Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

Mgr. Samuel Rosa

Autoreferát dizertačnej práce

Optimálne návrhy experimentov pre odhadovanie systémov lineárnych funkcií parametrov

na získanie akademického titulu *philosophiae doctor*

v odbore doktorandského štúdia:

9.1.9. Aplikovaná matematika

Bratislava 2018

Dizertačná práca bola vypracovaná:
v dennej forme doktorandského štúdia na Katedre aplikovanej matematiky a štatistiky Fakulty matematiky, fyziky a informatiky Univerzity Komenského v Bratislave.

Predkladateľ: Mgr. Samuel Rosa
Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky
Univerzita Komenského v Bratislave
Mlynská dolina
842 48 Bratislava

Školiteľ: doc. Mgr. Radoslav Harman, PhD.
Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky
Univerzita Komenského v Bratislave
Mlynská dolina
842 48 Bratislava

Obhajoba dizertačnej práce sa koná .... o .... h
pred komisiou pre obhajobu dizertačnej práce v odbore doktorandského štúdia vymenovanou predsedom odborovej komisie dňa ....
v študijnom odbore 9.1.9. Aplikovaná matematika
na Fakulte matematiky, fyziky a informatiky Univerzity Komenského v Bratislave, Mlynská dolina, 842 48 Bratislava

Predseda odborovej komisie:
prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky
Univerzita Komenského v Bratislave
Mlynská dolina
842 48 Bratislava

Summary

In the thesis, we study optimal designs of experiments for estimating systems of linear functions of model parameters of interest, focusing on approximate designs. First, we study optimal designs for systems of treatment contrasts under the presence of nuisance effects. We obtain necessary and sufficient conditions for optimality of approximate designs in such models. These conditions allow one to split the problem of finding optimal approximate designs into two simpler steps (optimization problems) – one is low-dimensional and the other is linear. Based on the provided conditions, we formulate a method for the construction of optimal approximate designs with small support.

Next, we investigate optimal approximate designs for comparing the effects of the drug doses with the effect of the placebo in dose-escalation studies. We consider the criteria of E-, MV and LV-optimality and we obtain classes of optimal designs for these criteria. In particular, we obtain a class of designs (the so-called Senn designs) that is of a very simple form and is optimal with respect to each of these criteria.

We also study approximate designs for estimating systems of pairwise treatment comparisons in a model with treatment effects only. We show that these designs can be represented by vertex-weighted graphs and that the optimal-design problem can then be expressed in the terms of the eigenvalues of the corresponding graph's Laplacian. Through this graph representation, we obtain optimality results for A- and E-optimality based on the degrees of the vertices. We also obtain a statistical interpretation of E-optimality for the studied design settings. Moreover, we formulate 'symmetric' classes of systems of contrasts, for which the uniform design is optimal with respect to any eigenvalue-based criterion.

Finally, we study the recently developed weighted optimality criteria and compare them to the criteria for estimating systems of interest. We show the equivalence of these two approaches for eigenvalue-based optimality criteria. Then, we extend the weighted optimality theory, so that it can express the interest in any system of linear functions of model parameters.

Úvod

Optimálne návrhy experimentov slúžia na zvolenie takých experimentálnych podmienok, ktoré umožnia získať z experimentu čo najviac relevantnej informácie. Od začiatku dvadsiateho storočia, keď táto problematika začala byť skúmaná s významným prispením od R. Fishera (viď [9]), je dnes už navrhovanie experimentov rozvinutá disciplína, ktorej aspekty sú spracované v mnohých monografiách, napr. [19], [21], [1].

Okrem tzv. exaktných návrhov experimentov, ktoré presne určujú počty meraní, ktoré máme vykonať za jednotlivých experimentálnych podmienok, boli navrhnuté aj aproximatívne návrhy, ktoré predstavujú relaxáciu tých exaktných, viď [13]. Tieto návrhy špecifikujú iba pomery meraní pre jednotlivé experimentálne podmienky, čím sa úloha nájsť optimálny návrh zjednodušuje z numerického aj z analytického pohľadu.

Zvyčajne je množstvo získanej informácie merané presnosťou odhadov parametrov modelu. Možným experimentálnym záujmom však môže byť aj odhadovanie systému lineárnych funkcií parametrov modelu. Napríklad nemusíme pokladať všetky ošetrenia za rovnocenné, ale jedno z nich môže byť kontrolným - vtedy nás môžu zaujímať porovnania vplyvov ostatných ošetrení s kontrolným ošetrením. V takom prípade by sme mali zvoliť návrh experimentu, ktorý berie zvolený experimentálny cieľ do úvahy. V práci sa budeme venovať práve optimálnym návrhom pre odhadovnie systémov lineárnych funkcií parametrov (skrátene: systémov záujmu). Táto problematika je dôkladne teoreticky analyzovaná napr. v monografii [21], ale aj v množstve článkov. Za všetky spomeňme napríklad [16] a [11], ktoré sa venujú práve porovnaniam s kontrolným ošetrením. Samozrejme, pre optimálne návrhy pre systémy záujmu boli vyvinuté viaceré algoritmy, napr. [32], [26].

Ciele

Cieľom tejto práce je analyticky skúmať optimálne návrhy pre systémy záujmu, s dôrazom na aproximatívne návrhy. Konkrétne, hlavnými cieľmi práce sú:

1. Skúmať optimálne aproximatívne návrhy pre systémy kontrastov ošetrení v modeloch s vplyvmi ošetrení aj s rušivými vplyvmi.

2. Získať optimálne aproximatívne návrhy pre porovnania s placebom v modeli z [3] pre štúdie so zvyšujúcou sa dávkou lieku.

3. Venovať sa problému hľadania optimálnych aproximatívnych návrhov v modeli s iba vplyvmi ošetrení. Získať všeobecné výsledky o optimálnych návrhoch v tomto

modeli, ako aj predpisy pre optimálne návrhy pre niektoré kritériá optimality.

4. Porovnať teóriu optimality pre systémy záujmu s váženou teóriou optimality navrhnutou v [17]. Zároveň skúmať, prípadne rozšíriť váženú teóriu optimality.

