

Diplomarbeit

Longitudinale Modellansätze zur Prädiktion von MRI- Parametern bei Multipler Sklerose

Birgit Mair

Die internationale Datenbank des Sylvia Lawry Centres für Multiple Sklerose Forschung (SLCMSR) beinhaltet derzeit 85-90% aller verfügbaren Placebodatensätze aus klinischen Studien im Bereich der Multiplen Sklerose. Multiple Sklerose (MS) ist eine unheilbare neurologische Erkrankung des Zentralen Nervensystems. Die Placebodatensätze aus dieser Datenbank, die zu mehreren Zeitpunkten erhoben wurden, bilden die Datengrundlage dieser Arbeit. Insgesamt standen im offenen Teil der SLCMSR-Datenbank 816 Patienten mit 3783 longitudinalen Beobachtungen und einer medianen Beobachtungszeit von zwei Jahren zur Verfügung, die in acht verschiedenen Analysezentren ausgewertet wurden.

Ein zentraler Punkt in der MS-Forschung ist, dass es für den Krankheitsverlauf von MS bisher keine zuverlässigen biologischen Marker bezüglich des klinischen Fortschreitens gibt. Es werden zur Zeit verschiedene Marker diskutiert, unter anderem das T2 Volumen der Läsionen. Hauptziel dieser Arbeit war es, Faktoren zu ermitteln, die den longitudinalen Zusammenhang zwischen dem T2 Läsionsvolumen und einer Anzahl bestimmter klinischer (vor allem EDSS) und demographischer Variablen beschreiben. Ein wichtiger Aspekt ist dabei auch, dass die auftretende Variabilität über die Zeit zwischen den Patienten größer ist als innerhalb eines Patienten (Miller, 2003). Obwohl alle Daten standardisiert und auf Konsistenz überprüft wurden, gibt es eine große Heterogenität in der Zielgröße, auch bestimmt durch verschiedene technische Parameter und die Auswertung der MRI-Bilder in den verschiedenen Analysezentren. Eine weitere Fragestellung war daher, ob die Adjustierung nach Analysezentren zu einer signifikanten Änderung der übrigen Effekt-Schätzungen in den Modellen führt.

Die zunächst durchgeführten deskriptiven Untersuchungen zeigten ein größeres T2 Volumen für höhere EDSS-Werte, bei jungem Alter zu Erkrankungsbeginn, einer langen Krankheitsdauer und

bei gleichzeitigem Auftreten Gadolinium aufnehmender Läsionen. Außerdem ergab sich ein unterschiedliches Volumen in Bezug auf die Phasen des Krankheitsverlaufs CIS, RR und SP in wachsender Ordnung. Zwischen dem T2 Volumen und der Erkrankungsdauer hat sich ein nichtlinearer Zusammenhang herausgestellt, mit einer positiven Korrelation in den frühen Jahren seit Erkrankungsbeginn der MS und einem Plateaueffekt des T2 Volumens nach 10 Jahren MS. Dieses wichtige Ergebnis bestätigt das gefundene Plateau in einer Querschnittsanalyse des Sylvia Lawry Centres (Li et al., 2004) und ist auch konsistent mit verschiedenen Studien, die eine stärkere Korrelation zwischen EDSS und MRI im frühen Krankheitsverlauf zeigten (O'Riordan et al., 1998).

Laird und Ware veröffentlichten 1982 den bemerkenswerten Artikel über lineare gemischte Modelle, in denen neben Messfehlern und festen Effekten zufällige Effekte berücksichtigt werden. Damit, und vor allem mit der praktischen Behandlung zufälliger Effekte bei longitudinalen Daten, beschäftigt sich auch das Buch von Pinheiro & Bates (2000). Die Idee der Berücksichtigung zufälliger Effekte wird in dieser Arbeit aufgenommen. Somit liegt der methodische Schwerpunkt bei den linearen Modellen mit gemischten Effekten, die ein mächtiges Werkzeug darstellen, um longitudinale, gruppierte Datenstrukturen zu behandeln.

Motiviert durch die deskriptiven und univariaten Ergebnisse wurde ein multiples Regressionsmodell entwickelt. Die Auswahl der Prädiktoruntergruppen wurde basierend auf klinischen und statistischen Bedingungen - wie die Korrelation zwischen den Prädiktoren - und dem Vorhandensein der Daten durchgeführt. Dabei wurden ordinale Prädiktoren wie die EDSS in diesen Analysen als stetig behandelt. Einige der potentiellen Prädiktorvariablen wurden nur zu Studienbeginn gemessen und gehen als Baselinevariablen in das Modell ein. Diese sind das Geschlecht, die Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Eintritt in die Studie, das Alter bei Erkrankungsbeginn und die Phase des Krankheitsverlaufs. Andere wie die Erkrankungsdauer, die EDSS und der Gadolinium Status variieren über die Zeit. Um eine asymptotische Normalverteilung zu erhalten wurde die stark rechtsschief verteilte Zielgröße durch die dritte Wurzel transformiert. Diese Methode der Transformation hat sich bereits in früheren Analysen als sinnvoll erwiesen (Li et al., 2004).

