



Charakterisierung von Punkt- und Intervallschätzern  
des gemittelt sequenziellen Populations-assozierten Risikoanteils  
in der Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen

Characterization of Point and Interval Estimators  
for Average Sequential Population Attributable Fraction  
in Cardiovascular Disease Epidemiology

# Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades  
der Graduiertenschule für Lebenswissenschaften, Fachbereich "Clinical Sciences"  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

**Carolin Malsch**

geboren in Bad Salzungen, Deutschland

Würzburg 2020



Eingereicht am: .....

**Mitglieder des Promotionskomitees:**

Vorsitzender: Prof. Dr. Manfred Gessler

1. Betreuer: Prof. Dr. Peter U. Heuschmann

2. Betreuer: Prof. Dr. Stefan Störk

3. Betreuer: Prof. Dr. Thomas Dandekar

4. Betreuer: Prof. Dr. Karl-Ernst Biebler

Tag des Promotionskolloquiums: .....

Doktorurkunden ausgehändigt am: .....



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>i</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>ix</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>xiii</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>xvii</b>
<b>Summary</b>	<b>xxiii</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Motivation . . . . .	1
1.2 Das Präventionsparadox . . . . .	3
1.3 Ein aktuelles Beispiel für das Präventionsparadox . . . . .	4
1.4 Entwicklung des assoziierten Risikoanteils . . . . .	5
1.4.1 Adjustierung des assoziierten Risikoanteils und Additivität . . . . .	7
1.4.2 Additive Methoden . . . . .	8
1.4.3 Der gemittelt sequenzielle Populations-assozierte Risikoanteil . . . . .	9
1.5 Kardiovaskuläre Erkrankungen . . . . .	11
1.5.1 Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen . . . . .	11
1.5.2 Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen . . . . .	12
1.5.3 Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen . . . . .	14
1.5.4 In dieser Arbeit verwendete Datensätze . . . . .	17
1.6 Zielstellung und Forschungsfragen . . . . .	18
1.6.1 Projekt 1 . . . . .	18
1.6.2 Projekt 2 . . . . .	21
1.6.3 Projekt 3 . . . . .	22
1.6.4 Projekt 4 . . . . .	23
1.7 Struktur der Arbeit . . . . .	25

<b>2</b>	<b>Definition absoluter und relativer Risikomaße</b>	<b>27</b>
2.1	Risiko und Chance . . . . .	27
2.1.1	Definition und Punktschätzung . . . . .	27
2.1.2	Konfidenzintervallschätzung . . . . .	29
2.2	Risikodifferenz . . . . .	32
2.2.1	Definition und Punktschätzung . . . . .	32
2.2.2	Konfidenzintervalle für Berksons Risikodifferenz . . . . .	33
2.3	Risikoverhältnis . . . . .	34
2.3.1	Definition und Punktschätzung . . . . .	34
2.3.2	Konfidenzintervalle für das Risikoverhältnis . . . . .	35
2.4	Chancenverhältnis . . . . .	35
2.4.1	Definition und Punktschätzung . . . . .	35
2.4.2	Konfidenzintervalle für das Chancenverhältnis . . . . .	36
2.5	Abschließende Bemerkungen zur Konfidenzintervallschätzung . . . . .	37
<b>3</b>	<b>Der Populations-assozierte Risikoanteil</b>	<b>39</b>
3.1	Univariate Definition . . . . .	39
3.2	Adjustierung für Störgrößen . . . . .	45
3.2.1	Faktorisierung . . . . .	45
3.2.2	Stratifizierung . . . . .	45
3.2.3	Modellierung . . . . .	48
3.3	Konfidenzintervalle . . . . .	50
3.3.1	für den modellfreien Schätzer in univariaten Situationen . . . . .	51
3.3.2	für den modellfreien Schätzer in multivariaten Situationen . . . . .	52
3.3.3	für den modellbasierten Schätzer in multivariaten Situationen . . . . .	54
3.4	Populations-assoziierter Risikoanteil für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig . . . . .	56
3.4.1	Adjustierungsansatz . . . . .	56
3.4.2	Kombinierter Populations-assoziierter Risikoanteil . . . . .	57
3.4.3	Additive Methoden . . . . .	60
3.5	Terminologie und Interpretation . . . . .	62
3.5.1	Terminologie . . . . .	62
3.5.2	Interpretation . . . . .	63
3.5.3	Schlussfolgerungen für diese Arbeit . . . . .	65

<b>4</b>	<b>Der gemittelt sequenzielle Populations-assozierte Risikoanteil</b>	<b>67</b>
4.1	Terminologie . . . . .	68
4.2	Modellbasierte Definition . . . . .	69
4.2.1	Definition basierend auf kombinierten assoziierten Risikoanteilen . . . . .	69
4.2.2	Operationalisierung über das Regressionsmodell . . . . .	70
4.3	Modellfreie Definition basierend auf Stratifizierung . . . . .	71
4.3.1	Die Strata-Tabelle . . . . .	71
4.3.2	Stratumspezifische Populations-assozierte Risikoanteile . . . . .	72
4.3.3	Operationalisierung über die Matrixschreibweise . . . . .	74
4.4	Mathematische Eigenschaften . . . . .	78
4.5	Varianzschätzer . . . . .	79
4.5.1	Modellfreie Definition . . . . .	79
4.5.2	Modellbasierte Definition . . . . .	80
4.6	Konfidenzintervalle . . . . .	82
4.6.1	Asymptotische Konfidenzintervalle . . . . .	82
4.6.2	Resamplingbasierte Konfidenzintervalle . . . . .	82
4.7	Software . . . . .	83
4.8	Beispielberechnungen mit zwei Risikofaktoren . . . . .	84
4.8.1	Unadjustierter Populations-assoziierter Risikoanteil . . . . .	85
4.8.2	Kombinierter Populations-assoziierter Risikoanteil . . . . .	86
4.8.3	Adjustierter Populations-assoziierter Risikoanteil . . . . .	86
4.8.4	Gemittelt sequenzieller Populations-assoziierter Risikoanteil . . . . .	86
4.8.5	Sequenzieller Populations-assoziierter Risikoanteil . . . . .	87
4.9	Modellvoraussetzungen, -annahmen und Interpretation . . . . .	89
4.9.1	Keine hierarchischen Abhängigkeiten . . . . .	89
4.9.2	Additive Effektzerlegung . . . . .	89
4.9.3	Gleichmäßige Zerlegung des Surplus . . . . .	90
4.9.4	Interpretation . . . . .	90
4.10	Weiterentwicklung . . . . .	92
4.10.1	Verwandte Arbeiten . . . . .	92
4.10.2	Verallgemeinerung der Matrixschreibweise . . . . .	93
4.10.3	Quantifizierung von Modellabweichungen . . . . .	94

<b>5</b>	<b>Methoden für die Simulationsstudie</b>	<b>97</b>
5.1	Schätzmethoden . . . . .	98
5.1.1	Punktschätzer . . . . .	98
5.1.2	Monte-Carlo-Methoden . . . . .	99
5.1.3	Berechnung von Konfidenzgrenzen . . . . .	101
5.2	Eigenschaften von Punkt- und Konfidenzschätzern . . . . .	104
5.2.1	Konsistenz und Erwartungstreue . . . . .	104
5.2.2	Überdeckungswahrscheinlichkeit und Konfidenzintervallweite . . . . .	104
5.3	Performanzmaße für die Simulationsstudie . . . . .	105
5.3.1	Bias . . . . .	105
5.3.2	Empirischer Standardfehler . . . . .	105
5.3.3	Mittlerer quadratischer Fehler . . . . .	106
5.3.4	Überdeckungswahrscheinlichkeit . . . . .	106
5.3.5	Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit . . . . .	106
5.3.6	Konfidenzintervallweite . . . . .	106
5.4	Planung des Simulationsumfangs . . . . .	107
5.5	Datengenerierung . . . . .	107
5.5.1	Berechnung der Stratumwahrscheinlichkeiten . . . . .	108
5.5.2	Berechnung der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten in den Strata . . . . .	109
<b>6</b>	<b>Methoden für die Analyse empirischer Daten</b>	<b>115</b>
6.1	ProsCIS-Studie . . . . .	115
6.1.1	Identifizierung von Risikofaktoren für schlechtes Outcome . . . . .	115
6.1.2	Berechnung des Populations-assozierten Risikoanteils . . . . .	115
6.2	EUROASPIRE IV-Studie . . . . .	118
6.2.1	Identifizierung von Risikofaktoren für schlechtes Outcome . . . . .	118
6.2.2	Berechnung des Populations-assozierten Risikoanteils . . . . .	118
<b>7</b>	<b>Abhängigkeit der Ergebnisse von der Schätzmethode in ProsCIS</b>	<b>119</b>
7.1	Allgemeines über ProsCIS . . . . .	120
7.2	Spezifikationen für die Analyse . . . . .	121
7.3	Ergebnisse der Datenanalyse . . . . .	124
7.3.1	Beschreibung der Studienpopulation . . . . .	124
7.3.2	Verteilung der Zielgrößen . . . . .	124
7.3.3	Verteilung der Patientencharakteristika . . . . .	125
7.3.4	Risikofaktoren für schlechtes Outcome nach Schlaganfall . . . . .	132
7.3.5	Der Populations-assozierte Risikoanteil . . . . .	138

<b>8</b>	<b>Performanz von Schätzern des gemittelt sequenziellen Populations-assozierten Risikoanteils</b>	<b>143</b>
8.1	Biologische Interaktionen und Regressionsmodelle . . . . .	145
8.1.1	Stochastische Unabhängigkeit . . . . .	147
8.1.2	Logistischer Outcome-Mechanismus ohne Interaktionen . . . . .	150
8.1.3	Ereigniswahrscheinlichkeiten im logistischen Outcome-Mechanismus . . . . .	153
8.1.4	Zusammenfassung der Erkenntnisse . . . . .	154
8.2	Performanz der Punktschätzer . . . . .	157
8.2.1	Abhängigkeit von der Prävalenz des Outcomes . . . . .	158
8.2.2	Abhängigkeit von der Prävalenz der Risikofaktoren . . . . .	163
8.2.3	Abhängigkeit von stochastischer Abhängigkeit der Risikofaktoren . . . . .	165
8.2.4	Abhängigkeit von der Effektstärke der Risikofaktoren bei gleicher Prävalenz	167
8.2.5	Abhängigkeit von der Effektstärke der Risikofaktoren bei verschiedener Prävalenz . . . . .	171
8.2.6	Abhängigkeit von Interaktionen . . . . .	174
8.2.7	Abhängigkeit von unvollständigen Modellen . . . . .	183
8.2.8	Abhängigkeit vom Outcome-Mechanismus . . . . .	187
8.2.9	Zusammenfassung Performanz der Punktschätzer . . . . .	191
8.3	Performanz der Intervallschätzer . . . . .	195
8.3.1	Abhängigkeit vom Stichprobenumfang . . . . .	196
8.3.2	Abhängigkeit von der Effektstärke und Prävalenz der Risikofaktoren . . . . .	205
8.3.3	Abhängigkeit vom Outcome-Mechanismus . . . . .	213
8.3.4	Zusammenfassung Performanz der Konfidenzschätzer . . . . .	229
8.4	Laufzeitanalyse . . . . .	232
<b>9</b>	<b>Gemittelt sequenzielle Populations-assozierte Risikoanteile in EUROASPIRE IV</b>	<b>237</b>
9.1	Allgemeines über die EUROASPIRE IV Studie . . . . .	238
9.2	Spezifikationen für die Analyse . . . . .	239
9.3	Ergebnisse der Datenanalyse . . . . .	241
9.3.1	Beschreibung der Studienpopulation . . . . .	241
9.3.2	Verteilung der Zielgröße . . . . .	241
9.3.3	Verteilung der Probandencharakteristika . . . . .	242
9.3.4	Risikofaktoren für rekurrente kardiovaskuläre Ereignisse . . . . .	245
9.3.5	Populations-assoziierter Risikoanteil . . . . .	246
9.4	Performanz der Punkt- und Intervallschätzer . . . . .	253
9.4.1	Performanz der Punktschätzer . . . . .	253

# INHALTSVERZEICHNIS

---

9.4.2	Performanz der Intervallschätzer . . . . .	255
9.5	Stichprobenumfangsplanung . . . . .	260
9.6	Modellannahmen und Interpretation . . . . .	267
9.6.1	Modellierung relativer Effekte mit einem Regressionsmodell . . . . .	267
9.6.2	Gemittelt sequenzielle Populations-assozierte Risikoanteile . . . . .	268
9.6.3	Modellvoraussetzungen und -annahmen . . . . .	269
9.6.4	Interpretation . . . . .	270
9.6.5	Verteilungsannahmen bei der Konfidenzintervallschätzung . . . . .	270
<b>10</b>	<b>Diskussion</b>	<b>273</b>
10.1	Zusammenfassung der Hauptideen aus den Projekten . . . . .	273
10.1.1	Projekt 1 . . . . .	273
10.1.2	Projekt 2 . . . . .	275
10.1.3	Projekt 3 . . . . .	276
10.1.4	Projekt 4 . . . . .	279
10.2	Diskussion der Ergebnisse . . . . .	280
10.2.1	Charakterisierung der Punkt- und Konfidenzschätzer . . . . .	281
10.2.2	Abhängigkeit der Schätzergebnisse von der Modellwahl . . . . .	289
10.2.3	Interpretation der Ergebnisse der ProsCIS-Studie . . . . .	292
10.3	Zukünftige Forschungsmöglichkeiten . . . . .	300
<b>11</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>305</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Gemittelt sequenzieller Populations-assoziierter Risikoanteil</b>	<b>311</b>
A.1	Transformationen und Konfidenzintervalle . . . . .	311
A.2	Berechnung von Risiko- und Chancenverhältnis aus der Strata-Tabelle . . . . .	313
<b>Anhang B</b>	<b>Simulationsstudie</b>	<b>315</b>
B.1	<i>R</i> -Code: Gemittelt sequenzieller Populations-assoziierter Risikoanteil . . . . .	315
B.2	<i>R</i> -Code: Jackknife-Konfidenzintervalle . . . . .	318
B.3	Simulation zur Überprüfung der theoretischen Herleitungen . . . . .	319
B.4	Datengenerierung auf Basis einer Strata-Tabelle . . . . .	320
B.4.1	<i>R</i> -Code: Datengenerierung . . . . .	320
B.4.2	Simulation zur Überprüfung des <i>R</i> -Codes . . . . .	322
B.5	<i>R</i> -Code: Datengenerierung eines logistischen Outcome-Mechanismus . . . . .	323
B.6	Beschreibung der 16 Datensituationen . . . . .	324
B.6.1	Situationen 1 und 2 . . . . .	324
B.6.2	Situation 3 . . . . .	325
B.6.3	Situation 4 . . . . .	325

B.6.4	Situationen 5 und 6 . . . . .	326
B.6.5	Situationen 7 und 8 . . . . .	327
B.6.6	Situation 9 . . . . .	328
B.6.7	Situation 10 . . . . .	328
B.6.8	Situation 11 . . . . .	329
B.6.9	Situation 12 . . . . .	330
B.6.10	Situationen 13 und 14 . . . . .	331
B.6.11	Situationen 15 und 16 . . . . .	331
B.7	Performanz Punktschätzer - Situation 1 . . . . .	333
B.8	Performanz Punktschätzer - Situation 2 . . . . .	336
B.9	Performanz Punktschätzer - Situation 3 . . . . .	339
B.10	Performanz Punktschätzer - Situation 4 . . . . .	342
B.11	Performanz Punktschätzer - Situation 5 . . . . .	345
B.12	Performanz Punktschätzer - Situation 6 . . . . .	348
B.13	Performanz Punktschätzer - Situation 7 . . . . .	351
B.14	Performanz Punktschätzer - Situation 8 . . . . .	354
B.15	Performanz Punktschätzer - Situation 9 . . . . .	357
B.16	Performanz Punktschätzer - Situation 10 . . . . .	360
B.17	Performanz Punktschätzer - Situation 11 . . . . .	363
B.18	Performanz Punktschätzer - Situation 12 . . . . .	366
B.19	Performanz Punktschätzer - Situation 13 . . . . .	369
B.20	Performanz Punktschätzer - Situation 14 . . . . .	372
B.21	Performanz Punktschätzer - Situation 15 . . . . .	375
B.22	Performanz Punktschätzer - Situation 16 . . . . .	378
B.23	Performanz Intervallschätzer - Situation 1 . . . . .	381
B.24	Performanz Intervallschätzer - Situation 8 . . . . .	403
B.25	Performanz Intervallschätzer - Situation 15 . . . . .	425
B.26	Performanz Intervallschätzer - Situation 16 . . . . .	447
<b>Anhang C EUROASPIRE IV: Simulationsstudie</b>		<b>469</b>
C.1	Performanz Punktschätzer - EUROASPIRE IV . . . . .	469
C.2	Performanz Intervallschätzer - EUROASPIRE IV . . . . .	469
C.3	Stichprobenumfangsplanung Punktschätzer - EUROASPIRE IV . . . . .	469
C.4	Stichprobenumfangsplanung Intervallschätzer - EUROASPIRE IV . . . . .	469
<b>Literatur</b>		<b>487</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>		<b>515</b>

## INHALTSVERZEICHNIS

---

Danksagung	517
Curriculum Vitae	519

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Theoretische Modelle kausaler Verläufe . . . . .	14
3.1	Venn-Diagramm für einen Risikofaktor und Outcome. . . . .	40
3.2	Skaliertes Venn-Diagramm für einen Risikofaktor und Outcome. . . . .	41
3.3	PAF als Funktion der Prävalenz und Effektstärke. . . . .	44
3.4	Venn-Diagramm für zwei Risikofaktoren und Outcome. . . . .	58
3.5	Skaliertes Venn-Diagramm für zwei Risikofaktoren und Outcome. . . . .	59
4.1	Algorithmus zur Berechnung des gsPAF basierend auf einem Regressionsmodell. . . . .	70
5.1	Berechnung des Simulationsumfangs . . . . .	107
7.1	Flussdiagramm ProsCIS-B . . . . .	124
7.2	Ergebnisse der multiplen binär-logistischen Regression . . . . .	135
7.3	Venn-Diagramm . . . . .	137
7.4	PAF der Risikofaktoren für schlechtes Outcome ein Jahr nach Schlaganfall . . . . .	142
8.1	Geglättete Dichte von $1/(1 + \exp -(\hat{\alpha}))$ . . . . .	156
8.2	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 1. . . . .	159
8.3	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 2. . . . .	161
8.4	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 3. . . . .	164
8.5	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 4. . . . .	165
8.6	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 5. . . . .	168
8.7	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 6. . . . .	169
8.8	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 7. . . . .	172
8.9	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 8. . . . .	173
8.10	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 9. . . . .	175
8.11	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 10. . . . .	177
8.12	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 11. . . . .	179
8.13	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 12. . . . .	181

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

8.14	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 13. . . . .	184
8.15	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 14. . . . .	185
8.16	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 15. . . . .	188
8.17	Performanzmaße Punktschätzer - Situation 16. . . . .	189
8.18	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellfrei - Weite. . . . .	199
8.19	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellfrei - Coverage. . . . .	200
8.20	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellbasiert (a) - Weite. . . . .	201
8.21	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellbasiert (a) - Coverage. . . . .	202
8.22	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellbasiert (b) - Weite. . . . .	203
8.23	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellbasiert (b) - Coverage. . . . .	204
8.24	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellfrei - Weite. . . . .	207
8.25	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellfrei - Coverage. . . . .	208
8.26	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellbasiert (a) - Weite. . . . .	209
8.27	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellbasiert (a) - Coverage. . . . .	210
8.28	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellbasiert (b) - Weite. . . . .	211
8.29	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellbasiert (b) - Coverage. . . . .	212
8.30	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellfrei - Weite. . . . .	215
8.31	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellfrei - Coverage. . . . .	216
8.32	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellbasiert (a) - Weite. . . . .	217
8.33	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellbasiert (a) - Coverage. . . . .	218
8.34	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellbasiert (b) - Weite. . . . .	219
8.35	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellbasiert (b) - Coverage. . . . .	220
8.36	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellfrei - Weite. . . . .	223
8.37	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellfrei - Coverage. . . . .	224
8.38	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellbasiert (a) - Weite. . . . .	225
8.39	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellbasiert (a) - Coverage. . . . .	226
8.40	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellbasiert (b) - Weite. . . . .	227
8.41	Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellbasiert (b) - Coverage. . . . .	228
8.42	Zusammenfassung Intervallschätzer. . . . .	230
8.43	Verteilung der Punktschätzer. . . . .	231
8.44	Funktion $SE(Cov)$ für $NSim = 1600$ . . . . .	235
9.1	Flussdiagramm EUROASPIRE IV. . . . .	241
9.2	Ergebnisse der multiplen binär-logistischen Regression für EUROASPIRE IV. . . . .	245
9.3	Venn-Diagramm . . . . .	246
9.4	Punktschätzungen des gsPAF . . . . .	248
9.5	Konfidenzintervalle des gsPAF . . . . .	252

9.6	Performanz der Punktschätzer für $N=444$ . . . . .	254
9.7	Performanz der Intervallschätzer: Konfidenzintervallweite. . . . .	257
9.8	Performanz der Intervallschätzer: Überdeckungswahrscheinlichkeit. . . . .	258
9.9	Performanz der Intervallschätzer: Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit. . . . .	259
9.10	Stichprobenumfangsplanung: Performanz der Punktschätzer. . . . .	261
9.11	Stichprobenumfangsplanung: Konfidenzintervallweite. . . . .	264
9.12	Stichprobenumfangsplanung: Überdeckungswahrscheinlichkeit. . . . .	265
9.13	Stichprobenumfangsplanung: Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit. . . . .	266



# Tabellenverzeichnis

2.1	Kreuztabelle für einen Risikofaktor und Outcome. . . . .	31
4.1	Darstellung des PAF mittels Stratifizierung . . . . .	72
4.2	Vektor $\mathcal{A}_{gsPAF,mf;m}$ . . . . .	81
4.3	Strata-Tabelle der Verteilungen im Beispiel. . . . .	85
5.1	Vorgaben der Verteilungsparameter für $P(\mathcal{S})$ . . . . .	109
5.2	Vorgaben der Verteilungsparameter für $P(Y = 1 \mathcal{S})$ Situationen 1-14. . . . .	113
5.3	Vorgaben der Verteilungsparameter für $P(Y = 1 \mathcal{S})$ Situationen 15-16. . . . .	114
7.1	Definition der Risikofaktoren in ProsCIS . . . . .	123
7.2	Deskriptive Beschreibung der Charakteristika in ProsCIS-B. . . . .	126
7.3	Vergleich der Studienpopulation und den ausgeschlossenen Patienten in ProsCIS-B. . . . .	128
7.4	Deskriptive Beschreibung der Charakteristika in ProsCIS-M. . . . .	130
7.5	Ergebnisse der univariaten logistischen Regression in ProsCIS. . . . .	133
7.6	Koeffizienten aus dem generalisierten additiven Regressionsmodell. . . . .	138
7.7	PAF der Risikofaktoren . . . . .	141
8.1	Simulation von Zufallszahlen für einen logistischen Outcome-Mechanismus. . . . .	151
8.2	Zusammenfassung: Performanz der Punktschätzer in 16 Datensituationen. . . . .	191
8.3	Laufzeit der Berechnungen für drei Risikofaktoren. . . . .	232
8.4	Laufzeit der Berechnungen für fünf Risikofaktoren. . . . .	233
8.5	Anzahl der Berechnungsschritte des modellbasierten gsPAF. . . . .	234
9.1	Definition der Risikofaktoren in EUROASPIRE IV. . . . .	240
9.2	Verteilung der Zielgröße. . . . .	242
9.3	Deskriptive Beschreibung der Charakteristika und univariate binär-logistische Regression. . . . .	243
9.4	Strata-Tabelle in EUROASPIRE IV . . . . .	247
9.5	Punktschätzungen des gsPAF in EUROASPIRE IV. . . . .	248

## TABELLENVERZEICHNIS

---

9.6	Performanz von Konfidenzintervallen in $NSim = 1600$ Simulationsschritten . . .	262
B.1	Überprüfung der theoretischen Herleitungen: Relative Häufigkeiten der Strata. . .	320
B.2	Überprüfung der theoretischen Herleitungen: Relative Häufigkeiten von Outcome innerhalb der Strata. . . . .	320
B.3	Überprüfung der Datenerzeugung: Vorgegebene Wahrscheinlichkeiten. . . . .	322
B.4	Überprüfung der Datenerzeugung: Relative Häufigkeiten. . . . .	322
B.5	Vorgegebene Werte des PAF und gsPAF in Datensituation 12. . . . .	330
B.6	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 1 . . . . .	333
B.7	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 1 . . . .	334
B.8	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 1 . . . .	335
B.9	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 2. . . . .	336
B.10	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 2 . . . .	337
B.11	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 2 . . . .	338
B.12	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 3 . . . . .	339
B.13	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 3 . . . .	340
B.14	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 3 . . . .	341
B.15	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 4 . . . . .	342
B.16	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 4 . . . .	343
B.17	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 4 . . . .	344
B.18	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 5 . . . . .	345
B.19	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 5 . . . .	346
B.20	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 5 . . . .	347
B.21	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 6 . . . . .	348
B.22	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 6 . . . .	349
B.23	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 6 . . . .	350
B.24	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 7 . . . . .	351
B.25	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 7 . . . .	352
B.26	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 7 . . . .	353
B.27	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation A7 . . . . .	354
B.28	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 8 . . . .	355
B.29	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 8 . . . .	356
B.30	Performanz Punktschätzung - modellfreie - Situation 9 . . . . .	357
B.31	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 9 . . . .	358
B.32	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 9 . . . .	359
B.33	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 10 . . . . .	360
B.34	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 10 . . .	361

B.35	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 10 . . . . .	362
B.36	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 11 . . . . .	363
B.37	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 11 . . . . .	364
B.38	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 11 . . . . .	365
B.39	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 12 . . . . .	366
B.40	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 12 . . . . .	367
B.41	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 12 . . . . .	368
B.42	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 13 . . . . .	369
B.43	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 13 . . . . .	370
B.44	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 13 . . . . .	371
B.45	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 14 . . . . .	372
B.46	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 14 . . . . .	373
B.47	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 14 . . . . .	374
B.48	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 15 . . . . .	375
B.49	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 15 . . . . .	376
B.50	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 15 . . . . .	377
B.51	Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 16 . . . . .	378
B.52	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 16 . . . . .	379
B.53	Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 16 . . . . .	380
B.54	Performanz Intervallschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 1. . . . .	381
B.55	Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 1. . . . .	388
B.56	Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 1. . . . .	395
B.57	Performanz Intervallschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 8. . . . .	403
B.58	Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 8. . . . .	410
B.59	Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 8. . . . .	417
B.60	Performanz Intervallschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 15. . . . .	425
B.61	Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 15. . . . .	432
B.62	Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 15. . . . .	439
B.63	Performanz Intervallschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 16. . . . .	447
B.64	Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung (a) - Situation 16. . . . .	454
B.65	Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung (b) - Situation 16. . . . .	461
C.1	Performanz Punktschätzung - EUROASPIRE IV. . . . .	470
C.2	Performanz Intervallschätzung - EUROASPIRE IV. . . . .	471
C.3	Stichprobenumfangsplanung Punktschätzung - EUROASPIRE IV. . . . .	478
C.4	Stichprobenumfangsplanung Intervallschätzung - EUROASPIRE IV. . . . .	479

## TABELLENVERZEICHNIS

---

# Zusammenfassung

## Zielsetzung

Die Entwicklung von Präventionsstrategien zur Senkung der Morbidität und Mortalität aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen (KVE) in der Bevölkerung stellt eine Hauptaufgabe der Epidemiologie und Public Health Forschung dar. In den vergangenen 20 Jahren rückte die Hochrisikoprävention im Zuge der Weiterentwicklung der Scoringsysteme für das KVE Hochrisiko-Screening in den Fokus der Leitlinien zur KVE Prävention. Jedoch sind die größten Erfolge aus einer komplementären Strategie aus Hochrisiko- und Populationsprävention mit Priorität auf der Reduktion der Exposition von Risikofaktoren für KVE in der gesamten Population zu erwarten. Die Grundvoraussetzung für die Entwicklung effizienter, populationsweiter Präventionsprogramme ist das Verständnis einerseits der Rolle von Risikofaktoren bei der Krankheitsentstehung und andererseits der Bedeutung der Risikofaktoren auf Populationsebene. Der Populations-assoziierte Risikoanteil (PAF) ist das bevorzugte statistische Maß zur Quantifizierung des Effekts von Risikofaktoren auf Populationsebene, da er neben der Effektstärke eines Risikofaktors auch dessen Prävalenz berücksichtigt. In der Praxis erfolgt die Berechnung des PAF in multifaktoriellen Situationen mithilfe von Adjustierungsansätzen oder Partialisierungsansätzen. Partialisierungsansätze, zu denen auch der gemittelt sequenzielle PAF (gsPAF) gehört, erfüllen die Additivitätseigenschaft. Insbesondere der gsPAF kommt daher in der praktischen Anwendung zunehmend häufiger zum Einsatz. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung des gsPAF am Beispiel der Epidemiologie von KVE.

## Methoden

In **Projekt 1** erfolgt die theoretische Abgrenzung des gsPAF von anderen Adjustierungs- und Partialisierungsverfahren in Bezug auf Intention, Definition, Modellvoraussetzungen und -annahmen und Interpretation. Diese verschiedenen Konzepte werden in einer einheitlichen mathematischen Symbolik dargestellt, um das Verständnis zu erleichtern und Abweichungen in den Definitionen hervorzuheben. Anschließend wird in **Projekt 2** der praktische Vergleich von modellbasierten Punktschätzern vorgenommen. Im Rahmen der Sekundäranalyse der ProCIS-Studie über den Populationseinfluss von Risikofaktoren auf schlechtes Outcome nach Schlaganfall werden dem gsPAF ein additiver und ein multiplikativer Adjustierungsansatz gegenübergestellt und die Schätzergebnisse hinsichtlich Übereinstimmung der Größenordnung und Rangfolgen analysiert.

In **Projekt 3** werden im Rahmen einer Simulationsstudie nach dem *proof-of-concept*-Prinzip die asymptotischen Eigenschaften existierender modellfreier und modellbasierter Schätzer des gsPAF in Verbindung mit resamplingbasierten Konfidenzschätzern in einer Situation mit einem binären Outcome und drei binären Risikofaktoren unter insgesamt 296 Modellsituationen charakterisiert. Dabei wird die Abhängigkeit von der Stichprobengröße, der Prävalenz des Outcomes, der Prävalenz und Effektstärke der Risikofaktoren, der stochastischen Abhängigkeit der Risikofaktoren und ihrer Effekte auf das Outcome, der Vollständigkeit des statistischen Modells sowie des Outcome-Mechanismus untersucht. Abschließend erfolgt in **Projekt 4** die Demonstration der gsPAF-Schätzung exemplarisch im Rahmen der Sekundäranalyse des deutschen Arms der EUROASPIRE IV-Studie. Hier wird der Einfluss von Baselinefaktoren auf das Auftreten rekurrenter kardiovaskulärer Ereignisse nach erstmaliger Hospitalisierung auf Populationsebene modelliert. Die Ergebnisse werden anschließend einer umfassenden Methodenkritik unterzogen. Dazu wird die Modellanpassung der Regressionsmodelle überprüft, die Performanz der gsPAF-Schätzung mit Hilfe der zuvor entwickelten Simulationsstudie evaluiert, eine exemplarische Stichprobenumfangsplanung durchgeführt sowie die Angemessenheit der Modellannahmen des gsPAF diskutiert.

## Ergebnisse

**Projekt 1:** Adjustierungs- und Partialisierungsmethoden beantworten verschiedene Fragestellungen. Dies resultiert aus dem unterschiedlichen Umgang beider Methoden mit Subgruppen, die bezüglich mehrerer Risikofaktoren gleichzeitig exponiert sind, und führt infolgedessen auch zu unterschiedlichen Interpretationen. Der PAF beschreibt den Anteil an der Ereigniswahrscheinlichkeit, der mit dem Vorliegen eines Risikofaktors assoziiert ist. Für den gsPAF muss zusätzlich betont werden, dass der Effekt in Subgruppen mit mehreren Risikofaktoren auf additive Weise zerlegt und der Anteil des Zusammenwirkens der beteiligten Risikofaktoren (Surplus) zu gleichen Anteilen den Risikofaktoren zugewiesen wird. Dahinter steckt die Annahme, dass dieser Teil nur durch das Zusammenwirken überhaupt entstehen konnte, wofür beide Risikofaktoren gleichermaßen verantwortlich gemacht werden. Im Gegensatz zu Adjustierungsmethoden erfüllen Partialisierungsmethoden zwar die Additivitätseigenschaft, gehen jedoch gleichzeitig mit spezifischen Modellannahmen einher, die Kenntnisse über die kausalen Verläufe der Risikofaktoren voraussetzen. Im Falle des gsPAF ist dies die Annahme, dass unter den betrachteten Risikofaktoren keine hierarchischen Abhängigkeiten herrschen.

Die theoretische Basis des gsPAF ist derzeit nur für dichotome Outcomes umfangreich erarbeitet und deckt hier alle Ansprüche für den Praxiseinsatz ab: Modellfreie und modellbasierte Punktschätzer, zugehörige Varianzschätzer mit und ohne Berücksichtigung von Störgrößen und Konfidenzschätzer stehen zur Verfügung. Mathematische Eigenschaften wie Symmetrie, Dummyeigenschaft, Additivität und (internen) marginalen Rationalität des gsPAF und anderer Par-

tialisierungsansätze wurden erörtert. Die verfügbare Software stellt derzeit nur Ausschnitte des Methodenspektrums zur Schätzung des gsPAF bereit und ist deshalb für den Einsatz in der empirischen Forschung zu KVE nur begrenzt nützlich. Eine erfolgreiche und effiziente Recherche zum gsPAF wird durch die uneinheitliche Verwendung der Fachtermini "partieller" und "gemittelt sequenzieller" PAF erschwert.

**Projekt 2:** Der Vergleich von Ergebnissen aus einem Adjustierungsansatz mit Ergebnissen aus einem Partialisierungsansatz ist über den kombinierten PAF möglich, da der unterschiedliche Umgang mit Subgruppen, die bezüglich mehrerer Risikofaktoren gleichzeitig exponiert sind, nicht zum Tragen kommt, solange nur der kombinierte Risikofaktor im statistischen Modell berücksichtigt wird. Anhand des Datenbeispiels der ProsCIS-Studie wurde für diesen Parameter keine Abweichung der Ergebnisse des multiplikativen Ansatzes (Faktor 1,0) und nur eine geringe Abweichung des additiven Ansatzes (Faktor 1,1) vom gsPAF beobachtet. Die Größenordnungen der Schätzwerte einzelner Risikofaktoren sowie deren Summe sind zwischen Adjustierungs- und Partialisierungsmethoden nicht vergleichbar. Die Ergebnisse aus dem multiplikativen Regressionsmodell weichen bis zu einem Faktor von 1,3 von den Schätzwerten des gsPAF ab. Die Abweichungen aus dem additiven Regressionsmodell gehen deutlich darüber hinaus. Der gsPAF liefert nahezu additive Schätzergebnisse, während die Summe der risikofaktorspezifischen Schätzwerte aus den beiden Adjustierungsmethoden den kombinierten PAF übersteigt. Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien wird die Rangfolge der Risikofaktoren im Datenbeispiel nicht wesentlich von der Schätzmethode beeinflusst.

**Projekt 3:** Die Simulationsstudie charakterisiert die modellfreien und modellbasierten Punktschätzer des gsPAF und belegt deren Konsistenz und (asymptotische) Erwartungstreue, sofern das statistische Modell korrekt spezifiziert ist. Es zeigt sich, dass in kleinen Stichproben oder bei kleinen Ereigniswahrscheinlichkeiten der modellbasierte Schätzer erwartungstreu und damit dem modellfreien Schätzer überlegen ist. Die Berechnungszeit des modellbasierten Schätzers steigt jedoch superlinear mit steigender Stichprobengröße und mit steigender Anzahl von Variablen im Regressionsmodell an. Resamplingbasierte Methoden wie Bootstrap Normal, Perzentil und Jackknife eignen sich für die Schätzung von Konfidenzintervallen des gsPAF. Auch hier ist ein superlinearer Anstieg der Berechnungszeit insbesondere in Verbindung mit dem modellbasierten Schätzer mit steigender Stichprobengröße und mit steigender Anzahl der Risikofaktoren im statistischen Modell zu beobachten.

Biologische Interaktionen von Risikofaktoren im Outcome-Mechanismus verändern die Wahrscheinlichkeit für Ereignisse in Subgruppen mit mehreren Risikofaktoren weg von einem stochastisch unabhängigen und hin zu einem stochastisch abhängigen Szenario. Diese Ereigniswahrscheinlichkeiten werden durch die Anpassung der Parameter im binär-logistischen Regressionsmodell angenähert. Modelle ohne Interaktionsterme repräsentieren aus statistischer Sicht immer

einen Outcome-Mechanismus mit stochastischer Abhängigkeit. Interaktionsterme sind nur dann als biologische Interaktionen zu interpretieren, wenn der biologische Outcome-Mechanismus korrekt durch die logistische Regressionsfunktion beschrieben wird. Anderenfalls dienen die Interaktionsterme nur der Modellanpassung und spiegeln nicht die An- oder Abwesenheit biologischer Interaktionen wider. Die Vernachlässigung von relevanten Interaktionstermen führt zu ernstzunehmenden Verzerrungen der Modellparameter und infolgedessen zu stark verzerrten gsPAF-Schätzungen. Dies ist jedoch durch eine gewissenhafte Überprüfung der Modellanpassung während der Auswertung vermeidbar. Grundsätzlich liefert die modellbasierte Schätzung des gsPAF mit allen Interaktionstermen immer unverzerrte Ergebnisse.

Die benötigte Stichprobengröße für eine aussagekräftige Schätzung des gsPAF übersteigt die für relative Maße und steigt mit der Anzahl zu betrachtender Variablen im Modell und mit sinkender Prävalenz des Outcomes an. Während für den PAF steigende Effektgrößen der Risikofaktoren die benötigte Stichprobengröße verkleinern, wurde in der Simulationsstudie ein umgekehrter Zusammenhang für den gsPAF beobachtet.

**Projekt 4:** Die in den Projekten 1 und 3 gewonnenen Erkenntnisse wurden im Rahmen der Datenanalyse der EUROASPIRE IV-Studie am Praxisbeispiel untersucht und diskutiert. Das Regressionsmodell ohne Interaktionsterme lieferte verzerrte gsPAF-Schätzungen, was durch die Berücksichtigung von Interaktionstermen korrigiert werden konnte. Die resamplingbasierten Konfidenzintervalle überdeckten große Teile des Wertebereiches des gsPAF und liefern somit keine nützlichen Informationen für die epidemiologische Interpretation der Studienergebnisse. Die Validierung der gsPAF-Schätzungen mit Hilfe der Simulationsstudie machte auf die mangelnde Performanz der Punkt- und Konfidenzintervalle aufgrund der verhältnismäßig kleinen Stichprobengröße für die betrachtete Anzahl der Risikofaktoren aufmerksam. Die benötigte Stichprobengröße für eine performante Schätzung des gsPAF in einer Datensituation wie in der EUROASPIRE IV-Studie beobachtet wurde mit Hilfe der Simulationsstudie ermittelt. Dabei wurde deutlich, dass etwa das Zehnfache der vorliegenden Stichprobengröße benötigt würde, um den modellfreien Schätzer des gsPAF zusammen mit resamplingbasierten Konfidenzintervallen mit einer ausreichenden Performanz schätzen zu können. Da unter den in EUROASPIRE IV betrachteten Risikofaktoren hierarchische Abhängigkeiten vorliegen könnten, sind die Voraussetzungen für die Schätzung des gsPAF nicht erfüllt. Anstelle des gsPAF könnte im vorliegenden Beispiel ein adjustierter Schätzer zum Einsatz kommen, oder, sofern genügend Informationen über die kausalen Zusammenhänge unter den Risikofaktoren vorliegen, auch sequenzielle oder proportionale Partialisierungsansätze. Die durchgeführte Methodenkritik in Projekt 4 ermöglicht es, weitere Schritte zur Steigerung der Aussagekraft der Studienergebnisse zu unternehmen, beispielsweise durch die Wahl geeigneter statistischer Methoden und die Erhöhung des Stichprobenumfangs.

## Schlussfolgerungen

Die Grundvoraussetzungen für die Gewinnung qualitativ hochwertiger Daten sind bekanntermaßen die Wahl eines der Forschungsfrage angemessenen Studiendesigns sowie die sorgfältige Studienplanung. Aufgrund der hohen Anzahl der Risikofaktoren und Störgrößen für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie der Komplexität ihrer kausalen Verläufe erfordern Beobachtungsstudien zu KVE große Stichproben, um eine unverzerrte und valide Schätzung der Effekte von Risikofaktoren zu ermöglichen.

Doch die gewonnenen Erkenntnisse eignen sich nur dann für Schlussfolgerungen im epidemiologischen und Public Health Kontext dann, wenn auch die statistische Analyse der Studiendaten mit einer ebenso hohen Qualität erfolgt. Eine qualitativ hochwertige Datenanalyse zeichnet sich aus durch (1) die Auswahl der statistischen Methoden passend zur Forschungsfrage, (2) die Berücksichtigung aktueller methodischer Forschungsergebnisse, (3) die sorgfältige Überprüfung der Modellannahmen und Modellanpassung, (4) die Sicherstellung und Überprüfung einer guten Performanz der Punkt- und Konfidenzschätzer und (5) die realistische Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Modellvoraussetzungen und -annahmen.

Ein gewissenhafter Umgang mit den statistischen Methoden ist erforderlich, um belastbare Schlussfolgerungen aus Beobachtungsstudien ziehen zu können. Dies gilt insbesondere im Kontext von Sekundärdatenanalysen, die einen beträchtlichen Anteil der Publikationen darstellen. Simulationsstudien sind ein schlagkräftiges Werkzeug für die Validierung der verwendeten statistischen Methoden und ermöglichen die Einschätzung des Informationsgehaltes von Analyseergebnissen. Sie sind ausgesprochen flexibel und lassen sich an beliebige Datensituationen anpassen. Das macht sie zu einem unverzichtbaren Qualitätskriterium für die Publikation empirischer Studien. Jeder Validierungsschritt trägt wesentlich zu einer verbesserten Qualität der Publikationen bei. Damit entsteht eine solide Basis, um die kausalen Verläufe der Risikofaktoren aufzudecken und die Entwicklung von Präventionsprogrammen zur Verbesserung des Gesundheitsstatus in der Population durch Reduktion der Morbidität und Mortalität von KVE voranzubringen.



# Summary

## Aims

The development of prevention programs to reduce morbidity and mortality from cardiovascular diseases (CVD) in the population is a fundamental principle in epidemiology and public health research. During the last two decades, the development and advances of high-risk screening scores led to an increased emphasis on high-risk approaches in guidelines for CVD prevention. However, best results in reducing morbidity and mortality from CVD in the population are expected from a complementary strategy including both, high-risk and population-wide prevention, with priority on reducing the exposure of CVD risk factors in the population.

The prerequisite for the development of efficient population-wide prevention programs is a precise understanding of the risk factors' roles in the disease mechanism and their overall impact on the population. Population-attributable fraction (PAF) is the preferred statistical measure to quantify the overall effect of one or more risk factors from the population perspective, since it takes the risk factor's effect size as well as its prevalence into account. In multifactorial situations, PAF can be calculated via adjustment or partialization approaches. The average sequential PAF (gsPAF) belongs to the latter group and shares the property of additivity. This measure is increasingly used in practical applications of CVD research recently. This dissertation aims to characterize the gsPAF in an exemplary way for application in CVD research.

## Methods

In **project 1**, gsPAF is compared to other adjustment and partialization methods from a theoretical point of view with focus on intention, definition, model requirements and assumptions and interpretation. A unified mathematical formalism is chosen to facilitate the understanding of similarities and discrepancies between the concepts. The practical comparison of model-based point estimators is conducted in **project 2** by analyzing the population impact of risk factors for death and functional dependency one year after stroke in the course of a secondary data analysis of the ProCIS study. Three model-based estimators, namely the gsPAF, the adjusted PAF from a multiplicative and the adjusted PAF from an additive regression model, are analyzed regarding consistency of magnitudes and the ranking of estimates. In **project 3**, a simulation study following the *proof-of-concept* principle reveals the asymptotic properties of non model-based and model-based gsPAF estimators in conjunction with resampling-based confidence intervals in a

situation with a binary outcome and three binary risk factors under 296 different model situations. Dependency of the estimators with respect to sample size, prevalence of outcome, prevalence and effect size of risk factors, interactions between risk factors and combined effects on outcome, completeness of statistical models and outcome mechanism is analyzed. Non model-based and model-based gsPAF estimators are used in **project 4** in the course of a secondary analysis of data from the German subgroup of the EUROASPIRE IV-study to investigate the population impact of risk factors on recurrent cardiovascular events after first-ever hospitalization. Subsequently, a comprehensive assessment of methodology is conducted, including (a) examination of model fit and performance considerations under the given data condition using the simulation study, (b) illustrative sample size calculation and (c) discussion of suitability of model requirements and assumptions in order to ensure a valid estimation and interpretation of study results.

## Results

**Project 1:** Adjustment and partialization methods provide answers to different questions. This results from their divergent strategies of handling subgroups with multiple exposures and consequently leads to different interpretations. PAF can be interpreted as the amount of outcome probability, that is associated with the presence of a risk factor in the population. In the interpretation of gsPAF estimates it must be stressed that the effect in subgroups with multiple exposures is partitioned in an additive manner and the resulting summand related to the joint effect (called "surplus") is evenly apportioned and assigned to the involved risk factors. This mechanism covers the implicit assumption, that existence of the surplus is caused by the joint action of the risk factors, which holds both factors equally accountable. In contrast to adjustment methods, partialization methods fulfill the property of additivity. However, this happens in exchange for further model assumptions which require understanding of the causal relationships of the risk factors. In the case of gsPAF, the assumption is that there are no mutual hierarchical dependencies among the risk factors. The soundness of such assumptions about the underlying biological mechanisms must be reviewed critically.

The theoretical basis of gsPAF is developed extensively for binary outcomes and meets the various demands of practical applications: non model-based and model-based point estimators, corresponding variance estimators with or without adjustment for confounders, and confidence estimators are available and the mathematical properties of the gsPAF are elucidated. Yet, available software packages cover only parts of these various methodological options and are therefore of limited value for application in CVD research. An efficient enquiry of gsPAF literature is hampered by the heterogeneous use of the technical terms "average sequential" and "partial" PAF.

**Project 2:** Estimation results from adjustment and partialization methods can be compared with regard to the combined PAF, since the diverging strategies of handling subgroups with

multiple exposures has no impact as long as only one risk factors, namely the combined risk factor, is considered. The results from the secondary analysis of the ProsCIS-study show no discrepancy of combined PAF between gsPAF and the adjusted PAF based on a multiplicative regression model (factor 1.0) and only a small deviation for the adjusted PAF based on an additive regression model (factor 1.1). Worthy of note is, however, the incomparability of magnitudes and ordering of risk factor specific estimates. Estimates of gsPAF are surpassed from adjusted PAF based on multiplicative regression by factor 1.3 and from adjusted PAF based on a additive regression by even higher factors. While gsPAF yields fairly additive results, both adjustment methods do not. In contrast to previous results, no notable alteration of the risk factors' ordering was observed in the ProsCIS-study with regard to the model choice of PAF.

**Project 3:** The simulation study characterizes non model-based and model-based estimators of the gsPAF and proves both, consistency and asymptotic unbiasedness, given that the statistical model is correctly specified with respect to interaction terms and completeness of variables in the model. The model-based estimator is unbiased even in small samples and in situations with small outcome prevalences and outperforms the non model-based estimator. However, computational time of the model-based estimator increases with increasing sample size and number of variables in the model. Resampling-based methods such as Bootstrap with normality assumption and percentile as well as Jackknife are suited for confidence interval estimation. Here, the computational time especially in conjunction with the model-based estimator shows a superlinear increase with increasing sample size. Sufficient sample sizes for performant estimations of gsPAF exceed those for relative effect measures such as risk and odds ratio and increase with increasing number of variables and decreasing prevalence of outcome. While sample sizes for PAF decrease with increasing prevalence and effect size of a risk factor, a reverse relation was observed for gsPAF, stressing the need for further investigations using a *stretch-methods* simulation study that also takes the asymptotic variance formula and resulting confidence intervals into account.

Biological interactions cause the outcome probability in subgroups with multiple risk factors to shift from the expected probability under stochastic independence towards stochastic dependence. These outcome probabilities are targeted with binary-logistic regression analysis by estimating the regression coefficients. Binary-logistic regression models without interaction terms, however, represent an outcome mechanism that corresponds to stochastic dependency. This means, interaction terms do not necessarily reflect the presence or absence of biological interactions. In fact, interaction terms in the regression model represent biological interactions only if the outcome mechanism is properly described by the logistic regression function. Ignoring relevant interaction terms when fitting a model causes a poor estimation of regression parameters and yields severely biased gsPAF estimates. This can be avoided by examining the consistency of the stratum-specific outcome probabilities in the data set with the predicted probabilities from the

fitted regression model. In addition, using a regression model with full interaction pattern when estimating gsPAF guarantees unbiased estimates.

**Project 4:** The findings from projects 1 and 3 were considered during the analysis of the EUROASPIRE IV-study. The regression model without interaction terms led to biased regression parameters and gsPAF estimates, which was corrected by introducing interaction terms. Resampling-based confidence intervals covered large parts of the range of gsPAF and failed to provide useful information. Validation of the gsPAF estimates using a simulation study revealed an insufficient performance of point and confidence interval estimators due to the relatively small sample size for the chosen number of risk factors. The required sample size for a performant estimation of the gsPAF in a data situation as observed in the EUROASPIRE IV study was calculated using the simulation study. It was shown, that the actual sample size multiplied by approximately factor ten would be sufficient to estimate the non model-based gsPAF and resampling-based confidence intervals with a satisfying performance. Due to the fact, that hierarchical dependencies of the risk factors could be possible, the model requirements for gsPAF estimation are not fulfilled. Instead of gsPAF, the adjusted PAF seems to be a better choice. Also sequential or proportional PAF could be more suitable, if sufficient information about the causal relationships between the risk factors is available. These findings provide opportunity to take further steps for improving the data situation and analysis, for example by pooling data sets from comparable studies and choosing more appropriate statistical methods.

## Conclusions

The prerequisites for a good quality of the study data are known to be an appropriate study design and a prudent study planning and implementation process. Due to the high number and complex causal pathways of risk factors and confounders, observational studies on CVD require large sample sizes to ensure unbiased and high performant estimates. However, findings that are valuable for interpretation and conclusions in the epidemiological and public health context also depend on an equally high-standard data analytics process. A high-quality data analysis is characterized by (1) the application of statistical methods suitable to the research question, (2) the consideration of recent methodological advancements, (3) a careful examination of model assumptions and model fitting, (4) the verification of reasonable performance of point and interval estimators and (5) a realistic interpretation of results while accurately considering model requirements and assumptions.

A decent validation of study results indicates the conscientiousness and diligence that is necessary when using statistical methods to draw conclusions from observational data, in particular in the context of secondary data analysis. Simulation studies are a powerful tool for validation of statistical methods and allow judging the informative value of the obtained results. They are

utmost flexible and can be adapted to a wide range of data situations, what makes them to an indispensable quality criterion for the publication of empirical study results. Every validation step contributes to an improvement of the quality of publications. This provides a sound basis for unraveling the causal pathways of risk factors and developing prevention programs to improve the health status in the population by reducing morbidity and mortality from CVD.



# Kapitel 1

## Einleitung

*”It should always be taken into consideration that clinical trial management is a public responsibility and requires a deep understanding of statistical methods.”*

Varse *et al.*, 2019 [1]

### 1.1 Motivation

Die Planung und Durchführung klinischer, epidemiologischer und Public Health Studien ist eine anspruchsvolle Aufgabe, die eine Vielzahl von Fachrichtungen zur Zusammenarbeit bewegt, darunter klinische Forscher, Epidemiologen, Biologen, Psychologen, Informatiker, Datenmanager und nicht zuletzt Statistiker.

Nach der Ausarbeitung einer Studienidee, die einem im klinischen oder öffentlichen Alltag beobachteten Problem entspringt, arbeiten die beteiligten Parteien oftmals über Jahre hinweg am Design und an der Durchführung der Studie. Zahlreiche Handlungsempfehlungen dienen dabei der Qualitätssicherung und sorgen für eine möglichst hohe Datenqualität [2].

Sind einmal große Anstrengungen unternommen worden, um die Studie auf den Weg zu bringen und die Datenerhebung zu vollenden, so sind auch dieselbe Anstrengung und Sorgfalt bei der statistischen Datenanalyse gefragt. Die Datenanalyse mit modernen statistischen Methoden erfordert ein tiefgreifendes mathematisches Verständnis und die Fähigkeit, die abstrakten Ergebnisse in den biologischen Zusammenhang einordnen und interpretieren zu können, um am Ende belastbare Schlussfolgerungen zu ermöglichen. Die gewissenhafte Validierung der verwendeten Methoden in Bezug auf die Angemessenheit der Modellwahl und eine überzeugende Performanz stellen den benötigten Informationsgehalt der Analyseergebnisse sicher und sind unverzichtbare Qualitätskriterien für die Publikation empirischer Studienergebnisse. Dies schafft eine solide Basis, um die kausalen Verläufe von Risikofaktoren bei der Krankheitsentstehung aufzudecken und die Erkenntnisse zur Verbesserung des Gesundheitsstatus in der Bevölkerung einzusetzen. Denn die in der Primär- und Sekundärliteratur publizierten Studienergebnisse werden häufig in

## 1. EINLEITUNG

---

systematischen Reviews aufgegriffen und finden so in Form von Handlungsempfehlungen ihren Weg zurück zur Bevölkerung.

Die vorliegende Arbeit liegt an der Schnittstelle zwischen Statistik und Epidemiologie und beschäftigt sich mit dem Populations-assoziierten Risikoanteil im Allgemeinen und dem gemittelt sequenziellen Populations-assoziierten Risikoanteil im Speziellen.

Der Populations-assoziierte Risikoanteil quantifiziert die mit einem Risikofaktor verbundene Krankheitslast in der Population und ist eines der komplexesten statistischen Maße in der Epidemiologie [3–5], sowohl im Hinblick auf die mathematischen und statistischen Eigenschaften als auch auf die Interpretation. Der gemittelt sequenzielle Populations-assoziierte Risikoanteil ist ein Spezialfall des Populations-assoziierten Risikoanteils und hat besondere Modellvoraussetzungen und -annahmen, die bei der Interpretation von Studienergebnissen eine wesentliche Rolle spielen. In dieser Arbeit werden die Möglichkeiten und Herausforderungen bei der Verwendung des gemittelt sequenziellen Populations-assoziierten Risikoanteils im Rahmen der Epidemiologie und Public Health Forschung dargestellt mit dem Ziel, durch eine praxisnahe und anschauliche Beschreibung zu einem besseren Verständnis der Methodik beizutragen, damit eine zuverlässige Interpretation von Studienergebnissen möglich ist.

Zu diesem Zweck kommen verschiedene Methoden des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns zum Einsatz. Diese umfassen

- die Aufarbeitung der bisherigen Forschungsergebnisse und die Darstellung der methodischen und konzeptionellen Schwerpunkte in einer einheitlichen mathematischen Symbolik,
- die Charakterisierung der Performanz und statistischen Eigenschaften von Schätzverfahren mit Hilfe von computerbasierten Simulationsstudien,
- die methodische Weiterentwicklung vorhandener Ansätze und
- die statistische Analyse empirischer Daten zweier Beobachtungsstudien in der Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen.

Die Einleitung führt zuerst in die Strategien zur Prävention und die Entwicklungshistorie des Populations-assoziierten Risikoanteils ein. Die Relevanz des Populations-assoziierten Risikoanteils für die Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen wird anschließend verdeutlicht. Am Ende der Einleitung werden die konkreten Forschungsfragen der vorliegenden Dissertation dargestellt. Die Einleitung schließt mit einem Überblick über den Aufbau der vorliegenden Arbeit.

## 1.2 Das Präventionsparadox

*“The ultimate aim of many statistical studies is to predict the effects of interventions.”*

Pearl, Glymour und Jewell, 2016 [6]

Die Entwicklung von Präventionsstrategien zur Senkung der Mortalitäts- und Morbiditätslast in der Gesellschaft erfordert Wissen über die Rolle von Risikofaktoren bei der Krankheitsentstehung. In den meisten epidemiologischen Studien wird der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und einem Ereignis von Interesse (häufig auch als *Outcome* bezeichnet) anhand von relativen Risikomaßen beschrieben: dem Ratenverhältnis (*risk ratio*, RR), dem Chancenverhältnis (*odds ratio*, OR) und dem Hazardverhältnis (*hazard ratio*, HR). Diese Assoziationsmaße vergleichen Verteilungsparameter des Outcomes zwischen Personen mit dem Risikofaktor (Exponierten) und Personen ohne den Risikofaktor (Nichtexponierten) und erlauben Aussagen über die relative Erhöhung des Outcomes unter Exposition. So ist die Identifizierung von Gruppen mit besonders hohem Risiko möglich.

Die *Hochrisiko-Prävention* hat das Ziel, die Mortalität oder Morbidität zu senken indem der Gesundheitsstatus von Personengruppen mit besonders hohem Risiko auf ein gesünderes Level angehoben wird. Den Gesundheitsstatus einer gesamten Population auf ein gesünderes Level anzuheben ist hingegen das Ziel der *Populations-Prävention* [7].

Das *Präventionsparadox* nach Geoffrey Rose besagt, dass eine Prävention von Risikofaktoren ausschließlich in einer Hochrisikogruppe nur eine marginale Senkung der Krankheitslast in einer Population zu bewirken vermag, wenn diese Risikofaktoren nur mit geringer Prävalenz in der Population auftreten. Umgekehrt verschafft ein auf Personen mit niedrigem bis moderatem Risiko ausgelegter Präventionsansatz einem einzelnen Individuum vielleicht nur einen kleinen Nutzen, kann aber in der Population dennoch einen großen Beitrag zur Senkung der Krankheitslast leisten, wenn die Risikofaktoren mit einer genügend hohen Prävalenz auftreten [7].

Folglich kann die epidemiologische Bedeutung von Risikofaktoren für eine Erkrankung auf Populationsebene nicht allein anhand von relativen Risikomaßen eingeschätzt werden, sondern erfordert zusätzlich die Berücksichtigung der Verteilung der Risikofaktoren in der Population [8, 9]. Der assoziierte Risikoanteil (*attributable fraction*, AF) ist ein solches Maß [10, 11]. Er ist eine Funktion der Prävalenz und der Effektstärke von Risikofaktoren und beschreibt die mit den Risikofaktoren in Zusammenhang stehenden Anteile an der Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Population (*population attributable fraction*, PAF) oder in den Exponierten (*attributable fraction in exposed*, AFE).

Im folgenden Abschnitt wird ein aktuelles Beispiel für das Präventionsparadox in der Prävention von Diabetes mellitus Typ 2 vorgestellt. Es wird verdeutlicht, dass sich der AF besser als relative Risikomaße dazu eignet, um zwischen verschiedenen Präventionsstrategien abzuwägen.

### 1.3 Ein aktuelles Beispiel für das Präventionsparadox

Eine Studie aus dem Jahr 2018 beschreibt das Präventionsparadox im Kontext der frühen Manifestation von Diabetes mellitus Typ 2 bei Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes (SDM) [12]. Die Autoren untersuchten den Effekt des Schweregrades von Schwangerschaftsdiabetes (SDM) auf die Wahrscheinlichkeit für einen Glukosetest ein und drei Jahre nach der Entbindung und auf früh manifestierendes Diabetes mellitus innerhalb von drei Jahren. Sie beobachteten 12.622 Frauen mit SDM über drei Jahre hinweg, von denen 9995 (79,2%) eine milde bis moderate und 2627 (20,8%) eine schwere Ausprägung des SDM zeigten. Es zeigte sich, dass Frauen mit einem schweren SDM im Vergleich zu Frauen mit mildem bis moderatem SDM

- a) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen Glukosetest nach einem Jahr nach der Entbindung erhielten (32,9% versus 18,8%, RR (95%-Konfidenzintervall (KI)) 1,75 (1,63 - 1,87)),
- b) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen Glukosetest nach drei Jahren nach der Entbindung erhielten (61,6% versus 48,2%, RR (95%-KI) 4,34 (4,10 - 4,60)), und
- c) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit die Diagnose Diabetes mellitus innerhalb von 3 Jahren nach der Entbindung erhielten (13,6% versus 6,0%, RR (95%-KI) 2,26 (2,00 - 2,56)).

Trotz des deutlich erhöhten Risikos für Diabetes mellitus in der Gruppe der Frauen mit schwerem SDM wurde eine kleinere absolute Anzahl Diagnosen beobachtet als in der Gruppe von Frauen mit mildem bis moderatem SDM (357 versus 600). Die Autoren projizieren die Erkenntnis auf die 327.950 Entbindungen in den USA im Jahr 2014 und prognostizieren, dass bis zum Jahr 2018 insgesamt 24.861 Frauen Diabetes mellitus entwickeln, davon 9277 Frauen mit schwerem und 15.584 mit leichtem bis moderatem SDM.

Eine Hochrisiko-Prävention, die sich ausschließlich auf Patientinnen mit schwerem SDM konzentriert, hätte zwar das Potenzial 37,3% der Diagnosen zu verhindern, würde jedoch 62,7% der Diagnosen verpassen. Der AF wird der vorliegenden Situation besser gerecht als das RR: es wird ein AF von 21% (95%-KI: 17% - 24%) für Frauen mit schwerem SDM und ein AF von 79% für Frauen mit mildem bis moderatem SDM geschätzt. Diese Beobachtung lässt sich durch die geringere Prävalenz von schwerem SDM begründen.

Aus den Ergebnissen wird geschlussfolgert, dass aufgrund des größeren Beitrags von mildem bis moderatem SDM zur Manifestation von Diabetes mellitus innerhalb von drei Jahren nach Entbindung in der Population die Hochrisiko-Prävention (umgesetzt via Glukose-Testung und ärztlicher Grundversorgung für Frauen mit schwerem SDM) nicht der beste Ansatz zur Prävention von Diabetes mellitus Typ 2 nach SDM sein kann. Sie rufen stattdessen dazu auf, den Empfehlungen der Guidelines der Fachgesellschaften (American Diabetes Association und American Congress of Obstetricians and Gynecologists) zur Prävention der frühen Manifestation von Diabetes mellitus Typ 2 in allen Frauen mit SDM nachzukommen, um maximale Erfolge zu erzielen.

## 1.4 Entwicklung des assoziierten Risikoanteils

Die ersten Anwendungen des AF lassen sich in die 1950er Jahre zurückverfolgen. Hier wurde das Maß von Richard Doll [13–15] und Morton B. Levin [10] zur Quantifizierung des Einflusses von Risikofaktoren für Lungenkrebs eingesetzt. Levin, der den AF nur in einer Fußnote definierte, interpretierte das Schätzergebnis als den Anteil an Lungenkrebs, der maximal mit dem Rauchen in Verbindung gebracht werden kann:

[PAF] *”is the indicated maximum proportion of lung cancer attributable to smoking.”*

Levin, 1953 [10]

Nach den ersten Verwendungen geriet der AF vorerst wieder in Vergessenheit. Der Begriff attributables Risiko trat zwar 1960 und 1970 in zwei Büchern über Epidemiologische Methoden auf [16, 17], beschrieb hier aber andere statistische Maße, nämlich die Risikodifferenz und die Populations-Risikodifferenz. Im Jahr 1968 wurde die assoziierte Sterblichkeitsrate vorgestellt [18, 19], deren Äquivalenz zum AF nach Levin später gezeigt wurde [20].

Zu Beginn der 1970er Jahre hielt der AF dann Einzug in die epidemiologische Forschung. Die Definition erfolgte auf drei unterschiedliche, aber äquivalente Arten [10, 17, 21].

Nach der Wiederentdeckung des AF folgten methodische Ausarbeitungen, die dem weiten Spektrum der Modellierung in der epidemiologischen Forschung Rechnung tragen sollten: Varianzschätzer für Querschnitts- und Kohortenstudien wurden entwickelt [8, 22–24] und die Performanz der approximativen Konfidenzintervallschätzer miteinander verglichen [25]. Zudem wurden Möglichkeiten zur Berechnung des AFE in Fall-Kontroll-Studien [26, 27] mit zugehörigen approximativen Varianzschätzern [11] erarbeitet.

Es entstanden erste Ansätze zur Berücksichtigung mehrstufiger und stetiger Risikofaktoren und Interaktionen bei der Berechnung des AF [8, 21, 28] in prospektiven [8, 29–34] und retrospektiven Studien [35–37]. Verschiedene Methoden zur Adjustierung des AF in Fall-Kontroll- und in Querschnitts- und Kohortenstudien wurden entwickelt [38, 39] und in einer umfangreichen Simulationsstudie miteinander verglichen [40]. Die Auswirkung von Missklassifikation auf das Schätzergebnis wurde untersucht [41–46]. Auch Ideen zur Visualisierung entstanden [28, 47].

Eine ausführliche Entstehungsgeschichte des AF bis zum Jahr 1989 und einen Überblick über die unter dem Titel AF bezeichneten Maße bieten die Reviews von Poole [3] und Gefeller [4, 5].

Nach der Anwendung des AF-Konzeptes im Bereich Lungenkrebs in den 1950er Jahren erfolgten die nächsten Anwendungen erst in den 1970er und 80er Jahren im Kontext von Krebs in Mund und Rachen und Alkohol- und Tabakkonsum [30], Tod und Bluthochdruck [31], Brustkrebs und seinen Risikofaktoren [48] sowie des Potenzials von Interventionsprogrammen bei koronarer Herzkrankung [49].

Im Jahr 1980 kam erstmals ein Regressionsmodell zur Berechnung des AF für eine binäre Zielgröße mit mehreren Einflussgrößen im Kontext von kardiovaskulären Risikofaktoren für Tod zum Einsatz [50]. Die mathematische Theorie hierzu wurde 1985 notiert [51]. Kurz darauf wurde der Maximum-Likelihood-Schätzer des AF basierend auf der binär-logistischen Regression hergeleitet [52] und asymptotische Konfidenzintervalle entwickelt [53, 54].

Die Entdeckung des Regressionsmodells als Mittel zur Berechnung des AF erweiterte das Spektrum zur Modellierung gewaltig: Neben der Modellierung mehrerer Risikofaktoren erlaubt das Regressionsmodell die Berücksichtigung verschiedener Strukturen der Einflussgrößen (dichotom (auch *binär* genannt), ordinal, stetig [51, 55] und semi-stetig [56]). Auch die Modellierung beliebiger Interaktionen der Störgrößen mit den Risikofaktoren und die Berücksichtigung eines Monotoniekonzeptes (das heißt der Darstellung der als eine monoton steigende Funktion der Einflussgrößen) sind möglich [57].

Darüber hinaus können Modelle für dichotome [51], ordinale [58, 59] und zeitabhängige [60–65] Zielgrößen aufgestellt werden, und die Zeitabhängigkeit von Risikofaktoren in Verbindung mit informativer Zensierung der Outcome-Variable [66] und konkurrierenden Risiken [67, 68] kann berücksichtigt werden. Rekurrente Outcomes lassen sich unter Verwendung eines Multilevel-Regressionsansatzes modellieren [69].

Zudem existiert ein Vorschlag zur Berechnung des AF basierend auf additiven Effekten anhand eines generalisierten additiven Regressionsmodells, anstelle der multiplikativen Effekte der binär-logistischen Regression [70].

Da die korrekte Spezifizierung der Modellgleichung eine große Herausforderung bei der Verwendung von Regressionsmodellen darstellt, wurde ein Ansatz zur doppelt robusten Schätzung des PAF vorgestellt. Hier werden zwei Regressionsmodelle definiert: eines für das Outcome und eines für den Risikofaktor. Für die Konsistenz muss nur eines der Modelle, nicht notwendigerweise beide, korrekt spezifiziert sein. Der PAF wird anschließend über *inverse probability weighting* berechnet. Im Falle einer Missspezifikation des Modells weisen die Schätzergebnisse eine geringere Verzerrung auf als Modelle mit einer einfachen misspezifizierten Regressionsgleichung. Die Schätzung ist hierbei möglich für dichotome [71, 72] und zeitabhängige Zielgrößen [73].

Seit der Einführung des AF war die Terminologie sehr uneinheitlich [3]. Immer wieder wurden andere Maße in der Fachliteratur als AF bezeichnet. Auf der anderen Seite wurden 16 verschiedene Bezeichnungen für den AF nach Levin gezählt [5]. Diese Liste ist in den letzten zwei Jahrzehnten weiter gewachsen. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass trotz der Relevanz des AF für Aussagen über die Bedeutung von Risikofaktoren auf Populationsebene und des enormen Spektrums der Modellierungsmöglichkeiten der AF in der Literatur weiterhin unterrepräsentiert ist. In den Studien, die ein AF berichten, wurde er darüber hinaus oftmals falsch berechnet [9, 74, 75]. Ein Review offenbart, dass bis zum Jahr 2001 in den wenigen Studien mit AF-Berechnung in 64.5%

der Publikationen keine Beschreibung der verwendeten Methodik erfolgte und dass nur in jeder fünften Studie Konfidenzintervalle angegeben wurden [76]. Aktuelle Daten über die Verwendung des AF in der Praxis während der letzten 20 Jahre liegen nicht vor.

### 1.4.1 Adjustierung des assoziierten Risikoanteils und Additivität

In der Regel sind mehrere Faktoren an der Entstehung eines Outcomes (beispielsweise einer Erkrankung) beteiligt. Gibt es in der Population Individuen, die bezüglich mehrerer Risikofaktoren gleichzeitig exponiert sind, so gibt es mehrere potenzielle Ursachen für die Entstehung der Erkrankung in diesen Personen.

Der sogenannte *kombinierte AF* ist der AF des aus der booleschen ODER-Verknüpfung der Risikofaktoren erhaltenen kombinierten Risikofaktors und beschreibt den Anteil am Erkrankungsrisiko, der der Gesamtheit der mit dem Vorliegen von mindestens einem der Risikofaktoren assoziiert ist. Die Eigenschaft der *Additivität* liegt vor, wenn die Summe der AF der einzelnen Risikofaktoren dem kombinierten AF entspricht.

Bei der Berechnung des AF mit Hilfe eines Adjustierungsansatzes für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig liegt keine Additivität vor. Der Grund hierfür ist, dass bei der Adjustierung implizit eine Hierarchie unterstellt wird, die von dem jeweiligen Risikofaktor von Interesse angeführt wird. Während der AF für den Haupt-Risikofaktor von Interesse berechnet und für weitere Risikofaktoren und Störgrößen adjustiert wird, werden Anteile des Outcomes aus den Subgruppen der Stichprobe mit mehreren Risikofaktoren diesem Hauptrisikofaktor zugeschrieben. Wiederholt man dieses Vorgehen für mehrere Risikofaktoren, so werden die besagten Anteile jedem der Risikofaktoren zugeschrieben, also mehrere Male bei der Berechnung berücksichtigt. Die Folge ist, dass die Schätzwerte nicht *additiv* sind. Darüber hinaus kann die Summe der Schätzwerte sogar die obere Grenze des Wertebereiches (also 1 beziehungsweise 100%) überschreiten, so dass keine sinnvolle Interpretation der Summe der AF möglich ist [29, 47, 70, 77–81].

Die beschriebene Beobachtung regte Diskussionen über die Interpretierbarkeit des AF an.

*”There are also conceptual problems in the measurement of the effect of the exposure factor in general, and in the measurement of the causal effect in particular. For one thing, the AF lacks the desirable property of additivity; that is, in multifactorial diseases, the sum of AFs of all sources of variation (exposures) will generally exceed not only the AF of all exposures taken together, but also 100%. In fact, ‘... the total attributable to the various causes is not 100% but infinity’ (Rothman, 1986), which seems to suggest that ‘... we could prevent more than 100% of any given disease’ (Gorri, 1989). Many studies focus on a single exposure factor, so this drawback of the AF is not always evident; nevertheless, it remains relevant.”*

Fuchs und Berger, 2004 [80]

## 1. EINLEITUNG

---

Den Bezeichnungen als "konzeptionelles Problem" oder "Nachteil" wurde wiederum widersprochen:

*"It is wrong to assume that the complement of a PAF equals the proportion of a population in which other causes are operating. It is also a mistake to assume to cap the sum of a set of PAFs at 100%. These errors are two sides of the same coin. They stem from the exceedingly deleterious assumption that a lung cancer that was caused by smoking, for instance, could not have been caused by anything else as well. That a set of PAFs can add up to well more than 100% was recently described as one of the measure's 'key limitations'. To the contrary, a desire for the sum of a set of PAFs to be capped at 100% is a key limitation of understanding. Shared responsibility among causes requires that PAFs can add up to more than 100%. Shared causal responsibility is not a rarity, a special case, or an 'anomaly'. It is a fact of etiologic life."*

Poole et al., 2015 [3]

Beispiele für Situationen, in denen Additivität der AF-Schätzungen wünschenswert sind, liefern Lutz Wille und Olaf Gefeller:

*"Das Konzept der Adjustierung attributabler Risiken stellt nicht in allen praktischen Anwendungssituationen die adäquate Umsetzung der inhaltlichen Rahmenbedingungen des Problems dar. Es existieren Fragestellungen, für die ein Verfahren zur Aufteilung des gemeinsamen attributablen Risikos mehrerer interessierender Expositionen auf die einzelnen Faktoren benötigt wird. Beispielsweise ist in der Umweltepidemiologie oft die quantitative Aufteilung der Verursachungsverantwortung zwischen mehreren für die gesundheitlichen Schädigungen in Frage kommenden Expositionen von Interesse, um eine rationale Basis für Schadensersatzforderungen zu erhalten (LAGAKOS und MOSTELLER, 1986). Ein weiteres Beispiel bietet die Planung eines möglichst effektiven Interventionsprogramms zur Reduktion der Inzidenz einer Erkrankung, für die eine multifaktorielle Ätiologie unterstellt wird. Hier ist kein spezifischer Risikofaktor a priori hervorgehoben, sondern es wird unter allen bekannten ätiologischen Faktoren nach denjenigen Expositionen gesucht, deren Modifikation einen möglichst großen Effekt auf das Krankheitsgeschehen in der Bevölkerung erwarten läßt."*

Wille und Gefeller, 1997 [82]

### 1.4.2 Additive Methoden

Es existieren drei Strategien zur Berechnung des AF für mehrere Faktoren gleichzeitig, bei denen die Additivitätseigenschaft im oben genannten Sinne sichergestellt ist.

### 1.4.2.1 Modellfreie Methoden

Für die modellbasierte Berechnung des AF mit Additivitätseigenschaft existieren zwei Ansätze:

- Die *constraint estimation* wird zur modellfreien Berechnung des AFE in Fall-Kontroll-Studien eingesetzt und stellt sicher, dass das gesamte AFE aller Risikofaktoren zusammen der Summe der zugehörigen individuellen AFE entspricht. Die Methode gehört zu den Stratifizierungsmethoden [60].
- Die *Partialisierung* wird zur modellfreien Berechnung des PAF in Querschnitts- und Kohortenstudien eingesetzt. Sie kann in verschiedene Subtypen wie *sequenzielle*, *gemittelt sequenzielle* und *proportionale* Berechnung unterteilt werden [83]. Die Bezeichnung als Partialisierungsmethode kommt durch die Effekterlegung und -umverteilung in Subgruppen, die mehrere Risikofaktoren gleichzeitig tragen, zustande [82, 84].

### 1.4.2.2 Modellbasierte Methoden

Für die modellbasierte Berechnung des PAF mit Additivitätseigenschaft existieren ebenfalls zwei Ansätze:

- Die *generalisierte additive Modellierung* ist von den Grundzügen her zwar ein Adjustierungsansatz mit additiver Effektmodellierung im Regressionsmodell. Sie liefert aber im Falle von Abwesenheit von Interaktionen per Definition additive Schätzwerte [70].
- Die *Partialisierung* ist das modellbasierte Pendant zur oben genannten modellfreien Partialisierung und beruht nach dem aktuellen Forschungsstand auf binär-logistischen Regressionsmodellen mit additiver Effektmodellierung. Sie kann in die *sequenzielle* und *gemittelt sequenzielle* und *proportionale* Berechnung unterteilt werden [85].

### 1.4.3 Der gemittelt sequenzielle Populations-assozierte Risikoanteil

Der gemittelt sequenzielle PAF (gsPAF) kann modellfrei und modellbasiert berechnet werden. Die modellbasierte Berechnung verwendet sequenzielle PAF (sPAF), die für jeden Risikofaktor durch schrittweises Entfernen des Risikofaktors aus der Stichprobe (operationalisiert durch Nullsetzen in der Regressionsgleichung) in einer zuvor definierten Sequenz berechnet werden. Durch das Festlegen der Sequenz der Risikofaktoren wird jedoch eine "Hierarchie" der Risikofaktoren impliziert. Der gsPAF wird anschließend als arithmetisches Mittel aus den sPAF für alle denkbaren Sequenzen berechnet [85]. Damit erreicht man, dass der gsPAF von der Sequenz der Risikofaktoren unabhängig ist.

Neben der modellbasierten Berechnung wurde die modellfreie Berechnung als Mittelwert der sPAF basierend auf dem Risikoverhältnis vorgeschlagen [86], welche jedoch bisher keine Anwendung in der Praxis fand.

Die mathematischen Definitionen des sPAF und des gsPAF wurden in einer Reihe von Publikationen beschrieben und anhand von Beispielen verdeutlicht [28, 47, 85–89]. Eigenschaften wie Additivität, Symmetrie, marginale Rationalität, interne marginale Rationalität und Eindeutigkeit [89], zugrundeliegende Modellannahmen und Interpretationsmöglichkeiten wurden ebenfalls erörtert [83, 84, 88].

### 1.4.3.1 Varianz- und Konfidenzintervallschätzer

Für den gsPAF wurden Varianzschätzer für den modellfreien und den modellbasierten Ansatz für dichotome Risikofaktoren mit und ohne Adjustierung für Störgrößen entwickelt [90, 91]. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, Monte-Carlo-Methoden zur Schätzung von Konfidenzintervallen einzusetzen. Es liegen jedoch bis dato keine Informationen über die Performanz dieser Schätzmethoden für den gsPAF vor.

### 1.4.3.2 Interpretation

Der gsPAF ist der Mittelwert der sPAF über alle denkbaren Sequenzen. Die Berechnung ist durch die Spieltheorie inspiriert. Das Problem der Aufteilung des Erkrankungsrisikos auf potenziell ursächliche Faktoren ist äquivalent zu dem ökonomischen Problem des Aufteilens von Profitanteilen unter den beteiligten Spielern (Unternehmen) aus deren Zusammenarbeit dieser Profit entstand [81]. Dieser Ansatz wurde 1985 erstmals in der Epidemiologie im Zusammenhang mit Inzidenzen verwendet [92] und 1997 an den PAF angepasst [87]. Möglichkeiten der Aufteilung sind die *standard solution* (auch *fair allocation rule* oder *Shapley value* [93] genannt) sowie die proportionale Verteilung [81].

Der gsPAF entspricht dem Shapley value und spiegelt die faire Zuweisungsregel bei gemeinsam erlangtem Erfolg an einem Spiel wieder [5]. Im Spiel bedeutet das, dass der Anteil des "Gewinns" aus der Zusammenarbeit mehrerer Spieler gleichmäßig auf die beteiligten Spieler verteilt wird. Übersetzt in den epidemiologischen Kontext ist gemeint, dass der Effekt aus Subgruppen, die mehrere Risikofaktoren gleichzeitig tragen, zu gleichen Anteilen auf die Risikofaktoren aufgeteilt wird. Für die Rechtfertigung dieser gleichmäßigen Umverteilung muss eine spezielle Modellvoraussetzung erfüllt sein, nämlich, dass unter den betrachteten Risikofaktoren keine hierarchischen Abhängigkeiten bestehen [81].

Da die Summe der Schätzergebnisse des gsPAF mehrerer Risikofaktoren 100% nicht übersteigen kann, wird der gsPAF als intuitiver und verständlicher wahrgenommen als Adjustierungsansätze.

Ob der gsPAF der Interpretation eines PAF als Anteil an der Erkrankungswahrscheinlichkeit, der mit dem Vorliegen eines Risikofaktors assoziiert ist, überhaupt gerecht wird, wurde erst kürzlich in Frage gestellt [81].

### 1.4.3.3 Weiterentwicklungen

Verschiedene Szenarien sind denkbar, in denen die Modellvoraussetzung der hierarchischen Unabhängigkeit der Risikofaktoren nicht erfüllt oder die gleichmäßige Effektzerlegung nicht gerechtfertigt ist. Beispielsweise ist die Modellvoraussetzung nicht erfüllt, wenn Effektmodifikatoren im Modell zu berücksichtigen sind. Das sind Faktoren, die selbst einen Effekt auf das Outcome haben und zusätzlich den Effekt eines anderen Risikofaktors verstärken. In einem solchen Fall könnten fehlerhafterweise Anteile der Ereigniswahrscheinlichkeit auf den Risikofaktor zurückgeführt werden, die aber eigentlich dem Effektmodifikator zugeschrieben werden sollten. Dies würde zur Überschätzung des PAF für den Risikofaktor führen [94].

Weiterhin ist die gleichmäßige Effektzerlegung nicht plausibel, wenn ein Risikofaktor aufgrund seiner jahrelangen Exposition oder stark ausgeprägten Form mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung verantwortlich sein könnte als ein anderer Risikofaktor.

Für derartige Situationen existieren alternative Ansätze, wie beispielsweise die sequenzielle und proportionale Berechnung [84, 95, 96]. Auch hierarchische Modelle, die die Berechnung des PAF für Gruppen von Risikofaktoren ermöglichen (beispielsweise für genetische Parameter), sind im Kontext der Partialisierung verfügbar [89, 94]. Darüber hinaus gibt es einen Vorschlag für die Berechnung des direkten PAF. Hierbei wird der PAF in Subgruppen, die mehrere Risikofaktoren gleichzeitig tragen, in Terme zerlegt, die sequenziell abhängig von anderen Risikofaktoren sind [80].

## 1.5 Kardiovaskuläre Erkrankungen

*"Cardiovascular disease is no longer just a health issue, but a major economic burden."*

World Heart Federation [97]

### 1.5.1 Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen

Chronische Erkrankungen verursachen weltweit zwei Drittel aller Todesfälle, wovon fast 50% den kardiovaskulären Erkrankungen (KVE) zugeschrieben werden. Auch in Deutschland sind KVE die häufigste Ursache für Tod (36.2%) und mit 46,4 Milliarden Euro der größte Verursacher von Krankheitskosten [98]. Laut dem Report von 2016 über die Statistiken kardiovaskulärer Erkrankungen der Mitgliedsländer der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wurden in Deutschland im Mittel pro Kopf rund 4200 Euro für die Behandlung von KVE ausgegeben, was Deutschland

mit einem Anteil von 13% den höchsten Wert aller Mitgliedsländer einbringt [99]. Es wird ein Anstieg der Inzidenzen und der globalen Kosten für KVE von 863 Milliarden US-Dollar im Jahr 2012 auf 1.044 Milliarden US-Dollar im Jahr 2030 prognostiziert [97]. Diese Prognose basiert auf den aktuellen Trends in Populationswachstum, Populationsalterung, und im epidemiologischen Wandel [100]. Epidemiologischer Wandel beschreibt die Verschiebung von Mustern in den Ursachen und Raten von Todesfällen von Infektionserkrankungen mit sehr hohen Mortalitätsraten insbesondere in jungem Alter, hin zu chronischen Erkrankungen und Einschränkungen mit niedriger Mortalität insbesondere in hohem Alter [101]. Mit einem Anstieg der Ereigniszahlen geht auch eine Erhöhung der erworbenen Behinderungen einher, die einen großen ökonomischen Einfluss in der Gesellschaft hat [102, 103].

Koronare Herzerkrankungen (KHK) und Schlaganfall sind die beiden HAUPTerscheinungsformen von KVE. Sie unterscheiden sich in Bezug auf die zeitlichen Verläufe und die geschlechterspezifische Ausprägung [104]. Dabei zieht eine kardiovaskuläre Erkrankung häufig die nächste nach sich, so dass Personen mit KHK ein deutlich höheres Risiko für einen Schlaganfall haben als Personen ohne KHK [105].

### 1.5.2 Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen

Die bereits im Jahr 1948 initiierte und bis heute andauernde Framingham-Studie lieferte die wesentlichen Erkenntnisse über die Hauptrisikofaktoren für KVE [105, 106]. Dieselben Risikofaktoren wurden anschließend für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen in einer Vielzahl von Studien identifiziert [107–121]. Insgesamt sind heute über 200 Risikofaktoren für KVE bekannt. Die wichtigsten sind Dyslipidämie, Bluthochdruck, Rauchen, Diabetes mellitus und das familiäre Risiko für KVE, gefolgt von einer ungesunden Ernährung, körperlicher Inaktivität, Übergewicht und genetischen Dispositionen [122].

Die komplexen Interaktionen der Risikofaktoren untereinander erschweren die Aufdeckung ihrer kausalen Zusammenhänge [122, 123] (siehe Abbildung 1.1).

*"In contradistinction to risk markers, risk factors have come to represent causative conditions, not merely statistical associations, and thus provide invaluable information regarding prognosis and underlying pathophysiology; those that are modifiable further serve as targets of therapy. Traditional RFs for cardiovascular disease (CVD), all described nearly half a century ago, are relatively few in number, limited to dyslipidemia, family history, hypertension, age, cigarette smoking, diabetes mellitus, obesity, and physical inactivity. Efforts to expand the epidemiological canon have met with limited success due to the high hurdle of causality."*

deGoma *et al.*, 2012 [123]

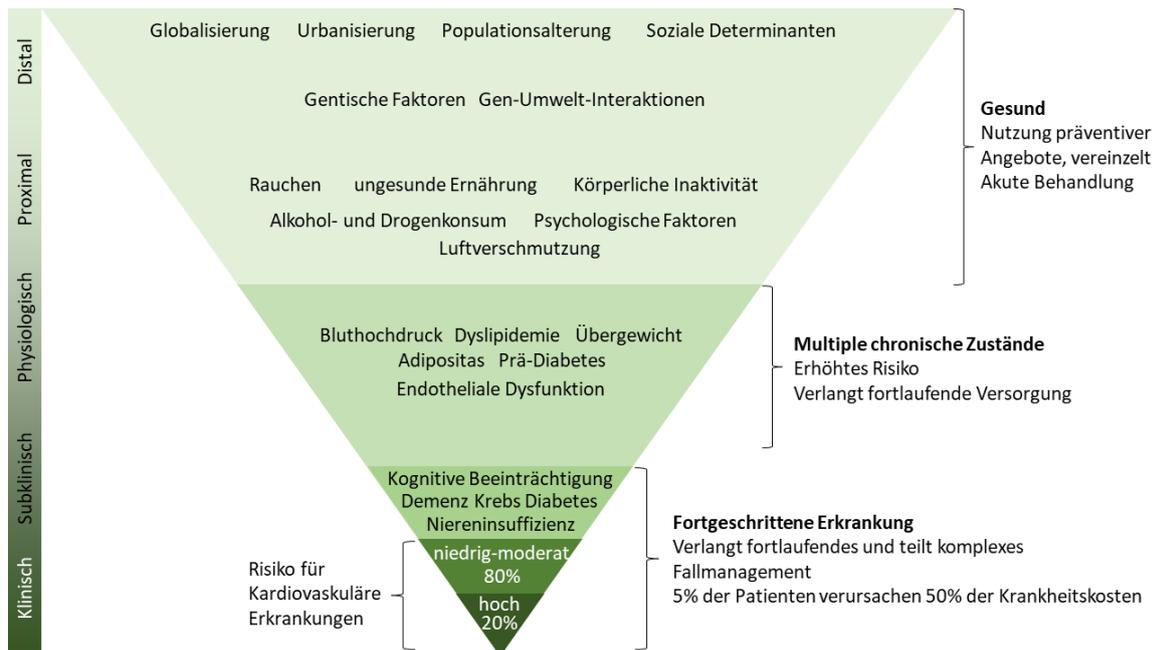
Der Einfluss dieser Risikofaktoren auf Populationsebene wurde in den weltweit größten Fall-Kontroll-Studien INTERHEART für koronare Herzerkrankung in 52 Ländern an 15.152 Fällen und 14.820 Kontrollen [124] und INTERSTROKE für Schlaganfall in 32 Ländern an 13.447 Fällen und 13.472 Kontrollen [107] mit Hilfe des PAF quantifiziert. Beide Studien identifizierten dieselben, potenziell modifizierbaren Risikofaktoren, nämlich Rauchen, abdominale Fettleibigkeit, fehlende tägliche Aufnahme von Obst und Gemüse, regelmäßiger Alkoholkonsum, fehlende regelmäßige körperliche Aktivität, psychosoziale Faktoren, ein erhöhtes ApoB/ApoA1- Verhältnis, Bluthochdruck und Diabetes mellitus, und für Schlaganfall vorherige kardiale Ereignisse. In INTERHEART wurden adjustierte PAF berechnet. Die Risikofaktoren für Herzinfarkt hatten kombiniert einen PAF von 90% für Männer und 94% für Frauen (INTERHEART) [124]. In INTERSTROKE wurden adjustierte und gemittelt sequenzielle PAF berechnet. Die Risikofaktoren für Schlaganfall hatten kombiniert einen PAF von 90.7% (INTERSTROKE) [107].

Auch die Global Burden of Disease-Studie, die die Inzidenz, Prävalenz und Lebensjahre mit Behinderung für 354 Erkrankungen und Verletzungen in 195 Ländern und Gebieten seit 1990 untersucht [125], liefert Evidenz, dass mehr als 90% der Schlaganfälle weltweit im Jahr 2013 dem kombinierten Effekt von modifizierbaren Risikofaktoren zugeschrieben werden können. Ein aktuelles Review über den Populationseinfluss von Risikofaktoren auf Schlaganfall schlussfolgert ebenfalls, dass potenziell modifizierbare Risikofaktoren einen substanziellen Einfluss auf Schlaganfall auf Populationsebene haben [126]. Ein großer Teil der kardiovaskulären Erkrankungsfälle und ihrer Folgen, wie Mortalität und Behinderungen, könnte folglich durch die gezielte Kontrolle modifizierbarer Risikofaktoren verhindert werden [126–128].

Schlaganfall ist, im Gegensatz zu KHK, eine akute Komplikation. Die Auswirkungen können potenziell durch eine optimale Notfallbehandlung minimiert werden. In den vergangenen Jahrzehnten wurde ein deutlicher Rückgang der Mortalität nach einem ischämischen Schlaganfall beobachtet, der unter anderem auf die Einführung von Stroke Units, die Verbesserung der Therapie, die Entwicklung evidenzbasierter und hoch-qualitativer Behandlungs-Guidelines in der Akutphase und die verbesserte Kontrolle der Risikofaktoren und zeitnahe Therapie nach dem Schlaganfall zurückgeführt wird [129–132]. Eine Verbesserung der Notfallbehandlung durch die frühzeitige Verwendung einfacher, klinischer Scores für Entscheidungen über die Einlieferung in spezialisierte Behandlungszentren und eine verbesserte Ärzteausbildung können ebenfalls zur Minderung der Schlaganfallfolgen beitragen [127, 133].

Es wurden deutliche Variationen der Prävalenz der Risikofaktoren und ihrer Effekte zwischen Regionen, Ethnien, Geschlechtern, Altersgruppen und der Schlaganfall-Pathologie festgestellt [137]. Dies erschwert die Schätzung des AF und erfordert die Entwicklung von zielgruppenspezifischen Strategien zur Prävention [126]. Dazu ist ein besseres Verständnis der Verteilungen, Effekte und der kausalen Zusammenhänge der Risikofaktoren erforderlich [137].

# 1. EINLEITUNG



**Abbildung 1.1:** Theoretische Modelle kausaler Verläufe und Potenziale für Präventionsansätze (angelehnt an [134] S. 166, [135] S. 5 und [136] S. 14).

## 1.5.3 Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Die Entwicklung von effektiven und effizienten Präventionsstrategien für kardiovaskuläre Erkrankung ist eine Hauptaufgabe des Gesundheitswesens (Public Health) und der Epidemiologie und rückt zukünftig weiter ins Zentrum der Forschung [138].

Es wird zwischen Strategien zur Primär- und zur Sekundärprävention unterschieden. Zur Primärprävention zählen diejenigen Programme, die das Einsetzen einer Erkrankung vorbeugen [139]. Zur Sekundärprävention zählen die Programme in Patienten mit KVE, die die Progression der Erkrankung verzögern [140]. Im Kontext von KVE sind die Grenzen zwischen Primär- und Sekundärprävention fließend, da die Reduktion der Risikofaktoren sowohl dem Einsetzen der Erkrankung als auch ihrer Progression gleichermaßen entgegenwirken kann [141].

### 1.5.3.1 Hochrisikoprävention

Im Rahmen der Framingham-Studie wurde eine Risikofunktion entwickelt, die die Basis von Risiko-Scores bildet und während der Patientenbehandlung Entscheidungen zur Risikofaktorinterventionen in Hochrisikogruppen unterstützen soll [142]. Auch eine an die deutsche Bevölkerung angepasste Version liegt vor [143]. Neben den Risiko-Scores wird der QStroke-Score für die Einordnung von Patienten in die Risikokategorien von Schlaganfall und transiente ischämische Attacken eingesetzt [144].

In den vergangenen 20 Jahren rückte mit der Weiterentwicklung dieser Scoringsysteme für das Hochrisiko-Screening die Hochrisikoprävention in den Fokus der Leitlinien zur Prävention von

KVE [135]. Auch aktuelle Untersuchungen innerhalb Deutschlands zeigen, dass der Fokus zur Prävention häufig auf den Hochrisikogruppen liegt und Präventionsmaßnahmen für KVE deutlich häufiger in der Sekundärprävention als in der Primärprävention erfolgen, also zu einem Zeitpunkt, nachdem bereits gesundheitliche Komplikationen aufgetreten sind. So wurde beobachtet, dass Ärzte in der Sekundärprävention häufiger Empfehlungen zu einem besseren Lebensstil, das heißt zu einer gesunden Ernährung (73.1% versus 43.9%), Gewichtsabnahme (69.2 versus 43.8%) oder einer höheren körperlichen Betätigung (71.4% versus 52.1%) aussprechen als in der Primärprävention [145]. Außerdem konnte beobachtet werden, dass das Erreichen von Behandlungszielen für KVE-Risikofaktoren auf Populationsebene insbesondere in den Bereichen körperliche Aktivität, Übergewicht und Management von Bluthochdruck und Hypercholesterinämie in Personen zwischen 30 und 39 Jahren deutliches Potenzial zur Verbesserung aufweist, also in einer Gruppe, die nicht zu den klassischen Hochrisikopatienten gehört [146].

Jedoch sind die größten Erfolge aus einer komplementären Strategie aus Hochrisiko- und Populationsprävention mit Priorität auf der Reduktion der Exposition von KVE Risikofaktoren in der gesamten Population zu erwarten [135], denn

- (a) der Anteil von Personen unter leichtem bis moderatem Risiko für KVE macht den Großteil der Bevölkerung aus und wird zukünftig für einen Großteil der KVE-Erkrankungen verantwortlich sein,
- (b) die Klassifizierung als "Niedrigrisiko-Patient" kann ein falsches Sicherheitsempfinden in den betroffenen Personen verursachen und so zu einem gesunkenen Enthusiasmus bei der eigenen Kontrolle eines gesunden Lebensstils führen,
- (c) abgesehen vom Tabakkonsum sind die meisten Hauptursachen für KVE und Schlaganfall, wie ungesunde Ernährung, sitzende Tätigkeiten und exzessiver Alkoholkonsum, nicht in den Screeningsystemen enthalten,
- (d) populationsweite Ansätze tragen einer Simulationsstudie zufolge mehr zur Senkung der KVE-Inzidenz bei als universelles Screening, so dass die beste Mischung aus populationsweiten und Hochrisiko-Ansätzen noch ermittelt werden muss,
- (e) Hochrisikoansätze können insbesondere in Ländern mit beschränkten Ressourcen aufgrund der Kosten- und Zeitintensivität weniger zum Einsatz kommen,
- (f) es gibt keine Evidenz, dass die Hochrisiko-Screenings alleine zur Prävention von Schlaganfall und KVE beitragen, währenddessen das Zusammenspiel aus Hochrisiko-Screening, Verhaltensempfehlungen und pharmakologischer Behandlung nachweislich eine Senkung des KVE-Risikos bewirkt,

- (g) selbst "Best-Case"-Szenarien der Hochrisiko-Prävention lassen nur die Senkung des populationsweiten KVE-Risikos um 11% erwarten und
- (h) viele der Ursachen für Schlaganfall und KVE sind sowohl bekannt als auch kontrollierbar, so dass die Rolle der Hochrisikoprävention weniger in der Primärprävention dieser Erkrankungen, sondern vielmehr in der Ergänzung zur Populationsprävention liegen sollte [135].

### 1.5.3.2 Populationsprävention

Anstatt den primären Fokus der Public-Health-Bestimmungen auf die Hochrisikoprävention zur Senkung der Schlaganfall- und KVE-Mortalität und -Morbidität zu legen wird also gefordert, die Ansätze zur Populationsprävention zu priorisieren:

*"We are not advocating that screening for CVD risk be abandoned but that the 'high-risk' approach should not be the prime focus of public health policy for primary stroke and CVD prevention. [...] Priority in the stroke and CVD [cardio vascular disease = KVE A.d.V.] primary prevention strategies should be given to the reduction of exposure to CVD risk factors of the whole population across the life course, regardless of the CVD risk, with the focus on behavioral and lifestyle risk factors [...]. Focusing on the 'high-risk group' alone will be addressing just the tip of the iceberg."*

Feigin *et al.*, 2020 [135]

Beispielsweise hat die Anpassung des Lebensstils das größte Potenzial zur Verhinderung von KVE. Empfehlungen, wie den Verzehr von Obst und Gemüse zu steigern, die Salzaufnahme zu senken, die körperliche Betätigung zu steigern und den Tabakkonsum einzustellen würden populationsweit zu einer Verbesserung der Gesundheit beitragen [104]. Die Verfügbarkeit von Maßnahmen wie dem AF zur Unterstützung der Entscheidungsfindung für die erfolgversprechendsten Angriffspunkte ist daher von besonderem Interesse.

### 1.5.3.3 Modellierung des PAF in der kardiovaskulären Epidemiologie

Die Modellierung des PAF im Kontext von KVE stellt aufgrund der Komplexität der kausalen Verläufe der Risikofaktoren eine besondere Herausforderung dar. Dabei ist für die unverzerrte Schätzung des PAF die Berücksichtigung von einer großen Anzahl von Variablen im statistischen Modell essenziell, wofür große Datensätze benötigt werden. Es sind aber nicht notwendigerweise alle Risikofaktoren modifizierbar, so dass eine Unterscheidung nötig ist zwischen Einflussfaktoren, für die ein PAF berechnet wird, und Störgrößen (hierzu zählen beispielsweise Confounder und Effektmodifikatoren), die ebenfalls im Modell zu berücksichtigen sind.

Die Effekte von Störgrößen werden zwar bei der statistischen Modellierung der relativen Assoziationsmaße auf die gleiche Weise berechnet wie die der Risikofaktoren und nur bei der Interpretation aus konzeptueller Sicht unterschieden [147]. Bei der Berechnung des PAF müssen jedoch die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen wieder berücksichtigt werden, damit die epidemiologische Bedeutung der Risikofaktoren auf Populationsebene nicht über- oder unterschätzt wird. Darüber hinaus sind Patienten häufig bezüglich mehrerer Risikofaktoren gleichzeitig exponiert, so dass mehrere Ursachen für die Entstehung der Erkrankung in Frage kommen. Aus der Vielzahl der verfügbaren Ansätze zur PAF-Berechnung ist also derjenige Berechnungsansatz zu identifizieren, der diesen biologischen und methodischen Ansprüchen bestmöglich gerecht wird. Ein tiefgreifendes mathematisches und konzeptionelles Verständnis der AF-Konzepte ist also von entscheidender Bedeutung für den Erfolg entsprechender Untersuchungen.

### 1.5.4 In dieser Arbeit verwendete Datensätze

In dieser Arbeit werden zwei Datensätze deutscher Studien zu KVE verwendet: die ProscIS-Studie und der deutsche Arm der EUROASPIRE IV-Studie.

#### 1.5.4.1 ProscIS-Studie

Die Prospektive Kohorte inzidenter Schlaganfälle ("Prospective Cohort with Incident Stroke", ProscIS) ist eine Beobachtungsstudie von Patienten mit erstmaligem Schlaganfall, die in zwei unabhängigen Zentren in Deutschland (im Zentrum für Schlaganfall-Forschung der Charité-Universitätsklinik Berlin und am Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung des Klinikums der Ludwigs-Maximilians-Universität München) durchgeführt wurde. Die Zielsetzung von ProscIS ist die Entwicklung von Prädiktionsmodellen unterschiedlicher Komplexität zur Vorhersage eines kombinierten, vaskulären Endpunktes aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod aus vaskulärer Ursache innerhalb von drei Jahren nach erstmaligem Schlaganfall. Details zu ProscIS werden in Abschnitt 7.1 zusammengefasst dargestellt. Detaillierte Informationen sind in der zugehörigen Publikation von Liman *et al.* [148] zu finden.

#### 1.5.4.2 EUROASPIRE IV-Studie

Die "European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events" (EUROASPIRE) ist eine multizentrische Querschnittsstudie an Patienten mit KHK und Individuen mit erhöhtem Risiko für KVE.

Seit 1995 wurden fünf Erhebungen durchgeführt: EUROASPIRE I zwischen 1995 und 1997 in neun Ländern, EUROASPIRE II zwischen 1999 und 2000 in 15 Ländern, EUROASPIRE III zwischen 2006 und 2009 in 22 Ländern, EUROASPIRE IV zwischen 2012 und 2015 in 26 Ländern,

und EUROASPIRE V zwischen 2016 und 2018 in allen an EUROASPIRE I-III teilnehmenden Ländern [149].

Die Zielsetzung von EUROASPIRE IV ist die Untersuchung der Umsetzung der Handlungsrichtlinien zur Prävention von KVE der Europäischen Gesellschaften in der Praxis. Hierzu werden Lebensstil, Risikofaktoren und therapeutische Behandlung von Patienten mit KHK beschrieben [150, 151].

Der Deutsche Arm der EUROASPIRE IV-Studie umfasst Patienten aus den Landkreisen Würzburg, Kitzingen, Main-Spessart und Main-Tauber, die innerhalb von 6 Monaten bis 3 Jahren vor der Baseline-Untersuchung aufgrund eines elektiven oder notfallmäßigen koronaren Ereignisses stationär behandelt wurden. Details zu EUROASPIRE werden in Abschnitt 9.1 zusammengefasst. Detaillierte Informationen sind in den zugehörigen Publikationen zu finden [145, 152–157].

### 1.6 Zielstellung und Forschungsfragen

Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, das Verständnis des PAF zu erhöhen und damit die korrekte Verwendung und Interpretation in der Praxis zu erleichtern. Dabei liegt der Fokus auf dem gsPAF für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig in Querschnitts- und Kohortenstudien. Der assoziierte Risikoanteil in Exponierten (AFE), der in Fall-Kontroll-Studien zum Einsatz kommt, ist nicht Teil der Untersuchungen und wird daher im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Innerhalb von vier Projekten werden zehn Forschungsfragen beantwortet.

#### 1.6.1 Projekt 1: Aufarbeitung bisheriger Forschungsarbeiten zum PAF und gsPAF und Entwicklung einer Matrixdarstellung

Der PAF ist eines der komplexesten statistischen Maße in der Epidemiologie [3–5]. Derzeit gibt es jedoch kein Fachbuch, das einen Überblick über die zahlreichen verschiedenen Ansätze und Konzepte für die Schätzung des PAF gibt. Die Auswahl einer passenden Methode für eine spezifische Anwendungssituation erfordert jedoch detailliertes Wissen über die methodischen und konzeptionellen Besonderheiten und die Interpretation der Ansätze.

Sich durch die Vielzahl der methodischen Publikationen über den PAF zu arbeiten, um einen Überblick über die Einsatzgebiete der verfügbaren Methoden zu erlangen, ist insbesondere aufgrund der zahlreichen verschiedenen mathematischen Darstellungsformen und der variierenden konzeptionellen Standpunkte sowohl zeitintensiv als auch methodisch eine Herausforderung.

Im Zentrum des ersten Projektes steht daher die Aufarbeitung der Konzepte von PAF und gsPAF sowie deren Abgrenzung voneinander in Bezug auf Intention, Definition, Modellvoraussetzungen und -annahmen und Interpretation. Dabei sind für den Einsatz des PAF in der epidemiologischen Forschung zu kardiovaskulären Erkrankungen besonders die verfügbaren Strategien (a) zur

Berücksichtigung von Störgrößen, (b) zur Konfidenzintervallschätzung des PAF für die verschiedenen Studientypen (Fall-Kontroll-, Querschnitts- und Kohortenstudie), (c) zur Schätzung des PAF für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig und (d) zum Umgang mit Subgruppen, die mehrere Risikofaktoren gleichzeitig tragen, von Interesse.

Der zweite Teil dieses Projektes behandelt den gsPAF als Spezialfall des PAF. Der gsPAF wird in der Praxis zunehmend häufiger verwendet, da er die Additivitätseigenschaft besitzt, was ihn augenscheinlich intuitiver und leichter zu interpretieren macht als nicht-additive PAF-Schätzer. Die Berechnung des gemittelt sequenziellen PAF als Mittelwert der sequenziellen PAF über alle denkbaren Sequenzen geht jedoch mit speziellen Modellvoraussetzungen und -annahmen einher, die auch in der Interpretation berücksichtigt werden müssen. Eine Reihe von Autoren bemühte sich mit Hilfe von fiktiven Beispielen und Interpretationsvorschlägen um ein besseres Verständnis des Ansatzes, indem sie das modellfreie Pendant des gsPAF beschrieben, das basierend auf relativen Risikomaßen definiert ist [83, 84, 88]. Sechs Software-Pakete für die Schätzung des gsPAF wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten in R, SAS und Stata entwickelt, die den Anwendern den Einsatz der Methode in der Praxis erleichtern sollen. Die aus der Modellierung resultierenden Besonderheiten finden jedoch aktuell in den Diskussionen der Publikationen empirischer Studiendaten noch keine Berücksichtigung. In der INTERSTROKE-Studie [107] beispielsweise wird neben dem adjustierten PAF der gsPAF mit dem 2016 implementierten Paket *averisk* [158] für die Statistik-Software *R* berechnet. Doch die Schätzergebnisse des PAF und des gsPAF werden trotz ihrer unterschiedlichen mathematischen Definitionen auf die gleiche Art interpretiert. Auch in keiner anderen Studie zu Schlaganfall oder KVE, in denen der gsPAF zum Einsatz kommt, ist eine Interpretation oder Diskussion der gsPAF-Schätzwerte unter Berücksichtigung der Modellannahmen erfolgt.

In einer aktuellen Studie, die verschiedene Konzepte zur PAF-Schätzung gegenüberstellt, wird darüber hinaus diskutiert, ob die Interpretation des gsPAF als ein PAF überhaupt angemessen ist [81].

Es besteht also eine Diskrepanz zwischen den methodischen und konzeptionellen Entwicklungen in der PAF- und gsPAF-Forschung und der Übersetzung der Erkenntnisse in die Praxis. Diese Entwicklung könnte auf die Unübersichtlichkeit der Literatur aufgrund der vielen verschiedenen Bezeichnungen und mathematischen Darstellungsformen zurückzuführen sein. Darüber hinaus könnte auch die Komplexität der Berechnung für ein ungenügendes Verständnis verantwortlich sein.

Das zweite wichtige Ziel dieser Arbeit ist es also, zu einem besseren Verständnis des gsPAF und seiner Interpretation beizutragen. Zu diesem Zweck werden zuerst alle verfügbaren modellfreien und modellbasierten Berechnungsansätze recherchiert und erstmals in einer mathematisch einheitlichen Symbolik dargestellt. Hierbei werden auch die bisher erarbeiteten Konzepte zur

## 1. EINLEITUNG

---

Varianz- und Konfidenzintervallschätzung, zur Berücksichtigung von Störgrößen sowie die mathematischen Eigenschaften des gsPAF berücksichtigt.

Anschließend wird eine Darstellungsform des modellfreien Schätzers des gsPAF entwickelt, die auf der Risikodifferenz anstelle des Risikoverhältnisses basiert, so dass die Formeln übersichtlicher werden. Diese Darstellung beruht auf einer gewichteten Summe der stratum-spezifischen PAF, die die zuvor genannte "faire" Zuweisungsregel widerspiegelt.

Die entstehenden Gewichte lassen sich dann in einer Gewichte-Matrix zusammenfassen, welche wiederum zwei praktische Vorteile hat: (a) Implizite Modellannahmen lassen sich in dieser Matrix direkt ablesen und (b) Gewichte-Matrizen verschiedener Partialisierungsansätze können verglichen und damit die Abweichungen der Methoden quantifiziert werden. Diese Abweichungen können beispielsweise durch unterschiedliche Konzepte hinsichtlich der Effektzerlegung (additiv vs. multiplikativ) oder der Rolle der Risikofaktoren (sequenzielle, gleichmäßige oder proportionale Zuweisungsregeln) entstehen.

In Projekt 1 werden die folgenden Forschungsfragen beantwortet:

*Frage 1: Welche Möglichkeiten der Schätzung des PAF stehen zur Verfügung?*

*Frage 2: Welche Möglichkeiten zur Schätzung des gsPAF stehen zur Verfügung?*

*Frage 3: Wie lässt sich der gsPAF als gewichtete Summe der stratum-spezifischen PAF mittels Matrixschreibweise darstellen und interpretieren und mit anderen Verfahren vergleichen?*

Zur Beantwortung der Fragen 1 und 2 erfolgt eine ausführliche Aufarbeitung der vorhandenen Literatur. Bei der Recherche für Frage 1 wird besonderes Augenmerk auf die Interpretation des PAF, auf die verfügbaren Ansätze zur Schätzung des adjustierten PAF für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig, auf die Möglichkeiten zur Konfidenzintervallschätzung für die verschiedenen epidemiologischen Studientypen und auf die konzeptionellen Unterschiede zwischen Adjustierungs- und Partialisierungsmethoden gelegt. Für die Beantwortung der Frage 2 werden alle verfügbaren Informationen über die modellfreien und modellbasierten Möglichkeiten Punktschätzung des gsPAF, über die Varianz- und Konfidenzschätzer und über die mathematischen Eigenschaften des gsPAF zusammengetragen. Darüber hinaus wird recherchiert, welche Software-Pakete mit welchen Optionen für die Schätzung des gsPAF existieren stehen und welche Weiterentwicklungen des gsPAF-Konzeptes verfügbar sind.

Für die Beantwortung der Frage 3 erfolgt die Herleitung der Darstellung des gsPAF auf Basis von stratum-spezifischen PAF über die Risikodifferenz sowie die Zusammenfassung der Gewichte in einer für den gsPAF spezifischen Gewichte-Matrix. Ein Berechnungsbeispiel wird angeführt um die mathematische Theorie und die damit einhergehenden Modellannahmen zu verdeutlichen. Anhand dieses Beispiels wird neben dem gsPAF außerdem das Konzept des sequenziellen und

des proportionalen PAF veranschaulicht. Außerdem wird der Vergleich verschiedener Ansätze durch die Gegenüberstellung der zugehörigen Gewichte-Matrizen beschrieben und ebenfalls am Beispiel veranschaulicht.

### 1.6.2 Projekt 2: Untersuchung der Abhängigkeit von Schätzergebnissen des PAF von der Schätzmethode am Beispiel der ProCIS-Studie

Eine Studie aus dem Jahr 1997 stellte den sequenziellen und den gemittelt sequenziellen PAF dem Adjustierungsansatz gegenüber und belegte, dass die Verfahren auf derselben Datengrundlage zu numerisch unterschiedlichen Schätzungen für dieselben Faktoren führen. Darüber hinaus wurden in der Studie Situationen identifiziert, die zu unterschiedlichen Rangfolgen der Risikofaktoren (entsprechend der Größenordnung der PAF-Schätzungen) führen [82]. Auch in späteren Studien wurde beobachtet, dass die Auswahl des Schätzverfahrens die Höhe des PAF und die Rangfolge beeinflusst [81, 159].

Im zweiten Projekt wird daher untersucht, ob und wie die Ergebnisse der PAF-Schätzungen basierend auf unterschiedlichen Berechnungsmethoden miteinander verglichen werden können.

Die Forschungsfragen in Projekt 2 lauten wie folgt:

*Frage 4: Sind die Ergebnisse verschiedener Schätzmethoden für den PAF miteinander vergleichbar oder wirkt sich die Wahl der Berechnungsmethode auf das numerische Ergebnis der PAF-Schätzung aus?*

*Frage 5: Sind die Ränge der Risikofaktoren entsprechend ihrer Bedeutung auf Populationsebene vergleichbar, oder sind sie abhängig von der Auswahl der Schätzmethode?*

Zur Beantwortung dieser Fragen werden drei Schätzverfahren des PAF hinsichtlich der Größenordnung und Rangfolge der Schätzwerte miteinander verglichen:

- Der PAF aus der doppelt robusten Schätzung gehört zu den Adjustierungsverfahren. Er liefert bei potenzieller Missspezifikation des Regressionsmodells ein robusteres Schätzergebnis als die gewöhnliche, binär-logistische Regression. Er erfüllt nicht per Definition die Additivitätseigenschaft.
- Der PAF basierend auf einem generalisierten, additiven Regressionsmodell verspricht bei Abwesenheit von Interaktionen die Additivität der Schätzergebnisse [70].
- Der gemittelt sequenzielle PAF basiert auf einer gewöhnlichen, binär-logistischen Regression. Additivität wird bei diesem Ansatz durch die Partialisierung des PAF in Strata mit mehr als einem Risikofaktor forciert.

Die Berechnungen erfolgen am Beispiel der ProsCIS-Studie über den Populationseinfluss von Baselinefaktoren auf das Outcome Tod oder funktionelle Abhängigkeit ein Jahr nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall. Der PAF wird mit den drei Berechnungsansätzen jeweils für die Risikofaktoren einzeln und für die Risikofaktoren gemeinsam (a) über den kombinierten Faktor und (b) über die Summe der risikofaktorspezifischen PAF berechnet.

### 1.6.3 Projekt 3: Untersuchung der Performanz von Punktschätzern und Konfidenzintervallen des gsPAF

Es liegen bis dato keine Informationen über die Performanz von modellbasierten oder modellfreien Punktschätzern des gsPAF vor. Obwohl asymptotische Formeln für die Varianz des modellfreien und modellbasierten Schätzers für den gsPAF mit und ohne Adjustierung für Störgrößen zur Verfügung stehen, sind die Schätzer und zugehörige asymptotische Konfidenzintervalle derzeit in keiner Software implementiert. Ebenso fehlen Simulationsstudien über die Performanz von asymptotischen Konfidenzintervallschätzern des gsPAF.

Um asymptotische Konfidenzintervalle für einen Schätzer zu entwickeln, sind Annahmen über die Verteilung des Schätzers notwendig. Der gsPAF ist asymptotisch normalverteilt, in kleinen Stichproben kann die Verteilung jedoch von der Normalverteilung abweichen [11, 36]. Resamplingbasierte Konfidenzintervalle stellen eine sinnvolle Alternative insbesondere für die Schätzung in kleinen Stichproben dar, da sie ohne Verteilungsannahmen auskommen. Die Überlegenheit resamplingbasierter gegenüber asymptotischen Konfidenzintervallen wurde im Kontext des PAF bereits gezeigt [91, 160]. Es ist außerdem bekannt, dass die gleichzeitige Selektion von Variablen zusammen mit der Parameterschätzung an ein und demselben Datensatz zu Verzerrungen der Schätzwerte führen kann [39], so dass in diesem Fall die Verwendung von resamplingbasierten Konfidenzintervallen für die Parameterschätzung empfohlen wurde [161].

Das Ziel dieses Projektes ist daher die Charakterisierung modellfreier und modellbasierter Punktschätzer und resamplingbasierter Konfidenzintervallschätzer für den gsPAF bezüglich der Performanz in Situationen, die insbesondere in der kardiovaskulären Epidemiologie typisch sind. Die Forschungsfragen in diesem Projekt lauten wie folgt:

*Frage 6: Wie ist die Performanz des modellfreien und modellbasierten Punktschätzers für den gsPAF in Abhängigkeit von der Stichprobengröße, der Prävalenz des Outcomes, der Prävalenz und Effektstärke der Risikofaktoren, der stochastischen Abhängigkeit der Risikofaktoren und ihrer Effekte auf das Outcome, der Vollständigkeit des statistischen Modells und des Outcome-Mechanismus?*

*Frage 7: Wie ist die Performanz der resamplingbasierten Konfidenzschätzer für den gsPAF in Abhängigkeit von der Stichprobengröße, der Prävalenz des Outcomes, der Prävalenz und*

*Effektstärke der Risikofaktoren und ihrer Effekte auf das Outcome sowie vom Outcome-Mechanismus?*

Für die Beantwortung der Fragen 6 und 7 wird eine Simulationsstudie durchgeführt. Die Performanz der modellfreien und modellbasierten Schätzer des gsPAF wird anhand von Bias, empirischem Standardfehler und mittlerem quadratischen Fehler beurteilt. Die Performanz der resamplingbasierten Konfidenzschätzer für den gsPAF wird anhand der Überdeckungswahrscheinlichkeit, der Bias-korrigierten Überdeckungswahrscheinlichkeit und der Konfidenzintervallweite beurteilt. Die Performanz der Schätzer wird in verschiedenen Datensituationen analysiert, in denen die Vorgaben hinsichtlich

- der Prävalenz des Outcomes,
- der Prävalenz der Risikofaktoren,
- der stochastischen (Un-) Abhängigkeit der Risikofaktoren untereinander,
- der Effektstärke der Risikofaktoren auf das Outcome,
- dem Vorliegen von Interaktionseffekten,
- der Vollständigkeit des statistischen Modells und
- des Outcome-Mechanismus

variiert werden.

### **1.6.4 Projekt 4: Punkt- und Intervallschätzung des gsPAF in EUROASPIRE IV mit Performanzuntersuchung, Stichprobenumfangsplanung und Interpretationsvorschlägen**

Die Verwendung des gsPAF ist nur dann sinnvoll, wenn die geforderten Modellvoraussetzungen und -annahmen erfüllt sind. Dieser Aspekt muss bei der Auswahl der Methodik und während der Datenanalyse berücksichtigt werden. Auch für die Interpretation ist das Verständnis der Modellannahmen sowie die korrekte Interpretation der Schätzergebnisse im biologischen Zusammenhang von wesentlicher Bedeutung.

Eine typisches Bild in der Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen ist eine komplexe Abhängigkeitsstruktur zwischen den Risikofaktoren untereinander und mit dem Outcome. Derzeit verfügbare  $R$ -Funktionen zur Schätzung des gsPAF sind so implementiert, dass nur binärlogistische Regressionsmodelle ohne Interaktionsterme berechnet werden können. Hiermit geht eine starke Annahme über den Mechanismus der Krankheitsentstehung einher. Ob Funktionen aus Softwarepaketen, die keine Option zur Berücksichtigung von Interaktionstermen haben, die

## 1. EINLEITUNG

---

komplexe Abhängigkeitsstruktur der Risikofaktoren überhaupt abbilden können, muss daher im Laufe der Datenanalyse sorgfältig überprüft werden.

Derzeit ist keine Software zur Stichprobenumfangsplanung oder Poweranalyse für den gsPAF verfügbar. Auch in der Literatur sind derzeit keine Publikationen zu finden, die nach der Schätzung des gsPAF die Performanz der Schätzverfahren validieren. Die Gewährleistung einer guten Performanz durch eine Stichprobenumfangsplanung und die Evaluierung der Schätzergebnisse durch eine Poweranalyse sind ein unverzichtbares Qualitätsmerkmal in Beobachtungsstudien und sollten sowohl in Primär- als auch in Sekundärdatenauswertungen durchgeführt werden.

In Projekt 4 erfolgt die Demonstration der modellfreien und modellbasierten gsPAF-Schätzung unter Berücksichtigung der in den Projekten 1 und 3 gewonnenen Erkenntnisse. Die Ergebnisse werden anschließend einer umfassenden Methodenkritik unterzogen.

Die Forschungsfragen in diesem Projekt lauten wie folgt:

*Frage 8: Passen die Modellannahmen der verwendeten Methoden zu den biologischen Mechanismen in der vorliegenden Stichprobe?*

*Frage 9: Wie lässt sich die Performanz der Methoden nach der Datenanalyse untersuchen?*

*Frage 10: Wie kann die erforderliche Stichprobengröße für eine zuverlässige Schätzung ermittelt werden?*

Am Beispiel der EUROASPIRE IV-Studie erfolgt mit Hilfe der modellfreien und modellbasierten Schätzer des gsPAF die Untersuchung des Einflusses von Baselinefaktoren auf das Auftreten rekurrenter kardiovaskulärer Ereignisse auf Populationsebene nach erstmaliger Hospitalisierung im Rahmen einer Sekundärdatenanalyse.

Für die Beantwortung der Frage 8 wird die Modellanpassung der Regressionsmodelle überprüft und die Angemessenheit der Modellannahmen des gsPAF diskutiert. Für die Beantwortung der Frage 9 kommt eine Simulationsstudie basierend auf den Verteilungsparametern des EUROASPIRE IV-Datensatzes zum Einsatz. Die Performanz der Punktschätzer wird anhand von Bias, empirischem Standardfehler und mittlerem quadratischen Fehler, und die Performanz der Konfidenzschätzer anhand von Überdeckungswahrscheinlichkeit, Bias-korrigierter Überdeckungswahrscheinlichkeit und Konfidenzintervallweite beurteilt. Anschließend dient die Simulationsstudie der Berechnung der für eine zuverlässige Schätzung von Punkt- und Konfidenzschätzern für den gsPAF erforderliche Stichprobengröße, um Frage 10 zu beantworten.

## 1.7 Struktur der Arbeit

**Überblick** Die Kapitel 2, 3 und 4 enthalten die theoretischen Grundlagen zu relativen Risikomaßen und die Ergebnisse des Projektes 1 zum PAF und gsPAF. Anschließend werden in den beiden Kapiteln 5 und 6 die Methoden für die Simulationsstudie und die statistische Analyse der empirischen Daten erläutert. Die Ergebnisse der Projekte 2 bis 4 sind in den Kapiteln 7, 8 und 9 dargestellt. Die Diskussion der Forschungsergebnisse erfolgt in Kapitel 10. Abschließend werden in Kapitel 11 die Schlussfolgerungen aus dieser Arbeit gezogen.

In **Kapitel 2** werden die in dieser Arbeit verwendeten mathematischen Grundbegriffe des Risikos und der Chance, sowie die daraus abgeleiteten Assoziationsmaße Risikodifferenz, Risikoverhältnis und Chancenverhältnis definiert. Die Schätzung von Konfidenzintervallen ist auch bei diesen scheinbar einfachen Maßen keine triviale Aufgabe. Um die Besonderheiten bei der Konfidenzintervallschätzung zu verdeutlichen, erfolgt neben den Definitionen der oben genannten Maße jeweils auch eine kurze Zusammenfassung des derzeit aktuellen Forschungsstandes zur Konfidenzintervallschätzung.

In den **Kapiteln 3 und 4** werden die Ergebnisse aus Projekt 1 vorgestellt. **Kapitel 3** hat einen Übersichtscharakter. Hier werden (a) die drei bekannten, univariaten Darstellungen des PAF, (b) verschiedene Strategien für die Adjustierung für Störgrößen, (c) Möglichkeiten zur Schätzung von Konfidenzintervallen in den verschiedenen Studientypen (Fall-Kontroll-, Querschnitts- und Kohortenstudie) und (d) die Schätzung des PAF für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig mit Hilfe von Adjustierungsansätzen und mit additiven Ansätzen adressiert. Das Kapitel enthält außerdem eine Erörterung der Terminologie und Interpretation des PAF. In **Kapitel 4** liegt der Fokus auf einer ausführlichen Beschreibung des gsPAF. Hier werden (a) die modellfreien und modellbasierten Schätzer des gsPAF, (b) die mathematischen Eigenschaften des Schätzers, (c) die Varianz- und Konfidenzschätzer und (d) die verfügbare Software zur Schätzung des gsPAF adressiert. Die Veranschaulichung des Konzeptes erfolgt anhand von einfachen, fiktiven Beispielen. Anschließend werden die Modellvoraussetzungen und -annahmen sowie die daraus resultierenden Implikationen für die Interpretation diskutiert. Abschließend wird die Schreibweise des gsPAF als Produkt aus einer Gewichte-Matrix mit dem Vektor der stratum-spezifischen PAF eingeführt.

In den **Kapiteln 5 und 6** werden die Methoden für die Simulationsstudie und für die statistische Analyse der empirischen Studiendaten vorgestellt. **Kapitel 5** enthält (a) die Festlegung der in der Simulationsstudie untersuchten Punkt- und Konfidenzschätzer, (b) die Beschreibung der angestrebten statistischen Eigenschaften und (c) die verwendeten statistischen Maße zur Bewertung der statistischen Eigenschaften. Weiterhin erfolgt in diesem Kapitel die Planung des Simulationsumfangs und die Beschreibung der Datengenerierung für die Simulationsstudie. In

## 1. EINLEITUNG

---

**Kapitel 6** werden die zur Identifizierung von Risikofaktoren für schlechtes Outcome und zur Berechnung des Populations-assoziierten Risikoanteils verwendeten Methoden und Software-Pakete beschrieben.

In **Kapitel 7** werden die Ergebnisse aus Projekt 2 über die Abhängigkeit von Schätzergebnissen des PAF von der Modellwahl am Beispiel der ProsCIS-Studie vorgestellt.

In **Kapitel 8** werden die Ergebnisse aus Projekt 3 vorgestellt. Hier wird zuerst der Zusammenhang zwischen biologischen Interaktionen, stochastischer Abhängigkeit und Interaktionstermen im Regressionsmodell mit Hilfe von Simulationen untersucht. Anschließend wird die Performanz von modellfreien und modellbasierten Schätzer des gsPAF und resamplingbasierten Konfidenzintervallen im Rahmen einer umfangreichen Simulationsstudie charakterisiert.

In **Kapitel 9** werden die Ergebnisse aus Projekt 4 vorgestellt. Die Punkt- und Konfidenzintervallschätzung des gsPAF erfolgt exemplarisch an Daten des deutschen Arms der EUROASPIRE IV-Studie unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Projekten 1 und 3. Anschließend wird in einer umfassenden Methodenkritik die Modellanpassung und die Performanz der verwendeten Methoden evaluiert und eine exemplarische Stichprobenumfangsplanung mit Hilfe der Simulationsstudie durchgeführt. Zudem erfolgt die Erörterung der Modellvoraussetzungen und -annahmen und die Interpretation der Ergebnisse.

Das **Kapitel 10** enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse der Forschungsprojekte, ihre Diskussion im statistischen und epidemiologischen Kontext sowie einen Ausblick auf weiterführende Forschungsfragen.

In **Kapitel 11** werden die Schlussfolgerungen aus den gewonnenen Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit für die Anwendung des (gemittelt sequenziellen) Populations-assoziierten Risikoanteils in der Epidemiologie und Public Health Forschung dargestellt.

## Kapitel 2

# Definition absoluter und relativer Risikomaße

Der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Risikofaktoren und dem Auftreten eines Ereignisses von Interesse (häufig auch als *Outcome* bezeichnet) wird in epidemiologischen Studien anhand von absoluten und relativen Risikomaßen beschrieben. Die mathematischen Grundlagen sind in den Fachbüchern über Biometrie und medizinische Statistik beziehungsweise Biostatistik ausführlich beschrieben [17, 162–164].

Im folgenden Kapitel werden die für diese Arbeit relevanten Definitionen eingeführt, da sie für die Herleitung des Populations-assoziierten Risikoanteils in Kapitel 3 benötigt werden. Es werden das Risiko (auch absolutes Risiko oder Prävalenz beziehungsweise Inzidenz genannt) sowie die Chance vorgestellt. Außerdem werden die relativen Maße Risikodifferenz, Risikoverhältnis und Chancenverhältnis adressiert. Es erfolgt die Beschreibung der absoluten und relativen Risikomaße in univariaten Situationen mit dichotomen Ziel- und Einflussgrößen. Zusätzlich werden die Möglichkeiten zur Schätzung von Konfidenzintervallen zu den jeweiligen Punktschätzern und die dabei auftretenden Besonderheiten kurz erörtert, sowie der aktuelle Stand der Forschung hinsichtlich der Methodenauswahl zusammengefasst. Eine Übersicht über die Verfügbarkeit der Implementierungen zur Konfidenzintervallschätzung für die relativen Risikomaße in den Statistikprogrammen (CIA, R, SAS, SPSS, Stata, StatXact) ist online verfügbar [165].

### 2.1 Risiko und Chance

#### 2.1.1 Definition und Punktschätzung

Die Beobachtung des Auftretens oder Nichtauftretens eines Ereignisses von Interesse, beispielsweise einer Erkrankung oder Tod, lässt sich als eine dichotome (auch *binäre*) Zufallsgröße  $Y$  darstellen mit den Werten  $y = 0$  wenn kein Outcome vorliegt und  $y = 1$  wenn Outcome vorliegt.

## 2. DEFINITION ABSOLUTER UND RELATIVER RISIKOMASSE

---

Die zugehörigen Wahrscheinlichkeiten sind

$$P(Y = y) = \begin{cases} p & \text{falls } y = 1 \\ 1 - p & \text{falls } y = 0. \end{cases}$$

Der Vektor  $(Y_1, \dots, Y_N)$  stochastisch unabhängig und identisch verteilter Zufallsgrößen  $Y_i = Y$  für  $i = 1, \dots, N$  heißt Stichprobe vom Umfang  $N$  über  $Y$ . Jede Realisierung  $(y_1, \dots, y_N)$  wird als konkrete Stichprobe bezeichnet.

Die Wahrscheinlichkeit  $p$  ist das *absolute Risiko* für das Auftreten des Ereignisses. Sie ist auf dem abgeschlossenen Intervall  $[0, 1]$  definiert, kann also auch die Werte 0 und 1 annehmen.

Die Anzahl der Individuen mit eingetretenem Ereignis in einer Stichprobe der Größe  $N$  wird beschrieben durch die Summe  $x = \sum_{i=1}^N y_i$ . Die zugehörige Zufallsgröße  $X$  besitzt die Wahrscheinlichkeitsfunktion

$$P(X = x) = B(x; p, N) = \binom{N}{x} p^x (1 - p)^{N-x}.$$

Die assoziierte Wahrscheinlichkeitsverteilung ist die Binomialverteilung. Der Erwartungswert von  $X$  ist  $E(X) = Np$  und die Varianz  $V(X) = Np(1 - p)$ . Ein Maximum-Likelihood-Schätzer für das absolute Risiko  $p = P(Y = 1)$  ist  $\hat{p} = \frac{x}{N}$  [162].

Die Wahrscheinlichkeit  $p$  wird in der empirischen Forschung in Abhängigkeit des Studiendesigns auf zwei Arten interpretiert:

Als *Prävalenz* beschreibt sie das Auftreten eines Ereignisses in der Population zu einem bestimmten Zeitpunkt (*Punktprävalenz*) oder in einem definiertem Zeitintervall (*Periodenprävalenz*) [17, 162]. Als *Inzidenz* beschreibt sie das Auftreten eines Ereignisses innerhalb eines definierten Beobachtungszeitraumes, welches zu Beginn des Beobachtungszeitraumes nicht prävalent ist [17, 162]. Schätzungen für die Inzidenz einer Erkrankung können der Definition folgend nur im Rahmen von Studien mit einer Nachverfolgungszeit (also in prospektiv ausgerichteten Studien wie Kohortenstudien und Interventionsstudien) erfolgen. Zur Berücksichtigung der Dynamik einer Population, d.h. des variablen Eintretens in oder Austretens aus einer Studie, wird bei der Berechnung der Inzidenz in der Berichterstattung empirischer Untersuchungen häufig die Zeit unter Risiko anstelle der Anzahl  $N$  der Studienteilnehmer verwendet [17].

Die Begriffe prospektiv und retrospektiv können auf zwei Arten verstanden werden: zum einen bezogen auf die Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen Risikofaktor und Outcome und zum anderen bezogen auf die Strategie zur Datenerfassung. In dieser Arbeit werden die Begriffe prospektiv und retrospektiv im ursprünglichen Sinne der Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen Risikofaktor und Outcome verwendet. Für weitere Informationen wird auf Feinstein (1959) verwiesen [166].

In Abgrenzung vom Risiko, das die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses beschreibt, ist die *Chance* definiert als Quotient aus der Wahrscheinlichkeit  $p$  für das Eintreten des

Ereignisses und der zugehörigen Gegenwahrscheinlichkeit  $1 - p$ :

$$c = \frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)} = \frac{p}{1 - p}.$$

Sie wird geschätzt durch den Quotienten der Häufigkeiten von eingetretenen und nicht eingetretenen Ereignissen  $\hat{c} = \frac{x}{N-x}$  und nimmt Werte auf dem offenen Intervall  $(0, \infty)$  an. Der Wert Null gehört nicht zum Wertebereich der Chance. Die Chance ist also der Faktor, um den sich die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses gegenüber der des Nichteintretens unterscheidet.

Das Risiko  $p$  lässt sich im univariaten Fall aus der Chance über die Formel

$$p = \frac{c}{c + 1}$$

berechnen [163].

### 2.1.2 Konfidenzintervallschätzung

Ein Konfidenzintervall zum Niveau  $1 - 2\alpha$  (also ein  $(1 - 2\alpha)100\%$ -Konfidenzintervall) soll den wahren Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von  $(1 - 2\alpha)100\%$  überdecken und dabei möglichst präzise sein, das heißt eine kleine Konfidenzintervallweite haben. Beispielsweise kann man  $\alpha = 0,025$  wählen, dann ist  $(1 - 2\alpha)100\% = 95\%$ .

Zur Herleitung eines solchen  $(1 - 2\alpha)100\%$ -Konfidenzintervalls für  $\hat{p}$  gibt es eine Vielzahl verschiedener Ansätze. Die obere und untere Grenze  $\hat{p}_u$  und  $\hat{p}_o$  des Konfidenzintervalls nach *Clopper* und *Pearson* erhält man beispielsweise unter Berücksichtigung der Binomialverteilung der Zufallsgröße  $X$  durch Lösen der Gleichungen

$$\hat{p}_u = \sum_{a=x}^N B(a; \hat{p}, N) = \alpha \quad \text{und} \quad \hat{p}_o = \sum_{a=0}^x B(a; \hat{p}, N) = \alpha. \quad [167]$$

Basierend auf diesem exakten Ansatz sind weitere, komplexere Verfahren zur Konfidenzintervallschätzung verfügbar [168, 169]. Für große Stichproben ist die Berechnung des *Wald*-Konfidenzintervalls [170] durch Approximation der Binomialverteilung mit der Normalverteilung möglich. Dieses Konfidenzintervall ist nicht auf  $(0, 1)$  beschränkt, sondern kann 0 unter- und 1 überschreiten, wenn der Schätzwert  $\hat{p}$  nahe an 0 oder 1 liegt [162], so dass eine vernünftige Interpretation des Ergebnisses verloren geht ("Overshooting" genannt).

Eine weitere Berechnung von Konfidenzgrenzen ist durch *logit*-Transformation der Chance des Eintretens des Ereignisses unter Anwendung der Delta-Methode und Slutskys Theorem mit anschließender Rücktransformation über die Exponentialfunktion möglich [162]. Darüber hinaus

## 2. DEFINITION ABSOLUTER UND RELATIVER RISIKOMASSE

---

können basierend auf der sogenannten *Edgeworth*-Erweiterung der *logit*-Transformation von  $\hat{p}$  Konfidenzgrenzen geschätzt werden [171].

Die Beschreibung des exakten, des Wald- und des *logit*-Konfidenzintervalls findet man üblicherweise in den Standardfachbüchern [172] und auch in den Softwarepaketen zur Stichprobenumfangsplanung wie beispielsweise *PASS* [173]. Jedoch fehlt in diesen Quellen häufig eine Diskussion der Eigenschaften der Konfidenzintervallschätzer hinsichtlich der Überdeckungswahrscheinlichkeit und der Konfidenzintervallweite in Abhängigkeit von der Stichprobengröße  $N$  und der Wahrscheinlichkeit  $p$ .

Mit Hilfe von computerbasierten Simulationsstudien zeigten mehrere Autoren, dass das Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson zu konservativ ist, das heißt es weist eine so hohe Konfidenzintervallweite auf, dass die Wahrscheinlichkeit, den wahren Wert nicht zu überdecken, weniger als 5% ist [168, 172]. Das Wald-Konfidenzintervall zeigt grundsätzlich eine schlechte Überdeckungswahrscheinlichkeit, insbesondere wenn  $\hat{p}$  nahe an 0 oder 1 liegt [174]. Aus diesem Grund wird von der Verwendung grundsätzlich abgeraten [170, 174–176]. Das *logit*-Konfidenzintervall hat selbst für kleine Stichproben ( $N=50$ ) eine zufriedenstellende Überdeckungswahrscheinlichkeit, sofern  $p$  nicht in der Nähe von 0 oder 1 liegt, jedoch ist das Konfidenzintervall ebenfalls zu konservativ [170]. In einer umfassenden Untersuchung der oben genannten Konfidenzintervallschätzer zusammen mit den Arkussinus-, Bayes-HPD-, Likelihood-Ratio-, (modifizierten) Wilson-, Agresti-Coull-, und (modifizierten) Jeffreys-Konfidenzintervall stellte sich heraus, dass das Konfidenzintervall nach Wilson [177] und das Jeffreys-Intervall [170] für kleine Stichproben (die Autoren nennen hier Fallzahlen von 40 und kleiner), sowie das Intervall nach Agresti und Coull [172] für große Stichproben die beste Wahl zur Konfidenzintervallschätzung sind [170]. In Zhou *et al.* (2008) wird empfohlen die Schätzmethode abhängig von der Wahrscheinlichkeit  $p$  auszuwählen: liegen keine Informationen über  $p$  vor oder liegt  $p$  nahe an 0 oder 1, dann ist das Intervall basierend auf der Edgeworth-Erweiterung zu bevorzugen, und liegt  $p$  nahe an 0.5, so ist das Intervall nach Agresti und Coull zu bevorzugen [171]. Die Wahl eines geeigneten Schätzers für die Ereigniswahrscheinlichkeit  $p$  ist also von  $p$  selbst und dem Stichprobenumfang abhängig.

Risiko und Chance werden verwendet, um eine Aussage über die Frequenz des Auftretens eines Ereignisses treffen zu können [178]. Um zu untersuchen, ob Risikofaktoren bei der Entstehung von Erkrankungen eine Rolle spielen, ist es üblich, die Frequenz des Auftretens von Erkrankungen innerhalb der Gruppen der Ausprägungen des Risikofaktors zu berechnen und miteinander zu vergleichen. Der Einfachheit halber werden an dieser Stelle ein dichotomes Outcome und ein dichotomer Risikofaktor betrachtet.

Sei  $Y$  wie zuvor der zu untersuchende Zielparameter, über den im Rahmen einer empirischen Untersuchung Erkenntnisse gewonnen werden sollen. Die Beobachtung des Vorliegens eines Risi-

Exposition	Outcome		
	positiv ( $Y = 1$ )	negativ ( $Y = 0$ )	
liegt vor ( $E = 1$ )	$a$	$b$	$n_1 = a + b$
liegt nicht vor ( $E = 0$ )	$c$	$d$	$n_0 = c + d$
	$x_1 = a + c$	$x_0 = b + d$	$N = a + b + c + d$

**Tabelle 2.1:** Allgemeine  $2 \times 2$  Kreuztabelle zur Darstellung der Häufigkeiten von Ziel- und Einflussgröße in einer Stichprobe der Größe  $N$ .

kofaktors von Interesse (auch *Exposition* genannt), lässt sich als eine Zufallsgröße  $E$  darstellen mit Werten  $e = 0$  wenn der Risikofaktor nicht vorliegt und  $e = 1$  wenn er vorliegt. Die zugehörigen Wahrscheinlichkeiten sind

$$P(E = e) = \begin{cases} q & \text{falls } e = 1 \\ 1 - q & \text{falls } e = 0. \end{cases}$$

Der Vektor  $(E_1, \dots, E_N)$  stochastisch unabhängig und identisch verteilter Zufallsgrößen  $E_i = E$  für  $i = 1, \dots, N$  heißt Stichprobe vom Umfang  $N$ . Jede Realisierung  $(e_1, \dots, e_N)$  wird als konkrete Stichprobe bezeichnet.

Zur Darstellung der gemeinsamen Verteilung der Zielgröße  $Y$  und der Exposition  $E$  in einer Stichprobe der Größe  $N$  eignet sich die Kreuztabelle (Tabelle 2.1) [8, 163].

$a, b, c$  und  $d$  sind die beobachteten Häufigkeiten der gemeinsamen Verteilung von  $Y$  und  $E$ .  $n_1$  und  $n_0$  sind die Häufigkeiten des Auftretens beziehungsweise Nichtauftretens der Exposition  $E$  und  $x_1$  und  $x_0$  sind die Häufigkeiten des Auftretens beziehungsweise Nichtauftretens der Zielgröße  $Y$ .

Die bedingten Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten des zu beobachtenden Ereignisses innerhalb der Gruppen, die durch die Ausprägungen der Einflussgröße definiert werden (auch *Strata* genannt), werden mit  $p_0 := P(Y = 1|E = 0)$  und  $p_1 := P(Y = 1|E = 1)$  beschrieben. Sie sind binomialverteilt mit Wahrscheinlichkeiten  $p_s$

$$P(X_s = x_s) = B(x_s; p_s, n_s) = \binom{n_s}{x} p_s^x (1 - p_s)^{n_s - x}$$

für  $s = 0, 1$  und haben Erwartungswert  $\mathbb{E}(X_s) = n_s p_s$  und Varianz  $\mathbb{V}(X_s) = n_s p_s (1 - p_s)$  [162]. Die Häufigkeiten  $n_0, n_1, x_0, x_1$  sind je nach Studientyp Zufallsgrößen oder feste Größen: In Fall-Kontroll-Studien sind  $x_0$  und  $x_1$  fest, bei anderen Studiendesigns sind sie Zufallsgrößen. In der randomisierten Interventionsstudie sind  $n_0$  und  $n_1$  fest, bei anderen Studiendesigns sind sie in der Regel Zufallsgrößen [8]. Dementsprechend sind auch die Varianzen der Punktschätzer der relativen Risikomaße zwischen den Studientypen verschieden, was wiederum Auswirkungen auf die Herleitung von Konfidenzintervallen hat [8].

Maße für die Beschreibung des Zusammenhangs der Exposition mit einem dichotomen Outcome sind unter anderem die Risikodifferenz, das Risikoverhältnis und das Chancenverhältnis. Diese

## 2. DEFINITION ABSOLUTER UND RELATIVER RISIKOMASSE

---

Assoziationsmaße beschreiben die Verteilung des Outcomes in Exponierten im Verhältnis zu Nichtexponierten und ermöglichen so die Identifizierung von Gruppen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten eines Ereignisses. Die Maße werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt und die Möglichkeiten zur Konfidenzintervallschätzung beschrieben.

### 2.2 Risikodifferenz

#### 2.2.1 Definition und Punktschätzung

Die Risikodifferenz nach *Berkson* [179] ist definiert als die Differenz der Risiken für Outcome im bezüglich des Risikofaktors  $E$  exponierten und nicht exponierten Teil der Population

$$\begin{aligned} RD &= P(Y = 1|E = 1) - P(Y = 1|E = 0) \\ &= p_1 - p_0. \end{aligned} \tag{2.1}$$

Diese Differenz spiegelt den Anteil an der Ereigniswahrscheinlichkeit wider, der mit dem Vorliegen des Risikofaktors in Verbindung steht und nimmt Werte im abgeschlossenen Intervall  $[-1, 1]$  an. Sie ist auch als *Risikoexzess* bekannt [163] und erhielt in der Vergangenheit gelegentlich sogar die Bezeichnung *attributables Risiko* [5, 16].

Eine konsistente und asymptotisch erwartungstreue Schätzung für 2.1 erhält man durch Ersetzen der Risiken  $p_i$  durch die beobachteten Anteile  $\hat{p}_i$  in der Stichprobe [162]

$$\hat{RD} = \hat{p}_1 - \hat{p}_0 = \frac{a}{n_1} - \frac{c}{n_0}.$$

Neben Berksons Risikodifferenz sind auch die *Populations-Risikodifferenz* und *Sheps' relative Risikodifferenz* bekannt, diese kommen jedoch in der Praxis selten zum Einsatz [5]. Ein kurzer Blick auf die Definitionen lohnt sich dennoch, da man ihnen bei der Definition des attributablen Risikoanteils wieder begegnet.

Die *Populations-Risikodifferenz* (oder *Populations-Risikoexzess*) ist das Produkt des Risikoexzesses

$$\begin{aligned} PRD &= P(E = 1) \cdot \{P(Y = 1|E = 1) - P(Y = 1|E = 0)\} \\ &= q \cdot (p_1 - p_0) \end{aligned} \tag{2.2}$$

mit der Wahrscheinlichkeit  $q$  für das Vorliegen der Exposition. Sie nimmt Werte im abgeschlossenen Intervall  $[-1, 1]$  an [17]. Die Formel (2.2) wird interpretiert als die Wahrscheinlichkeit für das auf Populationsebene gemeinsame Auftreten des Risikoexzesses mit dem Risikofaktor und beschreibt eine unbedingte Wahrscheinlichkeit (im Sinne von "keine bedingte Wahrscheinlichkeit").

*Sheps' relative Risikodifferenz* ist definiert als Quotient aus dem Risikoexzess und der Wahrscheinlichkeit für das Nichteintreten des Ereignisses

$$\begin{aligned} RRD &= \frac{RD}{P(Y = 0|E = 0)} \\ &= \frac{p_1 - p_0}{1 - p_0} \end{aligned} \quad (2.3)$$

und nimmt Werte im abgeschlossenen Intervall  $[0, 1]$  an [180]. Sie beschreibt also den Anteil an der Wahrscheinlichkeit des Nichtauftretens des Zielereignisses, der mit der Nichtexposition des Einflussfaktors in Verbindung steht. Die Risikodifferenz kann in Querschnittsstudien und in prospektiven Studien berechnet werden [8].

### 2.2.2 Konfidenzintervalle für Berksons Risikodifferenz

Unter Zuhilfenahme der asymptotischen Theorie lässt sich für große Stichproben ein *Wald*-Konfidenzintervall herleiten, das aus der Faltung der asymptotischen Normalverteilung von  $\hat{p}_0$  und  $\hat{p}_1$  zur asymptotischen Verteilung von  $\hat{p}_1 - \hat{p}_0$  entsteht [162]

$$\hat{p}_1 - \hat{p}_0 \stackrel{d}{\approx} \mathcal{N}\left(p_1 - p_0, \frac{p_1 \cdot (1 - p_1)}{n_1} + \frac{p_0 \cdot (1 - p_0)}{n_0}\right).$$

Die Varianz lässt sich durch

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\hat{p}_1 \cdot (1 - \hat{p}_1)}{n_1} + \frac{\hat{p}_0 \cdot (1 - \hat{p}_0)}{n_0} \quad (2.4)$$

konsistent schätzen. Das Konfidenzintervall basierend auf der Normalverteilungsannahme des Punktschätzers ist gegeben durch

$$(\hat{\theta}_u, \hat{\theta}_o) = \hat{\theta} \pm z_{1-\alpha/2} \hat{\sigma} \quad (2.5)$$

mit  $\theta = p_1 - p_0$  und  $\hat{\theta} = \hat{p}_1 - \hat{p}_0$ . Dieses Konfidenzintervall ist nicht auf  $(-1, 1)$  beschränkt, sondern kann Werte  $\leq -1$  und  $\geq 1$  annehmen. Darüber hinaus sind die Stichprobenumfänge  $n_1$  und  $n_0$  im Varianzschätzer (2.4) und folglich auch im Konfidenzintervall (2.5) enthalten. Damit hängt die Verteilung von  $\hat{p}_1 - \hat{p}_0$  von den Beobachtungen in den Strata der Exposition ab, so dass die Konfidenzintervalle für die Risikodifferenz zwischen verschiedenen Stichproben nur dann vergleichbar sind, wenn die Randhäufigkeiten übereinstimmen. Das Wald-Konfidenzintervall geht aus der asymptotischen Annäherung der Binomialverteilung mit der Normalverteilung hervor, so dass die Anwendung eine große Stichprobe voraussetzt. Zudem basiert es auf der Annahme der Normalverteilung des Schätzwertes, welche in der Praxis nicht durch das Ziehen einer einzelnen Stichprobe überprüfbar ist.

## 2. DEFINITION ABSOLUTER UND RELATIVER RISIKOMASSE

---

Eine Übersicht weiterer Möglichkeiten zur Konfidenzintervallschätzung für die Risikodifferenz findet man in Fagerland *et al.* [165]. Hier werden weitere approximative Konfidenzintervalle wie das Agresti-Caffo-Intervall, der Newcombe hybrid score und der Miettinen-Nurminen asymptotic score sowie exakte unbedingte Intervalle wie das Santner-Snell-, das Chan-Zhang- und das Agresti-Min-Intervall hinsichtlich ihrer Überdeckungswahrscheinlichkeit und Konfidenzintervallweite charakterisiert.

Für kleine Stichproben ( $n_i \leq 30$  pro Gruppe) empfehlen die Autoren den Newcombe hybrid score, das Agresti-Caffo- oder das Agresti-Min-Konfidenzintervall. Liegt der Schätzwert in der Nähe von 0 oder 1, so hat das Agresti-Min-Intervall die beste Performanz in Bezug auf die Überdeckungswahrscheinlichkeit.

Für mittlere bis große Stichproben ( $n_i > 30$  pro Gruppe) sind das Agresti-Caffo-, das Miettinen-Nurminen-Intervall, oder der Newcombe hybrid score am besten geeignet. Liegt der Schätzwert nahe bei 0 oder 1, so hat der Newcombe hybrid score die beste Performanz in Bezug auf die Überdeckungswahrscheinlichkeit.

Vergleicht man die Aussage über "kleine" Stichproben in diesem Abschnitt mit der in Abschnitt 2.1.2 so fällt auf, dass hier Stichprobengrößen von 30 *pro Gruppe*, das heißt bei zwei Gruppen eine Stichprobe von 60, als klein angesehen werden, während bei der Konfidenzintervallschätzung für Berksons Risikodifferenz eine Gruppe von 40-50 und kleiner als kleine Stichprobe angesehen wird. Hier wird bereits deutlich, dass der Ausdruck "kleine Stichprobe" keine allgemeingültige Aussage enthält, sondern immer in Bezug zu dem zu schätzenden Parameter zu sehen ist. Im Allgemeinen gilt: je einfacher ein statistisches Maß gestaltet ist, desto geringere Stichprobengrößen genügen für eine performante Schätzung.

### 2.3 Risikoverhältnis

#### 2.3.1 Definition und Punktschätzung

Das Risikoverhältnis (engl. risk ratio, RR)

$$\begin{aligned} RR &= \frac{P(Y = 1|E = 1)}{P(Y = 1|E = 0)} \\ &= \frac{p_1}{p_0} \end{aligned} \tag{2.6}$$

ist der Quotient der bedingten Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten des Ereignisses in den beiden Strata der dichotomen Exposition und hat den Wertebereich  $(0, \infty)$ . Das Risikoverhältnis (2.6) kann konsistent, aber in kleinen Stichproben nicht erwartungstreu geschätzt werden durch

$$\hat{RR} = \frac{\hat{p}_1}{\hat{p}_0} = \frac{a/n_1}{c/n_0} = \frac{an_0}{cn_1}.$$

Das Risikoverhältnis kann in Querschnittsstudien und in prospektiven Studien berechnet werden [8].

### 2.3.2 Konfidenzintervalle für das Risikoverhältnis

Die Herleitung einer Wahrscheinlichkeitsverteilung für den Quotienten zweier Zufallsgrößen ist nicht möglich. Stattdessen lässt sich die *log*-Transformation des *RR* in die Differenz der logarithmierten Risiken der beiden Strata der Exposition zerlegen. Diese Differenz lässt sich in großen Stichproben konsistent und asymptotisch erwartungstreu schätzen lässt. Zudem kann eine asymptotische Verteilung abgeleitet werden, so dass das Wald-Konfidenzintervall für  $\log RR$  unter Annahme einer Normalverteilung berechnet werden kann. Für Details siehe [162]. Die erhaltenen Konfidenzgrenzen lassen sich durch Rücktransformation mit der Exponentialfunktion berechnen, beinhalten aber die Stichprobenumfänge  $n_1$  und  $n_0$ , so dass auch für dieses Maß die Konfidenzintervalle verschiedener Stichproben nicht miteinander vergleichbar sind, sofern  $n_0, n_1$  sich unterscheiden.

Weitere Möglichkeiten zur asymptotischen Schätzung von Konfidenzintervallen stehen zur Verfügung und wurden im Rahmen von computerbasierten Simulationsstudien miteinander verglichen [165, 181–183]. Auch resamplingbasierte Methoden stehen zur Verfügung [184]. Die logarithmische Transformation [181] und das Gart-Konfidenzintervall [185] zeigen eine gute Performanz [181]. Die Bayes-Methode [183] hat auch in schwierigen Berechnungssituationen wie beispielsweise bei Separation oder bei geringen Ereigniswahrscheinlichkeiten eine gute Performanz [182]. Darüber hinaus weisen auch der Koopman asymptotic score [186, 187] und das Agresti-Min exact unconditional Intervall [188] in den meisten Datenkonstellationen eine gute Performanz auf [165]. Die Erweiterung der Fieller-Methode unter Normalverteilungsannahme [189] zeigt hingegen keine gute Performanz [181, 182].

## 2.4 Chancenverhältnis

### 2.4.1 Definition und Punktschätzung

Das Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) ist der Quotient der Chancen für das Auftreten des Ereignisses in den beiden Strata einer dichotomen Exposition

$$\begin{aligned} OR &= \frac{P(Y = 1|E = 1)/P(Y = 0|E = 1)}{P(Y = 1|E = 0)/P(Y = 0|E = 1)} \\ &= \frac{p_1/(1 - p_1)}{p_0/(1 - p_0)}. \end{aligned} \tag{2.7}$$

## 2. DEFINITION ABSOLUTER UND RELATIVER RISIKOMASSE

---

und hat den Wertebereich  $(0, \infty)$ . Eine konsistente Schätzung erfolgt über

$$\begin{aligned}\hat{OR} &= \frac{\hat{p}_1/(1 - \hat{p}_1)}{\hat{p}_0/(1 - \hat{p}_0)} \\ &= \frac{\hat{p}_1 \cdot (1 - \hat{p}_0)}{\hat{p}_0 \cdot (1 - \hat{p}_1)}\end{aligned}$$

Dies ist jedoch kein Maximum-Likelihood-Schätzer [163, 190].

Das Chancenverhältnis wurde ursprünglich für retrospektiv ausgerichtete Studien, das heißt Fall-Kontroll-Studien entwickelt, da hier kein Risikoverhältnis berechnet werden kann. Die binär-logistische Regressionsmodellierung dient der Berechnung des OR in multivariaten Situationen und bietet die Möglichkeit, auch metrische Parameter und Interaktionsterme zu berücksichtigen. Aus diesem Grund wird das Maß mittlerweile bevorzugt auch in prospektiv ausgerichteten Studien eingesetzt. Die Herausforderung dabei besteht in der korrekten Spezifizierung der Regressionsgleichung passend zum zugrundeliegenden biologischen Mechanismus.

Im Deutschen findet man für "Odds Ratio" entweder den neutralen oder den femininen Genus. In der vorliegenden Arbeit wird in Anlehnung an den neutralen Genus des Begriffes "Chancenverhältnis" auch die Abkürzung "OR" mit neutralem Genus verwendet.

### 2.4.2 Konfidenzintervalle für das Chancenverhältnis

Durch *log*-Transformation lässt sich das *OR* in die Differenz der logarithmierten Chancen der beiden Strata der Exposition zerlegen, die sich in großen Stichproben konsistent und asymptotisch erwartungstreu schätzen lässt. Zudem kann eine asymptotische Verteilung abgeleitet werden, so dass das Wald-Konfidenzintervall für  $\log OR$  unter Annahme einer Normalverteilung berechnet werden kann. Für Details siehe Lachin (2000) [162]. Die erhaltenen Konfidenzgrenzen lassen sich durch Rücktransformation mit der Exponentialfunktion berechnen, beinhalten aber die Stichprobenumfänge  $n_1$  und  $n_0$ , so dass auch für dieses Maß die Konfidenzintervalle verschiedener Stichproben nicht miteinander vergleichbar sind, sofern sich  $n_0, n_1$  unterscheiden.

Weitere Möglichkeiten zur Schätzung von Konfidenzintervallen stehen zur Verfügung und wurden im Rahmen von computerbasierten Simulationsstudien miteinander verglichen [165, 190–193].

Das Woolf-Konfidenzintervall [194] zeigt eine gute Performanz hinsichtlich der Überdeckungswahrscheinlichkeit [190, 191]. Von den asymptotischen Konfidenzintervallen zeigt das Konfidenzintervall nach Gart [191] die beste Performanz in Hinblick auf das Erreichen der vorgegebenen Überdeckungswahrscheinlichkeit bei gleichzeitig möglichst kleiner Konfidenzintervallweite [165]. Sofern man eine Überdeckungswahrscheinlichkeit knapp unter dem nominalen Level akzeptiert, ist das Baptista-Pike mid-p Konfidenzintervall [195, 196] den *logit*-Konfidenzintervallen überlegen und wird für alle Stichprobengrößen empfohlen [165].

## 2.5 Abschließende Bemerkungen zur Konfidenzintervallschätzung

In den vorangegangenen Abschnitten wurde deutlich, dass die Auswahl einer geeigneten Methode zur Konfidenzintervallschätzung selbst für das Risiko  $p$  nicht trivial ist. Zudem stehen schon für den univariaten Fall für alle vorgestellten Maße zahlreiche Möglichkeiten zur Konfidenzintervallschätzung zur Verfügung. Die einfachsten Konfidenzschätzer (exakte, Wald- und *logit*-Konfidenzintervalle) findet man üblicherweise in den Standard-Fachbüchern [172]. Diese haben jedoch häufig unerwünschte Eigenschaften, wie das Verfehlen des 95%-Levels oder hohe Konfidenzintervallweiten. Die Auswahl des am besten zur Datensituation passenden Schätzers für ein 95%-Konfidenzintervall kann von der Stichprobengröße und diversen Verteilungsaspekten der Ziel- und Einflussgrößen abhängig sein. Computerbasierte Simulationsstudien sind daher ein wichtiges Werkzeug, um die Performanz von Konfidenzintervallschätzern in Bezug auf die Überdeckungswahrscheinlichkeit und die Konfidenzintervallweite unter Variation relevanter Verteilungsparameter zu untersuchen und alternative Ansätze miteinander zu vergleichen. Eine solche Simulationsstudie wird in Kapitel 8 für den gemittelt sequenziellen Populations-assoziierten Risikoanteil durchgeführt. Darüber hinaus helfen Simulationsstudien außerdem im konkreten Anwendungsfall bei der Auswahl der Überprüfung der Performanz und der Auswahl der am besten zur Datensituation passenden Methode. Ein solches Vorgehen wird in Kapitel 8 für die Punkt- und Konfidenzschätzer des gemittelt sequenziellen Populations-assoziierten Risikoanteil im Rahmen der Analyse der EUROASPIRE IV-Studie demonstriert.

Die Angabe eines Wahrscheinlichkeitsraumes mit  $RD$ ,  $RR$  oder  $OR$  als Wahrscheinlichkeit ist nicht möglich, so dass sich keine wahrscheinlichkeitstheoretisch anschauliche Interpretation für diese Maße finden lässt [163]. In die Berechnung von Konfidenzgrenzen für  $RD$ ,  $RR$  und  $OR$  fließen die Randhäufigkeiten  $n_1$  und  $n_0$  mit ein. Die entstehenden *bedingten* Konfidenzintervalle erfordern die Berücksichtigung dieser Besonderheit bei der Interpretation und erlauben eine Extrapolation nur auf Populationen mit identischen Randhäufigkeiten. Der Vergleich von aus verschiedenen Stichproben gewonnenen Konfidenzintervallen mit unterschiedlichen Randhäufigkeiten ist aus mathematischer Sicht nicht plausibel.

## **2. DEFINITION ABSOLUTER UND RELATIVER RISIKOMASSE**

---

## Kapitel 3

# Der Populations-assozierte Risikoanteil

Die Einleitung bot bereits einen ersten Einblick in die Entwicklung des PAF seit den 1950er Jahren und in die zahlreichen verfügbaren Methoden zur Modellierung in univariaten und multivariaten Situationen. In diesem Kapitel werden die wichtigsten Konzepte des PAF noch einmal detailliert vorgestellt. Das Kapitel 3 dient primär dazu, eine Übersicht über die verschiedenen Ansätze zur PAF-Schätzung zu geben. Die mathematische Darstellung steht nicht im Vordergrund und ist deshalb kurzgehalten.

Im ersten Abschnitt erfolgt die Definition des PAF in der univariaten Situation auf drei verschiedene aber mathematisch äquivalente Arten. Anschließend werden die Strategien zur Berechnung des PAF für einen Risikofaktor unter Adjustierung für Störgrößen erklärt und die Möglichkeiten zur Konfidenzintervallschätzung für die verschiedenen epidemiologischen Studientypen vorgestellt.

Da insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen eine Vielzahl von Ursachen haben, werden die Ansätze zur Schätzung des PAF für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig als kombinierte Faktoren und für die Risikofaktoren einzeln beschrieben sowie die Eigenschaft der Additivität erläutert. Den Abschluss des Kapitels bildet eine Erörterung der konzeptionellen Aspekte des PAF und ihrer Implikationen für die korrekte Interpretation.

### 3.1 Univariate Definition

Der PAF ist als ein kausales Maß gedacht, wird also für Risikofaktoren berechnet, die einen Einfluss auf die Entstehung des Outcomes haben [10].

Es sei wieder  $Y$  ein dichotomes Outcome und  $Y = 0$  bezeichne das Nichtvorliegen des Ereignisses von Interesse und  $Y = 1$  bezeichne dessen Vorliegen. Und es sei erneut  $E$  ein dichotomer Risikofaktor und bezeichne  $E = 0$  das Nichtvorliegen des Risikofaktors und  $E = 1$  dessen Vorliegen. Nach dem Satz der totalen Wahrscheinlichkeit lässt sich  $P(Y = 1)$  als Summe der Schnittmengen

### 3. DER POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

von  $Y = 1$  mit allen Kategorien  $i = 0, 1$  von  $E$  darstellen (siehe dazu Abbildung 3.1)

$$P(Y = 1) = \sum_i P(Y = 1 \cap E = i).$$

Mit dem Satz von Bayes

$$P(Y = 1 \cap E = i) = P(E = i)P(Y = 1|E = i)$$

folgt

$$P(Y = 1) = \sum_i P(E = i)P(Y = 1|E = i).$$

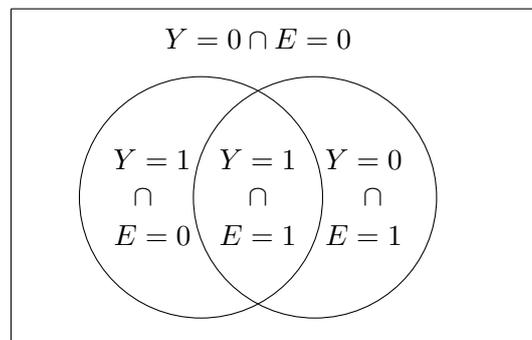
Die hypothetische (H) Wahrscheinlichkeit für Outcome, wäre die Exposition nicht existent und somit niemand in der Population dem Risikofaktor  $E$  ausgesetzt gewesen, wird mit  $P(Y_0 = 1)$  bezeichnet. Im Kontext der kausalen Inferenz wird diese Größe als kontrafaktische Outcome-Prävalenz (*counterfactual outcome prevalence*) bezeichnet [197].

Der PAF ist definiert als

$$PAF_H = \frac{P(Y = 1) - P(Y_0 = 1)}{P(Y = 1)}. \quad (3.1)$$

Man beachte, dass  $P(Y = 1)$  eine beobachtbare Größe und  $P(Y_0 = 1)$  eine hypothetische, also nicht beobachtbare Größe ist.

Um den Anteil an der Wahrscheinlichkeit für  $Y = 1$ , der durch den Effekt des Risikofaktors  $E$  erklärt werden kann, dennoch schätzen zu können, wird die Wahrscheinlichkeit  $P(Y_0 = 1)$  durch die Ereigniswahrscheinlichkeit in Nichtexponierten  $P(Y = 1|E = 0)$  approximiert [72, 197, 198].



**Abbildung 3.1:** Venn-Diagramm für einen Risikofaktor und Outcome.

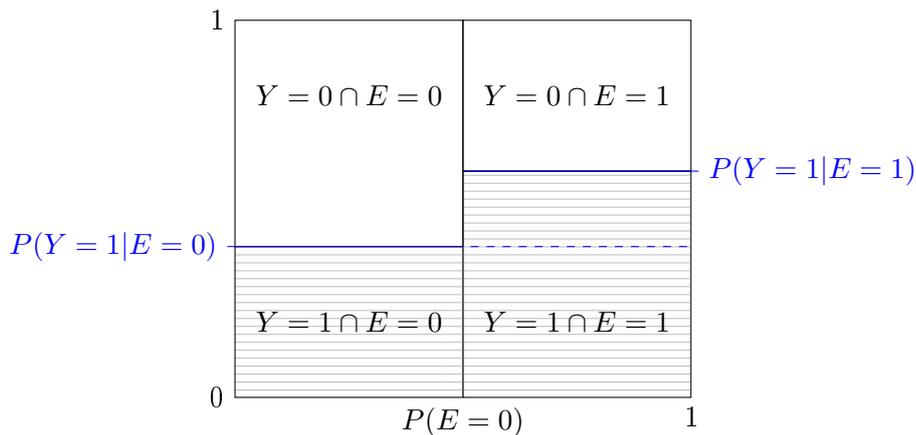
Für den PAF ergibt sich dann

$$\begin{aligned}
 PAF &= \frac{P(Y = 1) - P(Y = 1|E = 0)}{P(Y = 1)} \\
 &= \frac{p - p_0}{p}.
 \end{aligned}
 \tag{3.2}$$

$PAF_H$  und  $PAF$  sind in Beobachtungsstudien nicht identisch [197].

Mit Hilfe eines skalierten Venn-Diagramms lässt sich der PAF veranschaulichen, indem die betrachtete Stichprobe  $\Omega$  entsprechend der vorliegenden Eigenschaften ( $Y$  und  $E$ ) skaliert dargestellt wird [28]. Sei dazu  $\Omega$  in einem Rechteck mit einer Fläche  $P(\Omega) = 1$  wie in Abbildung 3.2 dargestellt. Auf der Abszisse ist die Verteilung des dichotomen Risikofaktors von Interesse dargestellt, wobei die Wahrscheinlichkeit  $P(E = 0)$  die Grenze zwischen den beiden Kategorien des Risikofaktors  $E$  markiert (vertikale Linie bei  $P(E = 0)$ ). Diese Einteilung ist mit Hilfe von Stratifizierung (Kreuzklassifizierung) auf beliebig viele kategorielle Risikofaktoren erweiterbar. Auf der Ordinate wird die Ereigniswahrscheinlichkeit stratifiziert nach den beiden Kategorien des Risikofaktors ( $P(Y = 1|E = 0)$  und  $P(Y = 1|E = 1)$ ) angegeben. Die grau schraffierten Regionen beschreiben also die Anteile der Subgruppen, in denen das Ereignis beobachtet wurde ( $Y = 1$ ). Die gestrichelte blaue Linie unterteilt den Anteil an Exponierten in

- den der Grunderkrankungsrate  $P(Y = 1|E = 0)$  entsprechenden Anteil unterhalb und
- den dem Risikofaktor  $E = 1$  assoziierten Anteil oberhalb der gestrichelten blauen Linie.



**Abbildung 3.2:** Skaliertes Venn-Diagramm für die univariate Situation (angelehnt an [28]).

Der Zähler der Formel (3.2) wurde 1970 im Fachbuch "Epidemiology: Principles and Methods" von MacMahon und Pugh [17] mit Inzidenzraten beschrieben und als *attributable Risiko* bezeichnet. Für die vorliegende Arbeit wurde die Darstellung mit Inzidenzraten in eine Darstellung mit bedingten und unbedingten Wahrscheinlichkeiten überführt.

### 3. DER POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

Eine konsistente Schätzung für 3.2 erhält man durch Ersetzen der Risiken  $p$  und  $p_0$  durch die beobachteten Anteile  $\hat{p}$  und  $\hat{p}_0$  in der Stichprobe [162]

$$\begin{aligned} PAF &= \frac{\hat{p} - \hat{p}_0}{\hat{p}} \\ &= \frac{x/N - c/n_0}{x/N}. \end{aligned}$$

Die ersten Aufzeichnungen über den PAF lassen sich in die 1950er Jahre zurückverfolgen [10, 13–15]. Levins Darstellung von 1953 unterscheidet sich von Formel (3.2) und ist eine Funktion der Prävalenz des Risikofaktors  $E$  und des Risikoverhältnisses  $RR$

$$\begin{aligned} PAF &= \frac{P(E = 1) \cdot (RR - 1)}{P(E = 1) \cdot (RR - 1) + 1} \\ &= \frac{q \cdot (RR - 1)}{q \cdot (RR - 1) + 1}, \end{aligned} \tag{3.3}$$

hierbei bezeichnen  $q = P(E = 1)$  die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Risikofaktors  $E$  und  $RR = \frac{p_1}{p_0}$  das Risikoverhältnis, das heißt den Quotienten aus den bedingten Wahrscheinlichkeiten  $p_1 = P(Y = 1|E = 1)$  für Outcome in Exponierten und  $p_0$  für Outcome in Nichtexponierten.

Die Äquivalenz der Formeln (3.2) und (3.3) wurde im Jahr 1973 bewiesen [199]. Seien

$1 - p = P(Y = 0)$  die Wahrscheinlichkeit für das Nichtauftreten der Erkrankung,

$1 - q = P(E = 0)$  die Wahrscheinlichkeit für das Nichtvorliegen des Risikofaktors  $E$ ,

$q_0 = P(E = 1|Y = 0)$  die bedingte Wahrscheinlichkeit für Exposition in Nichterkrankten,

$q_1 = P(E = 1|Y = 1)$  die bedingte Wahrscheinlichkeit für Exposition in Erkrankten.

Nach dem Satz der totalen Wahrscheinlichkeit lässt sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Erkrankung  $Y = 1$  durch die gewichtete Summe der Wahrscheinlichkeiten für  $Y = 1$  in den beiden Gruppen der Exposition darstellen:  $p = q \cdot p_1 + (1 - q) \cdot p_0 = p_0 \cdot [q \cdot RR + 1 - q]$ .

Dann lässt sich Äquivalenz folgendermaßen zeigen:

$$\frac{p - p_0}{p} \Leftrightarrow \frac{p_0 \cdot [qRR + 1 - q] - p_0}{p_0 \cdot [qRR + 1 - q]} \Leftrightarrow \frac{p_0 \cdot [qRR + 1 - q - 1]}{p_0 \cdot [qRR + 1 - q]} \Leftrightarrow \frac{qRR - q}{qRR - q + 1} \Leftrightarrow \frac{q \cdot (RR - 1)}{q \cdot (RR - 1) + 1}.$$

Eine dritte Definition des PAF unter der Bezeichnung *etiologic fraction* stammt von Miettinen aus dem Jahr 1974 [21]:

$$\begin{aligned} PAF &= P(E = 1|Y = 1) \frac{RR - 1}{RR} \\ &= q_1 \frac{RR - 1}{RR}. \end{aligned} \tag{3.4}$$

Die Äquivalenz der Formeln (3.2) und (3.4) wird im Folgenden unter Berücksichtigung des Kommutativgesetzes  $P(Y = 1 \cap E = 1) = q \cdot p_1 = p \cdot q_1$  und folglich  $q_1 = \frac{q \cdot p_1}{p}$  bewiesen:

$$\frac{p - p_0}{p} \Leftrightarrow \frac{qp_1 + (1 - q)p_0 - p_0}{p} \Leftrightarrow \frac{q(p_1 - p_0)}{p} \Leftrightarrow \frac{qp_1(p_1 - p_0)}{p_1 p} \Leftrightarrow q_1 \frac{p_0(p_1 - p_0)}{p_0 p_1} \Leftrightarrow q_1 \frac{RR - 1}{RR}.$$

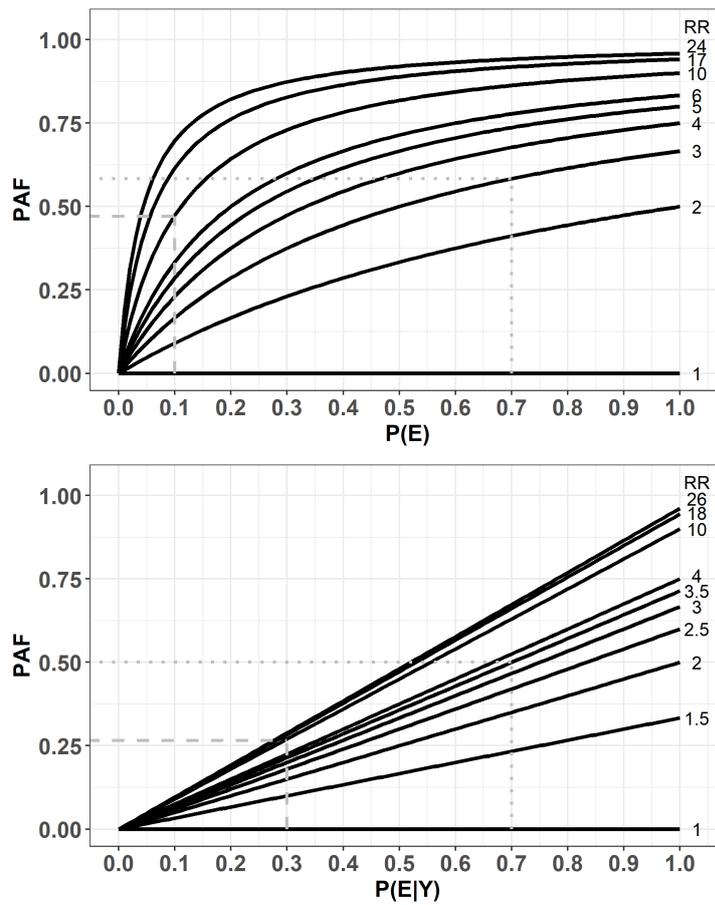
Der PAF nimmt Werte auf dem Intervall  $(-\infty, 1]$  an. Ist  $E$  ein Risikofaktor und kein protektiver Faktor, das heißt  $RR(E) \geq 1$ , so ist der Wertebereich des  $PAF(E)$  sogar auf  $[0, 1]$  begrenzt. Im Folgenden wird angenommen, dass für alle angesprochenen Risikofaktoren  $RR(E) \leq 1$  gilt.

In der Abbildung 3.3 sind die Werte des PAF aus den Formeln (3.3) und (3.4) als Funktionen in Abhängigkeit von der Prävalenz des Risikofaktors und dem RR (oben) beziehungsweise in Abhängigkeit von der Prävalenz des Outcomes in Exponierten und dem RR (unten) für verschiedene Werte des RR zwischen 1 und 26 und Prävalenzen zwischen 0 und 1 dargestellt.

Anhand dieser Abbildung wird die Bedeutung der Größenordnung von Prävalenz und Effektstärke für den PAF veranschaulicht. Wie bereits in der Einleitung im Kontext des Präventionsparadoxons beschrieben, kann ein hohes RR in Verbindung mit einer geringen Prävalenz (grau gestrichelt dargestellt) zu einem kleineren PAF führen als ein niedriges RR in Verbindung mit einer hohen Prävalenz (grau gepunktet dargestellt).

### 3. DER POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---



**Abbildung 3.3:** PAF als Funktion von (1) der Effektstärke und Prävalenz des Risikofaktors nach Formel (3.3) (oben) und (2) der Effektstärke Prävalenz des Outcomes in Exponierten nach Formel (3.4) (unten).

## 3.2 Adjustierung für Störgrößen

Die Formeln (3.2) bis (3.4) erlauben die Berechnung des PAF nur für einen dichotomen Risikofaktor und ein dichotomes Outcome. Das Ziel ist es nun, geeignete Funktionen zu finden, die Störgrößen  $C$  miteinbeziehen, um einen adjustierten PAF zu definieren [72]. Hierfür wird eine Approximation  $\mathbb{A}$  für  $P(Y_0 = 1)$  gesucht, so dass

$$PAF^{adj} = \frac{P(Y = 1) - \mathbb{A}\{P(Y = 1|E = 0, C)\}}{P(Y = 1)}. \quad (3.5)$$

In den 30 Jahren nach der Wiederentdeckung des PAF 1970 entstanden zahlreiche Ansätze zur Berücksichtigung mehrstufiger und stetiger Risikofaktoren [8, 21, 28] und für die Adjustierung für Störgrößen und die Berücksichtigung von Interaktionen [8, 30–33]. Diese Ansätze wurden mit Hilfe einer Simulationsstudie verglichen [40]. Die entsprechenden Störgrößen auszuwählen und für sie zu adjustieren ist ein nichttriviales Problem [200].

Drei Reviews fassen die Adjustierungsmethoden für den PAF in Fall-Kontroll-, Querschnitts- und Kohortenstudien zusammen [4, 38, 39]. Sie unterteilen die Ansätze in drei Gruppen: Faktorisierung, Stratifizierung und Modellierung. Diese Methoden werden im Folgenden kurz vorgestellt.

### 3.2.1 Faktorisierung

Faktorisierung des PAF beschreibt die Zerlegung des PAF in zwei Komponenten, einer Komponente  $PAF^{crude}$  die dem risikofaktorassoziierten PAF entspricht und einer Komponente  $PAF^{conf}$  des PAF, die dem Einfluss von Störgrößen unterliegt [8, 201], so dass gilt

$$PAF^{adj} = PAF^{crude} - PAF^{conf}.$$

Dieser Ansatz gilt jedoch als inkonsistent und starke Verzerrungen wurden durch Simulationsstudien nachgewiesen [32, 40].

### 3.2.2 Stratifizierung

Stratifizierung beschreibt die Zerlegung der Population in Strata, das heißt in alle Kombinationen der Kategorien der zu betrachtenden Störgrößen. Der adjustierte (auch: standardisierte) PAF wird anschließend getrennt für jedes Stratum berechnet.

Die Berechnung des PAF durch Stratifizierung leidet unter dem möglicherweise schnellen Anstieg der Anzahl der Strata bei steigender Zahl der zu betrachtenden Störgrößen oder vielen Kategorien in einer Störgröße. Hier können nicht besetzte oder dünn besetzte Strata entstehen, für die eine Berechnung des PAF nicht oder nur verzerrt möglich ist [8, 40, 51, 70]. Eine Korrektur für kleine Stichproben für Fall-Kontroll-Studien wurde vorgeschlagen [202]. Dieser Ansatz erlaubt keine Berücksichtigung kontinuierlicher Parameter.

#### 3.2.2.1 Berechnung aus Formel (3.3)

Formel (3.3) eignet sich nicht für die Berechnung eines adjustierten PAF bei Vorliegen von Störgrößen. Das Einsetzen eines adjustierten, relativen Risikomaßes zusammen mit einem Schätzwert für  $P(E = 1)$  in Formel (3.3)

$$PAF^{adj} = \frac{q \cdot (RR^{adj} - 1)}{q \cdot (RR^{adj} - 1) + 1}$$

führt zu inkonsistenten Schätzungen des PAF [39, 40, 203].

Die Verwendung dieser Formel bei Vorliegen von Störgrößen gehört zu den häufigsten Fehlern im Kontext der PAF-Berechnung [78] und wurde in etwa 25% der Studien verwendet [76, 204]. Die Stärke der Verzerrung der resultierenden Schätzwerte in Abhängigkeit von der Stärke und Richtung des Effekts der Störgrößen, der Prävalenz des Risikofaktors in der Population, sowie der Effektstärke des Risikofaktors auf das Outcome wurde in einer umfassenden Simulationsstudie untersucht und kann bei der Einschätzung bereits vorliegender Studienergebnisse mit fehlerhafter Schätzung nützlich sein [203].

#### 3.2.2.2 Berechnung aus Formel (3.4) (Mantel-Haenszel-Ansatz)

Die Darstellung des PAF mit Hilfe von Formel (3.4) erlaubt die Berechnung eines adjustierten PAF durch das Einsetzen von adjustierten, relativen Risikomaßen

$$PAF^{adj} = q_1 \frac{RR^{MH} - 1}{RR^{MH}}.$$

Bei diesem Ansatz wird ein adjustierter PAF sowie ein Schätzwert für  $P(E = 1|Y = 1)$  in Formel (3.4) eingesetzt. Ein adjustierter PAF kann beispielsweise unter Verwendung eines Mantel-Haenszel-(MH)-Schätzers, das heißt eines MH-RR in Querschnitts- oder Kohortenstudien oder eines MH-OR in Fall-Kontroll-Studien, gewonnen werden.

Auch andere, konsistente Schätzer für das relative Risikomaß können eingesetzt werden. Hierzu zählt unter anderem auch der Maximum-Likelihood-Schätzer aus der binär-logistischen Regression [23, 39]. Dabei wird angenommen, dass das RR (OR) über alle Kategorien der Adjustierung hinweg konstant ist, so dass keine Interaktionen zwischen den Störgrößen und dem Risikofaktors von Interesse bestehen. Es können mehrere Störgrößen mit zwei oder mehr Kategorien berücksichtigt werden.

Liegen keine Interaktionen zwischen den Störgrößen und dem Risikofaktor von Interesse vor, so weist der MH-Ansatz keinen Bias auf (auch nicht in kleinen Stichproben) und die Schätzung erfolgt mit geringem Standardfehler (also mit guter Präzision). Bei Vorliegen von Interaktionen liefert der MH-Ansatz jedoch inkonsistente Schätzwerte [39, 40]. Zu empfehlen ist daher

die Verwendung bei kleinen Stichproben, wenn keine Interaktionen der Störgrößen mit der Einflussvariable vorliegen.

Durch die Kombination dieses Ansatzes mit der Stratifizierung kann der Ansatz auch bei vorliegenden Interaktionen zwischen den Einflussfaktoren eingesetzt werden. Hierzu werden aus den  $K$  Kategorien der Störgrößen  $C$ , die entweder aus der Beobachtung einer Variablen oder aus der Kombination von zwei oder mehr Variablen resultieren kann, eine Gruppe  $H$  von Kategorien ausgewählt, in denen das RR (OR) als konstant angenommen wird. Für diese Kategorien wird der PAF mit dem oben genannten Ansatz separat berechnet [23]. Der Nachteil ist die resultierende geringe Schätzgüte, die aus den kleiner werdenden Stichproben in den Strata resultiert, sowie die arbiträre Auswahl der  $H$  Kategorien [39].

### 3.2.2.3 Gewichtete Summen

Bei diesem Ansatz wird der adjustierte PAF als gewichtete Summe der  $PAF_k$  aus allen Kategorien  $k$  der Strata berechnet

$$PAF^{adj} = \sum_k \omega_k PAF_k.$$

Auch hier können mehrere Confounder mit zwei oder mehr Kategorien berücksichtigt werden. Da die  $PAF_k$  für alle  $k$  individuell berechnet werden, wird hier ein Modell mit allen Interaktionen modelliert. Es ist keine Annahme eines konstanten PAF über alle Strata nötig [39, 40]. Für die Auswahl von  $\omega_k$  sind zwei Optionen verfügbar:

- a) case-load-weighting: Man wählt  $\omega_k$  als den Anteil von Erkrankten in Level  $k$  anteilig an allen Erkrankten. Man erhält so einen asymptotisch unverzerrten Maximum-Likelihood-Schätzer für den PAF [35].