Práca vychádza z publikovaných alebo zaslaných článkov [24], [25], [23] a [22]. Tieto štyri články sa v uvedenom poradí venujú štyrom vytýčeným cieľom práce.

Model

Vo všeobecnosti uvažujeme model

$$Y_i = f^T(x_i)\beta + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, N, \tag{R1}$$

kde Y_i je výsledok i-teho pokusu, ktorý je modelovaný pomocou neznámych parametrov β, regresných funkcií f a náhodných chýb ε, ktoré sú nekorelované a rovnako rozdelené s disperziou σ^2. Experimentálne podmienky zvolené pre i-ty pokus vyjadruje $x_i \in \mathfrak{X}$, kde $\mathfrak{X}$ je množina všetkých uvažovaných experimentálnych podmienok.

Aproximatívny návrh ξ je funkcia $\xi : \mathfrak{X} \to [0, 1]$ spĺňajúca $\sum_x \xi(x) = 1$. Pod návrhom experimentu budeme odteraz rozumieť aproximatívny návrh, ak nebude špecifikované inak. Momentová matica návrhu ξ je $M(\xi) = \sum_x \xi(x)f(x)f^T(x)$. Systém $K^T\beta$ pre $K \in \mathbb{R}^{v\times s}$ je odhadnuteľný pod ξ ak $\mathcal{C}(K) \subseteq \mathcal{C}(M(\xi))$, kde $\mathcal{C}$ vyjadruje stĺpcový priestor. V takom prípade, ak K má plnú hodnosť, tak informačná matica návrhu ξ pre $K^T\beta$ je $N_K(\xi) = (K^TM^-(\xi)K)^{-1}$. Ak K nemá plnú hodnosť, tak v predpise informačnej matice vymeníme inverziu za Mooreovu-Penroseovu pseudoinverziu $(K^TM^-(\xi)K)^+$. Návrh ξ^*, pod ktorým je systém $K^T\beta$ odhadnuteľný, je Φ-optimálny pre $K^T\beta$ pre zvolené kritérium Φ, ak maximalizuje $\Phi(N_K(\xi))$.

Špeciálnym prípadom modelu (R1) je

$$Y_i = \tau_{u(i)} + h^T(t(i))\theta + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, N, \tag{R2}$$

kde $u(i) \in \{1, \dots, v\}$ je ošetrenie zvolené pre i-ty pokus a $t(i) \in \mathfrak{T}$ sú ostatné (rušivé) experimentálne podmienky zvolené v tomto pokuse. Ďalej $\tau = (\tau_1, \dots, \tau_v)^T$ sú vplyvy ošetrení, a vplyvy rušivých experimentálnych podmienok sú modelované ako $h^T(t(i))\theta$ pre zvolené regresné funkcie h. Potom $\beta = (\tau^T, \theta^T)^T$ a uvažujeme experimentálny cieľ odhadnúť systém kontrastov $Q^T\tau$ pre $Q \in \mathbb{R}^{v\times s}$, čo môžeme tiež vyjadriť ako $K^T\beta$, kde $K^T = (Q^T, 0)$. Informačná matica sa následne zjednoduší na $N_K(\xi) = (Q^TM_\tau^-(\xi)Q)^{-1}$, resp. $(Q^TM_\tau^-(\xi)Q)^+$, kde $M_\tau(\xi)$ je tzv. Schurov doplnok v matici $M(\xi)$, pozri [21]. Kontrasty sú lineárne funkcie, ktorých koeficienty sa nasčítajú na nulu, teda $Q^T1_v = 0_s$.

Ešte jednoduchším modelom, ktorému sa budeme venovať, je model (R2) bez rušivých vplyvov, teda

$$Y_i = \tau_{u(i)} + \varepsilon_i, \quad i = 1, \ldots, N. \tag{R3}$$

Aproximatívne návrhy v tomto modeli značíme $w = (w(1), \ldots, w(v))^T$, ich momentové matice sú $M(w) = \mathrm{diag}(w)$. Tieto návrhy určujú aké relatívne množstvo pokusov vykonáme s jednotlivými ošetreniami, nazývame ich teda *návrhy proporcií (pomerov) ošetrení*. Ak predpokladáme, že odhadujeme $Q^T\tau$, tak informačná matica pre $Q^T\tau$ je $N_Q(w) = (Q^T M^{-1}(w) Q)^{-1}$.

Návrhy odolné voči rušivým vplyvom

Výsledky experimentu môžu byť určené vplyvmi, ktoré odhadujeme, ako aj ďalšími vplyvmi, o ktoré sa nezaujímame, ale nedokážeme ich z experimentu odstrániť. Tieto druhé vplyvy nazývame rušivé, môžu to byť napríklad blokové vyplvy, alebo rušivý časový trend. My skúmame model (R2), kde okrem rušivých vplyvov máme vplyvy ošetrení, pričom sa zaujímame o systém kontrastov ošetrení. Existuje veľké množstvo výsledkov o optimálnych návrhoch pre systém kontrastov ošetrení v prítomnosti rušivých vplyvov, napríklad o blokových návrhoch (napr. [16], [15], [12]), o návrhoch odolných voči vplyu trendu ([8], [6], [2]), ako aj o optimálnych aproximatívnych návrhoch za rôznych podmienok ([20], [10]).

Predpokladáme teda, že experimentálny cieľ je odhadovať $K^T\beta$, kde $K^T = (Q^T, 0)$. Najprv si všimnime, že každný aproximatívny návrh ξ v modeli (R2) má prislúchajúci návrh w v jednoduchšom modeli (R3). Prislúchajúci návrh w je určený celkovým (relatívnym) množstvom pokusov, ktoré ξ priraďuje jednotlivým ošetreniam. Môžeme sformulovať nasledujúce tvrdenie.

Tvrdenie 1. *Nech ξ je návrh v modeli* (R3) *a nech w je jeho prislúchajúci návrh pomerov ošetrení. Potom $N_K(\xi) \preceq N_Q(w)$.*

Teda v modeli s rušivými vplyvmi môžeme získať nanajvýš toľko informácie ako v modeli bez rušivých vplyvov, čo je intuitívne jasné. Následne môžeme sformulovať nutné podmienky optimality, ktoré hovoria, že optimálny návrh ξ nutne musí dosahovať optimálne pomery ošetrení.

