J. (2013). *Formulas Useful for Linear Regression Analysis and Related Matrix Theory: It's Only Formulas But We Like Them*. Springer briefs in statistics. Heidelberg: Springer.
- R Core Team (2016). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.
- Rao, C. R. (1965). *Linear statistical inference and its applications*. New York: Wiley.
- Senn, S. (2002). *Cross over trials in clinical research*. 2. Aufl. Statistics in practice. Chichester: Wiley.
- Shah, K. R. und Sinha, B. K. (1989). *Theory of Optimal Designs*. Bd. 54. Lecture Notes in Statistics. New York: Springer.
- Smith, K. (1918). „On the Standard Deviations of Adjusted and Interpolated Values of an Observed Polynomial Function and its Constants and the Guidance they give

- Towards a Proper Choice of the Distribution of Observations“. *Biometrika*, **12** (1/2), S. 1–85.
- Stigler, S. M. (1971). „Optimal Experimental Design for Polynomial Regression“. *Journal of the American Statistical Association*, **66** (334), S. 311–318.
- Stufken, J. (1991). „Some families of optimal and efficient repeated measurements designs“. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **27** (1), S. 75–83.
- Wilk, A. und Kunert, J. (2015). „Optimal crossover designs in a model with self and mixed carryover effects with correlated errors“. *Metrika*, **78** (2), S. 161–174.
- Zheng, W. (2013). „Optimal crossover designs for the proportional model“. *Annals of Statistics*, **41** (4), S. 2218–2235.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden. Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass keine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades vorliegt.

Dortmund, 24. Juli 2017

Ort, Datum

Unterschrift