Der PAF eines Risikofaktors adjustiert für eine Störgröße  $C$  mit  $K$  Kategorien kann unter Verwendung der Formel (3.2) mit case-load-weighting wie folgt berechnet werden:

$$PAF^{adj} = \frac{P(Y = 1) - \sum_{k=1}^K P(C_k)P(Y = 1|E = 0, C_k)}{P(Y = 1)}$$

mit  $P(C_k)$  dem Anteil der Population im  $k$ -ten Stratum und  $P(Y = 1|E = 0, C_k)$  der bedingten Wahrscheinlichkeit für Outcome in Nicht-exponierten in Stratum  $k$  [40]. Die  $K$  Kategorien können entweder aus der Beobachtung einer Variablen oder aus der Kreuzklassifikation von zwei oder mehr Variablen resultieren.

- b) precision-weighting: Man wählt  $\omega_k$  als die inverse empirische Varianz des PAF in Level  $k$  anteilig an der Summe aller inversen empirischen Varianzen über alle Level  $k$ . Dabei unterstellt man einen konstanten PAF über alle Strata hinweg. Der PAF für einen Risikofaktor

### 3. DER POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

wird adjustiert für eine Störgröße  $C$  mit  $K$  Kategorien. Diese Kategorien können entweder aus der Beobachtung einer einzelnen Variablen oder aus der Kombination von zwei oder mehr kategoriellen Variablen resultieren. Der PAF mit precision-weighting wird dann unter Verwendung der Formel (3.2) wie folgt berechnet:

$$PAF^{adj} = \frac{P(Y = 1) - \sum_{k=1}^K \frac{(\mathbb{V}(PAF_k))^{-1}}{\sum_{k=1}^K (\mathbb{V}(PAF_k))^{-1}} P(Y = 1|E = 0, C_k)}{P(Y = 1)}.$$

Dabei bezeichnen  $P(C_k)$  den Anteil der Population im  $k$ -ten Stratum der Störgröße und  $P(Y = 1|E = 0, C_k)$  die zugehörige empirische bedingte Wahrscheinlichkeit für Outcome in Nichtexponierten in diesem Stratum  $k$  [40]. Dieses Vorgehen ist nicht für Modelle mit Interaktionen zwischen Risikofaktor und Störgrößen geeignet.

Simulationsstudien zeigten wesentlich geringeren Bias in gewichtete Summen mit case-load Gewichten als im MH-Ansatz [39, 40]. Dieser Ansatz wird für Modelle mit Interaktionen bei größeren Stichproben empfohlen.

#### 3.2.3 Modellierung

Mitte der 1970er Jahre wurde das Regressionsmodell als Mittel zur Berechnung des AF vorgeschlagen [8, 22, 49]. Die Vielfalt der Möglichkeiten der Modellierung mit einem Regressionsansatz wurde bereits im Abschnitt 1.4 der Einleitung thematisiert. Das Regressionsmodell für  $R$  dichotome Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_R$  lautet

$$\text{logit}(p_i) = \ln\left(\frac{p_i}{1 - p_i}\right) = X_i\beta + \epsilon_i$$

mit  $p_i$  der Wahrscheinlichkeit für Outcome im  $i$ -ten Individuum,  $X_i$  dem Kovariatenvektor für den Intercept und  $R$  Kovariaten des Individuums  $i$ ,  $\beta$  den Koeffizienten mit  $\beta_0$  als Intercept des Regressionsmodells sowie  $\beta_1, \dots, \beta_R$  als Koeffizienten der Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_R$  und  $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$  dem normalverteilten Fehlerterm mit Mittelwert Null und Varianz  $\sigma^2$ . Häufig wird der Intercept  $\beta_0$  auch mit  $\alpha$  bezeichnet, um die inhaltliche Abgrenzung von den risikofaktor- und interaktionsspezifischen Regressionsparametern zu verdeutlichen.

In [51] wurde die Nutzung des Regressionsmodells zur Schätzung des relativen Risikomaßes vorgeschlagen. Die zugehörigen Maximum-Likelihood-Schätzer  $\hat{\beta}$  haben günstige asymptotische Eigenschaften [39] und können zur Berechnung des PAF auf zwei Arten eingesetzt werden:

- Hybrid-Ansatz: Potenzieren der Regressionsparameter ergibt die geschätzten OR, die als Approximation des RR unter der Annahme einer seltenen Erkrankung (*rare disease assumption*) zur Berechnung des PAF über Formel (3.4) verwendet werden können.

- Berechnung aus Formel (3.2): Durch Einsetzen in die Regressionsfunktion können vorhergesagte Ereigniswahrscheinlichkeiten und damit die erwartete Anzahl von Outcome-Fällen berechnet werden. Durch Nullsetzen eines der Risikofaktoren lässt sich der mit diesem Risikofaktor assoziierte Anteil an Outcome über Formel (3.2) ausrechnen.

Im Folgenden werden die beiden Strategien zur PAF-Schätzung basierend auf dem Regressionsmodell genauer erklärt.

### 3.2.3.1 Hybrid-Ansatz

Dieser Ansatz ist ein Hybrid aus Stratifizierung und Modellierung und wurde schon unter dem Punkt "Mantel-Haenszel-Ansatz" erwähnt. Es wird die dem Risikofaktor  $E_r$  zugehörige Komponente des Maximum-Likelihood-Schätzers  $\hat{\beta}$  potenziert und in Formel (3.4) eingesetzt, um den für die Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_{r-1}, E_{r+1}, \dots, E_R$  adjustierten PAF zu berechnen [23]. Der Nachteil dieses Ansatzes ist die Annahme eines konstanten PAF über die aus Kreuzklassifikation der Adjustierungsvariablen entstehenden Strata, so dass Interaktionen nicht berücksichtigt werden können [39].

### 3.2.3.2 Berechnung aus Formel (3.2)

Bei diesem Ansatz werden die Anzahl der zu erwartenden Ereignisse sowie die Anzahl der zu erwartenden Ereignisse unter (symbolischer) Eliminierung des Risikofaktors berechnet und anschließend der PAF unter Verwendung der Formel (3.2) ermittelt. Die Anzahl der erwarteten Ereignisse unter Eliminierung des Risikofaktors entsprechen dem Schätzwert für die Erkrankungswahrscheinlichkeit in Nichtexponierten  $p_0$  multipliziert mit der Stichprobengröße  $N$ .

Die Anzahl der zu erwartenden Ereignisse aus dem Regressionsmodell unter Berücksichtigung der beobachteten Expositionen wird wie folgt berechnet:

Die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit  $pp_i$  für ein Individuum  $i$  ( $i = 1, \dots, N$ ) aus dem Regressionsmodell ist

$$pp_i = \frac{1}{1 + \exp(-(X_i\beta))}, \quad (3.6)$$

wobei  $X_i$  der Kovariatenvektor für den Intercept und  $R$  Kovariaten des Individuums  $i$  sind [205];

$$pp = \sum_i pp_i$$

ist dann die Anzahl der erwarteten Ereignisse aus dem Regressionsmodell.

Nun wird beschrieben, wie die Anzahl der Ereignisse berechnet wird, die mit dem Vorliegen des Risikofaktors  $E_r$  assoziiert sind.

### 3. DER POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

Der Trick hierbei ist, den Kovariatenvektor  $X_i$  so zu  $X'_i$  zu transformieren, dass das zu  $E_r$  gehörige Element auf Null gesetzt wird. Die Wahrscheinlichkeit für Outcome in einem Individuum  $i$  ( $i = 1, \dots, N$ ) lässt sich wieder durch Berechnung der Anzahl der erwarteten Ereignisse aus dem Regressionsmodell

$$pp'_i(E_r) = \frac{1}{1 + \exp(-(X'_i\beta))}$$

angeben, wobei nun der transformierte Kovariatenvektor  $X'$  anstelle von  $X$  verwendet wird.

Es ist

$$pp'(E_r) = \sum_i pp'_i(E_r)$$

die Anzahl der erwarteten Ereignisse aus dem Regressionsmodell nach Eliminierung des Risikofaktors  $E_r$  in der Stichprobe.

Der PAF berechnet sich dann nach Formel (3.2) als

$$PAF(E_r) = \frac{pp_i - pp'_i(E_r)}{pp_i}.$$

Dieser Ansatz wurde erstmals 1985 für Fall-Kontroll-Studien beschrieben [52]. Die Anwendung auf andere Studientypen ist problemlos möglich [40].

### 3.3 Konfidenzintervalle

Konfidenzintervalle für den PAF werden nur bei einem geringen Anteil der publizierten Studien berichtet und sind dann teilweise nicht korrekt berechnet [76, 206]. Da für den PAF keine exakten Konfidenzintervalle berechnet werden können, kommen approximative Verfahren zum Einsatz, die Annahmen über die zugrundeliegende Verteilung des Schätzparameters treffen. Zwar wurde gezeigt, dass der PAF asymptotisch normalverteilt ist, gleichzeitig stellte man aber auch deutliche Abweichungen von der Normalverteilung in kleinen Stichproben fest [8, 36]. Außerdem wird argumentiert, dass die Delta-Methode zur Unterschätzung des Standardfehlers neigt, was zu verzerrten Konfidenzintervallen führt [160].

Die Performanz von Punkt- und Konfidenzintervallschätzern des PAF ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Dazu gehören die Stichprobengröße, die Verteilung des Outcomes und die Verteilung der Risikofaktoren. Aus diesen Gründen kommen in der Praxis auch resamplingbasierte Ansätze wie Jackknife und Bootstrap zum Einsatz. Im Folgenden werden die für den PAF entwickelten Ansätze zur Schätzung von Konfidenzintervallen basierend auf approximativen und resamplingbasierten Verfahren in univariaten und multivariaten Situationen für die verschiedenen Studientypen zusammengefasst.

### 3.3.1 Konfidenzintervalle für den modellfreien Schätzer in univariaten Situationen

#### 3.3.1.1 Fall-Kontroll-Studien

Das erste Konfidenzintervall für Formel (3.3) für **dichotome Risikofaktoren** wurde basierend auf der Größe  $\ln(1 - PAF)$  unter Normalverteilungsannahme für Fall-Kontroll-Studien entwickelt und mittels Simulation charakterisiert. Hierbei zeigt sich, dass das Konfidenzintervall leicht konservativ ist und für Parameter  $q$  nahe an 0 oder 1 eine große Konfidenzintervallweite aufweist [11]. Ein Konfidenzintervall für Fall-Kontroll-Studien basierend auf  $\ln$ -Transformation für Expositionen mit **mehr als zwei Kategorien** entwickelt von Denman und Schlesselman zeigte eine tatsächliche Überdeckungswahrscheinlichkeit zwischen 90 und 97% bei einem angestrebten Konfidenzniveau von 95% [207]. Kuritz und Landis stellten ein Konfidenzintervall für den PAF basierend auf dem Mantel-Haenszel-Ansatz für Fall-Kontroll-Studien mit **Paar-Matching** [37, 208] und für Daten **ohne Paar-Matching** vor [209]. Dieses zeigt auch in kleinen Strata eine gute Performanz. Das Konfidenzintervall ist den vorangegangenen Methoden für Fall-Kontroll-Studien ohne Paar-Matching in Bezug auf Überdeckungswahrscheinlichkeit und Konfidenzintervallweite überlegen [209].

#### 3.3.1.2 Querschnitts- und Kohortenstudien

Auch für Querschnitts- und prospektive Studiendesigns wurden Konfidenzintervalle für Formel (3.3) für **einen dichotomen Risikofaktor** basierend auf der Größe  $\ln(1 - PAF)$  unter Normalverteilungsannahme hergeleitet [8, 210]. Eine vereinfachte Methode für Querschnittsstudien stellte Fleiss 1979 [22] vor. Leung und Kupper entwickelten 1981 Konfidenzschätzer basierend auf der *logit*-Transformation des PAF für alle drei Studiendesigns (retrospektive, Querschnitts- und prospektive Studien) und vergleichen diese in einer Simulationsstudie mit den Konfidenzintervallen basierend auf  $\ln$ -Transformation [25]. Dieser Vergleich zeigt, dass *logit*-Konfidenzintervalle bessere Eigenschaften als die Konfidenzintervalle basierend auf  $\ln$ -Transformation haben, wenn  $\widehat{PAF}$  zwischen 0.21 und 0.79 liegt. Anderenfalls wird das Konfidenzintervall basierend auf  $\ln$ -Transformation empfohlen [25]. In einer weiteren Simulationsstudie werden fünf Methoden zur Konfidenzintervallschätzung des PAF für Querschnittsstudien untersucht [211]. Die Ergebnisse zeigen, dass die Performanz der Konfidenzintervallschätzer stark von den verschiedenen Datensituationen abhängt. Die Autoren geben für diverse Situationen Empfehlungen für die passenden Konfidenzintervalle.

### 3.3.2 Konfidenzintervalle für den modellfreien Schätzer in multivariaten Situationen

#### 3.3.2.1 Fall-Kontroll-Studien

Konfidenzintervalle für den PAF in Fall-Kontroll-Studien unter Berücksichtigung von Störgrößen entwickelte Whittemore 1982 und 1983 [35, 36]. In einer Simulationsstudie, in der sie als erste neben approximativen Konfidenzintervallen auch resamplingbasierte Konfidenzintervalle untersuchte, zeigt sich eine größere Konfidenzintervallweite für resamplingbasierte Konfidenzintervalle als für approximative Konfidenzintervalle. Außerdem bestätigt sie die Beobachtungen von Leung und Kupper, dass *logit*-Konfidenzintervalle den Intervallen basierend auf  $\ln$ -Transformation vorzuziehen sind, wenn  $\widehat{PAF}$  zwischen 0.21 und 0.79 liegt [25, 35, 36].

In einer weiteren Simulationsstudie wurden fünf approximative Konfidenzintervalle für den PAF **eines dichotomen Risikofaktors** in Fall-Kontroll-Studien mit **Paar-Matching** [212] verglichen. Es zeigte sich auch hier, dass die Performanz der Schätzer stark von der zugrundeliegenden Datensituation abhängig ist. Die Autoren stellen zusätzlich einen weiteren Konfidenzintervallschätzer basierend auf einer quadratischen Gleichung vor, dessen Performanz der des Wald-Konfidenzintervalls überlegen ist [212]. Im Falle eines großen OR und großer Prävalenz der Exposition zeigt der *logit*-basierte Schätzer die beste Performanz aller betrachteten Ansätze, während bei kleiner Prävalenz der Exposition und kleinem OR sowohl das Konfidenzintervall basierend auf  $\ln$ - als auch *logit*-Transformation schlecht performt. Zudem hat das Konfidenzintervall basierend auf der  $\ln$ -Transformation zwar eine bessere Überdeckungswahrscheinlichkeit, gleichzeitig aber eine schlechtere Konfidenzintervallweite als das Wald-Konfidenzintervall.

In einer weiteren, umfassenden Simulationsstudie werden vier Konfidenzintervalle für den adjustierten PAF in Fall-Kontroll-Studien mit **multifaktorieller Exposition** [213] verglichen. Es zeigt sich, dass die Performanz der Schätzer stark von der zugrundeliegenden Datensituation abhängig ist. Die Autoren stellen außerdem einen weiteren Konfidenzintervallschätzer basierend auf einer quadratischen Gleichung vor, dessen Performanz in Bezug auf die Überdeckungswahrscheinlichkeit offenbar der des Wald-Konfidenzintervalls überlegen ist. In großen Stichproben zeigen alle Konfidenzintervallschätzer gute Eigenschaften in Bezug auf Überdeckungswahrscheinlichkeit und Konfidenzintervallweite. In kleinen Stichproben weist das Konfidenzintervall basierend auf *logit*-Transformation eine schlechte Performanz auf. Das Konfidenzintervall basierend auf  $\ln$ -Transformation hat eine größere Weite als das Wald-Konfidenzintervall und das von den Autoren vorgestellte Konfidenzintervall basierend auf der quadratischen Gleichung.

#### 3.3.2.2 Querschnitts- und Kohortenstudien

Die Performanz von vier verschiedenen Intervallschätzern für den adjustierten PAF in Querschnittsstudien stellt Lui (2001) vor: Auch hier zeigt sich eine Abhängigkeit der geeigneten Me-

thode von der zugrundeliegenden Datensituation. Bei großen RR und genügend großer Prävalenz der Exposition performt das Konfidenzintervall von Leung and Kupper am besten. Liegt das zugrundeliegende RR jedoch nahe bei 1, so haben die beiden Konfidenzintervalle von Leung und Kupper, sowie das Wald-Konfidenzintervall eine zu niedrige Überdeckungswahrscheinlichkeit. Bei einer genügend großen Stichprobe und einer moderaten Prävalenz der Exposition zeigt auch das Konfidenzintervall von Fleiss eine gute Überdeckungswahrscheinlichkeit. Die Konfidenzintervalle sind jedoch zu weit. Ist das RR größer als 2, so ist das Konfidenzintervall basierend auf Fellers Theorem dem Wald-Konfidenzintervall in Bezug auf die Überdeckungswahrscheinlichkeit vorzuziehen [214].

Eine Studie untersucht die Performanz von approximativen und resamplingbasierten Konfidenzintervallen in Querschnitts- und Kohortenstudien [160]. Es werden die approximativen Konfidenzintervalle basierend auf der Delta-Methode und der *logit*-Transformation des PAF-Schätzers zusammen mit den trunkeerten Momenten der Normalverteilung (die das Problem negativer Werte der Replikation lösen) mit verschiedenen resamplingbasierten Konfidenzintervallen verglichen. Dabei zeigt sich, dass die resamplingbasierten Konfidenzintervalle den approximativen Konfidenzintervallen basierend auf der Delta-Methode in den meisten Situationen überlegen sind [160].

Konfidenzintervalle für den adjustierten PAF basierend auf dem Mantel-Haenszel-Ansatz für alle Studiendesigns, die in großen Stichproben und auch in dünn besetzten Strata konsistent sind, stellt Greenland (1987) vor [23]. Eine vereinfachte Methode der Schätzung basierend auf der Bonferroni-Ungleichung, die sehr einfach zu berechnen ist, entwickelten Natarajan, Lipsitz und Rimm (2007). Diese zeigt jedoch eine ungenügende Performanz [215].

Möglichkeiten zur Stichprobenumfangsplanung mit dem PAF in Fall-Kontroll- und Kohortenstudien wurden für den univariaten Fall diskutiert [216, 217]. Da der PAF eine Funktion der Prävalenz und der Effektstärke des Risikofaktors auf das Outcome ist, lässt sich eine Beziehung zwischen diesen drei Maßen herstellen. Wird das Risikoverhältnis auf  $RR = 2$  fixiert, so zeigt sich [217], dass

- für kleine Prävalenzen der Exposition ( $\leq 5\%$ ) der PAF ebenfalls klein ist ( $\leq 5\%$ ), so dass eine hohe Fallzahl ( $> 500$ ) für den statistischen Nachweis eines Effektes nötig ist.
- für mittlere Prävalenzen der Exposition (10-70%) der PAF Werte zwischen 10 und 41% annimmt, so dass eine Stichprobengröße zwischen 135 und 275 für den statistischen Nachweis eines Effektes benötigt wird.
- eine Prävalenz der Exposition über 90% bewirkt, dass der PAF zwar weiterhin hohe Werte annimmt, doch die benötigte Stichprobengröße zum statistischen Nachweis eines Effektes ebenfalls wieder ansteigt.

### 3. DER POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

Fixiert man den PAF auf 10%, so ist die Stichprobengröße abhängig von der Prävalenz der Exposition und dem Risikoverhältnis. Es zeigt sich [217], dass bei einem PAF von 10%

- für kleine Prävalenzen der Exposition ( $\leq 5\%$ ) das RR zwischen 3 und 12 liegt und eine niedrige Stichprobengröße ( $\leq 160$ ) für den statistischen Nachweis des Effektes nötig ist.
- für Prävalenzen der Exposition zwischen 10-30% das RR Werte zwischen 1,4 und 2,1 annimmt, so dass Fallzahlen bis zu 625 für den statistischen Nachweis des Effektes nötig sind.
- eine Prävalenz der Exposition über 50% bewirkt, dass das RR Werte  $\leq 1,2$  annehmen muss und eine hohen Stichprobengröße ( $> 5000$ ) benötigt wird, um einen Effekt nachweisen zu können.

#### 3.3.3 Konfidenzintervalle für den modellbasierten Schätzer in multivariaten Situationen

##### 3.3.3.1 Konfidenzintervalle basierend auf der Delta-Methode

Der erste Ansatz für die Berechnung von Konfidenzintervallen für modellbasierte PAF diskreter und metrischer Expositionen basierend auf der Delta-Methode entstand 1989 und 1990 durch Benichou und Gail für alle Typen der Fall-Kontroll-Studien [53, 218]. Hierbei wird ein bedingtes logistisches Regressionsmodell für Fall-Kontroll-Studien mit **Paar-Matching** und die Erweiterung der Delta-Methode auf implizit verbundene Zufallsvariablen sowie ein unbedingtes logistisches Regressionsmodell für alle anderen Arten der Fall-Kontroll-Studien verwendet. Hierzu zählen **einfache Ziehung**, **stratifizierte Ziehung** und **Frequency-Matching** der Kontrollen. Möglichkeiten zur Schätzung in Querschnitts- und Kohortenstudien wurden 1995 von Basu und Landis erörtert [58].

Greenland und Drescher führten 1993 [52] an, dass der Schätzer des PAF aus dem Regressionsmodell nach Bruzzi (1985) [51] kein Maximum-Likelihood-Schätzer ist und entwickelten diesen für Kohortenstudien zusammen mit Konfidenzintervallen basierend auf der Delta-Methode.

Eine Methode zur Schätzung des für Störgrößen adjustierten PAF (wurde unter der Bezeichnung *partieller* PAF) zusammen mit zugehörigen Konfidenzintervallen vorgestellt [219].

Eine weitere, einfacher berechenbare Möglichkeit zur Schätzung von Konfidenzintervallen für den adjustierten PAF basierend auf logistischer Regression wird von Graubard und Fears 2005 [24] vorgestellt. Sie zeigen, dass ihre Methode in Fall-Kontroll-Studien asymptotisch die gleichen Ergebnisse liefert, wie die von Benichou und Gail [53].

### 3.3.3.2 Konfidenzintervalle basierend auf Resamplingverfahren

Resamplingbasierte Ansätze bieten sich zur Konfidenzintervallschätzung an, da sie ohne Annahmen über die Verteilung des PAF-Schätzers auskommen, für die es keine klare Evidenz gibt [220]. Darüber hinaus ist bekannt, dass die gleichzeitige Selektion von Variablen und Parameterschätzung an ein und demselben Datensatz zu Verzerrungen der Schätzwerte führen kann [39]. Deshalb wird in Studien mit Variablenselektion die Verwendung von Jackknife-Konfidenzintervallen für die Parameterschätzung empfohlen [161].

Die erste Anwendung eines Bootstrap-Ansatzes in Zusammenhang mit einem Regressionsmodell erfolgte von Kooperberg and Pettiti 1991 in einer Fall-Kontroll-Studie [221]. Über die Anwendbarkeit von Bootstrapping in einer solchen spezifischen Situation entstand eine intensive wissenschaftliche Diskussion. Es wurde unter anderem festgehalten, dass zusätzlich zu den resamplingbasierten Konfidenzintervallen auch die auf asymptotischer Theorie basierenden Konfidenzintervalle berechnet werden sollten, die eine gute Performanz zeigen, um eine kritische Reflexion der Ergebnisse zu ermöglichen [222].

Eine Simulationsstudie zum Vergleich von Konfidenzintervallen basierend auf der Delta-Methode und Resamplingansätzen (Bootstrap und Jackknife) für PAF-Schätzwerte aus der logistischen Regression in Fall-Kontroll-Studien wurde erstmals 2000 von Llorca und Delgado-Rodríguez systematisch untersucht [220]. Das Ergebnis ist, dass alle Ansätze bei einer hohen Prävalenz der Exposition eine gute Performanz zeigen, bei einer niedrigen Prävalenz der Exposition jedoch Bootstrap-Konfidenzintervalle besser als approximative und Jackknife-Intervalle performen.

Cox erörterte 2006 in einem Review die Möglichkeiten zur Schätzung von Konfidenzintervallen basierend auf adjustierten PAF-Schätzern aus dem Regressionsmodell und zeigte, dass zwei der genannten Ansätze für Fall-Kontroll-Studien mathematisch identisch sind [223]. Für Kohortenstudien wird ein log-lineares Modell vorgeschlagen, wenn die Stichprobe die unverzerrte Schätzung der Prävalenz der Exposition erlaubt oder die Prävalenz bekannt ist. In einer Simulationsstudie verglich er Standardfehler basierend auf der Delta-Methode und auf Bootstrapping miteinander mit dem Ergebnis, dass für große Stichproben die Ergebnisse beider Methoden übereinstimmen. Für kleinere Stichproben wird das Konfidenzintervall basierend auf Bootstrapping empfohlen.

In der Simulationsstudie von Lee (2009) wurde die Performanz von Konfidenzintervallschätzern für den adjustierten PAF in Querschnittsstudien basierend auf der Delta-Methode und auf Resamplingverfahren untersucht [91]. Dabei wurden Konfidenzintervalle für den Punktschätzer  $\widehat{PAF}$  ohne Transformation, sowie mit log-, logit- und cloglog-Transformation berechnet. In 36 der 72 simulierten Situationen zeigt das approximative Konfidenzintervall eine gute Performanz, welche jedoch von Bootstrap und Jackknife übertroffen wurde. Auf der anderen Seite benötigen die resamplingbasierten Verfahren bei steigender Modellgröße eine längere Laufzeit. Es wurde eine

Abhängigkeit der Performanz der Konfidenzintervalle von RR und von der Wahrscheinlichkeit für Outcome festgestellt. Ein Anstieg beider Parameter gleichzeitig führt zu schmalere Konfidenzintervallen bei gleichzeitiger Verschlechterung der Überdeckungswahrscheinlichkeit. Der Anstieg der Wahrscheinlichkeit für Outcome allein wirkt sich weniger auf die Konfidenzintervallweite aus. Besonders die Situation eines hohen RR und geringer Outcome-Wahrscheinlichkeit führt zu schlechter Performanz der Konfidenzintervalle. Dieses Problem lässt sich über die Stichprobengröße ausgleichen.

Eine ausführliche analytische Gegenüberstellung von approximativen und resamplingbasierten Konfidenzintervallen entwickelte Greenland 2004 [224].

Auch Bayes-Methoden können zur Schätzung von Konfidenzintervallen für den PAF in Querschnittsstudien zum Einsatz kommen [225].

#### 3.4 Populations-assoziiertes Risikoanteil für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig

Die meisten Studien befassen sich mit dem PAF für einen Risikofaktor, auf dem das Hauptinteresse liegt, bei gleichzeitiger Adjustierung für Störgrößen [83, 85]. In der Regel sind jedoch mehrere Faktoren an der Entstehung einer Erkrankung beteiligt.

##### 3.4.1 Adjustierungsansatz

Erste Ansätze für die Berechnung des PAF für zwei oder mehr Risikofaktoren gleichzeitig entstanden erstmals 1980 basierend auf Stratifizierung [29]. Gleichzeitig wurde die Berechnung basierend auf der binär-logistischen Regression in einer Studie zu kardiovaskulären Erkrankungen durchgeführt [50].

Wie in der Einleitung 1.4 und in Abschnitt 3.2 bereits angesprochen, sind die Möglichkeiten zur Berechnung adjustierter PAF bis heute stark gewachsen. Adjustierte PAF aus einem binär-logistischen Regressionsmodell oder aus einem modellfreien Ansatz sind jedoch nicht *additiv* [70, 79].

Diese Eigenschaft liegt darin begründet, dass Subgruppen mit mehr als einem Risikofaktor bei der Berechnung des (adjustierten) PAF mehr als einmal berücksichtigt werden. Die Summe der adjustierten PAF der einzelnen Risikofaktoren überschreitet dann den kombinierten PAF

$$\sum_{r=1}^R PAF^{(adj)}(E_r) > PAF^{komb,(adj)}.$$

Und mehr noch: die Summe kann sogar 1 (was 100% des beobachteten Outcomes entspricht) überschreiten und kann somit nicht sinnvoll interpretiert werden [29, 47, 70, 77–80].

### 3.4 Populations-assoziierter Risikoanteil für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig

Möchte man die Effekte von Risikofaktoren auf Populationsebene beschreiben, ohne dabei Annahmen über die Kausalität in den Personen mit mehreren Risikofaktoren zu treffen, so liefern adjustierte PAF wertvolle Informationen. Dass die Addition der PAF mehrerer Werte 1 (respektive 100%) übersteigt ist dabei unproblematisch. Es sagt lediglich aus, dass es Teilmengen der Population gibt, in denen mehr als ein Risikofaktor vorliegt, der für das Outcome ursächlich sein könnte. Ein Problem bei der Interpretation tritt erst dann auf, wenn versucht wird, das Outcome in Subgruppen mit mehreren Risikofaktoren den jeweiligen Risikofaktoren kausal zuzuordnen. Diese Problematik wird im Abschnitt 3.5 adressiert.

Im Folgenden wird für die Beschreibung eines unadjustierten PAF für einen Risikofaktor  $E_r$  die folgende Formel verwendet

$$PAF(E_r) = \frac{P(Y = 1) - P(Y = 1|E_r = 0)}{P(Y = 1)}. \quad (3.7)$$

Die Beschreibung eines adjustierten PAF für einen Risikofaktor  $E_r$  leistet die Formel

$$PAF^{adj}(E_r) = \frac{P(Y = 1) - \mathbb{A}\{P(Y = 1|E_r = 0, C)\}}{P(Y = 1)}. \quad (3.8)$$

#### 3.4.2 Kombiniertes Populations-assoziertes Risikoanteil

Aufgrund der fehlenden Additivität der Adjustierungsmethoden wird in Studien häufig auch der gemeinsame PAF für alle Risikofaktoren kombiniert berechnet.

Der gemeinsame PAF der Risikofaktoren wird mit Hilfe der univariaten Formel (3.2) berechnet, indem die Informationen nach Kombination der Risikofaktoren mit Hilfe einer booleschen ODER-Verknüpfung in einen "kombinierten Risikofaktor" in die Formel eingesetzt werden. Dieser "kombinierte" PAF kann den Wert 1 nicht übersteigen.

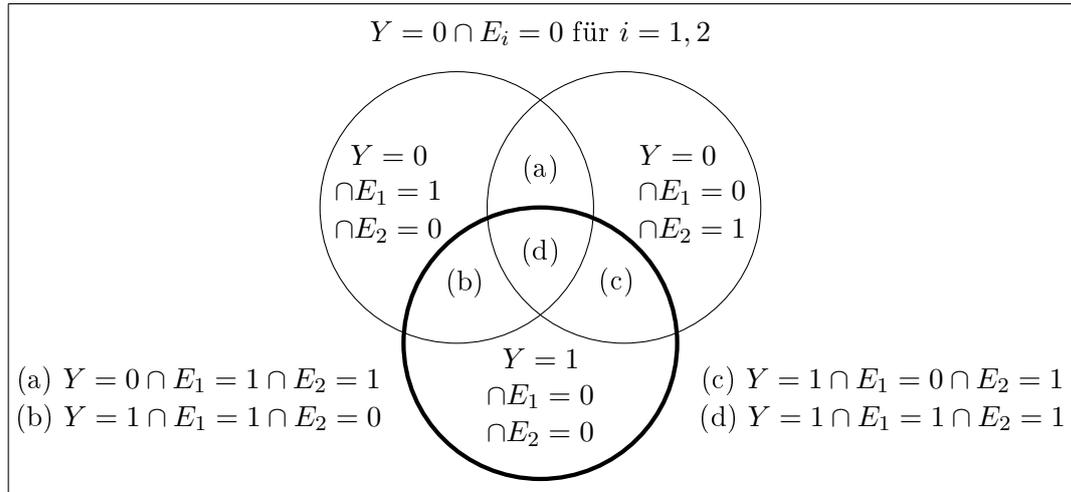
In den folgenden drei Abschnitten wird die Berechnung des kombinierten PAF für zwei Risikofaktoren erklärt und anschließend die Verallgemeinerung auf  $R$  Risikofaktoren beschrieben. Danach wird, in Vorbereitung auf die Stratifizierung im nächsten Kapitel (Kapitel 4), der kombinierte PAF als Summe der stratumspezifischen PAF vorgestellt.

##### 3.4.2.1 Berechnung des PAF für zwei kombinierte Risikofaktoren

Zur Veranschaulichung werden zwei Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  betrachtet, und es wird vorerst angenommen, dass keine weiteren Störgrößen berücksichtigt werden müssen. Das zugehörige Venn-Diagramm ist in Abbildung 3.4 dargestellt.

Das Venn-Diagramm veranschaulicht, dass eine Population Subgruppen enthalten kann, die bezüglich mehrerer Risikofaktoren gleichzeitig exponiert sind, so dass mehrere potenzielle Ursachen für die Entstehung der Erkrankung in diesen Subgruppen möglich sind.

### 3. DER POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL



**Abbildung 3.4:** Venn-Diagramm für zwei Risikofaktoren und Outcome.

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Outcomes lässt sich zerlegen in die Teile der Population, die keinen Risikofaktor tragen ( $\{Y = 1 \cap E_1 = 0 \cap E_2 = 0\}$ ), und in die Teile der Population, die nur jeweils einen der Risikofaktoren (Schnittmengen (b) und (c)) oder beide Risikofaktoren zugleich (Schnittmenge (d)) tragen.

Mit dem Satz der totalen Wahrscheinlichkeit und dem Satz von Bayes ist also

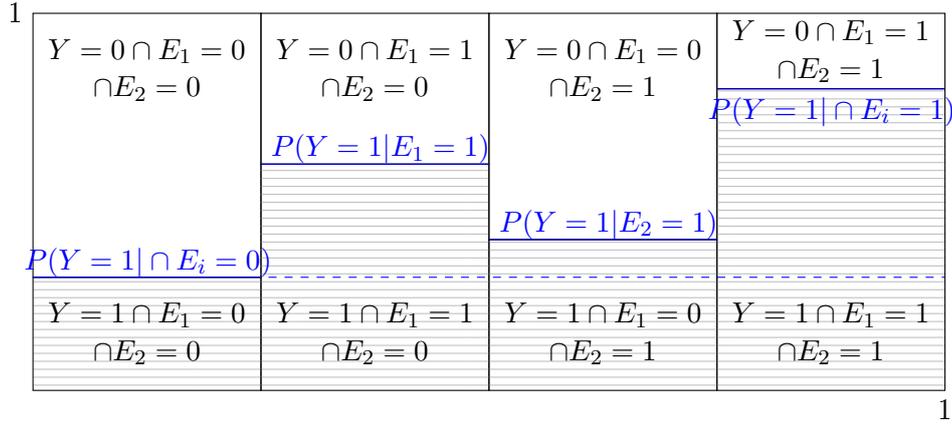
$$\begin{aligned}
 P(Y = 1) &= P(Y = 1 \cap E_1 = 0 \cap E_2 = 0) + P(Y = 1 \cap E_1 = 1 \cap E_2 = 0) \\
 &\quad + P(Y = 1 \cap E_1 = 0 \cap E_2 = 1) + P(Y = 1 \cap E_1 = 1 \cap E_2 = 1) \\
 &= P(E_1 = 0 \cap E_2 = 0)P(Y = 1|E_1 = 0 \cap E_2 = 0) \\
 &\quad + P(E_1 = 1 \cap E_2 = 0)P(Y = 1|E_1 = 1 \cap E_2 = 0) \\
 &\quad + P(E_1 = 0 \cap E_2 = 1)P(Y = 1|E_1 = 0 \cap E_2 = 1) \\
 &\quad + P(E_1 = 1 \cap E_2 = 1)P(Y = 1|E_1 = 1 \cap E_2 = 1).
 \end{aligned}$$

Im skalierten Venn-Diagramm lassen sich nun die stratum-spezifischen Anteile an der Wahrscheinlichkeit für Outcome ( $P(Y = 1)$ ), die mit den Risikofaktorprofilen assoziiert sind, darstellen (siehe Abbildung 3.5). Bemerkung zur Abbildung 3.5:  $P(Y = 1|E_1 = 1)$  steht in diesem Fall für  $P(Y = 1|E_1 = 1, E_2 = 0)$  und  $P(Y = 1|E_2 = 1)$  für  $P(Y = 1|E_1 = 0, E_2 = 1)$ .

Der kombinierte  $PAF^{komb}$  für das Vorliegen der Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  jeweils einzeln sowie zusammen (dieses Ereignis wird dargestellt durch den Term  $E_1 = 1 \cap E_2 = 1$ ) wird aus der Differenz des Gesamtrisikos für Outcome und der Wahrscheinlichkeit für Outcome in nicht bezüglich  $E_1$  oder  $E_2$  Exponierten anteilig am Gesamtrisiko für Outcome berechnet:

$$PAF^{komb} = \frac{P(Y = 1) - P(Y = 1|E_1 = 0 \cap E_2 = 0)}{P(Y = 1)}.$$

### 3.4 Populations-assoziierter Risikoanteil für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig



**Abbildung 3.5:** Skaliertes Venn-Diagramm für zwei Risikofaktoren (angelehnt an [28]).

Es entspricht dem in der Abbildung 3.5 grau schraffierten Bereich oberhalb der blau gestrichelten Linie.

#### 3.4.2.2 Berechnung des PAF für $R$ kombinierte Risikofaktoren

Den kombinierten PAF zu berechnen ist die einfachste Art, den Anteil an Outcome zu quantifizieren, der mit dem Auftreten von  $R$  dichotomen Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_R$  assoziiert ist.  $P(Y_0 = 1)$  wird in diesem Fall approximiert durch  $P(Y = 1 | \cap_{r=1}^R E_r = 0)$  und der kombinierte PAF ist definiert als [87, 89]

$$PAF^{komb} = \frac{P(Y = 1) - P(Y = 1 | \cap_{r=1}^R E_r = 0)}{P(Y = 1)}. \quad (3.9)$$

Der kombinierte PAF für  $R$  Risikofaktoren  $E_r, r = 1, \dots, R$ , adjustiert für eine Störgröße  $C$  mit  $K$  Kategorien ist definiert [89] als

$$PAF^{komb,adj} = \frac{P(Y = 1) - \sum_{k=1}^K P(C_k)P(Y = 1 | \cap_{r=1}^R E_r = 0, C_k)}{P(Y = 1)}. \quad (3.10)$$

#### 3.4.2.3 Darstellung mittels Stratifizierung

Sei  $\mathcal{S} = \{S_0, S_1, S_2, \dots, S_n\}$  eine disjunkte Zerlegung der Population entsprechend der dichotomen Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_R$  mit Hilfe von Kreuzklassifikation, wobei jedes Stratum  $S_i, i = 1, \dots, n$ , einem bestimmten Risikofaktorprofil entspricht. Die Nummerierung der Strata soll aus Gründen

### 3. DER POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

der Einfachheit dem Binärkode bezogen auf das Vorliegen der Risikofaktoren folgen, also

$$\begin{aligned}
 S_0 &= \{\text{Keiner der Risikofaktoren } E_1, \dots, E_k \text{ wurde beobachtet}\} \\
 S_1 &= \{\text{Nur } E_1 \text{ wurde beobachtet}\} \\
 S_2 &= \{\text{Nur } E_2 \text{ wurde beobachtet}\} \\
 S_3 &= \{E_1 \text{ und } E_2 \text{ wurden beobachtet}\} \\
 &\dots \\
 S_n &= \{E_1, \dots, E_R \text{ wurden beobachtet}\}.
 \end{aligned}$$

Bei dichotomen Risikofaktoren gilt dann  $n = 2^R - 1$ .

$P(Y_0 = 1)$  wird in diesem Fall approximiert durch  $P(Y = 1|S_0)$  und der kombinierte PAF ist definiert [87, 89] als

$$PAF^{komb} = \frac{P(Y = 1) - P(Y = 1|S_0)}{P(Y = 1)}. \quad (3.11)$$

Der kombinierte PAF für  $R$  Risikofaktoren  $E_r$ ,  $r = 1, \dots, R$ , adjustiert für eine Störgröße  $C$  mit  $K$  Kategorien ist definiert [89] als

$$PAF^{komb,adj} = \frac{P(Y = 1) - \sum_{k=1}^K P(C_k)P(Y = 1|S_0, C_k)}{P(Y = 1)}. \quad (3.12)$$

Der PAF für Risikofaktor  $E_r$  gemäß Formel (3.2) ist basierend auf den Strata wie folgt definiert

$$\begin{aligned}
 PAF(E_r) &= \frac{P(Y = 1) - P(Y = 1|E_r = 0)}{P(Y = 1)} \\
 &= \frac{P(Y = 1) - P(Y = 1|\cup \{S_i\}_{E_r \notin S_i})}{P(Y = 1)}.
 \end{aligned}$$

#### 3.4.3 Additive Methoden

Der Nachteil an der Berechnung des PAF basierend auf dem kombinierten Risikofaktor ist, dass man über die Risikofaktoren im Einzelnen keine Aussage treffen kann. In vielen praktischen Anwendungen ist aber gerade das von Interesse, beispielsweise wenn die Charakterisierung des Einflusses mehrerer Risikofaktoren auf Populationsebene erfolgen soll mit dem Ziel, die Faktoren als Targets für Interventionsprogramme zu priorisieren. In solchen Situationen sind Methoden gewünscht, die die Additivitätseigenschaft besitzen. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, stehen modellfreie und modellbasierte Ansätze zur Schätzung des PAF für mehrere Risikofaktoren mit Additivität zur Verfügung.

### 3.4.3.1 Constraint estimation

Die *constraint estimation* ist eine Möglichkeit zur modellfreien Berechnung des AFE (assoziierten Risikoanteils in Exponierten) in Fall-Kontroll-Studien. Die Schätzer erfüllen die Bedingung, dass der gesamte AFE aller Risikofaktoren zusammen der Summe der zugehörigen individuellen AFE entspricht. Die bedingten Schätzer werden über Stratifizierung der Kategorien aller Risikofaktoren unter Berücksichtigung von Störgrößen berechnet [60].

### 3.4.3.2 Modellbasierte Schätzung mit additiven Effekten

Die *generalisierte additive Modellierung* ist ein Regressionsansatz, der ein generalisiertes additives Modell anstelle eines multiplikativen binär-logistischen Regressionsmodells repräsentiert. Liegen keine Interaktionen vor, so sind die PAF mehrerer Risikofaktoren additiv [70].

### 3.4.3.3 Partialisierungsmethoden

#### Sequenzielle modellbasierte Schätzung mit multiplikativen Effekten

Walter diskutierte erstmals den Effekt der Eliminierung von einem Risikofaktor nach dem anderen aus der Population [29]. Dieser sequenzielle Ansatz wurde 1995 von Gefeller und Eide im Kontext der multiplen binär-logistischen Regression aufgegriffen [85]: Hierbei wird ein binär-logistisches Regressionsmodell mit multiplikativen Effekten aufgestellt. Der PAF wird dann durch schrittweises Entfernen der Risikofaktoren (Nullsetzen in der Regressionsgleichung) in einer zuvor definierten Reihenfolge (Sequenz) berechnet. Dabei wird bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren gleichzeitig ein definierter Teil des Outcomes dem in der Hierarchie höher liegenden Risikofaktor zugeschrieben [85].

Das Resultat, ein sogenannter sequentieller oder schrittweiser PAF, zerlegt dann den Anteil des Gesamtrisikos in der Stichprobe in Teile zugehörig zu den einzelnen Risikofaktoren und ist additiv. Der Nachteil dieser Methode ist, dass hierbei eine Reihenfolge und damit eine Hierarchie für die schrittweise Eliminierung von Risikofaktoren festgelegt werden muss, die aus biologischer Sicht nicht immer plausibel ist. Der PAF der ersten Faktoren wird dann überschätzt und der PAF der letzten Faktoren unterschätzt [226]. Folglich sind die Ergebnisse abhängig von der Reihenfolge der Eliminierung der Risikofaktoren aus der Population [85, 226, 227].

#### Gemittelte sequenzielle Schätzung

Aus den sequenziellen Schätzungen für alle denkbaren Sequenzen wird das arithmetische Mittel gebildet. Auf diese Weise wird das Resultat losgelöst von der Abhängigkeit, die für die sequenziellen PAF typisch ist. Die Summe der gsPAF ist gleich dem PAF der Risikofaktoren kombiniert und kann 100% nicht übersteigen [85].

Auch modellfreie Definitionen sequenzieller und gemittelt sequenzieller PAF stehen zur Verfügung. Darüber hinaus gibt es in der modellfreien Variante auch mehrere *proportionale* Berechnungsstrategien [83, 95, 96]. Die Bezeichnung als Partialisierungsmethode kommt durch die Effekterlegung und -umverteilung in Subgruppen, die mehrere Risikofaktoren gleichzeitig tragen, zustande [82, 84]. Partialisierungsmethoden werden in Kapitel 4 genauer betrachtet.

## 3.5 Terminologie und Interpretation

### 3.5.1 Terminologie

Mit der Bezeichnung "attributables Risiko" beziehungsweise "attributable Risikoprozente" sind verschiedene statistische Maße angesprochen worden, nämlich

- die Risikodifferenz  $p_1 - p_0$  und die Populations-Risikodifferenz  $p - p_0$  [16] sowie
- die Risikodifferenz anteilig am Risiko in Exponierten  $\frac{p_1 - p_0}{p_1}$  und die Populations-Risikodifferenz anteilig am Populationsrisiko  $\frac{p - p_0}{p}$  [26, 199].

In den zahlreichen Publikationen über den PAF werden die Begriffe "attributable risk" und "attributable fraction" häufig synonym verwendet.

Bei genauem Hinsehen erkennt man jedoch schnell, dass die erste Definition tatsächlich die Differenz zweier Risiken darstellt, also eine Risikodifferenz, die durchaus als assoziiertes Risiko bezeichnet werden könnte. Die zweite Definition (ebenso wie die äquivalenten Formeln (3.2) - (3.4)) hingegen beschreibt die Risikodifferenz anteilig am Risiko in Exponierten beziehungsweise in der Population und ist folglich ein Risikoanteil, kein Risiko. In Deubner (1980) spiegelt sich dieser Unterschied durch entsprechende Bezeichnungen als "attributable risk", "attributable fraction" und "population attributable fraction" wider [50]. Die mathematischen Zusammenhänge der Maße, sowie ihre Abgrenzung voneinander wurden in zwei Reviews herausgearbeitet [3, 5]. Der PAF ist also weder eine Rate noch ein Risiko, und sollte auch nicht als solches bezeichnet werden [78]. In dieser Arbeit wird der Terminus *Risikoanteil* vorgezogen (entsprechend dem englischen Ausdruck "fraction").

Der PAF wurde außerdem mit einer Vielzahl weiterer Bezeichnungen versehen. Zu den am meisten verwendeten Bezeichnungen zählen *(population) attributable risk*, *(population) attributable fraction*, *(population) attributable proportion*, *(population) attributable risk percentage*, *prevented fraction*, *etiologic fraction* und *assigned share* [5]. 1977 wurde die Verwendung der Termini *attributable (mortality) risk* oder *attributable (mortality) rate* in Verbindung mit Mortalitätsereignissen vorgeschlagen [20]. Kein anderes statistisches Maß hat in der Epidemiologie je eine solche Variabilität in den Bezeichnungen erfahren wie der PAF [228].

### 3.5.2 Interpretation

Neben der uneinheitlichen Bezeichnung des PAF als Risiko und Risikoanteil tauchte ein weiteres Problem in der Literatur immer wieder auf [8, 78, 227, 228]: Die Interpretation des AFE und PAF erfolgt in empirischen Studien

- als Anteil einer Erkrankung, der mit dem Vorliegen eines Risikofaktors assoziiert ist,
- als Anteil einer Erkrankung, der auf das Vorliegen eines Risikofaktors zurückgeführt werden kann (auch "ätiologischer" Risikoanteil [227]),
- als Anteil an einer Erkrankung, der vermieden werden könnte, würde man den Risikofaktor aus der Population eliminieren, oder
- als Anteil an einer Erkrankung, der nicht entstanden wäre, würde der Risikofaktor in der Population nicht vorliegen.

Der Begriff *attributable* (im Deutschen: zurechenbar, zurückführbar oder zuschreibbar) wurde von Levin [10] zwar im kausalen Sinne eingeführt, er interpretierte den auf Formel (3.3) basierenden PAF jedoch als den Anteil an der Lungenkrebsinzidenz, die **maximal** mit dem Rauchen in Verbindung gebracht werden kann:

*"[...] is the indicated maximum proportion of lung cancer attributable to smoking".*

Levin 1953 [10]

Diese Interpretation ist zurückhaltender, als einige der oben genannten Interpretationen, obwohl er die Kausalität des Risikofaktors unterstellt.

In Walter (1978) wurde die folgende Formulierung gewählt:

*"Attributable risk is an alternative measure which takes into account not only the strength of the physiologic effect of exposure, but also the number exposed to the risk factor in question; it is loosely defined as the fraction (or percentage) of all cases of disease which are associated with the risk factor. Under certain assumptions (discussed below), the attributable risk is also the proportional reduction in the disease load which would occur if exposure were prevented" [...].*

Walter 1987 [210]

Diese Interpretation unterscheidet sich deutlich von Levins Interpretation. Sei  $P(Y = 1|\tilde{E} = 0)$  die Wahrscheinlichkeit für Outcome in den durch Intervention zur Gruppe der "Post-Exponierten"  $\tilde{E}$  zählenden Individuen, die zuvor exponiert waren. In Walters Interpretation wird unterstellt, dass durch die Eliminierung des Risikofaktors (sofern sie erfolgreich wäre) die Wahrscheinlichkeit  $P(Y = 1|\tilde{E} = 0)$  identisch mit der Wahrscheinlichkeit  $P(Y = 1|E = 0)$  ist.

### 3. DER POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

In Miettinen (1974) findet man folgenden Hinweis zur Interpretation des PAF in Beobachtungsstudien:

*"The proportion of the total load of a disease that is attributable to a given factor is that fraction of the disease which would not have occurred had the factor been absent from the population. This parameter may be regarded as the "fraction of etiology" or "etiologic fraction" attributable to the factor. In nonexperimental epidemiologic research it would usually be pretentious to offer any specific estimate of the etiologic fraction attributable to a given marker of increased risk as if confounding by extraneous factors were well under control. Instead, it would be prudent to think in terms of the etiologic fraction related to the marker with certain, though not all, confounding factors under control. Were it known that no material confounding is left, then the observable etiologic fraction would be attributable to that risk marker itself; otherwise that fraction is, at least in part, due to other factors associated with the risk marker at issue."*

Miettinen 1974 [21]

Zu den Kritikpunkten an der Interpretation des PAF als der durch die Eliminierung von Risikofaktoren vermeidbare Anteil des Outcomes gehören:

1. dass die Kausalität der Risikofaktoren mit ausreichend Evidenz belegt sein muss und eine adäquate Kontrolle von Störgrößen erforderlich ist,
2. dass mehrere Risikofaktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt und somit ursächlich sein könnten,
3. dass Interaktionen zwischen den Risikofaktoren vorliegen können, so dass die Veränderung der Verteilung eines Risikofaktors auch die Veränderung der Verteilung eines anderen Risikofaktors und damit auch der Prävalenz des Outcomes insgesamt, nach sich ziehen kann,
4. dass der PAF allerhöchstens als maximaler Wert des potenziellen Erfolgs der Eliminierung angesehen werden kann, sofern wirklich 100% des Risikofaktors vermieden werden könnten.

PAF werden häufig mit den kausalen Anteilen des Risikofaktors für die Krankheitsentstehung gleichgesetzt [8, 11, 29, 228–231]. Kausalität der Risikofaktoren ist also eine notwendige Voraussetzung für die Berechnung des PAF.

Die kausale Konnotation wurde jedoch von Lilienfeld verstärkt und etablierte sich über die Jahre hinweg in der Literatur [3, 229]. Die Interpretation als Anteil an einer Erkrankung, der nicht entstanden wäre, würde der Risikofaktor in der Population nicht vorliegen, ist nicht grundsätzlich plausibel. Jedoch erscheint eine solche Interpretation in Situationen mit Subgruppen, die mehrere

Risikofaktoren gleichzeitig tragen, nicht angemessen, da hier mehrere Risikofaktoren für das Outcome ursächlich sein könnten. Auch für Risikofaktoren, deren Effekt auf das Outcome durch andere Faktoren verstärkt wird, ist eine solche Interpretation nicht exakt genug.

Von der Interpretation als Anteil an einer Erkrankung, der vermieden werden könnte, würde man den Risikofaktor aus der Population eliminieren, wird insbesondere seit der Einführung der modellbasierten Berechnung mit binär-logistischen Regressionsmodellen verstärkt Gebrauch gemacht. Hier wird der PAF eines Risikofaktors durch das symbolische "Eliminieren" der Expositionen aus der Population durch Nullsetzen des entsprechenden Faktors in der Regressionsgleichung berechnet. Während die Eliminierung im Datensatz mit einem Klick möglich ist, ist eine Eliminierung in der Population eine große Herausforderung. Es müssen die oben genannten Kritikpunkte in Bezug auf den Erfolg der Eliminierung, multiple Ursachen, Interaktionseffekte etc. bei der Interpretation berücksichtigt werden.

Für die Berechnung des potenziellen Erfolgs einer Intervention zur Senkung der Mortalität oder Morbidität wird die *potential impact fraction* (PIF) empfohlen. Es gilt  $PAF = PIF_{max}$  [28, 232, 233].

Die Verwirrung in der algebraischen Definition und Terminologie, aber auch die Schwierigkeiten bei der Interpretation und die Vielzahl der verfügbaren Berechnungsansätze für die verschiedenen Studientypen und Variablenstrukturen erschweren die Anwendung des PAF-Konzeptes in der Praxis [5, 227, 228, 234].

### 3.5.3 Schlussfolgerungen für diese Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird der Terminus "attributable" lediglich als *Assoziation* übersetzt. Hiermit wird der Tatsache Rechnung getragen, dass sich die vorliegende Arbeit der Beantwortung mathematischer und statistischer Fragestellungen widmet. In den fiktiven Beispielen in dieser Arbeit wird immer Kausalität der Risikofaktoren impliziert. In den empirischen Untersuchungen liegt der Fokus auf Erkenntnissen über die eingesetzten statistischen Verfahren. Fragestellungen der kausalen Inferenz werden in der vorliegenden Arbeit nicht behandelt.

Dass der PAF nicht notwendigerweise den Anteil an schlechtem Outcome widerspiegelt, der durch die betrachteten Risikofaktoren *verursacht* oder bei deren Eliminierung gegebenenfalls *vermieden* wird [72, 80, 198], wird durch eine entsprechende Formulierung berücksichtigt.

### 3. DER POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

## Kapitel 4

# Der gemittelt sequenzielle Populations-assozierte Risikoanteil

Im folgenden Kapitel wird der gemittelt sequenzielle PAF (gsPAF) vorgestellt. Der gsPAF ist in der Literatur auch unter der Bezeichnung "partieller PAF" zu finden, jedoch wurde diese Bezeichnung in der Vergangenheit auch für andere Ansätze genutzt. Um Missverständnissen vorzubeugen, werden diese Ansätze in Abschnitt 4.1 kurz vorgestellt.

Anschließend werden in den Abschnitten 4.2 - 4.3 die Möglichkeiten zur Punktschätzung des gsPAF basierend auf Modellierung und Stratifizierung erläutert. In diesem Kontext wird eine vereinfachte modellfreie Darstellung des gsPAF basierend auf Matrixmultiplikation hergeleitet. Diese Darstellung soll dazu dienen, die komplizierte Methodik hinter dem gsPAF möglichst vereinfacht darzustellen, so dass die Modellannahmen des gsPAF und anderer Partialisierungsansätze auf einen Blick erkennbar sind und entsprechend in der Interpretation von Studienergebnissen berücksichtigt werden können. Darüber hinaus bietet die Matrixdarstellung viele zusätzliche Freiheiten in Bezug auf die Modellierung komplexer biologischer Fragestellungen, die am Ende des Kapitels adressiert werden. Die mathematischen Eigenschaften des gsPAF werden in Abschnitt 4.4 kurzgefasst dargestellt. Die Möglichkeit zur Varianz- und Konfidenzintervallschätzung werden in den Abschnitten 4.5 und 4.6 adressiert. Abschnitt 4.7 gibt einen Überblick über die Verfügbarkeit von Software. Anhand eines fiktiven Beispiels wird das Konzept des gsPAF in Abschnitt 4.8 veranschaulicht und den anderen Ansätzen (unadjustiert, adjustiert mit case-load-Gewichten, kombiniert, sequenziell) gegenübergestellt. In Abschnitt 4.9 werden die Möglichkeiten und Grenzen der Interpretation des gsPAF diskutiert. Das Kapitel schließt mit einer Beschreibung verwandter Themen und Weiterentwicklungen des gsPAF und mit einem Vorschlag zur Quantifizierung von Modellabweichungen in Abschnitt 4.10. Das zuvor verwendete Beispiel wird hier für die Demonstration der Quantifizierung von Modellannahmen zwischen gsPAF und proportionaler Partialisierung erneut aufgegriffen.

### 4.1 Terminologie

Die Bezeichnungen für das Konzept des gsPAF in der Literatur sind nicht eindeutig. Synonym zur Bezeichnung "gemittelt sequenzieller PAF" wird in einigen Publikationen die Bezeichnung "partieller PAF" verwendet. Doch die Bezeichnung "partiell" wurde in der Vergangenheit für drei verschiedene Konzepte eingesetzt:

- Konzept 1 stammt aus dem Jahr 1979 [32] und bezieht sich auf die Berechnung des PAF für einen Risikofaktor in den Strata einer Störgröße:

Seien drei dichotome Variablen  $Y$ ,  $E$  und  $C$  gegeben, wobei  $Y$  das Outcome,  $E$  den Risikofaktor und  $C_k$  die Kategorien der Störgröße  $C$  mit  $k = 1$  bei Vorliegen und  $k = 0$  bei Nichtvorliegen bezeichnen.

Der partielle PAF bezeichnet den stratifiziert nach den beiden Kategorien der Störgröße  $C$  berechneten PAF:

$$PAF_k^{partial} = \frac{q_k(RR_k - 1)}{q_k(RR_k - 1) + 1}$$

In der zugehörigen Publikation werden der Maximum-Likelihood-Schätzer des beschriebenen Maßes, sowie die Verteilung der Schätzer  $\widehat{PAF}_k^{partial}$  diskutiert und Möglichkeiten zur statistischen Testung vorgeschlagen.

- Konzept 2 stammt aus dem Jahr 1995 [85] und bezieht sich auf die Berechnung des gemittelt sequenziellen PAF: Es wird beschrieben, dass das arithmetische Mittel der sequenziellen PAF angewendet werden kann, um den Effekt aus Subgruppen der Population mit mehreren Risikofaktoren anteilig auf die beteiligten Risikofaktoren zu verteilen, ihn also zu "partialisieren". Die Autoren nennen das Ergebnis den "partiellen" PAF.
- Konzept 3 stammt aus dem Jahr 2007 [219] und bezieht sich auf den PAF für einen Risikofaktor (oder eine Gruppe von Risikofaktoren)  $\mathcal{G}$  unter Adjustierung für eine Gruppe von modifizierbaren oder nichtmodifizierbaren Risikofaktoren  $\mathcal{C}$ . Ein solches Vorgehen ist sinnvoll, wenn im Modell auch nichtmodifizierbare Risikofaktoren berücksichtigt werden sollen, wie beispielsweise Alter oder Vorerkrankungen in der Familie:

Seien  $k = 1, \dots, K$  die Strata der Störgröße  $\mathcal{C}$ .

$RR_k^{\mathcal{C}}$  bezeichnen das Risikoverhältnis in Stratum  $k$  relativ zur Referenzgruppe ( $k = 1$ );  $g = 1, \dots, G$  sind die Strata definiert durch Kreuzklassifikation der Einflussgrößen aus  $\mathcal{G}$ ;  $RR_g^{\mathcal{G}}$  ist das Risikoverhältnis in Stratum  $g$  relativ zur Referenzgruppe ( $g = 1$ ). Sei  $q_{gk}$  die

gemeinsame Prävalenz der Risikofaktorgruppe  $g$  und des Stratum  $k$  mit  $q_{.k} = \sum_{g=1}^G q_{gk}$ .  
Dann ist

$$PAF^{partial} = 1 - \frac{\sum_{k=1}^K q_{.k} RR_k^c}{\sum_{g=1}^G \sum_{k=1}^K q_{gk} RR_g^g RR_k^c}.$$

Die Autoren nutzen den Begriff "partiell" in Anlehnung an den partiellen Korrelationskoeffizienten in der Modellierung des Effektes einer Gruppe von Variablen unter Adjustierung für eine andere Gruppe mittels logistischer Regression. In der zugehörigen Publikation werden Varianz- und Konfidenzintervallschätzer für Kohortenstudien entwickelt und ein SAS-Makro vorgestellt.

Diese Uneindeutigkeit der Terminologie erschwert die Recherche zum Thema gsPAF. In der vorliegenden Arbeit wird der Terminus gemittelt sequenzieller PAF verwendet.

## 4.2 Modellbasierte Definition

Die erste Beschreibung des gsPAF erfolgte im Kontext der Modellierung mittels binär-logistischer Regression als Mittelwert der sequenziellen PAF für alle möglichen Sequenzen [85].

### 4.2.1 Definition basierend auf kombinierten assoziierten Risikoanteilen

Die mathematische Definition des gsPAF basierend auf sequenziellen PAF erfolgte 1997 von Land und Gefeller [87] und lautet wie folgt:

Seien  $E_1, \dots, E_R$  dichotome Risikofaktoren, die in  $R!$  verschiedenen Reihenfolgen  $\pi_j \in \Pi$  (Permutationen, Sequenzen) angeordnet werden können,  $j = 1, \dots, R!$ .

Der sequenzielle PAF (sPAF) für einen Risikofaktor  $E_r$ ,  $r = 1, \dots, R$ , für eine dieser Permutationen  $\pi_j$ ,  $j = 1, \dots, R!$ , ist die Differenz des kombinierten PAF aller Risikofaktoren in der Sequenz  $\pi_j$  bis zum  $r$ -ten Element und des kombinierten PAF aller Risikofaktoren in der Sequenz  $\pi_j$  bis zum  $\pi_j(r-1)$ -ten Element

$$sPAF^{\pi_j}(E_r) = PAF^{komb}(E_{\pi_j(1)}, E_{\pi_j(2)}, \dots, E_{\pi_j(r-1)}, E_r) - PAF^{komb}(E_{\pi_j(1)}, E_{\pi_j(2)}, \dots, E_{\pi_j(r-1)}). \quad (4.1)$$

Der sPAF ist additiv [89], das heißt für jede Sequenz  $\pi_j$  entspricht die Summe aller sPAF dem kombinierten PAF

$$\sum_{r=1}^R sPAF^{\pi_j}(E_r) = PAF^{komb}.$$

## 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

Der gsPAF für einen Risikofaktor  $E_r$  ist definiert als der Mittelwert aller sPAF [85, 87]

$$gsPAF(E_r) = \frac{1}{R!} \sum_{\pi_j \in \Pi} sPAF^{\pi_j}(E_r). \quad (4.2)$$

Ebenso wie der sPAF ist auch der gsPAF additiv [89], das heißt es gilt

$$\sum_{r=1}^R gsPAF(E_r) = PAF^{komb}.$$

### 4.2.2 Operationalisierung über das Regressionsmodell

Die Berechnung des gsPAF aus einem Regressionsmodell basierend auf der Darstellung (4.2) erfordert  $R \cdot (R!)$  Berechnungsschritte, denn es müssen die  $\widehat{sPAF}^{\pi_j}(E_r)$  für alle denkbaren Sequenzen  $\pi_j$ ,  $j = 1, \dots, R!$ , und für alle Risikofaktoren  $E_r$ ,  $r = 1, \dots, R$ , nacheinander berechnet werden. Dieses Vorgehen resultiert in einer sehr hohen Rechenzeit.

Die Berechnung eines  $\widehat{sPAF}^{\pi_j}(E_r)$  für eine definierte Sequenz  $\pi_j$  erfolgt wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben. Der Algorithmus für die Berechnung des gsPAF lautet dann wie folgt

```

Berechne die Koeffizienten  $\hat{\beta}$  des Regressionsmodells;
Berechne  $\widehat{pp}_i$  und  $\widehat{pp} = \sum_i \widehat{pp}_i$ ;
Setze  $\widehat{pp}'(E_0) := \widehat{pp}$ ;
foreach  $\pi_j$ ,  $j = 1, \dots, R!$ , do
    foreach Risikofaktor  $E_{\pi_j(r)}$ ,  $r = 1, \dots, R$ , do
        1. Berechne  $X'$  aus  $X \left[ \cdot, E_{\pi_j(r)} \right] \leftarrow 0$ ;
        2. Berechne  $\widehat{pp}'_i(E_{\pi_j(r)})$ ;
        3. Berechne  $\widehat{pp}'(E_{\pi_j(r)}) = \sum_i \widehat{pp}'_i(E_{\pi_j(r)})$ ;
        4.  $\widehat{sPAF}^{\pi_j}(E_{\pi_j(r)}) = \frac{\widehat{pp}'(E_{\pi_j(r)-1}) - \widehat{pp}'(E_{\pi_j(r)})}{\widehat{pp}'(E_{\pi_j(r)-1})}$ ;
    end
end
Berechne  $gsPAF(E_r) = \frac{1}{R!} \sum_{\pi_j \in \Pi} \widehat{sPAF}^{\pi_j}(E_r)$ .

```

**Abbildung 4.1:** Algorithmus zur Berechnung des gsPAF basierend auf einem Regressionsmodell.

Die Anzahl der Berechnungsschritte wächst mit steigender Anzahl Risikofaktoren mehr als exponentiell an [235]. Dieser Ansatz ist folglich mit einem enormen Rechenaufwand verbunden. Eine Verkürzung der Rechenzeit kann durch folgende Eigenschaft des sPAF erreicht werden:

Der sequenzielle PAF für einen Risikofaktor  $E_r$  ist nur von der Menge der Risikofaktoren  $\{E_{\pi_j(1)}, E_{\pi_j(2)}, \dots, E_{\pi_j(r-1)}\}$ , nicht aber von ihrer Reihenfolge abhängig. Redundante Berech-

nungsschritte können also vermieden werden. Folglich lässt sich der gsPAF auch schreiben als

$$gsPAF(E_r) = \frac{(R - |S_m| - 1)!}{R!} \sum_{m=1}^{2^{R-1}} (PAF^{komb}(S_m \cup E_r) - PAF^{komb}(S_m)) \quad (4.3)$$

mit  $S_m$  einer entsprechenden Teilmenge der Risikofaktoren  $S_m \subset E = \{E_1, \dots, E_R\}$  und  $|S_m|$  der Kardinalität der Menge (das heißt der Anzahl ihrer Elemente). Die Anzahl der Summanden reduziert sich also von  $R!$  auf  $2^{R-1}$  [83, 87, 91].

Die bisherigen Darstellungen des gsPAF in den Formeln (4.2) - (4.3) sind komplex und schwer nachzuvollziehen. Außerdem erkennt man in der Darstellung die impliziten Modellannahmen nicht und kann sie deshalb auch in der Interpretation nicht berücksichtigen. Eine weitere Darstellung des gsPAF basierend auf einem Risikozuweisungsfunktional stammt von Land und Gefeller aus dem Jahr 1997 [87].

Im folgenden Abschnitt wird die modellfreie Darstellung des gsPAF vorgestellt, die ein besseres Verständnis des Ansatzes erlaubt.

### 4.3 Modellfreie Definition basierend auf Stratifizierung

Der gsPAF ist inspiriert durch die Spieltheorie: Das Problem der Aufteilung des Erkrankungsrisikos auf potenziell ursächliche Faktoren ist äquivalent zum ökonomischen Problem des Aufteilens von Profitanteilen unter den beteiligten Spielern, aus deren Zusammenarbeit dieser Profit entstand [81]. Der gsPAF entspricht dem *Shapley value* [93] und spiegelt die *faire* Zuweisungsregel bei gemeinsam erlangtem Erfolg an einem Spiel wider. Der über die individuellen Beiträge der Spieler hinausgehende Profit wird zu gleichen Anteilen auf die Spieler verteilt. Die Verwendung des Shapley value erfolgte in der Epidemiologie erstmals 1985 im Zusammenhang mit Inzidenzen [92] und wurde später an den PAF angepasst [87]. Der gsPAF teilt den PAF aus Strata mit mehreren Risikofaktoren so auf die beteiligten Risikofaktoren auf, dass der über die individuellen Anteile hinausgehende Effektanteil zu gleichen Teilen den Risikofaktoren zugewiesen wird [5]. Neben der fairen Zuweisungsregel mit dem Shapley value sind auch andere Zuweisungsregeln möglich [83, 84, 95, 96]. Diese werden in Abschnitt 4.10 vorgestellt.

Die folgenden Abschnitte befassen sich mit der modellfreien Darstellung des gsPAF basierend auf stratumspezifischen bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten.

#### 4.3.1 Die Strata-Tabelle

Für die Berechnung des gsPAF als gewichtete Summe stratumspezifischer PAF muss zuerst einmal die Stratifizierung im Detail erklärt werden.

#### 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

**Tabelle 4.1:** Darstellung des PAF mittels Stratifizierung

$E_R$	...	$E_3$	$E_2$	$E_1$	Binär-code	$\mathcal{S}$	$P(S_i)$	$P(Y = 1 S_i)$	$PAF(S_i)$
0	...	0	0	0	$[0 \dots 000]_2$	$S_0$	$p_0$	$p_0$	0
0	...	0	0	1	$[0 \dots 001]_2$	$S_1$	$p_1$	$p_1$	$PAF(S_1)$
0	...	0	1	0	$[0 \dots 010]_2$	$S_2$	$p_2$	$p_2$	$PAF(S_2)$
0	...	0	1	1	$[0 \dots 011]_2$	$S_3$	$p_3$	$p_3$	$PAF(S_3)$
0	...	1	0	0	$[0 \dots 100]_2$	$S_4$	$p_4$	$p_4$	$PAF(S_4)$
0	...	1	0	1	$[0 \dots 101]_2$	$S_5$	$p_5$	$p_5$	$PAF(S_5)$
0	...	1	1	0	$[0 \dots 110]_2$	$S_6$	$p_6$	$p_6$	$PAF(S_6)$
0	...	1	1	1	$[0 \dots 111]_2$	$S_7$	$p_7$	$p_7$	$PAF(S_7)$
$\vdots$		$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
1	...	1	1	1	$[1 \dots 111]_2$	$S_n$	$p_n$	$p_n$	$PAF(S_n)$

Sei dazu wieder  $\mathcal{S} = \{S_0, S_1, S_2, \dots, S_n\}$  eine vollständige, disjunkte Zerlegung der Population in die Strata entsprechend der dichotomen Risikofaktoren  $\mathcal{E} = \{E_1, \dots, E_R\}$ , wobei jedes Stratum  $S_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , einem bestimmten Risikofaktorprofil entspricht. Die Nummerierung der Strata soll wieder dem Binär-code bezogen auf das Vorliegen der Risikofaktoren folgen (siehe Tabelle 4.1). Es seien  $P(\mathcal{S}) = (P(S_0), \dots, P(S_n))^T$  der Vektor der Wahrscheinlichkeiten für die Strata  $S_i$  und  $P(Y = 1|\mathcal{S}) = (P(Y = 1|S_0), \dots, P(Y = 1|S_n))^T$  der Vektor der bedingten Wahrscheinlichkeit für Outcome innerhalb der Strata.

Die stratum-spezifischen  $PAF(S_i)$  lassen sich mit Hilfe der Formeln (3.2), (3.3) oder (3.4) berechnen und repräsentieren den Anteil an schlechtem Outcome, der mit dem Risikofaktorprofil in Stratum  $S_i$  assoziiert ist. Das genaue Vorgehen wird im nächsten Abschnitt beschrieben.

#### 4.3.2 Stratum-spezifische Populations-assoziierte Risikoanteile

In zwei Publikationen wurde die Berechnung der stratum-spezifischen PAF und der Gewichte des gsPAF basierend auf dem Risikoverhältnis erläutert [83, 84]. In diesem Abschnitt wird die Idee dieser Publikationen aufgegriffen, aber die Berechnung erfolgt nicht über die Risikoverhältnisse, sondern über die Risikodifferenzen, weil dies in übersichtlicheren Formeln resultiert. Die entstehenden Gewichte lassen sich anschließend in einer Gewichte-Matrix zusammenfassen, aus der die Modellannahmen des gsPAF abgelesen werden können.

Da  $\mathcal{S}$  eine vollständige, disjunkte Zerlegung der Population ist, gelten der Satz der totalen Wahrscheinlichkeit und die Bayes-Formel und damit

$$P(Y = 1) = \sum_{i=0}^n P(Y = 1 \cap S_i) = \sum_{i=0}^n P(S_i)P(Y = 1|S_i).$$

Der Anteil an Outcome in Stratum  $S_i$  ist

$$P(S_i|Y = 1) = \frac{P(S_i \cap Y = 1)}{P(Y = 1)} = \frac{P(S_i)P(Y = 1|S_i)}{P(Y = 1)}. \quad (4.4)$$

Sei

$$RD(S_i) = P(Y = 1|S_i) - P(Y = 1|S_0)$$

die stratumspezifische Risikodifferenz für die Strata  $S_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ . Dann lässt sich der Anteil an Outcome, der mit dem Risikofaktorprofil in Stratum  $S_i$  assoziiert ist, wie folgt notieren

$$\begin{aligned} PAF(S_i) &= \frac{P(S_i) [P(Y = 1|S_i) - P(Y = 1|S_0)]}{P(Y = 1)} \\ &= \frac{P(S_i) \cdot RD(S_i)}{P(Y = 1)} \end{aligned} \quad (4.5)$$

mit

$$PAF(S_0) = \frac{P(S_0) \overbrace{[P(Y = 1|S_0) - P(Y = 1|S_0)]}^{=0}}{P(Y = 1)} = 0.$$

**Bemerkung.** Es kann gezeigt werden, dass  $\sum_{i=0}^n PAF(S_i) = PAF^{komb}$  gilt:

$$\begin{aligned} \sum_{i=0}^n PAF(S_i) &= \sum_{i=0}^n \frac{P(S_i) [P(Y = 1|S_i) - P(Y = 1|S_0)]}{P(Y = 1)} \\ &= \frac{\sum_{i=0}^n P(S_i) \cdot P(Y = 1|S_i) - \sum_{i=0}^n P(S_i) \cdot P(Y = 1|S_0)}{P(Y = 1)} \\ &= \frac{\sum_{i=0}^n P(S_i)P(Y = 1|S_i) - \sum_{i=0}^n P(S_i)P(Y = 1|S_0)}{P(Y = 1)} \\ &= \frac{P(Y = 1) - \overbrace{\sum_{i=0}^n P(S_i) P(Y = 1|S_0)}^{=1}}{P(Y = 1)} \\ &= \frac{P(Y = 1) - P(Y = 1|S_0)}{P(Y = 1)} = PAF^{komb}. \end{aligned}$$

Die Berechnung der stratumspezifischen PAF über das Risikoverhältnis ist ebenfalls möglich [83, 84]. Dazu werden für alle Strata  $S_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , die stratumspezifischen Risikoverhältnisse definiert als

$$RR(S_i) = \frac{P(Y = 1|S_i)}{P(Y = 1|S_0)}$$

## 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

und in Formel (3.4) eingesetzt:

$$PAF(S_i) = P(S_i|Y = 1) \cdot \frac{RR(S_i) - 1}{RR(S_i)}.$$

Diese Darstellung der stratumspezifischen PAF würde es erlauben, die Risikoverhältnisse in den einzelnen Strata zusätzlich für Störgrößen zu adjustieren.

### 4.3.3 Operationalisierung über die Matrixschreibweise

Als nächstes soll der gsPAF für jeden Risikofaktor  $E_1, \dots, E_R$  als gewichtete Summe der stratumspezifischen PAF

$$gsPAF(E_r) = \sum_{i=1}^n w_{ri} \cdot PAF(S_i)$$

berechnet werden, wobei  $(w)_{r=1, \dots, R, i=1, \dots, n}$ , die Gewichte für jeden Risikofaktor  $E_r$ ,  $r = 1, \dots, R$ , und jedes Stratum  $S_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , darstellen.

#### 4.3.3.1 Definition der Gewichte

Der Mechanismus aus der fairen Zuweisungsregel bei zwei Risikofaktoren lautet:

[Die faire Zuweisungsregel...] *"allocates to each factor its individual excess risk plus half of the surplus obtained from the joint action of both factors. The surplus is the additional amount of excess risk to each factor's risk when acting alone."*

Rabe *et al.*, 2007 [84]

Mit Exzess-Risiko ist der Effekt gemeint, den der Risikofaktor über die Grunderkrankungsrate hinaus auf die Entstehung des Outcomes hat. Dieser kann auf unterschiedliche Arten definiert werden, beispielsweise als  $RR - 1$  [84] oder aber als Risikodifferenz  $RD$ , wie im Folgenden zu sehen ist. Die folgenden drei Regeln für die Gewichte des gsPAF sollen also gelten:

1. der PAF aus dem Stratum  $S_i$ , in dem der Risikofaktor  $E_r$  ( $r = 1, \dots, R$ ) allein vorkommt, wird vollständig dem Risikofaktor  $E_r$  zugewiesen, das heißt das Gewicht dieses Stratums erhält den Wert 1 ( $w_{ri} = 1$ ),
2. der PAF aus dem Stratum  $S_j$ , in denen der Risikofaktor  $E_r$  nicht vorkommt, wird dem Risikofaktor nicht zugewiesen, das heißt das Gewicht dieses Stratums erhält den Wert 0 ( $w_{rj} = 0$ ) und
3. der PAF aus Strata, in denen ein Risikofaktor zusammen mit anderen Risikofaktoren vorkommt, wird nach der fairen Zuweisungsregel (dem Shapley value) den beteiligten Risikofaktoren anteilig zugewiesen.

Das Vorgehen der fairen Zuweisung wird nachfolgend beispielhaft für den Fall von  $R = 3$  Risikofaktoren beschrieben, ist aber auf beliebig viele Risikofaktoren verallgemeinerbar.

Es sind die Gewichte  $w_{r,i}$  für die folgenden Formeln gesucht

$$\begin{aligned}
 gsPAF(E_1) &= \frac{P(S_1) \cdot RD(S_1)}{P(Y = 1)} \\
 &+ w_{1,3} \cdot \frac{P(S_3) \cdot RD(S_3)}{P(Y = 1)} \\
 &+ w_{1,5} \cdot \frac{P(S_5) \cdot RD(S_5)}{P(Y = 1)} \\
 &+ w_{1,7} \cdot \frac{P(S_7) \cdot RD(S_7)}{P(Y = 1)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 gsPAF(E_2) &= \frac{P(S_2) \cdot RD(S_2)}{P(Y = 1)} \\
 &+ w_{2,3} \cdot \frac{P(S_3) \cdot RD(S_3)}{P(Y = 1)} \\
 &+ w_{2,6} \cdot \frac{P(S_6) \cdot RD(S_6)}{P(Y = 1)} \\
 &+ w_{2,7} \cdot \frac{P(S_7) \cdot RD(S_7)}{P(Y = 1)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 gsPAF(E_3) &= \frac{P(S_4) \cdot RD(S_4)}{P(Y = 1)} \\
 &+ w_{3,5} \cdot \frac{P(S_5) \cdot RD(S_5)}{P(Y = 1)} \\
 &+ w_{3,6} \cdot \frac{P(S_6) \cdot RD(S_6)}{P(Y = 1)} \\
 &+ w_{3,7} \cdot \frac{P(S_7) \cdot RD(S_7)}{P(Y = 1)}.
 \end{aligned}$$

Da die Risikofaktoren  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$  jeweils in den Strata  $S_1$ ,  $S_2$  und  $S_4$  alleine vorliegen (siehe Tabelle 4.1), gehen die PAF dieser Strata komplett in den gsPAF der jeweiligen Risikofaktoren ein, die Gewichte sind also 1. Die Risikodifferenz des Stratums  $S_3$  muss zerlegt werden in die individuellen Anteile der Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  und in den über diese Anteile hinaus gehenden Überhang ("Surplus" genannt [84]):

$$RD(S_3) = \overbrace{RD(S_1)}^{\text{Effekt } E_1} + \overbrace{RD(S_2)}^{\text{Effekt } E_2} + \overbrace{RD(S_3) - RD(S_1) - RD(S_2)}^{\text{surplus } E_1 \circ E_2}$$

#### 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

Das Symbol  $\circ$  bezeichne im Folgenden den Effekt aus der gemeinsamen Aktion der Risikofaktoren über ihre Einzeleffekte hinaus. Äquivalent dazu werden die Effekte der Strata  $S_5$  und  $S_6$  zerlegt in:

$$RD(S_5) = \overbrace{RD(S_1)}^{\text{Effekt } E_1} + \overbrace{RD(S_4)}^{\text{Effekt } E_3} + \overbrace{RD(S_5) - RD(S_1) - RD(S_4)}^{\text{surplus } E_1 \circ E_3}$$

$$RD(S_6) = \overbrace{RD(S_2)}^{\text{Effekt } E_2} + \overbrace{RD(S_4)}^{\text{Effekt } E_3} + \overbrace{RD(S_6) - RD(S_2) - RD(S_4)}^{\text{surplus } E_2 \circ E_3}.$$

Wirken drei Risikofaktoren zusammen, so wird der Effekt des Stratums zerlegt in die individuellen Effekte der Risikofaktoren, in die Surplus aus dem Zusammenwirken von jeweils zwei der drei Risikofaktoren, sowie in den Überhang aus dem Zusammenwirken der drei Risikofaktoren

$$RD(S_7) = \overbrace{RD(S_1)}^{\text{Effekt } E_1} + \overbrace{RD(S_2)}^{\text{Effekt } E_2} + \overbrace{RD(S_4)}^{\text{Effekt } E_3} +$$

$$+ \overbrace{[RD(S_3) - RD(S_1) - RD(S_2)]}^{\text{surplus } E_1 \circ E_2}$$

$$+ \overbrace{[RD(S_5) - RD(S_1) - RD(S_4)]}^{\text{surplus } E_1 \circ E_3}$$

$$+ \overbrace{[RD(S_6) - RD(S_2) - RD(S_4)]}^{\text{surplus } E_2 \circ E_3}$$

$$+ \overbrace{[RD(S_7) - RD(S_1) - RD(S_2) - RD(S_4)]}^{\text{surplus } E_1 \circ E_2 \circ E_3}$$

$$- [RD(S_3) - RD(S_1) - RD(S_2)]$$

$$- [RD(S_5) - RD(S_1) - RD(S_4)]$$

$$- [RD(S_6) - RD(S_2) - RD(S_4)].$$

Dieses Vorgehen ist auf beliebig viele Risikofaktoren erweiterbar und liefert für jedes Stratum ein individuelles Surplus, das den Effekt der Risikofaktorkombination auf die Entstehung von Outcome unabhängig von den individuellen Effekten der Risikofaktoren einzeln oder ihren untergeordneten Interaktionseffekten widerspiegelt.

Für die Berechnung des gsPAF für jeden Risikofaktor  $E_r$  wird als nächstes das Gewicht entsprechend der vorgegebenen Zuweisungsregel berechnet, indem jeweils das "Surplus" aus Strata mit mehr als einem Risikofaktor *zu gleichen Anteilen* auf die Risikofaktoren aufgeteilt wird (für eine detaillierte Beschreibung siehe auch Rabe *et al.* [84])

$$\begin{aligned}
 gsPAF(E_1) = & \\
 & \frac{P(S_1) \cdot RD(S_1)}{P(Y = 1)} + \\
 & \underbrace{\frac{RD(S_1) + \frac{1}{2} [RD(S_3) - RD(S_1) - RD(S_2)]}{RD(S_3)}}_{w_{1,3}} \cdot \frac{P(S_3) \cdot RD(S_3)}{P(Y = 1)} + \\
 & \underbrace{\frac{RD(S_1) + \frac{1}{2} [RD(S_5) - RD(S_1) - RD(S_4)]}{RD(S_5)}}_{w_{1,5}} \cdot \frac{P(S_5) \cdot RD(S_5)}{P(Y = 1)} + \\
 & \underbrace{\frac{\frac{1}{3} (RD(S_1) - RD(S_6) + RD(S_7)) + \frac{1}{6} (RD(S_3) - RD(S_2) + RD(S_5) - RD(S_4))}{RD(S_7)}}_{w_{1,7}} \cdot \frac{P(S_7) \cdot RD(S_7)}{P(Y = 1)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 gsPAF(E_2) = & \\
 & \frac{P(S_2) \cdot RD(S_2)}{P(Y = 1)} + \\
 & \underbrace{\frac{RD(S_2) + \frac{1}{2} [RD(S_3) - RD(S_1) - RD(S_2)]}{RD(S_3)}}_{w_{2,3}} \cdot \frac{P(S_3) \cdot RD(S_3)}{P(Y = 1)} + \\
 & \underbrace{\frac{RD(S_2) + \frac{1}{2} [RD(S_6) - RD(S_2) - RD(S_4)]}{RD(S_6)}}_{w_{2,6}} \cdot \frac{P(S_6) \cdot RD(S_6)}{P(Y = 1)} + \\
 & \underbrace{\frac{\frac{1}{3} (RD(S_2) - RD(S_5) + RD(S_7)) + \frac{1}{6} (RD(S_3) - RD(S_1) + RD(S_6) - RD(S_4))}{RD(S_7)}}_{w_{2,7}} \cdot \frac{P(S_7) \cdot RD(S_7)}{P(Y = 1)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 gsPAF(E_3) = & \\
 & \frac{P(S_4) \cdot RD(S_4)}{P(Y = 1)} + \\
 & \underbrace{\frac{RD(S_4) + \frac{1}{2} [RD(S_5) - RD(S_1) - RD(S_4)]}{RD(S_5)}}_{w_{3,5}} \cdot \frac{P(S_5) \cdot RD(S_5)}{P(Y = 1)} + \\
 & \underbrace{\frac{RD(S_4) + \frac{1}{2} [RD(S_6) - RD(S_2) - RD(S_4)]}{RD(S_6)}}_{w_{3,6}} \cdot \frac{P(S_6) \cdot RD(S_6)}{P(Y = 1)} + \\
 & \underbrace{\frac{\frac{1}{3} (RD(S_4) - RD(S_3) + RD(S_7)) + \frac{1}{6} (RD(S_5) - RD(S_1) + RD(S_6) - RD(S_2))}{RD(S_7)}}_{w_{3,7}} \cdot \frac{P(S_7) \cdot RD(S_7)}{P(Y = 1)}
 \end{aligned}$$

### 4.3.3.2 Matrixdarstellung

Die im letzten Abschnitt beschriebenen Gewichte können nun verwendet werden, um den gsPAF als Produkt der Gewichte-Matrix mit dem Vektor der stratumspezifischen PAF darzustellen. Dazu seien  $PAF(\mathcal{S}) = (PAF(S_1), \dots, PAF(S_n))^T \in \mathbb{R}^{n \times 1}$  ein Spaltenvektor der stratumspezifischen PAF,  $gsPAF(\mathcal{E}) = (gsPAF(E_1), \dots, gsPAF(E_R))^T \in \mathbb{R}^{R \times 1}$  ein Spaltenvektor der risikofaktorspezifischen gsPAF und  $W = (w_{ri})_{\substack{r=1, \dots, R \\ i=1, \dots, n}} \in \mathbb{R}^{R \times n}$  die Matrix der Gewichte für den gsPAF. Dann ist

$$gsPAF(\mathcal{E}) = W \times PAF(\mathcal{S})$$

die Matrixdarstellung für den gsPAF mit Gewichten wie im vorangegangenen Abschnitt definiert. Aus Platzgründen werden die oben definierten, allgemeinen Formeln für die Gewichte an dieser Stelle nicht in Matrixschreibweise aufgeschrieben. Stattdessen wird die Matrixdarstellung an einem Beispiel in Abschnitt 4.8 mit numerischen Werten veranschaulicht.

## 4.4 Mathematische Eigenschaften

Der gsPAF erfüllt die Eigenschaften der Symmetrie, Dummyeigenschaft, Additivität und der marginalen und internen marginalen Rationalität [87–89]. Eine ausführliche Beschreibung dieser Eigenschaften sowie Erklärungen anhand von Beispielen sind in [83, 84, 86–88] zu finden.

### Symmetrie

Der gsPAF ist unabhängig von der Reihenfolge der Risikofaktoren.

### Dummyeigenschaft

Der gsPAF einer Variablen, die mit dem Outcome stochastisch unabhängig ist, ist Null.

### Additivität (Effizienz)

Die Summe der gsPAF der Risikofaktoren ist gleich dem kombinierten PAF dieser Risikofaktoren.

### Marginale Rationalität

Betrachtet wird der Effekt eines Risikofaktors in zwei Subgruppen der Population. Ist dieser Effekt in einer Subgruppe größer oder gleich dem Effekt in der anderen Subgruppe, dann ist auch der zugehörige gsPAF in dieser Subgruppe größer oder gleich dem gsPAF in der anderen Subgruppe.

### Interne marginale Rationalität

Interne marginale Rationalität ermöglicht einen konsistenten Vergleich verschiedener Risikofaktoren in einer Population. Wenn ein Risikofaktor mehr zum kombinierten PAF beiträgt als jeder

andere Risikofaktor, dann ist auch der gsPAF für diesen Risikofaktor größer als der gsPAF der anderen Risikofaktoren.

## 4.5 Varianzschätzer

### 4.5.1 Modellfreie Definition

Wird der gsPAF nur für dichotome Risikofaktoren berechnet, so kann die Formel (4.3) noch einmal umgeschrieben werden [90]: Sei  $\mathcal{S} = \{S_0, S_1, S_2, \dots, S_n\}$  wie zuvor eine disjunkte Zerlegung der Population. Für die Berechnung des gsPAF für einen Risikofaktor  $E_r$  werden die Strata  $S_i$  im Folgenden entsprechend den Kategorien von  $E_r$  zerlegt, so dass aus  $\{E_1, \dots, E_R\} \setminus \{E_r\}$  zwei Tabellen  $T_i^{R-1}$  mit Dimension  $R - 1$  entstehen (eine für  $E_r = 0$  und eine für  $E_r = 1$ )

$$\begin{array}{ll}
 E_r = 0 : & E_r = 1 : \\
 T_0^{R-1} = \{E_1, \dots, E_k = 0\} & T_0^{R-1} = \{E_1, \dots, E_k = 0\} \\
 T_1^{R-1} = \{\text{Nur } E_1 = 1 \text{ wurde beobachtet}\} & T_1^{R-1} = \{\text{Nur } E_1 = 1 \text{ wurde beobachtet}\} \\
 T_2^{R-1} = \{\text{Nur } E_2 = 1 \text{ wurde beobachtet}\} & T_2^{R-1} = \{\text{Nur } E_2 = 1 \text{ wurde beobachtet}\} \\
 T_3^{R-1} = \{E_1 \text{ und } E_2 = 1 \text{ wurden beobachtet}\} & T_3^{R-1} = \{E_1 \text{ und } E_2 = 1 \text{ wurden beobachtet}\} \\
 \dots & \dots \\
 T_n^{R-1} = \{E_1, \dots, E_{r-1}, E_{r+1}, \dots, E_R = 1\} & T_n^{R-1} = \{E_1, \dots, E_{r-1}, E_{r+1}, \dots, E_R = 1\}.
 \end{array}$$

Dann ist

$$\begin{aligned}
 gsPAF(E_r) = \frac{1}{R! \cdot P(Y = 1)} & \sum_{i=0}^{2^{R-1}-1} P(T_i^{R-1}, E_r = 1) \sum_{j=0}^{2^{R-1}-1} (R - |T_j^{R-1}| - 1)! |T_j^{R-1}|! \cdot \\
 & \left\{ P(Y = 1 | T_i^{R-1} \circ T_j^{R-1}, E_r = 1) - P(Y = 1 | T_i^{R-1} \circ T_j^{R-1}, E_r = 0) \right\}. \quad (4.6)
 \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit für das Stratum  $T_i^{R-1}$  für  $E_r = 1$  ist  $P(T_i^{R-1}, E_r = 1)$  und  $T_i^{R-1} \circ T_j^{R-1}$  entspricht dem Stratum, in dem die Risikofaktoren übereinstimmen (das heißt, es entspricht dem Stratum mit Einsen dort, wo der Risikofaktor sowohl in  $T_i^{R-1}$  als auch in  $T_j^{R-1}$  vorkommt, und Nullen, wo er nicht oder nur in einem der beiden Strata vorkommt).

Ein Varianzschätzer des gsPAF für dichotome Risikofaktoren und dichotomes Outcome in prospektiven Studien für den modellfreien gsPAF ( $gsPAF_{mf}$ ) wurde 2004 von Grömping und Weimann entwickelt [90]:

Seien  $p_i$  die Stratumwahrscheinlichkeiten für alle Strata  $i = 0, \dots, 2^R - 1$ . Sei  $p_i > 0$  für alle  $i$ , das heißt für genügend große Stichproben  $N$  ist  $|S_i| > 0$  mit Wahrscheinlichkeit 1. Außerdem sei  $\mu_i = P(Y = 1 | S_i) \neq 0$  und  $\neq 1$  für alle  $i$ . Sei  $p = (p_i)_{i=0, \dots, 2^R-1}$  der  $2^R \times 1$  Vektor der

#### 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

wahren Stratumwahrscheinlichkeiten für  $S_i$  und  $\hat{p} = (\hat{p}_i)_{i=0,\dots,2^R-1}$  der Vektor der empirischen Stratumwahrscheinlichkeiten. Der Schätzwert für  $P(Y = 1|S_i)$  wird mit  $\bar{y}_i$  notiert, der zugehörige Schätzer ist  $m_i$ . Dann ist die Varianz des modellfreien  $gsPAF_{mf}$  gegeben durch

$$\mathbb{V}(gsPAF(E_r)) = gsPAF(E_r)^2 \cdot \left[ \sum_{i=0, p_i > 0}^{2^R-1} \frac{\mu_i(1 - \mu_i)}{p_i} \mathcal{A}_{gsPAF, mf; m_i}^2 + \sum_{i=0}^{2^R-1} p_i \mathcal{A}_{gsPAF, mf; i}^2 - \{ \mathcal{A}_{gsPAF, mf; p}^T \}^2 \right] \quad (4.7)$$

mit  $\mathcal{A}_{gsPAF, mf; m}$  wie in Tabelle 4.5.2 dargestellt.

Bei dieser Berechnung ist keine Berücksichtigung von Störfaktoren möglich. Außerdem ist der Varianzschätzer nicht für retrospektive Studien anwendbar.

##### 4.5.2 Modellbasierte Definition

Grömping und Weimann [90] entwickelten 2004 auch Varianzschätzer für dichotome Risikofaktoren und dichotome Outcomes in prospektiven Studien für die modellbasierte Schätzung  $gsPAF_{mb}$ . Aufgrund der Komplexität dieser Formel wird an dieser Stelle auf die genannte Literaturquelle verwiesen.

Lee erweitert 2009 [91] den von Grömping und Weimann eingeführten Varianzschätzer des modellbasierten gsPAF für die Berücksichtigung von Störgrößen. Auch für diese Formel wird auf die genannte Literaturstelle verwiesen.

$$\begin{aligned}
\mathcal{A}_{gsPAF,mf;m} = & \left( -\frac{P(S_s)}{P(Y=1)} \right)_{s=0,\dots,2^L-1} \\
& + \left[ \sum_{i=0}^{2^{R-1}-1} P(T_i^{R-1}, E_r=1) \sum_{j=0}^{2^{L-1}-1} \sum_{s=(T_i^{R-1} \circ T_j^{R-1}, E_r=1)} (R - |T_j^{R-1}| - 1)! (|T_j^{R-1}|)! \right]_{s=0,\dots,2^R-1} \\
& + \left[ \sum_{i=0}^{2^{R-1}-1} P(T_i^{R-1}, E_r=1) \sum_{j=0}^{2^{R-1}-1} (R - |T_j^{R-1}| - 1)! (|T_j^{R-1}|)! \cdot \{P(Y=1|T_i^{R-1} \circ T_j^{R-1}, E_r=1) - P(Y=1|T_i^{R-1} \circ T_j^{R-1}, E_r=0)\} \right]_{s=0,\dots,2^R-1} \\
& + \left[ \sum_{i=0}^{2^{R-1}-1} P(T_i^{R-1}, E_r=1) \sum_{j=0}^{2^{R-1}-1} (R - |T_j^{R-1}| - 1)! (|T_j^{R-1}|)! \cdot \{P(Y=1|T_i^{R-1} \circ T_j^{R-1}, E_r=1) - P(Y=1|T_i^{R-1} \circ T_j^{R-1}, E_r=0)\} \right]_{s=0,\dots,2^R-1}
\end{aligned}$$

Tabelle 4.2: Vektor  $\mathcal{A}_{gsPAF,mf;m}$

### 4.6 Konfidenzintervalle

#### 4.6.1 Asymptotische Konfidenzintervalle

Die Schätzung von Konfidenzintervallen des gsPAF mit und ohne Adjustierung kann auf Basis des Punktschätzers für den gsPAF unter Annahme asymptotischer Normalverteilung erfolgen (Wald-Konfidenzintervall). Um die Performanz asymptotischer Konfidenzintervalle zu verbessern wird der Punktschätzer häufig transformiert. Mögliche Transformationen des gsPAF und zugehöriger Konfidenzintervalle unter Normalverteilungsannahme wurden von Lee (2009) vorgestellt [91] und sind in Anhang A.1 aufgelistet. Über die Performanz von asymptotischen Konfidenzintervallen des gsPAF (ohne oder mit Transformation) liegen bisher keine Informationen vor. Derzeit gibt es keine Statistik-Software, in der die Varianz- oder Konfidenzschätzer des gsPAF implementiert sind. Dies liegt möglicherweise an der anspruchsvollen mathematischen Definition [90].

#### 4.6.2 Resamplingbasierte Konfidenzintervalle

Bootstrap und Jackknife gehören zu den Resamplingverfahren und ermöglichen die Simulation einer synthetischen Varianz durch wiederholtes Berechnen des Punktschätzers auf Ausschnitten des Datensatzes. Der Nachteil dieser Verfahren ist der hohe Berechnungsaufwand und die damit einhergehende Rechenzeit. In der Vergangenheit wurde jedoch mehrfach gezeigt, dass resamplingbasierte Konfidenzintervalle unter gewissen Umständen eine bessere Performanz aufweisen können als asymptotische Konfidenzintervalle [91, 160, 220, 223].

Eine Berechnung von asymptotischen und von Bootstrap- und Jackknife-Konfidenzintervallen des modellbasierten adjustierten gsPAF für den untransformierten Punktschätzer sowie für die in Anhang A.1 aufgelisteten Transformationen erfolgte in Lee (2009) [91] anhand eines Datenbeispiels. Eine Untersuchung der Performanz der Intervallschätzer erfolgte jedoch nicht.

Eine weitere Möglichkeit für die Schätzung des gsPAF von Konfidenzintervallen basierend auf Monte-Carlo-Simulation wurde von Ferguson *et al.* (2016) vorgeschlagen und basiert auf der Berechnung eines binär-logistischen Regressionsmodells [158]. Hier werden die Schätzer der Regressionskoeffizienten und zugehöriger Standardfehler verwendet, um normalverteilte Zufallszahlen zu erzeugen, die dann zur Simulation einer synthetischen Varianz des gsPAF verwendet werden. Die Autoren führen drei verschiedene Simulationsstudien durch, in denen sie die Performanz dieses Ansatzes anhand der Überdeckungswahrscheinlichkeit als gut bewerten [158].

## 4.7 Software

Eine Reihe von Softwarepaketen für die Schätzung des gsPAF wurden entwickelt.

Das R-Paket *pARtial* aus dem Jahr 2006 beinhaltet Schätzer für den adjustierten und den gsPAF mit zugehörigen Varianz- und Konfidenzintervallschätzern [160], steht jedoch nicht mehr in der CRAN-Datenbank aller R-Pakete zur Verfügung. Die archivierte Version lässt sich unter aktuellen Versionen von R (über Version 3.0.0) nicht mehr installieren.

Das R-Paket *pARccs* aus dem Jahr 2009 ermöglicht die Schätzung des gsPAF in Fall-Kontroll-Studien mit zugehörigen Konfidenzintervallen [236].

Die Funktion *averageAF* für R, SAS und Stata aus dem Jahr 2009 erlaubt die Schätzung des gsPAF für dichotome Risikofaktoren und dichotomes Outcome [205]. Interaktionseffekte können nicht modelliert werden und Varianz- oder Konfidenzintervallschätzer sind nicht implementiert. Aufgrund der aufwändigen Berechnung hat die Funktion eine lange Rechenzeit, die mit steigender Stichprobengröße und Anzahl der betrachteten Risikofaktoren wächst.

In Stata existiert seit 2012 ein Paket zur Schätzung des gsPAF für ein dichotomes Outcome, das neben dichotomen auch polytome und quantitative Risikofaktoren erlaubt [226]. Varianz- oder Konfidenzintervallschätzer sind nicht implementiert.

Das R-Paket *averisk* aus dem Jahr 2016 ist eine Weiterentwicklung der R-Funktion *averageAF* und erlaubt die Schätzung des gsPAF für Fall-Kontroll- und Kohortenstudien in kürzerer Laufzeit, was durch die Einsparung redundanter Berechnungsschritten erreicht wird. Resamplingbasierte Konfidenzintervalle können berechnet werden, die auf Basis der Koeffizienten des Regressionsmodells und den zugehörigen Standardfehlern Zufallszahlen erzeugt werden. Asymptotische Varianz- oder Konfidenzintervalle sind nicht implementiert. Das Paket ermöglicht außerdem die Approximation des gsPAF im Falle einer großen Anzahl von Risikofaktoren, wie es beispielsweise in Anwendungsgebieten der Genetik üblich ist [158].

In einem Review wurden kürzlich alle Softwarepakete für unadjustierte, adjustierte und (gemittelt) sequenzielle PAF aufgelistet [81]. Nicht genannt werden dort die Pakete *pARccs* und *pARtial*.

Ein SAS-Makro **PAR** verspricht die Berechnung eines "partiellen" PAF. Hier ist aber zu berücksichtigen, dass der Autor unter diesem Namen einen anderen Ansatz versteht (nämlich einen PAF für einen oder mehr Risikofaktoren unter Adjustierung für Störgrößen, wie in Abschnitt 4.1 vorgestellt) [219].

Zusammengefasst stehen im Rahmen der Schätzung des gsPAF also folgende Modellierungs-

## 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

optionen im Kontext von Querschnitts- und Kohortenstudien mit dichotomen Outcomes zur Verfügung:

- Punktschätzung: Einflussgrößen können dichotom oder ordinal skaliert sein; die Adjustierung für kategorielle und metrische Störgrößen ist möglich; Interaktionen können nicht berücksichtigt werden.
- Intervallschätzung: Approximative Konfidenzintervalle sind derzeit in keiner Software implementiert; Resamplingbasierte Konfidenzintervalle können berechnet werden (a) unter Verwendung des *R*-Paketes *boot* [237] oder (b) unter Simulation von Zufallszahlen basierend auf den geschätzten Koeffizienten des Regressionsmodells und zugehöriger Standardfehler (wie in Ferguson *et al.* [158] beschrieben).

### 4.8 Beispielberechnungen mit zwei Risikofaktoren

Die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Berechnungen des PAF als gewichtete Summe der stratumspezifischen PAF mittels Risikodifferenz wird im Folgenden anhand eines fiktiven Beispiels veranschaulicht.

Vorangestellt wird folgender Hinweis über die Nummerierung der Strata: In der Strata-Tabelle werden für die Risikofaktorprofile mit Hilfe des Binärcodes eindeutige Indizes vorgegeben. Dabei ist es möglich, die Risikofaktoren von rechts nach links durchzunummerieren (wie in Abschnitt 4.3.1 geschehen), oder von links nach rechts. Diese Nummerierungen werden "LSB-0-Bitnummerierung" und "MSB-0-Bitnummerierung" genannt und können im vorliegenden Kontext austauschbar verwendet werden. Es ist lediglich darauf zu achten, dass bei der Umsetzung in die Programmiersprache die verwendete Nummerierung mit den implementierten Programmen konsistent ist, um falsche Zuordnungen zu vermeiden. Im Folgenden wird der Einfachheit halber die Nummerierung von links nach rechts verwendet.

Betrachtet wird ein Szenario mit zwei Risikofaktoren  $E_1, E_2$  mit den Wahrscheinlichkeiten  $P(E_1) = 0,4$  und  $P(E_2) = 0,5$  und der gemeinsamen Verteilung:

	$E_1 = 0$	$E_1 = 1$
$E_2 = 0$	0,4	0,1
$E_2 = 1$	0,2	0,3

Weiterhin seien die folgenden bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten in den Strata vorgegeben

	$P(Y = 1 E_1 = 0, E_2 = \cdot)$	$P(Y = 1 E_1 = 1, E_2 = \cdot)$
$P(Y = 1 E_1 = \cdot, E_2 = 0)$	0,1	0,3
$P(Y = 1 E_1 = \cdot, E_2 = 1)$	0,4	0,7

$E_1$	$E_2$	$S_i$	$P(S_i)$	$P(Y = 1 S_i)$	$P(S_i Y = 1)$	$RD(S_i)$	$RR(S_i)$	$PAF(S_i)$
0	0	$S_0$	0,4	0,1	$0,1\bar{1}$	0	1	0
1	0	$S_1$	0,1	0,3	$0,08\bar{3}$	0,2	3	$0,0\bar{5}$
0	1	$S_2$	0,2	0,4	$0,2\bar{2}$	0,3	4	$0,1\bar{6}$
1	1	$S_3$	0,3	0,7	$0,58\bar{3}$	0,6	7	$0,5$

**Tabelle 4.3:** Strata-Tabelle der Verteilungen im Beispiel.

Die vorgegebenen Verteilungsparameter werden in der Strata-Tabelle 4.3 zusammengefasst. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich über den Satz der totalen Wahrscheinlichkeit die Wahrscheinlichkeit für Outcome berechnen:

$$P(Y = 1) = \sum_{i=0}^3 P(S_i)P(Y = 1|S_i) = 0,36.$$

Die bedingten Wahrscheinlichkeiten für jedes Risikofaktorprofil in  $S_i$  unter den Erkrankten  $P(S_i|Y = 1)$ , sowie die Risikodifferenzen  $RD(S_i)$  und die Risikoverhältnisse  $RR(S_i)$  können ebenfalls berechnet werden (siehe Tabelle 4.3).

Eine Anleitung zur Berechnung der risikofaktorspezifischen RR und OR aus den stratum-spezifischen Verteilungen ist in Anhang A.2 zu finden. Das RR für die Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  berechnet sich wie folgt:

$$RR(E_1) = \frac{\frac{0,03+0,21}{0,1+0,3}}{\frac{0,04+0,08}{0,4+0,2}} = 3$$

$$RR(E_2) = \frac{\frac{0,08+0,21}{0,2+0,3}}{\frac{0,04+0,03}{0,4+0,1}} = 4,142857.$$

#### 4.8.1 Unadjustierter Populations-assoziierter Risikoanteil

Die Formel (3.4) kann zur Berechnung der unadjustierten PAF verwendet werden. Es ergeben sich die folgenden Ergebnisse:

$$PAF(E_1) = P(E_1|Y = 1) \cdot \frac{RR(E_1) - 1}{RR(E_1)}$$

$$= 0,6666667 \cdot \frac{3 - 1}{3} = 0,4444445$$

$$PAF(E_2) = P(E_2|Y = 1) \cdot \frac{RR(E_2) - 1}{RR(E_2)}$$

$$= 0,8055556 \cdot \frac{4,142857 - 1}{4,142857} = 0,6111111.$$

Die Summe der unadjustierten  $PAF(E_r)$  ist 1,055556, was multipliziert mit 100% einem Wert von 105,5% entspricht. Dieser Wert liegt außerhalb des Wertebereichs des PAF und kann nicht

## 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

sinnvoll interpretiert werden.

### 4.8.2 Kombinerter Populations-assoziierter Risikoanteil

Der kombinierte PAF berechnet sich über

$$\begin{aligned} PAF^{komb} &= \frac{P(Y = 1) - P(Y = 1|E_1 \cdot E_2 = 0)}{P(Y = 1)} \\ &= 1 - \frac{0,1}{0,36} \\ &= 0,7\bar{2} \end{aligned}$$

und liegt, im Gegensatz zu der oben genannten Summe der unadjustierten PAF, im Wertebereich des PAF. 72,2% der Ereigniswahrscheinlichkeit, also 25,92%, sind also mit dem Vorliegen der Risikofaktoren assoziiert.

### 4.8.3 Adjustierter Populations-assoziierter Risikoanteil

Adjustierte PAF können beispielsweise über die gewichtete Summe mit case-load-Gewichten berechnet werden, die in Abschnitt 3.2.2.3 vorgestellt wurde. Dabei wird  $PAF^{adj}(E_1)$  adjustiert für  $E_2$  berechnet und umgekehrt.

$$\begin{aligned} PAF^{adj}(E_1) &= 1 - \frac{P(E_2 = 0) \cdot P(Y = 1|E_1 = 0, E_2 = 0) + P(E_2 = 1) \cdot P(Y = 1|E_1 = 0, E_2 = 1)}{P(Y = 1)} \\ &= 1 - \frac{0,5 \cdot 0,1 + 0,5 \cdot 0,4}{0,36} \\ &= 0,30\bar{5}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} PAF^{adj}(E_2) &= 1 - \frac{P(E_1 = 0) \cdot P(Y = 1|E_2 = 0, E_1 = 0) + P(E_1 = 1) \cdot P(Y = 1|E_2 = 0, E_1 = 1)}{P(Y = 1)} \\ &= 1 - \frac{0,6 \cdot 0,1 + 0,4 \cdot 0,3}{0,36} \\ &= 0,5. \end{aligned}$$

Die Summe der adjustierten  $PAF^{adj}(E_r)$  ist 0,8055556. Dieser Wert ist kleiner als die Summe der unadjustierten PAF, aber größer als der kombinierte PAF. Die adjustierten PAF mit case load Gewichten sind also nicht additiv.

### 4.8.4 Gemittelt sequenzieller Populations-assoziierter Risikoanteil

Es werden nun die stratumspezifischen PAF verwendet, um die Berechnung des gsPAF vorzuführen. Dazu werden die folgenden Vorbereitungen getroffen:

Aus den Informationen der Strata-Tabelle können stratumspezifische PAF entweder unter Verwendung der Risikodifferenz und Formel (3.2) oder des Risikoverhältnisses und Formel (3.4) berechnet werden. Die Ergebnisse beider Ansätze sind identisch und sind in der letzten Spalte der Tabelle 4.3 aufgelistet. Die Summe dieser stratumspezifischen PAF entspricht dem oben berechneten kombinierten PAF  $PAF^{komb} = 0,72$ .

Partialisierung kommt zum Einsatz, wenn die Risikofaktoren keine disjunkte Zerlegung der Population darstellen und es eine Subgruppe gibt, die mehrere Risikofaktoren gleichzeitig trägt. Die vorliegende Datensituation enthält genau ein Stratum, in dem zwei Risikofaktoren gleichzeitig auftreten, nämlich Stratum  $S_3$ . Der Effekt dieses Stratums wird nun, wie in Abschnitt 4.3.3 beschrieben, in die den beiden Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  assoziierten Effekte und den Effekt aus dem Zusammenwirken der Risikofaktoren auf additive Art zerlegt

$$\begin{aligned}
 RD(S_3) &= \overbrace{RD(S_1)}^{\text{Effekt } E_1} + \overbrace{RD(S_2)}^{\text{Effekt } E_2} + \overbrace{RD(S_3) - RD(S_1) - RD(S_2)}^{\text{surplus } E_1 \circ E_2} \\
 &= \overbrace{0,2}^{\text{Effekt } E_1} + \overbrace{0,3}^{\text{Effekt } E_2} + \overbrace{(0,6 - 0,2 - 0,3)}^{\text{surplus } E_1 \circ E_2 = 0,1}.
 \end{aligned}$$

Die Matrix der Gewichte mit Einträgen  $W = (w_{rj})$  für den gsPAF der Risikofaktoren  $E_r$ ,  $r = 1, 2$ , und die Strata  $S_i$ ,  $i = 1, 2, 3$ , lautet dann wie folgt:

$$\begin{aligned}
 W = (w_{ri}) &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & \frac{0,2 + \frac{1}{2} \cdot 0,1}{0,6} \\ 0 & 1 & \frac{0,3 + \frac{1}{2} \cdot 0,1}{0,6} \end{pmatrix} \\
 &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0,41\bar{6} \\ 0 & 1 & 0,58\bar{3} \end{pmatrix}.
 \end{aligned}$$

Folglich lassen sich die  $gsPAF(E_r)$  ( $r = 1, 2$ ) wie folgt berechnen:

$$\begin{aligned}
 gsPAF(E_1) &= 1 \cdot 0,05 + 0,41\bar{6} \cdot 0,5 = 0,263\bar{8} \\
 gsPAF(E_2) &= 1 \cdot 0,16 + 0,58\bar{3} \cdot 0,5 = 0,458\bar{3}.
 \end{aligned}$$

Die Summe der  $gsPAF(E_r)$  entspricht der Summe der  $PAF(S_i)$ , der gsPAF ist also additiv. Diese Tatsache erkennt man auch daran, dass die Spaltensummen der Gewichte-Matrix immer gleich Eins sind.

#### 4.8.5 Sequenzieller Populations-assoziierter Risikoanteil

Im Folgenden wird anhand des Beispiels auch die Verbindung zum sequenziellen PAF gezeigt. Bei diesem Ansatz wird eine feste Sequenz der Risikofaktoren definiert. Bei zwei Risikofaktoren

#### 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

sind zwei mögliche Sequenzen  $\pi_1$  und  $\pi_2$  denkbar:  $\pi_1 = E_1 \rightarrow E_2$  und  $\pi_2 = E_2 \rightarrow E_1$ , die im Folgenden nacheinander betrachtet werden.

Das Surplus wird nun nicht mehr den Risikofaktoren zu gleichen Anteilen zugewiesen, sondern immer demjenigen Risikofaktor, der in der Hierarchie weiter oben (das heißt in der Sequenz weiter vorne) steht.

##### Sequenz 1

Die Matrix  $W$  von Gewichten sieht wie folgt aus:

$$W_{sPAF^{\pi_1}} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \frac{0,2+0,1}{0,6} \\ 0 & 1 & \frac{0,3}{0,6} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \frac{1}{2} \\ 0 & 1 & \frac{1}{2} \end{pmatrix}$$

Die Spaltensumme ist 1 für alle Strata.

Es ist

$$\begin{aligned} sPAF^{\pi_1}(E_1) &= PAF(S_1) + \frac{1}{2} \cdot PAF(S_3) \\ &= 0,0\bar{5} + \frac{1}{2} \cdot 0,5 \\ &= 0,30\bar{5} \quad \text{und} \\ sPAF^{\pi_1}(E_2) &= PAF(S_2) + \frac{1}{2} \cdot PAF(S_3) \\ &= 0,1\bar{6} + \frac{1}{2} \cdot 0,5 \\ &= 0,41\bar{6} \end{aligned}$$

und folglich die Summe der sPAF der Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  gleich dem  $PAF^{komb}$ .

Man erkennt außerdem, dass der sPAF des an erster Stelle der Sequenz stehenden Risikofaktors mit dem adjustierten PAF des Risikofaktors übereinstimmt. Der sPAF des zweiten Risikofaktors hingegen ist kleiner als der adjustierte Wert.

##### Sequenz 2

Die Matrix  $W$  von Gewichten sieht wie folgt aus:

$$W = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \frac{0,2}{0,6} \\ 0 & 1 & \frac{0,3+0,1}{0,6} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \frac{1}{3} \\ 0 & 1 & \frac{2}{3} \end{pmatrix}.$$

Die Spaltensumme ist 1 für alle Strata.

Es ist

$$\begin{aligned}
 sPAF^{\pi_2}(E_1) &= PAF(S_1) + \frac{1}{3} \cdot PAF(S_3) \\
 &= 0,0\bar{5} + \frac{1}{3} \cdot 0,5 \\
 &= 0,2\bar{2} \quad \text{und} \\
 sPAF^{\pi_2}(E_2) &= PAF(S_2) + \frac{2}{3} \cdot PAF(S_3) \\
 &= 0,1\bar{6} + \frac{2}{3} \cdot 0,5 \\
 &= 0,5
 \end{aligned}$$

und folglich die Summe der sPAF der Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  gleich dem  $PAF^{komb}$ . Auch hier entspricht der sPAF des an erster Stelle der Sequenz stehenden Risikofaktors dessen adjustierten PAF, während der sPAF des an zweiter Stelle stehenden Risikofaktors kleiner ist als der adjustierte Wert.

Der Mittelwert der beiden Sequenz-spezifischen  $sPAF^{\pi_i}(E_r)$  ergibt genau die  $gsPAF(E_r)$ :

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{2} (sPAF^{\pi_1}(E_1) + sPAF^{\pi_2}(E_1)) &= \frac{1}{2} (0,30\bar{5} + 0,2\bar{2}) = 0,263\bar{8} = gsPAF(E_1) \\
 \frac{1}{2} (sPAF^{\pi_1}(E_2) + sPAF^{\pi_2}(E_2)) &= \frac{1}{2} (0,41\bar{6} + 0,5) = 0,458\bar{3} = gsPAF(E_2).
 \end{aligned}$$

## 4.9 Modellvoraussetzungen, -annahmen und Interpretation

### 4.9.1 Keine hierarchischen Abhängigkeiten

Der gsPAF wird für alle Risikofaktoren denselben Regeln folgend berechnet. Diese Art der Modellierung impliziert, dass alle Risikofaktoren hierarchisch voneinander unabhängig sind. Das bedeutet, dass beispielsweise keiner der Risikofaktoren ein Effektmodifikator ist, der sowohl einen direkten Einfluss auf die Krankheitsentstehung als auch einen indirekten Einfluss über einen weiteren Risikofaktor hat [94]. Für die hierarchische Modellierung stehen andere Ansätze zur Verfügung, die in Kapitel 4.10 angesprochen werden. Eine Begründung der Entscheidung für eine gewählte Schätzmethode in der Auswertung einer Studie sollte also nicht fehlen und die Möglichkeit des Einsatzes alternativer Ansätze sollte berücksichtigt werden.

### 4.9.2 Additive Effektzerlegung

Bei der Berechnung des gsPAF für die Risikofaktoren wird angenommen, dass der Effekt des Vorliegens mehrerer Risikofaktoren einem additiven Mechanismus folgt und demnach zerlegt werden kann in die Summe aus den individuellen Effekten der Risikofaktoren und dem Effekt

## 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

des Zusammenwirkens der Risikofaktoren (Surplus). Eine multiplikative Zerlegung wäre ebenfalls denkbar und wurde für das Risikoverhältnis hergeleitet [238]. Die Entscheidung für einen dieser beiden Ansätze ist womöglich schwierig zu begründen. Man könnte jedoch die Abweichung des gsPAF durch die Annahme additiver und multiplikativer Zerlegungen mit den in Abschnitt 4.3.3 eingeführten Gewichte-Matrizen gegenüberstellen. So könnte man die Auswirkung der jeweiligen Zerlegung auf das Schätzergebnis quantifizieren.

### 4.9.3 Gleichmäßige Zerlegung des Surplus

Bei der Berechnung des gsPAF wird der gemeinsame Effekt des Zusammenwirkens der Risikofaktoren (das Surplus) zu gleichen Anteilen den beteiligten Risikofaktoren zugeschrieben. Die zugrundeliegende Annahme dahinter ist, dass dieses Surplus bei Abwesenheit eines der beiden Faktoren nicht existieren würde [84]. Land *et al.* begründen die gleichmäßige Verteilung wie folgt:

*”If we observe more cases as expected from an additive model when two factors are simultaneously present, then these additional cases probably emerge from a different disease mechanism, which is only initiated when both factors are present. Hence, as long as no additional knowledge about the details of this causal mechanism is available, for these cases both factors have to be considered equally important and the additional amount should be split into equal parts.”*

Land *et al.*, 2001 [89]

Auch proportionale Ansätze zur Aufteilung des Surplus sind möglich und können bei der Modellwahl in Betracht kommen [83, 84, 95, 96].

Da die verschiedensten, alternativen Ansätze zur Schätzung des gsPAF mit Additivität zur Verfügung stehen, ist es sinnvoll, für verschiedene denkbare Szenarien eine Abschätzung der Abweichungen durchzuführen. Dieses Prinzip wird in Abschnitt 4.10.3 demonstriert.

### 4.9.4 Interpretation

Der  $sPAF^\pi(E_r)$  wird in der modellbasierten Berechnung durch schrittweises Entfernen der Risikofaktoren aus der Stichprobe, also durch Nullsetzen in der Regressionsgleichung nach einer zuvor definierten Sequenz, berechnet.

Womöglich motiviert durch diesen Berechnungsalgorithmus, erfolgt die Interpretation des sPAF in vielen Publikationen als Anteil des schlechten Outcomes, der bei Eliminierung des Faktors  $E_r$  aus der Population vermieden werden könnte, wenn die Faktoren  $E_{\pi(1)}, E_{\pi(2)}, \dots, E_{r-1}$  vorher bereits eliminiert wurden [83, 84, 87].

Beispielsweise wird eine solche Interpretation in DiMaso *et al.* (2020) gewählt:

*”Sequential AFs may be useful to evaluate the marginal decrease in disease burden when two or more risk factors are considered. In particular, the sequential AF for risk factor  $E_2$  given  $E_1$  has already been removed, indicates the additional disease fraction that could be prevented due to the elimination of  $E_2$  after removing  $E_1$ .”*

DiMaso *et al.*, 2020 [81]

Der gsPAF ist definiert als der Mittelwert der sPAF aus allen möglichen Sequenzen der Risikofaktoren. Für diesen Schätzer wird in der Literatur die Interpretation als mittlerer erwarteter Effekt bei Eliminierung des Risikofaktors vorgeschlagen.

DiMaso *et al.* (2020) interpretieren beispielsweise:

*”The average AF quantifies the effect of random removing a risk factor from the population. [...] the strength of average AF method is that it gives the indication of the average impact due to the elimination of risk factors on the disease burden.”*

DiMaso *et al.*, 2020 [81]

Bereits in Abschnitt 3.5 wurde erläutert, warum eine solche Interpretation in der vorliegenden Arbeit nicht zum Einsatz kommt.

Partialisierungsansätze haben die Eigenschaft, den PAF aus Subgruppen der Population mit Vorliegen mehrerer Risikofaktoren nach bestimmten Regeln den Risikofaktoren zuzuordnen, das heißt, zu ”partialisieren”. Dieses Vorgehen geht mit Theorien über Kausalitätsmechanismen einher, die sich zwischen den verschiedenen Partialisierungsansätzen deutlich unterscheiden. Der sPAF beispielsweise ordnet das in Subgruppen mit mehreren Risikofaktoren entstehende Surplus immer demjenigen Risikofaktor zu, der in der Hierarchie höher (das heißt in der Sequenz weiter vorne) steht [85].

Der gsPAF eines Risikofaktors hingegen spiegelt den im Mittel über alle denkbaren Sequenzen möglichen Anteil am Surplus wieder. Der Surplus aus Individuen mit mehreren Risikofaktoren wird zu gleichen Anteilen auf die Risikofaktoren aufgeteilt [83, 84]. Dahinter steckt die Annahme, dass das Surplus durch jeden der beteiligten Risikofaktoren mit gleicher Wahrscheinlichkeit verursacht ist [81].

Diese Regeln sind reine Vermutungen über verschiedene denkbare Verläufe der Kausalität. Das Zutreffen dieser Vermutungen ist in der Praxis ebenso schwer nachweisbar wie Kausalität selbst. Dieser Tatsache muss man sich bei der Auswertung und Ergebnisinterpretation empirischer Studienergebnisse bewusst sein.

In der Tat wird sogar diskutiert, ob der gsPAF überhaupt als PAF interpretiert werden sollte, da er nicht den tatsächlichen PAF der Risikofaktoren, sondern den mittleren (erwarteten) Wert

## 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

des PAF für einen Risikofaktor unter der Annahme gleich wahrscheinlicher Sequenzen widerspiegelt [81, 95].

Ein sequenzieller PAF  $sPAF^\pi(E_r)$  könnte interpretiert werden als der Anteil an schlechtem Outcome, der unabhängig von den Faktoren  $E_{\pi(1)}, E_{\pi(2)}, \dots, E_{r-1}$  mit dem Faktor  $E_r$  assoziiert ist.

Ein gemittelt sequenzieller PAF  $gsPAF^\pi(E_r)$  könnte folglich interpretiert werden als der Anteil an schlechtem Outcome, der mit dem Risikofaktor  $E_r$  assoziiert ist, wobei Effekte aus Subgruppen mit mehreren Risikofaktoren zu gleichen Teilen den beteiligten Risikofaktoren zugeschrieben werden. Dies geschieht aufgrund der Annahme, dass der durch das Zusammenwirken der beiden Risikofaktoren entstandene Anteil an Outcome mit jeweils gleicher Wahrscheinlichkeit durch die beteiligten Risikofaktoren verursacht ist.

### 4.10 Weiterentwicklung

#### 4.10.1 Verwandte Arbeiten

Die gleichmäßige Partialisierung des PAF in den Strata mit mehreren Risikofaktoren gleichzeitig geht mit einer starken Modellannahme einher, nämlich, dass die beteiligten Faktoren zu gleichen Anteilen das Outcome verursachen und keine Interaktionen zwischen den Risikofaktoren existieren [94].

Nicht in allen Situationen ist die Modellierung mit dem gsPAF und die Aufteilung des Surplus zu gleichen Anteilen auf die Risikofaktoren gerechtfertigt. Eigenschaften der Risikofaktoren, wie die Dauer oder Intensität der Exposition, das Vorliegen von additiven oder multiplikativen Interaktionseffekten, sowie direkte und indirekte Effekte auf das Outcome müssen bei der Modellierung berücksichtigt werden.

Beispielsweise könnte ein Risikofaktor die Verteilung eines anderen Risikofaktors verändern und damit zusätzlich zu seinem eigenen, direkten Effekt noch einen indirekten Effekt auf das Outcome haben. Beachtet man diese biologischen Zusammenhänge bei der Berechnung des PAF nicht, so könnten fehlerhaft Outcome-Fälle auf einen Faktor zurückgeführt werden, der eigentlich einem indirekten Effekt unterliegt. Dann würde der PAF für den direkten Faktor überschätzt, und für den indirekten Faktor unterschätzt [94].

Ansätze, die die genannten Probleme adressieren, sind die sequenzielle Modellierung [94], die hierarchische Modellierung des gsPAF, die Modellierung für Gruppen von Risikofaktoren [89] und die proportionale Modellierung [83, 84, 95, 96].

Zudem ist neben der additiven Zerlegung des Effektes in Strata mit mehr als einem Risikofaktor in die Summe der individuellen Effekte der Risikofaktoren und den durch das Zusammenwirken der Risikofaktoren entstehenden Effekt auch die multiplikative Zerlegung in ein Produkt denkbar.

Hierzu wurde ein Vorschlag für das Risikoverhältnis entwickelt [238], der auf den PAF übertragen werden kann.

Darüber hinaus gibt es einen Vorschlag für die Berechnung des direkten PAF (DAF). Hier wird der PAF für die gleichzeitige Exposition bezüglich mehrerer Risikofaktoren zerlegt in Terme, die sequenziell auf eine verschachtelte Menge von Risikofaktoren bedingt sind [80].

All diese Ansätze sind ebenfalls mit der Matrixdarstellung des PAF umsetzbar, die in Abschnitt 4.3 vorgestellt wurde.

#### 4.10.2 Verallgemeinerung der Matrixschreibweise

Es ist eine Verallgemeinerung der in Abschnitt 4.3 beschriebenen Matrixdarstellung des modellfreien gsPAF möglich, die die nötige Flexibilität bietet, statistische Modelle bestmöglich an die biologische Realität anzupassen. In einer Situation mit drei dichotomen Risikofaktoren ( $R = 3$ ) sieht die Matrix der Gewichte im Allgemeinen wie folgt aus:

$$W = \begin{pmatrix} 1 & 0 & p_{1,3} & 0 & p_{1,5} & 0 & p_{1,7} \\ 0 & 1 & p_{2,3} & 0 & 0 & p_{2,6} & p_{2,7} \\ 0 & 0 & 0 & 1 & p_{3,5} & p_{3,6} & p_{3,7} \end{pmatrix}.$$

Wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben gibt es viele Möglichkeiten, die Anteile des PAF in Strata mit mehreren Risikofaktoren zu partialisieren. Dabei könnten verschiedene Eigenschaften der Risikofaktoren Berücksichtigung finden:

- Einerseits können verschiedene Aspekte, wie die Dauer oder die Intensität der Exposition, berücksichtigt werden [239].
- Indirekten Einfluss auf das Outcome haben Faktoren, die die Prävalenz anderer Faktoren beeinflussen. Dabei ist es möglich, dass sie neben diesem indirekten Effekt auf Outcome auch einen eigenen, direkten Effekt auf Outcome haben. Diese Situation muss nicht zwangsläufig mit einer Interaktion dieser Faktoren einhergehen. In dieser Situation eignet sich die sequenzielle Modellierung am besten [94]. Auch eine Kombination mit der hierarchischen Modellierung ist denkbar [89].
- Interaktionseffekte zwischen Risikofaktoren spielen ebenfalls eine wichtige Rolle. Ansätze zur Berücksichtigung von Interaktionen entwickelten McElduff *et al.* für das ARE [96], die von Llorca und Delgado-Rodríguez an den PAF angepasst und modifiziert wurden [220]. In Rabe *et al.* [84] werden diese Ansätze mit Blick auf synergistische (effektverstärkende) und antagonistische (effektverringende) Interaktionen der Risikofaktoren zusammen mit weiteren proportionalen Ansätzen diskutiert [240–242].

### 4.10.3 Quantifizierung von Modellabweichungen

Es ist absehbar, dass es Risikofaktoren gibt, deren Rolle im Krankheitsprozess auch nach gründlicher Recherche und Forschung nicht vollständig aufgeklärt werden kann. In einem solchen Fall könnten mehrere Modelle für die Beschreibung des PAF dieser Risikofaktoren geeignet sein. Verschiedene Modellierungsansätze führen jedoch zu verschiedenen Schätzergebnissen auf der einen Seite, aber auch potenziell zu verschiedenen Rangfolgen der Risikofaktoren auf der anderen Seite. Die Abweichungen im PAF, die durch den Einsatz verschiedener Modellierungsansätze entstehen, lassen sich quantifizieren, indem man einfach die Differenzen der jeweiligen Gewichte-Matrizen berechnet.

Im Folgenden wird das Beispiel aus Abschnitt 4.8 erneut aufgegriffen, um das Vorgehen zu veranschaulichen. In Abschnitt 4.8 wurden die folgenden Werte berechnet:

- $RD(S_0) = 0$ ,  $RD(S_1) = 0,2$ ,  $RD(S_2) = 0,3$  und  $RD(S_4) = 0,6$ ,
- $PAF(S_0) = 0$ ,  $PAF(S_1) = 0,0\bar{5}$ ,  $PAF(S_2) = 0,1\bar{6}$  und  $PAF(S_4) = 0,5$ ,
- $RD(S_3) = \overbrace{0,2}^{\text{Effekt } E_1} + \overbrace{0,3}^{\text{Effekt } E_2} + \overbrace{(0,6 - 0,2 - 0,3)}^{\text{surplus } E_1 \circ E_2 = 0,1}$
- $W = (w_{ri}) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \frac{0,2 + \frac{1}{2} \cdot 0,1}{0,6} \\ 0 & 1 & \frac{0,3 + \frac{1}{2} \cdot 0,1}{0,6} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0,41\bar{6} \\ 0 & 1 & 0,58\bar{3} \end{pmatrix}$  für den gemittelt sequenziellen Ansatz  
und
- $gsPAF(E_1) = 0,263\bar{8}$  sowie  $gsPAF(E_2) = 0,458\bar{3}$ .

Aus der Vielfalt der zur Verfügung stehenden Modelle wird im Folgenden ein proportionaler Partialisierungsansatz demonstriert und anschließend der Vergleich mit dem gsPAF über die zugehörigen Gewichte-Matrizen beschrieben.

Der proportionale Risikoanteil wurde von McElduff *et al.* [96] für den AFE vorgeschlagen und von Llorca und Delgado-Rodríguez an den PAF angepasst [220]. Hierbei wird der PAF aus Strata mit mehreren Risikofaktoren wie zuvor zerlegt:

$$RD(S_3) = \overbrace{RD(S_1)}^{\text{Effekt } E_1} + \overbrace{RD(S_2)}^{\text{Effekt } E_2} + \overbrace{RD(S_3) - RD(S_1) - RD(S_2)}^{\text{surplus } E_1 \circ E_2}.$$

Anstatt das Surplus gleichmäßig auf die beteiligten Risikofaktoren zu verteilen, was für den gsPAF eine Gewichtung des Surplus von  $\frac{1}{2}$  bedeutet, wird für den proportionalen Ansatz eine andere Gewichtung gewählt. Dazu werden die Gewichte des Surplus proportional zu den individuellen Effekten der Risikofaktoren gewählt und haben die folgende Form:

$$\frac{RD(S_1)}{RD(S_1) + RD(S_2)} \quad \text{und} \quad \frac{RD(S_2)}{RD(S_1) + RD(S_2)}.$$

Der proportionale PAF für die Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  wird wie folgt berechnet:

$$gsPAF(E_1) = \frac{P(S_1) \cdot RD(S_1)}{P(Y=1)} + \underbrace{\frac{RD(S_1) + \frac{RD(S_1)}{RD(S_1)+RD(S_2)} [RD(S_3) - RD(S_1) - RD(S_2)]}{RD(S_3)}}_{w_{1,3}} \cdot \frac{P(S_3) \cdot RD(S_3)}{P(Y=1)}$$

$$gsPAF(E_2) = \frac{P(S_2) \cdot RD(S_2)}{P(Y=1)} + \underbrace{\frac{RD(S_2) + \frac{RD(S_2)}{RD(S_1)+RD(S_2)} [RD(S_3) - RD(S_1) - RD(S_2)]}{RD(S_3)}}_{w_{2,3}} \cdot \frac{P(S_3) \cdot RD(S_3)}{P(Y=1)}$$

Es resultiert die Gewichte-Matrix

$$W^{pPAF} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \frac{0,2 + \frac{0,2}{0,2+0,3} \cdot (0,6-0,2-0,3)}{0,6} \\ 0 & 1 & \frac{0,3 + \frac{0,3}{0,2+0,3} \cdot (0,6-0,2-0,3)}{0,6} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0,4 \\ 0 & 1 & 0,6 \end{pmatrix}$$

Der pPAF der Risikofaktoren ist dann

$$pPAF(E_1) = 1 \cdot 0,0\bar{5} + 0,4 \cdot 0,5 = 0,2\bar{5}$$

$$pPAF(E_2) = 1 \cdot 0,1\bar{6} + 0,6 \cdot 0,5 = 0,4\bar{6}$$

Die Abweichung dieses proportionalen vom gemittelt sequenziellen Ansatz lässt sich mit Hilfe der Differenz der Gewichte-Matrizen der beiden Ansätze quantifizieren und hat im vorliegenden Beispiel die Form

$$ABW_{[pPAF-gsPAF]} = \left[ \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0,41\bar{6} \\ 0 & 1 & 0,58\bar{3} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0,4 \\ 0 & 1 & 0,6 \end{pmatrix} \right] \cdot PAF(S)$$

Es resultieren die Abweichungen

$$ABW_{[pPAF-gsPAF]}(E_1) = 0,01\bar{6} PAF(S_3),$$

$$ABW_{[pPAF-gsPAF]}(E_2) = -0,01\bar{6} PAF(S_3).$$

Das Ergebnis lässt sich wie folgt interpretieren: Schätzt man die risikofaktorspezifischen PAF mittels pPAF, so sind die Schätzergebnisse

- für  $E_1$  um die Anteile  $0,01\bar{6} \cdot PAF(S_3)$  größer als des die gsPAF und

#### 4. DER GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEIL

---

- für  $E_2$  um die Anteile  $0,01\bar{6} \cdot PAF(S_3)$  kleiner als die des gsPAF.

Dieses Vorgehen lässt sich auf beliebig viele Risikofaktoren und auf alle angesprochenen Berechnungsansätze anwenden. Im Falle von Unsicherheiten über die Rollen einzelner Risikofaktoren bei der Krankheitsentstehung lässt sich mit Hilfe des vorgeschlagenen Vorgehens zumindest ein Bereich angeben, in welchem der PAF des betreffenden Risikofaktors liegen könnte, je nach Modellwahl und zugehöriger -annahmen.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass der vorgestellte Ansatz auf der modellfreien Berechnung beruht, die unter Umständen eine größere Stichprobe benötigt als modellbasierte Berechnungsmethoden. Andererseits sind letztere nur für die Berechnung sequenzieller und gemittelt sequenzieller PAF geeignet, haben also ein kleineres Methodenspektrum.

## Kapitel 5

# Methoden für die Simulationsstudie

In diesem Kapitel werden die Methoden für die in Kapitel 8 durchgeführte Simulationsstudie über die Performanz von Punkt- und Konfidenzintervallschätzern des gsPAF vorgestellt.

In Abschnitt 5.1 werden die Methoden für die Punkt- und Konfidenzintervallschätzung festgelegt. Hier werden die Monte-Carlo-Methoden des Bootstrap und Jackknife sowie der modellbasierten Stichprobenziehung vorgestellt. Zur Berechnung von Konfidenzgrenzen kommen in der vorliegenden Arbeit Methoden der Perzentile, Bias- und Schiefekorrektur der Perzentile, Basic, Normal-/ $t$ -Verteilungsannahme und des Studentisierens zum Einsatz, welche ebenfalls erklärt werden.

Anschließend werden in Abschnitt 5.2 die statistischen Eigenschaften definiert, die die Punkt- und Konfidenzintervallschätzer erfüllen sollen, um als gut performant eingeschätzt werden zu können. Die statistischen Maße zur Bewertung dieser statistischen Eigenschaften werden in Abschnitt 5.3 angegeben. In Abschnitt 5.4 erfolgt die Planung des Simulationsumfangs  $NSim$ , welche analog zur Stichprobenumfangsplanung in empirischen Studien stattfindet und sicherstellt, dass die statistischen Maße zur Bewertung der Performanz mit einer aussagekräftigen Genauigkeit geschätzt werden können. Die Umsetzung der Datengenerierung in der Simulationsstudie wird anschließend in Abschnitt 5.5 erklärt.

Die Berechnungen erfolgen auf dem High Performance Computing Cluster des Rechenzentrums der Universität Würzburg, welcher aus

- 52 Compute Knoten,
- 7 Compute Knoten mit Infiniband,
- 5 GPU Knoten,
- 5 FAT Knoten und
- 5 um GPUs erweiterbare Knoten

besteht. Die Rechenjobs für die Simulationsstudie werden im Batch-Modus über ein Queuing-System (SLURM) ausgeführt.

Alle statistischen Analysen werden in *R: A Language and Environment for Statistical Computing* durchgeführt [243]. Die Parallelisierung der Berechnungen erfolgt mit dem *R*-Paket *parallel* [244].

### 5.1 Schätzmethoden

Die folgenden Methoden kommen für die Punktschätzung des gsPAF und für die Schätzung resamplingbasierter Konfidenzintervalle zum Einsatz.

#### 5.1.1 Punktschätzer

##### 5.1.1.1 Modellfreie Berechnung

Zur modellfreien (MF) Schätzung des gsPAF wird die in Abschnitt 4.3 entwickelte Methode verwendet. Schätzwerte werden mit  $\widehat{gsPAF}_{MF}$  bezeichnet. Da derzeit in *R* keine Funktionen zur Berechnung des  $\widehat{gsPAF}_{MF}$  zur Verfügung stehen, erfolgt die Implementierung in der vorliegenden Arbeit in *R* (siehe Anhang B.1).

##### 5.1.1.2 Modellbasierte Berechnung

Die modellbasierte Schätzung des gsPAF erfolgt wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Für die modellbasierte Schätzung mit Haupteffekten und ohne Interaktionen (MBH) wird die Funktion *getAF()* verwendet. Die resultierenden Schätzwerte werden mit  $\widehat{gsPAF}_{MBH}$  bezeichnet.

Für die modellbasierte Schätzung mit Interaktionen (MBI) steht keine Software zur Verfügung. Es wird die Funktion *averageAF()* verwendet und der Quellcode so angepasst, dass die Modellkoeffizienten eines Regressionsmodells mit allen Interaktionen berechnet werden. Hierfür muss der Stopp-Befehl, welcher im Falle negativer Modellkoeffizienten eine Fehlermeldung und den Abbruch der Berechnungen verursacht, aus der Funktion entfernt werden:

```
#if (any(m$coef[-1]<0)){
  stop("at least one variable is not a risk factor")}
```

Da der gsPAF die Dummyeigenschaft erfüllt, ist diese Modifikation problemlos möglich. Die resultierenden Schätzwerte werden mit  $\widehat{gsPAF}_{MBI}$  bezeichnet.

##### 5.1.1.3 Schätzer für den kombinierten und summierten PAF

Neben den risikofaktorspezifischen gsPAF mit den Punktschätzern  $\widehat{gsPAF}_{MF}(E_r)$ ,  $\widehat{gsPAF}_{MBI}(E_r)$  und  $\widehat{gsPAF}_{MBH}(E_r)$  der Risikofaktoren  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$  werden auch Schätzer für den gemeinsamen PAF aller drei Risikofaktoren zusammen berechnet.

Der kombinierte PAF wird auf Basis des kombinierten Risikofaktors, welcher durch die boolesche ODER-Verknüpfung der drei dichotomen Risikofaktoren entsteht, berechnet. Die resultierenden Schätzwerte werden mit  $\widehat{PAF}_{MF}^{komb}$ ,  $\widehat{PAF}_{MBI}^{komb}$  und  $\widehat{PAF}_{MBH}^{komb}$  bezeichnet.

Der summierte PAF, bezeichnet mit  $\widehat{PAF}^{sum}$ , wird durch Aufsummieren der risikofaktorspezifischen gsPAF berechnet, also

$$\widehat{PAF}^{sum} = \sum_{r=1}^3 gsPAF(E_r).$$

Die resultierenden Schätzwerte werden mit  $\widehat{PAF}_{MF}^{sum}$ ,  $\widehat{PAF}_{MBI}^{sum}$  und  $\widehat{PAF}_{MBH}^{sum}$  bezeichnet.

Aus Gründen der Einfachheit werden die zu schätzenden Parameter im Folgenden allgemein mit  $\theta$  und ihre Schätzungen mit  $\hat{\theta}$  beschrieben.

### 5.1.2 Monte-Carlo-Methoden

Für die Berechnung von Konfidenzintervallen kommen Monte-Carlo-Methoden zum Einsatz. Das bedeutet, die Verteilung des zu schätzenden Parameters  $\theta$  wird simuliert, indem aus dem vorgegebenen Datensatz  $B$  neue Datensätze simuliert werden, auf denen eine Punktschätzung erfolgt. Drei verschiedene Vorgehensweisen sind dabei möglich und werden im Folgenden vorgestellt.

#### 5.1.2.1 Jackknife

Beim Jackknife-Resampling für einen Datensatz der Größe  $N$  wird in jedem Simulationsschritt ein Individuum (oder eine Gruppe von  $k$  Individuen) aus dem Datensatz ausgeschlossen. Das Verfahren heißt auch "delete- $k$ -Jackknife" [91, 160, 245]. Auf die resultierende Stichprobe wird der Schätzer von Interesse angewendet. So entstehen sukzessive  $B = N$  Schätzwerte  $\hat{\theta}_j$  ( $j = 1, \dots, B$ ), die eine synthetische Verteilung des zu schätzenden Parameters bilden. In der vorliegenden Arbeit wird in jedem Berechnungsschritt genau ein Individuum ( $k = 1$ ) ausgeschlossen ("delete-1-Jackknife"). Es ist

$$\bar{\theta} = \frac{1}{B} \sum_{j=1}^B \hat{\theta}_j$$

der Mittelwert der Punktschätzungen aus den Jackknife-Replikaten mit Varianz

$$\widehat{V}(\hat{\theta}) = \frac{1}{B \cdot (B - 1)} \sum_{j=1}^B (\hat{\theta}_j - \bar{\theta})^2$$

und Standardfehler

$$\widehat{SE}(\hat{\theta}) = \sqrt{\frac{1}{B \cdot (B - 1)} \sum_{j=1}^B (\hat{\theta}_j - \bar{\theta})^2}.$$

### 5.1.2.2 Bootstrap

Die Idee des Bootstrap ist es, bei fehlenden Informationen über die Verteilung von Parametern in einer Population auf die Verteilung in einer Zufallsstichprobe zurückzugreifen. Anstelle wiederholter Stichproben aus der Population werden also wiederholte Stichproben in beliebigem Umfang aus der Stichprobe durch Ziehen mit Zurücklegen generiert [246].

Aus einem Datensatz der Größe  $N$  werden sukzessive  $B$  Datensätze der Größe  $N$  generiert, indem aus dem vorliegenden Datensatz durch  $N$ -maliges Ziehen mit Zurücklegen die vorhandenen Individuen, jeweils mit Wahrscheinlichkeit  $\frac{1}{N}$ , ausgewählt werden. In jedem dieser Datensätze erfolgt anschließend die Schätzung mit resultierendem Schätzwert  $\hat{\theta}_j$  ( $j = 1, \dots, B$ ), so dass eine synthetische Verteilung des Parameters entsteht [91, 160, 247]. Es ist

$$\bar{\theta} = \frac{1}{B} \sum_{j=1}^B \hat{\theta}_j$$

der Mittelwert der Punktschätzungen aus den Bootstrap-Replikaten des Datensatzes mit Varianz

$$\hat{V}(\hat{\theta}) = \frac{1}{B-1} \sum_{j=1}^B (\hat{\theta}_j - \bar{\theta})^2$$

und Standardfehler

$$\widehat{SE}(\hat{\theta}) = \sqrt{\frac{1}{B-1} \sum_{j=1}^B (\hat{\theta}_j - \bar{\theta})^2}.$$

Der Unterschied zwischen dem Jackknife- und dem Bootstrap-Ansatz ist, dass das Vorgehen des Jackknife-Ansatzes dem Ziehen ohne Zurücklegen entspricht, während beim Bootstrap das Ziehen mit Zurücklegen erfolgt.

### 5.1.2.3 Modellbasiertes Resampling

Eine dritte Möglichkeit zur Erzeugung einer synthetischen Verteilung des Schätzparameters besteht in der modellbasierten Erzeugung von Zufallszahlen. Hier werden die Schätzwerte der Regressionskoeffizienten  $\hat{\beta}$  mit zugehöriger Kovarianz  $\hat{C}$  aus einem logistischen Regressionsmodell gewonnen. Durch Erzeugung von Zufallszahlen aus einer multivariaten Normalverteilung mit Mittelwert  $\hat{\beta}$  und Kovarianz  $\hat{C}$  werden  $B$  Vektoren  $\hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_B$  generiert. Basierend auf den erzeugten Modellparametern werden nun Schätzwerte  $\hat{\theta}_j$  ( $j = 1, \dots, B$ ) berechnet, so dass eine synthetische Verteilung des Parameters entsteht [158]. Der Mittelwert der Punktschätzungen aus den modellbasierten Monte-Carlo-Replikaten, die Varianz und der Standardfehler werden wie im letzten Abschnitt beschrieben berechnet.

Es werden also im Unterschied zu den Jackknife- und Bootstrap-Ansätzen keine neuen Datensätze, sondern nur neue Modellparameter simuliert, was zu einer deutlich geringeren Berechnungszeit

führt.

Der modellbasierte Resampling-Ansatz ist in der  $R$ -Funktion  $getAF()$  implementiert und kann nur für den modellbasierten Punktschätzer des gsPAF verwendet werden.

### 5.1.3 Berechnung von Konfidenzgrenzen

Basierend auf der durch Resampling erhaltenen Schätzungen  $\hat{\theta}_1, \dots, \hat{\theta}_B$  des Parameters  $\theta$  können auf verschiedenen Wegen Konfidenzintervallgrenzen berechnet werden. Zu den Standardverfahren gehören die in Davison und Hinkley beschriebenen Methoden [247], die im Folgenden vorgestellt werden und in der Simulationsstudie Anwendung finden.

#### 5.1.3.1 Perzentil-Methode

Ordnet man die Schätzungen  $\hat{\theta}_j$ ,  $j = 1, \dots, B$ , des Parameters  $\theta$  aus den  $B$  Resampling-Durchläufen aufsteigend, so lässt sich eine empirische, kumulative Verteilungsfunktion  $\hat{G}_B$  der Schätzwerte berechnen mit

$$\hat{G}_B(u) = \frac{|\{\hat{\theta}_j \leq u\}|}{B} = \frac{1}{B} \sum_{j=1}^B \mathbf{1}_{\hat{\theta}_j \leq u}.$$

Nach dem Gesetz der großen Zahlen konvergiert  $\hat{G}_B$  mit steigendem  $B$  gegen  $\hat{G}$ . Unter der Annahme, dass die Stichprobe repräsentativ für die Population ist, konvergiert mit steigendem Stichprobenumfang die empirische, kumulative Verteilungsfunktion  $\hat{G}$  zur wahren Verteilungsfunktion  $G$  des Parameters  $\theta$ .

Das  $p$ -te Quantil von  $\hat{\theta}_j$  wird geschätzt durch den  $(B+1) \cdot p$ -ten geordneten Wert von  $\hat{\theta}_j$ , also

$$\hat{G}_B^{-1}(p) = \hat{\theta}_{(B+1) \cdot p}$$

$B$  sei dabei so gewählt, dass  $(B+1) \cdot p$  ein positiver, ganzzahliger Wert ist.

Ein asymmetrisches  $(1 - 2\alpha)\%$ -Konfidenzintervall berechnet man mit Hilfe der inversen empirischen kumulativen Verteilungsfunktion  $\hat{G}^{-1}$  als

$$KI^P = \left[ \hat{G}_B^{-1}(\alpha), \hat{G}_B^{-1}(1 - \alpha) \right].$$

#### 5.1.3.2 Bias- und schiefekorrigierte Perzentil-Methode (BCa-Methode)

Für die BCa-Methode (Englisch: "Bias-corrected and accelerated") werden ein Verzerrungsparameter  $\hat{a}$  und ein Parameter zur Korrektur der Schiefe  $\hat{z}_0$  verwendet, um korrigierte Perzentile  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  zu berechnen. Details für die Berechnung dieser beiden Parameter sind in Davison und Hinkley [247] und Lehnert-Batar *et al.* [160] beschrieben. Die korrigierten Perzentile werden

für die Definition der Konfidenzgrenzen verwendet. Es resultiert ein asymmetrisches  $(1 - 2\alpha)\%$ -Konfidenzintervall basierend auf den  $100 \cdot \alpha_1\%$  und  $100 \cdot (1 - \alpha_2)\%$ -Perzentilen der kumulativen Verteilungsfunktion  $\widehat{G}_B$  der Schätzwerte  $\widehat{\theta}_j$

$$KI^{BCa} = \left[ \widehat{G}^{-1}(\alpha_1), \widehat{G}^{-1}(\alpha_2) \right].$$

### 5.1.3.3 Basic

Analog zur Perzentil-Methode wird die empirische kumulative Verteilungsfunktion  $\widehat{H}_B$  der Abstände  $d_j = \widehat{\theta}_j - \widehat{\theta}$  der Schätzwerte der Resampling-Durchläufe vom Stichprobenschätzwert  $\widehat{\theta}$  berechnet mit

$$\widehat{H}_B(u) = \frac{|\{d_j \leq u\}|}{B} = \frac{1}{B} \sum_{j=1}^B \mathbb{1}_{d_j \leq u}.$$

$\widehat{H}_B(u)$  konvergiert nach dem Gesetz der großen Zahlen gegen  $\widehat{H}(u)$ . Mit steigendem  $B$  konvergiert  $\widehat{H}(u)$  mit steigendem Stichprobenumfang gegen  $H(u)$ . Das  $p$ -te Quantil von  $d_j$  wird geschätzt durch den  $(B + 1) \cdot p$ -ten geordneten Wert von  $\widehat{\theta}_j - \widehat{\theta}$ , also

$$\widehat{H}_B^{-1}(p) = d_{(B+1) \cdot p}.$$

$B$  sei dabei so gewählt, dass  $(B + 1) \cdot p$  ein positiver, ganzzahliger Wert ist.

Die Konfidenzintervallgrenzen sind dann definiert als

$$KI^{basic} = \left[ \widehat{\theta} - \widehat{H}_B^{-1}(1 - \alpha), \widehat{\theta} - \widehat{H}_B^{-1}(\alpha) \right].$$

### 5.1.3.4 Verteilungsannahmen

Anstelle der empirischen kumulativen Verteilungsfunktion kann man auch eine konkrete Annahme über die Verteilung des Parameters  $\theta$  treffen. Nimmt man beispielsweise eine asymptotische Normal- oder  $t$ -Verteilung des Parameters  $\theta$  an, so nähern in genügend großen Stichproben die Quantile der empirischen, kumulativen Verteilungsfunktion der Resampling-Durchläufe die Quantile der vermuteten Wahrscheinlichkeitsverteilung an.

Für die Konfidenzintervalle basierend auf einer Normalverteilungsannahme wird die Varianz  $\mathbb{V}(\theta)$  beziehungsweise der Standardfehler  $SE(\theta) = \sqrt{\mathbb{V}(\theta)}$  benötigt. Es wird angenommen, dass Varianz und Standardfehler bekannt sind und nicht aus den Daten geschätzt werden.

Das  $(1 - 2\alpha)\%$ -Konfidenzintervall wird dann wie folgt berechnet:

$$KI^N = \left[ \widehat{\theta} - z_{(1-\alpha)} \cdot SE(\theta), \widehat{\theta} + z_{(1-\alpha)} \cdot SE(\theta) \right],$$

wobei  $z_{(1-\alpha)}$  das  $100(1-\alpha)\%$ -Perzentil der Standardnormalverteilung ist [160, 163].

In den meisten empirischen Studien wird jedoch auch der Standardfehler  $\widehat{SE}(\widehat{\theta}) = \sqrt{\widehat{V}(\widehat{\theta})}$  aus den Daten geschätzt. Dann wird das  $(1 - 2\alpha)\%$ -Konfidenzintervall mit der Formel

$$KI^t = \left[ \widehat{\theta} - t_{R-1, 1-\alpha} \cdot \widehat{SE}(\widehat{\theta}), \widehat{\theta} + t_{R-1, 1-\alpha} \cdot \widehat{SE}(\widehat{\theta}) \right]$$

berechnet, wobei  $t_{R-1, 1-\alpha}$  das  $100(1-\alpha)\%$ -Perzentil der t-Verteilung mit  $R - 1$  Freiheitsgraden ist [158, 163]. Aus beiden Ansätzen resultieren um den Schätzwert  $\widehat{\theta}$  symmetrische Konfidenzgrenzen.

### 5.1.3.5 Studentisieren

Die Idee des studentisierten Bootstraps liegt in der Normalisierung der Verteilung des Parameters  $\theta$ . Das bedeutet, dass der Parameter um Null zentriert und durch den Standardfehler geteilt wird. Sei  $T$  ein Schätzer für  $\theta$ , dann ist

$$Z = \frac{T - \theta}{SE(\theta)}.$$

Die aus den Bootstrap-Stichproben berechneten Parameter  $\widehat{\theta}_j$ ,  $j = 1, \dots, B$  werden zentriert und durch ihren jeweiligen Standardfehler  $\widehat{SE}(\widehat{\theta}_j)$  geteilt:

$$z_j = \frac{\widehat{\theta}_j - \widehat{\theta}}{\widehat{SE}(\widehat{\theta}_j)}.$$

Die Hoffnung ist, dass die Verteilung von  $z_j$  die Verteilung von  $Z$  nachbildet. Zusätzlich wird angenommen, dass die Verteilung für alle Werte von  $\theta$  gleich ist. Man bezeichnet  $Z$  in diesem Zusammenhang als eine Pivotstatistik [246, 247].

Erneut wird eine empirische, kumulative Verteilungsfunktion  $\widehat{I}_B$  der aufsteigend geordneten Werte  $z_j$  berechnet mit

$$\widehat{I}_B(u) = \frac{|\{z_j \leq u\}|}{B} = \frac{1}{B} \sum_{j=1}^B \mathbb{1}_{z_j \leq u}.$$

Das  $p$ -te Quantil von  $z_j$  wird geschätzt durch den  $(B + 1) \cdot p$ -ten geordneten Wert von  $z_j$ , also

$$\widehat{I}_B^{-1}(p) = z_{(B+1) \cdot p}.$$

$B$  sei dabei so gewählt, dass  $(B + 1) \cdot p$  ein positiver, ganzzahliger Wert ist.

Die Konfidenzintervallgrenzen sind dann definiert als

$$KI^{stud} = \left[ \widehat{\theta} - \widehat{I}_B(1 - \alpha) \widehat{SE}(\widehat{\theta}), \widehat{\theta} - \widehat{I}_B(\alpha) \widehat{SE}(\widehat{\theta}) \right].$$

### Berechnung von Konfidenzintervallen in der Simulationsstudie:

In der Simulationsstudie werden die Konfidenzintervalle des Jackknife-Ansatzes unter Verwendung der Annahme der Normalverteilung und der  $t$ -Verteilung berechnet. Der Ansatz wird in  $R$  implementiert. Der  $R$ -Code ist in Anhang B.2 zu finden.

In Verbindung mit dem Bootstrap-Ansatz werden alle oben vorgestellten Konfidenzintervalle berechnet. Es wird das  $R$ -Paket `boot`[237] zur Schätzung verwendet.

In Verbindung mit dem modellbasierten Resampling-Ansatz werden die Konfidenzintervalle basierend auf  $t$ -Verteilungsannahme berechnet. Der Ansatz ist im  $R$ -Paket `averisk`[158] implementiert.

Es werden 95%-Konfidenzintervalle berechnet, das heißt  $\alpha = 0,025$  und  $100\% \cdot (1 - 2\alpha) = 95\%$ .  $B$  wird, je nach Laufzeit der Programme in der Simulationsstudie, auf  $\min(1000, N)$  oder  $\min(1000, 2N)$  festgelegt.

## 5.2 Eigenschaften von Punkt- und Konfidenzschätzern

In den folgenden Abschnitten werden die gewünschten statistischen Eigenschaften der Punkt- und Konfidenzintervallschätzer entsprechend den Vorgaben in Morris *et al.* [248] beschrieben.

### 5.2.1 Konsistenz und Erwartungstreue

#### 5.2.1.1 Konsistenz

Ein Punktschätzer soll konsistent sein. Das heißt für steigende Stichprobengrößen ( $N \rightarrow \infty$ ) soll der Punktschätzer  $\hat{\theta}_N$  gegen den wahren Wert  $\theta$  konvergieren

$$\hat{\theta}_N \xrightarrow{N \rightarrow \infty} \theta.$$

#### 5.2.1.2 Erwartungstreue

Ein Punktschätzer soll in endlichen Stichproben unverzerrt sein. Das heißt der Erwartungswert  $\mathbb{E}(\hat{\theta})$  des Schätzers soll gleich dem wahren Wert  $\theta$  sein

$$\mathbb{E}(\hat{\theta}) = \theta.$$

### 5.2.2 Überdeckungswahrscheinlichkeit und Konfidenzintervallweite

#### 5.2.2.1 Überdeckungswahrscheinlichkeit

Ein  $100(1-2\alpha)\%$ -Konfidenzintervall soll in  $100(1-2\alpha)\%$  der Fälle den wahren Wert  $\theta$  enthalten.

Im Falle von nicht erwartungstreuen Punktschätzern wird außerdem die Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit untersucht, also die relative Häufigkeit, mit der das  $100(1-\alpha)\%$ -Konfidenzintervall den Mittelwert  $\bar{\theta}$  der Schätzungen enthält.

### 5.2.2.2 Konfidenzintervallweite

Die mittlere Konfidenzintervallweite soll minimal sein.

## 5.3 Performanzmaße für die Simulationsstudie

Zur Einschätzung der Performanz der Punkt- und Konfidenzintervallschätzer des gsPAF werden, entsprechend den Vorgaben in Morris *et al.* [248], die folgenden Maße zusammen mit ihren Monte-Carlo Standardfehlern berechnet.

### 5.3.1 Bias

Der Bias ist die Abweichung des Mittelwertes der Schätzungen vom wahren Wert

$$\widehat{Bias} = \frac{1}{NSim} \sum_{i=1}^{NSim} \hat{\theta}_i - \theta$$

mit Monte-Carlo Standardfehler

$$\widehat{SE}(\widehat{Bias}) = \sqrt{\frac{1}{NSim(NSim - 1)} \sum_{i=1}^{NSim} (\hat{\theta}_i - \bar{\theta})^2}.$$

### 5.3.2 Empirischer Standardfehler

Der empirische Standardfehler ist die Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung der Schätzungen vom Mittelwert der Schätzungen

$$\widehat{EmpSE} = \sqrt{\frac{1}{NSim - 1} \sum_{i=1}^{NSim} (\hat{\theta}_i - \bar{\theta})^2}$$

mit Monte-Carlo Standardfehler

$$\widehat{SE}(\widehat{EmpSE}) = \frac{\widehat{EmpSE}}{\sqrt{2(NSim - 1)}}.$$

### 5.3.3 Mittlerer quadratischer Fehler

Der mittlere quadratische Fehler beschreibt die mittlere quadratische Abweichung der Schätzungen vom wahren Wert

$$\widehat{MSE} = \frac{1}{NSim} \sum_{i=1}^{NSim} (\hat{\theta}_i - \theta)^2$$

mit Monte Carlo-Standardfehler

$$\widehat{SE}(\widehat{MSE}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{NSim} [(\hat{\theta}_i - \theta)^2 - \widehat{MSE}]^2}{NSim(NSim - 1)}}.$$

### 5.3.4 Überdeckungswahrscheinlichkeit

Die Überdeckungswahrscheinlichkeit (Coverage) ist die empirische Wahrscheinlichkeit, mit der der wahre Wert  $\theta$  zwischen der unteren ( $\hat{\theta}_{l,i}$ ) und der oberen ( $\hat{\theta}_{u,i}$ ) Konfidenzintervall-Grenze liegt

$$\widehat{Cov} = \frac{1}{NSim} \sum_{i=1}^{NSim} \mathbb{1}(\hat{\theta}_{l,i} \leq \theta \leq \hat{\theta}_{u,i})$$

mit Monte Carlo-Standardfehler

$$\widehat{SE}(\widehat{Cov}) = \sqrt{\frac{\widehat{Cov}(1 - \widehat{Cov})}{NSim}}. \quad (5.1)$$

### 5.3.5 Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit

Die Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (BC-Coverage) ist die empirische Wahrscheinlichkeit, mit der der Mittelwert der Schätzungen  $\bar{\hat{\theta}}$  zwischen der unteren ( $\hat{\theta}_{l,i}$ ) und der oberen ( $\hat{\theta}_{u,i}$ ) Konfidenzintervall-Grenze liegt

$$\widehat{BCCov} = \frac{1}{NSim} \sum_{i=1}^{NSim} \mathbb{1}(\hat{\theta}_{l,i} \leq \bar{\hat{\theta}} \leq \hat{\theta}_{u,i})$$

mit Monte Carlo-Standardfehler

$$\widehat{SE}(\widehat{BCCov}) = \sqrt{\frac{\widehat{BCCov}(1 - \widehat{BCCov})}{NSim}}.$$

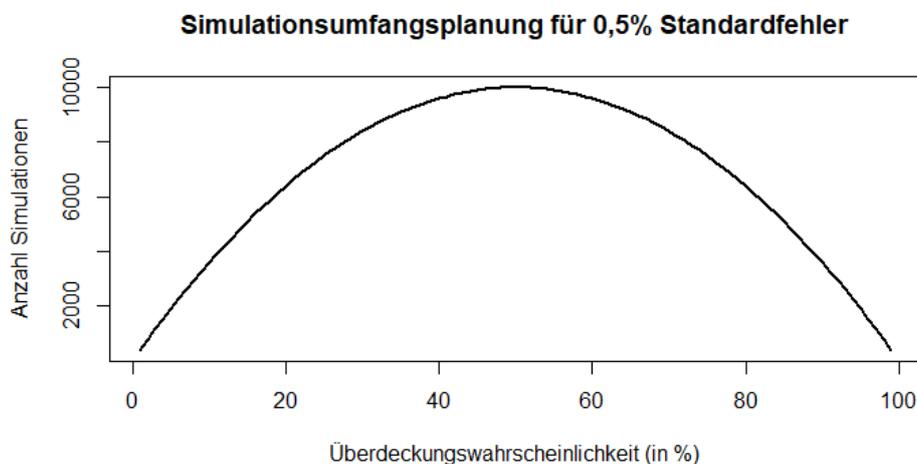
### 5.3.6 Konfidenzintervallweite

Die Konfidenzintervallweite beschreibt den Abstand zwischen unterer und oberer Konfidenzintervallgrenze  $\hat{\theta}_{u,i} - \hat{\theta}_{l,i}$ .

$$\underbrace{\hat{\theta}_{u,i} - \hat{\theta}_{l,i}}_{\widehat{L}_i}$$

## 5.4 Planung des Simulationsumfangs

Die Schätzung der Performanzmaße soll mit einer möglichst guten Präzision (das heißt mit einem möglichst kleinen Monte Carlo-Standardfehler) erfolgen, weshalb die Anzahl der benötigten Simulationsschritte ähnlich zur Stichprobenumfangsplanung in empirischen Studien durchgeführt wird. Als geeigneter Wert für den Monte Carlo-Standardfehler wird 0,005 angesehen [248]. Dies entspricht einem Prozentsatz von 0,5%. Zur Berechnung der benötigten Anzahl von Simulationen wird die Formel (5.1) für den Monte-Carlo Standardfehler der Überdeckungswahrscheinlichkeit verwendet.



**Abbildung 5.1:** Benötigter Umfang der Simulationsstudie für die Einhaltung eines Standardfehlers von  $SE(Cov) = 0,5\%$  in Abhängigkeit von der Überdeckungswahrscheinlichkeit.

Umstellen der Formel nach  $NSim$  ergibt:

$$NSim = \frac{\mathbb{E}(Cov) \cdot (1 - \mathbb{E}(Cov))}{SE(Cov)^2}$$

Dies ist eine symmetrische Funktion mit Maximum bei  $\mathbb{E}(Cov) = 50\%$  (siehe Abbildung 5.1). Somit nimmt sie den größten Wert an, wenn die Überdeckungswahrscheinlichkeit bei 50% liegt. Um einen Monte-Carlo Standardfehler der Überdeckungswahrscheinlichkeit von  $\leq 0,005$  (0,5%) sicherzustellen, genügt ein Simulationsumfang von  $NSim = 10.000$ , selbst wenn die Überdeckungswahrscheinlichkeit nur bei 0,5 (50%) liegt.

## 5.5 Datengenerierung

Die Datengenerierung für alle Simulationsstudien basiert auf der in Abschnitt 4.3 vorgestellten Stratifizierung. Es werden die Vektoren der Stratumwahrscheinlichkeiten  $P(S)$  und der bedingten

## 5. METHODEN FÜR DIE SIMULATIONSSTUDIE

---

Wahrscheinlichkeiten für Outcome innerhalb der Strata  $P(Y = 1|\mathcal{S})$  mit

$$P(\mathcal{S}) = \begin{pmatrix} P(S_0) \\ \vdots \\ P(S_n) \end{pmatrix} \quad \text{und} \quad P(Y = 1|\mathcal{S}) = \begin{pmatrix} P(Y = 1|S_0) \\ \vdots \\ P(Y = 1|S_n) \end{pmatrix}$$

vorgegeben und als Grundlage zur Erzeugung von Zufallszahlen verwendet. Die Berechnung der Vektoren wird in den Abschnitten 5.5.1 und 5.5.2 erklärt. In den Tabellen 5.1 und 5.2 sind jeweils die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Variationen der Vektoren  $P(\mathcal{S})$  und  $P(Y = 1|\mathcal{S})$  aufgelistet. Es werden insgesamt 16 verschiedene Datensituationen betrachtet.

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Performanz von der Stichprobengröße werden die Simulationen für Stichprobengrößen von 100, 250, 500, 1000, 2000, 5000, 7500 bis 10.000 durchgeführt.

### 5.5.1 Berechnung der Stratumwahrscheinlichkeiten

Es wird angenommen, dass  $E_1, E_2$  und  $E_3$  kausale, dichotome Risikofaktoren sind. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Risikofaktoren sei mit  $P(E_r = 1) = p_r$ ,  $r = 1, 2, 3$ , beschrieben. Dann sind  $E_1, E_2$  und  $E_3$  drei binomialverteilte Zufallsgrößen mit

$$E_1 \sim B(p_1, N)$$

$$E_2 \sim B(p_2, N)$$

$$E_3 \sim B(p_3, N).$$

Sind  $E_1, E_2$  und  $E_3$  stochastisch unabhängig, so ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Strata gegeben durch  $P(\mathcal{S}) = P(S_0, \dots, S_7)^T$  mit

$$\begin{aligned} P(S_0) &= (1 - p_1) \cdot (1 - p_2) \cdot (1 - p_3) \\ P(S_1) &= p_1 \cdot (1 - p_2) \cdot (1 - p_3) \\ P(S_2) &= (1 - p_1) \cdot p_2 \cdot (1 - p_3) \\ P(S_3) &= p_1 \cdot p_2 \cdot (1 - p_3) \\ P(S_4) &= (1 - p_1) \cdot (1 - p_2) \cdot p_3 \\ P(S_5) &= p_1 \cdot (1 - p_2) \cdot p_3 \\ P(S_6) &= (1 - p_1) \cdot p_2 \cdot p_3 \\ P(S_7) &= p_1 \cdot p_2 \cdot p_3. \end{aligned}$$

Wählt man beispielsweise  $p_1, p_2$  und  $p_3 = 0, 5$ , so ist

$$P(\mathcal{S}) = (0, 125; 0, 125; 0, 125; 0, 125; 0, 125; 0, 125; 0, 125; 0, 125)^T.$$

Wählt man  $p_1 = 0, 5$ ,  $p_2 = 0, 4$  und  $p_3 = 0, 3$ , so ist

$$P(\mathcal{S}) = (0, 21; 0, 21; 0, 14; 0, 14; 0, 09; 0, 09; 0, 06; 0, 06)^T.$$

**Tabelle 5.1:** Vorgaben der Verteilungsparameter für  $P(S)$ .

Stratum	Risikofaktoren	$P(S)$		
		Version A	Version B	Version C
$S_0$	keine	0,125	0,21	0,1
$S_1$	$E_1$	0,125	0,21	0,12
$S_2$	$E_2$	0,125	0,14	0,12
$S_3$	$E_1, E_2$	0,125	0,14	0,2
$S_4$	$E_3$	0,125	0,09	0,12
$S_5$	$E_1, E_3$	0,125	0,09	0,07
$S_6$	$E_2, E_3$	0,125	0,06	0,07
$S_7$	$E_1, E_2, E_3$	0,125	0,06	0,2

Die Abwesenheit von Interaktion im biologischen Sinne entspricht dem statistischen Konzept der stochastischen Unabhängigkeit. Interaktionsfreiheit respektive stochastische Unabhängigkeit kann sich sowohl auf das gemeinsame Auftreten von Risikofaktoren als auch auf den Effekt des gemeinsamen Auftretens von Risikofaktoren auf das Outcome beziehen. Diese beiden Konzepte sollten in der Interpretation von Studienergebnissen differenziert werden, um Missverständnissen vorzubeugen.

Angenommen, das gemeinsame Auftreten von Risikofaktoren  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$  ist nicht stochastisch unabhängig, dann lassen sich die Wahrscheinlichkeiten für das gemeinsame Auftreten der Risikofaktoren nicht durch die oben genannte Formel berechnen. Bei einer positiven Abhängigkeit sind die Wahrscheinlichkeiten für das gemeinsame Auftreten der Risikofaktoren höher als im Falle von stochastischer Unabhängigkeit. Man könnte beispielsweise beobachten, dass gilt

$$P(S) = (0, 1; 0, 12; 0, 12; 0, 2; 0, 12; 0, 07; 0, 07; 0, 2)^T.$$

### 5.5.2 Berechnung der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten in den Strata

Im Folgenden werden die Ereigniswahrscheinlichkeiten innerhalb der Strata hergeleitet. Das Auftreten eines Ereignisses mit Wahrscheinlichkeit  $P(Y = 1) = p_Y$  ist eine binomialverteilte Zufallsgröße

$$Y \sim B(p_Y, N).$$

Das Stratum  $S_0$  symbolisiert die Abwesenheit der Risikofaktoren  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$ . Da jedoch die Wahrscheinlichkeit für Ereignisse in diesem Stratum nicht Null ist, entspricht  $S_0$  gleichzeitig der Anwesenheit eines Restes  $R$  an ursächlichen Risikofaktoren für Ereignisse, die nicht erfasst wurden.  $R$  ist, genauso wie  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$ , eine binomialverteilte Zufallsgröße mit  $R \sim B(p_R, N)$ . Es wird angenommen, dass sich die Verteilung von  $R$  nicht zwischen den Strata unterscheidet, das heißt  $E_r$  und  $R$  sind stochastisch unabhängig.

## 5. METHODEN FÜR DIE SIMULATIONSSTUDIE

---

Es sind vier Bedingungen  $R, E_1, E_2$  und  $E_3$  gegeben, unter denen die Ereigniswahrscheinlichkeit berechnet wird. Da sich die Ereigniswahrscheinlichkeit unter den genannten Bedingungen unterscheidet, werden vier Zufallsgrößen betrachtet:

$$\begin{array}{ll} Y_R \sim B(p_{Y_R}, n_R) & \text{mit } p_{Y_R} = P(Y = 1|R) \\ Y_{E_1} \sim B(p_{Y_{E_1}}, n_{E_1}) & p_{Y_{E_1}} = P(Y = 1|E_1) \\ Y_{E_2} \sim B(p_{Y_{E_2}}, n_{E_2}) & p_{Y_{E_2}} = P(Y = 1|E_2) \\ Y_{E_3} \sim B(p_{Y_{E_3}}, n_{E_3}) & p_{Y_{E_3}} = P(Y = 1|E_3). \end{array}$$

Die Berechnung der Ereigniswahrscheinlichkeiten innerhalb der Strata  $S_0, \dots, S_7$  folgt dem Prinzip des Ziehens mit Zurücklegen aus einer bis vier Urnen gleichzeitig, wobei jeder Bedingung eine der Urnen zugeordnet wird.

Urne 0 repräsentiert den Zustand der alleinigen Anwesenheit von Restfaktor  $R$  bei gleichzeitiger Abwesenheit der Risikofaktoren  $E_1, E_2, E_3$ . Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis im nicht bezüglich  $E_1, E_2$  und  $E_3$  exponierten Teil der Population sei exemplarisch auf

$p_{Y_R} = P(Y = 1|R) = 0,1$  festgelegt. Urne 0 enthält also zehn Kugeln, von denen eine Kugel schwarz und alle übrigen Kugeln weiß sind. Sei im Folgenden das Ziehen einer schwarzen Kugel gleichbedeutend mit dem Auftreten des Outcomes. Ist  $A$  das Ereignis "Beim Ziehen aus Urne 0 wird eine schwarze Kugel gezogen", dann ist die Wahrscheinlichkeit  $P(A)$  beim Ziehen mit Zurücklegen aus Urne 0 eine schwarze Kugel zu ziehen gleich  $P(A) = \frac{1}{10} = 0,1 = p_{Y_R}$ . Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis in Stratum  $S_0$  entspricht also dem Ziehen aus Urne 0 und es gilt  $P(Y = 1|S_0) = P(A) = P(Y = 1|R) = p_{Y_R}$ .

Urne 1 repräsentiert den Zustand der alleinigen Anwesenheit des Risikofaktors  $E_1$  und der Abwesenheit von Restfaktor  $R$  sowie der Risikofaktoren  $E_2$  und  $E_3$ . Die Wahrscheinlichkeit für Outcome im nicht bezüglich  $R, E_2$  und  $E_3$  exponierten Teil der Population sei auf  $p_{Y_{E_1}} = P(Y = 1|E_1) = 0,3$  festgelegt. Urne 1 enthält wieder zehn Kugeln, von denen nun drei Kugeln schwarz und sieben Kugeln weiß sind. Sei  $B$  das Ereignis "Beim Ziehen aus Urne 1 wird eine schwarze Kugel gezogen". Dann ist  $P(B)$  die Wahrscheinlichkeit dafür, dass beim Ziehen mit Zurücklegen aus Urne 1 eine schwarze Kugel gezogen wird, und es ist  $P(B) = \frac{3}{10} = 0,3 = p_{Y_{E_1}}$ .

Die Urnen 2 und 3 repräsentieren jeweils den Zustand der alleinigen Anwesenheit des Risikofaktors  $E_2$  bei Abwesenheit von Restfaktor  $R$  und der Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_3$  beziehungsweise den Zustand der alleinigen Anwesenheit des Risikofaktors  $E_3$  bei Abwesenheit von Restfaktor  $R$  und der Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$ . Der Einfachheit halber seien die Ereigniswahrscheinlichkeiten  $P(C) = p_{Y_{E_2}}$  und  $P(D) = p_{Y_{E_3}}$  für das Ziehen einer schwarzen Kugel in den Urnen 2 und 3 in

diesem Beispiel wie in Urne 1 gewählt, so dass  $P(C) = P(D) = \frac{3}{10} = 0,3 = P(B)$ .

In Stratum  $S_1$  liegen der unbekannte Faktor  $R$  sowie der Risikofaktor  $E_1$  vor. Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis in Stratum  $S_1$  wird symbolisiert durch gleichzeitiges Ziehen aus den Urnen 0 und 1. Eine schwarze Kugel wird mit Wahrscheinlichkeit  $P(A)$  aus Urne 0 und mit einer Wahrscheinlichkeit  $P(B)$  aus Urne 1 gezogen. Die Wahrscheinlichkeit, dass aus beiden Urnen gleichzeitig jeweils eine schwarze Kugel gezogen wird, ist  $P(A \cap B) = P(A) \cdot P(B) = 0,1 \cdot 0,3 = 0,03$  [163]. Die Frage ist nun: Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit für mindestens eine schwarze Kugel aus Urne 0 oder 1? Diese Wahrscheinlichkeit wird mit  $P(A \cup B)$  bezeichnet. Nach dem Additionssatz der Wahrscheinlichkeiten [163] ist die Lösung

$$P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A \cap B) = 0,1 + 0,3 - 0,03 = 0,37.$$

Eine andere Möglichkeit der Berechnung, die sich leicht auf mehr als zwei Ereignisse verallgemeinern lässt, ergibt sich aus der Berechnung über das Gegenereignis. Das Gegenereignis zu  $A \cup B$  ist das Ereignis, dass aus keiner der Urnen eine schwarze Kugel gezogen wird, also das Ereignis  $\bar{A} \cap \bar{B}$ . Dieses Ereignis tritt mit Wahrscheinlichkeit

$$P(\bar{A} \cap \bar{B}) = P(\bar{A}) \cdot P(\bar{B}) = (1 - P(A)) \cdot (1 - P(B)) \quad (5.2)$$

ein und es folgt

$$\begin{aligned} P(A \cup B) &= 1 - P(\bar{A} \cap \bar{B}) \\ &= 1 - [(1 - P(A)) \cdot (1 - P(B))] \\ &= 1 - [0,9 \cdot 0,7] \\ &= 1 - 0,63 = 0,37. \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis in den Strata  $S_2$  und  $S_4$  erfolgt analog zu der in Stratum  $S_1$  und ist durch gleichzeitiges Ziehen aus den Urnen 0 und 2 beziehungsweise 0 und 3 symbolisiert. Es ist

$$P(A \cup C) = 1 - [(1 - P(A)) \cdot (1 - P(C))] = 1 - (0,9 \cdot 0,7) = 0,37$$

$$P(A \cup D) = 1 - [(1 - P(A)) \cdot (1 - P(D))] = 1 - (0,9 \cdot 0,7) = 0,37.$$

Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis in Stratum  $S_3$  lässt sich durch gleichzeitiges Ziehen aus den Urnen 0, 1 und 2 verstehen. Eine schwarze Kugel wird mit Wahrscheinlichkeit  $P(A) = 0,1$  aus Urne 0 und jeweils mit einer Wahrscheinlichkeit von  $P(B) = P(C) = 0,3$  aus den Urnen 1 und 2 gezogen.

## 5. METHODEN FÜR DIE SIMULATIONSSTUDIE

---

Die Wahrscheinlichkeit für das Ereignis "mindestens eine schwarze Kugel wird aus den Urnen 0, 1 oder 2 gezogen" wird mit  $P(A \cup B \cup C)$  bezeichnet. Mit  $P(\bar{C}) = 1 - P(C)$  folgt dann

$$\begin{aligned} P(A \cup B \cup C) &= 1 - P(\bar{A} \cap \bar{B} \cap \bar{C}) & (5.3) \\ &= 1 - [(1 - P(A)) \cdot (1 - P(B)) \cdot (1 - P(C))] \\ &= 1 - [0,9 \cdot 0,7 \cdot 0,7] \\ &= 1 - 0,441 = 0,559. \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis in den Strata  $S_5$  und  $S_6$  lässt sich analog zu  $S_3$  durch gleichzeitiges Ziehen aus den Urnen 0, 1 und 2 beziehungsweise 0, 1 und 3 nachvollziehen. Es folgt äquivalent zu Stratum  $S_3$

$$P(A \cup B \cup D) = 1 - [(1 - P(A)) \cdot (1 - P(B)) \cdot (1 - P(D))] = 1 - (0,9 \cdot 0,7 \cdot 0,7) = 0,559,$$

$$P(A \cup C \cup D) = 1 - [(1 - P(A)) \cdot (1 - P(C)) \cdot (1 - P(D))] = 1 - (0,9 \cdot 0,7 \cdot 0,7) = 0,559.$$

Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis in Stratum  $S_7$  Outcome lässt sich durch gleichzeitiges Ziehen aus den Urnen 0, 1, 2 und 3 verstehen. Eine schwarze Kugel wird mit Wahrscheinlichkeit  $P(A) = 0,1$  aus Urne 0 und jeweils mit einer Wahrscheinlichkeit von  $P(B) = P(C) = P(D) = 0,3$  aus den Urnen 1, 2 und 3 gezogen.

Die Wahrscheinlichkeit für mindestens eine schwarze Kugel aus den Urnen 0, 1, 2 oder 3 wird mit

$P(A \cup B \cup C \cup D)$  bezeichnet. Mit  $P(\bar{D}) = 1 - P(D)$  folgt dann

$$\begin{aligned} P(A \cup B \cup C \cup D) &= 1 - P(\bar{A} \cap \bar{B} \cap \bar{C} \cap \bar{D}) \\ &= 1 - [(1 - P(A)) \cdot (1 - P(B)) \cdot (1 - P(C)) \cdot (1 - P(D))] \\ &= 1 - [0,9 \cdot 0,7 \cdot 0,7 \cdot 0,7] \\ &= 1 - 0,3087 = 0,6913. \end{aligned}$$

In der vorliegenden Arbeit werden 16 Datensituationen betrachtet, von denen sich 14 aus Kombinationen der beschriebenen Parametervektoren ergeben. Beispielsweise wird in Studie 1 die Kombination aus "Version A" des Vektors der Stratumwahrscheinlichkeiten  $P(S)$  mit dem Vektor "Version 1" der bedingten Wahrscheinlichkeiten für Outcome innerhalb der Strata  $P(Y = 1|S)$  untersucht.

Für die in Tabelle 5.2 genannten Versionen 1 - 4 der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten werden die folgenden Werte in Verbindung mit stochastischer Unabhängigkeit zugrunde gelegt:

Version 1:  $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = P(Y = 1|E_2) = P(Y = 1|E_3) = 0,3$

Version 2:  $P(Y = 1|R) = 0,01$ ,  $P(Y = 1|E_1) = P(Y = 1|E_2) = P(Y = 1|E_3) = 0,02727273$

Version 3:  $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = 0,5$ ,  $P(Y = 1|E_2) = 0,4$ ,  $P(Y = 1|E_3) = 0,3$

Version 4:  $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = 0,2$ ,  $P(Y = 1|E_2) = 0,3$ ,  $P(Y = 1|E_3) = 0,4$ .