Veta 1. *Nech $Q^T\tau$ je systém kontrastov a nech ξ^* je Φ-optimálny pre $Q^T\tau$ v modeli* (R2)*, kde Φ je informačná funkcia. Potom návrh proporcií w prislúchajúci ξ je Φ-optimálny v modeli* (R3)*.*

Návrh ξ nazývame *odolný voči rušivým vplyvom*, ak spĺňa technickú podmienku

$$\left[\frac{1}{w_1}\sum_{t\in\mathfrak{T}}\xi(1,t)h(t), \quad \ldots, \quad \frac{1}{w_v}\sum_{t\in\mathfrak{T}}\xi(v,t)h(t)\right]Q = 0, \tag{R4}$$

kde w je príslušný návrh proporcií ošetrení. Dá sa ukázať, že každý návrh ξ odolný voči rušivým vplyvom spĺňa $N_K(\xi) = N_Q(w)$ pre prislúchajúci návrh w, teda ξ nestráca informáciu v dôsledku rušivých vplyvov. Získavame tak postačujúce podmienky optimality.

Veta 2. *Nech Φ je informačná funkcia, $Q^T\tau$ je systém kontrastov a nech w^* je Φ-optimálny pre $Q^T\tau$ v* (R3)*. Nech ξ^* je odolný voči rušivým vplyvom a nech mu prislúcha návrh w^*. Potom ξ^* je Φ-optimálny pre $Q^T\tau$ v* (R2)*.*

Navyše, ak kritérium Φ je ostro konkávne (teda ak existuje taká ekvivalentná forma funkcie Φ, ktorá je ostro konkávna) a Q má plnú hodnosť, tak získané podmienky sú nielen postačujúce, ale aj nutné.

Veta 3. *Nech Φ je informačná funkcia, pre ktorú existuje jej ostro konkávna verzia, nech $Q^T\tau$ je systém kontrastov s plnou hodnosťou a nech w^* je Φ-optimálny pre $Q^T\tau$ v* (R3)*. Potom ξ je Φ-optimálny pre $Q^T\tau$ v* (R2) *práve vtedy, keď ξ je odolný voči rušivým vplyvom a prislúcha mu w^*.*

Ukazuje sa, že optimálne návrhy v modeli (R2) môžeme získať v dvoch krokoch. V prvom kroku vypočítame optimálne proporcie ošetrení, čo je pomerne jednoduchý optimalizačný problém. V druhom kroku tieto proporcie rozložíme medzi rušivé podmienky tak, aby sa nestrácala informácia (teda aby spĺňali (R4)). Keďže podmienky (R4) sú lineárne, druhý krok, ktorý už je optimalizáciou vo veľkom počte rozmerov, môžeme riešiť pomocou lineárneho programovania.

Podobný prístup pozostávajúci z nájdenia optimálneho návrhu v jednoduchšom modeli a následnej konštrukcie návrhu, ktorý zachováva informáciu v zložitejšom modeli, bol použitý napríklad v [14], [28] a [27]. V [14] boli skúmané exaktné návrhy pre univerzálnu optimalitu, zatiaľ čo [28], [27] a ďalšie články študovali optimálne aproximatívne súčinové návrhy. Síce optimálne súčinové návrhy v modeli (R2) existujú vždy, ale vzhľadom na ich súčinovú formu je zvyčajne problematické získať z nich efektívne exaktné návrhy.

Nami poskytnutá trieda optimálnych návrhov zahŕňa optimálne súčinové návrhy, ale zvyčajne je omnoho širšia. To častokrát umožňuje vybrať taký optimálny aproximatívny návrh, ktorý je vhodný na konštrukciu efektívneho exaktného návrhu. Pre dané Φ a Q

$u \backslash t$	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0	0.1250	0.0560	0	0	0	0	0.0437
2	0	0	0.0690	0	0	0.1250	0.0059	0.0249
3	0.0245	0	0	0.1250	0	0	0	0.0340
4	0.0154	0	0	0	0.1250	0	0.0207	0.0224
5	0.0851	0	0	0	0	0	0.0984	0

Tabuľka 1: A-optimálny návrh odolný voči rušivým vplyvom za prítomnosti časového trendu. u - číslo ošetrenia, t - čas

je množina všetkých Φ-optimálnych návrhov odolných voči rušivým vplyvom polyéder a návrhy vo vrcholoch tohto polyédra majú zvyčajne malý nosič, teda obsahujú veľa núl. Práve tieto návrhy sú obzvlášť vhodné na konštrukciu efektívnych exaktných návrhov a vieme ich získať simplexovou metódou. Príklad takto získaného návrhu je uvedený v tabuľke 1. Tento návrh sa zjavne dá pomerne jednoducho zaokrúhliť na exaktný návrh (napríklad zvolením v každom čase takého ošetrenia, ktoré nadobúda najvyššiu hodnotu návrhu v danom čase).

Štúdie so zvyšujúcou sa dávkou lieku

Predpokladajme, že máme vopred zvolených $v-1$ dávok lieku a skúmame ich bezpečnosť a tolerovateľnosť tak, že ich podávame zdravým dobrovoľníkom. Okrem týchto dávok môžeme dať dobrovoľníkom aj placebo. Dobrovoľníkov (subjekty) rozdelíme do $v-1$ kohort, ktorým budeme ošetrenia dávať postupne: najprv subjektom v prvej kohorte môžeme dávať iba placebo, alebo najnižšiu dávku, potom subjektom v druhej kohorte dávame placebo a prvé dve dávky atď., až nakoniec subjektom v poslednej kohorte môžeme dať placebo alebo ľubovoľnú dávku. Vzhľadom na postupné zvyšovanie dávok lieku sa tieto štúdie nazývajú štúdie so zvyšujúcou sa dávkou lieku.