Für die Modellentwicklung der multiplen Regressionsmodelle waren separate Untersuchungen zweier Prädiktorsätze nötig, da der Gadolinium Status nur bei etwa der Hälfte der Patienten zur gleichen Zeit wie die Zielgröße beobachtet wurde.

Da die MRI-Aktivität über die Zeit zwischen den Patienten stärker variiert als innerhalb eines Patienten, wurde ein Modell angepasst, das individuell nach dieser Variabilität zwischen den Patienten durch zufällige Effekte adjustiert. Zur Erweiterung des Modells wurde eine Varianzstruktur spezifiziert, die die unterschiedlichen Varianzen zwischen den Analysezentren berücksichtigt, sowie eine Korrelationsstruktur zwischen den seriellen Beobachtungen eines Patienten (Pinheiro & Bates, 2000). Die resultierenden Modelle wurden anschließend durch die Aufnahme zufälliger Effekte für Analysezentren erweitert. Um einen Kompromiss zwischen der Modellkomplexität und der Güte der Anpassung zu finden, wurden die Modelle mittels Backwardselektion und den Informationskriterien AIC und BIC entwickelt.

Ähnlich zu früheren Studien mit viel kleineren Patientenzahlen (Li et al. (1999), Schreiber et al. (2001), Weiner et al. (2000), Wolinsky et al. (2000)) zeigen die Ergebnisse in allen Modellen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Läsionslast und verschiedenen klinischen Determinanten wie der Erkrankungsdauer, der EDSS, der Phase des Krankheitsverlaufs und dem Alter bei Erkrankungsbeginn. Im reduzierten Datensatz zeigte auch der Gadolinium Status einen geringen, aber signifikanten Effekt auf das transformierte T2 Volumen. Es ergaben sich in keinem Modell signifikante Wechselwirkungen zur Verbesserung der Modellanpassung.

Die drei verschiedenen Ansätze zur Modellierung zeigten kleine Unterschiede in den Schätzungen. Die Modelle mit heteroskedastischen bzw. korrelierten Fehlern führen zu einer Verbesserung sowohl im AIC als auch im BIC, zeigten allerdings einige Hinweise auf Überparametrisierung, weshalb mit dem weniger aufwendigen homoskedastischen Ansatz gearbeitet werden sollte. Dieses Ergebnis ist vor allem hinsichtlich der Auswertung der Daten wichtig, da aufgrund der sehr großen Datenmengen und der komplizierten Varianz- bzw. Korrelationsstruktur komplexere Ansätze nur schwer realisierbar sind.

Nach der Einführung zufälliger Effekte für Analysezentren zeigte sich eine starke Kollinearität zwischen einigen festen Effekten und den Zentren. Daher sind die erhaltenen Ergebnisse in

diesen Modellen fraglich. Für die Prädiktionen wird das homoskedastische Modell mit Unabhängigkeitsannahme verwendet. Es stellt sich heraus, dass keine präzisen Prädiktionen allein auf der Ebene der festen Effekte möglich sind. Um genaue Vorhersagen zu treffen, müssten also auch zufällige Patienteneffekte berücksichtigt werden. Dies stellt z.B. bei der Ersetzung von einem oder mehreren fehlenden Werten in einer longitudinalen Beobachtungsreihe eines Patienten (z.B. aus einer klinischen Studie) kein Problem dar. Die Adjustierung nach Analysezentren zeigt dagegen nur eine unmerkliche Änderung in den Prädiktionen.

Insgesamt konnten die Ergebnisse aus früheren Analysen bestätigt werden. Zwischen dem T2 Volumen und der Erkrankungsdauer hat sich ein nichtlinearer Zusammenhang herausgestellt, mit einer positiven Korrelation in den frühen Jahren seit Erkrankungsbeginn. Dies kann wichtige Auswirkungen für das Verstehen der Erkrankung und das Design zukünftiger klinischer Studien haben. Das Ergebnis nährt Zweifel an der Nützlichkeit des T2 Läsionsvolumens als biologischen Marker oder als Surrogat Marker für das Fortschreiten der MS-Erkrankung. Aufgrund der Variabilität zwischen den Patienten sollten für weitere T2-Analysen zufällige Effekte für Patienten miteinbezogen werden. Präzise Prädiktionen mit Hilfe der Modelle sind mit Patienteneffekten möglich, das heißt durch Kenntnis mindestens zweier Volumenmessungen, und können so zum Ersetzen fehlender Werte in der Patientendatenbank und in klinischen Studien herangezogen werden. Interessant wäre in weiteren Analysen Studieneffekte zu untersuchen, um eventuell die Kollinearität zwischen den festen Effekten und den Zentrumseffekten zu beseitigen. Es wäre auch interessant gemischte nichtlineare Modelle an Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf aus der Datenbank des SLCMSR zu untersuchen, da diese über einen deutlich längeren Zeitraum (maximal 12.5 Jahre) beobachtet wurden.