Die empirische Überprüfung der beschriebenen Theorie zur Berechnung der Stratumwahrscheinlichkeiten und der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten innerhalb der Strata erfolgt in Anhang B.3 anhand von  $N = 1.000.000$  Zufallszahlen. Die Simulation bestätigt die Richtigkeit der theoretischen Herleitungen.

Die Versionen 5 - 8 der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten in Tabelle 5.2 sind nicht mit dem Konzept der stochastischen Unabhängigkeit kompatibel, sondern repräsentieren biologische Interaktionseffekte bei gemeinsamem Auftreten von Risikofaktoren auf das Outcome. Diese Zusammenhänge sind in den Versionen 5 - 8 der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten beliebig ausgewählt und folgen keiner konkreten Funktion.

**Tabelle 5.2:** Vorgaben der Verteilungsparameter für  $P(Y = 1|S)$  für die Datensituationen 1 - 14.

Stratum	Risikofaktoren	$P(Y = 1 S)$			
		Version 1	Version 2	Version 3	Version 4
$S_0$	keine	0,1	0,01	0,1	0,1
$S_1$	$E_1$	0,37	0,037	0,55	0,28
$S_2$	$E_2$	0,37	0,037	0,46	0,37
$S_3$	$E_1, E_2$	0,559	0,0633	0,73	0,496
$S_4$	$E_3$	0,37	0,037	0,37	0,46
$S_5$	$E_1, E_3$	0,559	0,0633	0,685	0,568
$S_6$	$E_2, E_3$	0,559	0,0633	0,322	0,622
$S_7$	$E_1, E_2, E_3$	0,6913	0,0888	0,811	0,6976
		Version 5	Version 6	Version 7	Version 8
$S_0$	keine	0,1	0,1	0,1	0,01
$S_1$	$E_1$	0,37	0,37	0,1	0,037
$S_2$	$E_2$	0,37	0,37	0,1	0,037
$S_3$	$E_1, E_2$	0,599	0,599	0,4	0,0633
$S_4$	$E_3$	0,37	0,37	0,1	0,037
$S_5$	$E_1, E_3$	0,599	0,599	0,4	0,0633
$S_6$	$E_2, E_3$	0,599	0,599	0,4	0,0633
$S_7$	$E_1, E_2, E_3$	0,9	0,1-0,9	0,7	0,2

Für die Datensituationen 15 und 16 wird ein logistischer Mechanismus der Outcome-Entstehung zugrunde gelegt, das heißt, dass die binär-logistische Regressionsfunktion zur Berechnung der Ereigniswahrscheinlichkeit für die Strata zum Einsatz kommt. Diese wird einmal ohne (Datensituation 15) und einmal mit (Datensituation 16) Interaktionstermen aufgestellt. Die Risikofaktoren haben unterschiedliche Effekte auf das Outcome mit abfallender Effektgröße  $OR(E_1) = 5,00$ ,  $OR(E_2) = 2,26$ ,  $OR(E_3) = 1,56$  ohne Interaktionseffekte in Situation 15 und mit  $OR(E_1) =$

## 5. METHODEN FÜR DIE SIMULATIONSSTUDIE

---

**Tabelle 5.3:** Vorgaben der Verteilungsparameter für  $P(Y = 1|\mathcal{S})$  für die Datensituationen 15, 16.

Stratum	Risikofaktoren	Situation 15	Situation 16
$S_0$	keine	0,1000000	0,1000000
$S_1$	$E_1$	0,3571430	0,3571430
$S_2$	$E_2$	0,2007106	0,2007106
$S_3$	$E_1, E_2$	0,5566504	0,5566504
$S_4$	$E_3$	0,1477273	0,1477273
$S_5$	$E_1, E_3$	0,4642858	0,6341465
$S_6$	$E_2, E_3$	0,2814716	0,5402723
$S_7$	$E_1, E_2, E_3$	0,6620100	0,9791701

5,00,  $OR(E_2) = 2,26$ ,  $OR(E_3) = 1,56$  mit Interaktionstermen  $OR(E_1 \cdot E_2) = 1$ ,  $OR(E_1 \cdot E_3) = 2$ ,  $OR(E_2 \cdot E_3) = 3$ ,  $OR(E_1 \cdot E_2 \cdot E_3) = 4$  in Situation 16. Die bedingten Wahrscheinlichkeiten für Outcome in den Strata entstehen durch Einsetzen der logarithmierten OR der Risikofaktoren in die binär-logistische Regressionsfunktion. Es ergeben sich für die beiden Datensituationen die in Tabelle 5.3 aufgelisteten Werte.

Der *R*-Code für die Erzeugung der Pseudozufallszahlen nach den Vorgaben aus einer Strata-Tabelle ist in Anhang B.4 zu finden. Der Code wurde mit Hilfe der Simulation von  $N = 1.000.000$  Zufallszahlen nach den vorgegebenen Werten für die Stratumwahrscheinlichkeiten und die bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten in den Strata empirisch überprüft (siehe Anhang B.4.2). Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Übereinstimmung der empirischen relativen Häufigkeiten mit den vorgegebenen theoretischen Wahrscheinlichkeiten sowohl für die Auftrittswahrscheinlichkeiten der Strata als auch für die bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten innerhalb der Strata.

Eine detaillierte Beschreibung der 16 Datensituationen ist in Anhang B.6 zu finden.

# Kapitel 6

## Methoden für die Analyse empirischer Daten

Im folgenden Kapitel werden die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden und Software-Pakete für die statistische Datenauswertung der empirischen Studien ProsCIS (siehe Kapitel 7) und EUROASPIRE IV (siehe Kapitel 9) beschrieben.

### 6.1 ProsCIS-Studie

#### 6.1.1 Identifizierung von Risikofaktoren für schlechtes Outcome

Das Chancenverhältnis (OR), also die Chance für das Eintreten von schlechtem Outcome in Exponierten im Verhältnis zur Chance in Nichtexponierten, wird mit der binär-logistischen Regression geschätzt. Es ist ein relatives Maß für die Stärke der Assoziation zwischen den Risikofaktoren und der Zielgröße.

Die univariat assoziierten Faktoren mit einem  $p$ -Wert  $< 0,05$  werden in der multiplen logistischen Regressionsanalyse mit Firth's Maximum Likelihood-Penalisierung [249] und einem Rückwärtsselektions-Algorithmus ( $\alpha_{stay} = 0,05$ ) berücksichtigt, um die stärksten, voneinander stochastisch unabhängigen Prädiktoren für schlechtes Outcome zu identifizieren, aber gleichzeitig die Einflussgrößen im statistischen Modell auf eine für die Größe des Datensatzes angemessene Anzahl zu beschränken. Die Regressionsanalyse mit Firth's Maximum Likelihood-Penalization dient der Korrektur von Verzerrungen der Schätzwerte in kleinen Stichproben ("small-sample bias") und erfolgt mit dem  $R$ -Paket *logistf* [250–252]. Die Abwesenheit von Multikollinearität im Regressionsmodell wird anhand des Varianz-Inflationsfaktors überwacht [253].

#### 6.1.2 Berechnung des Populations-assozierten Risikoanteils

Wie in Kapitel 3 beschrieben, kann der PAF für eine Reihe von Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_R$  unter Adjustierung für eine Menge von Störgrößen  $\mathcal{C}$  auf modellfreie und modellbasierte Art berechnet

werden. Modellfreie Ansätze der Adjustierung basierend auf Stratifizierung haben den Nachteil, nur kategorielle Variablen berücksichtigen zu können. Außerdem treten bei steigender Anzahl der Variablen schnell Berechenbarkeitsprobleme aufgrund von dünn besetzten Zellen auf, sodass folglich nur eine begrenzte Anzahl von Risikofaktoren und Störgrößen im Modell berücksichtigt werden kann [40, 51]. Adjustierung basierend auf Modellierung hingegen erlaubt die Modellierung unter Berücksichtigung von polytomen und stetigen Einflussvariablen sowie Interaktionen. In der geplanten Untersuchung werden drei Regressionsansätze zur Berechnung des PAF miteinander verglichen.

Die Schätzung von PAF auf Basis von Regressionsmodellen wurde in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben. Das binär-logistische Regressionsmodell hat die Form

$$\text{logit}(p_i) = \ln\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = X_i\beta + \epsilon_i$$

mit  $p_i$  der Wahrscheinlichkeit für Outcome im  $i$ -ten Individuum,  $X_i$  dem Kovariatenvektor für den Intercept und  $R$  Kovariaten des Individuums  $i$ ,  $\beta$  den Koeffizienten mit  $\beta_0$  als Intercept des Regressionsmodells sowie  $\beta_1, \dots, \beta_R$  als Koeffizienten der Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_R$  und  $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$  dem Fehlerterm mit Mittelwert Null und Varianz  $\sigma^2$  [51].

Da bei einer Regression mit multiplikativen Effekten der PAF aller Risikofaktoren zusammen weder die Summe noch das Produkt der einzelnen PAF der Risikofaktoren ist [70], kann das Aufsummieren der PAF aller Risikofaktoren zu Werten  $> 100\%$  führen [29, 77, 85, 226]. Die folgenden drei Abwandlungen des Ansatzes kommen deshalb bei dieser Untersuchung zum Einsatz:

### 1. Der PAF aus dem generalisierten additiven Regressionsmodell (gamPAF)

Der PAF aus einem generalisierten additiven Modell sollte per Definition additive Werte liefern, solange keine Interaktionen im Modell vorliegen [70]. Möglichkeiten zur Schätzung von Konfidenzintervallen für diesen Schätzer wurden in der zugehörigen Publikation [70] nicht thematisiert. Das additive Modell hat die Form

$$\frac{p_i}{1-p_i} = X_i\beta + \epsilon_i$$

Zur Anpassung des generalisierten additiven Regressionsmodells an die Daten wird die  $R$ -Funktion `gam()` aus dem  $R$ -Paket `gam` verwendet [254]. Die resultierenden Modellkoeffizienten werden verwendet, um zuerst die vorhergesagten Outcome-Häufigkeiten und anschließend den PAF nach Formel (3.2) zu berechnen (siehe Abschnitt 3.2.3).

### 2. Der PAF aus der doppelt robusten Regressions-schätzung (drPAF)

Die Methode ist zwar nicht per Definition additiv, erlaubt aber die doppelt robuste Schätzung des PAF. Diese basiert auf der Definition von zwei Regressionsmodellen, von denen

nur eines der Modelle, nicht notwendigerweise beide, für die konsistente Schätzung korrekt spezifiziert sein muss. Zur Berechnung wird die  $R$ -Funktion *AFglm()* des  $R$ -Pakets *AF* [255] verwendet.

### 3. Der gemittelt sequenzielle PAF (gsPAF)

Der Algorithmus zur Berechnung des modellbasierten gsPAF wurde in Abschnitt 4.2.2 beschrieben und führt aufgrund der Partialisierung zu Additivität. In  $R$  stehen zur Schätzung zwei Funktionen zur Verfügung, die zu identischen Punktschätzungen führen. In dieser Arbeit wird die Funktion *averisk()* [158] verwendet, welche dank der Einsparung redundanter Berechnungsschritte eine kürzere Laufzeit hat.

Da der gsPAF nur für dichotome Risikofaktoren berechnet werden kann, werden die Risikofaktoren für alle Berechnungen des PAF und gsPAF dichotomisiert. Außerdem werden keine Interaktionen in den Modellen berücksichtigt, da diese Option in *averisk()* nicht zur Verfügung steht.

Ergänzend zu den in [256] berichteten Ergebnissen werden in der vorliegenden Untersuchung auch Konfidenzintervalle berechnet. Die Möglichkeiten zur Berechnung von Konfidenzintervallen im Kontext der Schätzung des PAF mit den beschriebenen Methoden sind heterogen. Zudem kann die gleichzeitige Selektion von Variablen und Parameterschätzung an ein und demselben Datensatz zu Verzerrungen der Schätzwerte führen [39], so dass in diesem Fall die Verwendung von resamplingbasierten Konfidenzintervallen für die Parameterschätzung empfohlen wird [161]. Aus diesen Gründen werden für alle drei Methoden einheitliche, resamplingbasierte Konfidenzintervalle mit Hilfe von Bootstrapping berechnet. Es wird das  $R$ -Paket *boot* [253] zur Durchführung des gewöhnlichen Bootstraps mit 1000 Replikaten und anschließender Konfidenzintervall-Berechnung mit der BCa-Methode verwendet. Eine detaillierte Erklärung dieser Methode ist in Abschnitt 5.1.3 zu finden.

### 6.2 EUROASPIRE IV-Studie

Zur Schätzung des Konfidenzintervalls der Periodenprävalenz wird die Methode von Agresti und Coull [172] verwendet, welche im R-Paket *binom* [257] implementiert ist (siehe Abschnitt 2.1.2 für die Begründung der Auswahl).

#### 6.2.1 Identifizierung von Risikofaktoren für schlechtes Outcome

Die Modellierung der Chance eines rekurrenten kardiovaskulären Ereignisses in Exponierten verglichen mit Nichtexponierten erfolgt zuerst univariat mit einer binär-logistischen Regression. Anschließend werden die Variablen entsprechend ihrer aus vorangegangenen Studien bekannten Bedeutung für das Outcome in Zusammenarbeit mit einem Epidemiologen vorselektiert. Die univariat assoziierten Faktoren mit einem  $p$ -Wert  $< 0,1$  werden dann in der multiplen logistischen Regressionsanalyse mit Firth's Maximum-Likelihood-Penalisierung [249] analysiert. Firth's Maximum-Likelihood-Penalisierung dient der Korrektur von Verzerrungen in kleinen Stichproben und erfolgt mit dem R-Paket *logistf* [251, 252]. Die Abwesenheit von Multikollinearität wird mit dem Varianzinflationsfaktor überwacht [253].

#### 6.2.2 Berechnung des Populations-assoziierten Risikoanteils

Der Anteil an schlechtem Outcome, der mit dem Vorliegen der Risikofaktoren assoziiert ist, wird mit dem gsPAF geschätzt. Die Punktschätzung erfolgt mittels der in den Abschnitten 4.3.3 und 4.2.2 vorgestellten Methoden zur modellfreien und modellbasierten Schätzung. Die Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle erfolgt mit Hilfe der in Abschnitt 5.1.2 vorgestellten Methoden für jeden der Punktschätzer separat.

## Kapitel 7

# Abhängigkeit der Ergebnisse von der Schätzmethode in ProsCIS

Das folgende Kapitel enthält die Ausarbeitungen zu Projekt 2 über die "Untersuchung der Abhängigkeit von Schätzergebnissen des PAF von der Schätzmethode am Beispiel der ProsCIS-Studie". Die Untersuchungen dienen der Beantwortung der folgenden epidemiologischen und methodischen Fragestellungen:

1. Welche Risikofaktoren sind mit Mortalität und funktionellen Einschränkungen zwölf Monate nach einem erstmaligen ischämischen Schlaganfall assoziiert?
2. Welcher Anteil an schlechtem Outcome ist mit den gefundenen Risikofaktoren assoziiert?
3. Wie konsistent sind die Ergebnisse verschiedener PAF-Schätzer hinsichtlich ihrer Größenordnung?
4. Wie konsistent sind die Ergebnisse verschiedener PAF-Schätzer hinsichtlich der Rangordnung der Risikofaktoren?

Teile der Untersuchungen des Projektes 2 wurden als Vortrag im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung "Gemeinsam forschen – gemeinsam handeln" der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie e.V. (DGEpi), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie e.V. (DGMS) und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention e.V. (DGSMMP) am 5.–8. September 2017 in Lübeck [258] vorgestellt und sind 2018 als Artikel in der Open Access Zeitschrift *PLOS ONE* unter dem Titel "Outcome after stroke attributable to baseline factors - The Prospective Cohort with Incident Stroke (ProsCIS)" [256] erschienen. In Erweiterung zu den bereits publizierten Ergebnissen finden in dieser Arbeit die folgenden Aspekte Beachtung:

- der Vergleich der Schätzmethode hinsichtlich des statistischen Modells,

## 7. ABHÄNGIGKEIT DER ERGEBNISSE VON DER SCHÄTZMETHODE IN PROSCIS

---

- die Beschreibung der gemeinsamen Verteilung des Outcomes und der Risikofaktoren neben der ProscIS-B Kohorte nun auch für die ProscIS-M Kohorte anhand eines Venn-Diagramms,
- die Schätzung von Konfidenzintervallen für den PAF,
- den Vergleich der Größenordnung der Punktschätzer zwischen den drei verwendeten Schätzmethoden und
- die Schätzung eines zusammengefassten Maßes des PAF aller Risikofaktoren basierend auf (a) der booleschen ODER-Verknüpfung der Risikofaktoren und (b) der Summe der individuellen PAF der Risikofaktoren.

Die statistischen Methoden zur Identifizierung von Risikofaktoren für schlechtes Outcome und für die PAF-Schätzung wurden bereits in Abschnitt 6.1 beschrieben. Dort ist auch der Vergleich der Schätzmethoden hinsichtlich des statistischen Modells zu finden.

Dieses Kapitel ist wie folgt gegliedert: Details zur ProscIS-Studie werden in Abschnitt 7.1 dargestellt. Die Definition der Studienpopulation, der Hauptzielgröße und der Einflussvariablen für die vorliegende Untersuchung erfolgt in Abschnitt 7.2. Die Ergebnisse der Datenauswertungen sind in Abschnitt 7.3 beschrieben. Sie sind unterteilt in eine Beschreibung der Studienpopulation (Abschnitt 7.3.1), der Zielgröße (Abschnitt 7.3.2) und der Patientencharakteristika (Abschnitt 7.3.3). Anschließend erfolgt die Identifizierung von Risikofaktoren für Tod und funktionelle Abhängigkeit zwölf Monate nach Schlaganfall basierend auf univariater und multipler binär-logistischer Regression in Abschnitt 7.3.4. Mit diesen Grundlagen erfolgt dann die Berechnung des PAF in Abschnitt 7.3.5.

### 7.1 Allgemeines über ProscIS

ProscIS ist eine prospektive Beobachtungsstudie über Patienten mit erstmaligem Schlaganfall, die in zwei unabhängigen Zentren in Deutschland durchgeführt wurde:

- ProscIS-B wurde am Zentrum für Schlaganfall-Forschung der Charité-Universitätsklinik Berlin durchgeführt (ClinicalTrials.gov-ID: NCT01363856) und schloss Patienten ein, die seit März 2010 mit erstmaligem Schlaganfall, primärer Blutung oder Sinusvenenthrombose auf die Stroke Units der drei Standorte der Charité-Universitätsmedizin Berlin aufgenommen wurden.
- ProscIS-M wurde am Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung des Klinikums der Ludwigs-Maximilians-Universität München durchgeführt (ClinicalTrials.gov-ID: NCT01364168) und schloss Patienten mit Schlaganfall und dokumentierter Dauer der Einschränkungen der zerebralen Funktion seit März 2011 ein.

Die Zielsetzung von ProsCIS ist die Entwicklung von Prädiktionsmodellen unterschiedlicher Komplexität zur Vorhersage eines kombinierten vaskulären Endpunktes aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod aus vaskulärer Ursache innerhalb von drei Jahren nach erstmaligem Schlaganfall. Die Patienten wurden innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn interviewt, einer ausführlichen klinischen Untersuchung unterzogen und Pflegebedürftigkeit und neurologische Beeinträchtigung ("funktionelles Outcome") erfasst. Die Patienten wurden anschließend über einen Zeitraum von drei Jahren einmal jährlich telefonisch oder schriftlich kontaktiert, um unter anderem den Vitalstatus und die kognitive Funktion zu erfassen. Konnten Patienten nicht erreicht werden, so wurde, wenn möglich, der Vitalstatus über das Einwohnermeldeamt in Erfahrung gebracht.

Identische Studienprotokolle und Methoden zur Datenerfassung in beiden Teilstudien ProsCIS-B und ProsCIS-M erlauben es, die Studien als Validierungskohorten füreinander einzusetzen.

Die Studie erhielt das Ethik-Votum der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA1/ 218/09) und der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (366-10, 20.12.2010). Die Rekrutierung wurde von ausgebildeten Ärzten des Studienteams durchgeführt. Patienten oder ihre rechtlichen Vertreter gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme. Patienten mussten wach und ansprechbar sein, um in die Studie aufgenommen werden zu können [148].

Detaillierte Informationen zur ProsCIS-Studie sind in der zugehörigen Publikation von Liman *et al.* [148] zu finden. Der anonymisierte Datensatz zu dieser Untersuchung ist online verfügbar [259].

## 7.2 Spezifikationen für die Analyse

### Studienpopulation

Die Studienpopulation für die nachfolgende Untersuchung beinhaltet Patienten aus ProsCIS-B, die älter als 18 Jahre waren und erstmalig eine Schlaganfalldiagnose gemäß der WHO-Kriterien erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits zuvor einen Schlaganfall erlitten hatten oder an einer Interventionsstudie teilnahmen. Die Analysen sind auf Patienten mit ischämischen Schlaganfall und einen bekannten Vitalstatus sowie Informationen zu funktionellem Outcome zwölf Monate nach Schlaganfall eingeschränkt. Eine Zufallsauswahl von 200 Patienten aus ProsCIS-M mit denselben Auswahlkriterien wird zur externen Validierung der in ProsCIS-B gefundenen Risikofaktoren verwendet (siehe auch Malsch *et al.* [256]).

### Zielgröße

"Schlechtes Outcome" ist definiert als Tod oder funktionelle Einschränkung zwölf Monate nach Schlaganfall (siehe auch [256]). Funktionelle Einschränkungen sind, vergleichbar mit früheren Studien [260–262], definiert als

## 7. ABHÄNGIGKEIT DER ERGEBNISSE VON DER SCHÄTZMETHODE IN PROSCIS

---

- modifizierte Rankin-Skala (mRS) zur Messung der Behinderung nach einem Schlaganfall >2 Punkte ODER
- Barthel-Index (BI) zur Messung der Selbstversorgungsfähigkeiten im Alltag <60 Punkte.

BI und mRS sind validiert für den Gebrauch auf Deutsch [263, 264] und in Telefon-Interviews [264, 265].

### **Patientencharakteristika und Risikofaktoren:**

Faktoren, die für ihren Einfluss auf schlechtes Outcome nach Schlaganfall aus vorangegangenen Studien bekannt sind und in der Baselinebefragung der ProscIS-Studie erhoben wurden, wurden analysiert [107–109, 114, 116, 266]. Eine Liste der Risikofaktoren ist in Tabelle 7.1 zu finden.

Tabelle 7.1: Definition der Risikofaktoren in ProsCIS

Parameter	Details
<b>Soziodemographische Parameter</b>	
Alter	in Jahren, Kategorien <65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre
Geschlecht	männlich, weiblich
Schulbildung	kein Abschluss, ≤ 10 Jahre, > 10 Jahre Schulbesuch
Dauer der Ausbildung	Gesamtanzahl Jahre der Schulbildung, Ausbildung und Universität
Migrationshintergrund	beide Eltern oder mindestens ein Elternteil und der Patient sind im Ausland geboren
Pflegebedürftigkeit vor Schlaganfall	Leben im Pflegeheim, Altenheim, betreutes Wohnen
<b>Risikofaktoren für Schlaganfall</b>	
Body Mass Index (BMI)	in kg/m <sup>2</sup>
Raucherstatus	gegenwärtiges Rauchen Nichtrauchen und Rauchen in der Vergangenheit
Regulärer Alkoholkonsum	≥20cl Wein/Sekt oder 50cl Bier oder 2cl Spirituosen einmal oder mehrmals pro Woche
Grad der körperlichen Aktivität	keine wenig 1-2 x 20 Minuten stark ≥3x20 Minuten stark
Körperliche Einschränkungen	
Bluthochdruck	Diagnose vor dem Schlaganfall
Dyslipidämie	"
Diabetes mellitus Typ 1 und 2	"
Vorhofflimmern	"
Myokardinfarkt oder Angina Pectoris	"
Transiente ischämische Attacke (TIA)	"
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	"
<b>Klinische Charakteristika</b>	
Ätiologischer Schlaganfall-Subtyp*	Makroangiopathie Kardioembolisch Mikroangiopathie Schlaganfall aus anderer Ursache Schlaganfall aus unbekannter Ursache
Schlaganfall-Schweregrad **	NIHSS-Skala ordinal und kategorisiert: 0-4, 5-15, ≥16

\* entsprechend der Klassifikation der "Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment" (TOAST) [267]

\*\* entsprechend der "National Institute of Health Stroke Scale" (NIHSS) [263, 268]

### 7.3 Ergebnisse der Datenanalyse

#### 7.3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Zwischen März 2010 und Mai 2013 wurden 690 Patienten für ProsCIS-B rekrutiert, davon 627 mit ischämischem Schlaganfall. Für 17 (2,7%) Studienteilnehmer lag keine Nachbefragung nach zwölf Monaten vor, 103 (16,4%) Patienten waren nach zwölf Monaten am Leben, haben jedoch unvollständige Angaben bezüglich der modifizierten Rankin Skala oder des Barthel Index. Für diese Patienten ist eine Berechnung der Zielgröße nicht möglich. Daraus ergibt sich ein Stichprobenumfang von 507 (80,9%) Patienten für die nachfolgenden Analysen (siehe Flussdiagramm in Abbildung 7.1).

Die Teilstudie ProsCIS-M befand sich zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch in der Nachbefragungsphase. Daher wurde eine Zufallsstichprobe von 200 Patienten mit vollständigen Informationen zur Zielgröße als Validierungskohorte ausgewählt (vergleiche [256]).

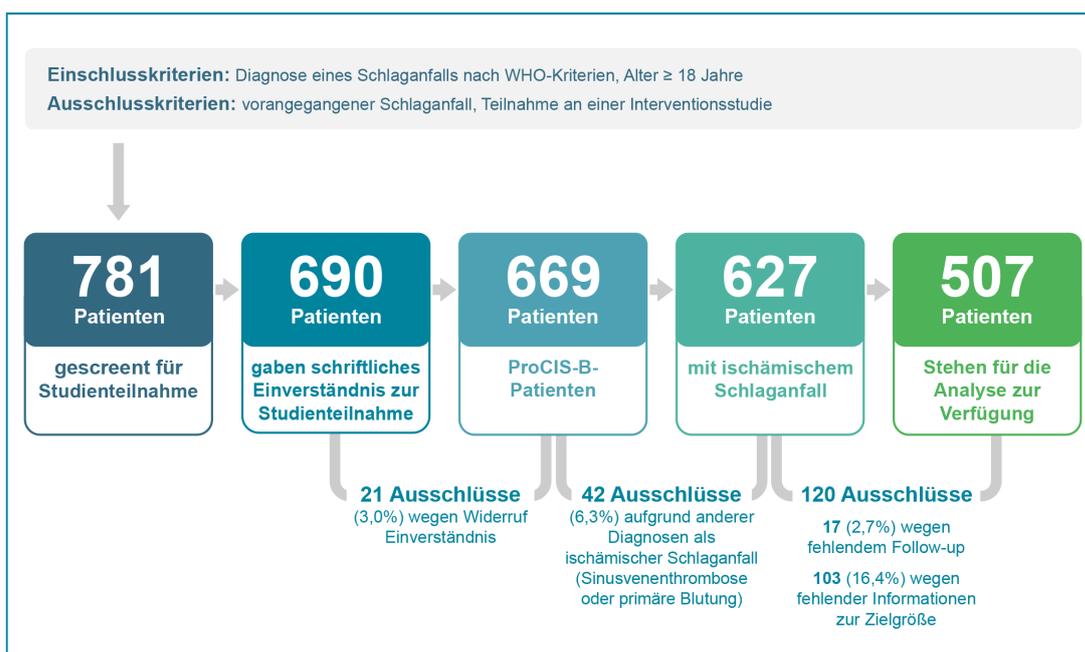


Abbildung 7.1: Flussdiagramm ProsCIS-B (angelehnt an Abbildung "Fig 1" in [256]).

#### 7.3.2 Verteilung der Zielgrößen

In ProsCIS-B verstarben innerhalb von zwölf Monaten 24 (4,7%) Patienten, 80 (15,8%) berichteten starke funktionelle Einschränkungen, darunter 79 (15,6%) Patienten mit einem mRS  $> 2$  und 15 (3,0%) Patienten mit einem BI  $< 60$ . Insgesamt hatten 104 (20,5%) der Patienten nach einem Jahr ein schlechtes Outcome entsprechend der Definition der Zielgröße. Dem gegenüber stehen 403 (79,5%) Patienten mit einem guten Outcome nach zwölf Monaten.

In ProsCIS-M verstarben innerhalb von zwölf Monaten 13 (6,5%) Patienten, 26 (13,0%) berichteten starke funktionelle Einschränkungen, darunter 25 (12,5%) Patienten mit einem mRS > 2 und 7 (3,5%) Patienten mit einem BI < 60. Insgesamt hatten 39 (19,5%) der Patienten nach einem Jahr ein schlechtes Outcome entsprechend der Definition der Zielgröße. Dem gegenüber stehen 161 (80,5%) Patienten mit einem guten Outcome nach zwölf Monaten (vergleiche [256] Tabelle "S1 Table").

### 7.3.3 Verteilung der Patientencharakteristika

#### ProsCIS-B

In Tabelle 7.2 erfolgt die deskriptive Beschreibung der ProsCIS-B Kohorte insgesamt und stratifiziert nach Outcome. Zusätzlich zu den in der publizierten Arbeit von Malsch *et al.* [256] berichteten Patientencharakteristika stratifiziert nach Outcome sind in Tabelle 7.2 auch die Charakteristika für die gesamte Kohorte angegeben.

Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden, unterschieden sich von den aus der Analyse ausgeschlossenen Patienten aufgrund von vorzeitigem Verlassen der Studie, fehlenden Informationen zur Nachbefragung oder Fehlwerten in der Zielgröße (siehe Tabelle 7.3). Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden, waren vor dem Schlaganfall körperlich aktiver, hatten eine niedrigere Rate an Bluthochdruckdiagnosen (62,9% vs. 75,0%), waren seltener aktive Raucher (26,1% vs. 36,5%) und einen geringeren NIHSS bei Aufnahme (2 (1-4) vs. 3 (2-5)) als von der Analyse ausgeschlossene Patienten.

#### ProsCIS-M

Die deskriptive Beschreibung der ProsCIS-M Kohorte insgesamt und stratifiziert nach Outcome erfolgt in Tabelle 7.4.

Patienten der ProsCIS-M Kohorte waren im Vergleich zu den Patienten aus ProsCIS-B älter (69,9 ±13,4 vs. 66,7±13,2 Jahre), häufiger weiblich (43,0% vs. 38,9%), hatten schwerere Schlaganfälle (NIHSS 3 (1 - 5) vs. 2 (1 - 4)), litten häufiger an Vorerkrankungen wie Dyslipidämie (36,0% vs. 25,7%) oder TIA (6,5% vs. 2,9%) und waren seltener an Diabetes mellitus (13,0% vs. 21,5%), Vorhofflimmern (15,5% vs. 22,1%) und Myokardinfarkt oder Angina pectoris (11,0% vs. 16,0%) erkrankt.

## 7. ABHÄNGIGKEIT DER ERGEBNISSE VON DER SCHÄTZMETHODE IN PROSCIS

**Tabelle 7.2:** ProsCIS-B Deskriptive Beschreibung der Charakteristika gesamt und stratifiziert nach Outcome (vergleiche Tabelle "Table 1" in [256]).

ProsCIS-B	Gesamt	Schlechtes Outcome nach 1 Jahr	
	N = 507	Ja 104 (20,5%)	Nein 403 (79,5%)
<b>Soziodemographische Parameter</b>			
Alter in Jahren, MW±SD	66,7±13,2	73,6±10,6	64,9±13,2
Altersgruppen			
< 65	202 (39,8%)	22 (21,2%)	180 (44,7%)
65 – 74	161 (31,8%)	31 (29,8%)	130 (32,3%)
75 – 84	108 (21,3%)	34 (32,7%)	74 (18,4%)
≥ 85	36 (7,1%)	17 (16,3%)	19 (4,7%)
Weibliches Geschlecht	197 (38,9%)	52 (50,0%)	145 (36,0%)
Schulabschluss			
Kein Schulabschluss	24 (4,9%)	8 (8,2%)	16 (4,1%)
≤ 10 Jahre	315 (64,4%)	77 (78,6%)	238 (60,9%)
> 10 Jahre	150 (30,7%)	13 (13,3%)	137 (35,0%)
Ausbildungsjahre, Median(IQA)	13 (12-17)	12 (10-15)	13 (12-17)
Migrationshintergrund	41 (9,2%)	11 (12,9%)	30 (8,3%)
Institutionalisierung vor Schlaganfall	9 (1,8%)	2 (1,9%)	7 (1,7%)
<b>Schlaganfall-Risikofaktoren</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), MW±SD	27,5±5,1	28,3±6,2	27,4±4,8
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) in Gruppen			
< 25	177 (35,5%)	34 (34,3%)	143 (35,6%)
25– < 30	204 (40,7%)	34 (34,3%)	170 (42,3%)
≥ 30	120 (24,0%)	31 (31,3%)	89 (22,1%)
Rauchen aktiv	131 (26,1%)	21 (20,4%)	110 (27,6%)
Alkoholkonsum regelmäßig	178 (36,2%)	26 (25,5%)	152 (39,0%)
Grad der körperlichen Aktivität			
Keine	109 (21,7%)	31 (30,1%)	78 (19,5%)
Gering	223 (44,4%)	53 (51,5%)	170 (42,6%)
1-2x20 Minuten/Woche	95 (18,9%)	11 (10,7%)	84 (21,1%)
≥3x20 Minuten/Woche	75 (14,9%)	8 (7,8%)	67 (16,8%)
Körperliche Einschränkung	93 (18,7%)	40 (38,5%)	53 (13,5%)
Hypertonie	319 (62,9%)	74 (71,2%)	245 (60,8%)
Dyslipidämie	106 (25,7%)	21 (25,9%)	85 (25,6%)
Diabetes mellitus Typ I/II	109 (21,5%)	35 (33,7%)	74 (18,4%)
Vorhofflimmern	112 (22,1%)	40 (38,5%)	72 (17,9%)
Myokardinfarkt oder Angina pectoris	81 (16,0%)	27 (26,0%)	54 (13,4%)
TIA	14 (2,9%)	6 (6,1%)	8 (2,1%)
PaVK	31 (6,1%)	14 (13,5%)	17 (4,2%)
<b>Klinische Charakteristika</b>			
Schlaganfall-Ätiologie			
Makroangiopathie	139 (27,4%)	26 (25,0%)	113 (28,0%)
Kardial embolisch	122 (24,1%)	38 (36,5%)	84 (20,8%)
Mikroangiopathie	75 (14,8%)	14 (13,5%)	61 (15,1%)
Schlaganfall aus anderer Ursache	18 (3,6%)	3 (2,9%)	15 (3,7%)

Tabelle 7.2 (Weiterführung)

Schlaganfall aus unbek. Ursache	153 (30,2%)	23 (22,1%)	130 (32,3%)
NIHSS, Median (IQA)	2 (1 - 4)	3 (2 - 7)	2 (1 - 4)
NIHSS in Gruppen			
0-4	387 (76,3%)	65 (62,5%)	322 (79,9%)
5-15	114 (22,5%)	35 (33,7%)	79 (19,6%)
≥16	6 (1,2%)	4 (3,8%)	2 (0,5%)

NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale; BMI - Body Mass Index; TIA - Transiente ischämische Attacke; pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit; IQA - Interquartilsabstand (25% - 75% Quantil). Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten ohne Fehlwerte in den jeweiligen Variablen.

Kategorisierung von Alter und NIHSS angelehnt an Grube *et al.* [116, 269] und Koennecke *et al.* [114], Kategorisierung des BMI entspricht den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [270].

## 7. ABHÄNGIGKEIT DER ERGEBNISSE VON DER SCHÄTZMETHODE IN PROSCIS

**Tabelle 7.3:** ProsCIS-B: Vergleich der Charakteristika zwischen der Studienpopulation und den ausgeschlossenen Patienten (Vergleiche Tabelle "S2 Table" in [256]).

<b>ProsCIS-B</b>	Studienpopulation <i>N</i> = 507	Ausgeschlossen <i>N</i> = 120	p-Wert*
<b>Soziodemographische Parameter</b>			
Alter in Jahren, MW±SD	66,7±13,2	67,8±13,5	0,49
Altersgruppen			0,63
< 65	202 (39,8%)	48 (40,0%)	
65 – 74	161 (31,8%)	32 (26,7%)	
75 – 84	108 (21,3%)	29 (24,2%)	
≥ 85	36 (7,1%)	11 (8,2%)	
Weibliches Geschlecht	197 (38,9%)	47 (39,2%)	0,99
Schulabschluss			0,16
Kein Schulabschluss	24 (4,9%)	7 (6,3%)	
≤ 10 Jahre	315 (64,4%)	80 (72,1%)	
> 10 Jahre	150 (30,7%)	24 (21,6%)	
Ausbildungsjahre, Median(IQA)	13 (12-17)	12 (11-14)	<0,001
Migrationshintergrund	41 (9,2%)	12 (11,7%)	0,57
Institutionalisierung vor Schlaganfall	9 (1,8%)	3 (2,5%)	0,71
<b>Schlaganfall-Risikofaktoren</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), MW±SD	27,5±5,1	27,6±4,5	0,64
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) in Gruppen			0,85
< 25	177 (35,5%)	38 (32,8%)	
25 – < 30	204 (40,7%)	48 (41,4%)	
≥ 30	120 (24,0%)	30 (25,9%)	
Rauchen aktiv	131 (26,1%)	42 (36,5%)	0,033
Alkoholkonsum regelmäßig	178 (36,2%)	42 (35,6%)	0,99
Grad der körperlichen Aktivität			0,006
Keine	109 (21,7%)	40 (33,9%)	
Gering	223 (44,4%)	49 (41,5%)	
1-2x20 Minuten/Woche	95 (18,9%)	10 (8,5%)	
≥3x20 Minuten/Woche	75 (14,9%)	16 (16,1%)	
Körperliche Einschränkung	93 (18,7%)	20 (17,0%)	0,76
Hypertonie	319 (62,9%)	90 (75,0%)	0,017
Dyslipidämie	106 (25,7%)	22 (22,9%)	0,67
Diabetes mellitus Typ I/II	109 (21,5%)	29 (24,2%)	0,61
Vorhofflimmern	112 (22,1%)	23 (19,2%)	0,56
Myokardinfarkt oder Angina pectoris	81 (16,0%)	19 (15,8%)	0,99
TIA	14 (2,9%)	5 (4,3%)	0,39
PaVK	31 (6,1%)	11 (9,2%)	0,32
<b>Klinische Charakteristika</b>			
Schlaganfall-Ätiologie			0,93
Makroangiopathie	139 (27,4%)	30 (25,0%)	
Kardial embolisch	122 (24,1%)	27 (22,5%)	
Mikroangiopathie	75 (14,8%)	21 (17,5%)	
Schlaganfall aus anderer Ursache	18 (3,6%)	4 (3,3%)	

Tabelle 7.3 (Weiterführung)

Schlaganfall aus unbek. Ursache	153 (30,2%)	38 (31,7%)	
NIHSS, Median (IQA)	2 (1 - 4)	3 (2 - 5)	0,032
NIHSS in Gruppen			0,099
0-4	387 (76,3%)	83 (69,2%)	
5-15	114 (22,5%)	37 (30,8%)	
≥16	6 (1,2%)	0 (0%)	

NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale; BMI - Body Mass Index; TIA - Transiente ischämische Attacke; pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit; IQA - Interquartilsabstand (25% - 75% Quantil). Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten ohne Fehlwerte in den jeweiligen Variablen.

Kategorisierung von Alter und NIHSS angelehnt an Grube *et al.* [116, 269] und Koennecke *et al.* [114], Kategorisierung des BMI entspricht den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [270].

\* P-Wert für den Test auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen unter Verwendung des *t*-Tests oder des Mann-Whitney-U-Tests für metrische Variablen und Skalen und des  $\chi^2$ -Tests oder des Fisher-Tests für kategorielle Variablen.

## 7. ABHÄNGIGKEIT DER ERGEBNISSE VON DER SCHÄTZMETHODE IN PROSCIS

**Tabelle 7.4:** ProsCIS-M Deskriptive Beschreibung der Charakteristika gesamt und stratifiziert nach Outcome, (vergleiche Tabelle "S4T Table" in [256]).

ProsCIS-M	Gesamt	Schlechtes Outcome nach 1 Jahr	
	N = 200	Ja 39 (19,5%)	Nein 161 (80,5%)
<b>Soziodemographische Parameter</b>			
Alter in Jahren, MW±SD	66,9±13,3	77,5±10,6	68,0±13,3
Altersgruppen			
< 65	63 (31,5%)	5 (12,8%)	58 (36,0%)
65 – 74	52 (26,0%)	9 (23,1%)	43 (26,7%)
75 – 84	66 (33,0%)	15 (38,5%)	51 (31,7%)
≥ 85	19 (9,5%)	10 (25,6%)	9 (5,6%)
Weibliches Geschlecht	86 (43,0%)	27 (69,2%)	59 (36,6%)
Schulabschluss			
Kein Schulabschluss	0	0	0
≤ 10 Jahre	31 (15,5%)	16 (41,0%)	15 (9,3%)
> 10 Jahre	169 (84,5%)	23 (59,0%)	146 (90,7%)
Ausbildungsjahre, Median(IQA)	13 (11-16)	11 (9,5-12)	13 (12-16)
Migrationshintergrund	30 (15,0%)	5 (12,8%)	25 (15,5%)
Institutionalisierung vor Schlaganfall	4 (2,0%)	1 (2,6%)	3 (1,9%)
<b>Schlaganfall-Risikofaktoren</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), MW±SD	26,0±4,2	25,8±4,9	26,0±4,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) in Gruppen			
< 25	78 (39,0%)	18 (46,2%)	60 (37,3%)
25– < 30	92 (46,0%)	16 (41,0%)	76 (47,2%)
≥ 30	30 (15,0%)	5 (12,8%)	25 (15,5%)
Rauchen aktiv	41 (20,5%)	4 (10,3%)	37 (23,0%)
Alkoholkonsum regelmäßig	150 (75,0%)	25 (64,1%)	125 (77,6%)
Grad der körperlichen Aktivität			
Keine	53 (26,5%)	16 (41,0%)	37 (23,0%)
Gering	63 (31,5%)	16 (41,0%)	47 (29,2%)
1-2x20 Minuten/Woche	37 (18,5%)	3 (7,7%)	34 (21,1%)
≥3x20 Minuten/Woche	47 (23,5%)	4 (10,3%)	43 (26,7%)
Körperliche Einschränkung	56 (28,0%)	12 (30,8%)	44 (27,3%)
Hypertonie	117 (58,5%)	29 (74,4%)	88 (54,7%)
Dyslipidämie	72 (36,0%)	20 (51,3%)	52 (32,3%)
Diabetes mellitus Typ I/II	26 (13,0%)	11 (28,2%)	15 (9,3%)
Vorhofflimmern	31 (15,5%)	7 (17,9%)	24 (14,9%)
Myokardinfarkt oder Angina pectoris	22 (11,0%)	9 (23,1%)	13 (8,1%)
TIA	13 (6,5%)	1 (2,6%)	12 (7,5%)
PaVK	13 (6,5%)	7 (17,9%)	6 (3,7%)
<b>Klinische Charakteristika</b>			
Schlaganfall-Ätiologie			
Makroangiopathie	39 (19,5%)	9 (23,1%)	30 (18,6%)
Kardial embolisch	61 (30,5%)	15 (38,5%)	46 (28,6%)
Mikroangiopathie	19 (9,5%)	2 (5,1%)	17 (10,6%)
Schlaganfall aus anderer Ursache	10 (5,0%)	0 (0%)	10 (6,2%)

Tabelle 7.4 (Weiterführung)

Schlaganfall aus unbek. Ursache	71 (35,5%)	13 (33,3%)	58 (36,0%)
NIHSS, Median (IQA)	3 (1 - 5,25)	6 (3 - 10,5)	2 (1 - 5)
NIHSS in Gruppen			
0-4	138 (69,0%)	18 (46,2%)	120 (74,5%)
5-15	54 (27,0%)	16 (41,0%)	38 (23,6%)
≥16	8 (4,0%)	5 (12,8%)	3 (1,9%)

---

NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale; BMI - Body Mass Index; TIA - Transiente ischämische Attacke; pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit; IQA - Interquartilsabstand (25% - 75% Quantil). Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten ohne Fehlwerte in den jeweiligen Variablen.

Kategorisierung von Alter und NIHSS angelehnt an Grube *et al.* [116, 269] und Koennecke *et al.* [114], Kategorisierung des BMI entspricht den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [270].

### 7.3.4 Risikofaktoren für schlechtes Outcome nach Schlaganfall

#### Univariate logistische Regression

Die Ergebnisse der univariaten logistischen Regression für ProscIS-B und ProscIS-M sind in Tabelle 7.5 dargestellt.

In ProscIS-B ist eine höhere Chance für schlechtes Outcome in Patienten höheren Alters, weiblichen Geschlechts, mit niedrigerem Schulabschluss, mit kürzerer Dauer der Ausbildung, mit regelmäßigem Alkoholkonsum, mit einer geringen körperlichen Aktivität, mit körperlicher Einschränkung vor dem Schlaganfall, mit Diagnosen Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt/ Angina pectoris, Transiente ischämische Attacke oder periphere arterielle Verschlusskrankheit vor dem Schlaganfall, mit kardial embolischer Schlaganfall-Ätiologie und mit höherem Schlaganfall-Schweregrad gemäß NIHSS im Vergleich zu Patienten ohne diese jeweilige Eigenschaft zu beobachten .

In ProscIS-M haben ebenfalls Patienten mit höherem Alter, weiblichem Geschlecht, einem niedrigeren Schulabschluss, einer kürzeren Dauer der Ausbildung, einem regelmäßigen Alkoholkonsum, einer geringeren körperlichen Aktivität, einer vor dem Schlaganfall diagnostizierten Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2, Myokardinfarkt/ Angina pectoris oder pAVK, oder einem höheren Schlaganfall-Schweregrad eine höhere Chance für schlechtes Outcome im Vergleich zu Patienten ohne diese jeweilige Eigenschaft. Es zeigt sich in ProscIS-M außerdem eine Assoziation zwischen Dyslipidämie und schlechtem Outcome, die in ProscIS-B nicht sichtbar wurde. Dagegen lässt sich die Assoziation zwischen körperlicher Einschränkung vor dem Schlaganfall, vorliegendem Vorhofflimmern, TIA, oder einer kardial embolischen Schlaganfall-Ätiologie und dem Auftreten eines schlechten Outcomes in ProscIS-M nicht beobachten. Die Schätzwerte für körperliche Aktivität vor dem Schlaganfall haben ein sehr weites Konfidenzintervall (OR (95%-KI): 1,20 (0,55-20,51)), was für eine instabile Schätzung spricht und auf die niedrige Beobachtungsrate des Parameters in Verbindung mit der Stichprobengröße von  $N = 507$  zurückgeführt werden kann (ProscIS-B 9 (1,8%) und ProscIS-M 4 (2%)).

**Tabelle 7.5:** Ergebnisse der univariaten logistischen Regression für ProsCIS-B (vergleiche Tabelle "Table 1" in [256]) und ProsCIS-M (vergleiche Tabelle "S4 Table" in [256]).

	ProsCIS-B		ProsCIS-M	
	OR	(95%-KI)	OR	(95%-KI)
<b>Soziodemographische Parameter</b>				
Alter in Jahren, MW±SD	1,06	(1,04-1,09)	1,07	(1,03-1,11)
Altersgruppen				
<65	1		1	
65-74	1,94	(1,08-3,51)	2,32	(0,76-7,61)
75-84	3,72	(2,06-6,82)	3,20	(1,19-9,89)
≥ 85	7,20	(3,30-15,85)	11,76	(3,55-43,59)
Weibliches Geschlecht	1,77	(1,15-2,74)	3,79	(1,84-8,19)
Schulabschluss				
Kein Schulabschluss	5,25	(1,89-14,21)	-	-
≤10 Jahre	3,31	(1,84-6,37)	6,64	(2,94-15,24)
>10 Jahre	1		1	
Ausbildungsjahre, Median(IQA)	0,86	(0,81-0,92)	0,71	(0,60-0,83)
Migrationshintergrund	1,67	(0,78-3,36)	0,85	(0,29-2,17)
Institutionalisierung vor SA	1,29	(0,24-4,92)	1,76	(0,17-11,10)
<b>Schlaganfall-Risikofaktoren</b>				
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), MW±SD	1,03	(0,99-1,08)	0,99	(0,91-1,08)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) in Gruppen				
< 25	1		1	
25– < 30	0,84	(0,50-1,42)	0,71	(0,33-1,49)
≥ 30	1,46	(0,84-2,54)	0,71	(0,23-1,94)
Rauchen aktiv	0,68	(0,40-1,13)	0,42	(0,13-1,10)
Alkoholkonsum regelmäßig	0,54	(0,33-0,87)	0,51	(0,25-1,09)
Grad der körperlichen Aktivität				
Keine	1		1	
Gering	0,78	(0,47-1,32)	0,79	(0,35-1,77)
1-2x20 Minuten/Woche	0,40	(0,16-0,70)	0,23	(0,06-0,73)
≥3x20 Minuten/Woche	0,31	(0,13-0,69)	0,24	(0,07-0,68)
Körperliche Einschränkung	4,01	(2,46-6,53)	1,20	(0,55-20,51)
Hypertonie	1,58	(1,00-2,54)	2,33	(1,11-5,24)
Dyslipidämie	1,03	(0,58-1,76)	2,19	(1,09-4,45)
Diabetes mellitus Typ I/II	2,26	(1,40-3,62)	3,81	(1,59-9,02)
Vorhofflimmern	2,87	(1,79-4,58)	1,30	(0,50-3,08)
Myokardinfarkt o. Angina pect.	2,28	(1,34-3,81)	3,43	(1,34-8,53)
TIA	3,07	(1,03-8,73)	0,47	(0,05-2,07)
PaVK	3,54	(1,68-7,36)	5,52	(1,81-17,44)

## 7. ABHÄNGIGKEIT DER ERGEBNISSE VON DER SCHÄTZMETHODE IN PROSCIS

---

Tabelle 7.5 (Weiterführung)

### Klinische Charakteristika

#### SA-Ätiologie

Makroangiopathie	1		1	
Kardial embolisch	1,95	(1,11-3,48)	1,07	(0,43-2,78)
Mikroangiopathie	1,01	(0,49-2,03)	0,46	(0,08-1,86)
SA anderer Ursache	0,97	(0,24-3,03)	0,15	(0,00-1,40)
SA unbek. Ursache	0,77	(0,42-1,42)	0,74	(0,29-1,94)
NIHSS, Median (IQA)	1,15	(1,09-1,22)	1,16	(1,08-1,25)
NIHSS in Gruppen				
0-4	1		1	
5-15	2,20	(1,36-3,53)	2,79	(1,30-5,97)
≥16	8,86	(1,92-51,71)	10,24	(2,51-47,53)

NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale; BMI - Body Mass Index; IQA - Interquartilsabstand; SA - Schlaganfall. Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten ohne Fehlwerte in den jeweiligen Variablen.

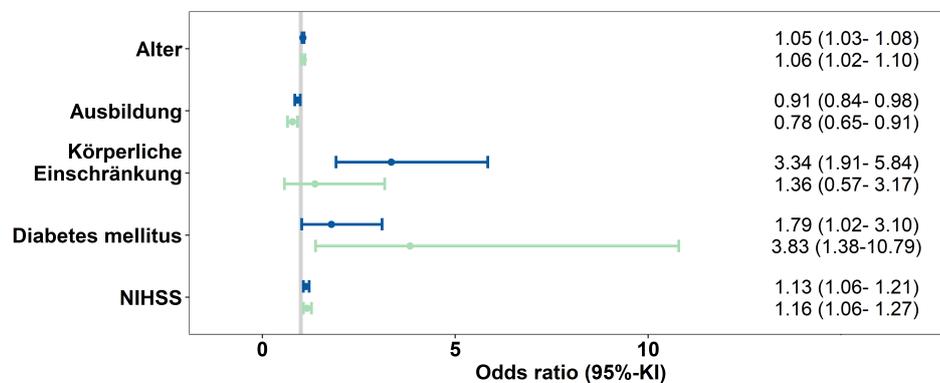
Kategorisierung von Alter und NIHSS angelehnt an Grube *et al.* [116, 269] und Koennecke *et al.* [114], Kategorisierung des BMI [270].

### Multiple logistische Regression

In ProsCIS-B zeigen höheres Alter, eine kürzere Dauer der Ausbildung, ein höherer NIHSS sowie körperliche Einschränkungen und Diabetes mellitus vor dem Schlaganfall eine Assoziation mit schlechtem Outcome im multiplen binär-logistischen Regressionsmodell. In ProsCIS-M lässt sich das multiple logistische Regressionsmodell mit den in ProsCIS-B identifizierten unabhängigen Risikofaktoren ausgenommen der körperlichen Einschränkungen vor dem Schlaganfall replizieren (siehe Abbildung 7.2).

Die Effekte des Alters (in Jahren), der Dauer der Ausbildung (in Jahren) und des NIHSS (als ordinale Skala) haben dieselbe Größenordnung wie in ProsCIS-B. Der Effekt von Diabetes zeigt in dieselbe Richtung, doch der Schätzwert liegt höher und wird mit geringerer Präzision geschätzt. Körperliche Einschränkungen vor dem Schlaganfall zeigen hingegen in ProsCIS-M keine signifikante Assoziation mit dem Outcome. Patienten mit körperlichen Einschränkungen vor dem Schlaganfall haben zwar nominal ein höheres Risiko für Tod nach einem Jahr (10,7%) verglichen mit Patienten ohne körperliche Einschränkungen (4,9%). Dies gilt jedoch nicht für körperliche Behinderung/funktionelle Abhängigkeit nach einem Jahr (12% vs. 14,6%). Für den kombinierten Endpunkt Tod oder körperliche Behinderung/Abhängigkeit nach einem Jahr haben Patienten mit körperlichen Einschränkungen vor dem Schlaganfall ein höheres Risiko verglichen mit Patienten ohne körperliche Einschränkungen (21,4% vs. 18,8%). Somit ergibt sich ein geringerer Effekt als in ProsCIS-B, der in der univariaten und multiplen logistischen Regression nicht zum Nachweis einer Assoziation mit schlechtem Outcome bei einer Stichprobengröße von 200 Patienten ausreicht.

Die Konfidenzintervalle für die dichotomen Risikofaktoren in der multiplen, binär-logistischen Regression sind verhältnismäßig weit, was auf eine ungenügende Präzision der Schätzung aufgrund einer zu kleinen Stichprobe hindeutet.



**Abbildung 7.2:** Ergebnisse der multiplen binär-logistischen Regression für ProsCIS-B in blau (vergleiche Abbildung "Fig 2" in [256]) und ProsCIS-M in grün (vergleiche Abschnitt "Validation" in [256]).

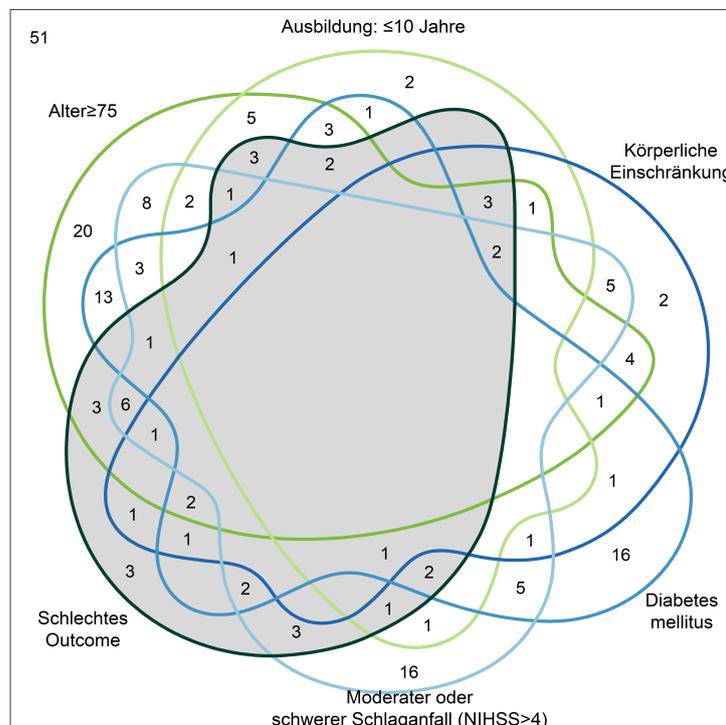
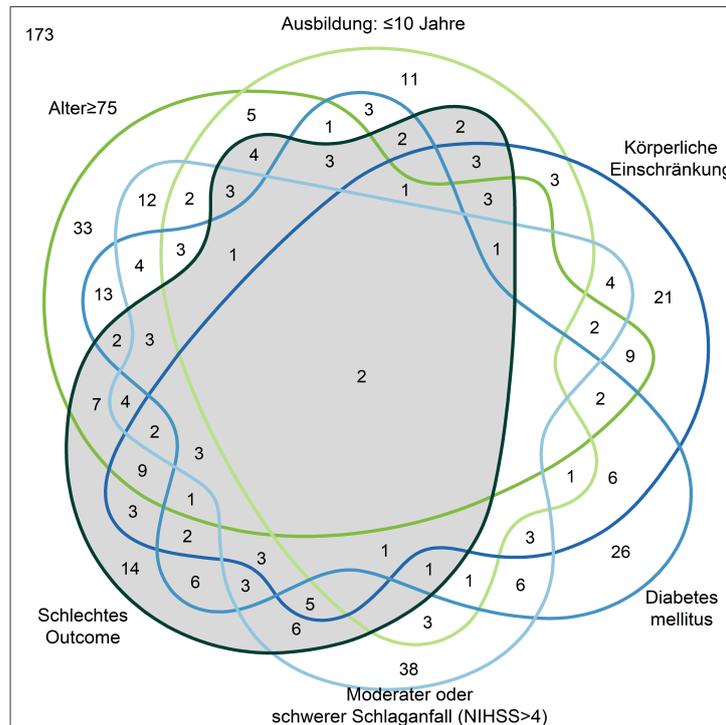
### Gemeinsame Verteilung von Zielgröße und Risikofaktoren

Um für die gefundenen Risikofaktoren eine PAF-Schätzung mit Hilfe der verfügbaren Software durchführen zu können, ist eine Dichotomisierung der Variablen erforderlich. Die Grenzwerte zur Dichotomisierung orientieren sich an anderen Studien, um Vergleichbarkeit zu schaffen. Sie sind wie folgt gewählt: Alter  $< 75$  vs.  $\geq 75$  Jahre (vergleiche [114, 116]), Dauer der Ausbildung  $\leq 10$  vs.  $> 10$  Jahre (vergleiche [269]) und NIHSS  $\leq 4$  vs.  $> 4$  entsprechend einem leichten vs. einem moderaten oder schweren Schlaganfall (vergleiche [116]).

Abbildung 7.3 zeigt die gemeinsame Verteilung der Risikofaktoren mit der Zielgröße in einem Venn-Diagramm. Neben dem in [256] publizierten Venn-Diagramm für die ProsCIS-B Kohorte ist in Abbildung 7.3 auch das Venn-Diagramm für die ProsCIS-M Kohorte ergänzt.

Von den Patienten mit schlechtem Outcome nach Schlaganfall in ProsCIS-B ( $N = 104$ ) tragen 14 (13,5%) keinen Risikofaktor, 24 (23,1%) tragen genau einen Risikofaktor und 62 (59,6%) tragen mindestens zwei der Risikofaktoren. Vier (3,8%) Patienten haben fehlende Informationen zu einem der Risikofaktoren und sind deshalb nicht in der Abbildung enthalten.

Von den Patienten mit schlechtem Outcome nach Schlaganfall in ProsCIS-M ( $N = 39$ ) tragen 3 (7,7%) keinen Risikofaktor, 7 (17,9%) tragen genau einen Risikofaktor und 29 (74,4%) tragen mindestens zwei der Risikofaktoren.



**Abbildung 7.3:** Venn-Diagramm der gemeinsamen absoluten Verteilung von schlechtem Outcome und den Risikofaktoren für ProsCIS-B (oben, vergleiche Abbildung "Fig 3" in [256]) und ProsCIS-M (unten, nicht publizierte Abbildung).

### 7.3.5 Der Populations-assoziierte Risikoanteil

Die Ergebnisse der Schätzungen des PAF für die drei Schätzmethoden gemittelt sequenzieller PAF (gsPAF), doppelt robuste Schätzung (drPAF) und Schätzung aus dem generalisierten, additiven Regressionsmodell (gamPAF) sind in Tabelle 7.7 und Abbildung 7.4 für die Studienkohorte ProscIS-B und für die Validierungskohorte ProscIS-M dargestellt. Für eine Interpretation als Anteil des schlechten Outcomes in Prozent wurden die PAF-Schätzungen alle mit dem Faktor 100% multipliziert.

Zusätzlich zu den in [256] berichteten Punktschätzern der risikofaktorspezifischen PAF und den Rängen der Risikofaktoren entsprechend der Größenordnung der risikofaktorspezifischen PAF-Schätzungen liefert Tabelle 7.7 folgende Informationen:

- die zu den Punktschätzern der risikofaktorspezifischen PAF gehörigen, resamplingbasierten Konfidenzintervalle,
- den Faktor, um den sich die Schätzungen des drPAF und des gamPAF vom gsPAF unterscheiden,
- sowie die Schätzung eines zusammengefassten Maßes des PAF aller Risikofaktoren basierend auf (a) der booleschen Kombination der Risikofaktoren und (b) der Summe der risikofaktorspezifischen PAF.

Die Ansätze zur Berechnung des PAF wurden in Kapitel 6.1 vorgestellt. Für die Berechnung des gamPAF werden die Regressionsparameter aus einem generalisierten, additiven Regressionsmodell benötigt. Diese sind in Tabelle 7.6 aufgelistet.

**Tabelle 7.6:** Koeffizienten aus dem generalisierten additiven Regressionsmodell.

	ProscIS-B	ProscIS-M
Intercept	-2,5440	-3,1438
Alter $\geq$ 75 Jahre	0,9280	0,9341
Dauer der Ausbildung $\leq$ 10 Jahre	1,1365	1,6795
Körperliche Einschränkung	1,3460	0,2314
Diabetes mellitus	0,5728	1,2191
NIHSS $>$ 4	0,7275	1,4689

### Ergebnis der gsPAF-Schätzung in ProsCIS-B und ProsCIS-M

Die Größenordnung der gsPAF-Schätzwerte ist vergleichbar zwischen ProsCIS-B und ProsCIS-M in Bezug auf Alter  $\geq 75$  Jahre (17,29% und 20,89%) und Diabetes mellitus (7,61% und 10,03%). Die Ergebnisse unterscheiden sich hingegen für die Parameter körperliche Einschränkungen vor dem Schlaganfall (18,48% versus 2,89%), NIHSS  $> 4$  (10,90% versus 26,13%) und Dauer der Ausbildung  $\leq 10$  Jahre (10,39% versus 18,86%).

In ProsCIS-B ist der Risikofaktor mit dem höchsten gsPAF die körperliche Einschränkung vor dem Schlaganfall. In ProsCIS-M dagegen kann für körperliche Einschränkungen vor dem Schlaganfall kein signifikanter Einfluss auf schlechtes Outcome nachgewiesen werden. Der PAF ist entsprechend am kleinsten und das zur PAF-Punktschätzung gehörige Konfidenzintervall enthält bei allen drei Methoden die Null.

### Größenordnung der Methoden

Die Größenordnung der Punktschätzer unterscheidet sich deutlich zwischen den Berechnungsansätzen. Punktschätzungen der Risikofaktoren mit dem gamPAF sind in ProsCIS-B bis zu 1,9-mal so hoch und in ProsCIS-M bis zu 2,2-mal so hoch wie die des gsPAF. Schätzwerte des drPAF sind in ProsCIS-B bis zu 1,3-mal so hoch und in ProsCIS-M bis zu 1,5-mal so hoch wie die des gsPAF.

### Rangfolge der Faktoren nach Populationseffekt

In ProsCIS-B trägt die körperliche Einschränkung vor dem Schlaganfall den größten Anteil zum schlechten Outcome nach zwölf Monaten bei, gefolgt von Alter  $\geq 75$  Jahre, NIHSS  $> 4$ , Ausbildungsdauer  $\leq 10$  Jahre und Diabetes mellitus. Für den gamPAF sind die Ränge von körperlicher Einschränkung vor dem Schlaganfall und Alter  $\geq 75$  Jahre vertauscht im Vergleich zu den anderen beiden Methoden.

In ProsCIS-M ist die Rangfolge der Risikofaktoren nach ihren Punktschätzern für alle Methoden identisch, jedoch ergibt sich eine andere Rangfolge, nämlich NIHSS  $> 4$ , gefolgt von Alter  $\geq 75$  Jahre, Ausbildungsdauer  $\leq 10$  Jahre, und Diabetes mellitus.

Ohne Berücksichtigung der körperlichen Einschränkung vor dem Schlaganfall ergibt sich folgende Rangfolge der Risikofaktoren gemessen am gsPAF:

ProsCIS-B: Alter  $\geq 75$  Jahre | NIHSS  $> 4$  | Ausbildungsdauer  $\leq 10$  Jahre | Diabetes mellitus.

ProsCIS-M: NIHSS  $> 4$  | Alter  $\geq 75$  Jahre | Ausbildungsdauer  $\leq 10$  Jahre | Diabetes mellitus.

### Overall-Schätzer

Zwei Möglichkeiten zur Berechnung des Anteils an schlechtem Outcome für alle Risikofaktoren gemeinsam kommen in der Praxis zum Einsatz:

- der kombinierte PAF beschreibt den PAF des aus der booleschen ODER-Verknüpfung der dichotomen Risikofaktoren entstehenden Faktors;

## 7. ABHÄNGIGKEIT DER ERGEBNISSE VON DER SCHÄTZMETHODE IN PROSCIS

---

- der summierte PAF ist das Resultat der Addition der risikofaktorspezifischen Punktschätzwerte des PAF.

In Tabelle 7.7 und Abbildung 7.4 wird deutlich, dass der kombinierte PAF insbesondere für die Adjustierungsansätze drPAF und gamPAF nicht gleich der Summe der risikofaktorspezifischen PAF ist. Der kombinierte PAF nimmt für keine der Methoden Werte  $>100\%$  an. Der kombinierte PAF geschätzt mittels gamPAF ist etwas größer als der kombinierte drPAF und gsPAF. Der summierte PAF übersteigt den kombinierten PAF in allen Berechnungsmethoden und in beiden Kohorten. Er nimmt sogar Werte  $>100\%$  in den Berechnungen nach drPAF in Proscis-M und nach gamPAF in Proscis-B und Proscis-M und ist damit nicht sinnvoll zu interpretieren.

In Proscis-B ist der summierte gsPAF nur wenig größer als der kombinierte gsPAF. Möglicherweise könnte das ein Zeichen dafür sein, dass das Regressionsmodell korrekt spezifiziert ist. Diese Hypothese wird in Projekt 3 (Kapitel 8) untersucht.

### Intervallschätzer

Trotz der deutlich unterschiedlichen Punktschätzungen scheinen die Konfidenzintervalle aller drei Punktschätzer vergleichbare Informationen wiederzugeben (ausgenommen ist der summierte PAF).

Man sieht jedoch in beiden Kohorten sehr weite Konfidenzintervalle zu den Punktschätzern. Insbesondere in Proscis-M überschneidet das Konfidenzintervall in etwa 50% der Fälle den großen Teile des Wertebereichs, was erneut auf eine ungenügende Präzision hindeutet. Konfidenzintervalle des gsPAF haben die kleinste, Konfidenzintervalle des drPAF hingegen haben die größte Konfidenzintervallweite.

**Tabelle 7.7:** 100%-PAF der Risikofaktoren in ProsCIS-B und ProsCIS-M (angelehnt an Tabellen "Table 2" und "Table 3" in [256]).

	100%·gsPAF			100%·drPAF			100%·gamPAF		
	PAF	Rang	(95%-KI)	PAF	Rang	(95%-KI)	PAF	Rang	(95%-KI)
<b>ProsCIS-B</b>									
Körperl. Einschränkung	18,48	1	(10,03-27,48)	21,90	1	(13,34-32,51)	28,85	2	(16,49-40,84)
Alter ≥ 75 Jahre	17,29	2	(7,91-28,26)	21,27	2	(9,29-33,97)	29,63	1	(13,77-45,03)
NIHSS > 4	10,90	3	(3,01-21,25)	13,44	3	(3,03-24,19)	19,64	3	(5,63-34,20)
Ausbildung ≤ 10 J.	10,39	4	(4,14-18,97)	12,67	4	(5,85-22,66)	18,33	4	(7,92-28,99)
Diabetes mellitus	7,61	5	(0,13-16,77)	9,64	5	(-0,06-19,94)	14,83	5	(-0,53-28,13)
Kombiniert	62,50		(44,38-78,80)	63,69		(43,64-77,58)	68,84		(48,70-82,05)
Summe	64,68		(50,76-75,21)	78,92		(58,36-96,46)	111,28		(84,00-142,00)
<b>ProsCIS-M</b>									
Körperl. Einschränkung	2,89	5	(-5,99-15,12)	4,28	5	(-9,89-22,43)	6,36	5	(-16,97-30,87)
Alter ≥ 75 Jahre	20,89	2	(2,42-42,77)	28,33	2	(1,30-52,99)	38,91	2	(1,00-62,94)
NIHSS > 4	26,13	1	(10,80-45,67)	32,64	1	(13,28-53,11)	41,45	1	(18,98-62,30)
Ausbildung ≤ 10 J.	18,86	3	(6,01-33,19)	24,78	3	(9,98-42,53)	33,38	3	(12,27-51,23)
Diabetes mellitus	10,03	4	(2,17-23,44)	13,42	4	(2,35-30,89)	19,87	4	(3,31-38,13)
Kombiniert	71,51		(32,03-91,73)	71,51		(29,58-92,28)	75,72		(30,86-100,00)
Summe	78,80		(52,51-92,52)	103,44		(64,90-143,70)	139,97		(81,20-196,20)

\* Referenz sind die Punktschätzer des gemittelten sequenziellen PAF.

## 7. ABHÄNGIGKEIT DER ERGEBNISSE VON DER SCHÄTZMETHODE IN PROSCIS

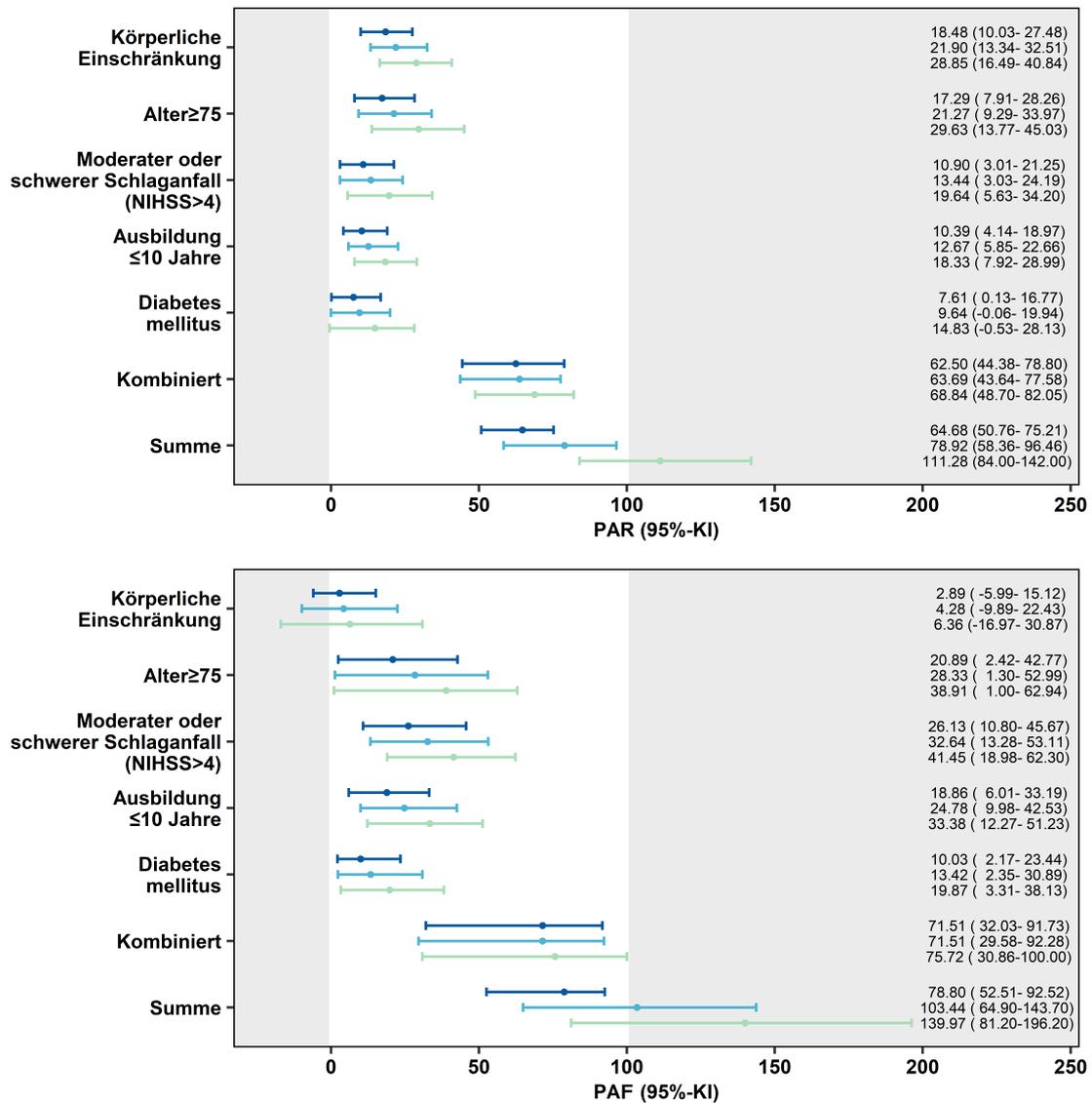


Abbildung 7.4: PAF der Risikofaktoren für schlechtes Outcome ein Jahr nach Schlaganfall für ProscIS-B (oben) und ProscIS-M (unten). Berechnungen erfolgten mittels gsPAF (in dunkelblau), drPAF (in hellblau) und gamPAF (in grün).

## Kapitel 8

# Performanz von Schätzern des gemittelt sequenziellen Populations-assoziierten Risikoanteils

Computerbasierte Simulationen sind ein nützliches Werkzeug für die Evaluierung von Schätzmethoden und für den Vergleich alternativer Ansätze [248]. In diesem Kapitel wird eine Simulationsstudie durchgeführt mit dem Ziel, die beiden vorgestellten Ansätze zur Punktschätzung des gsPAF in Verbindung mit resamplingbasierten Konfidenzintervallschätzern hinsichtlich ihrer Performanz unter verschiedenen Bedingungen zu untersuchen. Gleichzeitig wird erfasst, in welchen Situationen die Schätzer vergleichbare Resultate liefern oder voneinander abweichen. Ein solcher Ansatz wird *proof-of-concept*-Ansatz genannt [248].

Es werden verschiedene Verteilungsszenarien für ein dichotomes Outcome und drei dichotome Risikofaktoren vorgegeben. Für jedes dieser Szenarien wird dann eine Anzahl  $NSim$  synthetischer Datensätze mit Hilfe von Pseudozufallszahlengeneratoren erzeugt. Durch die Schätzung auf jedem dieser Datensätze entsteht eine empirische Verteilung der geschätzten Parameter. Die Berechnung von Performanzmaßen auf dieser Verteilung gibt dann Aufschluss über die Güte der verwendeten Schätzmethoden.

Der Vorteil bei diesem Vorgehen ist, dass der wahre Wert des Parameters, den man in empirischen Studien an Probanden oder Patienten zu schätzen versucht, bekannt ist. Die Punkt- und Konfidenzintervallschätzung kann also unabhängig von systematischen Verzerrungen wie beispielsweise Selektions-, Erinnerungs-, Beobachter-, oder Confounding-Bias erfolgen, die üblicherweise im Rahmen von klinischen und epidemiologischen Studien auftreten. Somit kann die Performanz unabhängig von nicht kontrollierbaren Störeinflüssen beurteilt werden. Natürlich besteht die Möglichkeit, die Performanz eines Schätzers auch unter Verzerrungseffekten zu untersuchen, indem man ein entsprechendes Modell für die Simulation konstruiert.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

Die in diesem Kapitel vorgegebenen Datensituationen werden so gewählt, dass sie sowohl möglichst einfache als auch möglichst komplexe und damit realitätsnahe Szenarien abbilden. Es werden 16 verschiedene Datensituationen vorgegeben, um die Performanz der Schätzer in Abhängigkeit von den folgenden Charakteristika zu untersuchen:

- von der Prävalenz des Outcomes,
- von der Prävalenz der Risikofaktoren,
- von der stochastischen (Un-) Abhängigkeit der Risikofaktoren untereinander,
- von der Effektstärke der Risikofaktoren auf das Outcome,
- vom Vorliegen von Interaktionseffekten und
- von unvollständigen statistischen Modellen.

Die vorgegebenen Verteilungsszenarien sind als Beispiele zu verstehen und lassen sich beliebig erweitern. Die Simulationsstudie dieses Kapitels folgt den Vorgaben des Tutorials "Using Simulation Studies to Evaluate Statistical Methods" [248] und der Guideline "Strengthening the Reporting of Empirical Simulation Studies: Introducing the STRESS Guidelines" [271].

Im ersten Schritt wird in Abschnitt 8.1 der Zusammenhang zwischen biologischen Interaktionen und der Spezifizierung von Interaktionstermen im Regressionsmodell erörtert. Das Verständnis dieses Zusammenhangs ist für das Verständnis der anschließend berichteten Ergebnisse der Simulationsstudie erforderlich. Die Details zur Planung der Simulationsstudie wurden bereits in Kapitel 5 vorgestellt. Die Ergebnisse der Simulationsstudie werden in den folgenden Abschnitten 8.2 und 8.3 jeweils für die Punktschätzer und die Konfidenzintervallschätzer vorgestellt.

Teile der Untersuchung wurden im Rahmen des 5. Joint Statistical Meeting der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Statistik im Jahr 2019 als Vortrag vorgestellt [272].

## 8.1 Biologische Interaktionen und Regressionsmodelle

Erkrankungen können durch das Zusammenwirken, das heißt durch das "Interagieren", mehrerer Risikofaktoren auf verschiedene denkbare Arten entstehen. In diesem Kontext ist mit dem Begriff der "Interaktion" der Effekt des gemeinsamen Auftretens von Risikofaktoren auf das Outcome gemeint.

Biologische Interaktionsfreiheit von Risikofaktoren bedeutet, dass die Ereigniswahrscheinlichkeit bei gemeinsamem Vorliegen über den Formalismus der stochastischen Unabhängigkeit (wie in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen) berechnet werden kann. Biologische Interaktionen von Risikofaktoren im Erkrankungsmechanismus verändern die Wahrscheinlichkeit für Ereignisse in Subgruppen mit mehreren Risikofaktoren weg von einem stochastisch unabhängigen hin zu einem stochastisch abhängigen Szenario.

Bei der Modellierung der biologischen Zusammenhänge mit Hilfe von Regressionsmodellen gibt es die Möglichkeit "Interaktionsterme" zu berücksichtigen. Im Folgenden wird erklärt, warum die Berücksichtigung eines Interaktionsterms im Regressionsmodell nicht zwangsläufig gleichbedeutend ist mit der Berücksichtigung der echten biologischen Interaktion.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden generalisierte additive sowie binär-logistische Regressionsmodelle für dichotome Outcomes und Risikofaktoren thematisiert. Im generalisierten additiven Regressionsmodell mit  $R$  Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_R$  wird die Chance für ein Outcome als eine Funktion

$$\frac{p}{1-p} = \alpha + \beta_1 E_1 + \dots + \beta_R E_R + \epsilon$$

in Abhängigkeit von den zu schätzenden Regressionsparametern  $\alpha, \beta_1, \dots, \beta_R$  dargestellt, mit  $\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$  dem normalverteilten Fehlerterm mit Mittelwert Null und Varianz  $\sigma^2$  (vergleiche Abschnitt 3.2.3). Stellt man diese Gleichung nach  $p$  um, so erhält man

$$p = \frac{\alpha + \beta_1 E_1 + \dots + \beta_R E_R + \epsilon}{1 + \alpha + \beta_1 E_1 + \dots + \beta_R E_R + \epsilon}. \quad (8.1)$$

Seien im Folgenden wieder  $X_i$  der Kovariatenvektor für den Intercept und  $R$  Kovariaten des Individuums  $i$  und  $x_{i,r}$  der für den Risikofaktor  $E_R$  beobachtete Wert in Individuum  $i$ ,  $i = 1, \dots, N$ . Dann lässt sich die Wahrscheinlichkeit für Outcome in Individuum  $i$  aus den geschätzten Regressionsparametern  $\hat{\alpha}, \hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_R$  vorhersagen

$$\hat{p} = \frac{\hat{\alpha} + \hat{\beta}_1 \cdot x_{i,1} + \dots + \hat{\beta}_R \cdot x_{i,R}}{1 + \hat{\alpha} + \hat{\beta}_1 \cdot x_{i,1} + \dots + \hat{\beta}_R \cdot x_{i,R}}.$$

Man erkennt in dieser Gleichung den additiven Charakter der Regressionsterme.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

Unabhängig von den Beobachtungen in  $X$  lassen sich die geschätzten Parameter auch einsetzen, um die stratumspezifischen Ereigniswahrscheinlichkeiten zu berechnen, indem man das dem Stratum entsprechende Risikofaktorprofil in Formel (8.1) berücksichtigt und alle nicht im Stratum vorkommenden Regressionsparameter Null setzt.

Im binär-logistischen Regressionsmodell mit  $R$  Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_R$  wird anstelle der Chance der natürliche Logarithmus der Chance (der *logit*)

$$\text{logit}(p) = \log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \alpha + \beta_1 E_1 + \dots + \beta_R E_R + \epsilon$$

als eine Funktion der zu schätzenden Regressionsparameter  $\alpha, \beta_1, \dots, \beta_R$  dargestellt. Stellt man diese Gleichung nach  $p$  um, so erhält man nun

$$\begin{aligned} p &= \frac{e^{\alpha + \beta_1 E_1 + \dots + \beta_R E_R + \epsilon}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 E_1 + \dots + \beta_R E_R + \epsilon}} \\ &= \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 E_1 + \dots + \beta_R E_R + \epsilon)}} \end{aligned}$$

Diese Formel kann wie folgt umgeschrieben werden

$$p = \frac{e^\alpha \cdot OR(E_1)E_1 \cdot \dots \cdot OR(E_R)E_R \cdot \epsilon}{1 + e^\alpha \cdot OR(E_1)E_1 \cdot \dots \cdot OR(E_R)E_R \cdot \epsilon} \quad (8.2)$$

und lässt so den multiplikativen Charakter des binär-logistischen Regressionsmodells erkennen. Mit Hilfe der Formel (8.2) lässt sich die Wahrscheinlichkeit für Outcome in Individuum  $i$  aus den geschätzten Regressionsparametern  $\widehat{\alpha}, \widehat{\beta}_1, \dots, \widehat{\beta}_R$  vorhersagen

$$\widehat{p} = \frac{e^{\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 \cdot x_{i,1} + \dots + \widehat{\beta}_R \cdot x_{i,R}}}{1 + e^{\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 \cdot x_{i,1} + \dots + \widehat{\beta}_R \cdot x_{i,R}}}$$

Die Formeln (8.1) und (8.2) berücksichtigen in der aktuellen Darstellung keine Interaktionsterme. Am Beispiel der Formel (8.2) wird nun gezeigt, wie sich die Ereigniswahrscheinlichkeit in einem Stratum mit zwei Risikofaktoren gleichzeitig berechnen lässt. Dazu wird das Stratum  $S_3$  gewählt, das das gemeinsame Auftreten der Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  repräsentiert. Es ist

$$\begin{aligned} \widehat{P}(Y = 1 | S_3) &= \frac{e^{\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 + \widehat{\beta}_2}}{1 + e^{\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 + \widehat{\beta}_2}} \\ &= \frac{e^{\widehat{\alpha}} \cdot \widehat{OR}(E_1) \cdot \widehat{OR}(E_2)}{1 + e^{\widehat{\alpha}} \cdot \widehat{OR}(E_1) \cdot \widehat{OR}(E_2)} \end{aligned}$$

in einem Modell, das keine Interaktionsterme berücksichtigt.

Die Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  sollen für folgende Überlegungen stochastisch unabhängig sein im Sinne des Effektes ihres gemeinsamen Auftretens auf die Ereigniswahrscheinlichkeit (vergleiche

Abschnitt 5.5.2).

Die Frage ist nun, ob die entstehende Wahrscheinlichkeit aus der oben genannten Funktion auch mit den Ergebnissen des in Abschnitt 5.5.2 vorgestellten Verfahrens zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit unter stochastischer Unabhängigkeit der Risikofaktoren übereinstimmt. Stimmen die Wahrscheinlichkeiten überein, so repräsentiert das binär-logistische Regressionsmodell ohne Interaktionsterme auch einen biologischen Mechanismus zweier Risikofaktoren ohne Interaktionen (das heißt also zweier stochastisch unabhängiger Risikofaktoren). Stimmen die Wahrscheinlichkeiten nicht überein, so repräsentiert ein binär-logistisches Regressionsmodell ohne Interaktionsterme nicht die stochastische Unabhängigkeit der Risikofaktoren. In diesem Falle müsste dem Regressionsmodell für die korrekte Schätzung der Ereigniswahrscheinlichkeit in einem Stratum mit zwei stochastisch unabhängigen Risikofaktoren ein Interaktionsterm zur Verfügung gestellt werden, mit dem die Ereigniswahrscheinlichkeit in Richtung der stochastischen Unabhängigkeit ausgeglichen werden kann.

Für die Berücksichtigung von Interaktionstermen im Regressionsmodell werden die Produkte in Formel (8.2) beziehungsweise die Summen in Formel (8.1) um die Faktoren beziehungsweise Summanden für die jeweiligen Interaktionsterme  $E_r \cdot E_s \dots$  erweitert.

Diese Theorie wird in den folgenden Abschnitten anhand eines Beispiels mit Hilfe von Computersimulationen überprüft. Es wird die in Abschnitt 5.5.2 sowie im Anhang B.6.1 ausführlich beschriebene Datensituation 1 als Beispiel verwendet und hierfür die in Anhang B.4.2 simulierten Zufallszahlen wiederverwendet. Der Fokus liegt auf dem binär-logistischen Regressionsmodell, das auch für die modellbasierte Schätzung des gsPAF zum Einsatz kommt. Analog könnte man die Untersuchungen auch für das additive Regressionsmodell durchführen.

Ist im Folgenden von einem **logistischen Mechanismus der Outcome-Entstehung** die Rede, so ist gemeint, dass in den zugrundeliegenden biologischen Mechanismen die Ereigniswahrscheinlichkeit bei gemeinsamem Auftreten der Risikofaktoren tatsächlich über die logistische Funktion entsteht.

### 8.1.1 Stochastische Unabhängigkeit

#### 8.1.1.1 Modell ohne Interaktionsterme

Es wird ein binär-logistisches Regressionsmodell ohne Interaktionsterme an die für Datensituation 1 generierten Zufallszahlen angepasst. Es resultieren die geschätzten Regressionsparameter  $\hat{\alpha} = -1,5408616$ ,  $\hat{\beta}_1 = 0,8731415$ ,  $\hat{\beta}_2 = 0,8736558$  und  $\hat{\beta}_3 = 0,8645299$  beziehungsweise die OR  $\widehat{OR}(E_1) = 2,394421$ ,  $\widehat{OR}(E_2) = 2,395653$  und  $\widehat{OR}(E_3) = 2,37389$ .

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

Man kann nun basierend auf den geschätzten Regressionsparametern die bedingten Wahrscheinlichkeiten für Outcome innerhalb der Strata wie folgt berechnen:

$$\begin{aligned}
 P(\widehat{Y} = 1|S_0) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha}))} = 0,1764101 &> 0,1 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_1) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1))} = 0,3390075 < 0,37 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_2) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_2))} = 0,3391228 < 0,37 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_4) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_3))} = 0,3370805 < 0,37 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_3) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 + \widehat{\beta}_2))} = 0,5513027 < 0,559 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_5) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 + \widehat{\beta}_3))} = 0,5491716 < 0,559 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_6) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 + \widehat{\beta}_3))} = 0,5490442 < 0,559 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_7) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 + \widehat{\beta}_2 + \widehat{\beta}_3))} = 0,7446854 > 0,6913
 \end{aligned}$$

Der Vergleich mit den theoretischen Werten (siehe Tabelle 5.2 Version1) ergibt, dass die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten basierend auf den Schätzparametern des binär-logistischen Regressionsmodells ohne Interaktionen nicht den vorgegebenen Werten entsprechen. Sowohl für das Stratum ohne Risikofaktoren als auch für das Stratum mit allen Risikofaktoren wird die Erkrankungswahrscheinlichkeit überschätzt. In allen anderen Strata wird sie unterschätzt.

### 8.1.1.2 Modell mit Interaktionstermen

Es wird an die Daten aus oben genanntem Beispiel ein binär-logistisches Regressionsmodell mit allen Interaktionstermen angepasst.

Es resultieren die geschätzten Regressionsparameter

$$\widehat{alpha} = -2,1918672$$

$$\widehat{\beta}_1 = 1,6705341$$

$$\widehat{\beta}_2 = 1,6639772$$

$$\widehat{\beta}_3 = 1,6571551$$

$$\widehat{\beta}_{1,2} = -0,8968225$$

$$\widehat{\beta}_{1,3} = -0,8994819$$

$$\widehat{\beta}_{2,3} = -0,8861517$$

$$\widehat{\beta}_{1,2,3} = 0,6900518$$

beziehungsweise die geschätzten OR

$$\widehat{OR}(E_1) = 5,3150058$$

$$\widehat{OR}(E_2) = 5,2802697$$

$$\widehat{OR}(E_3) = 5,2443699$$

$$\widehat{OR}(E_1 \cdot E_2) = 0,4078636$$

$$\widehat{OR}(E_1 \cdot E_3) = 0,4067804$$

$$\widehat{OR}(E_2 \cdot E_3) = 0,4122391$$

$$\widehat{OR}(E_1 \cdot E_2 \cdot E_3) = 1,9938188.$$

Die auf Basis der geschätzten Regressionsparameter aus dem logistischen Regressionsmodell vorhergesagten bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten innerhalb der Strata lauten wie folgt:

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

$$\begin{aligned}
 P(\widehat{Y} = 1|S_0) &= \frac{1}{1 + \exp(-\widehat{\alpha})} && = 0,1004832 \approx 0,1 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_1) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1))} && = 0,3725406 \approx 0,37 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_2) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_2))} && = 0,3710091 \approx 0,37 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_4) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_3))} && = 0,3694185 \approx 0,37 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_3) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 + \widehat{\beta}_2 + \widehat{\beta}_{1,2}))} && = 0,5611478 \approx 0,559 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_5) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 + \widehat{\beta}_3 + \widehat{\beta}_{1,3}))} && = 0,5588115 \approx 0,559 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_6) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 + \widehat{\beta}_3 + \widehat{\beta}_{2,3}))} && = 0,5604808 \approx 0,559 \\
 P(\widehat{Y} = 1|S_7) &= \frac{1}{1 + \exp(-(\widehat{\alpha} + \widehat{\beta}_1 + \dots + \widehat{\beta}_{1,2,3}))} && = 0,6915541 \approx 0,6913.
 \end{aligned}$$

Die Ereigniswahrscheinlichkeiten aus dem Regressionsmodell weichen nur leicht von den vorgegebenen und auch in der Strata-Tabelle B.4 beobachteten Werten ab. In diesem Datenbeispiel mit stochastischer Unabhängigkeit der Risikofaktoren ist also das Einbeziehen von Interaktionstermen in die Regressionsgleichung notwendig, um die stratumsspezifischen Ereigniswahrscheinlichkeiten valide schätzen zu können. Für die Interaktionsterme bedeutet das, dass sie nur der Modellanpassung dienen und nicht die Anwesenheit biologischer Interaktionen widerspiegeln.

### 8.1.2 Logistischer Outcome-Mechanismus ohne Interaktionen

In diesem Abschnitt wird erneut mit Hilfe von Zufallszahlen überprüft, ob aus einem logistischen Outcome-Mechanismus ohne (logistische) Interaktionen Ereigniswahrscheinlichkeiten hervorgehen, die mit dem Konzept der stochastischen Unabhängigkeit verträglich sind. Dazu wird erneut ein synthetischer Datensatz der Stichprobengröße  $N = 1.000.000$  generiert. Diesmal wird jedoch ein logistischer Outcome-Mechanismus zugrunde gelegt, die Daten werden also mit Hilfe der logistischen Funktion und den OR für Datensituation 1 (beschrieben im Anhang B.6.1) erzeugt. Es werden Zufallszahlen für die Risikofaktoren  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$  mit den Wahrscheinlichkeiten  $p_1 = p_2 = p_3 = 0,5$  erzeugt. Die OR der drei Risikofaktoren in Datensituation 1 sind  $OR(E_r) = 2,23$  und werden in die Modellgleichung eingesetzt. Die Ereigniswahrscheinlichkeit wird über den Intercept vorgegeben, welcher für eine Wahrscheinlichkeit von  $P(Y = 1|R) = 0,1$  auf  $\alpha = -2,197225$  festgelegt werden muss. Das Outcome wird mittels der logistischen Regressionsgleichung erzeugt. Es werden keine Interaktionsterme im Modell zur Erzeugung der Stichprobe

berücksichtigt, das heißt die Funktion zur Berechnung der Ereigniswahrscheinlichkeit lautet

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \log(OR(E_1)) \cdot E_1 + \log(OR(E_2)) \cdot E_2 + \log(OR(E_3)) \cdot E_3)}}.$$

Der R-Code zur Erzeugung des synthetischen Datensatzes nach den oben vorgegebenen Modellparametern zu Datensituation 1 ist in Anhang B.5 zu finden. Die relativen Häufigkeiten für Outcome innerhalb der Strata sind in Tabelle 8.1 dargestellt.

**Tabelle 8.1:** Simulation von Zufallszahlen für einen logistischen Outcome-Mechanismus.

E1	E2	E3	Häufigkeit	rel. Häufigkeit	Häufigkeit Outcome	rel. Häufigkeit	
0	0	0	124379	0,124379	12332	0,1001857	$\approx 0,1$
1	0	0	125385	0,125385	24594	0,1981417	$< 0,37$
0	1	0	125819	0,125819	25205	0,2000652	$< 0,37$
1	1	0	124657	0,124657	44139	0,3570437	$< 0,559$
0	0	1	124206	0,124206	24641	0,1979373	$< 0,37$
1	0	1	125171	0,125171	44662	0,3580702	$< 0,559$
0	1	1	125139	0,125139	44649	0,3556685	$< 0,559$
1	1	1	125244	0,125244	69116	0,5505573	$< 0,6913$

Die relativen Häufigkeiten für das gemeinsame Auftreten der Risikofaktoren stellt eine gute Näherung der theoretischen Stratum-Wahrscheinlichkeiten dar. Aber die Ereigniswahrscheinlichkeit insgesamt ( $P(Y = 1) = 0,289852 \neq 0,4473$ ) sowie die stratumspezifischen Ereigniswahrscheinlichkeiten weichen von den vorgegebenen theoretischen Wahrscheinlichkeiten ab.

In dem erzeugten Datensatz liegt nun ein logistischer Mechanismus der Entstehung des Outcomes zugrunde. Mit einem binär-logistischen Regressionsmodell lassen sich die zur Datenerzeugung vorgegebenen Parameter wieder schätzen.

### 8.1.2.1 Modell ohne Interaktionsterme

Wird an die Daten ein binär-logistisches Regressionsmodell ohne Interaktionseffekte angepasst, so lauten die Schätzergebnisse

$$\hat{\alpha} = -2,1928258$$

$$\hat{\beta}_1 = 0,8020744$$

$$\hat{\beta}_2 = 0,8008622$$

$$\hat{\beta}_3 = 0,7980335$$

beziehungsweise

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

$$\widehat{OR}(E_1) = 2,2301623$$

$$\widehat{OR}(E_2) = 2,2274606$$

$$\widehat{OR}(E_3) = 2,2211688.$$

Diese Ergebnisse entsprechen bis auf zufallsbedingte vernachlässigbare Abweichungen den vorgegebenen Modellparametern.

### 8.1.2.2 Modell mit Interaktionstermen

Wird an die Daten ein binär-logistisches Regressionsmodell mit Interaktionseffekten angepasst, so lauten die Schätzergebnisse

$$\widehat{\alpha} = -2,1951626770$$

$$\widehat{\beta}_1 = 0,7972133472$$

$$\widehat{\beta}_2 = 0,8092755973$$

$$\widehat{\beta}_3 = 0,7959261921$$

$$\widehat{\beta}_{1,2} = 0,0004552785$$

$$\widehat{\beta}_{1,3} = 0,0182730684$$

$$\widehat{\beta}_{2,3} = -0,0042533551$$

$$\widehat{\beta}_{1,2,3} = -0,0188047353$$

beziehungsweise

$$\widehat{OR}(E_1) = 2,2193478$$

$$\widehat{OR}(E_2) = 2,2462802$$

$$\widehat{OR}(E_3) = 2,2164929$$

$$\widehat{OR}(E_{1,2}) = 1,0004554$$

$$\widehat{OR}(E_{1,3}) = 1,0184410$$

$$\widehat{OR}(E_{2,3}) = 0,9957557$$

$$\widehat{OR}(E_{1,2,3}) = 0,9813710.$$

Auch hier entsprechen die Ergebnisse bis auf zufallsbedingte vernachlässigbare Abweichungen den vorgegebenen Modellparametern. Zu bemerken ist, dass sich die Modellparameter der Risikofaktoren  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$  durch das Hinzufügen von Interaktionstermen, die für die Modellierung

nicht unbedingt benötigt werden, nur marginal ändern. Die geschätzten Modellparameter der Interaktionsterme liegen nahe an 0 beziehungsweise die OR der Risikofaktoren nahe an 1, so dass die Schätzungen den Vorgaben des Modells in Bezug auf die (logistische und in diesem Falle auch biologische) Interaktionsfreiheit gerecht werden.

### 8.1.3 Ereigniswahrscheinlichkeiten im logistischen Outcome-Mechanismus

Es wird nun überprüft, ob die bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten aus dem logistischen Outcome-Mechanismus ohne Interaktionen den in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen Regeln der stochastischen Unabhängigkeit folgen. Es werden die geschätzten stratumspezifischen Ereigniswahrscheinlichkeiten aus Tabelle 8.1 verwendet und die bedingten Wahrscheinlichkeiten zu erkranken unter Vorliegen der Risikofaktoren einzeln berechnet.

Es ist  $P(Y = 1|S_0) = P(Y = 1|R) = 0,1001857 \approx 0,1$ . Um die bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten  $P(Y = 1|E_1 = 1)$ ,  $P(Y = 1|E_2 = 1)$  und  $P(Y = 1|E_3 = 1)$  zu berechnen, wird die Formel (5.2) verwendet und jeweils nach der Unbekannten umgestellt:

$$\begin{aligned} 1 - (1 - P(Y = 1|R)) \cdot (1 - \widehat{P(Y = 1|E_1)}) &= 0,1981417 \\ 1 - (1 - P(Y = 1|R)) \cdot (1 - \widehat{P(Y = 1|E_2)}) &= 0,2000652 \\ 1 - (1 - P(Y = 1|R)) \cdot (1 - \widehat{P(Y = 1|E_3)}) &= 0,1979373 \end{aligned}$$

so dass

$$\begin{aligned} \widehat{P(Y = 1|E_1)} &= 0,1088625 \\ \widehat{P(Y = 1|E_2)} &= 0,1110001 \\ \widehat{P(Y = 1|E_3)} &= 0,1086353 \end{aligned}$$

folgen.

Um nun die bedingte Ereigniswahrscheinlichkeit in den Strata mit jeweils zwei Risikofaktoren zu berechnen, kommt Formel (5.3) zum Einsatz:

$$\begin{aligned} P(Y = 1|\widehat{R}, E_1, E_2) &= 1 - (1 - P(Y = 1|R)) \cdot (1 - \widehat{P(Y = 1|E_1)}) \cdot (1 - \widehat{P(Y = 1|E_2)}) \\ &= 1 - (1 - 0,1001857) \cdot (1 - 0,1088625) \cdot (1 - 0,1110001) \\ &= 0,2871481 \approx 0,3570437 \end{aligned}$$

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

$$\begin{aligned}P(Y = \widehat{1|R, E_1, E_3}) &= 1 - (1 - P(Y = 1|R)) \cdot (1 - P(\widehat{Y = 1|E_1})) \cdot (1 - P(\widehat{Y = 1|E_3})) \\&= 1 - (1 - 0,1001857) \cdot (1 - 0,1088625) \cdot (1 - 0,1086353) \\&= 0,2852518 \approx 0,3580702\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}P(Y = \widehat{1|R, E_2, E_3}) &= 1 - (1 - P(Y = 1|R)) \cdot (1 - P(\widehat{Y = 1|E_1})) \cdot (1 - P(\widehat{Y = 1|E_2})) \\&= 1 - (1 - 0,1001857) \cdot (1 - 0,1110001) \cdot (1 - 0,1086353) \\&= 0,2869663 \approx 0,3556685\end{aligned}$$

und

$$\begin{aligned}P(Y = \widehat{1|R, E_1, E_2, E_3}) &= 1 - (1 - P(Y = 1|R)) \cdot (1 - P(\widehat{Y = 1|E_1})) \\&\quad \cdot (1 - P(\widehat{Y = 1|E_2})) \cdot (1 - P(\widehat{Y = 1|E_3})) \\&= 1 - (1 - 0,1001857) \cdot (1 - 0,1088625) \\&\quad \cdot (1 - 0,1110001) \cdot (1 - 0,1086353) \\&= 0,364589 \approx 0,5505573.\end{aligned}$$

Die bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten in den Strata mit zwei oder drei Risikofaktoren lässt sich nicht über die in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen Regeln bei stochastischer Unabhängigkeit rekonstruieren.

Dieses Beispiel verdeutlicht also, dass Interaktionsfreiheit in einem logistischen Regressionsmodell nicht gleichbedeutend mit stochastischer Unabhängigkeit ist. Die Effekte in Strata mit mehr als einem Risikofaktor sind in diesem Beispiel offenbar synergistisch, das heißt beim Zusammenspiel von zwei Risikofaktoren ist die bedingte Ereigniswahrscheinlichkeit höher als unter der Voraussetzung der stochastischen Unabhängigkeit.

### 8.1.4 Zusammenfassung der Erkenntnisse

Stochastische Unabhängigkeit ist nicht gleichbedeutend mit Interaktionsfreiheit in einem logistischen Regressionsmodell. Dies wurde anhand eines Gegenbeispiels bewiesen. Modelle ohne Interaktionsterme repräsentieren aus statistischer Sicht immer einen Outcome-Mechanismus mit stochastischer Abhängigkeit.

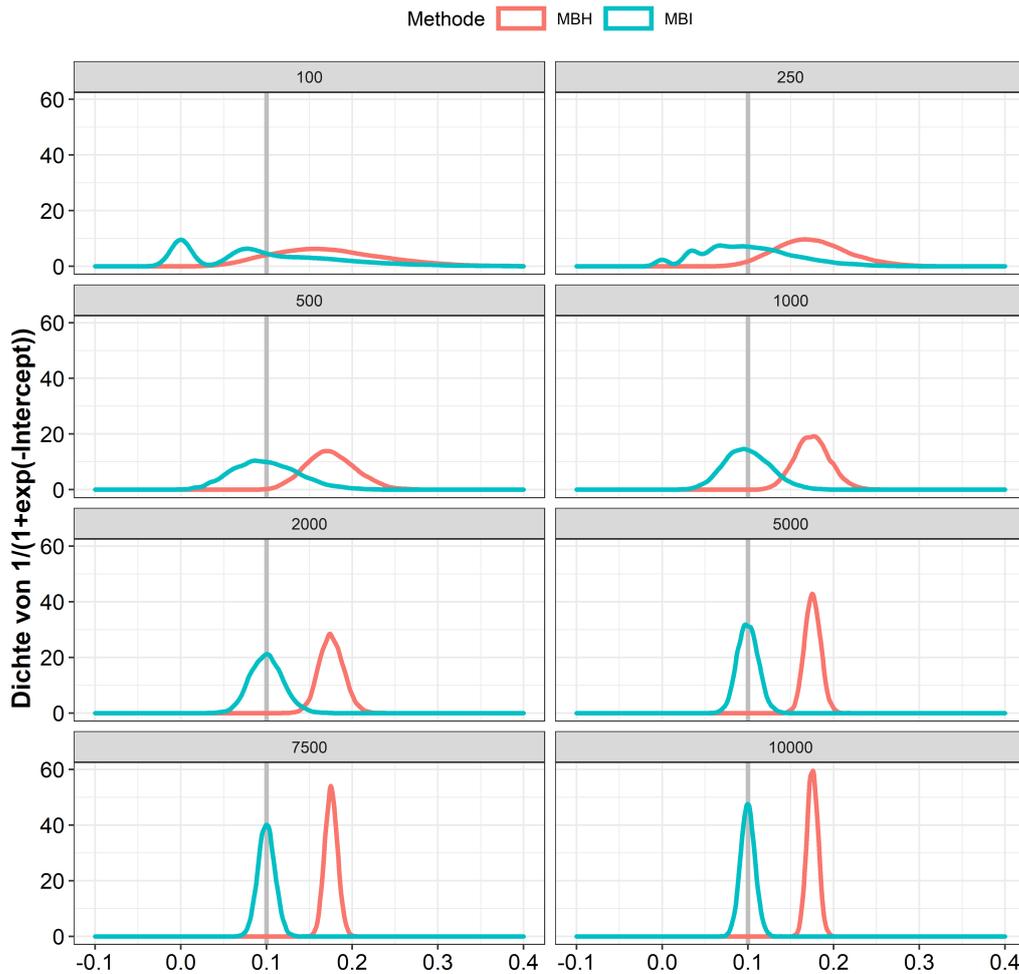
Die Interpretation der Interaktionsterme im Regressionsmodell als biologische Interaktion ist nur dann möglich, wenn der biologische Mechanismus der Outcome-Entstehung korrekt durch eine binär-logistische Regressionsfunktionen beschrieben wird. Anderenfalls dienen die Interaktionsterme nur der Modellanpassung und spiegeln nicht die An- oder Abwesenheit biologischer Interaktionen wider (so wie in dieser Arbeit vorgegeben in den Datensituationen 1 bis 14).

Die Vernachlässigung von relevanten Interaktionstermen führt zu ernstzunehmenden Verzerrungen der Modellparameter, und insbesondere des Intercepts, der für die PAF-Berechnung essenziell ist. Dies ist jedoch durch eine gewissenhafte Überprüfung der Modellanpassung während der Auswertung vermeidbar. In Datensituation 1 liegt die Ereigniswahrscheinlichkeit in Nichtexponierten bei 0,1. Der aus dem binär-logistischen Regressionsmodell geschätzte Intercept  $\hat{\alpha}$  wird in die Regressionsfunktion (8.2) eingesetzt, um die aus dem Modell geschätzte Erkrankungswahrscheinlichkeit in Nichtexponierten zu berechnen. Es sollte  $1/(1 + \exp(-\hat{\alpha})) \approx 0,1$  sein.

In Abbildung 8.1 sind die Verteilungen der Grunderkrankungsraten aus 10.000 Simulationsschritten mit Regressionsmodellen mit und ohne Interaktionstermen dargestellt. Die Verteilung der aus dem binär-logistischen Regressionsmodell ohne Interaktionsterme geschätzten Erkrankungswahrscheinlichkeit im Stratum ohne Risikofaktoren ist nicht um 0,1 verteilt, sondern für alle Stichprobengrößen systematisch verzerrt. Das binär-logistische Regressionsmodell mit allen Interaktionen hingegen liefert Verteilungen um 0,1 und schätzt folglich den Intercept korrekt. Die Verteilung ist jedoch für kleine Stichproben ( $N = 100, 250$ ) nicht symmetrisch. Erst ab  $N = 500$  ist also die Annahme einer Normalverteilung der Parameterschätzungen berechtigt.

Ob ein Regressionsmodell die vorgegebenen Daten gut beschreibt, ist durch den Vergleich der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten in den Strata mit den aus der Regressionsfunktion durch Einsetzen der geschätzten Regressionskoeffizienten erhaltenen Wahrscheinlichkeiten (vergleiche Abschnitt 8.1.1) überprüfbar.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS



**Abbildung 8.1:** Geglättete Dichte von  $1/(1 + \exp(-\hat{\alpha}))$  aus dem binär-logistischen Regressionsmodell mit (MBI) und ohne Interaktionen (MBH) für Stichprobengrößen  $N = 100, \dots, 10.000$  mit jeweils  $NSim=10.000$ .

## 8.2 Performanz der Punktschätzer

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Untersuchung der Performanz der Punktschätzer vorgestellt.

Die Schätzergebnisse sind in den Tabellen B.6 - B.53 für jede der 16 Datensituationen zu finden. Die Abbildungen 8.2 - 8.17 visualisieren den Vergleich der Performanzmaße für den modellfreien und den modellbasierten Berechnungsansatz.

Die Simulationsergebnisse sind für die Stichprobenumfänge  $N = 100, 250, 500, 1000, 2000, 5000, 7500$  und  $10.000$  (in den Studien 1-11 und 13-16) beziehungsweise für jede bedingte Wahrscheinlichkeit  $P(Y = 1|S_7) = 0, 2, \dots, 0, 9$  (in Studie 12 für  $N=10.000$ ) dargestellt.

Berechnet werden der Mittelwert (MW) der Schätzwerte sowie der Bias, der empirische Standardfehler (EmpSE), der mittlere quadratische Fehler (MSE) und für alle Performanzmaße jeweils der Monte-Carlo-Standardfehler.

Die 16 Datensimulationen spiegeln verschiedene Szenarien wider und sind wie folgt gestaltet:

- **Prävalenz des Outcomes:** Situationen 1 und 2 für interaktionsfreie Modelle und Situationen 9 und 10 für Modelle mit Interaktionen
- **Prävalenz der Risikofaktoren:** Situation 3
- **Stochastische Abhängigkeit der Risikofaktoren:** Situation 4
- **Verschiedene Effektgrößen der Risikofaktoren:** Situationen 5 und 6 bei gleicher Prävalenz der Risikofaktoren und Situationen 7 und 8 bei unterschiedlicher Prävalenz der Risikofaktoren
- **Interaktionen:** Situationen 9-12
  - Situation 9: synergistischer Interaktionseffekt bei gleichzeitigem Vorliegen von drei Risikofaktoren; die Situation entspricht ansonsten der Situation 1
  - Situation 10: synergistischer Interaktionseffekt bei gleichzeitigem Vorliegen von drei Risikofaktoren bei geringer Outcome-Wahrscheinlichkeit; die Situation entspricht ansonsten der Situation 2
  - Situation 11: synergistischer Interaktionseffekt, sobald zwei oder mehr Risikofaktoren zusammenwirken; sie Risikofaktoren alleine haben keinen Effekt auf das Outcome
  - Situation 12: ähnlich zu Situation 9 wird der Effekt einer Interaktion bei Zusammenwirken von drei Risikofaktoren untersucht; für die bedingte Wahrscheinlichkeit von Outcome in Stratum  $S_7$  werden Werte zwischen 0,2 und 0,9 simuliert, die antagonistischen bis synergistischen Effekten entsprechen

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

- **Unvollständige Modelle:** Situationen 13 und 14 (es liegen die Parametervektoren aus den Situationen 5 und 6 zugrunde).
- **Logistischer Outcome-Mechanismus:** Situationen 15 und 16 (es liegen die Parametervektoren aus den Situation 8 einmal mit und einmal ohne Interaktionen zugrunde).

Eine ausführliche Beschreibung der Datensituationen erfolgt in Abschnitt B.6 des Anhangs. Die Berechnung von RR und OR aus der Strata-Tabelle ist in Anhang A.2 zu finden.

### 8.2.1 Abhängigkeit von der Prävalenz des Outcomes

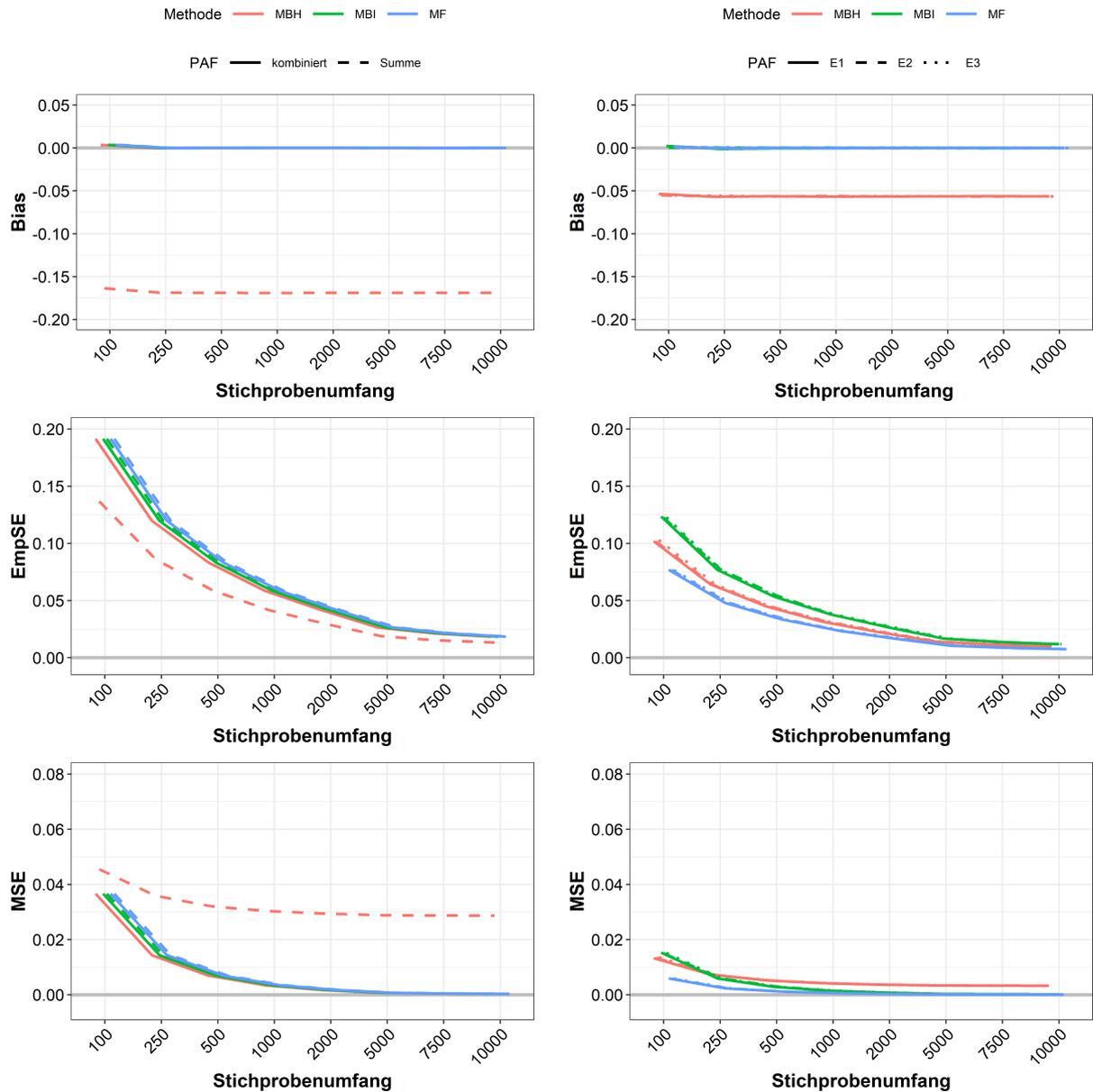
Der Einfluss der Prävalenz des Outcomes auf die Performanz der Punktschätzer wird deutlich, wenn man die Ergebnisse der Schätzungen unter Situation 1 mit denen unter Situation 2 vergleicht (siehe Tabellen B.6 - B.11 und Abbildungen 8.2-8.3).

#### 8.2.1.1 Ergebnisse Situation 1

*PAF<sup>komb</sup>*: Bereits für kleine Fallzahlen ist der Bias für alle Berechnungsarten kleiner als 0,005. Der EmpSE zeigt einen nahezu identischen Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Er startet bei 0,1914 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der MSE, der die Summe des quadrierten Bias und der quadrierten EmpSE darstellt [248], ist für kleine Stichproben 0,036 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias liegt für die modellfreie Berechnung (MF) und die Berechnung aus dem gesättigten Regressionsmodell (MBI) für kleine Stichproben bei 0,0035 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. EmpSE und MSE konvergieren mit steigender Stichprobengröße gegen Null für die MF- und die MBI-Berechnung. Die Berechnung des *PAF<sup>sum</sup>* aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von -0,1636 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,1688. Dies entspricht einer Abweichung vom wahren Wert von circa -21%. Der MBH-*PAF<sup>sum</sup>* ist zwar verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt (0,1367 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der anderen beiden Berechnungsmethoden (0,1914 für kleine Stichproben). Der MSE ist am größten für den MBH-*PAF<sup>sum</sup>*. EmpSE und MSE konvergieren mit steigendem Stichprobenumfang gegen 0,0134 und 0,0286 für die MBH-Berechnung.

*gsPAF(E<sub>r</sub>)*: Bereits für kleine Stichproben ist der Bias für die MF- und MBI-Berechnung kleiner als 0,005 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE liegt



**Abbildung 8.2:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 1.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

für alle Risikofaktoren bei etwa 0,077 für die MF-Berechnung und bei etwa 0,123 für die MBI-Berechnung in kleinen Stichproben und konvergiert, ebenso wie der MSE, mit steigender Stichprobengrößen gegen Null.

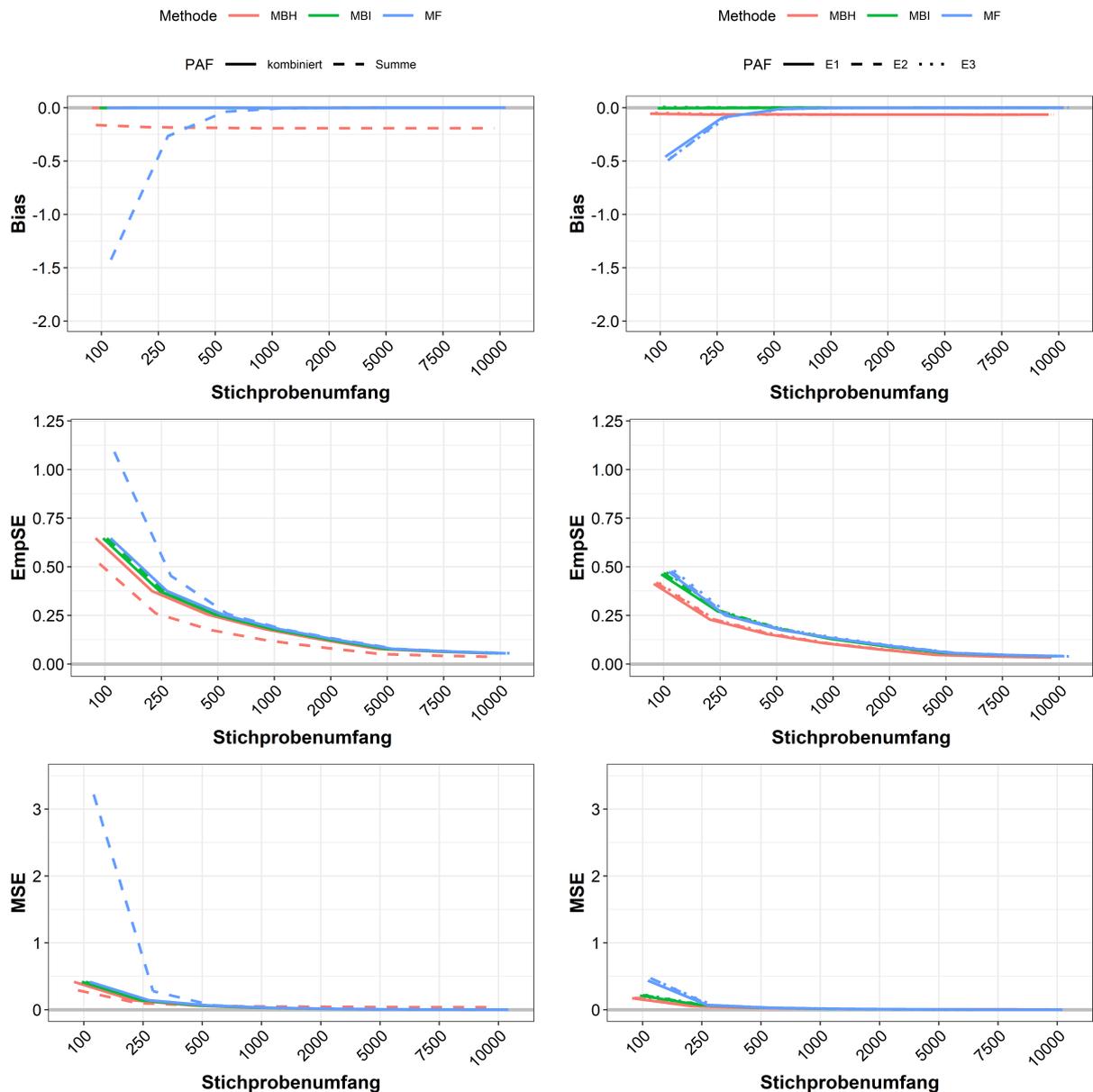
Für die MBH-Berechnung ist der Bias für kleine Stichproben bei etwa -0,055 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen -0,056. Dies entspricht circa -26% Abweichung vom wahren Wert. Der EmpSE liegt für alle  $r$  und kleine Stichproben bei etwa 0,102 und konvergiert mit

## **8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS**

---

steigender Stichprobengröße gegen Null. Der MSE liegt für alle  $r$  und kleine Stichproben bei etwa 0,013 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0032 und liegt damit unabhängig von der Stichprobengröße über dem MSE der MF- und MBI-Berechnung.

## 8.2.1.2 Ergebnisse Situation 2



**Abbildung 8.3:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 2.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

Für kleine Stichproben von  $N = 100$  zeigt die MF-Berechnung eine hohe Fehlerhäufigkeit von etwa 89% in 10.000 Simulationsschritten, welche mit steigendem  $N$  sinkt. Ab einer Stichprobengröße von  $N = 1000$  liegt die Fehlerhäufigkeit mit 1,4% in der Größenordnung der Fehlerhäufigkeit bei nicht seltenen Outcomes (vergleiche Datensituation 1).

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

*PAF<sup>komb</sup>*: Bereits für kleine Stichprobengrößen ist der Bias für alle Berechnungsarten gleich 0,0023 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Die geringe Ereignisprävalenz verursacht deutliche Defizite in der Schätzung, die anhand des erhöhten EmpSE im Vergleich zu Situation 1 für alle Berechnungsmethoden sichtbar werden. Der EmpSE zeigt einen nahezu identischen Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Er startet bei 0,6465 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0556. Der MSE ist für kleine Stichproben 0,4179 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert bei steigender Stichprobengrößen gegen 0,003. Für eine Stichprobengröße von  $N = 1000$  liegt der EmpSE in der Größenordnung wie der EmpSE aus Datensituation 1, in der das Outcome nicht selten ist. Defiziten in der Parameterschätzung aufgrund eines seltenen Outcomes kann also durch die Wahl einer geeigneten Stichprobengröße entgegengewirkt werden.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias liegt für die MF-Berechnung für kleine Stichprobengrößen bei -1,42 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Auch hier werden die Werte ab einer Stichprobengröße von  $N = 1000$  vergleichbar mit denen aus Datensituation 1. EmpSE und MSE sind für  $N = 100$  ebenfalls größer als 1, konvergieren jedoch mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der Bias liegt für die MBI-Berechnung in derselben Größenordnung wie der *PAF<sup>komb</sup>*. Dasselbe gilt für den EmpSE und den MSE. Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von -0,1617 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,1930. Dies entspricht circa -24% Abweichung vom wahren Wert. Der MBH-*PAF<sup>sum</sup>* ist verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt (0,5160 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der MBI-Berechnung (0,6465 für kleine Stichproben). Der MSE ist für kleine Stichproben am kleinsten für den MBH-*PAF<sup>sum</sup>*, nimmt aber aufgrund des konstanten Bias für große Stichproben den größten Wert im Vergleich zu den beiden anderen Methoden an. EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,0368 und 0,0386 für die MBH-Berechnung.

*gsPAF( $E_r$ )*: Der Bias liegt für die MF-Berechnung für kleine Stichprobengrößen bei etwa -0,5, konvergiert jedoch mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Auch hier sind die Werte ab einer Stichprobengröße von  $N = 1000$  vergleichbar mit denen aus Datensituation 1. EmpSE und MSE sind für  $N = 100$  ebenfalls sehr groß, konvergieren jedoch mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Für die MBI-Berechnung ist der Bias bereits für kleine Stichproben  $\leq 0,008$  und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE liegt für alle  $r$  und kleine Stichproben bei etwa 0,46 für die MBI-Berechnung und konvergiert, ebenso wie der MSE, mit steigender Stichprobengrößen gegen 0,04 (bzw. der MSE gegen 0,02). Für die MBH-Berechnung ist der Bias für kleine Stichproben bei etwa -0,05 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen -0,06. Dies entspricht circa -24% Abweichung vom wahren Wert. Der EmpSE liegt für alle  $r$  und kleine Stichproben bei etwa 0,41 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,03.

Der MSE liegt für alle  $r$  und kleine Stichproben bei etwa 0,173 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,005 und liegt damit ab  $N = 1000$  über dem MSE der MF- und MBI-Berechnung.

## 8.2.2 Abhängigkeit von der Prävalenz der Risikofaktoren

In Situation 3 wurde die Prävalenz der Risikofaktoren variiert ( $P(E_1) = 0,5$ ,  $P(E_2) = 0,4$ , und  $P(E_3) = 0,3$ ). Die Ergebnisse sind in den Tabellen B.12 - B.14 und in der Abbildung 8.4 dargestellt.

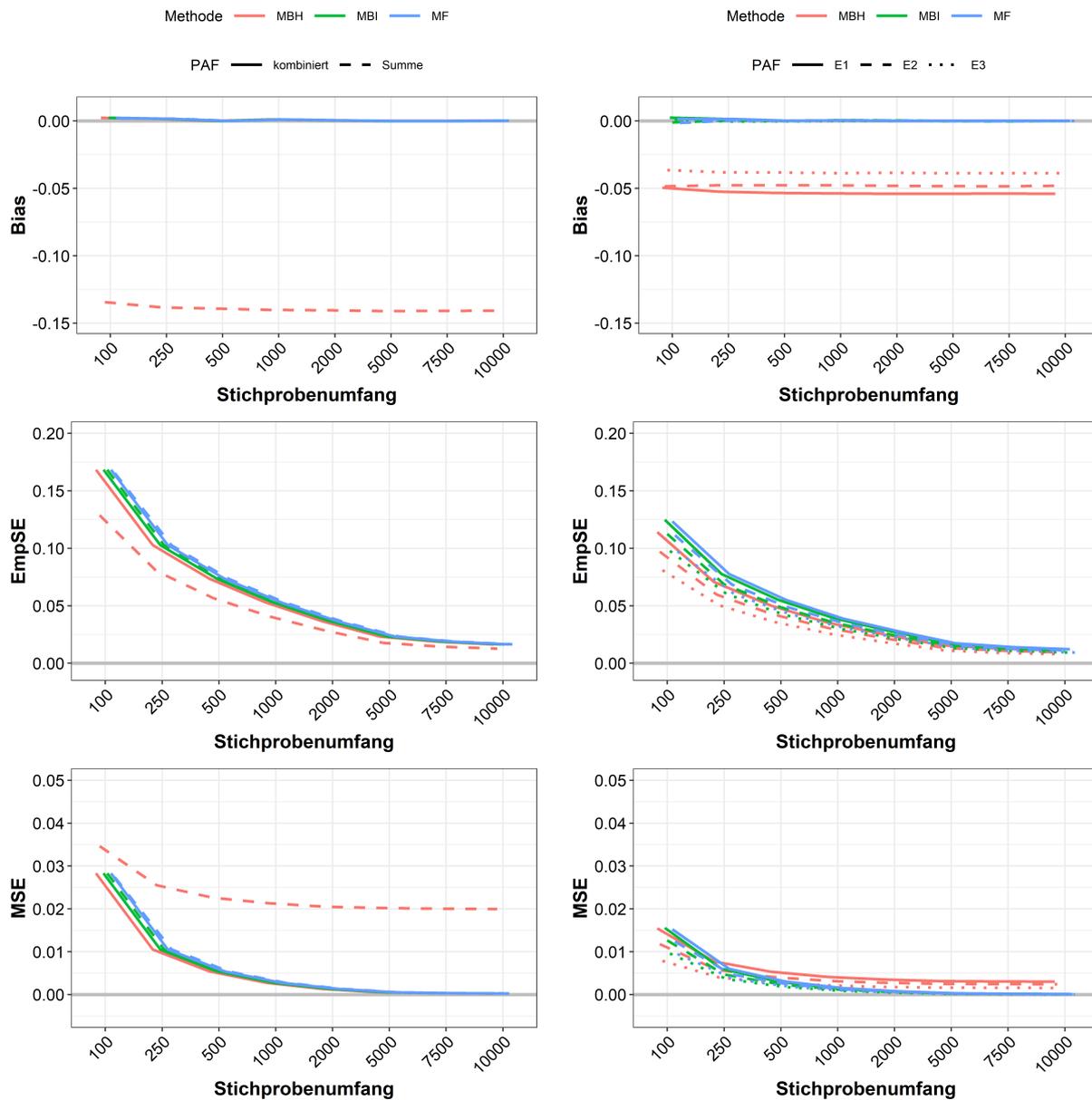
### 8.2.2.1 Ergebnisse Situation 3

*PAF<sup>komb</sup>*: Bereits für kleine Stichproben ist der Bias für alle Berechnungsarten  $\leq 0,0022$  und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Die Präzision (EmpSE) zeigt einen nahezu identischen Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Sie startet bei 0,1682 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der MSE ist für kleine Stichproben 0,0283 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert ebenso wie der EmpSE für steigende Stichprobengrößen gegen Null.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias liegt für die MF- und die MBI-Berechnung für kleine Stichprobengrößen bei 0,0018 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. EmpSE und MSE konvergieren mit steigender Stichprobengröße gegen Null für die MF- und die MBI-Berechnung. Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von -0,1343 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,1407. Dies entspricht circa -20% Abweichung vom wahren Wert. Der MBH-*PAF<sup>sum</sup>* ist verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt (0,1287 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der anderen Berechnungsmethoden (0,1682 für kleine Stichproben). Der MSE ist am größten für den MBH-*PAF<sup>sum</sup>*. EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,0127 und 0,0199 für die MBH-Berechnung.

*gsPAF(E<sub>r</sub>)*: Bereits für kleine Stichproben ist der Bias für die MF- und MBI-Berechnung  $\leq 0,0024$  und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE ist am größten für die beiden Risikofaktoren mit der größeren Prävalenz (hier  $E_1$  und  $E_2$ ) und am kleinsten für den Risikofaktor mit der geringsten Prävalenz (hier  $E_3$ ), und ist für MF und MBI vergleichbar. EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,01 mit steigender Stichprobengröße für die MF- und die MBI-Berechnung. Für die MBH-Berechnung ist der Bias bei einer kleinen Stichprobengröße am größten für die beiden Risikofaktoren mit der größeren Prävalenz (hier  $E_1$  und  $E_2$ , Bias = -0,0494 respektive -0,0484) und am kleinsten für den Risikofaktor mit der kleinsten Prävalenz ( $E_3$ , Bias = -0,0364). Der Bias konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen -0,0539 für  $E_1$ , -0,0481 für  $E_2$  und -0,0386 für  $E_3$ . Dies entspricht bis zu -22% Abweichung vom wahren

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS



**Abbildung 8.4:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 3.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

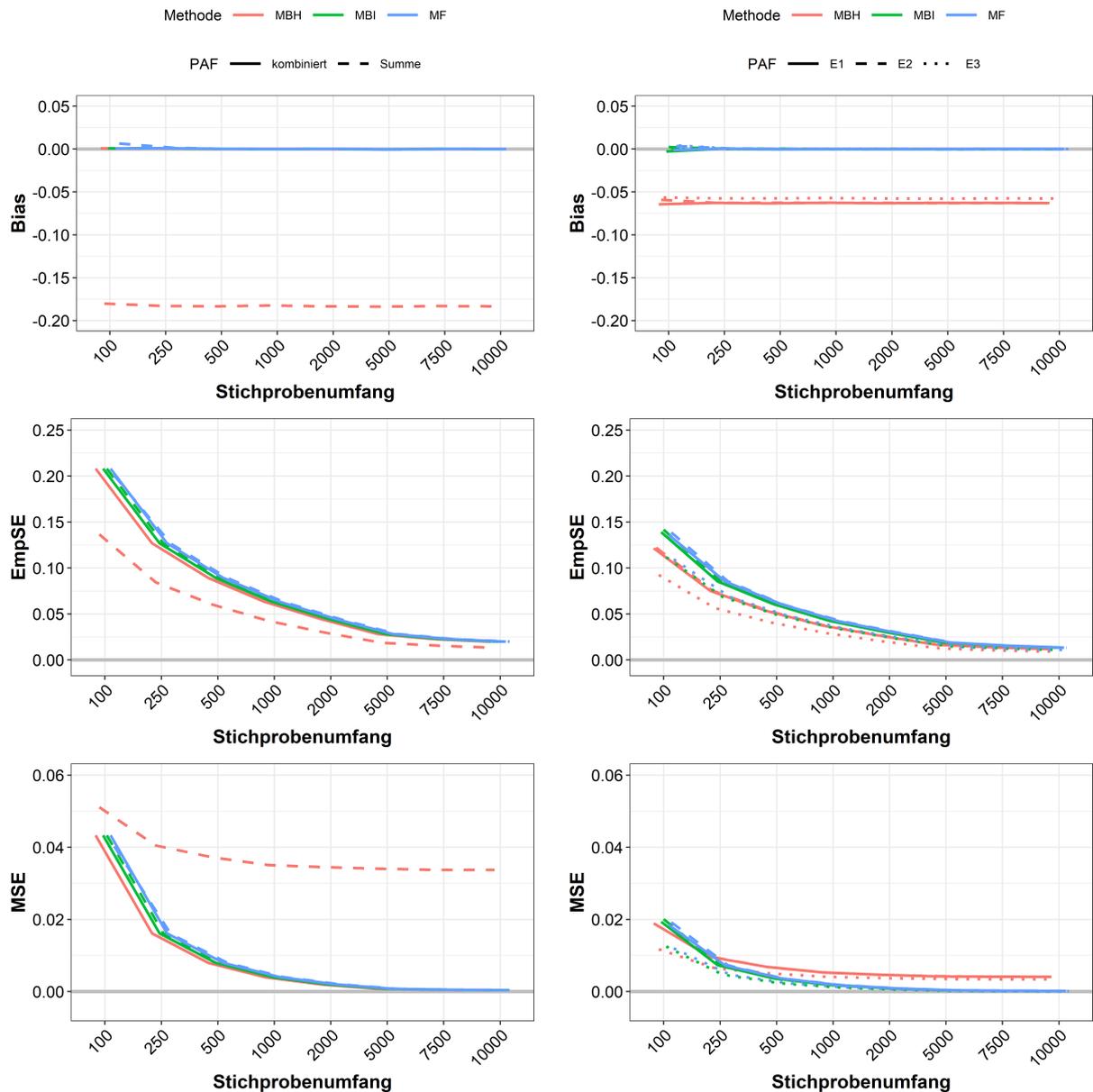
MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

Wert. Der EmpSE liegt für kleine Stichproben bei 0,1140 ( $E_1$ ), 0,0971 ( $E_2$ ) und 0,0810 ( $E_3$ ) und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,01. Der MSE liegt für kleine Stichproben bei zwischen 0,0078 und 0,0154 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0015-0,003 und liegt damit über dem MSE der MF- und MBI-Berechnung.

## 8.2.3 Abhängigkeit von stochastischer Abhängigkeit der Risikofaktoren

In Situation 4 wird der Einfluss von stochastisch abhängigen Risikofaktoren auf die Performanz der PAF-Schätzung abgebildet (siehe Tabellen B.15 - B.17 und Abbildung 8.5).

## 8.2.3.1 Ergebnisse Situation 4



**Abbildung 8.5:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 4.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

*PAF<sup>komb</sup>*: Bereits für kleine Stichproben ist der Bias des *PAF<sup>komb</sup>* für alle Berechnungsarten gleich 0,0007 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Die Präzision (EmpSE) zeigt einen nahezu identischen Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Sie startet bei 0,2081 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der MSE ist für kleine Stichproben 0,0433 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert ebenso wie der EmpSE für steigende Stichprobengrößen gegen Null.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias liegt für die MF- und MBI-Berechnung für kleine Stichprobengrößen unter 0,0064 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. EmpSE und MSE konvergieren mit steigender Stichprobengröße gegen Null für die MF- und die MBI-Berechnung. Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von -0,1801 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,1832. Dies entspricht circa -23% Abweichung vom wahren Wert. Der MBH-*PAF<sup>sum</sup>* ist verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt (0,1365 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der anderen Berechnungsmethoden (0,2081 für kleine Stichproben). Der MSE ist am größten für den MBH-*PAF<sup>sum</sup>* und liegt unabhängig vom Stichprobenumfang über dem der anderen Methoden. EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,0131 und 0,0337 für die MBH-Berechnung.

*gsPAF(E<sub>r</sub>)*: Bereits für kleine Stichproben ist der (betragsmäßige) Bias der *gsPAF(E<sub>r</sub>)* für die MF- und MBI-Berechnung kleiner als 0,0041 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE ist jeweils am größten für die Risikofaktoren mit der größeren Prävalenz und dem größeren Effekt auf das Outcome (hier  $E_1$  und  $E_2$ ) und am kleinsten für den Risikofaktor mit der geringsten Prävalenz (hier  $E_3$ ). EmpSE und MSE konvergieren für die MF- und die MBI-Berechnung mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Für die MBH-Berechnung ist der Bias bei einer kleinen Stichprobengröße am größten für den Risikofaktor mit der größten Prävalenz ( $E_1, E_2$ , Bias < -0,059) und am kleinsten für den Risikofaktor mit der kleinsten Prävalenz ( $E_3$ , Bias = -0,0565). Der Bias konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen -0,0628 für  $E_1$  und  $E_2$  und -0,0575 für  $E_3$ . Dies entspricht bis zu -26% Abweichung vom wahren Wert. Der EmpSE liegt für kleine Stichproben bei 0,1215 ( $E_1$ ), 0,1222 ( $E_2$ ) und 0,0924 ( $E_3$ ) und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der MSE liegt für kleine Stichproben bei 0,0189 ( $E_1$ ), 0,0184 ( $E_2$ ) und 0,0117 ( $E_3$ ) und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,004 für  $E_1$  und  $E_2$  und gegen 0,0033 ( $E_3$ ) und liegt damit über dem MSE der MF- und MBI-Berechnung.

### 8.2.4 Abhängigkeit von der Effektstärke der Risikofaktoren bei gleicher Prävalenz

In den Situationen 5 und 6 wird die Auswirkung unterschiedlicher Effektstärken der Risikofaktoren bei gleicher Prävalenz auf die Performanz der Punktschätzer untersucht (siehe Tabellen B.18 - B.23 und Abbildungen 8.6-8.7).

#### 8.2.4.1 Ergebnisse Situation 5

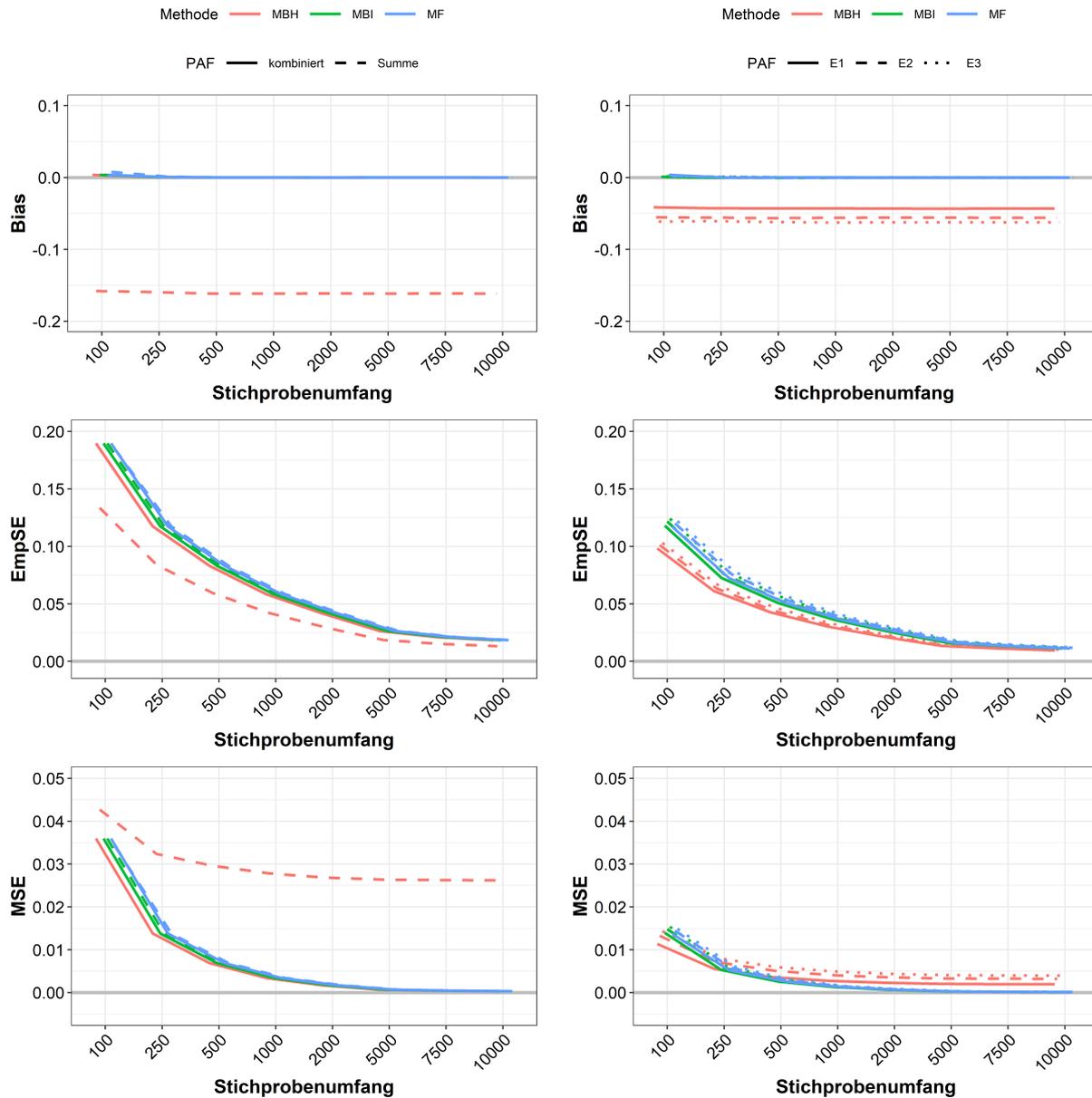
$PAF^{komb}$ : Bereits für kleine Stichproben ist der Bias für alle Berechnungsarten gleich 0,0037 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Der EmpSE zeigt einen nahezu identischen Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Er startet bei 0,1895 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der MSE ist für kleine Stichproben 0,0359 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert ebenso wie der EmpSE für steigende Stichprobengrößen gegen Null.

$PAF^{sum}$ : Der Bias liegt für die MF-Berechnung bei 0,0077 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. EmpSE und MSE konvergieren mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der Bias für die MBI-Berechnung liegt bei 0,0037 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. EmpSE und MSE konvergieren mit steigender Stichprobengröße gegen Null.

Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von -0,1577 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,1614. Dies entspricht circa -21% Abweichung vom wahren Wert. Der MBH- $PAF^{sum}$  ist zwar verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt (0,1335 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der anderen Berechnungsmethoden (0,1895 für kleine Stichproben). Der MSE ist am größten für den MBH- $PAF^{sum}$ . EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,0132 und 0,0262 für die MBH-Berechnung.

$gsPAF(E_r)$ : Bereits für kleine Stichproben ist der (betragsmäßige) Bias für die MF- und die MBI-Berechnung kleiner als 0,0037 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE ist jeweils am größten für den Risikofaktor mit dem größten Effekt (hier  $E_3$ ) und am kleinsten für den Risikofaktor mit der geringsten Prävalenz (hier  $E_1$ ), und ist grundsätzlich für MF kleiner (0,117-0,122) als für MBI (0,118-0,124). Der MSE konvergiert gegen Null mit steigender Stichprobengröße für die MF- und die MBI-Berechnung. Bei der MBH-Berechnung werden der gsPAF des Risikofaktors mit dem kleinsten Effekt mit dem geringsten Bias ( $E_1$ , Bias  $\xrightarrow{N \rightarrow 10,000} -0,0431$ ) und der gsPAF des Risikofaktors mit dem größten Effekt mit dem größten Bias geschätzt ( $E_3$ , Bias  $\xrightarrow{N \rightarrow 10,000} -0,0623$ ). Der EmpSE ist am größten für den Risikofaktor mit dem

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS



**Abbildung 8.6:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 5.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$  und  $gsPAF(E_2)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

größten Effekt (0,1031 für kleine Stichproben) und am kleinsten für den Risikofaktor mit dem kleinsten Effekt (0,0983 für kleine Stichproben), und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Der MSE konvergiert gegen Werte zwischen 0,0019 und 0,0039.

8.2.4.2 Ergebnisse Situation 6

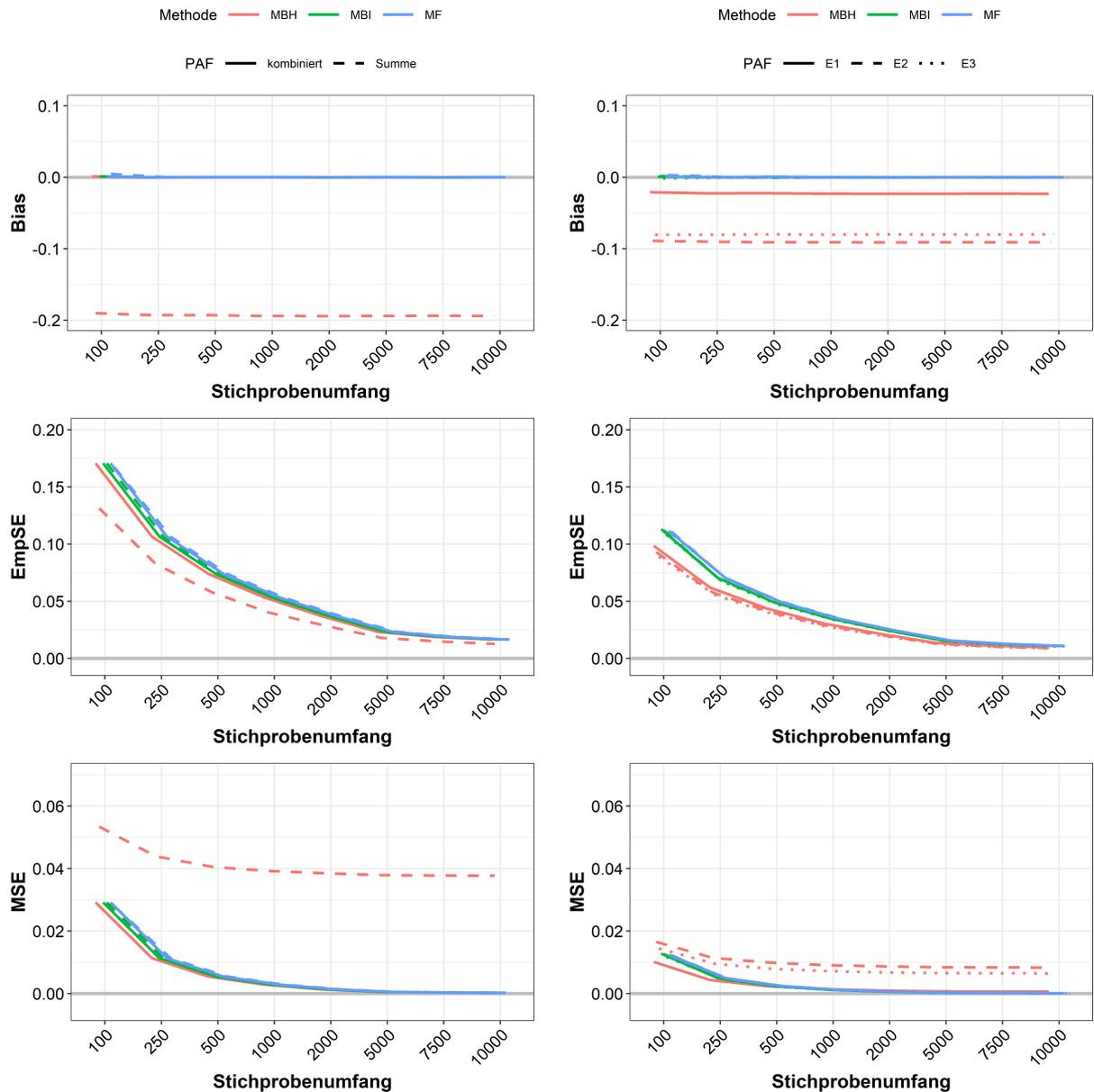


Abbildung 8.7: Performanzmaße Punktschätzer - Situation 6.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

$PAF^{komb}$ : Bereits für kleine Stichproben ist der Bias für alle Berechnungsarten gleich 0,0012 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Der EmpSE zeigt einen nahezu identischen Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Er startet bei 0,1707 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der MSE ist für kleine Stichproben

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

ben 0,0291 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert ebenso wie der EmpSE für steigende Stichprobengrößen gegen Null.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias liegt für die MF- und die MBI-Berechnung für kleine Stichprobengrößen bei 0,0047 bzw. 0,0012 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. EmpSE und MSE konvergieren mit steigender Stichprobengröße gegen Null für die MF- und die MBI-Berechnung. Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von -0,1901 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,1938. Dies entspricht circa -24% Abweichung vom wahren Wert. Der MBH-*PAF<sup>sum</sup>* ist zwar verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt (0,1313 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der anderen Berechnungsmethoden (0,1707 für kleine Stichproben). Der MSE ist unabhängig vom Stichprobenumfang am größten für den MBH-*PAF<sup>sum</sup>*. EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,0127 und 0,0377 für die MBH-Berechnung.

*gsPAF(E<sub>r</sub>)*: Bereits für kleine Stichproben ist der (betragsmäßige) Bias der *gsPAF(E<sub>r</sub>)* für die MF- und die MBI-Berechnung  $\leq 0,0030$  und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der MF-EmpSE ist für alle Risikofaktoren etwa gleich (0,1073-0,1116 für kleine Stichprobengrößen) und ist grundsätzlich für MF kleiner als für MBI (0,1082-0,1130). EmpSE und MSE konvergieren gegen Null mit steigender Stichprobengröße für die MF-Berechnung.

Bei der MBH-Berechnung werden alle Risikofaktoren unterschätzt. Der Risikofaktor mit dem größten Effekt weist den geringsten Bias auf ( $E_1$ , Bias  $\xrightarrow{N \rightarrow 10,000} -0,023$ ), der Risikofaktor mit dem mittleren Effekt den größten Bias ( $E_2$ , Bias  $\xrightarrow{N \rightarrow 10,000} -0,0909$ ) und der Risikofaktor mit dem geringsten Effekt den zweitgrößten Bias ( $E_3$ , Bias  $\xrightarrow{N \rightarrow 10,000} -0,0798$ ). Der EmpSE ist am größten für den Risikofaktor mit dem größten Effekt (0,0985 für kleine Stichproben) und am kleinsten für den Risikofaktor mit dem kleinsten Effekt (0,0891 für kleine Stichproben), und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Der MSE konvergiert für die verzerrt geschätzten Parameter gegen 0,0006 ( $E_1$ ), 0,0083 ( $E_2$ ) und 0,0064 ( $E_3$ ).

### 8.2.5 Abhängigkeit von der Effektstärke der Risikofaktoren bei verschiedener Prävalenz

In den Situationen 7 und 8 wird die Auswirkung unterschiedlicher Effektstärken der Risikofaktoren bei verschiedener Prävalenz auf die Performanz der Punktschätzer untersucht (siehe Tabellen B.24 - B.29 und Abbildungen 8.8-8.9).

#### 8.2.5.1 Ergebnisse Situation 7

*PAF<sup>komb</sup>*: Bereits für kleine Stichproben ist der betragsmäßige Bias für alle Berechnungsarten gleich 0,0040 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Der EmpSE zeigt einen nahezu identischen Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Er startet bei 0,1438 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0142. Der MSE ist für kleine Stichproben 0,0207 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias liegt für die MF- und die MBI-Berechnung in kleinen Stichprobengrößen unter 0,0046 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. EmpSE und MSE konvergieren mit steigender Stichprobengröße gegen Null für die MF- und die MBI-Berechnung. Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von -0,1151 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,1244. Dies entspricht circa -16% Abweichung vom wahren Wert. Der MBH-*PAF<sup>sum</sup>* ist verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt (0,1163 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der anderen Berechnungsmethoden (0,1483 für kleine Stichproben). Der MSE ist am größten für den MBH-*PAF<sup>sum</sup>*. EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,0116 und 0,0156 für die MBH-Berechnung.

*gsPAF(E<sub>r</sub>)*: Bereits für kleine Stichproben ist der (betragsmäßige) Bias für die MF- und die MBI-Berechnung  $\leq 0,0024$  und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE ist für den Risikofaktor mit der größten Prävalenz und dem kleinsten Effekt ( $E_1$ ) am größten und für den Risikofaktor mit der kleinsten Prävalenz und dem größten Effekt ( $E_3$ ) am kleinsten. EmpSE und MSE konvergieren gegen Null mit steigender Stichprobengröße für die MF- und die MBI-Berechnung. Bei der MBH-Berechnung werden die Risikofaktoren deutlich unterschätzt. Der EmpSE ist für den Risikofaktor mit der größten Prävalenz und dem kleinsten Effekt ( $E_1$ ) am größten und für den Risikofaktor mit der kleinsten Prävalenz und dem größten Effekt ( $E_3$ ) am kleinsten. Der MSE konvergiert gegen 0,0016 für den Risikofaktor mit der größten Prävalenz und dem kleinsten Effekt ( $E_1$ ), gegen 0,0017 für den Risikofaktor mit der kleinsten Prävalenz und dem größten Effekt ( $E_2$ ) und gegen 0,0020 für den Risikofaktor mit der mittleren Prävalenz und dem mittleren Effekt ( $E_3$ ).

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

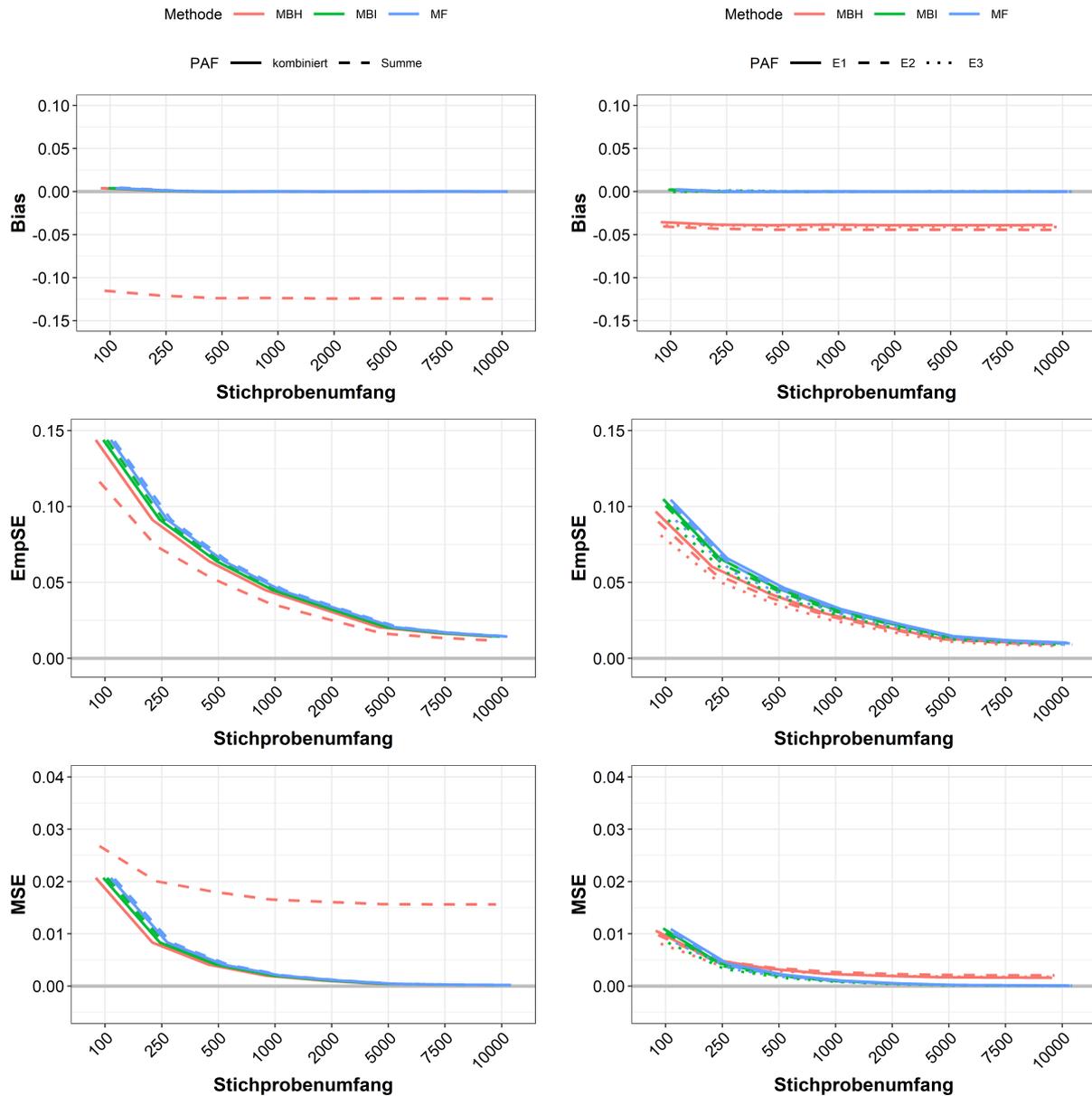


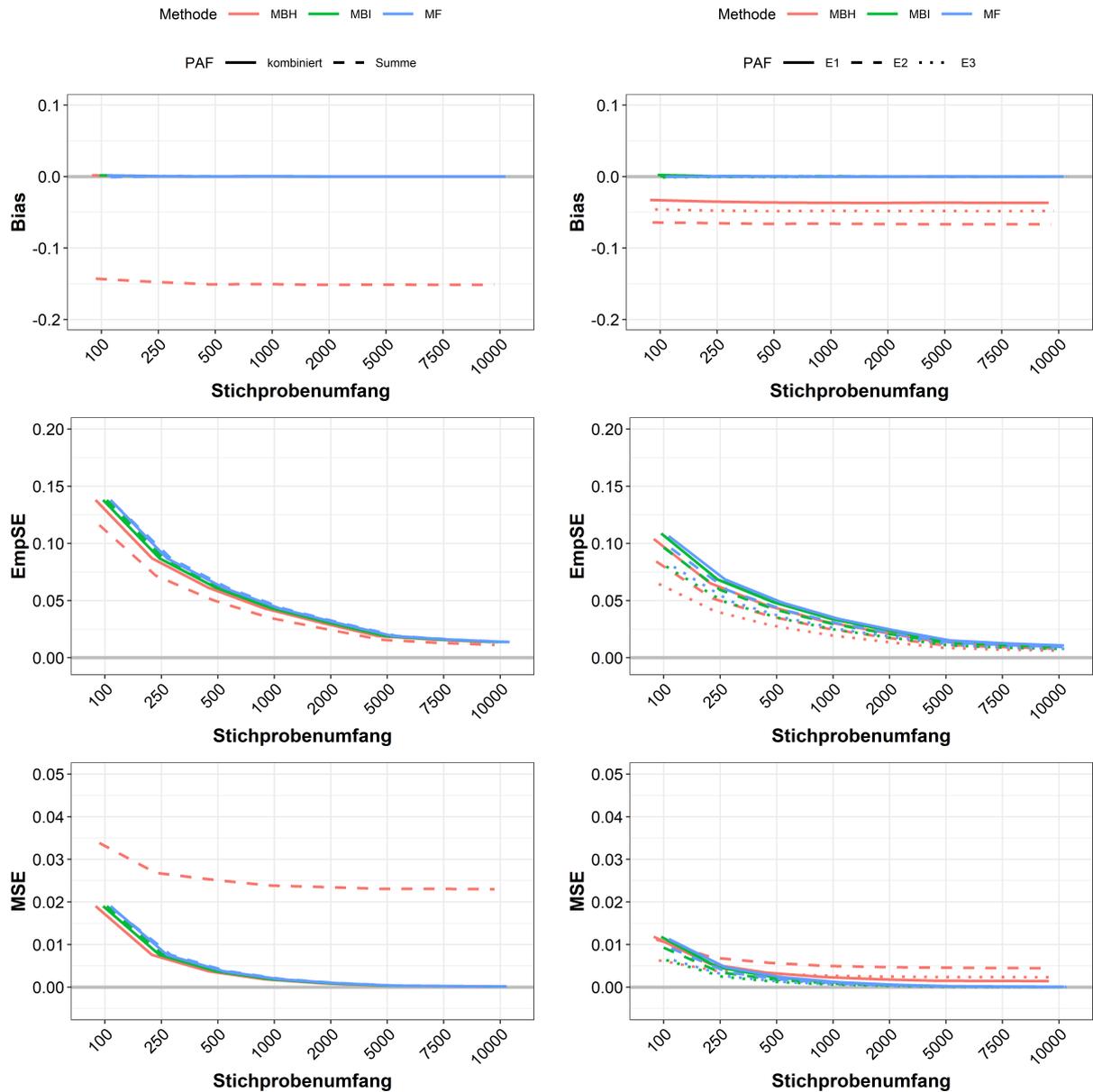
Abbildung 8.8: Performanzmaße Punktschätzer - Situation 7.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

### 8.2.5.2 Ergebnisse Situation 8

$PAF^{komb}$ : Bereits für kleine Stichproben ist der Bias für alle Berechnungsarten gleich 0,0017 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Der EmpSE zeigt einen nahezu identischen Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Er startet bei 0,1379 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0137. Der MSE ist für kleine Stich-



**Abbildung 8.9:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 8.  
 Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .  
 MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

proben 0,0190 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null.

$PAF^{sum}$ : Der Bias liegt für die MF- und die MBI-Berechnung in kleinem Stichprobengrößen bei -0,0007 und 0,0033 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Die EmpSE konvergieren mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0137 für die MF- und die MBI-Berechnung.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von  $-0,1428$  für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen  $-0,1512$ . Dies entspricht circa  $-19\%$  Abweichung vom wahren Wert. Der MBH- $PAF^{sum}$  ist verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt ( $0,1159$  für kleine Stichproben) als mit Hilfe der anderen Berechnungsmethoden ( $0,1379$  für kleine Stichproben). Der MSE ist am größten für den MBH- $PAF^{sum}$ . EmpSE und MSE konvergieren gegen  $0,0111$  und  $0,0229$  für die MBH-Berechnung.

$gsPAF(E_r)$ : Bereits für kleine Stichproben ist der (betragsmäßige) Bias für die MF- und die MBI-Berechnung  $\leq 0,002$  und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE ist für den Risikofaktor mit der größten Prävalenz und dem größten Effekt ( $E_1$ ) am größten und für den Risikofaktor mit der kleinsten Prävalenz und dem kleinsten Effekt ( $E_3$ ) am kleinsten. EmpSE und MSE konvergieren gegen Null mit steigender Stichprobengröße. Bei der MBH-Berechnung werden die gsPAF der Risikofaktoren unterschätzt. Der MBH-EmpSE ist für den Risikofaktor mit der größten Prävalenz und dem größten Effekt ( $E_1$ ) am größten und für den Risikofaktor mit der kleinsten Prävalenz und dem kleinsten Effekt ( $E_3$ ) am kleinsten. Der MBH-MSE konvergiert gegen  $0,0014$  für den Risikofaktor mit der größten Prävalenz und dem größten Effekt und für den Risikofaktor mit der kleinsten Prävalenz und dem kleinsten Effekt gegen  $0,0023$  sowie für den Risikofaktor mit der mittleren Prävalenz und dem mittleren Effekt gegen  $0,0044$ .

### 8.2.6 Abhängigkeit von Interaktionen

In den Situationen 9 bis 12 sind Interaktionen präsent. Es werden folgende Datensituationen untersucht:

Situation 9: Stochastisch unabhängige Risikofaktoren mit gleicher Prävalenz, gleichen Effektgrößen und einer hohen Outcome-Prävalenz (siehe Tabellen B.30 - B.32 und Abbildung 8.10).

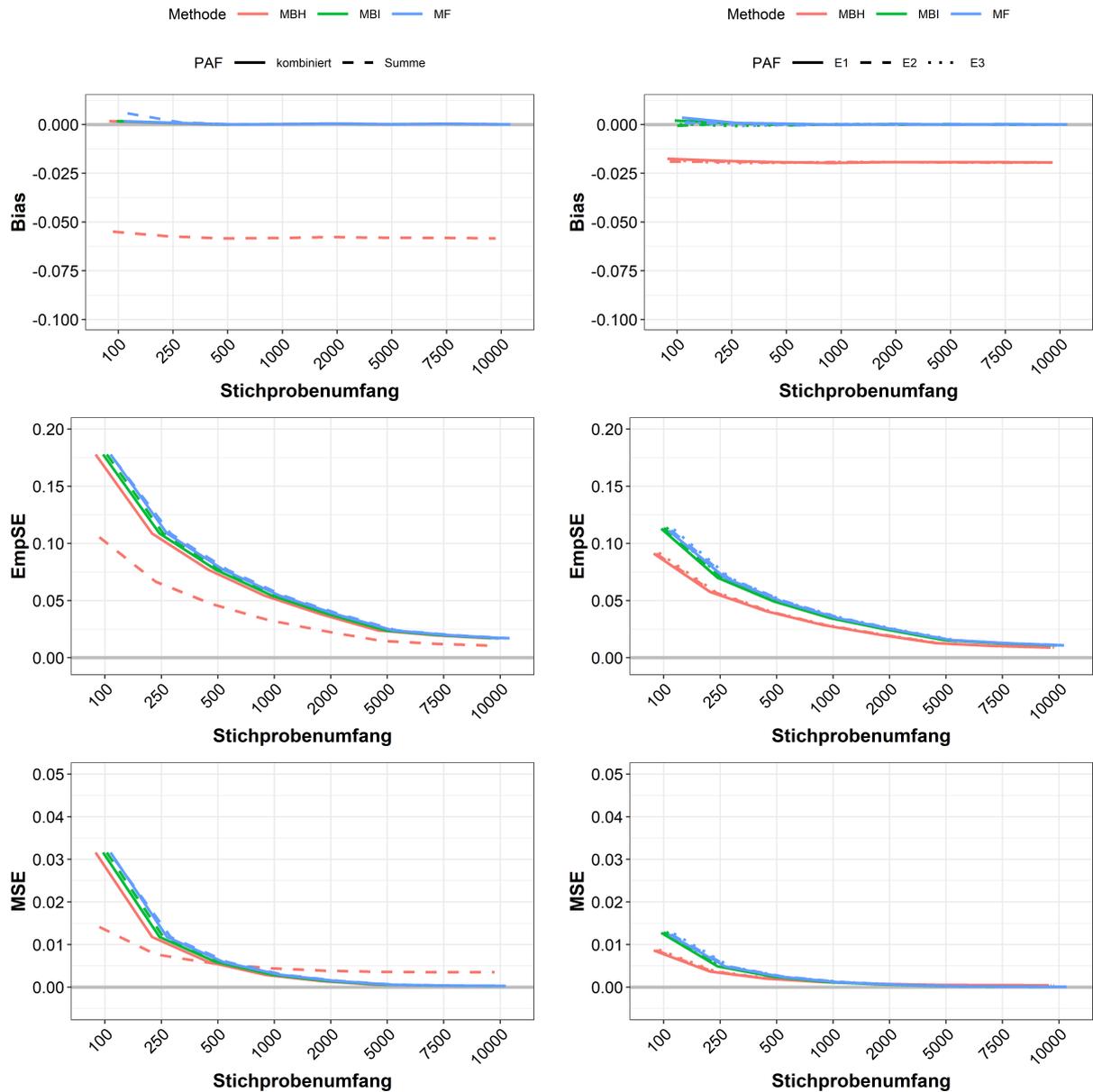
Situation 10: Stochastisch unabhängige Risikofaktoren mit gleicher Prävalenz, gleichen Effektgrößen und einer niedrigen Outcome-Prävalenz (siehe Tabellen B.33 - B.35 und Abbildung 8.11).

Situation 11: Stochastisch unabhängige Risikofaktoren mit gleicher Prävalenz, gleichen Effektgrößen und einer hohen Outcome-Prävalenz. Es treten nur synergistische Interaktionen bei Vorliegen von  $\geq 2$  Risikofaktoren auf (siehe Tabellen B.36 - B.38 und Abbildung 8.12).

Situation 12: Stochastisch unabhängige Risikofaktoren mit gleicher Prävalenz, gleichen Effektgrößen und einer hohen Outcome-Prävalenz. Es werden antagonistische und synergistische Interaktionseffekte modelliert (siehe Tabellen B.39 - B.41 und Abbildung 8.13).

#### 8.2.6.1 Ergebnisse Situation 9

$PAF^{komb}$ : Bereits für kleine Stichproben ist der Bias für alle Berechnungsarten gleich  $0,0016$  und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Der EmpSE zeigt einen identischen



**Abbildung 8.10:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 9.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Er startet bei 0,1777 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0170. Der MSE ist für kleine Stichproben 0,0315 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null.

$PAF^{sum}$ : Der Bias liegt für die MF- und die MBI-Berechnung in kleinen Stichprobengrößen bei 0,0057 und 0,0016 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE

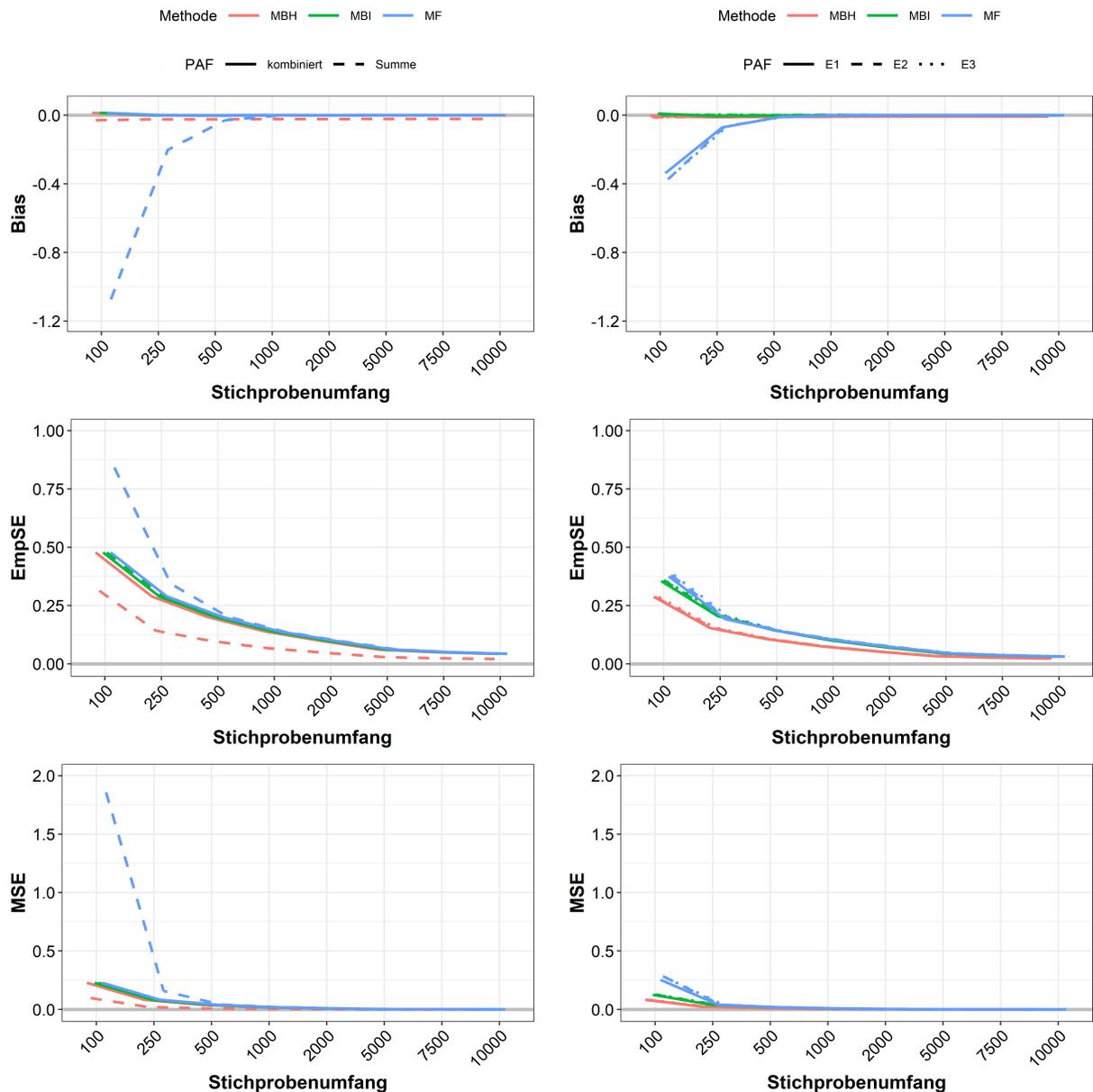
## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0170 und der MSE konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null für die MF- und die MBI-Berechnung. Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von -0,0549 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,0583. Dies entspricht circa -7% Abweichung vom wahren Wert. Der MBH- $PAF^{sum}$  ist zwar verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt (0,1054 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der anderen Berechnungsmethoden (0,1777 für kleine Stichproben). Der MSE ist für kleine Stichproben am kleinsten, aber aufgrund des konstanten Bias für größer werdende Stichproben am größten. EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,0105 und 0,0035 für die MBH-Berechnung.

$gsPAF(E_r)$ : Bereits für kleine Stichproben ist der (betragsmäßige) Bias für die MF- und MBI-Berechnung  $\leq 0,00356$  und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. EmpSE und MSE konvergieren gegen Null mit steigender Stichprobengröße für die MF- und die MBI-Berechnung. Für die MBH-Berechnung liegt der Bias für alle  $E_r$  zwischen -0,0190 und -0,0175 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Werte zwischen -0,0195 und -0,0194. Dies entspricht bis zu -7% Abweichung vom wahren Wert. Der EmpSE der  $gsPAF(E_r)$  liegt für kleine Stichproben zwischen 0,0910 und 0,0919 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0089. Der MSE der  $gsPAF(E_r)$  liegt für kleine Stichproben bei 0,0087 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0004 und liegt damit für große Stichproben über dem MSE der MF- und MBI-Berechnung.

## 8.2.6.2 Ergebnisse Situation 10



**Abbildung 8.11:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 10.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

Für kleine Stichproben von  $N = 100$  zeigt die MF-Berechnung eine hohe Fehlwerthäufigkeit von etwa 90% in 10.000 Simulationsschritten, welche mit steigendem  $N$  sinkt. Ab einer Stichprobengröße von  $N = 1000$  ist die Fehlwerthäufigkeit vergleichbar mit der Fehlwerthäufigkeit bei nicht seltenen Outcomes (1,38%).

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

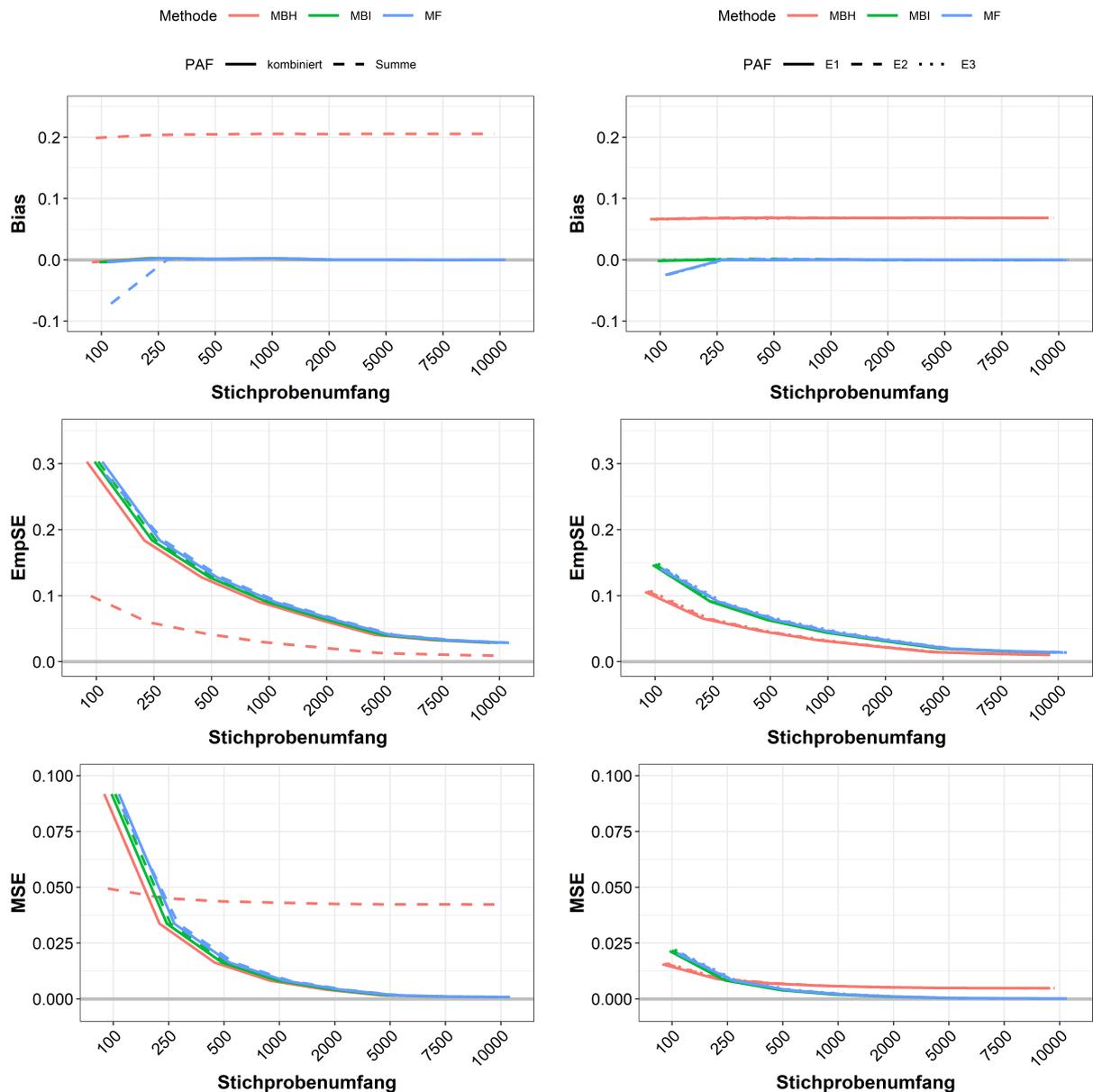
---

*PAF<sup>komb</sup>*: Bereits für kleine Stichprobengrößen ist der Bias für alle Berechnungsarten gleich 0,0133 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Die geringe Ereignisprävalenz verursacht deutliche Defizite in der Schätzung, die anhand des erhöhten EmpSE im Vergleich zu Situation 9 für alle Berechnungsmethoden sichtbar werden. Der EmpSE zeigt einen nahezu identischen Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Er startet bei 0,4772 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0436. Der MSE ist für kleine Stichproben 0,2279 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert bei steigender Stichprobengrößen gegen 0,0019. Für eine Stichprobengröße von  $N = 1000$  liegt der EmpSE in der Größenordnung wie der EmpSE aus Datensituation 9, in der das Outcome nicht selten ist.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias liegt für die MF-Berechnung für kleine Stichprobengrößen bei -1,0729 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Auch hier werden die Werte ab einer Stichprobengröße von  $N = 1000$  vergleichbar mit denen aus Datensituation 9. EmpSE und MSE sind für  $N = 100$  ebenfalls sehr groß, konvergieren jedoch mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der Bias liegt für die MBI-Berechnung in derselben Größenordnung wie der *PAF<sup>komb</sup>*. Dasselbe gilt für den EmpSE und den MSE. Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von -0,0287 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,0209. Der MBH-*PAF<sup>sum</sup>* ist verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt (0,3134 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der MBI-Berechnung (0,4772 für kleine Stichproben). Der MSE ist für kleine Stichproben am kleinsten für den MBH-*PAF<sup>sum</sup>*. EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,021 und 0,008 für die MBH-Berechnung.

*gsPAF(E<sub>r</sub>)*: Der Bias liegt für die MF-Berechnung für kleine Stichprobengrößen bei etwa -0,36, konvergiert jedoch mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Auch hier werden die Werte ab einer Stichprobengröße von  $N = 1000$  vergleichbar mit denen aus Datensituation 9. EmpSE und MSE sind für  $N = 100$  ebenfalls sehr groß, konvergieren jedoch mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Für die MBI-Berechnung ist der Bias bereits für kleine Stichproben  $\leq 0,0093$  und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE liegt für alle  $r$  und kleine Stichproben bei etwa 0,35 für die MBI-Berechnung und konvergiert, ebenso wie der MSE, mit steigender Stichprobengrößen gegen 0,0314 (bzw. MSE gegen 0,001). Für die MBH-Berechnung ist der Bias für kleine Stichproben bei etwa -0,01 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen -0,007. Der EmpSE der *gsPAF(E<sub>r</sub>)* liegt für alle  $r$  und kleine Stichproben bei etwa 0,28 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,02. Der MSE der *gsPAF(E<sub>r</sub>)* liegt für alle  $r$  und kleine Stichproben bei etwa 0,08 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0005.

## 8.2.6.3 Ergebnisse Situation 11



**Abbildung 8.12:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 11.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

Die bedingte Ereigniswahrscheinlichkeit innerhalb der Strata liegt in dieser Situation niedriger als in den anderen Datensituationen (ausgenommen die Situationen 2 und 10, die ein seltenes Outcome widerspiegeln). Damit liegt die Ereigniswahrscheinlichkeit in der Population bei  $P(Y = 1) = 0,2875$  und damit ebenfalls niedriger. Diese geringfügige Änderung führt schon zu

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

einer deutlich häufigeren Fehlerrate bei der MF-Berechnung von etwa 25%, die mit steigendem Stichprobenumfang sinkt, jedoch selbst bei den Simulationen mit  $N = 10.000$  nicht bei Null ankommt.