Motivovaná zlyhaním TeGenero štúdie (viď [30]), Baileyová v článku [3] skúmala takéto štúdie a modelovala ich ako blokové experimenty:

$$Y_j = \mu + \tau_{i(j)} + \eta_{k(j)} + \varepsilon_j, \quad j = 1, \dots, N, \tag{R5}$$

kde Y_j je výsledok merania (napr. krvný tlak, alebo iná kvantitatívna veličina indikujúca bezpečnosť a tolerovateľnosť ošetrenia), $i = 1$ je placebo, $i = 2, \dots, v$ sú zvyšujúce sa dávky lieku, τ_i sú ich vplyvy a η_k je vplyv k-tej kohorty. Obmedzenia na postupne sa zvyšujúce dávky znamenajú lineárne ohraničenia pre návrhy experimentu. Okrem štandardných návrhov pozostávajúcich z vyššie popísaných $v-1$ kohort budeme uvažovať aj tzv. rozšírené návrhy ([3]), ktoré obsahujú ešte jednu poslednú kohortu navyše, v ktorej je možné aplikovať ľubovoľné ošetrenie.

Hoci článok [3] sa zaoberal porovnaniami všetkých dvojíc ošetrení, Senn v komentári [29] pokladal za najvýznamnejšie porovnania dávok s placebom $\tau_i - \tau_1$ $(i > 1)$ a navrhol kritérium LV-optimality postavené na týchto porovnaniach. My budeme uvažovať práve experimentálny cieľ porovnania dávok s placebom, čo sú vlastne porovnania ošetrení s kontrolným ošetrením. Existuje veľké množstvo výsledkov pre porovnania s kontrolným ošetrením (napr. [16], [15]), avšak tieto nie sú použiteľné v štúdiách so zvyšujúcou sa dávkou lieku vzhľadom na vyššie popísané ohraničenia pre návrhy experimentu.

Sennovým návrhom sa nazýva taký návrh ξ, ktorý spĺňa $\xi(0,k) = \xi(k,k) = 1/([2(v-1)]$ pre každé $k = 1, \dots, v-1$ a $\xi(i,k) = 0$ inak. Hodnota $\xi(i,k)$ značí hodnotu návrhu ξ pre ošetrenie i a kohortu k. Pre kritérium E-optimality získavame úplnú charakterizáciu všetkých štandardných aj rozšírených návrhov.

Veta 4. *Štandardný návrh ξ je E-optimálny pre porovnania dávok s placebom práve vtedy, keď ξ je Sennov návrh.*

Veta 5. *Rozšírený návrh ξ je E-optimálny pre porovnania dávok s placebom práve vtedy, keď ξ spĺňa $\xi(0,k) = 1/[2(v-1)]$ pre $k = 1, \dots, v$ a $\sum_k \xi(i,k) = 1/(2v)$ pre $i > 1$.*

Na základe vzťahu medzi E-optimalitou a c-optimalitou formulujeme štatistickú interpretáciu získaných E-optimálnych návrhov: minimalizujú súčet variancií a absolútnych hodnôt kovariancií pre kontrasty záujmu.

Veta 6. *Každý štandardný alebo rozšírený E-optimálny návrh minimalizuje*

$$\sum_{i=2}^{v} \mathrm{Var}(\widehat{\tau_i - \tau_1}) + \sum_{i=2}^{v} \sum_{j>1, j\neq i} |\mathrm{Cov}(\widehat{\tau_i - \tau_1}, \widehat{\tau_j - \tau_1})|.$$

Pre kritérium LV-optimality, ktoré minimalizuje $\mathrm{Var}(\widehat{\tau_i - \tau_1})$ po prvých $i-1$ kohortách, pre každé $i = 2, \dots, v$, tiež získavame optimálne návrhy.

Veta 7. *Nech ξ je Sennov návrh. Potom ξ je LV-optimálny štandardný návrh.*

Rozšírený návrh je LV-optimálny, ak minimalizuje $\mathrm{Var}(\widehat{\tau_i - \tau_1})$ po prvých $i-1$ kohortách, pre každé $i = 2, \dots, v$, a tiež minimalizuje $\mathrm{Var}(\widehat{\tau_v - \tau_1})$ po v kohortách. Pre rozšírené návrhy získavame podobné výsledky ako pre štandardné.

Veta 8. *Nech ξ spĺňa $\xi(1,k) = \xi(k,k) = 1/(2v)$ pre $k = 1, \dots, v-1$, $\xi(1,v) = \xi(v,v) = 1/(2v)$ a $\xi(i,k) = 0$ inak. Potom ξ je LV-optimálny rozšírený návrh.*

Optimalita Sennových návrhov sa dá ukázať aj pre kritérium MV-optimality.

Veta 9. *Nech ξ je Sennov návrh. Potom ξ je MV-optimálny štandardný návrh pre porovnania dávok s placebom.*

Zdá sa, že Sennove návrhy sú rozumnou voľbou pre štúdie so zvyšujúcou sa dávkou lieku, pokiaľ sa zaujímame o porovnania dávok s placebom. Okrem optimality vzhľadom na viaceré kritériá majú veľmi jednoduchý tvar s veľkým množstvom nulových hodnôt, ktorý umožňuje ich priamočiare popísanie pre potreby praxe a zároveň umožňuje relatívne jednoduché získanie efektívnych alebo optimálnych exaktných návrhov zo Sennových návrhov.

Optimálne návrhy proporcií ošetrení reprezentované grafmi

Predpokladajme, že v modeli (R3) sa zaujímame o nejaký systém $Q^T\tau$ porovnaní s dvojíc ošetrení $\tau_j - \tau_i$, napríklad o porovnania s kontrolným ošetrením $\tau_i - \tau_1$ $(i > 1)$. Skonštruujeme reprezentáciu problému optimálneho návrhu pre $Q^T\tau$ v (R3) pomocou teórie grafov. Definujme (orientovaný) graf s vrcholmi $V = \{1, \dots, v\}$, pričom existuje hrana idúca z vrcholu j do vrcholu i práve vtedy, keď porovnanie $\tau_j - \tau_i$ je súčasťou systému záujmu. Potom matica incidencie R tohto grafu je totožná s maticou Q.

