



## Mixed Models and Missing Data

### Kursziele und -inhalte

Dieser Kurs gibt eine Einführung in Modelle mit zufälligen Effekten als Erweiterung linearer, generalisierter linearer und nichtlinearer Modelle. Zunächst werden lineare gemischte Modelle anhand von meta-analytischen und longitudinalen Daten vorgestellt.

Dabei werden die Schätzprinzipien der Maximum Likelihood (ML) und der restricted Maximum Likelihood Schätzung (REML) entwickelt und gegenübergestellt.

Der Kurs behandelt auch die Erweiterung generalisierter linearer und nichtlinearer Modelle um zufällige Effekte. Als Anwendungen werden die Meta-Analyse binärer Daten für seltene Ereignisse und die Auswertung einer klinischen Studie mit korrelierten binären Daten vorgestellt.

In der Pharmakokinetik werden nichtlineare Modelle zur Modellierung von Konzentrationszeitverläufen von Medikamenten genutzt. Eine wichtige Erweiterung sind populationspharmakokinetische Modelle um Variabilität zwischen Individuen zu berücksichtigen. Dies wird am Beispiel einer klinischen Studie der Phase I gezeigt.

Ein häufiges Problem bei der Statistischen Analyse sind fehlende Werte. Im Kurs wird ein Überblick über verschiedene Mechanismen des „Fehlens“ gegeben und das Verfahren der multiplen Imputation vorgestellt und geübt.

Der Kurs soll die Teilnehmer/innen in die Lage versetzen, selbstständig Analysen durchzuführen. Daher ist ein Schwerpunkt des Kurses die Übungen, die wahlweise mit SAS oder R durchgeführt werden.

### Programm (Änderungen sind vorbehalten)

- Einführung
- Lineare gemischte Modelle für Meta-Analyse und longitudinale Daten
- Generalisierte lineare gemischte Modelle
- Pharmakokinetik
- Nichtlineare gemischte Modelle und Populationspharmakokinetik
- Fehlende Werte
- Multiple Imputation

### Voraussetzungen

Erwünscht sind Kenntnisse über Regressionsmethoden in dem Umfang, wie sie in den Kursen Lineare Modelle bzw. Verallgemeinerte Lineare Modelle vermittelt werden. Insbesondere sind Kenntnisse in R und/oder SAS notwendig.

### Literaturempfehlungen

- Applied Mixed Models in Medicine. Brown H and Prescott R Third Edition, 2015 John Wiley & Sons, Ltd
- Mixed-Effects Models in S and S-PLUS. José C. *Pinheiro* and Douglas M. *Bates*, Statistics and Computing Series, Springer-Verlag, New York, NY, 2000.
- An Introduction to Generalized Linear Models. Annette J. Dobson, Adrian G. Barnett, Chapman & Hall/CRC, 2008
- Multiple Imputation and its Application. James Carpenter, Michael Kenward, Wiley, 2013
- Schafer JL. Multiple imputation: a primer. Stat Methods Med Res. 1998(1):3-15.