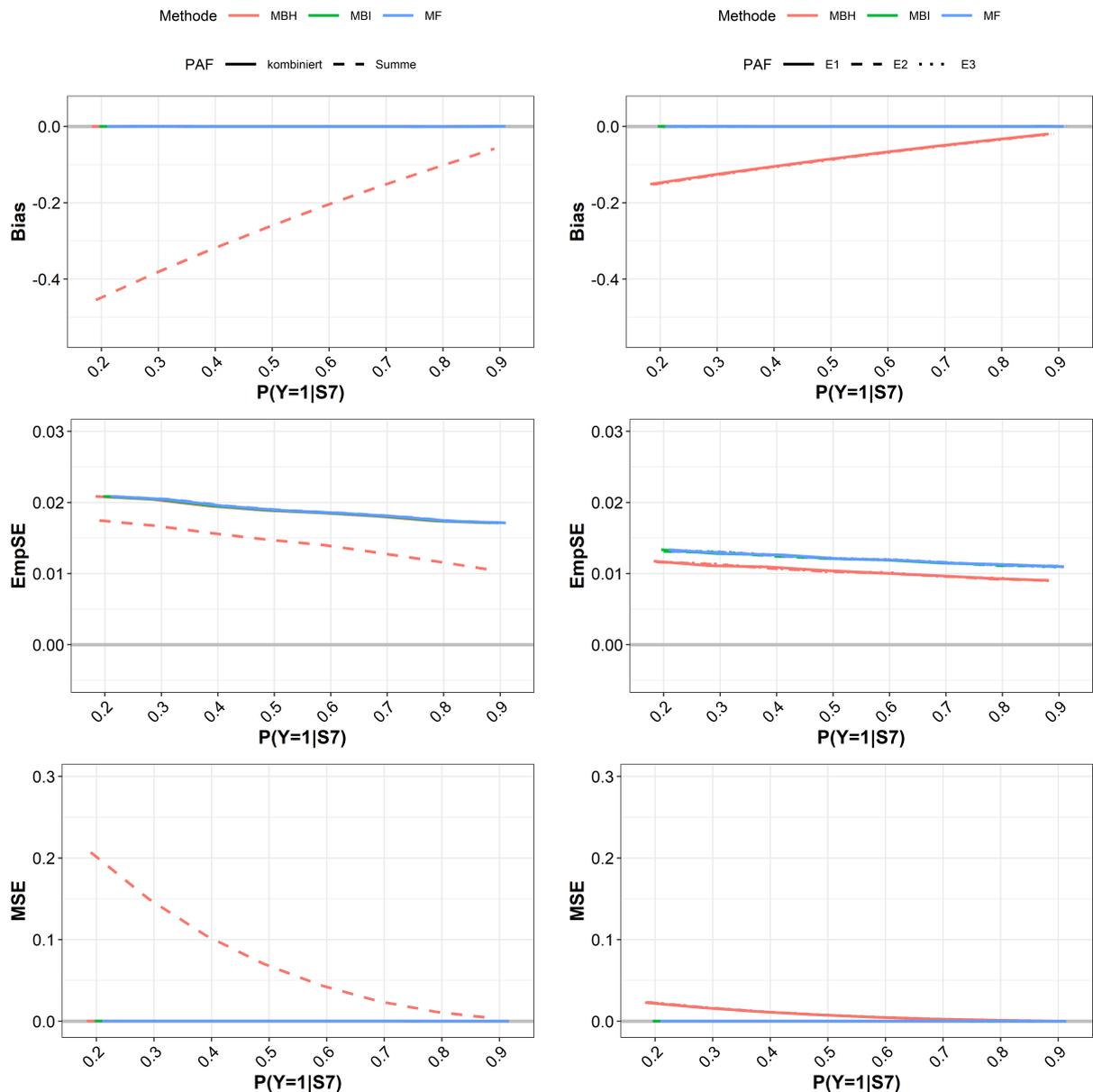
*PAF<sup>komb</sup>*: Bereits für kleine Stichproben ist der Bias für alle Berechnungsarten gleich -0,0037 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Der EmpSE zeigt einen nahezu identischen Verlauf für alle Berechnungsmethoden. Er startet bei 0,3029 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0286. Der MSE ist für kleine Stichproben 0,0918 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen 0,0008.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias liegt für die MF- für kleine Stichprobengrößen bei -0,0715 und für die MBI-Berechnung bei -0,0037 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE startet in kleinen Stichproben bei 0,2829 beziehungsweise 0,3029 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße für die MF- und die MBI-Berechnung gegen 0,0286. Der MSE konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0008.

Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von 0,1988 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen 0,2055. Dies entspricht circa 30% Abweichung vom wahren Wert. Der MBH-*PAF<sup>sum</sup>* ist verzerrt, wird aber mit höherer Präzision geschätzt (0,0997 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der anderen Berechnungsmethoden (0,3029 für kleine Stichproben). Der MSE ist aufgrund der kleineren Standardabweichung am kleinsten für kleine Stichproben, überschreitet jedoch für größer werdende Stichproben den MSE der anderen Methoden aufgrund des konstanten Bias. EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,0094 und 0,0423 für die MBH-Berechnung.

*gsPAF( $E_r$ )*: Der Bias aus der MF-Berechnung liegt für kleine Stichproben bei etwa -0,025 und konvergiert mit steigendem Stichprobenumfang zügig gegen Null. Der Bias aus der MBI-Berechnung kleiner als 0,002 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE ist für alle  $r$  etwa gleich und ist grundsätzlich für MF kleiner (0,1403-0,1408) als für MBI (0,1465-0,1485). EmpSE und MSE konvergieren gegen Null mit steigender Stichprobengröße für die MF- und die MBI-Berechnung. Für die MBH-Berechnung liegt der Bias für alle  $E_r$  zwischen 0,0660 und 0,0665 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Werte zwischen 0,0684 und 0,0685. Dies entspricht bis zu 31% Abweichung vom wahren Wert. Der EmpSE liegt für kleine Stichproben zwischen 0,1057 und 0,1075 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,01. Der MSE liegt für kleine Stichproben bei etwa 0,016 für alle  $E_r$  und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,005.

## 8.2.6.4 Ergebnisse Situation 12



**Abbildung 8.13:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 12.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

In Situation 12 werden die Auswirkungen von antagonistischen und synergistischen Interaktionseffekten auf die Performanz der Punktschätzer für eine Stichprobengröße von  $N = 10.000$  untersucht. Zwischen der MF- und der MBI-Methode sind kaum Unterschiede in den Graphen zu erkennen. Die MBH-Methode liefert abweichende Ergebnisse.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

*PAF<sup>komb</sup>*: Der Bias liegt für alle Berechnungsarten zwischen -0,0002 und 0,0003. Der EmpSE liegt für antagonistische Effekte bei 0,0208 und sinkt mit steigender bedingter Ereigniswahrscheinlichkeit  $P(Y = 1|S_7)$  bis hin zu 0,0171 für synergistische Effekte. Der MSE liegt bei antagonistischen Interaktionen bei 0,0004 und sinkt mit steigender bedingter Ereigniswahrscheinlichkeit  $P(Y = 1|S_7)$  auf 0,0002.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der *PAF<sup>sum</sup>* zeigt dieselbe Charakteristik wie der *PAF<sup>komb</sup>* für die MF- und die MBI-Berechnung. Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen Bias von -0,4546 für  $P(Y = 1|S_7) = 0,2$ , der für steigende  $P(Y = 1|S_7)$  bis auf -0,0583 sinkt. Wenn  $P(Y = 1|S_7) = 0,6913$  ist, liegt ein Modell ohne Interaktionen vor. Folglich kreuzt die Kurve des Bias zwischen  $P(Y = 1|S_7) = 0,6$  und  $0,7$  die -0,1636. Diese Zahl spiegelt den Bias wieder, der in Situation 1 für einen Stichprobenumfang von  $N = 10.000$  beobachtet wurde. Für starke antagonistische Effekte ( $P(Y = 1|S_7) = 0,2$ ) weicht der mittlere Schätzwert aus  $N_{Sim} = 10.000$  Simulationen um etwa -60% vom wahren Wert ab, bei  $P(Y = 1|S_7) = 0,7$  sind es noch etwa -20% und bei  $P(Y = 1|S_7) = 0,9$  sind es noch etwa -7%. Für kleine Werte für  $P(Y = 1|S_7)$  sind Bias und EmpSE am größten, dementsprechend ist auch der MSE hier am größten und sinkt mit steigendem  $P(Y = 1|S_7)$  bis auf 0,0035.

*gsPAF( $E_r$ )*: Der Bias für die MF- und MBI-Berechnung liegt für alle Werte von  $P(Y = 1|S_7)$  zwischen -0,0002 und 0,0003. Der EmpSE ist für alle  $r$  etwa gleich und ist für die MF- und die MBI-Berechnung identisch. Er liegt für stark antagonistische Effekte bei 0,013 und sinkt mit steigender  $P(Y = 1|S_7)$  bis hin zu 0,011 für synergistische Effekte. Der MF- und MBI-MSE liegen für alle Interaktionen bei 0,0001.

Für die MBH-Berechnung ist der Bias für alle  $E_r$  etwa gleich und liegt zwischen -0,15 für  $P(Y = 1|S_7) = 0,2$  und -0,019 für  $P(Y = 1|S_7) = 0,9$ . Dies entspricht Abweichungen vom wahren Wert zwischen -60% und -7%. Der EmpSE liegt für stark antagonistische Effekte bei 0,012 und sinkt mit steigender  $P(Y = 1|S_7)$  bis hin zu 0,009 für synergistische Effekte. Der MSE liegt für antagonistische Effekte bei 0,023 und sinkt mit steigender  $P(Y = 1|S_7)$  bis hin zu 0,004 für synergistische Effekte.

### 8.2.7 Abhängigkeit von unvollständigen Modellen

In den Situationen 13 und 14 wird die Auswirkung von unvollständigen statistischen Modellen auf die Performanz der Punktschätzer untersucht (siehe Tabellen B.42 - B.44 und Abbildung 8.14). Es liegen die Daten der Situationen 5 und 6 zugrunde.

Ein unvollständiges Modell wird simuliert, indem aus dem Datensatz der Risikofaktor  $E_3$  gelöscht wird. Die Berechnungen des PAF erfolgen anschließend nur für die Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$ .

#### 8.2.7.1 Ergebnisse Situation 13

Im dieser Situation wird der Risikofaktor  $E_3$ , welcher den größten Effekt auf das Outcome hat, in der Berechnung des PAF nicht berücksichtigt.

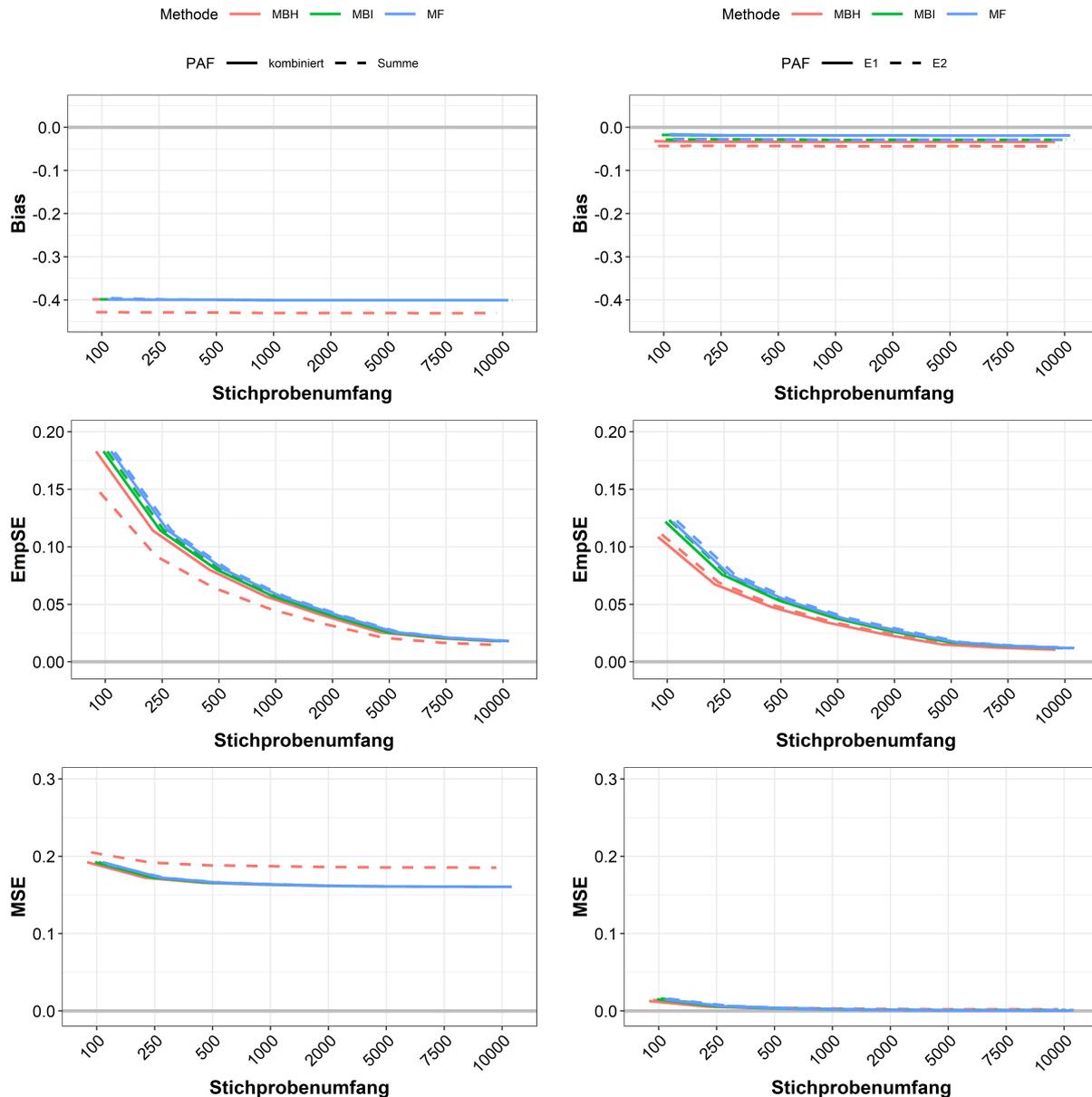
*PAF<sup>komb</sup>*: Für kleine Stichproben liegt der Bias für alle Berechnungsarten bei -0,3985 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,4003. Dies entspricht circa -51% Abweichung vom wahren Wert. Der EmpSE zeigt einen sehr ähnlichen Verlauf zu Situation 5. Er startet bei 0,1829 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0180. Der MSE liegt für kleine Stichproben bei 0,1923 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert aufgrund des konstanten Bias für steigende Stichprobengrößen gegen 0,1606.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias liegt für die MF- und die MBI-Berechnung für kleine Stichprobengrößen bei -0,3959 und -0,3985 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen -0,4003. Der EmpSE und der MSE zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf zu denen des *PAF<sup>komb</sup>*.

Die Berechnung aus dem Regressionsmodell mit Haupteffekten (MBH) zeigt einen noch größeren Bias von -0,4282 für kleine Stichproben und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,4302. Der EmpSE liegt unter dem der anderen Berechnungsmethoden (0,1473 versus 0,1829 für kleine Stichproben). Der MSE ist am größten für den MBH-*PAF<sup>sum</sup>*. EmpSE und MSE konvergieren gegen 0,0145 und 0,1853 für die MBH-Berechnung.

*gsPAF( $E_r$ )*: Alle Parameter werden unterschätzt. Für die MF-Berechnung ist der Bias für  $E_1$  (-0,0161) und für  $E_2$  (-0,0271) verschieden für  $N = 100$ . Für die MBI-Berechnung unterscheidet sich der Bias zwischen  $E_1$  (-0,0174) und  $E_2$  (-0,0284) ebenfalls für  $N = 100$ . Er konvergiert für beide Berechnungsarten mit steigender Stichprobengröße gegen -0,0189 beziehungsweise -0,0288. Der EmpSE ist für beide Risikofaktoren etwa gleich, er startet bei 0,1215 beziehungsweise 0,1227 und fällt mit steigender Stichprobengröße auf 0,0119 beziehungsweise 0,0121. Der MSE liegt bei 0,015 beziehungsweise 0,0158 und fällt mit steigender Stichprobengröße auf 0,0005 beziehungsweise 0,0009.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS



**Abbildung 8.14:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 13.

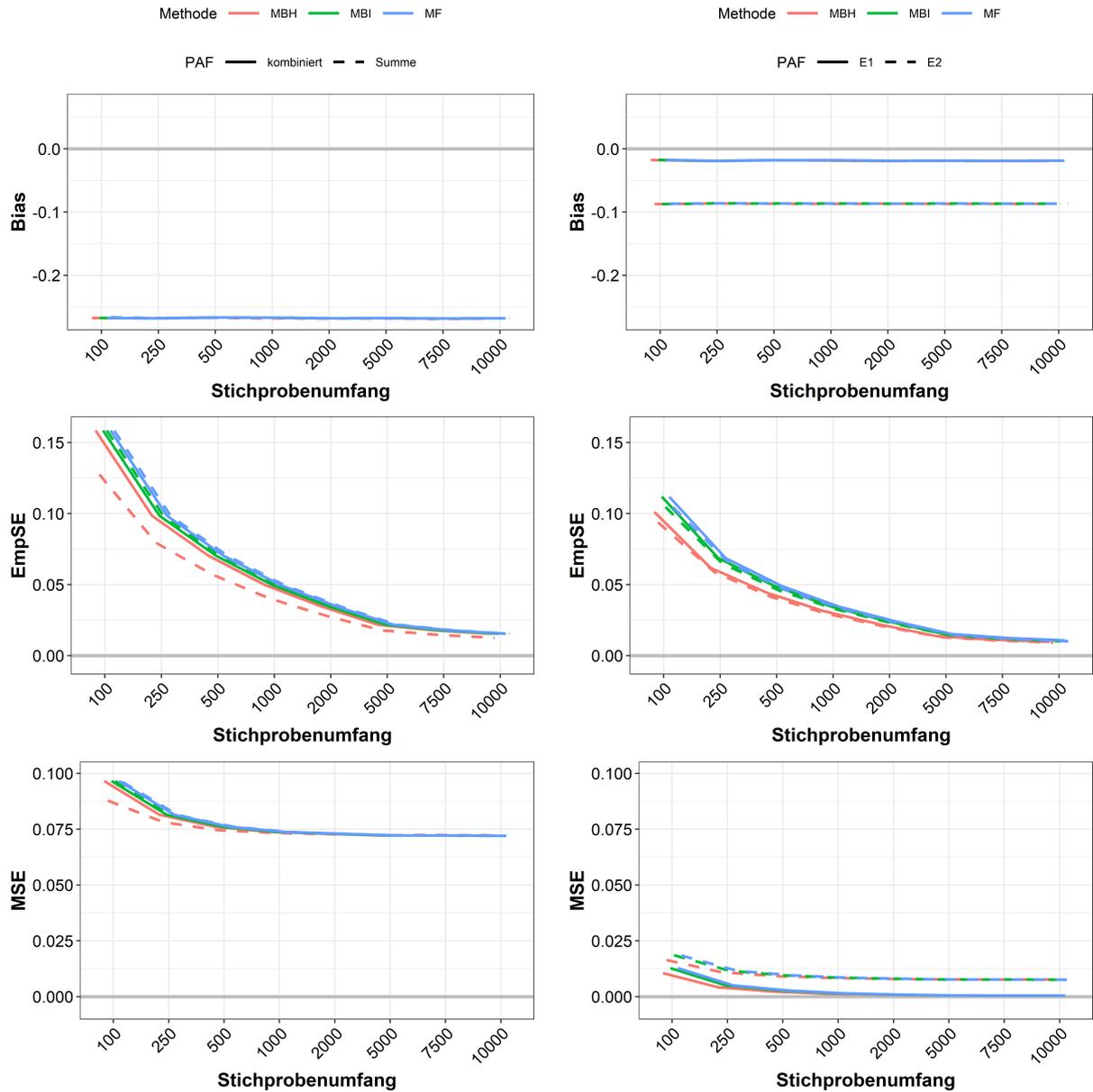
Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

Für die MBH-Berechnung ist der Bias deutlicher und liegt bei -0,0323 für  $E_1$  und -0,0433 für  $E_2$  für  $N = 100$ . Mit steigender Stichprobengröße konvergiert er gegen -0,0338 beziehungsweise -0,0437. Der EmpSE ist für beide Risikofaktoren etwa gleich. Er startet bei 0,1086 beziehungsweise 0,1108 und fällt mit steigender Stichprobengröße auf 0,0106 beziehungsweise 0,0109. Der MSE liegt bei 0,0128 beziehungsweise 0,0141 für  $N = 100$  und fällt mit steigender Stichprobengröße auf 0,0012 beziehungsweise 0,0020.

8.2.7.2 Ergebnisse Situation 14

Im dieser Situation wird der Risikofaktor  $E_3$ , welcher derjenige mit dem kleinsten Effekt auf das Outcome ist, in der Berechnung des PAF nicht berücksichtigt (siehe Tabellen B.45 - B.47 und Abbildung 8.15).



**Abbildung 8.15:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 14.  
 Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .  
 MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

*PAF<sup>komb</sup>*: Für kleine Stichproben liegt der Bias für alle Berechnungsarten bei -0,2673 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen -0,2679. Dies entspricht circa -33% Abweichung vom wahren Wert. Der EmpSE zeigt einen sehr ähnlichen Verlauf zu Situation 6. Er startet bei 0,1584 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0154. Der MSE liegt für kleine Stichproben bei 0,0965 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert aufgrund des konstanten Bias für steigende Stichprobengrößen gegen 0,0720.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias liegt für die MF-Berechnung bei -0,2665 und für die MBI-Berechnung bei -0,2673 für kleine Stichprobengrößen und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen -0,2679. Der *PAF<sup>sum</sup>* aus der MBH-Berechnung zeigt nun überraschend bei diesem falsch spezifizierten Modell einen ähnlichen Bias wie die beiden anderen Ansätze. Er liegt bei -0,2675 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengrößen gegen -0,2684. Die EmpSE aus der MF- und der MBI-Berechnung zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf zu Situation 6. Sie starten bei 0,158 für  $N = 100$  und konvergieren mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0154. Der MBH-EmpSE wird mit höherer Präzision geschätzt (0,1276 für kleine Stichproben) als mit Hilfe der anderen Berechnungsmethoden und konvergiert gegen 0,0126. Der MSE konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,072 für alle Methoden.

*gsPAF( $E_r$ )*: Die Abweichung vom wahren Wert ist für  $E_1$  mit allen Berechnungsmethoden kleiner als für  $E_2$ . Beide Parameter werden unterschätzt. Mit steigender Stichprobengröße konvergiert der Bias gegen -0,0187 ( $E_1$ ) beziehungsweise -0,0865 ( $E_2$ ) für die MF- und die MBI-Berechnung und gegen -0,0190 ( $E_1$ ) beziehungsweise -0,0868 ( $E_2$ ) für die MBH-Berechnung. Der EmpSE der beiden Risikofaktoren verläuft für die MF- und die MBI-Methode etwa gleich. Der EmpSE der beiden Risikofaktoren aus der MBH-Methode ist hingegen niedriger. Auch der MSE der beiden Risikofaktoren ist unterschiedlich, aber alle Berechnungsmethoden zeigen ähnliche Kurvenverläufe. Er konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0004 für  $E_1$  und gegen 0,0075 für  $E_2$ .

### 8.2.8 Abhängigkeit vom Outcome-Mechanismus

In diesen Datensituationen wird die Ereigniswahrscheinlichkeit innerhalb der Strata mit Hilfe der logistischen Funktion berechnet. Es liegt die Datensituation 8 zugrunde, in der die Risikofaktoren unterschiedliche Prävalenzen ( $P(E_1) = 0,5$ ,  $P(E_2) = 0,4$  und  $P(E_3) = 0,3$ ) und unterschiedliche Effektgrößen aufweisen (aufsteigend). In Datensituation 15 liegen keine logistischen Interaktionen zwischen den Risikofaktoren vor. In Datensituation 16 liegen synergistische, logistische Interaktionen zwischen den Risikofaktoren vor.

#### 8.2.8.1 Ergebnisse Situation 15

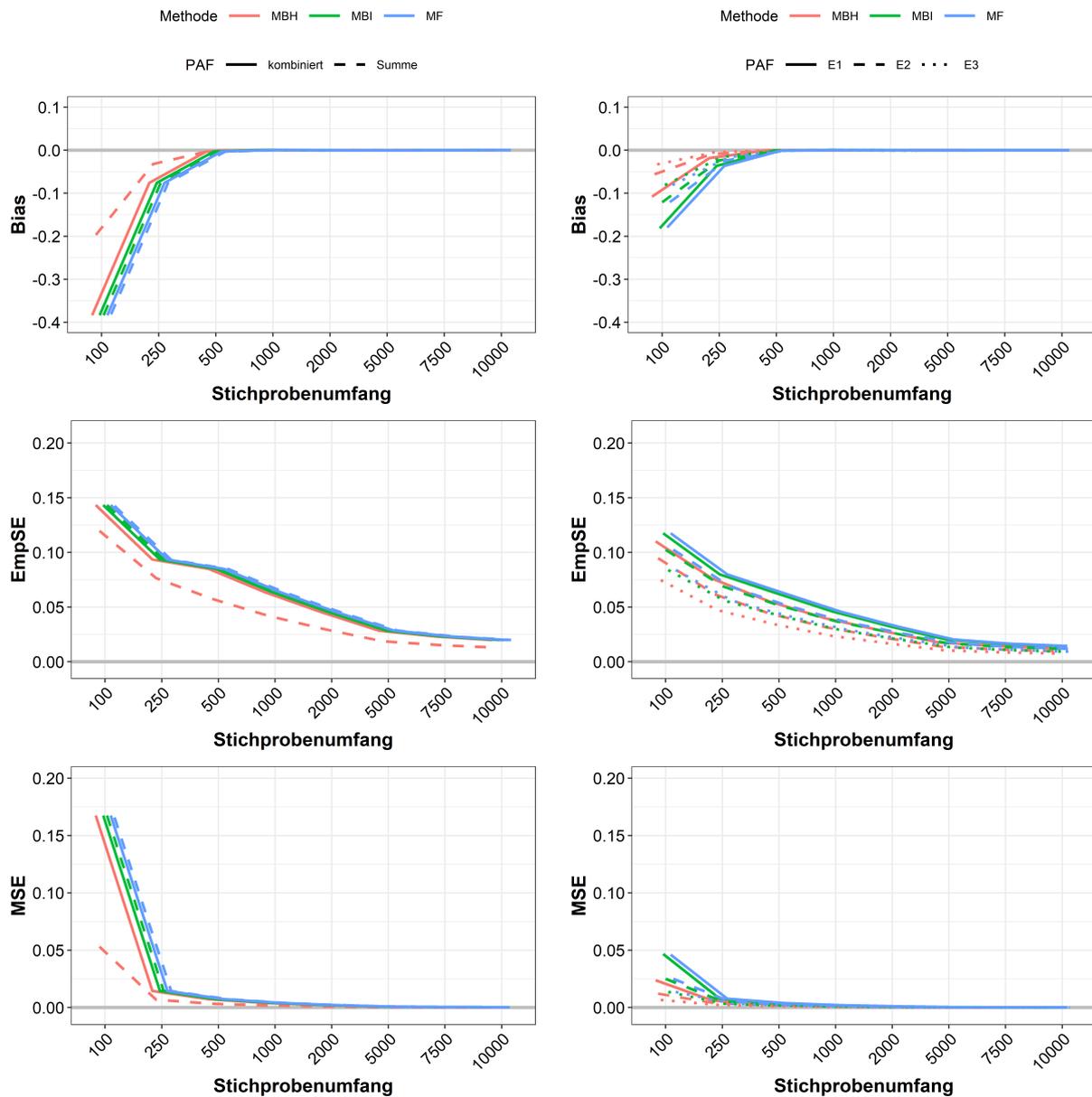
Die Kurvenverläufe in dieser Datensituation unterscheiden sich deutlich von denen der bisherigen Datensituationen 1 bis 14. Man kann hier eine deutliche Verzerrung aller Methoden bei kleinen Stichprobengrößen beobachten, die mit steigendem  $N$  gegen Null konvergiert. Die MBH-Methode zeigt in dieser Situation bessere Schätzeigenschaften als die MF- und die MBI-Methode.

*PAF<sup>komb</sup>*: Für kleine Stichproben liegt der Bias für alle Berechnungsarten bei -0,3833 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Ab einer Stichprobengröße von  $N = 500$  liegt der Bias nur noch bei -0,003 für alle Berechnungsmethoden. Der EmpSE startet bei 0,1433 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0154. Der MSE liegt für kleine Stichproben bei 0,1674 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert gegen Null.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias ist für die MBH-Berechnung kleiner als für die MF- und die MBI-Berechnung. Für  $N = 100$  liegt er bei -0,1967. Der EmpSE aus der MBH-Methode ist ebenfalls geringer als der der MF- und der MBI-Berechnung über alle Stichprobengrößen hinweg. Der MSE aus der MBH-Berechnung ist grundsätzlich am kleinsten. Ab einem Stichprobenumfang von  $N = 2000$  sind kaum noch Unterschiede in den Kurven zu erkennen.

*gsPAF( $E_r$ )*: Für kleine Stichproben unterscheidet sich der Bias für alle Berechnungsarten deutlich. Die MF-Methode weist die größten Abweichungen vom wahren Wert auf, gefolgt von der MBI-Methode. Ab einer Stichprobengröße von  $N = 500$  liegt der Bias unter -0,002 für alle Berechnungsmethoden. Die Abweichung vom wahren Wert ist für  $E_1$  mit allen Berechnungsmethoden am größten und für  $E_3$  am kleinsten. Der gsPAF von Risikofaktoren mit größeren Effekten und größerer Prävalenz wird also weniger verzerrt geschätzt, als der gsPAF von Risikofaktoren mit kleineren Effekten und kleinerer Prävalenz. Der EmpSE der Risikofaktoren ist mit der MF-Berechnung am größten und mit der MBH-Berechnung am kleinsten. Der gsPAF von Risikofaktoren mit größeren Effekten und größerer Prävalenz wird mit höherem EmpSE geschätzt, als der gsPAF von Risikofaktoren mit kleineren Effekten und kleinerer Prävalenz. Der MSE des gsPAF von Risikofaktoren mit größeren Effekten und größerer Prävalenz ist also am

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS



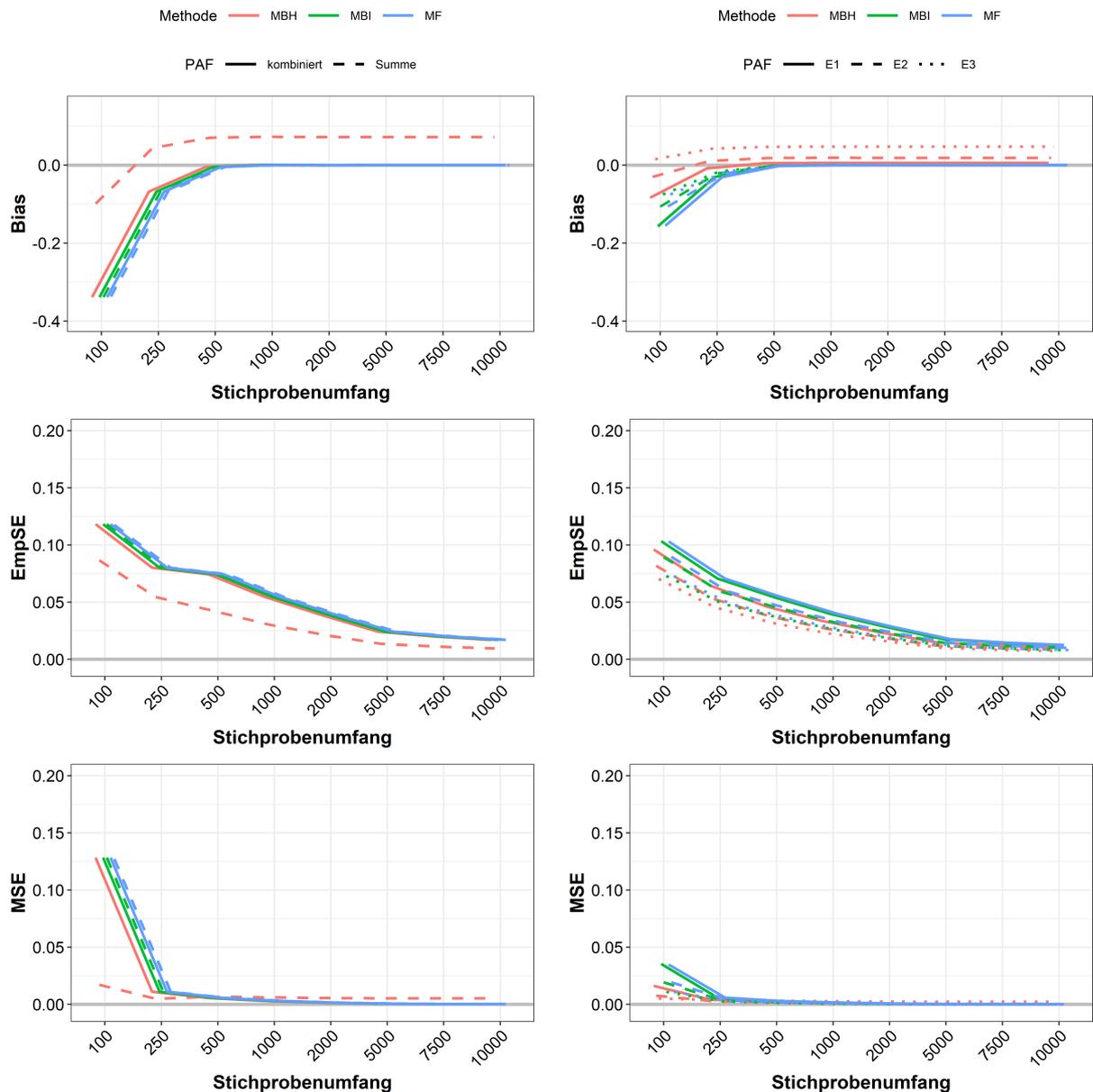
**Abbildung 8.16:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 15.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{kombi}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

höchsten und der des gsPAF von Risikofaktoren mit kleineren Effekten und kleinerer Prävalenz am kleinsten.

## 8.2.8.2 Ergebnisse Situation 16



**Abbildung 8.17:** Performanzmaße Punktschätzer - Situation 16.

Linke Spalte: Ergebnisse für  $PAF^{komb}$  (kombiniert) und  $PAF^{sum}$  (Summe). Rechte Spalte: Ergebnisse für  $gsPAF(E_1)$ ,  $gsPAF(E_2)$  und  $gsPAF(E_3)$ .

MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MF: modellfreie Berechnung.

Die Kurvenverläufe in dieser Datensituation unterscheiden wieder deutlich von denen der Datensituationen 1-14. Man kann wieder die deutliche Verzerrung aller Methoden bei kleinen Stichprobengrößen beobachten, die mit steigendem  $N$  gegen Null konvergiert. Die MBH-Methode zeigt jedoch in dieser Situation wieder ihre Verzerrung unabhängig von der Stichprobengröße. Die MF-

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

und die MBI-Methode weisen in dieser Situation wieder die besseren Schätzeigenschaften auf.

*PAF<sup>komb</sup>*: Für kleine Stichproben liegt der Bias für alle Berechnungsarten bei -0,3382 und konvergiert für steigende Stichprobengrößen gegen Null. Ab einer Stichprobengröße von  $N = 500$  liegt der Bias nur noch bei -0,0045 für alle Berechnungsmethoden. Der EmpSE startet bei 0,1181 für kleine Stichproben und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen 0,0170. Der MSE liegt für kleine Stichproben bei 0,1283 für alle Berechnungsmethoden und konvergiert gegen Null.

*PAF<sup>sum</sup>*: Der Bias aus der MBH-Berechnung erscheint in kleinen Stichproben zuerst kleiner als der der MF- und der MBI-Berechnung, steigt jedoch mit steigendem Stichprobenumfang und konvergiert gegen 0,0719. Der MBH-*PAF<sup>sum</sup>* wird in dieser Situation mit synergistischen Effekten also überschätzt. Der Bias aus der MF- und der MBI-Berechnung startet bei etwa -0,34 und konvergiert mit steigender Stichprobengröße gegen Null. Der EmpSE aus der MBH-Methode ist wieder geringer als der der MF- und der MBI-Berechnung über alle Stichprobengrößen hinweg. Dieser Unterschied bleibt über alle Stichprobengrößen hinweg bestehen.

*gsPAF( $E_r$ )*: Für kleine Stichproben unterscheidet sich der Bias für alle Berechnungsarten deutlich. Die MF-Methode weist die größten Abweichungen vom wahren Wert auf, gefolgt von der MBI-Methode. Ab einer Stichprobengröße von  $N = 500$  liegt der Bias der MF- und der MBI-Methode  $\leq -0,002$  für alle Berechnungsmethoden. Der Bias der MBH-Methode steigt mit steigendem Stichprobenumfang und ist am größten für den Risikofaktor  $E_3$ , der durch die logistischen Interaktionsterme einen großen Einfluss auf das Outcome hat. Der EmpSE der Risikofaktoren ist mit der MF-Berechnung am größten und mit der MBH-Berechnung am kleinsten. Der gsPAF von Risikofaktoren mit größerer Prävalenz wird mit einem höheren EmpSE geschätzt, als der gsPAF von Risikofaktoren mit einer kleineren Prävalenz. Ebenso verhält es sich mit dem MSE.

## 8.2.9 Zusammenfassung Performanz der Punktschätzer

In den vorangegangenen Abschnitten wurde mittels Simulationen gezeigt, in welchen Situationen der modellfreie und der modellbasierten Schätzer mit und ohne Interaktionsterme zur Berechnung des  $PAF^{komb}$ , des  $PAF^{sum}$  und des  $gsPAF$  übereinstimmende und brauchbare Ergebnisse liefert. Darüber hinaus wurde gezeigt, in welchen für den Praxiseinsatz relevanten Situationen die modellbasierte Methode zu fehlerhaften Schätzungen führt. In diesem Abschnitt werden nun die Punktschätzer auf die in Abschnitt 5.2 beschriebenen, statistischen Eigenschaften überprüft.

**Tabelle 8.2:** Zusammenfassung: Performanz der Punktschätzer in 16 Datensituationen.

Daten- situation		Konsistenz			Erwartungstreue		
		$PAF^{komb}$	$PAF^{sum}$	$gsPAF$	$PAF^{komb}$	$PAF^{sum}$	$gsPAF$
1	MF	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein
2	MF	ja	ja	ja	ja	asympt.	asympt.
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein
3	MF	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein
4	MF	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein
5	MF	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein
6	MF	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein
7	MF	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein
8	MF	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein
9	MF	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein
10	MF	ja	ja	ja	ja	asympt.	asympt.
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein
11	MF	ja	ja	ja	ja	asympt.	asympt.
	MBI	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	MBH	ja	nein	nein	ja	nein	nein

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

Tabelle 8.2 (Weiterführung)

12*	MF				ja	ja	ja
	MBI				ja	ja	ja
	MBH				ja	nein	nein
13	MF	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	MBI	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	MBH	nein	nein	nein	nein	nein	nein
14	MF	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	MBI	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	MBH	nein	nein	nein	nein	nein	nein
15	MF	ja	ja	ja	asympt.	asympt.	asympt.
	MBI	ja	ja	ja	asympt.	asympt.	asympt.
	MBH	ja	ja	ja	asympt.	asympt.	asympt.
16	MF	ja	ja	ja	asympt.	asympt.	asympt.
	MBI	ja	ja	ja	asympt.	asympt.	asympt.
	MBH	ja	nein	nein	asympt.	nein	nein

\* Aussagen gelten nur für  $N = 10.000$ .

MF: modellfreie Berechnung, MBI: modellbasierte Berechnung mit Interaktionen, MBH: modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten

Der  $PAF^{komb}$  liefert für alle drei Berechnungsmethoden immer identische Werte und ist in jeder der betrachteten Datensituationen konsistent. Ausgenommen hiervon sind die Situationen 13 und 14, in denen das Modell durch das Fehlen von am Outcome-Prozess beteiligten Risikofaktoren falsch spezifiziert ist. Die Schätzungen sind in dieser Situation weder konsistent noch erwartungstreu.

Der  $PAF^{komb}$  ist außerdem in fast allen der 16 Datensituationen erwartungstreu. In den Situationen 15 und 16 wird für die Erwartungstreue ein Stichprobenumfang von  $N = 500$  oder höher benötigt. Hier ist der Schätzer asymptotisch erwartungstreu.

Die Parameter  $PAF^{sum}$  und  $gsPAF(E_r)$  werden im Folgenden getrennt nach Berechnungsansatz betrachtet:

### 8.2.9.1 Modellfreie Berechnung

Die Güte der Schätzung mit der MF-Methode ist abhängig vom Stichprobenumfang. Dieser muss der gemeinsamen Verteilung des Outcomes und der Risikofaktoren entsprechend groß genug gewählt sein.

Die Schätzergebnisse der MF-Methode konvergieren mit steigendem Stichprobenumfang immer gegen den wahren Wert. Die beiden Schätzer  $PAF_{MF}^{sum}$  und  $gsPAF_{MF}(E_r)$  sind also konsistent. Ausgenommen ist hiervon wieder das Szenario mit Modellmissspezifikation.

Die Schätzer sind außerdem asymptotisch erwartungstreu. Sofern die Stichprobengröße entsprechend der gemeinsamen Verteilung des Outcomes und der Risikofaktoren gewählt ist (und das

Modell korrekt spezifiziert ist), erfolgt die Schätzung unverzerrt. Andernfalls zeigt der Ansatz jedoch hohe Fehlerraten.

### 8.2.9.2 Modellbasierte Berechnung

Die modellbasierte Berechnung mit Interaktionstermen ist in allen Datensituationen konsistent. Ausgenommen ist lediglich das Szenario mit Modellmissspezifikation in den Situationen 13 und 14. Die Methode ist darüber hinaus in nahezu allen Situationen erwartungstreu. Lediglich in den Datensituationen 15 und 16, in denen die Entstehung des Outcomes einem logistischen Mechanismus folgt, erfolgt die Schätzung erst ab einer gewissen Stichprobengröße unverzerrt. Hier sind die MBI-Schätzer also mindestens asymptotisch erwartungstreu.

In den gewählten Datenbeispielen wurden keine Fehlschätzungen der MBI-Methode beobachtet. Die Methode ist also in kleinen Stichproben und in Situationen mit geringer Ereigniswahrscheinlichkeit für die Schätzung besser geeignet als die MF-Methode.

Der  $PAF_{MBI}^{sum}$  und der  $PAF_{MBI}^{komb}$  liefern immer identische Ergebnisse, so dass sich beide Ansätze eignen, um den gemeinsamen PAF der Risikofaktoren zu schätzen.

Die modellbasierte Berechnung ohne Interaktionsterme für  $PAF_{MBH}^{sum}$  und  $gsPAF(E_r)_{MBH}$  ist fast nie konsistent oder erwartungstreu, sondern liefert, unabhängig von der Stichprobengröße, immer verzerrte Schätzungen. Die einzige Situation, in der Konsistenz und asymptotische Erwartungstreue vorlagen, war diejenige, in der das Modell für die Auswertung exakt mit dem Modell für die Erzeugung der Zufallszahlen übereinstimmte (Situation 15).

Die Verzerrungen sind abhängig von der Art des Interaktionseffektes. Liegt keine Interaktion vor, so wurden der  $PAF_{MBH}^{sum}$  und der  $gsPAF(E_r)_{MBH}$  immer unterschätzt. Das Vorliegen von synergistischen Interaktionen führt zu einer Verschiebung der Verzerrung in die positive Richtung, während antagonistische Interaktionen zu einer Verschiebung der Verzerrung in die negative Richtung führen (siehe Situationen 9, 10, 11 und 12).

Der  $PAF_{MBH}^{sum}$  und der  $PAF_{MBH}^{komb}$  liefern fast nie identische Ergebnisse. Drei Ausnahmen konnten beobachtet werden:

1. synergistische Interaktionseffekte liegen in einer ausreichenden Größenordnung vor, so dass die Verzerrung genügend weit in die positive Richtung verschoben wird (siehe Situationen 10 und 12),
2. das Modell ist falsch spezifiziert (Situation 14).
3. das Regressionsmodell spiegelt exakt den zugrundeliegenden Mechanismus der Outcome-Entstehung wieder (siehe Situation 15).

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

Während im falsch spezifizierten Modell mit fehlenden Variablen (Situation 14)  $PAF_{MBH}^{sum}$  und  $PAF_{MBH}^{komb}$  übereinstimmen, werden dennoch die Punktschätzer der  $gsPAF$  stark verzerrt geschätzt. Dies unterscheidet die Missspezifikation durch fehlende Variablen von der Missspezifikation durch fehlende Interaktionen im Modell (Situationen 10 und 12).

Es fiel im Laufe der Auswertung auf, dass mit steigender Prävalenz eines Risikofaktors auch der empirische Standardfehler der Schätzung ansteigt (siehe Situationen 3 und 4, 7 und 8) und damit die Präzision sinkt. Außerdem steigt der empirische Standardfehler auch mit einer steigenden Effektgröße des Risikofaktors (siehe Situationen 5 und 6, 8). In Situation 7 wird der Anstieg des empirischen Standardfehlers durch den Anstieg in der Prävalenz des Risikofaktors durch das Sinken der Effektstärke und dem damit verbundenem Abfall des empirischen Standardfehlers von Risikofaktor  $E_1$  bis  $E_3$  nahezu vollkommen ausgeglichen. Die Präzision der Schätzungen ist zusätzlich abhängig vom Stichprobenumfang (siehe Situationen 1 vs. 2 und 9 vs. 10)

### 8.3 Performanz der Intervallschätzer

*”To a mathematical statistician, there can be no such thing as a reliable confidence interval, only a reliable confidence interval method; that is, one giving intervals whose actual coverage probability is close to the nominal value.”*

Davison und Hinkley, 1997 [247]

Die Überdeckungswahrscheinlichkeit, also die Wahrscheinlichkeit mit der das Konfidenzintervall den wahren Wert enthält, ist das Hauptmerkmal zur Beurteilung der Performanz von Konfidenzintervallen (KI) [165, 247]. In der folgenden Simulationsstudie wird die Überdeckungswahrscheinlichkeit auf  $1 - 2\alpha = 0,95$  festgelegt. Die Schätzung der Überdeckungswahrscheinlichkeit erfolgt durch die Berechnung der relativen Häufigkeit, mit der das KI den wahren Wert enthält. Ein KI, das die vorgegebene Überdeckungswahrscheinlichkeit überschreitet, wird als *konservativ* bezeichnet. Wird die vorgegebene Überdeckungswahrscheinlichkeit unterschritten, so wird das KI als *liberal* bezeichnet.

Die KI-Weite ist das zweite wesentliche Merkmal für die Beurteilung der Performanz von KI. KI mit kürzerer Weite sprechen für eine höhere Präzision und sind KI mit längerer Weite vorzuziehen. Die Präzision der Punktschätzung ist abhängig von der Stichprobengröße und beeinflusst die KI-Weite. Weisen KI eine hohe Weite auf, so kann dies zu Erhöhung der Überdeckungswahrscheinlichkeit führen. Das Überschreiten des Wertebereiches des zu schätzenden Parameters durch KI-Grenzen wird als ”Overshoot” bezeichnet und führt zu uninformativen Ergebnissen [165].

Eine verzerrte Punktschätzung resultiert in der Verzerrung der Überdeckungswahrscheinlichkeit. Aus diesem Grund wird im Folgenden auch die Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit, also die Wahrscheinlichkeit mit der das Konfidenzintervall den Mittelwert (anstelle des wahren Wertes) der Schätzungen enthält, angegeben, um die Performanz der Konfidenzintervallschätzer zu beurteilen.

Für die Performanz der Punktschätzer wurden Abhängigkeiten von der Stichprobengröße, dem Erkrankungsmechanismus, der Modellmisspezifikation durch fehlende Interaktionsterme sowie der Prävalenz und Effektstärke der Risikofaktoren festgestellt. Für die folgende Simulationsstudie werden daher die vier der im vorangegangenen Abschnitt betrachteten Datensituationen für die Beurteilung der resamplingbasierten Konfidenzintervalle ausgewählt, die diese Aspekte abdecken. Die Stichprobenumfänge werden für alle Datensituationen von  $N = 500$  über 1000, 2000 und 3000 variiert.

Datensituation 1 ist am einfachsten konstruiert und erlaubt im ersten Schritt die Beurteilung der Performanz unabhängig von unterschiedlichen Prävalenzen oder Effektstärken der Risikofaktoren, geringer Ereigniswahrscheinlichkeit, stochastischer Unabhängigkeit der Risikofaktoren und Interaktionsfreiheit. Der Stichprobenumfang ist hier die einzige Variable. Er beeinflusst den

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

EmpSE des Punktschätzers und lässt eine Auswirkung auf die KI-Weite der KI erwarten. Die MBH-Berechnung weist außerdem in Datensituation 1 eine Missspezifikation des Modells durch fehlende Interaktionsterme auf, die den Bias des Punktschätzers beeinflusst und folglich eine Auswirkung auf die Überdeckungswahrscheinlichkeit der KI erwarten lässt.

Im vorangegangenen Abschnitt wurde ein Einfluss unterschiedlicher Effektstärken und Prävalenzen auf den EmpSE beobachtet, so dass für die Risikofaktoren unterschiedliche Performanzen der KI zu erwarten sind. Daher wird auch Datensituation 8 in der Performanzanalyse der KI berücksichtigt.

Datensituation 15 entspricht der Situation eines logistischen Outcome-Mechanismus ohne Interaktionen und ist die einzige Datensituation, in der im vorangegangenen Abschnitt eine unverzerrte Schätzung des modellbasierten Punktschätzers ohne Interaktionsterme erfolgte. Sie repräsentiert ebenfalls einen Fall mit unterschiedlichen Effektstärken und Prävalenzen der Risikofaktoren. Die geringere Anzahl zu schätzender Variablen im Regressionsmodell ohne Interaktionsterme geht mit einem geringeren EmpSE einher, so dass hier eine Auswirkung auf die KI-Weite zu erwarten ist.

Datensituation 16 verbindet den logistischen Outcome-Mechanismus mit unterschiedlichen Effektstärken und Prävalenzen der Risikofaktoren bei Vorliegen von Interaktionen im Regressionsmodell. Es ist in dieser Situation, ebenso wie in Situation 8, ein Einfluss auf die KI-Weite und die Überdeckungswahrscheinlichkeit zu erwarten.

### 8.3.1 Abhängigkeit vom Stichprobenumfang

#### 8.3.1.1 Datensituation 1

Die Ergebnisse der Simulationsstudie sind

- für die modellfreie Berechnung in den Abbildungen 8.18 und 8.19 sowie in der Tabelle B.54,
- für die modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen in den Abbildungen 8.20 und 8.21 sowie in der Tabelle B.55 und
- für die modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten ohne Interaktionsterme in den Abbildungen 8.22 und 8.23 sowie in der Tabelle B.56

dargestellt.

Die Verteilung der KI-Weiten ist nahezu identisch für alle Bootstrap- und Jackknife-Methoden jeweils für die Stichprobengrößen  $N = 500, 1000, 2000$  und  $3000$ .

Die KI-Weiten sinken mit steigender Stichprobengröße. Für den  $PAF^{komb}$  aus den Berechnungen MF, MBI und MBH liegt die mittlere KI-Weite für  $N = 500$  bei  $0,343 \pm 0,045$  (Min-Max  $0,211 - 0,582$ ), für  $N = 1000$  bei  $0,230 \pm 0,028$  (Min-Max  $0,138 - 0,331$ ), für  $N = 2000$  bei  $0,162 \pm 0,014$

(Min-Max 0,110 - 0,209) und für  $N = 3000$  bei  $0,135 \pm 0,010$  (Min-Max 0,097 - 0,167) für die KI-Methoden Bootstrap Normal und Basic sowie für die beiden Jackknife-Methoden und minimal höher für Bootstrap Perzentil und BCa. Die Werte für Bootstrap Studentisiert liegen höher, nämlich für  $N = 500$  bei  $0,359 \pm 0,054$  (Min-Max 0,214 - 0,722), für  $N = 1000$  bei  $0,234 \pm 0,030$  (Min-Max 0,138 - 0,349), für  $N = 2000$  bei  $0,164 \pm 0,015$  (Min-Max 0,110 - 0,210) und für  $N = 3000$  bei  $0,135 \pm 0,010$  (Min-Max 0,098 - 0,170), wobei die Verteilung sich mit steigenden  $N$  wieder der Verteilung der anderen Methoden annähert. Für den  $PAF^{sum}$  sind die Ergebnisse für MF und MBI identisch mit denen des  $PAF^{komb}$ .

Hohe EmpSE der Punktschätzer resultieren in hohen KI-Weiten und damit in konservativen KI, die die angestrebte Überdeckungswahrscheinlichkeit von 95% überschreiten. Dies ist an den  $PAF^{komb}$  (MF, MBI MBH), den  $gsPAF(E_r)$  (MF, MBI) und den  $PAF^{sum}$  (MF, MBI) für  $N = 500$  zu beobachten. Für steigende  $N$  sinkt die Präzision und folglich die KI-Weite. Die Überdeckungswahrscheinlichkeit der  $PAF^{komb}$  und  $PAF^{sum}$  (MF, MBI) nähert sich von unten dem vorgegebenen Niveau von 95% an, wobei die KI-Methoden in folgender Reihenfolge das vorgegebene Niveau erreichen: Bootstrap Perzentil, Bootstrap BCa, Jackknife Normal und  $t$  gefolgt von Bootstrap Normal. Die Überdeckungswahrscheinlichkeit der KI-Methoden Bootstrap Basic und Studentisiert wird über alle Stichprobengrößen hinweg von den anderen Methoden übertroffen.

Für die  $gsPAF(E_r)$  (MF, MBI) ist bei  $N = 500$  das konservative Verhalten der KI-Methoden Bootstrap Basic und Studentisiert besonders auffällig. Mit steigendem  $N$  entwickelt sich die Überdeckungswahrscheinlichkeit für alle Risikofaktoren in unterschiedliche Richtungen. Die Ergebnisse werden im Folgenden beispielhaft für die MBI-Methode zur Punktschätzung und die KI-Methode Bootstrap Perzentil beschrieben:

Risikofaktor  $E_1$ : Die Überdeckungswahrscheinlichkeit liegt bei  $N = 1000$  für alle KI-Methoden, ausgenommen der Methode Bootstrap Studentisiert, nahe am vorgegebenen Level von 95% und steigt mit steigendem  $N$  bis zu 95,69% für  $N = 3000$ . Sie wird also konservativer. Die KI-Methode Bootstrap Studentisiert zeigt ein gegenläufiges Verhalten. Sie hat bei  $N = 1000$  eine Überdeckungswahrscheinlichkeit von 96,04%, die mit steigendem  $N$  sinkt bis hin zu 95,25% für  $N = 3000$ .

Risikofaktor  $E_3$ : Die Überdeckungswahrscheinlichkeit liegt bei  $N = 1000$  für alle KI-Methoden nahe am vorgegebenen Level und sinkt mit steigendem  $N$ , wird also liberaler. Bei  $N = 3000$  liegt sie nur noch bei 94,00%.

Für Risikofaktor  $E_2$  liegt die Überdeckungswahrscheinlichkeit bei  $N = 500$  nahe am vorgegebenen Level von 95% und steigt vorerst für  $N = 2000$  an, sinkt jedoch anschließend für alle KI-Methoden deutlich unter das vorgegebene Level.

Die Ergebnisse des  $PAF^{sum}$  für die MBH-Methode unterscheiden sich von denen der MF- und MBI-Methode. Die KI-Weiten sind kleiner und liegen für  $N = 500$  bei  $0,238 \pm 0,020$  (Min-Max

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

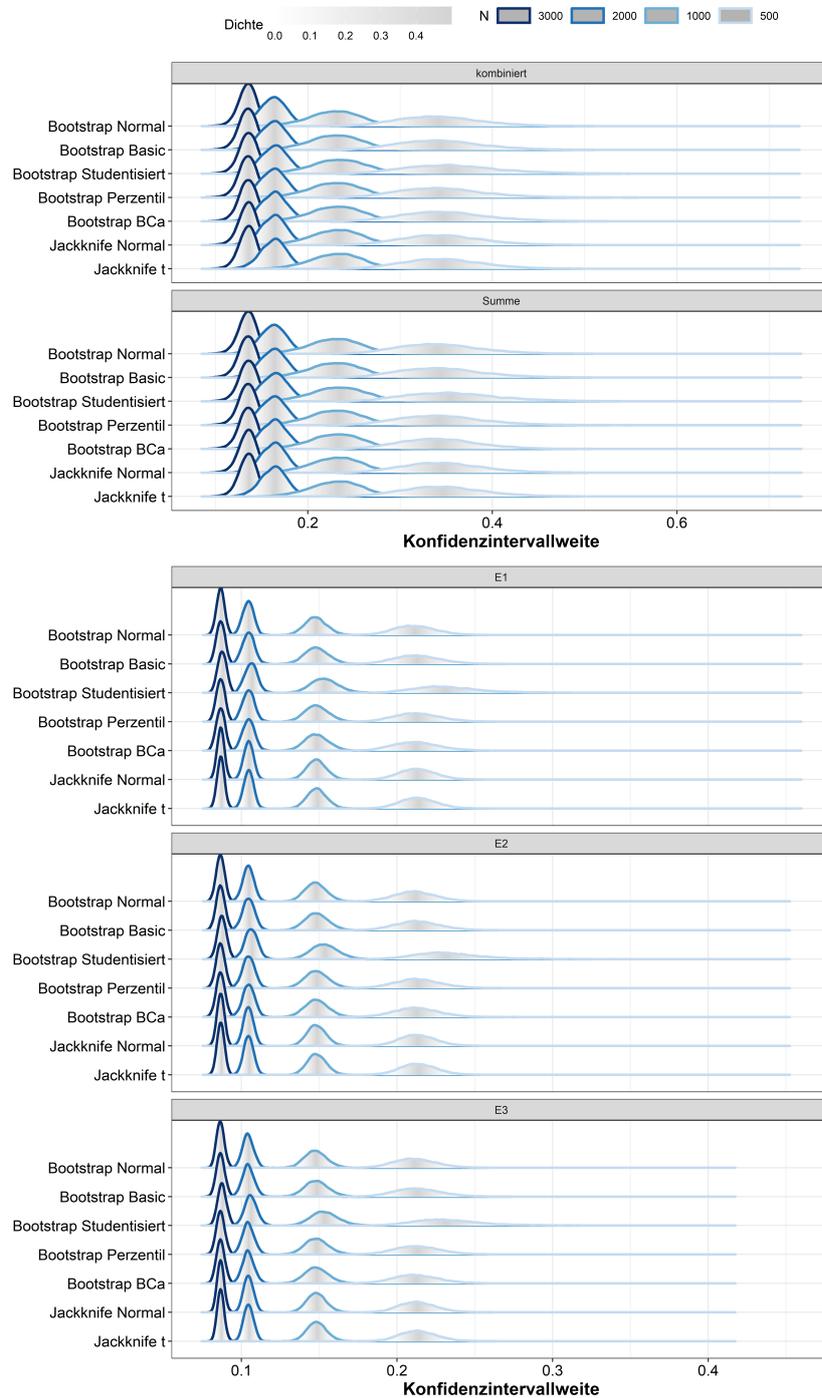
---

0,170 - 0,313), für  $N = 1000$  bei  $0,165 \pm 0,011$  (Min-Max 0,127 - 0,208), für  $N = 2000$  bei  $0,117 \pm 0,005$  (Min-Max 0,097 - 0,133) und für  $N = 3000$  bei  $0,097 \pm 0,010$  (Min-Max 0,084 - 0,112) für die KI-Methoden Bootstrap Normal und Basic sowie für die beiden Jackknife-Methoden und minimal höher für Bootstrap Perzentil und BCa sowie merkbar höher für Bootstrap Basic und Studentisiert. Die beobachtete Überdeckungswahrscheinlichkeit geht aufgrund der Verzerrung der Punktschätzungen mit steigenden  $N$  gegen Null. Analoge Ergebnisse sind für den  $gsPAF(E_r)$  zu beobachten.

Die Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit der MBH-Punktschätzer des  $PAF^{sum}$  und der  $gsPAF(E_r)$  liegt für  $N = 500$  nahe am vorgegebenen Level von 95%. Die Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit des  $PAF^{sum}$  sinkt für  $N = 1000$  und  $N = 2000$  und steigt anschließend für alle KI-Methoden über das vorgegebene Level. Die Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit der  $gsPAF(E_r)$  aus der MBH-Methode zeigt ein weniger heterogenes Verhalten zwischen den Risikofaktoren als die Überdeckungswahrscheinlichkeit der MF- und der MBI-Methode. Hier zeigt die KI-Methode Bootstrap Studentisiert ein konservativeres Verhalten als die anderen KI-Methoden. Die modellbasierte KI-Methode hat in Bezug auf die Verteilung der KI-Weite eine höhere Streuung (zum Beispiel  $PAF^{komb}$  bei  $N = 3000$ :  $0,133 \pm 0,015$ , Min-Max 0,086-0,194) in Verbindung mit einer niedrigeren Bias-korrigierten Überdeckungswahrscheinlichkeit (93,31%) als die anderen KI-Methoden.

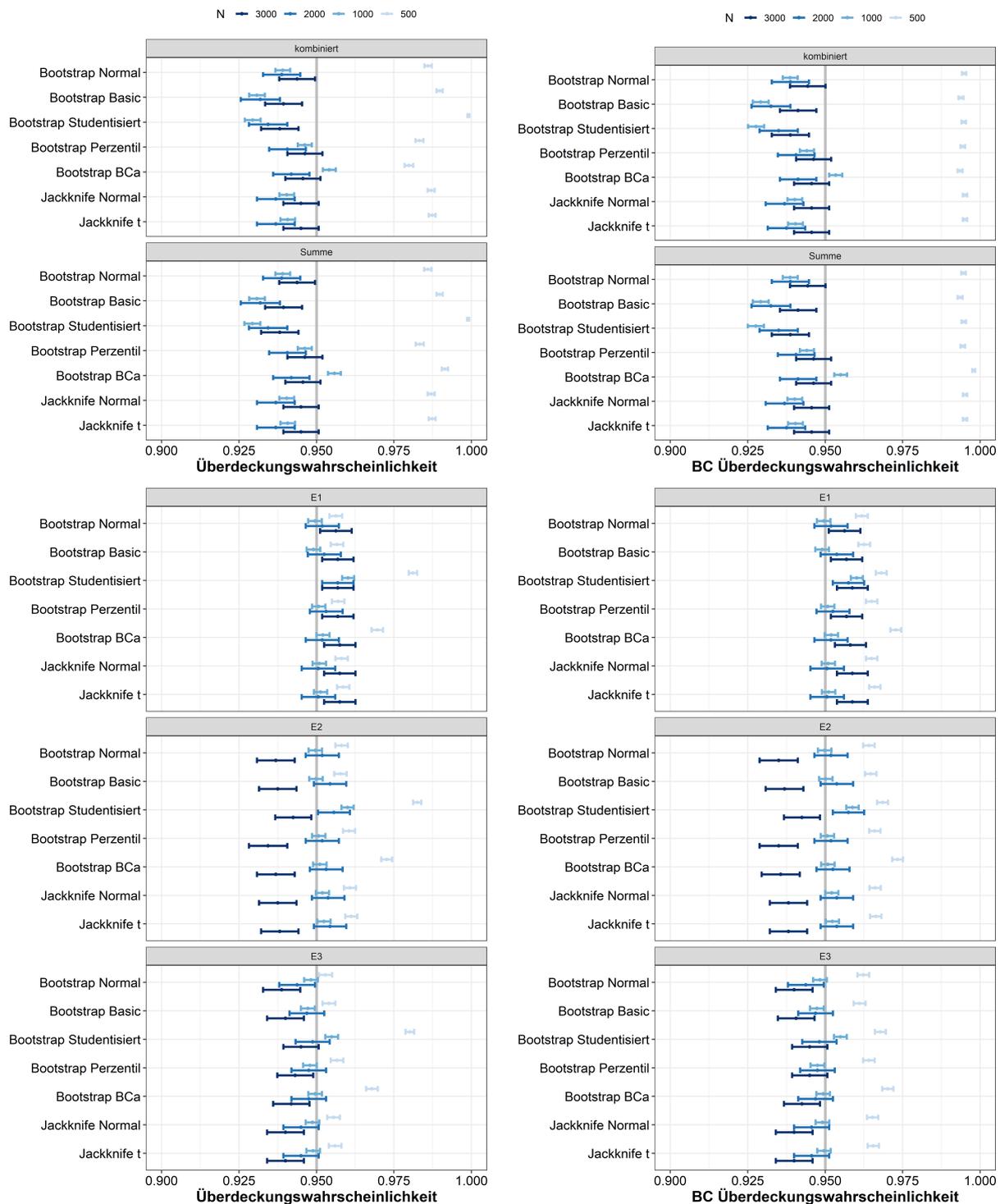
Overshooting tritt bei  $N = 500$  für Bootstrap Basic in 0,4% (MF, MBI) und 0,2% (MBH) der Simulationen, sowie für Bootstrap Studentisiert in 5,8% (MF, MBI) und 2,9% (MBH) der Simulationen auf. Bei  $N = 1000$  wird Overshooting nur noch für Bootstrap Basic in 0,03% (MF, MBI) und 0,008% (MBH) der Simulationen, sowie für Bootstrap Studentisiert in 0,09% (MF, MBI) und 0,05% (MBH) der Simulationen beobachtet. Ab  $N = 2000$  wird kein Overshooting mehr beobachtet.

Die Fehlerraten liegen für Bootstrap BCa bei 13,7% für  $N = 500$  und sinken mit steigender Stichprobengröße auf 0,5% für  $N = 1000$  und 0% für  $N > 1000$ .

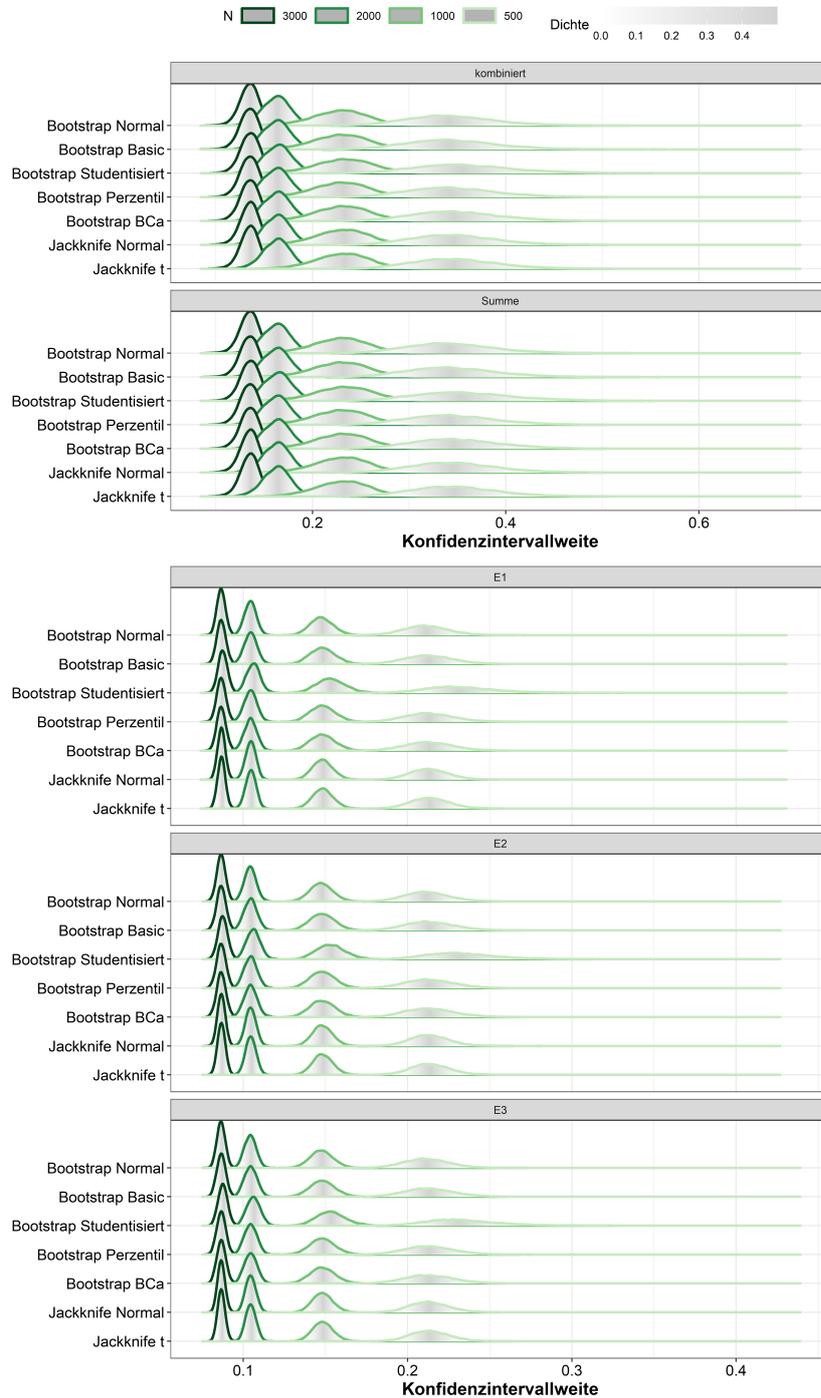


**Abbildung 8.18:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellfrei - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

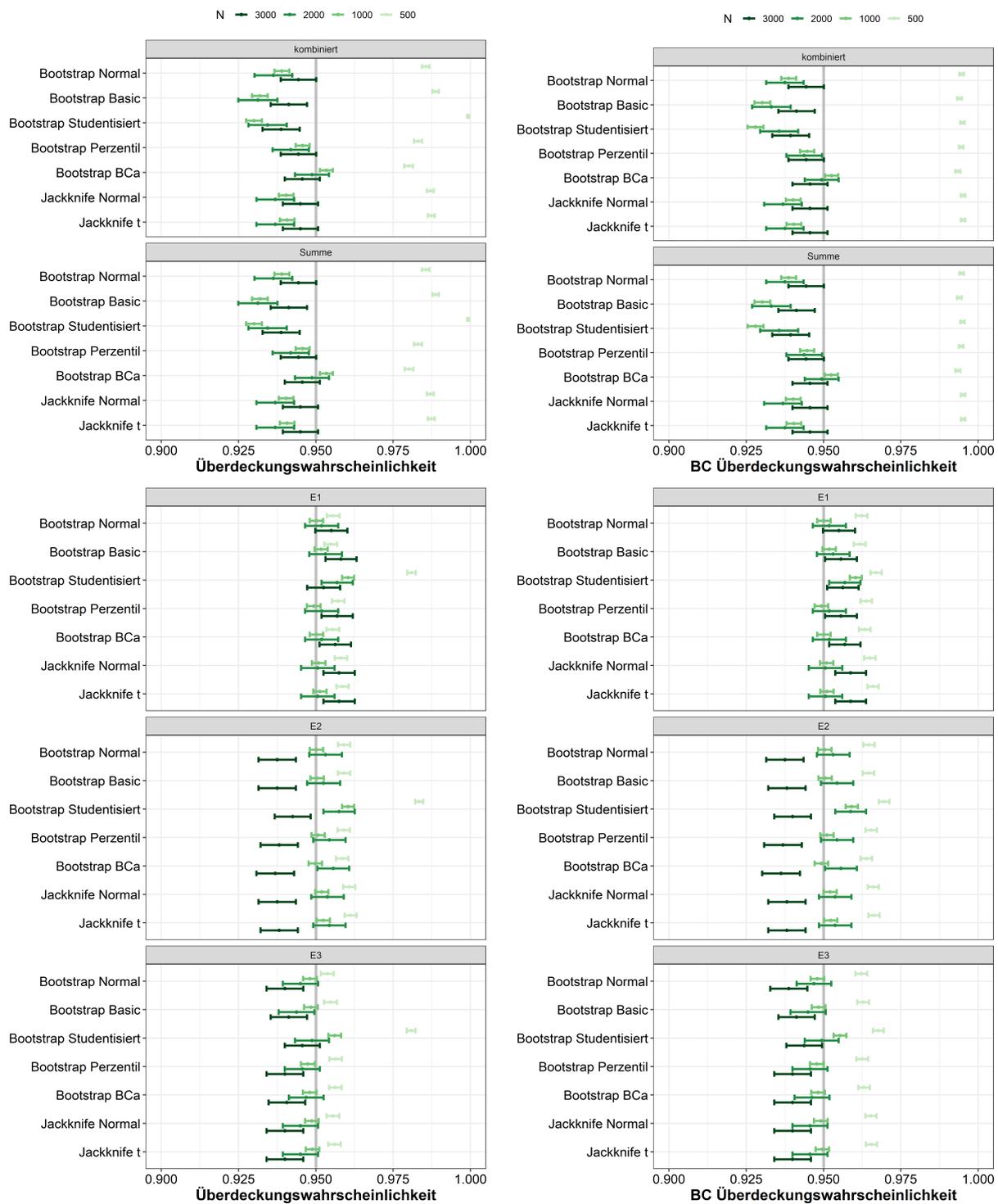


**Abbildung 8.19:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellfrei - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).

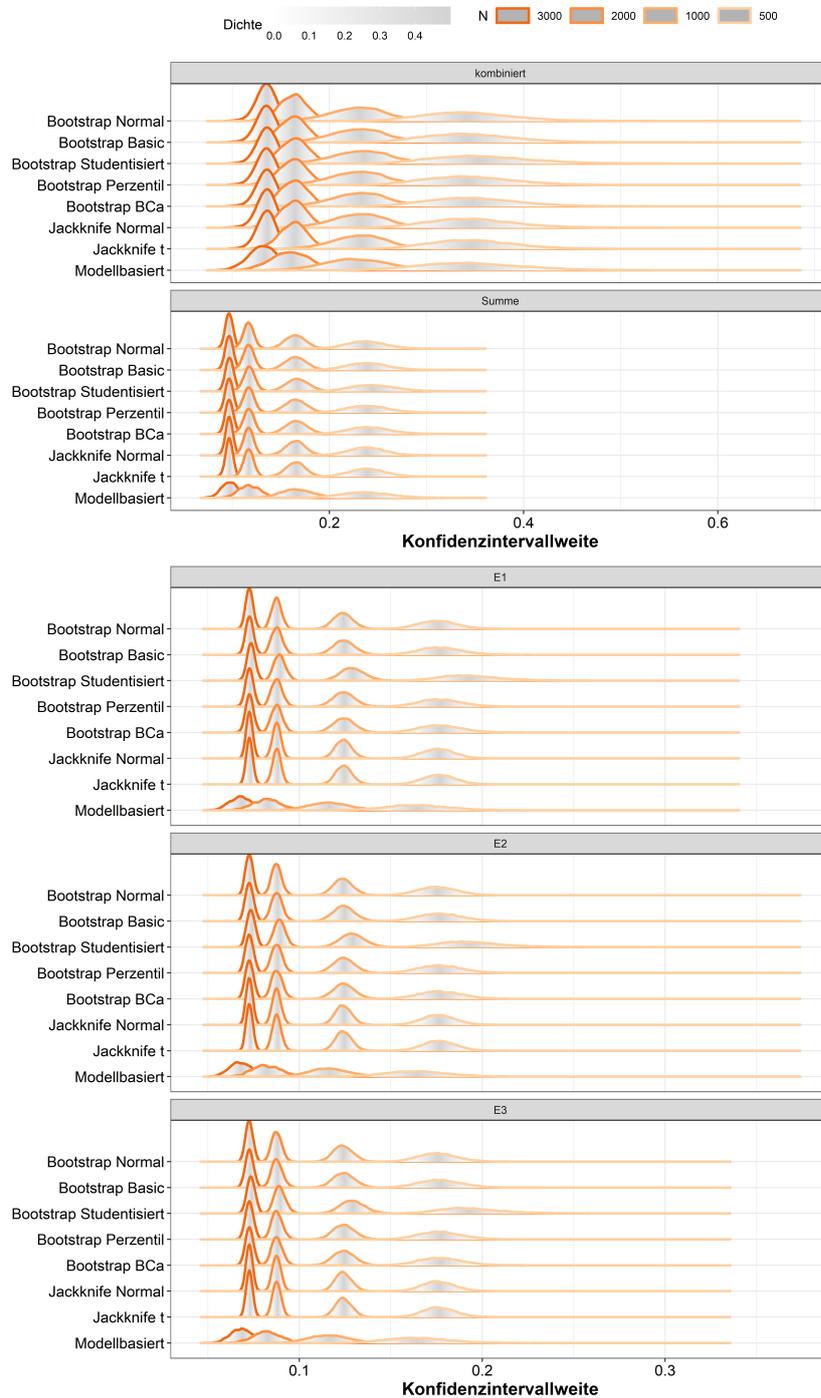


**Abbildung 8.20:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellbasiert mit Interaktionen - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

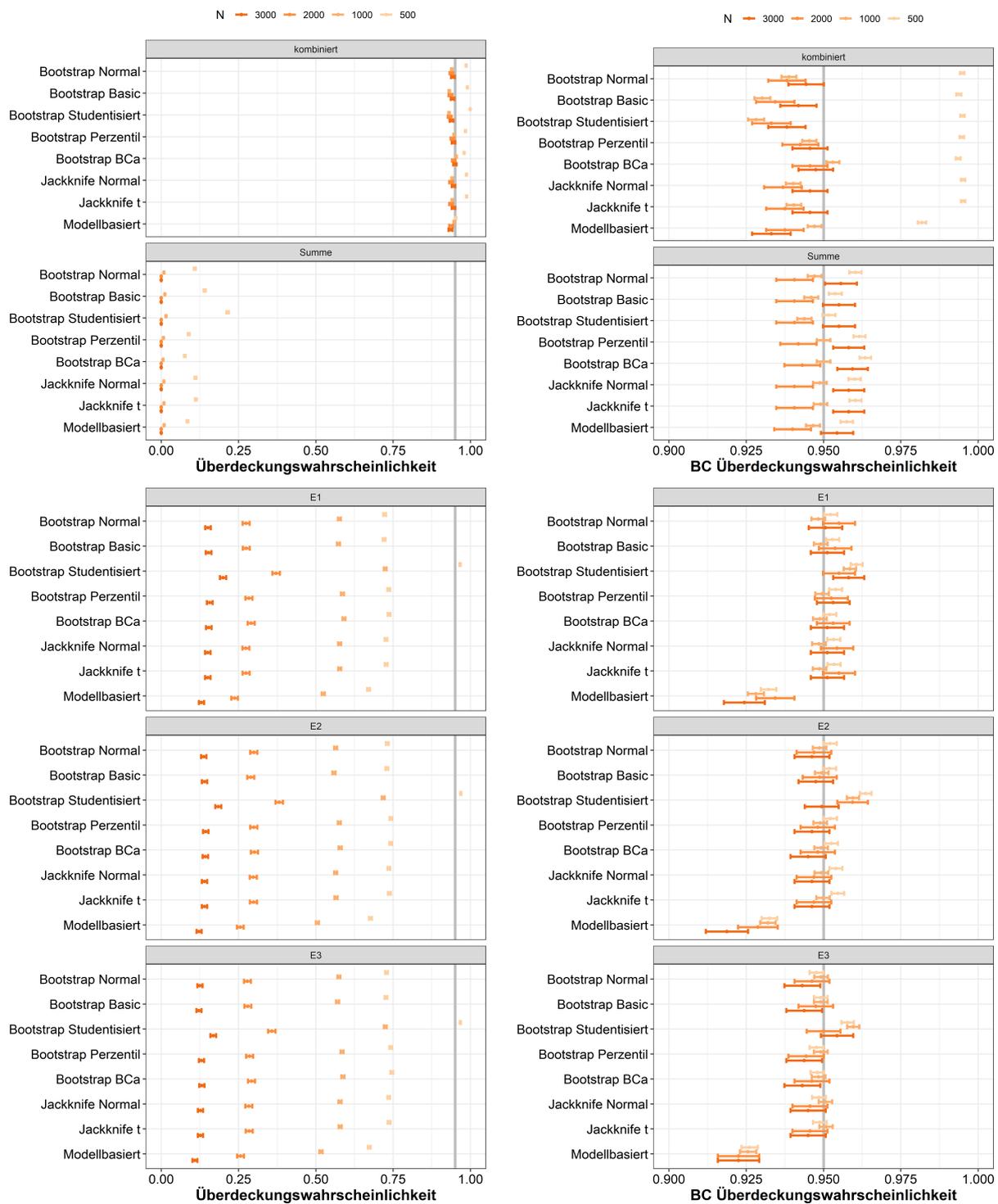


**Abbildung 8.21:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellbasiert mit Interaktionen - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).



**Abbildung 8.22:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellbasiert mit Haupteffekten - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS



**Abbildung 8.23:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 1 - modellbasiert mit Haupteffekten - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).

### 8.3.2 Abhängigkeit von der Effektstärke und Prävalenz der Risikofaktoren

#### 8.3.2.1 Datensituation 8

Die Ergebnisse der Simulationsstudie sind

- für die modellfreie Berechnung in den Abbildungen 8.24 und 8.25 sowie in der Tabelle B.57,
- für die modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen in den Abbildungen 8.26 und 8.27 sowie in der Tabelle B.58 und
- für die modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten ohne Interaktionsterme in den Abbildungen 8.28 und 8.29 sowie in der Tabelle B.59

dargestellt.

In dieser Datensituation sind die Auswirkungen der Prävalenz und Effektstärke auf die EmpSE und damit auch auf die Performanz der Konfidenzschätzer zu beobachten. Die Risikofaktoren  $E_1$  bis  $E_3$  haben eine abfallende Prävalenz (0,5-0,3) sowie abfallende Effektstärken (RR 2,38; 1,52; 1,25).

Die Verteilung der KI-Weiten ist wie zuvor nahezu identisch für alle Bootstrap- und Jackknife-Methoden für die Stichprobengrößen  $N = 500, 1000, 2000$  und  $3000$ . Im Vergleich zur Datensituation 1 erfolgt die Schätzung der Konfidenzintervalle mit einer besseren Performanz bezogen auf die KI-Weite. Die KI-Weiten sinken mit steigender Stichprobengröße. Für den  $PAF^{komb}$  aus den Berechnungen MF, MBI und MBH liegt die mittlere KI-Weite für  $N = 500$  bei  $0,237 \pm 0,029$  (Min-Max 0,143 - 0,343), für  $N = 1000$  bei  $0,178 \pm 0,025$  (Min-Max 0,101 - 0,276), für  $N = 2000$  bei  $0,119 \pm 0,007$  (Min-Max 0,093 - 0,144) und für  $N = 3000$  bei  $0,097 \pm 0,005$  (Min-Max 0,080 - 0,113) für die KI-Methoden Bootstrap Normal, Basic, Perzentil sowie für die beiden Jackknife-Methoden und minimal höher für Bootstrap Studentisiert und BCa, wobei sich die Verteilungen mit steigenden  $N$  wieder den Verteilungen der anderen Methoden annähern. Für den  $PAF^{sum}$  sind die Ergebnisse für MF und MBI identisch mit denen des  $PAF^{komb}$ .

Die Verteilungen der KI-Weiten unterscheiden sich zwischen den Risikofaktoren und haben die größten Werte für  $E_1$  (beispielsweise mittlere KI-Weite für Bootstrap Perzentil für  $N = 500$  bei  $0,188 \pm 0,011$  (Min-Max 0,149 - 0,239), für  $N = 1000$  bei  $0,138 \pm 0,012$  (Min-Max 0,111 - 0,185), für  $N = 2000$  bei  $0,093 \pm 0,003$  (Min-Max 0,085 - 0,105) und für  $N = 3000$  bei  $0,076 \pm 0,002$  (Min-Max 0,069 - 0,083) ), gefolgt von  $E_2$  (für  $N = 500$  bei  $0,165 \pm 0,011$  (Min-Max 0,130 - 0,206), für  $N = 1000$  bei  $0,119 \pm 0,007$  (Min-Max 0,099 - 0,150), für  $N = 2000$  bei  $0,082 \pm 0,003$  (Min-Max 0,072 - 0,091) und für  $N = 3000$  bei  $0,067 \pm 0,002$  (Min-Max 0,061 - 0,073) ) und die kleinsten Werte für  $E_3$  (für  $N = 500$  bei  $0,137 \pm 0,011$  (Min-Max 0,098 - 0,180), für  $N = 1000$  bei  $0,098 \pm 0,007$  (Min-Max 0,079 - 0,124), für  $N = 2000$  bei  $0,068 \pm 0,003$  (Min-Max 0,060 - 0,079) und für  $N = 3000$  bei  $0,055 \pm 0,002$  (Min-Max 0,050 - 0,062) ).

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

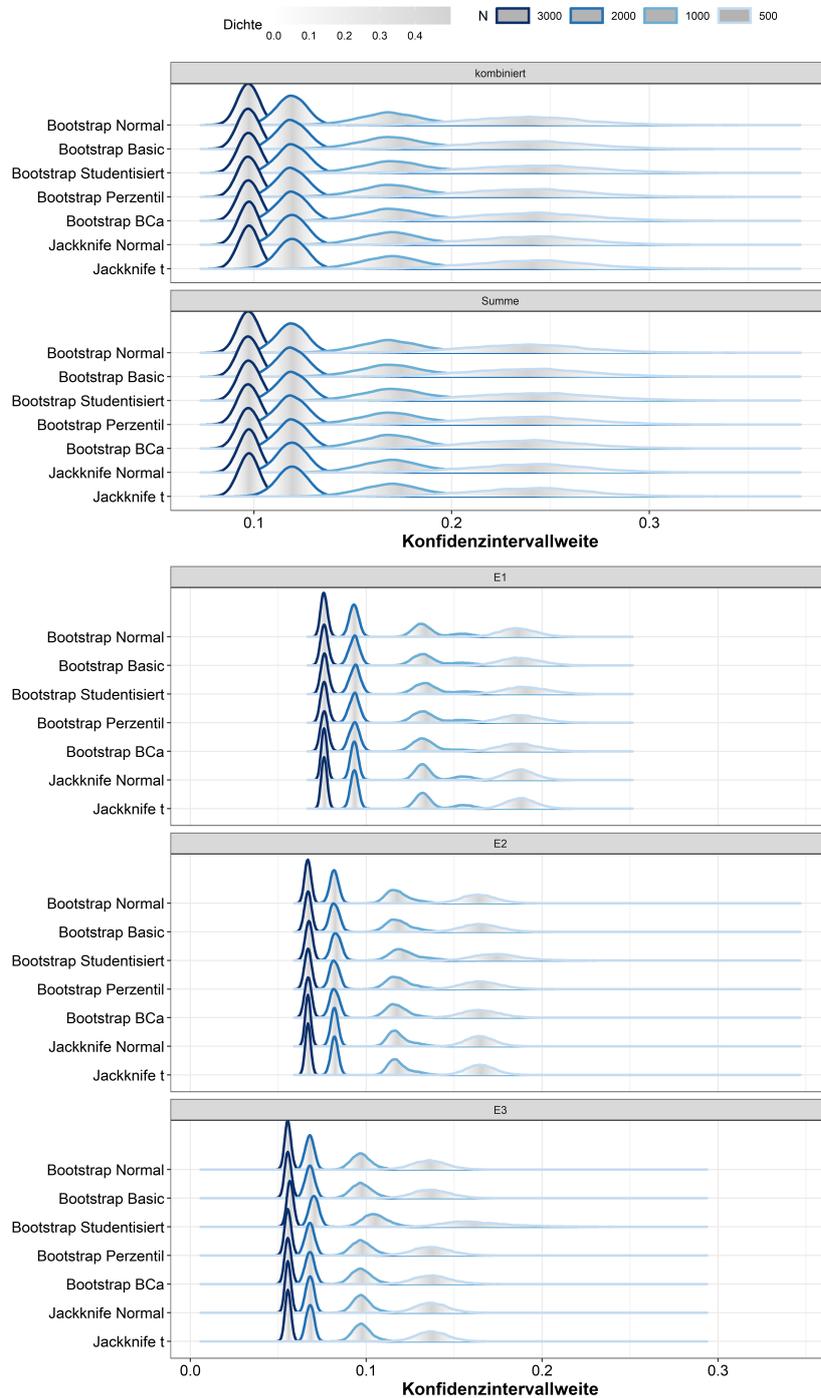
---

In dieser Datensituation zeigen die KI-Methoden für  $N = 500$  nicht mehr die in Datensituation 1 beobachtete Konservativität. Jedoch ist hier für  $N = 1000$  nun eine deutliche Liberalität der KI-Methoden für  $PAF^{komb}$ ,  $PAF^{sum}$  und  $gsPAF(E_2)$  zu beobachten. Diese führt zu einer Überdeckungswahrscheinlichkeit von 91,42% für den  $PAF^{komb}$  und  $PAF^{sum}$  aus der MF- und MBI-Methode zur Punktschätzung. Ausgenommen sind hierbei die KI-Methoden Bootstrap Studentisiert und BCa, die in beiden Fällen bereits eine Überdeckungswahrscheinlichkeit nahe am vorgegebenen Level von 95% aufweisen. Für den  $gsPAF(E_2)$  ist eine Überdeckungswahrscheinlichkeit von 86,80% zu beobachten (ausgenommen sind wieder die KI-Methoden Bootstrap Studentisiert und BCa). Die beobachtete Liberalität löst sich mit steigendem  $N$  in Richtung der vorgegebenen Überdeckungswahrscheinlichkeit auf. Für die Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_3$  wird diese Eigenschaft nicht beobachtet, die Überdeckungswahrscheinlichkeiten liegen für alle  $N$  nahe am vorgegebenen Level.

Die Performanz der KI-Methoden für die MBH-Methode ist auch in diesem Beispiel wieder aufgrund der Verzerrungen in der Punktschätzung schlecht. Die beobachtete Überdeckungswahrscheinlichkeit des  $PAF^{sum}$  konvergiert aufgrund der Verzerrung der Punktschätzungen mit steigenden  $N$  gegen Null. Analoge Ergebnisse sind für den  $gsPAF(E_r)$  zu beobachten.

Overshooting tritt bei  $N = 500$  für Bootstrap Basic in 0,1% (MF, MBI) und 0,006% (MBH) der Simulationen, sowie für Bootstrap Studentisiert in 0,05% (MF, MBI) und 0,02% (MBH) der Simulationen auf. Ab  $N = 1000$  wird kein Overshooting mehr beobachtet.

Die Fehlerraten für Bootstrap BCa liegen bei 18,75% für  $N = 500$  und sinken mit steigender Stichprobengröße auf 13,54% für  $N = 1000$  und 0% für  $N > 1000$ . Die Fehlerraten für die Jackknife-KI liegen bei 0,012% für  $N = 500$  und sinken mit steigender Stichprobengröße auf 0,008% für  $N = 1000$  und 0% für  $N > 1000$ .



**Abbildung 8.24:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellfrei - Konfidenzintervallweite.

# 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

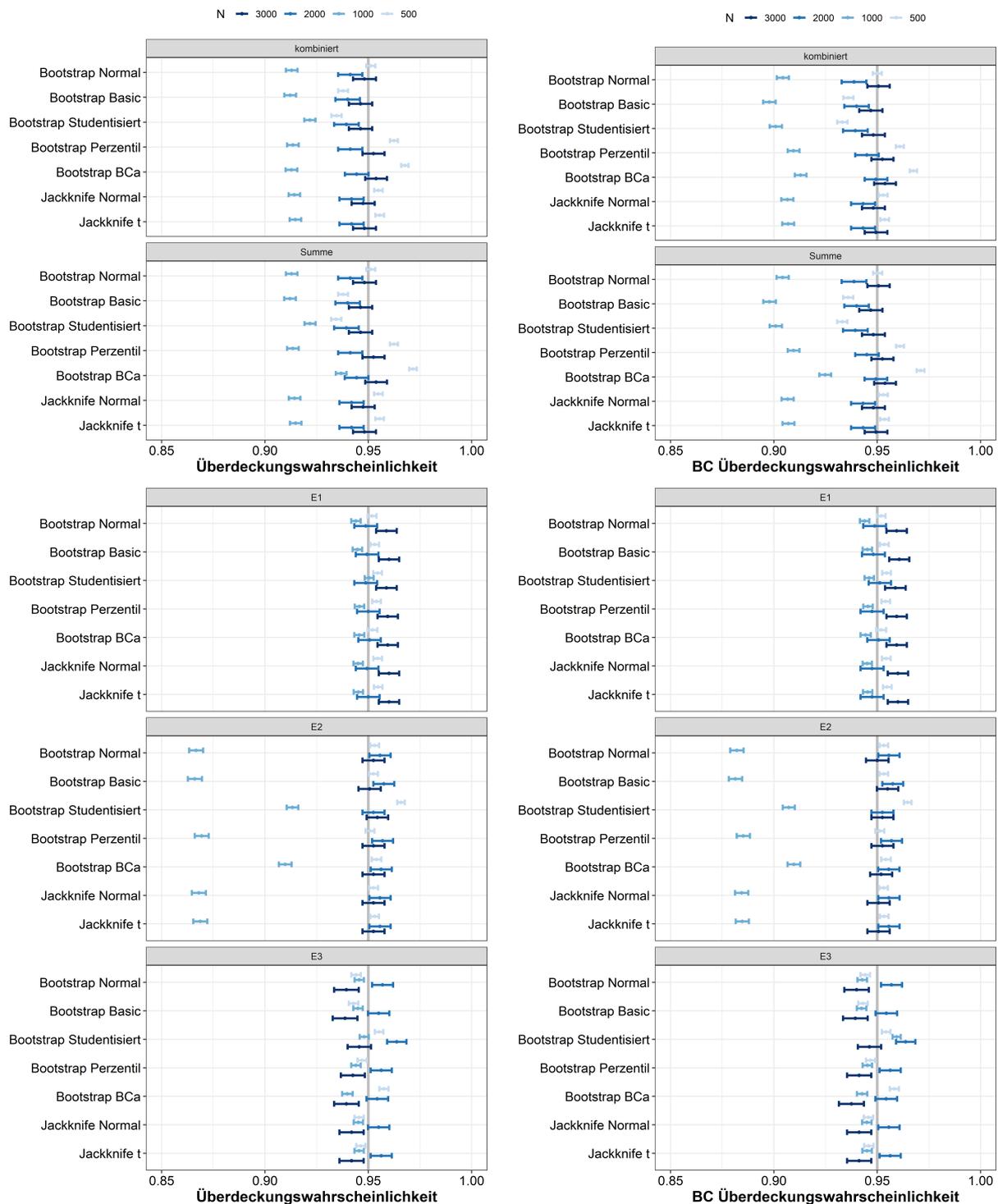
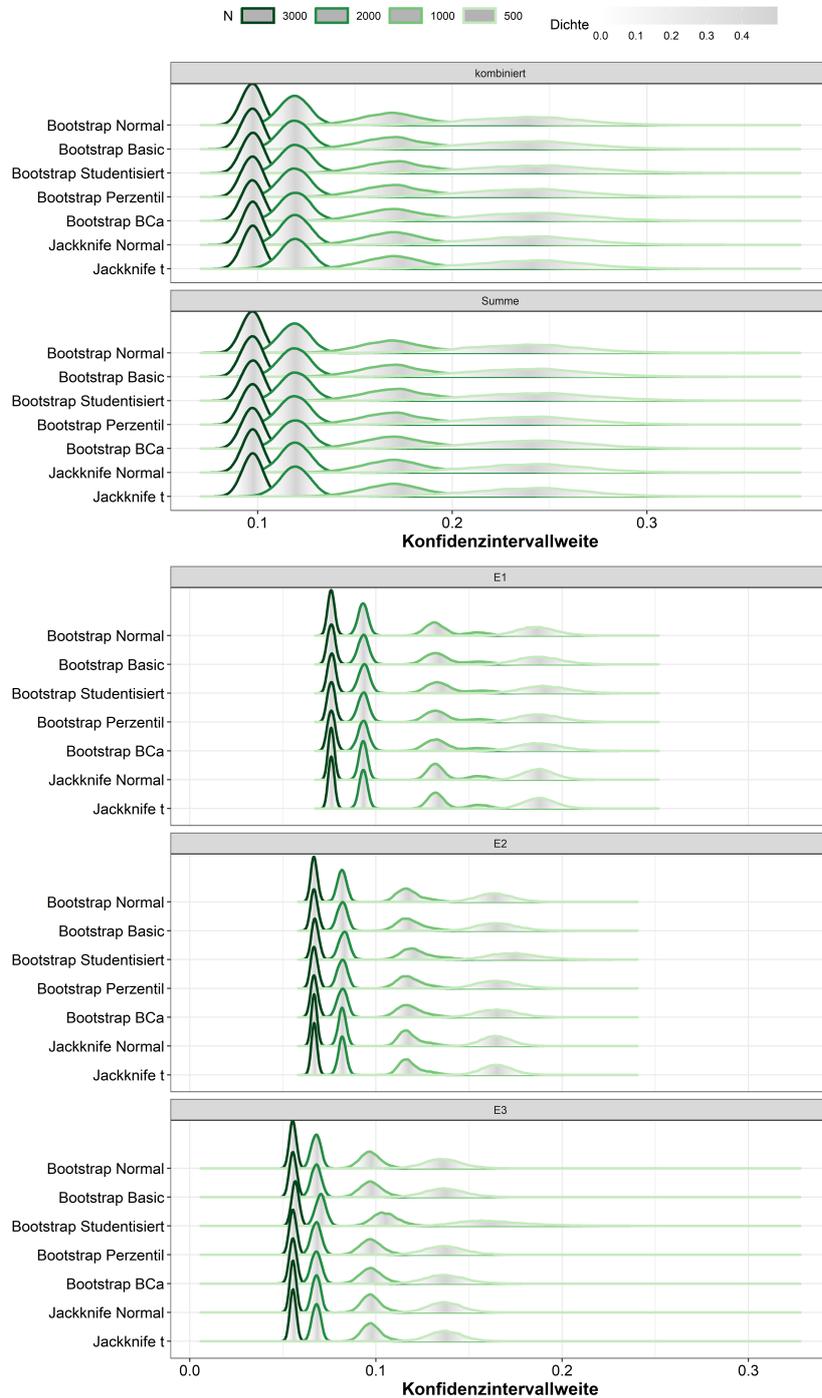
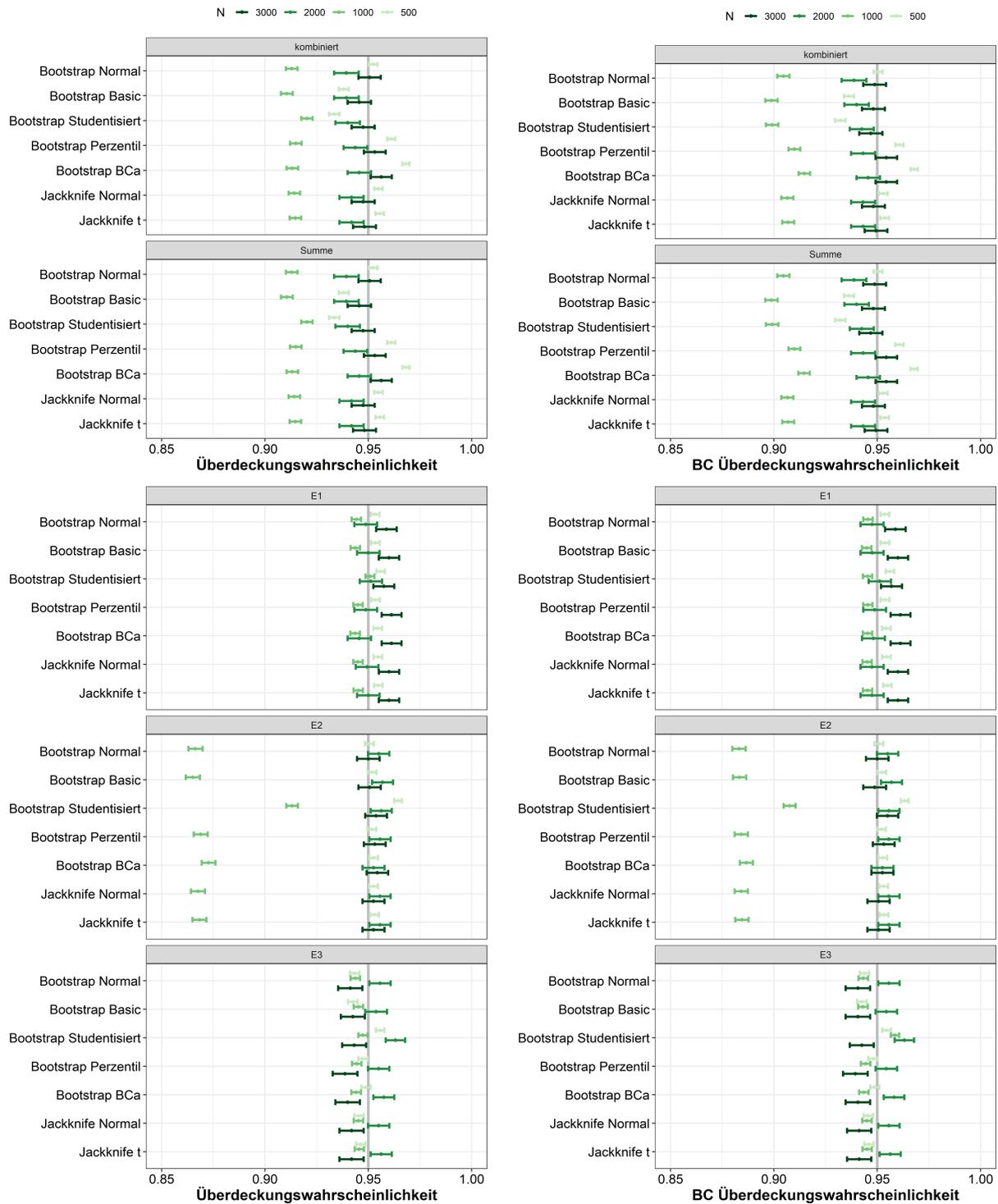


Abbildung 8.25: Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellfrei - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).

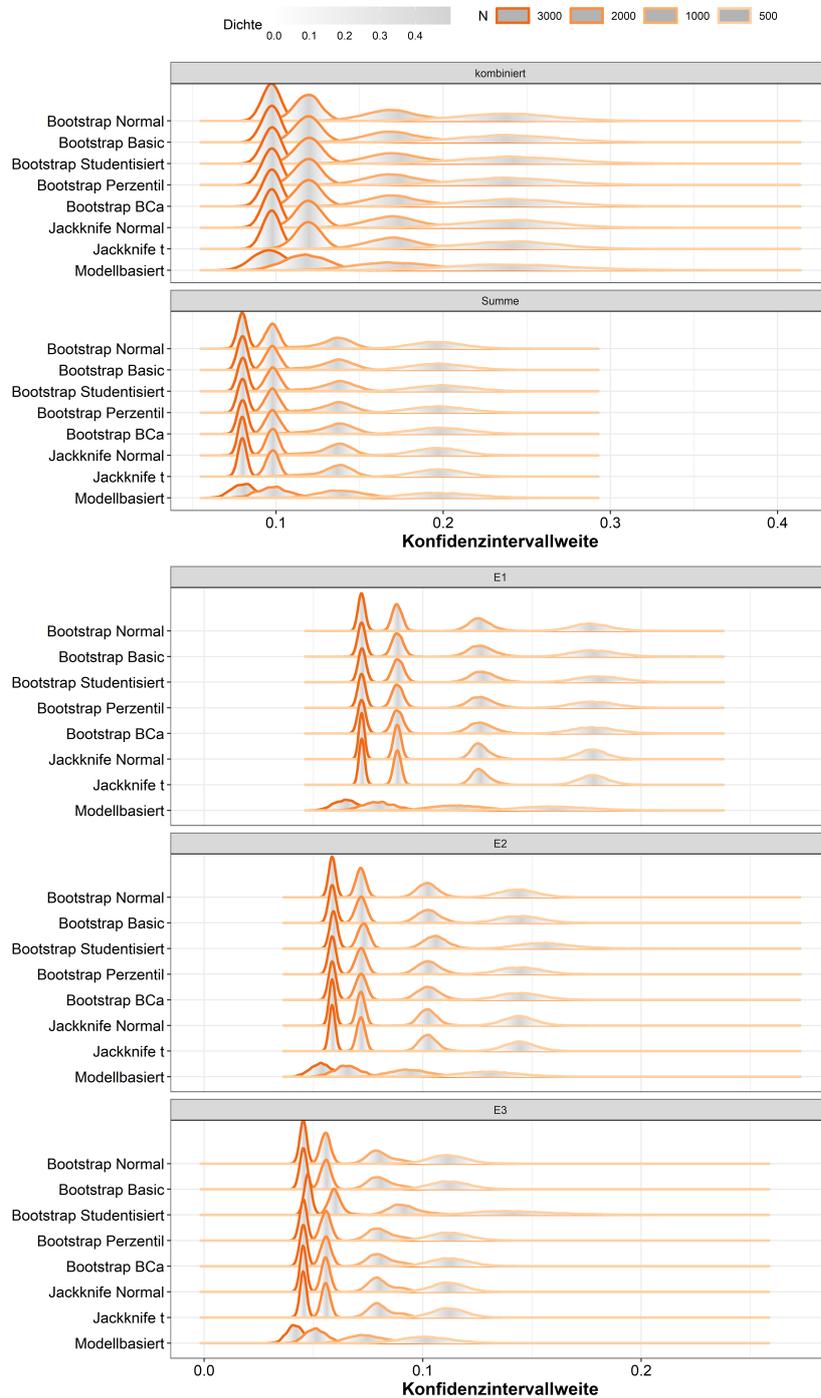


**Abbildung 8.26:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellbasierter mit Interaktionen - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

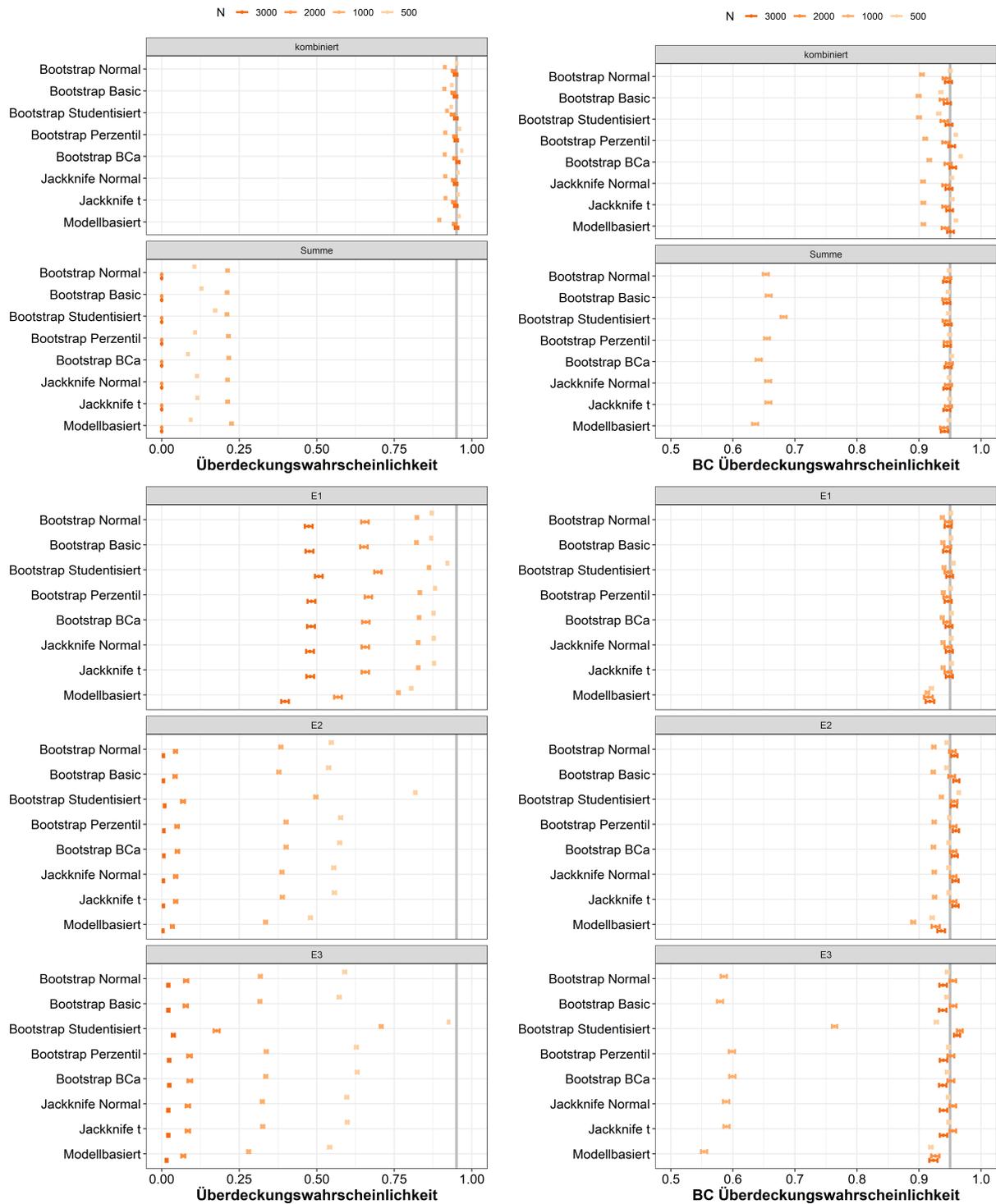


**Abbildung 8.27:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellbasiert mit Interaktionen - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).



**Abbildung 8.28:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellbasiert mit Haupteffekten - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS



**Abbildung 8.29:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 8 - modellbasiert mit Haupteffekten - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).

### 8.3.3 Abhängigkeit vom Outcome-Mechanismus

#### 8.3.3.1 Datensituation 15

Die Ergebnisse der Simulationsstudie sind

- für die modellfreie Berechnung in den Abbildungen 8.30 und 8.31 sowie in der Tabelle B.60,
- für die modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen in den Abbildungen 8.32 und 8.33 sowie in der Tabelle B.61 und
- für die modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten ohne Interaktionsterme in den Abbildungen 8.34 und 8.35 sowie in der Tabelle B.62

dargestellt.

In dieser Datensituation liegt ein logistischer Outcome-Mechanismus ohne Interaktionen im Regressionsmodell vor.

Die KI-Weiten des  $PAF^{komb}$  sind vergleichbar mit denen aus Datensituation 1 und sinken mit steigender Stichprobengröße. Für den  $PAF^{komb}$  aus den Berechnungen MF, MBI und MBH liegt die mittlere KI-Weite für  $N = 500$  bei  $0,350 \pm 0,043$  (Min-Max 0,196 - 0,530), für  $N = 1000$  bei  $0,247 \pm 0,022$  (Min-Max 0,150 - 0,334), für  $N = 2000$  bei  $0,175 \pm 0,011$  (Min-Max 0,137 - 0,215) und für  $N = 3000$  bei  $0,143 \pm 0,007$  (Min-Max 0,119 - 0,171) für die KI-Methoden Bootstrap Normal und die beiden Jackknife-Methoden und minimal höher für Bootstrap Basic, Perzentil und BCa. Die Werte für Bootstrap Studentisiert liegen höher, nämlich für  $N = 500$  bei  $0,369 \pm 0,054$  (Min-Max 0,198 - 0,676), für  $N = 1000$  bei  $0,253 \pm 0,024$  (Min-Max 0,152 - 0,360), für  $N = 2000$  bei  $0,177 \pm 0,012$  (Min-Max 0,133 - 0,218) und für  $N = 3000$  bei  $0,144 \pm 0,008$  (Min-Max 0,118 - 0,176). Für den  $PAF^{sum}$  sind die Ergebnisse für MF und MBI identisch mit denen des  $PAF^{komb}$ .

Die KI-Weiten des  $PAF^{sum}$  aus der MBH-Methode zur Punktschätzung ist kleiner verglichen mit den KI-Weiten der anderen Punktschätzer (beispielsweise liegt die mittlere KI-Weite für  $N = 500$  bei  $0,231 \pm 0,025$  (Min-Max 0,146 - 0,325), für  $N = 1000$  bei  $0,163 \pm 0,013$  (Min-Max 0,114 - 0,215), für  $N = 2000$  bei  $0,115 \pm 0,006$  (Min-Max 0,092 - 0,140) und für  $N = 3000$  bei  $0,094 \pm 0,004$  (Min-Max 0,081 - 0,110) für die KI-Methoden Bootstrap Normal und die beiden Jackknife-Methoden und minimal höher für Bootstrap Basic, Perzentil und BCa sowie merkbar höher für Bootstrap Studentisiert.

Die KI-Weiten der  $gsPAF(E_r)$  steigen mit steigender Prävalenz und Effektstärke der Risikofaktoren an (beispielsweise für MBI, Bootstrap Perzentil,  $N = 500$ :  $0,164 \pm 0,018$ , Min-Max 0,096-0,235 ( $E_3$ ) und  $0,254 \pm 0,018$ , Min-Max 0,195-0,342 ( $E_1$ )). Sie sind außerdem kleiner für die MBH-Methode verglichen mit der MF- und der MBI-Methode (Bootstrap Perzentil,  $N = 500$ :  $0,133 \pm 0,012$ , Min-Max 0,087-0,191 ( $E_3$ ) und  $0,222 \pm 0,015$ , Min-Max 0,174-0,285 ( $E_1$ )).

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

Zwischen den drei Methoden zur Punktschätzung sind in diesem Datenbeispiel kaum Unterschiede in den Überdeckungswahrscheinlichkeiten zu beobachten, da die Parameter unverzerrt geschätzt werden.

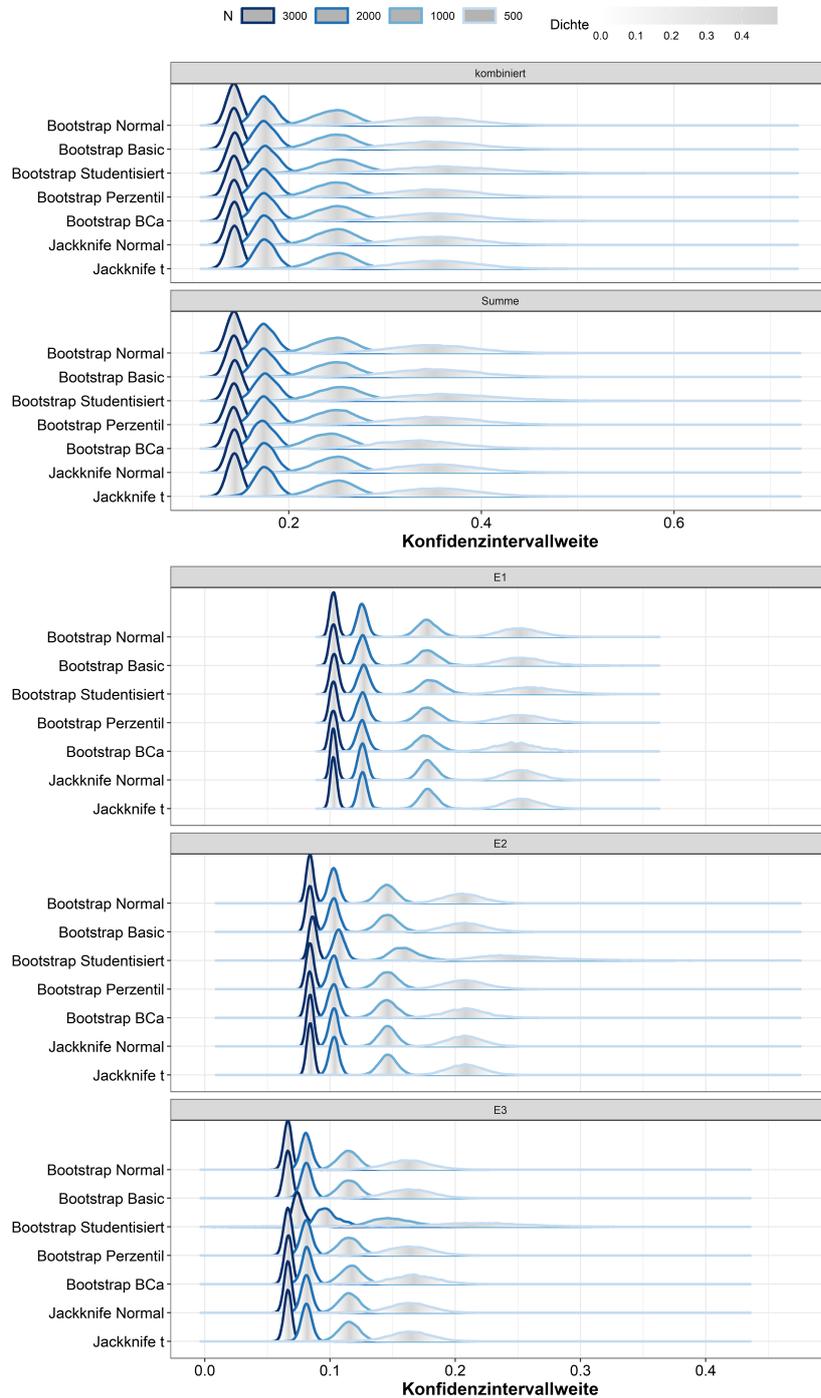
Es bestehen auch in dieser Datensituation wieder Unterschiede in der Überdeckungswahrscheinlichkeit unter den  $gsPAF(E_r)$ , nur dass in dieser Situation im Gegensatz zu den beiden vorangegangenen Situationen die Schätzungen für  $E_1$  etwas liberaler und für  $E_2$  und  $E_3$  etwas konservativer erfolgen.

Die KI-Methode Bootstrap Studentisiert hebt sich von den anderen mit Blick auf die Verteilung der KI-Weiten und auf die Überdeckungswahrscheinlichkeit ab. Die KI-Weiten sind für den  $PAF^{komb}$ , den  $PAF^{sum}$  und die  $gsPAF(E_r)$  etwas größer. In Bezug auf die Überdeckungswahrscheinlichkeiten ist kein eindeutiges Muster zwischen den Risikofaktoren zu erkennen. Die KI-Methode Bootstrap BCa zeigt ebenfalls in Bezug auf die Überdeckungswahrscheinlichkeiten kein eindeutiges Muster, hat jedoch ein anderes Verhalten als die übrigen KI-Methoden.

Die modellbasierten KI der MBH-Methode zur Punktschätzung sind für den  $PAF^{sum}$  konservativer und für die  $gsPAF(E_r)$  liberaler als die anderen Methoden.

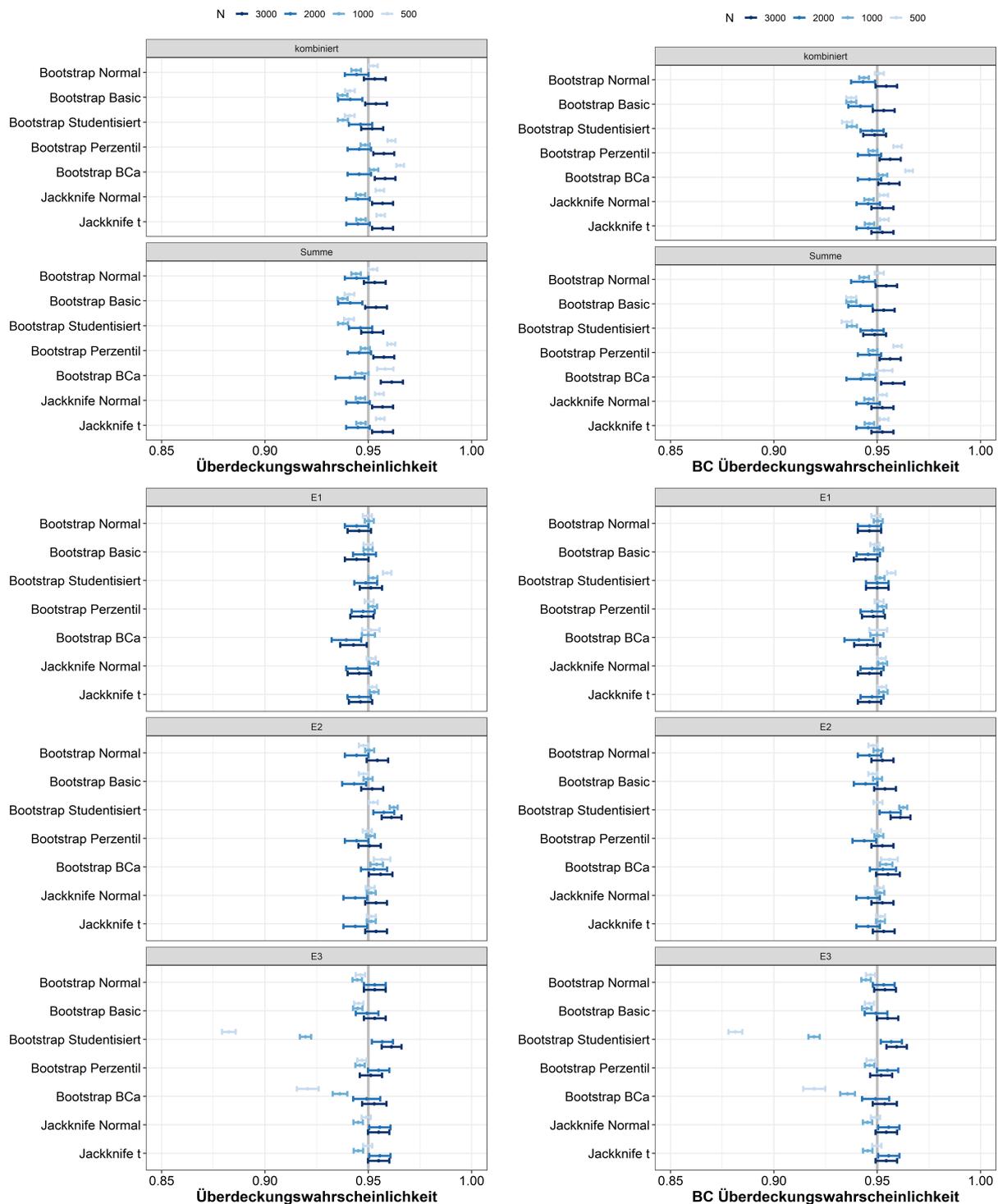
Overshooting tritt bei  $N = 500$  für Bootstrap Basic in 0,08% (MF), 0,01% (MBI) und 0,007% (MBH) der Simulationen, sowie für Bootstrap Studentisiert in 0,08% (MF), 0,1% (MBI) und 0,05% (MBH) der Simulationen auf. Ab  $N = 1000$  wird kein Overshooting mehr beobachtet.

Die Fehlerraten für Bootstrap Normal, Basic liegen bei 0,26% für  $N = 500$  und sinken mit steigender Stichprobengröße auf 0,08% für  $N = 1000$  und 0% für  $N > 1000$ . Die Fehlerraten für Bootstrap Studentisiert liegt für  $E_3$  bei 5,86% für  $N = 500$  und sinkt mit steigender Stichprobengröße auf 1,47% für  $N = 1000$  und 0% für  $N > 2000$ . Die Fehlerraten für Bootstrap BCa liegen bei 74,16% für  $N = 500$ , bei 52,77% für  $N = 1000$  und für  $N = 3000$  immerhin noch bei 3,06%. Die Fehlerraten für die Jackknife-KI liegen bei 1,45% für  $N = 500$  und sinken mit steigender Stichprobengröße auf 0,39% für  $N = 1000$  und bei etwa 0% für  $N > 1000$ . Die KI-Methoden Bootstrap Perzentil und Modellbasiert zeigen keine Fehlerraten.

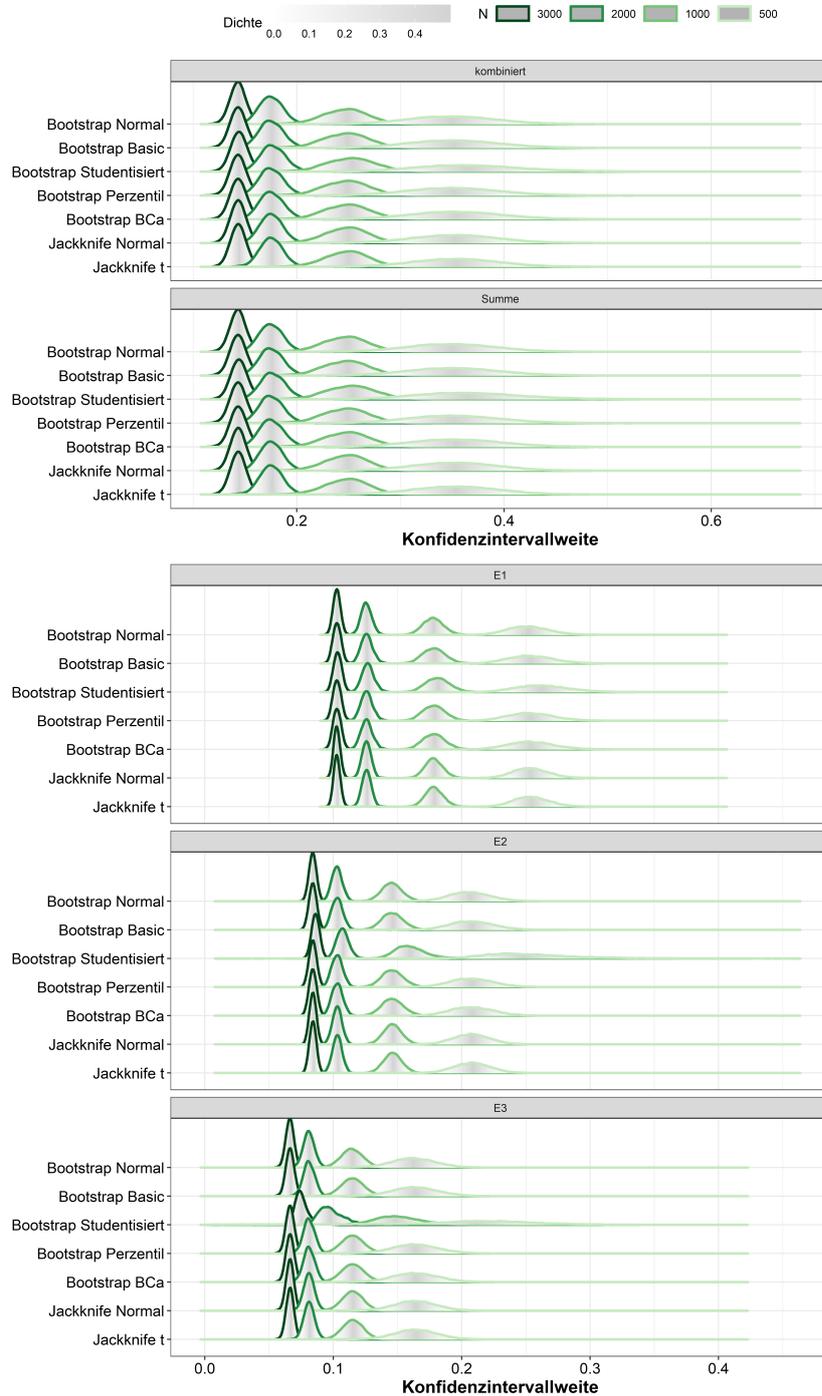


**Abbildung 8.30:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellfrei - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS



**Abbildung 8.31:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellfrei - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).

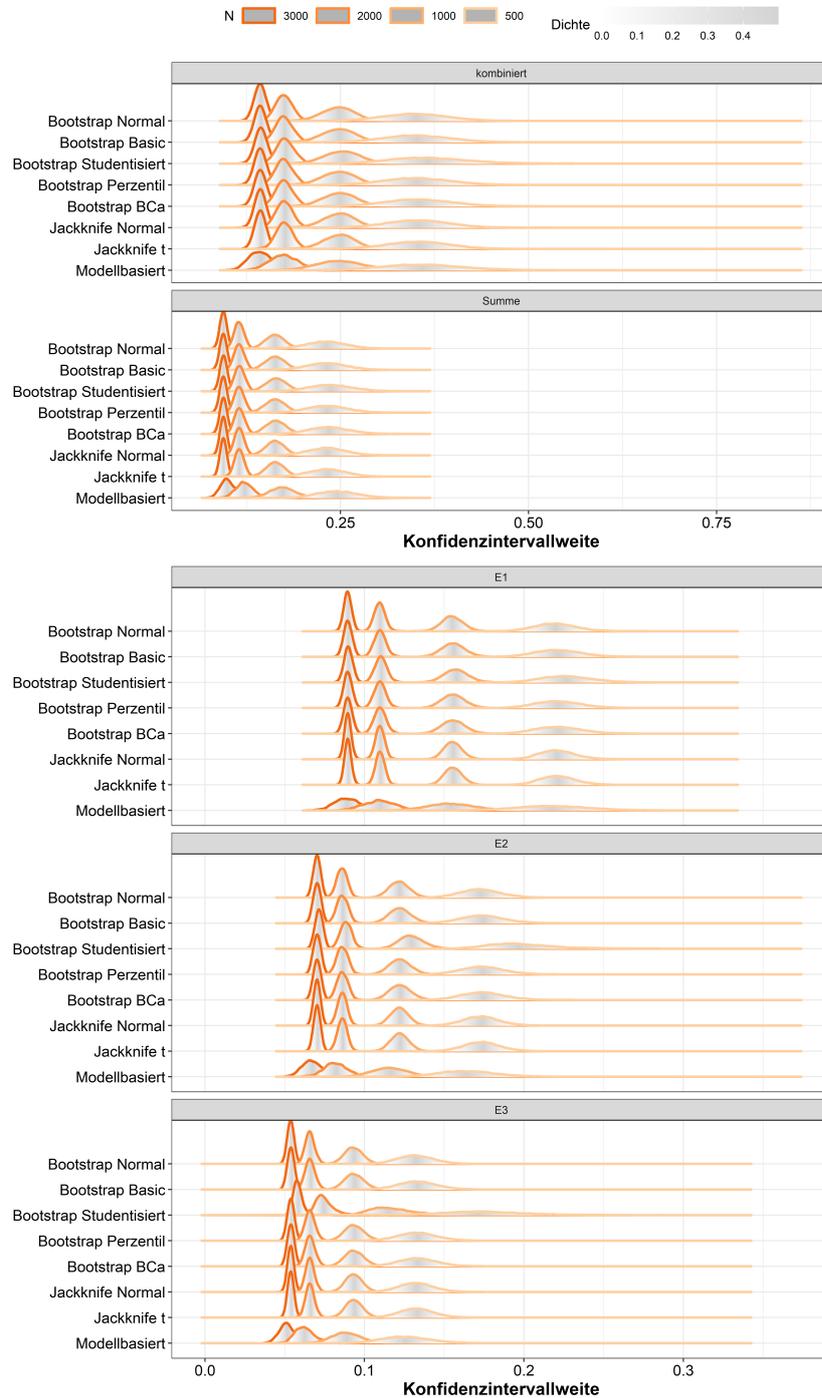


**Abbildung 8.32:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellbasiert mit Interaktionen - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

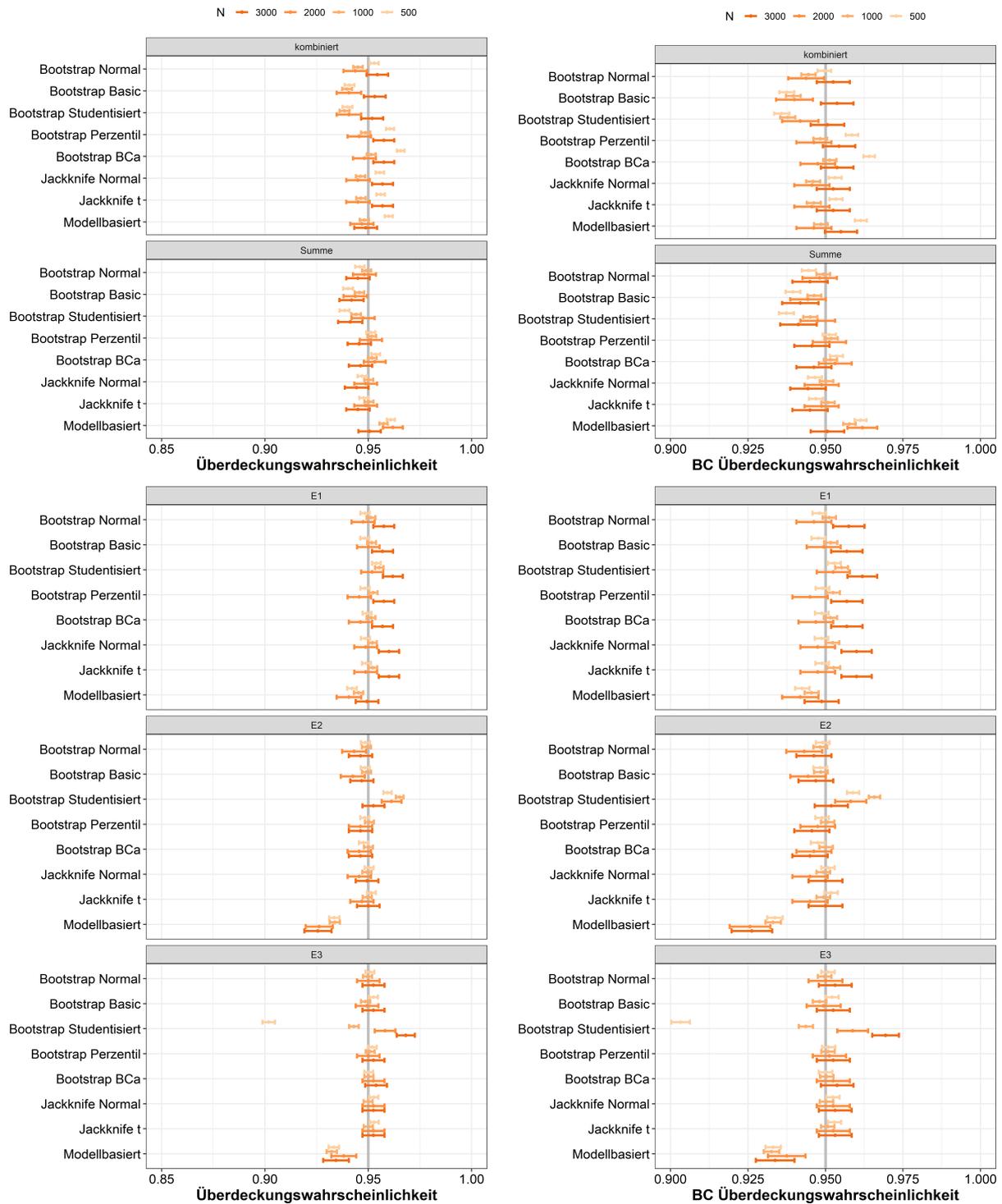


**Abbildung 8.33:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellbasiert mit Interaktionen - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).



**Abbildung 8.34:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellbasiert mit Haupteffekten - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS



**Abbildung 8.35:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 15 - modellbasiert mit Haupteffekten - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).

## 8.3.3.2 Datensituation 16

Die Ergebnisse der Simulationsstudie sind

- für die modellfreie Berechnung in den Abbildungen 8.36 und 8.37 sowie in der Tabelle B.63,
- für die modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen in den Abbildungen 8.38 und 8.39 sowie in der Tabelle B.64 und
- für die modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten ohne Interaktionsterme in den Abbildungen 8.40 und 8.41 sowie in der Tabelle B.65

dargestellt.

In dieser Datensituation liegt ein logistischer Outcome-Mechanismus mit Interaktionen im Regressionsmodell vor.

Die Verteilung der KI-Weiten ist wie zuvor nahezu identisch für alle Bootstrap- und Jackknife-Methoden für die Stichprobengrößen  $N = 500, 1000, 2000$  und  $3000$ . Die Schätzung der Konfidenzintervalle erfolgt im Vergleich zu Datensituation 1 mit einer besseren und im Vergleich zu Datensituation 8 mit einer schlechteren Performanz bezogen auf die KI-Weite. Die KI-Weiten sinken mit steigender Stichprobengröße. Für den  $PAF^{komb}$  aus den Berechnungen MF, MBI und MBH liegt die mittlere KI-Weite für  $N = 500$  bei  $0,303 \pm 0,037$  (Min-Max  $0,187 - 0,450$ ), für  $N = 1000$  bei  $0,214 \pm 0,019$  (Min-Max  $0,128 - 0,278$ ), für  $N = 2000$  bei  $0,151 \pm 0,009$  (Min-Max  $0,118 - 0,181$ ) und für  $N = 3000$  bei  $0,124 \pm 0,006$  (Min-Max  $0,098 - 0,144$ ) für die KI-Methoden Bootstrap Normal, Basic, Perzentil sowie für die beiden Jackknife-Methoden und minimal höher für Bootstrap Studentisiert und BCa, wobei sich die Verteilungen mit steigenden  $N$  wieder den Verteilungen der anderen Methoden annähern. Für den  $PAF^{sum}$  sind die Ergebnisse für MF und MBI identisch mit denen des  $PAF^{komb}$ .

Die Verteilungen der KI-Weiten unterscheiden sich zwischen den Risikofaktoren und haben die größten Werte für  $E_1$  (beispielsweise mittlere KI-Weite für Bootstrap Perzentil für  $N = 500$  bei  $0,221 \pm 0,015$  (Min-Max  $0,171 - 0,282$ ), für  $N = 1000$  bei  $0,155 \pm 0,007$  (Min-Max  $0,133 - 0,185$ ), für  $N = 2000$  bei  $0,110 \pm 0,004$  (Min-Max  $0,098 - 0,123$ ) und für  $N = 3000$  bei  $0,090 \pm 0,002$  (Min-Max  $0,082 - 0,098$ ), gefolgt von  $E_2$  (für  $N = 500$  bei  $0,180 \pm 0,014$  (Min-Max  $0,129 - 0,257$ ), für  $N = 1000$  bei  $0,127 \pm 0,007$  (Min-Max  $0,104 - 0,160$ ), für  $N = 2000$  bei  $0,090 \pm 0,003$  (Min-Max  $0,079 - 0,102$ ) und für  $N = 3000$  bei  $0,073 \pm 0,002$  (Min-Max  $0,066 - 0,081$ )) und die kleinsten Werte für  $E_3$  (für  $N = 500$  bei  $0,144 \pm 0,015$  (Min-Max  $0,087 - 0,199$ ), für  $N = 1000$  bei  $0,102 \pm 0,007$  (Min-Max  $0,072 - 0,128$ ), für  $N = 2000$  bei  $0,072 \pm 0,004$  (Min-Max  $0,059 - 0,085$ ) und für  $N = 3000$  bei  $0,058 \pm 0,002$  (Min-Max  $0,050 - 0,066$ )). Die KI-Weiten sind größer im Vergleich zu Datensituation 8.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

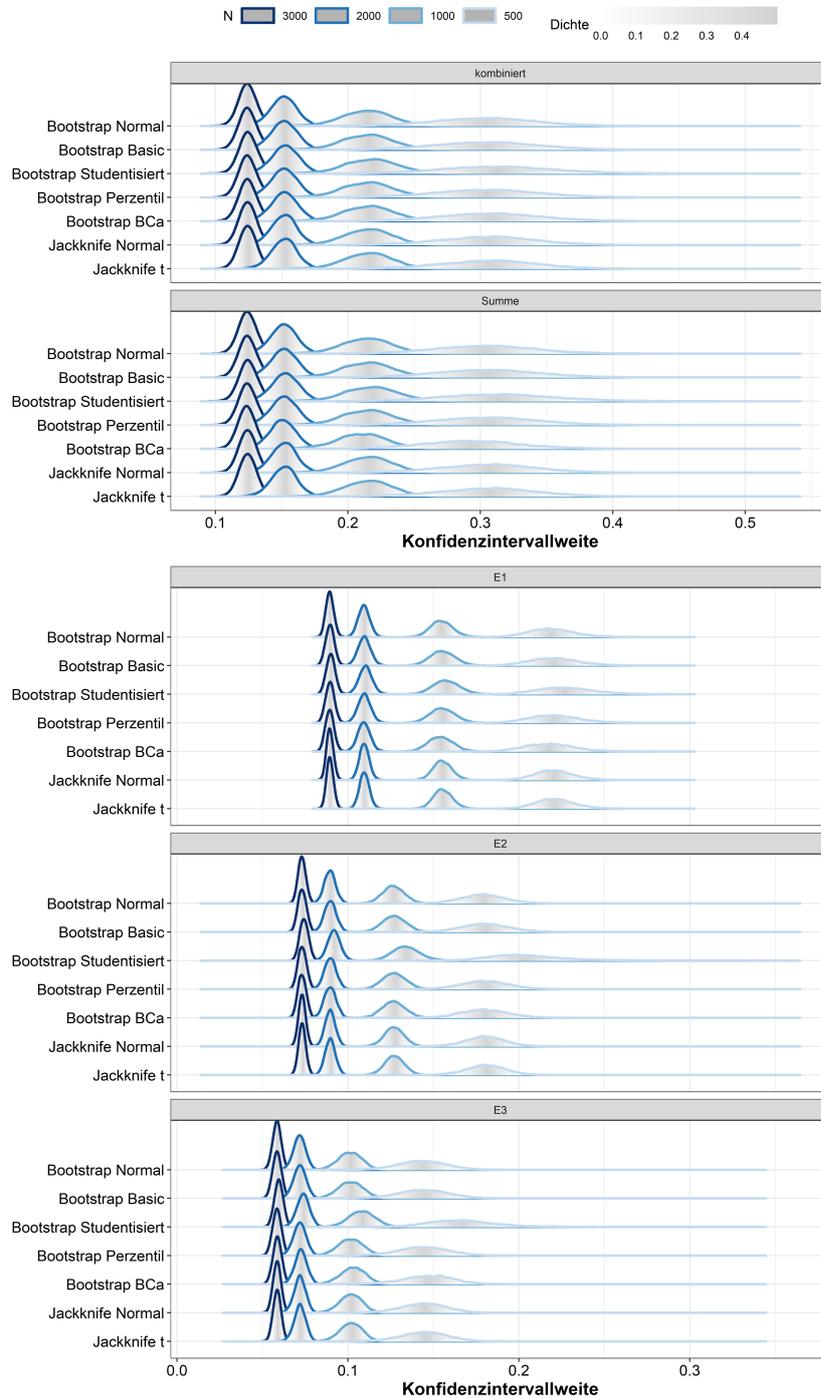
Die KI-Methoden für die MBH-Punktschätzer zeigt auch in diesem Beispiel wieder aufgrund der Verzerrungen in der Punktschätzung eine schlechte Performanz, insbesondere für die  $gsPAF(E_2)$ ,  $gsPAF(E_3)$  und den  $PAF^{sum}$ . Die beobachteten Überdeckungswahrscheinlichkeiten konvergieren aufgrund der Verzerrung der Punktschätzungen mit steigenden  $N$  gegen Null.

In dieser Datensituation zeigen die KI-Methoden für  $N = 500$  nicht mehr die in Datensituation 1 beobachtete Konservativität und auch nicht die in Datensituation 8 beobachtete Liberalität für  $N = 1000$ .

Während die Überdeckungswahrscheinlichkeiten aller KI-Methoden für alle Punktschätzer für  $N = 2000$  zur Liberalität neigen, erscheinen sie für  $N = 3000$  eher leicht konservativ.

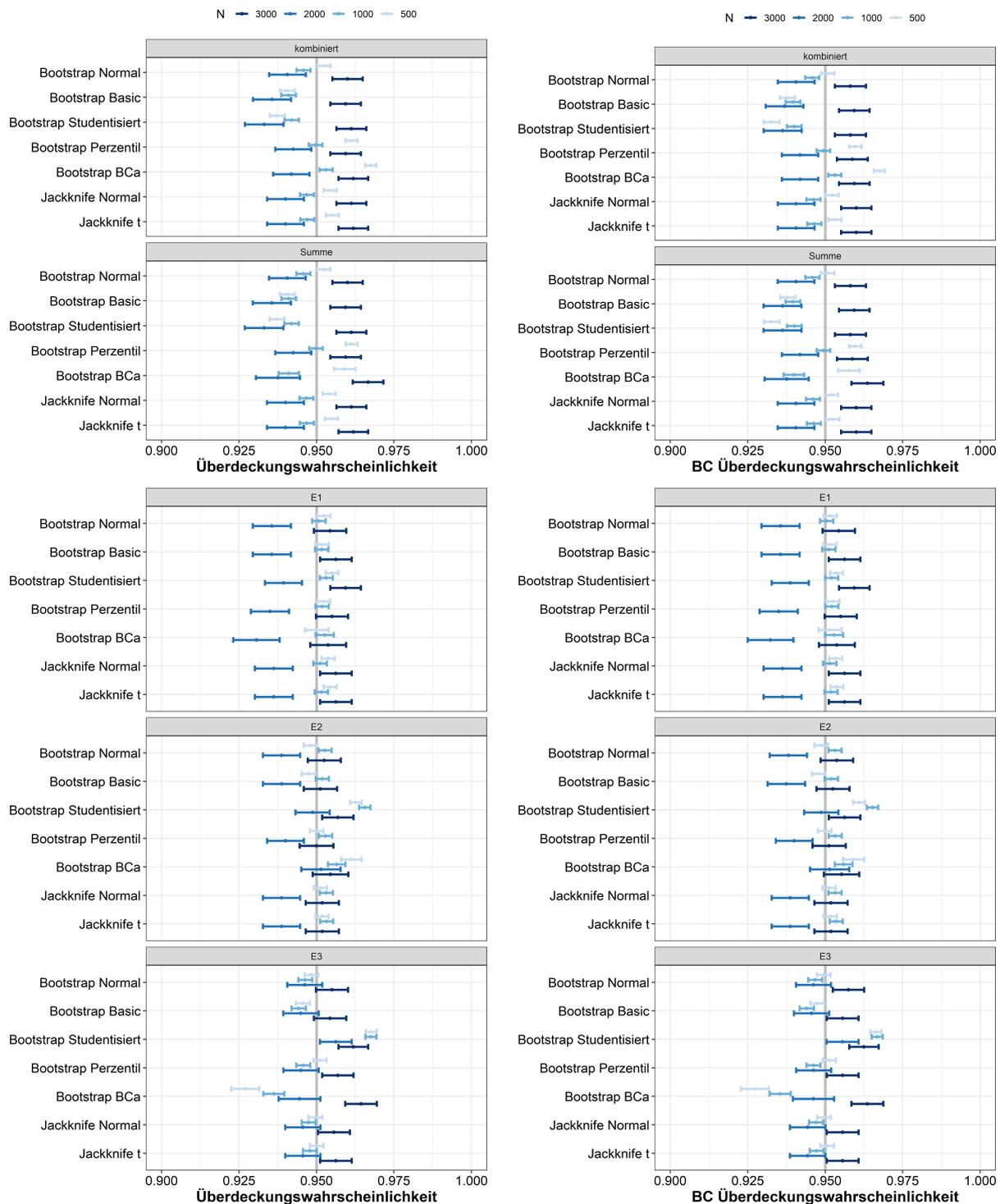
Overshooting tritt bei  $N = 500$  für Bootstrap Basic in 0,1% (MF, MBI) und 0,006% (MBH) der Simulationen, sowie für Bootstrap Studentisiert in 0,7% (MF, MBI) und 0,03% (MBH) der Simulationen auf. Ab  $N = 1000$  wird kein Overshooting mehr beobachtet.

Die Fehlerraten für Bootstrap Normal, Basic und Studentisiert liegen bei 0,20% für  $N = 500$  und sinken mit steigender Stichprobengröße auf 0,08% für  $N = 1000$  und  $\leq 0,01\%$  für  $N > 1000$ . Die Fehlerraten für Bootstrap BCa liegen bei 66,72% für  $N = 500$ , bei 48,26% für  $N = 1000$  und für  $N = 3000$  noch bei 2,81%. Die Fehlerraten für die Jackknife-KI liegen bei 1,36% für  $N = 500$  und sinken mit steigender Stichprobengröße auf 0,31% für  $N = 1000$  und bei  $\leq 0,01\%$  für  $N > 1000$ . Die KI-Methoden Bootstrap Perzentil und Modellbasiert zeigen keine Fehlerraten.

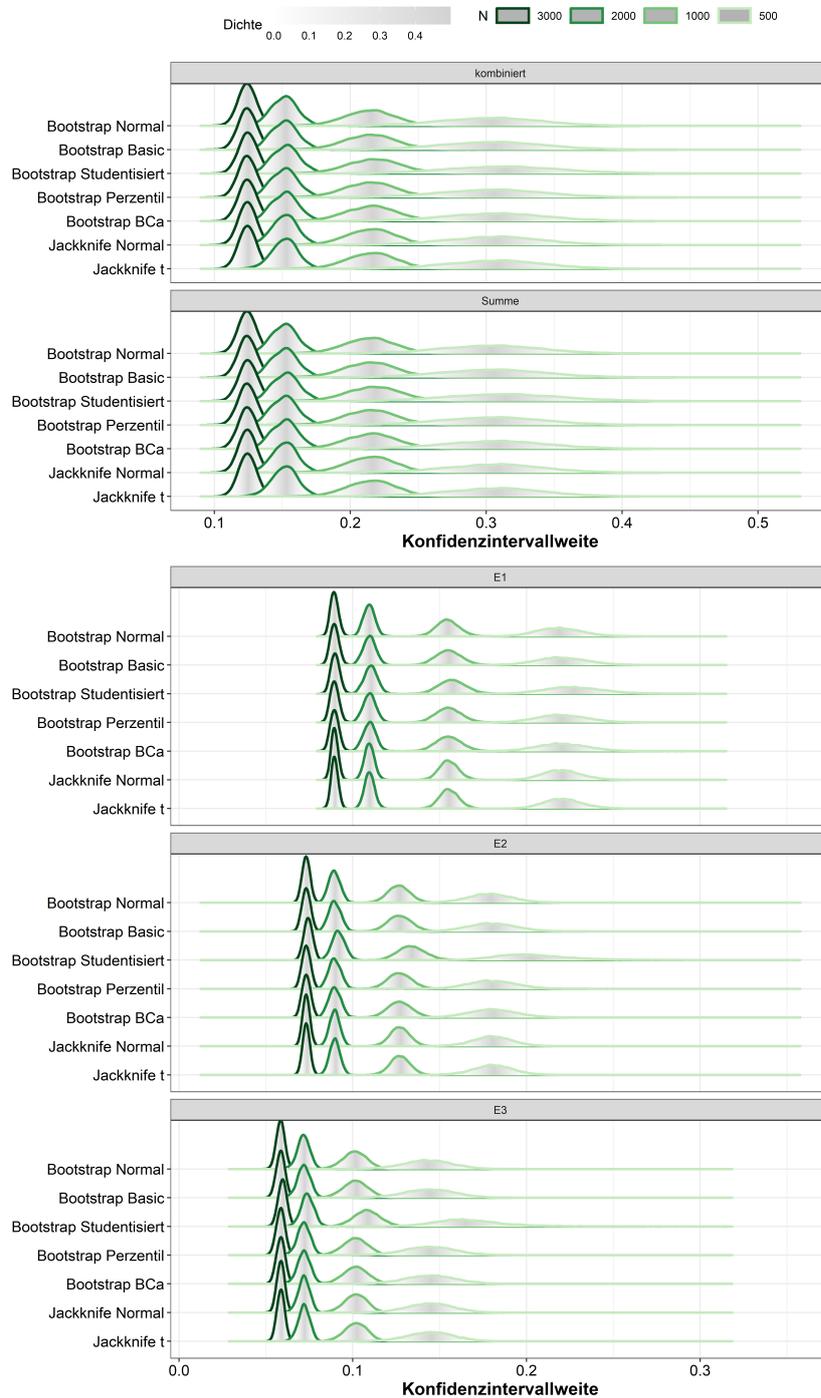


**Abbildung 8.36:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellfrei - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONSS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

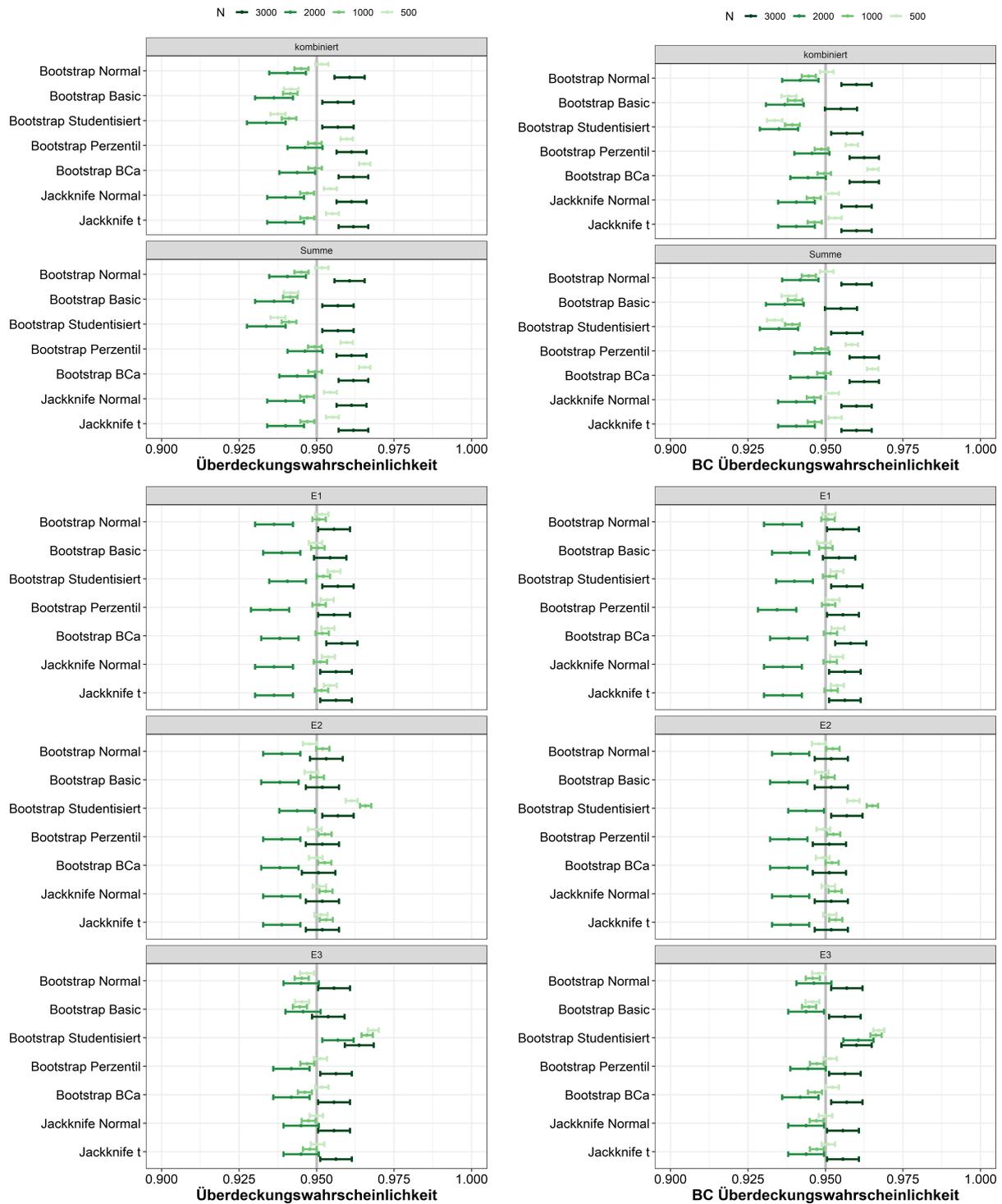


**Abbildung 8.37:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellfrei - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).

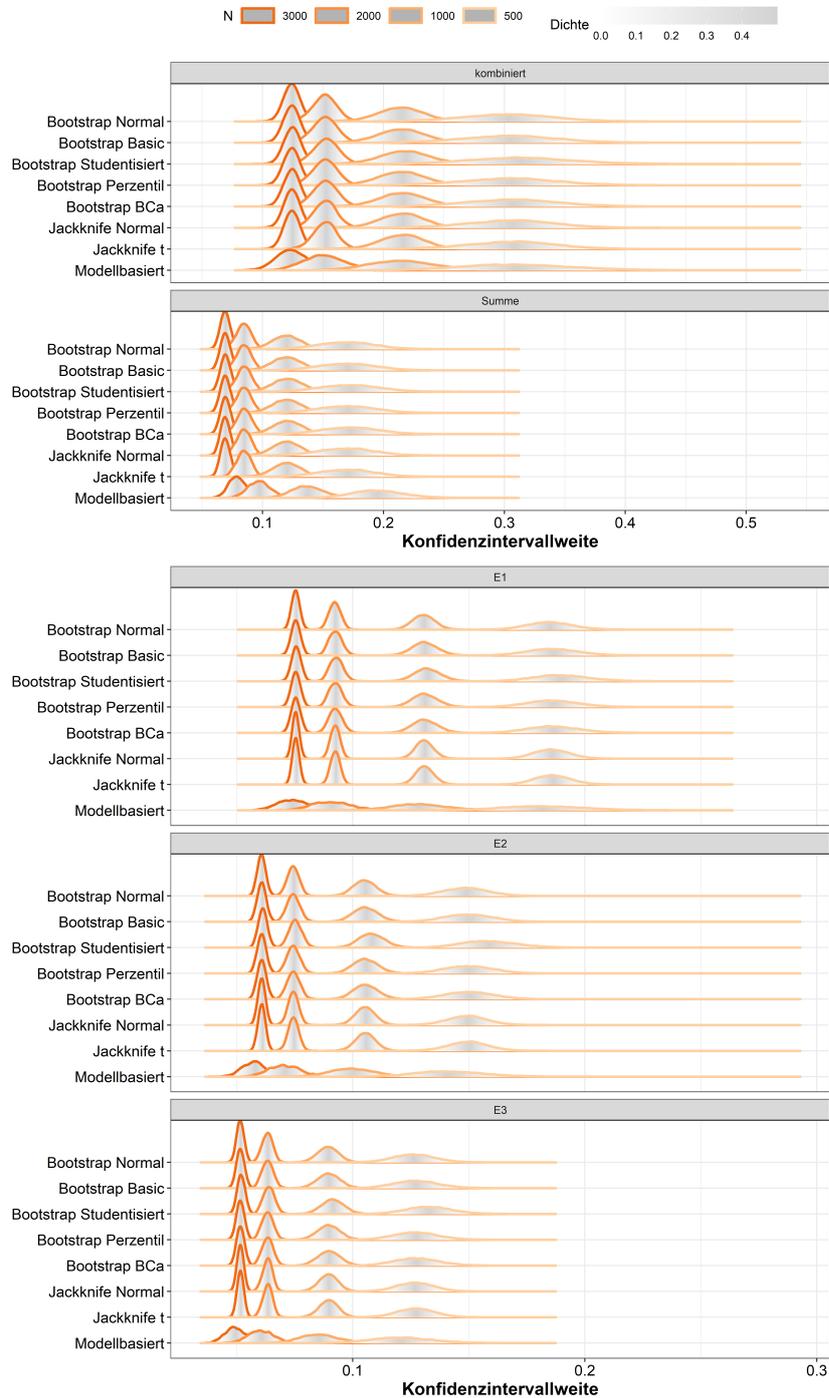


**Abbildung 8.38:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellbasiert mit Interaktionen - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

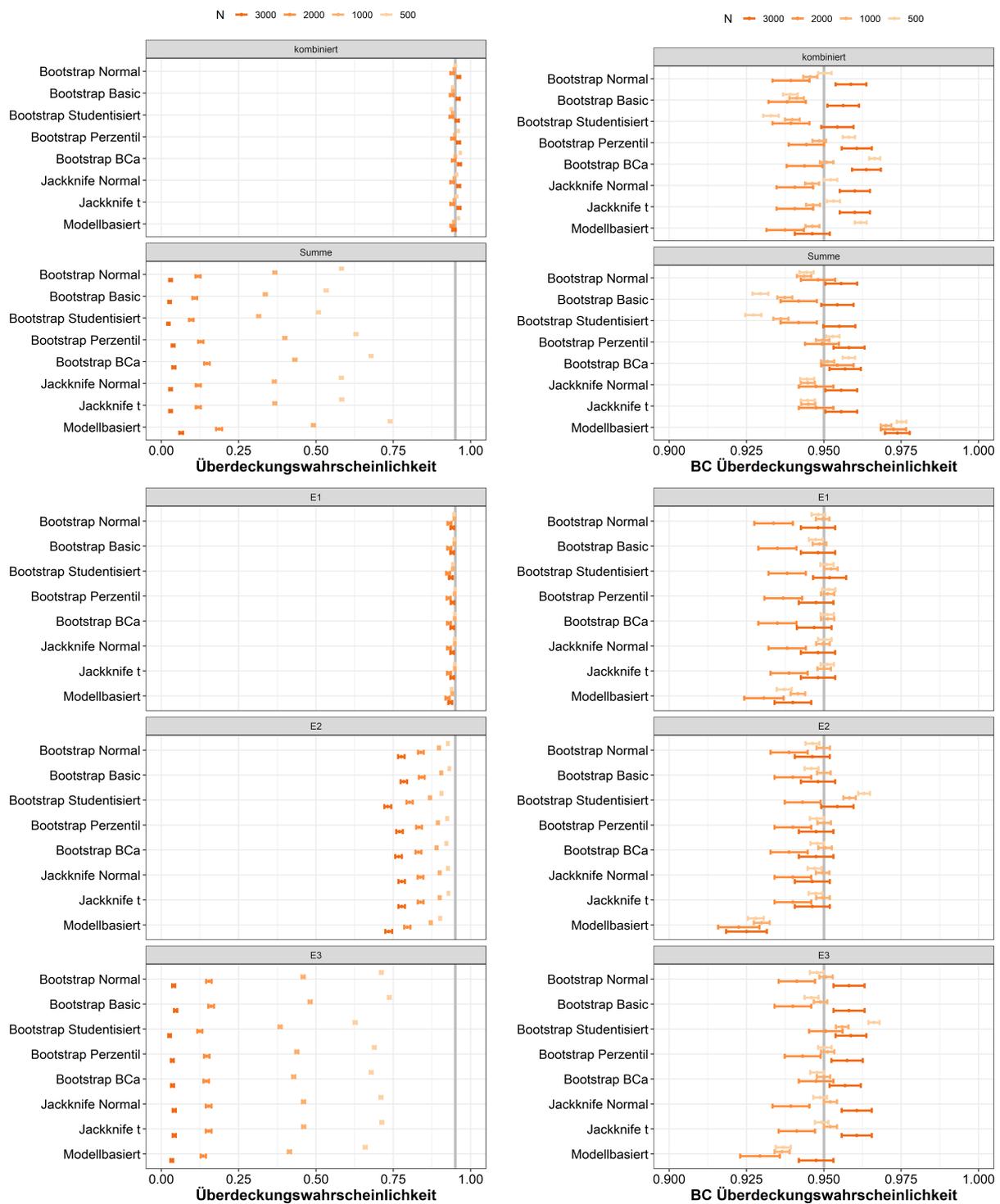


**Abbildung 8.39:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellbasiert mit Interaktionen - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).



**Abbildung 8.40:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellbasiert mit Haupteffekten - Konfidenzintervallweite.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS



**Abbildung 8.41:** Performanzmaße Intervallschätzer - Situation 16 - modellbasiert mit Haupteffekten - Überdeckungswahrscheinlichkeit (links) und Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit (rechts).

### 8.3.4 Zusammenfassung Performanz der Konfidenzschätzer

Performanz der KI-Methoden wurde in den vorangegangenen Abschnitten nach Datensituation, Methode der Punktschätzung und zu schätzendem Parameter aufgeschlüsselt dargestellt.

Es zeigte sich eine starke Abhängigkeit der Überdeckungswahrscheinlichkeit vom Bias der Punktschätzer (Situationen 1, 8 und 16). Die KI-Weite war abhängig von der Präzision des Punktschätzers, die durch die Stichprobengröße sowie die Prävalenz und Effektstärke des Risikofaktors beeinflusst wird.

Die Methoden Bootstrap Basic und Studentisiert zeigten im Vergleich zu den anderen Resamplingmethoden schwächere Ergebnisse in Bezug auf Überdeckungswahrscheinlichkeit und KI-Weite insbesondere bei kleineren Stichprobengrößen. Die modellbasierte KI-Methode des MBH-Punktschätzers zeigte eine kürzere KI-Weite in Verbindung mit liberalen Tendenzen in der Überdeckungswahrscheinlichkeit.

Die Ergebnisse der Überdeckungswahrscheinlichkeit und KI-Weite sind für alle Datensituationen, Methoden der Punktschätzung und Schätzparameter zusammengefasst für die KI-Methoden dargestellt (siehe Abbildung 8.42). Ausgeschlossen sind die durch Missspezifikation des Modells verzerrten Parameterschätzer.

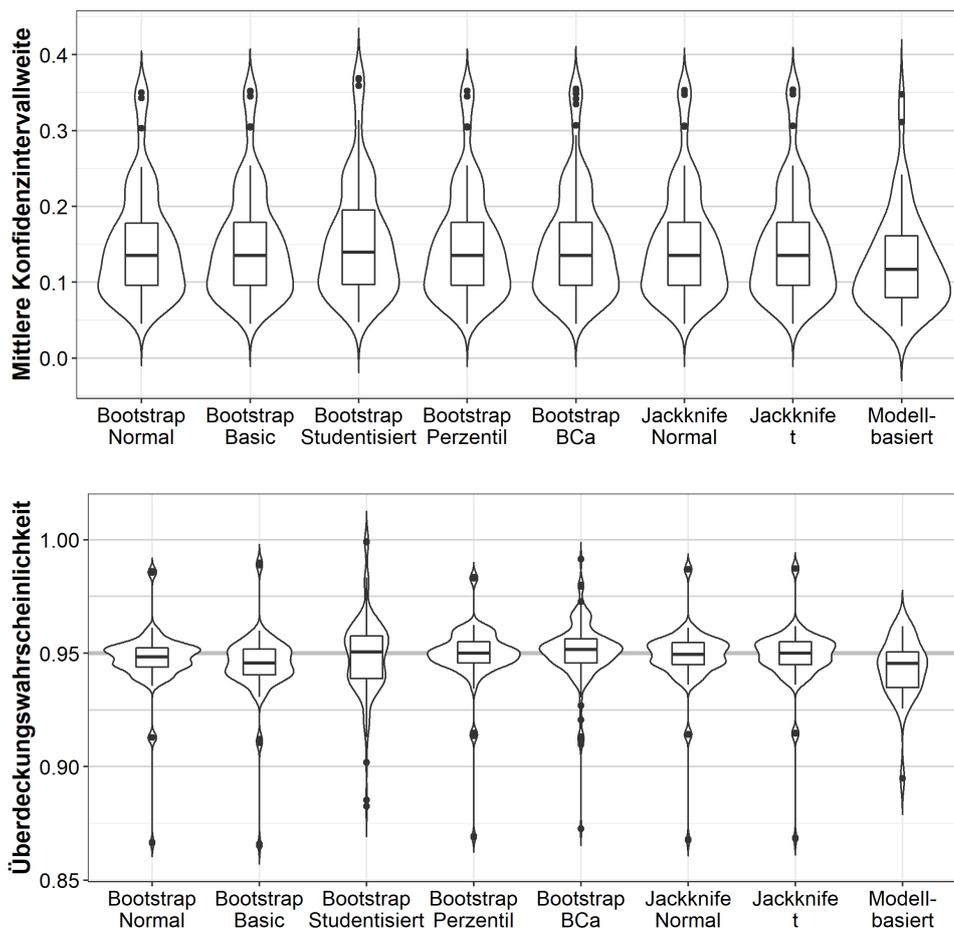
Die Methoden Bootstrap Normal, Perzentil, BCa sowie Jackknife Normal und  $t$  zeigen vergleichbar gute Ergebnisse in der KI-Weite und der Überdeckungswahrscheinlichkeit. Die KI-Methode Bootstrap Normal tendiert zur Unterschreitung des 95%-Levels, wie am Median des Boxplots zu erkennen ist. Die KI-Methode Bootstrap BCa tendiert zur Überschreitung des 95%-Levels. Insgesamt sind diese Abweichungen vom vorgegebenen Konfidenzlevel als gering einzuschätzen. Die Tendenz der Methode Bootstrap Studentisiert zu einer höheren KI-Weite resultiert in einer höheren Varianz der Überdeckungswahrscheinlichkeit und damit in größeren Abweichungen vom vorgegebenen Konfidenzniveau.

Die kürzere Konfidenzintervallweite der modellbasierten KI-Methode resultiert in einer geringeren Überdeckungswahrscheinlichkeit als das Konfidenzniveau vorgibt.

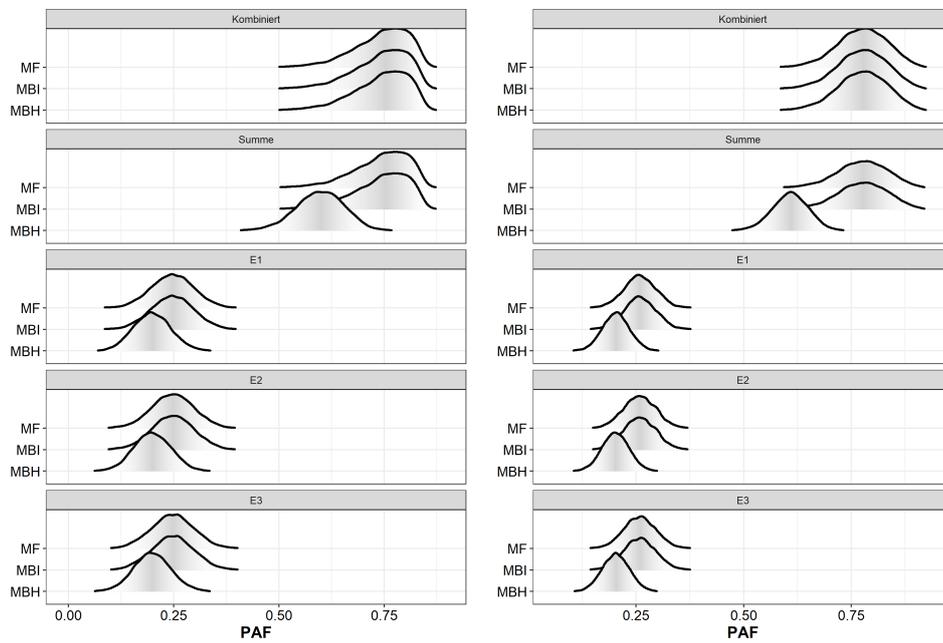
Hohe Fehlerraten und Overshoot wurden beobachtet bei Bootstrap Studentisiert, Basic und BCa. Die Verteilungen der Punktschätzer für  $N = 500$  und  $N = 1000$  ist in Abbildung 8.43 beispielhaft an Datensituation 1 dargestellt. Für  $N = 500$  sind die risikofaktorspezifischen Punktschätzer des  $gsPAF(E_r)$  für  $NSim = 10.000$  Simulationsschritte normalverteilt und die Punktschätzer des  $PAF^{komb}$  sowie des  $PAF^{sum}$  leicht unsymmetrisch. Für  $N = 1000$  ist für alle Parameter eine Normalverteilung zu beobachten.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATION-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---



**Abbildung 8.42:** Zusammenfassung Intervallschätzer - Mittlere Konfidenzintervallweite (oben) und Überdeckungswahrscheinlichkeit (unten).



**Abbildung 8.43:** Verteilung der Punktschätzer aus Datensituation 1 -  $N = 500$  (links) und  $N = 1000$  (rechts).

## 8.4 Laufzeitanalyse

Die Programme der Simulationsstudie benötigen, je nach Datensituation, unterschiedliche Laufzeiten. Für die nachfolgende Laufzeitanalyse wurde das *R*-Paket *profvis* verwendet [273].

Die Laufzeiten für einen Simulationsschritt sind in den Tabellen 8.3 und 8.4 für die Punkt- und Konfidenzintervallschätzung in Situationen mit jeweils drei und fünf Risikofaktoren dargestellt.

**Tabelle 8.3:** Laufzeit der Berechnungen für die modellbasierte und modellfreie Schätzung des gsPAF für drei Risikofaktoren (in Sekunden).

$N$	Punktschätzung	Konfidenzintervallschätzung			
		Bootstrap	Jackknife	Model	
500	MF	0,088	6,068	5,404	-
	MBH	1,246	13,072	21,170	2,448
	MBI	1,268	10,787	10,169	-
1000	MF	0,088	13,568	11,701	-
	MBH	1,284	36,790	43,876	2,892
	MBI	1,284	32,521	25,064	-
5000	MF	0,108	352,011	146,426	-
	MBH	1,511	1.411,543	1.302,571	11,289
	MBI	2,382	960,446	673,905	-
7500	MF	0,162	972,470	306,937	-
	MBH	1,536	3.391,095	2.802,396	16,196
	MBI	4,565	2.057,344	1.428,611	-

Bei den Berechnungen mit drei Risikofaktoren bleiben die Laufzeiten der modellfreien Berechnung für alle Stichprobengrößen unter einer Sekunde während die modellbasierten Ansätze bis zu etwa fünf Sekunden benötigen. Der modellbasierte Ansatz mit allen Interaktionen benötigt bei steigender Stichprobengröße das dreifache der Laufzeit des Ansatzes mit Haupteffekten ohne Interaktionen.

Die modellbasierte Methode zur Konfidenzintervallschätzung benötigt Laufzeiten von bis zu 16 Sekunden. Die resamplingbasierten Konfidenzintervallschätzer zeigen einen superlinearen Anstieg der Laufzeit, wobei der Jackknife-Ansatz bei steigender Stichprobengröße eine geringere Laufzeit (MBH für  $N = 7500$  etwa 47 Minuten) hat als der Bootstrap-Ansatz (MBH für  $N = 7500$  etwa 57 Minuten). Der modellbasierte Ansatz mit allen Interaktionen benötigt für drei Risikofaktoren eine geringere Laufzeit als der Ansatz mit Haupteffekten ohne Interaktionen.

Bei den Berechnungen mit fünf Risikofaktoren bleiben die Laufzeiten der modellfreien Berechnung für alle Stichprobengrößen ebenfalls unter einer Sekunde während die modellbasierten Ansätze bis zu etwa 6 Sekunden benötigen. Der modellbasierte Ansatz mit allen Interaktionen benötigt bei steigender Stichprobengröße das dreifache der Laufzeit des Ansatzes mit Haupteffekten ohne Interaktionen.

**Tabelle 8.4:** Laufzeit der Berechnungen für die modellbasierte und modellfreie Schätzung des gsPAF für fünf Risikofaktoren (in Sekunden).

$N$	Punktschätzung	Konfidenzintervallschätzung			
		Bootstrap	Jackknife	Model	
500	MF	0,037	23,574	11,764	-
	MBH	1,251	95,347	47,746	9,541
	MBI	2,351	842,124	421,896	-
1000	MF	0,081	28,026	24,873	-
	MBH	1,382	141,307	139,179	12,855
	MBI	2,289	950,665	1.023,569	-
5000	MF	0,058	67,765	214,755	-
	MBH	2,040	922,150	4.295,406	73,258
	MBI	6,304	2.192,133	10.146,260	-
7500	MF	0,070	100,042	413,663	-
	MBH	2,652	1.378,721	9.731,268	74,376
	MBI	4,531	2.903,313	20.415,600	-

Die modellbasierte Methode zur Konfidenzintervallschätzung benötigt Laufzeiten von bis zu 74 Sekunden. Die resamplingbasierten Konfidenzintervallschätzer zeigen einen superlinearen Anstieg der Laufzeit, wobei nun im Gegensatz zur Situation mit drei Risikofaktoren der Jackknife-Ansatz bei steigender Stichprobengröße eine höhere Laufzeit (MBH für  $N = 7500$  162 Minuten) hat als der Bootstrap-Ansatz (MBH für  $N = 7500$  22 Minuten). Der modellbasierte Ansatz mit allen Interaktionen benötigt für fünf Risikofaktoren etwas mehr als doppelte Laufzeit als der Ansatz mit Haupteffekten ohne Interaktionen.

Die Anzahl der Berechnungsschritte der modellbasierten Berechnung mit allen Interaktionen (umgesetzt mit der  $R$ -Funktion *averageAF()*) und der modellbasierten Berechnung ohne Interaktionen (umgesetzt mit der  $R$ -Funktion *getAF()* aus dem  $R$ -Paket *averisk*) unterscheidet sich (siehe Tabelle 8.5). In *averageAF()* werden alle  $R!$  Sequenzen des sequenziellen PAF berücksichtigt und somit  $R!$  Berechnungsschritte ausgeführt. In *getAF()* wird berücksichtigt, dass das sequenzielle PAF des  $r$ -ten Risikofaktors von den  $r - 1$  Risikofaktoren zuvor, aber nicht von deren Reihenfolge abhängig ist. Folglich werden nur  $2^{R-1} - 1$  Berechnungsschritte benötigt. Dennoch benötigt die modellbasierte Berechnung ohne Interaktionen für drei Risikofaktoren eine deutlich höhere Laufzeit als die modellbasierte Berechnung mit Interaktionen. Steigt jedoch die Anzahl der Risikofaktoren im Modell auf fünf an, so benötigt die modellbasierte Berechnung mit Interaktionen eine deutlich höhere Laufzeit als die modellbasierte Berechnung ohne Interaktionen.

Die vollständigen Programme für die Untersuchung der Performanz der Punktschätzung für drei Risikofaktoren benötigten für alle Stichprobenumfänge gemeinsam ( $N = 100 - 10.000$ ) mit jeweils  $NSim = 10.000$  Simulationsschritten etwa 30 Stunden Laufzeit.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONS-ASSOZIIERTEN RISIKOANTEILS

---

**Tabelle 8.5:** Anzahl der Berechnungsschritte der modellbasierten Berechnung des gsPAF basierend auf sequenziellen PAF mit Interaktionen ( $R!$ ) und ohne Interaktionen ( $2^{R-1} - 1$ ) für  $R = 1, \dots, 10$  Risikofaktoren.

$R$	$R!$	$2^{R-1} - 1$
1	1	0
2	2	1
3	6	3
4	24	7
5	120	15
6	720	31
7	5040	63
8	40320	127
9	362880	255
10	3628800	511

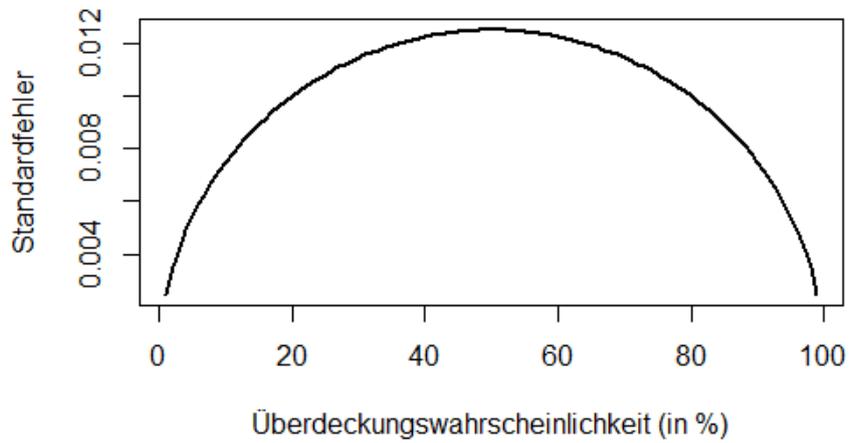
Aufgrund der superlinear steigenden Laufzeit der resamplingbasierten Konfidenzintervalle in Verbindung mit den zeitintensiven modellbasierten Ansätzen konnte die Performanz der Konfidenzintervallschätzer nicht für alle Stichprobengrößen für  $NSim = 10.000$  Simulationsschritte durchgeführt werden.

Für die Stichprobenumfänge  $N = 2000$  und  $N = 3000$  wurden aus diesem Grund  $NSim = 1600$  Simulationsschritte durchgeführt. Diese Simulationszahl stellt immerhin noch einen maximalen Standardfehler der Überdeckungswahrscheinlichkeit von 0,0125 (1,25%) sicher (siehe Abbildung 8.44).

Die vollständigen Programme für die Untersuchung der Performanz der Konfidenzintervallschätzung benötigten

- für den Stichprobenumfang  $N = 500$  für  $NSim = 10.000$  Simulationsschritte etwa 2 Tage und 14 Stunden (62 Stunden),
- für den Stichprobenumfang  $N = 1000$  für  $NSim = 10.000$  Simulationsschritte etwa 9 Tage und 5 Stunden (221 Stunden),
- für den Stichprobenumfang  $N = 2000$  für  $NSim = 1600$  Simulationsschritte etwa 5 Tage und 19 Stunden (139 Stunden) und
- für den Stichprobenumfang  $N = 3000$  für  $NSim = 1600$  Simulationsschritte etwa 16 Tage und 5 Stunden (389 Stunden).

Stichprobengrößen über 3000 wurden aufgrund der hohen Laufzeit nicht in der Simulationsstudie berücksichtigt. Ein Programm, das mit der Stichprobengröße  $N = 5000$  startet, schaffte innerhalb von 7 Tagen nur 200 Simulationsschritte. Folglich würde ein Programm 8 Wochen (oder 8



**Abbildung 8.44:** Funktion  $SE(Cov)$  für  $NSim = 1600$ .

Programme jeweils eine Woche) benötigen, um die Simulation mit der heruntergesetzten Simulationszahl von  $NSim = 1600$  durchzuführen. Der Jobmanager des High Performance Computing Clusters erlaubt jedoch nur eine begrenzte Anzahl Jobs gleichzeitig.

## 8. PERFORMANZ VON SCHÄTZERN DES GEMITTELT SEQUENZIELLEN POPULATIONS-ASSOZIERTEN RISIKOANTEILS

---

## Kapitel 9

# Gemittelt sequenzielle Populations-assoziierte Risikoanteile in EUROASPIRE IV

Das folgende Kapitel enthält die Ausarbeitungen zu Projekt 4 mit dem Projekttitel "Punkt- und Intervallschätzung des gsPAF in EUROASPIRE IV mit Performanzuntersuchung, Stichprobenumfangsplanung und Interpretationsvorschlägen".

Die Methoden zur statistischen Auswertung wurden bereits in Abschnitt 6.2 beschrieben. In den Abschnitten 9.1 und 9.2 werden Details über die EUROASPIRE IV-Studie und die Spezifikationen für die geplante Untersuchung dargelegt. In Abschnitt 9.3 werden die Ergebnisse der Auswertungen vorgestellt. Dieser Abschnitt enthält die deskriptive Beschreibung der Studienpopulation, der Verteilung der Zielgröße und der Probandencharakteristika sowie die Ergebnisse der univariaten und multiplen logistischen Regressionsanalyse in den Abschnitten 9.3.1 - 9.3.4. In Abschnitt 9.3.5 werden die Schätzergebnisse des modellfreien und modellbasierten gsPAF und resamplingbasierte Konfidenzintervalle berichtet.

Besonderes Augenmerk wird in diesem Kapitel auf die Überprüfung der Modellanpassung an die Daten, auf die Untersuchung der Performanz der Schätzmethode und auf eine den Modellannahmen angemessene Interpretation gelegt. Eine Untersuchung der Performanz der statistischen Methoden im Anschluss an die Datenauswertung (auch unter dem Begriff "Poweranalyse" bekannt) ist in der Fachliteratur im Kontext des gsPAF bisher nicht zu finden, eignet sich jedoch insbesondere nach der Sekundärdatenanalyse, um vor der Publikation eine gute Qualität der Schätzungen sicher zu stellen und somit die Aussagekraft der Studienergebnisse zu untermauern. In Abschnitt 9.4 wird die Performanz der verwendeten PAF-Methoden am vorliegenden Datensatz beurteilt. Im Rahmen der Studienplanung kann eine solche Simulation auch für die Berechnung des benötigten Stichprobenumfangs eingesetzt werden, wenn die gewünschte Methode nicht in der Software zur Stichprobenumfangsplanung implementiert ist. In Abschnitt 9.5 wird

dieses Vorgehen am Beispiel der EUROASPIRE IV-Studiendaten demonstriert. In Abschnitt 9.6 werden die Modellannahmen des gsPAF erörtert und Vorschläge für die Interpretation unter Beachtung dieser Modellannahmen gemacht.

Teile der nachfolgenden Untersuchungen wurden im Rahmen der 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie im Jahr 2018 als Poster und im Rahmen des 5. Joint Statistical Meeting der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Statistik im Jahr 2019 als Vortrag vorgestellt [272, 274].

### 9.1 Allgemeines über die EUROASPIRE IV Studie

Die Studie über die "European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events" (EUROASPIRE) ist eine multizentrische Querschnittsstudie an Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) und Individuen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE), die durch das Imperial College London gesponsert und unter der Schirmherrschaft der European Society of Cardiology (ESC) durchgeführt wurde [149].

Seit 1995 fanden fünf Erhebungen statt: EUROASPIRE I zwischen 1995 und 1997 in neun Ländern, EUROASPIRE II zwischen 1999 und 2000 in 15 Ländern, EUROASPIRE III zwischen 2006 und 2009 in 22 Ländern, EUROASPIRE IV zwischen 2012 und 2015 in 26 Ländern, und EUROASPIRE V zwischen 2016 und 2018 in allen an EUROASPIRE I-III teilnehmenden Ländern (ClinicalTrials.gov-ID: NCT03511885) [149].

Die Zielsetzung von EUROASPIRE IV ist die Untersuchung der Umsetzung der Handlungsrichtlinien zur Prävention von KVE der Europäischen Gesellschaften in der Praxis. Hierzu werden Lebensstil, Risikofaktoren und therapeutische Behandlung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung beschrieben [150, 151].