Uvažujme ortogonálne invariantné kritérium Φ, teda také, ktoré závisí iba od vlastných hodnôt informačnej matice. Potom môžeme zapísať $\Phi(N) = \phi(\lambda_1(N), \dots, \lambda_s(N))$ pre $N \in \mathfrak{S}^s_+$, pre nejakú funkciu ϕ. Ak pre daný návrh w vrcholom grafu priradíme váhy tak, že vrchol i má váhu $1/w(i)$, potom hľadanie Φ-optimálneho návrhu vieme zapísať pomocou Laplaciánu $\mathcal{L}_w$ tohto vrcholovo váženého grafu. Definícia Laplaciánu vrcholovo váženého grafu je poskytnutá v [7].

Veta 10. *Nech Φ je ortogonálne invariantná informačná funkcia a nech w je návrh pre systém porovnaní dvojíc ošetrení $Q^T\tau$ v* (R3). *Potom*

$$\Phi(N_Q(w)) = \phi(1/\lambda_r(\mathcal{L}_w), \dots, 1/\lambda_1(\mathcal{L}_w), 0, \dots, 0),$$

kde $r = \mathrm{rank}(Q)$.

Poznamenajme, že získaný vzťah sa líši od dobre známeho vzťahu medzi blokovými návrhmi a grafmi, ktorý je analyzovaný napr. v [4], [5].

Na základe odvodeného vzťahu medzi optimálnymi návrhmi proporcií ošetrení a teóriou grafov vieme sformulovať interpretácie A-, E- a D-optimality. Výrazom $\kappa_s(G)$ značíme súčet váh všetkých ku koreňom orientovaných lesov (rooted directed spanning forests) s s koreňmi, viď [7]. Vážený stupeň vrcholu i s váhou α_i je $\tilde{d}_i = \alpha_i d_i$, kde d_i je stupeň vrcholu i.

Tvrdenie 2. *Nech $Q^T\tau$ je systém porovnaní dvojíc ošetrení s* $\operatorname{rank}(Q) = r$ *a nech w je návrh pre $Q^T\tau$ v* (R3). *Potom ak G je príslušný vrcholovo vážený graf, tak*

(i) $\Phi_A(N_Q(w)) = \sum_{i=1}^{v} \tilde{d}_i$,

(ii) $\Phi_E(N_Q(w)) = \max_{\|y\|_w=1} \sum (y_i - y_j)^2$, *kde suma ide cez všetky hrany (i,j) grafu G a* $\|y\|_w = (\sum_i w(i) y_i^2)^{1/2}$,

(iii) $\Phi_D(N_Q(w)) = \kappa_{v-r}(G)$.

Pomocou grafovej reprezentácie môžeme vyjadriť A-optimálny návrh pre $Q^T\tau$:

$$w(i) = \frac{\sqrt{d_i}}{\sum_j \sqrt{d_j}}, \quad i = 1, \ldots, v,$$

kde d_i sú stupne vrcholov prislúchajúceho grafu G. Tento vzťah umožňuje veľmi jednoduché počítanie A-optimálnych návrhov, len na základe nakresleného grafu. Poznamenajme, že existuje všeobecný vzorec pre A-optimálne návrhy (Dôsledok 8.8 v [21]).

Systém porovnaní dvojíc ošetrení nazývame *bipartitný*, ak príslušný graf G je bipartitný. Pre takéto systémy vieme analyticky získať E-optimálne návrhy.

Veta 11. *Nech $Q^T\tau$ je bipartitný systém porovnaní dvojíc ošetrení a nech G je príslušný graf. Potom návrh w definovaný ako*

$$w(i) = \frac{d_i}{\sum_j d_j}, \quad i = 1, \ldots, v,$$

je E-optimálny pre $Q^T\tau$.

Poznamenajme, že z príslušného grafu G sa dá vyčítať aj vlastný vektor prislúchajúci k $\lambda_{\max}(N_Q(w))$ pre E-optimálny návrh w (pre bipartitné systémy). Následne získavame interpretáciu E-optimálnych návrhov podobnú ako v štúdiách so zvyšujúcou sa dávkou lieku.

Veta 12. *Nech w je E-optimálny návrh daný vetou 11. Potom w minimalizuje*

$$\sum_{i=1}^{s} \operatorname{Var}(\widehat{q_i^T\tau}) + \sum_{i=1}^{s} \sum_{j \neq i} |\operatorname{Cov}(\widehat{q_i^T\tau}, \widehat{q_j^T\tau})|,$$

kde $Q = (q_1, \ldots, q_s)$.

Je známe, že ak $s = v - 1$ a Q má plnú hodnosť, tak rovnomerný návrh $\bar{w}$ je D-optimálny. Rozšírme toto tvrdenie na $s \geq v - 1$ kontrastov (nie nutne porovnaní dvojíc ošetrení). Rovnomerný návrh spĺňa $\bar{w}(i) = 1/v$ pre každé i.

Veta 13. *Nech $Q^T\tau$ je systém $s \geq v - 1$ ošetrení a* $\mathrm{rank}(Q) = v - 1$*. Potom $\bar{w}$ je D-optimálny pre $Q^T\tau$.*

Pomocou grafovej reprezentácie vieme získať celú triedu systémov $Q^T\tau$, pre ktoré je rovnomerný návrh $\bar{w}$ optimálny vzhľadom na ľubovoľnú ortogonálne invariantnú informačnú funkciu Φ.

Veta 14. *Nech $Q^T\tau$ je systém porovnaní dvojíc ošetrení a nech G je príslušný graf. Ak existuje cyklická permutácia π, ktorá je automorfizmum grafu G, tak $\bar{w}$ je Φ-optimálny pre $Q^T\tau$ v* (R3) *vzhľadom na ľubovoľnú ortogonálne invariantnú informačnú funkciu Φ. Ak navyše existuje ostro konkávna verzia Φ, tak $\bar{w}$ je jediný Φ-optimálny návrh.*

Permutácia je cyklická, ak pozostáva iba z jedného cyklu. Analogický výsledok môžeme získať pre ľubovoľné systémy kontrastov, a môžeme ho rozšíriť aj na necyklické permutácie π. Najprv označme P_π permutačnú maticu prislúchajúcu k permutácii π.