Der Deutsche Arm der EUROASPIRE IV-Studie umfasst Probanden zwischen 18 und 79 Jahren aus den Landkreisen Würzburg, Kitzingen, Main-Spessart und Main-Tauber, die innerhalb von sechs Monaten bis drei Jahren vor dem Studienbeginn aufgrund eines elektiven oder notfallmäßigen koronaren Ereignisses stationär behandelt wurden [152–154]. Detaillierte Informationen über das zur Hospitalisierung führende Ereignis (Index-Ereignis), sowie zu den Patientencharakteristika und ihrer Vorgeschichte zu kardiovaskulären Risikofaktoren wurden retrospektiv durch Aktenrecherche zusammengetragen. Die potenziellen Probanden wurden anschließend zur Baseline-Befragung eingeladen, die in der gemeinsamen Untersuchungsstraße des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz und des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg erfolgte [156]. Nach Einwilligung zur Studienteilnahme wurden dann für 536 Probanden zusätzlich zu den bereits erfassten Parametern umfassende Informationen bezüglich

der Probandencharakteristika, Lebensstilfaktoren, klinischen Parametern, kardiovaskulären Risikofaktoren, medizinischen Vorgeschichte, Biomarker, Medikamenteneinnahmen, Patientenversorgung zum Index-Ereignis und rekurrente kardiovaskuläre Ereignisse seit dem Index-Ereignis erfasst.

Die Studie erhielt das Ethik-Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg (58/12). Die Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme vor Studienbeginn. Die Rekrutierung erfolgte durch geschultes Studienpersonal.

Weitere Informationen zu EUROASPIRE IV sind in vorangegangenen Publikationen zu finden [145, 152–157].

## 9.2 Spezifikationen für die Analyse

### Studienpopulation

Die Studienpopulation für die nachfolgende Untersuchung beinhaltet alle Probanden, die zwischen 18 und 79 Jahre waren, die Diagnose einer KHK erhalten hatten und im Zeitraum von sechs Monaten bis drei Jahren vor Studieneinschluss aufgrund akuter, elektiver oder notfallmäßiger Koronararterien-Bypassoperation (coronary artery bypass grafting, CABG), perkutaner Koronarintervention (percutaneous coronary intervention, PCI), Stenting, akuten Myokardinfarktes oder akuter myokardialer Ischämie stationär behandelt wurden.

### Zielgröße

„Schlechtes Outcome“ ist definiert als ein rekurrentes kardiovaskuläres Ereignis im Sinne eines erneuten Eingriffs in Form von CABG, PCI oder Stenting oder einer neuen Diagnose eines der folgenden Ereignisse: akuter Myokardinfarkt, akute myokardiale Ischämie, Angina pectoris, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke (TIA), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder Herzinsuffizienz innerhalb von sechs Monaten bis drei Jahren nach der zum Studieneinschluss führenden Hospitalisierung bis zum Zeitpunkt der Studienbefragung.

### Probandencharakteristika und Risikofaktoren

Faktoren, die bereits aus vorangegangenen Studien dafür bekannt sind, das Risiko für schlechtes Outcome bei KHK zu erhöhen und die in der Baseline-Befragung erhoben wurden, wurden in dieser Auswertung betrachtet. Eine detaillierte Liste der Parameter ist in Tabelle 9.1 zu finden.

## 9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV

---

**Tabelle 9.1:** Definition der Risikofaktoren in EUROASPIRE IV.

Parameter	Details
<b>Soziodemographische Parameter</b>	
Alter	zum Index-Ereignis in Jahren Kategorien <55, 55-64, 65-74, ≥75
Geschlecht	männlich, weiblich
Schulbildung	≤ 10 vs. > 10 Jahre Schulbesuch
<b>Informationen über das Index-Ereignis</b>	
Intervention	CABG PCI/ Stent akuter Myokardinfarkt akute myokardiale Ischämie
Dringlichkeit der Intervention	akut/elektiv vs. notfallmäßig
Dauer der KHK	zum Index-Ereignis in Jahren
Dauer der KHK	zu Baseline in Jahren
<b>Risikofaktoren für KHK</b>	
Body mass index (BMI)*	zum Index Ereignis in kg/m <sup>2</sup>
Untergewicht	<18,5 kg/m <sup>2</sup>
Normalgewicht	18,5 – <25 kg/m <sup>2</sup>
Übergewicht	25 – < 30 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas	≥30 kg/m <sup>2</sup>
Rauchen	zum Index-Ereignis ja/nein
Rauchen	im letzten Monat vor Index-Ereignis ja/nein
CABG	vor dem Index-Ereignis
PCI/Stent	”
Myokardinfarkt	”
Myokardiale Ischämie	”
Herzinsuffizienz	”
Schlaganfall/TIA	”
Angina pectoris	”
pAVK	”
Diabetes mellitus	zum Index-Ereignis
Bluthochdruck	”
Hyperlipidämie	”

\* Kategorisierung entsprechend der Vorgabe in [275].

## 9.3 Ergebnisse der Datenanalyse

### 9.3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Zwischen August 2012 und März 2013 wurden 536 Probanden für den deutschen Arm der EUROASPIRE IV-Studie rekrutiert (siehe Abbildung 9.1). Davon hatten 83 (15.5%) Probanden eine Koronararterien-Bypassoperation (CABG), 370 (69.0%) eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder einen Stent, 28 (5.2%) einen akuten Myokardinfarkt und 55 (10.3%) eine akute myokardiale Ischämie als Index-Ereignis.

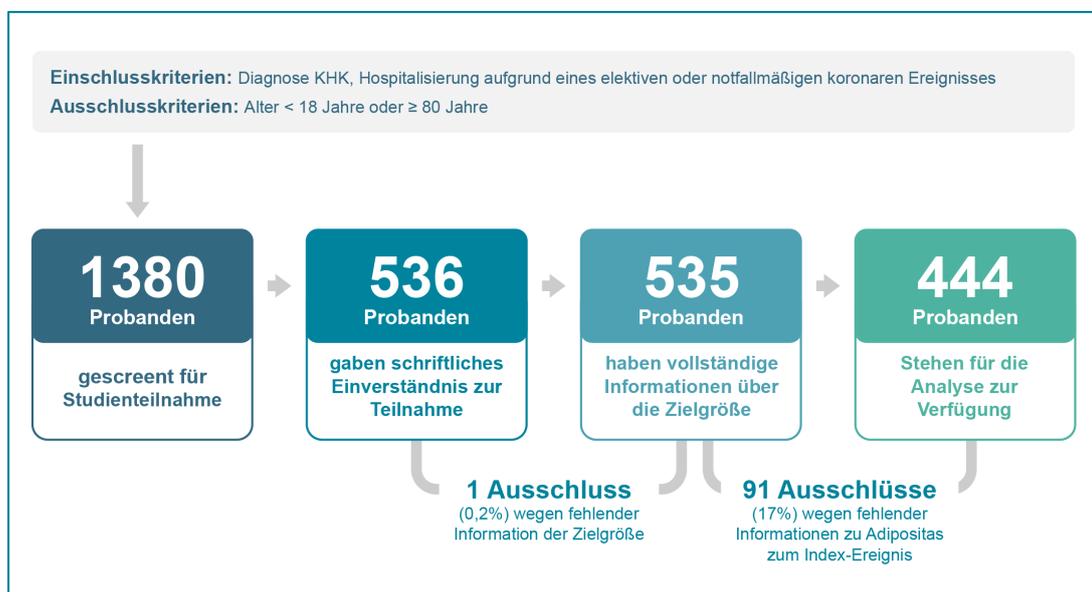


Abbildung 9.1: Flussdiagramm EUROASPIRE IV.

### 9.3.2 Verteilung der Zielgröße

Der Tabelle 9.2 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Zielgröße zu entnehmen. Informationen über die Zielgröße liegen für 535 Probanden vor (siehe Abbildung 9.1). Für einen Probanden (0,2%) ist die Angabe des Outcomes aufgrund fehlender Informationen nicht möglich. Die Periodenprävalenz eines rekurrenten Ereignisses innerhalb von sechs Monaten bis drei Jahren nach Hospitalisierung aufgrund von CABG, PCI, Stent, akutem Myokardinfarkt oder akuter myokardialer Ischämie liegt bei 22,4% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 19,1% - 26,2%. Dem gegenüber stehen 415 (77,4%) Probanden ohne rekurrentes kardiovaskuläres Ereignis zum Zeitpunkt der Baseline-Befragung.

## 9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV

---

**Tabelle 9.2:** Verteilung der Zielgröße.

Ereignis	Anzahl (%)	Fehlwerte (%)
CABG	11 (2,1%)	1 (0.2%)
PCI/Stent	51 (9,5%)	0
Akuter Myokardinfarkt	11 (2,1%)	0
Akute myokardiale Ischämie	2 (0,4%)	0
Angina Pectoris	25 (4,7%)	0
Schlaganfall	12 (2,2%)	0
TIA	2 (0,4%)	0
pAVK	15 (2,8%)	0
Herzinsuffizienz	32 (6,0%)	2 (0.4%)
Rekurrentes kardiovaskuläres Ereignis	120 (22,4%)	1 (0.2%)

### 9.3.3 Verteilung der Probandencharakteristika

Die Tabelle 9.3 gibt einen Überblick über die Probandencharakteristika des deutschen Arms der EUROASPIRE IV-Studie für die Gesamtgruppe sowie stratifiziert nach Outcome (Spalten eins bis drei).

**Tabelle 9.3:** Deskriptive Beschreibung der Charakteristika und univariate binär-logistische Regression.

Variable	Gesamt N = 536	Rekurrentes kardiovaskuläres Ereignis		Univariate logistische Regression		
		Ja (120, 22,4%)	Nein (415, 77,6%)	OR	(95%-KI)	p-Wert
Alter IE, MW±SA	65,5±8,9	64,6±9,1	65,7±8,8	0,99	(0,96-1,01)	0,24
Alter IE, n (%)						0,41
<55	74 (13,8%)	18 (15,0%)	56 (13,5%)	1		
55-64	167 (31,2%)	44 (36,7%)	123 (29,6%)	1,11	(0,60-2,13)	
65-74	222 (41,4%)	43 (35,8%)	179 (43,1%)	0,75	(0,40-1,42)	
75-84	73 (13,6%)	15 (12,5%)	57 (13,7%)	0,82	(0,37-1,78)	
Geschlecht männlich, n (%)	441 (82,3%)	103 (85,8%)	338 (81,4%)	1,38	(0,80-2,51)	0,26
Ausbildung ≤10 Jahre, n (%)	28 (5,2%)	5 (4,2%)	23 (5,5%)	0,74	(0,24-1,85)	0,54
Rauchen IE, n (%)	104 (21,6%)	27 (24,5%)	77 (20,8%)	1,24	(0,74-2,03)	0,40
Rauchen 1 Monat vor IE, n (%)	100 (18,7%)	30 (25,0%)	70 (16,9%)	1,64	(1,00-2,65)	0,050
Index Event, n (%)						0,11
CABG	83 (15,5%)	13 (10,8%)	69 (16,6%)	1		
PCI/Stent	370 (69,0%)	92 (76,7%)	278 (67,0%)	1,76	(0,96-3,46)	
Akuter MI	28 (5,2%)	3 (2,5%)	25 (6,0%)	0,64	(0,14-2,18)	
Myokardiale Ischämie	55 (10,3%)	12 (10,0%)	43 (10,4%)	1,48	(0,61-3,56)	
IE PCI/Stent, n (%)	370 (69,0%)	92 (76,7%)	278 (67,0%)	1,62	(1,02-2,63)	0,039
IE Dringlichkeit, n (%)						0,68
Akut /elektiv	368 (68,9%)	84 (70,6%)	284 (68,6%)	1		
Nnotfallmäßig	166 (31,1%)	35 (29,4%)	130 (31,4%)	0,91	(0,58-1,41)	
Dauer der KHK Baseline, ME (IQA)	2,8 (1,9-9,0)	3,1 (1,9-10,0)	2,7 (1,9-8,9)	1,01	(0,98-1,03)	0,65
Diabetes mellitus IE, n (%)	143 (27,1%)	32 (27,4%)	111 (27,1%)	1,01	(0,63-1,60)	0,95
Bluthochdruck IE, n (%)	437 (84,5%)	101 (88,6%)	335 (83,3%)	1,55	(0,85-3,05)	0,16
Hyperlipidämie IE, n (%)	331 (65,0%)	72 (64,3%)	258 (65,2%)	0,96	(0,62-1,50)	0,87
BMI IE, MW±SA	27,9 ± 4,1	28,5±4,5	27,7±3,9			
BMI IE, n (%)						
Untergewicht	3 (0,7%)	1 (1,0%)	2 (0,6%)			
Normalgewicht	95 (21,4%)	22 (22,7%)	73 (21,0%)			
Übergewicht	226 (50,9%)	39 (40,2%)	187 (53,9%)			
Adipositas	120 (27,0%)	35 (36,1%)	85 (24,5%)			

Tabelle 9.3 (Weiterführung)

Variable	Gesamt		Rekurrentes kardiovaskuläres Ereignis		Univariate logistische Regression	
	N = 536	Ja (120, 22,4%)	Nein (415, 77,6%)	OR	(95%-KI)	p-Wert
Adipositas IE, n (%)	120 (27,0%)	35 (36,1%)	85 (24,5%)	1,74	(1,07-2,81)	0,026
CABG vor IE, n (%)	56 (10,5%)	13 (10,9%)	42 (10,1%)	1,09	(0,54-2,05)	0,80
PCI/Stent vor IE, n (%)	156 (29,1%)	37 (30,8%)	118 (28,4%)	1,12	(0,72-1,74)	0,61
Myokardinfarkt vor IE, n (%)	190 (35,4%)	43 (35,8%)	147 (35,4%)	1,02	(0,66-1,55)	0,93
Myokardiale Ischämie vor IE, n (%)	49 (9,2%)	13 (10,8%)	36 (8,7%)	1,28	(0,63-2,44)	0,48
Herzinsuffizienz vor IE, n (%)	53 (9,9%)	16 (13,4%)	37 (8,9%)	1,59	(0,83-2,92)	0,16
Schlaganfall/TIA vor IE, n (%)	44 (8,2%)	10 (8,3%)	34 (8,2%)	1,02	(0,46-2,06)	0,96
Angina pectoris vor IE, n (%)	174 (32,5%)	53 (44,2%)	121 (29,2%)	1,92	(1,26-2,92)	0,002
pAVK vor IE, n (%)	36 (6,7%)	14 (11,7%)	22 (5,3%)	2,36	(1,14-4,72)	0,021

IE - Index Ereignis, MW - Mittelwert, SA - Standardabweichung, ME - Median, IQA - Interquartilsabstand, BMI - Body Mass Index, CABG - Koronararterien-Bypassoperation (coronary artery bypass grafting), PCI - perkutaner Koronarintervention (percutaneous coronary intervention), TIA - transiente ischämische Attacke, AP - Angina pectoris, pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit.

### 9.3.4 Risikofaktoren für rekurrente kardiovaskuläre Ereignisse

#### 9.3.4.1 Univariate logistische Regression

In den Spalten vier bis sechs der Tabelle 9.3 sind die Ergebnisse der univariaten logistischen Regression dargestellt. Es wird eine höhere Chance für schlechtes Outcome beobachtet in Probanden, die im Monat vor dem Index-Ereignis rauchten, als Index-Ereignis eine PCI oder einen Stent erhielten, zum Index-Ereignis an Adipositas oder vor dem Index-Ereignis an Angina pectoris oder pAVK litten, verglichen mit den Probanden ohne die jeweilige Eigenschaft.

#### 9.3.4.2 Multiple logistische Regression

Die Ergebnisse der multiplen, binär-logistischen Regression sind in Abbildung 9.2 dargestellt. Aufgrund fehlender Informationen für den Risikofaktor Adipositas zum Zeitpunkt des Index-Ereignisses in 91 (17,0%) der Probanden erfolgt die Analyse nur für  $N = 444$  der 535 Probanden (vergleiche Abbildung 9.1).

Eine signifikante Assoziation mit schlechtem Outcome zeigt sich in der multiplen logistischen Regression für Probanden, die vor dem Index-Ereignis an Angina pectoris litten, oder die zum Index-Ereignis adipös waren. Für Probanden, die im Monat vor dem Index-Ereignis rauchten, als Index-Ereignis eine PCI oder einen Stent erhielten, oder die vor dem Index-Ereignis an pAVK litten, umschließt das Konfidenzintervall zwar jeweils die Eins, doch die untere Grenze des Konfidenzintervalls liegt jeweils nahe an Eins. Darüber hinaus sind die Konfidenzintervalle alle verhältnismäßig weit. Diese beiden Aspekte lassen auf eine unzureichende Präzision der Schätzungen aufgrund einer zu kleinen Stichprobe schließen.

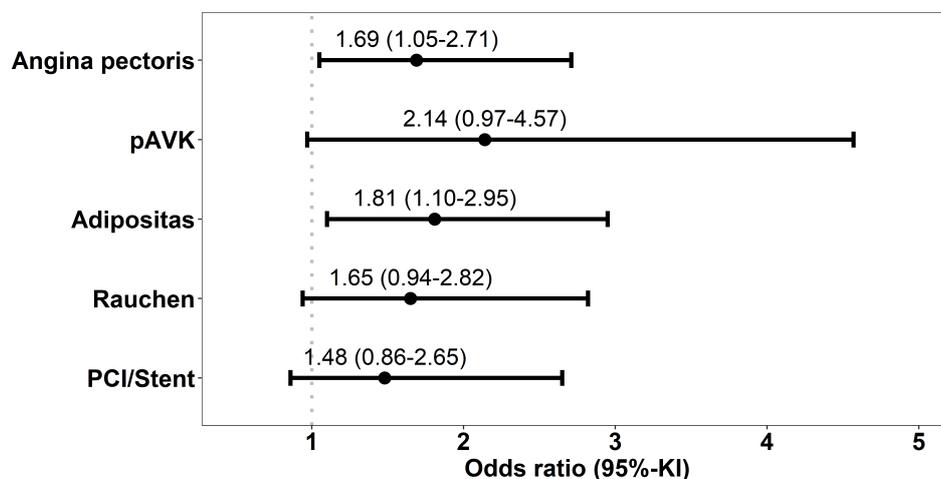


Abbildung 9.2: Ergebnisse der multiplen binär-logistischen Regression für EUROASPIRE IV.

## 9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV

### 9.3.4.3 Gemeinsame Verteilung von Zielgröße und Risikofaktoren

Abbildung 9.3 zeigt die gemeinsame Verteilung der Risikofaktoren mit der Zielgröße in einem Venn-Diagramm. In dieser Subgruppe von  $N = 444$  Probanden haben 97 (21,8%) ein rekurrentes kardiovaskuläres Ereignis (95% Konfidenzintervall nach Agresti und Coull: 18,3%-26,0%). Davon tragen 3 (3,1%) keinen Risikofaktor, 28 (28,9%) genau einen Risikofaktor und 66 (68,0%) mindestens zwei der Risikofaktoren.

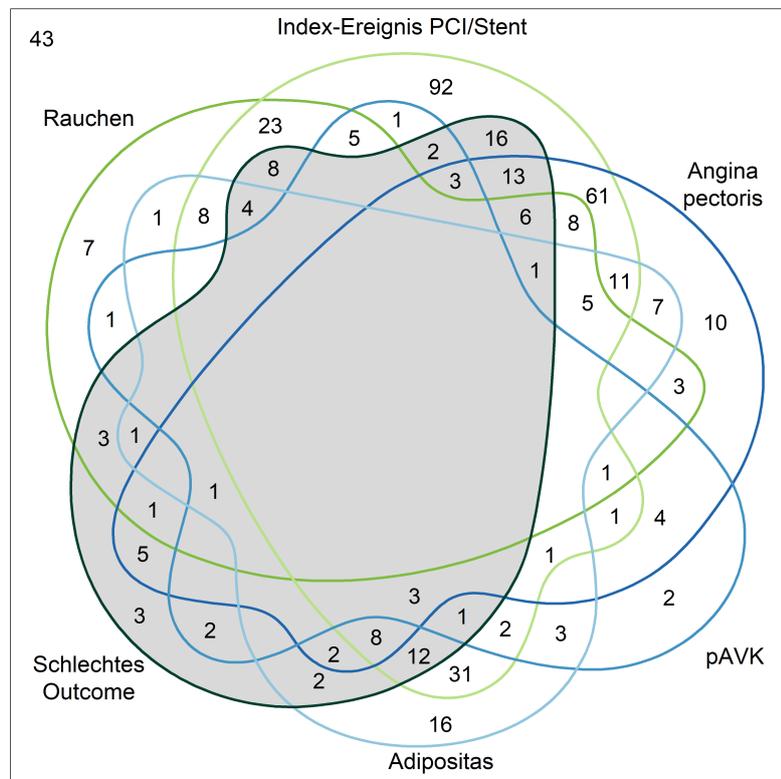


Abbildung 9.3: Venn-Diagramm der gemeinsamen Verteilung von schlechtem Outcome und den Risikofaktoren für EUROASPIRE IV.

### 9.3.5 Populations-assoziierter Risikoanteil

#### 9.3.5.1 Stratifizierung

Die Stratifizierung der Stichprobe nach den fünf Risikofaktoren ist in Tabelle 9.4 zu finden. Man kann sehen, dass viele Zellen der Strata-Tabelle dünn besetzt sind, das heißt entweder Nullen oder nur sehr kleine absolute Häufigkeiten aufweisen. Die (bedingten) Wahrscheinlichkeiten  $P(S_i)$

Tabelle 9.4: Strata-Tabelle in EUROASPIRE IV

$S$	$E_1$	$E_2$	$E_3$	$E_4$	$E_5$	Anzahl	$P(S_i)$	Outcome	$P(Y = 1 S_i)$	$RR(S_i)$	$PAF(S_i)$
$S_0$	0	0	0	0	0	46	0,1036	3	0,0652	1	0
$S_1$	1	0	0	0	0	10	0,0225	3	0,3	4,6	0,0242
$S_2$	0	1	0	0	0	108	0,2432	16	0,1481	2,3	0,0923
$S_3$	1	1	0	0	0	31	0,0698	8	0,2581	4	0,0616
$S_4$	0	0	1	0	0	15	0,0338	5	0,3333	5,1	0,0415
$S_5$	1	0	1	0	0	4	0,009	1	0,25	3,8	0,0076
$S_6$	0	1	1	0	0	74	0,1667	13	0,1757	2,7	0,0843
$S_7$	1	1	1	0	0	14	0,0315	6	0,4286	6,6	0,0524
$S_8$	0	0	0	1	0	4	0,009	2	0,5	7,7	0,0179
$S_9$	1	0	0	1	0	1	0,0023	0	0	0	-0,0007
$S_{10}$	0	1	0	1	0	3	0,0068	2	0,6667	10,2	0,0186
$S_{11}$	1	1	0	1	0	5	0,0113	0	0	0	-0,0034
$S_{12}$	0	0	1	1	0	4	0,009	0	0	0	-0,0027
$S_{13}$	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
$S_{14}$	0	1	1	1	0	4	0,009	3	0,75	11,5	0,0282
$S_{15}$	1	1	1	1	0	1	0,0023	0	0	0	-0,0007
$S_{16}$	0	0	0	0	1	18	0,0405	2	0,1111	1,7	0,0085
$S_{17}$	1	0	0	0	1	2	0,0045	1	0,5	7,7	0,009
$S_{18}$	0	1	0	0	1	43	0,0968	12	0,2791	4,3	0,0948
$S_{19}$	1	1	0	0	1	12	0,027	4	0,3333	5,1	0,0332
$S_{20}$	0	0	1	0	1	9	0,0203	2	0,2222	3,4	0,0146
$S_{21}$	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
$S_{22}$	0	1	1	0	1	19	0,0428	8	0,4211	6,5	0,0697
$S_{23}$	1	1	1	0	1	6	0,0135	1	0,1667	2,6	0,0063
$S_{24}$	0	0	0	1	1	3	0,0068	0	0	0	-0,002
$S_{25}$	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
$S_{26}$	0	1	0	1	1	3	0,0068	1	0,3333	5,1	0,0083
$S_{27}$	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
$S_{28}$	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
$S_{29}$	1	0	1	1	1	1	0,0023	1	1	15,3	0,0096
$S_{30}$	0	1	1	1	1	4	0,009	3	0,75	11,5	0,0282
$S_{31}$	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

$E_1 =$  Rauchen,  $E_2 =$  PCI/Stent,  $E_3 =$  Angina pectoris,  $E_4 =$  pAVK,  $E_5 =$  Adipositas

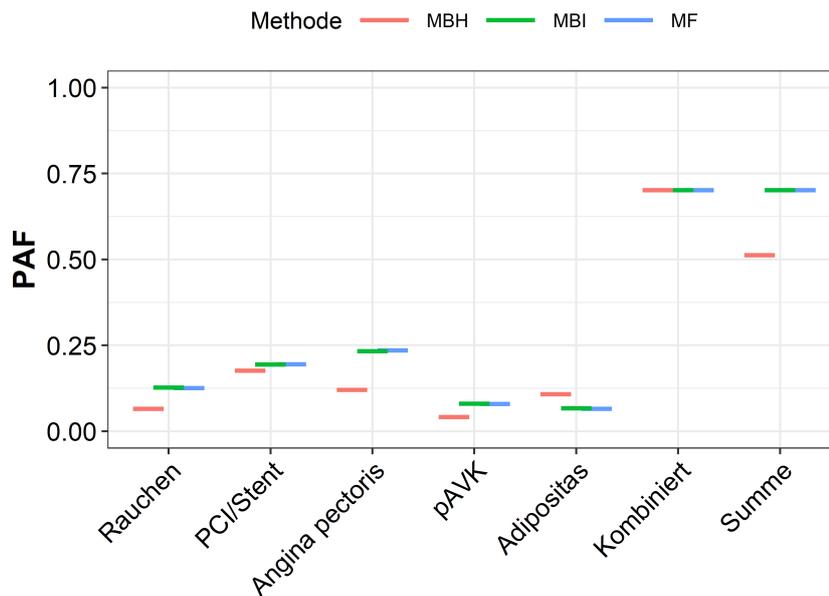
und  $P(Y = 1|S_i)$  können folglich nicht präzise geschätzt werden. Damit ist auch für die aus diesen Maßen zusammengesetzten Größen ( $RR(S_i)$  und  $PAF(S_i)$ ) keine gute Präzision zu erwarten.

Von insgesamt 70,13% des schlechten Outcomes liegen bereits 48,15% in Strata, die den Risikofaktor PCI/Stent alleine oder in Kombination mit anderen Risikofaktoren enthalten.

## 9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV

### 9.3.5.2 Punktschätzung des gsPAF

Die Ergebnisse der Punktschätzung des gsPAF mittels modellfreier und modellbasierter Methodik sind in Tabelle 9.5 und in Abbildung 9.4 dargestellt. Es werden die Schätzungen des gsPAF als Anteile an der Ereigniswahrscheinlichkeit mit Wertebereich zwischen 0 und 1 angegeben, anstatt wie zuvor in Kapitel 7.3.5 das Produkt der gsPAF mit dem Faktor 100%.



**Abbildung 9.4:** Punktschätzungen des gsPAF in EUROASPIRE IV (MF - modellfreier Ansatz, MBH - modellbasierter Ansatz mit Haupteffekten, MBI - modellbasierter Ansatz mit Haupteffekten und Interaktionen).

**Tabelle 9.5:** Punktschätzungen des gsPAF in EUROASPIRE IV.

	Modell-frei	MBI	MBH
Rauchen	0,1260	0,1270	0,0653
PCI/Stent	0,1949	0,1944	0,1767
Angina pectoris	0,2356	0,2332	0,1207
pAVK	0,0794	0,0802	0,0419
Adipositas	0,0656	0,0667	0,1076
Kombiniert	0,7015	0,7015	0,7015
Summe	0,7015	0,7015	0,5122

Der  $PAF^{komb}$  liefert für alle Methoden dieselben Werte von 0,7015. Der  $PAF^{sum}$  liefert für den modellfreien (MF) und den modellbasierten Punktschätzer mit Interaktionen (MBI) dieselben Werte von 0,7015 und für den modellbasierten Punktschätzer mit Haupteffekten ohne Interaktionen (MBH) einen deutlich kleineren Wert von 0,5122.

Die Punktschätzungen der Risikofaktoren sind für die Methoden MF und MBI nahezu identisch. Sie unterscheiden sich lediglich in der dritten Stelle nach dem Komma. Die Risikofaktoren haben entsprechend der Größenordnung der gsPAF-Schätzungen die Rangordnung:

$$\text{Angina pectoris} > \text{PCI/Stent} > \text{Rauchen} > \text{pAVK} > \text{Adipositas.}$$

Die Punktschätzungen der Risikofaktoren der Methode MBH weichen deutlich von den Ergebnissen der beiden anderen Methoden ab. Die gsPAF-Schätzwerte der Risikofaktoren Rauchen, Angina pectoris und pAVK sind etwa halb so groß, während für den Risikofaktor PCI/Stent ein etwa 10% kleinerer gsPAF und für den Risikofaktor Adipositas ein etwa 60% größerer gsPAF geschätzt werden. Laut dieser Methode haben die Risikofaktoren entsprechend der Größenordnung der Schätzwerte eine andere Rangordnung, nämlich

$$\text{PCI/Stent} > \text{Angina pectoris} > \text{Adipositas} > \text{Rauchen} > \text{pAVK.}$$

Bei der Berechnung mit der MBI-Methode entstand beim Aufruf der  $R$ -Funktion für die binär-logistische Regression eine Warnmeldung während der Anpassung des logistischen Regressionsmodells an die Daten:

"In predict.lm(object, newdata, se.fit, scale = 1, type = if (type == ... : prediction from a rank-deficient fit may be misleading".

Das Auftreten der Fehlermeldung lässt erneut auf eine zu geringe Stichprobengröße für eine Regressionsanalyse in der vorliegenden Situation in EUROASPIRE IV mit fünf Risikofaktoren schließen. Dieser Warnhinweis erschien nicht bei der Verwendung der MBH-Methode mit dem  $R$ -Paket *averisk*, obwohl hier ebenfalls die binär-logistische Regression aufgerufen wird. Durch den Verlust der Ausgabe einer Fehlermeldung erhält man bei der Auswertung mit *averisk* keinen Hinweis mehr, falls das geschätzte Modell möglicherweise instabil ist.

Die Grundwahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Ereignisses wird im logistischen Regressionsmodell über den Intercept wiedergespiegelt. Dieser wurde im Modell mit Haupteffekten (MBH) auf  $\hat{\alpha} = -2,12629$  geschätzt, was einer Wahrscheinlichkeit von

$$\hat{P}(Y = 1|S_0) = \frac{1}{1 + e^{-\hat{\alpha}}} = 0,1066$$

entspricht. Dieser Wert entspricht jedoch nicht dem zugehörigen Wert aus der Strata-Tabelle 9.4, sondern liegt deutlich höher.

Im Modell mit Haupteffekten und allen Interaktionen (MBI) wurde der Intercept auf  $\hat{\alpha} = -2,66259$  geschätzt, was einer Wahrscheinlichkeit von

$$\hat{P}(Y = 1|S_0) = \frac{1}{1 + e^{-\hat{\alpha}}} = 0,0652$$

entspricht und mit dem Wert aus der Stratifizierungstabelle 9.4 übereinstimmt. Dies lässt darauf schließen, dass das Modell mit Interaktionen in der vorliegenden Situation eine bessere Anpassung des Regressionsmodells an die Daten ermöglicht.

### 9.3.5.3 Intervallschätzung des gsPAF

Die Schätzung von Konfidenzintervallen (KI) ist in Abbildung 9.5 für die acht resamplingbasierten Methoden separat dargestellt.

Die Konfidenzintervalle der beiden Jackknife-Methoden liefern nahezu identische Ergebnisse für alle PAF-Methoden und alle Risikofaktoren. Die Konfidenzintervalle der MBH-Methode ähneln sich über alle KI-Methoden, während die Konfidenzintervalle der MF- und der MBI-Methode sich zwischen den KI-Methoden deutlich unterscheiden.

Das KI des  $PAF^{komb}$  überdeckt für jede KI-Methode und alle PAF-Methoden (MF/MBI/MBH) einen großen Anteil des Wertebereiches  $[0, 1]$ , was für eine geringe Präzision aufgrund eines zu kleinen Stichprobenumfangs spricht. Die oberen Grenzen der KI des  $PAF^{komb}$  überschreiten außerdem für alle KI-Methoden die Eins, so dass eine sinnvolle Interpretation des Wertes nicht mehr möglich ist (ausgenommen ist die BCa-Methode).

Die KI des  $PAF^{sum}$  unterscheiden sich sowohl zwischen den PAF-Methoden als auch zwischen den KI-Methoden. Ausgenommen sind die beiden Jackknife-Methoden, die für die MF- und die MBI-Methode zu den selben Ergebnissen führen. Die Weite der zu den Punktschätzern der MBH-Methode gehörigen KI ist kleiner als die der MF und der MBI-Methode und überschreitet die Eins nicht. Aufgrund der im Kapitel 8 beobachteten Verzerrungen der MBH-Methode bei Abweichung von der MBI-Methode sind die Ergebnisse jedoch nicht für eine solide Interpretation der Studienergebnisse geeignet.

Die KI der risikofaktorspezifischen  $gsPAF(E_r)$  unterscheiden sich deutlich zwischen den Methoden. Auch die Weite unterscheidet sich zwischen den Risikofaktoren. Die Methode Bootstrap Basic weist zwar die kleinste Konfidenzintervallweite aller KI-Methoden für alle Risikofaktoren auf, zeigte aber im Kapitel 8 die schlechteste Überdeckungswahrscheinlichkeit und kann deshalb ebenfalls nicht für eine solide Interpretation der Ergebnisse herangezogen werden.

Die Methode Bootstrap Studentisiert weist die größte Konfidenzintervallweite aller KI-Methoden für alle Risikofaktoren auf. Sie ist die einzige Methode, die zu unteren KI-Grenzen führt, die die

Null nicht unterschreiten und somit auf eine signifikante Abweichung des gsPAF der Risikofaktoren von Null schließen lässt. Jedoch sind die Ergebnisse hier aufgrund der im vorangegangenen Kapitel beobachteten schlechten Performanz aufgrund des Fehlens relevanter Interaktionsterme im Modell nicht für die Interpretation geeignet.

Die Modell-basierte KI-Methode konnte nur für die Punktschätzer der MBH-Methode berechnet werden und die Ergebnisse ähneln denen der anderen Monte Carlo-Methoden für den MBH-Punktschätzer. Sie unterscheiden sich jedoch insofern von den anderen Methoden, als dass das Konfidenzintervall des  $PAF^{komb}$  die Eins nicht enthält.

Die beiden Perzentil-Methoden des Bootstraps, die in der Simulationsstudie im vorangegangenen Kapitel am schnellsten die angestrebte Überdeckungswahrscheinlichkeit bei einer guten Konfidenzintervallweite erreichten, lassen auf einen signifikanten Populations-Einfluss der Parameter Adipositas und pAVK schließen. Die KI-Weite ist jedoch für alle Parameter zu groß, um zuverlässige Aussagen treffen zu können.

Da die Ergebnisse der verschiedenen Konfidenzintervallschätzer sowohl zwischen den KI-Methoden als auch zwischen den PAF-Methoden sehr heterogen sind, ist keine eindeutige Interpretation der Ergebnisse im epidemiologischen Kontext möglich.

Eine Simulationsstudie ist an dieser Stelle unumgänglich, um

- die Performanz der Methoden unter den vorgegebenen Datenbedingungen zu untersuchen und
- eine Entscheidung für die Verwendung eines der vielen, alternativen Schätzansätze zur Punkt- und Intervallschätzung treffen zu können.

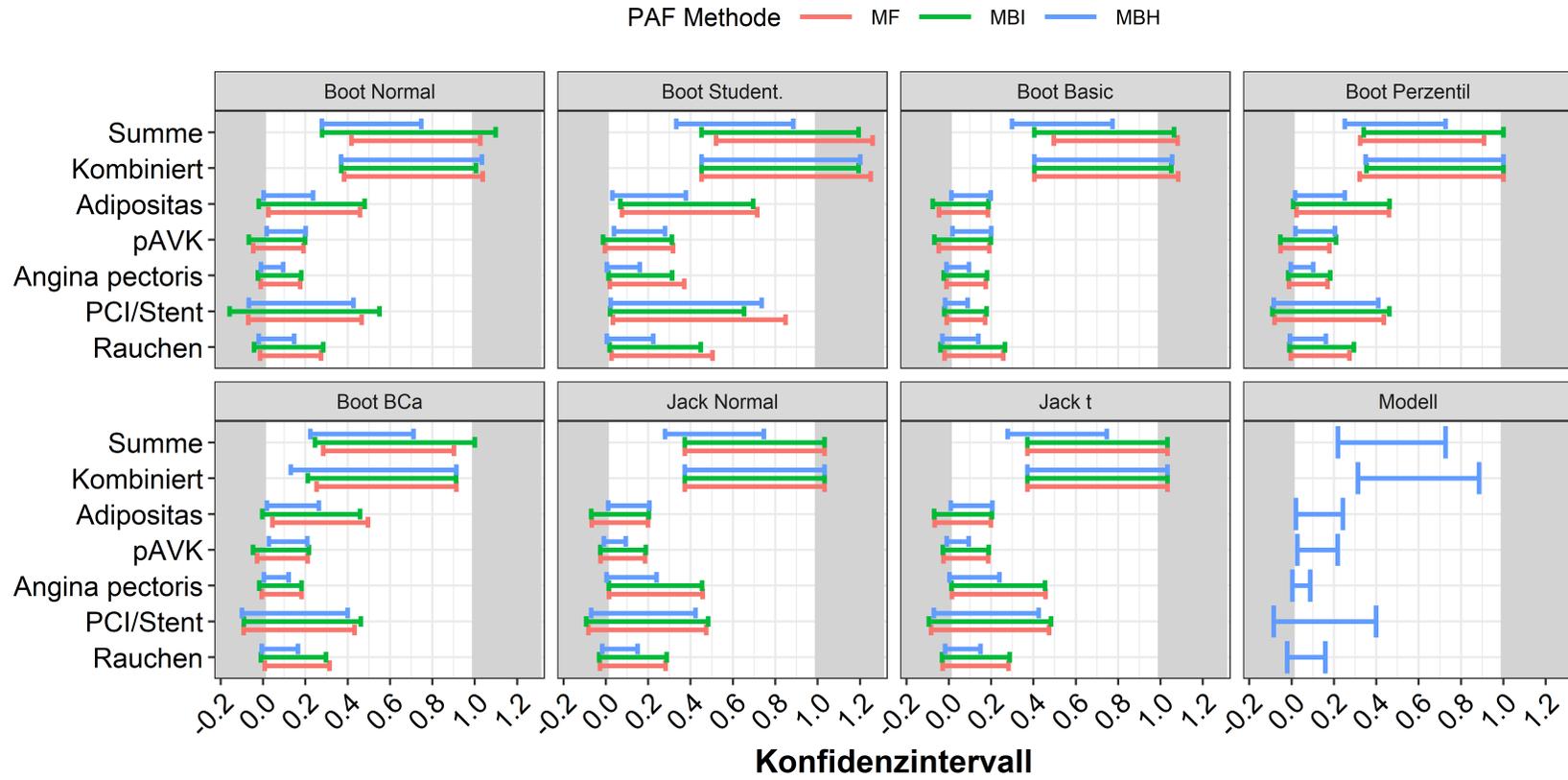


Abbildung 9.5: 95%-Konfidenzintervalle des gsPAF für den modellfreien Ansatz (MF), den modellbasierten Ansatz mit Haupteffekten und Interaktionen (MBI) und mit Haupteffekten ohne Interaktionen (MBH) für EUROASPIRE IV.

## 9.4 Performanz der Punkt- und Intervallschätzer

Im Laufe der Auswertungen der EUROASPIRE IV-Studie wurde deutlich, dass sowohl die Schätzmethoden für die relativen Effekte der Risikofaktoren auf das Outcome als auch die PAF-Schätzungen womöglich nicht mit einer ausreichenden Präzision arbeiten. Die Ursache hierfür könnte der für die Anzahl der zu berücksichtigenden Risikofaktoren verhältnismäßig niedrige Stichprobenumfang von  $N = 444$  sein. Die Performanz der Punkt- und Intervallschätzer in der vorliegenden Auswertung muss folglich überprüft werden um sicher zu stellen, dass die Schätzergebnisse eine valide Grundlage für eine epidemiologische Diskussion sind.

Die Einschätzung der Performanz von Schätzern in einer realen Datensituation wie der vorliegenden EUROASPIRE IV-Studie kann mit Hilfe einer wie in Kapitel 8 angelegten Simulationsstudie durchgeführt werden. Der Simulationsstudie werden die geschätzten Verteilungsparameter aus der Stratifizierungstabelle 9.4 für fünf Risikofaktoren sowie der Stichprobenumfang  $N = 444$  zugrunde gelegt. Die Rahmenbedingungen der durchgeführten Simulationsstudie sind dabei größtenteils mit denen aus Kapitel 8 identisch. Aufgrund der hohen Laufzeit von resamplingbasierten Konfidenzintervallen in Verbindung mit der zeitintensiven MBI-Methode erfolgt die Simulation jedoch wieder mit  $NSim = 1600$  Wiederholungen. Diese Simulationszahl stellt einen maximalen Standardfehler der Überdeckungswahrscheinlichkeit von 0,0125, das heißt 1,25%, sicher (siehe Abbildung 8.44).

### 9.4.1 Performanz der Punktschätzer

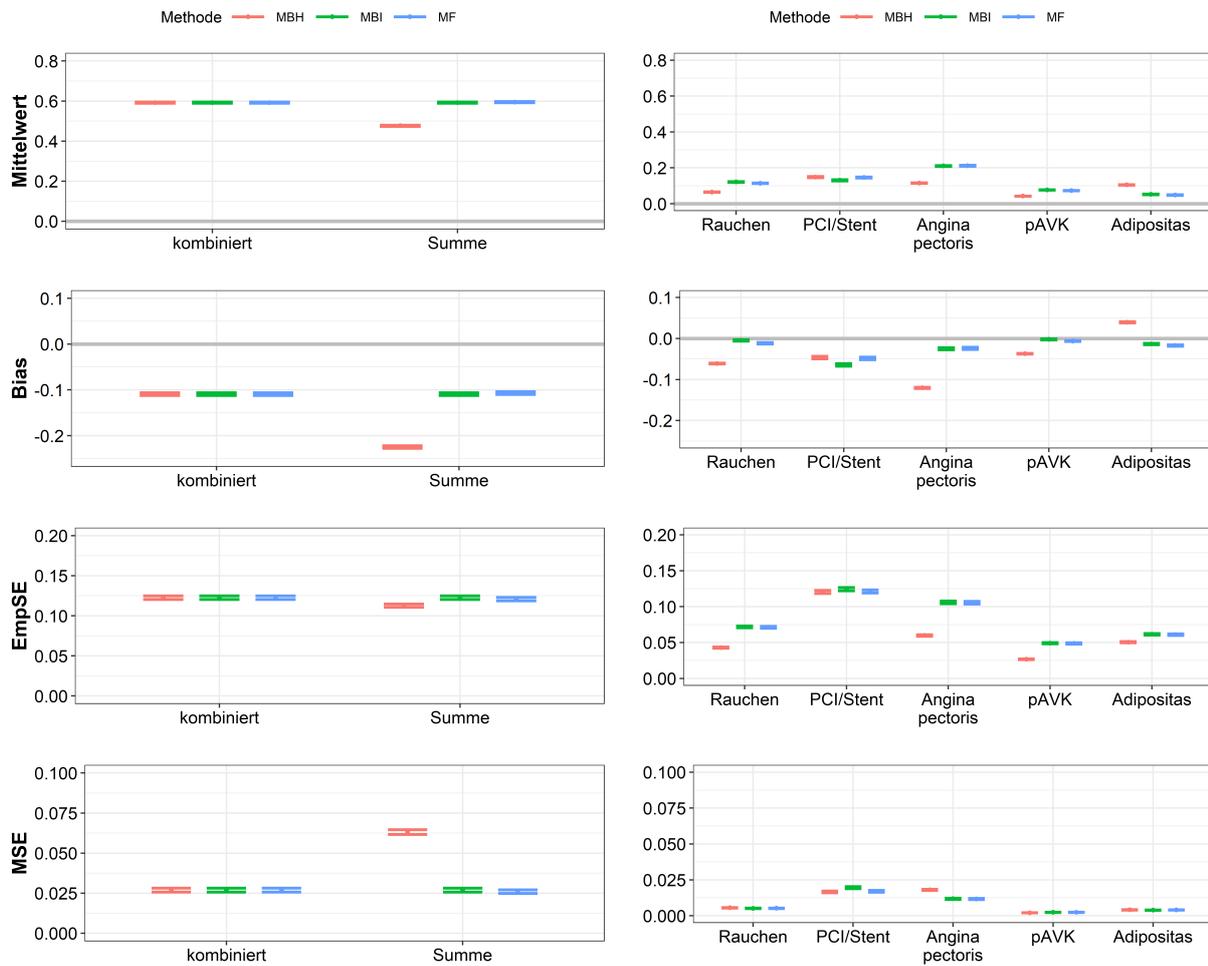
In Abbildung 9.6 sind die Performanzmaße der Punktschätzer für  $N = 444$  aus 1600 Simulationsschritten dargestellt. Die zugehörigen Schätzwerte sind in Tabelle C.1 in Anhang C zu finden. Es sind deutliche Verzerrungen aller Punktschätzer sowie hohe empirische Standardfehler zu beobachten.

Der  $PAF^{komb}$  hat mit allen Schätzmethoden einen Bias von -10,92% und einen empirischen Standardfehler von 12,27%. Der mittlere quadratische Fehler beträgt 2,69%.

Der  $PAF^{sum}$  hat mit den MF und MBI-Schätzmethoden einen Bias von -10,68% und -10,92% sowie jeweils einen empirischen Standardfehler von 12,09% und 12,27%. Der mittlere quadratische Fehler beträgt 2,60% und 2,69%. Die Unterschiede zwischen dem modellbasierten Schätzer mit allen Interaktionen und dem modellfreien Schätzer sind auf die fehlenden Schätzungen der MF-Methode in 29 von 1.600 Simulationen (Fehlerwahrscheinlichkeit 1,8%) zurückzuführen.

Die MBH-Methode weist einen noch deutlicheren Bias von -22,47% für den  $PAF^{sum}$  bei einem etwas geringeren empirischen Standardfehler von 11,27% auf. Der mittlere quadratische Fehler ist mit 6,32% größer als der der MF- und MBI-Methode.

## 9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV



**Abbildung 9.6:** Performanz der Punktschätzer für  $N=444$ .

Die Punktschätzung der Risikofaktoren erfolgt mit allen Schätzmethoden verzerrt, wobei der PAF des Risikofaktors pAVK die geringste Verzerrung und den kleinsten EmpSE über alle Berechnungsmethoden hinweg aufweist (Bias für MF -0,61%, für MBI -0,22% und für MBH -3,70%; EmpSE für MF 4,88%, für MBI 4,91% und für MBH 2,68%). Der PAF des Risikofaktors PCI/Stent wird hingegen mit dem größten Bias und dem größten EmpSE geschätzt (Bias -4,84% (MF), -6,42% (MBI) und -4,62% (MBH); EmpSE 12,13% (MF), 12,44% (MBI) und 12,04% (MBH)). Insgesamt erfolgt die Schätzung mit der MF- und der MBI-Methode etwas verlässlicher als mit der MBH-Methode in Bezug auf den Bias, aber allen Punktschätzern fehlt die Präzision bei einem vorgegebenen Stichprobenumfang von  $N = 444$ . Damit bestätigt sich der Verdacht einer ungenügenden Performanz der Punktschätzer in der vorliegenden Datensituation. Aufgrund der Verzerrung der Punktschätzer wird im Folgenden für die Untersuchung der Performanz der Konfidenzintervalle auch die Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit berechnet.

### 9.4.2 Performanz der Intervallschätzer

Die Ergebnisse sind in Tabelle C.2 in Anhang C zu finden. Die KI-Weite ist in Abbildung 9.7 visualisiert. Die Überdeckungswahrscheinlichkeit sowie die Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit sind in den Abbildungen 9.8 und 9.9 dargestellt.

Die Verteilung der KI der  $PAF^{komb}$  aus 1.600 Simulationen ist für die vier Bootstrap-Methoden Normal, Basic, Perzentil und BCa sowie die beiden Jackknife-Methoden ähnlich. Die mittlere KI-Weite liegt bei etwa  $0,74 \pm 1,3$ , der Median liegt bei etwa 0,72 (IQA: 0,64 - 0,81) und minimale Werte liegen bei etwa 0,4 sowie maximale Werte bei etwa 1,3.

Die Verteilung der Konfidenzintervallweite für die  $gsPAF(E_r)$  ist für alle Risikofaktoren verschieden. Jeweils für die MF- und die MBI-Methode ähneln sich die Verteilungen der KI-Weite der risikofaktorspezifischen  $gsPAF(E_r)$  aus den vier Bootstrap-Methoden Normal, Basic, Perzentil und BCa sowie die beiden Jackknife-Methoden. Die Verteilungen der KI-Weite der MBH-Methode weicht von der der anderen beiden Methoden ab, ähnelt sich jedoch ebenfalls für die vier Bootstrap-Methoden Normal, Basic, Perzentil und BCa sowie die beiden Jackknife-Methoden.

Die KI-Weiten der Methode Bootstrap Studentisiert weisen über 1.600 Simulationen hinweg deutlich höhere Mittelwerte und Maxima auf als die anderen KI-Methoden. Beispielsweise hat der  $PAF^{komb}$  für die MF-, MBI- und die MBH-Methode einen Mittelwert von  $0,923 \pm 0,221$  und Minima zwischen 0,23 (MF, MBI) und 0,24 (MBH) sowie Maxima zwischen 1,6 (MF, MBI) und 2,014 (MBH). Somit zeigt diese Methode eine noch schwächere Performanz als die oben genannten Methoden. Zudem weist Methode Bootstrap Studentisiert eine erhöhte Fehlerrate von bis zu 360 Fehlwerten (22,5%) auf und ist damit den anderen KI-Methoden deutlich unterlegen KI-Methoden.

Die KI-Weiten des  $PAF^{komb}$  der modellbasierten KI-Methode weist über 1.600 Simulationen hinweg einen Mittelwert von  $0,770 \pm 0,151$  auf. Das Minimum ist mit 0,355 kleiner als das der anderen Methoden (ausgenommen Bootstrap Studentisiert) und das Maximum mit 1,476 größer als das der anderen KI-Methoden (ausgenommen Bootstrap Studentiert). Die Verteilung der KI-Weiten für die Stichprobengröße  $N = 444$  ist über 1600 Simulationsschritte hinweg folglich weiter als die der anderen Methoden.

Die Verteilung der KI des  $PAF^{sum}$  der MBH-Methode unterscheidet sich deutlich von der des  $PAF^{sum}$  der MF- und der MBI-Methoden sowie von der Verteilung der KI des  $PAF^{komb}$  für alle KI-Methoden. Es wird eine deutlich niedrigere KI-Weite mit Mittelwerten zwischen  $0,488 \pm 0,065$  und  $0,502 \pm 0,066$  beobachtet und die Maxima liegen alle zwischen 0,727 und 0,745 (ausgenommen Bootstrap Studentisiert). Diese Beobachtung wäre eigentlich vorteilhaft für die KI-Methode. Ein Blick auf die Überdeckungswahrscheinlichkeit offenbart jedoch, dass die MBH-Methode zur Berechnung des  $PAF^{sum}$  mit einer Überdeckungswahrscheinlichkeit zwischen 43,19% und 68,25%

## 9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV

---

deutlich vom angestrebten Niveau von 95% abweicht und somit in der vorliegenden Datensituation nicht zur Schätzung geeignet ist. Dies betrifft auch die mit der MBH-Methode geschätzten risikofaktorspezifischen  $gsPAF(E_r)$ . Die Verteilung der KI-Weiten der MBH-Methode über 1600 Simulationen hinweg liegt unterhalb der Verteilung der MF- und der MBI-Methode, doch die Überdeckungswahrscheinlichkeit ist deutlich geringer als das angestrebte Niveau von 95%.

Die modellbasierten KI des  $PAF^{sum}$  aus der MBH-Methode haben eine mittlere KI-Weite von  $0,488 \pm 0,072$  mit einem Maximum von nur 78,1%, aber ihre Überdeckungswahrscheinlichkeit liegt nur bei 52,63%.

Die Methode Bootstrap Studentisiert zur KI-Schätzung und die Methode MBH zur Punktschätzung weisen die schlechteste Performanz bei der Schätzung des PAF im vorliegenden Datenbeispiel auf. Es bleiben also noch die übrigen vier Bootstrap-Methoden in Verbindung mit der MF- und der MBI-Methode zur Punktschätzung für die weitere Evaluation übrig.

Anhand der KI-Weite der  $PAF^{komb}$  in Verbindung mit der Bias-korrigierten Überdeckungswahrscheinlichkeit sieht man deutlich, dass die Punktschätzung im vorliegenden Datensatz zu unpräzise erfolgt, um KI schätzen zu können: Die KI werden so weit geschätzt, dass die entstehenden Grenzen in über 99% der Simulationen den mittleren Schätzwert enthalten und damit das nominale Niveau von 95% deutlich überschreiten.

Auch die Konfidenzintervalle für die risikofaktorspezifischen  $gsPAF(E_r)$  zeigen entweder eine vom 95%-Niveau abweichende Überdeckungswahrscheinlichkeit aufgrund der verzerrten Punktschätzungen in Verbindung mit einer kleinen mittleren KI-Weite, oder umgekehrt eine nur geringfügig vom 95%-Niveau abweichende Überdeckungswahrscheinlichkeit in Verbindung mit einer großen mittleren KI-Weite. Beispielsweise beobachtet man zuletzt genannten Fall am Risikofaktor PCI/Stent und der KI-Methode Bootstrap Normal in Verbindung mit der PAF-Methode MBI: Die Überdeckungswahrscheinlichkeit liegt bei 96,06%, doch die mittlere KI-Weite liegt bei  $0,565 \pm 0,062$ . Der Risikofaktor pAVK wird relativ zu den anderen Risikofaktoren von allen KI-Methoden mit einer kleinen KI-Weite geschätzt. Beispielsweise bei der KI-Methode Bootstrap Normal in Verbindung mit der PAF-Methode MBI liegt die mittlere KI-Weite bei  $0,170 \pm 0,054$ , doch die Überdeckungswahrscheinlichkeit liegt nur bei 83,39%. Für alle KI-Methoden ist zu beobachten, dass selbst nach Bias-Korrektur die Überdeckungswahrscheinlichkeit für diesen Risikofaktor immer unter dem angestrebten Niveau bleibt.

Ein Stichprobenumfang von  $N=444$  reicht nicht aus, um in der Analyse der EUROASPIRE IV-Daten den  $PAF^{komb}$ , den  $PAF^{sum}$  oder die  $gsPAF$  der Risikofaktoren mit einer ausreichenden Performanz zu schätzen. Die beobachtete Performanz der Punkt- und Konfidenzintervallschätzer des  $gsPAF$  sind für eine epidemiologische Interpretation der Studienergebnisse folglich nicht geeignet.

## 9.4 Performanz der Punkt- und Intervallschätzer



Abbildung 9.7: Performanz der Intervallschätzer: Konfidenzintervallweite.

## 9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV

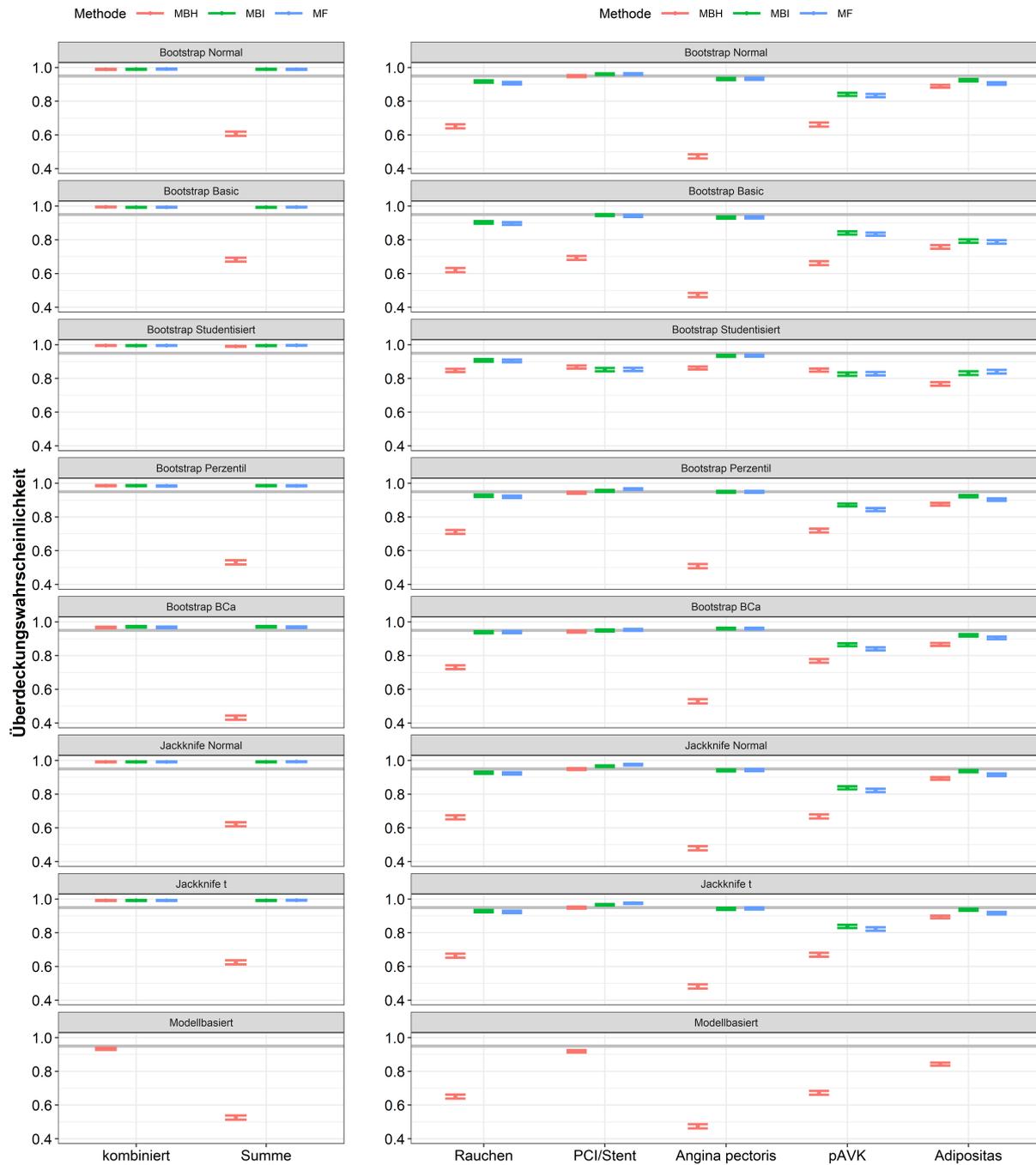


Abbildung 9.8: Performanz der Intervallschätzer: Überdeckungswahrscheinlichkeit.

## 9.4 Performanz der Punkt- und Intervallschätzer

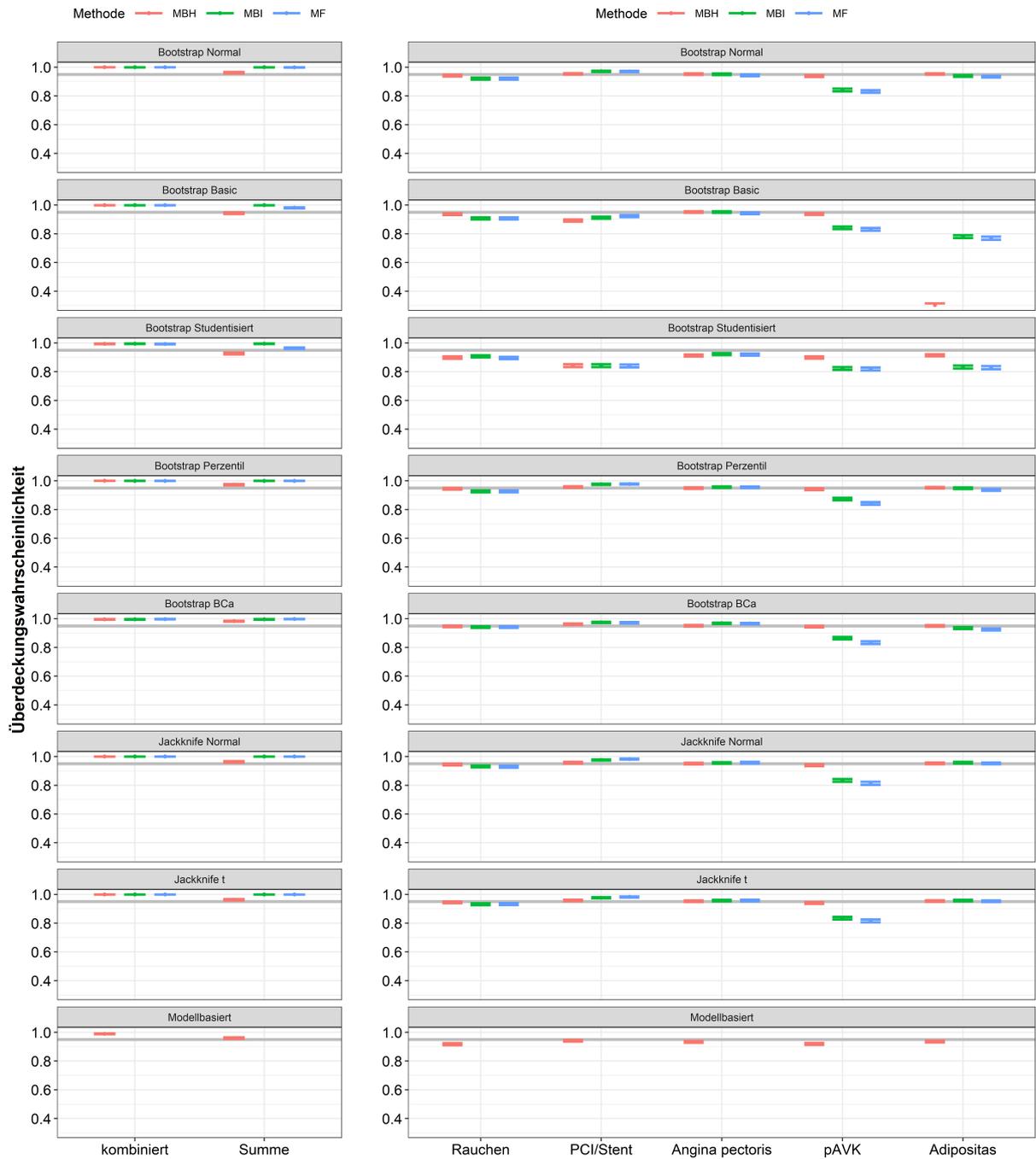


Abbildung 9.9: Performanz der Intervallschätzer: Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit.

## 9.5 Stichprobenumfangsplanung

Zu klären ist nun die Frage, wie groß der Stichprobenumfang sein müsste, damit die Schätzer mit einer guten Performanz arbeiten können. Deshalb wird eine Stichprobenumfangsplanung basierend auf der Simulationsstudie durchgeführt. Es werden Stichprobenumfänge von  $N=1000$ ,  $2000$  und  $5000$  vorgegeben und wie zuvor die Performanz der Punkt- und Intervallschätzer analysiert. Am Ende wird derjenige Stichprobenumfang für eine Studie akzeptiert, bei dem die Punktschätzung des gsPAF mit dem geringsten Bias und einem möglichst kleinen EmpSE sowie die Schätzung der zugehörigen Konfidenzintervalle mit der vorgegebenen Überdeckungswahrscheinlichkeit und mit einer möglichst kleinen Konfidenzintervallweite gewährleistet ist.

Da sowohl die MF- als auch die MBI-Methode in den Untersuchungen in Kapitel 8 Ähnlichkeiten in Bezug auf die Determinanten der Performanz aufwiesen, genügt es, die Stichprobenumfangsplanung mit einer der beiden Methoden durchzuführen. Aufgrund der hohen Laufzeit der MBI-Methode wird die MF-Methode verwendet. Die MBH-Methode wird in der Stichprobenumfangsplanung aufgrund der nachgewiesenen Abweichung von der MBI-Methode nicht berücksichtigt. Abbildung 9.10 beschreibt die beobachtete Performanz der Punktschätzer für den jeweils vorgegebenen Stichprobenumfang. Die Abbildungen 9.11 bis 9.13 beschreiben die beobachtete Performanz der Konfidenzintervallschätzer für den jeweils vorgegebenen Stichprobenumfang. Die zugehörigen Werte sind in den Tabellen C.3 und C.4 in Anhang C zu finden.

Man sieht, dass sich die Verzerrung der Punktschätzer mit steigendem Stichprobenumfang immer weiter der Null nähert. Auch der empirische Standardfehler sinkt immer weiter ab. Bei einem Stichprobenumfang von  $N = 5.000$  ist der Bias für alle Parameter  $\leq 0,001$ , der EmpSE  $\leq 0,05$  und der MSE  $\leq 0,0025$ .

Auch die Verteilung der KI-Weite wandert mit steigendem Stichprobenumfang immer näher in Richtung Null. Für einen Stichprobenumfang von  $N = 1000$  liegt der Mittelwert der KI-Weite bei  $0,5 \pm 0,05$  für  $PAF^{komb}$  und  $PAF^{sum}$  für die Methoden Bootstrap Normal, Basic, Perzentil, BCa sowie Jackknife Normal und Jackknife  $t$ . Die Methode Bootstrap Studentisiert weist einen höheren Mittelwert von rund  $0,6 \pm 0,098$  auf. Bei einem Anstieg des Stichprobenumfangs auf  $N = 5000$  sinken diese Mittelwerte auf  $0,19 \pm 0,016$  für alle Methoden einschließlich Bootstrap Studentisiert.

Tabelle 9.6 gibt beispielhaft für den Parameter  $PAF^{komb}$  einen Überblick über die Entwicklung der Performanz der KI-Methoden. Man sieht mit steigendem Stichprobenumfang eine Annäherung der Überdeckungswahrscheinlichkeit an das vorgegebene Niveau von 95%, ein Absinken der mittleren KI-Weite und des Medians sowie eine deutlich kleinere Spanne zwischen Minimum

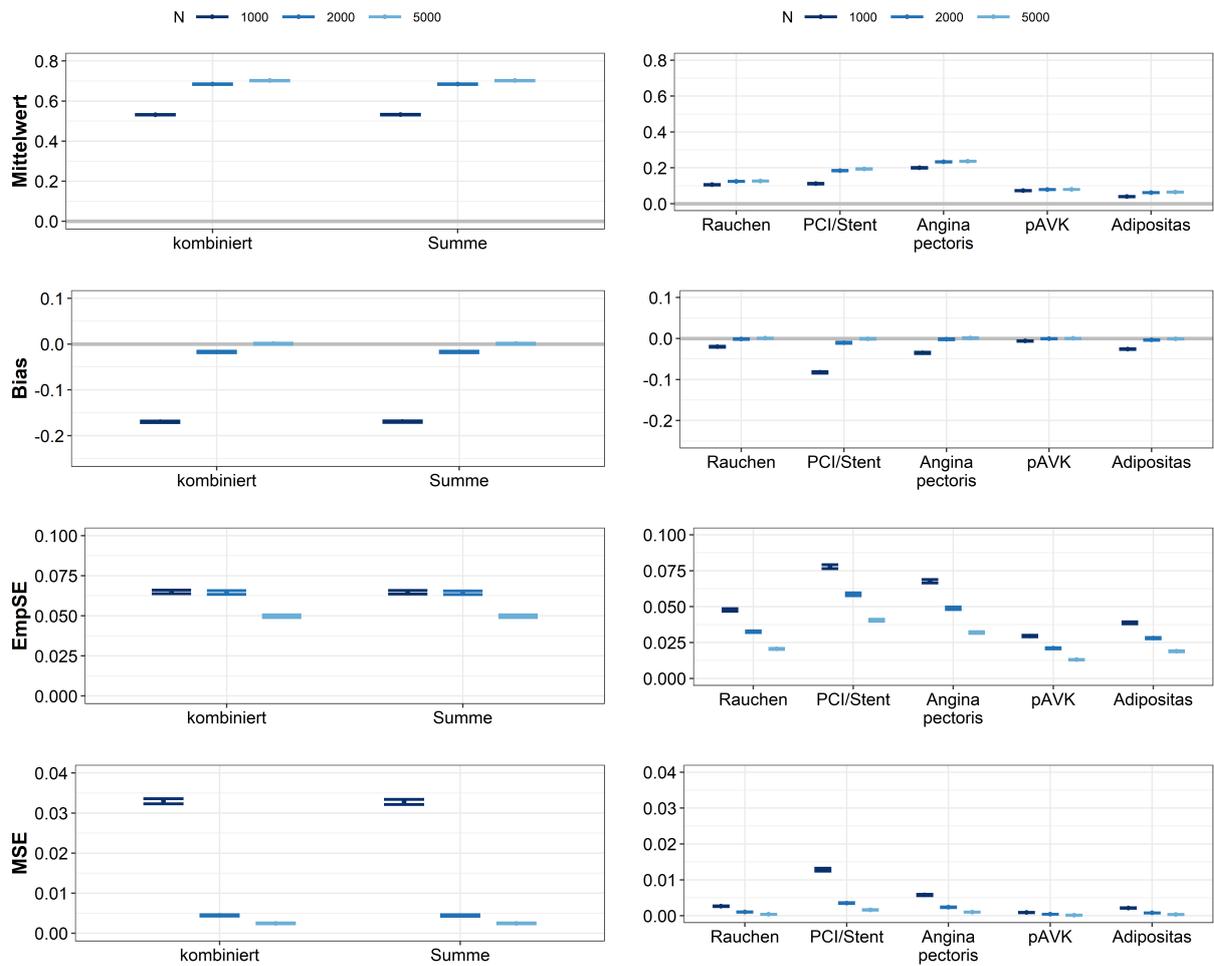


Abbildung 9.10: Stichprobenumfangsplanung; Performanz der Punktschätzer.

und Maximum der Verteilung der KI-Weite, wobei das Maximum bei  $N = 5.000$  für keine der KI-Methoden den Wert  $0,253$  (also  $25,3\%$ ) übersteigt.

Die benötigte Stichprobenzahl hängt maßgeblich von der Prävalenz des Outcomes und der Risikofaktoren ab. Da die Risikofaktoren mit verschiedenen Prävalenzen auftreten, unterscheidet sich der Standardfehler zwischen den Risikofaktoren. Dies ist für jede der betrachteten Stichprobengrößen zu beobachten. Der hohe EmpSE des Risikofaktors PCI/Stent resultiert in der höchsten Konfidenzintervallweite (etwa  $0,155 \pm 0,006$  für Bootstrap Normal, Perzentil, BCa sowie Jackknife Normal und Jackknife  $t$ ) verglichen mit den anderen Risikofaktoren, während der Risikofaktor pAVK aufgrund seines geringen EmpSE mit der geringsten Konfidenzintervallweite geschätzt wird (etwa  $0,052 \pm 0,003$  für Bootstrap Normal, Perzentil, BCa sowie Jackknife Normal und Jackknife  $t$ ). Bei  $N = 5000$  liegt die Überdeckungswahrscheinlichkeit für PCI/Stent bei  $94,38\%$  und für pAVK bei  $95,25\%$ .

Diese Ergebnisse würden eine sinnvolle Interpretation der Studienergebnisse im epidemiologi-

## 9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV

**Tabelle 9.6:** Performanz der Konfidenzintervalle des  $PAF^{komb}$  in Abhängigkeit vom Stichprobenumfang und Simulationsverfahren (Auszug).

KI	Performanzmaß	Stichprobenumfang		
		1000	2000	5000
Bootstrap Normal	Coverage	0,9444	0,9869	0,9344
	KI-Weite, MW	0,508	0,309	0,190
	Median	0,507	0,308	0,191
	Min	0,361	0,214	0,146
	Max	0,694	0,420	0,246
Bootstrap Basic	Coverage	0,9663	0,9906	0,9319
	KI-Weite, MW	0,508	0,309	0,190
	Median	0,506	0,307	0,191
	Min	0,364	0,211	0,145
	Max	0,702	0,418	0,248
Bootstrap Studentisiert	Coverage	1,0000	0,9975	0,9294
	KI-Weite, MW	0,590	0,320	0,193
	Median	0,574	0,317	0,193
	Min	0,378	0,214	0,146
	Max	1,019	0,471	0,253
Bootstrap Perzentil	Coverage	0,9225	0,9825	0,9356
	KI-Weite, MW	0,508	0,309	0,190
	Median	0,506	0,307	0,191
	Min	0,364	0,211	0,145
	Max	0,702	0,418	0,248
Bootstrap BCa	Coverage	0,8581	0,9744	0,9425
	KI-Weite, MW	0,522	0,317	0,192
	Median	0,520	0,315	0,193
	Min	0,374	0,224	0,150
	Max	0,735	0,430	0,248
Jackknife Normal	Coverage	0,9494	0,9888	0,9356
	KI-Weite, MW	0,512	0,310	0,191
	Median	0,510	0,308	0,191
	Min	0,366	0,217	0,146
	Max	0,697	0,418	0,246
Jackknife $t$	Coverage	0,9494	0,9888	0,9363
	KI-Weite, MW	0,512	0,310	0,191
	Median	0,511	0,308	0,191
	Min	0,366	0,217	0,146
	Max	0,698	0,418	0,246

schen Kontext erlauben, decken aber mit KI-Weiten von etwa 20% für den  $PAF^{komb}$  noch immer ein Fünftel des Wertebereichs des PAF ab.

Die KI-Methoden Bootstrap Basic und Bootstrap Studentisiert zeigen in kleinen Stichproben andere statistische Eigenschaften als die anderen Methoden. Die KI-Methode Bootstrap Studentisiert hat höhere Konfidenzintervallweite, die sich in einer höheren Überdeckungswahrschein-

lichkeit niederschlägt. Dieser Effekt wird jedoch mit steigender Stichprobengröße weitestgehend ausgeglichen. Die KI-Methode Bootstrap Basic zeigt für die Risikofaktoren PCI/Stent und Adipositas eine niedrigere Konfidenzintervallweite, die sich in einer niedrigeren Überdeckungswahrscheinlichkeit und Bias-korrigierten Überdeckungswahrscheinlichkeit niederschlägt. Dieser Effekt wird mit steigender Stichprobengröße nicht ausgeglichen sondern verstärkt.

Weder bei der MF-Methode zur Punktschätzung noch bei der Methode Bootstrap Studentisiert zur Intervallschätzung treten noch Berechnungsprobleme auf, wenn ein Stichprobenumfang von  $N = 5.000$  für die Schätzung zugrunde liegt. Die Fehlerwahrscheinlichkeit liegt also bei ausreichend großem Stichprobenumfang bei 0%.

## 9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV

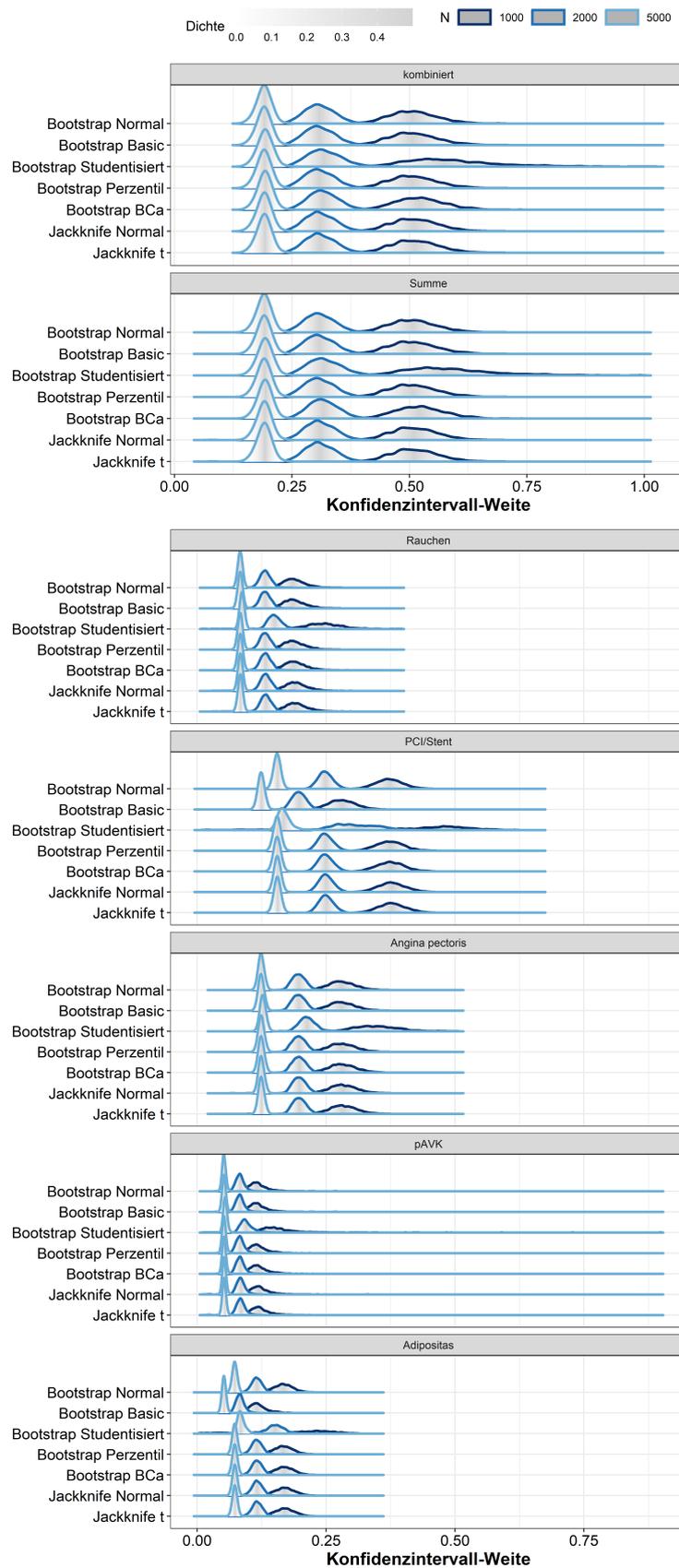


Abbildung 9.11: Stichprobenumfangsplanung: Konfidenzintervallweite.

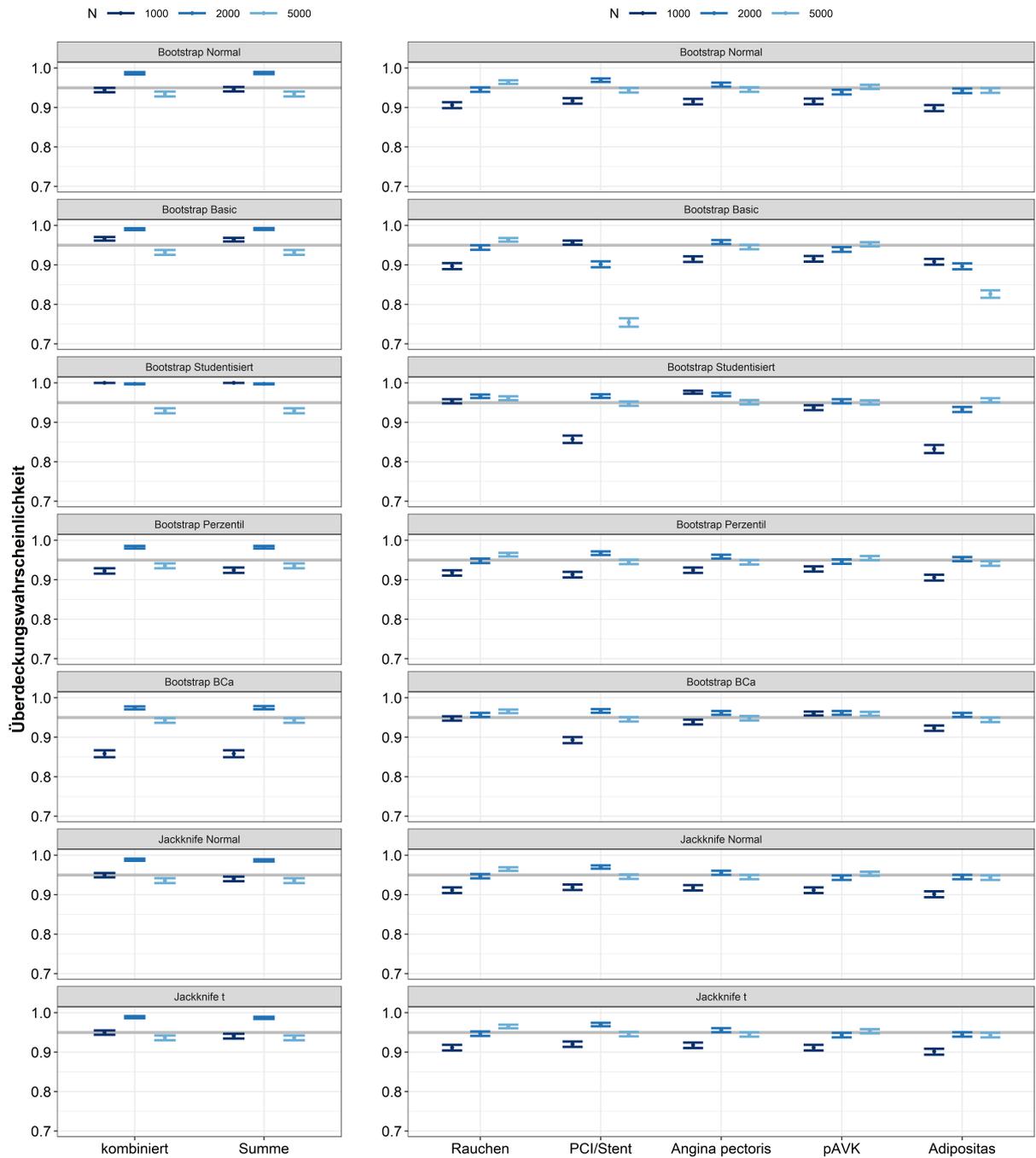


Abbildung 9.12: Stichprobenumfangsplanung: Überdeckungswahrscheinlichkeit.

## 9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV

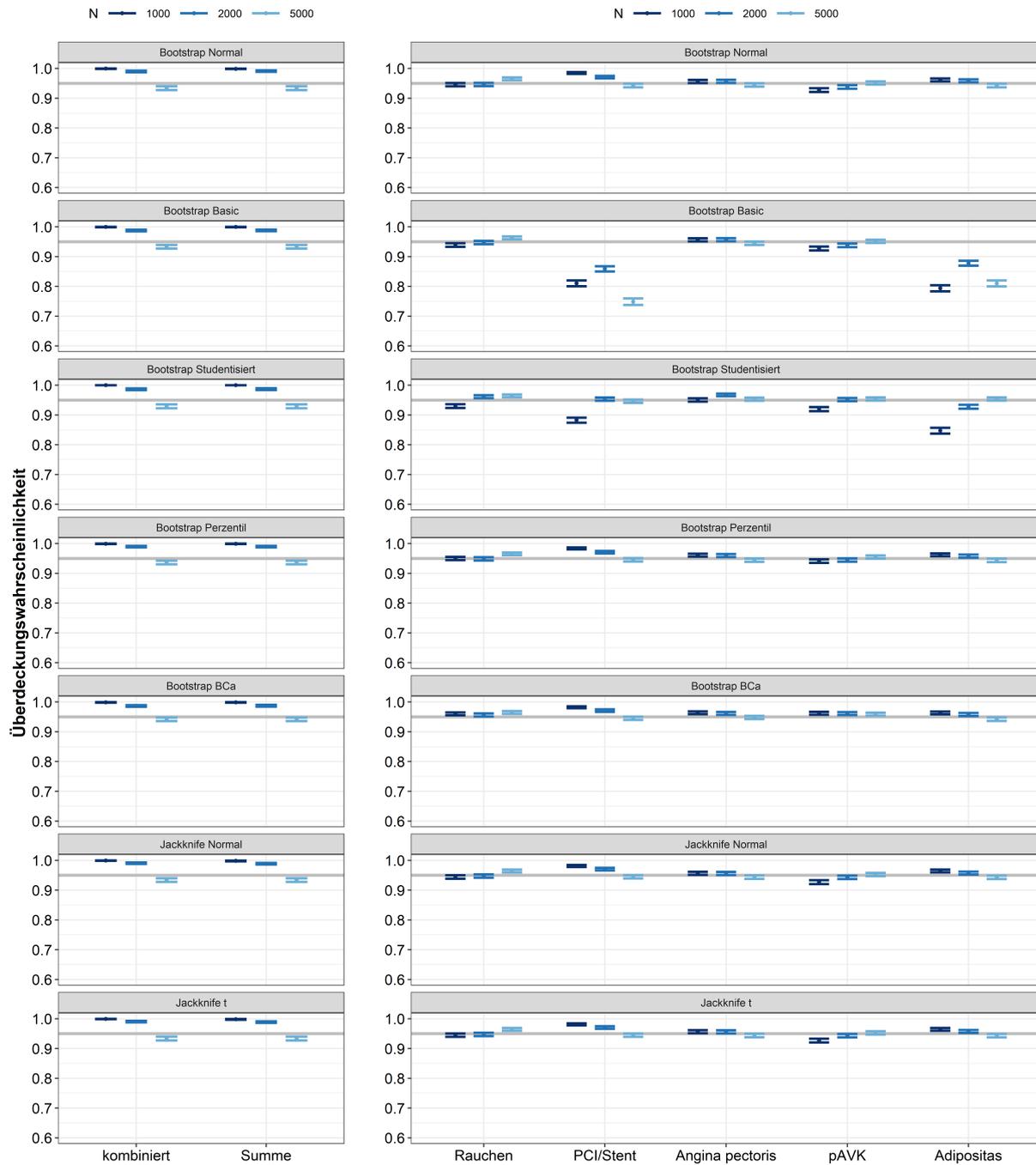


Abbildung 9.13: Stichprobenumfangsplanung: Bias-korrigierte Überdeckungswahrscheinlichkeit.

## 9.6 Modellannahmen und Interpretation

Um sicherzustellen, dass die richtigen Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der statistischen Datenanalyse gezogen werden, müssen bei der Interpretation und Diskussion zusätzlich zu den Besonderheiten des Studiendesigns auch die Besonderheiten der statistischen Auswertung analysiert werden. Die folgenden Punkte in Bezug auf die statistische Auswertung der EUROASPIRE IV-Studie müssten in der Diskussion und Interpretation der Schätzergebnisse der vorliegenden Untersuchung thematisiert werden.

### 9.6.1 Modellierung relativer Effekte mit einem Regressionsmodell

In der vorliegenden Arbeit wurde im Laufe der Analyse der EUROASPIRE IV-Daten

- der Effekt der Risikofaktoren auf rekurrente Ereignisse mit einem logistischen Ansatz modelliert und
- keine Interaktionsterme im Regressionsmodell berücksichtigt (logistische Interaktionsfreiheit).

Die Modellierung der Chance eines rekurrenten kardiovaskulären Ereignisses in Exponierten verglichen mit Nichtexponierten mit einer binär-logistischen Regression geht mit der Annahme einher, dass die Entstehung von Ereignissen einem logistischen Mechanismus folgt. Das heißt, dass das *log Odds* der Ereigniswahrscheinlichkeit in der Population bei Vorliegen eines Risikofaktors um den Betrag  $\beta_r = \log(OR(E_r))$  ansteigt oder abfällt:

$$\log\left(\frac{P(Y=1)}{1-P(Y=1)}\right) = \alpha + \log(OR(E_1)) \cdot E_1 + \dots + \log(OR(E_R)) \cdot E_R + \epsilon$$

wobei  $\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$  der normalverteilte Fehlerterm ist mit Mittelwert Null und Varianz  $\sigma^2$ .

Durch Potenzieren der Funktion wird deutlich, dass es sich hier um ein Modell mit multiplikativen Effekten handelt:

$$\frac{P(Y=1)}{1-P(Y=1)} = e^\alpha \cdot OR(E_1) \cdot E_1 \cdot \dots \cdot OR(E_R) \cdot E_R \cdot e^\epsilon.$$

Die Chance für ein rekurrentes Ereignis steigt oder fällt also bei alleinigem Vorliegen eines Risikofaktors  $E_r$  um das  $OR(E_r)$ -fache. Die Annahme der logistischen Interaktionsfreiheit bei der Modellierung der EUROASPIRE IV-Studie bewirkt im Modell, dass bei gemeinsamem Vorliegen zweier Risikofaktoren  $E_m$  und  $E_n$  die Chance für ein rekurrentes Ereignis um das  $OR(E_m) \cdot OR(E_n)$ -fache ansteigt oder abfällt. Dieser Mechanismus ist nicht kompatibel mit stochastischer Unabhängigkeit (vergleiche Abschnitte 5.5.2 und 8.1). Würde man Interaktionen modellieren, so

würde das Modell bei gemeinsamem Vorliegen zweier Risikofaktoren  $E_m$  und  $E_n$  einen Interaktionsterm erhalten, so dass die Chance für ein rekurrentes Ereignis um das  $OR(E_m) \cdot OR(E_n) \cdot OR(E_m \cdot E_n)$ -fache ansteigt oder abfällt.

Vergleicht man die im Stratum ohne Risikofaktoren vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für Outcome aus dem logistischen Modell mit Interaktionsfreiheit mit der in der Strata-Tabelle berechneten bedingten Ereigniswahrscheinlichkeit, so zeigt sich eine deutliche Abweichung. Die Annahme eines logistischen Outcome-Mechanismus ohne Interaktionen entspricht also nicht dem zugrundeliegenden biologischen Mechanismus. Zwei Erklärungen sind hierfür denkbar: (1) die Interaktionen des Modells sind nicht korrekt spezifiziert (ein Fehler, der sich unter Umständen noch durch das Korrigieren des Modells beheben ließe), oder (2) das Regressionsmodell mit multiplikativen Effekten ist kein geeigneter Ansatz für die Modellierung. Liegt in der Population ein anderer als dieser multiplikative logistische Mechanismus der Krankheitsentstehung ohne Interaktionsterme vor, so wäre die Berichterstattung von OR irreführend, da diese in einer solchen Situation auf verzerrt geschätzten Regressionsparametern beruhen und ebenfalls verzerrt sind. Die Veranschaulichung einer solchen Situation erfolgte in Abschnitt 8.1.1.

Die epidemiologische Interpretation der Analyseergebnisse der EUROASPIRE IV-Studie aus der vorliegenden Arbeit und deren die Einordnung in den epidemiologischen Forschungshintergrund sollte nicht publiziert werden, da die ermittelten relativen Effekte der Faktoren verzerrt geschätzt wurden und aufgrund einer zu kleinen Stichprobengröße eine nicht ausreichende Performanz aufweisen.

Die Ergebnisse werden im Folgenden nur exemplarisch weiterverwendet, um die Ergebnisse und Interpretationsmöglichkeiten in einer praktischen Anwendung zu diskutieren.

### 9.6.2 Gemittelt sequenzielle Populations-assozierte Risikoanteile

Der gsPAF wurde modellfrei und modellbasiert berechnet. Es stellte sich heraus, dass die Ergebnisse der MF-Berechnung denen der MBI-Berechnung stark ähneln. Die Ergebnisse der MBH-Methode unterschieden sich hingegen stark.

Die Simulationsstudie aus Kapitel 8 zeigte, dass die Berechnung über ein Regressionsmodell mit allen Interaktionstermen (gesättigtes Modell) eine konsistente und erwartungstreue Schätzung ermöglicht, unabhängig davon, ob der logistische Ansatz den Mechanismus der Krankheitsentstehung korrekt widerspiegelt oder nicht. Das bedeutet, dass der modellbasierte Ansatz mit allen Interaktionstermen unabhängig von biologischen Outcome-Mechanismus immer zur Schätzung des gsPAF eingesetzt werden kann. Eine besondere Berücksichtigung des logistischen Modells bei der Interpretation ist dabei nicht notwendig, denn die Interaktionsterme erfüllen einen technischen Zweck und werden nicht als biologische Interaktionen interpretiert.

### 9.6.3 Modellvoraussetzungen und -annahmen

Die Modellannahmen des gsPAF wurden bereits in Kapitel 4 allgemein diskutiert. Im Folgenden werden diese Annahmen beispielhaft anhand der Ergebnisse der EUROASPIRE IV-Studie verdeutlicht und diskutiert.

#### 9.6.3.1 Hierarchische Abhängigkeiten

Der gsPAF wird für jeden Risikofaktoren auf dieselbe Art berechnet, indem das Surplus aus Strata mit mehreren Risikofaktoren zu gleichen Anteilen den Risikofaktoren zugeordnet wird. Diese Art der Modellierung impliziert, dass alle Risikofaktoren hierarchisch "gleichberechtigt" sind. Das heißt, dass beispielsweise keiner der Risikofaktoren ein Effektmodifikator ist, der sowohl einen direkten Einfluss auf die Krankheitsentstehung als auch einen indirekten Einfluss durch einen weiteren Risikofaktor hat. Für die hierarchische Modellierung stehen Erweiterungen und andere Ansätze zur Verfügung, die in Kapitel 4.10 bereits angesprochen wurden. Eine Begründung der Entscheidung für die gewählte Schätzmethode sollte in der Auswertung einer Studie auf jeden Fall erfolgen. Außerdem ist der Einsatz alternativer Ansätze in einigen Situationen sinnvoll und könnte zusätzliche Informationen liefern.

In der Auswertung der EUROASPIRE IV-Studie wurde der gsPAF für Risikofaktoren berechnet, die in der logistischen Regression einen signifikanten Einfluss auf das Outcome hatten. Dass die resultierenden Risikofaktoren als hierarchisch unabhängig anzusehen sind, ist nicht plausibel. Beispielsweise sind Rauchen und Adipositas bekannte Risikofaktoren für Angina pectoris und pAVK und könnten somit als Effektmodifikatoren für die Entstehung rekurrenter Ereignisse agieren. An dieser Stelle würde die Modellierung mit einem Ansatz, der die hierarchische Abhängigkeit der Risikofaktoren untereinander berücksichtigt, die biologischen Mechanismen besser abbilden und sich zur Schätzung des Effekts der Faktoren auf Populationsebene eignen.

#### 9.6.3.2 Additive Effektzerlegung

Bei der Berechnung des gsPAF wird angenommen, dass der Effekt des Vorliegens mehrerer Risikofaktoren einem additiven Mechanismus folgt und demnach zerlegt werden kann in die Summe aus den individuellen Effekten der Risikofaktoren und den Effekt des Zusammenwirkens der Risikofaktoren (Surplus). Eine multiplikative Zerlegung wäre ebenfalls denkbar und wurde für das Risikoverhältnis hergeleitet [238]. Die Übertragung dieses Vorgehens auf den PAF ist bisher jedoch nicht erfolgt und könnte Gegenstand weiterer Forschungsarbeit sein.

In der Praxis ist der biologische Mechanismus unter Umständen nicht bekannt. Man könnte jedoch beide Ansätze verwenden und die Abweichung des gsPAF durch die Annahme additiver und multiplikativer Zerlegungen mit den in Abschnitt 4.3.3 eingeführten Gewichte-Matrizen

gegenüberstellen, um zu veranschaulichen, welche Auswirkung die jeweilige Zerlegung auf das Schätzergebnis hat. In der vorliegenden Arbeit erfolgte nur die Umsetzung der additiven Zerlegung.

### 9.6.3.3 Gleichmäßige Zerlegung des Surplus

Bei der Berechnung des gsPAF wird der gemeinsame Effekt des Zusammenwirkens der Risikofaktoren (das Surplus) zu gleichen Anteilen den beteiligten Risikofaktoren zugeschrieben. Auch proportionale Ansätze zur Aufteilung des Surplus sind in Situationen denkbar, in denen beispielsweise Informationen über die Dauer oder die Intensität der Exposition vorliegen. Die Abweichungen der Ergebnisse aus alternativen Ansätzen können mit der in Abschnitt 4.10.3 beschriebenen Methode quantifiziert werden. In der vorliegenden Auswertung könnten die Informationen, die durch die Dichotomisierung der Variablen verlorengegangen sind herangezogen werden, um mögliche proportionale oder sequenzielle Methoden zu konzipieren. Beispielsweise wäre das Vorgehen für den Risikofaktor Rauchen denkbar, der häufig mit Begleitinformationen wie Dauer der Exposition oder Intensität erfasst wird.

### 9.6.4 Interpretation

Der berechnete gsPAF sollte nicht als Anteil des Outcomes in der Population interpretiert werden, der durch die Entfernung des Risikofaktors aus der Population vermieden werden könnte. Die Gründe gegen diese Interpretation des PAF und des gsPAF wurden in den Abschnitten 3.5 und 4.9 ausführlich erklärt.

Stattdessen wird die folgende Interpretation des gsPAF vorgeschlagen: Der gsPAF gibt den Anteil des Risikofaktors an, der mit dem Outcome assoziiert ist, wobei die Anteile der Effekte aus dem Zusammenwirken mehrerer Risikofaktoren additiv ermittelt und den Risikofaktoren zu gleichen Teilen zugewiesen werden. Anschaulich bedeutet das, die Risikofaktoren jeweils zu gleichen Anteilen für das Outcome verantwortlich zu machen.

### 9.6.5 Verteilungsannahmen bei der Konfidenzintervallschätzung

Die Verwendung von Bootstrap-Verfahren erfolgt unter den Annahmen, dass

- die Daten möglichst vollständig sind und damit die Konsistenz des Punktschätzers gewährleistet ist,
- eine Zufallsstichprobe vorliegt, das heißt die Beobachtungen unabhängig voneinander sind und
- die Daten frei von Ausreißern sind [247].

Die Berechnung der Konfidenzintervalle erfolgte mit Hilfe der in Abschnitt 5.1.2 vorgestellten Methoden. Die Modellannahmen der Konfidenzintervall-Methoden wurden dort bereits ausführlich erläutert. Beispielsweise wird bei der Verwendung des Konfidenzintervalls basierend auf einer Normalverteilung unterstellt, dass der zu schätzende Parameter einer Normalverteilung folgt. Eine solche Annahme kann im Falle einer einzelnen Studie nicht überprüft werden. In Abbildung 8.1 wurde ersichtlich, dass diese Annahme insbesondere in kleinen Stichproben für den Intercept des logistischen Regressionsmodells nicht zutrifft.

Grundsätzlich ist es ratsam, während der Datenanalyse so wenige Modellannahmen wie möglich zu treffen, um die Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse zu erhalten. Aus diesem Grund bietet es sich an, Perzentil- oder der BCa-Methoden für die Schätzung von Konfidenzintervallen zu verwenden, da sie, abgesehen von der Annahme der Repräsentativität der Stichprobe, keine weiteren Modellannahmen erfordern.

**9. GEMITTELT SEQUENZIELLE POPULATIONS-ASSOZIIERTE  
RISIKOANTEILE IN EUROASPIRE IV**

---

# Kapitel 10

## Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den gemittelt sequenziellen PAF exemplarisch für den Einsatz in der Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen zu charakterisieren. Hierfür wurden zehn Forschungsfragen innerhalb von vier Projekten untersucht. Diese Fragen werden in Abschnitt 10.1 abschließend beantwortet und die Erkenntnisse in Abschnitt 10.2 diskutiert. Anschließend folgt ein Ausblick auf weitere Forschungsmöglichkeiten in Abschnitt 10.3.

### 10.1 Zusammenfassung der Hauptekenntnisse aus den Projekten

#### 10.1.1 Projekt 1: Aufarbeitung bisheriger Forschungsarbeiten zum PAF und gsPAF und Entwicklung einer Matrixdarstellung

Im Zentrum des ersten Projektes stand die Aufarbeitung der Konzepte von PAF und gsPAF sowie deren Abgrenzung voneinander in Bezug auf Intention, Definition, Modellvoraussetzungen und -annahmen und Interpretation. Die Aufarbeitung der Literatur in den Kapiteln 3 und 4 verbindet Informationen aus über 200 Publikationen zu methodischen und konzeptionellen Aspekten und erfolgt in der vorliegenden Arbeit erstmals in einer einheitlichen mathematischen Symbolik, um das Verständnis zu erleichtern und Abweichungen in den existierenden Definitionen hervorzuheben.

Einige Ansätze aus dem Gebiet des PAF werden heutzutage heterogen in der Terminologie und Interpretation verwendet. Diese Ansätze wurden bis zu ihren Ursprüngen zurückverfolgt und (a) gleiche Methoden, die unter verschiedenen Bezeichnungen publiziert wurden, zusammengefasst sowie (b) unterschiedliche Methoden, die unter derselben Bezeichnung publiziert wurden, inhaltlich voneinander abgegrenzt.

*Frage 1: Welche Möglichkeiten zur Schätzung des PAF stehen zur Verfügung?*

Eine ausführliche Antwort auf diese Frage ist in Kapitel 3 zu finden. Kurzgefasst: Die Möglichkeiten der statistischen Modellierung von PAF sind nahezu unbegrenzt. Es existieren modellfreie

und modellbasierte Ansätze, die die Berücksichtigung von Einflussvariablen, Störgrößen und Zielvariablen aller denkbaren Variablenstrukturen erlauben und an beliebige biologische Modelle angepasst werden können.

Für die Verwendung des PAF in der epidemiologischen Forschung über kardiovaskuläre Erkrankungen sind insbesondere Strategien (a) zur Berücksichtigung von Störgrößen, (b) zur Konfidenzintervallschätzung des PAF unter verschiedenen Studientypen, (c) zur Schätzung des PAF für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig und (d) zum Umgang mit Subgruppen, die mehrere Risikofaktoren gleichzeitig tragen (das heißt der Entscheidung zwischen Adjustierungs- und Partialisierungsmethoden), erforderlich. Diese Aspekte wurden in Kapitel 3 umfassend adressiert.

*Frage 2: Welche Möglichkeiten zur Schätzung des gsPAF stehen zur Verfügung?*

Der gsPAF wurde Kapitel in 4 vorgestellt. Er kann im Anschluss an die modellbasierte Berechnung adjustierter PAF berechnet werden und profitiert so von den zahlreichen Modellierungsoptionen der Adjustierungsmethoden. Die theoretische Basis des gsPAF ist derzeit nur für dichotome Outcomes und kategorielle, ordinale oder metrische Risikofaktoren umfangreich erarbeitet und erfüllt alle Ansprüche für den Praxiseinsatz: Modellfreie und modellbasierte Punktschätzer, zugehörige Varianzschätzer mit und ohne Berücksichtigung von Störgrößen und Konfidenzintervalle sind verfügbar. Die verfügbare Software deckt jedoch nur Ausschnitte des verfügbaren Methodenspektrums ab und ist deshalb in der Praxis zur Schätzung des gsPAF nur begrenzt nützlich.

Für den PAF entstanden zuerst modellfreie Berechnungsansätze, die später zur flexibleren Modellierung um modellbasierte Ansätze erweitert wurden. Umgekehrt verlief die Entwicklung des gsPAF, für den der modellbasierte Ansatz vor dem modellfreien Ansatz entstand. Letzterer veranschaulicht jedoch die Modellannahmen besser und ermöglicht so ein tiefgreifendes Verständnis des Konzeptes.

Im Gegensatz zu Adjustierungsmethoden erfüllen Partialisierungsmethoden zwar die Additivitätseigenschaft, gehen jedoch gleichzeitig mit spezifischen Modellannahmen einher, die Kenntnisse über die kausalen Verläufe der Risikofaktoren voraussetzen. Im Falle des gsPAF ist dies die Annahme, dass unter den betrachteten Risikofaktoren keine hierarchische Abhängigkeit herrscht. Adjustierungs- und Partialisierungsmethoden beantworten verschiedene Fragestellungen, denn sie sind unterschiedlich definiert im Hinblick auf den Umgang mit bezüglich mehrerer Risikofaktoren gleichzeitig exponierter Subgruppen und werden infolgedessen auch unterschiedlich interpretiert. Der PAF beschreibt den Anteil an der Ereigniswahrscheinlichkeit, der mit dem Vorliegen eines Risikofaktors assoziiert ist. Für den gsPAF muss zusätzlich betont werden, dass der Effekt in Subgruppen mit mehreren Risikofaktoren auf additive Weise partitioniert und der Anteil des Zusammenwirkens der beteiligten Risikofaktoren (Surplus) zu gleichen Anteilen den Risikofaktoren

zugewiesen wird. Dahinter steckt die Annahme, dass dieser Teil nur durch das Zusammenwirken überhaupt entstehen konnte, wofür beide Risikofaktoren gleichermaßen verantwortlich gemacht werden. Der gsPAF ist der einzige Partialisierungsansatz, der die mathematischen Eigenschaften der Additivität, Symmetrie, Dummyeigenschaft, marginalen und internen marginalen Rationalität erfüllt.

Die Recherche zum gsPAF wird durch die uneinheitliche Verwendung der Fachtermini "partieller" und "gemittelt sequenzieller" PAF erschwert. In Kapitel 4 sind alle Ansätze erstmals in einer einheitlichen mathematischen Symbolik und unter Verwendung einer einheitlichen Terminologie dargestellt. Für das Verständnis des Kapitels sind Grundkenntnisse der Stochastik erforderlich.

*Frage 3: Wie lässt sich der gsPAF als gewichtete Summe der stratumspezifischen PAF mittels Matrixschreibweise darstellen, interpretieren und mit anderen Verfahren vergleichen?*

Ausführlich wurde Frage 3 in den Abschnitten 4.3 und 4.10 beantwortet. Der gsPAF wurde als gewichtete Summe stratumspezifischer PAF dargestellt und basiert auf einer leicht vereinfachten Definition, die die Risikodifferenz anstelle des Risikoverhältnisses nutzt und dadurch intuitiver ist als die bisherige Darstellung basierend auf dem Risikoverhältnis. Die Zusammenfassung der Gewichte in einer Matrix ist für beliebige Ansätze möglich und erlaubt eine flexible modellfreie Berechnung sowie die Quantifizierung von Unterschieden zwischen verschiedenen Konzepten. Ein positiver Nebeneffekt der Matrixdarstellung ist, dass sich die Modellannahmen in der Gewichte-Matrix direkt ablesen lassen und so das Verständnis der Methode erleichtern.

### 10.1.2 Projekt 2: Untersuchung der Abhängigkeit von Schätzergebnissen des PAF von der Schätzmethode am Beispiel der ProsCIS-Studie

In Projekt 2 erfolgte der praktische Vergleich von modellbasierten Punktschätzern des PAF im Rahmen der Sekundärdatenanalyse der ProsCIS-Studie über den Populationseinfluss von Risikofaktoren auf schlechtes Outcome nach Schlaganfall. Hier wurde dem gsPAF ein additiver und ein multiplikativer Adjustierungsansatz gegenübergestellt und die Schätzergebnisse hinsichtlich Übereinstimmung der Größenordnung und Rangfolgen analysiert.

*Frage 4: Sind die Ergebnisse verschiedener Schätzmethode für den PAF miteinander vergleichbar oder wirkt sich die Wahl der Berechnungsmethode auf das numerische Ergebnis der PAF-Schätzung aus?*

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass nur die Schätzergebnisse des kombinierten PAF zwischen allen drei Berechnungsmethoden vergleichbar sind. Anhand des Datenbeispiels wurde keine Abweichung des multiplikativen Ansatzes (Faktor 1,0) vom gsPAF und eine geringe Abweichung des additiven Ansatzes (Faktor 1,1) beobachtet.

Die Größenordnungen der Schätzwerte einzelner Risikofaktoren sowie deren Summe hängen von der Wahl der Schätzmethode ab und sind zwischen Adjustierungs- und Partialisierungsmethoden nicht vergleichbar. Die Ergebnisse aus dem multiplikativen Regressionsmodell weichen bis zu einem Faktor von 1,3 von den Schätzwerten des gsPAF ab. Die Abweichungen aus dem additiven Regressionsmodell gehen deutlich darüber hinaus und erreichen einen Faktor von bis zu 1,9.

Der gsPAF liefert nahezu additive Schätzergebnisse, während die Summe der risikofaktorspezifischen Schätzwerte aus den beiden Adjustierungsmethoden nicht mit dem kombinierten PAF übereinstimmt.

*Frage 5: Sind die Ränge der Risikofaktoren entsprechend ihrer Bedeutung auf Populationsebene vergleichbar, oder sind sie abhängig von der Auswahl der Schätzmethode?*

Die Rangfolge der Risikofaktoren in der ProsCIS-Studie wurde nicht wesentlich von der Schätzmethode beeinflusst. Sie unterschied sich lediglich für die beiden Risikofaktoren körperliche Einschränkungen vor dem Schlaganfall und Alter  $\geq 75$  Jahre, deren numerische Ergebnisse eine vergleichbare Größenordnung hatten.

### 10.1.3 Projekt 3: Untersuchung der Performanz von Punktschätzern und Konfidenzintervallen des gsPAF

In Projekt 3 kam eine computerbasierte Simulationsstudie zum Einsatz, die durch die Ausnutzung mathematischer Gesetzmäßigkeiten wie dem Gesetz der großen Zahlen neue Erkenntnisse über die Charakteristika der Punkt- und Konfidenzintervallschätzer des gsPAF liefert. In einem *proof-of-concept* wurden die asymptotischen Eigenschaften des modellfreien und des modellbasierten Punktschätzers für den gsPAF in Verbindung mit resamplingbasierten Konfidenzintervallen in einer Situation mit einem binären Outcome und drei binären Risikofaktoren charakterisiert. Insgesamt sind in 16 verschiedenen Datensituationen 296 Modellsituationen abgebildet, die Aussagen über die Performanz der Punktschätzer in verschiedenen Szenarien zulassen.

*Frage 6: Wie ist die Performanz des modellfreien und modellbasierten Punktschätzers für den gsPAF in Abhängigkeit von der Stichprobengröße, der Prävalenz des Outcomes, der Prävalenz und Effektstärke der Risikofaktoren, der stochastischen Abhängigkeit der Risikofaktoren und ihrer Effekte auf das Outcome, der Vollständigkeit des statistischen Modells und des Outcome-Mechanismus?*

Die Untersuchungen zu Frage 6 zeigen, dass im Falle unvollständiger statistischer Modelle von den Schätzern  $PAF^{komb}$ ,  $PAF^{sum}$  und  $gsPAF(E_r)$  weder Konsistenz noch Erwartungstreue zu erwarten sind.

Im Falle vollständiger statistischer Modelle, das heißt wenn alle am Prozess der Outcome-Entstehung beteiligten Risikofaktoren auch bei der Modellierung berücksichtigt werden, sind folgende Ergebnisse zu beobachten:

- Der  $PAF^{komb}$  ist für alle Berechnungsmethoden in jeder der betrachteten Datensituationen konsistent sowie in fast allen Datensituationen erwartungstreu. Die Abhängigkeit von einem logistischen Mechanismus der Krankheitsentstehung führt zu asymptotischer Erwartungstreue, welche über den Stichprobenumfang ausgeglichen werden kann. Weitere Abhängigkeiten von der Verteilung von Risikofaktoren und dem Outcome oder von Interaktionseffekten wurden nicht beobachtet.
- Die Performanz der risikofaktorspezifischen  $gsPAF(E_r)$  und deren Summe  $PAF^{sum}$  ist abhängig von der Verteilung des Outcomes und der Risikofaktoren sowie vom Outcome-Mechanismus.

Der *modellfreie* Schätzer ist

- in allen betrachteten Datensituationen konsistent,
- asymptotisch erwartungstreu wenn die Ereigniswahrscheinlichkeit  $< 0,05$  ist, oder wenn ein logistischer Erkrankungsmechanismus vorliegt und in allen anderen betrachteten Datensituationen erwartungstreu,
- in kleinen Stichproben mit einer Fehlerrate verbunden, die in Kombination mit kleinen Ereigniswahrscheinlichkeiten mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Scheitern des Ansatzes führt.

Der *modellbasierte* Schätzer ist

- nur dann konsistent, wenn das Regressionsmodell die vorliegenden Daten gut beschreibt, ansonsten weder konsistent noch erwartungstreu,
- asymptotisch erwartungstreu in Situationen mit einem logistischen Mechanismus der Outcome-Entstehung und in allen anderen betrachteten Datensituationen erwartungstreu, insbesondere auch dann, wenn die Ereigniswahrscheinlichkeit  $< 0,05$  ist,
- in kleinen Stichproben ohne Fehlerrate anwendbar und hier folglich dem modellfreien Schätzer überlegen.

Es wurde außerdem gezeigt, dass biologische Interaktionsfreiheit im Sinne von stochastischer Unabhängigkeit der Effekte von Risikofaktoren auf das Outcome unvereinbar ist mit binär-logistischen Regressionsmodellen ohne Interaktionsterme. Das binär-logistische Regressionsfunktion spiegelt einen spezifischen Outcome-Mechanismus wieder, der als stochastisch abhängig anzusehen ist. Die Vernachlässigung von für die Modellanpassung relevanten Interaktionstermen

## 10. DISKUSSION

---

führt zu ernstzunehmenden Verzerrungen der Modellparameter und infolgedessen zu stark verzerrten gsPAF-Schätzungen. Dies ist jedoch durch eine Überprüfung der Modellanpassung während der Auswertung vermeidbar. Es wurde beobachtet, dass der modellbasierte Schätzer des gsPAF mit allen Interaktionstermen im Gegensatz zu dem modellbasierten Schätzer des gsPAF ohne Interaktionsterme immer unverzerrte Schätzergebnisse liefert.

Der empirische Standardfehler des modellfreien und des modellbasierten Schätzers steigt mit steigender Prävalenz und mit steigender Effektgröße der Risikofaktoren an. Er sinkt mit steigendem Stichprobenumfang und kann durch die Minimierung der Freiheitsgrade des Regressionsmodells durch Eliminierung nicht relevanter Interaktionsterme ebenfalls gesenkt werden.

*Frage 7: Wie ist die Performanz der resamplingbasierten Konfidenzschätzer für den gsPAF in Abhängigkeit von der Stichprobengröße, der Prävalenz des Outcomes, der Prävalenz und Effektstärke der Risikofaktoren und ihrer Effekte auf das Outcome sowie vom Outcome-Mechanismus?*

Verzerrungen des Punktschätzers aufgrund fehlender Interaktionsterme im Regressionsmodell resultieren in sinkenden Überdeckungswahrscheinlichkeiten der Konfidenzschätzer. Prävalenz und Effektstärke der Risikofaktoren beeinflussen die Präzision des Punktschätzers, welche wiederum maßgeblich die Konfidenzintervallweite determiniert. Fehlende Präzision der Punkt- und Konfidenzschätzer lassen sich mit Hilfe von größeren Stichproben ausgleichen.

Die Methoden Bootstrap Normal, Perzentil sowie Jackknife Normal und  $t$  zeigen vergleichbar gute Performanz in Bezug auf die Konfidenzintervallweite und die Überdeckungswahrscheinlichkeit. Die Methode Bootstrap Normal tendiert zur Unterschreitung des 95%-Levels. Insgesamt sind die Abweichungen dieser drei Methoden vom vorgegebenen Konfidenzlevel jedoch gering, so dass die Methoden auf Basis der Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit gleichermaßen für den praktischen Einsatz empfohlen werden können.

Die Tendenz der Methode Bootstrap Studentisiert zu einer höheren Konfidenzintervallweite resultiert in einer höheren Varianz der Überdeckungswahrscheinlichkeit und damit in größeren Abweichungen vom vorgegebenen Konfidenzniveau. Die kürzere Konfidenzintervallweite des modellbasierten Konfidenzschätzers resultiert in einer geringeren als der vorgegeben Überdeckungswahrscheinlichkeit. Die Methode Bootstrap BCa tendiert zur Überschreitung des 95%-Levels. Hohe Fehlerraten und Overshoot wurden bei Bootstrap Studentisiert, Basic und BCa beobachtet. Die Methoden werden auf Basis der Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit deshalb nicht für den praktischen Einsatz empfohlen.

Die benötigte Stichprobengröße für eine aussagekräftige Schätzung des gsPAF übersteigt die für relative Maße und steigt mit der Anzahl zu betrachtender Variablen im Modell und mit sinkender

Prävalenz des Outcomes an. Während für den PAF steigende Effektgrößen der Risikofaktoren die benötigte Stichprobengröße verkleinern, wurde in der Simulationsstudie ein umgekehrter Zusammenhang für den gsPAF beobachtet.

### 10.1.4 Projekt 4: Punkt- und Intervallschätzung des gsPAF in EUROASPIRE IV

In Projekt 4 erfolgte die Demonstration der modellfreien und modellbasierten gsPAF-Schätzung im Rahmen der Sekundärdatenanalyse des deutschen Arms der EUROASPIRE IV-Studie unter Berücksichtigung der in den Projekten 1 und 3 gewonnenen Erkenntnisse. Hier wurde exemplarisch der Einfluss von Baselinefaktoren auf das Auftreten rekurrenter kardiovaskulärer Ereignisse nach erstmaliger Hospitalisierung auf Populationsebene modelliert. Die Ergebnisse wurden anschließend einer umfassenden Methodenkritik unterzogen. Hierbei wurde die Modellanpassung der Regressionsmodelle überprüft, die Performanz der gsPAF-Schätzung mit Hilfe der zuvor entwickelten Simulationsstudie evaluiert, eine exemplarische Stichprobenumfangsplanung durchgeführt sowie die Angemessenheit der Modellannahmen des gsPAF diskutiert.

*Frage 8: Passen die Modellannahmen der verwendeten Methoden zu den biologischen Mechanismen in der vorliegenden Stichprobe?*

Die Überprüfung der Anpassung des Regressionsmodells an die Daten zeigte eine Abweichung des Erkrankungsmechanismus vom logistischen Mechanismus ohne Interaktionsterme. Die Regressionsparameter wurden infolgedessen verzerrt geschätzt, so dass die stratumspezifischen Erkrankungswahrscheinlichkeiten nicht den mit Hilfe der Regressionsfunktion geschätzten Erkrankungswahrscheinlichkeiten entsprechen. Beispielsweise liegen die Erkrankungswahrscheinlichkeiten in der Subgruppe der Stichprobe ohne Risikofaktoren bei 6,52% laut der Strata-Tabelle und bei 10,66% laut der Regressionsfunktion. Die modellbasierte Schätzung des gsPAF ohne Interaktionsterme zeigte in Konsequenz dessen eine deutliche Abweichung sowohl von der modellfreien als auch der modellbasierten Schätzung mit allen Interaktionen. Die Ergebnisse stützen die These, dass die Berücksichtigung von Interaktionstermen in der Spezifizierung von Regressionsmodellen für kardiovaskuläre Fragestellungen von großer Bedeutung ist und in den Softwarepaketen entsprechende Optionen verfügbar sein sollten.

Die resamplingbasierten Konfidenzintervalle überdecken große Teile des Wertebereichs des gsPAF. Darüber hinaus ist Overshooting fast aller Konfidenzschätzer für den kombinierten und den summierten PAF (Werte über Eins) sowie für die Risikofaktoren (Werte unter Null) zu beobachten. Die Konfidenzschätzer liefern somit keine nützlichen Informationen für die epidemiologische Interpretation der Studienergebnisse.

Da unter den betrachteten Risikofaktoren hierarchische Abhängigkeiten vorliegen könnten, ist die Verwendung des gsPAF zu hinterfragen. Anstelle des gsPAF könnte im vorliegenden Beispiel ein

## 10. DISKUSSION

---

adjustierter Schätzer zum Einsatz kommen, oder, sofern genügend Informationen über die kausalen Zusammenhänge unter den Risikofaktoren vorliegen, auch sequenzielle oder proportionale Partialisierungsansätze.

*Frage 9: Wie lässt sich die Performanz der Methoden nach der Datenanalyse untersuchen?*

Die Evaluierung der Performanz erfolgte mit Hilfe der in Projekt 3 durchgeführten Simulationsstudie. Es wurden Verzerrungen von -10,29% für den kombinierten PAF, Verzerrungen zwischen -10,68% und -22,47% für den summierten PAF sowie Verzerrungen bis zu -12,02% für den risikofaktorspezifischen gsPAF beobachtet. Die Konfidenzschätzung erfolgte mit Überdeckungswahrscheinlichkeiten zwischen 96,81% - 99,56% für den kombinierten PAF (ausgenommen der modellbasierten Methode mit 93,44%), 43,19% - 99,56% für den summierten PAF und 47,31% - 97,52% für die risikofaktorspezifischen gsPAF und mit mittleren Konfidenzintervallweiten zwischen 73,3% - 92,4% für den kombinierten PAF, 48,8% - 92,4% für den summierten PAF und 9,3% - 57,7% für die risikofaktorspezifischen gsPAF. Diese Ergebnisse untermauerten den während der Datenanalyse gewonnenen Verdacht, dass die geschätzten Parameter für eine valide epidemiologische Interpretation aufgrund des verhältnismäßig kleinen Stichprobenumfangs und einem Modell mit fünf Risikofaktoren nicht stabil genug geschätzt werden können.

*Frage 10: Wie kann die erforderliche Stichprobengröße für eine zuverlässige Schätzung ermittelt werden?*

Die Validierung der gsPAF-Schätzungen mit Hilfe der Simulationsstudie machte auf die mangelnde Performanz der Punkt- und Konfidenzintervalle aufgrund der verhältnismäßig kleinen Stichprobengröße für die betrachtete Anzahl der Risikofaktoren aufmerksam. Daher erfolgte eine Stichprobenumfangsplanung auf Basis der Simulationsstudie. Diese lieferte die Erkenntnis, dass im vorliegenden Szenario eine Stichprobengröße von  $N = 5000$  verwendet werden sollte, um die Punktschätzung mit dem modellfreien gsPAF und resamplingbasierten Konfidenzintervallen in einer Situation mit fünf Risikofaktoren mit einer guten Performanz sicherzustellen.

Die durchgeführte Methodenkritik ermöglicht es, weitere Schritte zur Steigerung der Aussagekraft der Studienergebnisse zu unternehmen, beispielsweise durch die Wahl geeigneter statistischer Methoden und die Erhöhung des Stichprobenumfangs.

### 10.2 Diskussion der Ergebnisse

Dieser Abschnitt widmet sich der Diskussion der in den Projekten dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse.

Im ersten Schritt werden die Ergebnisse der Charakterisierung des gsPAF in Bezug auf die Punkt- und Konfidenzintervallschätzung adressiert. In diesem Zusammenhang wird auf den Zusammenhang zwischen biologischen Interaktionen und Interaktionstermen im Regressionsmodell sowie auf den benötigten Stichprobenumfang für die gsPAF-Schätzung Bezug genommen. Anschließend werden die Ergebnisse mit denen vorangegangener Arbeiten verglichen.

Im zweiten Schritt werden die Erkenntnisse über die Abhängigkeit des PAF von der Schätzmethode genauer beleuchtet. Hier wird die Modellierung des PAF mit additiven und multiplikativen Regressionsmodellen ohne Interaktionsterme diskutiert sowie die Aussagekraft der Übereinstimmung von  $PAF^{komb}$  und  $PAF^{sum}$  erörtert.

Abschließend erfolgt die Interpretation der Ergebnisse der ProsCIS-Studie im epidemiologischen Kontext. In diesem Zusammenhang werden die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den beiden Studienkohorten und die Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse erörtert und der Vergleich der Ergebnisse mit vorangegangenen Arbeiten vorgenommen.

## **10.2.1 Charakterisierung der Punkt- und Konfidenzschätzer**

### **10.2.1.1 Punktschätzung**

Die Ergebnisse aus Projekt 1 zeigten, dass der modellfreie Schätzer des gsPAF der Kategorie der Adjustierungsansätze basierend auf gewichteten Summen angehört und das Modell mit allen Interaktionen widerspiegelt. Er erlaubt die Berücksichtigung dichotomer und kategorialer Risikofaktoren im Modell, kontinuierliche Risikofaktoren hingegen können nicht berücksichtigt werden. Steigt die Anzahl der zu betrachteten Variablen oder Kategorien, so führt die daraus resultierende dünne Zellenbesetzung zum Scheitern des Ansatzes oder zu Verzerrungen in kleinen Stichproben. Diese Eigenschaft wurde zuvor beschrieben [8, 39, 40, 51, 70] und konnte in der Simulationsstudie in Projekt 3 ebenfalls beobachtet werden. In Stichproben ab  $N = 500$  ist der modellfreie Schätzer für Situationen mit drei Risikofaktoren und bei nicht-seltenen Outcomes konsistent und erwartungstreu. Die Präzision des Punktschätzers (gemessen am empirischen Standardfehler) ist abhängig von der Prävalenz und Effektgröße von Risikofaktoren. Größere Werte im empirischen Standardfehler führen zu einem größeren Standardfehler, was selbst bei  $N = 500$  zu einer erhöhten Konservativität der resamplingbasierten Konfidenzintervalle in Folge von hoher Konfidenzintervallweiten führen kann. Auch Fehlerraten bei der Konfidenzintervallschätzung und Overshooting sind zu beobachten.

Der modellbasierte Schätzer erlaubt die Schätzung auch bei dünner Zellenbesetzung [70] und für kontinuierliche Risikofaktoren und zeigte auch in der Simulationsstudie in kleinen Stichproben ein robustes Verhalten in Bezug auf den Bias. Mit steigender Stichprobengröße und steigender Anzahl zu berücksichtigender Variablen weist der Schätzer eine exponentiell steigende Berechnungszeit auf und ist diesbezüglich dem modellfreien Schätzer unterlegen.

Die Grundvoraussetzung für eine konsistente und erwartungstreue Schätzung mit dem modellbasierten Schätzer ist die unverzerrte Schätzung der Parameter des Regressionsmodells. Projekt 3 führte zu der Erkenntnis, dass die Spezifizierung derjenigen Interaktionsterme im Regressionsmodell zur Berechnung des gsPAF essenziell ist, die für eine erfolgreiche Schätzung der Regressionsparameter notwendig sind. Erfolgreich bedeutet dabei, dass die Übereinstimmung der geschätzten Ereigniswahrscheinlichkeiten aus der Inversen der logistischen Funktion mit den Ereigniswahrscheinlichkeiten aus der Strata-Tabelle nachgewiesen werden kann.

In der Simulationsstudie konnte außerdem beobachtet werden, dass die Schätzung mit einem Regressionsmodell mit verminderter Anzahl an Interaktionstermen eine Senkung des empirischen Standardfehlers des Punktschätzers nach sich zieht, was sich wiederum positiv auf die Weite von Konfidenzintervallen auswirkt. Der modellbasierte Schätzer ist dann entsprechend auch für die Verwendung in kleineren Stichproben geeignet. Diese Eigenschaft wurde für den PAF bereits theoretisch erörtert [51, 70]. In dieser Arbeit erfolgte das erste Mal der direkte Vergleich modellfreier und modellbasierter Schätzer in einer Simulationsstudie, die diese Vermutung für den gsPAF bestätigt.

### 10.2.1.2 Biologische Interaktionen und Interaktionsterme im Regressionsmodell

Interaktionsfreiheit im Sinne von stochastischer Unabhängigkeit kann sich auf das gemeinsame Auftreten von Risikofaktoren oder auf den Effekt des gemeinsamen Auftretens von Risikofaktoren auf das Outcome beziehen. Diese beiden Arten von "Interaktionen" sollten in der Interpretation von Studienergebnissen differenziert werden, um Missverständnissen vorzubeugen.

Interaktionsfreiheit im ersten genannten Sinne wurde in Abschnitt 5.5.1 beschrieben. Es resultiert die Erkenntnis, dass bei stochastischer Unabhängigkeit der Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das gleichzeitige Auftreten der Risikofaktoren aus dem Produkt der beiden einzelnen Auftretenswahrscheinlichkeiten der Risikofaktoren berechnet werden kann. Liegt eine stochastische Abhängigkeit der Risikofaktoren in diesem Sinne vor, so unterscheidet sich die Wahrscheinlichkeit für das gleichzeitige Auftreten der Risikofaktoren vom Produkt der beiden einzelnen Wahrscheinlichkeiten und wird größer im Falle einer synergistischen und kleiner im Falle einer antagonistischen Abhängigkeit.

Interaktionsfreiheit im zweiten genannten Sinne wurde in Abschnitt 5.5.2 erörtert. Stochastische Unabhängigkeit bezogen auf den Effekt des gemeinsamen Auftretens von Risikofaktoren auf das Outcome bedeutet, dass die Ereigniswahrscheinlichkeit mit Hilfe des Produktes der Wahrscheinlichkeiten für die Gegenereignisse berechnet werden kann. Dieses Konzept korrespondiert zu dem Konzept von Interaktionstermen im Regressionsmodell, die ebenfalls die Auswirkung der Anwesenheit mehrerer Risikofaktoren auf die Ereigniswahrscheinlichkeit regulieren. Interaktionsfreiheit

in biologischen Sinne ist aber nicht dasselbe wie Interaktionsfreiheit im Regressionsmodell.

Biologische Interaktionen von Risikofaktoren im Erkrankungsmechanismus verändern die Wahrscheinlichkeit für Ereignisse in Subgruppen mit mehreren Risikofaktoren weg von einem stochastisch unabhängigen hin zu einem stochastisch abhängigen Szenario (vergleiche Kapitel 8.1). Diese Ereigniswahrscheinlichkeiten werden durch die Anpassung der Parameter im binär-logistischen Regressionsmodell angenähert (vergleiche Formeln (8.2) und (8.1)).

Interaktionsterme spiegeln jedoch nur dann tatsächlich biologische Interaktionen wider, wenn der biologische Outcome-Mechanismus korrekt durch die logistische Regressionsfunktion beschrieben wird. Anderenfalls dienen die Interaktionsterme nur der Modellanpassung und spiegeln nicht die An- oder Abwesenheit biologischer Interaktionen wider. Umgekehrt muss im Falle von biologischer Interaktionsfreiheit ein Regressionsmodell mit allen Interaktionen verwendet werden, um die Regressionsparameter so zu schätzen, dass die Regressionsfunktion die stratumspezifischen Ereigniswahrscheinlichkeiten erfolgreich reproduzieren kann. Modelle ohne Interaktionsterme repräsentieren aus statistischer Sicht immer einen Outcome-Mechanismus mit stochastischer Abhängigkeit.

Schlaganfall ist eine Erkrankung mit einer Vielzahl möglicher Ursachen, die komplex miteinander in Beziehung stehen und gemeinsam zu einer Veränderung der Ereigniswahrscheinlichkeit für die Erkrankung selbst oder deren Folgen beitragen können [126]. Die Risikofaktoren können also oftmals nicht als biologisch unabhängig (im zweiten genannten Sinne) respektive als stochastisch unabhängig angesehen werden. Es sind zahlreiche Mechanismen denkbar, über die es zu einer Erhöhung oder Senkung der Ereigniswahrscheinlichkeit durch das gemeinsame Auftreten von Risikofaktoren kommen könnte. Dass gerade die binär-logistische Funktion (oder auch die generalisierte additive Funktion) die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen repräsentiert ist nicht ausgeschlossen, aber unter Berücksichtigung der enormen Variabilität biologischer Prozesse nicht wahrscheinlich und sollte daher in der Analyse empirischer Daten auch nicht pauschal angenommen werden. Darüber hinaus ist die Modellanpassung mit Hilfe des Vergleichs der stratumspezifischen mit denen aus dem geschätzten Regressionsmodell vorhergesagten Ereigniswahrscheinlichkeiten einfach möglich.

Aussagen über biologische Interaktionen auf Basis von Regressionsparametern aus einem binär-logistischen Modell sind vor dem Hintergrund der Erkenntnisse aus dieser Arbeit mit äußerster Vorsicht und nur nach gewissenhafter Prüfung der Modellanpassung an die Daten zu treffen.

In Coughlin *et al.* wurde ausgesagt, dass das generalisierte additive Modell bei Abwesenheit von Interaktionen additive Werte liefert. Auch diese Aussage ist mit den gewonnenen Erkenntnissen neu einzuordnen. Gemeint sind hier sicherlich Interaktionsterme im Modell. Die Aussage kann also nur für Situationen gelten, in denen das generalisierte additive Regressionsmodell ohne Interaktionsterme auch den biologischen Outcome-Mechanismus gut beschreibt.

**Implikationen für die Schätzung des gsPAF** Aus dem Datenbeispiel in Abschnitt 8.1.1 geht hervor, dass die Verwendung eines binär-logistischen Regressionsmodells mit Haupteffekten ohne Interaktionen grundsätzlich zu verzerrten Parameterschätzungen führt, wenn es den zugrundeliegenden Outcome-Mechanismus nicht widerspiegelt. Daraus resultieren ernstzunehmende Verzerrungen der gsPAF-Schätzungen, was sowohl durch die Ergebnisse der Simulationsstudie in Kapitel 8 für die Datensituationen 1-12 und 16, als auch durch das Beispiel der EUROASPIRE IV-Daten in Kapitel 9 anschaulich dargestellt wurde. Diese Problematik ist jedoch durch eine gewissenhafte Überprüfung der Modellanpassung während der Auswertung vermeidbar. Additive und multiplikative Regressionsfunktionen ohne Interaktionsterme *können* biologische Mechanismen abbilden. Dies ist jedoch als ein Sonderfall anzusehen und bedarf in der Praxis einer expliziten Überprüfung.

Regressionsmodelle bieten nahezu unbegrenzte Möglichkeiten für die Modellierung biologischer Prozesse und haben deshalb zu Recht einen hohen Stellenwert in der empirischen Forschung. Die korrekte Nutzung der Modelle sowie eine angemessene Interpretation der Ergebnisse sind jedoch von wesentlicher Bedeutung für das Ziehen belastbarer Schlussfolgerungen aus empirischen Beobachtungen.

Für die Berücksichtigung von Interaktionstermen im Regressionsmodell bei der Berechnung des modellbasierten gsPAF gilt folglich: ein "Zuviel" gibt es nicht. Da auch modellfreie Schätzer des gsPAF dem Modell mit allen Interaktionen entsprechen ist die Nutzung aller Interaktionsterme im Regressionsmodell ebenso plausibel.

In der Simulationsstudie zeigte die Berechnung des gsPAF basierend auf dem Regressionsmodell mit allen Interaktionen in jeder Datensituation Konsistenz und mindestens asymptotische Erwartungstreue. Die Ergebnisse des Ansatzes waren auch dann überzeugend, wenn Interaktionen spezifiziert wurden, die keinen Effekt auf die Outcome-Entstehung haben (Datensituation 15) und deshalb für die Modellierung nicht zwingend erforderlich sind. Die Verwendung von vorgefertigten Funktionen in der Statistiksoftware, wie beispielsweise in *R*, die keine Interaktionsterme in logistischen Regressionsmodell erlauben, ist im Kontext der Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen nicht empfehlenswert, wenn das Modell den biologischen Outcome-Mechanismus nicht widerspiegelt.

### 10.2.1.3 Konfidenzintervallschätzer

Die Simulationsstudie zeigt, dass für die Konfidenzschätzung die Methoden Bootstrap mit Normalverteilungsannahme, Bootstrap mit Perzentilen sowie Jackknife mit Normal- sowie *t*-Verteilungsannahme geeignet sind, wobei die Bootstrap-Methode mit Perzentilen den anderen in Bezug auf das Erreichen der vorgegebenen Überdeckungswahrscheinlichkeit leicht überlegen ist. Diese

Methode erreichte in kleineren Stichproben zuerst das vorgegebene Konfidenzniveau, hatte dabei aber eine leicht höhere Konfidenzintervallweite.

Dass die genannten resamplingbasierten Konfidenzschätzer mit Verteilungsannahme eine gute Performanz aufweisen, ist mit Blick auf die asymptotische Normalverteilung der Schätzparameter (vergleiche Abbildung 8.43) nachvollziehbar.

Die Prävalenz und Effektstärke des Risikofaktors beeinflusst die Präzision des Punktschätzers. Diese determiniert wiederum maßgeblich die Konfidenzintervallweite. Fehlende Präzision der Punkt- und Konfidenzschätzer lassen sich mit Hilfe von größeren Stichproben ausgleichen. Diese Entwicklung wurde sowohl in der Simulationsstudie als auch am Beispiel der EUROASPIRE IV-Daten in Projekt 4 im Rahmen der Performanzanalyse und der Stichprobenumfangsplanung beobachtet.

In Projekt 4 erfolgte die Stichprobenumfangsplanung aufgrund der hohen Laufzeit der derzeit verfügbaren Implementierung des modellbasierten Schätzers mit Interaktionen nur für den modellfreien Schätzer, obwohl für diesen in kleinen Stichproben eine hohe Fehlerrate beobachtet wurde. Der benötigte Stichprobenumfang könnte durch die Verwendung des modellbasierten Schätzers möglicherweise gesenkt werden. Eine Eliminierung einiger Interaktionen aus dem Modell könnte diese Senkung noch verstärken. Hierfür ist es aber hilfreich, in einer entsprechenden Software die Möglichkeit zur Spezifizierung von Interaktionstermen im Regressionsmodell mit der verminderten Anzahl von Sequenzen aufgrund redundanter Berechnungsschritte (vergleiche Tabelle 8.5) zu kombinieren, da anderenfalls die Laufzeit sehr hoch ist.

### 10.2.1.4 Stichprobenumfang

Eine Spezifizierung aller Interaktionen im Regressionsmodell erfordert, dass der Datensatz eine entsprechende Größe aufweisen muss. In der Praxis wird zur Stichprobenumfangsplanung mit Ziel der Anpassung eines multiplen binär-logistischen Regressionsmodells häufig die sogenannte "Rule of Thumb" verwendet [276, 277]. Diese besagt, dass das Modell eine minimale Stabilität aufweist, wenn die kleinere der beiden Outcome-Gruppen mindestens  $10 \cdot FG$  Beobachtungen enthält.  $FG$  beschreibt dabei die Anzahl der Freiheitsgrade im Modell, das heißt die Anzahl der zu schätzenden Parameter. Hierzu gehören alle Modellparameter des Regressionsmodells. Das umfasst den Intercept  $\alpha$  und den Vektor der Koeffizienten  $\beta$ . Dieser Vektor besteht zum einen aus Koeffizienten für die zu berücksichtigenden Risikofaktoren ( $R$  viele) sowie, falls diese nicht metrisch oder dichotom sind, auch die Anzahl ihrer Gruppen  $g$ , und insbesondere auch *alle* Interaktionen der Risikofaktoren untereinander. Im Falle dichotomer oder metrischer Risikofaktoren sind das also  $2^R$  Freiheitsgrade in der binär-logistischen Regression. Folglich ist bereits in der "Rule of Thumb" die für die korrekte Spezifizierung eines Regressionsmodells benötigten Anzahl von Modellparametern inklusive aller Interaktionen einkalkuliert.

## 10. DISKUSSION

---

Jedoch wird diese "Rule of Thumb" mitunter kritisch betrachtet und es heißt, dass sich die Stabilität eines Regressionsmodells nicht nur nach der Anzahl der beobachteten Events pro Variable, sondern auch nach der Struktur der Daten, das heißt der Größe der Regressionskoeffizienten, der Korrelation der Prädiktoren und der Multikollinearität, richtet [278]. Diese Abhängigkeit von der Datenstruktur wurde auch in der Simulationsstudie für den gsPAF beobachtet.

Stichprobenumfänge, die mit Hilfe der "Rule of Thumb" berechnet werden, eignen sich jedoch nicht für die gsPAF-Schätzung. Am Beispiel der Datensituation 1 wird dies ersichtlich: Die Ereigniswahrscheinlichkeit liegt hier bei  $P(Y = 1) = 0,4473 \approx 0,45$  und es werden drei Risikofaktoren betrachtet. Laut der "Rule of Thumb" sollte in diesem Fall die kleinere Gruppe des Outcomes  $10 \cdot FG$  mit  $FG = 2^3 = 8$ , also 80 Beobachtungen enthalten, was einem benötigten Stichprobenumfang von insgesamt  $N = 178$  entspricht. Diese Stichprobengröße genügt lediglich für die unverzerrte Punktschätzung des gsPAF mit dem modellbasierten Ansatz, nicht aber mit dem modellfreien Ansatz. Jedoch liegt der empirische Standardfehler der risikofaktorspezifischen gsPAF für einen Stichprobenumfang von  $N = 100$  noch bei rund 0,123 und für  $N = 250$  bei rund 0,077 (vergleiche Tabelle B.7). Auch die resamplingbasierte Konfidenzintervallschätzung erfolgt selbst für  $N = 500$  noch mit einer hohen Konfidenzintervallweite. Für die Konfidenzschätzer Bootstrap Perzentil liegt die KI-Weite im Mittel bei  $0,213 \pm 0,015$  verbunden mit einer leichten Liberalität der Konfidenzintervalle (vergleiche Tabelle B.55).

Je besser der Mechanismus der Outcome-Entstehung durch die logistische Funktion repräsentiert wird, desto eher ist es möglich, Interaktionsterme aus dem Regressionsmodell zu entfernen. Infolgedessen sinkt der empirische Standardfehler und das Schätzergebnis wird stabiler (vergleiche Datensituation 15 Abbildung 8.16). Daraus folgt wiederum ein Absinken der Konfidenzintervallweite (vgl. beispielsweise Abbildungen 8.34 und 8.33), so dass ein geringerer Stichprobenumfang benötigt wird.

Es zeigte sich in den Datensituationen 15 und 16 der Simulationsstudie, dass bei einem logistischen Erkrankungsmechanismus in kleinen Stichproben die Schätzung verzerrt ist. Dies könnte darin begründet liegen, dass das Muster des Erkrankungsmechanismus noch nicht in einem solchen Ausmaß in den Daten ausgebildet ist, dass es mit der modellfreien oder der modellbasierten Methode erkennbar wäre. Dies würde die Vermutung nahelegen, dass in diesen beiden Datensituationen nicht die Charakteristik des Schätzers in den kleinen Stichproben beobachtet wurde, sondern die Ausprägung beziehungsweise Messbarkeit des Erkrankungsmechanismus. Damit wäre zu hinterfragen, ob der modellbasierte Schätzer des gsPAF nicht sogar auch für einen logistischen Outcome-Mechanismus als erwartungstreu (anstelle von asymptotisch erwartungstreu) angesehen werden kann.

Eine genügend große Stichprobe ist also nicht nur für die Performanz der statistischen Methoden wichtig, sondern stellt ebenfalls sicher, dass das Muster der Outcome-Entstehung in der Stichprobe soweit ausgeprägt ist, dass es gemessen werden kann.

Programme wie beispielsweise PASS [173] und G\*Power [279] eignen sich zur Stichprobenumfangsplanung und Powerberechnung, sofern die verwendeten Methoden implementiert sind. Anderenfalls bieten sich Simulationsstudien an, die ebenfalls zur Stichprobenumfangsplanung und zur Power-Untersuchung eingesetzt werden können.

### 10.2.1.5 Vergleich mit vorangegangenen Arbeiten

**Vorarbeiten zum univariaten PAF** In einer Arbeit über die Stichprobenumfangsplanung mit dem univariaten PAF wurde gezeigt, dass bei  $RR = 2$  mit steigender Prävalenz des Risikofaktors auch der PAF steigt und somit die benötigte Stichprobengröße sinkt [217]. Fixiert man den PAF auf 10%, so sinkt bei steigender Prävalenz des Risikofaktors das  $RR$  und die benötigte Stichprobengröße steigt an.

**Vorarbeiten zum adjustierten PAF** Zwei Simulationsstudien charakterisierten Konfidenzintervalle des modellfreien [160] und des modellbasierten [91] Schätzers für den adjustierten PAF. Sie geben Datensituationen mit jeweils einem Risikofaktor und eine vierstufige Störgröße vor. Für die Simulationsstudien sind die Prävalenzen auf 0,4 (modellfrei) und 0,145 (modellbasiert) festgelegt und die Effektstärken betragen 2, 4 und 16 (modellfrei) und  $\frac{3}{2}$ , 2, 4 und 8 (modellbasiert). Die Stichprobengrößen liegen bei  $N = 50, 100$  und 500 in beiden Simulationsstudien.

Beide Simulationsstudien zum adjustierten PAF untersuchten die Performanz von Konfidenzintervallen aus der Delta-Methode und Transformationen dieser, sowie resamplingbasierte Konfidenzintervalle aus Bootstrap und Jackknife. Sie zeigten, dass in kleinen Stichproben keine der Methoden die vorgegebene Überdeckungswahrscheinlichkeit erreicht, aber resamplingbasierte Methoden in diesen Situationen besser als approximative Konfidenzintervalle performen.

In der Simulationsstudie zum modellfreien Schätzer des adjustierten PAF senkte die Erhöhung der Ereigniswahrscheinlichkeit und der  $RR$  gleichzeitig die Konfidenzintervallweite. Eine Erhöhung des  $RR$  allein senkte ebenfalls die Konfidenzintervallweite, resultierte aber in einer schlechteren Überdeckungswahrscheinlichkeit [160]. Dieselben Beobachtungen wurden auch für den modellbasierten Schätzer des adjustierten PAF gemacht [91].

In Bezug auf die Perzentil- und die BCa-Methode unter den resamplingbasierten Konfidenzintervallen wurde in der Simulationsstudie zum modellfreien Schätzer des adjustierten PAF beobachtet, dass die BCa-Methode die vorgegebene Überdeckungswahrscheinlichkeit erreicht, jedoch weitere Konfidenzintervalle als die anderen Methoden hervorbringt. Die Perzentil-Methode hingegen zeigt eine deutliche Unterschätzung der vorgegebenen Überdeckungswahrscheinlichkeit, was die Autoren zum Abraten von der Verwendung dieser Methode bewegte [160].

**Vorarbeiten zum gsPAF** Vorarbeiten zur Performanz von Punktschätzern des gsPAF und Konfidenzintervallen liegen bis dato nicht vor.

**Vergleich der durchgeführten Simulationsstudie mit den Vorarbeiten** In der vorliegenden Simulationsstudie in Projekt 3 wurde neben den statistischen Eigenschaften des modellfreien und des modellbasierten Schätzers des gsPAF in kleinen Stichproben auch das asymptotische Verhalten der Schätzer in Stichproben bis zu einer Größe von  $N = 10.000$  untersucht. Zudem wurde die Schätzung für jeweils drei Risikofaktoren gleichzeitig durchgeführt. Störgrößen wurden im Modell hingegen nicht berücksichtigt. Es wurden folgende Parameter variiert: (a) die Prävalenz der Risikofaktoren zwischen 0,3 und 0,5, (b) die Prävalenz des Outcomes zwischen 0,0499 und 0,5035 sowie (c) die Effektstärke der Risikofaktoren (unadjustiertes RR) zwischen 1,19 und 2,47. Es ergaben sich daraus Werte für den gsPAF zwischen 0,0639 und 0,4533 und Werte für den kombinierten PAF zwischen 0,6522 und 0,8434. Insgesamt sind in 16 verschiedenen Datensituationen 296 Modellsituationen abgebildet, die Aussagen über die Performanz der Punktschätzer in verschiedenen Szenarien zulassen.

Während die Erhöhung der Effektstärke bei dem adjustierten PAF zu einer Senkung der Konfidenzintervallweite führte, führt sie in der vorliegenden Simulationsstudie für den gsPAF zu einem Anstieg des empirischen Standardfehlers und in Folge dessen auch der Konfidenzintervallweite. Ein Grund hierfür könnte sein, dass der gsPAF die Berechnung des Mittelwertes aus den sequenziellen Schätzungen (modellfrei) beziehungsweise die Zerlegung und Umverteilung der Effekte in allen Strata (modellfrei) erfordert. Aufgrund des *proof-of-concept*-Ansatzes sind die Daten aus der vorliegenden Simulationsstudie nicht detailliert genug, um dieser Vermutung auf den Grund zu gehen. Stattdessen müssten im Rahmen einer weiterführenden, gezielten Untersuchung sowohl die Effektstärke als auch die Abweichungen verschiedener Effektstärken zwischen den Risikofaktoren graduell verändert und die Auswirkung auf den empirischen Standardfehler beobachtet werden.

Um asymptotische Konfidenzintervalle für einen Schätzer zu entwickeln, sind Annahmen über die Verteilung des Schätzers notwendig. Der gsPAF ist asymptotisch normalverteilt. In kleinen Stichproben kann die Verteilung jedoch von der Normalverteilung abweichen [11, 36]. Ein ähnliches Verhalten wurde in Bezug auf den Intercept des logistischen Regressionsmodells in Kapitel 8 beobachtet (siehe Abbildung 8.1). Die Verteilung ist für kleine Stichproben ( $N = 100, 250$ ) nicht symmetrisch, nähert sich aber mit steigender Stichprobengröße einer Normalverteilung an. Resamplingbasierte Konfidenzintervalle stellen eine sinnvolle Alternative insbesondere für die Schätzung in kleinen Stichproben dar, da sie ohne Verteilungsannahmen auskommen. Zudem ist bekannt, dass die gleichzeitige Selektion von Variablen und Parameterschätzung an ein und demselben Datensatz zu Verzerrungen der Schätzwerte führen kann [39], so dass in diesem Fall

die Verwendung von resamplingbasierten Konfidenzintervallen für die Parameterschätzung empfohlen wurde [161]. Die Überlegenheit resamplingbasierter gegenüber asymptotischen Konfidenzintervallen wurde im Kontext des PAF bereits gezeigt [91, 160].

Die Charakterisierung der asymptotischen Varianzschätzer sowie der daraus resultierenden Konfidenzintervalle des gsPAF in weiterführenden Untersuchungen ist nötig, um die Hypothese zu überprüfen, ob resamplingbasierte Konfidenzintervalle gegenüber asymptotischen Konfidenzintervallen auch im Kontext des gsPAF ein vorteilhaftes Verhalten aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich resamplingbasierte Konfidenzintervalle betrachtet. Die Methode Bootstrap mit bias- und schiefekorrigierten (BCa) Perzentilen zeigte in Bezug auf das Erreichen der Überdeckungswahrscheinlichkeit zwar in vielen Situationen gute Ergebnisse, war jedoch von einer hohen Fehlerrate betroffen und zeigte in einigen Situationen eine erhöhte Konfidenzintervallweite. Es wurde eine deutliche Überlegenheit der Methode Bootstrap Perzentil gegenüber der BCa-Methode beobachtet.

Diese Beobachtung könnte damit begründet sein, dass die Methoden womöglich unterschiedliche Anzahlen der Bootstrap-Replikaten benötigen [280]. Die benötigte Anzahl könnte für die Bootstrap BCa Methode möglicherweise aufgrund der Schätzung der beiden Korrekturparameter höher sein. In der vorliegenden Simulationsstudie wurde die Anzahl der Replikate jedoch für alle Bootstrap-Methoden gleichermaßen auf  $B = \max(1000, N)$  festgelegt. In einer weiterführenden Simulationsstudie könnte die Anzahl der benötigten Bootstrap Replikate in die Untersuchung mit aufgenommen werden.

### 10.2.2 Abhängigkeit der Schätzergebnisse von der Modellwahl

In Projekt 2 wurden ausschließlich Regressionsmodelle zur Schätzung des PAF verwendet. Dass die Schätzergebnisse des kombinierten PAF zwischen allen drei Berechnungsmethoden vergleichbar sind, ist mathematisch plausibel, da diese nur den kombinierten Risikofaktor im Modell enthalten. Bei der Betrachtung von nur einem Risikofaktor kommt der konzeptionelle Unterschied zwischen Adjustierungs- und Partialisierungsmethoden in Bezug auf den Umgang mit Subgruppen, in denen mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen, nicht zum Tragen.

Die risikofaktorspezifischen Schätzergebnisse sowie deren Summe sind hingegen nicht zwischen den Berechnungsmethoden vergleichbar, sondern unterscheiden um bis zu 130% (im multiplikativen Regressionsmodell) und um bis zu 190% (im additiven Regressionsmodell). Dies wurde auch vorangegangenen Studien beobachtet [81, 86, 159] und ist eine logische Konsequenz der unterschiedlichen Konzepte der Adjustierungs- und Partialisierungsmethoden in Bezug auf Subgruppen mit mehreren Risikofaktoren gleichzeitig.

Die Rangfolge der Risikofaktoren nach der Größenordnung der PAF-Schätzungen wurde in der ProsCIS-Studie nicht wesentlich von der Auswahl der Schätzmethode beeinflusst. Sie unterschied

sich lediglich in ProsCIS-B für die beiden Faktoren körperliche Einschränkungen vor dem Schlaganfall und Alter  $\geq 75$  Jahre, deren PAF-Schätzungen mit allen drei Methoden eine sehr ähnliche Größenordnung aufwiesen. Diese Aussage lässt sich jedoch auf Basis dieses einen Beispiels nicht verallgemeinern. Vorangegangene Untersuchungen zeigten, dass sich Szenarien konstruieren lassen, in denen sich die Rangfolge durch die Verwendung verschiedener Adjustierungs- und Partialisierungsansätze verändert [82, 83, 86, 91].

### 10.2.2.1 Additive und multiplikative Regressionsmodelle ohne Interaktionsterme

Im binär-logistischen Regressionsmodell mit multiplikativen Effekten von  $R$  Risikofaktoren ohne Interaktionsterme berechnet sich die Ereigniswahrscheinlichkeit des  $i$ -ten Individuums über die logit-Transformation der logistischen Funktion (siehe Formel (8.2)). Im generalisierten additiven Regressionsmodell ohne Interaktionsterme hingegen berechnet sich die Ereigniswahrscheinlichkeit des  $i$ -ten Individuums über die additive Modellfunktion (siehe Formel (8.1)). Die Berücksichtigung von Interaktionen ist grundsätzlich in beiden Regressionsmodellen möglich [51, 70]. Die Spezifizierung von Interaktionen kann jedoch in keiner der verfügbaren  $R$ -Funktionen zur gsPAF-Schätzung umgesetzt werden. In Rückinger *et al.* [205] wird die Spezifizierung von Interaktionstermen im Modell nicht thematisiert, in Ferguson *et al.* [158] findet sich in der Beschreibung der  $R$ -Funktion der Hinweis, dass Interaktionen nicht im Modell berücksichtigt werden können. Aus Gründen der Vergleichbarkeit der Schätzergebnisse wurde deshalb in der vorliegenden Arbeit in allen Modellen auf die Spezifikation von Interaktionen verzichtet.

Die Beobachtung, dass die risikofaktorspezifischen Schätzergebnisse des gamPAF deutlich von denen des drPAF abweichen, muss vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Modellfunktionen diskutiert werden.

Aus mathematischer Sicht ist es unmöglich, die stratumspezifischen Ereigniswahrscheinlichkeiten sowohl durch die additive als auch durch die binär-logistische Regressionsfunktionen ohne Interaktion äquivalent zu beschreiben. Die korrekte Schätzung des Intercepts des Regressionsmodells ist bei der PAF-Berechnung essenziell, da er die Grundrate des Auftretens von schlechtem Outcome in der nichtexponierten Subgruppe widerspiegelt.

Bekanntermaßen sind im Falle der Abwesenheit von Interaktionstermen im generalisierten additiven Modell die PAF mehrerer Risikofaktoren additiv, so dass ihre Summe dem kombinierten PAF entspricht [70]. Im vorliegenden Datenbeispiel liegt für die Ergebnisse aus der gamPAF-Schätzung keine Additivität vor. Die Summe der risikofaktorspezifischen Schätzwerte übersteigt sogar 100%.

Eine ähnliche Beobachtung machten auch Coughlin *et al.* 1991 [70]. Auch hier wurden ein additives und ein multiplikatives Modell ohne Interaktionsterme für die Modellierung verwendet.

Das additive Modell lieferte risikofaktorspezifische PAF-Schätzungen, deren Summe dem kombinierten PAF entsprachen, während die Summe der risikofaktorspezifischen PAF aus dem multiplikativen Modell deutlich größer waren und sogar 100% überstiegen. In der ProCIS-Studie ist es genau umgekehrt, die Summe der risikofaktorspezifischen PAF aus dem additiven Modell ist deutlich größer als der kombinierte PAF und übersteigt 100%.

Es ist unklar, inwiefern die Schätzwerte in dieser Auswertung mit Haupteffekt-Modellen einer modellierungsbedingten Verzerrung mangels Interaktionsterme unterliegen. Man muss davon ausgehen, dass in mindestens einem der beiden Modelle mindestens der Intercept, möglicherweise sogar mehrere Regressionsparameter, verzerrt geschätzt wurden.

### 10.2.2.2 Vergleich kombinierter und summierter Schätzwerte

Am Ende der Datenauswertung der ProCIS-Studie stand die Frage im Raum, ob aufgrund der Übereinstimmung des kombinierten mit dem summierten PAF aus der Regression ohne Interaktionen abgeleitet werden könnte, dass das Modell korrekt spezifiziert ist.

Die Simulationsstudie in Kapitel 8 konnte belegen, dass neben der korrekten Modellspezifizierung zwei weitere Szenarien möglich sind, in denen trotz inkorrekt spezifizierter Modelle der kombinierte mit dem summierten PAF übereinstimmt, nämlich

1. wenn synergistische Interaktionseffekte in einer solchen Größenordnung vorliegen, dass die Verzerrung der Schätzwerte genügend weit in die positive Richtung reicht (Datensituationen 10 und 12), oder
2. wenn relevante Parameter nicht im Modell berücksichtigt werden (Situation 14).

Während das erste Szenario in Datensituation 12 bewirkte, dass auch die Verzerrung der risikofaktorspezifischen Punktschätzer immer kleiner wird, wurde in Datensituation 14 beobachtet, dass die Verzerrung der risikofaktorspezifischen Punktschätzer weiterhin bestehen bleibt. Um diese beiden Szenarien auszuschließen ist es besonders wichtig, die Anpassungsgüte des Regressionsmodells an die vorliegenden Daten zu überprüfen.

Die Übereinstimmung des kombinierten mit dem summierten PAF bestätigt also nicht die korrekte Modellspezifikation. Das Nichtübereinstimmen bestätigt jedoch das Fehlen von Interaktionen im Regressionsmodell. Im Datenbeispiel der ProCIS-Studie ist die Summe der risikofaktorspezifischen Schätzwerte aus dem modellbasierten Schätzer ohne Interaktionsterme des gsPAF etwas größer als der kombinierte PAF und im Datenbeispiel der EUROASPIRE IV-Studie ist sie etwas kleiner als der kombinierte PAF, was beides auf eine Modellmisspezifikation aufgrund fehlender Interaktionsterme hindeutet.

Die Möglichkeiten zur Spezifizierung von Interaktionstermen in Regressionsmodellen ist also für die unverzerrte Schätzung von Modellparametern essenziell und sollte nicht nur für die Schätzung

des gsPAF, sondern grundsätzlich für alle Belange der Regressionsmodellierung, insbesondere auch für die PAF-Schätzung, verfügbar sein.

### 10.2.3 Interpretation der Ergebnisse der ProsCIS-Studie

In Projekt 2 wurde der Einfluss bekannter Risikofaktoren für Tod und funktionelle Beeinträchtigung 12 Monate nach ischämischem Schlaganfall in einer prospektiven Kohorte mit 507 Patienten (ProsCIS-B) untersucht und in einer unabhängigen Kohorte mit 200 Patienten (ProsCIS-M) validiert. Beide Kohorten hatten dasselbe Studiendesign, wendeten dasselbe Kernprotokoll an und wurden mit denselben statistischen Methoden ausgewertet.

#### 10.2.3.1 Studienergebnisse in ProsCIS-B und Validierung in ProsCIS-M

In ProsCIS-B sind die Risikofaktoren für das Auftreten von schlechtem Outcome nach Schlaganfall ein höheres Alter, ein höherer NIHSS, eine kürzere Dauer der Ausbildung, sowie Diabetes mellitus und körperliche Einschränkungen vor dem Schlaganfall. In ProsCIS-M konnten diese Parameter als Risikofaktoren für schlechtes Outcome ausgenommen der körperlichen Einschränkungen vor Schlaganfall validiert werden.

Die OR der ordinalen Risikofaktoren im Regressionsmodell (Alter, Dauer der Ausbildung und NIHSS) haben in ProsCIS-B und in ProsCIS-M dieselbe Größenordnung. Das OR des binären Risikofaktors Diabetes zeigte in dieselbe Richtung, doch der Schätzwert liegt höher während er mit geringerer Präzision geschätzt wird. Der binäre Risikofaktor körperliche Einschränkung vor dem Schlaganfall zeigte in ProsCIS-M im Gegensatz zu ProsCIS-B keine signifikante Assoziation mit dem Outcome. Patienten mit körperlichen Einschränkungen vor dem Schlaganfall hatten nominal ein höheres Risiko für Tod nach einem Jahr (10,7%) verglichen mit Patienten ohne körperliche Einschränkungen (4,9%). Dies gilt jedoch nicht für funktionelle Abhängigkeit nach einem Jahr (12% vs. 14,6%). Im kombinierten Endpunkt Tod oder Abhängigkeit nach einem Jahr ergibt sich ein geringer Unterschied (21,4% vs. 18,8%). In der univariaten und multiplen logistischen Regression der ProsCIS-M Kohorte wurde keine signifikante Assoziation gefunden. Der kleine Stichprobenumfang der ProsCIS-M Validierungskohorte in Verbindung mit dem kleinen Effekt könnte ursächlich hierfür sein.

Die Größenordnung des gsPAF ist vergleichbar zwischen ProsCIS-B und ProsCIS-M in Bezug auf Alter  $\geq 75$  Jahre und Diabetes mellitus. Die Ergebnisse unterscheiden sich hingegen für die Parameter körperliche Einschränkungen vor dem Schlaganfall, NIHSS  $> 4$  und Dauer der Ausbildung  $\leq 10$  Jahre. In ProsCIS-B haben körperliche Einschränkungen vor dem Schlaganfall und Alter  $\geq 75$  Jahre eine vergleichbare Bedeutung auf Populationsebene, während in ProsCIS-M

diese Faktoren die größte Differenz aufweisen. Auch NIHSS  $> 4$  und Ausbildungsdauer  $\leq 10$  Jahre haben in ProsCIS-B eine ähnliche Bedeutung von ca. 10% auf Populationsebene, während in ProsCIS-M beide Schätzwerte deutlich höher liegen. Dieser Umstand in Verbindung mit den weiten Konfidenzintervallen lässt auf eine Instabilität des statistischen Modells in der vorliegenden Datensituation schließen.

Unterschiede im PAF können entweder durch die Prävalenz oder durch die Effektstärke des Risikofaktors verursacht sein. Körperliche Einschränkungen treten in ProsCIS-M zwar häufiger auf als in ProsCIS-B (28,0% vs. 18,7%), haben aber keinen signifikanten Effekt auf den kombinierten Studienendpunkt in der univariaten oder multiplen logistischen Regression bei einer Stichprobengröße von 200 Patienten (OR (95%-KI): 1,26 (0,52-2,96)). Daraus erklärt sich der geringe PAF für körperliche Einschränkungen in ProsCIS-M. Die Schlaganfälle sind in ProsCIS-M im Median deutlich schwerer und ein NIHSS  $> 4$  wurde häufiger beobachtet als in ProsCIS-B (31,0% vs. 23,7%). Auch der Effekt auf das Outcome ist in ProsCIS-M höher als in ProsCIS-B (OR (95%-KI): 4,34 (1,92-10,29) vs. 2,07 (1,22-3,49)). Das erklärt den höheren PAF für NIHSS  $> 4$  in ProsCIS-M. Patienten in ProsCIS-M sind besser ausgebildet, sowohl in Bezug auf den Schulabschluss als auch auf die Dauer der Ausbildung. Sowohl die Prävalenz von  $\leq 10$  Jahren Ausbildung als auch die beobachtete Assoziation mit dem Outcome sind in ProsCIS-M höher als in ProsCIS-B (15,5% vs. 12,4% und OR (95%-KI): 5,36 (2,14-13,80) vs. 3,12 (1,66-5,80)). Daraus resultiert ein höherer PAF in ProsCIS-M verglichen mit ProsCIS-B.

Die Rangfolge der Risikofaktoren nach ihrem Einfluss auf Populationsebene ist in den Modellen für ProsCIS-B und ProsCIS-M ausgenommen der körperlichen Einschränkungen weitgehend gleich. Lediglich der Einfluss von Alter  $\geq 75$  Jahre wird in ProsCIS-B vor NIHSS  $> 4$  priorisiert, in ProsCIS-M ist es umgekehrt:

**ProsCIS-B:** Alter  $\geq 75$  Jahre | NIHSS  $> 4$  | Ausbildungsdauer  $\leq 10$  Jahre | Diabetes mellitus.

**ProsCIS-M:** NIHSS  $> 4$  | Alter  $\geq 75$  Jahre | Ausbildungsdauer  $\leq 10$  Jahre | Diabetes mellitus.

Die Konfidenzintervalle in ProsCIS-B sind verhältnismäßig weit, sowohl für die Punktschätzer des Regressionsmodells der kategoriellen Variablen, als auch für die PAF der Risikofaktoren. Dasselbe gilt für die Ergebnisse in der Validierungskohorte ProsCIS-M. Eine Stichprobenumfangsplanung vor der Auswertung oder eine simulationsbasierte Überprüfung der Stabilität der statistischen Modelle, wie in Kapitel 9 beschrieben, würde aufschlussreiche Informationen über die Performanz der Schätzmethode liefern.

### 10.2.3.2 Verallgemeinerbarkeit der ProsCIS-Studienergebnisse

Einige Aspekte des Studiendesigns und der Datenanalyse beschränken die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse:

**Selektionsmechanismen:** Die Patientenrekrutierung in ProsCIS-B war regional begrenzt auf drei Stroke Units in Berlin, so dass sich regionale Effekte möglicherweise in den Daten widerspiegeln. Äquivalentes gilt für ProsCIS-M in der Region München. Diese regionalen Effekte könnten teilweise für die Unterschiede zwischen den Kohorten verantwortlich sein.

Im Gegensatz zu ProsCIS-M wurde in ProsCIS-B eine Selektion der Studienpopulation hin zu leichten Schlaganfällen beobachtet (Median NIHSS 2). Dies kann folgende Gründe haben: (1) Die Rekrutierung fand ausschließlich in Stroke Units statt (ProsCIS-B und M). Schwere Schlaganfälle, die auf der Neurologischen Intensivstation behandelt werden mussten, wurden nicht berücksichtigt. (2) Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die selbst oder vertreten durch einen rechtlichen Vertreter ihre Einwilligung in die Studie geben konnten (ProsCIS-B und M). (3) Patienten in ProsCIS-B mit Informationen zum Outcome nach 12 Monaten hatten einen niedrigeren NIHSS als Patienten, für die keine Informationen zum Outcome nach 12 Monaten zur Verfügung stand. Mit dieser Selektion gehen besondere Charakteristika einher wie junges Alter, weniger Komorbiditäten, geringere Raten von kardioembolischen Schlaganfällen, und verhältnismäßig gutes Outcome ein Jahr nach Schlaganfall. Die Schätzungen des PAF aus ProsCIS-B können also nur auf ähnlich leichte Schlaganfall-Populationen extrapoliert werden.

Der Informationsbias ist aufgrund der ausführlichen und gut dokumentierten Datenerfassung als gering einzuschätzen.

**Dichotomisierung des Outcomes:** In der vorliegenden Auswertung wurde der kombinierte Endpunkt Tod oder funktionelle Beeinträchtigungen zwölf Monate nach Schlaganfall untersucht. Die Stichprobengröße und die Verteilung des Studienendpunktes lassen keine separate Untersuchung des Todes in Form einer Überlebenszeit-Analyse zu. Diese hätte jedoch den Vorteil der Berechnung eines PAF in Abhängigkeit von der Zeit [60] oder der Berücksichtigung von zeitabhängigen Expositionen [198].

**Dichotomisierung der Risikofaktoren:** Zwar ist es im Rahmen der Berechnung der PAF mit Hilfe von Regressionsmodellen möglich, nicht nur dichotome, sondern auch kategorielle und metrische Merkmale in einem Modell zu berücksichtigen, die Interpretation und Kommunikation solcher Werte ist jedoch in der Praxis schwieriger [205]. Dies führt häufig zur Dichotomisierung von Variablen ungeachtet des resultierenden Informationsverlustes [59].

Die verfügbaren Funktionen zur Schätzung des gsPAF in der Statistiksoftware *R* lassen ebenfalls nur dichotome Einflussgrößen im Modell zu. Eine Möglichkeit zur Modellierung von kategoriellen und metrischen Kovariablen ist in einer Stata-Funktion verfügbar [226]. In der vorliegenden Auswertung der ProsCIS-Studie wurden die Risikofaktoren für die Berechnung deshalb dichotomisiert. Folglich sind die Schätzwerte abhängig von der Wahl der Grenzwerte. Um Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden die Grenzwerte entsprechend denen in vorangegangenen Studien

gewählt. In einer vorangegangenen Untersuchung wurde gezeigt, dass die Missklassifikation der Risikofaktoren einen nicht vernachlässigbaren Einfluss auf den mittleren quadratischen Fehler und den empirischen Standardfehler bei der PAF-Schätzung und zugehöriger Konfidenzintervalle nach sich zieht [45]. Diese Aussagen beziehen sich auf die modellfreie Schätzung des PAF aus Formel (3.2), doch es ist von einer Übertragbarkeit auf die modellbasierte Schätzung sowie auf den gsPAF auszugehen.

**Auswahl der Modellparameter:** Die vorliegende Studie ist eine Sekundäranalyse einer prospektiven Kohortenstudie, die ursprünglich zur Entwicklung von Prädiktionsmodellen für rekurrente vaskuläre Ereignisse nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall entwickelt wurde. Für die Auswertung stehen folglich diejenigen Informationen zur Verfügung, die während des Krankenhausaufenthaltes erfragt wurden, jedoch keine detaillierten Informationen zum Status des Patienten vor dem Schlaganfall, zur Behandlung, zu Komplikationen oder zu den Begleiterkrankungen über vaskuläre Erkrankungen hinaus. Entsprechend kann nicht davon ausgegangen werden, dass die statistischen Modelle in dieser Auswertung vollständig sind. Ein Fehlen wichtiger Störgrößen im Modell kann zu einer verzerrten Schätzung des relativen Risikomaßes und damit zur Über- oder Unterschätzung des PAF führen [205], was auch in der Simulationsstudie der vorliegenden Arbeit nachgewiesen wurde. Ebenso kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Schätzwerte einer Verzerrung aufgrund des Einflusses nicht gemessener Störgrößen ("residual confounding") unterliegen, die ebenfalls die Schätzung der PAF-Werte betreffen könnte. Aufgrund der kleinen Stichprobe und der Inzidenz von schlechtem Outcome nach Schlaganfall in ProsCIS-B von rund 20% (104 von 507 Patienten) wurde zur Auswahl der Parameter für das multiple binär-logistische Regressionsmodell ein automatisierter Rückwärts-Selektionsalgorithmus verwendet. Um einen Selektionsalgorithmus mit genügend Power anwenden zu können, sollte die Stichprobe so groß gewählt werden, dass die Anzahl der Freiheitsgrade vor der Selektion mit genügend Performanz geschätzt werden kann [281]. Im Kontext von KVE sind die Grenzen zwischen Primär- und Sekundärprävention fließend, da die Reduktion der Risikofaktoren sowohl dem Einsetzen der Erkrankung als auch ihrer Progression gleichermaßen entgegenwirken kann [141]. Da bei Schlaganfall eine große Menge von Faktoren Einfluss auf die Krankheitsentstehung und deren Folgen haben, würde ein vollständiges Modell eine sehr hohe Stichprobengröße erfordern. Auch in ProsCIS-B bietet die Stichprobengröße nicht die Kapazität, um die Anzahl der zu schätzenden Freiheitsgrade für alle relevanten Parameter im Modell berücksichtigen zu können. Risikofaktoren für Schlaganfall und dessen Folgen wie Vorhofflimmern, Bluthochdruck, oder Transiente ischämische Attacke zeigten im multiplen logistischen Regressionsmodell keine Assoziation mit schlechtem Outcome.

Folglich ist es realistisch, dass die Schätzwerte in dieser Auswertung einer Verzerrung aufgrund des Einflusses nicht im Modell enthaltener Risikofaktoren und Störgrößen unterliegen.

**Modellspezifizierung und Interaktionen:** Die korrekte Spezifizierung des statistischen Modells ist die größte Herausforderung bei der Berechnung des PAF [205]. Schlaganfall ist eine Erkrankung mit einer Vielzahl möglicher Ursachen, die komplex miteinander in Verbindung stehen [126]. Die Parameter können nicht als stochastisch unabhängig angesehen werden. Die Berücksichtigung von Interaktionstermen im Regressionsmodell ist grundsätzlich möglich [51], wurde jedoch in keiner der verfügbaren Funktionen zur gsPAF-Schätzung implementiert. Ob die Schätzwerte in dieser Auswertung zu Schlaganfall und dessen Folgen mit dem Haupteffekt-Modell einer Verzerrung aufgrund fehlender Interaktionsterme im Regressionsmodell unterliegen, könnte anhand des Vergleiches mit dem modellbasierten Schätzer mit allen Interaktionen überprüft werden.

### 10.2.3.3 Vergleich mit vorangegangenen Arbeiten

Während der PAF der Risikofaktoren für Schlaganfall in einer Reihe von Studien untersucht wurde, gibt es nur wenige Studien bezüglich des Outcomes nach Schlaganfall [126]. In diesen wenigen Studien werden unterschiedliche Methoden für die PAF-Berechnung verwendet: In Heuschmann *et al.* [282] wurde der PAF auf Basis von Hazard Ratios aus der Cox-Regression geschätzt, Grube *et al.* [116] und Koennecke *et al.* [114] verwendeten den gsPAF und in Portegies *et al.* [119] fand das "Interactive Risk Attributable Program" Anwendung, das einen adjustierten PAF basierend auf Poisson-Regression äquivalent zur Beschreibung nach Bruzzi [51] liefert.

In Heuschmann *et al.*[282] wurden Risikofaktoren für Mortalität in der Akutphase des Schlaganfalls (d.h. bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus) an einer Stichprobe von 13.440 Patienten in mit Fokus auf frühe Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes untersucht. Prädiktoren für Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes waren Alter, Schlaganfall-Schweregrad und Vorhofflimmern, sowie bei Männern vorangegangener Schlaganfall und Diabetes mellitus. Der PAF wird mit Hilfe des Hazard Ratio aus einem Cox-Regressionsmodell unter Adjustierung für Variablen, die ebenfalls in der multivariaten Analyse signifikant waren, berechnet. Die Formulierungen im statistischen Methodenteil lassen vermuten, dass der PAF aus dem Regressionsmodell mit ausgewählten Interaktionstermen berechnet wird. Die Autoren berichten, dass 54,4% (54,3%-54,5%) aller Todesfälle in der Akutphase auf medizinische oder neurologische Komplikationen wie rekurrenter Schlaganfall, Lungenembolie, epileptische Anfälle, Pneumonie und erhöhten intrakraniellen Druck zurückzuführen sind. Für die in ProsCIS untersuchten Faktoren finden sich in der Publikation keine expliziten Vergleichswerte der PAF, da die PAF für medizinische und neurologische Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes berechnet wurden.

In Koennecke *et al.*[114] werden Risikofaktoren für Mortalität und körperliche Behinderung, definiert als modifizierte Rankin Skala  $\geq 3$ , in der Akutphase des Schlaganfalls für eine Stichprobe von

16.518 Patienten untersucht. Der Barthel Index zur Messung der Selbstversorgungsfähigkeiten kommt für die Definition des Outcomes im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit nicht zum Einsatz. Die gefundenen Risikofaktoren für Tod im Krankenhaus und schlechtes Outcome bei Entlassung erweitern die in ProCIS gefundenen Risikofaktoren um Geschlecht, Schlaganfall-Subtyp ICH, Hypertonie (nur für schlechtes Outcome), Vorhofflimmern, vorangegangener Schlaganfall, sowie die Komplikationen Pneumonie, erhöhter intrakranieller Druck und weitere diagnostik- oder behandlungsbedürftige Komplikationen. Über die Ausbildungsdauer liegen keine Informationen vor. Die Effektstärken der Parameter wurden mit hoher Präzision im multiplen logistischen Regressionsmodell mit ausgewählten Interaktionstermen geschätzt, was auf die deutlich größere Stichprobe als in ProCIS zurückzuführen ist.

Für diejenigen Faktoren, die auch in ProCIS untersucht wurden, berichten Koennecke *et al.* folgende mit Hilfe der  $R$ -Funktion  $averageAF()$  berechnete gsPAF: Alter  $\geq 75$  Jahre: 14,1% und 22,6% für Tod ( $\leq 7$  vs.  $> 7$  Tage Krankenhausaufenthalt (KHA)), sowie 13,2% und 3,5% für schlechtes Outcome ( $\leq 7$  vs.  $> 7$  Tage KHA); Körperliche Einschränkung vor dem Schlaganfall: 9,0% für Tod ( $\leq 7$  Tage KHA), sowie 17,0% und 11,1% für schlechtes Outcome ( $\leq 7$  vs.  $> 7$  Tage KHA); Diabetes mellitus: 2,1% und 2,7% für schlechtes Outcome ( $\leq 7$  vs.  $> 7$  Tage KHA), und NIHSS  $\geq 16$ : 37,5% und 21,5% für Tod ( $\leq 7$  vs.  $> 7$  Tage KHA), sowie 16,6% und 12,3% für schlechtes Outcome ( $\leq 7$  vs.  $> 7$  Tage KHA). Obwohl die PAF-Schätzung in Koennecke *et al.* ebenso wie in ProCIS mit dem gsPAF erfolgte, ist die Vergleichbarkeit der Punktschätzer aufgrund der Abweichungen im Studiendesign und der Auswertungsmethoden nur bedingt möglich. Die Rangfolge der Risikofaktoren entsprechend ihrer Bedeutung auf Populationsebene ist ähnlich zu ProCIS-B: Alter  $\geq 75$  Jahre und NIHSS  $\geq 5$  tragen die größten Anteile zur Mortalität und zum schlechten Outcome in der Akutphase des Schlaganfalls bei. Auf Diabetes mellitus ist der geringste Anteil an Tod und schlechten Outcome zurückzuführen. Auf die körperliche Einschränkung vor dem Schlaganfall ist auch in Koennecke *et al.* ein großer Anteil der Todesfälle und des schlechten Outcomes zurückzuführen. Diese und vorangegangene Studienergebnisse legen nahe, dass die Bedeutung körperlicher Einschränkungen in ProCIS-M unterschätzt wurde [283].

In Grube *et al.*[116] werden Risikofaktoren und PAF für Mortalität, Institutionalisierung aufgrund des Schlaganfalls und funktionelle Abhängigkeit (definiert als Barthel-Index  $< 60$ ) drei Monate nach Schlaganfall an einem Kollektiv von 3.222 Patienten untersucht. Die über Rückwärts-Selektion identifizierten Risikofaktoren für Tod und schlechtes Outcome aus einem Regressionsmodell ohne Interaktionen sind Alter, Geschlecht (nur für schlechtes Outcome), Pflegebedürftigkeit, Schlaganfall-Schweregrad (NIHSS), Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, vorangegangener Schlaganfall (nur für schlechtes Outcome), Bluthochdruck (nur für schlechtes Outcome), Komplikationen im Krankenhaus wie Pneumonie oder Harnwegsinfektion. Grube *et al.* berichten die folgenden mit Hilfe der  $R$ -Funktion  $averageAF()$  geschätzten gsPAF für diejenigen Faktoren, die

## 10. DISKUSSION

---

auch in ProCIS untersucht wurden: Alter  $\geq 75$  Jahre: 31,4% für Tod und 21,0% für schlechtes Outcome; Körperliche Einschränkung vor dem Schlaganfall: 11,0% für Tod und 15,0% für schlechtes Outcome; Diabetes mellitus: 6,51% für Tod und 4,0% für schlechtes Outcome; NIHSS  $\geq 5$ : 22,3% für Tod und 27,5% für schlechtes Outcome.

Wie in ProCIS ebenfalls beobachtet, tragen in Grube *et al.* Alter  $\geq 75$  Jahre und NIHSS  $\geq 5$  die größten Anteile zur Mortalität und zum schlechten Outcome drei Monate nach Schlaganfall bei. Auf Diabetes mellitus ist der geringste Anteil an Tod und schlechten Outcome zurückzuführen. Körperliche Abhängigkeit trägt ebenfalls einen relevanten Anteil zu Tod und schlechtem Outcome bei. Die Rangfolge der Risikofaktoren nach ihrem Populationseffekt lauten:

Tod: Alter  $\geq 75$  Jahre | NIHSS  $\geq 5$  | körperliche Einschränkungen | Diabetes mellitus  
schlechtes Outcome: NIHSS  $\geq 5$  | Alter  $\geq 75$  Jahre | Einschränkungen | Diabetes mellitus.

In Portegies *et al.* [119] wurden Risikofaktoren für Mortalität nach Schlaganfall mit Hilfe von Poisson-Regression und zugehöriger PAF untersucht. Signifikant waren Untergewicht, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Tabakkonsum und Hypertonie. Interaktionen erster Ordnung wurden für ausgewählte Parameter paarweise berücksichtigt. Die Analysen wurden für das Patientenalter adjustiert ohne dabei explizite PAF-Werte für das Alter zu berechnen. PAF waren am höchsten für Tabakkonsum (PAF 13% (95%-KI: 6%–25%)), Diabetes mellitus (PAF 6% (95%-KI: 4%–10%)), Vorhofflimmern (PAF 6% (95%-KI: 3%–9%)) und Hypertonie (PAF 6% (95%-KI: 0%–57%)). Kleinere PAF wurden für ein niedriges HDL-C (PAF 2% (95%-KI: 0%–10%)) und Untergewicht (PAF 1% (95%-KI: 0%–2%)) beobachtet. Der Gesamtanteil der mit diesen Faktoren assoziierten Todesfälle lag bei 27% (95%-KI: 14%–45%). Der Punktschätzwert für Diabetes mellitus hat zwar dieselbe Größenordnung wie in ProCIS-B, die Methoden zur Berechnung unterscheiden sich jedoch, so dass die Vergleichbarkeit in Frage gestellt werden muss.

### 10.2.3.4 Schlussfolgerung über den Effekt von Risikofaktoren auf das Outcome

In den bisherigen Studien zu Tod oder Abhängigkeit nach Schlaganfall kamen verschiedene Methoden für die Schätzung des PAF zum Einsatz. Der Vergleich der Ergebnisse ist deshalb nur über den  $PAF^{komb}$  möglich.

Der Umgang in den Studien mit Interaktionen war ebenfalls sehr unterschiedlich. Für die Berechnung der PAF aus der Poisson-Regression und mit Hilfe des Interactive Risk Attributable Programs wurden möglicherweise Interaktionsterme im Modell berücksichtigt. Das genaue Vorgehen wird jedoch nicht explizit beschrieben. Die beiden Publikationen, die Schätzwerte des gsPAF berichten, können aufgrund des verwendeten *R*-Programms keine Interaktionsterme berücksichtigt haben.

Neben dem Einsatz unterschiedlicher Berechnungsmethoden, die für unterschiedliche numerische Werte und uneinheitliche Rangfolgen ursächlich sein können, können auch Unterschiede im

Studiendesign zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Insbesondere die Definition des Studienendpunktes zur Abbildung von funktionellen Einschränkungen nach Schlaganfall findet in der Literatur noch keinen Konsens [261, 284], so dass ein direkter Vergleich der PAF-Schätzungen wenig sinnvoll ist.

Auch die Risikofaktoren aus den Bereichen Lebensstil (ungesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Rauchen), Begleiterkrankungen (Vorerkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie) und früher Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes werden in den bisherigen Studien sehr heterogen berücksichtigt.

Obwohl bereits gezeigt wurde, dass der Bildung als Parameter für den sozioökonomischen Status eine Bedeutung als Risikofaktor für schlechtes Outcome nach Schlaganfall zukommt [269], wurde sie bisher in keiner der Studien in der Berechnung von assoziierten Risikoanteilen für Mortalität oder funktionelle Abhängigkeit nach Schlaganfall berücksichtigt.

Zudem muss in den Studien mit Rückwärts-Selektion davon ausgegangen werden, dass aufgrund der kleinen Stichprobengrößen unvollständige statistische Modelle vorliegen, die ebenfalls zu verzerrter Schätzung der PAF beziehungsweise gsPAF führen (vergleiche hierzu die Datensituationen 13 und 14 in der Simulationsstudie der vorliegenden Arbeit).

Bemerkenswert ist dennoch, dass die Effekte der Risikofaktoren auf Populationsebene ähnliche Größenordnungen haben. Die bisherigen Erkenntnisse lassen also zumindest Rückschlüsse auf mögliche Ziele für zukünftige Präventionsansätze zu: Ein großer Anteil des schlechten Outcomes nach Schlaganfall ist offenbar mit Risikofaktoren assoziiert, die nicht modifizierbar sind (z.B. Alter und körperliche Einschränkungen vor dem Schlaganfall) oder für die derzeit keine vielversprechenden Interventionsstrategien zur Verfügung stehen (z.B. Schlaganfall-Schweregrad). Gleichzeitig liegt jedoch auch Potenzial in der Primärprävention kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Hypertonie und Tabakkonsum [119, 126, 137]. Auch die Sekundärprävention und die Prävention früher Komplikationen nach Schlaganfall während des Krankenhausaufenthaltes bieten Angriffspunkte für die Senkung der Mortalität und Morbidität durch Schlaganfall [114, 116, 282].