Veta 15. *Nech $Q^T\tau$ je systém kontrastov, nech Φ je ortogonálne invariantná informačná funkcia a nech π je permutácia spĺňajúca $P_\pi QQ^T P_\pi^T = QQ^T$. Nech π pozostáva z cyklov $c_1, \dots, c_K$. Potom existuje Φ-optimálny návrh w spĺňajúci $w(i) = w(j)$ pre každé $i, j \in c_k$ $(k = 1, \dots, K)$. Ak navyše existuje ostro konkávna verzia Φ, tak každý Φ-optimálny návrh musí byť rovnomerný na každom cykle c_k.*

V modeli (R3) sa špeciálne pozrime na systém porovnaní $v - g$ ošetrení s g kontrolnými ošetreniami: $\tau_j - \tau_i$, $i = 1, \dots, g$, $j = g + 1, \dots, v$, pre nejaké $0 < g < v - 1$. Skúmame triedu kritérií tzv. Kieferovej Φ_p-optimality pre $p \in [-\infty, 0]$ (viď napr. [21]), ktorá zahŕňa známe kritériá D-, A- a E-optimality.

Veta 16. *Nech $p \in [-\infty, 0]$. Ak $p > -\infty$, nech γ_p je jedinečné riešenie rovnice*

$$(v - g - 1)\gamma^{1-p} - (g - 1)(1 - \gamma)^{1-p} + 2\gamma - 1 = 0$$

na intervale $(0, 1/2]$. Navyše položme $\gamma_{-\infty} = 1/2$. Potom návrh w daný $w(i) = \gamma_p/g$ pre $i = 1, \dots, g$ a $w(i) = (1 - \gamma_p)/(v - g)$ pre $i = g + 1, \dots, v$, je jediný Φ_p-optimálny návrh pre porovnanie $v - g$ ošetrení s g kontrolnými ošetreniami.

Vetou 16 zovšeobecňujeme výsledky článku [10] pre porovnanie s jedným kontrolným ošetrením na všeobecný počet kontrolných ošetrení.

Vážená optimalita

Poznamenajme, že v tejto kapitole sa primárne budeme zaoberať exaktnými návrhmi, hoci výsledky sú prirodzene rozšíriteľné aj na aproximatívne návrhy. Morgan a Wang ([17] a [18]) navrhli teóriu váženej optimality pre návrhy experimentov, pričom dosiaľ najviac všeobecnej formulácie sa táto teória dočkala v [31]. Tento prístup umožňuje klásť rôzny dôraz na rôzne parametre, alebo systémy záujmu $Q^T\tau$. Technicky sa najprv zvolí kladne definitná matica váh W parametrov τ v modeli

$$Y = X(\xi)\tau + L(\xi)\theta + \varepsilon,$$

kde (exaktný) návrh ξ určuje maticu $X(\xi)$, ktorá vyjadruje vzťah medzi parametrami záujmu τ a Y, a maticu $L(\xi)$, ktorá vyjadruje vzťah medzi rušivými parametrami θ a Y. Následne namiesto informačnej matice $C(\xi) = X^T(\xi)(I - P_L)X(\xi)$ pre vektor τ pracujeme s váženou informačnou maticou $C_W(\xi) = W^{-1/2}C(\xi)W^{-1/2}$. Matica P_L je $P_L = L(L^TL)^-L^T$, kde $L = L(\xi)$.

Vyžadujeme, aby sme pre každý uvažovaný návrh experimentu mali rovnakú množinu odhadnuteľných funkcií $q^T\tau$, teda všetky zvažované návrhy majú rovnaký stĺpcový priestor $\mathcal{C}(C(\xi)) =: \mathcal{E}$. Napríklad v modeli (R2) je $\mathcal{E}$ množinou všetkých vektorov kolmých na 1_v a reprezentuje tak kontrasty ošetrení. Každá matica váh W priraďuje váhy odhadnuteľným funkciám $q^T\tau$ (pre $q \in \mathcal{E}$) vyjadrené ako $w(q) = (q^TW^{-1}q)^{-1}$. Ak chceme vyjadriť záujem o systém $Q^T\tau$, môžeme to spraviť skonštruovaním príslušnej matice váh $W_Q = I - P_\tau + QQ^T$, kde P_τ je maticou ortogonálnej projekcie na $\mathcal{E}$. Táto matica váh je však poskytnutá v [31] iba pre systémy $Q^T\tau$ spĺňajúce $\operatorname{rank}(Q) = \dim(\mathcal{E})$. Ak by sme jednotlivým funkciám $q_1^T\tau, \dots, q_s^T\tau$ systému $Q^T\tau$ chceli priradiť váhy $b_1, \dots, b_s$, ľahko to zabezpečíme transformáciou na systém $\tilde{Q}^T\tau$, kde $\tilde{q}_i = \sqrt{b_i}q_i$. V takom prípade dostávame žiaduce $w(q_i) = b_i$ pre $i = 1, \dots, s$ pokiaľ Q má plnú hodnosť. Ak Q plnú hodnosť nemá, tento vzťah vo všeobecnosti neplatí.

Keďže vážená optimalita prislúchajúca k systému $Q^T\tau$ si kladie za cieľ vyjadriť experimentálny záujem o $Q^T\tau$, pričom tento experimentálny cieľ vie vyjadriť aj optimalita pre $Q^T\tau$ používaná v predchádzajúcich podkapitolách, vyvstáva otázka, či sa tieto dva prístupy líšia. Ukážeme, že sú ekvivalentné.

Veta 17. *Nech $Q^T\tau$ je systém odhadnuteľných funkcií, ktorý spĺňa* $\operatorname{rank}(Q) = \dim(\mathcal{E})$ *a nech W_Q je príslušná matica váh. Potom pre akékoľvek kritérium Φ závisiace iba od vlastných hodnôt je 'štandardná' Φ-optimalita pre $Q^T\tau$ ekvivalentná s váženou Φ-optimalitou vzhľadom na W_Q. Teda tieto dva prístupy tvoria rovnaké usporiadanie návrhov.*

Naopak, ak by sme chceli pre danú maticu váh W získať systém záujmu $Q^T\tau$, ktorý prislúcha k W, stačí zvoliť $Q_W = ((P_\tau W^{-1} P_\tau)^+)^{1/2}$.

Veta 18. *Nech W je matica váh a nech $Q_W = ((P_\tau W^{-1} P_\tau)^+)^{1/2}$. Potom pre akékoľvek kritérium Φ závisiace iba od vlastných hodnôt je štandardná Φ-optimalita pre $Q_W^T\tau$ ekvivalentná s váženou Φ-optimalitou vzhľadom na W.*

Aby sme dokázali zachytiť váženou optimalitou ľubovoľný systém záujmu, rozšírime definíciu matice váh a následne poskytneme vhodnú relaxáciu váh odhadnuteľných funkcií a váženej informačnej matice. Pri hľadaní optimálnych návrhov vzhľadom na maticu W vyžadujeme iba, aby tieto návrhy spĺňali $\mathcal{C}(W) \subseteq \mathcal{C}(C(\xi))$. Pre maticu W hodnosti d vhodne definujeme $v \times d$ maticu K_W, ktorá je hodnosti d a spĺňa $K_W K_W^T = W$.

Definícia 1. *(i) Matica W je maticou váh, ak $W \in \mathfrak{S}_+^v$ a $\mathcal{C}(W) \subseteq \mathcal{E}$.*

(ii) Pre $q \in \mathcal{C}(W)$ je váha $q^T\tau$ daná ako $w(q) = (q^T W^- q)^{-1}$. Ak $q \notin \mathcal{C}(W)$, tak váha $q^T\tau$ je 0.

(iii) Vážená informačná matica návrhu ξ je $C_W(\xi) = (K_W^T C^-(\xi) K_W)^{-1}$.

Navrhnutá definícia váženej optimality spĺňa základnú vlastnosť, ktorá sa od váženej optimality požaduje:

Tvrdenie 3. *Nech W je matica váh hodnosti d, nech $q \in \mathcal{C}(W)$ a nech ξ je návrh spĺňajúci $q \in \mathcal{C}(C(\xi))$. Potom vážená variancia $\widehat{q^T\tau}$ pod ξ je konvexnou kombináciou $\lambda_1^{-1}(C_W(\xi)), \ldots, \lambda_d^{-1}(C_W(\xi))$.*

Následne môžeme skonštruovať maticu váh prislúchajúcu *ľubovoľnému* systému odhadnuteľných funkcií $Q^T\tau$, ktorá má navyše jednoduchší tvar než $I - P_\tau + QQ^T$.

Definícia 2. *Nech $Q^T\tau$ je systém s odhadnuteľných funkcií. Potom príslušná matica váh je $W_Q = QQ^T$. Ak funkciám $q_1^T\tau, \ldots, q_s^T\tau$ priraďujeme váhy $b_1, \ldots, b_s$, tak príslušná matica váh je $W_{\tilde{Q}} = \tilde{Q}\tilde{Q}^T$.*

Pôvodná príslušná matica váh a novo definovaná matica váh sú ekvivalentné, ak tá prvá existuje.

Veta 19. *Nech $Q^T\tau$ je systém záujmu, ktorý spĺňa* $\mathrm{rank}(Q) = \dim(\mathcal{E})$. *Potom $W_1 = QQ^T$ a $W_2 = I - P_\tau + QQ^T$ sú ekvivalentné vzhľadom na implikované váhy odhadnuteľných funkcií. Teda $q^T W_1^- q = q^T W_2^{-1} q$ pre ľubovoľné $q \in \mathcal{E}$.*

Analogicky k vetám 17 a 18 je navrhnutá vážená optimalita ekvivalentná so štandardnou optimalitou pre $Q^T\tau$. Pre danú maticu váh W je prisluchajúci systém záujmu $Q^T\tau$ pre $Q = W^{1/2}$. Ako v predchádzajúcom prípade, dá sa ukázať, že pokiaľ Q má plnú hodnosť, tak $w(q_i) = b_i$ pre $i = 1, \ldots, s$.

Ak Q nemá plnú hodnosť, tak vo všeobecnosti $w(q_i) = b_i$ neplatí. Aby sme tento vzťah osvetlili, rozlíšme medzi *primárnymi* váhami b_i funkcií $q_i^T\tau$ a *sekundárnymi* váhami $w(q)$ funkcií $q^T\tau$ pre $q \in \mathcal{C}(Q)$. Ak Q nemá plnú hodnosť, niektoré z funkcií $q_i^T\tau$ si navzájom poskytujú váhy, čo vyústi do vyšších sekundárnych váh. Navyše, ako sa ukazuje, aj keď majú funkcie $q_i^T\tau$ rovnaké primárne váhy, tak optimálne návrhy majú tendenciu klásť väčší dôraz na tie z nich s väčšími sekundárnymi váhami - teda odhady funkcií $q_i^T\tau$ s väčšími sekundárnymi váhami majú tendenciu mať nižšie variancie. Čiže na interpretáciu váženej optimality by zrejme mali byť používané sekundárne, nie primárne váhy.

Literatúra

[1] A. C. Atkinson, A. Donev, and R. Tobias. *Optimum experimental designs, with SAS*. Oxford University Press, New York, 2007.

[2] A. C. Atkinson and A. N. Donev. Experimental design optimally balanced for trend. *Technometrics*, 38:333–341, 1996.

[3] R. A. Bailey. Designs for dose-escalation trials with quantitative responses. *Statistics in Medicine*, 28:3721–3738, 2009.

[4] P. J. Cameron and J. H. Van Lint. *Graph theory, coding theory and block designs*. Cambridge University Press, London, 1975.

[5] C.-S. Cheng. Maximizing the total number of spanning trees in a graph: Two related problems in graph theory and optimum design theory. *Journal of Combinatorial Theory, Series B*, 31:240–248, 1981.