Eine weitere Erforschung der Risikofaktoren für Schlaganfall und schlechtes Outcome nach Schlaganfall [137] sowie die vergleichbare Definition von Studienparametern sind ein unverzichtbarer Schritt zu einer soliden Datenlage und notwendig für die Vergleichbarkeit von PAF.

Der aktuelle Trend hin zu Open Access Journalen könnte sich vorteilhaft auf das Teilen von Studiendaten auswirken, da oftmals in diesem Zusammenhang auch die Veröffentlichung der anonymisierten Studiendaten auf sogenannten "Data repositories" erforderlich ist. Dies war beispielsweise für die Publikation der Ergebnisse des Projektes 2 der vorliegenden Arbeit im Open Access Journal PLOS ONE der Fall [256, 259]. Das Pooling von Studiendaten, sofern diese in vergleichbarer Weise erhoben wurden, erlaubt beispielsweise die Erhöhung der Stichprobengröße

und damit die Berücksichtigung einer höheren Anzahl von Risikofaktoren sowie die Steigerung der Präzision von Schätzungen.

Darüber hinaus könnte die öffentliche Freigabe von Studiendaten für wissenschaftliche Zwecke auch einen positiven Einfluss auf die Aktualität und Vergleichbarkeit bestehender Studienergebnisse haben. Zum einen wäre es möglich, bei fehlender Vergleichbarkeit von Studienergebnissen aufgrund verschiedener Variablendefinitionen eine Neuberechnung der statistischen Modelle auf Basis einer vereinheitlichten Variablendefinitionen durchzuführen, sofern die Variablen in vergleichbarer Art erhoben wurden. Außerdem könnten die Ergebnisse vergangener Studien auf diesem Wege auch methodisch auf dem neuesten Stand gehalten werden, indem im Falle neuer methodischer Erkenntnisse wie beispielsweise der Notwendigkeit von Interaktionstermen bei der Berechnung des modellbasierten gsPAF für eine unverzerrte Schätzung eine Neuberechnung stattfindet.

### 10.3 Zukünftige Forschungsmöglichkeiten

**Simulationsstudien** Nachdem die theoretische Basis des gsPAF für dichotome Outcomes bereits umfassend erarbeitet wurde, liefert die vorliegende Simulationsstudie einen *proof-of-concept* der Punktschätzer und resamplingbasierter Konfidenzintervalle des gsPAF. Erste Erkenntnisse wurden hinsichtlich der Charakteristika für drei dichotome Risikofaktoren und ein dichotomes Outcome punktuell für ausgewählte Situationen gewonnen.

In der Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen ist mehr Flexibilität hinsichtlich der Modellierung erforderlich. Eine Erweiterung der Simulationsstudie auf größere Modelle, in denen sowohl mehrere Risikofaktoren als auch Störgrößen berücksichtigt werden können, kann dabei helfen, die Punkt- und Konfidenzintervallschätzer auch in realistischen Situationen zu charakterisieren. Dabei ist besonders die Berücksichtigung nicht-binärer Faktoren von Interesse, um Informationsverlust durch die Dichotomisierung von Variablen vorzubeugen. Auch die Abhängigkeit der Performanz von der Anzahl der betrachteten Variablen ist entscheidend für die Stichprobenumfangsplanung in der Praxis.

In der vorliegenden Arbeit wurden resamplingbasierte Konfidenzschätzer betrachtet, da diese ohne eine Annahme über die Verteilung des Schätzparameters auskommen. Zudem ist bekannt, dass die gleichzeitige Selektion von Variablen und Parameterschätzung an ein und demselben Datensatz zu Verzerrungen der Schätzwerte führen kann [39], so dass in diesem Fall die Verwendung von resamplingbasierten Konfidenzintervallen für die Parameterschätzung empfohlen wurde [161].

Es existieren asymptotische Varianzschätzer sowohl für den modellfreien als auch für den modellbasierten Punktschätzer des gsPAF jeweils mit und ohne der Berücksichtigung von Störgrößen.

Diese Varianzschätzer sowie die daraus resultierenden asymptotischen Konfidenzintervalle sind ebenfalls zu charakterisieren. Ebenso ist durch den Vergleich asymptotischer Konfidenzintervalle mit den resamplingbasierten Konfidenzintervallen zu überprüfen, ob resamplingbasierte Konfidenzintervalle den asymptotischen Konfidenzintervallen auch im Kontext des gsPAF in kleinen Stichproben überlegen sind. Diese Fragestellung ist insbesondere für Sekundäranalysen relevant, in denen die Stichprobengröße nicht für die zu untersuchende Forschungsfrage geplant ist und sich häufig an der unteren Grenze der Stabilität bewegt, weshalb häufig auch Selektionsalgorithmen zum Einsatz kommen.

Der gsPAF zeigte in der Simulationsstudie ein anderes Verhalten als bisher für den PAF beobachtet wurde: Sein Standardfehler steigt mit steigender Prävalenz und Effektgröße und führt somit zu einer Erhöhung der benötigten Stichprobengröße. Diese Beobachtung erfordert weiterführende Nachforschungen. Ein *stretch-methods*-Ansatz zur Beschreibung der Entwicklung der Performanz über graduelle Veränderungen der Modellparameter hinweg rundet die Charakterisierung der Punkt-, Varianz- und Konfidenzschätzer des gsPAF ab.

**Effiziente Umsetzung von Simulationsstudien** Simulationsstudien mit rechenintensiven Methoden wie dem modellbasierten gsPAF in Kombination mit resamplingbasierten Konfidenzintervallen benötigen eine hohe Rechen- und Speicherkapazität. Die effiziente Programmierung, die Vermeidung redundanter Berechnungsschritte und die Parallelisierung von Berechnungsabläufen sind notwendige Schritte für eine erfolgreiche Umsetzung. Die vorliegende Simulationsstudie erreichte trotz der Berücksichtigung dieser Aspekte und des Zugangs zu einem High Performance Computing Cluster bereits bei drei und fünf Risikofaktoren die Kapazitätsgrenzen, sodass die Betrachtung großer Stichprobenumfänge für die Konfidenzschätzer mit  $NSim = 10.000$  Simulationsschritten unmöglich war.

Um Kapazitätsgrenzen zu überwinden, kann in weiterführenden Simulationsstudien ein randomisierter, gewichteter Ansatz anstelle des Resamplings verwendet werden. Hierbei kommen die Replikationen des Schätzparameters nicht durch die aufwändige wiederholte Ziehung von Stichproben aus dem Datensatz zustande, sondern werden über eine zufällige Gewichtung der Beobachtungen in der Stichprobe mit anschließender Parameterberechnung gewonnen. Dieser Ansatz wurde bereits in den 1990er Jahren beschrieben [285, 286] und kam in einer Simulationsstudie zur Charakterisierung des modellfreien Schätzers des adjustierten PAF zum Einsatz [160].

**Methodik und Umsetzung in Software** In den verfügbaren Funktionen zur Schätzung des gsPAF in der Statistiksoftware *R* ist die Flexibilität der Modellierung eingeschränkt. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit sowie auch in anderen Publikationen die Modellierung weniger nach der biologischen Fragestellung und mehr nach der Verfügbarkeit von Optionen für

die Modellierung gerichtet. Dies betrifft beispielsweise die Dichotomisierung von Risikofaktoren, die fehlende Berücksichtigung von Interaktionstermen in Regressionsmodellen und die modellbasierte Konfidenzschätzung.

Eine Erweiterung ist daher nötig, die optimalerweise die folgenden Aspekte vereint:

- die modellfreie Schätzung des gsPAF unter Berücksichtigung von Störgrößen,
- gegebenenfalls die Auswahl einer additiven oder multiplikativen Effektzerlegung für den modellfreien Schätzer,
- die modellbasierte Schätzung des gsPAF unter Berücksichtigung von Störgrößen und mit der Option zur Spezifizierung von Interaktionstermen,
- die Auswahl additiver oder multiplikativer Effekte im Regressionsmodell,
- die Eliminierung redundanter Berechnungsschritte, gegebenenfalls auch approximative Berechnungen wie in [158] beschrieben,
- die Möglichkeit zur Schätzung der asymptotischen Varianz,
- die Möglichkeit zur Schätzung asymptotischer Konfidenzintervalle für den modellfreien Punktschätzer mit und ohne Berücksichtigung von Störgrößen im Modell, sowie
- die Möglichkeit zur Schätzung asymptotischer Konfidenzintervalle für den modellbasierten Punktschätzer mit und ohne Berücksichtigung von Störgrößen im Modell.

**Modellbildung und Kausalität** In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus auf der Charakterisierung der Schätzer aus mathematischer und statistischer Perspektive. Kausalität und die Auswahl der zur unverzerrten Schätzung notwendigen Parameter im statistischen Modell standen nicht im Vordergrund.

Das in der Epidemiologie viel diskutierte Thema der Kausalität und liegt im Kompetenzbereich der kausalen Inferenz. Aktuelle Forschungsarbeiten befassen sich mit den Möglichkeiten zur Berechnung des PAF im Sinne eines "kausalen Anteils an der Erkrankungswahrscheinlichkeit" unter anderem auch im Kontext nicht beobachteter Störgrößen, wie es in Beobachtungsstudien typisch ist [197, 287]. Hierbei kommen instrumentelle Variablen zum Einsatz. Das sind Variablen, die in der Population randomisiert auftreten, und sich zur Nachbildung einer randomisierten kontrollierten Studie eignen. Eine Untersuchung dieses Konzeptes in Verbindung mit dem gsPAF könnte für die Berechnung kausaler Anteile von Interesse sein.

Eine Differenzierung des PAF in Maße für Assoziation  $PAF_o$  und Kausalität  $PAF_c$  mit der Unterscheidung nach beschreibender beziehungsweise kausaler Modellierungsabsicht wurde für zeitabhängige Outcomes entwickelt [72, 198].  $PAF_o$  ist interpretierbar als der Anteil der auf

Populationsebene beobachteten Erkrankungsfälle, die mit der Exposition in Assoziation stehen, und ist äquivalent zu Formel (3.2).  $PAF_c$  ist interpretierbar als der Anteil der Fälle, der auf das Vorliegen der Exposition zurückzuführen ist, und ist äquivalent zu Formel (3.1) [198] Im Kontext dichotomer Outcomes sind hingegen grundsätzlich nur Aussagen über Assoziationen möglich, auch wenn die Kausalität der betrachteten Risikofaktoren mit genügend Evidenz belegt ist [63, 64, 67, 68, 198]. Die Berücksichtigung zeitlicher Aspekte in der Analyse von Daten prospektiver Kohorten- und Interventionsstudien bei der gsPAF-Schätzung ist denkbar.

## 10. DISKUSSION

---

# Kapitel 11

## Schlussfolgerungen

*"All models are wrong; the practical question is how wrong do they have to be to not be useful."*

Box und Draper, 1987 [288]

Der Populations-assoziierte Risikoanteil ergänzt die Sicht auf den relativen Effekt von Risikofaktoren in Exponierten verglichen mit Nichtexponierten um die Perspektive seines populationsweiten Effektes. Er liefert wichtige Erkenntnisse über die Rolle von Risikofaktoren in der Population, die die Basis zur Identifizierung potenzieller Targets für populationsweite Präventionsprogramme darstellen. Die Möglichkeiten der statistischen Modellierung von PAF sind nahezu unbegrenzt und können an die verschiedensten biologischen Szenarien angepasst werden.

**Adjustierung und Partialisierung** Adjustierungs- und Partialisierungsmethoden beantworten verschiedene Fragestellungen. Die Methoden sind im Hinblick auf den Umgang mit Subgruppen, die mehrere Risikofaktoren gleichzeitig tragen, unterschiedlich definiert und werden infolgedessen auch unterschiedlich interpretiert.

Im Gegensatz zu Adjustierungsmethoden erfüllen Partialisierungsmethoden zwar die Additivitätseigenschaft, gehen jedoch gleichzeitig mit spezifischen Modellannahmen einher, die Kenntnisse über die kausalen Verläufe der Risikofaktoren voraussetzen. Im Falle des gsPAF ist dies die Annahme, dass unter den betrachteten Risikofaktoren keine hierarchische Abhängigkeit herrscht. Der Vergleich von Ergebnissen aus einem Adjustierungsansatz mit Ergebnissen aus einem Partialisierungsansatz ist über den kombinierten PAF möglich. Denn solange nur ein Risikofaktor, nämlich der kombinierte, im statistischen Modell berücksichtigt wird, kommt der unterschiedliche Umgang mit Subgruppen, die bezüglich mehrerer Risikofaktoren gleichzeitig exponiert sind, nicht zum Tragen. Die Größenordnungen der Schätzwerte einzelner Risikofaktoren sind zwischen Adjustierungs- und Partialisierungsmethoden nicht vergleichbar und können zu unterschiedlichen Rangfolgen führen. Je nach Modellwahl kann den Risikofaktoren dann eine unterschiedliche Bedeutung in der Population beigemessen werden.

## 11. SCHLUSSFOLGERUNGEN

---

**Charakteristika des gsPAF** Der gsPAF kann im Anschluss an die modellbasierte Berechnung adjustierter PAF berechnet werden und profitiert so von den zahlreichen Modellierungsoptionen der Adjustierungsmethoden. Die theoretische Basis des gsPAF für dichotome Outcomes ist mit der Verfügbarkeit von modellfreien und modellbasierten Punktschätzern mit zugehörigen Varianzschätzern mit und ohne Berücksichtigung von Störgrößen sowie asymptotischen Konfidenzintervallen umfangreich erarbeitet und deckt alle Ansprüche für den Praxiseinsatz ab. Die verfügbare Software deckt derzeit nur Ausschnitte des verfügbaren Methodenspektrums ab und ist deshalb in der Praxis nur begrenzt nützlich. Eine erfolgreiche und effiziente Recherche zum gsPAF wird jedoch durch die heterogene Verwendung der Fachtermini "partieller" und "gemittelt sequenzieller" PAF erschwert.

Die Punktschätzer des gsPAF erfüllen die statistischen Anforderungen der Konsistenz und asymptotischen Erwartungstreue, das heißt bei genügend großer Stichprobengröße ist die unverzerrte Schätzung der Populationsparameter möglich, vorausgesetzt, das statistische Modell ist korrekt spezifiziert. In kleinen Stichproben oder bei kleinen Ereigniswahrscheinlichkeiten ist der modellbasierte dem modellfreien Schätzer überlegen. Die Berechnungszeit steigt jedoch superlinear mit steigender Stichprobengröße und mit steigender Anzahl von Variablen im Regressionsmodell an. Resamplingbasierte Methoden sind für die Schätzung von Konfidenzintervallen des gsPAF geeignet. Die Berechnungszeit insbesondere in Verbindung mit dem modellbasierten Schätzer steigt auch hier mit steigender Stichprobengröße und mit steigender Anzahl der Risikofaktoren im statistischen Modell superlinear an. Die Perzentil-Methode erreicht in kleinen Stichproben die vorgegebene Überdeckungswahrscheinlichkeit am schnellsten und kann für die Verwendung in der Praxis empfohlen werden.

Die benötigte Stichprobengröße für eine aussagekräftige Schätzung des gsPAF ist größer als die für die Schätzung relativer Risikomaße und steigt mit der Anzahl zu betrachtender Variablen im Modell und mit sinkender Prävalenz des Outcomes an. Während für den PAF steigende Effektgrößen der Risikofaktoren die benötigte Stichprobengröße verkleinern, weist die Simulationsstudie auf einen umgekehrten Zusammenhang für den gsPAF hin. Möglichkeiten zur Stichprobenumfangsplanung bestehen entweder in der Verwendung der Formel für die asymptotische Varianz oder in der Durchführung einer Simulationsstudie, wie am Beispiel der EUROASPIRE IV-Studie demonstriert wurde.

**Modellannahmen** Modellannahmen während der statistischen Datenanalyse beschränken die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse. Deshalb wird empfohlen, während der statistischen Datenanalyse so wenige Modellannahmen wie möglich zu treffen.

Die Spezifizierung von Interaktionstermen während der Regressionsmodellierung ist nicht gleichzusetzen mit dem Vorliegen von biologischen Interaktionen und umgekehrt. Das Weglassen von

---

Interaktionstermen aus einem Regressionsmodell entspricht einer Modellannahme über den Mechanismus der Krankheitsentstehung und muss während der Analyse gewissenhaft überprüft werden. Die Vernachlässigung von relevanten Interaktionstermen führt zu ernstzunehmenden Verzerrungen des gsPAF. Für die modellbasierte Schätzung des gsPAF sollte ein Regressionsmodell mit allen Interaktionstermen zu verwenden, da dies die Performanz des gsPAF-Schätzers positiv beeinflusst.

Auch Annahmen über die Verteilung eines Parameters während der Konfidenzintervallschätzung sollten, wenn möglich, vermieden werden, solange der Datensatz nicht genügend groß ist, da sie anhand einer einzelnen Stichprobe nicht überprüfbar sind und in kleinen Stichproben häufig Verzerrungen auftreten.

**Qualitätssicherung** Die Senkung der Morbidität und der Mortalität in der Population ist besonders im Rahmen der Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen wichtig, da aktuelle Prognosen trotz des Fortschritts der Behandlungsmöglichkeiten weiterhin auf steigende Morbiditäts- und Mortalitätsraten und in Folge dessen auf schwerwiegende ökonomische Folgen der aktuellen Entwicklung hindeuten. Gelingt es, die Verläufe der an der Krankheitsentstehung beteiligten Risikofaktoren durch den Einsatz relativer Risikomaße und Populations-assoziiierter Risikoanteile in epidemiologischen und klinischen Studien aufzudecken, so können Interventionsprogramme zur Verbesserung des Gesundheitsstatus in der Population entworfen und entsprechend des zu erwartenden Erfolges eingesetzt werden.

Die Grundvoraussetzungen für die Gewinnung qualitativ hochwertiger Daten sind bekanntermaßen die Wahl eines der Forschungsfrage angemessenen Studiendesigns sowie die sorgfältige Studienplanung. Aufgrund der hohen Anzahl der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie der Komplexität ihrer kausalen Verläufe erfordern entsprechende Beobachtungsstudien hohe Stichprobengrößen, damit die unverzerrte und valide Schätzung der Effekte von Risikofaktoren aus den gewonnenen Daten möglich ist. Dies macht die Studien zeitlich und ökonomisch sehr aufwändig und verlangt zusätzlich von allen Beteiligten, die größtmögliche Datenqualität sicherzustellen. Doch nur dann, wenn auch die statistische Analyse der Studiendaten mit einer ebenso hohen Qualität erfolgt, eignen sich die gewonnenen Erkenntnisse für Schlussfolgerungen im Rahmen von epidemiologischer und Public Health Forschung.

Ein gewissenhafter Umgang mit den statistischen Methoden ist erforderlich, um belastbare Schlussfolgerungen aus Beobachtungsstudien ziehen zu können. Dies gilt insbesondere im Kontext von Sekundärdatenanalysen, die einen beträchtlichen Anteil der Publikationen darstellen. Eine umfassende Methodenkritik sowie die Validierung der verwendeten statistischen Methoden sind ein unverzichtbares Qualitätsmerkmal und sollten grundsätzlich Bestandteil der statistischen Analyse empirischer Studien sein. Simulationsstudien sind ein schlagkräftiges Werkzeug für die Validierung und ermöglichen die Evaluierung des Informationsgehaltes von Analyseergebnissen.

## 11. SCHLUSSFOLGERUNGEN

---

Sie sind ausgesprochen flexibel und lassen sich an beliebige Datensituationen anpassen und sind daher ein unverzichtbares Qualitätskriterium für die Publikation empirischer Studien.

Eine qualitativ hochwertige Datenanalyse zeichnet sich aus durch die Auswahl der statistischen Methoden passend zur Forschungsfrage, die Berücksichtigung aktueller methodischer Forschungsergebnisse, die sorgfältige Überprüfung der Modellannahmen und Modellanpassung, die Sicherstellung und Überprüfung einer guten Performanz der Punkt- und Konfidenzschätzer und die realistische Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Modellvoraussetzungen und -annahmen.

Jeder Validierungsschritt trägt wesentlich zu einer verbesserten Qualität der Publikationen bei. Damit entsteht eine solide Basis um die kausalen Verläufe der Risikofaktoren aufzudecken und die Entwicklung von Präventionsprogrammen zur Verbesserung des Gesundheitsstatus in der Population durch Reduktion der Morbidität und Mortalität von KVE voranzubringen.

---

*"Nature guards her secrets well and throws up deceptive camouflages. The method of observation can be very useful in penetrating this camouflage and in finding the concealed secrets [...]. To unravel the tangled skein of causation of disease [...] requires the utmost persistence, a profound skepticism of the obvious, an alertness for the selective factors that have produced the most readily available subjects for study, the ability to penetrate beneath the surface of the observations, a strong distrust of what is said or seen and a willingness to spend long hours upon the development and perfection of methods of making observations" [...].*

Harold F. Dorn, 1959 [289]

## 11. SCHLUSSFOLGERUNGEN

---

## Anhang A

# Gemittelt sequenzieller Populations-assoziiertes Risikoanteil

### A.1 Transformationen und Konfidenzintervalle

Wald-Konfidenzintervalle und Konfidenzintervalle basierend auf Transformation für den gsPAF[91]

1. Keine Transformation (Wald-Konfidenzintervall):

Sei  $gs\hat{P}AF$  normalverteilt, dann ist ein  $100(1 - \alpha/2)\%$  Konfidenzintervall definiert durch

$$gs\hat{P}AF \pm z_{\alpha/2} \hat{V}(gs\hat{P}AF)^{1/2}, \quad (\text{A.1})$$

wobei  $z_{\alpha/2}$  das zugehörige Perzentil der Standardnormalverteilung ist.

2. Log-Transformation:

Das  $100(1 - \alpha/2)\%$  Konfidenzintervall von  $\ln(1 - gs\hat{P}AF)$  ist definiert durch

$$\ln(1 - gs\hat{P}AF) \pm z_{\alpha/2} \hat{V}(\ln(1 - gs\hat{P}AF))^{1/2}, \quad (\text{A.2})$$

also

$$1 - (1 - gs\hat{P}AF) \exp \left[ \pm z_{\alpha/2} \hat{V}(gs\hat{P}AF)^{1/2} (1 - gs\hat{P}AF)^{-1} \right]$$

mit

$$\hat{V}(\ln(1 - gs\hat{P}AF)) \approx \frac{1}{(1 - gs\hat{P}AF)^2} \hat{V}(gs\hat{P}AF).$$

3. Logit-Transformation:

Das  $100(1 - \alpha/2)\%$  Konfidenzintervall von  $\text{logit}(gs\hat{P}AF)$  ist definiert durch

$$\text{logit}(gs\hat{P}AF) \pm z_{\alpha/2} \hat{V}(\text{logit}(gs\hat{P}AF))^{1/2}, \quad (\text{A.3})$$

also

$$1 + \frac{1 - gs\hat{P}AF}{gs\hat{P}AF} \exp \left[ \pm z_{\alpha/2} \hat{V}(gs\hat{P}AF)^{1/2} \frac{1}{gs\hat{P}AF(1 - gs\hat{P}AF)} \right]^{-1}$$

mit

$$\text{logit}(gs\hat{P}AF) = \ln \frac{gs\hat{P}AF}{1 - gs\hat{P}AF}$$

und

$$\hat{V}(\text{logit}(gs\hat{P}AF)) \approx \left( \frac{1}{gs\hat{P}AF(1 - gs\hat{P}AF)} \right)^2 \hat{V}(gs\hat{P}AF).$$

4. Komplementäre Log-Log-Transformation:

Sei  $0 < gsPAF < 1$ , dann ist ein  $100(1 - \alpha/2)\%$  Konfidenzintervall basierend auf der komplementären Log-Log-Transformation definiert durch

$$\ln(-\ln(1 - gs\hat{P}AF)) \pm z_{\alpha/2} \hat{V}(\ln(-\ln(1 - gs\hat{P}AF)))^{1/2}, \quad (\text{A.4})$$

also

$$1 - \exp \left[ \ln(1 - gs\hat{P}AF) \exp \left\{ \pm z_{\alpha/2} \hat{V} \left[ \ln(-\ln(1 - gs\hat{P}AF)) \right]^{1/2} \right\} \right]$$

mit

$$\hat{V}(\ln(-\ln(1 - gs\hat{P}AF))) \approx \frac{1}{\left[ (1 - gs\hat{P}AF) \ln(1 - gs\hat{P}AF) \right]^2} \hat{V}(gs\hat{P}AF).$$

## A.2 Berechnung von Risiko- und Chancenverhältnis aus der Strata-Tabelle

Das RR für die Risikofaktoren  $E_r$ ,  $i = 1, \dots, R$  wird durch

$$RR(E_r) = \frac{P(Y = 1|E_r = 1)}{P(Y = 1|E_r = 0)}$$

und das OR durch

$$\begin{aligned} OR(E_r) &= \frac{P(Y = 1|E_r = 1)/(1 - P(Y = 1|E_r = 1))}{P(Y = 1|E_r = 0)/(1 - P(Y = 1|E_r = 0))} \\ &= \frac{P(Y = 1|E_r = 1)}{P(Y = 1|E_r = 0)} \cdot \frac{1 - P(Y = 1|E_r = 0)}{1 - P(Y = 1|E_r = 1)} \end{aligned}$$

definiert. Für  $x = 0, 1$  ist

$$P(Y = 1|E_r = x) = \frac{P(Y = 1 \cap E_r = x)}{P(E_r = x)}.$$

Es gelten

$$P(E_r = 1) = \sum_{i=0}^{2^R-1} \mathbf{1}_{E_r \in S_i} P(S_i) \quad \text{und} \quad P(E_r = 0) = \sum_{i=0}^{2^R-1} \mathbf{1}_{E_r \notin S_i} P(S_i),$$

sowie

$$\begin{aligned} P(Y = 1 \cap E_r = 1) &= \sum_{i=0}^{2^R-1} \mathbf{1}_{E_r \in S_i} P(Y = 1 \cap S_i) \\ P(Y = 1 \cap E_r = 0) &= \sum_{i=0}^{2^R-1} \mathbf{1}_{E_r \notin S_i} P(Y = 1 \cap S_i). \end{aligned}$$

Folglich gelten

$$RR(E_r) = \frac{\frac{\sum_{i=0}^{2^R-1} \mathbf{1}_{E_r \in S_i} P(Y=1 \cap S_i)}{\sum_{i=0}^{2^R-1} \mathbf{1}_{E_r \in S_i} P(S_i)}}{\frac{\sum_{i=0}^{2^R-1} \mathbf{1}_{E_r \notin S_i} P(Y=1 \cap S_i)}{\sum_{i=0}^{2^R-1} \mathbf{1}_{E_r \notin S_i} P(S_i)}}$$

## A. GEMITTELT SEQUENZIELLER POPULATIONS-ASSOZIIERTER RISIKOANTEIL

---

und

$$OR(E_r) = \frac{\frac{\sum_{i=0}^{2^{R-1}} \mathbb{1}_{E_r \in S_i} P(Y=1 \cap S_i)}{\sum_{i=0}^{2^{R-1}} \mathbb{1}_{E_r \in S_i} P(S_i)}}{\frac{\sum_{i=0}^{2^{R-1}} \mathbb{1}_{E_r \notin S_i} P(Y=1 \cap S_i)}{\sum_{i=0}^{2^{R-1}} \mathbb{1}_{E_r \notin S_i} P(S_i)}} \cdot \frac{1 - \frac{\sum_{i=0}^{2^{R-1}} \mathbb{1}_{E_r \notin S_i} P(Y=1 \cap S_i)}{\sum_{i=0}^{2^{R-1}} \mathbb{1}_{E_r \notin S_i} P(S_i)}}{1 - \frac{\sum_{i=0}^{2^{R-1}} \mathbb{1}_{E_r \in S_i} P(Y=1 \cap S_i)}{\sum_{i=0}^{2^{R-1}} \mathbb{1}_{E_r \in S_i} P(S_i)}}}.$$

## Anhang B

# Simulationsstudie

### B.1 R-Code: Gemittelt sequenzieller Populations-assoziiertes Risikoanteil

Der Inputdatensatz enthält das Outcome (bezeichnet mit "Outcome") und die Risikofaktoren (beginnend mit dem Präfix "V") als binäre Variable, wobei 0 für Nicht-Vorliegen und 1 für Vorliegen einer Eigenschaft steht.

```
PAF_MF <- function(data.set=NULL, indices=1:dim(data.set)[1]){

  risk.factors = colnames(data.set)[grepl("V",colnames(data.set))]
  outcome = "Outcome"
  paf.data = data.set[indices, c(risk.factors, outcome)]
  paf.data = paf.data[complete.cases(paf.data),]

  # Kreuzklassifikation der Risikofaktoren
  tab1 = as.data.frame(with(paf.data,
                           table(paf.data[, (risk.factors)])))
  for(i in risk.factors){tab1[,i] = as.numeric(paste(tab1[,i]))}
  tab1$Prob = prop.table(tab1$Freq)

  # Kreuzklassifikation der Risikofaktoren und des Outcomes
  tab2 = as.data.frame(with(paf.data, table(paf.data)))
  for(i in c(risk.factors, outcome)){
    tab2[,i] = as.numeric(paste(tab2[,i]))}

  tab1$Outcome_Freq = tab2[which(tab2[,outcome] == 1), "Freq"]
  tab1$Outcome_Prob = tab1$Outcome_Freq/tab1$Freq
  # Fehlwerte werden durch 0 ersetzt
  tab1$Outcome_Prob[is.na(tab1$Outcome_Prob)] = 0

  # Berechnung der stratumweisen RD und PAF
  tab1$RD <- tab1$Outcome_Prob - tab1$Outcome_Prob[1]
  tab1$PAR_Si = tab1$Prob*tab1$RD/sum(tab1$Prob*tab1$Outcome_Prob)
```

## B. SIMULATIONSSTUDIE

---

```
# Anzahl der Risikofaktoren pro Stratum
tab1$nRF = apply(tab1[, risk.factors], 1, sum)

# Definiere stratumsspezifische Effekte
tab1$Surplus <- rep(0, dim(tab1)[1])
tmp <- tab1[,risk.factors]
for(i in 2:dim(tab1)[1]){
  x = as.matrix(tab1[i, risk.factors])
  null_ind = which(x==0)
  relevant_rows <- which(
apply(as.matrix(tmp[, null_ind]==rep(0, length(null_ind))), 1, sum)
== length(null_ind))
  if(relevant_rows[1]==1){ relevant_rows <- relevant_rows[-1]}
  tab1$Surplus[i] <- tab1$RD[relevant_rows[length(relevant_rows)] -
sum(tab1$Surplus[relevant_rows[-length(relevant_rows)])
}
# gsPAF entspricht gleichmaessiger Verteilung des Surplus
weighted_Surplus <- tmp * tab1$Surplus/tab1$nRF
weighted_Surplus[1,] <- 0

# Gewichte
gsPAF_weights <- t(tmp)
gsPAF_weights[,2] <- gsPAF_weights[,2] *
apply(weighted_Surplus[2,], 2, sum)/tab1$RD[2]
gsPAF_weights[,3] <- gsPAF_weights[,3] *
apply(weighted_Surplus[3,], 2, sum)/tab1$RD[3]
gsPAF_weights[,5] <- gsPAF_weights[,5] *
apply(weighted_Surplus[5,], 2, sum)/tab1$RD[5]

gsPAF_weights[,4] <- gsPAF_weights[,4] *
apply(weighted_Surplus[c(2,3,4),], 2, sum)/tab1$RD[4]
gsPAF_weights[,6] <- gsPAF_weights[,6] *
apply(weighted_Surplus[c(2,5,6),], 2, sum)/tab1$RD[6]
gsPAF_weights[,7] <- gsPAF_weights[,7] *
apply(weighted_Surplus[c(3,5,7),], 2, sum)/tab1$RD[7]

gsPAF_weights[,8] <- gsPAF_weights[,8] *
apply(weighted_Surplus[c(1,2,3,4,5,6,7,8),], 2, sum)/tab1$RD[8]

# Ergebnisse gsPAF durch Matrixmultiplikation
results = gsPAF_weights %*% tab1$PAR_Si

# Kombiniertes PAF
paf.data$combined.RF = apply(paf.data[, risk.factors], 1, function(x){
  return(min(sum(x), 1))})
paf.dat2 = paf.data[, c(outcome, "combined.RF")]
tab1 = as.data.frame(with(paf.dat2, table(paf.dat2[, "combined.RF"])))
```

```
tab1[,1] = as.numeric(paste(tab1[,1]))
Si_f = tab1$Freq
Si_p = prop.table(tab1$Freq)
tab2 = as.data.frame(with(paf.dat2, table(paf.dat2)))
tab2[,1] = as.numeric(paste(tab2[,1]))
SiO_f = tab2[which(tab2[,outcome] == 1), "Freq"]
SiO_p = SiO_f / Si_f
SiO_p[is.na(SiO_p)] = 0 # replace missing valued by 0
tab1$PAF = Si_p * (SiO_p - SiO_p[1]) / sum(Si_p * SiO_p)
PAF.combined = tab1$PAF[2]

# Summiertes PAF
PAF.sum = sum(results)

# Ergebnisse
results <- rbind(results, PAF.combined, PAF.sum)
rownames(results) <- c(risk.factors, "overall.combined", "overall.sum")
return(results)
}
```

## B.2 R-Code: Jackknife-Konfidenzintervalle

```

my.jackknife <- function(data.set, fun){
  jack_results = c()
  for(index in 1:dim(data.set)[1]){
    jack_results = rbind(jack_results, data.set[-index,] %>% fun())
  }
  return(jack_results)
}

simulation.ci.jack <- function(sim.data, fun){
  nRF = dim(sim.data)[2]-1+2

  my.jack = sim.data %>% my.jackknife(fun) %>%
    matrix(byrow = TRUE, ncol=nRF)
  n = nrow(my.jack)

  mean.val = apply(my.jack, 2, function(x) mean(x, na.rm = TRUE))
  se = numeric(nRF)
  for(index in 1:dim(my.jack)[2]){
    se[index]=sqrt(((n-1)/n)*sum((my.jack[,index]-mean.val[index])^2))
  }

  # Normalverteilungsannahme
  quantn = qnorm(p = 0.975, mean = 0, sd = 1)
  lower = mean.val - quantn*se
  upper = mean.val + quantn*se

  names =c(paste("PAR_",
  colnames(sim.data)[2:length(colnames(sim.data))], sep=""),
  "PAR_ges_comb", "PAR_ges_sum")

  results = cbind(lower, upper, names, rep("jackknife_norm", nRF))

  # Student t-Verteilungsannahme
  quantt = qt(p = 0.975, n-1)
  lower = mean.val - quantt*se
  upper = mean.val + quantt*se

  names =c(paste("PAR_",
  colnames(sim.data)[2:length(colnames(sim.data))], sep=""),
  "PAR_ges_comb", "PAR_ges_sum")

  results = rbind(results,
    cbind(lower, upper, names, rep("jackknife_t", nRF)))

  return(results)
}

```

## B.3 Simulation zur Überprüfung der theoretischen Herleitungen

In diesem Abschnitt wird an einem Datenbeispiel gezeigt, wie sich die beschriebene Theorie zur Berechnung der Stratumwahrscheinlichkeiten sowie der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten innerhalb der Strata empirisch überprüfen lässt. Dazu wird exemplarisch die Datensituation 1 (siehe Abschnitt B.6.1) gewählt und ein synthetischer Datensatz der Stichprobengröße  $N = 1.000.000$  generiert.

Die Erzeugung von Zufallszahlen für die Risikofaktoren  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$  mit den Wahrscheinlichkeiten  $p_1 = p_2 = p_3 = 0,5$  kann in  $R$  wie folgt umgesetzt werden:

```
N <- 1000000

p1 <- 0.5; p2 <- 0.5; p3 <- 0.5

E1 <- rbinom(n = N, size = 1, prob = p1)
E2 <- rbinom(n = N, size = 1, prob = p2)
E3 <- rbinom(n = N, size = 1, prob = p3)

mydata <- data.frame (E1, E2, E3)

Kreuztabelle <- as.data.frame(with(mydata, table(mydata)))
Kreuztabelle$Prozent <- prop.table(Kreuztabelle$Freq)
```

Die relativen Häufigkeiten für die aus der Stratifizierung entstehenden Strata stellt eine gute Näherung der beschriebenen theoretischen Auftretswahrscheinlichkeiten der Strata dar (siehe Tabelle B.1).

Die Simulation der Ereignisse in jedem dieser Strata kann in  $R$  wie folgt umgesetzt werden:

```
pO_R <- 0.1; pO_E1 <- 0.3; pO_E2 <- 0.3; pO_E3 <- 0.3

mydata$Outcome <- apply(mydata, 1, function(x){
  return(any(c(
    rbinom(n = 1, size = 1, prob = pO_R),
    x[1]*rbinom(n = 1, size = 1, prob = pO_E1),
    x[2]*rbinom(n = 1, size = 1, prob = pO_E2),
    x[3]*rbinom(n = 1, size = 1, prob = pO_E3))) > 0)
}) %>% as.integer()

Kreuztabelle2 <- as.data.frame (with (mydata, table(mydata)))
Kreuztabelle$Outcome =
Kreuztabelle2[which(Kreuztabelle2[, "Outcome"] == 1), "Freq"]
Kreuztabelle$Kreuztabelle <- Kreuztabelle$Outcome / Kreuztabelle$Freq
```

Das Ergebnis für die bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten innerhalb der Strata stellt ebenfalls eine gute Näherung der beschriebenen theoretischen Wahrscheinlichkeiten dar (siehe Tabelle B.2).

## B. SIMULATIONSSTUDIE

---

**Tabelle B.1:** Überprüfung der theoretischen Herleitungen: Relative Häufigkeiten der Strata.

E1	E2	E3	Häufigkeit	relative Häufigkeit
0	0	0	125284	0,125284
1	0	0	125319	0,125319
0	1	0	124732	0,124732
1	1	0	124958	0,124958
0	0	1	125041	0,125041
1	0	1	124942	0,124942
0	1	1	125160	0,125160
1	1	1	124564	0,124564

**Tabelle B.2:** Überprüfung der theoretischen Herleitungen: Relative Häufigkeiten von Outcome innerhalb der Strata.

E1	E2	E3	Häufigkeit	rel. Häufigkeit	Häufigkeit Ereignis	rel. Häufigkeit Ereignis
0	0	0	125284	0,125284	12369	0,09872769
1	0	0	125319	0,125319	46398	0,37023915
0	1	0	124732	0,124732	46280	0,37103550
1	1	0	124958	0,124958	69957	0,55984411
0	0	1	125041	0,125041	46072	0,36845515
1	0	1	124942	0,124942	69829	0,55889133
0	1	1	125160	0,125160	70350	0,56208054
1	1	1	124564	0,124564	86444	0,69397258

## B.4 Datengenerierung auf Basis einer Strata-Tabelle

### B.4.1 R-Code: Datengenerierung

Es sind:  $NSim$  die Anzahl der Simulationsschritte,  $N$  die Größe der Zufallsstichprobe,  $p$  der Vektor der Stratumwahrscheinlichkeiten,  $o$  der Vektor der bedingten Wahrscheinlichkeiten für Outcome innerhalb der Strata und  $seeds$  per Zufallsprinzip generierte Startpunkte der einzelnen Simulationsschritte. Die Simulation von Zufallszahlen aus der Strata-Tabelle kann in  $R$  wie folgt umgesetzt werden:

```
step <- 1
nRF <- log2(length(p)) # Anzahl der Risikofaktoren

repeat {
  if (length(data) == NSim) {
    break
  }
  set.seed(seeds[step])

  sim_data = c()
  # Generiere auf (0,1) gleichverteilte Zufallszahlen
  sim_data$x = runif(N)
  sim_data$S = numeric(N)
```

```

# Dichotome Einflussvariable
for (i in 0:length(p)) {
  sim_data$$S = sim_data$$S + (sim_data$x >= sum(p[0:i]))
}
sim_data = as.data.frame(sim_data)

# Dichotome Outcome-Variable
sim_data$Outcome = numeric(N)
for(i in 1:length(p)){
  n_temp = dim(sim_data[which(sim_data$$S == i), ])[1]
  sim_data[which(sim_data$$S == i), "Outcome"] <-
  ifelse( runif(n_temp) < o[i] , 1 , 0)
}

# Risikofaktorprofil
dual = apply(as.matrix(sim_data$$S - 1), 1, function(x){
  as.binary(x, n=nRF) %>% rev()
}) %>% t() %>% as.data.frame()

# Zusammensetzen, dabei Zufallszahlen entfernen
sim_data = cbind(sim_data[c(-1, -2)], dual)

# Transformieren in Codierung 0/1 anstelle von FALSE/TRUE
for (i in colnames(sim_data)[grepl("^V", colnames(sim_data))]){
  sim_data[,i] = sim_data[,i] %>% as.integer()
}

# Test auf Separation
if(sum(sim_data$Outcome) != 0 & separation.test(sim_data)==0)
{data = c(data, list(sim_data))}
step = step + 1
}

separation.test <- function(data){
  separation = 0
  x = data$Outcome
  y = apply(data[,colnames(data) != "Outcome"],1,sum)
  y[y>1] = 1

  # Kreuztabelle soll Werte >= 10 haben,
  # damit Resampling-basierte Konfidenzintervalle
  # berechnet werden koennen
  if (any(table(x,y) <10) | length(unique(y)) == 1 |
  length(unique(x)) == 1){separation = 1}
  return(separation)
}

```

### B.4.2 Simulation zur Überprüfung des *R*-Codes

Für  $N = 1.000.000$  und einer vorgegebenen Strata-Tabelle wie in Tabelle B.3 lauten die Ergebnisse der Simulation wie in Tabelle B.4 angegeben.

**Tabelle B.3:** Überprüfung der Datenerzeugung: Vorgegebene Wahrscheinlichkeiten.

Stratum	$P(S)$	$P(Y = 1 S)$
$S_0$	0,125	0,1000
$S_1$	0,125	0,3700
$S_2$	0,125	0,3700
$S_3$	0,125	0,5590
$S_4$	0,125	0,3700
$S_5$	0,125	0,5590
$S_6$	0,125	0,5590
$S_7$	0,125	0,6913

**Tabelle B.4:** Überprüfung der Datenerzeugung: Relative Häufigkeiten.

Stratum	Häufigkeit $S_i$	rel. Häufigkeit $S_i$	Ereignis-Häufigkeit	rel. Ereignis-Häufigkeit
$S_0$	124538	0,124538	12507	0,1004272
$S_1$	125315	0,125315	46286	0,3693572
$S_2$	124628	0,124628	46014	0,3692108
$S_3$	125150	0,125150	70063	0,5598322
$S_4$	124406	0,124406	46226	0,3715737
$S_5$	125559	0,125559	70255	0,5595377
$S_6$	124940	0,124940	69923	0,5596526
$S_7$	125464	0,125464	86614	0,6903494

Mit einer maximalen Abweichungen um 0,000559 für den Vektor der Stratumwahrscheinlichkeiten und 0,001573718 für den Vektor der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten in den Strata nähert die Simulation offenbar die vorgegebenen Werte sehr gut an.

## B.5 R-Code: Datengenerierung eines logistischen Outcome-Mechanismus

```

N <- 1000000

p_E1 <- 0,5
p_E2 <- 0,5
p_E3 <- 0,5

E1 <- rbinom(n = N, size = 1, prob = p_E1)
E2 <- rbinom(n = N, size = 1, prob = p_E2)
E3 <- rbinom(n = N, size = 1, prob = p_E3)

OR_E1 <- 2,23
OR_E2 <- 2,23
OR_E3 <- 2,23

Intercept <- -2,1972241

xb <- Intercept + log(OR_E1)*E1 + log(OR_E2)*E2 + log(OR_E3)*E3
p <- 1/(1 + exp(-xb))

mydata <- data.frame (E1, E2, E3)

Kreuztabelle <- as.data.frame(with(mydata, table(mydata)))
Kreuztabelle$Prozent <- prop.table(Kreuztabelle$Freq)

mydata$Outcome <- rbinom(n = N, size = 1, prob = p)

Kreuztabelle2 <- as.data.frame (with (mydata, table(mydata)))
Kreuztabelle$Outcome =
  Kreuztabelle2[which(Kreuztabelle2[, "Outcome"] == 1), "Freq"]
Kreuztabelle$Outcome_Prozent <- Kreuztabelle$Outcome/Kreuztabelle$Freq

```

## B.6 Beschreibung der 16 Datensituationen

Wenn im Folgenden wird unter der Bezeichnung "Interaktionen" der Effekt auf die Outcome-Wahrscheinlichkeit bei gemeinsamen Vorliegen von Risikofaktoren verstanden.

### B.6.1 Situationen 1 und 2

- In beiden Situationen wird für  $P(\mathcal{S})$  der Vektor Version A (siehe Tabelle 5.1) verwendet. Hier sind die Wahrscheinlichkeiten der aus Kreuzklassifikation entstehenden Strata alle gleich  $P(S_i) = 0,125$ ,  $i = 0, \dots, 2^R - 1$ , folglich treten auch die Risikofaktoren alle mit gleicher Wahrscheinlichkeit  $P(E_r) = 0,5$  ( $r = 1, 2, 3$ ) auf.
- In Situation 1 wird für  $P(Y = 1|\mathcal{S})$  der Vektor Version 1 (siehe Tabelle 5.2) und in Situation 2 der Vektor Version 2 verwendet. Zugrunde liegen die bedingten Ereignis-Wahrscheinlichkeiten  
 $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = P(Y = 1|E_2) = P(Y = 1|E_3) = 0,3$  in Situation 1 und  
 $P(Y = 1|R) = 0,01$ ,  $P(Y = 1|E_1) = P(Y = 1|E_2) = P(Y = 1|E_3) = 0,02727273$  in Situation 2.
- Es ist  $P(Y = 1) = 0,4473$  in Situation 1 und  $P(Y = 1) = 0,0499$  in Situation 2.
- Alle Risikofaktoren haben den selben Effekt auf das Outcome:  $RR(E_1) = RR(E_2) = RR(E_3) = 1,56$  und  $OR(E_1) = OR(E_2) = OR(E_3) = 2,23$  in Situation 1 und  
 $RR(E_1) = RR(E_2) = RR(E_3) = 1,71$  und  $OR(E_1) = OR(E_2) = OR(E_3) = 1,76$  in Situation 2.
- Alle Risikofaktoren haben denselben gsPAF:  
in Situation 1:  $gsPAF(E_1) = gsPAF(E_2) = gsPAF(E_3) = 0,2588$  und  $PAF^{komb} = 0,7764$ ,  
in Situation 2:  $gsPAF(E_1) = gsPAF(E_2) = gsPAF(E_3) = 0,2666$  und  $PAF^{komb} = 0,7998$ .

Die Gewichte-Matrix hat für beide Datensituationen die Form:

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,5 & 0 & 0,5 & 0 & 0, \bar{3} \\ 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0 & 0 & 0,5 & 0, \bar{3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0,5 & 0, \bar{3} \end{pmatrix}.$$

- Es liegen keine Interaktionen vor.

### B.6.2 Situation 3

- In Situation 3 wird für  $P(S)$  der Vektor Version B (siehe Tabelle 5.1) verwendet. Hier sind die Wahrscheinlichkeiten der aus Kreuzklassifikation entstehenden Strata verschieden. Die Risikofaktoren treten mit den Wahrscheinlichkeiten  $P(E_1) = 0,5$ ,  $P(E_2) = 0,4$  und  $P(E_3) = 0,3$  auf.
- In Situation 3 wird für  $P(Y = 1|S)$  der Vektor Version 1 (siehe Tabelle 5.2) verwendet. Zugrunde liegen die bedingten Ereignis-Wahrscheinlichkeiten  $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = P(Y = 1|E_2) = P(Y = 1|E_3) = 0,3$ .
- Die Risikofaktoren haben aufgrund ihrer verschiedenen Prävalenz leicht verschiedene Effekte auf das Outcome ( $RR(E_1) = 1,77$ ,  $RR(E_2) = 1,69$ ,  $RR(E_3) = 1,62$  und  $OR(E_1) = 2,53$ ,  $OR(E_2) = 2,41$  und  $OR(E_3) = 2,31$ ).
- Es ist  $P(Y = 1) = 0,3874$ .
- Die Risikofaktoren haben folgenden gsPAF:  $gsPAF(E_1) = 0,3132$ ,  $gsPAF(E_2) = 0,2466$ ,  $gsPAF(E_3) = 0,1821$  und  $PAF^{komb} = 0,7419$ .

Die Gewichte-Matrix hat die Form:

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,5 & 0 & 0,5 & 0 & 0,3 \\ 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0 & 0 & 0,5 & 0,3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0,5 & 0,3 \end{pmatrix}.$$

- Es liegen keine Interaktionen vor.

### B.6.3 Situation 4

- Die Wahrscheinlichkeiten der aus Kreuzklassifikation entstehenden Strata sind verschieden, das Auftreten der Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  wird als stochastisch abhängig modelliert. In Situation 4 wird für  $P(S)$  der Vektor Version C (siehe Tabelle 5.1) verwendet. Die Risikofaktoren treten mit den Wahrscheinlichkeiten  $P(E_1) = P(E_2) = 0,59$  und  $P(E_3) = 0,46$  auf.
- In Situation 4 wird für  $P(Y = 1|S)$  der Vektor Version 1 (siehe Tabelle 5.2) verwendet. Zugrunde liegen die bedingten Ereignis-Wahrscheinlichkeiten  $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = P(Y = 1|E_2) = P(Y = 1|E_3) = 0,3$ .
- Die Risikofaktoren haben verschiedene Effekte auf das Outcome ( $RR(E_1) = RR(E_2) = 1,68$ ,  $RR(E_3) = 1,45$  und  $OR(E_1) = OR(E_2) = 2,57$  und  $OR(E_3) = 2,05$ ).
- Es ist  $P(Y = 1) = 0,4715$  als hoch einzuschätzen.

## B. SIMULATIONSSTUDIE

---

- Die Risikofaktoren  $E_1$  und  $E_2$  haben denselben gsPAF:  $gsPAF(E_1) = gsPAF(E_2) = 0,2837$ ,  $gsPAF(E_3) = 0,2205$  und  $PAF^{komb} = 0,7879$ .
- Es liegen keine Interaktionen vor.

Die Gewichte-Matrix hat die Form:

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,5 & 0 & 0,5 & 0 & 0, \bar{3} \\ 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0 & 0 & 0,5 & 0, \bar{3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0,5 & 0, \bar{3} \end{pmatrix}.$$

### B.6.4 Situationen 5 und 6

- In beiden Situationen wird für  $P(\mathcal{S})$  der Vektor Version A (siehe Tabelle 5.1) verwendet. Hier sind die Wahrscheinlichkeiten der aus Kreuzklassifikation entstehenden Strata alle gleich  $P(S_i) = 0,125$ ,  $i = 0, \dots, 2^R - 1$ , folglich treten auch die Risikofaktoren alle mit gleicher Wahrscheinlichkeit  $P(E_r) = 0,5$  ( $r = 1, 2, 3$ ) auf.

- In Situation 5 wird für  $P(Y = 1|\mathcal{S})$  der Vektor Version 4 (siehe Tabelle 5.2) und in Situation 6 der Vektor Version 3 verwendet.

Zugrunde liegen die bedingten Ereignis-Wahrscheinlichkeiten

$P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = 0,2$ ,  $P(Y = 1|E_2) = 0,3$  und  $P(Y = 1|E_3) = 0,4$  in Situation 5 und

$P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = 0,5$ ,  $P(Y = 1|E_2) = 0,4$  und  $P(Y = 1|E_3) = 0,3$  in Situation 6.

- Es ist  $P(Y = 1) = 0,4492$  in Situation 5 und  $P(Y = 1) = 0,5035$  in Situation 6.
- Die Risikofaktoren haben unterschiedliche Effekte auf das Outcome mit aufsteigender Effektgröße in Situation 5 ( $RR(E_1) = 1,32$ ,  $RR(E_2) = 1,55$ ,  $RR(E_3) = 1,88$  und  $OR(E_1) = 1,64$ ,  $OR(E_2) = 2,22$ ,  $OR(E_3) = 3,14$ ) und abfallender Effektgröße in Situation 6 ( $RR(E_1) = 2,22$ ,  $RR(E_2) = 1,36$ ,  $RR(E_3) = 1,19$  und  $OR(E_1) = 4,98$ ,  $OR(E_2) = 1,86$ ,  $OR(E_3) = 1,42$ ).
- Es liegen keine Interaktionen vor.
- Die Risikofaktoren haben den folgenden gsPAF:  
 $gsPAF(E_1) = 0,1673$ ,  $gsPAF(E_2) = 0,2575$ ,  $gsPAF(E_3) = 0,3526$  und  $PAF^{komb} = 0,7774$  in Situation 5 und  
 $gsPAF(E_1) = 0,3980$ ,  $gsPAF(E_2) = 0,2408$ ,  $gsPAF(E_3) = 0,1626$  und  $PAF^{komb} = 0,8014$  in Situation 6.

Die Gewichte-Matrizen haben für Datensituation 5 die Form

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,3864 & 0 & 0,3077 & 0 & 0,2078 \\ 0 & 0 & 1 & 0,6136 & 0 & 0 & 0,4138 & 0,3283 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,6923 & 0,5862 & 0,4639 \end{pmatrix}$$

und für Datensituation 6 die Form:

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,5714 & 0 & 0,6538 & 0 & 0,5775 \\ 0 & 0 & 1 & 0,4286 & 0 & 0 & 0,7027 & 0,2588 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,3461 & 0,2973 & 0,1639 \end{pmatrix}.$$

### B.6.5 Situationen 7 und 8

- In beiden Situationen wird für  $P(S)$  der Vektor Version B (siehe Tabelle 5.1) verwendet. Hier sind die Wahrscheinlichkeiten der aus Kreuzklassifikation entstehenden Strata verschieden. Die Risikofaktoren treten mit den Wahrscheinlichkeiten  $P(E_1) = 0,5$ ,  $P(E_2) = 0,4$  und  $P(E_3) = 0,3$  auf.
- In Situation 7 wird für  $P(Y = 1|S)$  der Vektor Version 4 (siehe Tabelle 5.2) und in Situation 8 der Vektor Version 3 verwendet.  
Zugrunde liegen die bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten  
 $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = 0,2$ ,  $P(Y = 1|E_2) = 0,3$  und  $P(Y = 1|E_3) = 0,4$  in Situation 7 und  
 $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = 0,5$ ,  $P(Y = 1|E_2) = 0,4$  und  $P(Y = 1|E_3) = 0,3$  in Situation 8.
- Die Risikofaktoren haben unterschiedliche Effekte auf das Outcome mit aufsteigender Effektgröße in Situation 7 ( $RR(E_1) = 1,33$ ,  $RR(E_2) = 1,79$ ,  $RR(E_3) = 2,28$  und  $OR(E_1) = 1,66$ ,  $OR(E_2) = 2,99$ ,  $OR(E_3) = 5,69$ ) und abfallender Effektgröße in Situation 8 ( $RR(E_1) = 2,38$ ,  $RR(E_2) = 1,52$ ,  $RR(E_3) = 1,25$  und  $OR(E_1) = 5,00$ ,  $OR(E_2) = 2,26$ ,  $OR(E_3) = 1,56$ ).
- $P(Y = 1) = 0,4421$  in Situation 7 und  $P(Y = 1) = 0,4660$  in Situation 8.
- Es liegen keine Interaktionen vor.
- Die Risikofaktoren haben den folgenden gsPAF:  
 $gsPAF(E_1) = 0,1709$ ,  $gsPAF(E_2) = 0,2821$ ,  $gsPAF(E_3) = 0,3208$  und  $PAF^{komb} = 0,7738$  in Situation 7 und  
 $gsPAF(E_1) = 0,4376$ ,  $gsPAF(E_2) = 0,2330$ ,  $gsPAF(E_3) = 0,1147$  und  $PAF^{komb} =$

0,7854 in Situation 8. Die Gewichte-Matrizen haben für Datensituation 7 die Form

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,3077 & 0 & 0,2059 & 0 & 0,1436 \\ 0 & 0 & 1 & 0,6923 & 0 & 0 & 0,3684 & 0,3168 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,7941 & 0,6316 & 0,5396 \end{pmatrix}$$

und für Datensituation 8 die Form:

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,5714 & 0 & 0,6538 & 0 & 0,5774 \\ 0 & 0 & 1 & 0,4286 & 0 & 0 & 0,7027 & 0,2588 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,3462 & 0,2973 & 0,1639 \end{pmatrix}.$$

### B.6.6 Situation 9

- In Situation 9 sind die Wahrscheinlichkeiten der aus Kreuzklassifikation entstehenden Strata alle gleich  $P(S_i) = 0,125$ ,  $i = 0, \dots, 2^R - 1$ , folglich treten auch die Risikofaktoren alle mit gleicher Wahrscheinlichkeit  $P(E_r) = 0,5$  ( $r = 1, 2, 3$ ) auf.
- In Situation 9 wird für  $P(Y = 1|S)$  der Vektor Version 5 (siehe Tabelle 5.2) verwendet. Zugrunde liegen die bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten  $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = P(Y = 1|E_2) = P(Y = 1|E_3) = 0,3$
- Es ist  $P(Y = 1) = 0,4884$ .
- Alle Risikofaktoren haben den selben Effekt auf das Outcome:  $RR(E_1) = RR(E_2) = RR(E_3) = 1,72$  und  $OR(E_1) = OR(E_2) = OR(E_3) = 2,87$ .
- Alle Risikofaktoren haben den selben gsPAF:  $gsPAF(E_1) = gsPAF(E_2) = gsPAF(E_3) = 0,2651$  und  $PAF^{komb} = 0,7952$ .
- Es liegt eine synergistische Interaktion der Outcome-Entstehung vor, wenn die Risikofaktoren  $E_1, E_2$  und  $E_3$  gemeinsam auftreten.

Die Gewichte-Matrix hat die Form:

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,5 & 0 & 0,5 & 0 & 0, \bar{3} \\ 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0 & 0 & 0,5 & 0, \bar{3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0,5 & 0, \bar{3} \end{pmatrix}.$$

### B.6.7 Situation 10

- In Situation 10 sind die Wahrscheinlichkeiten der aus Kreuzklassifikation entstehenden Strata alle gleich  $P(S_i) = 0,125$ ,  $i = 0, \dots, 2^R - 1$ , folglich treten auch die Risikofaktoren alle mit gleicher Wahrscheinlichkeit  $P(E_r) = 0,5$  ( $r = 1, 2, 3$ ) auf.

- In Situation 10 wird für  $P(Y = 1|\mathcal{S})$  der Vektor Version 8 (siehe Tabelle 5.2) verwendet. Zugrunde liegen die bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten  $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = P(Y = 1|E_2) = P(Y = 1|E_3) = 0,02727273$ .
- Es wird ein seltenes Outcome betrachtet mit  $P(Y = 1) = 0,0638$ .
- Alle Risikofaktoren haben den selben Effekt auf das Outcome:  $RR(E_1) = RR(E_2) = RR(E_3) = 2,47$  und  $OR(E_1) = OR(E_2) = OR(E_3) = 2,62$ .
- Alle Risikofaktoren haben den selben gsPAF:  $gsPAF(E_1) = gsPAF(E_2) = gsPAF(E_3) = 0,2811$  und  $PAF^{komb} = 0,8434$ .
- Es liegt eine synergistische Interaktion vor, wenn die Risikofaktoren  $E_1, E_2$  und  $E_3$  gemeinsam auftreten.

Die Gewichte-Matrix hat die Form:

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,5 & 0 & 0,5 & 0 & 0, \bar{3} \\ 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0 & 0 & 0,5 & 0, \bar{3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0,5 & 0, \bar{3} \end{pmatrix}.$$

### B.6.8 Situation 11

- In Situation 11 sind die Wahrscheinlichkeiten der aus Kreuzklassifikation entstehenden Strata alle gleich  $P(S_i) = 0,125$ ,  $i = 0, \dots, 2^R - 1$ , folglich treten auch die Risikofaktoren alle mit gleicher Wahrscheinlichkeit  $P(E_r) = 0,5$  ( $r = 1, 2, 3$ ) auf.
- In Situation 11 wird für  $P(Y = 1|\mathcal{S})$  der Vektor Version 7 (siehe Tabelle 5.2) verwendet.
- Es ist  $P(Y = 1) = 0,2875$ .
- Alle Risikofaktoren haben den selben gsPAF:  $gsPAF(E_1) = gsPAF(E_2) = gsPAF(E_3) = 0,2174$  und  $PAF^{komb} = 0,6522$ .

Die Gewichte-Matrix hat die Form:

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,5 & 0 & 0,5 & 0 & 0, \bar{3} \\ 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0 & 0 & 0,5 & 0, \bar{3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0,5 & 0, \bar{3} \end{pmatrix}.$$

- Treten Risikofaktoren alleine auf, so haben sie keinen Effekt auf die Ereigniswahrscheinlichkeit. Treten mindestens zwei Risikofaktoren zusammen auf, so liegen synergistische Interaktionen vor.

Alle Risikofaktoren haben demnach den selben Effekt auf das Outcome:

$$RR(E_1) = RR(E_2) = RR(E_3) = 2,29 \text{ und } OR(E_1) = OR(E_2) = OR(E_3) = 3,14.$$

**B.6.9 Situation 12**

- Die Wahrscheinlichkeiten der aus Kreuzklassifikation entstehenden Strata sind alle gleich  $P(S_i) = 0,125$ ,  $i = 0, \dots, 2^R - 1$ , folglich treten die Risikofaktoren alle mit derselben Wahrscheinlichkeit  $P(E_r) = 0,5$  ( $r = 1, 2, 3$ ) auf.
- In Situation 12 wird für  $P(Y = 1|S)$  der Vektor Version 5 (siehe Tabelle 5.2) verwendet. Zugrunde liegen die bedingten Ereigniswahrscheinlichkeiten  $P(Y = 1|R) = 0,1$ ,  $P(Y = 1|E_1) = P(Y = 1|E_2) = P(Y = 1|E_3) = 0,3$
- Es liegt eine Interaktion bei gemeinsamen Auftreten der Risikofaktoren  $E_1, E_2, E_3$  (im Regressionsmodell mit  $E_1 * E_2 * E_3$  bezeichnet) vor.

Für das Stratum des gemeinsamen Auftretens der drei Risikofaktoren wird die bedingte Wahrscheinlichkeit  $P(Y = 1|S_7)$  für das Vorliegen von Outcome variiert. Sie startet bei 0,2 und steigt in Schritten der Größe 0,2 bis zu einem Wert von 0,9 an. Es liegt also eine antagonistische Interaktion vor, wenn  $P(Y = 1|S_7) < 0,6913$ , und eine synergistische Interaktion bei  $P(Y = 1|S_7) > 0,6913$ . Bei  $P(Y = 1|S_7) = 0,6913$  liegt keine Interaktion vor.

- $P(Y = 1)$  liegt zwischen 0,4009 und 0,4884 (für  $P(Y = 1|S_7) = 0,2, \dots, 0,9$ ).
- Die Risikofaktoren haben alle denselben Effekt auf das Outcome  
 $RR(E_1) = RR(E_2) = RR(E_3) = 1,23 - 1,72$  und  
 $OR(E_1) = OR(E_2) = OR(E_3) = 1,41 - 2,87$ .
- Alle Risikofaktoren haben den selben gsPAF (siehe Tabelle B.5) mit Werten zwischen  $gsPAF(E_1) = gsPAF(E_2) = gsPAF(E_3) = 0,2502 - 0,2651$  und  $PAF^{komb} = 0,7505 - 0,7952$  für  $P(Y = 1|S_7) = 0,2, \dots, 0,9$ .

**Tabelle B.5:** Vorgegebene Werte des PAF und gsPAF in Datensituation 12.

	Echte PAF-Werte			
	$p_7 = 0,2$	$p_7 = 0,3$	$p_7 = 0,4$	$p_7 = 0,5$
$gsPAF(E_{1,2,3})$	0,2502	0,2527	0,2551	0,2573
$PAF^{komb}$	0,7505	0,7581	0,7652	0,7719
	$p_7 = 0,6$	$p_7 = 0,7$	$p_7 = 0,8$	$p_7 = 0,9$
$gsPAF(E_{1,2,3})$	0,2594	0,2614	0,2633	0,2651
$PAF^{komb}$	0,7782	0,7842	0,7899	0,7952

$p_7 = P(Y = 1|S_7)$ .

Die Gewichte-Matrix hat die Form:

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,5 & 0 & 0,5 & 0 & 0,3 \\ 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0 & 0 & 0,5 & 0,3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,5 & 0,5 & 0,3 \end{pmatrix}.$$

### B.6.10 Situationen 13 und 14

Siehe Situationen 5 und 6.

### B.6.11 Situationen 15 und 16

Diesen Datensituationen wird ein logistischer Mechanismus der Outcome-Entstehung zugrunde gelegt, das heißt, dass die binär-logistische Regressionsfunktion zur Berechnung der Ereigniswahrscheinlichkeit verwendet wird. Die Simulation erfolgt einmal ohne (Situation 15) und einmal mit Interaktionen (Situation 16).

- In beiden Situationen wird für  $P(S)$  der Vektor Version B (siehe Tabelle 5.1) verwendet. Hier sind die Wahrscheinlichkeiten der aus Kreuzklassifikation entstehenden Strata verschieden. Die Risikofaktoren treten mit den Wahrscheinlichkeiten  $P(E_1) = 0,5$ ,  $P(E_2) = 0,4$  und  $P(E_3) = 0,3$  auf.
- Die Risikofaktoren haben unterschiedliche Effekte auf das Outcome mit abfallender Effektgröße  $OR(E_1) = 5,00$ ,  $OR(E_2) = 2,26$ ,  $OR(E_3) = 1,56$  ohne Interaktionseffekte in Situation 15 und mit abfallender Effektgröße  $OR(E_1) = 5,00$ ,  $OR(E_2) = 2,26$ ,  $OR(E_3) = 1,56$  mit Interaktionseffekten  $OR(E_1 \cdot E_2) = 1$ ,  $OR(E_1 \cdot E_3) = 2$ ,  $OR(E_2 \cdot E_3) = 3$ ,  $OR(E_1 \cdot E_2 \cdot E_3) = 4$  in Situation 16.
- Die Wahrscheinlichkeit zu Erkranken ohne einen Risikofaktor liegt bei  $P(Y = 1|S_0) = 0,1$ , deshalb wird der Intercept  $\alpha$  des Modells auf  $-2,197224$  festgelegt.
- Die bedingten Wahrscheinlichkeiten für Outcome in den Strata entstehen durch Einsetzen der logarithmierten OR der Risikofaktoren in die logistische Funktion. Es ergeben sich die in Tabelle 5.3 dargestellten Ergebnisse.
- Es ist  $P(Y = 1) = 0,3137$  in Situation 15 und  $P(Y = 1) = 0,3636$  in Situation 16.
- Die Risikofaktoren haben die folgenden gsPAF:  
 $gsPAF(E_1) = 0,4533$ ,  $gsPAF(E_2) = 0,1640$ ,  $gsPAF(E_3) = 0,0639$  und  $PAF^{komb} = 0,6812$  in Situation 15 und  
 $gsPAF(E_1) = 0,4201$ ,  $gsPAF(E_2) = 0,1781$ ,  $gsPAF(E_3) = 0,1268$  und  $PAF^{komb} =$

## B. SIMULATIONSSTUDIE

---

0,7249 in Situation 16.

Die Gewichte-Matrizen haben für Datensituation 15 die Form

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,6713 & 0 & 0,7874 & 0 & 0,5776 \\ 0 & 0 & 1 & 0,3287 & 0 & 0 & 0,6460 & 0,2758 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,2126 & 0,3540 & 0,1465 \end{pmatrix}$$

und für Datensituation 16 die Form:

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0,6713 & 0 & 0,6960 & 0 & 0,4236 \\ 0 & 0 & 1 & 0,3287 & 0 & 0 & 0,5602 & 0,2812 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0,3040 & 0,4398 & 0,2952 \end{pmatrix}.$$

B.7 Performanz Punktschätzer - Situation 1

Tabelle B.6: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 1.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,2602	0,0014	0,0007	0,0768	0,0005	0,0059	8,9E-5	0
	$E_2$	0,2596	0,0008	0,0007	0,0767	0,0005	0,0058	8,8E-5	0
	$E_3$	0,2601	0,0013	0,0007	0,0768	0,0005	0,0059	8,9E-5	0
	Kombiniert	0,7800	0,0035	0,0019	0,1914	0,0013	0,0366	0,0005	0
	Summe	0,7800	0,0035	0,0019	0,1914	0,0013	0,0366	0,0005	0
250	$E_1$	0,2582	-0,0005	0,0004	0,0479	0,0003	0,0022	3,3E-5	0
	$E_2$	0,2589	0,0001	0,0004	0,0482	0,0003	0,0023	3,3E-5	0
	$E_3$	0,2590	0,0002	0,0004	0,0478	0,0003	0,0022	3,3E-5	0
	Kombiniert	0,7762	-0,0001	0,0011	0,1196	0,0008	0,0143	0,0002	0
	Summe	0,7762	-0,0001	0,0011	0,1196	0,0008	0,0143	0,0002	0
500	$E_1$	0,2587	-5,5E-5	0,0003	0,0335	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	$E_2$	0,2589	0,0001	0,0003	0,0340	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	$E_3$	0,2587	-2,8E-5	0,0003	0,0330	0,0002	0,0010	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,7765	8,8E-5	0,0008	0,0833	0,0005	0,0069	9,9E-5	0
	Summe	0,7765	8,8E-5	0,0008	0,0833	0,0005	0,0069	9,9E-5	0
1000	$E_1$	0,2586	-0,0001	0,0002	0,0238	0,0001	0,0005	8,1E-6	0
	$E_2$	0,2589	0,0001	0,0002	0,0234	0,0001	0,0005	7,8E-6	0
	$E_3$	0,2588	7,7E-5	0,0002	0,0236	0,0001	0,0005	7,8E-6	0
	Kombiniert	0,7765	0,0001	0,0005	0,0585	0,0004	0,0034	4,9E-5	0
	Summe	0,7765	0,0001	0,0005	0,0585	0,0004	0,0034	4,9E-5	0
2000	$E_1$	0,2588	2,9E-5	0,0001	0,0167	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	$E_2$	0,2588	5,0E-5	0,0001	0,0167	0,0001	0,0002	3,9E-6	0
	$E_3$	0,2589	0,0001	0,0001	0,0168	0,0001	0,0002	4,1E-6	0
	Kombiniert	0,7766	0,0002	0,0004	0,0417	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	Summe	0,7766	0,0002	0,0004	0,0417	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
5000	$E_1$	0,2588	2,6E-5	0,0001	0,0105	7,5E-5	0,0001	1,6E-6	0
	$E_2$	0,2587	-5,3E-5	0,0001	0,0105	7,4E-5	0,0001	1,6E-6	0
	$E_3$	0,2588	6,5E-5	0,0001	0,0106	7,6E-5	0,0001	1,6E-6	0
	Kombiniert	0,7764	3,7E-5	0,0002	0,0265	0,0001	0,0007	1,0E-5	0
	Summe	0,7764	3,7E-5	0,0002	0,0265	0,0001	0,0007	1,0E-5	0
7500	$E_1$	0,2588	3,5E-5	8,6E-5	0,0086	6,1E-5	7,4E-5	1,1E-6	0
	$E_2$	0,2586	-0,0001	8,5E-5	0,0084	6,0E-5	7,2E-5	1,0E-6	0
	$E_3$	0,2588	2,0E-5	8,6E-5	0,0086	6,1E-5	7,4E-5	1,0E-6	0
	Kombiniert	0,7763	-9,5E-5	0,0002	0,0213	0,0001	0,0004	6,5E-6	0
	Summe	0,7763	-9,5E-5	0,0002	0,0213	0,0001	0,0004	6,5E-6	0
10000	$E_1$	0,2588	8,2E-5	7,5E-5	0,0075	5,3E-5	5,6E-5	7,9E-7	0
	$E_2$	0,2588	7,3E-5	7,5E-5	0,0075	5,3E-5	5,6E-5	8,0E-7	0
	$E_3$	0,2587	-3,8E-5	7,4E-5	0,0073	5,2E-5	5,4E-5	7,6E-7	0
	Kombiniert	0,7765	0,0001	0,0001	0,0185	0,0001	0,0003	4,8E-6	0
	Summe	0,7765	0,0001	0,0001	0,0185	0,0001	0,0003	4,8E-6	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.7:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 1.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2610	0,0022	0,0012	0,1235	0,0008	0,0152	0,0002	0
	$E_2$	0,2591	0,0003	0,0012	0,1225	0,0008	0,0150	0,0002	0
	$E_3$	0,2598	0,0010	0,0012	0,1229	0,0008	0,0151	0,0002	0
	Kombiniert	0,7800	0,0035	0,0019	0,1914	0,0013	0,0366	0,0005	0
	Summe	0,7800	0,0035	0,0019	0,1914	0,0013	0,0366	0,0005	0
250	$E_1$	0,2577	-0,0010	0,0007	0,0768	0,0005	0,0059	8,3E-5	0
	$E_2$	0,2591	0,0003	0,0007	0,0774	0,0005	0,0059	8,3E-5	0
	$E_3$	0,2593	0,0005	0,0007	0,0758	0,0005	0,0057	8,1E-5	0
	Kombiniert	0,7762	-0,0001	0,0011	0,1196	0,0008	0,0143	0,0002	0
	Summe	0,7762	-0,0001	0,0011	0,1196	0,0008	0,0143	0,0002	0
500	$E_1$	0,2585	-0,0002	0,0005	0,0534	0,0003	0,0028	4,0E-5	0
	$E_2$	0,2591	0,0003	0,0005	0,0543	0,0003	0,0029	4,3E-5	0
	$E_3$	0,2588	-2,6E-6	0,0005	0,0525	0,0003	0,0027	3,9E-5	0
	Kombiniert	0,7765	8,8E-5	0,0008	0,0833	0,0005	0,0069	9,9E-5	0
	Summe	0,7765	8,8E-5	0,0008	0,0833	0,0005	0,0069	9,9E-5	0
1000	$E_1$	0,2584	-0,0004	0,0003	0,0379	0,0002	0,0014	2,1E-5	0
	$E_2$	0,2592	0,0004	0,0003	0,0373	0,0002	0,0013	2,0E-5	0
	$E_3$	0,2588	6,0E-5	0,0003	0,0376	0,0002	0,0014	2,0E-5	0
	Kombiniert	0,7765	0,0001	0,0005	0,0585	0,0004	0,0034	4,9E-5	0
	Summe	0,7765	0,0001	0,0005	0,0585	0,0004	0,0034	4,9E-5	0
2000	$E_1$	0,2587	-4,6E-5	0,0002	0,0267	0,0001	0,0007	9,9E-6	0
	$E_2$	0,2587	-7,5E-5	0,0002	0,0269	0,0001	0,0007	1,0E-5	0
	$E_3$	0,2591	0,0003	0,0002	0,0268	0,0001	0,0007	1,0E-5	0
	Kombiniert	0,7766	0,0002	0,0004	0,0417	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	Summe	0,7766	0,0002	0,0004	0,0417	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
5000	$E_1$	0,2587	-1,0E-5	0,0001	0,0167	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	$E_2$	0,2586	-0,0001	0,0001	0,0165	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	$E_3$	0,2590	0,0001	0,0001	0,0167	0,0001	0,0002	3,9E-6	0
	Kombiniert	0,7764	3,7E-5	0,0002	0,0265	0,0001	0,0007	1,0E-5	0
	Summe	0,7764	3,7E-5	0,0002	0,0265	0,0001	0,0007	1,0E-5	0
7500	$E_1$	0,2588	8,3E-5	0,0001	0,0137	9,7E-5	0,0001	2,7E-6	0
	$E_2$	0,2584	-0,0003	0,0001	0,0135	9,6E-5	0,0001	2,6E-6	0
	$E_3$	0,2589	0,0001	0,0001	0,0136	9,7E-5	0,0001	2,6E-6	0
	Kombiniert	0,7763	-9,5E-5	0,0002	0,0213	0,0001	0,0004	6,5E-6	0
	Summe	0,7763	-9,5E-5	0,0002	0,0213	0,0001	0,0004	6,5E-6	0
10000	$E_1$	0,2589	0,0001	0,0001	0,0119	8,4E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_2$	0,2589	0,0001	0,0001	0,0119	8,5E-5	0,0001	2,1E-6	0
	$E_3$	0,2586	-0,0001	0,0001	0,0117	8,3E-5	0,0001	1,9E-6	0
	Kombiniert	0,7765	0,0001	0,0001	0,0185	0,0001	0,0003	4,8E-6	0
	Summe	0,7765	0,0001	0,0001	0,0185	0,0001	0,0003	4,8E-6	0

**Tabelle B.8:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 1.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2053	-0,0534	0,0010	0,1019	0,0007	0,0132	0,0001	0
	$E_2$	0,2036	-0,0552	0,0010	0,1016	0,0007	0,0133	0,0001	0
	$E_3$	0,2038	-0,0550	0,0010	0,1030	0,0007	0,0136	0,0001	0
	Kombiniert	0,7800	0,0035	0,0019	0,1914	0,0013	0,0366	0,0005	0
	Summe	0,6127	-0,1636	0,0013	0,1367	0,0009	0,0454	0,0005	0
250	$E_1$	0,2019	-0,0568	0,0006	0,0643	0,0004	0,0073	9,3E-5	0
	$E_2$	0,2025	-0,0562	0,0006	0,0637	0,0004	0,0072	9,0E-5	0
	$E_3$	0,2032	-0,0555	0,0006	0,0641	0,0004	0,0072	9,0E-5	0
	Kombiniert	0,7762	-0,0001	0,0011	0,1196	0,0008	0,0143	0,0002	0
	Summe	0,6077	-0,1687	0,0008	0,0860	0,0006	0,0358	0,0003	0
500	$E_1$	0,2026	-0,0561	0,0004	0,0447	0,0003	0,0051	5,7E-5	0
	$E_2$	0,2025	-0,0562	0,0004	0,0451	0,0003	0,0052	5,9E-5	0
	$E_2$	0,2023	-0,0564	0,0004	0,0441	0,0003	0,0051	5,7E-5	0
	Kombiniert	0,7765	8,8E-5	0,0008	0,0833	0,0005	0,0069	9,9E-5	0
	Summe	0,6075	-0,1688	0,0005	0,0591	0,0004	0,0320	0,0002	0
1000	$E_1$	0,2021	-0,0566	0,0003	0,0314	0,0002	0,0042	3,8E-5	0
	$E_2$	0,2028	-0,0559	0,0003	0,0316	0,0002	0,0041	3,8E-5	0
	$E_2$	0,2023	-0,0564	0,0003	0,0316	0,0002	0,0041	3,8E-5	0
	Kombiniert	0,7765	0,0001	0,0005	0,0585	0,0004	0,0034	4,9E-5	0
	Summe	0,6073	-0,1690	0,0004	0,0417	0,0002	0,0303	0,0001	0
2000	$E_1$	0,2023	-0,0564	0,0002	0,0222	0,0001	0,0036	2,6E-5	0
	$E_2$	0,2024	-0,0563	0,0002	0,0223	0,0001	0,0036	2,6E-5	0
	$E_3$	0,2026	-0,0561	0,0002	0,0223	0,0001	0,0036	2,6E-5	0
	Kombiniert	0,7766	0,0002	0,0004	0,0417	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	Summe	0,6075	-0,1688	0,0002	0,0297	0,0002	0,0294	0,0001	0
5000	$E_1$	0,2024	-0,0563	0,0001	0,0140	9,9E-5	0,0033	1,6E-5	0
	$E_2$	0,2024	-0,0563	0,0001	0,0140	9,9E-5	0,0033	1,6E-5	0
	$E_3$	0,2027	-0,0560	0,0001	0,0141	10,0E-5	0,0033	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,7764	3,7E-5	0,0002	0,0265	0,0001	0,0007	1,0E-5	0
	Summe	0,6076	-0,1688	0,0001	0,0189	0,0001	0,0288	6,4E-5	0
7500	$E_1$	0,2026	-0,0561	0,0001	0,0115	8,2E-5	0,0032	1,3E-5	0
	$E_2$	0,2022	-0,0565	0,0001	0,0113	8,0E-5	0,0033	1,3E-5	0
	$E_3$	0,2027	-0,0561	0,0001	0,0114	8,1E-5	0,0032	1,3E-5	0
	Kombiniert	0,7763	-9,5E-5	0,0002	0,0213	0,0001	0,0004	6,5E-6	0
	Summe	0,6076	-0,1687	0,0001	0,0152	0,0001	0,0287	5,1E-5	0
10000	$E_1$	0,2025	-0,0562	10,0E-5	0,0099	7,0E-5	0,0032	1,1E-5	0
	$E_2$	0,2026	-0,0561	0,0001	0,0101	7,1E-5	0,0032	1,1E-5	0
	$E_3$	0,2024	-0,0563	9,9E-5	0,0099	7,0E-5	0,0032	1,1E-5	0
	Kombiniert	0,7765	0,0001	0,0001	0,0185	0,0001	0,0003	4,8E-6	0
	Summe	0,6076	-0,1688	0,0001	0,0134	9,5E-5	0,0286	4,5E-5	0

B.8 Performanz Punktschätzer - Situation 2

Tabelle B.9: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 2.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	-0,1923	-0,4589	0,0015	0,4752	0,0033	0,4362	0,0030	8933
	$E_2$	-0,2279	-0,4945	0,0015	0,4773	0,0033	0,4722	0,0032	8933
	$E_3$	-0,2046	-0,4712	0,0015	0,4815	0,0034	0,4537	0,0029	8933
	Kombiniert	0,7974	-0,0023	0,0064	0,6465	0,0045	0,4179	0,0269	8933
	Summe	-0,6249	-1,4247	0,0035	1,0913	0,0077	3,2198	0,0248	8933
250	$E_1$	0,1739	-0,0926	0,0015	0,2505	0,0017	0,0713	0,0007	6151
	$E_2$	0,1786	-0,0879	0,0015	0,2473	0,0017	0,0688	0,0007	6151
	$E_3$	0,1804	-0,0861	0,0015	0,2495	0,0017	0,0696	0,0007	6151
	Kombiniert	0,7995	-0,0002	0,0037	0,3756	0,0026	0,1410	0,0039	6151
	Summe	0,5330	-0,2667	0,0028	0,4539	0,0032	0,2771	0,0036	6151
500	$E_1$	0,2541	-0,0124	0,0015	0,1744	0,0012	0,0305	0,0004	1842
	$E_2$	0,2563	-0,0102	0,0015	0,1753	0,0012	0,0308	0,0004	1842
	$E_3$	0,2532	-0,0133	0,0015	0,1759	0,0012	0,0311	0,0004	1842
	Kombiniert	0,7988	-0,0009	0,0025	0,2535	0,0017	0,0642	0,0011	1842
	Summe	0,7636	-0,0361	0,0023	0,2582	0,0018	0,0679	0,0011	1842
1000	$E_1$	0,2653	-0,0012	0,0012	0,1288	0,0009	0,0166	0,0002	142
	$E_2$	0,2653	-0,0012	0,0012	0,1273	0,0009	0,0162	0,0002	142
	$E_3$	0,2642	-0,0023	0,0012	0,1292	0,0009	0,0167	0,0002	142
	Kombiniert	0,7957	-0,0040	0,0017	0,1793	0,0012	0,0321	0,0005	142
	Summe	0,7948	-0,0049	0,0017	0,1785	0,0012	0,0319	0,0005	142
2000	$E_1$	0,2667	0,0001	0,0009	0,0906	0,0006	0,0082	0,0001	7
	$E_2$	0,2656	-0,0009	0,0009	0,0900	0,0006	0,0081	0,0001	7
	$E_3$	0,2657	-0,0008	0,0009	0,0907	0,0006	0,0082	0,0001	7
	Kombiniert	0,7979	-0,0018	0,0012	0,1255	0,0008	0,0157	0,0002	7
	Summe	0,7981	-0,0016	0,0012	0,1254	0,0008	0,0157	0,0002	7
5000	$E_1$	0,2669	0,0003	0,0005	0,0574	0,0004	0,0033	4,6E-5	0
	$E_2$	0,2664	-0,0001	0,0005	0,0576	0,0004	0,0033	4,8E-5	0
	$E_3$	0,2672	0,0006	0,0005	0,0565	0,0003	0,0031	4,5E-5	0
	Kombiniert	0,8006	0,0008	0,0007	0,0778	0,0005	0,0060	8,8E-5	0
	Summe	0,8006	0,0008	0,0007	0,0778	0,0005	0,0060	8,8E-5	0
7500	$E_1$	0,2666	2,0E-5	0,0004	0,0465	0,0003	0,0021	3,0E-5	0
	$E_2$	0,2671	0,0005	0,0004	0,0465	0,0003	0,0021	3,2E-5	0
	$E_3$	0,2668	0,0002	0,0004	0,0462	0,0003	0,0021	3,0E-5	0
	Kombiniert	0,8005	0,0007	0,0006	0,0644	0,0004	0,0041	6,0E-5	0
	Summe	0,8005	0,0007	0,0006	0,0644	0,0004	0,0041	6,0E-5	0
10000	$E_1$	0,2669	0,0003	0,0004	0,0402	0,0002	0,0016	2,3E-5	0
	$E_2$	0,2661	-0,0004	0,0004	0,0407	0,0002	0,0016	2,4E-5	0
	$E_3$	0,2669	0,0002	0,0003	0,0399	0,0002	0,0015	2,3E-5	0
	Kombiniert	0,8000	0,0002	0,0005	0,0556	0,0003	0,0030	4,5E-5	0
	Summe	0,8000	0,0002	0,0005	0,0556	0,0003	0,0030	4,5E-5	0

**Tabelle B.10:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 2.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2617	-0,0048	0,0046	0,4616	0,0032	0,2131	0,0048	0
	$E_2$	0,2614	-0,0051	0,0046	0,4679	0,0033	0,2190	0,0051	0
	$E_3$	0,2742	0,0076	0,0047	0,4714	0,0033	0,2223	0,0050	0
	Kombiniert	0,7974	-0,0023	0,0064	0,6465	0,0045	0,4179	0,0269	0
	Summe	0,7974	-0,0023	0,0064	0,6465	0,0045	0,4179	0,0269	0
250	$E_1$	0,2631	-0,0034	0,0027	0,2716	0,0019	0,0737	0,0012	0
	$E_2$	0,2669	0,0003	0,0027	0,2726	0,0019	0,0743	0,0012	0
	$E_3$	0,2694	0,0028	0,0026	0,2687	0,0019	0,0722	0,0011	0
	Kombiniert	0,7995	-0,0002	0,0037	0,3756	0,0026	0,1410	0,0039	0
	Summe	0,7995	-0,0002	0,0037	0,3756	0,0026	0,1410	0,0039	0
500	$E_1$	0,2667	0,0001	0,0018	0,1849	0,0013	0,0341	0,0005	0
	$E_2$	0,2694	0,0028	0,0018	0,1854	0,0013	0,0344	0,0005	0
	$E_3$	0,2626	-0,0039	0,0018	0,1839	0,0013	0,0338	0,0004	0
	Kombiniert	0,7988	-0,0009	0,0025	0,2535	0,0017	0,0642	0,0011	0
	Summe	0,7988	-0,0009	0,0025	0,2535	0,0017	0,0642	0,0011	0
1000	$E_1$	0,2655	-0,0010	0,0012	0,1297	0,0009	0,0168	0,0002	0
	$E_2$	0,2657	-0,0008	0,0012	0,1282	0,0009	0,0164	0,0002	0
	$E_3$	0,2644	-0,0021	0,0013	0,1301	0,0009	0,0169	0,0002	0
	Kombiniert	0,7957	-0,0040	0,0017	0,1793	0,0012	0,0321	0,0005	0
	Summe	0,7957	-0,0040	0,0017	0,1793	0,0012	0,0321	0,0005	0
2000	$E_1$	0,2666	5,6E-5	0,0009	0,0907	0,0006	0,0082	0,0001	0
	$E_2$	0,2655	-0,0010	0,0009	0,0900	0,0006	0,0081	0,0001	0
	$E_3$	0,2657	-0,0008	0,0009	0,0908	0,0006	0,0082	0,0001	0
	Kombiniert	0,7979	-0,0018	0,0012	0,1255	0,0008	0,0157	0,0002	0
	Summe	0,7979	-0,0018	0,0012	0,1255	0,0008	0,0157	0,0002	0
5000	$E_1$	0,2669	0,0003	0,0005	0,0574	0,0004	0,0033	4,6E-5	0
	$E_2$	0,2664	-0,0001	0,0005	0,0576	0,0004	0,0033	4,8E-5	0
	$E_3$	0,2672	0,0006	0,0005	0,0565	0,0003	0,0031	4,5E-5	0
	Kombiniert	0,8006	0,0008	0,0007	0,0778	0,0005	0,0060	8,8E-5	0
	Summe	0,8006	0,0008	0,0007	0,0778	0,0005	0,0060	8,8E-5	0
7500	$E_1$	0,2666	2,0E-5	0,0004	0,0465	0,0003	0,0021	3,0E-5	0
	$E_2$	0,2671	0,0005	0,0004	0,0465	0,0003	0,0021	3,2E-5	0
	$E_3$	0,2668	0,0002	0,0004	0,0462	0,0003	0,0021	3,0E-5	0
	Kombiniert	0,8005	0,0007	0,0006	0,0644	0,0004	0,0041	6,0E-5	0
	Summe	0,8005	0,0007	0,0006	0,0644	0,0004	0,0041	6,0E-5	0
10000	$E_1$	0,2669	0,0003	0,0004	0,0402	0,0002	0,0016	2,3E-5	0
	$E_2$	0,2661	-0,0004	0,0004	0,0407	0,0002	0,0016	2,4E-5	0
	$E_3$	0,2669	0,0002	0,0003	0,0399	0,0002	0,0015	2,3E-5	0
	Kombiniert	0,8000	0,0002	0,0005	0,0556	0,0003	0,0030	4,5E-5	0
	Summe	0,8000	0,0002	0,0005	0,0556	0,0003	0,0030	4,5E-5	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.11:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 2.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2096	-0,0569	0,0041	0,4128	0,0029	0,1736	0,0045	0
	$E_2$	0,2108	-0,0557	0,0041	0,4193	0,0029	0,1789	0,0048	0
	$E_3$	0,2175	-0,0490	0,0041	0,4177	0,0029	0,1769	0,0046	0
	Kombiniert	0,7974	-0,0023	0,0064	0,6465	0,0045	0,4179	0,0269	0
	Summe	0,6380	-0,1617	0,0051	0,5160	0,0036	0,2924	0,0233	0
250	$E_1$	0,2028	-0,0637	0,0022	0,2280	0,0016	0,0560	0,0009	0
	$E_2$	0,2048	-0,0617	0,0023	0,2312	0,0016	0,0572	0,0010	0
	$E_3$	0,2084	-0,0581	0,0022	0,2283	0,0016	0,0555	0,0009	0
	Kombiniert	0,7995	-0,0002	0,0037	0,3756	0,0026	0,1410	0,0039	0
	Summe	0,6161	-0,1836	0,0026	0,2605	0,0018	0,1015	0,0024	0
500	$E_1$	0,2057	-0,0608	0,0015	0,1545	0,0010	0,0275	0,0003	0
	$E_2$	0,2045	-0,0620	0,0015	0,1553	0,0010	0,0279	0,0003	0
	$E_3$	0,2014	-0,0651	0,0015	0,1565	0,0011	0,0287	0,0004	0
	Kombiniert	0,7988	-0,0009	0,0025	0,2535	0,0017	0,0642	0,0011	0
	Summe	0,6118	-0,1879	0,0017	0,1731	0,0012	0,0652	0,0010	0
1000	$E_1$	0,2031	-0,0634	0,0010	0,1075	0,0007	0,0155	0,0002	0
	$E_2$	0,2034	-0,0631	0,0010	0,1077	0,0007	0,0156	0,0002	0
	$E_3$	0,2014	-0,0651	0,0010	0,1077	0,0007	0,0158	0,0002	0
	Kombiniert	0,7957	-0,0040	0,0017	0,1793	0,0012	0,0321	0,0005	0
	Summe	0,6080	-0,1917	0,0012	0,1200	0,0008	0,0511	0,0005	0
2000	$E_1$	0,2026	-0,0639	0,0007	0,0757	0,0005	0,0098	0,0001	0
	$E_2$	0,2018	-0,0647	0,0007	0,0757	0,0005	0,0099	0,0001	0
	$E_3$	0,2022	-0,0643	0,0007	0,0752	0,0005	0,0098	0,0001	0
	Kombiniert	0,7979	-0,0018	0,0012	0,1255	0,0008	0,0157	0,0002	0
	Summe	0,6067	-0,1930	0,0008	0,0837	0,0005	0,0442	0,0003	0
5000	$E_1$	0,2025	-0,0640	0,0004	0,0473	0,0003	0,0063	6,7E-5	0
	$E_2$	0,2020	-0,0645	0,0004	0,0480	0,0003	0,0064	6,9E-5	0
	$E_3$	0,2025	-0,0640	0,0004	0,0472	0,0003	0,0063	6,8E-5	0
	Kombiniert	0,8006	0,0008	0,0007	0,0778	0,0005	0,0060	8,8E-5	0
	Summe	0,6071	-0,1926	0,0005	0,0516	0,0003	0,0397	0,0002	0
7500	$E_1$	0,2017	-0,0648	0,0003	0,0390	0,0002	0,0057	5,5E-5	0
	$E_2$	0,2026	-0,0639	0,0003	0,0387	0,0002	0,0055	5,3E-5	0
	$E_3$	0,2022	-0,0643	0,0003	0,0383	0,0002	0,0056	5,4E-5	0
	Kombiniert	0,8005	0,0007	0,0006	0,0644	0,0004	0,0041	6,0E-5	0
	Summe	0,6066	-0,1931	0,0004	0,0428	0,0003	0,0391	0,0001	0
10000	$E_1$	0,2024	-0,0641	0,0003	0,0335	0,0002	0,0052	4,5E-5	0
	$E_2$	0,2020	-0,0645	0,0003	0,0338	0,0002	0,0053	4,7E-5	0
	$E_3$	0,2021	-0,0644	0,0003	0,0334	0,0002	0,0052	4,6E-5	0
	Kombiniert	0,8000	0,0002	0,0005	0,0556	0,0003	0,0030	4,5E-5	0
	Summe	0,6067	-0,1930	0,0003	0,0368	0,0002	0,0386	0,0001	0

B.9 Performanz Punktschätzer - Situation 3

Tabelle B.12: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 3.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,3146	0,0014	0,0012	0,1234	0,0008	0,0152	0,0002	207
	$E_2$	0,2451	-0,0014	0,0011	0,1113	0,0007	0,0124	0,0001	207
	$E_3$	0,1838	0,0017	0,0009	0,0974	0,0006	0,0094	0,0001	207
	Kombiniert	0,7441	0,0022	0,0016	0,1682	0,0011	0,0283	0,0004	207
	Summe	0,7436	0,0018	0,0016	0,1655	0,0011	0,0274	0,0004	207
250	$E_1$	0,3146	0,0014	0,0007	0,0775	0,0005	0,0060	8,6E-5	6
	$E_2$	0,2470	0,0004	0,0006	0,0685	0,0004	0,0046	6,6E-5	6
	$E_3$	0,1818	-0,0002	0,0006	0,0602	0,0004	0,0036	5,1E-5	6
	Kombiniert	0,7434	0,0015	0,0010	0,1027	0,0007	0,0105	0,0001	6
	Summe	0,7435	0,0016	0,0010	0,1026	0,0007	0,0105	0,0001	6
500	$E_1$	0,3132	0,0001	0,0005	0,0552	0,0003	0,0030	4,3E-5	0
	$E_2$	0,2467	0,0001	0,0004	0,0486	0,0003	0,0023	3,3E-5	0
	$E_3$	0,1819	-0,0002	0,0004	0,0425	0,0003	0,0018	2,5E-5	0
	Kombiniert	0,7419	5,9E-5	0,0007	0,0735	0,0005	0,0054	7,5E-5	0
	Summe	0,7419	5,9E-5	0,0007	0,0735	0,0005	0,0054	7,5E-5	0
1000	$E_1$	0,3136	0,0005	0,0003	0,0389	0,0002	0,0015	2,1E-5	0
	$E_2$	0,2472	0,0006	0,0003	0,0345	0,0002	0,0011	1,7E-5	0
	$E_3$	0,1821	3,0E-5	0,0003	0,0302	0,0002	0,0009	1,3E-5	0
	Kombiniert	0,7430	0,0011	0,0005	0,0527	0,0003	0,0027	3,8E-5	0
	Summe	0,7430	0,0011	0,0005	0,0527	0,0003	0,0027	3,8E-5	0
2000	$E_1$	0,3131	2,4E-5	0,0002	0,0275	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	$E_2$	0,2469	0,0003	0,0002	0,0243	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	$E_3$	0,1823	0,0001	0,0002	0,0211	0,0001	0,0004	6,3E-6	0
	Kombiniert	0,7424	0,0005	0,0003	0,0364	0,0002	0,0013	1,8E-5	0
	Summe	0,7424	0,0005	0,0003	0,0364	0,0002	0,0013	1,8E-5	0
5000	$E_1$	0,3132	0,0001	0,0001	0,0172	0,0001	0,0002	4,2E-6	0
	$E_2$	0,2465	-6,3E-5	0,0001	0,0155	0,0001	0,0002	3,4E-6	0
	$E_3$	0,1819	-0,0001	0,0001	0,0131	9,3E-5	0,0001	2,5E-6	0
	Kombiniert	0,7417	-9,1E-5	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	7,6E-6	0
	Summe	0,7417	-9,1E-5	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	7,6E-6	0
7500	$E_1$	0,3133	0,0001	0,0001	0,0140	9,9E-5	0,0001	2,8E-6	0
	$E_2$	0,2464	-0,0001	0,0001	0,0125	8,9E-5	0,0001	2,3E-6	0
	$E_3$	0,1820	-0,0001	0,0001	0,0107	7,6E-5	0,0001	1,6E-6	0
	Kombiniert	0,7417	-0,0001	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,0E-6	0
	Summe	0,7417	-0,0001	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,0E-6	0
10000	$E_1$	0,3132	0,0001	0,0001	0,0121	8,6E-5	0,0001	2,1E-6	0
	$E_2$	0,2467	0,0001	0,0001	0,0110	7,8E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_3$	0,1820	-2,7E-5	9,4E-5	0,0094	6,7E-5	8,9E-5	1,3E-6	0
	Kombiniert	0,7420	0,0002	0,0001	0,0164	0,0001	0,0002	3,8E-6	0
	Summe	0,7420	0,0002	0,0001	0,0164	0,0001	0,0002	3,8E-6	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.13:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 3.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,3156	0,0024	0,0012	0,1248	0,0008	0,0155	0,0002	0
	$E_2$	0,2455	-0,0010	0,0011	0,1125	0,0007	0,0126	0,0001	0
	$E_3$	0,1829	0,0008	0,0009	0,0978	0,0006	0,0095	0,0001	0
	Kombiniert	0,7441	0,0022	0,0016	0,1682	0,0011	0,0283	0,0004	0
	Summe	0,7441	0,0022	0,0016	0,1682	0,0011	0,0283	0,0004	0
250	$E_1$	0,3145	0,0014	0,0007	0,0775	0,0005	0,0060	8,6E-5	0
	$E_2$	0,2470	0,0004	0,0006	0,0685	0,0004	0,0046	6,6E-5	0
	$E_3$	0,1817	-0,0003	0,0006	0,0603	0,0004	0,0036	5,1E-5	0
	Kombiniert	0,7434	0,0015	0,0010	0,1027	0,0007	0,0105	0,0001	0
	Summe	0,7434	0,0015	0,0010	0,1027	0,0007	0,0105	0,0001	0
500	$E_1$	0,3132	0,0001	0,0005	0,0552	0,0003	0,0030	4,3E-5	0
	$E_2$	0,2467	0,0001	0,0004	0,0486	0,0003	0,0023	3,3E-5	0
	$E_3$	0,1819	-0,0002	0,0004	0,0425	0,0003	0,0018	2,5E-5	0
	Kombiniert	0,7419	5,9E-5	0,0007	0,0735	0,0005	0,0054	7,5E-5	0
	Summe	0,7419	5,9E-5	0,0007	0,0735	0,0005	0,0054	7,5E-5	0
1000	$E_1$	0,3136	0,0005	0,0003	0,0389	0,0002	0,0015	2,1E-5	0
	$E_2$	0,2472	0,0006	0,0003	0,0345	0,0002	0,0011	1,7E-5	0
	$E_3$	0,1821	3,0E-5	0,0003	0,0302	0,0002	0,0009	1,3E-5	0
	Kombiniert	0,7430	0,0011	0,0005	0,0527	0,0003	0,0027	3,8E-5	0
	Summe	0,7430	0,0011	0,0005	0,0527	0,0003	0,0027	3,8E-5	0
2000	$E_1$	0,3131	2,4E-5	0,0002	0,0275	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	$E_2$	0,2469	0,0003	0,0002	0,0243	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	$E_3$	0,1823	0,0001	0,0002	0,0211	0,0001	0,0004	6,3E-6	0
	Kombiniert	0,7424	0,0005	0,0003	0,0364	0,0002	0,0013	1,8E-5	0
	Summe	0,7424	0,0005	0,0003	0,0364	0,0002	0,0013	1,8E-5	0
5000	$E_1$	0,3132	0,0001	0,0001	0,0172	0,0001	0,0002	4,2E-6	0
	$E_2$	0,2465	-6,3E-5	0,0001	0,0155	0,0001	0,0002	3,4E-6	0
	$E_3$	0,1819	-0,0001	0,0001	0,0131	9,3E-5	0,0001	2,5E-6	0
	Kombiniert	0,7417	-9,1E-5	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	7,6E-6	0
	Summe	0,7417	-9,1E-5	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	7,6E-6	0
7500	$E_1$	0,3133	0,0001	0,0001	0,0140	9,9E-5	0,0001	2,8E-6	0
	$E_2$	0,2464	-0,0001	0,0001	0,0125	8,9E-5	0,0001	2,3E-6	0
	$E_3$	0,1820	-0,0001	0,0001	0,0107	7,6E-5	0,0001	1,6E-6	0
	Kombiniert	0,7417	-0,0001	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,0E-6	0
	Summe	0,7417	-0,0001	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,0E-6	0
10000	$E_1$	0,3132	0,0001	0,0001	0,0121	8,6E-5	0,0001	2,1E-6	0
	$E_2$	0,2467	0,0001	0,0001	0,0110	7,8E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_3$	0,1820	-2,7E-5	9,4E-5	0,0094	6,7E-5	8,9E-5	1,3E-6	0
	Kombiniert	0,7420	0,0002	0,0001	0,0164	0,0001	0,0002	3,8E-6	0
	Summe	0,7420	0,0002	0,0001	0,0164	0,0001	0,0002	3,8E-6	0

**Tabelle B.14:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 3.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,2636	-0,0494	0,0011	0,1140	0,0008	0,0154	0,0002	0
	$E_2$	0,1981	-0,0484	0,0009	0,0971	0,0006	0,0117	0,0001	0
	$E_3$	0,1456	-0,0364	0,0008	0,0810	0,0005	0,0078	0,0001	0
	Kombiniert	0,7441	0,0022	0,0016	0,1682	0,0011	0,0283	0,0004	0
	Summe	0,6074	-0,1343	0,0012	0,1287	0,0009	0,0346	0,0004	0
250	$E_1$	0,2607	-0,0524	0,0007	0,0706	0,0004	0,0077	0,0001	0
	$E_2$	0,1988	-0,0477	0,0005	0,0597	0,0004	0,0058	7,3E-5	0
	$E_3$	0,1440	-0,0381	0,0005	0,0504	0,0003	0,0040	5,0E-5	0
	Kombiniert	0,7434	0,0015	0,0010	0,1027	0,0007	0,0105	0,0001	0
	Summe	0,6036	-0,1382	0,0008	0,0801	0,0005	0,0255	0,0002	0
500	$E_1$	0,2598	-0,0533	0,0005	0,0501	0,0003	0,0053	6,3E-5	0
	$E_2$	0,1989	-0,0476	0,0004	0,0425	0,0003	0,0040	4,7E-5	0
	$E_3$	0,1439	-0,0381	0,0003	0,0355	0,0002	0,0027	3,1E-5	0
	Kombiniert	0,7419	5,9E-5	0,0007	0,0735	0,0005	0,0054	7,5E-5	0
	Summe	0,6027	-0,1391	0,0005	0,0567	0,0004	0,0225	0,0001	0
1000	$E_1$	0,2593	-0,0537	0,0003	0,0353	0,0002	0,0041	4,2E-5	0
	$E_2$	0,1988	-0,0476	0,0003	0,0302	0,0002	0,0031	3,1E-5	0
	$E_3$	0,1434	-0,0386	0,0002	0,0251	0,0001	0,0021	2,1E-5	0
	Kombiniert	0,7430	0,0011	0,0005	0,0527	0,0003	0,0027	3,8E-5	0
	Summe	0,6017	-0,1401	0,0004	0,0405	0,0002	0,0212	0,0001	0
2000	$E_1$	0,2592	-0,0538	0,0002	0,0250	0,0001	0,0035	2,9E-5	0
	$E_2$	0,1984	-0,0481	0,0002	0,0213	0,0001	0,0027	2,1E-5	0
	$E_3$	0,1437	-0,0384	0,0001	0,0177	0,0001	0,0017	1,4E-5	0
	Kombiniert	0,7424	0,0005	0,0003	0,0364	0,0002	0,0013	1,8E-5	0
	Summe	0,6014	-0,1404	0,0002	0,0281	0,0001	0,0205	8,0E-5	0
5000	$E_1$	0,2592	-0,0539	0,0001	0,0157	0,0001	0,0031	1,7E-5	0
	$E_2$	0,1982	-0,0483	0,0001	0,0135	9,6E-5	0,0025	1,3E-5	0
	$E_3$	0,1434	-0,0386	0,0001	0,0111	7,9E-5	0,0016	8,7E-6	0
	Kombiniert	0,7417	-9,1E-5	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	7,6E-6	0
	Summe	0,6009	-0,1409	0,0001	0,0177	0,0001	0,0201	5,0E-5	0
7500	$E_1$	0,2593	-0,0537	0,0001	0,0128	9,1E-5	0,0030	1,4E-5	0
	$E_2$	0,1981	-0,0484	0,0001	0,0109	7,7E-5	0,0024	1,1E-5	0
	$E_3$	0,1434	-0,0386	9,0E-5	0,0090	6,4E-5	0,0015	7,0E-6	0
	Kombiniert	0,7417	-0,0001	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,0E-6	0
	Summe	0,6010	-0,1408	0,0001	0,0145	0,0001	0,0200	4,1E-5	0
10000	$E_1$	0,2592	-0,0539	0,0001	0,0110	7,8E-5	0,0030	1,2E-5	0
	$E_2$	0,1984	-0,0481	9,6E-5	0,0095	6,8E-5	0,0024	9,3E-6	0
	$E_3$	0,1434	-0,0386	7,9E-5	0,0079	5,6E-5	0,0015	6,2E-6	0
	Kombiniert	0,7420	0,0002	0,0001	0,0164	0,0001	0,0002	3,8E-6	0
	Summe	0,6011	-0,1407	0,0001	0,0127	9,0E-5	0,0199	3,6E-5	0

B.10 Performanz Punktschätzer - Situation 4

Tabelle B.15: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 4.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2826	-0,0010	0,0013	0,1360	0,0009	0,0184	0,0002	577
	$E_2$	0,2871	0,0033	0,0013	0,1386	0,0009	0,0192	0,0002	577
	$E_3$	0,2246	0,0041	0,0010	0,1095	0,0007	0,0120	0,0001	577
	Kombiniert	0,7886	0,0007	0,0020	0,2081	0,0014	0,0433	0,0007	577
	Summe	0,7943	0,0064	0,0019	0,2006	0,0014	0,0402	0,0006	577
250	$E_1$	0,2843	0,0005	0,0008	0,0853	0,0006	0,0072	0,0001	18
	$E_2$	0,2842	0,0005	0,0008	0,0855	0,0006	0,0073	0,0001	18
	$E_3$	0,2207	0,0002	0,0006	0,0684	0,0004	0,0046	6,7E-5	18
	Kombiniert	0,7888	0,0009	0,0012	0,1270	0,0008	0,0161	0,0002	18
	Summe	0,7893	0,0013	0,0012	0,1265	0,0008	0,0160	0,0002	18
500	$E_1$	0,2833	-0,0003	0,0006	0,0604	0,0004	0,0036	5,2E-5	0
	$E_2$	0,2841	0,0004	0,0006	0,0600	0,0004	0,0036	5,2E-5	0
	$E_3$	0,2206	0,0002	0,0004	0,0484	0,0003	0,0023	3,3E-5	0
	Kombiniert	0,7882	0,0003	0,0008	0,0892	0,0006	0,0079	0,0001	0
	Summe	0,7882	0,0003	0,0008	0,0892	0,0006	0,0079	0,0001	0
1000	$E_1$	0,2837	4,5E-5	0,0004	0,0422	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	$E_2$	0,2835	-0,0002	0,0004	0,0423	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	$E_3$	0,2206	0,0001	0,0003	0,0343	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,7879	8,7E-6	0,0006	0,0632	0,0004	0,0039	5,8E-5	0
	Summe	0,7879	8,7E-6	0,0006	0,0632	0,0004	0,0039	5,8E-5	0
2000	$E_1$	0,2835	-0,0001	0,0002	0,0298	0,0002	0,0008	1,2E-5	0
	$E_2$	0,2839	0,0002	0,0002	0,0299	0,0002	0,0008	1,3E-5	0
	$E_3$	0,2205	0,0001	0,0002	0,0239	0,0001	0,0005	8,1E-6	0
	Kombiniert	0,7881	0,0001	0,0004	0,0443	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	Summe	0,7881	0,0001	0,0004	0,0443	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
5000	$E_1$	0,2838	8,2E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,1E-6	0
	$E_2$	0,2834	-0,0003	0,0001	0,0189	0,0001	0,0003	5,2E-6	0
	$E_3$	0,2202	-0,0002	0,0001	0,0148	0,0001	0,0002	3,1E-6	0
	Kombiniert	0,7874	-0,0004	0,0002	0,0281	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	Summe	0,7874	-0,0004	0,0002	0,0281	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
7500	$E_1$	0,2839	0,0002	0,0001	0,0156	0,0001	0,0002	3,4E-6	0
	$E_2$	0,2836	-7,9E-5	0,0001	0,0153	0,0001	0,0002	3,3E-6	0
	$E_3$	0,2205	8,7E-5	0,0001	0,0123	8,7E-5	0,0001	2,1E-6	0
	Kombiniert	0,7881	0,0002	0,0002	0,0228	0,0001	0,0005	7,4E-6	0
	Summe	0,7881	0,0002	0,0002	0,0228	0,0001	0,0005	7,4E-6	0
10000	$E_1$	0,2838	0,0001	0,0001	0,0134	9,5E-5	0,0001	2,5E-6	0
	$E_2$	0,2836	-9,6E-5	0,0001	0,0133	9,4E-5	0,0001	2,5E-6	0
	$E_3$	0,2204	4,5E-6	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	Kombiniert	0,7879	5,1E-5	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,7E-6	0
	Summe	0,7879	5,1E-5	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,7E-6	0

**Tabelle B.16:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 4.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,2809	-0,0027	0,0013	0,1391	0,0009	0,0193	0,0002	0
	$E_2$	0,2860	0,0023	0,0014	0,1416	0,0010	0,0200	0,0002	0
	$E_3$	0,2216	0,0012	0,0011	0,1117	0,0007	0,0124	0,0001	0
	Kombiniert	0,7886	0,0007	0,0020	0,2081	0,0014	0,0433	0,0007	0
	Summe	0,7886	0,0007	0,0020	0,2081	0,0014	0,0433	0,0007	0
250	$E_1$	0,2842	0,0004	0,0008	0,0853	0,0006	0,0072	0,0001	0
	$E_2$	0,2840	0,0003	0,0008	0,0856	0,0006	0,0073	0,0001	0
	$E_3$	0,2205	8,5E-5	0,0006	0,0685	0,0004	0,0047	6,7E-5	0
	Kombiniert	0,7888	0,0009	0,0012	0,1270	0,0008	0,0161	0,0002	0
	Summe	0,7888	0,0009	0,0012	0,1270	0,0008	0,0161	0,0002	0
500	$E_1$	0,2833	-0,0003	0,0006	0,0604	0,0004	0,0036	5,2E-5	0
	$E_2$	0,2841	0,0004	0,0006	0,0600	0,0004	0,0036	5,2E-5	0
	$E_3$	0,2206	0,0002	0,0004	0,0484	0,0003	0,0023	3,3E-5	0
	Kombiniert	0,7882	0,0003	0,0008	0,0892	0,0006	0,0079	0,0001	0
	Summe	0,7882	0,0003	0,0008	0,0892	0,0006	0,0079	0,0001	0
1000	$E_1$	0,2837	4,5E-5	0,0004	0,0422	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	$E_2$	0,2835	-0,0002	0,0004	0,0423	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	$E_3$	0,2206	0,0001	0,0003	0,0343	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,7879	8,7E-6	0,0006	0,0632	0,0004	0,0039	5,8E-5	0
	Summe	0,7879	8,7E-6	0,0006	0,0632	0,0004	0,0039	5,8E-5	0
2000	$E_1$	0,2835	-0,0001	0,0002	0,0298	0,0002	0,0008	1,2E-5	0
	$E_2$	0,2839	0,0002	0,0002	0,0299	0,0002	0,0008	1,3E-5	0
	$E_3$	0,2205	0,0001	0,0002	0,0239	0,0001	0,0005	8,1E-6	0
	Kombiniert	0,7881	0,0001	0,0004	0,0443	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	Summe	0,7881	0,0001	0,0004	0,0443	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
5000	$E_1$	0,2838	8,2E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,1E-6	0
	$E_2$	0,2834	-0,0003	0,0001	0,0189	0,0001	0,0003	5,2E-6	0
	$E_3$	0,2202	-0,0002	0,0001	0,0148	0,0001	0,0002	3,1E-6	0
	Kombiniert	0,7874	-0,0004	0,0002	0,0281	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	Summe	0,7874	-0,0004	0,0002	0,0281	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
7500	$E_1$	0,2839	0,0002	0,0001	0,0156	0,0001	0,0002	3,4E-6	0
	$E_2$	0,2836	-7,9E-5	0,0001	0,0153	0,0001	0,0002	3,3E-6	0
	$E_3$	0,2205	8,7E-5	0,0001	0,0123	8,7E-5	0,0001	2,1E-6	0
	Kombiniert	0,7881	0,0002	0,0002	0,0228	0,0001	0,0005	7,4E-6	0
	Summe	0,7881	0,0002	0,0002	0,0228	0,0001	0,0005	7,4E-6	0
10000	$E_1$	0,2838	0,0001	0,0001	0,0134	9,5E-5	0,0001	2,5E-6	0
	$E_2$	0,2836	-9,6E-5	0,0001	0,0133	9,4E-5	0,0001	2,5E-6	0
	$E_3$	0,2204	4,5E-6	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	Kombiniert	0,7879	5,1E-5	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,7E-6	0
	Summe	0,7879	5,1E-5	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,7E-6	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.17:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 4.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2193	-0,0644	0,0012	0,1215	0,0008	0,0189	0,0002	0
	$E_2$	0,2245	-0,0591	0,0012	0,1222	0,0008	0,0184	0,0002	0
	$E_3$	0,1638	-0,0565	0,0009	0,0924	0,0006	0,0117	0,0001	0
	Kombiniert	0,7886	0,0007	0,0020	0,2081	0,0014	0,0433	0,0007	0
	Summe	0,6077	-0,1801	0,0013	0,1365	0,0009	0,0511	0,0006	0
250	$E_1$	0,2210	-0,0626	0,0007	0,0753	0,0005	0,0095	0,0001	0
	$E_2$	0,2210	-0,0626	0,0007	0,0753	0,0005	0,0096	0,0001	0
	$E_3$	0,1630	-0,0573	0,0005	0,0562	0,0003	0,0064	7,8E-5	0
	Kombiniert	0,7888	0,0009	0,0012	0,1270	0,0008	0,0161	0,0002	0
	Summe	0,6051	-0,1827	0,0008	0,0843	0,0005	0,0405	0,0003	0
500	$E_1$	0,2204	-0,0632	0,0005	0,0532	0,0003	0,0068	7,7E-5	0
	$E_2$	0,2212	-0,0624	0,0005	0,0530	0,0003	0,0067	7,6E-5	0
	$E_3$	0,1629	-0,0574	0,0004	0,0407	0,0002	0,0049	5,2E-5	0
	Kombiniert	0,7882	0,0003	0,0008	0,0892	0,0006	0,0079	0,0001	0
	Summe	0,6046	-0,1832	0,0006	0,0602	0,0004	0,0372	0,0002	0
1000	$E_1$	0,2211	-0,0625	0,0003	0,0372	0,0002	0,0053	5,0E-5	0
	$E_2$	0,2209	-0,0627	0,0003	0,0371	0,0002	0,0053	5,0E-5	0
	$E_3$	0,1633	-0,0570	0,0002	0,0288	0,0002	0,0040	3,4E-5	0
	Kombiniert	0,7879	8,7E-6	0,0006	0,0632	0,0004	0,0039	5,8E-5	0
	Summe	0,6055	-0,1824	0,0004	0,0423	0,0002	0,0350	0,0001	0
2000	$E_1$	0,2206	-0,0630	0,0002	0,0263	0,0001	0,0046	3,4E-5	0
	$E_2$	0,2210	-0,0626	0,0002	0,0264	0,0001	0,0046	3,5E-5	0
	$E_3$	0,1628	-0,0575	0,0001	0,0199	0,0001	0,0037	2,3E-5	0
	Kombiniert	0,7881	0,0001	0,0004	0,0443	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	Summe	0,6045	-0,1833	0,0002	0,0297	0,0002	0,0344	0,0001	0
5000	$E_1$	0,2210	-0,0626	0,0001	0,0166	0,0001	0,0042	2,1E-5	0
	$E_2$	0,2206	-0,0631	0,0001	0,0167	0,0001	0,0042	2,2E-5	0
	$E_3$	0,1626	-0,0578	0,0001	0,0125	8,8E-5	0,0035	1,5E-5	0
	Kombiniert	0,7874	-0,0004	0,0002	0,0281	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	Summe	0,6042	-0,1836	0,0001	0,0187	0,0001	0,0340	6,9E-5	0
7500	$E_1$	0,2211	-0,0626	0,0001	0,0137	9,7E-5	0,0041	1,7E-5	0
	$E_2$	0,2208	-0,0628	0,0001	0,0136	9,7E-5	0,0041	1,7E-5	0
	$E_3$	0,1629	-0,0574	0,0001	0,0104	7,4E-5	0,0034	1,2E-5	0
	Kombiniert	0,7881	0,0002	0,0002	0,0228	0,0001	0,0005	7,4E-6	0
	Summe	0,6049	-0,1829	0,0001	0,0155	0,0001	0,0337	5,7E-5	0
10000	$E_1$	0,2209	-0,0628	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0040	1,5E-5	0
	$E_2$	0,2208	-0,0628	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0040	1,5E-5	0
	$E_3$	0,1628	-0,0575	9,0E-5	0,0090	6,4E-5	0,0033	1,0E-5	0
	Kombiniert	0,7879	5,1E-5	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,7E-6	0
	Summe	0,6046	-0,1832	0,0001	0,0131	9,3E-5	0,0337	4,8E-5	0

B.11 Performanz Punktschätzer - Situation 5

Tabelle B.18: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 5.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,1710	0,0037	0,0011	0,1170	0,0008	0,0137	0,0001	360
	$E_2$	0,2597	0,0023	0,0011	0,1200	0,0008	0,0144	0,0002	360
	$E_3$	0,3542	0,0016	0,0011	0,1220	0,0008	0,0148	0,0002	360
	Kombiniert	0,7810	0,0037	0,0018	0,1895	0,0013	0,0359	0,0005	360
	Summe	0,7851	0,0077	0,0018	0,1848	0,0013	0,0342	0,0005	360
250	$E_1$	0,1671	-0,0001	0,0007	0,0724	0,0005	0,0052	7,3E-5	20
	$E_2$	0,2574	-2,6E-6	0,0007	0,0757	0,0005	0,0057	7,9E-5	20
	$E_3$	0,3538	0,0012	0,0007	0,0781	0,0005	0,0061	8,5E-5	20
	Kombiniert	0,7781	0,0007	0,0011	0,1174	0,0008	0,0137	0,0002	20
	Summe	0,7784	0,0011	0,0011	0,1171	0,0008	0,0137	0,0002	20
500	$E_1$	0,1676	0,0003	0,0005	0,0506	0,0003	0,0025	3,7E-5	1
	$E_2$	0,2570	-0,0004	0,0005	0,0528	0,0003	0,0027	3,9E-5	1
	$E_3$	0,3530	0,0004	0,0005	0,0551	0,0003	0,0030	4,3E-5	1
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0008	0,0831	0,0005	0,0069	9,8E-5	1
	Summe	0,7776	0,0002	0,0008	0,0831	0,0005	0,0069	9,8E-5	1
1000	$E_1$	0,1677	0,0004	0,0003	0,0359	0,0002	0,0012	1,8E-5	0
	$E_2$	0,2574	-1,8E-5	0,0003	0,0373	0,0002	0,0013	2,0E-5	0
	$E_3$	0,3526	-3,2E-7	0,0003	0,0385	0,0002	0,0014	2,1E-5	0
	Kombiniert	0,7778	0,0004	0,0005	0,0583	0,0004	0,0034	4,8E-5	0
	Summe	0,7778	0,0004	0,0005	0,0583	0,0004	0,0034	4,8E-5	0
2000	$E_1$	0,1671	-0,0001	0,0002	0,0252	0,0001	0,0006	9,0E-6	0
	$E_2$	0,2575	0,0001	0,0002	0,0264	0,0001	0,0006	9,7E-6	0
	$E_3$	0,3528	0,0002	0,0002	0,0271	0,0001	0,0007	1,0E-5	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0004	0,0415	0,0002	0,0017	2,4E-5	0
	Summe	0,7776	0,0002	0,0004	0,0415	0,0002	0,0017	2,4E-5	0
5000	$E_1$	0,1671	-0,0001	0,0001	0,0159	0,0001	0,0002	3,6E-6	0
	$E_2$	0,2576	0,0002	0,0001	0,0167	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	$E_3$	0,3527	0,0001	0,0001	0,0171	0,0001	0,0002	4,2E-6	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0002	0,0262	0,0001	0,0006	9,6E-6	0
	Summe	0,7776	0,0002	0,0002	0,0262	0,0001	0,0006	9,6E-6	0
7500	$E_1$	0,1674	0,0001	0,0001	0,0131	9,3E-5	0,0001	2,4E-6	0
	$E_2$	0,2574	3,1E-5	0,0001	0,0135	9,6E-5	0,0001	2,6E-6	0
	$E_3$	0,3527	0,0001	0,0001	0,0141	10,0E-5	0,0001	2,8E-6	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0002	0,0211	0,0001	0,0004	6,2E-6	0
	Summe	0,7776	0,0002	0,0002	0,0211	0,0001	0,0004	6,2E-6	0
10000	$E_1$	0,1672	-5,2E-5	0,0001	0,0112	7,9E-5	0,0001	1,8E-6	0
	$E_2$	0,2575	6,3E-5	0,0001	0,0117	8,3E-5	0,0001	1,9E-6	0
	$E_3$	0,3527	0,0001	0,0001	0,0121	8,6E-5	0,0001	2,1E-6	0
	Kombiniert	0,7775	0,0001	0,0001	0,0184	0,0001	0,0003	4,7E-6	0
	Summe	0,7775	0,0001	0,0001	0,0184	0,0001	0,0003	4,7E-6	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.19:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 5.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,1683	0,0010	0,0011	0,1180	0,0008	0,0139	0,0001	0
	$E_2$	0,2584	0,0009	0,0012	0,1217	0,0008	0,0148	0,0002	0
	$E_3$	0,3543	0,0016	0,0012	0,1240	0,0008	0,0153	0,0002	0
	Kombiniert	0,7810	0,0037	0,0018	0,1895	0,0013	0,0359	0,0005	0
	Summe	0,7810	0,0037	0,0018	0,1895	0,0013	0,0359	0,0005	0
250	$E_1$	0,1669	-0,0003	0,0007	0,0725	0,0005	0,0052	7,3E-5	0
	$E_2$	0,2574	-5,5E-5	0,0007	0,0758	0,0005	0,0057	8,0E-5	0
	$E_3$	0,3537	0,0011	0,0007	0,0781	0,0005	0,0061	8,5E-5	0
	Kombiniert	0,7781	0,0007	0,0011	0,1174	0,0008	0,0137	0,0002	0
	Summe	0,7781	0,0007	0,0011	0,1174	0,0008	0,0137	0,0002	0
500	$E_1$	0,1676	0,0003	0,0005	0,0506	0,0003	0,0025	3,7E-5	0
	$E_2$	0,2570	-0,0004	0,0005	0,0528	0,0003	0,0027	3,9E-5	0
	$E_3$	0,3530	0,0004	0,0005	0,0551	0,0003	0,0030	4,3E-5	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0008	0,0831	0,0005	0,0069	9,8E-5	0
	Summe	0,7776	0,0002	0,0008	0,0831	0,0005	0,0069	9,8E-5	0
1000	$E_1$	0,1677	0,0004	0,0003	0,0359	0,0002	0,0012	1,8E-5	0
	$E_2$	0,2574	-1,8E-5	0,0003	0,0373	0,0002	0,0013	2,0E-5	0
	$E_3$	0,3526	-3,2E-7	0,0003	0,0385	0,0002	0,0014	2,1E-5	0
	Kombiniert	0,7778	0,0004	0,0005	0,0583	0,0004	0,0034	4,8E-5	0
	Summe	0,7778	0,0004	0,0005	0,0583	0,0004	0,0034	4,8E-5	0
2000	$E_1$	0,1671	-0,0001	0,0002	0,0252	0,0001	0,0006	9,0E-6	0
	$E_2$	0,2575	0,0001	0,0002	0,0264	0,0001	0,0006	9,7E-6	0
	$E_3$	0,3528	0,0002	0,0002	0,0271	0,0001	0,0007	1,0E-5	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0004	0,0415	0,0002	0,0017	2,4E-5	0
	Summe	0,7776	0,0002	0,0004	0,0415	0,0002	0,0017	2,4E-5	0
5000	$E_1$	0,1671	-0,0001	0,0001	0,0159	0,0001	0,0002	3,6E-6	0
	$E_2$	0,2576	0,0002	0,0001	0,0167	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	$E_3$	0,3527	0,0001	0,0001	0,0171	0,0001	0,0002	4,2E-6	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0002	0,0262	0,0001	0,0006	9,6E-6	0
	Summe	0,7776	0,0002	0,0002	0,0262	0,0001	0,0006	9,6E-6	0
7500	$E_1$	0,1674	0,0001	0,0001	0,0131	9,3E-5	0,0001	2,4E-6	0
	$E_2$	0,2574	3,1E-5	0,0001	0,0135	9,6E-5	0,0001	2,6E-6	0
	$E_3$	0,3527	0,0001	0,0001	0,0141	10,0E-5	0,0001	2,8E-6	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0002	0,0211	0,0001	0,0004	6,2E-6	0
	Summe	0,7776	0,0002	0,0002	0,0211	0,0001	0,0004	6,2E-6	0
10000	$E_1$	0,1672	-5,2E-5	0,0001	0,0112	7,9E-5	0,0001	1,8E-6	0
	$E_2$	0,2575	6,3E-5	0,0001	0,0117	8,3E-5	0,0001	1,9E-6	0
	$E_3$	0,3527	0,0001	0,0001	0,0121	8,6E-5	0,0001	2,1E-6	0
	Kombiniert	0,7775	0,0001	0,0001	0,0184	0,0001	0,0003	4,7E-6	0
	Summe	0,7775	0,0001	0,0001	0,0184	0,0001	0,0003	4,7E-6	0

**Tabelle B.20:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 5.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,1259	-0,0413	0,0009	0,0983	0,0006	0,0113	0,0001	0
	$E_2$	0,2021	-0,0552	0,0010	0,1010	0,0007	0,0132	0,0001	0
	$E_3$	0,2915	-0,0611	0,0010	0,1031	0,0007	0,0143	0,0001	0
	Kombiniert	0,7810	0,0037	0,0018	0,1895	0,0013	0,0359	0,0005	0
	Summe	0,6196	-0,1577	0,0013	0,1335	0,0009	0,0427	0,0005	0
250	$E_1$	0,1246	-0,0426	0,0006	0,0611	0,0004	0,0055	7,4E-5	0
	$E_2$	0,2016	-0,0557	0,0006	0,0634	0,0004	0,0071	8,9E-5	0
	$E_3$	0,2919	-0,0606	0,0006	0,0655	0,0004	0,0079	9,8E-5	0
	Kombiniert	0,7781	0,0007	0,0011	0,1174	0,0008	0,0137	0,0002	0
	Summe	0,6182	-0,1591	0,0008	0,0839	0,0005	0,0323	0,0003	0
500	$E_1$	0,1243	-0,0429	0,0004	0,0425	0,0003	0,0036	4,4E-5	0
	$E_2$	0,2009	-0,0565	0,0004	0,0441	0,0003	0,0051	5,7E-5	0
	$E_3$	0,2906	-0,0619	0,0004	0,0464	0,0003	0,0060	6,4E-5	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0008	0,0831	0,0005	0,0069	9,8E-5	0
	Summe	0,6159	-0,1614	0,0005	0,0592	0,0004	0,0295	0,0002	0
1000	$E_1$	0,1244	-0,0428	0,0003	0,0302	0,0002	0,0027	2,9E-5	0
	$E_2$	0,2015	-0,0559	0,0003	0,0312	0,0002	0,0041	3,7E-5	0
	$E_3$	0,2900	-0,0626	0,0003	0,0325	0,0002	0,0049	4,3E-5	0
	Kombiniert	0,7778	0,0004	0,0005	0,0583	0,0004	0,0034	4,8E-5	0
	Summe	0,6159	-0,1614	0,0004	0,0418	0,0002	0,0278	0,0001	0
2000	$E_1$	0,1240	-0,0432	0,0002	0,0212	0,0001	0,0023	1,9E-5	0
	$E_2$	0,2016	-0,0558	0,0002	0,0218	0,0001	0,0035	2,5E-5	0
	$E_3$	0,2904	-0,0621	0,0002	0,0228	0,0001	0,0043	2,9E-5	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0004	0,0415	0,0002	0,0017	2,4E-5	0
	Summe	0,6161	-0,1612	0,0002	0,0292	0,0002	0,0268	9,6E-5	0
5000	$E_1$	0,1240	-0,0432	0,0001	0,0134	9,5E-5	0,0020	1,2E-5	0
	$E_2$	0,2016	-0,0557	0,0001	0,0139	9,8E-5	0,0033	1,6E-5	0
	$E_3$	0,2903	-0,0623	0,0001	0,0145	0,0001	0,0040	1,8E-5	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0002	0,0262	0,0001	0,0006	9,6E-6	0
	Summe	0,6159	-0,1613	0,0001	0,0186	0,0001	0,0263	6,0E-5	0
7500	$E_1$	0,1241	-0,0431	0,0001	0,0112	7,9E-5	0,0019	9,8E-6	0
	$E_2$	0,2015	-0,0559	0,0001	0,0112	8,0E-5	0,0032	1,3E-5	0
	$E_3$	0,2903	-0,0623	0,0001	0,0119	8,4E-5	0,0040	1,5E-5	0
	Kombiniert	0,7776	0,0002	0,0002	0,0211	0,0001	0,0004	6,2E-6	0
	Summe	0,6160	-0,1613	0,0001	0,0151	0,0001	0,0262	4,9E-5	0
10000	$E_1$	0,1241	-0,0431	9,5E-5	0,0094	6,7E-5	0,0019	8,2E-6	0
	$E_2$	0,2015	-0,0558	9,9E-5	0,0098	7,0E-5	0,0032	1,1E-5	0
	$E_3$	0,2902	-0,0623	0,0001	0,0102	7,3E-5	0,0039	1,3E-5	0
	Kombiniert	0,7775	0,0001	0,0001	0,0184	0,0001	0,0003	4,7E-6	0
	Summe	0,6159	-0,1614	0,0001	0,0132	9,4E-5	0,0262	4,3E-5	0

B.12 Performanz Punktschätzer - Situation 6

Tabelle B.21: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 6.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,3987	0,0007	0,0011	0,1116	0,0007	0,0124	0,0001	291
	$E_2$	0,2438	0,0030	0,0010	0,1109	0,0007	0,0123	0,0001	291
	$E_3$	0,1635	0,0009	0,0010	0,1073	0,0007	0,0115	0,0001	291
	Kombiniert	0,8026	0,0012	0,0017	0,1707	0,0012	0,0291	0,0004	291
	Summe	0,8061	0,0047	0,0016	0,1672	0,0011	0,0279	0,0004	291
250	$E_1$	0,3980	7,0E-5	0,0007	0,0705	0,0004	0,0049	7,0E-5	12
	$E_2$	0,2413	0,0005	0,0006	0,0685	0,0004	0,0047	6,7E-5	12
	$E_3$	0,1621	-0,0004	0,0006	0,0671	0,0004	0,0045	6,5E-5	12
	Kombiniert	0,8013	-9,1E-6	0,0010	0,1064	0,0007	0,0113	0,0001	12
	Summe	0,8015	0,0002	0,0010	0,1062	0,0007	0,0112	0,0001	12
500	$E_1$	0,3988	0,0008	0,0004	0,0491	0,0003	0,0024	3,5E-5	0
	$E_2$	0,2402	-0,0005	0,0004	0,0489	0,0003	0,0023	3,4E-5	0
	$E_3$	0,1626	3,2E-6	0,0004	0,0468	0,0003	0,0021	3,2E-5	0
	Kombiniert	0,8017	0,0003	0,0007	0,0738	0,0005	0,0054	8,0E-5	0
	Summe	0,8017	0,0003	0,0007	0,0738	0,0005	0,0054	8,0E-5	0
1000	$E_1$	0,3982	0,0002	0,0003	0,0348	0,0002	0,0012	1,7E-5	0
	$E_2$	0,2411	0,0003	0,0003	0,0345	0,0002	0,0011	1,7E-5	0
	$E_3$	0,1625	-8,8E-5	0,0003	0,0333	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,8018	0,0004	0,0005	0,0531	0,0003	0,0028	4,2E-5	0
	Summe	0,8018	0,0004	0,0005	0,0531	0,0003	0,0028	4,2E-5	0
2000	$E_1$	0,3977	-0,0002	0,0002	0,0245	0,0001	0,0006	8,5E-6	0
	$E_2$	0,2406	-0,0001	0,0002	0,0240	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	$E_3$	0,1628	0,0002	0,0002	0,0234	0,0001	0,0005	7,7E-6	0
	Kombiniert	0,8012	-0,0001	0,0003	0,0370	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
	Summe	0,8012	-0,0001	0,0003	0,0370	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
5000	$E_1$	0,3980	7,5E-5	0,0001	0,0155	0,0001	0,0002	3,5E-6	0
	$E_2$	0,2410	0,0002	0,0001	0,0152	0,0001	0,0002	3,3E-6	0
	$E_3$	0,1626	3,9E-5	0,0001	0,0147	0,0001	0,0002	3,1E-6	0
	Kombiniert	0,8017	0,0003	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	7,7E-6	0
	Summe	0,8017	0,0003	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	7,7E-6	0
7500	$E_1$	0,3980	9,1E-5	0,0001	0,0126	9,0E-5	0,0001	2,3E-6	0
	$E_2$	0,2407	-7,9E-5	0,0001	0,0125	8,9E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_3$	0,1625	-8,0E-5	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0001	2,0E-6	0
	Kombiniert	0,8013	-6,9E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,0E-6	0
	Summe	0,8013	-6,9E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,0E-6	0
10000	$E_1$	0,3980	4,8E-5	0,0001	0,0109	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_2$	0,2408	3,8E-5	0,0001	0,0107	7,6E-5	0,0001	1,6E-6	0
	$E_3$	0,1628	0,0002	0,0001	0,0104	7,4E-5	0,0001	1,6E-6	0
	Kombiniert	0,8017	0,0003	0,0001	0,0166	0,0001	0,0002	3,9E-6	0
	Summe	0,8017	0,0003	0,0001	0,0166	0,0001	0,0002	3,9E-6	0

**Tabelle B.22:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 6.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,3987	0,0007	0,0011	0,1130	0,0007	0,0127	0,0001	0
	$E_2$	0,2425	0,0017	0,0011	0,1122	0,0007	0,0126	0,0001	0
	$E_3$	0,1613	-0,0012	0,0010	0,1082	0,0007	0,0117	0,0001	0
	Kombiniert	0,8026	0,0012	0,0017	0,1707	0,0012	0,0291	0,0004	0
	Summe	0,8026	0,0012	0,0017	0,1707	0,0012	0,0291	0,0004	0
250	$E_1$	0,3980	4,3E-5	0,0007	0,0705	0,0004	0,0049	7,0E-5	0
	$E_2$	0,2412	0,0004	0,0006	0,0686	0,0004	0,0047	6,7E-5	0
	$E_3$	0,1620	-0,0005	0,0006	0,0672	0,0004	0,0045	6,5E-5	0
	Kombiniert	0,8013	-9,2E-6	0,0010	0,1064	0,0007	0,0113	0,0001	0
	Summe	0,8013	-9,2E-6	0,0010	0,1064	0,0007	0,0113	0,0001	0
500	$E_1$	0,3988	0,0008	0,0004	0,0491	0,0003	0,0024	3,5E-5	0
	$E_2$	0,2402	-0,0005	0,0004	0,0489	0,0003	0,0023	3,4E-5	0
	$E_3$	0,1626	3,2E-6	0,0004	0,0468	0,0003	0,0021	3,2E-5	0
	Kombiniert	0,8017	0,0003	0,0007	0,0738	0,0005	0,0054	8,0E-5	0
	Summe	0,8017	0,0003	0,0007	0,0738	0,0005	0,0054	8,0E-5	0
1000	$E_1$	0,3982	0,0002	0,0003	0,0348	0,0002	0,0012	1,7E-5	0
	$E_2$	0,2411	0,0003	0,0003	0,0345	0,0002	0,0011	1,7E-5	0
	$E_3$	0,1625	-8,8E-5	0,0003	0,0333	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,8018	0,0004	0,0005	0,0531	0,0003	0,0028	4,2E-5	0
	Summe	0,8018	0,0004	0,0005	0,0531	0,0003	0,0028	4,2E-5	0
2000	$E_1$	0,3977	-0,0002	0,0002	0,0245	0,0001	0,0006	8,5E-6	0
	$E_2$	0,2406	-0,0001	0,0002	0,0240	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	$E_3$	0,1628	0,0002	0,0002	0,0234	0,0001	0,0005	7,7E-6	0
	Kombiniert	0,8012	-0,0001	0,0003	0,0370	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
	Summe	0,8012	-0,0001	0,0003	0,0370	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
5000	$E_1$	0,3980	7,5E-5	0,0001	0,0155	0,0001	0,0002	3,5E-6	0
	$E_2$	0,2410	0,0002	0,0001	0,0152	0,0001	0,0002	3,3E-6	0
	$E_3$	0,1626	3,9E-5	0,0001	0,0147	0,0001	0,0002	3,1E-6	0
	Kombiniert	0,8017	0,0003	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	7,7E-6	0
	Summe	0,8017	0,0003	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	7,7E-6	0
7500	$E_1$	0,3980	9,1E-5	0,0001	0,0126	9,0E-5	0,0001	2,3E-6	0
	$E_2$	0,2407	-7,9E-5	0,0001	0,0125	8,9E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_3$	0,1625	-8,0E-5	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0001	2,0E-6	0
	Kombiniert	0,8013	-6,9E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,0E-6	0
	Summe	0,8013	-6,9E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,0E-6	0
10000	$E_1$	0,3980	4,8E-5	0,0001	0,0109	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_2$	0,2408	3,8E-5	0,0001	0,0107	7,6E-5	0,0001	1,6E-6	0
	$E_3$	0,1628	0,0002	0,0001	0,0104	7,4E-5	0,0001	1,6E-6	0
	Kombiniert	0,8017	0,0003	0,0001	0,0166	0,0001	0,0002	3,9E-6	0
	Summe	0,8017	0,0003	0,0001	0,0166	0,0001	0,0002	3,9E-6	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.23:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 6.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,3771	-0,0208	0,0009	0,0985	0,0006	0,0101	0,0001	0
	$E_2$	0,1518	-0,0889	0,0009	0,0929	0,0006	0,0165	0,0002	0
	$E_3$	0,0822	-0,0803	0,0008	0,0891	0,0006	0,0144	0,0001	0
	Kombiniert	0,8026	0,0012	0,0017	0,1707	0,0012	0,0291	0,0004	0
	Summe	0,6111	-0,1901	0,0013	0,1313	0,0009	0,0534	0,0006	0
250	$E_1$	0,3756	-0,0223	0,0006	0,0619	0,0004	0,0043	5,9E-5	0
	$E_2$	0,1506	-0,0901	0,0005	0,0576	0,0004	0,0114	0,0001	0
	$E_3$	0,0823	-0,0802	0,0005	0,0555	0,0003	0,0095	9,8E-5	0
	Kombiniert	0,8013	-9,2E-6	0,0010	0,1064	0,0007	0,0113	0,0001	0
	Summe	0,6086	-0,1927	0,0008	0,0825	0,0005	0,0439	0,0003	0
500	$E_1$	0,3758	-0,0221	0,0004	0,0436	0,0003	0,0023	3,2E-5	0
	$E_2$	0,1498	-0,0909	0,0004	0,0409	0,0002	0,0099	7,7E-5	0
	$E_3$	0,0828	-0,0797	0,0003	0,0391	0,0002	0,0078	6,5E-5	0
	Kombiniert	0,8017	0,0003	0,0007	0,0738	0,0005	0,0054	8,0E-5	0
	Summe	0,6085	-0,1928	0,0005	0,0578	0,0004	0,0405	0,0002	0
1000	$E_1$	0,3751	-0,0228	0,0003	0,0306	0,0002	0,0014	1,9E-5	0
	$E_2$	0,1499	-0,0908	0,0002	0,0288	0,0002	0,0090	5,3E-5	0
	$E_3$	0,0823	-0,0802	0,0002	0,0276	0,0001	0,0072	4,6E-5	0
	Kombiniert	0,8018	0,0004	0,0005	0,0531	0,0003	0,0028	4,2E-5	0
	Summe	0,6074	-0,1939	0,0004	0,0402	0,0002	0,0392	0,0001	0
2000	$E_1$	0,3748	-0,0230	0,0002	0,0216	0,0001	0,0010	1,2E-5	0
	$E_2$	0,1496	-0,0911	0,0002	0,0202	0,0001	0,0087	3,7E-5	0
	$E_3$	0,0827	-0,0798	0,0001	0,0193	0,0001	0,0067	3,1E-5	0
	Kombiniert	0,8012	-0,0001	0,0003	0,0370	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
	Summe	0,6072	-0,1941	0,0002	0,0286	0,0002	0,0385	0,0001	0
5000	$E_1$	0,3749	-0,0229	0,0001	0,0136	9,7E-5	0,0007	6,8E-6	0
	$E_2$	0,1499	-0,0908	0,0001	0,0127	9,0E-5	0,0084	2,3E-5	0
	$E_3$	0,0825	-0,0800	0,0001	0,0122	8,7E-5	0,0065	2,0E-5	0
	Kombiniert	0,8017	0,0003	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	7,7E-6	0
	Summe	0,6075	-0,1938	0,0001	0,0179	0,0001	0,0379	7,0E-5	0
7500	$E_1$	0,3751	-0,0228	0,0001	0,0111	7,9E-5	0,0006	5,3E-6	0
	$E_2$	0,1498	-0,0909	0,0001	0,0104	7,4E-5	0,0083	1,9E-5	0
	$E_3$	0,0825	-0,0800	9,9E-5	0,0099	7,0E-5	0,0065	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,8013	-6,9E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	5,0E-6	0
	Summe	0,6075	-0,1937	0,0001	0,0148	0,0001	0,0377	5,8E-5	0
10000	$E_1$	0,3749	-0,0230	9,6E-5	0,0096	6,8E-5	0,0006	4,6E-6	0
	$E_2$	0,1498	-0,0909	9,0E-5	0,0090	6,4E-5	0,0083	1,6E-5	0
	$E_3$	0,0827	-0,0798	8,7E-5	0,0087	6,2E-5	0,0064	1,4E-5	0
	Kombiniert	0,8017	0,0003	0,0001	0,0166	0,0001	0,0002	3,9E-6	0
	Summe	0,6075	-0,1938	0,0001	0,0127	9,0E-5	0,0377	5,0E-5	0

B.13 Performanz Punktschätzer - Situation 7

Tabelle B.24: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 7.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,1734	0,0024	0,0010	0,1044	0,0007	0,0109	0,0001	84
	$E_2$	0,2845	0,0024	0,0010	0,1004	0,0007	0,0101	0,0001	84
	$E_3$	0,3204	-0,0003	0,0009	0,0908	0,0006	0,0082	0,0001	84
	Kombiniert	0,7778	0,0040	0,0014	0,1438	0,0010	0,0207	0,0003	84
	Summe	0,7784	0,0046	0,0014	0,1431	0,0010	0,0205	0,0002	84
250	$E_1$	0,1705	-0,0003	0,0006	0,0658	0,0004	0,0043	6,1E-5	2
	$E_2$	0,2822	0,0001	0,0006	0,0620	0,0004	0,0038	5,6E-5	2
	$E_3$	0,3219	0,0012	0,0005	0,0569	0,0004	0,0032	4,6E-5	2
	Kombiniert	0,7747	0,0009	0,0009	0,0912	0,0006	0,0083	0,0001	2
	Summe	0,7747	0,0010	0,0009	0,0912	0,0006	0,0083	0,0001	2
500	$E_1$	0,1707	-0,0001	0,0004	0,0464	0,0003	0,0021	3,1E-5	0
	$E_2$	0,2817	-0,0003	0,0004	0,0440	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	$E_3$	0,3209	0,0002	0,0003	0,0399	0,0002	0,0015	2,3E-5	0
	Kombiniert	0,7734	-0,0003	0,0006	0,0639	0,0004	0,0040	5,9E-5	0
	Summe	0,7734	-0,0003	0,0006	0,0639	0,0004	0,0040	5,9E-5	0
1000	$E_1$	0,1712	0,0003	0,0003	0,0324	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
	$E_2$	0,2820	-5,1E-5	0,0003	0,0307	0,0002	0,0009	1,3E-5	0
	$E_3$	0,3208	4,4E-5	0,0002	0,0282	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	Kombiniert	0,7740	0,0003	0,0004	0,0448	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
	Summe	0,7740	0,0003	0,0004	0,0448	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
2000	$E_1$	0,1708	-6,4E-5	0,0002	0,0229	0,0001	0,0005	7,3E-6	0
	$E_2$	0,2820	-5,6E-5	0,0002	0,0222	0,0001	0,0004	7,1E-6	0
	$E_3$	0,3208	8,4E-5	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,6E-6	0
	Kombiniert	0,7737	-3,6E-5	0,0003	0,0325	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
	Summe	0,7737	-3,6E-5	0,0003	0,0325	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
5000	$E_1$	0,1708	-0,0001	0,0001	0,0144	0,0001	0,0002	3,0E-6	0
	$E_2$	0,2820	-4,6E-5	0,0001	0,0140	9,9E-5	0,0001	2,8E-6	0
	$E_3$	0,3210	0,0002	0,0001	0,0125	8,9E-5	0,0001	2,2E-6	0
	Kombiniert	0,7739	0,0001	0,0002	0,0205	0,0001	0,0004	5,9E-6	0
	Summe	0,7739	0,0001	0,0002	0,0205	0,0001	0,0004	5,9E-6	0
7500	$E_1$	0,1707	-0,0001	0,0001	0,0118	8,3E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_2$	0,2821	2,3E-5	0,0001	0,0115	8,1E-5	0,0001	1,9E-6	0
	$E_3$	0,3210	0,0003	0,0001	0,0102	7,3E-5	0,0001	1,5E-6	0
	Kombiniert	0,7739	0,0001	0,0001	0,0166	0,0001	0,0002	3,9E-6	0
	Summe	0,7739	0,0001	0,0001	0,0166	0,0001	0,0002	3,9E-6	0
10000	$E_1$	0,1710	0,0001	0,0001	0,0102	7,2E-5	0,0001	1,5E-6	0
	$E_2$	0,2819	-0,0001	9,8E-5	0,0097	6,9E-5	9,6E-5	1,4E-6	0
	$E_3$	0,3208	3,9E-5	9,0E-5	0,0090	6,4E-5	8,1E-5	1,1E-6	0
	Kombiniert	0,7738	4,6E-5	0,0001	0,0142	0,0001	0,0002	2,8E-6	0
	Summe	0,7738	4,6E-5	0,0001	0,0142	0,0001	0,0002	2,8E-6	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.25:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 7.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,1730	0,0020	0,0010	0,1049	0,0007	0,0110	0,0001	0
	$E_2$	0,2844	0,0023	0,0010	0,1005	0,0007	0,0101	0,0001	0
	$E_3$	0,3203	-0,0004	0,0009	0,0910	0,0006	0,0082	0,0001	0
	Kombiniert	0,7778	0,0040	0,0014	0,1438	0,0010	0,0207	0,0003	0
	Summe	0,7778	0,0040	0,0014	0,1438	0,0010	0,0207	0,0003	0
250	$E_1$	0,1705	-0,0003	0,0006	0,0658	0,0004	0,0043	6,1E-5	0
	$E_2$	0,2822	0,0001	0,0006	0,0620	0,0004	0,0038	5,6E-5	0
	$E_3$	0,3219	0,0012	0,0005	0,0570	0,0004	0,0032	4,6E-5	0
	Kombiniert	0,7747	0,0009	0,0009	0,0912	0,0006	0,0083	0,0001	0
	Summe	0,7747	0,0009	0,0009	0,0912	0,0006	0,0083	0,0001	0
500	$E_1$	0,1707	-0,0001	0,0004	0,0464	0,0003	0,0021	3,1E-5	0
	$E_2$	0,2817	-0,0003	0,0004	0,0440	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	$E_3$	0,3209	0,0002	0,0003	0,0399	0,0002	0,0015	2,3E-5	0
	Kombiniert	0,7734	-0,0003	0,0006	0,0639	0,0004	0,0040	5,9E-5	0
	Summe	0,7734	-0,0003	0,0006	0,0639	0,0004	0,0040	5,9E-5	0
1000	$E_1$	0,1712	0,0003	0,0003	0,0324	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
	$E_2$	0,2820	-5,1E-5	0,0003	0,0307	0,0002	0,0009	1,3E-5	0
	$E_3$	0,3208	4,4E-5	0,0002	0,0282	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	Kombiniert	0,7740	0,0003	0,0004	0,0448	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
	Summe	0,7740	0,0003	0,0004	0,0448	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
2000	$E_1$	0,1708	-6,4E-5	0,0002	0,0229	0,0001	0,0005	7,3E-6	0
	$E_2$	0,2820	-5,6E-5	0,0002	0,0222	0,0001	0,0004	7,1E-6	0
	$E_3$	0,3208	8,4E-5	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,6E-6	0
	Kombiniert	0,7737	-3,6E-5	0,0003	0,0325	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
	Summe	0,7737	-3,6E-5	0,0003	0,0325	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
5000	$E_1$	0,1708	-0,0001	0,0001	0,0144	0,0001	0,0002	3,0E-6	0
	$E_2$	0,2820	-4,6E-5	0,0001	0,0140	9,9E-5	0,0001	2,8E-6	0
	$E_3$	0,3210	0,0002	0,0001	0,0125	8,9E-5	0,0001	2,2E-6	0
	Kombiniert	0,7739	0,0001	0,0002	0,0205	0,0001	0,0004	5,9E-6	0
	Summe	0,7739	0,0001	0,0002	0,0205	0,0001	0,0004	5,9E-6	0
7500	$E_1$	0,1707	-0,0001	0,0001	0,0118	8,3E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_2$	0,2821	2,3E-5	0,0001	0,0115	8,1E-5	0,0001	1,9E-6	0
	$E_3$	0,3210	0,0003	0,0001	0,0102	7,3E-5	0,0001	1,5E-6	0
	Kombiniert	0,7739	0,0001	0,0001	0,0166	0,0001	0,0002	3,9E-6	0
	Summe	0,7739	0,0001	0,0001	0,0166	0,0001	0,0002	3,9E-6	0
10000	$E_1$	0,1710	0,0001	0,0001	0,0102	7,2E-5	0,0001	1,5E-6	0
	$E_2$	0,2819	-0,0001	9,8E-5	0,0097	6,9E-5	9,6E-5	1,4E-6	0
	$E_3$	0,3208	3,9E-5	9,0E-5	0,0090	6,4E-5	8,1E-5	1,1E-6	0
	Kombiniert	0,7738	4,6E-5	0,0001	0,0142	0,0001	0,0002	2,8E-6	0
	Summe	0,7738	4,6E-5	0,0001	0,0142	0,0001	0,0002	2,8E-6	0

**Tabelle B.26:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten- Situation 7.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,1355	-0,0353	0,0009	0,0966	0,0006	0,0105	0,0001	0
	$E_2$	0,2415	-0,0405	0,0009	0,0900	0,0006	0,0097	0,0001	0
	$E_3$	0,2814	-0,0393	0,0008	0,0811	0,0005	0,0081	0,0001	0
	Kombiniert	0,7778	0,0040	0,0014	0,1438	0,0010	0,0207	0,0003	0
	Summe	0,6586	-0,1151	0,0011	0,1163	0,0008	0,0267	0,0003	0
250	$E_1$	0,1324	-0,0384	0,0006	0,0602	0,0004	0,0051	6,8E-5	0
	$E_2$	0,2389	-0,0431	0,0005	0,0557	0,0003	0,0049	6,4E-5	0
	$E_3$	0,2815	-0,0392	0,0005	0,0509	0,0003	0,0041	5,2E-5	0
	Kombiniert	0,7747	0,0009	0,0009	0,0912	0,0006	0,0083	0,0001	0
	Summe	0,6530	-0,1207	0,0007	0,0738	0,0005	0,0200	0,0002	0
500	$E_1$	0,1320	-0,0389	0,0004	0,0427	0,0003	0,0033	4,2E-5	0
	$E_2$	0,2377	-0,0443	0,0003	0,0396	0,0002	0,0035	4,1E-5	0
	$E_3$	0,2803	-0,0404	0,0003	0,0359	0,0002	0,0029	3,3E-5	0
	Kombiniert	0,7734	-0,0003	0,0006	0,0639	0,0004	0,0040	5,9E-5	0
	Summe	0,6501	-0,1236	0,0005	0,0524	0,0003	0,0180	0,0001	0
1000	$E_1$	0,1324	-0,0385	0,0002	0,0294	0,0002	0,0023	2,6E-5	0
	$E_2$	0,2379	-0,0441	0,0002	0,0278	0,0001	0,0027	2,6E-5	0
	$E_3$	0,2798	-0,0409	0,0002	0,0251	0,0001	0,0023	2,2E-5	0
	Kombiniert	0,7740	0,0003	0,0004	0,0448	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
	Summe	0,6502	-0,1235	0,0003	0,0361	0,0002	0,0165	9,3E-5	0
2000	$E_1$	0,1319	-0,0389	0,0002	0,0211	0,0001	0,0019	1,8E-5	0
	$E_2$	0,2377	-0,0443	0,0001	0,0197	0,0001	0,0023	1,8E-5	0
	$E_3$	0,2798	-0,0409	0,0001	0,0178	0,0001	0,0019	1,5E-5	0
	Kombiniert	0,7737	-3,6E-5	0,0003	0,0325	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
	Summe	0,6495	-0,1241	0,0002	0,0260	0,0001	0,0161	6,6E-5	0
5000	$E_1$	0,1318	-0,0390	0,0001	0,0132	9,4E-5	0,0017	1,1E-5	0
	$E_2$	0,2378	-0,0442	0,0001	0,0126	8,9E-5	0,0021	1,1E-5	0
	$E_3$	0,2799	-0,0408	0,0001	0,0111	7,9E-5	0,0017	9,3E-6	0
	Kombiniert	0,7739	0,0001	0,0002	0,0205	0,0001	0,0004	5,9E-6	0
	Summe	0,6496	-0,1241	0,0001	0,0163	0,0001	0,0156	4,1E-5	0
7500	$E_1$	0,1318	-0,0390	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0016	8,7E-6	0
	$E_2$	0,2378	-0,0442	0,0001	0,0103	7,3E-5	0,0020	9,2E-6	0
	$E_3$	0,2799	-0,0408	9,2E-5	0,0091	6,5E-5	0,0017	7,6E-6	0
	Kombiniert	0,7739	0,0001	0,0001	0,0166	0,0001	0,0002	3,9E-6	0
	Summe	0,6495	-0,1242	0,0001	0,0135	9,6E-5	0,0156	3,4E-5	0
10000	$E_1$	0,1320	-0,0388	9,5E-5	0,0094	6,7E-5	0,0016	7,4E-6	0
	$E_2$	0,2376	-0,0444	8,9E-5	0,0088	6,3E-5	0,0020	7,9E-6	0
	$E_3$	0,2796	-0,0411	8,1E-5	0,0081	5,7E-5	0,0017	6,7E-6	0
	Kombiniert	0,7738	4,6E-5	0,0001	0,0142	0,0001	0,0002	2,8E-6	0
	Summe	0,6493	-0,1244	0,0001	0,0116	8,2E-5	0,0156	2,9E-5	0

B.14 Performanz Punktschätzer - Situation 8

Tabelle B.27: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 8.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,4371	-0,0004	0,0010	0,1064	0,0007	0,0113	0,0001	345
	$E_2$	0,2328	-0,0001	0,0009	0,0956	0,0006	0,0091	0,0001	345
	$E_3$	0,1146	-0,0001	0,0007	0,0795	0,0005	0,0063	9,0E-5	345
	Kombiniert	0,7871	0,0017	0,0013	0,1379	0,0009	0,0190	0,0002	345
	Summe	0,7846	-0,0007	0,0013	0,1345	0,0009	0,0181	0,0002	345
250	$E_1$	0,4383	0,0007	0,0006	0,0684	0,0004	0,0046	6,7E-5	16
	$E_2$	0,2333	0,0002	0,0005	0,0591	0,0004	0,0035	4,9E-5	16
	$E_3$	0,1145	-0,0002	0,0004	0,0495	0,0003	0,0024	3,5E-5	16
	Kombiniert	0,7861	0,0006	0,0008	0,0869	0,0006	0,0075	0,0001	16
	Summe	0,7861	0,0007	0,0008	0,0869	0,0006	0,0075	0,0001	16
500	$E_1$	0,4382	0,0006	0,0004	0,0483	0,0003	0,0023	3,2E-5	1
	$E_2$	0,2333	0,0003	0,0004	0,0417	0,0002	0,0017	2,5E-5	1
	$E_3$	0,1142	-0,0004	0,0003	0,0347	0,0002	0,0012	1,7E-5	1
	Kombiniert	0,7858	0,0004	0,0006	0,0612	0,0004	0,0037	5,3E-5	1
	Summe	0,7858	0,0004	0,0006	0,0612	0,0004	0,0037	5,3E-5	1
1000	$E_1$	0,4376	-1,6E-5	0,0003	0,0340	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	$E_2$	0,2335	0,0004	0,0002	0,0294	0,0002	0,0008	1,2E-5	0
	$E_3$	0,1149	0,0001	0,0002	0,0245	0,0001	0,0006	8,5E-6	0
	Kombiniert	0,7860	0,0006	0,0004	0,0429	0,0003	0,0018	2,5E-5	0
	Summe	0,7860	0,0006	0,0004	0,0429	0,0003	0,0018	2,5E-5	0
2000	$E_1$	0,4376	2,2E-6	0,0002	0,0238	0,0001	0,0005	8,0E-6	0
	$E_2$	0,2331	0,0001	0,0002	0,0206	0,0001	0,0004	6,1E-6	0
	$E_3$	0,1148	0,0001	0,0001	0,0174	0,0001	0,0003	4,4E-6	0
	Kombiniert	0,7856	0,0002	0,0003	0,0305	0,0002	0,0009	1,4E-5	0
	Summe	0,7856	0,0002	0,0003	0,0305	0,0002	0,0009	1,4E-5	0
5000	$E_1$	0,4379	0,0003	0,0001	0,0149	0,0001	0,0002	3,2E-6	0
	$E_2$	0,2328	-0,0001	0,0001	0,0131	9,3E-5	0,0001	2,4E-6	0
	$E_3$	0,1147	-6,9E-6	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	Kombiniert	0,7856	0,0001	0,0001	0,0190	0,0001	0,0003	5,1E-6	0
	Summe	0,7856	0,0001	0,0001	0,0190	0,0001	0,0003	5,1E-6	0
7500	$E_1$	0,4378	0,0001	0,0001	0,0124	8,8E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_2$	0,2330	1,4E-5	0,0001	0,0109	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_3$	0,1147	-2,9E-5	8,9E-5	0,0088	6,3E-5	7,8E-5	1,1E-6	0
	Kombiniert	0,7855	0,0001	0,0001	0,0159	0,0001	0,0002	3,5E-6	0
	Summe	0,7855	0,0001	0,0001	0,0159	0,0001	0,0002	3,5E-6	0
10000	$E_1$	0,4378	0,0001	0,0001	0,0106	7,5E-5	0,0001	1,6E-6	0
	$E_2$	0,2329	-6,3E-5	9,4E-5	0,0093	6,6E-5	8,8E-5	1,3E-6	0
	$E_3$	0,1146	-5,7E-5	7,7E-5	0,0077	5,5E-5	6,0E-5	8,5E-7	0
	Kombiniert	0,7854	4,1E-5	0,0001	0,0137	9,7E-5	0,0001	2,7E-6	0
	Summe	0,7854	4,1E-5	0,0001	0,0137	9,7E-5	0,0001	2,7E-6	0

**Tabelle B.28:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 8.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,4397	0,0020	0,0010	0,1086	0,0007	0,0118	0,0001	0
	$E_2$	0,2335	0,0005	0,0009	0,0964	0,0006	0,0092	0,0001	0
	$E_3$	0,1138	-0,0008	0,0007	0,0799	0,0005	0,0063	9,2E-5	0
	Kombiniert	0,7871	0,0017	0,0013	0,1379	0,0009	0,0190	0,0002	0
	Summe	0,7871	0,0017	0,0013	0,1379	0,0009	0,0190	0,0002	0
250	$E_1$	0,4383	0,0006	0,0006	0,0684	0,0004	0,0046	6,7E-5	0
	$E_2$	0,2332	0,0002	0,0005	0,0591	0,0004	0,0035	4,9E-5	0
	$E_3$	0,1145	-0,0002	0,0004	0,0495	0,0003	0,0024	3,5E-5	0
	Kombiniert	0,7861	0,0006	0,0008	0,0869	0,0006	0,0075	0,0001	0
	Summe	0,7861	0,0006	0,0008	0,0869	0,0006	0,0075	0,0001	0
500	$E_1$	0,4382	0,0006	0,0004	0,0483	0,0003	0,0023	3,2E-5	0
	$E_2$	0,2333	0,0003	0,0004	0,0417	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	$E_3$	0,1142	-0,0004	0,0003	0,0347	0,0002	0,0012	1,7E-5	0
	Kombiniert	0,7858	0,0004	0,0006	0,0612	0,0004	0,0037	5,3E-5	0
	Summe	0,7858	0,0004	0,0006	0,0612	0,0004	0,0037	5,3E-5	0
1000	$E_1$	0,4376	-1,6E-5	0,0003	0,0340	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	$E_2$	0,2335	0,0004	0,0002	0,0294	0,0002	0,0008	1,2E-5	0
	$E_3$	0,1149	0,0001	0,0002	0,0245	0,0001	0,0006	8,5E-6	0
	Kombiniert	0,7860	0,0006	0,0004	0,0429	0,0003	0,0018	2,5E-5	0
	Summe	0,7860	0,0006	0,0004	0,0429	0,0003	0,0018	2,5E-5	0
2000	$E_1$	0,4376	2,2E-6	0,0002	0,0238	0,0001	0,0005	8,0E-6	0
	$E_2$	0,2331	0,0001	0,0002	0,0206	0,0001	0,0004	6,1E-6	0
	$E_3$	0,1148	0,0001	0,0001	0,0174	0,0001	0,0003	4,4E-6	0
	Kombiniert	0,7856	0,0002	0,0003	0,0305	0,0002	0,0009	1,4E-5	0
	Summe	0,7856	0,0002	0,0003	0,0305	0,0002	0,0009	1,4E-5	0
5000	$E_1$	0,4379	0,0003	0,0001	0,0149	0,0001	0,0002	3,2E-6	0
	$E_2$	0,2328	-0,0001	0,0001	0,0131	9,3E-5	0,0001	2,4E-6	0
	$E_3$	0,1147	-6,9E-6	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	Kombiniert	0,7856	0,0001	0,0001	0,0190	0,0001	0,0003	5,1E-6	0
	Summe	0,7856	0,0001	0,0001	0,0190	0,0001	0,0003	5,1E-6	0
7500	$E_1$	0,4378	0,0001	0,0001	0,0124	8,8E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_2$	0,2330	1,4E-5	0,0001	0,0109	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_3$	0,1147	-2,9E-5	8,9E-5	0,0088	6,3E-5	7,8E-5	1,1E-6	0
	Kombiniert	0,7855	0,0001	0,0001	0,0159	0,0001	0,0002	3,5E-6	0
	Summe	0,7855	0,0001	0,0001	0,0159	0,0001	0,0002	3,5E-6	0
10000	$E_1$	0,4378	0,0001	0,0001	0,0106	7,5E-5	0,0001	1,6E-6	0
	$E_2$	0,2329	-6,3E-5	9,4E-5	0,0093	6,6E-5	8,8E-5	1,3E-6	0
	$E_3$	0,1146	-5,7E-5	7,7E-5	0,0077	5,5E-5	6,0E-5	8,5E-7	0
	Kombiniert	0,7854	4,1E-5	0,0001	0,0137	9,7E-5	0,0001	2,7E-6	0
	Summe	0,7854	4,1E-5	0,0001	0,0137	9,7E-5	0,0001	2,7E-6	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.29:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten- Situation 8.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,4049	-0,0327	0,0010	0,1038	0,0007	0,0118	0,0001	0
	$E_2$	0,1689	-0,0641	0,0008	0,0843	0,0005	0,0112	0,0001	0
	$E_3$	0,0687	-0,0459	0,0006	0,0645	0,0004	0,0062	8,0E-5	0
	Kombiniert	0,7871	0,0017	0,0013	0,1379	0,0009	0,0190	0,0002	0
	Summe	0,6425	-0,1428	0,0011	0,1159	0,0008	0,0338	0,0004	0
250	$E_1$	0,4028	-0,0347	0,0006	0,0652	0,0004	0,0054	7,4E-5	0
	$E_2$	0,1679	-0,0651	0,0005	0,0519	0,0003	0,0069	7,5E-5	0
	$E_3$	0,0674	-0,0473	0,0004	0,0405	0,0002	0,0038	4,3E-5	0
	Kombiniert	0,7861	0,0006	0,0008	0,0869	0,0006	0,0075	0,0001	0
	Summe	0,6382	-0,1472	0,0007	0,0718	0,0005	0,0268	0,0002	0
500	$E_1$	0,4015	-0,0361	0,0004	0,0458	0,0003	0,0034	4,4E-5	0
	$E_2$	0,1669	-0,0661	0,0003	0,0365	0,0002	0,0057	5,1E-5	0
	$E_3$	0,0663	-0,0484	0,0002	0,0281	0,0001	0,0031	2,9E-5	0
	Kombiniert	0,7858	0,0004	0,0006	0,0612	0,0004	0,0037	5,3E-5	0
	Summe	0,6347	-0,1506	0,0005	0,0505	0,0003	0,0252	0,0001	0
1000	$E_1$	0,4009	-0,0366	0,0003	0,0320	0,0002	0,0023	2,7E-5	0
	$E_2$	0,1670	-0,0659	0,0002	0,0257	0,0001	0,0050	3,5E-5	0
	$E_3$	0,0669	-0,0478	0,0001	0,0199	0,0001	0,0026	2,0E-5	0
	Kombiniert	0,7860	0,0006	0,0004	0,0429	0,0003	0,0018	2,5E-5	0
	Summe	0,6349	-0,1504	0,0003	0,0351	0,0002	0,0238	0,0001	0
2000	$E_1$	0,4009	-0,0367	0,0002	0,0226	0,0001	0,0018	1,8E-5	0
	$E_2$	0,1665	-0,0664	0,0001	0,0182	0,0001	0,0047	2,5E-5	0
	$E_3$	0,0667	-0,0480	0,0001	0,0140	10,0E-5	0,0025	1,4E-5	0
	Kombiniert	0,7856	0,0002	0,0003	0,0305	0,0002	0,0009	1,4E-5	0
	Summe	0,6342	-0,1512	0,0002	0,0252	0,0001	0,0235	7,8E-5	0
5000	$E_1$	0,4012	-0,0364	0,0001	0,0141	0,0001	0,0015	1,1E-5	0
	$E_2$	0,1664	-0,0666	0,0001	0,0115	8,2E-5	0,0045	1,5E-5	0
	$E_3$	0,0666	-0,0481	8,8E-5	0,0088	6,3E-5	0,0023	8,5E-6	0
	Kombiniert	0,7856	0,0001	0,0001	0,0190	0,0001	0,0003	5,1E-6	0
	Summe	0,6343	-0,1511	0,0001	0,0157	0,0001	0,0230	4,8E-5	0
7500	$E_1$	0,4010	-0,0365	0,0001	0,0117	8,3E-5	0,0014	8,8E-6	0
	$E_2$	0,1665	-0,0664	9,5E-5	0,0094	6,7E-5	0,0045	1,3E-5	0
	$E_3$	0,0664	-0,0482	7,2E-5	0,0072	5,1E-5	0,0023	7,0E-6	0
	Kombiniert	0,7855	0,0001	0,0001	0,0159	0,0001	0,0002	3,5E-6	0
	Summe	0,6341	-0,1513	0,0001	0,0130	9,2E-5	0,0230	3,9E-5	0
10000	$E_1$	0,4010	-0,0365	0,0001	0,0100	7,1E-5	0,0014	7,4E-6	0
	$E_2$	0,1665	-0,0665	8,2E-5	0,0081	5,8E-5	0,0044	1,1E-5	0
	$E_3$	0,0665	-0,0481	6,3E-5	0,0063	4,5E-5	0,0023	6,1E-6	0
	Kombiniert	0,7854	4,1E-5	0,0001	0,0137	9,7E-5	0,0001	2,7E-6	0
	Summe	0,6341	-0,1512	0,0001	0,0111	7,9E-5	0,0229	3,4E-5	0

B.15 Performanz Punktschätzer - Situation 9

Tabelle B.30: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 9.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,2686	0,0035	0,0010	0,1112	0,0007	0,0123	0,0001	302
	$E_2$	0,2659	0,0008	0,0010	0,1113	0,0007	0,0123	0,0001	302
	$E_3$	0,2663	0,0013	0,0011	0,1124	0,0007	0,0126	0,0001	302
	Kombiniert	0,7969	0,0016	0,0017	0,1777	0,0012	0,0315	0,0005	302
	Summe	0,8009	0,0057	0,0017	0,1732	0,0012	0,0300	0,0004	302
250	$E_1$	0,2658	0,0008	0,0006	0,0699	0,0004	0,0048	6,8E-5	7
	$E_2$	0,2658	0,0008	0,0007	0,0702	0,0004	0,0049	7,1E-5	7
	$E_3$	0,2644	-0,0006	0,0006	0,0697	0,0004	0,0048	6,9E-5	7
	Kombiniert	0,7960	0,0007	0,0010	0,1086	0,0007	0,0118	0,0001	7
	Summe	0,7962	0,0009	0,0010	0,1084	0,0007	0,0117	0,0001	7
500	$E_1$	0,2655	0,0004	0,0004	0,0491	0,0003	0,0024	3,4E-5	0
	$E_2$	0,2647	-0,0003	0,0004	0,0495	0,0003	0,0024	3,5E-5	0
	$E_3$	0,2650	-4,8E-5	0,0004	0,0485	0,0003	0,0023	3,3E-5	0
	Kombiniert	0,7953	6,8E-5	0,0007	0,0769	0,0005	0,0059	8,4E-5	0
	Summe	0,7953	6,8E-5	0,0007	0,0769	0,0005	0,0059	8,4E-5	0
1000	$E_1$	0,2650	-6,5E-5	0,0003	0,0345	0,0002	0,0011	1,7E-5	0
	$E_2$	0,2652	0,0001	0,0003	0,0347	0,0002	0,0012	1,7E-5	0
	$E_3$	0,2652	0,0002	0,0003	0,0345	0,0002	0,0011	1,7E-5	0
	Kombiniert	0,7955	0,0002	0,0005	0,0541	0,0003	0,0029	4,2E-5	0
	Summe	0,7955	0,0002	0,0005	0,0541	0,0003	0,0029	4,2E-5	0
2000	$E_1$	0,2653	0,0003	0,0002	0,0244	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	$E_2$	0,2651	2,3E-5	0,0002	0,0244	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	$E_3$	0,2652	0,0001	0,0002	0,0242	0,0001	0,0005	8,1E-6	0
	Kombiniert	0,7957	0,0004	0,0003	0,0379	0,0002	0,0014	2,0E-5	0
	Summe	0,7957	0,0004	0,0003	0,0379	0,0002	0,0014	2,0E-5	0
5000	$E_1$	0,2650	6,6E-6	0,0001	0,0155	0,0001	0,0002	3,4E-6	0
	$E_2$	0,2652	0,0002	0,0001	0,0152	0,0001	0,0002	3,3E-6	0
	$E_3$	0,2650	-4,0E-5	0,0001	0,0153	0,0001	0,0002	3,4E-6	0
	Kombiniert	0,7954	0,0001	0,0002	0,0239	0,0001	0,0005	8,2E-6	0
	Summe	0,7954	0,0001	0,0002	0,0239	0,0001	0,0005	8,2E-6	0
7500	$E_1$	0,2653	0,0002	0,0001	0,0126	8,9E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_2$	0,2651	2,3E-5	0,0001	0,0126	8,9E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_3$	0,2652	0,0001	0,0001	0,0124	8,8E-5	0,0001	2,2E-6	0
	Kombiniert	0,7956	0,0004	0,0001	0,0196	0,0001	0,0003	5,4E-6	0
	Summe	0,7956	0,0004	0,0001	0,0196	0,0001	0,0003	5,4E-6	0
10000	$E_1$	0,2651	5,6E-5	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_2$	0,2651	0,0001	0,0001	0,0109	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_3$	0,2650	-1,2E-5	0,0001	0,0107	7,6E-5	0,0001	1,6E-6	0
	Kombiniert	0,7953	0,0001	0,0001	0,0170	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	Summe	0,7953	0,0001	0,0001	0,0170	0,0001	0,0002	4,0E-6	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.31:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 9.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2671	0,0020	0,0011	0,1129	0,0007	0,0127	0,0001	0
	$E_2$	0,2644	-0,0005	0,0011	0,1134	0,0008	0,0128	0,0001	0
	$E_3$	0,2653	0,0002	0,0011	0,1139	0,0008	0,0129	0,0001	0
	Kombiniert	0,7969	0,0016	0,0017	0,1777	0,0012	0,0315	0,0005	0
	Summe	0,7969	0,0016	0,0017	0,1777	0,0012	0,0315	0,0005	0
250	$E_1$	0,2658	0,0007	0,0006	0,0699	0,0004	0,0048	6,8E-5	0
	$E_2$	0,2658	0,0007	0,0007	0,0702	0,0004	0,0049	7,1E-5	0
	$E_3$	0,2643	-0,0007	0,0006	0,0697	0,0004	0,0048	6,9E-5	0
	Kombiniert	0,7960	0,0007	0,0010	0,1086	0,0007	0,0118	0,0001	0
	Summe	0,7960	0,0007	0,0010	0,1086	0,0007	0,0118	0,0001	0
500	$E_1$	0,2655	0,0004	0,0004	0,0491	0,0003	0,0024	3,4E-5	0
	$E_2$	0,2647	-0,0003	0,0004	0,0495	0,0003	0,0024	3,5E-5	0
	$E_3$	0,2650	-4,8E-5	0,0004	0,0485	0,0003	0,0023	3,3E-5	0
	Kombiniert	0,7953	6,8E-5	0,0007	0,0769	0,0005	0,0059	8,4E-5	0
	Summe	0,7953	6,8E-5	0,0007	0,0769	0,0005	0,0059	8,4E-5	0
1000	$E_1$	0,2650	-6,6E-5	0,0003	0,0345	0,0002	0,0011	1,7E-5	0
	$E_2$	0,2652	0,0001	0,0003	0,0347	0,0002	0,0012	1,7E-5	0
	$E_3$	0,2652	0,0002	0,0003	0,0345	0,0002	0,0011	1,7E-5	0
	Kombiniert	0,7955	0,0002	0,0005	0,0541	0,0003	0,0029	4,2E-5	0
	Summe	0,7955	0,0002	0,0005	0,0541	0,0003	0,0029	4,2E-5	0
2000	$E_1$	0,2653	0,0003	0,0002	0,0244	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	$E_2$	0,2651	2,3E-5	0,0002	0,0244	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	$E_3$	0,2652	0,0001	0,0002	0,0242	0,0001	0,0005	8,1E-6	0
	Kombiniert	0,7957	0,0004	0,0003	0,0379	0,0002	0,0014	2,0E-5	0
	Summe	0,7957	0,0004	0,0003	0,0379	0,0002	0,0014	2,0E-5	0
5000	$E_1$	0,2650	6,6E-6	0,0001	0,0155	0,0001	0,0002	3,4E-6	0
	$E_2$	0,2652	0,0002	0,0001	0,0152	0,0001	0,0002	3,3E-6	0
	$E_3$	0,2650	-4,0E-5	0,0001	0,0153	0,0001	0,0002	3,4E-6	0
	Kombiniert	0,7954	0,0001	0,0002	0,0239	0,0001	0,0005	8,2E-6	0
	Summe	0,7954	0,0001	0,0002	0,0239	0,0001	0,0005	8,2E-6	0
7500	$E_1$	0,2653	0,0002	0,0001	0,0126	8,9E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_2$	0,2651	2,3E-5	0,0001	0,0126	8,9E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_3$	0,2652	0,0001	0,0001	0,0124	8,8E-5	0,0001	2,2E-6	0
	Kombiniert	0,7956	0,0004	0,0001	0,0196	0,0001	0,0003	5,4E-6	0
	Summe	0,7956	0,0004	0,0001	0,0196	0,0001	0,0003	5,4E-6	0
10000	$E_1$	0,2651	5,6E-5	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_2$	0,2651	0,0001	0,0001	0,0109	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_3$	0,2650	-1,2E-5	0,0001	0,0107	7,6E-5	0,0001	1,6E-6	0
	Kombiniert	0,7953	0,0001	0,0001	0,0170	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	Summe	0,7953	0,0001	0,0001	0,0170	0,0001	0,0002	4,0E-6	0

**Tabelle B.32:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 9.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,2475	-0,0175	0,0009	0,0912	0,0006	0,0086	0,0001	0
	$E_2$	0,2460	-0,0190	0,0009	0,0910	0,0006	0,0086	0,0001	0
	$E_3$	0,2466	-0,0183	0,0009	0,0919	0,0006	0,0087	0,0001	0
	Kombiniert	0,7969	0,0016	0,0017	0,1777	0,0012	0,0315	0,0005	0
	Summe	0,7403	-0,0549	0,0010	0,1054	0,0007	0,0141	0,0002	0
250	$E_1$	0,2464	-0,0186	0,0005	0,0576	0,0004	0,0036	5,0E-5	0
	$E_2$	0,2460	-0,0190	0,0005	0,0578	0,0004	0,0037	5,2E-5	0
	$E_3$	0,2454	-0,0196	0,0005	0,0576	0,0004	0,0037	5,0E-5	0
	Kombiniert	0,7960	0,0007	0,0010	0,1086	0,0007	0,0118	0,0001	0
	Summe	0,7379	-0,0572	0,0006	0,0664	0,0004	0,0077	0,0001	0
500	$E_1$	0,2458	-0,0192	0,0004	0,0406	0,0002	0,0020	2,8E-5	0
	$E_2$	0,2455	-0,0194	0,0004	0,0405	0,0002	0,0020	2,8E-5	0
	$E_3$	0,2455	-0,0195	0,0004	0,0400	0,0002	0,0019	2,7E-5	0
	Kombiniert	0,7953	6,8E-5	0,0007	0,0769	0,0005	0,0059	8,4E-5	0
	Summe	0,7369	-0,0583	0,0004	0,0468	0,0003	0,0055	6,7E-5	0
1000	$E_1$	0,2454	-0,0196	0,0002	0,0286	0,0002	0,0012	1,6E-5	0
	$E_2$	0,2458	-0,0192	0,0002	0,0284	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	$E_3$	0,2458	-0,0192	0,0002	0,0283	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,7955	0,0002	0,0005	0,0541	0,0003	0,0029	4,2E-5	0
	Summe	0,7370	-0,0581	0,0003	0,0327	0,0002	0,0044	4,3E-5	0
2000	$E_1$	0,2458	-0,0192	0,0002	0,0201	0,0001	0,0007	9,6E-6	0
	$E_2$	0,2458	-0,0192	0,0002	0,0202	0,0001	0,0007	9,5E-6	0
	$E_3$	0,2459	-0,0191	0,0001	0,0199	0,0001	0,0007	9,3E-6	0
	Kombiniert	0,7957	0,0004	0,0003	0,0379	0,0002	0,0014	2,0E-5	0
	Summe	0,7375	-0,0577	0,0002	0,0232	0,0001	0,0038	2,9E-5	0
5000	$E_1$	0,2457	-0,0192	0,0001	0,0127	9,0E-5	0,0005	5,5E-6	0
	$E_2$	0,2457	-0,0193	0,0001	0,0126	8,9E-5	0,0005	5,3E-6	0
	$E_3$	0,2456	-0,0194	0,0001	0,0126	9,0E-5	0,0005	5,3E-6	0
	Kombiniert	0,7954	0,0001	0,0002	0,0239	0,0001	0,0005	8,2E-6	0
	Summe	0,7371	-0,0580	0,0001	0,0146	0,0001	0,0035	1,7E-5	0
7500	$E_1$	0,2458	-0,0192	0,0001	0,0103	7,3E-5	0,0004	4,2E-6	0
	$E_2$	0,2456	-0,0194	0,0001	0,0103	7,3E-5	0,0004	4,3E-6	0
	$E_3$	0,2456	-0,0193	0,0001	0,0103	7,3E-5	0,0004	4,3E-6	0
	Kombiniert	0,7956	0,0004	0,0001	0,0196	0,0001	0,0003	5,4E-6	0
	Summe	0,7371	-0,0581	0,0001	0,0120	8,5E-5	0,0035	1,4E-5	0
10000	$E_1$	0,2456	-0,0194	9,0E-5	0,0089	6,3E-5	0,0004	3,7E-6	0
	$E_2$	0,2456	-0,0194	9,0E-5	0,0089	6,4E-5	0,0004	3,7E-6	0
	$E_3$	0,2455	-0,0195	8,9E-5	0,0089	6,3E-5	0,0004	3,7E-6	0
	Kombiniert	0,7953	0,0001	0,0001	0,0170	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	Summe	0,7368	-0,0583	0,0001	0,0105	7,4E-5	0,0035	1,2E-5	0

B.16 Performanz Punktschätzer - Situation 10

Tabelle B.33: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 10.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	-0,0570	-0,3381	0,0011	0,3751	0,0026	0,2548	0,0017	9027
	$E_2$	-0,0927	-0,3738	0,0011	0,3806	0,0026	0,2844	0,0019	9027
	$E_3$	-0,0797	-0,3609	0,0011	0,3814	0,0026	0,2756	0,0018	9027
	Kombiniert	0,8567	0,0133	0,0047	0,4772	0,0033	0,2279	0,0152	9027
	Summe	-0,2295	-1,0729	0,0026	0,8417	0,0059	1,8588	0,0141	9027
250	$E_1$	0,2096	-0,0714	0,0012	0,1924	0,0013	0,0421	0,0004	6072
	$E_2$	0,2151	-0,0659	0,0012	0,1917	0,0013	0,0411	0,0004	6072
	$E_3$	0,2171	-0,0639	0,0012	0,1955	0,0013	0,0423	0,0004	6072
	Kombiniert	0,8437	0,0003	0,0028	0,2884	0,0020	0,0831	0,0021	6072
	Summe	0,6420	-0,2013	0,0021	0,3435	0,0024	0,1585	0,0019	6072
500	$E_1$	0,2698	-0,0113	0,0012	0,1382	0,0009	0,0192	0,0002	1790
	$E_2$	0,2720	-0,0090	0,0012	0,1378	0,0009	0,0190	0,0002	1790
	$E_3$	0,2720	-0,0090	0,0012	0,1341	0,0009	0,0180	0,0002	1790
	Kombiniert	0,8411	-0,0021	0,0019	0,1998	0,0014	0,0399	0,0007	1790
	Summe	0,8139	-0,0294	0,0018	0,2031	0,0014	0,0421	0,0007	1790
1000	$E_1$	0,2793	-0,0017	0,0009	0,1001	0,0007	0,0100	0,0001	138
	$E_2$	0,2832	0,0021	0,0009	0,1006	0,0007	0,0101	0,0001	138
	$E_3$	0,2806	-0,0004	0,0009	0,0996	0,0007	0,0099	0,0001	138
	Kombiniert	0,8437	0,0003	0,0013	0,1386	0,0009	0,0192	0,0003	138
	Summe	0,8433	-1,6E-5	0,0013	0,1381	0,0009	0,0190	0,0003	138
2000	$E_1$	0,2815	0,0003	0,0007	0,0706	0,0004	0,0049	7,1E-5	8
	$E_2$	0,2817	0,0005	0,0007	0,0710	0,0005	0,0050	7,4E-5	8
	$E_3$	0,2794	-0,0016	0,0006	0,0693	0,0004	0,0048	7,1E-5	8
	Kombiniert	0,8425	-0,0008	0,0009	0,0979	0,0006	0,0095	0,0001	8
	Summe	0,8426	-0,0007	0,0009	0,0979	0,0006	0,0095	0,0001	8
5000	$E_1$	0,2810	-4,0E-5	0,0004	0,0444	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	$E_2$	0,2812	7,8E-5	0,0004	0,0441	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	$E_3$	0,2810	-8,4E-5	0,0004	0,0449	0,0003	0,0020	2,8E-5	0
	Kombiniert	0,8433	-4,6E-5	0,0006	0,0613	0,0004	0,0037	5,4E-5	0
	Summe	0,8433	-4,6E-5	0,0006	0,0613	0,0004	0,0037	5,4E-5	0
7500	$E_1$	0,2815	0,0003	0,0003	0,0365	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
	$E_2$	0,2810	-0,0001	0,0003	0,0367	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
	$E_3$	0,2807	-0,0003	0,0003	0,0362	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
	Kombiniert	0,8433	-7,1E-5	0,0005	0,0503	0,0003	0,0025	3,7E-5	0
	Summe	0,8433	-7,1E-5	0,0005	0,0503	0,0003	0,0025	3,7E-5	0
10000	$E_1$	0,2807	-0,0003	0,0003	0,0311	0,0002	0,0009	1,4E-5	0
	$E_2$	0,2814	0,0003	0,0003	0,0314	0,0002	0,0009	1,5E-5	0
	$E_3$	0,2813	0,0002	0,0003	0,0318	0,0002	0,0010	1,4E-5	0
	Kombiniert	0,8436	0,0002	0,0004	0,0436	0,0003	0,0019	2,7E-5	0
	Summe	0,8436	0,0002	0,0004	0,0436	0,0003	0,0019	2,7E-5	0

## B.16 Performanz Punktschätzer - Situation 10

**Tabelle B.34:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 10.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2905	0,0093	0,0035	0,3549	0,0025	0,1260	0,0030	0
	$E_2$	0,2850	0,0039	0,0035	0,3584	0,0025	0,1285	0,0030	0
	$E_3$	0,2811	3,0E-5	0,0035	0,3542	0,0025	0,1255	0,0031	0
	Kombiniert	0,8567	0,0133	0,0047	0,4772	0,0033	0,2279	0,0152	0
	Summe	0,8567	0,0133	0,0047	0,4772	0,0033	0,2279	0,0152	0
250	$E_1$	0,2769	-0,0041	0,0020	0,2047	0,0014	0,0419	0,0006	0
	$E_2$	0,2820	0,0009	0,0020	0,2070	0,0014	0,0428	0,0006	0
	$E_3$	0,2847	0,0036	0,0020	0,2087	0,0014	0,0436	0,0006	0
	Kombiniert	0,8437	0,0003	0,0028	0,2884	0,0020	0,0831	0,0021	0
	Summe	0,8437	0,0003	0,0028	0,2884	0,0020	0,0831	0,0021	0
500	$E_1$	0,2783	-0,0028	0,0014	0,1438	0,0010	0,0207	0,0003	0
	$E_2$	0,2817	0,0005	0,0014	0,1439	0,0010	0,0207	0,0003	0
	$E_3$	0,2811	5,4E-5	0,0014	0,1420	0,0010	0,0201	0,0003	0
	Kombiniert	0,8411	-0,0021	0,0019	0,1998	0,0014	0,0399	0,0007	0
	Summe	0,8411	-0,0021	0,0019	0,1998	0,0014	0,0399	0,0007	0
1000	$E_1$	0,2797	-0,0013	0,0010	0,1008	0,0007	0,0101	0,0001	0
	$E_2$	0,2831	0,0019	0,0010	0,1011	0,0007	0,0102	0,0001	0
	$E_3$	0,2808	-0,0002	0,0010	0,1002	0,0007	0,0100	0,0001	0
	Kombiniert	0,8437	0,0003	0,0013	0,1386	0,0009	0,0192	0,0003	0
	Summe	0,8437	0,0003	0,0013	0,1386	0,0009	0,0192	0,0003	0
2000	$E_1$	0,2814	0,0003	0,0007	0,0706	0,0004	0,0049	7,1E-5	0
	$E_2$	0,2817	0,0005	0,0007	0,0710	0,0005	0,0050	7,4E-5	0
	$E_3$	0,2794	-0,0017	0,0006	0,0693	0,0004	0,0048	7,1E-5	0
	Kombiniert	0,8425	-0,0008	0,0009	0,0979	0,0006	0,0095	0,0001	0
	Summe	0,8425	-0,0008	0,0009	0,0979	0,0006	0,0095	0,0001	0
5000	$E_1$	0,2810	-4,0E-5	0,0004	0,0444	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	$E_2$	0,2812	7,8E-5	0,0004	0,0441	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	$E_3$	0,2810	-8,4E-5	0,0004	0,0449	0,0003	0,0020	2,8E-5	0
	Kombiniert	0,8433	-4,6E-5	0,0006	0,0613	0,0004	0,0037	5,4E-5	0
	Summe	0,8433	-4,6E-5	0,0006	0,0613	0,0004	0,0037	5,4E-5	0
7500	$E_1$	0,2815	0,0003	0,0003	0,0365	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
	$E_2$	0,2810	-0,0001	0,0003	0,0367	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
	$E_3$	0,2807	-0,0003	0,0003	0,0362	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
	Kombiniert	0,8433	-7,1E-5	0,0005	0,0503	0,0003	0,0025	3,7E-5	0
	Summe	0,8433	-7,1E-5	0,0005	0,0503	0,0003	0,0025	3,7E-5	0
10000	$E_1$	0,2807	-0,0003	0,0003	0,0311	0,0002	0,0009	1,4E-5	0
	$E_2$	0,2814	0,0003	0,0003	0,0314	0,0002	0,0009	1,5E-5	0
	$E_3$	0,2813	0,0002	0,0003	0,0318	0,0002	0,0010	1,4E-5	0
	Kombiniert	0,8436	0,0002	0,0004	0,0436	0,0003	0,0019	2,7E-5	0
	Summe	0,8436	0,0002	0,0004	0,0436	0,0003	0,0019	2,7E-5	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.35:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 10.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2774	-0,0036	0,0028	0,2877	0,0020	0,0828	0,0025	0
	$E_2$	0,2690	-0,0120	0,0028	0,2854	0,0020	0,0816	0,0025	0
	$E_3$	0,2680	-0,0130	0,0028	0,2863	0,0020	0,0821	0,0026	0
	Kombiniert	0,8567	0,0133	0,0047	0,4772	0,0033	0,2279	0,0152	0
	Summe	0,8145	-0,0287	0,0031	0,3134	0,0022	0,0990	0,0110	0
250	$E_1$	0,2704	-0,0107	0,0015	0,1537	0,0010	0,0237	0,0003	0
	$E_2$	0,2726	-0,0084	0,0015	0,1540	0,0010	0,0238	0,0003	0
	$E_3$	0,2761	-0,0050	0,0015	0,1551	0,0010	0,0240	0,0003	0
	Kombiniert	0,8437	0,0003	0,0028	0,2884	0,0020	0,0831	0,0021	0
	Summe	0,8192	-0,0241	0,0014	0,1424	0,0010	0,0208	0,0005	0
500	$E_1$	0,2714	-0,0096	0,0010	0,1062	0,0007	0,0113	0,0001	0
	$E_2$	0,2736	-0,0074	0,0010	0,1066	0,0007	0,0114	0,0001	0
	$E_3$	0,2738	-0,0072	0,0010	0,1057	0,0007	0,0112	0,0001	0
	Kombiniert	0,8411	-0,0021	0,0019	0,1998	0,0014	0,0399	0,0007	0
	Summe	0,8189	-0,0244	0,0009	0,0973	0,0006	0,0100	0,0002	0
1000	$E_1$	0,2721	-0,0090	0,0007	0,0748	0,0005	0,0056	8,2E-5	0
	$E_2$	0,2751	-0,0059	0,0007	0,0748	0,0005	0,0056	8,3E-5	0
	$E_3$	0,2733	-0,0078	0,0007	0,0731	0,0005	0,0054	7,8E-5	0
	Kombiniert	0,8437	0,0003	0,0013	0,1386	0,0009	0,0192	0,0003	0
	Summe	0,8206	-0,0227	0,0006	0,0672	0,0004	0,0050	9,5E-5	0
2000	$E_1$	0,2743	-0,0067	0,0005	0,0526	0,0003	0,0028	4,0E-5	0
	$E_2$	0,2738	-0,0073	0,0005	0,0519	0,0003	0,0027	3,9E-5	0
	$E_3$	0,2730	-0,0080	0,0005	0,0511	0,0003	0,0026	3,9E-5	0
	Kombiniert	0,8425	-0,0008	0,0009	0,0979	0,0006	0,0095	0,0001	0
	Summe	0,8212	-0,0221	0,0004	0,0472	0,0003	0,0027	4,6E-5	0
5000	$E_1$	0,2741	-0,0069	0,0003	0,0329	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	$E_2$	0,2741	-0,0070	0,0003	0,0326	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	$E_3$	0,2736	-0,0074	0,0003	0,0329	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,8433	-4,6E-5	0,0006	0,0613	0,0004	0,0037	5,4E-5	0
	Summe	0,8219	-0,0214	0,0002	0,0295	0,0002	0,0013	2,0E-5	0
7500	$E_1$	0,2741	-0,0070	0,0002	0,0267	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	$E_2$	0,2741	-0,0069	0,0002	0,0269	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	$E_3$	0,2739	-0,0071	0,0002	0,0269	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	Kombiniert	0,8433	-7,1E-5	0,0005	0,0503	0,0003	0,0025	3,7E-5	0
	Summe	0,8221	-0,0211	0,0002	0,0236	0,0001	0,0010	1,4E-5	0
10000	$E_1$	0,2739	-0,0071	0,0002	0,0229	0,0001	0,0005	8,1E-6	0
	$E_2$	0,2742	-0,0068	0,0002	0,0230	0,0001	0,0005	8,2E-6	0
	$E_3$	0,2742	-0,0069	0,0002	0,0232	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	Kombiniert	0,8436	0,0002	0,0004	0,0436	0,0003	0,0019	2,7E-5	0
	Summe	0,8224	-0,0209	0,0002	0,0210	0,0001	0,0008	1,2E-5	0

## B.17 Performanz Punktschätzer - Situation 11

Tabelle B.36: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 11.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,1928	-0,0245	0,0012	0,1408	0,0009	0,0204	0,0002	2538
	$E_2$	0,1930	-0,0243	0,0012	0,1403	0,0009	0,0202	0,0002	2538
	$E_3$	0,1947	-0,0226	0,0012	0,1406	0,0009	0,0202	0,0002	2538
	Kombiniert	0,6483	-0,0037	0,0030	0,3029	0,0021	0,0918	0,0014	2538
	Summe	0,5806	-0,0715	0,0024	0,2829	0,0020	0,0851	0,0013	2538
250	$E_1$	0,2172	-0,0001	0,0008	0,0912	0,0006	0,0083	0,0001	378
	$E_2$	0,2180	0,0007	0,0008	0,0901	0,0006	0,0081	0,0001	378
	$E_3$	0,2180	0,0006	0,0008	0,0899	0,0006	0,0080	0,0001	378
	Kombiniert	0,6548	0,0027	0,0018	0,1834	0,0012	0,0336	0,0004	378
	Summe	0,6534	0,0012	0,0018	0,1838	0,0012	0,0337	0,0004	378
500	$E_1$	0,2171	-0,0002	0,0006	0,0632	0,0004	0,0039	5,7E-5	157
	$E_2$	0,2189	0,0015	0,0006	0,0631	0,0004	0,0039	5,5E-5	157
	$E_3$	0,2173	-4,4E-5	0,0006	0,0635	0,0004	0,0040	5,8E-5	157
	Kombiniert	0,6535	0,0014	0,0012	0,1276	0,0009	0,0162	0,0002	157
	Summe	0,6534	0,0012	0,0012	0,1280	0,0009	0,0163	0,0002	157
1000	$E_1$	0,2180	0,0006	0,0004	0,0444	0,0003	0,0019	2,8E-5	76
	$E_2$	0,2182	0,0009	0,0004	0,0447	0,0003	0,0020	2,8E-5	76
	$E_3$	0,2182	0,0008	0,0004	0,0453	0,0003	0,0020	2,9E-5	76
	Kombiniert	0,6546	0,0024	0,0009	0,0904	0,0006	0,0081	0,0001	76
	Summe	0,6546	0,0024	0,0009	0,0906	0,0006	0,0082	0,0001	76
2000	$E_1$	0,2177	0,0003	0,0003	0,0317	0,0002	0,0010	1,4E-5	38
	$E_2$	0,2173	-4,4E-5	0,0003	0,0314	0,0002	0,0009	1,4E-5	38
	$E_3$	0,2176	0,0002	0,0003	0,0316	0,0002	0,0010	1,4E-5	38
	Kombiniert	0,6526	0,0005	0,0006	0,0644	0,0004	0,0041	6,0E-5	38
	Summe	0,6526	0,0005	0,0006	0,0645	0,0004	0,0041	6,0E-5	38
5000	$E_1$	0,2176	0,0002	0,0001	0,0198	0,0001	0,0003	5,6E-6	22
	$E_2$	0,2176	0,0002	0,0002	0,0202	0,0001	0,0004	5,8E-6	22
	$E_3$	0,2173	-9,1E-5	0,0001	0,0196	0,0001	0,0003	5,4E-6	22
	Kombiniert	0,6525	0,0003	0,0004	0,0406	0,0002	0,0016	2,3E-5	22
	Summe	0,6525	0,0003	0,0004	0,0406	0,0002	0,0016	2,3E-5	22
7500	$E_1$	0,2174	8,6E-5	0,0001	0,0162	0,0001	0,0002	3,7E-6	8
	$E_2$	0,2171	-0,0002	0,0001	0,0161	0,0001	0,0002	3,7E-6	8
	$E_3$	0,2175	0,0001	0,0001	0,0162	0,0001	0,0002	3,7E-6	8
	Kombiniert	0,6521	-3,0E-5	0,0003	0,0327	0,0002	0,0010	1,5E-5	8
	Summe	0,6521	-2,2E-5	0,0003	0,0327	0,0002	0,0010	1,5E-5	8
10000	$E_1$	0,2174	2,4E-5	0,0001	0,0140	10,0E-5	0,0001	2,8E-6	4
	$E_2$	0,2174	1,6E-5	0,0001	0,0142	0,0001	0,0002	2,8E-6	4
	$E_3$	0,2175	0,0001	0,0001	0,0139	9,8E-5	0,0001	2,7E-6	4
	Kombiniert	0,6523	0,0001	0,0002	0,0286	0,0002	0,0008	1,1E-5	4
	Summe	0,6523	0,0001	0,0002	0,0286	0,0002	0,0008	1,1E-5	4

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.37:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 11.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2156	-0,0017	0,0014	0,1465	0,0010	0,0214	0,0003	0
	$E_2$	0,2157	-0,0016	0,0014	0,1476	0,0010	0,0217	0,0003	0
	$E_3$	0,2169	-0,0004	0,0014	0,1485	0,0010	0,0220	0,0003	0
	Kombiniert	0,6483	-0,0037	0,0030	0,3029	0,0021	0,0918	0,0014	0
	Summe	0,6483	-0,0037	0,0030	0,3029	0,0021	0,0918	0,0014	0
250	$E_1$	0,2178	0,0004	0,0009	0,0910	0,0006	0,0082	0,0001	0
	$E_2$	0,2186	0,0012	0,0009	0,0900	0,0006	0,0081	0,0001	0
	$E_3$	0,2184	0,0010	0,0008	0,0897	0,0006	0,0080	0,0001	0
	Kombiniert	0,6548	0,0027	0,0018	0,1834	0,0012	0,0336	0,0004	0
	Summe	0,6548	0,0027	0,0018	0,1834	0,0012	0,0336	0,0004	0
500	$E_1$	0,2171	-0,0002	0,0006	0,0629	0,0004	0,0039	5,7E-5	0
	$E_2$	0,2189	0,0015	0,0006	0,0631	0,0004	0,0039	5,5E-5	0
	$E_3$	0,2174	0,0001	0,0006	0,0634	0,0004	0,0040	5,8E-5	0
	Kombiniert	0,6535	0,0014	0,0012	0,1276	0,0009	0,0162	0,0002	0
	Summe	0,6535	0,0014	0,0012	0,1276	0,0009	0,0162	0,0002	0
1000	$E_1$	0,2180	0,0006	0,0004	0,0443	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	$E_2$	0,2183	0,0009	0,0004	0,0447	0,0003	0,0019	2,8E-5	0
	$E_3$	0,2182	0,0008	0,0004	0,0452	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
	Kombiniert	0,6546	0,0024	0,0009	0,0904	0,0006	0,0081	0,0001	0
	Summe	0,6546	0,0024	0,0009	0,0904	0,0006	0,0081	0,0001	0
2000	$E_1$	0,2177	0,0003	0,0003	0,0317	0,0002	0,0010	1,4E-5	0
	$E_2$	0,2173	-5,9E-5	0,0003	0,0314	0,0002	0,0009	1,4E-5	0
	$E_3$	0,2176	0,0002	0,0003	0,0316	0,0002	0,0010	1,4E-5	0
	Kombiniert	0,6526	0,0005	0,0006	0,0644	0,0004	0,0041	6,0E-5	0
	Summe	0,6526	0,0005	0,0006	0,0644	0,0004	0,0041	6,0E-5	0
5000	$E_1$	0,2176	0,0002	0,0001	0,0198	0,0001	0,0003	5,6E-6	0
	$E_2$	0,2175	0,0002	0,0002	0,0202	0,0001	0,0004	5,8E-6	0
	$E_3$	0,2173	-8,4E-5	0,0001	0,0196	0,0001	0,0003	5,4E-6	0
	Kombiniert	0,6525	0,0003	0,0004	0,0406	0,0002	0,0016	2,3E-5	0
	Summe	0,6525	0,0003	0,0004	0,0406	0,0002	0,0016	2,3E-5	0
7500	$E_1$	0,2174	8,6E-5	0,0001	0,0162	0,0001	0,0002	3,7E-6	0
	$E_2$	0,2171	-0,0002	0,0001	0,0161	0,0001	0,0002	3,7E-6	0
	$E_3$	0,2175	0,0001	0,0001	0,0162	0,0001	0,0002	3,7E-6	0
	Kombiniert	0,6521	-3,0E-5	0,0003	0,0327	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
	Summe	0,6521	-3,0E-5	0,0003	0,0327	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
10000	$E_1$	0,2174	2,1E-5	0,0001	0,0140	10,0E-5	0,0001	2,8E-6	0
	$E_2$	0,2174	1,6E-5	0,0001	0,0142	0,0001	0,0002	2,8E-6	0
	$E_3$	0,2175	0,0001	0,0001	0,0139	9,8E-5	0,0001	2,7E-6	0
	Kombiniert	0,6523	0,0001	0,0002	0,0286	0,0002	0,0008	1,1E-5	0
	Summe	0,6523	0,0001	0,0002	0,0286	0,0002	0,0008	1,1E-5	0

**Tabelle B.38:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 11.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,2837	0,0663	0,0010	0,1057	0,0007	0,0155	0,0002	0
	$E_2$	0,2839	0,0665	0,0010	0,1068	0,0007	0,0158	0,0002	0
	$E_3$	0,2834	0,0660	0,0010	0,1075	0,0007	0,0159	0,0002	0
	Kombiniert	0,6483	-0,0037	0,0030	0,3029	0,0021	0,0918	0,0014	0
	Summe	0,8510	0,1988	0,0009	0,0997	0,0007	0,0495	0,0003	0
250	$E_1$	0,2850	0,0676	0,0006	0,0655	0,0004	0,0088	0,0001	0
	$E_2$	0,2858	0,0684	0,0006	0,0658	0,0004	0,0090	0,0001	0
	$E_3$	0,2852	0,0678	0,0006	0,0658	0,0004	0,0089	0,0001	0
	Kombiniert	0,6548	0,0027	0,0018	0,1834	0,0012	0,0336	0,0004	0
	Summe	0,8561	0,2039	0,0005	0,0597	0,0004	0,0451	0,0002	0
500	$E_1$	0,2858	0,0684	0,0004	0,0466	0,0003	0,0068	7,1E-5	0
	$E_2$	0,2865	0,0691	0,0004	0,0468	0,0003	0,0069	7,3E-5	0
	$E_3$	0,2846	0,0672	0,0004	0,0466	0,0003	0,0066	7,0E-5	0
	Kombiniert	0,6535	0,0014	0,0012	0,1276	0,0009	0,0162	0,0002	0
	Summe	0,8570	0,2048	0,0004	0,0424	0,0003	0,0437	0,0001	0
1000	$E_1$	0,2857	0,0683	0,0003	0,0326	0,0002	0,0057	4,8E-5	0
	$E_2$	0,2861	0,0687	0,0003	0,0327	0,0002	0,0057	4,8E-5	0
	$E_3$	0,2858	0,0684	0,0003	0,0332	0,0002	0,0057	4,8E-5	0
	Kombiniert	0,6546	0,0024	0,0009	0,0904	0,0006	0,0081	0,0001	0
	Summe	0,8577	0,2056	0,0002	0,0297	0,0002	0,0431	0,0001	0
2000	$E_1$	0,2858	0,0684	0,0002	0,0232	0,0001	0,0052	3,3E-5	0
	$E_2$	0,2856	0,0682	0,0002	0,0231	0,0001	0,0051	3,3E-5	0
	$E_3$	0,2859	0,0685	0,0002	0,0231	0,0001	0,0052	3,3E-5	0
	Kombiniert	0,6526	0,0005	0,0006	0,0644	0,0004	0,0041	6,0E-5	0
	Summe	0,8574	0,2052	0,0002	0,0212	0,0001	0,0425	8,6E-5	0
5000	$E_1$	0,2861	0,0687	0,0001	0,0145	0,0001	0,0049	2,0E-5	0
	$E_2$	0,2859	0,0685	0,0001	0,0147	0,0001	0,0049	2,0E-5	0
	$E_3$	0,2856	0,0682	0,0001	0,0146	0,0001	0,0048	2,0E-5	0
	Kombiniert	0,6525	0,0003	0,0004	0,0406	0,0002	0,0016	2,3E-5	0
	Summe	0,8576	0,2055	0,0001	0,0133	9,4E-5	0,0424	5,5E-5	0
7500	$E_1$	0,2859	0,0685	0,0001	0,0120	8,5E-5	0,0048	1,7E-5	0
	$E_2$	0,2857	0,0683	0,0001	0,0119	8,4E-5	0,0048	1,6E-5	0
	$E_3$	0,2860	0,0686	0,0001	0,0119	8,4E-5	0,0048	1,7E-5	0
	Kombiniert	0,6521	-3,0E-5	0,0003	0,0327	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
	Summe	0,8577	0,2055	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0423	4,4E-5	0
10000	$E_1$	0,2858	0,0685	0,0001	0,0103	7,3E-5	0,0048	1,4E-5	0
	$E_2$	0,2858	0,0684	0,0001	0,0103	7,3E-5	0,0047	1,4E-5	0
	$E_3$	0,2859	0,0685	0,0001	0,0101	7,2E-5	0,0048	1,4E-5	0
	Kombiniert	0,6523	0,0001	0,0002	0,0286	0,0002	0,0008	1,1E-5	0
	Summe	0,8577	0,2055	9,5E-5	0,0094	6,7E-5	0,0423	3,9E-5	0

B.18 Performanz Punktschätzer - Situation 12

Tabelle B.39: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 12.

$p_7$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
0,2	$E_1$	0,2505	0,0003	0,0001	0,0133	9,5E-5	0,0001	2,5E-6	0
	$E_2$	0,2500	-0,0001	0,0001	0,0131	9,3E-5	0,0001	2,4E-6	0
	$E_3$	0,2499	-0,0002	0,0001	0,0132	9,4E-5	0,0001	2,6E-6	0
	Kombiniert	0,7504	-6,0E-5	0,0002	0,0208	0,0001	0,0004	6,2E-6	0
	Summe	0,7504	-6,0E-5	0,0002	0,0208	0,0001	0,0004	6,2E-6	0
0,3	$E_1$	0,2528	0,0001	0,0001	0,0128	9,1E-5	0,0001	2,3E-6	0
	$E_2$	0,2525	-0,0001	0,0001	0,0129	9,2E-5	0,0001	2,3E-6	0
	$E_3$	0,2528	0,0001	0,0001	0,0130	9,2E-5	0,0001	2,4E-6	0
	Kombiniert	0,7582	0,0001	0,0002	0,0204	0,0001	0,0004	5,8E-6	0
	Summe	0,7582	0,0001	0,0002	0,0204	0,0001	0,0004	5,8E-6	0
0,4	$E_1$	0,2551	9,5E-5	0,0001	0,0126	8,9E-5	0,0001	2,3E-6	0
	$E_2$	0,2550	3,2E-5	0,0001	0,0124	8,8E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_3$	0,2550	-2,6E-5	0,0001	0,0125	8,9E-5	0,0001	2,3E-6	0
	Kombiniert	0,7652	0,0001	0,0001	0,0195	0,0001	0,0003	5,3E-6	0
	Summe	0,7652	0,0001	0,0001	0,0195	0,0001	0,0003	5,3E-6	0
0,5	$E_1$	0,2573	6,2E-5	0,0001	0,0121	8,6E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_2$	0,2572	-1,3E-5	0,0001	0,0120	8,5E-5	0,0001	2,1E-6	0
	$E_3$	0,2571	-0,0001	0,0001	0,0121	8,6E-5	0,0001	2,1E-6	0
	Kombiniert	0,7717	-9,0E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	4,9E-6	0
	Summe	0,7717	-9,0E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	4,9E-6	0
0,6	$E_1$	0,2593	-4,1E-5	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_2$	0,2595	0,0001	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_3$	0,2593	-4,5E-5	0,0001	0,0119	8,5E-5	0,0001	2,0E-6	0
	Kombiniert	0,7782	5,6E-5	0,0001	0,0185	0,0001	0,0003	4,8E-6	0
	Summe	0,7782	5,6E-5	0,0001	0,0185	0,0001	0,0003	4,8E-6	0
0,7	$E_1$	0,2614	2,0E-5	0,0001	0,0114	8,1E-5	0,0001	1,9E-6	0
	$E_2$	0,2614	1,5E-5	0,0001	0,0115	8,1E-5	0,0001	1,9E-6	0
	$E_3$	0,2613	-4,3E-5	0,0001	0,0115	8,1E-5	0,0001	1,9E-6	0
	Kombiniert	0,7841	-7,2E-6	0,0001	0,0180	0,0001	0,0003	4,6E-6	0
	Summe	0,7841	-7,2E-6	0,0001	0,0180	0,0001	0,0003	4,6E-6	0
0,8	$E_1$	0,2632	-4,9E-5	0,0001	0,0112	8,0E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_2$	0,2630	-0,0001	0,0001	0,0111	7,9E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_3$	0,2632	-3,1E-5	0,0001	0,0111	7,9E-5	0,0001	1,8E-6	0
	Kombiniert	0,7895	-0,0002	0,0001	0,0174	0,0001	0,0003	4,3E-6	0
	Summe	0,7895	-0,0002	0,0001	0,0174	0,0001	0,0003	4,3E-6	0
0,9	$E_1$	0,2650	-2,1E-5	0,0001	0,0109	7,8E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_2$	0,2653	0,0002	0,0001	0,0110	7,8E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_3$	0,2650	-3,7E-5	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	Kombiniert	0,7954	0,0001	0,0001	0,0171	0,0001	0,0002	4,1E-6	0
	Summe	0,7954	0,0001	0,0001	0,0171	0,0001	0,0002	4,1E-6	0

$$p_7 = P(Y = 1|S_7)$$

**Tabelle B.40:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 12.

$p_7$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
0,2	$E_1$	0,2505	0,0003	0,0001	0,0133	9,5E-5	0,0001	2,5E-6	0
	$E_2$	0,2500	-0,0001	0,0001	0,0131	9,3E-5	0,0001	2,4E-6	0
	$E_3$	0,2499	-0,0002	0,0001	0,0132	9,4E-5	0,0001	2,6E-6	0
	Kombiniert	0,7504	-6,0E-5	0,0002	0,0208	0,0001	0,0004	6,2E-6	0
	Summe	0,7504	-6,0E-5	0,0002	0,0208	0,0001	0,0004	6,2E-6	0
0,3	$E_1$	0,2528	0,0001	0,0001	0,0128	9,1E-5	0,0001	2,3E-6	0
	$E_2$	0,2525	-0,0001	0,0001	0,0129	9,2E-5	0,0001	2,3E-6	0
	$E_3$	0,2528	0,0001	0,0001	0,0130	9,2E-5	0,0001	2,4E-6	0
	Kombiniert	0,7582	0,0001	0,0002	0,0204	0,0001	0,0004	5,8E-6	0
	Summe	0,7582	0,0001	0,0002	0,0204	0,0001	0,0004	5,8E-6	0
0,4	$E_1$	0,2551	9,5E-5	0,0001	0,0126	8,9E-5	0,0001	2,3E-6	0
	$E_2$	0,2550	3,2E-5	0,0001	0,0124	8,8E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_3$	0,2550	-2,6E-5	0,0001	0,0125	8,9E-5	0,0001	2,3E-6	0
	Kombiniert	0,7652	0,0001	0,0001	0,0195	0,0001	0,0003	5,3E-6	0
	Summe	0,7652	0,0001	0,0001	0,0195	0,0001	0,0003	5,3E-6	0
0,5	$E_1$	0,2573	6,2E-5	0,0001	0,0121	8,6E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_2$	0,2572	-1,3E-5	0,0001	0,0120	8,5E-5	0,0001	2,1E-6	0
	$E_3$	0,2571	-0,0001	0,0001	0,0121	8,6E-5	0,0001	2,1E-6	0
	Kombiniert	0,7717	-9,0E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	4,9E-6	0
	Summe	0,7717	-9,0E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	4,9E-6	0
0,6	$E_1$	0,2593	-4,1E-5	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_2$	0,2595	0,0001	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_3$	0,2593	-4,5E-5	0,0001	0,0119	8,5E-5	0,0001	2,0E-6	0
	Kombiniert	0,7782	5,6E-5	0,0001	0,0185	0,0001	0,0003	4,8E-6	0
	Summe	0,7782	5,6E-5	0,0001	0,0185	0,0001	0,0003	4,8E-6	0
0,7	$E_1$	0,2614	2,0E-5	0,0001	0,0114	8,1E-5	0,0001	1,9E-6	0
	$E_2$	0,2614	1,5E-5	0,0001	0,0115	8,1E-5	0,0001	1,9E-6	0
	$E_3$	0,2613	-4,3E-5	0,0001	0,0115	8,1E-5	0,0001	1,9E-6	0
	Kombiniert	0,7841	-7,2E-6	0,0001	0,0180	0,0001	0,0003	4,6E-6	0
	Summe	0,7841	-7,2E-6	0,0001	0,0180	0,0001	0,0003	4,6E-6	0
0,8	$E_1$	0,2632	-4,9E-5	0,0001	0,0112	8,0E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_2$	0,2630	-0,0001	0,0001	0,0111	7,9E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_3$	0,2632	-3,1E-5	0,0001	0,0111	7,9E-5	0,0001	1,8E-6	0
	Kombiniert	0,7895	-0,0002	0,0001	0,0174	0,0001	0,0003	4,3E-6	0
	Summe	0,7895	-0,0002	0,0001	0,0174	0,0001	0,0003	4,3E-6	0
0,9	$E_1$	0,2650	-2,1E-5	0,0001	0,0109	7,8E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_2$	0,2653	0,0002	0,0001	0,0110	7,8E-5	0,0001	1,7E-6	0
	$E_3$	0,2650	-3,7E-5	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0001	1,7E-6	0
	Kombiniert	0,7954	0,0001	0,0001	0,0171	0,0001	0,0002	4,1E-6	0
	Summe	0,7954	0,0001	0,0001	0,0171	0,0001	0,0002	4,1E-6	0

$$p_7 = P(Y = 1|S_7)$$

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.41:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 12.

$p_7$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
0,2	$E_1$	0,0989	-0,1512	0,0001	0,0117	8,3E-5	0,0230	3,6E-5	0
	$E_2$	0,0985	-0,1516	0,0001	0,0116	8,2E-5	0,0231	3,5E-5	0
	$E_3$	0,0984	-0,1517	0,0001	0,0116	8,2E-5	0,0231	3,5E-5	0
	Kombiniert	0,7504	-6,0E-5	0,0002	0,0208	0,0001	0,0004	6,2E-6	0
	Summe	0,2959	-0,4546	0,0001	0,0174	0,0001	0,2070	0,0001	0
0,3	$E_1$	0,1237	-0,1289	0,0001	0,0111	7,9E-5	0,0167	2,9E-5	0
	$E_2$	0,1234	-0,1292	0,0001	0,0113	8,0E-5	0,0168	2,9E-5	0
	$E_3$	0,1236	-0,1290	0,0001	0,0113	8,0E-5	0,0167	2,9E-5	0
	Kombiniert	0,7582	0,0001	0,0002	0,0204	0,0001	0,0004	5,8E-6	0
	Summe	0,3708	-0,3871	0,0001	0,0167	0,0001	0,1501	0,0001	0
0,4	$E_1$	0,1470	-0,1079	0,0001	0,0109	7,7E-5	0,0117	2,4E-5	0
	$E_2$	0,1471	-0,1078	0,0001	0,0107	7,6E-5	0,0117	2,3E-5	0
	$E_3$	0,1469	-0,1080	0,0001	0,0107	7,6E-5	0,0117	2,3E-5	0
	Kombiniert	0,7652	0,0001	0,0001	0,0195	0,0001	0,0003	5,3E-6	0
	Summe	0,4412	-0,3239	0,0001	0,0156	0,0001	0,1051	0,0001	0
0,5	$E_1$	0,1690	-0,0882	0,0001	0,0104	7,4E-5	0,0078	1,9E-5	0
	$E_2$	0,1688	-0,0884	0,0001	0,0103	7,3E-5	0,0079	1,8E-5	0
	$E_3$	0,1687	-0,0885	0,0001	0,0102	7,3E-5	0,0079	1,8E-5	0
	Kombiniert	0,7717	-9,0E-5	0,0001	0,0188	0,0001	0,0003	4,9E-6	0
	Summe	0,5066	-0,2652	0,0001	0,0147	0,0001	0,0705	7,8E-5	0
0,6	$E_1$	0,1896	-0,0697	0,0001	0,0100	7,1E-5	0,0049	1,4E-5	0
	$E_2$	0,1898	-0,0695	0,0001	0,0100	7,1E-5	0,0049	1,4E-5	0
	$E_3$	0,1895	-0,0698	0,0001	0,0101	7,2E-5	0,0049	1,4E-5	0
	Kombiniert	0,7782	5,6E-5	0,0001	0,0185	0,0001	0,0003	4,8E-6	0
	Summe	0,5689	-0,2092	0,0001	0,0139	9,9E-5	0,0439	5,9E-5	0
0,7	$E_1$	0,2093	-0,0520	9,7E-5	0,0097	6,9E-5	0,0028	1,0E-5	0
	$E_2$	0,2092	-0,0521	9,7E-5	0,0096	6,8E-5	0,0028	1,0E-5	0
	$E_3$	0,2092	-0,0521	9,6E-5	0,0096	6,8E-5	0,0028	1,0E-5	0
	Kombiniert	0,7841	-7,2E-6	0,0001	0,0180	0,0001	0,0003	4,6E-6	0
	Summe	0,6278	-0,1562	0,0001	0,0128	9,1E-5	0,0245	4,0E-5	0
0,8	$E_1$	0,2279	-0,0353	9,3E-5	0,0093	6,6E-5	0,0013	6,7E-6	0
	$E_2$	0,2277	-0,0355	9,2E-5	0,0092	6,5E-5	0,0013	6,6E-6	0
	$E_3$	0,2278	-0,0354	9,4E-5	0,0093	6,6E-5	0,0013	6,7E-6	0
	Kombiniert	0,7895	-0,0002	0,0001	0,0174	0,0001	0,0003	4,3E-6	0
	Summe	0,6835	-0,1062	0,0001	0,0116	8,3E-5	0,0114	2,5E-5	0
0,9	$E_1$	0,2455	-0,0195	9,0E-5	0,0090	6,4E-5	0,0004	3,7E-6	0
	$E_2$	0,2457	-0,0193	9,0E-5	0,0090	6,4E-5	0,0004	3,6E-6	0
	$E_3$	0,2455	-0,0195	9,0E-5	0,0089	6,3E-5	0,0004	3,7E-6	0
	Kombiniert	0,7954	0,0001	0,0001	0,0171	0,0001	0,0002	4,1E-6	0
	Summe	0,7368	-0,0583	0,0001	0,0104	7,4E-5	0,0035	1,2E-5	0

$$p_7 = P(Y = 1|S_7)$$

B.19 Performanz Punktschätzer - Situation 13

Tabelle B.42: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 13.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,1511	-0,0161	0,0012	0,1215	0,0008	0,0150	0,0002	139
	$E_2$	0,2303	-0,0271	0,0012	0,1227	0,0008	0,0158	0,0002	139
	Kombiniert	0,3788	-0,3985	0,0018	0,1829	0,0012	0,1923	0,0015	139
	Summe	0,3814	-0,3959	0,0018	0,1822	0,0012	0,1899	0,0015	139
250	$E_1$	0,1487	-0,0185	0,0007	0,0757	0,0005	0,0060	8,7E-5	12
	$E_2$	0,2295	-0,0278	0,0007	0,0768	0,0005	0,0066	9,3E-5	12
	Kombiniert	0,3781	-0,3992	0,0011	0,1141	0,0008	0,1724	0,0009	12
	Summe	0,3783	-0,3990	0,0011	0,1140	0,0008	0,1722	0,0009	12
500	$E_1$	0,1486	-0,0186	0,0005	0,0532	0,0003	0,0031	4,5E-5	0
	$E_2$	0,2292	-0,0281	0,0005	0,0541	0,0003	0,0037	5,1E-5	0
	Kombiniert	0,3779	-0,3993	0,0008	0,0800	0,0005	0,1659	0,0006	0
	Summe	0,3779	-0,3993	0,0008	0,0800	0,0005	0,1659	0,0006	0
1000	$E_1$	0,1485	-0,0187	0,0003	0,0377	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	$E_2$	0,2282	-0,0291	0,0003	0,0383	0,0002	0,0023	3,0E-5	0
	Kombiniert	0,3768	-0,4005	0,0005	0,0566	0,0004	0,1636	0,0004	0
	Summe	0,3768	-0,4005	0,0005	0,0566	0,0004	0,1636	0,0004	0
2000	$E_1$	0,1484	-0,0188	0,0002	0,0264	0,0001	0,0010	1,4E-5	0
	$E_2$	0,2286	-0,0288	0,0002	0,0273	0,0001	0,0015	1,9E-5	0
	Kombiniert	0,3770	-0,4003	0,0004	0,0402	0,0002	0,1618	0,0003	0
	Summe	0,3770	-0,4003	0,0004	0,0402	0,0002	0,1618	0,0003	0
5000	$E_1$	0,1482	-0,0190	0,0001	0,0170	0,0001	0,0006	7,6E-6	0
	$E_2$	0,2286	-0,0287	0,0001	0,0172	0,0001	0,0011	1,1E-5	0
	Kombiniert	0,3769	-0,4004	0,0002	0,0257	0,0001	0,1610	0,0002	0
	Summe	0,3769	-0,4004	0,0002	0,0257	0,0001	0,1610	0,0002	0
7500	$E_1$	0,1483	-0,0189	0,0001	0,0137	9,7E-5	0,0005	5,9E-6	0
	$E_2$	0,2285	-0,0289	0,0001	0,0138	9,8E-5	0,0010	8,5E-6	0
	Kombiniert	0,3768	-0,4005	0,0002	0,0206	0,0001	0,1608	0,0001	0
	Summe	0,3768	-0,4005	0,0002	0,0206	0,0001	0,1608	0,0001	0
10.000	$E_1$	0,1483	-0,0189	0,0001	0,0119	8,4E-5	0,0005	4,9E-6	0
	$E_2$	0,2286	-0,0288	0,0001	0,0121	8,6E-5	0,0009	7,3E-6	0
	Kombiniert	0,3769	-0,4003	0,0001	0,0180	0,0001	0,1606	0,0001	0
	Summe	0,3769	-0,4003	0,0001	0,0180	0,0001	0,1606	0,0001	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.43:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 13.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,1498	-0,0174	0,0012	0,1216	0,0008	0,0150	0,0002	0
	$E_2$	0,2289	-0,0284	0,0012	0,1232	0,0008	0,0159	0,0002	0
	Kombiniert	0,3788	-0,3985	0,0018	0,1829	0,0012	0,1923	0,0015	0
	Summe	0,3788	-0,3985	0,0018	0,1829	0,0012	0,1923	0,0015	0
250	$E_1$	0,1486	-0,0186	0,0007	0,0757	0,0005	0,0060	8,7E-5	0
	$E_2$	0,2295	-0,0279	0,0007	0,0768	0,0005	0,0066	9,4E-5	0
	Kombiniert	0,3781	-0,3992	0,0011	0,1141	0,0008	0,1724	0,0009	0
	Summe	0,3781	-0,3992	0,0011	0,1141	0,0008	0,1724	0,0009	0
500	$E_1$	0,1486	-0,0186	0,0005	0,0532	0,0003	0,0031	4,5E-5	0
	$E_2$	0,2292	-0,0281	0,0005	0,0541	0,0003	0,0037	5,1E-5	0
	Kombiniert	0,3779	-0,3993	0,0008	0,0800	0,0005	0,1659	0,0006	0
	Summe	0,3779	-0,3993	0,0008	0,0800	0,0005	0,1659	0,0006	0
1000	$E_1$	0,1485	-0,0187	0,0003	0,0377	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	$E_2$	0,2282	-0,0291	0,0003	0,0383	0,0002	0,0023	3,0E-5	0
	Kombiniert	0,3768	-0,4005	0,0005	0,0566	0,0004	0,1636	0,0004	0
	Summe	0,3768	-0,4005	0,0005	0,0566	0,0004	0,1636	0,0004	0
2000	$E_1$	0,1484	-0,0188	0,0002	0,0264	0,0001	0,0010	1,4E-5	0
	$E_2$	0,2286	-0,0288	0,0002	0,0273	0,0001	0,0015	1,9E-5	0
	Kombiniert	0,3770	-0,4003	0,0004	0,0402	0,0002	0,1618	0,0003	0
	Summe	0,3770	-0,4003	0,0004	0,0402	0,0002	0,1618	0,0003	0
5000	$E_1$	0,1482	-0,0190	0,0001	0,0170	0,0001	0,0006	7,6E-6	0
	$E_2$	0,2286	-0,0287	0,0001	0,0172	0,0001	0,0011	1,1E-5	0
	Kombiniert	0,3769	-0,4004	0,0002	0,0257	0,0001	0,1610	0,0002	0
	Summe	0,3769	-0,4004	0,0002	0,0257	0,0001	0,1610	0,0002	0
7500	$E_1$	0,1483	-0,0189	0,0001	0,0137	9,7E-5	0,0005	5,9E-6	0
	$E_2$	0,2285	-0,0289	0,0001	0,0138	9,8E-5	0,0010	8,5E-6	0
	Kombiniert	0,3768	-0,4005	0,0002	0,0206	0,0001	0,1608	0,0001	0
	Summe	0,3768	-0,4005	0,0002	0,0206	0,0001	0,1608	0,0001	0
10.000	$E_1$	0,1483	-0,0189	0,0001	0,0119	8,4E-5	0,0005	4,9E-6	0
	$E_2$	0,2286	-0,0288	0,0001	0,0121	8,6E-5	0,0009	7,3E-6	0
	Kombiniert	0,3769	-0,4003	0,0001	0,0180	0,0001	0,1606	0,0001	0
	Summe	0,3769	-0,4003	0,0001	0,0180	0,0001	0,1606	0,0001	0

**Tabelle B.44:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 13.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,1349	-0,0323	0,0010	0,1086	0,0007	0,0128	0,0001	0
	$E_2$	0,2141	-0,0433	0,0011	0,1108	0,0007	0,0141	0,0001	0
	Kombiniert	0,3788	-0,3985	0,0018	0,1829	0,0012	0,1923	0,0015	0
	Summe	0,3490	-0,4282	0,0014	0,1473	0,0010	0,2051	0,0013	0
250	$E_1$	0,1339	-0,0333	0,0006	0,0674	0,0004	0,0056	7,8E-5	0
	$E_2$	0,2148	-0,0426	0,0006	0,0690	0,0004	0,0065	8,8E-5	0
	Kombiniert	0,3781	-0,3992	0,0011	0,1141	0,0008	0,1724	0,0009	0
	Summe	0,3487	-0,4286	0,0009	0,0915	0,0006	0,1921	0,0007	0
500	$E_1$	0,1338	-0,0334	0,0004	0,0476	0,0003	0,0033	4,5E-5	0
	$E_2$	0,2144	-0,0429	0,0004	0,0488	0,0003	0,0042	5,3E-5	0
	Kombiniert	0,3779	-0,3993	0,0008	0,0800	0,0005	0,1659	0,0006	0
	Summe	0,3483	-0,4290	0,0006	0,0646	0,0004	0,1882	0,0005	0
1000	$E_1$	0,1337	-0,0335	0,0003	0,0339	0,0002	0,0022	2,8E-5	0
	$E_2$	0,2134	-0,0440	0,0003	0,0346	0,0002	0,0031	3,5E-5	0
	Kombiniert	0,3768	-0,4005	0,0005	0,0566	0,0004	0,1636	0,0004	0
	Summe	0,3471	-0,4302	0,0004	0,0460	0,0003	0,1872	0,0003	0
2000	$E_1$	0,1334	-0,0338	0,0002	0,0237	0,0001	0,0017	1,8E-5	0
	$E_2$	0,2136	-0,0438	0,0002	0,0244	0,0001	0,0025	2,3E-5	0
	Kombiniert	0,3770	-0,4003	0,0004	0,0402	0,0002	0,1618	0,0003	0
	Summe	0,3471	-0,4302	0,0003	0,0324	0,0002	0,1861	0,0002	0
5000	$E_1$	0,1333	-0,0339	0,0001	0,0152	0,0001	0,0013	1,1E-5	0
	$E_2$	0,2137	-0,0437	0,0001	0,0155	0,0001	0,0021	1,4E-5	0
	Kombiniert	0,3769	-0,4004	0,0002	0,0257	0,0001	0,1610	0,0002	0
	Summe	0,3470	-0,4303	0,0002	0,0209	0,0001	0,1856	0,0001	0
7500	$E_1$	0,1333	-0,0339	0,0001	0,0123	8,7E-5	0,0013	8,6E-6	0
	$E_2$	0,2135	-0,0438	0,0001	0,0124	8,8E-5	0,0020	1,1E-5	0
	Kombiniert	0,3768	-0,4005	0,0002	0,0206	0,0001	0,1608	0,0001	0
	Summe	0,3469	-0,4303	0,0001	0,0166	0,0001	0,1855	0,0001	0
10000	$E_1$	0,1334	-0,0338	0,0001	0,0106	7,6E-5	0,0012	7,4E-6	0
	$E_2$	0,2137	-0,0437	0,0001	0,0109	7,7E-5	0,0020	9,7E-6	0
	Kombiniert	0,3769	-0,4003	0,0001	0,0180	0,0001	0,1606	0,0001	0
	Summe	0,3471	-0,4302	0,0001	0,0145	0,0001	0,1853	0,0001	0

B.20 Performanz Punktschätzer - Situation 14

Tabelle B.45: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 14.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,3806	-0,0172	0,0011	0,1117	0,0007	0,0127	0,0001	57
	$E_2$	0,1541	-0,0866	0,0010	0,1044	0,0007	0,0184	0,0002	57
	Kombiniert	0,5340	-0,2673	0,0015	0,1584	0,0011	0,0965	0,0009	57
	Summe	0,5348	-0,2665	0,0015	0,1583	0,0011	0,0961	0,0009	57
250	$E_1$	0,3789	-0,0190	0,0006	0,0685	0,0004	0,0050	7,0E-5	11
	$E_2$	0,1547	-0,0860	0,0006	0,0650	0,0004	0,0116	0,0001	11
	Kombiniert	0,5334	-0,2679	0,0009	0,0984	0,0006	0,0814	0,0005	11
	Summe	0,5336	-0,2677	0,0009	0,0982	0,0006	0,0813	0,0005	11
500	$E_1$	0,3801	-0,0177	0,0004	0,0489	0,0003	0,0027	3,9E-5	2
	$E_2$	0,1545	-0,0862	0,0004	0,0460	0,0003	0,0095	8,5E-5	2
	Kombiniert	0,5346	-0,2666	0,0007	0,0704	0,0004	0,0760	0,0003	2
	Summe	0,5347	-0,2666	0,0007	0,0704	0,0004	0,0760	0,0003	2
1000	$E_1$	0,3799	-0,0179	0,0003	0,0345	0,0002	0,0015	2,1E-5	0
	$E_2$	0,1544	-0,0863	0,0003	0,0328	0,0002	0,0085	5,8E-5	0
	Kombiniert	0,5344	-0,2669	0,0004	0,0497	0,0003	0,0737	0,0002	0
	Summe	0,5344	-0,2669	0,0004	0,0497	0,0003	0,0737	0,0002	0
2000	$E_1$	0,3790	-0,0188	0,0002	0,0241	0,0001	0,0009	1,2E-5	0
	$E_2$	0,1543	-0,0864	0,0002	0,0228	0,0001	0,0080	4,0E-5	0
	Kombiniert	0,5334	-0,2679	0,0003	0,0346	0,0002	0,0730	0,0001	0
	Summe	0,5334	-0,2679	0,0003	0,0346	0,0002	0,0730	0,0001	0
5000	$E_1$	0,3792	-0,0186	0,0001	0,0151	0,0001	0,0005	6,5E-6	0
	$E_2$	0,1543	-0,0864	0,0001	0,0145	0,0001	0,0076	2,5E-5	0
	Kombiniert	0,5336	-0,2677	0,0002	0,0218	0,0001	0,0721	0,0001	0
	Summe	0,5336	-0,2677	0,0002	0,0218	0,0001	0,0721	0,0001	0
7500	$E_1$	0,3791	-0,0188	0,0001	0,0123	8,7E-5	0,0005	5,1E-6	0
	$E_2$	0,1541	-0,0866	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0076	2,1E-5	0
	Kombiniert	0,5332	-0,2681	0,0001	0,0178	0,0001	0,0722	9,6E-5	0
	Summe	0,5332	-0,2681	0,0001	0,0178	0,0001	0,0722	9,6E-5	0
10.000	$E_1$	0,3792	-0,0187	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0004	4,4E-6	0
	$E_2$	0,1542	-0,0865	0,0001	0,0101	7,2E-5	0,0075	1,8E-5	0
	Kombiniert	0,5334	-0,2679	0,0001	0,0154	0,0001	0,0720	8,3E-5	0
	Summe	0,5334	-0,2679	0,0001	0,0154	0,0001	0,0720	8,3E-5	0

**Tabelle B.46:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 14.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,3805	-0,0174	0,0011	0,1118	0,0007	0,0128	0,0001	0
	$E_2$	0,1535	-0,0872	0,0010	0,1045	0,0007	0,0185	0,0002	0
	Kombiniert	0,5340	-0,2673	0,0015	0,1584	0,0011	0,0965	0,0009	0
	Summe	0,5340	-0,2673	0,0015	0,1584	0,0011	0,0965	0,0009	0
250	$E_1$	0,3788	-0,0191	0,0006	0,0686	0,0004	0,0050	7,0E-5	0
	$E_2$	0,1546	-0,0861	0,0006	0,0650	0,0004	0,0116	0,0001	0
	Kombiniert	0,5334	-0,2679	0,0009	0,0984	0,0006	0,0814	0,0005	0
	Summe	0,5334	-0,2679	0,0009	0,0984	0,0006	0,0814	0,0005	0
500	$E_1$	0,3801	-0,0177	0,0004	0,0489	0,0003	0,0027	3,9E-5	0
	$E_2$	0,1544	-0,0863	0,0004	0,0460	0,0003	0,0095	8,5E-5	0
	Kombiniert	0,5346	-0,2666	0,0007	0,0704	0,0004	0,0760	0,0003	0
	Summe	0,5346	-0,2666	0,0007	0,0704	0,0004	0,0760	0,0003	0
1000	$E_1$	0,3799	-0,0179	0,0003	0,0345	0,0002	0,0015	2,1E-5	0
	$E_2$	0,1544	-0,0863	0,0003	0,0328	0,0002	0,0085	5,8E-5	0
	Kombiniert	0,5344	-0,2669	0,0004	0,0497	0,0003	0,0737	0,0002	0
	Summe	0,5344	-0,2669	0,0004	0,0497	0,0003	0,0737	0,0002	0
2000	$E_1$	0,3790	-0,0188	0,0002	0,0241	0,0001	0,0009	1,2E-5	0
	$E_2$	0,1543	-0,0864	0,0002	0,0228	0,0001	0,0080	4,0E-5	0
	Kombiniert	0,5334	-0,2679	0,0003	0,0346	0,0002	0,0730	0,0001	0
	Summe	0,5334	-0,2679	0,0003	0,0346	0,0002	0,0730	0,0001	0
5000	$E_1$	0,3792	-0,0186	0,0001	0,0151	0,0001	0,0005	6,5E-6	0
	$E_2$	0,1543	-0,0864	0,0001	0,0145	0,0001	0,0076	2,5E-5	0
	Kombiniert	0,5336	-0,2677	0,0002	0,0218	0,0001	0,0721	0,0001	0
	Summe	0,5336	-0,2677	0,0002	0,0218	0,0001	0,0721	0,0001	0
7500	$E_1$	0,3791	-0,0188	0,0001	0,0123	8,7E-5	0,0005	5,1E-6	0
	$E_2$	0,1541	-0,0866	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0076	2,1E-5	0
	Kombiniert	0,5332	-0,2681	0,0001	0,0178	0,0001	0,0722	9,6E-5	0
	Summe	0,5332	-0,2681	0,0001	0,0178	0,0001	0,0722	9,6E-5	0
10.000	$E_1$	0,3792	-0,0187	0,0001	0,0108	7,7E-5	0,0004	4,4E-6	0
	$E_2$	0,1542	-0,0865	0,0001	0,0101	7,2E-5	0,0075	1,8E-5	0
	Kombiniert	0,5334	-0,2679	0,0001	0,0154	0,0001	0,0720	8,3E-5	0
	Summe	0,5334	-0,2679	0,0001	0,0154	0,0001	0,0720	8,3E-5	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.47:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 14.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,3803	-0,0175	0,0010	0,1011	0,0007	0,0105	0,0001	0
	$E_2$	0,1534	-0,0873	0,0009	0,0938	0,0006	0,0164	0,0002	0
	Kombiniert	0,5340	-0,2673	0,0015	0,1584	0,0011	0,0965	0,0009	0
	Summe	0,5338	-0,2675	0,0012	0,1276	0,0009	0,0878	0,0007	0
250	$E_1$	0,3787	-0,0191	0,0006	0,0617	0,0004	0,0041	5,7E-5	0
	$E_2$	0,1545	-0,0862	0,0005	0,0588	0,0004	0,0108	0,0001	0
	Kombiniert	0,5334	-0,2679	0,0009	0,0984	0,0006	0,0814	0,0005	0
	Summe	0,5333	-0,2680	0,0007	0,0796	0,0005	0,0781	0,0004	0
500	$E_1$	0,3800	-0,0179	0,0004	0,0442	0,0003	0,0022	3,2E-5	0
	$E_2$	0,1542	-0,0865	0,0004	0,0414	0,0002	0,0092	7,5E-5	0
	Kombiniert	0,5346	-0,2666	0,0007	0,0704	0,0004	0,0760	0,0003	0
	Summe	0,5342	-0,2670	0,0005	0,0572	0,0004	0,0746	0,0003	0
1000	$E_1$	0,3795	-0,0184	0,0003	0,0313	0,0002	0,0013	1,8E-5	0
	$E_2$	0,1539	-0,0868	0,0002	0,0293	0,0002	0,0084	5,2E-5	0
	Kombiniert	0,5344	-0,2669	0,0004	0,0497	0,0003	0,0737	0,0002	0
	Summe	0,5335	-0,2678	0,0004	0,0404	0,0002	0,0733	0,0002	0
2000	$E_1$	0,3788	-0,0190	0,0002	0,0219	0,0001	0,0008	1,1E-5	0
	$E_2$	0,1541	-0,0866	0,0002	0,0206	0,0001	0,0079	3,6E-5	0
	Kombiniert	0,5334	-0,2679	0,0003	0,0346	0,0002	0,0730	0,0001	0
	Summe	0,5330	-0,2683	0,0002	0,0282	0,0001	0,0728	0,0001	0
5000	$E_1$	0,3789	-0,0190	0,0001	0,0138	9,8E-5	0,0005	5,9E-6	0
	$E_2$	0,1540	-0,0867	0,0001	0,0131	9,3E-5	0,0076	2,3E-5	0
	Kombiniert	0,5336	-0,2677	0,0002	0,0218	0,0001	0,0721	0,0001	0
	Summe	0,5330	-0,2683	0,0001	0,0178	0,0001	0,0723	9,6E-5	0
7500	$E_1$	0,3788	-0,0191	0,0001	0,0112	8,0E-5	0,0004	4,7E-6	0
	$E_2$	0,1538	-0,0869	0,0001	0,0106	7,5E-5	0,0076	1,9E-5	0
	Kombiniert	0,5332	-0,2681	0,0001	0,0178	0,0001	0,0722	9,6E-5	0
	Summe	0,5327	-0,2686	0,0001	0,0146	0,0001	0,0723	7,9E-5	0
10.000	$E_1$	0,3789	-0,0190	9,8E-5	0,0098	6,9E-5	0,0004	4,0E-6	0
	$E_2$	0,1539	-0,0868	9,2E-5	0,0091	6,5E-5	0,0076	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,5334	-0,2679	0,0001	0,0154	0,0001	0,0720	8,3E-5	0
	Summe	0,5329	-0,2684	0,0001	0,0126	8,9E-5	0,0722	6,8E-5	0

## B.21 Performanz Punktschätzer - Situation 15

Tabelle B.48: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 15.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,2736	-0,1796	0,0011	0,1175	0,0008	0,0461	0,0004	591
	$E_2$	0,0433	-0,1206	0,0009	0,1024	0,0007	0,0250	0,0002	591
	$E_3$	-0,0171	-0,0810	0,0008	0,0838	0,0005	0,0136	0,0001	591
	Kombiniert	0,2979	-0,3833	0,0014	0,1433	0,0010	0,1674	0,0013	591
	Summe	0,2999	-0,3813	0,0013	0,1425	0,0010	0,1657	0,0012	591
250	$E_1$	0,4171	-0,0361	0,0007	0,0798	0,0005	0,0076	0,0001	141
	$E_2$	0,1407	-0,0232	0,0006	0,0689	0,0004	0,0052	7,2E-5	141
	$E_3$	0,0482	-0,0156	0,0005	0,0557	0,0003	0,0033	4,6E-5	141
	Kombiniert	0,6053	-0,0758	0,0009	0,0935	0,0006	0,0145	0,0002	141
	Summe	0,6061	-0,0751	0,0009	0,0932	0,0006	0,0143	0,0002	141
500	$E_1$	0,4525	-0,0007	0,0006	0,0626	0,0004	0,0039	5,4E-5	24
	$E_2$	0,1624	-0,0015	0,0005	0,0515	0,0003	0,0026	3,8E-5	24
	$E_3$	0,0633	-0,0006	0,0004	0,0417	0,0002	0,0017	2,5E-5	24
	Kombiniert	0,6782	-0,0030	0,0008	0,0848	0,0006	0,0072	9,9E-5	24
	Summe	0,6783	-0,0029	0,0008	0,0848	0,0006	0,0072	9,9E-5	24
1000	$E_1$	0,4533	5,5E-5	0,0004	0,0458	0,0003	0,0020	2,9E-5	5
	$E_2$	0,1648	0,0008	0,0003	0,0371	0,0002	0,0013	1,9E-5	5
	$E_3$	0,0640	7,2E-5	0,0002	0,0295	0,0002	0,0008	1,3E-5	5
	Kombiniert	0,6821	0,0009	0,0006	0,0634	0,0004	0,0040	5,6E-5	5
	Summe	0,6822	0,0009	0,0006	0,0634	0,0004	0,0040	5,6E-5	5
2000	$E_1$	0,4534	0,0001	0,0003	0,0323	0,0002	0,0010	1,5E-5	1
	$E_2$	0,1639	-9,9E-6	0,0002	0,0263	0,0001	0,0006	9,9E-6	1
	$E_3$	0,0634	-0,0005	0,0002	0,0210	0,0001	0,0004	6,1E-6	1
	Kombiniert	0,6808	-0,0003	0,0004	0,0450	0,0003	0,0020	2,9E-5	1
	Summe	0,6808	-0,0003	0,0004	0,0450	0,0003	0,0020	2,9E-5	1
5000	$E_1$	0,4534	0,0001	0,0002	0,0202	0,0001	0,0004	5,9E-6	0
	$E_2$	0,1637	-0,0002	0,0001	0,0167	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	$E_3$	0,0637	-0,0001	0,0001	0,0132	9,3E-5	0,0001	2,5E-6	0
	Kombiniert	0,6810	-0,0001	0,0002	0,0285	0,0002	0,0008	1,2E-5	0
	Summe	0,6810	-0,0001	0,0002	0,0285	0,0002	0,0008	1,2E-5	0
7500	$E_1$	0,4533	4,9E-6	0,0001	0,0164	0,0001	0,0002	3,8E-6	0
	$E_2$	0,1640	1,5E-5	0,0001	0,0135	9,6E-5	0,0001	2,6E-6	0
	$E_3$	0,0639	-1,6E-5	0,0001	0,0106	7,6E-5	0,0001	1,6E-6	0
	Kombiniert	0,6812	3,0E-6	0,0002	0,0231	0,0001	0,0005	7,6E-6	0
	Summe	0,6812	3,0E-6	0,0002	0,0231	0,0001	0,0005	7,6E-6	0
10000	$E_1$	0,4535	0,0001	0,0001	0,0143	0,0001	0,0002	2,9E-6	0
	$E_2$	0,1640	8,7E-5	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0001	1,9E-6	0
	$E_3$	0,0640	0,0001	9,3E-5	0,0092	6,5E-5	8,6E-5	1,2E-6	0
	Kombiniert	0,6816	0,0004	0,0001	0,0198	0,0001	0,0003	5,4E-6	0
	Summe	0,6816	0,0004	0,0001	0,0198	0,0001	0,0003	5,4E-6	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.49:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 15.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,2719	-0,1813	0,0011	0,1175	0,0008	0,0467	0,0004	0
	$E_2$	0,0431	-0,1208	0,0010	0,1024	0,0007	0,0250	0,0002	0
	$E_3$	-0,0171	-0,0811	0,0008	0,0838	0,0005	0,0136	0,0001	0
	Kombiniert	0,2979	-0,3833	0,0014	0,1433	0,0010	0,1674	0,0013	0
	Summe	0,2979	-0,3833	0,0014	0,1433	0,0010	0,1674	0,0013	0
250	$E_1$	0,4168	-0,0364	0,0007	0,0799	0,0005	0,0077	0,0001	0
	$E_2$	0,1403	-0,0236	0,0006	0,0691	0,0004	0,0053	7,3E-5	0
	$E_3$	0,0481	-0,0158	0,0005	0,0556	0,0003	0,0033	4,6E-5	0
	Kombiniert	0,6053	-0,0758	0,0009	0,0935	0,0006	0,0145	0,0002	0
	Summe	0,6053	-0,0758	0,0009	0,0935	0,0006	0,0145	0,0002	0
500	$E_1$	0,4525	-0,0007	0,0006	0,0626	0,0004	0,0039	5,4E-5	0
	$E_2$	0,1624	-0,0015	0,0005	0,0515	0,0003	0,0026	3,8E-5	0
	$E_3$	0,0632	-0,0006	0,0004	0,0417	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	Kombiniert	0,6782	-0,0030	0,0008	0,0848	0,0006	0,0072	9,9E-5	0
	Summe	0,6782	-0,0030	0,0008	0,0848	0,0006	0,0072	9,9E-5	0
1000	$E_1$	0,4533	4,7E-5	0,0004	0,0458	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
	$E_2$	0,1648	0,0008	0,0003	0,0370	0,0002	0,0013	1,9E-5	0
	$E_3$	0,0640	6,2E-5	0,0002	0,0295	0,0002	0,0008	1,3E-5	0
	Kombiniert	0,6821	0,0009	0,0006	0,0634	0,0004	0,0040	5,6E-5	0
	Summe	0,6821	0,0009	0,0006	0,0634	0,0004	0,0040	5,6E-5	0
2000	$E_1$	0,4534	0,0001	0,0003	0,0323	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
	$E_2$	0,1639	-1,0E-5	0,0002	0,0263	0,0001	0,0006	9,9E-6	0
	$E_3$	0,0634	-0,0005	0,0002	0,0210	0,0001	0,0004	6,1E-6	0
	Kombiniert	0,6808	-0,0003	0,0004	0,0450	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
	Summe	0,6808	-0,0003	0,0004	0,0450	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
5000	$E_1$	0,4534	0,0001	0,0002	0,0202	0,0001	0,0004	5,9E-6	0
	$E_2$	0,1637	-0,0002	0,0001	0,0167	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	$E_3$	0,0637	-0,0001	0,0001	0,0132	9,3E-5	0,0001	2,5E-6	0
	Kombiniert	0,6810	-0,0001	0,0002	0,0285	0,0002	0,0008	1,2E-5	0
	Summe	0,6810	-0,0001	0,0002	0,0285	0,0002	0,0008	1,2E-5	0
7500	$E_1$	0,4533	4,9E-6	0,0001	0,0164	0,0001	0,0002	3,8E-6	0
	$E_2$	0,1640	1,5E-5	0,0001	0,0135	9,6E-5	0,0001	2,6E-6	0
	$E_3$	0,0639	-1,6E-5	0,0001	0,0106	7,6E-5	0,0001	1,6E-6	0
	Kombiniert	0,6812	2,9E-6	0,0002	0,0231	0,0001	0,0005	7,6E-6	0
	Summe	0,6812	2,9E-6	0,0002	0,0231	0,0001	0,0005	7,6E-6	0
10000	$E_1$	0,4535	0,0001	0,0001	0,0143	0,0001	0,0002	2,9E-6	0
	$E_2$	0,1640	8,7E-5	0,0001	0,0118	8,4E-5	0,0001	1,9E-6	0
	$E_3$	0,0640	0,0001	9,3E-5	0,0092	6,5E-5	8,6E-5	1,2E-6	0
	Kombiniert	0,6816	0,0004	0,0001	0,0198	0,0001	0,0003	5,4E-6	0
	Summe	0,6816	0,0004	0,0001	0,0198	0,0001	0,0003	5,4E-6	0

**Tabelle B.50:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 15.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,3455	-0,1077	0,0011	0,1101	0,0007	0,0237	0,0003	0
	$E_2$	0,1079	-0,0560	0,0009	0,0947	0,0006	0,0121	0,0001	0
	$E_3$	0,0309	-0,0329	0,0007	0,0746	0,0005	0,0066	9,2E-5	0
	Kombiniert	0,2979	-0,3833	0,0014	0,1433	0,0010	0,1674	0,0013	0
	Summe	0,4845	-0,1967	0,0011	0,1197	0,0008	0,0530	0,0005	0
250	$E_1$	0,4347	-0,0185	0,0007	0,0760	0,0005	0,0061	8,7E-5	0
	$E_2$	0,1550	-0,0089	0,0006	0,0616	0,0004	0,0038	5,4E-5	0
	$E_3$	0,0590	-0,0049	0,0004	0,0473	0,0003	0,0022	3,2E-5	0
	Kombiniert	0,6053	-0,0758	0,0009	0,0935	0,0006	0,0145	0,0002	0
	Summe	0,6488	-0,0323	0,0007	0,0764	0,0005	0,0068	0,0001	0
500	$E_1$	0,4531	-0,0001	0,0005	0,0553	0,0003	0,0030	4,3E-5	0
	$E_2$	0,1632	-0,0007	0,0004	0,0435	0,0003	0,0018	2,7E-5	0
	$E_3$	0,0638	-7,8E-5	0,0003	0,0343	0,0002	0,0011	1,7E-5	0
	Kombiniert	0,6782	-0,0030	0,0008	0,0848	0,0006	0,0072	9,9E-5	0
	Summe	0,6802	-0,0010	0,0005	0,0573	0,0004	0,0032	4,8E-5	0
1000	$E_1$	0,4529	-0,0003	0,0003	0,0397	0,0002	0,0015	2,2E-5	0
	$E_2$	0,1645	0,0005	0,0003	0,0311	0,0002	0,0009	1,4E-5	0
	$E_3$	0,0639	3,1E-5	0,0002	0,0239	0,0001	0,0005	8,0E-6	0
	Kombiniert	0,6821	0,0009	0,0006	0,0634	0,0004	0,0040	5,6E-5	0
	Summe	0,6815	0,0002	0,0004	0,0417	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
2000	$E_1$	0,4535	0,0002	0,0002	0,0283	0,0002	0,0008	1,1E-5	0
	$E_2$	0,1639	-2,8E-6	0,0002	0,0219	0,0001	0,0004	6,8E-6	0
	$E_3$	0,0636	-0,0002	0,0001	0,0169	0,0001	0,0002	4,0E-6	0
	Kombiniert	0,6808	-0,0003	0,0004	0,0450	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
	Summe	0,6811	-7,9E-5	0,0002	0,0295	0,0002	0,0008	1,2E-5	0
5000	$E_1$	0,4536	0,0003	0,0001	0,0177	0,0001	0,0003	4,5E-6	0
	$E_2$	0,1637	-0,0002	0,0001	0,0138	9,8E-5	0,0001	2,7E-6	0
	$E_3$	0,0638	-0,0001	0,0001	0,0106	7,5E-5	0,0001	1,6E-6	0
	Kombiniert	0,6810	-0,0001	0,0002	0,0285	0,0002	0,0008	1,2E-5	0
	Summe	0,6812	4,1E-5	0,0001	0,0186	0,0001	0,0003	4,9E-6	0
7500	$E_1$	0,4532	-9,6E-6	0,0001	0,0143	0,0001	0,0002	2,9E-6	0
	$E_2$	0,1639	-9,5E-5	0,0001	0,0112	8,0E-5	0,0001	1,8E-6	0
	$E_3$	0,0640	6,7E-5	8,6E-5	0,0085	6,1E-5	7,4E-5	1,1E-6	0
	Kombiniert	0,6812	2,9E-6	0,0002	0,0231	0,0001	0,0005	7,6E-6	0
	Summe	0,6812	-3,8E-5	0,0001	0,0152	0,0001	0,0002	3,4E-6	0
10000	$E_1$	0,4533	7,2E-5	0,0001	0,0124	8,8E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_2$	0,1639	-4,4E-5	9,9E-5	0,0098	7,0E-5	9,7E-5	1,4E-6	0
	$E_3$	0,0639	1,7E-5	7,5E-5	0,0075	5,3E-5	5,6E-5	8,1E-7	0
	Kombiniert	0,6816	0,0004	0,0001	0,0198	0,0001	0,0003	5,4E-6	0
	Summe	0,6812	4,4E-5	0,0001	0,0129	9,2E-5	0,0001	2,3E-6	0

B.22 Performanz Punktschätzer - Situation 16

Tabelle B.51: Performanz Punktschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 16.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,2645	-0,1555	0,0010	0,1030	0,0007	0,0348	0,0003	448
	$E_2$	0,0721	-0,1059	0,0008	0,0896	0,0006	0,0192	0,0002	448
	$E_3$	0,0515	-0,0752	0,0007	0,0729	0,0005	0,0109	0,0001	448
	Kombiniert	0,3866	-0,3382	0,0011	0,1181	0,0008	0,1283	0,0009	448
	Summe	0,3882	-0,3366	0,0011	0,1176	0,0008	0,1271	0,0009	448
250	$E_1$	0,3892	-0,0307	0,0007	0,0705	0,0004	0,0059	8,5E-5	105
	$E_2$	0,1567	-0,0213	0,0005	0,0594	0,0004	0,0039	5,5E-5	105
	$E_3$	0,1112	-0,0155	0,0004	0,0487	0,0003	0,0026	3,5E-5	105
	Kombiniert	0,6570	-0,0679	0,0008	0,0801	0,0005	0,0110	0,0001	105
	Summe	0,6572	-0,0676	0,0007	0,0800	0,0005	0,0109	0,0001	105
500	$E_1$	0,4180	-0,0020	0,0005	0,0543	0,0003	0,0029	4,1E-5	18
	$E_2$	0,1767	-0,0013	0,0004	0,0453	0,0003	0,0020	2,9E-5	18
	$E_3$	0,1256	-0,0011	0,0003	0,0363	0,0002	0,0013	1,8E-5	18
	Kombiniert	0,7203	-0,0045	0,0007	0,0743	0,0005	0,0055	7,8E-5	18
	Summe	0,7204	-0,0045	0,0007	0,0743	0,0005	0,0055	7,8E-5	18
1000	$E_1$	0,4201	4,5E-5	0,0003	0,0395	0,0002	0,0015	2,2E-5	12
	$E_2$	0,1786	0,0005	0,0003	0,0324	0,0002	0,0010	1,5E-5	12
	$E_3$	0,1270	0,0002	0,0002	0,0258	0,0001	0,0006	9,4E-6	12
	Kombiniert	0,7257	0,0007	0,0005	0,0546	0,0003	0,0029	4,2E-5	12
	Summe	0,7257	0,0008	0,0005	0,0545	0,0003	0,0029	4,2E-5	12
2000	$E_1$	0,4199	-0,0001	0,0002	0,0280	0,0001	0,0007	1,1E-5	2
	$E_2$	0,1779	-0,0001	0,0002	0,0228	0,0001	0,0005	7,3E-6	2
	$E_3$	0,1266	-0,0001	0,0001	0,0181	0,0001	0,0003	4,7E-6	2
	Kombiniert	0,7244	-0,0004	0,0003	0,0387	0,0002	0,0015	2,1E-5	2
	Summe	0,7244	-0,0004	0,0003	0,0387	0,0002	0,0015	2,1E-5	2
5000	$E_1$	0,4200	1,8E-5	0,0001	0,0175	0,0001	0,0003	4,3E-6	0
	$E_2$	0,1778	-0,0002	0,0001	0,0141	0,0001	0,0002	2,8E-6	0
	$E_3$	0,1268	1,6E-5	0,0001	0,0114	8,1E-5	0,0001	1,8E-6	0
	Kombiniert	0,7247	-0,0001	0,0002	0,0242	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	Summe	0,7247	-0,0001	0,0002	0,0242	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
7500	$E_1$	0,4201	8,4E-5	0,0001	0,0144	0,0001	0,0002	3,0E-6	0
	$E_2$	0,1780	-1,4E-5	0,0001	0,0117	8,3E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_3$	0,1268	5,2E-5	9,4E-5	0,0094	6,6E-5	8,8E-5	1,2E-6	0
	Kombiniert	0,7250	0,0001	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,7E-6	0
	Summe	0,7250	0,0001	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,7E-6	0
10000	$E_1$	0,4200	-1,9E-5	0,0001	0,0124	8,8E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_2$	0,1781	8,4E-5	0,0001	0,0101	7,2E-5	0,0001	1,5E-6	0
	$E_3$	0,1266	-9,5E-5	8,2E-5	0,0081	5,8E-5	6,7E-5	9,4E-7	0
	Kombiniert	0,7249	-3,0E-5	0,0001	0,0170	0,0001	0,0002	4,1E-6	0
	Summe	0,7249	-3,0E-5	0,0001	0,0170	0,0001	0,0002	4,1E-6	0

**Tabelle B.52:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 16.

$N$	Variable	$MW$	$Bias$	$SE$	$EmpSE$	$SE$	$MSE$	$SE$	Fehler
100	$E_1$	0,2630	-0,1570	0,0010	0,1033	0,0007	0,0353	0,0003	0
	$E_2$	0,0719	-0,1061	0,0008	0,0893	0,0006	0,0192	0,0002	0
	$E_3$	0,0516	-0,0751	0,0007	0,0729	0,0005	0,0109	0,0001	0
	Kombiniert	0,3866	-0,3382	0,0011	0,1181	0,0008	0,1283	0,0009	0
	Summe	0,3866	-0,3382	0,0011	0,1181	0,0008	0,1283	0,0009	0
250	$E_1$	0,3894	-0,0306	0,0007	0,0705	0,0004	0,0059	8,6E-5	0
	$E_2$	0,1564	-0,0216	0,0005	0,0594	0,0004	0,0040	5,5E-5	0
	$E_3$	0,1111	-0,0155	0,0004	0,0486	0,0003	0,0026	3,5E-5	0
	Kombiniert	0,6570	-0,0679	0,0008	0,0801	0,0005	0,0110	0,0001	0
	Summe	0,6570	-0,0679	0,0008	0,0801	0,0005	0,0110	0,0001	0
500	$E_1$	0,4180	-0,0019	0,0005	0,0543	0,0003	0,0029	4,1E-5	0
	$E_2$	0,1766	-0,0014	0,0004	0,0453	0,0003	0,0020	2,9E-5	0
	$E_3$	0,1256	-0,0011	0,0003	0,0363	0,0002	0,0013	1,8E-5	0
	Kombiniert	0,7203	-0,0045	0,0007	0,0743	0,0005	0,0055	7,8E-5	0
	Summe	0,7203	-0,0045	0,0007	0,0743	0,0005	0,0055	7,8E-5	0
1000	$E_1$	0,4201	4,9E-5	0,0003	0,0395	0,0002	0,0015	2,2E-5	0
	$E_2$	0,1786	0,0005	0,0003	0,0324	0,0002	0,0010	1,5E-5	0
	$E_3$	0,1269	0,0001	0,0002	0,0258	0,0001	0,0006	9,4E-6	0
	Kombiniert	0,7257	0,0007	0,0005	0,0546	0,0003	0,0029	4,2E-5	0
	Summe	0,7257	0,0007	0,0005	0,0546	0,0003	0,0029	4,2E-5	0
2000	$E_1$	0,4199	-0,0001	0,0002	0,0280	0,0001	0,0007	1,1E-5	0
	$E_2$	0,1779	-0,0001	0,0002	0,0228	0,0001	0,0005	7,3E-6	0
	$E_3$	0,1266	-0,0001	0,0001	0,0181	0,0001	0,0003	4,7E-6	0
	Kombiniert	0,7244	-0,0004	0,0003	0,0387	0,0002	0,0015	2,1E-5	0
	Summe	0,7244	-0,0004	0,0003	0,0387	0,0002	0,0015	2,1E-5	0
5000	$E_1$	0,4200	1,8E-5	0,0001	0,0175	0,0001	0,0003	4,3E-6	0
	$E_2$	0,1778	-0,0002	0,0001	0,0141	0,0001	0,0002	2,8E-6	0
	$E_3$	0,1268	1,6E-5	0,0001	0,0114	8,1E-5	0,0001	1,8E-6	0
	Kombiniert	0,7247	-0,0001	0,0002	0,0242	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	Summe	0,7247	-0,0001	0,0002	0,0242	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
7500	$E_1$	0,4201	8,4E-5	0,0001	0,0144	0,0001	0,0002	3,0E-6	0
	$E_2$	0,1780	-1,4E-5	0,0001	0,0117	8,3E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_3$	0,1268	5,2E-5	9,4E-5	0,0094	6,6E-5	8,8E-5	1,2E-6	0
	Kombiniert	0,7250	0,0001	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,7E-6	0
	Summe	0,7250	0,0001	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,7E-6	0
10000	$E_1$	0,4200	-1,9E-5	0,0001	0,0124	8,8E-5	0,0001	2,2E-6	0
	$E_2$	0,1781	8,4E-5	0,0001	0,0101	7,2E-5	0,0001	1,5E-6	0
	$E_3$	0,1266	-9,5E-5	8,2E-5	0,0081	5,8E-5	6,7E-5	9,4E-7	0
	Kombiniert	0,7249	-3,0E-5	0,0001	0,0170	0,0001	0,0002	4,1E-6	0
	Summe	0,7249	-3,0E-5	0,0001	0,0170	0,0001	0,0002	4,1E-6	0

## B. SIMULATIONSSTUDIE

**Tabelle B.53:** Performanz Punktschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 16.

<i>N</i>	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE</i>	<i>MSE</i>	<i>SE</i>	Fehler
100	$E_1$	0,3366	-0,0834	0,0009	0,0960	0,0006	0,0161	0,0002	0
	$E_2$	0,1480	-0,0300	0,0008	0,0817	0,0005	0,0075	0,0001	0
	$E_3$	0,1420	0,0152	0,0007	0,0702	0,0004	0,0051	7,8E-5	0
	Kombiniert	0,3866	-0,3382	0,0011	0,1181	0,0008	0,1283	0,0009	0
	Summe	0,6267	-0,0982	0,0008	0,0865	0,0006	0,0171	0,0002	0
250	$E_1$	0,4118	-0,0081	0,0006	0,0645	0,0004	0,0042	5,9E-5	0
	$E_2$	0,1886	0,0105	0,0005	0,0532	0,0003	0,0029	4,3E-5	0
	$E_3$	0,1687	0,0419	0,0004	0,0453	0,0003	0,0038	5,1E-5	0
	Kombiniert	0,6570	-0,0679	0,0008	0,0801	0,0005	0,0110	0,0001	0
	Summe	0,7693	0,0443	0,0005	0,0545	0,0003	0,0049	5,5E-5	0
500	$E_1$	0,4249	0,0048	0,0004	0,0460	0,0003	0,0021	3,0E-5	0
	$E_2$	0,1962	0,0181	0,0003	0,0377	0,0002	0,0017	2,5E-5	0
	$E_3$	0,1740	0,0473	0,0003	0,0320	0,0002	0,0032	3,4E-5	0
	Kombiniert	0,7203	-0,0045	0,0007	0,0743	0,0005	0,0055	7,8E-5	0
	Summe	0,7953	0,0703	0,0004	0,0425	0,0003	0,0067	5,9E-5	0
1000	$E_1$	0,4260	0,0059	0,0003	0,0334	0,0002	0,0011	1,6E-5	0
	$E_2$	0,1972	0,0191	0,0002	0,0269	0,0001	0,0010	1,5E-5	0
	$E_3$	0,1744	0,0476	0,0002	0,0226	0,0001	0,0027	2,3E-5	0
	Kombiniert	0,7257	0,0007	0,0005	0,0546	0,0003	0,0029	4,2E-5	0
	Summe	0,7976	0,0727	0,0003	0,0303	0,0002	0,0062	4,4E-5	0
2000	$E_1$	0,4259	0,0059	0,0002	0,0236	0,0001	0,0005	8,6E-6	0
	$E_2$	0,1967	0,0186	0,0001	0,0189	0,0001	0,0007	8,8E-6	0
	$E_3$	0,1742	0,0474	0,0001	0,0159	0,0001	0,0025	1,6E-5	0
	Kombiniert	0,7244	-0,0004	0,0003	0,0387	0,0002	0,0015	2,1E-5	0
	Summe	0,7968	0,0719	0,0002	0,0212	0,0001	0,0056	3,1E-5	0
5000	$E_1$	0,4258	0,0057	0,0001	0,0148	0,0001	0,0002	3,5E-6	0
	$E_2$	0,1966	0,0185	0,0001	0,0118	8,3E-5	0,0004	4,8E-6	0
	$E_3$	0,1743	0,0475	0,0001	0,0100	7,1E-5	0,0023	9,8E-6	0
	Kombiniert	0,7247	-0,0001	0,0002	0,0242	0,0001	0,0005	8,4E-6	0
	Summe	0,7968	0,0718	0,0001	0,0134	9,5E-5	0,0053	1,9E-5	0
7500	$E_1$	0,4259	0,0058	0,0001	0,0122	8,6E-5	0,0001	2,5E-6	0
	$E_2$	0,1968	0,0187	9,7E-5	0,0097	6,9E-5	0,0004	4,0E-6	0
	$E_3$	0,1743	0,0475	8,3E-5	0,0082	5,9E-5	0,0023	8,0E-6	0
	Kombiniert	0,7250	0,0001	0,0001	0,0199	0,0001	0,0003	5,7E-6	0
	Summe	0,7970	0,0720	0,0001	0,0111	7,9E-5	0,0053	1,6E-5	0
10000	$E_1$	0,4258	0,0057	0,0001	0,0105	7,4E-5	0,0001	2,0E-6	0
	$E_2$	0,1968	0,0187	8,5E-5	0,0085	6,0E-5	0,0004	3,4E-6	0
	$E_3$	0,1741	0,0473	7,3E-5	0,0072	5,1E-5	0,0022	7,0E-6	0
	Kombiniert	0,7249	-3,0E-5	0,0001	0,0170	0,0001	0,0002	4,1E-6	0
	Summe	0,7969	0,0719	9,5E-5	0,0095	6,7E-5	0,0052	1,4E-5	0

## B.23 Performanz Intervallschätzer - Situation 1

**Tabelle B.54:** Performanz Intervallschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 1.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite		$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$	Min	Max	NSim	Fehler
			Cov	SE	BCCov	SE	MW	SD							
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9860	0,0012	0,9948	0,0007	0,343	0,045	0,340	0,311	0,371	0,211	0,582	10.000	0
		Summe	0,9859	0,0012	0,9946	0,0007	0,343	0,045	0,340	0,311	0,371	0,211	0,583	10.000	0
		$E_1$	0,9562	0,0020	0,9618	0,0019	0,211	0,013	0,211	0,202	0,220	0,167	0,275	10.000	0
		$E_2$	0,9581	0,0020	0,9641	0,0019	0,212	0,013	0,211	0,203	0,221	0,168	0,277	10.000	0
		$E_3$	0,9529	0,0021	0,9623	0,0019	0,212	0,014	0,211	0,202	0,220	0,172	0,275	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9391	0,0024	0,9387	0,0024	0,230	0,028	0,230	0,211	0,249	0,138	0,331	10.000	0
		Summe	0,9391	0,0024	0,9387	0,0024	0,230	0,028	0,230	0,211	0,249	0,138	0,331	10.000	0
		$E_1$	0,9495	0,0022	0,9495	0,0022	0,148	0,007	0,148	0,143	0,152	0,125	0,177	10.000	0
		$E_2$	0,9496	0,0022	0,9498	0,0022	0,148	0,007	0,148	0,143	0,152	0,124	0,173	10.000	0
		$E_3$	0,9482	0,0022	0,9483	0,0022	0,148	0,007	0,147	0,143	0,152	0,123	0,173	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9388	0,0060	0,9388	0,0060	0,162	0,014	0,163	0,153	0,172	0,110	0,209	1600	0
		Summe	0,9388	0,0060	0,9388	0,0060	0,162	0,014	0,163	0,153	0,172	0,110	0,209	1600	0
		$E_1$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,104	0,003	0,104	0,102	0,107	0,093	0,117	1600	0
		$E_2$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,104	0,003	0,104	0,102	0,107	0,092	0,115	1600	0
		$E_3$	0,9438	0,0058	0,9438	0,0058	0,104	0,003	0,104	0,102	0,106	0,092	0,120	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9438	0,0058	0,9444	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,129	0,141	0,097	0,167	1600	0
		Summe	0,9438	0,0058	0,9444	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,129	0,141	0,097	0,167	1600	0
		$E_1$	0,9563	0,0051	0,9563	0,0051	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,079	0,094	1600	0
		$E_2$	0,9369	0,0061	0,9350	0,0062	0,086	0,002	0,086	0,085	0,088	0,079	0,094	1600	0
		$E_3$	0,9388	0,0060	0,9400	0,0059	0,086	0,002	0,086	0,085	0,088	0,080	0,094	1600	0

Tabelle B.54 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9897	0,0010	0,9938	0,0008	0,345	0,046	0,342	0,312	0,374	0,212	0,588	10.000	0
		Summe	0,9897	0,0010	0,9935	0,0008	0,345	0,046	0,342	0,312	0,373	0,212	0,589	10.000	0
		$E_1$	0,9566	0,0020	0,9626	0,0019	0,213	0,015	0,212	0,203	0,223	0,166	0,279	10.000	0
		$E_2$	0,9577	0,0020	0,9647	0,0018	0,213	0,015	0,213	0,204	0,223	0,165	0,284	10.000	0
		$E_3$	0,9540	0,0021	0,9611	0,0019	0,213	0,015	0,213	0,203	0,223	0,164	0,284	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9308	0,0025	0,9292	0,0026	0,230	0,028	0,231	0,211	0,250	0,137	0,338	10.000	0
		Summe	0,9308	0,0025	0,9292	0,0026	0,230	0,028	0,231	0,211	0,250	0,137	0,338	10.000	0
		$E_1$	0,9490	0,0022	0,9490	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,124	0,182	10.000	0
		$E_2$	0,9498	0,0022	0,9502	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,121	0,177	10.000	0
		$E_3$	0,9472	0,0022	0,9473	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,121	0,176	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9319	0,0063	0,9325	0,0063	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,110	0,207	1600	0
		Summe	0,9319	0,0063	0,9325	0,0063	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,110	0,207	1600	0
		$E_1$	0,9525	0,0053	0,9538	0,0053	0,104	0,004	0,105	0,102	0,107	0,092	0,117	1600	0
		$E_2$	0,9544	0,0052	0,9538	0,0053	0,105	0,004	0,105	0,102	0,107	0,092	0,117	1600	0
		$E_3$	0,9469	0,0056	0,9469	0,0056	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,094	0,122	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9394	0,0060	0,9413	0,0059	0,135	0,010	0,135	0,129	0,141	0,098	0,168	1600	0
		Summe	0,9394	0,0060	0,9413	0,0059	0,135	0,010	0,135	0,129	0,141	0,098	0,168	1600	0
		$E_1$	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,079	0,093	1600	0
		$E_2$	0,9375	0,0061	0,9369	0,0061	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,096	1600	0
		$E_3$	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,096	1600	0

Tabelle B.54 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9990	0,0003	0,9947	0,0007	0,359	0,054	0,354	0,321	0,391	0,214	0,722	10.000	0
		Summe	0,9989	0,0003	0,9947	0,0007	0,359	0,054	0,354	0,321	0,390	0,214	0,723	10.000	0
		$E_1$	0,9811	0,0014	0,9681	0,0018	0,234	0,025	0,231	0,218	0,246	0,175	0,457	10.000	0
		$E_2$	0,9825	0,0013	0,9685	0,0017	0,234	0,024	0,231	0,218	0,246	0,170	0,449	10.000	0
		$E_3$	0,9801	0,0014	0,9678	0,0018	0,234	0,024	0,231	0,218	0,246	0,172	0,414	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9294	0,0026	0,9277	0,0026	0,234	0,030	0,234	0,214	0,254	0,138	0,349	10.000	0
		Summe	0,9293	0,0026	0,9276	0,0026	0,234	0,030	0,234	0,214	0,254	0,138	0,349	10.000	0
		$E_1$	0,9602	0,0020	0,9602	0,0020	0,154	0,009	0,153	0,147	0,159	0,126	0,194	10.000	0
		$E_2$	0,9600	0,0020	0,9588	0,0020	0,154	0,009	0,153	0,148	0,159	0,123	0,198	10.000	0
		$E_3$	0,9549	0,0021	0,9549	0,0021	0,154	0,009	0,153	0,148	0,159	0,123	0,199	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9344	0,0062	0,9350	0,0062	0,164	0,015	0,164	0,154	0,174	0,110	0,210	1600	0
		Summe	0,9344	0,0062	0,9350	0,0062	0,164	0,015	0,164	0,154	0,174	0,110	0,210	1600	0
		$E_1$	0,9569	0,0051	0,9575	0,0050	0,106	0,004	0,106	0,103	0,109	0,094	0,120	1600	0
		$E_2$	0,9556	0,0051	0,9575	0,0050	0,106	0,004	0,106	0,104	0,109	0,093	0,120	1600	0
		$E_3$	0,9488	0,0055	0,9481	0,0055	0,106	0,004	0,106	0,103	0,109	0,095	0,125	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9381	0,0060	0,9388	0,0060	0,135	0,010	0,136	0,129	0,142	0,098	0,170	1600	0
		Summe	0,9381	0,0060	0,9388	0,0060	0,135	0,010	0,136	0,129	0,142	0,098	0,170	1600	0
		$E_1$	0,9569	0,0051	0,9588	0,0050	0,088	0,003	0,088	0,086	0,089	0,080	0,095	1600	0
		$E_2$	0,9425	0,0058	0,9425	0,0058	0,087	0,003	0,087	0,086	0,089	0,079	0,097	1600	0
		$E_3$	0,9450	0,0057	0,9450	0,0057	0,087	0,003	0,087	0,086	0,089	0,078	0,098	1600	0

Tabelle B.54 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			Cov	SE	BCCov	SE	MW	SD	Q <sub>0,5</sub>	Q <sub>0,25</sub>	Q <sub>0,75</sub>			Min	Max
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9832	0,0013	0,9944	0,0007	0,345	0,046	0,342	0,312	0,374	0,212	0,588	10.000	0
		Summe	0,9833	0,0013	0,9944	0,0007	0,345	0,046	0,342	0,312	0,373	0,212	0,589	10.000	0
		E <sub>1</sub>	0,9570	0,0020	0,9650	0,0018	0,213	0,015	0,212	0,203	0,223	0,166	0,279	10.000	0
		E <sub>2</sub>	0,9605	0,0019	0,9660	0,0018	0,213	0,015	0,213	0,204	0,223	0,165	0,284	10.000	0
		E <sub>3</sub>	0,9566	0,0020	0,9641	0,0019	0,213	0,015	0,213	0,203	0,223	0,164	0,284	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9462	0,0023	0,9441	0,0023	0,230	0,028	0,231	0,211	0,250	0,137	0,338	10.000	0
		Summe	0,9462	0,0023	0,9441	0,0023	0,230	0,028	0,231	0,211	0,250	0,137	0,338	10.000	0
		E <sub>1</sub>	0,9507	0,0022	0,9508	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,124	0,182	10.000	0
		E <sub>2</sub>	0,9507	0,0022	0,9507	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,121	0,177	10.000	0
		E <sub>3</sub>	0,9479	0,0022	0,9475	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,121	0,176	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9406	0,0059	0,9406	0,0059	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,110	0,207	1600	0
		Summe	0,9406	0,0059	0,9406	0,0059	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,110	0,207	1600	0
		E <sub>1</sub>	0,9531	0,0053	0,9525	0,0053	0,104	0,004	0,105	0,102	0,107	0,092	0,117	1600	0
		E <sub>2</sub>	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,105	0,004	0,105	0,102	0,107	0,092	0,117	1600	0
		E <sub>3</sub>	0,9475	0,0056	0,9475	0,0056	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,094	0,122	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9463	0,0056	0,9463	0,0056	0,135	0,010	0,135	0,129	0,141	0,098	0,168	1600	0
		Summe	0,9463	0,0056	0,9463	0,0056	0,135	0,010	0,135	0,129	0,141	0,098	0,168	1600	0
		E <sub>1</sub>	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,079	0,093	1600	0
		E <sub>2</sub>	0,9344	0,0062	0,9350	0,0062	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,096	1600	0
		E <sub>3</sub>	0,9431	0,0058	0,9450	0,0057	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,096	1600	0

Tabelle B.54 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9798	0,0014	0,9935	0,0008	0,349	0,046	0,346	0,317	0,378	0,214	0,607	10.000	0
		Summe	0,9914	0,0010	0,9979	0,0005	0,342	0,042	0,340	0,313	0,369	0,213	0,535	8622	1378
		$E_1$	0,9696	0,0018	0,9727	0,0018	0,212	0,015	0,212	0,202	0,222	0,167	0,276	8622	1378
		$E_2$	0,9726	0,0018	0,9733	0,0017	0,213	0,014	0,212	0,203	0,222	0,162	0,276	8622	1378
		$E_3$	0,9679	0,0019	0,9702	0,0018	0,212	0,014	0,212	0,202	0,222	0,165	0,279	8622	1378
	1000	Kombiniert	0,9541	0,0021	0,9534	0,0021	0,232	0,028	0,232	0,213	0,251	0,144	0,337	10.000	0
		Summe	0,9558	0,0021	0,9550	0,0021	0,232	0,028	0,232	0,213	0,251	0,144	0,337	9950	50
		$E_1$	0,9521	0,0021	0,9520	0,0021	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,125	0,181	9950	50
		$E_2$	0,9511	0,0022	0,9509	0,0022	0,148	0,007	0,148	0,143	0,153	0,123	0,176	9950	50
		$E_3$	0,9495	0,0022	0,9493	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,121	0,178	9950	50
	2000	Kombiniert	0,9419	0,0058	0,9413	0,0059	0,163	0,014	0,164	0,153	0,173	0,111	0,209	1600	0
		Summe	0,9419	0,0058	0,9413	0,0059	0,163	0,014	0,164	0,153	0,173	0,111	0,209	1600	0
		$E_1$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,105	0,004	0,105	0,102	0,107	0,092	0,117	1600	0
		$E_2$	0,9531	0,0053	0,9525	0,0053	0,105	0,004	0,105	0,102	0,107	0,092	0,117	1600	0
		$E_3$	0,9475	0,0056	0,9469	0,0056	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,094	0,122	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,129	0,142	0,096	0,168	1600	0
		Summe	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,135	0,010	0,135	0,129	0,142	0,096	0,168	1600	0
		$E_1$	0,9575	0,0050	0,9581	0,0050	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,093	1600	0
		$E_2$	0,9369	0,0061	0,9356	0,0061	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,079	0,096	1600	0
		$E_3$	0,9419	0,0058	0,9425	0,0058	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,096	1600	0

Tabelle B.54 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9870	0,0011	0,9951	0,0007	0,347	0,044	0,345	0,316	0,375	0,218	0,563	10.000	0
		Summe	0,9870	0,0011	0,9951	0,0007	0,347	0,044	0,345	0,316	0,375	0,218	0,563	10.000	0
		$E_1$	0,9581	0,0020	0,9650	0,0018	0,213	0,012	0,213	0,205	0,221	0,168	0,273	10.000	0
		$E_2$	0,9608	0,0019	0,9661	0,0018	0,213	0,012	0,213	0,205	0,221	0,171	0,280	10.000	0
		$E_3$	0,9555	0,0021	0,9653	0,0018	0,213	0,012	0,213	0,205	0,221	0,174	0,263	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9404	0,0024	0,9402	0,0024	0,231	0,027	0,232	0,213	0,250	0,142	0,333	10.000	0
		Summe	0,9404	0,0024	0,9402	0,0024	0,231	0,027	0,232	0,213	0,250	0,142	0,333	10.000	0
		$E_1$	0,9509	0,0022	0,9510	0,0022	0,148	0,006	0,148	0,144	0,152	0,127	0,170	10.000	0
		$E_2$	0,9519	0,0021	0,9521	0,0021	0,148	0,006	0,148	0,144	0,152	0,128	0,173	10.000	0
		$E_3$	0,9487	0,0022	0,9491	0,0022	0,148	0,006	0,148	0,144	0,152	0,126	0,172	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9369	0,0061	0,9369	0,0061	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,206	1600	0
		Summe	0,9369	0,0061	0,9369	0,0061	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,206	1600	0
		$E_1$	0,9506	0,0054	0,9506	0,0054	0,104	0,003	0,105	0,103	0,107	0,094	0,114	1600	0
		$E_2$	0,9538	0,0053	0,9538	0,0053	0,104	0,003	0,104	0,102	0,107	0,095	0,115	1600	0
		$E_3$	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,104	0,003	0,104	0,102	0,107	0,094	0,116	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,009	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		Summe	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,009	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		$E_1$	0,9575	0,0050	0,9588	0,0050	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,079	0,094	1600	0
		$E_2$	0,9375	0,0061	0,9381	0,0060	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,079	0,093	1600	0
		$E_3$	0,9400	0,0059	0,9400	0,0059	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,080	0,095	1600	0

Tabelle B.54 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9873	0,0011	0,9951	0,0007	0,348	0,044	0,346	0,317	0,376	0,219	0,564	10.000	0
		Summe	0,9873	0,0011	0,9951	0,0007	0,348	0,044	0,346	0,317	0,376	0,219	0,564	10.000	0
		$E_1$	0,9586	0,0020	0,9660	0,0018	0,214	0,012	0,213	0,206	0,221	0,169	0,273	10.000	0
		$E_2$	0,9612	0,0019	0,9663	0,0018	0,214	0,012	0,213	0,206	0,222	0,172	0,281	10.000	0
		$E_3$	0,9560	0,0021	0,9655	0,0018	0,214	0,012	0,213	0,205	0,222	0,175	0,263	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9407	0,0024	0,9404	0,0024	0,231	0,027	0,232	0,213	0,250	0,142	0,333	10.000	0
		Summe	0,9407	0,0024	0,9404	0,0024	0,231	0,027	0,232	0,213	0,250	0,142	0,333	10.000	0
		$E_1$	0,9513	0,0022	0,9511	0,0022	0,149	0,006	0,148	0,144	0,153	0,128	0,171	10.000	0
		$E_2$	0,9524	0,0021	0,9523	0,0021	0,148	0,006	0,148	0,144	0,152	0,128	0,173	10.000	0
		$E_3$	0,9489	0,0022	0,9496	0,0022	0,148	0,006	0,148	0,144	0,152	0,126	0,173	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9369	0,0061	0,9375	0,0061	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,207	1600	0
		Summe	0,9369	0,0061	0,9375	0,0061	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,207	1600	0
		$E_1$	0,9506	0,0054	0,9506	0,0054	0,105	0,003	0,105	0,103	0,107	0,094	0,114	1600	0
		$E_2$	0,9544	0,0052	0,9538	0,0053	0,105	0,003	0,105	0,102	0,107	0,095	0,115	1600	0
		$E_3$	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,105	0,003	0,105	0,102	0,107	0,094	0,116	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,009	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		Summe	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,009	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		$E_1$	0,9575	0,0050	0,9588	0,0050	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,079	0,094	1600	0
		$E_2$	0,9381	0,0060	0,9381	0,0060	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,079	0,093	1600	0
		$E_3$	0,9400	0,0059	0,9400	0,0059	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,080	0,095	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

**Tabelle B.55:** Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 1.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9855	0,0012	0,9946	0,0007	0,343	0,045	0,340	0,312	0,371	0,221	0,584	10.000	0
		Summe	0,9855	0,0012	0,9946	0,0007	0,343	0,045	0,340	0,312	0,371	0,221	0,584	10.000	0
		$E_1$	0,9556	0,0021	0,9623	0,0019	0,211	0,013	0,211	0,202	0,220	0,167	0,277	10.000	0
		$E_2$	0,9591	0,0020	0,9647	0,0018	0,212	0,014	0,211	0,203	0,221	0,164	0,278	10.000	0
		$E_3$	0,9537	0,0021	0,9622	0,0019	0,212	0,014	0,211	0,202	0,220	0,168	0,271	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9390	0,0024	0,9387	0,0024	0,230	0,028	0,230	0,211	0,249	0,136	0,331	10.000	0
		Summe	0,9390	0,0024	0,9387	0,0024	0,230	0,028	0,230	0,211	0,249	0,136	0,331	10.000	0
		$E_1$	0,9502	0,0022	0,9501	0,0022	0,148	0,007	0,147	0,143	0,152	0,125	0,177	10.000	0
		$E_2$	0,9502	0,0022	0,9504	0,0022	0,148	0,007	0,147	0,143	0,152	0,124	0,175	10.000	0
		$E_3$	0,9481	0,0022	0,9480	0,0022	0,148	0,007	0,148	0,143	0,152	0,124	0,175	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9363	0,0061	0,9375	0,0061	0,162	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,208	1600	0
		Summe	0,9363	0,0061	0,9375	0,0061	0,162	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,208	1600	0
		$E_1$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,104	0,003	0,104	0,102	0,107	0,094	0,115	1600	0
		$E_2$	0,9531	0,0053	0,9531	0,0053	0,104	0,003	0,104	0,102	0,106	0,094	0,117	1600	0
		$E_3$	0,9450	0,0057	0,9469	0,0056	0,104	0,003	0,104	0,102	0,107	0,095	0,116	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9444	0,0057	0,9444	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,128	0,141	0,096	0,164	1600	0
		Summe	0,9444	0,0057	0,9444	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,128	0,141	0,096	0,164	1600	0
		$E_1$	0,9550	0,0052	0,9550	0,0052	0,087	0,002	0,086	0,085	0,088	0,078	0,096	1600	0
		$E_2$	0,9375	0,0061	0,9375	0,0061	0,086	0,002	0,086	0,085	0,088	0,078	0,094	1600	0
		$E_3$	0,9400	0,0059	0,9388	0,0060	0,086	0,002	0,086	0,085	0,088	0,078	0,095	1600	0

Tabelle B.55 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9887	0,0011	0,9939	0,0008	0,345	0,046	0,342	0,312	0,374	0,219	0,558	10.000	0
		Summe	0,9887	0,0011	0,9939	0,0008	0,345	0,046	0,342	0,312	0,374	0,219	0,558	10.000	0
		$E_1$	0,9548	0,0021	0,9617	0,0019	0,213	0,015	0,213	0,203	0,223	0,165	0,281	10.000	0
		$E_2$	0,9591	0,0020	0,9645	0,0019	0,214	0,015	0,213	0,203	0,223	0,162	0,282	10.000	0
		$E_3$	0,9547	0,0021	0,9628	0,0019	0,213	0,015	0,213	0,203	0,223	0,161	0,280	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9319	0,0025	0,9302	0,0025	0,230	0,029	0,230	0,210	0,250	0,138	0,339	10.000	0
		Summe	0,9319	0,0025	0,9302	0,0025	0,230	0,029	0,230	0,210	0,250	0,138	0,339	10.000	0
		$E_1$	0,9517	0,0021	0,9518	0,0021	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,122	0,179	10.000	0
		$E_2$	0,9504	0,0022	0,9505	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,119	0,181	10.000	0
		$E_3$	0,9484	0,0022	0,9484	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,122	0,177	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9313	0,0063	0,9331	0,0062	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,109	0,211	1600	0
		Summe	0,9313	0,0063	0,9331	0,0062	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,109	0,211	1600	0
		$E_1$	0,9531	0,0053	0,9531	0,0053	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,093	0,118	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9544	0,0052	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,093	0,118	1600	0
		$E_3$	0,9438	0,0058	0,9450	0,0057	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,094	0,120	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9413	0,0059	0,9413	0,0059	0,135	0,010	0,135	0,128	0,141	0,096	0,166	1600	0
		Summe	0,9413	0,0059	0,9413	0,0059	0,135	0,010	0,135	0,128	0,141	0,096	0,166	1600	0
		$E_1$	0,9581	0,0050	0,9556	0,0051	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,096	1600	0
		$E_2$	0,9375	0,0061	0,9381	0,0060	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,096	1600	0
		$E_3$	0,9413	0,0059	0,9413	0,0059	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,079	0,096	1600	0

Tabelle B.55 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9992	0,0003	0,9949	0,0007	0,359	0,054	0,354	0,322	0,391	0,222	0,693	10.000	0
		Summe	0,9992	0,0003	0,9949	0,0007	0,359	0,054	0,354	0,322	0,391	0,222	0,693	10.000	0
		$E_1$	0,9809	0,0014	0,9670	0,0018	0,234	0,025	0,231	0,218	0,247	0,174	0,427	10.000	0
		$E_2$	0,9834	0,0013	0,9696	0,0017	0,235	0,025	0,231	0,218	0,247	0,174	0,423	10.000	0
		$E_3$	0,9808	0,0014	0,9677	0,0018	0,234	0,024	0,231	0,218	0,247	0,169	0,436	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9300	0,0026	0,9280	0,0026	0,234	0,030	0,234	0,213	0,254	0,139	0,353	10.000	0
		Summe	0,9300	0,0026	0,9280	0,0026	0,234	0,030	0,234	0,213	0,254	0,139	0,353	10.000	0
		$E_1$	0,9604	0,0020	0,9604	0,0020	0,154	0,009	0,153	0,148	0,159	0,125	0,200	10.000	0
		$E_2$	0,9604	0,0020	0,9591	0,0020	0,153	0,009	0,153	0,147	0,159	0,122	0,203	10.000	0
		$E_3$	0,9561	0,0020	0,9553	0,0021	0,153	0,009	0,153	0,147	0,159	0,125	0,222	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9344	0,0062	0,9356	0,0061	0,164	0,015	0,164	0,154	0,174	0,110	0,214	1600	0
		Summe	0,9344	0,0062	0,9356	0,0061	0,164	0,015	0,164	0,154	0,174	0,110	0,214	1600	0
		$E_1$	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,106	0,004	0,106	0,103	0,109	0,094	0,120	1600	0
		$E_2$	0,9575	0,0050	0,9588	0,0050	0,106	0,004	0,106	0,103	0,109	0,094	0,121	1600	0
		$E_3$	0,9488	0,0055	0,9494	0,0055	0,106	0,004	0,106	0,103	0,109	0,096	0,122	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9388	0,0060	0,9394	0,0060	0,135	0,010	0,136	0,129	0,142	0,096	0,168	1600	0
		Summe	0,9388	0,0060	0,9394	0,0060	0,135	0,010	0,136	0,129	0,142	0,096	0,168	1600	0
		$E_1$	0,9525	0,0053	0,9563	0,0051	0,088	0,003	0,087	0,086	0,089	0,078	0,098	1600	0
		$E_2$	0,9425	0,0058	0,9400	0,0059	0,088	0,003	0,087	0,086	0,089	0,079	0,098	1600	0
		$E_3$	0,9456	0,0057	0,9438	0,0058	0,088	0,003	0,087	0,086	0,089	0,080	0,096	1600	0

Tabelle B.55 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9830	0,0013	0,9945	0,0007	0,345	0,046	0,342	0,312	0,374	0,219	0,558	10.000	0
		Summe	0,9830	0,0013	0,9945	0,0007	0,345	0,046	0,342	0,312	0,374	0,219	0,558	10.000	0
		$E_1$	0,9572	0,0020	0,9638	0,0019	0,213	0,015	0,213	0,203	0,223	0,165	0,281	10.000	0
		$E_2$	0,9590	0,0020	0,9654	0,0018	0,214	0,015	0,213	0,203	0,223	0,162	0,282	10.000	0
		$E_3$	0,9564	0,0020	0,9625	0,0019	0,213	0,015	0,213	0,203	0,223	0,161	0,280	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9457	0,0023	0,9447	0,0023	0,230	0,029	0,230	0,210	0,250	0,138	0,339	10.000	0
		Summe	0,9457	0,0023	0,9447	0,0023	0,230	0,029	0,230	0,210	0,250	0,138	0,339	10.000	0
		$E_1$	0,9493	0,0022	0,9493	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,122	0,179	10.000	0
		$E_2$	0,9507	0,0022	0,9511	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,119	0,181	10.000	0
		$E_3$	0,9474	0,0022	0,9478	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,122	0,177	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9419	0,0058	0,9438	0,0058	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,109	0,211	1600	0
		Summe	0,9419	0,0058	0,9438	0,0058	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,109	0,211	1600	0
		$E_1$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,093	0,118	1600	0
		$E_2$	0,9544	0,0052	0,9544	0,0052	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,093	0,118	1600	0
		$E_3$	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,094	0,120	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9444	0,0057	0,9444	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,128	0,141	0,096	0,166	1600	0
		Summe	0,9444	0,0057	0,9444	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,128	0,141	0,096	0,166	1600	0
		$E_1$	0,9569	0,0051	0,9556	0,0051	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,096	1600	0
		$E_2$	0,9381	0,0060	0,9369	0,0061	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,096	1600	0
		$E_3$	0,9400	0,0059	0,9400	0,0059	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,079	0,096	1600	0

Tabelle B.55 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>Q</i> <sub>0,5</sub>	<i>Q</i> <sub>0,25</sub>	<i>Q</i> <sub>0,75</sub>			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9800	0,0014	0,9934	0,0008	0,349	0,046	0,346	0,317	0,378	0,217	0,550	10.000	0
		Summe	0,9801	0,0014	0,9934	0,0008	0,349	0,046	0,346	0,317	0,378	0,217	0,550	10.000	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9555	0,0021	0,9633	0,0019	0,213	0,015	0,213	0,203	0,223	0,163	0,284	10.000	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9585	0,0020	0,9638	0,0019	0,214	0,015	0,213	0,203	0,223	0,161	0,283	10.000	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9563	0,0020	0,9631	0,0019	0,214	0,015	0,213	0,203	0,223	0,164	0,279	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9534	0,0021	0,9526	0,0021	0,232	0,028	0,232	0,212	0,251	0,139	0,339	10.000	0
		Summe	0,9534	0,0021	0,9525	0,0021	0,232	0,028	0,232	0,212	0,251	0,139	0,339	10.000	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9502	0,0022	0,9501	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,123	0,179	10.000	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9498	0,0022	0,9493	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,118	0,178	10.000	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9480	0,0022	0,9482	0,0022	0,148	0,008	0,148	0,143	0,153	0,123	0,176	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9488	0,0055	0,9494	0,0055	0,163	0,014	0,163	0,154	0,173	0,111	0,210	1600	0
		Summe	0,9488	0,0055	0,9494	0,0055	0,163	0,014	0,163	0,154	0,173	0,111	0,210	1600	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,093	0,117	1600	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,104	0,004	0,104	0,102	0,107	0,093	0,118	1600	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9469	0,0056	0,9463	0,0056	0,105	0,004	0,104	0,102	0,107	0,093	0,120	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		Summe	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9563	0,0051	0,9569	0,0051	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,077	0,096	1600	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9369	0,0061	0,9363	0,0061	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,078	0,095	1600	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9406	0,0059	0,9400	0,0059	0,087	0,003	0,087	0,085	0,088	0,079	0,096	1600	0

Tabelle B.55 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9870	0,0011	0,9951	0,0007	0,347	0,044	0,345	0,316	0,375	0,218	0,563	10.000	0
		Summe	0,9870	0,0011	0,9951	0,0007	0,347	0,044	0,345	0,316	0,375	0,218	0,563	10.000	0
		$E_1$	0,9581	0,0020	0,9650	0,0018	0,213	0,012	0,213	0,205	0,221	0,168	0,273	10.000	0
		$E_2$	0,9608	0,0019	0,9661	0,0018	0,213	0,012	0,213	0,205	0,221	0,171	0,280	10.000	0
		$E_3$	0,9555	0,0021	0,9653	0,0018	0,213	0,012	0,213	0,205	0,221	0,174	0,263	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9404	0,0024	0,9402	0,0024	0,231	0,027	0,232	0,213	0,250	0,142	0,333	10.000	0
		Summe	0,9404	0,0024	0,9402	0,0024	0,231	0,027	0,232	0,213	0,250	0,142	0,333	10.000	0
		$E_1$	0,9509	0,0022	0,9510	0,0022	0,148	0,006	0,148	0,144	0,152	0,127	0,170	10.000	0
		$E_2$	0,9519	0,0021	0,9521	0,0021	0,148	0,006	0,148	0,144	0,152	0,128	0,173	10.000	0
		$E_3$	0,9487	0,0022	0,9491	0,0022	0,148	0,006	0,148	0,144	0,152	0,126	0,172	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9369	0,0061	0,9369	0,0061	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,206	1600	0
		Summe	0,9369	0,0061	0,9369	0,0061	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,206	1600	0
		$E_1$	0,9506	0,0054	0,9506	0,0054	0,104	0,003	0,105	0,103	0,107	0,094	0,114	1600	0
		$E_2$	0,9538	0,0053	0,9538	0,0053	0,104	0,003	0,104	0,102	0,107	0,095	0,115	1600	0
		$E_3$	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,104	0,003	0,104	0,102	0,107	0,094	0,116	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,009	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		Summe	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,009	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		$E_1$	0,9575	0,0050	0,9588	0,0050	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,079	0,094	1600	0
		$E_2$	0,9375	0,0061	0,9381	0,0060	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,079	0,093	1600	0
		$E_3$	0,9400	0,0059	0,9400	0,0059	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,080	0,095	1600	0

Tabelle B.55 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9873	0,0011	0,9951	0,0007	0,348	0,044	0,346	0,317	0,376	0,219	0,564	10.000	0
		Summe	0,9873	0,0011	0,9951	0,0007	0,348	0,044	0,346	0,317	0,376	0,219	0,564	10.000	0
		$E_1$	0,9586	0,0020	0,9660	0,0018	0,214	0,012	0,213	0,206	0,221	0,169	0,273	10.000	0
		$E_2$	0,9612	0,0019	0,9663	0,0018	0,214	0,012	0,213	0,206	0,222	0,172	0,281	10.000	0
		$E_3$	0,9560	0,0021	0,9655	0,0018	0,214	0,012	0,213	0,205	0,222	0,175	0,263	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9407	0,0024	0,9404	0,0024	0,231	0,027	0,232	0,213	0,250	0,142	0,333	10.000	0
		Summe	0,9407	0,0024	0,9404	0,0024	0,231	0,027	0,232	0,213	0,250	0,142	0,333	10.000	0
		$E_1$	0,9513	0,0022	0,9511	0,0022	0,149	0,006	0,148	0,144	0,153	0,128	0,171	10.000	0
		$E_2$	0,9524	0,0021	0,9523	0,0021	0,148	0,006	0,148	0,144	0,152	0,128	0,173	10.000	0
		$E_3$	0,9489	0,0022	0,9496	0,0022	0,148	0,006	0,148	0,144	0,152	0,126	0,173	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9369	0,0061	0,9375	0,0061	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,207	1600	0
		Summe	0,9369	0,0061	0,9375	0,0061	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,207	1600	0
		$E_1$	0,9506	0,0054	0,9506	0,0054	0,105	0,003	0,105	0,103	0,107	0,094	0,114	1600	0
		$E_2$	0,9544	0,0052	0,9538	0,0053	0,105	0,003	0,105	0,102	0,107	0,095	0,115	1600	0
		$E_3$	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,105	0,003	0,105	0,102	0,107	0,094	0,116	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,009	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		Summe	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,009	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		$E_1$	0,9575	0,0050	0,9588	0,0050	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,079	0,094	1600	0
		$E_2$	0,9381	0,0060	0,9381	0,0060	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,079	0,093	1600	0
		$E_3$	0,9400	0,0059	0,9400	0,0059	0,087	0,002	0,087	0,085	0,088	0,080	0,095	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

**Tabelle B.56:** Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 1.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9858	0,0012	0,9948	0,0007	0,343	0,045	0,340	0,311	0,372	0,217	0,553	10.000	0
		Summe	0,1086	0,0031	0,9603	0,0020	0,238	0,020	0,237	0,224	0,251	0,170	0,313	10.000	0
		$E_1$	0,7222	0,0045	0,9523	0,0021	0,176	0,011	0,176	0,168	0,182	0,138	0,217	10.000	0
		$E_2$	0,7307	0,0044	0,9521	0,0021	0,176	0,011	0,175	0,168	0,183	0,141	0,226	10.000	0
		$E_3$	0,7282	0,0044	0,9477	0,0022	0,176	0,010	0,175	0,168	0,182	0,137	0,219	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9395	0,0024	0,9388	0,0024	0,230	0,028	0,230	0,211	0,249	0,138	0,336	10.000	0
		Summe	0,0089	0,0009	0,9471	0,0022	0,165	0,011	0,165	0,158	0,172	0,127	0,208	10.000	0
		$E_1$	0,5761	0,0049	0,9483	0,0022	0,124	0,005	0,124	0,120	0,127	0,106	0,147	10.000	0
		$E_2$	0,5640	0,0050	0,9487	0,0022	0,124	0,005	0,124	0,120	0,127	0,107	0,146	10.000	0
		$E_3$	0,5744	0,0049	0,9492	0,0022	0,124	0,005	0,124	0,120	0,127	0,101	0,148	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9381	0,0060	0,9381	0,0060	0,162	0,014	0,163	0,153	0,172	0,110	0,207	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9406	0,0059	0,117	0,005	0,117	0,113	0,120	0,097	0,133	1600	0
		$E_1$	0,2744	0,0112	0,9550	0,0052	0,088	0,003	0,088	0,086	0,089	0,080	0,097	1600	0
		$E_2$	0,2994	0,0114	0,9469	0,0056	0,087	0,003	0,087	0,086	0,089	0,080	0,095	1600	0
		$E_3$	0,2788	0,0112	0,9463	0,0056	0,088	0,003	0,087	0,086	0,089	0,078	0,097	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9431	0,0058	0,9444	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,128	0,141	0,096	0,167	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9556	0,0051	0,097	0,004	0,097	0,094	0,099	0,084	0,112	1600	0
		$E_1$	0,1513	0,0090	0,9506	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,067	0,079	1600	0
		$E_2$	0,1375	0,0086	0,9463	0,0056	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,066	0,079	1600	0
		$E_3$	0,1250	0,0083	0,9431	0,0058	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,067	0,079	1600	0

Tabelle B.56 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9899	0,0010	0,9937	0,0008	0,345	0,046	0,341	0,312	0,374	0,213	0,585	10.000	0
		Summe	0,1406	0,0035	0,9538	0,0021	0,239	0,021	0,239	0,225	0,253	0,168	0,326	10.000	0
		$E_1$	0,7207	0,0045	0,9529	0,0021	0,177	0,012	0,177	0,169	0,185	0,133	0,225	10.000	0
		$E_2$	0,7296	0,0044	0,9519	0,0021	0,177	0,012	0,177	0,169	0,185	0,138	0,227	10.000	0
		$E_3$	0,7267	0,0045	0,9491	0,0022	0,177	0,012	0,177	0,169	0,185	0,137	0,232	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9312	0,0025	0,9302	0,0025	0,230	0,029	0,231	0,211	0,250	0,140	0,332	10.000	0
		Summe	0,0117	0,0011	0,9460	0,0023	0,165	0,011	0,165	0,158	0,173	0,124	0,208	10.000	0
		$E_1$	0,5730	0,0049	0,9491	0,0022	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,105	0,150	10.000	0
		$E_2$	0,5584	0,0050	0,9494	0,0022	0,124	0,006	0,124	0,121	0,128	0,104	0,149	10.000	0
		$E_3$	0,5699	0,0050	0,9491	0,0022	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,100	0,150	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9350	0,0062	0,9344	0,0062	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,109	0,213	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9406	0,0059	0,117	0,006	0,117	0,113	0,121	0,096	0,135	1600	0
		$E_1$	0,2750	0,0112	0,9538	0,0053	0,088	0,003	0,088	0,085	0,090	0,077	0,097	1600	0
		$E_2$	0,2894	0,0113	0,9488	0,0055	0,088	0,003	0,088	0,086	0,090	0,079	0,097	1600	0
		$E_3$	0,2800	0,0112	0,9475	0,0056	0,088	0,003	0,088	0,086	0,090	0,077	0,098	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9419	0,0058	0,9419	0,0058	0,135	0,010	0,135	0,129	0,141	0,098	0,166	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9550	0,0052	0,097	0,004	0,097	0,094	0,099	0,084	0,112	1600	0
		$E_1$	0,1531	0,0090	0,9513	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,067	0,079	1600	0
		$E_2$	0,1400	0,0087	0,9475	0,0056	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,067	0,079	1600	0
		$E_3$	0,1219	0,0082	0,9438	0,0058	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,067	0,080	1600	0

Tabelle B.56 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9991	0,0003	0,9949	0,0007	0,359	0,054	0,354	0,321	0,390	0,214	0,673	10.000	0
		Summe	0,2147	0,0041	0,9517	0,0021	0,246	0,024	0,244	0,229	0,261	0,169	0,353	10.000	0
		$E_1$	0,9662	0,0018	0,9607	0,0019	0,195	0,019	0,193	0,182	0,205	0,139	0,338	10.000	0
		$E_2$	0,9684	0,0017	0,9636	0,0019	0,195	0,020	0,193	0,182	0,205	0,149	0,371	10.000	0
		$E_3$	0,9670	0,0018	0,9578	0,0020	0,195	0,019	0,192	0,182	0,205	0,056	0,333	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9305	0,0025	0,9282	0,0026	0,234	0,030	0,234	0,214	0,254	0,141	0,344	10.000	0
		Summe	0,0154	0,0012	0,9438	0,0023	0,167	0,012	0,167	0,160	0,175	0,124	0,215	10.000	0
		$E_1$	0,7240	0,0045	0,9585	0,0020	0,129	0,007	0,129	0,125	0,134	0,107	0,170	10.000	0
		$E_2$	0,7177	0,0045	0,9595	0,0020	0,129	0,007	0,129	0,125	0,133	0,106	0,171	10.000	0
		$E_3$	0,7243	0,0045	0,9596	0,0020	0,129	0,007	0,129	0,124	0,133	0,102	0,173	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9325	0,0063	0,9331	0,0062	0,164	0,015	0,164	0,154	0,174	0,110	0,215	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9406	0,0059	0,117	0,006	0,117	0,114	0,121	0,097	0,137	1600	0
		$E_1$	0,3713	0,0121	0,9550	0,0052	0,089	0,003	0,089	0,087	0,091	0,079	0,099	1600	0
		$E_2$	0,3813	0,0121	0,9594	0,0049	0,089	0,003	0,089	0,087	0,091	0,080	0,100	1600	0
		$E_3$	0,3575	0,0120	0,9500	0,0054	0,089	0,003	0,089	0,087	0,091	0,079	0,101	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9388	0,0060	0,9381	0,0060	0,136	0,010	0,136	0,129	0,142	0,098	0,168	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9550	0,0052	0,097	0,004	0,097	0,094	0,100	0,084	0,112	1600	0
		$E_1$	0,2000	0,0100	0,9581	0,0050	0,074	0,002	0,074	0,072	0,075	0,067	0,081	1600	0
		$E_2$	0,1844	0,0097	0,9494	0,0055	0,074	0,002	0,073	0,072	0,075	0,068	0,080	1600	0
		$E_3$	0,1681	0,0093	0,9544	0,0052	0,074	0,002	0,073	0,072	0,075	0,067	0,081	1600	0

Tabelle B.56 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9835	0,0013	0,9947	0,0007	0,345	0,046	0,341	0,312	0,374	0,213	0,585	10.000	0
		Summe	0,0887	0,0028	0,9616	0,0019	0,239	0,021	0,239	0,225	0,253	0,168	0,326	10.000	0
		$E_1$	0,7357	0,0044	0,9539	0,0021	0,177	0,012	0,177	0,169	0,185	0,133	0,225	10.000	0
		$E_2$	0,7427	0,0044	0,9522	0,0021	0,177	0,012	0,177	0,169	0,185	0,138	0,227	10.000	0
		$E_3$	0,7421	0,0044	0,9477	0,0022	0,177	0,012	0,177	0,169	0,185	0,137	0,232	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9467	0,0022	0,9454	0,0023	0,230	0,029	0,231	0,211	0,250	0,140	0,332	10.000	0
		Summe	0,0071	0,0008	0,9500	0,0022	0,165	0,011	0,165	0,158	0,173	0,124	0,208	10.000	0
		$E_1$	0,5858	0,0049	0,9495	0,0022	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,105	0,150	10.000	0
		$E_2$	0,5756	0,0049	0,9489	0,0022	0,124	0,006	0,124	0,121	0,128	0,104	0,149	10.000	0
		$E_3$	0,5845	0,0049	0,9491	0,0022	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,100	0,150	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9413	0,0059	0,9425	0,0058	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,109	0,213	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9419	0,0058	0,117	0,006	0,117	0,113	0,121	0,096	0,135	1600	0
		$E_1$	0,2838	0,0113	0,9525	0,0053	0,088	0,003	0,088	0,085	0,090	0,077	0,097	1600	0
		$E_2$	0,2994	0,0114	0,9481	0,0055	0,088	0,003	0,088	0,086	0,090	0,079	0,097	1600	0
		$E_3$	0,2856	0,0113	0,9444	0,0057	0,088	0,003	0,088	0,086	0,090	0,077	0,098	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,010	0,135	0,129	0,141	0,098	0,166	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9581	0,0050	0,097	0,004	0,097	0,094	0,099	0,084	0,112	1600	0
		$E_1$	0,1569	0,0091	0,9531	0,0053	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,067	0,079	1600	0
		$E_2$	0,1438	0,0088	0,9463	0,0056	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,067	0,079	1600	0
		$E_3$	0,1300	0,0084	0,9438	0,0058	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,067	0,080	1600	0

Tabelle B.56 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9794	0,0014	0,9935	0,0008	0,349	0,046	0,346	0,316	0,378	0,212	0,569	10.000	0
		Summe	0,0759	0,0026	0,9635	0,0019	0,241	0,021	0,240	0,226	0,255	0,165	0,324	10.000	0
		$E_1$	0,7367	0,0044	0,9520	0,0021	0,177	0,012	0,177	0,169	0,185	0,134	0,227	10.000	0
		$E_2$	0,7422	0,0044	0,9525	0,0021	0,177	0,012	0,177	0,169	0,185	0,142	0,228	10.000	0
		$E_3$	0,7454	0,0044	0,9480	0,0022	0,177	0,012	0,177	0,169	0,185	0,138	0,233	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9536	0,0021	0,9530	0,0021	0,232	0,028	0,232	0,213	0,251	0,136	0,331	10.000	0
		Summe	0,0061	0,0008	0,9500	0,0022	0,166	0,011	0,166	0,159	0,173	0,125	0,208	10.000	0
		$E_1$	0,5907	0,0049	0,9488	0,0022	0,124	0,006	0,124	0,121	0,128	0,104	0,149	10.000	0
		$E_2$	0,5784	0,0049	0,9492	0,0022	0,124	0,006	0,124	0,121	0,128	0,105	0,149	10.000	0
		$E_3$	0,5871	0,0049	0,9484	0,0022	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,100	0,152	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,163	0,014	0,163	0,153	0,173	0,111	0,212	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9431	0,0058	0,117	0,006	0,117	0,113	0,121	0,096	0,135	1600	0
		$E_1$	0,2906	0,0114	0,9531	0,0053	0,088	0,003	0,088	0,086	0,090	0,078	0,097	1600	0
		$E_2$	0,3013	0,0115	0,9481	0,0055	0,088	0,003	0,088	0,086	0,090	0,078	0,096	1600	0
		$E_3$	0,2919	0,0114	0,9463	0,0056	0,088	0,003	0,088	0,086	0,090	0,077	0,098	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9494	0,0055	0,9475	0,0056	0,135	0,010	0,135	0,129	0,142	0,098	0,166	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9594	0,0049	0,097	0,004	0,097	0,094	0,099	0,084	0,112	1600	0
		$E_1$	0,1538	0,0090	0,9513	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,066	0,079	1600	0
		$E_2$	0,1425	0,0087	0,9450	0,0057	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,067	0,079	1600	0
		$E_3$	0,1313	0,0084	0,9431	0,0058	0,073	0,002	0,073	0,071	0,074	0,067	0,080	1600	0

Tabelle B.56 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9870	0,0011	0,9951	0,0007	0,347	0,044	0,345	0,316	0,375	0,218	0,563	10.000	0
		Summe	0,1107	0,0031	0,9600	0,0020	0,239	0,018	0,238	0,226	0,251	0,170	0,307	10.000	0
		$E_1$	0,7265	0,0045	0,9533	0,0021	0,176	0,009	0,176	0,170	0,182	0,145	0,218	10.000	0
		$E_2$	0,7357	0,0044	0,9540	0,0021	0,176	0,009	0,176	0,170	0,182	0,145	0,218	10.000	0
		$E_3$	0,7355	0,0044	0,9485	0,0022	0,176	0,009	0,176	0,170	0,182	0,143	0,214	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9404	0,0024	0,9402	0,0024	0,231	0,027	0,232	0,213	0,250	0,142	0,333	10.000	0
		Summe	0,0087	0,0009	0,9488	0,0022	0,165	0,010	0,165	0,159	0,172	0,128	0,202	10.000	0
		$E_1$	0,5766	0,0049	0,9485	0,0022	0,124	0,004	0,124	0,121	0,127	0,109	0,143	10.000	0
		$E_2$	0,5639	0,0050	0,9493	0,0022	0,124	0,004	0,124	0,121	0,127	0,109	0,142	10.000	0
		$E_3$	0,5780	0,0049	0,9506	0,0022	0,124	0,004	0,124	0,121	0,127	0,107	0,141	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9369	0,0061	0,9369	0,0061	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,206	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9406	0,0059	0,117	0,005	0,117	0,113	0,120	0,098	0,136	1600	0
		$E_1$	0,2738	0,0111	0,9544	0,0052	0,088	0,002	0,088	0,086	0,089	0,080	0,096	1600	0
		$E_2$	0,2975	0,0114	0,9469	0,0056	0,088	0,002	0,088	0,086	0,089	0,081	0,095	1600	0
		$E_3$	0,2831	0,0113	0,9456	0,0057	0,088	0,002	0,087	0,086	0,089	0,080	0,095	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,009	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9581	0,0050	0,097	0,003	0,097	0,095	0,099	0,085	0,110	1600	0
		$E_1$	0,1506	0,0089	0,9513	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,068	0,078	1600	0
		$E_2$	0,1400	0,0087	0,9463	0,0056	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,068	0,078	1600	0
		$E_3$	0,1269	0,0083	0,9450	0,0057	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,068	0,078	1600	0

Tabelle B.56 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9873	0,0011	0,9951	0,0007	0,348	0,044	0,346	0,317	0,376	0,219	0,564	10.000	0
		Summe	0,1118	0,0032	0,9603	0,0020	0,239	0,019	0,239	0,227	0,251	0,171	0,308	10.000	0
		$E_1$	0,7273	0,0045	0,9534	0,0021	0,177	0,009	0,176	0,171	0,182	0,146	0,219	10.000	0
		$E_2$	0,7377	0,0044	0,9546	0,0021	0,177	0,009	0,176	0,171	0,183	0,146	0,218	10.000	0
		$E_3$	0,7366	0,0044	0,9488	0,0022	0,177	0,009	0,176	0,171	0,182	0,144	0,214	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9407	0,0024	0,9404	0,0024	0,231	0,027	0,232	0,213	0,250	0,142	0,333	10.000	0
		Summe	0,0088	0,0009	0,9490	0,0022	0,165	0,010	0,166	0,159	0,172	0,128	0,202	10.000	0
		$E_1$	0,5771	0,0049	0,9487	0,0022	0,124	0,004	0,124	0,121	0,127	0,109	0,144	10.000	0
		$E_2$	0,5649	0,0050	0,9498	0,0022	0,124	0,004	0,124	0,121	0,127	0,109	0,142	10.000	0
		$E_3$	0,5785	0,0049	0,9508	0,0022	0,124	0,004	0,124	0,121	0,127	0,107	0,141	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9369	0,0061	0,9375	0,0061	0,163	0,014	0,163	0,153	0,172	0,112	0,207	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9406	0,0059	0,117	0,005	0,117	0,113	0,120	0,098	0,136	1600	0
		$E_1$	0,2744	0,0112	0,9550	0,0052	0,088	0,002	0,088	0,086	0,089	0,080	0,096	1600	0
		$E_2$	0,2981	0,0114	0,9469	0,0056	0,088	0,002	0,088	0,086	0,089	0,081	0,096	1600	0
		$E_3$	0,2844	0,0113	0,9456	0,0057	0,088	0,002	0,088	0,086	0,089	0,080	0,096	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,135	0,009	0,135	0,129	0,141	0,097	0,166	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9581	0,0050	0,097	0,003	0,097	0,095	0,099	0,085	0,110	1600	0
		$E_1$	0,1506	0,0089	0,9513	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,068	0,078	1600	0
		$E_2$	0,1400	0,0087	0,9463	0,0056	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,068	0,078	1600	0
		$E_3$	0,1269	0,0083	0,9450	0,0057	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,068	0,078	1600	0

Tabelle B.56 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Modellbasiert	500	Kombiniert	0,9521	0,0021	0,9818	0,0013	0,348	0,055	0,344	0,309	0,382	0,179	0,589	10.000	0
		Summe	0,0847	0,0028	0,9575	0,0020	0,238	0,026	0,237	0,220	0,255	0,152	0,356	10.000	0
		$E_1$	0,6703	0,0047	0,9322	0,0025	0,165	0,017	0,164	0,153	0,176	0,110	0,235	10.000	0
		$E_2$	0,6764	0,0047	0,9325	0,0025	0,165	0,017	0,164	0,153	0,176	0,104	0,238	10.000	0
		$E_3$	0,6724	0,0047	0,9261	0,0026	0,164	0,017	0,164	0,153	0,175	0,111	0,251	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9472	0,0022	0,9471	0,0022	0,230	0,035	0,228	0,206	0,252	0,114	0,384	10.000	0
		Summe	0,0096	0,0010	0,9466	0,0022	0,167	0,017	0,166	0,155	0,178	0,113	0,269	10.000	0
		$E_1$	0,5237	0,0050	0,9281	0,0026	0,117	0,011	0,116	0,109	0,124	0,075	0,167	10.000	0
		$E_2$	0,5049	0,0050	0,9320	0,0025	0,117	0,011	0,116	0,109	0,124	0,080	0,173	10.000	0
		$E_3$	0,5166	0,0050	0,9256	0,0026	0,117	0,011	0,116	0,109	0,124	0,079	0,163	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9369	0,0061	0,9375	0,0061	0,161	0,021	0,160	0,147	0,175	0,103	0,241	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9400	0,0059	0,118	0,011	0,118	0,110	0,126	0,088	0,158	1600	0
		$E_1$	0,2375	0,0106	0,9344	0,0062	0,083	0,008	0,082	0,077	0,087	0,061	0,117	1600	0
		$E_2$	0,2556	0,0109	0,9288	0,0064	0,082	0,008	0,082	0,077	0,087	0,056	0,121	1600	0
		$E_3$	0,2563	0,0109	0,9225	0,0067	0,082	0,008	0,082	0,077	0,087	0,060	0,108	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9350	0,0062	0,9331	0,0062	0,133	0,015	0,132	0,122	0,142	0,086	0,194	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9544	0,0052	0,098	0,009	0,098	0,092	0,104	0,072	0,133	1600	0
		$E_1$	0,1300	0,0084	0,9244	0,0066	0,068	0,006	0,068	0,064	0,072	0,050	0,090	1600	0
		$E_2$	0,1225	0,0082	0,9188	0,0068	0,068	0,006	0,068	0,064	0,072	0,050	0,090	1600	0
		$E_3$	0,1088	0,0078	0,9225	0,0067	0,068	0,006	0,068	0,064	0,072	0,049	0,096	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

## B.24 Performanz Intervallschätzer - Situation 8

**Tabelle B.57:** Performanz Intervallschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 8.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite		$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$	Min	Max	NSim	Fehler
			Cov	SE	BCCov	SE	MW	SD							
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9512	0,0022	0,9500	0,0022	0,237	0,029	0,237	0,217	0,256	0,143	0,343	10.000	0
		Summe	0,9512	0,0022	0,9502	0,0022	0,237	0,029	0,237	0,217	0,256	0,143	0,343	9995	5
		$E_1$	0,9518	0,0021	0,9519	0,0021	0,186	0,010	0,186	0,179	0,193	0,151	0,229	9995	5
		$E_2$	0,9531	0,0021	0,9532	0,0021	0,164	0,010	0,164	0,157	0,170	0,131	0,203	9995	5
		$E_3$	0,9441	0,0023	0,9442	0,0023	0,136	0,010	0,136	0,129	0,143	0,098	0,178	9995	5
	1000	Kombiniert	0,9129	0,0028	0,9043	0,0029	0,178	0,025	0,173	0,161	0,190	0,101	0,276	10.000	0
		Summe	0,9129	0,0028	0,9042	0,0029	0,178	0,025	0,173	0,161	0,190	0,101	0,276	9999	1
		$E_1$	0,9440	0,0023	0,9439	0,0023	0,137	0,011	0,133	0,129	0,141	0,110	0,179	9999	1
		$E_2$	0,8667	0,0034	0,8821	0,0032	0,118	0,007	0,117	0,113	0,122	0,099	0,152	9999	1
		$E_3$	0,9456	0,0023	0,9427	0,0023	0,097	0,006	0,097	0,093	0,101	0,078	0,123	9999	1
	2000	Kombiniert	0,9413	0,0059	0,9388	0,0060	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		Summe	0,9413	0,0059	0,9388	0,0060	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		$E_1$	0,9488	0,0055	0,9488	0,0055	0,093	0,002	0,093	0,091	0,095	0,086	0,103	1600	0
		$E_2$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,082	0,002	0,082	0,080	0,083	0,073	0,090	1600	0
		$E_3$	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,068	0,002	0,068	0,066	0,069	0,060	0,079	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9481	0,0055	0,9506	0,0054	0,097	0,005	0,097	0,094	0,100	0,080	0,113	1600	0
		Summe	0,9481	0,0055	0,9506	0,0054	0,097	0,005	0,097	0,094	0,100	0,080	0,113	1600	0
		$E_1$	0,9588	0,0050	0,9594	0,0049	0,076	0,002	0,076	0,075	0,077	0,071	0,082	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9500	0,0054	0,067	0,002	0,067	0,066	0,068	0,062	0,073	1600	0
		$E_3$	0,9394	0,0060	0,9400	0,0059	0,055	0,002	0,055	0,054	0,056	0,050	0,062	1600	0

Tabelle B.57 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9378	0,0024	0,9360	0,0024	0,238	0,030	0,238	0,217	0,258	0,136	0,355	10.000	0
		Summe	0,9378	0,0024	0,9360	0,0024	0,238	0,030	0,238	0,217	0,258	0,136	0,356	9995	5
		$E_1$	0,9531	0,0021	0,9534	0,0021	0,188	0,011	0,187	0,180	0,195	0,149	0,239	9995	5
		$E_2$	0,9525	0,0021	0,9532	0,0021	0,165	0,011	0,165	0,158	0,172	0,130	0,206	9995	5
		$E_3$	0,9429	0,0023	0,9431	0,0023	0,137	0,011	0,137	0,130	0,144	0,098	0,180	9995	5
	1000	Kombiniert	0,9122	0,0028	0,8978	0,0030	0,179	0,026	0,174	0,161	0,191	0,099	0,281	10.000	0
		Summe	0,9121	0,0028	0,8979	0,0030	0,179	0,026	0,174	0,161	0,191	0,099	0,281	9999	1
		$E_1$	0,9447	0,0023	0,9452	0,0023	0,138	0,012	0,134	0,129	0,143	0,111	0,185	9999	1
		$E_2$	0,8661	0,0034	0,8814	0,0032	0,119	0,007	0,118	0,114	0,123	0,099	0,150	9999	1
		$E_3$	0,9450	0,0023	0,9424	0,0023	0,098	0,006	0,097	0,093	0,101	0,079	0,124	9999	1
	2000	Kombiniert	0,9400	0,0059	0,9400	0,0059	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		Summe	0,9400	0,0059	0,9400	0,0059	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		$E_1$	0,9494	0,0055	0,9481	0,0055	0,093	0,003	0,093	0,091	0,095	0,085	0,105	1600	0
		$E_2$	0,9575	0,0050	0,9575	0,0050	0,082	0,003	0,082	0,080	0,084	0,072	0,091	1600	0
		$E_3$	0,9550	0,0052	0,9544	0,0052	0,068	0,003	0,068	0,066	0,070	0,060	0,079	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9463	0,0056	0,9469	0,0056	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,115	1600	0
		Summe	0,9463	0,0056	0,9469	0,0056	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,115	1600	0
		$E_1$	0,9600	0,0049	0,9606	0,0049	0,076	0,002	0,076	0,075	0,077	0,069	0,083	1600	0
		$E_2$	0,9506	0,0054	0,9550	0,0052	0,067	0,002	0,067	0,066	0,068	0,061	0,073	1600	0
		$E_3$	0,9388	0,0060	0,9394	0,0060	0,055	0,002	0,055	0,054	0,057	0,050	0,062	1600	0

Tabelle B.57 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9346	0,0025	0,9331	0,0025	0,242	0,032	0,242	0,220	0,263	0,137	0,369	10.000	0
		Summe	0,9345	0,0025	0,9331	0,0025	0,242	0,031	0,242	0,220	0,263	0,137	0,369	9995	5
		$E_1$	0,9545	0,0021	0,9545	0,0021	0,191	0,012	0,191	0,183	0,199	0,150	0,249	9995	5
		$E_2$	0,9658	0,0018	0,9647	0,0018	0,175	0,013	0,174	0,165	0,183	0,136	0,344	9995	5
		$E_3$	0,9552	0,0021	0,9543	0,0021	0,164	0,022	0,161	0,150	0,175	0,008	0,291	9994	6
	1000	Kombiniert	0,9217	0,0027	0,9009	0,0030	0,180	0,027	0,175	0,162	0,193	0,099	0,289	10.000	0
		Summe	0,9218	0,0027	0,9009	0,0030	0,180	0,027	0,175	0,162	0,193	0,099	0,289	9999	1
		$E_1$	0,9504	0,0022	0,9461	0,0023	0,139	0,012	0,135	0,130	0,144	0,112	0,188	9999	1
		$E_2$	0,9133	0,0028	0,9072	0,0029	0,123	0,009	0,121	0,116	0,127	0,101	0,176	9999	1
		$E_3$	0,9480	0,0022	0,9594	0,0020	0,106	0,008	0,105	0,100	0,110	0,082	0,186	9999	1
	2000	Kombiniert	0,9394	0,0060	0,9394	0,0060	0,119	0,008	0,119	0,114	0,125	0,093	0,145	1600	0
		Summe	0,9394	0,0060	0,9394	0,0060	0,119	0,008	0,119	0,114	0,125	0,093	0,145	1600	0
		$E_1$	0,9488	0,0055	0,9513	0,0054	0,094	0,003	0,094	0,092	0,095	0,085	0,106	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9525	0,0053	0,083	0,003	0,083	0,081	0,085	0,073	0,092	1600	0
		$E_3$	0,9638	0,0047	0,9638	0,0047	0,070	0,003	0,070	0,068	0,072	0,062	0,082	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9463	0,0056	0,9481	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,115	1600	0
		Summe	0,9463	0,0056	0,9481	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,115	1600	0
		$E_1$	0,9588	0,0050	0,9588	0,0050	0,076	0,002	0,076	0,075	0,078	0,070	0,083	1600	0
		$E_2$	0,9544	0,0052	0,9525	0,0053	0,067	0,002	0,067	0,066	0,069	0,062	0,073	1600	0
		$E_3$	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,057	0,002	0,057	0,056	0,058	0,051	0,064	1600	0

Tabelle B.57 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9624	0,0019	0,9609	0,0019	0,238	0,030	0,238	0,217	0,258	0,136	0,355	10.000	0
		Summe	0,9624	0,0019	0,9610	0,0019	0,238	0,030	0,238	0,217	0,258	0,136	0,356	10.000	0
		$E_1$	0,9540	0,0021	0,9541	0,0021	0,188	0,011	0,187	0,180	0,195	0,149	0,239	10.000	0
		$E_2$	0,9508	0,0022	0,9512	0,0022	0,165	0,011	0,165	0,158	0,172	0,130	0,206	10.000	0
		$E_3$	0,9470	0,0022	0,9468	0,0022	0,137	0,011	0,137	0,130	0,144	0,098	0,180	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9135	0,0028	0,9095	0,0029	0,179	0,026	0,174	0,161	0,191	0,099	0,281	10.000	0
		Summe	0,9135	0,0028	0,9095	0,0029	0,179	0,026	0,174	0,161	0,191	0,099	0,281	10.000	0
		$E_1$	0,9457	0,0023	0,9455	0,0023	0,138	0,012	0,134	0,129	0,143	0,111	0,185	10.000	0
		$E_2$	0,8694	0,0034	0,8852	0,0032	0,119	0,007	0,118	0,114	0,123	0,099	0,150	10.000	0
		$E_3$	0,9440	0,0023	0,9452	0,0023	0,098	0,006	0,097	0,093	0,101	0,079	0,124	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9413	0,0059	0,9450	0,0057	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		Summe	0,9413	0,0059	0,9450	0,0057	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		$E_1$	0,9500	0,0054	0,9475	0,0056	0,093	0,003	0,093	0,091	0,095	0,085	0,105	1600	0
		$E_2$	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,082	0,003	0,082	0,080	0,084	0,072	0,091	1600	0
		$E_3$	0,9563	0,0051	0,9563	0,0051	0,068	0,003	0,068	0,066	0,070	0,060	0,079	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9525	0,0053	0,9525	0,0053	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,115	1600	0
		Summe	0,9525	0,0053	0,9525	0,0053	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,115	1600	0
		$E_1$	0,9594	0,0049	0,9594	0,0049	0,076	0,002	0,076	0,075	0,077	0,069	0,083	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9525	0,0053	0,067	0,002	0,067	0,066	0,068	0,061	0,073	1600	0
		$E_3$	0,9425	0,0058	0,9413	0,0059	0,055	0,002	0,055	0,054	0,057	0,050	0,062	1600	0

Tabelle B.57 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9677	0,0018	0,9675	0,0018	0,240	0,030	0,240	0,219	0,260	0,143	0,363	10.000	0
		Summe	0,9716	0,0018	0,9710	0,0019	0,236	0,029	0,237	0,216	0,256	0,143	0,341	8125	1875
		$E_1$	0,9520	0,0024	0,9519	0,0024	0,187	0,011	0,187	0,179	0,195	0,150	0,236	8125	1875
		$E_2$	0,9540	0,0023	0,9542	0,0023	0,165	0,011	0,165	0,158	0,172	0,127	0,205	8125	1875
		$E_3$	0,9575	0,0022	0,9583	0,0022	0,138	0,011	0,137	0,130	0,144	0,098	0,179	8125	1875
	1000	Kombiniert	0,9128	0,0028	0,9129	0,0028	0,179	0,026	0,174	0,162	0,192	0,102	0,281	10.000	0
		Summe	0,9368	0,0026	0,9248	0,0028	0,174	0,021	0,171	0,160	0,184	0,102	0,279	8646	1354
		$E_1$	0,9456	0,0024	0,9444	0,0025	0,135	0,010	0,133	0,129	0,139	0,112	0,185	8646	1354
		$E_2$	0,9098	0,0031	0,9097	0,0031	0,118	0,007	0,117	0,113	0,122	0,099	0,150	8646	1354
		$E_3$	0,9399	0,0026	0,9426	0,0025	0,097	0,006	0,097	0,093	0,101	0,079	0,125	8646	1354
	2000	Kombiniert	0,9444	0,0057	0,9494	0,0055	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		Summe	0,9443	0,0057	0,9493	0,0055	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1599	1
		$E_1$	0,9506	0,0054	0,9506	0,0054	0,093	0,003	0,093	0,091	0,095	0,085	0,106	1599	1
		$E_2$	0,9562	0,0051	0,9556	0,0052	0,082	0,003	0,082	0,080	0,084	0,072	0,091	1599	1
		$E_3$	0,9543	0,0052	0,9543	0,0052	0,068	0,003	0,068	0,066	0,070	0,060	0,079	1599	1
	3000	Kombiniert	0,9538	0,0053	0,9538	0,0053	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,115	1600	0
		Summe	0,9538	0,0053	0,9538	0,0053	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,115	1600	0
		$E_1$	0,9594	0,0049	0,9594	0,0049	0,076	0,002	0,076	0,075	0,077	0,069	0,083	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9519	0,0054	0,067	0,002	0,067	0,066	0,068	0,061	0,073	1600	0
		$E_3$	0,9394	0,0060	0,9375	0,0061	0,055	0,002	0,055	0,054	0,057	0,050	0,062	1600	0

Tabelle B.57 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9549	0,0021	0,9529	0,0021	0,239	0,028	0,240	0,220	0,258	0,154	0,334	10.000	0
		Summe	0,9548	0,0021	0,9529	0,0021	0,239	0,028	0,240	0,220	0,258	0,154	0,334	9988	12
		$E_1$	0,9545	0,0021	0,9543	0,0021	0,188	0,008	0,187	0,182	0,193	0,162	0,225	9988	12
		$E_2$	0,9525	0,0021	0,9530	0,0021	0,165	0,008	0,165	0,159	0,170	0,139	0,200	9988	12
		$E_3$	0,9455	0,0023	0,9457	0,0023	0,137	0,009	0,137	0,131	0,143	0,102	0,171	9988	12
	1000	Kombiniert	0,9142	0,0028	0,9065	0,0029	0,179	0,025	0,174	0,162	0,191	0,100	0,282	10.000	0
		Summe	0,9143	0,0028	0,9066	0,0029	0,179	0,025	0,174	0,162	0,191	0,100	0,282	9992	8
		$E_1$	0,9451	0,0023	0,9452	0,0023	0,137	0,011	0,134	0,130	0,140	0,114	0,177	9992	8
		$E_2$	0,8680	0,0034	0,8844	0,0032	0,119	0,006	0,117	0,114	0,122	0,102	0,149	9992	8
		$E_3$	0,9452	0,0023	0,9450	0,0023	0,098	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,121	9992	8
	2000	Kombiniert	0,9419	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,144	1600	0
		Summe	0,9419	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,144	1600	0
		$E_1$	0,9494	0,0055	0,9475	0,0056	0,093	0,002	0,093	0,092	0,095	0,087	0,101	1600	0
		$E_2$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,082	0,002	0,082	0,081	0,083	0,075	0,089	1600	0
		$E_3$	0,9550	0,0052	0,9556	0,0051	0,068	0,002	0,068	0,066	0,070	0,061	0,076	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9475	0,0056	0,9481	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,100	0,081	0,113	1600	0
		Summe	0,9475	0,0056	0,9481	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,100	0,081	0,113	1600	0
		$E_1$	0,9600	0,0049	0,9600	0,0049	0,076	0,001	0,076	0,075	0,077	0,072	0,081	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9506	0,0054	0,067	0,001	0,067	0,066	0,068	0,062	0,072	1600	0
		$E_3$	0,9419	0,0058	0,9413	0,0059	0,055	0,001	0,055	0,055	0,056	0,050	0,061	1600	0

Tabelle B.57 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9555	0,0021	0,9536	0,0021	0,239	0,028	0,240	0,221	0,258	0,155	0,335	10.000	0
		Summe	0,9554	0,0021	0,9535	0,0021	0,239	0,028	0,240	0,221	0,258	0,155	0,335	9988	12
		$E_1$	0,9547	0,0021	0,9548	0,0021	0,188	0,008	0,188	0,182	0,194	0,163	0,226	9988	12
		$E_2$	0,9530	0,0021	0,9533	0,0021	0,165	0,008	0,165	0,160	0,171	0,139	0,200	9988	12
		$E_3$	0,9463	0,0023	0,9459	0,0023	0,137	0,009	0,137	0,131	0,143	0,102	0,172	9988	12
	1000	Kombiniert	0,9147	0,0028	0,9069	0,0029	0,179	0,025	0,174	0,162	0,191	0,100	0,282	10.000	0
		Summe	0,9148	0,0028	0,9070	0,0029	0,179	0,025	0,174	0,162	0,191	0,100	0,282	9992	8
		$E_1$	0,9452	0,0023	0,9454	0,0023	0,138	0,011	0,134	0,130	0,140	0,114	0,178	9992	8
		$E_2$	0,8687	0,0034	0,8847	0,0032	0,119	0,006	0,117	0,114	0,122	0,102	0,150	9992	8
		$E_3$	0,9456	0,0023	0,9451	0,0023	0,098	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,121	9992	8
	2000	Kombiniert	0,9419	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,144	1600	0
		Summe	0,9419	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,144	1600	0
		$E_1$	0,9500	0,0054	0,9475	0,0056	0,093	0,002	0,093	0,092	0,095	0,087	0,101	1600	0
		$E_2$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,082	0,002	0,082	0,081	0,083	0,075	0,089	1600	0
		$E_3$	0,9563	0,0051	0,9563	0,0051	0,068	0,002	0,068	0,066	0,070	0,061	0,076	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9481	0,0055	0,9494	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,113	1600	0
		Summe	0,9481	0,0055	0,9494	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,113	1600	0
		$E_1$	0,9600	0,0049	0,9600	0,0049	0,076	0,001	0,076	0,075	0,077	0,072	0,081	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9506	0,0054	0,067	0,001	0,067	0,066	0,068	0,062	0,072	1600	0
		$E_3$	0,9419	0,0058	0,9413	0,0059	0,055	0,001	0,055	0,055	0,056	0,050	0,061	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

**Tabelle B.58:** Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 8.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9523	0,0021	0,9504	0,0022	0,237	0,029	0,237	0,217	0,256	0,148	0,352	10.000	0
		Summe	0,9523	0,0021	0,9504	0,0022	0,237	0,029	0,237	0,217	0,256	0,148	0,352	10.000	0
		$E_1$	0,9533	0,0021	0,9537	0,0021	0,186	0,010	0,186	0,179	0,193	0,151	0,227	10.000	0
		$E_2$	0,9505	0,0022	0,9508	0,0022	0,164	0,010	0,164	0,157	0,170	0,134	0,208	10.000	0
		$E_3$	0,9434	0,0023	0,9438	0,0023	0,136	0,010	0,136	0,129	0,143	0,099	0,176	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9129	0,0028	0,9046	0,0029	0,178	0,026	0,173	0,161	0,190	0,101	0,281	10.000	0
		Summe	0,9129	0,0028	0,9046	0,0029	0,178	0,026	0,173	0,161	0,190	0,101	0,281	10.000	0
		$E_1$	0,9442	0,0023	0,9455	0,0023	0,137	0,011	0,133	0,129	0,141	0,113	0,180	10.000	0
		$E_2$	0,8664	0,0034	0,8831	0,0032	0,118	0,007	0,117	0,113	0,122	0,101	0,151	10.000	0
		$E_3$	0,9437	0,0023	0,9432	0,0023	0,097	0,006	0,097	0,093	0,101	0,077	0,122	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9394	0,0060	0,9388	0,0060	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		Summe	0,9394	0,0060	0,9388	0,0060	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		$E_1$	0,9488	0,0055	0,9475	0,0056	0,093	0,003	0,093	0,091	0,095	0,085	0,101	1600	0
		$E_2$	0,9550	0,0052	0,9550	0,0052	0,082	0,002	0,082	0,080	0,083	0,073	0,090	1600	0
		$E_3$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,068	0,002	0,068	0,066	0,070	0,060	0,076	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9506	0,0054	0,9488	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,100	0,081	0,112	1600	0
		Summe	0,9506	0,0054	0,9488	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,100	0,081	0,112	1600	0
		$E_1$	0,9588	0,0050	0,9588	0,0050	0,076	0,002	0,076	0,075	0,077	0,070	0,082	1600	0
		$E_2$	0,9500	0,0054	0,9500	0,0054	0,067	0,002	0,067	0,066	0,068	0,062	0,073	1600	0
		$E_3$	0,9413	0,0059	0,9406	0,0059	0,055	0,002	0,055	0,054	0,056	0,050	0,061	1600	0

Tabelle B.58 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9381	0,0024	0,9363	0,0024	0,238	0,030	0,238	0,217	0,258	0,149	0,355	10.000	0
		Summe	0,9381	0,0024	0,9363	0,0024	0,238	0,030	0,238	0,217	0,258	0,149	0,355	10.000	0
		$E_1$	0,9534	0,0021	0,9537	0,0021	0,188	0,012	0,188	0,180	0,196	0,145	0,237	10.000	0
		$E_2$	0,9518	0,0021	0,9522	0,0021	0,165	0,011	0,165	0,158	0,172	0,129	0,213	10.000	0
		$E_3$	0,9425	0,0023	0,9426	0,0023	0,137	0,011	0,137	0,130	0,144	0,097	0,182	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9106	0,0029	0,8988	0,0030	0,179	0,026	0,173	0,161	0,191	0,103	0,287	10.000	0
		Summe	0,9106	0,0029	0,8988	0,0030	0,179	0,026	0,173	0,161	0,191	0,103	0,287	10.000	0
		$E_1$	0,9437	0,0023	0,9449	0,0023	0,137	0,012	0,134	0,129	0,143	0,110	0,182	10.000	0
		$E_2$	0,8651	0,0034	0,8834	0,0032	0,119	0,007	0,118	0,114	0,123	0,099	0,150	10.000	0
		$E_3$	0,9452	0,0023	0,9431	0,0023	0,098	0,006	0,097	0,094	0,101	0,076	0,124	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9394	0,0060	0,9400	0,0059	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,092	0,141	1600	0
		Summe	0,9394	0,0060	0,9400	0,0059	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,092	0,141	1600	0
		$E_1$	0,9500	0,0054	0,9475	0,0056	0,093	0,003	0,093	0,091	0,095	0,085	0,104	1600	0
		$E_2$	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,082	0,003	0,082	0,080	0,084	0,073	0,090	1600	0
		$E_3$	0,9538	0,0053	0,9544	0,0052	0,068	0,003	0,068	0,066	0,070	0,060	0,077	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9456	0,0057	0,9481	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,113	1600	0
		Summe	0,9456	0,0057	0,9481	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,113	1600	0
		$E_1$	0,9600	0,0049	0,9600	0,0049	0,076	0,002	0,076	0,075	0,077	0,070	0,083	1600	0
		$E_2$	0,9506	0,0054	0,9488	0,0055	0,067	0,002	0,067	0,066	0,068	0,061	0,073	1600	0
		$E_3$	0,9425	0,0058	0,9406	0,0059	0,055	0,002	0,055	0,054	0,057	0,049	0,062	1600	0

Tabelle B.58 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9335	0,0025	0,9321	0,0025	0,242	0,031	0,242	0,220	0,263	0,150	0,371	10.000	0
		Summe	0,9335	0,0025	0,9321	0,0025	0,242	0,031	0,242	0,220	0,263	0,150	0,371	10.000	0
		$E_1$	0,9560	0,0021	0,9561	0,0020	0,191	0,013	0,191	0,183	0,200	0,146	0,249	10.000	0
		$E_2$	0,9643	0,0019	0,9632	0,0019	0,175	0,013	0,174	0,165	0,183	0,137	0,238	10.000	0
		$E_3$	0,9557	0,0021	0,9545	0,0021	0,164	0,022	0,161	0,150	0,175	0,008	0,325	9999	1
	1000	Kombiniert	0,9203	0,0027	0,8991	0,0030	0,180	0,027	0,175	0,162	0,193	0,105	0,297	10.000	0
		Summe	0,9203	0,0027	0,8991	0,0030	0,180	0,027	0,175	0,162	0,193	0,105	0,297	10.000	0
		$E_1$	0,9508	0,0022	0,9453	0,0023	0,139	0,012	0,135	0,130	0,144	0,110	0,186	10.000	0
		$E_2$	0,9131	0,0028	0,9076	0,0029	0,122	0,009	0,121	0,116	0,127	0,101	0,174	10.000	0
		$E_3$	0,9474	0,0022	0,9586	0,0020	0,106	0,007	0,105	0,101	0,110	0,078	0,156	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9400	0,0059	0,9425	0,0058	0,119	0,008	0,119	0,114	0,125	0,092	0,142	1600	0
		Summe	0,9400	0,0059	0,9425	0,0058	0,119	0,008	0,119	0,114	0,125	0,092	0,142	1600	0
		$E_1$	0,9513	0,0054	0,9513	0,0054	0,094	0,003	0,094	0,092	0,096	0,085	0,105	1600	0
		$E_2$	0,9563	0,0051	0,9556	0,0051	0,083	0,003	0,083	0,081	0,085	0,073	0,092	1600	0
		$E_3$	0,9631	0,0047	0,9631	0,0047	0,070	0,003	0,070	0,068	0,072	0,062	0,079	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9475	0,0056	0,9469	0,0056	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,113	1600	0
		Summe	0,9475	0,0056	0,9469	0,0056	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,113	1600	0
		$E_1$	0,9575	0,0050	0,9569	0,0051	0,076	0,002	0,076	0,075	0,078	0,071	0,084	1600	0
		$E_2$	0,9538	0,0053	0,9550	0,0052	0,067	0,002	0,067	0,066	0,069	0,061	0,074	1600	0
		$E_3$	0,9431	0,0058	0,9425	0,0058	0,057	0,002	0,057	0,056	0,058	0,050	0,062	1600	0

Tabelle B.58 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9611	0,0019	0,9607	0,0019	0,238	0,030	0,238	0,217	0,258	0,149	0,355	10.000	0
		Summe	0,9611	0,0019	0,9607	0,0019	0,238	0,030	0,238	0,217	0,258	0,149	0,355	10.000	0
		$E_1$	0,9535	0,0021	0,9537	0,0021	0,188	0,012	0,188	0,180	0,196	0,145	0,237	10.000	0
		$E_2$	0,9517	0,0021	0,9520	0,0021	0,165	0,011	0,165	0,158	0,172	0,129	0,213	10.000	0
		$E_3$	0,9474	0,0022	0,9478	0,0022	0,137	0,011	0,137	0,130	0,144	0,097	0,182	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9149	0,0028	0,9099	0,0029	0,179	0,026	0,173	0,161	0,191	0,103	0,287	10.000	0
		Summe	0,9149	0,0028	0,9099	0,0029	0,179	0,026	0,173	0,161	0,191	0,103	0,287	10.000	0
		$E_1$	0,9450	0,0023	0,9454	0,0023	0,137	0,012	0,134	0,129	0,143	0,110	0,182	10.000	0
		$E_2$	0,8689	0,0034	0,8842	0,0032	0,119	0,007	0,118	0,114	0,123	0,099	0,150	10.000	0
		$E_3$	0,9444	0,0023	0,9444	0,0023	0,098	0,006	0,097	0,094	0,101	0,076	0,124	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9438	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,092	0,141	1600	0
		Summe	0,9438	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,092	0,141	1600	0
		$E_1$	0,9488	0,0055	0,9488	0,0055	0,093	0,003	0,093	0,091	0,095	0,085	0,104	1600	0
		$E_2$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,082	0,003	0,082	0,080	0,084	0,073	0,090	1600	0
		$E_3$	0,9550	0,0052	0,9544	0,0052	0,068	0,003	0,068	0,066	0,070	0,060	0,077	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9531	0,0053	0,9544	0,0052	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,113	1600	0
		Summe	0,9531	0,0053	0,9544	0,0052	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,113	1600	0
		$E_1$	0,9613	0,0048	0,9613	0,0048	0,076	0,002	0,076	0,075	0,077	0,070	0,083	1600	0
		$E_2$	0,9531	0,0053	0,9531	0,0053	0,067	0,002	0,067	0,066	0,068	0,061	0,073	1600	0
		$E_3$	0,9388	0,0060	0,9394	0,0060	0,055	0,002	0,055	0,054	0,057	0,049	0,062	1600	0

Tabelle B.58 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9682	0,0018	0,9679	0,0018	0,240	0,029	0,240	0,220	0,259	0,154	0,361	10.000	0
		Summe	0,9682	0,0018	0,9678	0,0018	0,240	0,029	0,240	0,220	0,260	0,154	0,361	10.000	0
		$E_1$	0,9545	0,0021	0,9544	0,0021	0,188	0,012	0,188	0,180	0,196	0,146	0,244	10.000	0
		$E_2$	0,9526	0,0021	0,9527	0,0021	0,165	0,011	0,165	0,158	0,172	0,129	0,211	10.000	0
		$E_3$	0,9489	0,0022	0,9488	0,0022	0,137	0,011	0,137	0,130	0,144	0,099	0,180	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9132	0,0028	0,9147	0,0028	0,179	0,026	0,174	0,161	0,192	0,107	0,288	10.000	0
		Summe	0,9132	0,0028	0,9146	0,0028	0,179	0,026	0,174	0,161	0,192	0,107	0,288	10.000	0
		$E_1$	0,9436	0,0023	0,9453	0,0023	0,138	0,012	0,134	0,129	0,143	0,110	0,182	10.000	0
		$E_2$	0,8727	0,0033	0,8867	0,0032	0,119	0,007	0,118	0,114	0,123	0,099	0,150	10.000	0
		$E_3$	0,9441	0,0023	0,9435	0,0023	0,098	0,006	0,097	0,094	0,102	0,077	0,124	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		Summe	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,093	0,144	1600	0
		$E_1$	0,9456	0,0057	0,9481	0,0055	0,093	0,003	0,093	0,091	0,095	0,085	0,103	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9525	0,0053	0,082	0,003	0,082	0,080	0,084	0,073	0,091	1600	0
		$E_3$	0,9575	0,0050	0,9581	0,0050	0,068	0,003	0,068	0,066	0,070	0,061	0,077	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9563	0,0051	0,9544	0,0052	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,113	1600	0
		Summe	0,9563	0,0051	0,9544	0,0052	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,113	1600	0
		$E_1$	0,9613	0,0048	0,9613	0,0048	0,076	0,002	0,076	0,075	0,077	0,070	0,083	1600	0
		$E_2$	0,9544	0,0052	0,9525	0,0053	0,067	0,002	0,067	0,066	0,068	0,061	0,073	1600	0
		$E_3$	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,055	0,002	0,055	0,054	0,057	0,049	0,061	1600	0

Tabelle B.58 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9549	0,0021	0,9529	0,0021	0,239	0,028	0,240	0,220	0,258	0,154	0,334	10.000	0
		Summe	0,9549	0,0021	0,9529	0,0021	0,239	0,028	0,240	0,220	0,258	0,154	0,334	10.000	0
		$E_1$	0,9546	0,0021	0,9544	0,0021	0,188	0,008	0,187	0,182	0,193	0,162	0,225	10.000	0
		$E_2$	0,9525	0,0021	0,9531	0,0021	0,165	0,008	0,165	0,159	0,170	0,139	0,200	10.000	0
		$E_3$	0,9455	0,0023	0,9457	0,0023	0,137	0,009	0,137	0,131	0,143	0,102	0,171	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9142	0,0028	0,9065	0,0029	0,179	0,025	0,174	0,162	0,191	0,100	0,282	10.000	0
		Summe	0,9142	0,0028	0,9065	0,0029	0,179	0,025	0,174	0,162	0,191	0,100	0,282	10.000	0
		$E_1$	0,9450	0,0023	0,9451	0,0023	0,137	0,011	0,134	0,130	0,140	0,114	0,177	10.000	0
		$E_2$	0,8676	0,0034	0,8842	0,0032	0,119	0,006	0,117	0,114	0,122	0,102	0,149	10.000	0
		$E_3$	0,9452	0,0023	0,9450	0,0023	0,098	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,121	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9419	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,144	1600	0
		Summe	0,9419	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,144	1600	0
		$E_1$	0,9494	0,0055	0,9475	0,0056	0,093	0,002	0,093	0,092	0,095	0,087	0,101	1600	0
		$E_2$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,082	0,002	0,082	0,081	0,083	0,075	0,089	1600	0
		$E_3$	0,9550	0,0052	0,9556	0,0051	0,068	0,002	0,068	0,066	0,070	0,061	0,076	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9475	0,0056	0,9481	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,100	0,081	0,113	1600	0
		Summe	0,9475	0,0056	0,9481	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,100	0,081	0,113	1600	0
		$E_1$	0,9600	0,0049	0,9600	0,0049	0,076	0,001	0,076	0,075	0,077	0,072	0,081	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9506	0,0054	0,067	0,001	0,067	0,066	0,068	0,062	0,072	1600	0
		$E_3$	0,9419	0,0058	0,9413	0,0059	0,055	0,001	0,055	0,055	0,056	0,050	0,061	1600	0

Tabelle B.58 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9555	0,0021	0,9536	0,0021	0,239	0,028	0,240	0,221	0,258	0,155	0,335	10.000	0
		Summe	0,9555	0,0021	0,9536	0,0021	0,239	0,028	0,240	0,221	0,258	0,155	0,335	10.000	0
		$E_1$	0,9548	0,0021	0,9549	0,0021	0,188	0,008	0,188	0,182	0,194	0,163	0,226	10.000	0
		$E_2$	0,9530	0,0021	0,9533	0,0021	0,165	0,008	0,165	0,160	0,171	0,139	0,200	10.000	0
		$E_3$	0,9463	0,0023	0,9460	0,0023	0,137	0,009	0,137	0,131	0,143	0,102	0,172	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9147	0,0028	0,9069	0,0029	0,179	0,025	0,174	0,162	0,191	0,100	0,282	10.000	0
		Summe	0,9147	0,0028	0,9069	0,0029	0,179	0,025	0,174	0,162	0,191	0,100	0,282	10.000	0
		$E_1$	0,9451	0,0023	0,9453	0,0023	0,138	0,011	0,134	0,130	0,140	0,114	0,178	10.000	0
		$E_2$	0,8683	0,0034	0,8845	0,0032	0,119	0,006	0,117	0,114	0,122	0,102	0,150	10.000	0
		$E_3$	0,9456	0,0023	0,9451	0,0023	0,098	0,005	0,097	0,094	0,101	0,078	0,121	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9419	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,144	1600	0
		Summe	0,9419	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,144	1600	0
		$E_1$	0,9500	0,0054	0,9475	0,0056	0,093	0,002	0,093	0,092	0,095	0,087	0,101	1600	0
		$E_2$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,082	0,002	0,082	0,081	0,083	0,075	0,089	1600	0
		$E_3$	0,9563	0,0051	0,9563	0,0051	0,068	0,002	0,068	0,066	0,070	0,061	0,076	1600h	0
	3000	Kombiniert	0,9481	0,0055	0,9494	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,113	1600	0
		Summe	0,9481	0,0055	0,9494	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,113	1600	0
		$E_1$	0,9600	0,0049	0,9600	0,0049	0,076	0,001	0,076	0,075	0,077	0,072	0,081	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9506	0,0054	0,067	0,001	0,067	0,066	0,068	0,062	0,072	1600	0
		$E_3$	0,9419	0,0058	0,9413	0,0059	0,055	0,001	0,055	0,055	0,056	0,050	0,061	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

**Tabelle B.59:** Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 8.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9511	0,0022	0,9503	0,0022	0,237	0,029	0,237	0,217	0,256	0,153	0,356	10.000	0
		Summe	0,1055	0,0031	0,9487	0,0022	0,196	0,015	0,196	0,186	0,206	0,138	0,251	10.000	0
		$E_1$	0,8705	0,0034	0,9511	0,0022	0,177	0,009	0,177	0,171	0,183	0,144	0,214	10.000	0
		$E_2$	0,5467	0,0050	0,9450	0,0023	0,144	0,009	0,144	0,138	0,149	0,109	0,180	10.000	0
		$E_3$	0,5899	0,0049	0,9456	0,0023	0,111	0,008	0,111	0,106	0,117	0,077	0,146	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9128	0,0028	0,9046	0,0029	0,178	0,025	0,173	0,161	0,190	0,101	0,283	10.000	0
		Summe	0,2122	0,0041	0,6530	0,0048	0,134	0,012	0,136	0,128	0,142	0,069	0,171	10.000	0
		$E_1$	0,8225	0,0038	0,9376	0,0024	0,126	0,005	0,126	0,123	0,129	0,111	0,149	10.000	0
		$E_2$	0,3843	0,0049	0,9238	0,0027	0,102	0,005	0,102	0,099	0,105	0,085	0,123	10.000	0
		$E_3$	0,3179	0,0047	0,5852	0,0049	0,081	0,006	0,080	0,077	0,085	0,062	0,106	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9413	0,0059	0,9438	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,141	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9463	0,0056	0,098	0,004	0,098	0,095	0,100	0,084	0,111	1600	0
		$E_1$	0,6550	0,0119	0,9475	0,0056	0,088	0,002	0,088	0,087	0,090	0,081	0,095	1600	0
		$E_2$	0,0444	0,0051	0,9538	0,0053	0,072	0,002	0,072	0,070	0,073	0,064	0,078	1600	0
		$E_3$	0,0788	0,0067	0,9544	0,0052	0,056	0,002	0,056	0,054	0,057	0,049	0,062	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9475	0,0056	0,9475	0,0056	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,080	0,115	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9444	0,0057	0,080	0,003	0,080	0,078	0,081	0,069	0,089	1600	0
		$E_1$	0,4738	0,0125	0,9469	0,0056	0,072	0,001	0,072	0,071	0,073	0,068	0,077	1600	0
		$E_2$	0,0056	0,0019	0,9569	0,0051	0,059	0,001	0,059	0,058	0,059	0,054	0,064	1600	0
		$E_3$	0,0213	0,0036	0,9388	0,0060	0,045	0,001	0,045	0,044	0,046	0,040	0,050	1600	0

Tabelle B.59 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9352	0,0025	0,9352	0,0025	0,238	0,030	0,238	0,218	0,258	0,146	0,375	10.000	0
		Summe	0,1281	0,0033	0,9467	0,0022	0,197	0,016	0,197	0,186	0,208	0,136	0,266	10.000	0
		$E_1$	0,8690	0,0034	0,9513	0,0022	0,178	0,010	0,178	0,172	0,185	0,143	0,223	10.000	0
		$E_2$	0,5384	0,0050	0,9445	0,0023	0,145	0,010	0,145	0,138	0,151	0,110	0,183	10.000	0
		$E_3$	0,5722	0,0049	0,9445	0,0023	0,112	0,009	0,112	0,106	0,118	0,081	0,152	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9110	0,0028	0,8992	0,0030	0,178	0,026	0,173	0,161	0,191	0,098	0,281	10.000	0
		Summe	0,2108	0,0041	0,6576	0,0047	0,134	0,012	0,136	0,128	0,142	0,067	0,170	10.000	0
		$E_1$	0,8211	0,0038	0,9383	0,0024	0,127	0,006	0,126	0,123	0,130	0,110	0,152	10.000	0
		$E_2$	0,3777	0,0048	0,9229	0,0027	0,103	0,005	0,103	0,099	0,106	0,085	0,124	10.000	0
		$E_3$	0,3165	0,0047	0,5792	0,0049	0,081	0,006	0,080	0,077	0,085	0,062	0,110	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9400	0,0059	0,9394	0,0060	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,094	0,142	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9431	0,0058	0,098	0,004	0,098	0,095	0,101	0,084	0,112	1600	0
		$E_1$	0,6519	0,0119	0,9463	0,0056	0,088	0,002	0,088	0,087	0,090	0,080	0,098	1600	0
		$E_2$	0,0431	0,0051	0,9525	0,0053	0,072	0,002	0,072	0,070	0,073	0,064	0,079	1600	0
		$E_3$	0,0775	0,0067	0,9550	0,0052	0,056	0,002	0,056	0,054	0,057	0,049	0,063	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9469	0,0056	0,9456	0,0057	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,079	0,113	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9450	0,0057	0,080	0,003	0,080	0,078	0,082	0,069	0,089	1600	0
		$E_1$	0,4763	0,0125	0,9444	0,0057	0,072	0,002	0,072	0,071	0,073	0,066	0,078	1600	0
		$E_2$	0,0056	0,0019	0,9600	0,0049	0,059	0,002	0,059	0,058	0,060	0,054	0,064	1600	0
		$E_3$	0,0213	0,0036	0,9381	0,0060	0,045	0,002	0,045	0,044	0,046	0,040	0,051	1600	0

Tabelle B.59 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9336	0,0025	0,9318	0,0025	0,242	0,032	0,242	0,221	0,263	0,147	0,406	10.000	0
		Summe	0,1724	0,0038	0,9474	0,0022	0,200	0,017	0,199	0,188	0,211	0,137	0,275	10.000	0
		$E_1$	0,9211	0,0027	0,9552	0,0021	0,181	0,011	0,181	0,174	0,188	0,145	0,232	10.000	0
		$E_2$	0,8175	0,0039	0,9640	0,0019	0,157	0,014	0,156	0,148	0,164	0,117	0,270	10.000	0
		$E_3$	0,9246	0,0027	0,9280	0,0026	0,140	0,026	0,140	0,128	0,154	0,001	0,256	9917	83
	1000	Kombiniert	0,9199	0,0027	0,8999	0,0030	0,180	0,027	0,175	0,162	0,193	0,099	0,291	10.000	0
		Summe	0,2105	0,0041	0,6816	0,0047	0,135	0,012	0,137	0,129	0,143	0,068	0,172	10.000	0
		$E_1$	0,8617	0,0035	0,9403	0,0024	0,128	0,006	0,127	0,124	0,131	0,111	0,154	10.000	0
		$E_2$	0,4969	0,0050	0,9360	0,0024	0,106	0,005	0,106	0,102	0,109	0,087	0,130	10.000	0
		$E_3$	0,7077	0,0045	0,7638	0,0042	0,093	0,009	0,091	0,087	0,097	0,012	0,153	9998	2
	2000	Kombiniert	0,9381	0,0060	0,9406	0,0059	0,119	0,008	0,119	0,114	0,125	0,094	0,142	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9438	0,0058	0,098	0,004	0,098	0,095	0,101	0,084	0,112	1600	0
		$E_1$	0,6969	0,0115	0,9469	0,0056	0,089	0,002	0,089	0,087	0,090	0,081	0,098	1600	0
		$E_2$	0,0688	0,0063	0,9569	0,0051	0,073	0,002	0,073	0,071	0,075	0,065	0,080	1600	0
		$E_3$	0,1769	0,0095	0,9656	0,0046	0,060	0,003	0,060	0,058	0,062	0,051	0,079	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9481	0,0055	0,9481	0,0055	0,097	0,005	0,098	0,094	0,101	0,079	0,114	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9469	0,0056	0,080	0,003	0,080	0,078	0,082	0,069	0,089	1600	0
		$E_1$	0,5063	0,0125	0,9494	0,0055	0,072	0,002	0,072	0,071	0,073	0,066	0,079	1600	0
		$E_2$	0,0094	0,0024	0,9563	0,0051	0,059	0,002	0,059	0,058	0,060	0,054	0,065	1600	0
		$E_3$	0,0375	0,0047	0,9613	0,0048	0,047	0,002	0,047	0,046	0,048	0,042	0,060	1600	0