[6] C.-S. Cheng. Construction of run orders of factorial designs. In *Statistical Design and Analysis of Industrial Experiments*, pages 423–439. Marcel-Dekker, New York, 1990.

[7] F. R. K. Chung and R. P. Langlands. A combinatorial laplacian with vertex weights. *Journal of combinatorial theory (Series A)*, 75:316–327, 1996.

[8] D. R. Cox. Some systematic experimental designs. *Biometrika*, 38:312–323, 1951.

[9] R. A. Fisher. *The design of experiments*. Oliver and Boyd, Edinburgh, 1935.

[10] A. Giovagnoli and H. P. Wynn. Schur-optimal continuous block designs for treatments with a control. In L. M. Le Cam and R. A. Olshen, editors, *Proceedings of the Berkeley Conference in Honor of Jerzy Neyman and Jack Kiefer*, pages 651–666, California, 1985. Wadsworth.

[11] A. S. Hedayat, M. Jacroux, and D. Majumdar. Optimal designs for comparing test treatments with controls. *Statistical Science*, 3:462–476, 1988.

[12] M. Jacroux. A- and MV-efficient block designs for comparing a set of controls to a set of test treatments. *Sankhya: The Indian Journal of Statistics, Series B*, 64:141–161, 2002.

[13] J. Kiefer. Optimum experimental designs. *Journal of Royal Statistical Society*, 21:272–319, 1959.

[14] J. Kunert. Optimal design and refinement of the linear model with applications to repeated measurements designs. *The Annals of Statistics*, 11:247–257, 1983.

[15] D. Majumdar. Optimal and efficient treatment-control designs. In S. Ghosh and C. R. Rao, editors, *Handbook of statistics 13: Design and Analysis of Experiments*, pages 1007–1053. North Holland, Amsterdam, 1996.

[16] D. Majumdar and W. I. Notz. Optimal incomplete block designs for comparing treatments with a control. *The Annals of Statistics*, 11:258–266, 1983.

[17] J. P. Morgan and X. Wang. Weighted optimality in designed experimentation. *Journal of the American Statistical Association*, 105:1566–1580, 2010.

[18] J. P. Morgan and X. Wang. E-optimality in treatment versus control experiments. *Journal of Statistical Theory and Practice*, 5:99–107, 2011.

[19] A. Pázman. *Foundation of Optimum Experimental Design*. Reidel Publ., Dordrecht, 1986.

[20] F. Pukelsheim. On optimality properties of simple block designs in the approximate design theory. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 8:193–208, 1983.

[21] F. Pukelsheim. *Optimal design of experiments*. Wiley, New York, 1993.

[22] S. Rosa. On weighted optimality of experimental designs. arXiv:1610.06427 [math.ST], 2016.

[23] S. Rosa. Optimal designs for treatment comparisons represented by graphs. *AStA Advances in Statistical Analysis.*, 2017.

[24] S. Rosa and R. Harman. Optimal approximate designs for estimating treatment contrasts resistant to nuisance effects. *Statistical Papers*, 57:1077–1106, 2016.

[25] S. Rosa and R. Harman. Optimal approximate designs for comparison with control in dose-escalation studies. *TEST*, 26:638–660, 2017.

[26] G. Sagnol and R. Harman. Computing exact D-optimal designs by mixed integer second-order cone programming. *The Annals of Statistics*, 43:2198–2224, 2015.

[27] R. Schwabe. Optimal designs for additive linear models. *Statistics*, 27:267–278, 1996.

[28] R. Schwabe and W. Wierich. D-optimal designs of experiments with non-interacting factors. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 44:371–384, 1995.

[29] S. Senn. Commentary on 'Designs for dose-escalation trials with quantitative responses'. *Statistics in Medicine*, 28:3754—3758, 2009.

[30] S. Senn, D. Amin, R. A. Bailey, S. M. Bird, B. Bogacka, P. Colman, A. Garrett, A. Grieve, and P. Lachmann. Statistical issues in first-in-man studies. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A*, 170:517–579, 2007.

[31] J. W. Stallings and J. P. Morgan. General weighted optimality of designed experiments. *Biometrika*, 102:925–935, 2015.

[32] Y. Yu. Monotonic convergence of a general algorithm for computing optimal designs. *The Annals of Statistics*, 38:1593–1606, 2010.

Zoznam publikácií

1. Rosa S., Harman R. (2016): Optimal approximate designs for estimating treatment contrasts resistant to nuisance effects, *Statistical Papers*, Volume 57, pp. 1077–1106.

2. Rosa S., Harman R. (2017): Optimal approximate designs for comparison with control in dose-escalation studies, *TEST*, Volume 26, pp. 638–660.

3. Rosa S. (2017): Optimal designs for treatment comparisons represented by graphs, *AStA Advances in Statistical Analysis*, to appear.

Účasť na konferenciách

- MIST 2015 - Mathematics in Science and Technologies, Fačkovské sedlo, Slovensko, 2015. Prednáška

- PROBASTAT 2015 - The Seventh International Conference on Probability and Statistics, Smolenice, 2015. Prednáška

- mODa 11 - Model-Oriented Data Analysis and Optimum Design, Hamminkeln-Dingden, Nemecko, 2016. Poster

- ROBUST 2016, Loučná nad Desnou, Česká republika, 2016. Poster a prednáška

- The 20th European Young Statisticians Meeting, Uppsala, Švédsko, 2017. Prednáška

Granty

- Metódy optimálneho navrhovania experimentov (spoluriešiteľ)
  Grant VEGA 1/0163/13
  Hlavný riešiteľ: doc. Mgr. Radoslav Harman, PhD.

- Návrhy experimentov odolné voči trendu (hlavný riešiteľ)
  Grant UK/255/2015

- Návrhy experimentov v klinických štúdiách (hlavný riešiteľ)
  Grant UK/214/2016

- Metódy optimálneho navrhovania experimentov (spoluriešiteľ)
  Grant VEGA 1/0521/16
  Hlavný riešiteľ: doc. Mgr. Radoslav Harman, PhD.