Tabelle B.59 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9601	0,0020	0,9592	0,0020	0,238	0,030	0,238	0,218	0,258	0,146	0,375	10.000	0
		Summe	0,1076	0,0031	0,9494	0,0022	0,197	0,016	0,197	0,186	0,208	0,136	0,266	10.000	0
		$E_1$	0,8809	0,0032	0,9507	0,0022	0,178	0,010	0,178	0,172	0,185	0,143	0,223	10.000	0
		$E_2$	0,5768	0,0049	0,9490	0,0022	0,145	0,010	0,145	0,138	0,151	0,110	0,183	10.000	0
		$E_3$	0,6274	0,0048	0,9475	0,0022	0,112	0,009	0,112	0,106	0,118	0,081	0,152	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9141	0,0028	0,9099	0,0029	0,178	0,026	0,173	0,161	0,191	0,098	0,281	10.000	0
		Summe	0,2149	0,0041	0,6549	0,0048	0,134	0,012	0,136	0,128	0,142	0,067	0,170	10.000	0
		$E_1$	0,8323	0,0037	0,9391	0,0024	0,127	0,006	0,126	0,123	0,130	0,110	0,152	10.000	0
		$E_2$	0,4008	0,0049	0,9244	0,0026	0,103	0,005	0,103	0,099	0,106	0,085	0,124	10.000	0
		$E_3$	0,3368	0,0047	0,5984	0,0049	0,081	0,006	0,080	0,077	0,085	0,062	0,110	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9456	0,0057	0,9431	0,0058	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,094	0,142	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9456	0,0057	0,098	0,004	0,098	0,095	0,101	0,084	0,112	1600	0
		$E_1$	0,6663	0,0118	0,9450	0,0057	0,088	0,002	0,088	0,087	0,090	0,080	0,098	1600	0
		$E_2$	0,0494	0,0054	0,9550	0,0052	0,072	0,002	0,072	0,070	0,073	0,064	0,079	1600	0
		$E_3$	0,0894	0,0071	0,9513	0,0054	0,056	0,002	0,056	0,054	0,057	0,049	0,063	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9494	0,0055	0,9525	0,0053	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,079	0,113	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9456	0,0057	0,080	0,003	0,080	0,078	0,082	0,069	0,089	1600	0
		$E_1$	0,4825	0,0125	0,9469	0,0056	0,072	0,002	0,072	0,071	0,073	0,066	0,078	1600	0
		$E_2$	0,0069	0,0021	0,9594	0,0049	0,059	0,002	0,059	0,058	0,060	0,054	0,064	1600	0
		$E_3$	0,0238	0,0038	0,9394	0,0060	0,045	0,002	0,045	0,044	0,046	0,040	0,051	1600	0

Tabelle B.59 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9673	0,0018	0,9670	0,0018	0,240	0,030	0,240	0,220	0,260	0,145	0,373	10.000	0
		Summe	0,0845	0,0028	0,9527	0,0021	0,199	0,017	0,198	0,188	0,210	0,137	0,268	10.000	0
		$E_1$	0,8761	0,0033	0,9525	0,0021	0,179	0,010	0,178	0,172	0,185	0,145	0,225	10.000	0
		$E_2$	0,5738	0,0049	0,9479	0,0022	0,145	0,010	0,145	0,138	0,151	0,109	0,183	10.000	0
		$E_3$	0,6300	0,0048	0,9456	0,0023	0,112	0,009	0,112	0,106	0,118	0,080	0,151	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9123	0,0028	0,9164	0,0028	0,179	0,026	0,174	0,162	0,192	0,098	0,284	10.000	0
		Summe	0,2164	0,0041	0,6416	0,0048	0,135	0,012	0,137	0,129	0,143	0,070	0,170	10.000	0
		$E_1$	0,8297	0,0038	0,9374	0,0024	0,127	0,006	0,126	0,123	0,130	0,110	0,151	10.000	0
		$E_2$	0,4011	0,0049	0,9232	0,0027	0,103	0,005	0,103	0,099	0,106	0,084	0,124	10.000	0
		$E_3$	0,3354	0,0047	0,5990	0,0049	0,081	0,006	0,080	0,077	0,085	0,062	0,109	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9463	0,0056	0,9469	0,0056	0,119	0,008	0,119	0,114	0,124	0,095	0,144	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9488	0,0055	0,098	0,004	0,098	0,095	0,101	0,083	0,112	1600	0
		$E_1$	0,6581	0,0119	0,9450	0,0057	0,088	0,002	0,088	0,087	0,090	0,080	0,098	1600	0
		$E_2$	0,0506	0,0055	0,9550	0,0052	0,072	0,002	0,072	0,070	0,073	0,064	0,079	1600	0
		$E_3$	0,0906	0,0072	0,9513	0,0054	0,056	0,002	0,056	0,054	0,057	0,049	0,063	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9544	0,0052	0,9544	0,0052	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,079	0,113	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9469	0,0056	0,080	0,003	0,080	0,078	0,082	0,070	0,089	1600	0
		$E_1$	0,4813	0,0125	0,9481	0,0055	0,072	0,002	0,072	0,071	0,073	0,066	0,078	1600	0
		$E_2$	0,0069	0,0021	0,9575	0,0050	0,059	0,002	0,059	0,058	0,060	0,054	0,064	1600	0
		$E_3$	0,0244	0,0039	0,9381	0,0060	0,045	0,002	0,045	0,044	0,046	0,040	0,051	1600	0

Tabelle B.59 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>Q</i> <sub>0,5</sub>	<i>Q</i> <sub>0,25</sub>	<i>Q</i> <sub>0,75</sub>			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9549	0,0021	0,9529	0,0021	0,239	0,028	0,240	0,220	0,258	0,154	0,334	10.000	0
		Summe	0,1138	0,0032	0,9487	0,0022	0,197	0,014	0,197	0,187	0,206	0,147	0,245	10.000	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,8770	0,0033	0,9518	0,0021	0,178	0,006	0,178	0,174	0,182	0,156	0,206	10.000	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,5544	0,0050	0,9476	0,0022	0,144	0,007	0,144	0,139	0,149	0,115	0,175	10.000	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,5965	0,0049	0,9470	0,0022	0,112	0,008	0,112	0,107	0,117	0,076	0,142	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9142	0,0028	0,9065	0,0029	0,179	0,025	0,174	0,162	0,191	0,100	0,282	10.000	0
		Summe	0,2122	0,0041	0,6568	0,0047	0,134	0,011	0,136	0,129	0,142	0,071	0,164	10.000	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,8267	0,0038	0,9385	0,0024	0,127	0,004	0,126	0,124	0,129	0,114	0,148	10.000	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,3874	0,0049	0,9245	0,0026	0,102	0,004	0,102	0,100	0,105	0,088	0,120	10.000	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,3246	0,0047	0,5891	0,0049	0,081	0,006	0,080	0,077	0,085	0,063	0,103	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9419	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,144	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9475	0,0056	0,098	0,004	0,098	0,095	0,100	0,084	0,111	1600	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,6563	0,0119	0,9469	0,0056	0,088	0,002	0,088	0,087	0,089	0,083	0,094	1600	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,0450	0,0052	0,9550	0,0052	0,072	0,002	0,072	0,070	0,073	0,065	0,079	1600	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,0844	0,0069	0,9544	0,0052	0,056	0,002	0,056	0,054	0,057	0,049	0,062	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9475	0,0056	0,9481	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,100	0,081	0,113	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9450	0,0057	0,080	0,002	0,080	0,078	0,081	0,069	0,088	1600	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,4781	0,0125	0,9488	0,0055	0,072	0,001	0,072	0,071	0,073	0,069	0,076	1600	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,0056	0,0019	0,9588	0,0050	0,059	0,001	0,059	0,058	0,059	0,054	0,063	1600	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,0213	0,0036	0,9394	0,0060	0,045	0,001	0,045	0,045	0,046	0,041	0,050	1600	0

Tabelle B.59 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9555	0,0021	0,9536	0,0021	0,239	0,028	0,240	0,221	0,258	0,155	0,335	10.000	0
		Summe	0,1147	0,0032	0,9494	0,0022	0,197	0,014	0,197	0,188	0,207	0,147	0,245	10.000	0
		$E_1$	0,8777	0,0033	0,9524	0,0021	0,178	0,006	0,178	0,174	0,183	0,156	0,207	10.000	0
		$E_2$	0,5566	0,0050	0,9481	0,0022	0,145	0,007	0,144	0,140	0,149	0,115	0,175	10.000	0
		$E_3$	0,5982	0,0049	0,9479	0,0022	0,112	0,008	0,112	0,107	0,117	0,076	0,142	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9147	0,0028	0,9069	0,0029	0,179	0,025	0,174	0,162	0,191	0,100	0,282	10.000	0
		Summe	0,2125	0,0041	0,6571	0,0047	0,134	0,011	0,136	0,129	0,142	0,071	0,164	10.000	0
		$E_1$	0,8272	0,0038	0,9388	0,0024	0,127	0,004	0,126	0,124	0,129	0,114	0,148	10.000	0
		$E_2$	0,3889	0,0049	0,9250	0,0026	0,103	0,004	0,102	0,100	0,105	0,088	0,120	10.000	0
		$E_3$	0,3256	0,0047	0,5896	0,0049	0,081	0,006	0,080	0,077	0,085	0,063	0,104	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9419	0,0058	0,9431	0,0058	0,119	0,007	0,119	0,114	0,124	0,094	0,144	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9475	0,0056	0,098	0,004	0,098	0,095	0,100	0,084	0,111	1600	0
		$E_1$	0,6563	0,0119	0,9469	0,0056	0,088	0,002	0,088	0,087	0,089	0,083	0,094	1600	0
		$E_2$	0,0450	0,0052	0,9550	0,0052	0,072	0,002	0,072	0,071	0,073	0,065	0,079	1600	0
		$E_3$	0,0844	0,0069	0,9544	0,0052	0,056	0,002	0,056	0,054	0,057	0,049	0,062	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9481	0,0055	0,9494	0,0055	0,097	0,005	0,097	0,094	0,101	0,081	0,113	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9450	0,0057	0,080	0,002	0,080	0,078	0,081	0,070	0,088	1600	0
		$E_1$	0,4788	0,0125	0,9488	0,0055	0,072	0,001	0,072	0,071	0,073	0,069	0,076	1600	0
		$E_2$	0,0056	0,0019	0,9588	0,0050	0,059	0,001	0,059	0,058	0,059	0,054	0,063	1600	0
		$E_3$	0,0213	0,0036	0,9394	0,0060	0,045	0,001	0,045	0,045	0,046	0,041	0,050	1600	0

Tabelle B.59 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Modellbasiert	500	Kombiniert	0,9588	0,0020	0,9595	0,0020	0,242	0,037	0,240	0,216	0,266	0,135	0,384	10.000	0
		Summe	0,0935	0,0029	0,9482	0,0022	0,199	0,021	0,198	0,184	0,212	0,134	0,289	10.000	0
		$E_1$	0,8044	0,0040	0,9199	0,0027	0,161	0,016	0,160	0,149	0,171	0,108	0,235	10.000	0
		$E_2$	0,4795	0,0050	0,9212	0,0027	0,131	0,013	0,130	0,122	0,140	0,084	0,187	10.000	0
		$E_3$	0,5411	0,0050	0,9191	0,0027	0,102	0,011	0,101	0,094	0,109	0,067	0,153	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,8948	0,0031	0,9070	0,0029	0,180	0,031	0,175	0,158	0,197	0,077	0,346	10.000	0
		Summe	0,2250	0,0042	0,6357	0,0048	0,140	0,014	0,139	0,130	0,149	0,091	0,209	10.000	0
		$E_1$	0,7627	0,0043	0,9135	0,0028	0,117	0,013	0,116	0,108	0,125	0,077	0,178	10.000	0
		$E_2$	0,3346	0,0047	0,8906	0,0031	0,095	0,010	0,094	0,088	0,101	0,065	0,144	10.000	0
		$E_3$	0,2803	0,0045	0,5535	0,0050	0,075	0,009	0,074	0,069	0,081	0,048	0,118	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9444	0,0057	0,9425	0,0058	0,119	0,013	0,118	0,109	0,127	0,079	0,168	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9400	0,0059	0,099	0,010	0,099	0,092	0,105	0,074	0,130	1600	0
		$E_1$	0,5681	0,0124	0,9150	0,0070	0,080	0,007	0,080	0,075	0,085	0,059	0,113	1600	0
		$E_2$	0,0344	0,0046	0,9269	0,0065	0,066	0,006	0,065	0,062	0,069	0,048	0,087	1600	0
		$E_3$	0,0694	0,0064	0,9263	0,0065	0,051	0,005	0,051	0,048	0,055	0,037	0,071	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9506	0,0054	0,9506	0,0054	0,096	0,010	0,096	0,089	0,103	0,063	0,136	1600	0
		Summe	0,0000	0,0000	0,9413	0,0059	0,081	0,007	0,081	0,076	0,085	0,059	0,105	1600	0
		$E_1$	0,3975	0,0122	0,9175	0,0069	0,065	0,006	0,065	0,061	0,069	0,049	0,088	1600	0
		$E_2$	0,0044	0,0016	0,9356	0,0061	0,054	0,005	0,054	0,050	0,057	0,039	0,070	1600	0
		$E_3$	0,0156	0,0031	0,9231	0,0067	0,042	0,004	0,042	0,039	0,044	0,030	0,058	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

## B.25 Performanz Intervallschätzer - Situation 15

Tabelle B.60: Performanz Intervallschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 15.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9524	0,0021	0,9510	0,0022	0,35	0,04	0,35	0,32	0,38	0,21	0,52	10.000	0
		Summe	0,9522	0,0021	0,9510	0,0022	0,35	0,04	0,35	0,32	0,38	0,21	0,52	9974	26
		$E_1$	0,9496	0,0022	0,9494	0,0022	0,25	0,02	0,25	0,24	0,26	0,20	0,32	9974	26
		$E_2$	0,9477	0,0022	0,9480	0,0022	0,21	0,02	0,21	0,20	0,22	0,14	0,27	9974	26
		$E_3$	0,9462	0,0023	0,9468	0,0022	0,16	0,02	0,16	0,15	0,17	0,09	0,24	9974	26
	1000	Kombiniert	0,9441	0,0023	0,9436	0,0023	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,15	0,34	10.000	0
		Summe	0,9441	0,0023	0,9437	0,0023	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,15	0,34	9992	8
		$E_1$	0,9505	0,0022	0,9505	0,0022	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,15	0,21	9992	8
		$E_2$	0,9507	0,0022	0,9504	0,0022	0,15	0,01	0,15	0,14	0,15	0,12	0,18	9992	8
		$E_3$	0,9447	0,0023	0,9446	0,0023	0,12	0,01	0,12	0,11	0,12	0,08	0,15	9992	8
	2000	Kombiniert	0,9444	0,0057	0,9431	0,0058	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,13	0,22	1600	0
		Summe	0,9444	0,0057	0,9431	0,0058	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,13	0,22	1600	0
		$E_1$	0,9444	0,0057	0,9463	0,0056	0,13	0,00	0,13	0,12	0,13	0,11	0,14	1600	0
		$E_2$	0,9444	0,0057	0,9463	0,0056	0,10	0,00	0,10	0,10	0,11	0,09	0,12	1600	0
		$E_3$	0,9531	0,0053	0,9531	0,0053	0,08	0,00	0,08	0,08	0,08	0,07	0,10	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9531	0,0053	0,9544	0,0052	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		Summe	0,9531	0,0053	0,9544	0,0052	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		$E_1$	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,10	0,00	0,10	0,10	0,10	0,09	0,11	1600	0
		$E_2$	0,9544	0,0052	0,9525	0,0053	0,08	0,00	0,08	0,08	0,09	0,08	0,09	1600	0
		$E_3$	0,9531	0,0053	0,9538	0,0053	0,07	0,00	0,07	0,06	0,07	0,06	0,08	1600	0

Tabelle B.60 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9411	0,0024	0,9374	0,0024	0,35	0,05	0,35	0,32	0,38	0,22	0,54	10.000	0
		Summe	0,9408	0,0024	0,9374	0,0024	0,35	0,05	0,35	0,32	0,38	0,22	0,54	9974	26
		$E_1$	0,9499	0,0022	0,9489	0,0022	0,25	0,02	0,25	0,24	0,27	0,20	0,33	9974	26
		$E_2$	0,9477	0,0022	0,9479	0,0022	0,21	0,02	0,21	0,20	0,22	0,15	0,29	9974	26
		$E_3$	0,9454	0,0023	0,9463	0,0023	0,16	0,02	0,16	0,15	0,18	0,09	0,23	9974	26
	1000	Kombiniert	0,9375	0,0024	0,9374	0,0024	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,16	0,34	10.000	0
		Summe	0,9376	0,0024	0,9374	0,0024	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,16	0,34	9992	8
		$E_1$	0,9499	0,0022	0,9507	0,0022	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,15	0,21	9992	8
		$E_2$	0,9499	0,0022	0,9502	0,0022	0,15	0,01	0,15	0,14	0,15	0,12	0,18	9992	8
		$E_3$	0,9449	0,0023	0,9450	0,0023	0,12	0,01	0,12	0,11	0,12	0,08	0,15	9992	8
	2000	Kombiniert	0,9413	0,0059	0,9419	0,0058	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,13	0,22	1600	0
		Summe	0,9413	0,0059	0,9419	0,0058	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,13	0,22	1600	0
		$E_1$	0,9481	0,0055	0,9456	0,0057	0,13	0,00	0,13	0,12	0,13	0,11	0,14	1600	0
		$E_2$	0,9431	0,0058	0,9444	0,0057	0,10	0,00	0,10	0,10	0,11	0,09	0,12	1600	0
		$E_3$	0,9494	0,0055	0,9494	0,0055	0,08	0,00	0,08	0,08	0,08	0,07	0,10	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9538	0,0053	0,9531	0,0053	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		Summe	0,9538	0,0053	0,9531	0,0053	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		$E_1$	0,9444	0,0057	0,9444	0,0057	0,10	0,00	0,10	0,10	0,11	0,09	0,11	1600	0
		$E_2$	0,9519	0,0054	0,9538	0,0053	0,08	0,00	0,08	0,08	0,09	0,08	0,09	1600	0
		$E_3$	0,9531	0,0053	0,9550	0,0052	0,07	0,00	0,07	0,06	0,07	0,06	0,08	1600	0

Tabelle B.60 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9410	0,0024	0,9354	0,0025	0,37	0,05	0,36	0,33	0,40	0,22	0,72	10.000	0
		Summe	0,9406	0,0024	0,9352	0,0025	0,37	0,05	0,36	0,33	0,40	0,22	0,72	9974	26
		$E_1$	0,9591	0,0020	0,9568	0,0020	0,26	0,02	0,26	0,25	0,28	0,20	0,36	9974	26
		$E_2$	0,9524	0,0021	0,9503	0,0022	0,25	0,04	0,25	0,23	0,27	0,01	0,47	9967	33
		$E_3$	0,8825	0,0033	0,8813	0,0033	0,20	0,06	0,21	0,18	0,24	0,00	0,43	9414	586
	1000	Kombiniert	0,9377	0,0024	0,9377	0,0024	0,25	0,02	0,25	0,24	0,27	0,16	0,37	10.000	0
		Summe	0,9378	0,0024	0,9378	0,0024	0,25	0,02	0,25	0,24	0,27	0,16	0,37	9992	8
		$E_1$	0,9523	0,0021	0,9514	0,0022	0,18	0,01	0,18	0,18	0,19	0,15	0,22	9992	8
		$E_2$	0,9623	0,0019	0,9626	0,0019	0,16	0,01	0,16	0,15	0,17	0,12	0,27	9992	8
		$E_3$	0,9196	0,0027	0,9194	0,0027	0,15	0,03	0,15	0,14	0,16	0,00	0,23	9853	147
	2000	Kombiniert	0,9463	0,0056	0,9475	0,0056	0,18	0,01	0,18	0,17	0,19	0,13	0,22	1600	0
		Summe	0,9463	0,0056	0,9475	0,0056	0,18	0,01	0,18	0,17	0,19	0,13	0,22	1600	0
		$E_1$	0,9488	0,0055	0,9500	0,0054	0,13	0,01	0,13	0,12	0,13	0,11	0,14	1600	0
		$E_2$	0,9575	0,0050	0,9563	0,0051	0,11	0,01	0,11	0,10	0,11	0,09	0,13	1600	0
		$E_3$	0,9568	0,0051	0,9568	0,0051	0,10	0,01	0,10	0,09	0,10	0,02	0,13	1597	3
	3000	Kombiniert	0,9519	0,0054	0,9488	0,0055	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		Summe	0,9519	0,0054	0,9488	0,0055	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		$E_1$	0,9513	0,0054	0,9500	0,0054	0,10	0,00	0,10	0,10	0,11	0,09	0,11	1600	0
		$E_2$	0,9613	0,0048	0,9613	0,0048	0,09	0,00	0,09	0,08	0,09	0,08	0,10	1600	0
		$E_3$	0,9613	0,0048	0,9594	0,0049	0,08	0,01	0,08	0,07	0,08	0,03	0,10	1600	0

Tabelle B.60 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9612	0,0019	0,9598	0,0020	0,35	0,05	0,35	0,32	0,38	0,22	0,54	10.000	0
		Summe	0,9611	0,0019	0,9598	0,0020	0,35	0,05	0,35	0,32	0,38	0,22	0,54	10.000	0
		$E_1$	0,9504	0,0022	0,9509	0,0022	0,25	0,02	0,25	0,24	0,27	0,20	0,33	10.000	0
		$E_2$	0,9495	0,0022	0,9495	0,0022	0,21	0,02	0,21	0,20	0,22	0,15	0,29	10.000	0
		$E_3$	0,9469	0,0022	0,9470	0,0022	0,16	0,02	0,16	0,15	0,18	0,09	0,23	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9485	0,0022	0,9479	0,0022	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,16	0,34	10.000	0
		Summe	0,9485	0,0022	0,9479	0,0022	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,16	0,34	10.000	0
		$E_1$	0,9521	0,0021	0,9523	0,0021	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,15	0,21	10.000	0
		$E_2$	0,9510	0,0022	0,9508	0,0022	0,15	0,01	0,15	0,14	0,15	0,12	0,18	10.000	0
		$E_3$	0,9460	0,0023	0,9463	0,0023	0,12	0,01	0,12	0,11	0,12	0,08	0,15	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,13	0,22	1600	0
		Summe	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,13	0,22	1600	0
		$E_1$	0,9475	0,0056	0,9475	0,0056	0,13	0,00	0,13	0,12	0,13	0,11	0,14	1600	0
		$E_2$	0,9444	0,0057	0,9438	0,0058	0,10	0,00	0,10	0,10	0,11	0,09	0,12	1600	0
		$E_3$	0,9550	0,0052	0,9550	0,0052	0,08	0,00	0,08	0,08	0,08	0,07	0,10	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9575	0,0050	0,9563	0,0051	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		Summe	0,9575	0,0050	0,9563	0,0051	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		$E_1$	0,9469	0,0056	0,9481	0,0055	0,10	0,00	0,10	0,10	0,11	0,09	0,11	1600	0
		$E_2$	0,9506	0,0054	0,9525	0,0053	0,08	0,00	0,08	0,08	0,09	0,08	0,09	1600	0
		$E_3$	0,9513	0,0054	0,9519	0,0054	0,07	0,00	0,07	0,06	0,07	0,06	0,08	1600	0

Tabelle B.60 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9654	0,0018	0,9654	0,0018	0,35	0,04	0,35	0,32	0,38	0,22	0,54	10.000	0
		Summe	0,9582	0,0039	0,9532	0,0042	0,34	0,04	0,33	0,31	0,36	0,22	0,51	2584	7416
		$E_1$	0,9512	0,0042	0,9505	0,0043	0,25	0,02	0,25	0,24	0,26	0,20	0,31	2584	7416
		$E_2$	0,9567	0,0040	0,9559	0,0040	0,21	0,02	0,21	0,20	0,22	0,15	0,27	2584	7416
		$E_3$	0,9207	0,0053	0,9195	0,0054	0,17	0,02	0,17	0,15	0,18	0,10	0,24	2584	7416
	1000	Kombiniert	0,9527	0,0021	0,9527	0,0021	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,16	0,34	10.000	0
		Summe	0,9469	0,0033	0,9462	0,0033	0,24	0,02	0,24	0,23	0,26	0,16	0,32	4723	5277
		$E_1$	0,9500	0,0032	0,9498	0,0032	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,15	0,21	4723	5277
		$E_2$	0,9541	0,0030	0,9543	0,0030	0,15	0,01	0,15	0,14	0,15	0,12	0,17	4723	5277
		$E_3$	0,9363	0,0036	0,9356	0,0036	0,12	0,01	0,12	0,11	0,12	0,09	0,15	4723	5277
	2000	Kombiniert	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,13	0,22	1600	0
		Summe	0,9412	0,0070	0,9421	0,0070	0,17	0,01	0,17	0,17	0,18	0,13	0,21	1122	478
		$E_1$	0,9394	0,0071	0,9412	0,0070	0,13	0,00	0,13	0,12	0,13	0,11	0,14	1122	478
		$E_2$	0,9528	0,0063	0,9528	0,0063	0,10	0,00	0,10	0,10	0,11	0,09	0,12	1122	478
		$E_3$	0,9492	0,0066	0,9492	0,0066	0,08	0,00	0,08	0,08	0,09	0,07	0,10	1122	478
	3000	Kombiniert	0,9581	0,0050	0,9556	0,0051	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		Summe	0,9614	0,0054	0,9575	0,0056	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1294	306
		$E_1$	0,9428	0,0065	0,9451	0,0063	0,10	0,00	0,10	0,10	0,11	0,09	0,11	1294	306
		$E_2$	0,9560	0,0057	0,9552	0,0058	0,08	0,00	0,08	0,08	0,09	0,08	0,09	1294	306
		$E_3$	0,9529	0,0059	0,9536	0,0058	0,07	0,00	0,07	0,07	0,07	0,06	0,08	1294	306

Tabelle B.60 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9556	0,0021	0,9531	0,0021	0,35	0,04	0,35	0,33	0,38	0,22	0,52	10.000	0
		Summe	0,9554	0,0021	0,9525	0,0021	0,35	0,04	0,35	0,32	0,38	0,22	0,52	9855	145
		$E_1$	0,9514	0,0022	0,9520	0,0022	0,25	0,01	0,25	0,24	0,26	0,21	0,32	9855	145
		$E_2$	0,9509	0,0022	0,9509	0,0022	0,21	0,01	0,21	0,20	0,22	0,15	0,27	9855	145
		$E_3$	0,9490	0,0022	0,9492	0,0022	0,16	0,02	0,16	0,15	0,18	0,09	0,24	9855	145
	1000	Kombiniert	0,9462	0,0023	0,9460	0,0023	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,16	0,33	10.000	0
		Summe	0,9462	0,0023	0,9460	0,0023	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,16	0,33	9961	39
		$E_1$	0,9526	0,0021	0,9526	0,0021	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,15	0,21	9961	39
		$E_2$	0,9514	0,0022	0,9513	0,0022	0,15	0,01	0,15	0,14	0,15	0,12	0,17	9961	39
		$E_3$	0,9451	0,0023	0,9453	0,0023	0,12	0,01	0,12	0,11	0,12	0,09	0,15	9961	39
	2000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,14	0,21	1600	0
		Summe	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,14	0,21	1599	1
		$E_1$	0,9450	0,0057	0,9475	0,0056	0,13	0,00	0,13	0,12	0,13	0,12	0,14	1599	1
		$E_2$	0,9437	0,0058	0,9456	0,0057	0,10	0,00	0,10	0,10	0,11	0,09	0,11	1599	1
		$E_3$	0,9556	0,0052	0,9556	0,0052	0,08	0,00	0,08	0,08	0,08	0,07	0,09	1599	1
	3000	Kombiniert	0,9569	0,0051	0,9525	0,0053	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		Summe	0,9569	0,0051	0,9525	0,0053	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		$E_1$	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,10	0,00	0,10	0,10	0,10	0,10	0,11	1600	0
		$E_2$	0,9538	0,0053	0,9525	0,0053	0,08	0,00	0,08	0,08	0,09	0,08	0,09	1600	0
		$E_3$	0,9550	0,0052	0,9544	0,0052	0,07	0,00	0,07	0,07	0,07	0,06	0,08	1600	0

Tabelle B.60 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9560	0,0021	0,9534	0,0021	0,35	0,04	0,35	0,33	0,38	0,22	0,53	10.000	0
		Summe	0,9558	0,0021	0,9533	0,0021	0,35	0,04	0,35	0,33	0,38	0,22	0,53	9855	145
		$E_1$	0,9519	0,0022	0,9522	0,0021	0,25	0,01	0,25	0,25	0,26	0,21	0,32	9855	145
		$E_2$	0,9515	0,0022	0,9516	0,0022	0,21	0,01	0,21	0,20	0,22	0,15	0,27	9855	145
		$E_3$	0,9497	0,0022	0,9498	0,0022	0,16	0,02	0,16	0,15	0,18	0,09	0,24	9855	145
	1000	Kombiniert	0,9464	0,0023	0,9462	0,0023	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,16	0,33	10.000	0
		Summe	0,9464	0,0023	0,9462	0,0023	0,25	0,02	0,25	0,23	0,26	0,16	0,33	9961	39
		$E_1$	0,9528	0,0021	0,9529	0,0021	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,15	0,21	9961	39
		$E_2$	0,9514	0,0022	0,9515	0,0022	0,15	0,01	0,15	0,14	0,15	0,12	0,17	9961	39
		$E_3$	0,9452	0,0023	0,9454	0,0023	0,12	0,01	0,12	0,11	0,12	0,09	0,15	9961	39
	2000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,14	0,21	1600	0
		Summe	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,18	0,01	0,18	0,17	0,18	0,14	0,21	1599	1
		$E_1$	0,9456	0,0057	0,9475	0,0056	0,13	0,00	0,13	0,12	0,13	0,12	0,14	1599	1
		$E_2$	0,9437	0,0058	0,9456	0,0057	0,10	0,00	0,10	0,10	0,11	0,09	0,11	1599	1
		$E_3$	0,9556	0,0052	0,9556	0,0052	0,08	0,00	0,08	0,08	0,08	0,07	0,09	1599	1
	3000	Kombiniert	0,9569	0,0051	0,9525	0,0053	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		Summe	0,9569	0,0051	0,9525	0,0053	0,14	0,01	0,14	0,14	0,15	0,12	0,17	1600	0
		$E_1$	0,9463	0,0056	0,9463	0,0056	0,10	0,00	0,10	0,10	0,10	0,10	0,11	1600	0
		$E_2$	0,9538	0,0053	0,9531	0,0053	0,08	0,00	0,08	0,08	0,09	0,08	0,09	1600	0
		$E_3$	0,9550	0,0052	0,9544	0,0052	0,07	0,00	0,07	0,07	0,07	0,06	0,08	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

**Tabelle B.61:** Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 15.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9535	0,0021	0,9511	0,0022	0,350	0,043	0,349	0,320	0,378	0,196	0,530	10.000	0
		Summe	0,9535	0,0021	0,9511	0,0022	0,350	0,043	0,349	0,320	0,378	0,196	0,530	10.000	0
		$E_1$	0,9512	0,0022	0,9506	0,0022	0,252	0,016	0,251	0,241	0,263	0,198	0,329	10.000	0
		$E_2$	0,9471	0,0022	0,9470	0,0022	0,206	0,016	0,206	0,195	0,217	0,142	0,271	10.000	0
		$E_3$	0,9463	0,0023	0,9468	0,0022	0,162	0,017	0,162	0,151	0,174	0,096	0,233	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9445	0,0023	0,9439	0,0023	0,247	0,022	0,247	0,232	0,262	0,150	0,334	10.000	0
		Summe	0,9445	0,0023	0,9439	0,0023	0,247	0,022	0,247	0,232	0,262	0,150	0,334	10.000	0
		$E_1$	0,9518	0,0021	0,9519	0,0021	0,178	0,008	0,178	0,172	0,183	0,149	0,215	10.000	0
		$E_2$	0,9499	0,0022	0,9501	0,0022	0,146	0,008	0,145	0,140	0,151	0,119	0,174	10.000	0
		$E_3$	0,9449	0,0023	0,9450	0,0023	0,115	0,008	0,115	0,109	0,120	0,082	0,144	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9431	0,0058	0,9431	0,0058	0,175	0,011	0,175	0,167	0,183	0,137	0,215	1600	0
		Summe	0,9431	0,0058	0,9431	0,0058	0,175	0,011	0,175	0,167	0,183	0,137	0,215	1600	0
		$E_1$	0,9456	0,0057	0,9481	0,0055	0,126	0,004	0,126	0,123	0,128	0,112	0,139	1600	0
		$E_2$	0,9463	0,0056	0,9456	0,0057	0,103	0,004	0,103	0,100	0,105	0,091	0,116	1600	0
		$E_3$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,081	0,004	0,081	0,078	0,084	0,063	0,095	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9519	0,0054	0,9531	0,0053	0,143	0,007	0,143	0,138	0,148	0,119	0,171	1600	0
		Summe	0,9519	0,0054	0,9531	0,0053	0,143	0,007	0,143	0,138	0,148	0,119	0,171	1600	0
		$E_1$	0,9425	0,0058	0,9463	0,0056	0,103	0,003	0,103	0,101	0,104	0,095	0,112	1600	0
		$E_2$	0,9500	0,0054	0,9506	0,0054	0,084	0,003	0,084	0,082	0,086	0,076	0,093	1600	0
		$E_3$	0,9544	0,0052	0,9531	0,0053	0,066	0,003	0,066	0,064	0,068	0,055	0,077	1600	0

Tabelle B.61 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9418	0,0023	0,9392	0,0024	0,352	0,044	0,351	0,322	0,381	0,193	0,555	10.000	0
		Summe	0,9418	0,0023	0,9392	0,0024	0,352	0,044	0,351	0,322	0,381	0,193	0,555	10.000	0
		$E_1$	0,9486	0,0022	0,9478	0,0022	0,254	0,018	0,253	0,242	0,266	0,195	0,342	10.000	0
		$E_2$	0,9467	0,0022	0,9468	0,0022	0,208	0,017	0,207	0,196	0,219	0,144	0,277	10.000	0
		$E_3$	0,9446	0,0023	0,9455	0,0023	0,164	0,018	0,163	0,152	0,176	0,096	0,235	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9385	0,0024	0,9372	0,0024	0,248	0,023	0,248	0,232	0,263	0,151	0,333	10.000	0
		Summe	0,9385	0,0024	0,9372	0,0024	0,248	0,023	0,248	0,232	0,263	0,151	0,333	10.000	0
		$E_1$	0,9508	0,0022	0,9511	0,0022	0,179	0,009	0,178	0,172	0,184	0,151	0,215	10.000	0
		$E_2$	0,9511	0,0022	0,9511	0,0022	0,146	0,008	0,146	0,140	0,152	0,117	0,177	10.000	0
		$E_3$	0,9444	0,0023	0,9446	0,0023	0,115	0,009	0,115	0,109	0,121	0,081	0,147	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9431	0,0058	0,9438	0,0058	0,175	0,012	0,175	0,167	0,183	0,133	0,214	1600	0
		Summe	0,9431	0,0058	0,9438	0,0058	0,175	0,012	0,175	0,167	0,183	0,133	0,214	1600	0
		$E_1$	0,9463	0,0056	0,9494	0,0055	0,126	0,004	0,126	0,123	0,129	0,112	0,142	1600	0
		$E_2$	0,9450	0,0057	0,9444	0,0057	0,103	0,004	0,103	0,100	0,106	0,089	0,117	1600	0
		$E_3$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,081	0,004	0,081	0,078	0,084	0,063	0,097	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9531	0,0053	0,9513	0,0054	0,143	0,007	0,143	0,138	0,148	0,118	0,173	1600	0
		Summe	0,9531	0,0053	0,9513	0,0054	0,143	0,007	0,143	0,138	0,148	0,118	0,173	1600	0
		$E_1$	0,9475	0,0056	0,9475	0,0056	0,103	0,003	0,103	0,101	0,105	0,093	0,113	1600	0
		$E_2$	0,9544	0,0052	0,9531	0,0053	0,084	0,003	0,084	0,082	0,086	0,076	0,094	1600	0
		$E_3$	0,9556	0,0051	0,9550	0,0052	0,066	0,003	0,066	0,064	0,068	0,057	0,077	1600	0

Tabelle B.61 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9402	0,0024	0,9352	0,0025	0,369	0,054	0,365	0,332	0,401	0,198	0,676	10.000	0
		Summe	0,9402	0,0024	0,9352	0,0025	0,369	0,054	0,365	0,332	0,401	0,198	0,676	10.000	0
		$E_1$	0,9606	0,0019	0,9584	0,0020	0,263	0,021	0,262	0,249	0,276	0,198	0,403	10.000	0
		$E_2$	0,9507	0,0022	0,9487	0,0022	0,252	0,037	0,247	0,228	0,272	0,012	0,460	9993	7
		$E_3$	0,8853	0,0033	0,8853	0,0033	0,200	0,064	0,211	0,175	0,240	0,002	0,418	9437	563
	1000	Kombiniert	0,9388	0,0024	0,9377	0,0024	0,253	0,024	0,253	0,236	0,269	0,152	0,360	10.000	0
		Summe	0,9388	0,0024	0,9377	0,0024	0,253	0,024	0,253	0,236	0,269	0,152	0,360	10.000	0
		$E_1$	0,9533	0,0021	0,9526	0,0021	0,181	0,009	0,181	0,175	0,188	0,152	0,224	10.000	0
		$E_2$	0,9627	0,0019	0,9630	0,0019	0,161	0,013	0,159	0,152	0,168	0,121	0,249	10.000	0
		$E_3$	0,9204	0,0027	0,9200	0,0027	0,145	0,028	0,148	0,135	0,161	0,001	0,226	9860	140
	2000	Kombiniert	0,9431	0,0058	0,9456	0,0057	0,177	0,012	0,176	0,169	0,185	0,133	0,218	1600	0
		Summe	0,9431	0,0058	0,9456	0,0057	0,177	0,012	0,176	0,169	0,185	0,133	0,218	1600	0
		$E_1$	0,9475	0,0056	0,9475	0,0056	0,127	0,005	0,127	0,124	0,130	0,112	0,144	1600	0
		$E_2$	0,9594	0,0049	0,9594	0,0049	0,107	0,005	0,107	0,104	0,110	0,093	0,128	1600	0
		$E_3$	0,9574	0,0051	0,9568	0,0051	0,098	0,010	0,097	0,092	0,104	0,020	0,135	1597	3
	3000	Kombiniert	0,9506	0,0054	0,9494	0,0055	0,144	0,008	0,144	0,139	0,149	0,118	0,176	1600	0
		Summe	0,9506	0,0054	0,9494	0,0055	0,144	0,008	0,144	0,139	0,149	0,118	0,176	1600	0
		$E_1$	0,9519	0,0054	0,9513	0,0054	0,103	0,003	0,103	0,101	0,106	0,094	0,114	1600	0
		$E_2$	0,9638	0,0047	0,9594	0,0049	0,086	0,003	0,086	0,084	0,088	0,078	0,095	1600	0
		$E_3$	0,9619	0,0048	0,9594	0,0049	0,076	0,006	0,075	0,072	0,078	0,034	0,107	1600	0

Tabelle B.61 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9619	0,0019	0,9606	0,0019	0,352	0,044	0,351	0,322	0,381	0,193	0,555	10.000	0
		Summe	0,9619	0,0019	0,9606	0,0019	0,352	0,044	0,351	0,322	0,381	0,193	0,555	10.000	0
		$E_1$	0,9520	0,0021	0,9522	0,0021	0,254	0,018	0,253	0,242	0,266	0,195	0,342	10.000	0
		$E_2$	0,9495	0,0022	0,9498	0,0022	0,208	0,017	0,207	0,196	0,219	0,144	0,277	10.000	0
		$E_3$	0,9491	0,0022	0,9490	0,0022	0,164	0,018	0,163	0,152	0,176	0,096	0,235	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9485	0,0022	0,9484	0,0022	0,248	0,023	0,248	0,232	0,263	0,151	0,333	10.000	0
		Summe	0,9485	0,0022	0,9484	0,0022	0,248	0,023	0,248	0,232	0,263	0,151	0,333	10.000	0
		$E_1$	0,9512	0,0022	0,9519	0,0021	0,179	0,009	0,178	0,172	0,184	0,151	0,215	10.000	0
		$E_2$	0,9517	0,0021	0,9518	0,0021	0,146	0,008	0,146	0,140	0,152	0,117	0,177	10.000	0
		$E_3$	0,9459	0,0023	0,9458	0,0023	0,115	0,009	0,115	0,109	0,121	0,081	0,147	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9475	0,0056	0,9463	0,0056	0,175	0,012	0,175	0,167	0,183	0,133	0,214	1600	0
		Summe	0,9475	0,0056	0,9463	0,0056	0,175	0,012	0,175	0,167	0,183	0,133	0,214	1600	0
		$E_1$	0,9488	0,0055	0,9488	0,0055	0,126	0,004	0,126	0,123	0,129	0,112	0,142	1600	0
		$E_2$	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,103	0,004	0,103	0,100	0,106	0,089	0,117	1600	0
		$E_3$	0,9506	0,0054	0,9506	0,0054	0,081	0,004	0,081	0,078	0,084	0,063	0,097	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9581	0,0050	0,9569	0,0051	0,143	0,007	0,143	0,138	0,148	0,118	0,173	1600	0
		Summe	0,9581	0,0050	0,9569	0,0051	0,143	0,007	0,143	0,138	0,148	0,118	0,173	1600	0
		$E_1$	0,9469	0,0056	0,9469	0,0056	0,103	0,003	0,103	0,101	0,105	0,093	0,113	1600	0
		$E_2$	0,9519	0,0054	0,9506	0,0054	0,084	0,003	0,084	0,082	0,086	0,076	0,094	1600	0
		$E_3$	0,9538	0,0053	0,9544	0,0052	0,066	0,003	0,066	0,064	0,068	0,057	0,077	1600	0

Tabelle B.61 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9664	0,0018	0,9666	0,0018	0,355	0,044	0,353	0,325	0,384	0,196	0,555	10.000	0
		Summe	0,9664	0,0018	0,9668	0,0018	0,355	0,044	0,353	0,325	0,384	0,196	0,555	10.000	0
		$E_1$	0,9508	0,0022	0,9512	0,0022	0,254	0,018	0,253	0,242	0,266	0,195	0,351	10.000	0
		$E_2$	0,9485	0,0022	0,9489	0,0022	0,208	0,017	0,208	0,196	0,219	0,148	0,276	10.000	0
		$E_3$	0,9480	0,0022	0,9479	0,0022	0,164	0,018	0,164	0,152	0,176	0,094	0,236	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9537	0,0021	0,9540	0,0021	0,249	0,023	0,249	0,233	0,263	0,151	0,338	10.000	0
		Summe	0,9537	0,0021	0,9540	0,0021	0,249	0,023	0,249	0,233	0,263	0,151	0,338	10.000	0
		$E_1$	0,9525	0,0021	0,9527	0,0021	0,179	0,009	0,178	0,172	0,184	0,148	0,215	10.000	0
		$E_2$	0,9517	0,0021	0,9515	0,0021	0,146	0,008	0,146	0,140	0,152	0,117	0,178	10.000	0
		$E_3$	0,9464	0,0023	0,9461	0,0023	0,115	0,009	0,115	0,109	0,121	0,081	0,146	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9469	0,0056	0,9463	0,0056	0,175	0,012	0,175	0,168	0,183	0,135	0,216	1600	0
		Summe	0,9469	0,0056	0,9463	0,0056	0,175	0,012	0,175	0,168	0,183	0,135	0,216	1600	0
		$E_1$	0,9469	0,0056	0,9456	0,0057	0,126	0,004	0,126	0,123	0,129	0,112	0,141	1600	0
		$E_2$	0,9475	0,0056	0,9469	0,0056	0,103	0,004	0,103	0,100	0,106	0,089	0,117	1600	0
		$E_3$	0,9500	0,0054	0,9500	0,0054	0,081	0,004	0,081	0,078	0,084	0,063	0,096	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9569	0,0051	0,9550	0,0052	0,144	0,007	0,144	0,139	0,148	0,117	0,173	1600	0
		Summe	0,9569	0,0051	0,9550	0,0052	0,144	0,007	0,144	0,139	0,148	0,117	0,173	1600	0
		$E_1$	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,103	0,003	0,103	0,101	0,105	0,094	0,112	1600	0
		$E_2$	0,9513	0,0054	0,9513	0,0054	0,084	0,003	0,084	0,082	0,086	0,076	0,094	1600	0
		$E_3$	0,9525	0,0053	0,9531	0,0053	0,066	0,003	0,066	0,064	0,068	0,056	0,077	1600	0

Tabelle B.61 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9556	0,0021	0,9531	0,0021	0,353	0,041	0,353	0,325	0,381	0,220	0,524	10.000	0
		Summe	0,9556	0,0021	0,9531	0,0021	0,353	0,041	0,353	0,325	0,381	0,220	0,524	10.000	0
		$E_1$	0,9516	0,0021	0,9522	0,0021	0,254	0,014	0,253	0,244	0,263	0,208	0,322	10.000	0
		$E_2$	0,9498	0,0022	0,9497	0,0022	0,208	0,014	0,208	0,198	0,217	0,148	0,270	10.000	0
		$E_3$	0,9490	0,0022	0,9493	0,0022	0,164	0,017	0,164	0,153	0,175	0,092	0,236	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9462	0,0023	0,9460	0,0023	0,248	0,021	0,249	0,234	0,262	0,155	0,329	10.000	0
		Summe	0,9462	0,0023	0,9460	0,0023	0,248	0,021	0,249	0,234	0,262	0,155	0,329	10.000	0
		$E_1$	0,9524	0,0021	0,9524	0,0021	0,178	0,007	0,178	0,174	0,183	0,149	0,212	10.000	0
		$E_2$	0,9511	0,0022	0,9511	0,0022	0,146	0,007	0,146	0,141	0,151	0,120	0,171	10.000	0
		$E_3$	0,9450	0,0023	0,9452	0,0023	0,115	0,008	0,115	0,110	0,121	0,085	0,145	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,175	0,011	0,175	0,168	0,183	0,135	0,212	1600	0
		Summe	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,175	0,011	0,175	0,168	0,183	0,135	0,212	1600	0
		$E_1$	0,9450	0,0057	0,9475	0,0056	0,126	0,003	0,126	0,124	0,128	0,115	0,139	1600	0
		$E_2$	0,9438	0,0058	0,9456	0,0057	0,103	0,004	0,103	0,101	0,105	0,091	0,113	1600	0
		$E_3$	0,9550	0,0052	0,9550	0,0052	0,081	0,004	0,081	0,079	0,084	0,065	0,094	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9569	0,0051	0,9525	0,0053	0,143	0,007	0,143	0,139	0,148	0,121	0,170	1600	0
		Summe	0,9569	0,0051	0,9525	0,0053	0,143	0,007	0,143	0,139	0,148	0,121	0,170	1600	0
		$E_1$	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,103	0,002	0,103	0,101	0,104	0,096	0,110	1600	0
		$E_2$	0,9538	0,0053	0,9525	0,0053	0,084	0,002	0,084	0,082	0,086	0,077	0,091	1600	0
		$E_3$	0,9550	0,0052	0,9544	0,0052	0,066	0,003	0,066	0,065	0,068	0,055	0,076	1600	0

Tabelle B.61 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			Cov	SE	BCCov	SE	MW	SD	Q <sub>0,5</sub>	Q <sub>0,25</sub>	Q <sub>0,75</sub>			Min	Max
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9560	0,0021	0,9534	0,0021	0,354	0,041	0,354	0,325	0,382	0,221	0,525	10.000	0
		Summe	0,9560	0,0021	0,9534	0,0021	0,354	0,041	0,354	0,325	0,382	0,221	0,525	10.000	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9521	0,0021	0,9525	0,0021	0,254	0,014	0,254	0,245	0,263	0,208	0,323	10.000	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9504	0,0022	0,9504	0,0022	0,208	0,014	0,208	0,199	0,218	0,149	0,271	10.000	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9497	0,0022	0,9500	0,0022	0,164	0,017	0,164	0,153	0,175	0,093	0,236	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9464	0,0023	0,9462	0,0023	0,248	0,021	0,249	0,234	0,263	0,155	0,329	10.000	0
		Summe	0,9464	0,0023	0,9462	0,0023	0,248	0,021	0,249	0,234	0,263	0,155	0,329	10.000	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9526	0,0021	0,9527	0,0021	0,179	0,007	0,178	0,174	0,183	0,149	0,212	10.000	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9511	0,0022	0,9511	0,0022	0,146	0,007	0,146	0,142	0,151	0,120	0,172	10.000	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9451	0,0023	0,9452	0,0023	0,115	0,008	0,115	0,110	0,121	0,085	0,145	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,175	0,011	0,175	0,168	0,183	0,135	0,212	1600	0
		Summe	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,175	0,011	0,175	0,168	0,183	0,135	0,212	1600	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9456	0,0057	0,9475	0,0056	0,126	0,003	0,126	0,124	0,128	0,115	0,140	1600	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9438	0,0058	0,9456	0,0057	0,103	0,004	0,103	0,101	0,105	0,091	0,113	1600	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9550	0,0052	0,9550	0,0052	0,081	0,004	0,081	0,079	0,084	0,065	0,094	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9569	0,0051	0,9525	0,0053	0,143	0,007	0,143	0,139	0,148	0,121	0,170	1600	0
		Summe	0,9569	0,0051	0,9525	0,0053	0,143	0,007	0,143	0,139	0,148	0,121	0,170	1600	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9463	0,0056	0,9463	0,0056	0,103	0,002	0,103	0,101	0,104	0,096	0,110	1600	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9538	0,0053	0,9531	0,0053	0,084	0,002	0,084	0,082	0,086	0,077	0,091	1600	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9550	0,0052	0,9544	0,0052	0,066	0,003	0,066	0,065	0,068	0,055	0,076	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung; Q<sub>0,5</sub> - Median; Q<sub>0,25</sub> - 25%-Quantil; Q<sub>0,75</sub> - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

**Tabelle B.62:** Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 15.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9529	0,0021	0,9496	0,0022	0,350	0,043	0,349	0,321	0,378	0,215	0,537	10.000	0
		Summe	0,9459	0,0023	0,9446	0,0023	0,231	0,025	0,231	0,214	0,248	0,146	0,325	10.000	0
		$E_1$	0,9484	0,0022	0,9480	0,0022	0,220	0,013	0,219	0,211	0,228	0,177	0,275	10.000	0
		$E_2$	0,9486	0,0022	0,9491	0,0022	0,173	0,012	0,172	0,164	0,181	0,128	0,220	10.000	0
		$E_3$	0,9508	0,0022	0,9508	0,0022	0,132	0,012	0,132	0,124	0,140	0,088	0,189	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9450	0,0023	0,9445	0,0023	0,247	0,022	0,248	0,232	0,262	0,146	0,336	10.000	0
		Summe	0,9492	0,0022	0,9493	0,0022	0,163	0,013	0,163	0,154	0,172	0,114	0,215	10.000	0
		$E_1$	0,9513	0,0022	0,9512	0,0022	0,155	0,006	0,155	0,151	0,160	0,132	0,186	10.000	0
		$E_2$	0,9491	0,0022	0,9483	0,0022	0,122	0,006	0,122	0,117	0,126	0,100	0,149	10.000	0
		$E_3$	0,9496	0,0022	0,9497	0,0022	0,093	0,006	0,093	0,089	0,097	0,073	0,119	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9438	0,0058	0,9438	0,0058	0,175	0,011	0,174	0,167	0,182	0,133	0,214	1600	0
		Summe	0,9481	0,0055	0,9481	0,0055	0,115	0,006	0,115	0,111	0,119	0,092	0,140	1600	0
		$E_1$	0,9475	0,0056	0,9463	0,0056	0,110	0,003	0,110	0,107	0,112	0,099	0,122	1600	0
		$E_2$	0,9431	0,0058	0,9431	0,0058	0,086	0,003	0,086	0,084	0,088	0,075	0,097	1600	0
		$E_3$	0,9500	0,0054	0,9500	0,0054	0,066	0,003	0,066	0,064	0,067	0,057	0,077	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9544	0,0052	0,9525	0,0053	0,143	0,007	0,143	0,138	0,148	0,120	0,172	1600	0
		Summe	0,9450	0,0057	0,9450	0,0057	0,094	0,004	0,094	0,091	0,097	0,081	0,110	1600	0
		$E_1$	0,9575	0,0050	0,9575	0,0050	0,089	0,002	0,089	0,088	0,091	0,083	0,098	1600	0
		$E_2$	0,9463	0,0056	0,9463	0,0056	0,070	0,002	0,070	0,069	0,072	0,065	0,076	1600	0
		$E_3$	0,9525	0,0053	0,9531	0,0053	0,054	0,002	0,054	0,052	0,055	0,046	0,060	1600	0

Tabelle B.62 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9409	0,0024	0,9375	0,0024	0,352	0,044	0,351	0,322	0,382	0,218	0,559	10.000	0
		Summe	0,9402	0,0024	0,9395	0,0024	0,232	0,027	0,232	0,214	0,250	0,144	0,339	10.000	0
		$E_1$	0,9483	0,0022	0,9477	0,0022	0,222	0,015	0,221	0,211	0,231	0,174	0,285	10.000	0
		$E_2$	0,9485	0,0022	0,9483	0,0022	0,174	0,014	0,174	0,165	0,183	0,124	0,233	10.000	0
		$E_3$	0,9525	0,0021	0,9521	0,0021	0,133	0,012	0,133	0,125	0,141	0,087	0,191	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9397	0,0024	0,9396	0,0024	0,248	0,023	0,248	0,233	0,263	0,151	0,333	10.000	0
		Summe	0,9457	0,0023	0,9464	0,0023	0,163	0,013	0,163	0,154	0,172	0,115	0,217	10.000	0
		$E_1$	0,9516	0,0021	0,9517	0,0021	0,156	0,007	0,156	0,151	0,161	0,131	0,189	10.000	0
		$E_2$	0,9491	0,0022	0,9485	0,0022	0,122	0,007	0,122	0,118	0,127	0,101	0,152	10.000	0
		$E_3$	0,9487	0,0022	0,9481	0,0022	0,094	0,006	0,093	0,089	0,098	0,073	0,120	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9406	0,0059	0,9400	0,0059	0,175	0,011	0,175	0,168	0,182	0,135	0,219	1600	0
		Summe	0,9438	0,0058	0,9444	0,0057	0,115	0,007	0,115	0,111	0,120	0,090	0,141	1600	0
		$E_1$	0,9500	0,0054	0,9494	0,0055	0,110	0,004	0,110	0,107	0,112	0,097	0,122	1600	0
		$E_2$	0,9425	0,0058	0,9444	0,0057	0,086	0,003	0,086	0,084	0,089	0,075	0,099	1600	0
		$E_3$	0,9494	0,0055	0,9494	0,0055	0,066	0,003	0,066	0,064	0,068	0,058	0,078	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9531	0,0053	0,9538	0,0053	0,143	0,007	0,143	0,138	0,148	0,120	0,171	1600	0
		Summe	0,9419	0,0058	0,9419	0,0058	0,094	0,005	0,094	0,091	0,097	0,080	0,111	1600	0
		$E_1$	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,090	0,002	0,090	0,088	0,091	0,082	0,097	1600	0
		$E_2$	0,9469	0,0056	0,9469	0,0056	0,070	0,002	0,070	0,069	0,072	0,064	0,077	1600	0
		$E_3$	0,9525	0,0053	0,9525	0,0053	0,054	0,002	0,054	0,052	0,055	0,047	0,061	1600	0

Tabelle B.62 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9399	0,0024	0,9359	0,0024	0,369	0,054	0,365	0,331	0,402	0,219	0,852	10.000	0
		Summe	0,9385	0,0024	0,9374	0,0024	0,238	0,029	0,237	0,218	0,256	0,144	0,363	10.000	0
		$E_1$	0,9539	0,0021	0,9528	0,0021	0,227	0,016	0,226	0,215	0,237	0,174	0,306	10.000	0
		$E_2$	0,9593	0,0020	0,9589	0,0020	0,200	0,025	0,196	0,184	0,212	0,049	0,371	10.000	0
		$E_3$	0,9018	0,0030	0,9033	0,0030	0,166	0,041	0,171	0,151	0,190	0,001	0,339	9769	231
	1000	Kombiniert	0,9385	0,0024	0,9378	0,0024	0,253	0,024	0,253	0,236	0,269	0,152	0,353	10.000	0
		Summe	0,9441	0,0023	0,9451	0,0023	0,165	0,014	0,165	0,156	0,174	0,116	0,224	10.000	0
		$E_1$	0,9553	0,0021	0,9552	0,0021	0,157	0,008	0,157	0,152	0,162	0,131	0,192	10.000	0
		$E_2$	0,9652	0,0018	0,9658	0,0018	0,130	0,008	0,129	0,124	0,135	0,106	0,186	10.000	0
		$E_3$	0,9431	0,0023	0,9437	0,0023	0,116	0,016	0,115	0,107	0,125	0,007	0,174	9974	26
	2000	Kombiniert	0,9406	0,0059	0,9419	0,0058	0,177	0,012	0,176	0,169	0,184	0,135	0,223	1600	0
		Summe	0,9475	0,0056	0,9475	0,0056	0,116	0,007	0,116	0,111	0,120	0,091	0,142	1600	0
		$E_1$	0,9519	0,0054	0,9525	0,0053	0,110	0,004	0,110	0,108	0,113	0,098	0,122	1600	0
		$E_2$	0,9613	0,0048	0,9581	0,0050	0,088	0,004	0,088	0,086	0,091	0,077	0,102	1600	0
		$E_3$	0,9581	0,0050	0,9588	0,0050	0,075	0,006	0,074	0,071	0,078	0,063	0,107	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9519	0,0054	0,9506	0,0054	0,144	0,008	0,144	0,139	0,149	0,120	0,174	1600	0
		Summe	0,9413	0,0059	0,9413	0,0059	0,095	0,005	0,095	0,091	0,097	0,080	0,111	1600	0
		$E_1$	0,9619	0,0048	0,9619	0,0048	0,090	0,002	0,090	0,088	0,092	0,082	0,097	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9519	0,0054	0,071	0,002	0,071	0,070	0,073	0,065	0,079	1600	0
		$E_3$	0,9681	0,0044	0,9694	0,0043	0,058	0,003	0,058	0,056	0,060	0,051	0,078	1600	0

Tabelle B.62 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9605	0,0019	0,9585	0,0020	0,352	0,044	0,351	0,322	0,382	0,218	0,559	10.000	0
		Summe	0,9512	0,0022	0,9512	0,0022	0,232	0,027	0,232	0,214	0,250	0,144	0,339	10.000	0
		$E_1$	0,9484	0,0022	0,9490	0,0022	0,222	0,015	0,221	0,211	0,231	0,174	0,285	10.000	0
		$E_2$	0,9483	0,0022	0,9489	0,0022	0,174	0,014	0,174	0,165	0,183	0,124	0,233	10.000	0
		$E_3$	0,9519	0,0021	0,9510	0,0022	0,133	0,012	0,133	0,125	0,141	0,087	0,191	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9487	0,0022	0,9483	0,0022	0,248	0,023	0,248	0,233	0,263	0,151	0,333	10.000	0
		Summe	0,9517	0,0021	0,9518	0,0021	0,163	0,013	0,163	0,154	0,172	0,115	0,217	10.000	0
		$E_1$	0,9524	0,0021	0,9525	0,0021	0,156	0,007	0,156	0,151	0,161	0,131	0,189	10.000	0
		$E_2$	0,9505	0,0022	0,9507	0,0022	0,122	0,007	0,122	0,118	0,127	0,101	0,152	10.000	0
		$E_3$	0,9509	0,0022	0,9508	0,0022	0,094	0,006	0,093	0,089	0,098	0,073	0,120	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,175	0,011	0,175	0,168	0,182	0,135	0,219	1600	0
		Summe	0,9513	0,0054	0,9513	0,0054	0,115	0,007	0,115	0,111	0,120	0,090	0,141	1600	0
		$E_1$	0,9456	0,0057	0,9450	0,0057	0,110	0,004	0,110	0,107	0,112	0,097	0,122	1600	0
		$E_2$	0,9463	0,0056	0,9475	0,0056	0,086	0,003	0,086	0,084	0,089	0,075	0,099	1600	0
		$E_3$	0,9500	0,0054	0,9513	0,0054	0,066	0,003	0,066	0,064	0,068	0,058	0,078	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9575	0,0050	0,9544	0,0052	0,143	0,007	0,143	0,138	0,148	0,120	0,171	1600	0
		Summe	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,094	0,005	0,094	0,091	0,097	0,080	0,111	1600	0
		$E_1$	0,9575	0,0050	0,9569	0,0051	0,090	0,002	0,090	0,088	0,091	0,082	0,097	1600	0
		$E_2$	0,9463	0,0056	0,9456	0,0057	0,070	0,002	0,070	0,069	0,072	0,064	0,077	1600	0
		$E_3$	0,9525	0,0053	0,9525	0,0053	0,054	0,002	0,054	0,052	0,055	0,047	0,061	1600	0

Tabelle B.62 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9657	0,0018	0,9641	0,0019	0,355	0,044	0,354	0,324	0,384	0,218	0,556	10.000	0
		Summe	0,9536	0,0021	0,9535	0,0021	0,235	0,027	0,234	0,217	0,252	0,144	0,331	10.000	0
		$E_1$	0,9494	0,0022	0,9488	0,0022	0,222	0,015	0,221	0,211	0,231	0,174	0,288	10.000	0
		$E_2$	0,9477	0,0022	0,9475	0,0022	0,174	0,014	0,174	0,165	0,183	0,124	0,230	10.000	0
		$E_3$	0,9502	0,0022	0,9500	0,0022	0,134	0,012	0,133	0,125	0,142	0,087	0,193	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9514	0,0022	0,9514	0,0022	0,249	0,023	0,249	0,234	0,264	0,148	0,330	10.000	0
		Summe	0,9519	0,0021	0,9516	0,0021	0,164	0,013	0,164	0,155	0,173	0,115	0,220	10.000	0
		$E_1$	0,9513	0,0022	0,9516	0,0021	0,156	0,007	0,156	0,151	0,161	0,130	0,190	10.000	0
		$E_2$	0,9501	0,0022	0,9502	0,0022	0,122	0,007	0,122	0,118	0,127	0,100	0,155	10.000	0
		$E_3$	0,9503	0,0022	0,9504	0,0022	0,094	0,006	0,093	0,090	0,098	0,074	0,121	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9481	0,0055	0,9475	0,0056	0,175	0,011	0,175	0,168	0,182	0,134	0,217	1600	0
		Summe	0,9531	0,0053	0,9531	0,0053	0,116	0,007	0,116	0,111	0,120	0,090	0,141	1600	0
		$E_1$	0,9463	0,0056	0,9469	0,0056	0,110	0,004	0,110	0,107	0,112	0,098	0,122	1600	0
		$E_2$	0,9456	0,0057	0,9463	0,0056	0,086	0,003	0,086	0,084	0,089	0,075	0,099	1600	0
		$E_3$	0,9525	0,0053	0,9525	0,0053	0,066	0,003	0,066	0,064	0,068	0,057	0,078	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9575	0,0050	0,9538	0,0053	0,144	0,007	0,143	0,139	0,149	0,120	0,172	1600	0
		Summe	0,9463	0,0056	0,9463	0,0056	0,094	0,005	0,094	0,091	0,097	0,080	0,110	1600	0
		$E_1$	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,090	0,002	0,090	0,088	0,091	0,082	0,097	1600	0
		$E_2$	0,9463	0,0056	0,9450	0,0057	0,070	0,002	0,070	0,069	0,072	0,064	0,077	1600	0
		$E_3$	0,9538	0,0053	0,9538	0,0053	0,054	0,002	0,054	0,052	0,055	0,047	0,061	1600	0

Tabelle B.62 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9556	0,0021	0,9531	0,0021	0,353	0,041	0,353	0,325	0,381	0,220	0,524	10.000	0
		Summe	0,9470	0,0022	0,9466	0,0022	0,232	0,024	0,232	0,215	0,248	0,145	0,327	10.000	0
		$E_1$	0,9486	0,0022	0,9487	0,0022	0,221	0,011	0,220	0,213	0,228	0,183	0,273	10.000	0
		$E_2$	0,9504	0,0022	0,9508	0,0022	0,173	0,011	0,173	0,166	0,180	0,126	0,222	10.000	0
		$E_3$	0,9527	0,0021	0,9524	0,0021	0,132	0,011	0,132	0,125	0,139	0,094	0,182	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9462	0,0023	0,9460	0,0023	0,248	0,021	0,249	0,234	0,262	0,155	0,329	10.000	0
		Summe	0,9502	0,0022	0,9503	0,0022	0,163	0,012	0,163	0,155	0,172	0,115	0,206	10.000	0
		$E_1$	0,9520	0,0021	0,9523	0,0021	0,155	0,005	0,155	0,152	0,159	0,136	0,179	10.000	0
		$E_2$	0,9493	0,0022	0,9493	0,0022	0,122	0,006	0,122	0,118	0,126	0,103	0,144	10.000	0
		$E_3$	0,9499	0,0022	0,9503	0,0022	0,093	0,005	0,093	0,090	0,097	0,075	0,116	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,175	0,011	0,175	0,168	0,183	0,135	0,212	1600	0
		Summe	0,9488	0,0055	0,9488	0,0055	0,115	0,006	0,115	0,111	0,119	0,093	0,138	1600	0
		$E_1$	0,9488	0,0055	0,9475	0,0056	0,110	0,003	0,110	0,108	0,112	0,101	0,120	1600	0
		$E_2$	0,9456	0,0057	0,9450	0,0057	0,086	0,003	0,086	0,084	0,088	0,076	0,095	1600	0
		$E_3$	0,9525	0,0053	0,9525	0,0053	0,066	0,003	0,066	0,064	0,068	0,057	0,077	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9569	0,0051	0,9525	0,0053	0,143	0,007	0,143	0,139	0,148	0,121	0,170	1600	0
		Summe	0,9444	0,0057	0,9444	0,0057	0,094	0,004	0,094	0,091	0,097	0,079	0,108	1600	0
		$E_1$	0,9600	0,0049	0,9600	0,0049	0,090	0,002	0,090	0,088	0,091	0,083	0,096	1600	0
		$E_2$	0,9494	0,0055	0,9500	0,0054	0,070	0,002	0,070	0,069	0,071	0,065	0,076	1600	0
		$E_3$	0,9525	0,0053	0,9531	0,0053	0,054	0,002	0,054	0,053	0,055	0,046	0,059	1600	0

Tabelle B.62 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9560	0,0021	0,9534	0,0021	0,354	0,041	0,354	0,325	0,382	0,221	0,525	10.000	0
		Summe	0,9478	0,0022	0,9469	0,0022	0,233	0,025	0,232	0,216	0,249	0,145	0,328	10.000	0
		$E_1$	0,9491	0,0022	0,9489	0,0022	0,221	0,011	0,221	0,214	0,229	0,184	0,274	10.000	0
		$E_2$	0,9515	0,0021	0,9518	0,0021	0,174	0,011	0,174	0,166	0,181	0,127	0,222	10.000	0
		$E_3$	0,9529	0,0021	0,9529	0,0021	0,133	0,011	0,133	0,125	0,140	0,094	0,182	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9464	0,0023	0,9462	0,0023	0,248	0,021	0,249	0,234	0,263	0,155	0,329	10.000	0
		Summe	0,9503	0,0022	0,9508	0,0022	0,163	0,012	0,163	0,155	0,172	0,115	0,206	10.000	0
		$E_1$	0,9522	0,0021	0,9526	0,0021	0,156	0,005	0,155	0,152	0,159	0,137	0,180	10.000	0
		$E_2$	0,9495	0,0022	0,9493	0,0022	0,122	0,006	0,122	0,118	0,126	0,103	0,144	10.000	0
		$E_3$	0,9500	0,0022	0,9507	0,0022	0,093	0,005	0,093	0,090	0,097	0,075	0,116	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,175	0,011	0,175	0,168	0,183	0,135	0,212	1600	0
		Summe	0,9488	0,0055	0,9488	0,0055	0,115	0,006	0,115	0,111	0,120	0,093	0,138	1600	0
		$E_1$	0,9488	0,0055	0,9475	0,0056	0,110	0,003	0,110	0,108	0,112	0,101	0,120	1600	0
		$E_2$	0,9469	0,0056	0,9450	0,0057	0,086	0,003	0,086	0,084	0,088	0,076	0,095	1600	0
		$E_3$	0,9525	0,0053	0,9525	0,0053	0,066	0,003	0,066	0,064	0,068	0,057	0,077	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9569	0,0051	0,9525	0,0053	0,143	0,007	0,143	0,139	0,148	0,121	0,170	1600	0
		Summe	0,9450	0,0057	0,9450	0,0057	0,094	0,004	0,094	0,091	0,097	0,079	0,108	1600	0
		$E_1$	0,9600	0,0049	0,9600	0,0049	0,090	0,002	0,090	0,088	0,091	0,083	0,096	1600	0
		$E_2$	0,9500	0,0054	0,9500	0,0054	0,070	0,002	0,070	0,069	0,071	0,065	0,076	1600	0
		$E_3$	0,9525	0,0053	0,9531	0,0053	0,054	0,002	0,054	0,053	0,055	0,046	0,059	1600	0

Tabelle B.62 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Modellbasiert	500	Kombiniert	0,9599	0,0020	0,9614	0,0019	0,360	0,056	0,358	0,322	0,395	0,176	0,623	10.000	0
		Summe	0,9609	0,0019	0,9613	0,0019	0,247	0,027	0,246	0,228	0,265	0,160	0,361	10.000	0
		$E_1$	0,9421	0,0023	0,9425	0,0023	0,219	0,023	0,218	0,203	0,233	0,147	0,331	10.000	0
		$E_2$	0,9335	0,0025	0,9337	0,0025	0,165	0,018	0,164	0,152	0,176	0,097	0,253	10.000	0
		$E_3$	0,9333	0,0025	0,9331	0,0025	0,126	0,015	0,126	0,116	0,136	0,075	0,195	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9481	0,0022	0,9485	0,0022	0,251	0,033	0,250	0,229	0,272	0,143	0,407	10.000	0
		Summe	0,9574	0,0020	0,9577	0,0020	0,174	0,017	0,173	0,162	0,185	0,119	0,245	10.000	0
		$E_1$	0,9453	0,0023	0,9455	0,0023	0,155	0,015	0,154	0,144	0,164	0,102	0,224	10.000	0
		$E_2$	0,9338	0,0025	0,9331	0,0025	0,116	0,012	0,116	0,108	0,124	0,078	0,172	10.000	0
		$E_3$	0,9323	0,0025	0,9326	0,0025	0,089	0,009	0,088	0,083	0,095	0,060	0,127	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9469	0,0056	0,9463	0,0056	0,176	0,020	0,175	0,163	0,190	0,110	0,276	1600	0
		Summe	0,9619	0,0048	0,9619	0,0048	0,123	0,012	0,122	0,115	0,130	0,088	0,169	1600	0
		$E_1$	0,9406	0,0059	0,9419	0,0058	0,110	0,010	0,109	0,103	0,116	0,080	0,148	1600	0
		$E_2$	0,9263	0,0065	0,9256	0,0066	0,082	0,007	0,082	0,077	0,087	0,060	0,112	1600	0
		$E_3$	0,9381	0,0060	0,9375	0,0061	0,062	0,006	0,062	0,058	0,066	0,044	0,084	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9488	0,0055	0,9550	0,0052	0,144	0,016	0,143	0,133	0,154	0,100	0,201	1600	0
		Summe	0,9506	0,0054	0,9506	0,0054	0,100	0,009	0,099	0,093	0,106	0,071	0,129	1600	0
		$E_1$	0,9494	0,0055	0,9488	0,0055	0,089	0,008	0,089	0,084	0,094	0,065	0,123	1600	0
		$E_2$	0,9256	0,0066	0,9263	0,0065	0,067	0,006	0,067	0,063	0,071	0,048	0,089	1600	0
		$E_3$	0,9344	0,0062	0,9338	0,0062	0,051	0,005	0,051	0,048	0,055	0,038	0,069	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

## B.26 Performanz Intervallschätzer - Situation 16

**Tabelle B.63:** Performanz Intervallschätzung - modellfreie Berechnung - Situation 16.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9524	0,0021	0,9508	0,0022	0,303	0,037	0,303	0,278	0,328	0,187	0,450	10.000	0
		Summe	0,9523	0,0021	0,9508	0,0022	0,303	0,037	0,303	0,278	0,328	0,187	0,450	9980	20
		$E_1$	0,9523	0,0021	0,9516	0,0021	0,219	0,013	0,218	0,210	0,227	0,177	0,275	9980	20
		$E_2$	0,9481	0,0022	0,9487	0,0022	0,179	0,013	0,179	0,171	0,187	0,127	0,244	9980	20
		$E_3$	0,9484	0,0022	0,9495	0,0022	0,143	0,014	0,143	0,134	0,153	0,085	0,196	9980	20
	1000	Kombiniert	0,9458	0,0023	0,9458	0,0023	0,214	0,019	0,215	0,202	0,227	0,128	0,278	10.000	0
		Summe	0,9458	0,0023	0,9459	0,0023	0,214	0,019	0,215	0,202	0,227	0,128	0,278	9992	8
		$E_1$	0,9508	0,0022	0,9505	0,0022	0,155	0,006	0,155	0,150	0,159	0,132	0,180	9992	8
		$E_2$	0,9528	0,0021	0,9532	0,0021	0,127	0,006	0,127	0,122	0,131	0,104	0,156	9992	8
		$E_3$	0,9464	0,0023	0,9468	0,0022	0,101	0,007	0,101	0,097	0,106	0,072	0,124	9992	8
	2000	Kombiniert	0,9406	0,0059	0,9406	0,0059	0,151	0,009	0,151	0,145	0,158	0,118	0,181	1600	0
		Summe	0,9406	0,0059	0,9406	0,0059	0,151	0,009	0,151	0,145	0,158	0,118	0,181	1599	1
		$E_1$	0,9356	0,0061	0,9356	0,0061	0,109	0,003	0,109	0,107	0,111	0,100	0,121	1599	1
		$E_2$	0,9387	0,0060	0,9381	0,0060	0,089	0,003	0,089	0,087	0,092	0,078	0,100	1599	1
		$E_3$	0,9462	0,0056	0,9462	0,0056	0,072	0,003	0,072	0,069	0,074	0,059	0,084	1599	1
	3000	Kombiniert	0,9600	0,0049	0,9581	0,0050	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,098	0,144	1600	0
		Summe	0,9600	0,0049	0,9581	0,0050	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,098	0,144	1600	0
		$E_1$	0,9544	0,0052	0,9544	0,0052	0,089	0,002	0,089	0,088	0,091	0,083	0,097	1600	0
		$E_2$	0,9525	0,0053	0,9538	0,0053	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,067	0,081	1600	0
		$E_3$	0,9550	0,0052	0,9575	0,0050	0,058	0,002	0,058	0,057	0,060	0,051	0,066	1600	0

Tabelle B.63 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9406	0,0024	0,9378	0,0024	0,305	0,039	0,305	0,278	0,330	0,191	0,472	10.000	0
		Summe	0,9406	0,0024	0,9380	0,0024	0,305	0,039	0,305	0,278	0,330	0,188	0,472	9980	20
		$E_1$	0,9518	0,0021	0,9515	0,0022	0,221	0,015	0,220	0,211	0,230	0,171	0,282	9980	20
		$E_2$	0,9474	0,0022	0,9479	0,0022	0,180	0,014	0,180	0,171	0,189	0,129	0,257	9980	20
		$E_3$	0,9456	0,0023	0,9474	0,0022	0,144	0,015	0,144	0,134	0,154	0,087	0,199	9980	20
	1000	Kombiniert	0,9410	0,0024	0,9396	0,0024	0,215	0,020	0,215	0,202	0,228	0,128	0,286	10.000	0
		Summe	0,9411	0,0024	0,9396	0,0024	0,215	0,020	0,215	0,202	0,228	0,128	0,286	9992	8
		$E_1$	0,9517	0,0021	0,9512	0,0022	0,155	0,007	0,155	0,150	0,160	0,133	0,185	9992	8
		$E_2$	0,9519	0,0021	0,9520	0,0021	0,127	0,007	0,127	0,123	0,132	0,104	0,160	9992	8
		$E_3$	0,9443	0,0023	0,9441	0,0023	0,102	0,007	0,102	0,097	0,107	0,072	0,128	9992	8
	2000	Kombiniert	0,9356	0,0061	0,9369	0,0061	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,117	0,181	1600	0
		Summe	0,9356	0,0061	0,9362	0,0061	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,117	0,181	1599	1
		$E_1$	0,9356	0,0061	0,9356	0,0061	0,110	0,004	0,110	0,107	0,112	0,098	0,123	1599	1
		$E_2$	0,9387	0,0060	0,9375	0,0061	0,090	0,003	0,090	0,087	0,092	0,079	0,102	1599	1
		$E_3$	0,9450	0,0057	0,9456	0,0057	0,072	0,004	0,072	0,069	0,074	0,059	0,085	1599	1
	3000	Kombiniert	0,9594	0,0049	0,9594	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,097	0,146	1600	0
		Summe	0,9594	0,0049	0,9594	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,097	0,146	1600	0
		$E_1$	0,9563	0,0051	0,9563	0,0051	0,090	0,002	0,090	0,088	0,091	0,082	0,098	1600	0
		$E_2$	0,9513	0,0054	0,9525	0,0053	0,073	0,002	0,073	0,072	0,075	0,066	0,081	1600	0
		$E_3$	0,9544	0,0052	0,9556	0,0051	0,058	0,002	0,059	0,057	0,060	0,050	0,066	1600	0

Tabelle B.63 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9374	0,0024	0,9327	0,0025	0,314	0,043	0,313	0,284	0,342	0,193	0,533	10.000	0
		Summe	0,9373	0,0024	0,9328	0,0025	0,314	0,043	0,313	0,284	0,342	0,191	0,533	9980	20
		$E_1$	0,9550	0,0021	0,9536	0,0021	0,227	0,017	0,226	0,216	0,238	0,175	0,300	9980	20
		$E_2$	0,9627	0,0019	0,9609	0,0019	0,205	0,024	0,202	0,190	0,217	0,017	0,362	9980	20
		$E_3$	0,9676	0,0018	0,9663	0,0018	0,167	0,021	0,166	0,153	0,179	0,030	0,341	9979	21
	1000	Kombiniert	0,9420	0,0023	0,9400	0,0024	0,218	0,021	0,218	0,204	0,231	0,129	0,294	10.000	0
		Summe	0,9420	0,0023	0,9401	0,0024	0,218	0,021	0,218	0,204	0,231	0,129	0,295	9992	8
		$E_1$	0,9532	0,0021	0,9521	0,0021	0,158	0,008	0,157	0,152	0,163	0,135	0,189	9992	8
		$E_2$	0,9656	0,0018	0,9653	0,0018	0,134	0,008	0,134	0,129	0,139	0,108	0,186	9992	8
		$E_3$	0,9676	0,0018	0,9668	0,0018	0,108	0,008	0,108	0,103	0,113	0,078	0,157	9992	8
	2000	Kombiniert	0,9331	0,0062	0,9363	0,0061	0,153	0,010	0,153	0,146	0,160	0,117	0,183	1600	0
		Summe	0,9331	0,0062	0,9362	0,0061	0,153	0,010	0,153	0,146	0,160	0,117	0,183	1599	1
		$E_1$	0,9393	0,0060	0,9387	0,0060	0,110	0,004	0,110	0,108	0,113	0,098	0,124	1599	1
		$E_2$	0,9487	0,0055	0,9487	0,0055	0,092	0,003	0,092	0,089	0,094	0,081	0,104	1599	1
		$E_3$	0,9562	0,0051	0,9556	0,0052	0,074	0,004	0,074	0,071	0,076	0,061	0,086	1599	1
	3000	Kombiniert	0,9613	0,0048	0,9581	0,0050	0,125	0,007	0,125	0,121	0,129	0,098	0,146	1600	0
		Summe	0,9613	0,0048	0,9581	0,0050	0,125	0,007	0,125	0,121	0,129	0,098	0,146	1600	0
		$E_1$	0,9594	0,0049	0,9594	0,0049	0,090	0,002	0,090	0,088	0,092	0,083	0,099	1600	0
		$E_2$	0,9569	0,0051	0,9563	0,0051	0,074	0,002	0,074	0,073	0,076	0,067	0,083	1600	0
		$E_3$	0,9619	0,0048	0,9625	0,0047	0,060	0,002	0,060	0,058	0,061	0,052	0,067	1600	0

Tabelle B.63 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>Q</i> <sub>0,5</sub>	<i>Q</i> <sub>0,25</sub>	<i>Q</i> <sub>0,75</sub>			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9613	0,0019	0,9597	0,0020	0,305	0,039	0,305	0,278	0,330	0,191	0,472	10.000	0
		Summe	0,9613	0,0019	0,9597	0,0020	0,305	0,039	0,305	0,278	0,330	0,188	0,472	10.000	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9523	0,0021	0,9525	0,0021	0,221	0,015	0,220	0,211	0,230	0,171	0,282	10.000	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9500	0,0022	0,9498	0,0022	0,180	0,014	0,180	0,171	0,189	0,129	0,257	10.000	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9511	0,0022	0,9513	0,0022	0,144	0,015	0,144	0,134	0,154	0,087	0,199	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9497	0,0022	0,9494	0,0022	0,215	0,020	0,215	0,202	0,228	0,128	0,286	10.000	0
		Summe	0,9498	0,0022	0,9494	0,0022	0,215	0,020	0,215	0,202	0,228	0,128	0,286	10.000	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9518	0,0021	0,9521	0,0021	0,155	0,007	0,155	0,150	0,160	0,133	0,185	10.000	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9529	0,0021	0,9532	0,0021	0,127	0,007	0,127	0,123	0,132	0,104	0,160	10.000	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9457	0,0023	0,9462	0,0023	0,102	0,007	0,102	0,097	0,107	0,072	0,128	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9425	0,0058	0,9419	0,0058	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,117	0,181	1600	0
		Summe	0,9425	0,0058	0,9419	0,0058	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,117	0,181	1600	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9350	0,0062	0,9350	0,0062	0,110	0,004	0,110	0,107	0,112	0,098	0,123	1600	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9400	0,0059	0,9400	0,0059	0,090	0,003	0,090	0,087	0,092	0,079	0,102	1600	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9450	0,0057	0,9463	0,0056	0,072	0,004	0,072	0,069	0,074	0,059	0,085	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9594	0,0049	0,9588	0,0050	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,097	0,146	1600	0
		Summe	0,9594	0,0049	0,9588	0,0050	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,097	0,146	1600	0
		<i>E</i> <sub>1</sub>	0,9550	0,0052	0,9550	0,0052	0,090	0,002	0,090	0,088	0,091	0,082	0,098	1600	0
		<i>E</i> <sub>2</sub>	0,9500	0,0054	0,9513	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,075	0,066	0,081	1600	0
		<i>E</i> <sub>3</sub>	0,9569	0,0051	0,9556	0,0051	0,058	0,002	0,059	0,057	0,060	0,050	0,066	1600	0

Tabelle B.63 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9675	0,0018	0,9675	0,0018	0,307	0,038	0,307	0,281	0,333	0,185	0,455	10.000	0
		Summe	0,9591	0,0034	0,9576	0,0035	0,294	0,037	0,292	0,268	0,318	0,186	0,453	3328	6672
		$E_1$	0,9501	0,0038	0,9516	0,0037	0,218	0,014	0,217	0,208	0,227	0,176	0,278	3328	6672
		$E_2$	0,9612	0,0033	0,9591	0,0034	0,180	0,014	0,180	0,171	0,189	0,129	0,245	3328	6672
		$E_3$	0,9270	0,0045	0,9273	0,0045	0,147	0,015	0,147	0,137	0,157	0,086	0,205	3328	6672
	1000	Kombiniert	0,9531	0,0021	0,9531	0,0021	0,216	0,019	0,216	0,203	0,229	0,131	0,286	10.000	0
		Summe	0,9411	0,0033	0,9399	0,0033	0,211	0,019	0,211	0,198	0,224	0,131	0,280	5174	4826
		$E_1$	0,9526	0,0030	0,9528	0,0029	0,154	0,007	0,154	0,149	0,159	0,132	0,185	5174	4826
		$E_2$	0,9565	0,0028	0,9559	0,0029	0,127	0,007	0,127	0,122	0,131	0,103	0,152	5174	4826
		$E_3$	0,9362	0,0034	0,9354	0,0034	0,103	0,007	0,103	0,098	0,108	0,071	0,131	5174	4826
	2000	Kombiniert	0,9419	0,0058	0,9419	0,0058	0,152	0,010	0,152	0,146	0,158	0,117	0,180	1600	0
		Summe	0,9376	0,0071	0,9376	0,0071	0,151	0,010	0,151	0,145	0,157	0,117	0,177	1153	447
		$E_1$	0,9306	0,0075	0,9324	0,0074	0,109	0,004	0,109	0,107	0,112	0,098	0,120	1153	447
		$E_2$	0,9514	0,0063	0,9514	0,0063	0,090	0,003	0,090	0,087	0,092	0,078	0,103	1153	447
		$E_3$	0,9445	0,0067	0,9462	0,0066	0,072	0,004	0,072	0,070	0,075	0,061	0,085	1153	447
	3000	Kombiniert	0,9619	0,0048	0,9594	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,129	0,097	0,147	1600	0
		Summe	0,9666	0,0049	0,9636	0,0052	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,097	0,147	1319	281
		$E_1$	0,9538	0,0058	0,9538	0,0058	0,089	0,002	0,089	0,088	0,091	0,082	0,098	1319	281
		$E_2$	0,9545	0,0057	0,9553	0,0057	0,073	0,002	0,073	0,072	0,075	0,066	0,081	1319	281
		$E_3$	0,9644	0,0051	0,9636	0,0052	0,059	0,002	0,059	0,057	0,060	0,051	0,066	1319	281

Tabelle B.63 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9544	0,0021	0,9522	0,0021	0,306	0,036	0,306	0,281	0,330	0,194	0,442	10.000	0
		Summe	0,9541	0,0021	0,9519	0,0022	0,305	0,036	0,306	0,281	0,329	0,194	0,442	9864	136
		$E_1$	0,9538	0,0021	0,9534	0,0021	0,221	0,011	0,220	0,213	0,228	0,187	0,271	9864	136
		$E_2$	0,9512	0,0022	0,9512	0,0022	0,180	0,012	0,180	0,173	0,188	0,131	0,226	9864	136
		$E_3$	0,9496	0,0022	0,9496	0,0022	0,144	0,013	0,145	0,135	0,153	0,085	0,197	9864	136
	1000	Kombiniert	0,9469	0,0022	0,9462	0,0023	0,215	0,018	0,216	0,203	0,228	0,130	0,282	10.000	0
		Summe	0,9467	0,0022	0,9460	0,0023	0,215	0,018	0,216	0,203	0,227	0,130	0,282	9969	31
		$E_1$	0,9511	0,0022	0,9514	0,0022	0,155	0,005	0,155	0,152	0,159	0,133	0,177	9969	31
		$E_2$	0,9532	0,0021	0,9532	0,0021	0,127	0,006	0,127	0,123	0,131	0,105	0,152	9969	31
		$E_3$	0,9474	0,0022	0,9470	0,0022	0,102	0,006	0,102	0,097	0,106	0,075	0,122	9969	31
	2000	Kombiniert	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,152	0,009	0,152	0,145	0,158	0,120	0,184	1600	0
		Summe	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,152	0,009	0,152	0,145	0,158	0,120	0,184	1599	1
		$E_1$	0,9362	0,0061	0,9362	0,0061	0,110	0,003	0,110	0,108	0,111	0,101	0,119	1599	1
		$E_2$	0,9387	0,0060	0,9387	0,0060	0,090	0,003	0,090	0,088	0,092	0,079	0,101	1599	1
		$E_3$	0,9456	0,0057	0,9443	0,0057	0,072	0,003	0,072	0,070	0,074	0,059	0,083	1599	1
	3000	Kombiniert	0,9613	0,0048	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,101	0,145	1600	0
		Summe	0,9613	0,0048	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,101	0,145	1600	0
		$E_1$	0,9563	0,0051	0,9563	0,0051	0,089	0,002	0,089	0,088	0,091	0,083	0,096	1600	0
		$E_2$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,068	0,079	1600	0
		$E_3$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,059	0,002	0,059	0,057	0,060	0,051	0,065	1600	0

Tabelle B.63 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9551	0,0021	0,9531	0,0021	0,306	0,036	0,307	0,282	0,330	0,194	0,443	10.000	0
		Summe	0,9548	0,0021	0,9525	0,0021	0,306	0,036	0,307	0,282	0,330	0,194	0,443	9864	136
		$E_1$	0,9544	0,0021	0,9538	0,0021	0,221	0,011	0,221	0,214	0,228	0,188	0,272	9864	136
		$E_2$	0,9517	0,0022	0,9516	0,0022	0,181	0,012	0,181	0,173	0,189	0,132	0,226	9864	136
		$E_3$	0,9500	0,0022	0,9506	0,0022	0,145	0,013	0,145	0,136	0,154	0,085	0,197	9864	136
	1000	Kombiniert	0,9470	0,0022	0,9465	0,0023	0,215	0,018	0,216	0,203	0,228	0,130	0,282	10.000	0
		Summe	0,9468	0,0022	0,9463	0,0023	0,215	0,018	0,216	0,203	0,228	0,130	0,282	9969	31
		$E_1$	0,9515	0,0022	0,9519	0,0021	0,155	0,005	0,155	0,152	0,159	0,133	0,178	9969	31
		$E_2$	0,9533	0,0021	0,9536	0,0021	0,127	0,006	0,127	0,123	0,131	0,105	0,152	9969	31
		$E_3$	0,9478	0,0022	0,9472	0,0022	0,102	0,007	0,102	0,098	0,106	0,075	0,123	9969	31
	2000	Kombiniert	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,152	0,009	0,152	0,146	0,158	0,120	0,184	1600	0
		Summe	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,152	0,009	0,152	0,146	0,158	0,120	0,184	1599	1
		$E_1$	0,9362	0,0061	0,9362	0,0061	0,110	0,003	0,110	0,108	0,111	0,101	0,119	1599	1
		$E_2$	0,9387	0,0060	0,9387	0,0060	0,090	0,003	0,090	0,088	0,092	0,079	0,101	1599	1
		$E_3$	0,9456	0,0057	0,9443	0,0057	0,072	0,003	0,072	0,070	0,074	0,059	0,083	1599	1
	3000	Kombiniert	0,9619	0,0048	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,101	0,145	1600	0
		Summe	0,9619	0,0048	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,101	0,145	1600	0
		$E_1$	0,9563	0,0051	0,9563	0,0051	0,090	0,002	0,089	0,088	0,091	0,083	0,096	1600	0
		$E_2$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,068	0,079	1600	0
		$E_3$	0,9563	0,0051	0,9556	0,0051	0,059	0,002	0,059	0,057	0,060	0,051	0,065	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

**Tabelle B.64:** Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung mit allen Interaktionen - Situation 16.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9517	0,0021	0,9504	0,0022	0,303	0,037	0,303	0,277	0,328	0,185	0,445	10.000	0
		Summe	0,9517	0,0021	0,9504	0,0022	0,303	0,037	0,303	0,277	0,328	0,185	0,445	10.000	0
		$E_1$	0,9517	0,0021	0,9511	0,0022	0,219	0,013	0,219	0,210	0,228	0,177	0,280	10.000	0
		$E_2$	0,9478	0,0022	0,9478	0,0022	0,179	0,013	0,179	0,171	0,187	0,125	0,245	10.000	0
		$E_3$	0,9469	0,0022	0,9479	0,0022	0,143	0,014	0,143	0,134	0,153	0,082	0,196	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9451	0,0023	0,9446	0,0023	0,214	0,019	0,215	0,202	0,227	0,128	0,283	10.000	0
		Summe	0,9451	0,0023	0,9446	0,0023	0,214	0,019	0,215	0,202	0,227	0,128	0,283	10.000	0
		$E_1$	0,9508	0,0022	0,9508	0,0022	0,155	0,006	0,154	0,150	0,159	0,131	0,181	10.000	0
		$E_2$	0,9520	0,0021	0,9524	0,0021	0,127	0,006	0,127	0,122	0,131	0,103	0,154	10.000	0
		$E_3$	0,9452	0,0023	0,9459	0,0023	0,101	0,007	0,101	0,097	0,106	0,074	0,123	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9406	0,0059	0,9419	0,0058	0,151	0,010	0,152	0,145	0,158	0,120	0,182	1600	0
		Summe	0,9406	0,0059	0,9419	0,0058	0,151	0,010	0,152	0,145	0,158	0,120	0,182	1600	0
		$E_1$	0,9363	0,0061	0,9363	0,0061	0,109	0,003	0,109	0,107	0,112	0,099	0,121	1600	0
		$E_2$	0,9388	0,0060	0,9388	0,0060	0,089	0,003	0,089	0,087	0,092	0,078	0,101	1600	0
		$E_3$	0,9450	0,0057	0,9463	0,0056	0,072	0,003	0,072	0,069	0,074	0,058	0,081	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9606	0,0049	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,100	0,146	1600	0
		Summe	0,9606	0,0049	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,100	0,146	1600	0
		$E_1$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,089	0,002	0,089	0,088	0,091	0,083	0,097	1600	0
		$E_2$	0,9531	0,0053	0,9519	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,075	0,067	0,080	1600	0
		$E_3$	0,9556	0,0051	0,9569	0,0051	0,058	0,002	0,058	0,057	0,060	0,050	0,067	1600	0

Tabelle B.64 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9418	0,0023	0,9382	0,0024	0,304	0,038	0,305	0,278	0,330	0,185	0,473	10.000	0
		Summe	0,9418	0,0023	0,9382	0,0024	0,304	0,038	0,305	0,278	0,330	0,185	0,473	10.000	0
		$E_1$	0,9496	0,0022	0,9495	0,0022	0,221	0,014	0,220	0,211	0,230	0,173	0,287	10.000	0
		$E_2$	0,9483	0,0022	0,9488	0,0022	0,180	0,014	0,180	0,171	0,189	0,120	0,246	10.000	0
		$E_3$	0,9453	0,0023	0,9458	0,0023	0,144	0,015	0,144	0,134	0,154	0,078	0,197	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9415	0,0023	0,9402	0,0024	0,215	0,020	0,215	0,202	0,228	0,126	0,292	10.000	0
		Summe	0,9415	0,0023	0,9402	0,0024	0,215	0,020	0,215	0,202	0,228	0,126	0,292	10.000	0
		$E_1$	0,9504	0,0022	0,9501	0,0022	0,155	0,007	0,155	0,150	0,160	0,127	0,187	10.000	0
		$E_2$	0,9502	0,0022	0,9508	0,0022	0,127	0,007	0,127	0,122	0,132	0,101	0,157	10.000	0
		$E_3$	0,9446	0,0023	0,9447	0,0023	0,102	0,007	0,102	0,097	0,106	0,072	0,128	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9363	0,0061	0,9369	0,0061	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,122	0,183	1600	0
		Summe	0,9363	0,0061	0,9369	0,0061	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,122	0,183	1600	0
		$E_1$	0,9388	0,0060	0,9388	0,0060	0,110	0,004	0,110	0,107	0,112	0,099	0,122	1600	0
		$E_2$	0,9381	0,0060	0,9381	0,0060	0,090	0,003	0,089	0,087	0,092	0,076	0,102	1600	0
		$E_3$	0,9456	0,0057	0,9438	0,0058	0,072	0,004	0,072	0,069	0,074	0,058	0,083	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9569	0,0051	0,9550	0,0052	0,124	0,006	0,124	0,120	0,129	0,098	0,148	1600	0
		Summe	0,9569	0,0051	0,9550	0,0052	0,124	0,006	0,124	0,120	0,129	0,098	0,148	1600	0
		$E_1$	0,9544	0,0052	0,9544	0,0052	0,089	0,002	0,089	0,088	0,091	0,083	0,098	1600	0
		$E_2$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,075	0,067	0,081	1600	0
		$E_3$	0,9538	0,0053	0,9563	0,0051	0,058	0,002	0,059	0,057	0,060	0,051	0,067	1600	0

Tabelle B.64 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9375	0,0024	0,9336	0,0025	0,314	0,043	0,313	0,285	0,342	0,187	0,523	10.000	0
		Summe	0,9375	0,0024	0,9336	0,0025	0,314	0,043	0,313	0,285	0,342	0,187	0,523	10.000	0
		$E_1$	0,9556	0,0021	0,9537	0,0021	0,228	0,017	0,227	0,216	0,238	0,175	0,312	10.000	0
		$E_2$	0,9613	0,0019	0,9590	0,0020	0,205	0,024	0,202	0,189	0,217	0,015	0,355	10.000	0
		$E_3$	0,9683	0,0018	0,9672	0,0018	0,167	0,021	0,165	0,154	0,178	0,032	0,315	9999	1
	1000	Kombiniert	0,9411	0,0024	0,9393	0,0024	0,218	0,021	0,218	0,204	0,231	0,127	0,305	10.000	0
		Summe	0,9411	0,0024	0,9393	0,0024	0,218	0,021	0,218	0,204	0,231	0,127	0,305	10.000	0
		$E_1$	0,9522	0,0021	0,9513	0,0022	0,157	0,008	0,157	0,152	0,163	0,127	0,191	10.000	0
		$E_2$	0,9658	0,0018	0,9651	0,0018	0,134	0,008	0,134	0,129	0,139	0,105	0,186	10.000	0
		$E_3$	0,9663	0,0018	0,9663	0,0018	0,108	0,008	0,108	0,103	0,113	0,078	0,156	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9338	0,0062	0,9350	0,0062	0,153	0,010	0,153	0,146	0,159	0,122	0,186	1600	0
		Summe	0,9338	0,0062	0,9350	0,0062	0,153	0,010	0,153	0,146	0,159	0,122	0,186	1600	0
		$E_1$	0,9406	0,0059	0,9400	0,0059	0,110	0,004	0,110	0,108	0,113	0,099	0,123	1600	0
		$E_2$	0,9438	0,0058	0,9438	0,0058	0,092	0,004	0,092	0,089	0,094	0,077	0,105	1600	0
		$E_3$	0,9569	0,0051	0,9606	0,0049	0,074	0,004	0,074	0,071	0,076	0,060	0,085	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,125	0,007	0,125	0,121	0,129	0,099	0,149	1600	0
		Summe	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,125	0,007	0,125	0,121	0,129	0,099	0,149	1600	0
		$E_1$	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,090	0,002	0,090	0,088	0,091	0,083	0,099	1600	0
		$E_2$	0,9569	0,0051	0,9569	0,0051	0,074	0,002	0,074	0,073	0,076	0,068	0,082	1600	0
		$E_3$	0,9638	0,0047	0,9600	0,0049	0,060	0,002	0,060	0,058	0,061	0,053	0,068	1600	0

Tabelle B.64 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9597	0,0020	0,9585	0,0020	0,304	0,038	0,305	0,278	0,330	0,185	0,473	10.000	0
		Summe	0,9597	0,0020	0,9585	0,0020	0,304	0,038	0,305	0,278	0,330	0,185	0,473	10.000	0
		$E_1$	0,9534	0,0021	0,9524	0,0021	0,221	0,014	0,220	0,211	0,230	0,173	0,287	10.000	0
		$E_2$	0,9494	0,0022	0,9493	0,0022	0,180	0,014	0,180	0,171	0,189	0,120	0,246	10.000	0
		$E_3$	0,9512	0,0022	0,9515	0,0021	0,144	0,015	0,144	0,134	0,154	0,078	0,197	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9494	0,0022	0,9487	0,0022	0,215	0,020	0,215	0,202	0,228	0,126	0,292	10.000	0
		Summe	0,9494	0,0022	0,9487	0,0022	0,215	0,020	0,215	0,202	0,228	0,126	0,292	10.000	0
		$E_1$	0,9508	0,0022	0,9510	0,0022	0,155	0,007	0,155	0,150	0,160	0,127	0,187	10.000	0
		$E_2$	0,9527	0,0021	0,9526	0,0021	0,127	0,007	0,127	0,122	0,132	0,101	0,157	10.000	0
		$E_3$	0,9470	0,0022	0,9472	0,0022	0,102	0,007	0,102	0,097	0,106	0,072	0,128	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9463	0,0056	0,9456	0,0057	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,122	0,183	1600	0
		Summe	0,9463	0,0056	0,9456	0,0057	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,122	0,183	1600	0
		$E_1$	0,9350	0,0062	0,9344	0,0062	0,110	0,004	0,110	0,107	0,112	0,099	0,122	1600	0
		$E_2$	0,9388	0,0060	0,9381	0,0060	0,090	0,003	0,089	0,087	0,092	0,076	0,102	1600	0
		$E_3$	0,9419	0,0058	0,9444	0,0057	0,072	0,004	0,072	0,069	0,074	0,058	0,083	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9613	0,0048	0,9625	0,0047	0,124	0,006	0,124	0,120	0,129	0,098	0,148	1600	0
		Summe	0,9613	0,0048	0,9625	0,0047	0,124	0,006	0,124	0,120	0,129	0,098	0,148	1600	0
		$E_1$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,089	0,002	0,089	0,088	0,091	0,083	0,098	1600	0
		$E_2$	0,9519	0,0054	0,9513	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,075	0,067	0,081	1600	0
		$E_3$	0,9563	0,0051	0,9563	0,0051	0,058	0,002	0,059	0,057	0,060	0,051	0,067	1600	0

Tabelle B.64 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9655	0,0018	0,9653	0,0018	0,307	0,038	0,307	0,281	0,332	0,181	0,475	10.000	0
		Summe	0,9655	0,0018	0,9652	0,0018	0,307	0,038	0,307	0,281	0,332	0,181	0,475	10.000	0
		$E_1$	0,9536	0,0021	0,9540	0,0021	0,221	0,015	0,220	0,211	0,231	0,173	0,289	10.000	0
		$E_2$	0,9497	0,0022	0,9491	0,0022	0,181	0,014	0,180	0,171	0,190	0,126	0,246	10.000	0
		$E_3$	0,9517	0,0021	0,9522	0,0021	0,145	0,015	0,145	0,135	0,154	0,084	0,203	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9495	0,0022	0,9496	0,0022	0,216	0,020	0,216	0,202	0,229	0,130	0,291	10.000	0
		Summe	0,9495	0,0022	0,9495	0,0022	0,216	0,020	0,216	0,202	0,229	0,130	0,291	10.000	0
		$E_1$	0,9518	0,0021	0,9516	0,0021	0,155	0,007	0,155	0,150	0,160	0,126	0,185	10.000	0
		$E_2$	0,9526	0,0021	0,9521	0,0021	0,127	0,007	0,127	0,122	0,132	0,101	0,156	10.000	0
		$E_3$	0,9462	0,0023	0,9466	0,0022	0,102	0,007	0,102	0,097	0,106	0,074	0,129	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9438	0,0058	0,9444	0,0057	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,121	0,186	1600	0
		Summe	0,9438	0,0058	0,9444	0,0057	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,121	0,186	1600	0
		$E_1$	0,9381	0,0060	0,9381	0,0060	0,110	0,004	0,110	0,107	0,112	0,099	0,122	1600	0
		$E_2$	0,9381	0,0060	0,9381	0,0060	0,090	0,003	0,090	0,087	0,092	0,076	0,102	1600	0
		$E_3$	0,9419	0,0058	0,9419	0,0058	0,072	0,004	0,072	0,069	0,074	0,058	0,082	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9619	0,0048	0,9625	0,0047	0,124	0,006	0,124	0,120	0,129	0,098	0,148	1600	0
		Summe	0,9619	0,0048	0,9625	0,0047	0,124	0,006	0,124	0,120	0,129	0,098	0,148	1600	0
		$E_1$	0,9581	0,0050	0,9581	0,0050	0,090	0,002	0,089	0,088	0,091	0,082	0,098	1600	0
		$E_2$	0,9506	0,0054	0,9513	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,075	0,066	0,081	1600	0
		$E_3$	0,9556	0,0051	0,9569	0,0051	0,059	0,002	0,059	0,057	0,060	0,051	0,067	1600	0

Tabelle B.64 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9544	0,0021	0,9522	0,0021	0,306	0,036	0,306	0,281	0,330	0,194	0,442	10.000	0
		Summe	0,9544	0,0021	0,9522	0,0021	0,306	0,036	0,306	0,281	0,330	0,194	0,442	10.000	0
		$E_1$	0,9538	0,0021	0,9536	0,0021	0,221	0,011	0,220	0,213	0,228	0,187	0,271	10.000	0
		$E_2$	0,9509	0,0022	0,9509	0,0022	0,180	0,012	0,180	0,173	0,188	0,131	0,242	10.000	0
		$E_3$	0,9499	0,0022	0,9500	0,0022	0,144	0,013	0,145	0,135	0,153	0,085	0,197	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9469	0,0022	0,9462	0,0023	0,215	0,018	0,216	0,203	0,228	0,130	0,282	10.000	0
		Summe	0,9469	0,0022	0,9462	0,0023	0,215	0,018	0,216	0,203	0,228	0,130	0,282	10.000	0
		$E_1$	0,9512	0,0022	0,9515	0,0021	0,155	0,005	0,155	0,152	0,159	0,133	0,177	10.000	0
		$E_2$	0,9530	0,0021	0,9531	0,0021	0,127	0,006	0,127	0,123	0,131	0,105	0,152	10.000	0
		$E_3$	0,9474	0,0022	0,9471	0,0022	0,102	0,006	0,102	0,097	0,106	0,075	0,122	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,152	0,009	0,152	0,145	0,158	0,120	0,184	1600	0
		Summe	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,152	0,009	0,152	0,145	0,158	0,120	0,184	1600	0
		$E_1$	0,9363	0,0061	0,9363	0,0061	0,110	0,003	0,110	0,108	0,111	0,101	0,119	1600	0
		$E_2$	0,9388	0,0060	0,9388	0,0060	0,090	0,003	0,090	0,088	0,092	0,079	0,101	1600	0
		$E_3$	0,9450	0,0057	0,9438	0,0058	0,072	0,003	0,072	0,070	0,074	0,059	0,083	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9613	0,0048	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,101	0,145	1600	0
		Summe	0,9613	0,0048	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,101	0,145	1600	0
		$E_1$	0,9563	0,0051	0,9563	0,0051	0,089	0,002	0,089	0,088	0,091	0,083	0,096	1600	0
		$E_2$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,068	0,079	1600	0
		$E_3$	0,9556	0,0051	0,9556	0,0051	0,059	0,002	0,059	0,057	0,060	0,051	0,065	1600	0

Tabelle B.64 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9551	0,0021	0,9531	0,0021	0,306	0,036	0,307	0,282	0,330	0,194	0,443	10.000	0
		Summe	0,9551	0,0021	0,9531	0,0021	0,306	0,036	0,307	0,282	0,330	0,194	0,443	10.000	0
		$E_1$	0,9544	0,0021	0,9538	0,0021	0,221	0,011	0,221	0,214	0,228	0,188	0,272	10.000	0
		$E_2$	0,9514	0,0022	0,9514	0,0022	0,181	0,012	0,181	0,173	0,189	0,132	0,243	10.000	0
		$E_3$	0,9503	0,0022	0,9509	0,0022	0,145	0,013	0,145	0,136	0,154	0,085	0,197	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9470	0,0022	0,9465	0,0023	0,215	0,018	0,216	0,203	0,228	0,130	0,282	10.000	0
		Summe	0,9470	0,0022	0,9465	0,0023	0,215	0,018	0,216	0,203	0,228	0,130	0,282	10.000	0
		$E_1$	0,9516	0,0021	0,9518	0,0021	0,156	0,005	0,155	0,152	0,159	0,133	0,178	10.000	0
		$E_2$	0,9531	0,0021	0,9533	0,0021	0,127	0,006	0,127	0,123	0,131	0,105	0,152	10.000	0
		$E_3$	0,9478	0,0022	0,9472	0,0022	0,102	0,007	0,102	0,097	0,106	0,075	0,123	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,152	0,009	0,152	0,146	0,158	0,120	0,184	1600	0
		Summe	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,152	0,009	0,152	0,146	0,158	0,120	0,184	1600	0
		$E_1$	0,9363	0,0061	0,9363	0,0061	0,110	0,003	0,110	0,108	0,111	0,101	0,119	1600	0
		$E_2$	0,9388	0,0060	0,9388	0,0060	0,090	0,003	0,090	0,088	0,092	0,079	0,101	1600	0
		$E_3$	0,9450	0,0057	0,9438	0,0058	0,072	0,003	0,072	0,070	0,074	0,059	0,083	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9619	0,0048	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,101	0,145	1600	0
		Summe	0,9619	0,0048	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,101	0,145	1600	0
		$E_1$	0,9563	0,0051	0,9563	0,0051	0,090	0,002	0,089	0,088	0,091	0,083	0,096	1600	0
		$E_2$	0,9519	0,0054	0,9519	0,0054	0,073	0,002	0,073	0,072	0,074	0,068	0,079	1600	0
		$E_3$	0,9563	0,0051	0,9556	0,0051	0,059	0,002	0,059	0,057	0,060	0,051	0,065	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

**Tabelle B.65:** Performanz Intervallschätzung - modellbasierte Berechnung mit Haupteffekten - Situation 16.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Normal	500	Kombiniert	0,9503	0,0022	0,9503	0,0022	0,303	0,037	0,303	0,277	0,328	0,182	0,447	10.000	0
		Summe	0,5823	0,0049	0,9444	0,0023	0,169	0,023	0,169	0,154	0,185	0,092	0,259	10.000	0
		$E_1$	0,9462	0,0023	0,9482	0,0022	0,185	0,010	0,185	0,178	0,191	0,151	0,225	10.000	0
		$E_2$	0,9262	0,0026	0,9463	0,0023	0,149	0,010	0,149	0,142	0,155	0,109	0,189	10.000	0
		$E_3$	0,7113	0,0045	0,9477	0,0022	0,126	0,009	0,126	0,120	0,132	0,086	0,166	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9467	0,0022	0,9456	0,0023	0,214	0,019	0,214	0,202	0,227	0,128	0,283	10.000	0
		Summe	0,3669	0,0048	0,9436	0,0023	0,120	0,012	0,120	0,112	0,128	0,069	0,162	10.000	0
		$E_1$	0,9469	0,0022	0,9496	0,0022	0,131	0,005	0,131	0,127	0,134	0,111	0,149	10.000	0
		$E_2$	0,8973	0,0030	0,9498	0,0022	0,105	0,005	0,105	0,102	0,108	0,087	0,124	10.000	0
		$E_3$	0,4583	0,0050	0,9507	0,0022	0,089	0,004	0,089	0,086	0,092	0,069	0,106	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9400	0,0059	0,9394	0,0060	0,151	0,010	0,151	0,145	0,158	0,119	0,185	1600	0
		Summe	0,1188	0,0081	0,9481	0,0055	0,085	0,006	0,085	0,081	0,088	0,068	0,107	1600	0
		$E_1$	0,9313	0,0063	0,9338	0,0062	0,092	0,002	0,092	0,091	0,094	0,084	0,101	1600	0
		$E_2$	0,8388	0,0092	0,9388	0,0060	0,074	0,002	0,074	0,073	0,076	0,066	0,083	1600	0
		$E_3$	0,1538	0,0090	0,9413	0,0059	0,063	0,002	0,063	0,062	0,065	0,055	0,071	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9613	0,0048	0,9588	0,0050	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,098	0,144	1600	0
		Summe	0,0300	0,0043	0,9556	0,0051	0,069	0,004	0,069	0,067	0,072	0,057	0,081	1600	0
		$E_1$	0,9406	0,0059	0,9481	0,0055	0,075	0,002	0,075	0,074	0,076	0,070	0,082	1600	0
		$E_2$	0,7756	0,0104	0,9463	0,0056	0,061	0,002	0,061	0,060	0,062	0,055	0,067	1600	0
		$E_3$	0,0400	0,0049	0,9581	0,0050	0,052	0,001	0,052	0,051	0,052	0,047	0,056	1600	0

Tabelle B.65 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	500	Kombiniert	0,9422	0,0023	0,9392	0,0024	0,305	0,039	0,305	0,278	0,330	0,180	0,456	10.000	0
		Summe	0,5327	0,0050	0,9295	0,0026	0,170	0,023	0,170	0,154	0,186	0,092	0,267	10.000	0
		$E_1$	0,9469	0,0022	0,9474	0,0022	0,186	0,011	0,186	0,179	0,194	0,150	0,234	10.000	0
		$E_2$	0,9309	0,0025	0,9460	0,0023	0,150	0,011	0,150	0,143	0,157	0,111	0,196	10.000	0
		$E_3$	0,7372	0,0044	0,9460	0,0023	0,127	0,010	0,127	0,121	0,134	0,088	0,169	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9424	0,0023	0,9412	0,0024	0,215	0,020	0,215	0,202	0,228	0,125	0,284	10.000	0
		Summe	0,3361	0,0047	0,9374	0,0024	0,120	0,012	0,120	0,112	0,128	0,067	0,167	10.000	0
		$E_1$	0,9468	0,0022	0,9486	0,0022	0,131	0,005	0,131	0,127	0,135	0,111	0,153	10.000	0
		$E_2$	0,9046	0,0029	0,9500	0,0022	0,106	0,005	0,105	0,102	0,109	0,085	0,127	10.000	0
		$E_3$	0,4811	0,0050	0,9489	0,0022	0,090	0,005	0,090	0,086	0,093	0,071	0,110	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9388	0,0060	0,9381	0,0060	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,121	0,186	1600	0
		Summe	0,1081	0,0078	0,9419	0,0058	0,085	0,006	0,085	0,081	0,089	0,068	0,107	1600	0
		$E_1$	0,9306	0,0064	0,9350	0,0062	0,093	0,003	0,092	0,091	0,094	0,083	0,103	1600	0
		$E_2$	0,8419	0,0091	0,9400	0,0059	0,074	0,003	0,074	0,073	0,076	0,066	0,086	1600	0
		$E_3$	0,1613	0,0092	0,9400	0,0059	0,063	0,002	0,063	0,062	0,065	0,055	0,070	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9594	0,0049	0,9563	0,0051	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,098	0,148	1600	0
		Summe	0,0269	0,0040	0,9544	0,0052	0,069	0,004	0,069	0,067	0,072	0,057	0,082	1600	0
		$E_1$	0,9400	0,0059	0,9481	0,0055	0,075	0,002	0,075	0,074	0,077	0,070	0,084	1600	0
		$E_2$	0,7838	0,0103	0,9481	0,0055	0,061	0,002	0,061	0,060	0,062	0,055	0,067	1600	0
		$E_3$	0,0463	0,0053	0,9581	0,0050	0,052	0,002	0,052	0,050	0,053	0,047	0,056	1600	0

Tabelle B.65 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Studentisiert	500	Kombiniert	0,9373	0,0024	0,9329	0,0025	0,314	0,043	0,313	0,284	0,342	0,184	0,507	10.000	0
		Summe	0,5078	0,0050	0,9272	0,0026	0,172	0,024	0,172	0,155	0,189	0,093	0,275	10.000	0
		$E_1$	0,9428	0,0023	0,9510	0,0022	0,190	0,012	0,189	0,182	0,198	0,152	0,245	10.000	0
		$E_2$	0,9053	0,0029	0,9630	0,0019	0,159	0,012	0,158	0,150	0,167	0,116	0,290	10.000	0
		$E_3$	0,6265	0,0048	0,9662	0,0018	0,133	0,010	0,133	0,126	0,140	0,098	0,185	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9422	0,0023	0,9398	0,0024	0,218	0,021	0,218	0,204	0,232	0,126	0,292	10.000	0
		Summe	0,3147	0,0046	0,9361	0,0024	0,121	0,012	0,121	0,112	0,129	0,068	0,169	10.000	0
		$E_1$	0,9423	0,0023	0,9523	0,0021	0,132	0,006	0,132	0,128	0,136	0,111	0,154	10.000	0
		$E_2$	0,8686	0,0034	0,9583	0,0020	0,108	0,006	0,108	0,104	0,112	0,087	0,130	10.000	0
		$E_3$	0,3839	0,0049	0,9559	0,0021	0,091	0,005	0,091	0,088	0,095	0,074	0,110	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9375	0,0061	0,9394	0,0060	0,153	0,010	0,153	0,146	0,159	0,122	0,188	1600	0
		Summe	0,0969	0,0074	0,9419	0,0058	0,085	0,006	0,085	0,081	0,089	0,068	0,107	1600	0
		$E_1$	0,9269	0,0065	0,9381	0,0060	0,093	0,003	0,093	0,091	0,095	0,083	0,103	1600	0
		$E_2$	0,8025	0,0100	0,9431	0,0058	0,075	0,003	0,075	0,073	0,077	0,067	0,087	1600	0
		$E_3$	0,1244	0,0083	0,9506	0,0054	0,064	0,002	0,064	0,062	0,065	0,056	0,071	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9563	0,0051	0,9544	0,0052	0,125	0,007	0,125	0,120	0,129	0,099	0,149	1600	0
		Summe	0,0231	0,0038	0,9550	0,0052	0,069	0,004	0,069	0,067	0,072	0,057	0,082	1600	0
		$E_1$	0,9356	0,0061	0,9519	0,0054	0,076	0,002	0,076	0,074	0,077	0,070	0,084	1600	0
		$E_2$	0,7319	0,0111	0,9544	0,0052	0,061	0,002	0,061	0,060	0,062	0,055	0,068	1600	0
		$E_3$	0,0269	0,0040	0,9588	0,0050	0,052	0,002	0,052	0,051	0,053	0,047	0,057	1600	0

Tabelle B.65 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Perzentil	500	Kombiniert	0,9597	0,0020	0,9581	0,0020	0,305	0,039	0,305	0,278	0,330	0,180	0,456	10.000	0
		Summe	0,6291	0,0048	0,9529	0,0021	0,170	0,023	0,170	0,154	0,186	0,092	0,267	10.000	0
		$E_1$	0,9498	0,0022	0,9516	0,0021	0,186	0,011	0,186	0,179	0,194	0,150	0,234	10.000	0
		$E_2$	0,9240	0,0026	0,9477	0,0022	0,150	0,011	0,150	0,143	0,157	0,111	0,196	10.000	0
		$E_3$	0,6883	0,0046	0,9503	0,0022	0,127	0,010	0,127	0,121	0,134	0,088	0,169	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9487	0,0022	0,9485	0,0022	0,215	0,020	0,215	0,202	0,228	0,125	0,284	10.000	0
		Summe	0,3992	0,0049	0,9496	0,0022	0,120	0,012	0,120	0,112	0,128	0,067	0,167	10.000	0
		$E_1$	0,9482	0,0022	0,9512	0,0022	0,131	0,005	0,131	0,127	0,135	0,111	0,153	10.000	0
		$E_2$	0,8938	0,0031	0,9501	0,0022	0,106	0,005	0,105	0,102	0,109	0,085	0,127	10.000	0
		$E_3$	0,4379	0,0050	0,9512	0,0022	0,090	0,005	0,090	0,086	0,093	0,071	0,110	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9431	0,0058	0,9444	0,0057	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,121	0,186	1600	0
		Summe	0,1275	0,0083	0,9494	0,0055	0,085	0,006	0,085	0,081	0,089	0,068	0,107	1600	0
		$E_1$	0,9288	0,0064	0,9369	0,0061	0,093	0,003	0,092	0,091	0,094	0,083	0,103	1600	0
		$E_2$	0,8331	0,0093	0,9400	0,0059	0,074	0,003	0,074	0,073	0,076	0,066	0,086	1600	0
		$E_3$	0,1469	0,0088	0,9431	0,0058	0,063	0,002	0,063	0,062	0,065	0,055	0,070	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9606	0,0049	0,9606	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,098	0,148	1600	0
		Summe	0,0381	0,0048	0,9581	0,0050	0,069	0,004	0,069	0,067	0,072	0,057	0,082	1600	0
		$E_1$	0,9413	0,0059	0,9475	0,0056	0,075	0,002	0,075	0,074	0,077	0,070	0,084	1600	0
		$E_2$	0,7700	0,0105	0,9475	0,0056	0,061	0,002	0,061	0,060	0,062	0,055	0,067	1600	0
		$E_3$	0,0356	0,0046	0,9575	0,0050	0,052	0,002	0,052	0,050	0,053	0,047	0,056	1600	0

Tabelle B.65 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap BCa	500	Kombiniert	0,9663	0,0018	0,9664	0,0018	0,307	0,038	0,307	0,280	0,333	0,178	0,460	10.000	0
		Summe	0,6779	0,0047	0,9581	0,0020	0,173	0,023	0,173	0,156	0,188	0,090	0,270	10.000	0
		$E_1$	0,9487	0,0022	0,9511	0,0022	0,186	0,011	0,186	0,179	0,194	0,150	0,237	10.000	0
		$E_2$	0,9214	0,0027	0,9479	0,0022	0,150	0,011	0,150	0,143	0,157	0,107	0,196	10.000	0
		$E_3$	0,6782	0,0047	0,9478	0,0022	0,128	0,010	0,127	0,121	0,134	0,088	0,169	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9504	0,0022	0,9509	0,0022	0,216	0,019	0,216	0,203	0,229	0,130	0,287	10.000	0
		Summe	0,4317	0,0050	0,9512	0,0022	0,121	0,012	0,121	0,113	0,129	0,070	0,166	10.000	0
		$E_1$	0,9480	0,0022	0,9512	0,0022	0,131	0,005	0,131	0,127	0,135	0,108	0,151	10.000	0
		$E_2$	0,8895	0,0031	0,9504	0,0022	0,106	0,005	0,105	0,102	0,109	0,084	0,127	10.000	0
		$E_3$	0,4279	0,0049	0,9499	0,0022	0,090	0,005	0,090	0,086	0,093	0,071	0,109	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9450	0,0057	0,9438	0,0058	0,152	0,010	0,152	0,145	0,158	0,121	0,189	1600	0
		Summe	0,1475	0,0089	0,9544	0,0052	0,085	0,006	0,085	0,081	0,089	0,067	0,106	1600	0
		$E_1$	0,9300	0,0064	0,9350	0,0062	0,093	0,003	0,092	0,091	0,094	0,083	0,103	1600	0
		$E_2$	0,8313	0,0094	0,9388	0,0060	0,074	0,003	0,074	0,073	0,076	0,066	0,086	1600	0
		$E_3$	0,1450	0,0088	0,9475	0,0056	0,063	0,002	0,063	0,062	0,065	0,055	0,071	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9638	0,0047	0,9638	0,0047	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,099	0,147	1600	0
		Summe	0,0406	0,0049	0,9569	0,0051	0,069	0,004	0,069	0,067	0,072	0,057	0,082	1600	0
		$E_1$	0,9400	0,0059	0,9469	0,0056	0,075	0,002	0,075	0,074	0,077	0,070	0,083	1600	0
		$E_2$	0,7669	0,0106	0,9475	0,0056	0,061	0,002	0,061	0,060	0,062	0,056	0,067	1600	0
		$E_3$	0,0363	0,0047	0,9569	0,0051	0,052	0,002	0,052	0,050	0,053	0,047	0,057	1600	0

Tabelle B.65 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	500	Kombiniert	0,9544	0,0021	0,9522	0,0021	0,306	0,036	0,306	0,281	0,330	0,194	0,442	10.000	0
		Summe	0,5819	0,0049	0,9446	0,0023	0,170	0,022	0,170	0,154	0,185	0,093	0,253	10.000	0
		$E_1$	0,9480	0,0022	0,9503	0,0022	0,186	0,008	0,186	0,180	0,191	0,157	0,219	10.000	0
		$E_2$	0,9264	0,0026	0,9470	0,0022	0,149	0,009	0,149	0,144	0,155	0,116	0,184	10.000	0
		$E_3$	0,7101	0,0045	0,9488	0,0022	0,127	0,008	0,127	0,121	0,132	0,091	0,155	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9469	0,0022	0,9462	0,0023	0,215	0,018	0,216	0,203	0,228	0,130	0,282	10.000	0
		Summe	0,3655	0,0048	0,9448	0,0023	0,120	0,011	0,120	0,112	0,128	0,068	0,159	10.000	0
		$E_1$	0,9486	0,0022	0,9497	0,0022	0,131	0,004	0,131	0,128	0,133	0,118	0,148	10.000	0
		$E_2$	0,8995	0,0030	0,9496	0,0022	0,105	0,004	0,105	0,103	0,108	0,088	0,120	10.000	0
		$E_3$	0,4596	0,0050	0,9521	0,0021	0,090	0,004	0,090	0,087	0,092	0,072	0,103	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,152	0,009	0,152	0,145	0,158	0,120	0,184	1600	0
		Summe	0,1194	0,0081	0,9475	0,0056	0,085	0,006	0,085	0,081	0,089	0,068	0,106	1600	0
		$E_1$	0,9300	0,0064	0,9381	0,0060	0,092	0,002	0,092	0,091	0,094	0,087	0,100	1600	0
		$E_2$	0,8375	0,0092	0,9400	0,0059	0,074	0,002	0,074	0,073	0,076	0,066	0,083	1600	0
		$E_3$	0,1531	0,0090	0,9394	0,0060	0,063	0,002	0,063	0,062	0,065	0,056	0,070	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9613	0,0048	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,101	0,145	1600	0
		Summe	0,0300	0,0043	0,9556	0,0051	0,069	0,004	0,069	0,067	0,072	0,057	0,081	1600	0
		$E_1$	0,9400	0,0059	0,9481	0,0055	0,075	0,001	0,075	0,075	0,076	0,072	0,080	1600	0
		$E_2$	0,7769	0,0104	0,9463	0,0056	0,061	0,001	0,061	0,060	0,062	0,056	0,066	1600	0
		$E_3$	0,0419	0,0050	0,9606	0,0049	0,052	0,001	0,052	0,051	0,052	0,047	0,056	1600	0

Tabelle B.65 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife <i>t</i>	500	Kombiniert	0,9551	0,0021	0,9531	0,0021	0,306	0,036	0,307	0,282	0,330	0,194	0,443	10.000	0
		Summe	0,5830	0,0049	0,9448	0,0023	0,170	0,022	0,170	0,154	0,185	0,093	0,254	10.000	0
		$E_1$	0,9485	0,0022	0,9511	0,0022	0,186	0,008	0,186	0,181	0,191	0,157	0,220	10.000	0
		$E_2$	0,9281	0,0026	0,9473	0,0022	0,150	0,009	0,150	0,144	0,155	0,116	0,184	10.000	0
		$E_3$	0,7127	0,0045	0,9493	0,0022	0,127	0,008	0,127	0,122	0,133	0,091	0,155	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9470	0,0022	0,9465	0,0023	0,215	0,018	0,216	0,203	0,228	0,130	0,282	10.000	0
		Summe	0,3665	0,0048	0,9450	0,0023	0,120	0,011	0,120	0,112	0,128	0,068	0,159	10.000	0
		$E_1$	0,9487	0,0022	0,9501	0,0022	0,131	0,004	0,131	0,128	0,134	0,118	0,148	10.000	0
		$E_2$	0,8995	0,0030	0,9497	0,0022	0,105	0,004	0,105	0,103	0,108	0,089	0,120	10.000	0
		$E_3$	0,4601	0,0050	0,9521	0,0021	0,090	0,004	0,090	0,087	0,092	0,072	0,104	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9400	0,0059	0,9406	0,0059	0,152	0,009	0,152	0,146	0,158	0,120	0,184	1600	0
		Summe	0,1194	0,0081	0,9475	0,0056	0,085	0,006	0,085	0,081	0,089	0,068	0,107	1600	0
		$E_1$	0,9300	0,0064	0,9388	0,0060	0,092	0,002	0,092	0,091	0,094	0,087	0,100	1600	0
		$E_2$	0,8381	0,0092	0,9400	0,0059	0,074	0,002	0,074	0,073	0,076	0,067	0,083	1600	0
		$E_3$	0,1531	0,0090	0,9413	0,0059	0,063	0,002	0,063	0,062	0,065	0,056	0,070	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9619	0,0048	0,9600	0,0049	0,124	0,006	0,124	0,120	0,128	0,101	0,145	1600	0
		Summe	0,0300	0,0043	0,9556	0,0051	0,069	0,004	0,069	0,067	0,072	0,057	0,081	1600	0
		$E_1$	0,9400	0,0059	0,9481	0,0055	0,075	0,001	0,075	0,075	0,076	0,072	0,080	1600	0
		$E_2$	0,7769	0,0104	0,9463	0,0056	0,061	0,001	0,061	0,060	0,062	0,056	0,066	1600	0
		$E_3$	0,0419	0,0050	0,9606	0,0049	0,052	0,001	0,052	0,051	0,052	0,047	0,056	1600	0

Tabelle B.65 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					NSim	Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$			<i>Min</i>	<i>Max</i>
Modellbasiert	500	Kombiniert	0,9607	0,0019	0,9619	0,0019	0,311	0,047	0,309	0,279	0,342	0,168	0,536	10.000	0
		Summe	0,7396	0,0044	0,9751	0,0016	0,196	0,022	0,195	0,181	0,210	0,129	0,307	10.000	0
		$E_1$	0,9378	0,0024	0,9372	0,0024	0,182	0,018	0,182	0,170	0,194	0,120	0,261	10.000	0
		$E_2$	0,9013	0,0030	0,9280	0,0026	0,142	0,015	0,141	0,131	0,152	0,092	0,207	10.000	0
		$E_3$	0,6588	0,0047	0,9369	0,0024	0,121	0,013	0,121	0,112	0,130	0,080	0,184	10.000	0
	1000	Kombiniert	0,9457	0,0023	0,9463	0,0023	0,216	0,028	0,215	0,197	0,234	0,116	0,346	10.000	0
		Summe	0,4916	0,0050	0,9701	0,0017	0,138	0,014	0,137	0,128	0,147	0,091	0,209	10.000	0
		$E_1$	0,9399	0,0024	0,9416	0,0023	0,129	0,012	0,128	0,121	0,137	0,088	0,178	10.000	0
		$E_2$	0,8709	0,0034	0,9299	0,0026	0,100	0,010	0,100	0,093	0,107	0,066	0,144	10.000	0
		$E_3$	0,4141	0,0049	0,9365	0,0024	0,086	0,008	0,085	0,080	0,091	0,058	0,123	10.000	0
	2000	Kombiniert	0,9406	0,0059	0,9375	0,0061	0,152	0,018	0,151	0,140	0,163	0,102	0,224	1600	0
		Summe	0,1869	0,0097	0,9725	0,0041	0,097	0,009	0,097	0,091	0,103	0,070	0,129	1600	0
		$E_1$	0,9250	0,0066	0,9306	0,0064	0,091	0,008	0,091	0,085	0,097	0,065	0,126	1600	0
		$E_2$	0,7950	0,0101	0,9225	0,0067	0,071	0,007	0,070	0,066	0,075	0,053	0,096	1600	0
		$E_3$	0,1356	0,0086	0,9294	0,0064	0,061	0,006	0,060	0,057	0,064	0,044	0,084	1600	0
	3000	Kombiniert	0,9463	0,0056	0,9463	0,0056	0,124	0,013	0,123	0,115	0,132	0,086	0,177	1600	0
		Summe	0,0644	0,0061	0,9738	0,0040	0,079	0,007	0,079	0,074	0,084	0,054	0,105	1600	0
		$E_1$	0,9338	0,0062	0,9400	0,0059	0,074	0,007	0,074	0,070	0,079	0,053	0,104	1600	0
		$E_2$	0,7350	0,0110	0,9250	0,0066	0,058	0,005	0,058	0,054	0,061	0,039	0,084	1600	0
		$E_3$	0,0338	0,0045	0,9475	0,0056	0,049	0,005	0,049	0,046	0,052	0,037	0,068	1600	0

Cov - Coverage; SE - Standardfehler; BCCov - Bias-korrigierte Coverage; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum

## Anhang C

# EUROASPIRE IV: Simulationsstudie

### **C.1 Performanz Punktschätzer - EUROASPIRE IV**

Siehe Tabelle C.1.

### **C.2 Performanz Intervallschätzer - EUROASPIRE IV**

Siehe Tabelle C.2.

### **C.3 Stichprobenumfangsplanung Punktschätzer - EUROASPIRE IV**

Siehe Tabelle C.3.

### **C.4 Stichprobenumfangsplanung Intervallschätzer - EUROASPIRE IV**

Siehe Tabelle C.4.

Tabelle C.1: Performance Punktschätzung - EUROASPIRE IV.

	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE(Bias)</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE(EmpSE)</i>	<i>MSE</i>	<i>SE(MSE)</i>	Fehler
MBH	Kombiniert	0,5923	-0,1092	0,0031	0,1227	0,0022	0,0269	0,0012	0
	Summe	0,4768	-0,2247	0,0028	0,1127	0,0020	0,0632	0,0015	0
	Rauchen	0,0651	-0,0609	0,0011	0,0429	0,0008	0,0056	0,0001	0
	PCI/Stent	0,1487	-0,0462	0,0030	0,1204	0,0021	0,0166	0,0006	0
	Angina pec.	0,1153	-0,1202	0,0015	0,0598	0,0011	0,0180	0,0004	0
	pAVK	0,0424	-0,0370	0,0007	0,0268	0,0005	0,0021	5,1E-05	0
	Adipositas	0,1053	0,0396	0,0013	0,0505	0,0009	0,0041	0,0001	0
MBI	Kombiniert	0,5923	-0,1092	0,0031	0,1227	0,0022	0,0269	0,0012	0
	Summe	0,5923	-0,1092	0,0031	0,1227	0,0022	0,0269	0,0012	0
	Rauchen	0,1215	-0,0045	0,0018	0,0718	0,0013	0,0052	0,0002	0
	PCI/Stent	0,1307	-0,0642	0,0031	0,1244	0,0022	0,0196	0,0007	0
	Angina pec.	0,2106	-0,0250	0,0026	0,1060	0,0019	0,0119	0,0004	0
	pAVK	0,0772	-0,0022	0,0012	0,0491	0,0009	0,0024	7,9E-05	0
	Adipositas	0,0523	-0,0133	0,0015	0,0616	0,0011	0,0040	0,0001	0
MF	Kombiniert	0,5923	-0,1092	0,0031	0,1227	0,0022	0,0269	0,0012	29
	Summe	0,5947	-0,1068	0,0030	0,1209	0,0021	0,0260	0,0011	29
	Rauchen	0,1145	-0,0115	0,0018	0,0712	0,0013	0,0052	0,0002	29
	PCI/Stent	0,1465	-0,0484	0,0030	0,1213	0,0021	0,0170	0,0006	29
	Angina pec.	0,2118	-0,0238	0,0026	0,1055	0,0019	0,0117	0,0004	29
	pAVK	0,0733	-0,0061	0,0012	0,0488	0,0009	0,0024	7,8E-05	29
	Adipositas	0,0486	-0,0170	0,0015	0,0610	0,0011	0,0040	0,0001	29

**Tabelle C.2:** Performanz Intervallschätzung - EUROASPIRE IV

(MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;  $Q_{0,5}$  - Median;  $Q_{0,25}$  - 25%-Quantil;  $Q_{0,75}$  - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum).

KI	PAF	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite			Fehler				
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$			$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$	<i>Min</i>
Bootstrap Normal	MBH	Kombiniert	0,9894	0,0026	1	0	0,733	0,126	0,724	0,642	0,810	0,440	1,239	0
		Summe	0,6075	0,0122	0,9619	0,0048	0,488	0,065	0,483	0,441	0,530	0,319	0,727	0
		Rauchen	0,6519	0,0119	0,9413	0,0059	0,168	0,022	0,166	0,153	0,181	0,108	0,249	0
		PCI/Stent	0,9494	0,0055	0,9538	0,0053	0,497	0,050	0,492	0,463	0,530	0,368	0,762	0
		Angina pec.	0,4731	0,0125	0,9519	0,0054	0,237	0,025	0,236	0,218	0,253	0,160	0,332	0
		pAVK	0,6619	0,0118	0,9381	0,0060	0,105	0,018	0,105	0,093	0,117	0,049	0,170	0
		Adipositas	0,8894	0,0078	0,9525	0,0053	0,197	0,020	0,196	0,184	0,209	0,146	0,274	0
	MBI	Kombiniert	0,9900	0,0025	0,9994	0,0006	0,733	0,125	0,725	0,642	0,807	0,409	1,263	0
		Summe	0,9900	0,0025	0,9994	0,0006	0,734	0,126	0,726	0,642	0,808	0,409	1,413	0
		Rauchen	0,9169	0,0069	0,9206	0,0068	0,289	0,059	0,286	0,254	0,322	0,104	0,669	0
		PCI/Stent	0,9606	0,0049	0,9719	0,0041	0,565	0,062	0,559	0,521	0,602	0,390	0,859	0
		Angina pec.	0,9325	0,0063	0,9513	0,0054	0,428	0,069	0,423	0,386	0,466	0,159	0,926	0
		pAVK	0,8413	0,0091	0,8419	0,0091	0,175	0,050	0,176	0,150	0,204	0,052	0,370	0
		Adipositas	0,9250	0,0066	0,9400	0,0059	0,252	0,046	0,252	0,221	0,282	0,132	0,426	0
	MF	Kombiniert	0,9913	0,0023	1	0	0,734	0,126	0,722	0,645	0,811	0,432	1,244	0
		Summe	0,9898	0,0025	0,9987	0,0009	0,703	0,129	0,691	0,610	0,783	0,399	1,237	29
		Rauchen	0,9077	0,0073	0,9204	0,0068	0,282	0,060	0,280	0,247	0,316	0,100	0,670	29
		PCI/Stent	0,9618	0,0048	0,9707	0,0043	0,549	0,062	0,543	0,504	0,588	0,386	0,897	29
		Angina pec.	0,9338	0,0063	0,9433	0,0058	0,423	0,069	0,419	0,379	0,462	0,151	0,908	29
		pAVK	0,8339	0,0094	0,8313	0,0094	0,170	0,054	0,173	0,146	0,201	0,040	0,365	29
		Adipositas	0,9058	0,0074	0,9344	0,0062	0,246	0,047	0,246	0,216	0,278	0,125	0,412	29

Tabelle C.2 (Weiterführung)

KI	PAF	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$		<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	MBH	Kombiniert	0,9950	0,0018	0,9988	0,0009	0,734	0,127	0,721	0,643	0,811	0,434	1,261	0
		Summe	0,6825	0,0116	0,9438	0,0058	0,489	0,066	0,483	0,442	0,531	0,315	0,741	0
		Rauchen	0,6206	0,0121	0,9375	0,0061	0,169	0,022	0,167	0,153	0,183	0,108	0,251	0
		PCI/Stent	0,6931	0,0115	0,8925	0,0077	0,238	0,026	0,236	0,219	0,254	0,163	0,327	0
		Angina pec.	0,4731	0,0125	0,9519	0,0054	0,237	0,025	0,236	0,218	0,253	0,160	0,332	0
		pAVK	0,6619	0,0118	0,9381	0,0060	0,105	0,018	0,105	0,093	0,117	0,049	0,170	0
		Adipositas	0,7581	0,0107	0,3044	0,0115	0,106	0,018	0,105	0,093	0,117	0,048	0,173	0
	MBI	Kombiniert	0,9931	0,0021	0,9988	0,0009	0,734	0,126	0,723	0,643	0,810	0,432	1,268	0
		Summe	0,9931	0,0021	0,9988	0,0009	0,734	0,126	0,723	0,643	0,810	0,432	1,268	0
		Rauchen	0,9038	0,0074	0,9069	0,0073	0,290	0,061	0,287	0,255	0,324	0,105	0,590	0
		PCI/Stent	0,9475	0,0056	0,9119	0,0071	0,431	0,070	0,425	0,386	0,470	0,161	0,840	0
		Angina pec.	0,9325	0,0063	0,9513	0,0054	0,428	0,069	0,423	0,386	0,466	0,159	0,926	0
		pAVK	0,8413	0,0091	0,8419	0,0091	0,175	0,050	0,176	0,150	0,204	0,052	0,370	0
		Adipositas	0,7925	0,0101	0,7806	0,0103	0,172	0,046	0,175	0,149	0,201	0,052	0,337	0
	MF	Kombiniert	0,9938	0,0020	0,9988	0,0009	0,734	0,126	0,719	0,642	0,812	0,432	1,261	0
		Summe	0,9943	0,0019	0,9809	0,0035	0,686	0,138	0,671	0,585	0,777	0,368	1,245	29
		Rauchen	0,8969	0,0077	0,9071	0,0073	0,283	0,061	0,281	0,247	0,317	0,100	0,573	29
		PCI/Stent	0,9414	0,0059	0,9230	0,0067	0,425	0,070	0,420	0,380	0,466	0,150	0,841	29
		Angina pec.	0,9338	0,0063	0,9433	0,0058	0,423	0,069	0,419	0,379	0,462	0,151	0,908	29
		pAVK	0,8339	0,0094	0,8313	0,0094	0,170	0,054	0,173	0,146	0,201	0,040	0,365	29
		Adipositas	0,7880	0,0103	0,7696	0,0106	0,166	0,050	0,171	0,144	0,197	0,040	0,313	29

Tabelle C.2 (Weiterführung)

KI	PAF	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>Q</i> <sub>0,5</sub>					<i>Q</i> <sub>0,25</sub>
Bootstrap Studentisiert	MBH	Kombiniert	0,9956	0,0016	0,9938	0,0020	0,923	0,221	0,903	0,750	1,074	0,242	2,014	0
		Summe	0,9906	0,0024	0,9268	0,0065	0,585	0,126	0,563	0,492	0,665	0,162	1,059	1
		Rauchen	0,8474	0,0093	0,8985	0,0078	0,201	0,062	0,215	0,176	0,241	0,005	0,370	93
		PCI/Stent	0,8675	0,0090	0,8421	0,0097	0,538	0,181	0,578	0,462	0,660	0,003	0,977	181
		Angina pec.	0,8624	0,0087	0,9123	0,0072	0,295	0,071	0,304	0,269	0,338	0,000	0,474	21
		pAVK	0,8495	0,0091	0,8990	0,0077	0,130	0,040	0,140	0,114	0,156	0,001	0,234	38
		Adipositas	0,7676	0,0106	0,9145	0,0070	0,244	0,053	0,249	0,224	0,275	0,004	0,413	65
	MBI	Kombiniert	0,9950	0,0018	0,9944	0,0019	0,924	0,219	0,906	0,749	1,079	0,225	1,636	0
		Summe	0,9950	0,0018	0,9944	0,0019	0,924	0,221	0,906	0,749	1,080	0,226	1,636	0
		Rauchen	0,9072	0,0074	0,9065	0,0074	0,372	0,127	0,375	0,316	0,432	0,005	1,991	70
		PCI/Stent	0,8522	0,0096	0,8419	0,0099	0,574	0,223	0,625	0,435	0,733	0,008	1,128	240
		Angina pec.	0,9344	0,0063	0,9222	0,0068	0,541	0,146	0,544	0,474	0,624	0,010	2,132	317
		pAVK	0,8253	0,0098	0,8227	0,0099	0,270	0,161	0,245	0,188	0,322	0,003	1,465	31
		Adipositas	0,8316	0,0104	0,8324	0,0104	0,267	0,135	0,288	0,157	0,370	0,004	0,647	100
	MF	Kombiniert	0,9956	0,0016	0,9931	0,0021	0,924	0,224	0,895	0,754	1,081	0,237	1,654	0
		Summe	0,9962	0,0016	0,9637	0,0047	0,887	0,231	0,859	0,712	1,053	0,236	1,630	29
		Rauchen	0,9042	0,0076	0,8954	0,0079	0,370	0,133	0,377	0,314	0,436	0,006	2,205	108
		PCI/Stent	0,8540	0,0095	0,8403	0,0098	0,568	0,211	0,617	0,451	0,716	0,006	1,007	210
		Angina pec.	0,9352	0,0063	0,9197	0,0069	0,540	0,145	0,542	0,472	0,620	0,008	2,175	360
		pAVK	0,8283	0,0099	0,8193	0,0101	0,276	0,171	0,246	0,183	0,322	0,003	1,501	56
		Adipositas	0,8403	0,0104	0,8282	0,0107	0,264	0,135	0,280	0,150	0,370	0,003	0,742	150

Tabelle C.2 (Weiterführung)

KI	PAF	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite			<i>Min</i> <i>Max</i>		Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>Q</i> <sub>0,5</sub>				<i>Q</i> <sub>0,25</sub>	<i>Q</i> <sub>0,75</sub>
Bootstrap Perzentil	MBH	Kombiniert	0,9856	0,0030	1	0	0,734	0,127	0,721	0,643	0,811	0,434	1,261	0
		Summe	0,5313	0,0125	0,9731	0,0040	0,489	0,066	0,483	0,442	0,531	0,315	0,741	0
		Rauchen	0,7119	0,0113	0,9450	0,0057	0,169	0,022	0,167	0,153	0,183	0,108	0,251	0
		PCI/Stent	0,9438	0,0058	0,9569	0,0051	0,500	0,052	0,496	0,464	0,533	0,365	0,760	0
		Angina pec.	0,5088	0,0125	0,9494	0,0055	0,238	0,026	0,236	0,219	0,254	0,163	0,327	0
		pAVK	0,7200	0,0112	0,9419	0,0058	0,106	0,018	0,105	0,093	0,117	0,048	0,173	0
		Adipositas	0,8756	0,0083	0,9519	0,0054	0,198	0,020	0,197	0,184	0,211	0,143	0,267	0
	MBI	Kombiniert	0,9856	0,0030	0,9994	0,0006	0,734	0,126	0,723	0,643	0,810	0,432	1,268	0
		Summe	0,9856	0,0030	0,9994	0,0006	0,734	0,126	0,723	0,643	0,810	0,432	1,268	0
		Rauchen	0,9263	0,0065	0,9263	0,0065	0,290	0,061	0,287	0,255	0,324	0,105	0,590	0
		PCI/Stent	0,9550	0,0052	0,9763	0,0038	0,568	0,063	0,560	0,523	0,606	0,395	0,871	0
		Angina pec.	0,9494	0,0055	0,9563	0,0051	0,431	0,070	0,425	0,386	0,470	0,161	0,840	0
		pAVK	0,8719	0,0084	0,8731	0,0083	0,172	0,046	0,175	0,149	0,201	0,052	0,337	0
		Adipositas	0,9238	0,0066	0,9481	0,0055	0,253	0,046	0,253	0,223	0,283	0,137	0,440	0
	MF	Kombiniert	0,9844	0,0031	0,9994	0,0006	0,734	0,126	0,719	0,642	0,812	0,432	1,261	0
		Summe	0,9850	0,0030	0,9994	0,0006	0,689	0,139	0,673	0,586	0,780	0,368	1,245	29
		Rauchen	0,9200	0,0068	0,9269	0,0065	0,283	0,061	0,281	0,247	0,318	0,100	0,573	29
		PCI/Stent	0,9656	0,0046	0,9775	0,0037	0,552	0,064	0,546	0,507	0,592	0,387	0,897	29
		Angina pec.	0,9494	0,0055	0,9550	0,0052	0,426	0,070	0,420	0,380	0,466	0,150	0,841	29
		pAVK	0,8438	0,0091	0,8431	0,0091	0,166	0,050	0,171	0,144	0,197	0,040	0,313	29
		Adipositas	0,9038	0,0074	0,9375	0,0061	0,248	0,047	0,247	0,218	0,278	0,129	0,404	29

Tabelle C.2 (Weiterführung)

KI	PAF	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite			Fehler				
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>Q</i> <sub>0,5</sub>			<i>Q</i> <sub>0,25</sub>	<i>Q</i> <sub>0,75</sub>	<i>Min</i>
Bootstrap BCa	MBH	Kombiniert	0,9669	0,0045	0,9956	0,0016	0,793	0,133	0,780	0,701	0,880	0,480	1,304	0
		Summe	0,4319	0,0124	0,9825	0,0033	0,502	0,066	0,497	0,455	0,544	0,336	0,745	0
		Rauchen	0,7313	0,0111	0,9469	0,0056	0,170	0,022	0,168	0,154	0,183	0,109	0,250	0
		PCI/Stent	0,9425	0,0058	0,9619	0,0048	0,502	0,052	0,499	0,466	0,535	0,369	0,778	0
		Angina pec.	0,5294	0,0125	0,9506	0,0054	0,239	0,026	0,237	0,221	0,255	0,165	0,330	0
		pAVK	0,7688	0,0105	0,9456	0,0057	0,108	0,018	0,108	0,096	0,120	0,049	0,173	0
		Adipositas	0,8663	0,0085	0,9500	0,0054	0,198	0,020	0,198	0,185	0,211	0,143	0,266	0
	MBI	Kombiniert	0,9713	0,0042	0,9956	0,0016	0,795	0,132	0,786	0,701	0,873	0,425	1,429	0
		Summe	0,9713	0,0042	0,9956	0,0016	0,795	0,133	0,786	0,701	0,873	0,425	1,429	0
		Rauchen	0,9388	0,0060	0,9419	0,0058	0,299	0,064	0,295	0,262	0,334	0,105	0,627	0
		PCI/Stent	0,9494	0,0055	0,9744	0,0040	0,571	0,065	0,564	0,524	0,609	0,400	0,907	0
		Angina pec.	0,9606	0,0049	0,9681	0,0044	0,436	0,073	0,429	0,391	0,473	0,161	1,031	0
		pAVK	0,8644	0,0086	0,8650	0,0085	0,178	0,048	0,182	0,156	0,208	0,045	0,358	0
		Adipositas	0,9206	0,0068	0,9350	0,0062	0,257	0,048	0,257	0,225	0,288	0,136	0,446	0
	MF	Kombiniert	0,9681	0,0044	0,9969	0,0014	0,795	0,133	0,782	0,702	0,875	0,440	1,364	0
		Summe	0,9688	0,0044	0,9975	0,0013	0,765	0,138	0,752	0,669	0,854	0,422	1,327	29
		Rauchen	0,9395	0,0060	0,9421	0,0059	0,294	0,063	0,290	0,259	0,330	0,100	0,589	29
		PCI/Stent	0,9529	0,0053	0,9720	0,0042	0,557	0,067	0,552	0,509	0,600	0,387	0,957	29
		Angina pec.	0,9605	0,0049	0,9663	0,0046	0,432	0,073	0,424	0,385	0,472	0,156	1,026	29
		pAVK	0,8402	0,0092	0,8339	0,0094	0,173	0,053	0,179	0,151	0,205	0,040	0,351	29
		Adipositas	0,9052	0,0074	0,9249	0,0066	0,253	0,049	0,253	0,222	0,284	0,129	0,423	29

Tabelle C.2 (Weiterführung)

KI	PAF	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$		<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	MBH	Kombiniert	0,9919	0,0022	1	0	0,745	0,126	0,733	0,655	0,824	0,448	1,254	0
		Summe	0,6219	0,0121	0,9631	0,0047	0,490	0,065	0,484	0,445	0,531	0,311	0,740	0
		Rauchen	0,6631	0,0118	0,9450	0,0057	0,168	0,022	0,167	0,153	0,181	0,108	0,253	0
		PCI/Stent	0,9494	0,0055	0,9575	0,0050	0,501	0,050	0,497	0,467	0,532	0,380	0,759	0
		Angina pec.	0,4794	0,0125	0,9513	0,0054	0,238	0,025	0,237	0,220	0,253	0,160	0,339	0
		pAVK	0,6681	0,0118	0,9400	0,0059	0,105	0,018	0,105	0,093	0,117	0,049	0,173	0
		Adipositas	0,8931	0,0077	0,9525	0,0053	0,198	0,020	0,197	0,184	0,210	0,147	0,270	0
	MBI	Kombiniert	0,9919	0,0022	1	0	0,744	0,126	0,733	0,655	0,822	0,448	1,254	0
		Summe	0,9919	0,0022	1	0	0,744	0,126	0,733	0,655	0,822	0,448	1,254	0
		Rauchen	0,9275	0,0065	0,9313	0,0063	0,306	0,067	0,303	0,268	0,340	0,108	1,131	0
		PCI/Stent	0,9663	0,0045	0,9763	0,0038	0,589	0,068	0,581	0,543	0,631	0,405	0,936	0
		Angina pec.	0,9413	0,0059	0,9563	0,0051	0,442	0,073	0,436	0,397	0,482	0,159	1,166	0
		pAVK	0,8381	0,0092	0,8344	0,0093	0,204	0,092	0,189	0,152	0,231	0,040	0,715	0
		Adipositas	0,9369	0,0061	0,9575	0,0050	0,265	0,049	0,265	0,231	0,297	0,134	0,463	0
	MF	Kombiniert	0,9919	0,0022	1	0	0,745	0,126	0,734	0,656	0,824	0,448	1,254	0
		Summe	0,9931	0,0022	1	0	0,739	0,124	0,727	0,650	0,815	0,448	1,254	147
		Rauchen	0,9236	0,0070	0,9298	0,0067	0,299	0,063	0,295	0,262	0,333	0,099	0,578	147
		PCI/Stent	0,9752	0,0041	0,9821	0,0035	0,576	0,064	0,571	0,529	0,615	0,406	0,927	147
		Angina pec.	0,9436	0,0061	0,9580	0,0053	0,440	0,073	0,433	0,395	0,481	0,157	1,174	147
		pAVK	0,8224	0,0100	0,8142	0,0102	0,198	0,097	0,185	0,145	0,227	0,039	0,699	147
		Adipositas	0,9153	0,0073	0,9525	0,0056	0,260	0,050	0,259	0,226	0,291	0,128	0,435	147

Tabelle C.2 (Weiterführung)

KI	PAF	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite			Fehler					
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>Q</i> <sub>0,5</sub>				<i>Q</i> <sub>0,25</sub>	<i>Q</i> <sub>0,75</sub>	<i>Min</i>
Jackknife <i>t</i>	MBH	Kombiniert	0,9919	0,0022	1	0	0,747	0,126	0,735	0,656	0,826	0,449	1,257	0	
		Summe	0,6250	0,0121	0,9631	0,0047	0,491	0,065	0,485	0,446	0,533	0,312	0,742	0	
		Rauchen	0,6644	0,0118	0,9450	0,0057	0,168	0,022	0,167	0,153	0,182	0,108	0,254	0	
		PCI/Stent	0,9494	0,0055	0,9588	0,0050	0,502	0,050	0,499	0,468	0,533	0,381	0,761	0	
		Angina pec.	0,4819	0,0125	0,9531	0,0053	0,239	0,025	0,237	0,221	0,254	0,160	0,340	0	
		pAVK	0,6700	0,0118	0,9400	0,0059	0,105	0,018	0,105	0,093	0,117	0,050	0,173	0	
		Adipositas	0,8938	0,0077	0,9538	0,0053	0,198	0,020	0,197	0,185	0,211	0,147	0,271	0	
	MBI	Kombiniert	0,9919	0,0022	1	0	0,746	0,126	0,735	0,656	0,824	0,449	1,257	0	
		Summe	0,9919	0,0022	1	0	0,746	0,126	0,735	0,656	0,824	0,449	1,257	0	
		Rauchen	0,9288	0,0064	0,9319	0,0063	0,307	0,067	0,304	0,268	0,341	0,108	1,134	0	
		PCI/Stent	0,9663	0,0045	0,9769	0,0038	0,591	0,068	0,583	0,544	0,633	0,406	0,938	0	
		Angina pec.	0,9419	0,0058	0,9575	0,0050	0,444	0,074	0,437	0,398	0,483	0,160	1,169	0	
		pAVK	0,8381	0,0092	0,8350	0,0093	0,204	0,092	0,190	0,152	0,231	0,040	0,717	0	
		Adipositas	0,9369	0,0061	0,9575	0,0050	0,265	0,049	0,266	0,231	0,297	0,134	0,465	0	
	MF	Kombiniert	0,9919	0,0022	1	0	0,747	0,126	0,736	0,658	0,826	0,449	1,257	0	
		Summe	0,9931	0,0022	1	0	0,741	0,124	0,729	0,651	0,817	0,449	1,257	147	
		Rauchen	0,9243	0,0069	0,9326	0,0066	0,300	0,064	0,296	0,262	0,334	0,099	0,580	147	
		PCI/Stent	0,9752	0,0041	0,9821	0,0035	0,577	0,064	0,572	0,531	0,616	0,407	0,929	147	
		Angina pec.	0,9443	0,0060	0,9580	0,0053	0,441	0,074	0,434	0,396	0,482	0,158	1,177	147	
		pAVK	0,8224	0,0100	0,8162	0,0102	0,198	0,097	0,185	0,146	0,227	0,039	0,701	147	
		Adipositas	0,9167	0,0072	0,9532	0,0055	0,260	0,050	0,260	0,227	0,292	0,128	0,436	147	
	Modell	MBH	Kombiniert	0,9344	0,0062	0,9894	0,0026	0,770	0,151	0,755	0,660	0,868	0,355	1,476	0
			Summe	0,5263	0,0125	0,9600	0,0049	0,488	0,072	0,483	0,437	0,531	0,316	0,781	0
			Rauchen	0,6506	0,0119	0,9181	0,0069	0,152	0,023	0,151	0,136	0,165	0,090	0,240	0
PCI/Stent			0,9194	0,0068	0,9413	0,0059	0,474	0,062	0,468	0,432	0,512	0,308	0,706	0	
Angina pec.			0,4744	0,0125	0,9338	0,0062	0,224	0,030	0,223	0,203	0,243	0,140	0,349	0	
pAVK			0,6731	0,0117	0,9194	0,0068	0,093	0,015	0,093	0,082	0,103	0,045	0,145	0	
Adipositas			0,8431	0,0091	0,9356	0,0061	0,187	0,025	0,185	0,169	0,203	0,123	0,301	0	

Tabelle C.3: Stichprobenumfangsplanung Punktschätzung - EUROASPIRE IV.

N	Variable	<i>MW</i>	<i>Bias</i>	<i>SE(Bias)</i>	<i>EmpSE</i>	<i>SE(EmpSE)</i>	<i>MSE</i>	<i>SE(MSE)</i>	Fehler
1000	Kombiniert	0,5319	-0,1696	0,0016	0,0649	0,0011	0,0330	0,0007	14
	Summe	0,5324	-0,1691	0,0016	0,0647	0,0011	0,0328	0,0006	14
	Rauchen	0,1060	-0,0200	0,0012	0,0477	0,0008	0,0027	8,9E-05	14
	PCI/Stent	0,1125	-0,0824	0,0019	0,0779	0,0014	0,0129	0,0004	14
	Angina pec.	0,2006	-0,0349	0,0017	0,0677	0,0012	0,0058	0,0002	14
	pAVK	0,0734	-0,0059	0,0007	0,0295	0,0005	0,0009	3,2E-05	14
	Adipositas	0,0398	-0,0258	0,0010	0,0387	0,0007	0,0022	6,9E-05	14
2000	Kombiniert	0,6844	-0,0171	0,0016	0,0646	0,0011	0,0045	0,0002	4
	Summe	0,6845	-0,0170	0,0016	0,0644	0,0011	0,0044	0,0002	4
	Rauchen	0,1249	-0,0012	0,0008	0,0326	0,0006	0,0011	4,0E-05	4
	PCI/Stent	0,1847	-0,0102	0,0015	0,0586	0,0010	0,0035	0,0001	4
	Angina pec.	0,2339	-0,0017	0,0012	0,0489	0,0009	0,0024	8,3E-05	4
	pAVK	0,0790	-0,0004	0,0005	0,0210	0,0004	0,0004	1,5E-05	4
	Adipositas	0,0621	-0,0035	0,0007	0,0281	0,0005	0,0008	2,9E-05	4
5000	Kombiniert	0,7024	0,0010	0,0012	0,0498	0,0009	0,0025	9,2E-05	0
	Summe	0,7024	0,0010	0,0012	0,0498	0,0009	0,0025	9,2E-05	0
	Rauchen	0,1268	0,0008	0,0005	0,0206	0,0004	0,0004	1,5E-05	0
	PCI/Stent	0,1942	-0,0007	0,0010	0,0406	0,0007	0,0016	6,1E-05	0
	Angina pec.	0,2369	0,0013	0,0008	0,0320	0,0006	0,0010	3,6E-05	0
	pAVK	0,0798	0,0004	0,0003	0,0131	0,0002	0,0002	6,1E-06	0
	Adipositas	0,0647	-0,0009	0,0005	0,0190	0,0003	0,0004	1,3E-05	0

**Tabelle C.4:** Stichprobenumfangsplanung Intervallschätzung - EUROASPIRE IV.

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite			Fehler				
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
Bootstrap Normal	1000	Kombiniert	0,9444	0,0057	0,9994	0,0006	0,508	0,050	0,507	0,475	0,540	0,361	0,694	0
		Summe	0,9464	0,0057	0,9987	0,0009	0,508	0,050	0,506	0,474	0,540	0,359	0,696	14
		Rauchen	0,9061	0,0073	0,9458	0,0057	0,186	0,022	0,185	0,172	0,199	0,091	0,273	14
		PCI/Stent	0,9168	0,0069	0,9849	0,0031	0,373	0,026	0,372	0,355	0,390	0,303	0,464	14
		Angina pec.	0,9149	0,0070	0,9565	0,0051	0,280	0,026	0,279	0,263	0,297	0,174	0,372	14
		pAVK	0,9155	0,0070	0,9275	0,0065	0,117	0,020	0,115	0,105	0,126	0,038	0,268	14
		Adipositas	0,8985	0,0076	0,9615	0,0048	0,166	0,019	0,166	0,154	0,179	0,108	0,235	14
	2000	Kombiniert	0,9869	0,0028	0,9900	0,0025	0,309	0,032	0,308	0,286	0,330	0,214	0,420	0
		Summe	0,9875	0,0028	0,9912	0,0023	0,309	0,032	0,307	0,286	0,330	0,213	0,419	4
		Rauchen	0,9455	0,0057	0,9461	0,0057	0,132	0,011	0,132	0,125	0,139	0,095	0,177	4
		PCI/Stent	0,9693	0,0043	0,9712	0,0042	0,249	0,014	0,248	0,239	0,258	0,212	0,288	4
		Angina pec.	0,9580	0,0050	0,9568	0,0051	0,197	0,013	0,197	0,188	0,206	0,156	0,250	4
		pAVK	0,9392	0,0060	0,9380	0,0060	0,083	0,008	0,082	0,077	0,087	0,055	0,122	4
		Adipositas	0,9424	0,0058	0,9586	0,0050	0,116	0,010	0,115	0,109	0,122	0,082	0,149	4
	5000	Kombiniert	0,9344	0,0062	0,9338	0,0062	0,190	0,015	0,191	0,181	0,200	0,146	0,246	0
		Summe	0,9344	0,0062	0,9338	0,0062	0,190	0,015	0,191	0,181	0,200	0,146	0,246	0
		Rauchen	0,9644	0,0046	0,9650	0,0046	0,083	0,004	0,083	0,081	0,086	0,071	0,101	0
		PCI/Stent	0,9438	0,0058	0,9425	0,0058	0,155	0,006	0,155	0,151	0,159	0,139	0,176	0
		Angina pec.	0,9456	0,0057	0,9450	0,0057	0,124	0,005	0,124	0,121	0,127	0,110	0,142	0
		pAVK	0,9525	0,0053	0,9513	0,0054	0,052	0,003	0,052	0,050	0,054	0,043	0,066	0
		Adipositas	0,9431	0,0058	0,9425	0,0058	0,073	0,004	0,073	0,070	0,075	0,061	0,087	0

Tabelle C.4 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$		<i>Min</i>	<i>Max</i>
Bootstrap Basic	1000	Kombiniert	0,9663	0,0045	0,9994	0,0006	0,508	0,051	0,506	0,474	0,541	0,364	0,702	0
		Summe	0,9641	0,0047	0,9994	0,0006	0,508	0,051	0,506	0,474	0,541	0,362	0,698	14
		Rauchen	0,8972	0,0076	0,9388	0,0060	0,186	0,023	0,185	0,172	0,200	0,091	0,273	14
		PCI/Stent	0,9565	0,0051	0,8102	0,0098	0,281	0,026	0,280	0,263	0,299	0,178	0,377	14
		Angina pec.	0,9149	0,0070	0,9565	0,0051	0,280	0,026	0,279	0,263	0,297	0,174	0,372	14
		pAVK	0,9155	0,0070	0,9275	0,0065	0,117	0,020	0,115	0,105	0,126	0,038	0,268	14
		Adipositas	0,9079	0,0073	0,7938	0,0102	0,117	0,019	0,115	0,105	0,127	0,038	0,219	14
	2000	Kombiniert	0,9906	0,0024	0,9875	0,0028	0,309	0,032	0,307	0,286	0,331	0,211	0,418	0
		Summe	0,9912	0,0023	0,9881	0,0027	0,309	0,032	0,307	0,286	0,331	0,211	0,417	4
		Rauchen	0,9442	0,0057	0,9474	0,0056	0,132	0,011	0,132	0,125	0,139	0,095	0,180	4
		PCI/Stent	0,9016	0,0075	0,8590	0,0087	0,198	0,013	0,197	0,188	0,207	0,155	0,253	4
		Angina pec.	0,9580	0,0050	0,9568	0,0051	0,197	0,013	0,197	0,188	0,206	0,156	0,250	4
		pAVK	0,9392	0,0060	0,9380	0,0060	0,083	0,008	0,082	0,077	0,087	0,055	0,122	4
		Adipositas	0,8966	0,0076	0,8778	0,0082	0,083	0,008	0,083	0,077	0,088	0,055	0,123	4
	5000	Kombiniert	0,9319	0,0063	0,9331	0,0062	0,190	0,015	0,191	0,181	0,200	0,145	0,248	0
		Summe	0,9319	0,0063	0,9331	0,0062	0,190	0,015	0,191	0,181	0,200	0,145	0,247	0
		Rauchen	0,9638	0,0047	0,9631	0,0047	0,083	0,004	0,083	0,081	0,086	0,070	0,100	0
		PCI/Stent	0,7544	0,0108	0,7488	0,0108	0,124	0,005	0,124	0,121	0,128	0,110	0,143	0
		Angina pec.	0,9456	0,0057	0,9450	0,0057	0,124	0,005	0,124	0,121	0,127	0,110	0,142	0
		pAVK	0,9525	0,0053	0,9513	0,0054	0,052	0,003	0,052	0,050	0,054	0,043	0,066	0
		Adipositas	0,8263	0,0095	0,8100	0,0098	0,052	0,003	0,052	0,050	0,054	0,042	0,066	0

Tabelle C.4 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite			Min		Max		Fehler
			Cov	SE	BCCov	SE	MW	SD	Q <sub>0,5</sub>					
Bootstrap Studentisiert	1000	Kombiniert	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	0,590	0,098	0,574	0,520	0,642	0,378	1,019	0
		Summe	1,0000	0,0000	1,0000	0,0000	0,588	0,097	0,573	0,519	0,641	0,375	0,993	14
		Rauchen	0,9536	0,0053	0,9300	0,0064	0,239	0,044	0,242	0,219	0,266	0,013	0,393	28
		PCI/Stent	0,8572	0,0092	0,8826	0,0084	0,403	0,134	0,447	0,337	0,496	0,008	0,662	143
		Angina pec.	0,9767	0,0038	0,9508	0,0054	0,347	0,048	0,346	0,318	0,376	0,030	0,507	15
		pAVK	0,9373	0,0061	0,9196	0,0068	0,154	0,050	0,148	0,131	0,168	0,013	0,898	20
		Adipositas	0,8326	0,0102	0,8474	0,0098	0,179	0,078	0,198	0,122	0,240	0,002	0,353	250
	2000	Kombiniert	0,9975	0,0012	0,9863	0,0029	0,320	0,037	0,317	0,294	0,344	0,214	0,471	0
		Summe	0,9975	0,0013	0,9868	0,0029	0,320	0,037	0,316	0,294	0,343	0,215	0,470	4
		Rauchen	0,9662	0,0045	0,9618	0,0048	0,151	0,013	0,150	0,142	0,159	0,101	0,212	4
		PCI/Stent	0,9667	0,0045	0,9535	0,0053	0,308	0,043	0,304	0,276	0,340	0,013	0,429	8
		Angina pec.	0,9706	0,0042	0,9674	0,0044	0,214	0,015	0,213	0,203	0,223	0,169	0,277	4
		pAVK	0,9536	0,0053	0,9518	0,0054	0,096	0,012	0,094	0,088	0,102	0,068	0,166	4
		Adipositas	0,9327	0,0063	0,9277	0,0065	0,146	0,027	0,150	0,139	0,162	0,013	0,206	24
	5000	Kombiniert	0,9294	0,0064	0,9294	0,0064	0,193	0,016	0,193	0,183	0,203	0,146	0,253	0
		Summe	0,9294	0,0064	0,9294	0,0064	0,193	0,016	0,193	0,183	0,203	0,146	0,253	0
		Rauchen	0,9613	0,0048	0,9644	0,0046	0,087	0,004	0,087	0,084	0,090	0,074	0,103	0
		PCI/Stent	0,9475	0,0056	0,9463	0,0056	0,169	0,014	0,167	0,160	0,175	0,142	0,251	0
		Angina pec.	0,9513	0,0054	0,9531	0,0053	0,127	0,005	0,127	0,124	0,131	0,113	0,146	0
		pAVK	0,9506	0,0054	0,9538	0,0053	0,054	0,003	0,054	0,052	0,056	0,046	0,069	0
		Adipositas	0,9563	0,0051	0,9538	0,0053	0,085	0,007	0,084	0,080	0,089	0,052	0,113	0

Tabelle C.4 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite			Min		Max		Fehler
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$	<i>Min</i>	<i>Max</i>	
Bootstrap Perzentil	1000	Kombiniert	0,9225	0,0067	0,9994	0,0006	0,508	0,051	0,506	0,474	0,541	0,364	0,702	0
		Summe	0,9244	0,0066	0,9994	0,0006	0,508	0,051	0,506	0,474	0,541	0,362	0,698	0
		Rauchen	0,9175	0,0069	0,9500	0,0054	0,186	0,023	0,185	0,172	0,200	0,091	0,273	0
		PCI/Stent	0,9131	0,0070	0,9838	0,0032	0,374	0,027	0,374	0,356	0,392	0,303	0,465	0
		Angina pec.	0,9244	0,0066	0,9613	0,0048	0,281	0,026	0,280	0,263	0,299	0,178	0,377	0
		pAVK	0,9275	0,0065	0,9413	0,0059	0,117	0,019	0,115	0,105	0,127	0,038	0,219	0
		Adipositas	0,9056	0,0073	0,9625	0,0047	0,167	0,019	0,167	0,154	0,179	0,111	0,233	0
	2000	Kombiniert	0,9825	0,0033	0,9900	0,0025	0,309	0,032	0,307	0,286	0,331	0,211	0,418	0
		Summe	0,9825	0,0033	0,9900	0,0025	0,309	0,032	0,307	0,286	0,331	0,211	0,417	0
		Rauchen	0,9481	0,0055	0,9488	0,0055	0,132	0,011	0,132	0,125	0,139	0,095	0,180	0
		PCI/Stent	0,9675	0,0044	0,9713	0,0042	0,249	0,014	0,248	0,239	0,258	0,211	0,291	0
		Angina pec.	0,9588	0,0050	0,9600	0,0049	0,198	0,013	0,197	0,188	0,207	0,155	0,253	0
		pAVK	0,9463	0,0056	0,9450	0,0057	0,083	0,008	0,083	0,077	0,088	0,055	0,123	0
		Adipositas	0,9525	0,0053	0,9581	0,0050	0,116	0,010	0,115	0,109	0,123	0,082	0,149	0
	5000	Kombiniert	0,9356	0,0061	0,9369	0,0061	0,190	0,015	0,191	0,181	0,200	0,145	0,248	0
		Summe	0,9356	0,0061	0,9369	0,0061	0,190	0,015	0,191	0,181	0,200	0,145	0,247	0
		Rauchen	0,9638	0,0047	0,9656	0,0046	0,083	0,004	0,083	0,081	0,086	0,070	0,100	0
		PCI/Stent	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,155	0,006	0,155	0,151	0,159	0,138	0,177	0
		Angina pec.	0,9444	0,0057	0,9444	0,0057	0,124	0,005	0,124	0,121	0,128	0,110	0,143	0
		pAVK	0,9550	0,0052	0,9550	0,0052	0,052	0,003	0,052	0,050	0,054	0,042	0,066	0
		Adipositas	0,9413	0,0059	0,9438	0,0058	0,073	0,004	0,073	0,070	0,075	0,060	0,087	0

Tabelle C.4 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite			Min		Max		Fehler
			Cov	SE	BCCov	SE	MW	SD	Q <sub>0,5</sub>					
Bootstrap BCa	1000	Kombiniert	0,8581	0,0087	0,9988	0,0009	0,522	0,052	0,520	0,486	0,556	0,374	0,735	0
		Summe	0,8581	0,0088	0,9987	0,0009	0,523	0,052	0,521	0,487	0,556	0,371	0,738	14
		Rauchen	0,9477	0,0056	0,9603	0,0049	0,189	0,023	0,188	0,174	0,203	0,091	0,291	14
		PCI/Stent	0,8928	0,0078	0,9823	0,0033	0,376	0,027	0,375	0,357	0,393	0,303	0,469	14
		Angina pec.	0,9388	0,0060	0,9641	0,0047	0,282	0,026	0,281	0,264	0,299	0,176	0,385	14
		pAVK	0,9603	0,0049	0,9622	0,0048	0,119	0,020	0,117	0,107	0,129	0,038	0,225	14
		Adipositas	0,9231	0,0067	0,9634	0,0047	0,168	0,019	0,168	0,156	0,182	0,110	0,234	14
	2000	Kombiniert	0,9744	0,0040	0,9869	0,0028	0,317	0,031	0,315	0,295	0,337	0,224	0,430	0
		Summe	0,9749	0,0039	0,9875	0,0028	0,317	0,031	0,315	0,295	0,337	0,225	0,428	4
		Rauchen	0,9568	0,0051	0,9568	0,0051	0,133	0,011	0,133	0,126	0,140	0,096	0,180	4
		PCI/Stent	0,9668	0,0045	0,9712	0,0042	0,249	0,014	0,249	0,239	0,259	0,212	0,294	4
		Angina pec.	0,9618	0,0048	0,9618	0,0048	0,198	0,013	0,198	0,189	0,207	0,157	0,252	4
		pAVK	0,9618	0,0048	0,9612	0,0048	0,084	0,008	0,083	0,078	0,088	0,057	0,127	4
		Adipositas	0,9568	0,0051	0,9580	0,0050	0,116	0,010	0,116	0,109	0,123	0,082	0,150	4
	5000	Kombiniert	0,9425	0,0058	0,9419	0,0058	0,192	0,015	0,193	0,183	0,202	0,150	0,248	0
		Summe	0,9425	0,0058	0,9419	0,0058	0,192	0,015	0,193	0,183	0,202	0,150	0,248	0
		Rauchen	0,9656	0,0046	0,9650	0,0046	0,084	0,004	0,083	0,081	0,086	0,070	0,100	0
		PCI/Stent	0,9456	0,0057	0,9456	0,0057	0,155	0,006	0,155	0,151	0,159	0,138	0,177	0
		Angina pec.	0,9481	0,0055	0,9481	0,0055	0,124	0,005	0,124	0,121	0,128	0,110	0,142	0
		pAVK	0,9594	0,0049	0,9594	0,0049	0,052	0,003	0,052	0,050	0,054	0,043	0,066	0
		Adipositas	0,9444	0,0057	0,9425	0,0058	0,073	0,004	0,073	0,070	0,076	0,060	0,087	0

Tabelle C.4 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite					Fehler		
			<i>Cov</i>	<i>SE</i>	<i>BCCov</i>	<i>SE</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	$Q_{0,5}$	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$		<i>Min</i>	<i>Max</i>
Jackknife Normal	1000	Kombiniert	0,9494	0,0055	0,9994	0,0006	0,512	0,049	0,510	0,478	0,544	0,366	0,697	0
		Summe	0,9400	0,0059	0,9981	0,0011	0,509	0,058	0,508	0,477	0,543	0,140	0,697	0
		Rauchen	0,9113	0,0071	0,9444	0,0057	0,190	0,026	0,190	0,176	0,204	0,048	0,297	0
		PCI/Stent	0,9188	0,0068	0,9813	0,0034	0,377	0,029	0,377	0,359	0,395	0,225	0,473	0
		Angina pec.	0,9175	0,0069	0,9569	0,0051	0,282	0,031	0,282	0,265	0,300	0,088	0,374	0
		pAVK	0,9113	0,0071	0,9269	0,0065	0,121	0,029	0,119	0,108	0,131	0,019	0,527	0
		Adipositas	0,9013	0,0075	0,9644	0,0046	0,169	0,021	0,169	0,156	0,182	0,067	0,237	0
	2000	Kombiniert	0,9888	0,0026	0,9906	0,0024	0,310	0,032	0,308	0,288	0,332	0,217	0,418	0
		Summe	0,9869	0,0028	0,9888	0,0026	0,310	0,033	0,308	0,288	0,332	0,062	0,418	0
		Rauchen	0,9469	0,0056	0,9475	0,0056	0,133	0,012	0,133	0,126	0,140	0,030	0,187	0
		PCI/Stent	0,9700	0,0043	0,9706	0,0042	0,250	0,014	0,249	0,241	0,259	0,155	0,309	0
		Angina pec.	0,9556	0,0051	0,9563	0,0051	0,198	0,014	0,198	0,189	0,207	0,064	0,255	0
		pAVK	0,9431	0,0058	0,9431	0,0058	0,084	0,009	0,084	0,079	0,089	0,011	0,137	0
		Adipositas	0,9450	0,0057	0,9575	0,0050	0,116	0,010	0,116	0,110	0,123	0,048	0,151	0
	5000	Kombiniert	0,9356	0,0061	0,9338	0,0062	0,191	0,015	0,191	0,181	0,201	0,146	0,246	0
		Summe	0,9356	0,0061	0,9338	0,0062	0,191	0,015	0,191	0,181	0,201	0,146	0,246	0
		Rauchen	0,9650	0,0046	0,9644	0,0046	0,084	0,004	0,084	0,081	0,086	0,071	0,100	0
		PCI/Stent	0,9456	0,0057	0,9450	0,0057	0,156	0,005	0,155	0,152	0,159	0,138	0,174	0
		Angina pec.	0,9450	0,0057	0,9438	0,0058	0,124	0,005	0,124	0,121	0,128	0,110	0,143	0
		pAVK	0,9531	0,0053	0,9525	0,0053	0,052	0,003	0,052	0,050	0,054	0,043	0,067	0
		Adipositas	0,9431	0,0058	0,9431	0,0058	0,073	0,004	0,073	0,070	0,076	0,060	0,087	0

Tabelle C.4 (Weiterführung)

KI	N	Variable	Coverage		BC-Coverage		KI-Weite			Min		Max		Fehler
			Cov	SE	BCCov	SE	MW	SD	Q <sub>0,5</sub>					
Jackknife <i>t</i>	1000	Kombiniert	0,9494	0,0055	0,9994	0,0006	0,512	0,049	0,511	0,478	0,545	0,366	0,698	0
		Summe	0,9406	0,0059	0,9981	0,0011	0,509	0,058	0,509	0,478	0,543	0,140	0,698	0
		Rauchen	0,9113	0,0071	0,9450	0,0057	0,190	0,026	0,190	0,176	0,204	0,048	0,298	0
		PCI/Stent	0,9200	0,0068	0,9813	0,0034	0,377	0,029	0,377	0,360	0,395	0,226	0,474	0
		Angina pec.	0,9175	0,0069	0,9569	0,0051	0,282	0,031	0,282	0,265	0,301	0,088	0,375	0
		pAVK	0,9113	0,0071	0,9269	0,0065	0,121	0,029	0,119	0,108	0,131	0,019	0,527	0
		Adipositas	0,9013	0,0075	0,9644	0,0046	0,169	0,021	0,169	0,156	0,182	0,067	0,238	0
	2000	Kombiniert	0,9888	0,0026	0,9906	0,0024	0,310	0,032	0,308	0,288	0,332	0,217	0,418	0
		Summe	0,9869	0,0028	0,9888	0,0026	0,310	0,033	0,308	0,288	0,332	0,062	0,418	0
		Rauchen	0,9469	0,0056	0,9475	0,0056	0,133	0,012	0,133	0,126	0,140	0,030	0,187	0
		PCI/Stent	0,9700	0,0043	0,9706	0,0042	0,250	0,014	0,250	0,241	0,259	0,155	0,309	0
		Angina pec.	0,9556	0,0051	0,9563	0,0051	0,198	0,014	0,198	0,189	0,207	0,065	0,255	0
		pAVK	0,9431	0,0058	0,9431	0,0058	0,084	0,009	0,084	0,079	0,089	0,011	0,137	0
		Adipositas	0,9450	0,0057	0,9575	0,0050	0,116	0,010	0,116	0,110	0,123	0,048	0,151	0
	5000	Kombiniert	0,9363	0,0061	0,9338	0,0062	0,191	0,015	0,191	0,181	0,201	0,146	0,246	0
		Summe	0,9363	0,0061	0,9338	0,0062	0,191	0,015	0,191	0,181	0,201	0,146	0,246	0
		Rauchen	0,9650	0,0046	0,9644	0,0046	0,084	0,004	0,084	0,081	0,086	0,071	0,100	0
		PCI/Stent	0,9456	0,0057	0,9450	0,0057	0,156	0,005	0,155	0,152	0,159	0,138	0,174	0
		Angina pec.	0,9450	0,0057	0,9438	0,0058	0,124	0,005	0,124	0,121	0,128	0,110	0,143	0
		pAVK	0,9531	0,0053	0,9525	0,0053	0,052	0,003	0,052	0,050	0,054	0,043	0,067	0
		Adipositas	0,9431	0,0058	0,9431	0,0058	0,073	0,004	0,073	0,070	0,076	0,060	0,087	0

MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung; Q<sub>0,5</sub> - Median; Q<sub>0,25</sub> - 25%-Quantil; Q<sub>0,75</sub> - 75%-Quantil; Min - Minimum; Max - Maximum



# Literatur

- [1] Fatemeh Varse, Leila Janani, Yousef Moradi, Masoud Solaymani-Dodaran, Hamid Reza Baradaran, und Shahnaz Rimaz. **Challenges in the Design, Conduct, Analysis, and Reporting in Randomized Clinical Trial Studies: A Systematic Review.** *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, **33**:Artikel Nummer 37, 2019. 1
- [2] German Society for Epidemiology in collaboration with (DGEpi), German Association for Medical Informatics Biometrics, (GMDS) Epidemiology, German Association for Social Medicine, (DGSMP) Prevention, und (DR-IBS) German Region of the International Biometrics Association. **Guidelines and Recommendations to Assure Good Epidemiologic Practice (GEP).** <https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/Recommendations-for-good-Epidemiologic-Practice.pdf>. 1
- [3] Charles Poole. **A History of the Population Attributable Fraction and Related Measures.** *Annals of Epidemiology*, **25**:147–54, 2015. 2, 5, 6, 8, 18, 62, 64
- [4] Olaf Gefeller. **An Annotated Bibliography on the Attributable Risk.** *Biometrical Journal*, **34**(1):1007–12, 1992. 5, 45
- [5] Olaf Gefeller. **Definitions of Attributable Risk - Revisited.** *Public Health Reviews*, **23**(4):343–55, 1995. 2, 5, 6, 10, 18, 32, 62, 65, 71
- [6] Judea Pearl, Madelyn Glymour, und Nicholas P. Jewell. *Causal Inference in Statistics.* John Wiley & Sons Ltd, 2016. 3
- [7] Geoffrey Rose. **Strategy of Prevention: Lessons from Cardiovascular Disease.** *British medical journal (Clinical research ed.)*, **282**(6279):1847–51, 1981. 3
- [8] Stephen D Walter. **The Estimation and Interpretation of Attributable Risk in Health Research.** *Biometrics*, **32**(4):829–49, 1976. 3, 5, 31, 33, 35, 45, 48, 50, 51, 63, 64, 281

- [9] Takeo Nakayama, Mohammad Mostafa Zaman, und Heizo Tanaka. **Reporting of Attributable and Relative Risks, 1966-1997.** *The Lancet*, **351**(9110):1179, 1998. 3, 6
- [10] Morton B. Levin. **The Occurrence of Lung Cancer in Man.** *Acta Unio Int Contra Cancrum*, **9**(3):531–41, 1953. PMID: 13124110. 3, 5, 39, 42, 63
- [11] Stephen D. Walter. **The Distribution of Levin’s Measure of Attributable Risk.** *Biometrika*, **62**(2):371–374, 1975. 3, 5, 22, 51, 64, 288
- [12] Judith Bernstein, Emily Quinn, Omid Ameli, Myrita Craig, Timothy Heeren, Ronald Iverson, Brian Jack, Aviva Lee-Parritz, und Lois McCloskey. **Onset of T2DM After Gestational Diabetes: What the Prevention Paradox Tells Us About Risk.** *Preventive Medicine*, **113**:1–6, 2018. 4
- [13] Richard Doll. **On the Aetiology of Cancer of the Lung.** *Acta Unio Int Contra Cancrum*, **7**(1):39–50, 1951. PMID:14914588. 5, 42
- [14] Richard Doll und Bradford Hill. **A Study of the Aetiology of Carcinoma of the Lung.** *British Medical Journal*, **2**(4797):1271–86, 1952.
- [15] Richard Doll. **Mortality from Lung Cancer Among Non-Smokers.** *British Journal of Cancer*, **7**(3):303–12, 1953. 5, 42
- [16] Brian MacMahon, Thomas F. Pugh, und Johannes Ipsen. *Epidemiologic Methods.* Little, Brown and Company, Boston, 1960. 5, 32, 62
- [17] Brian MacMahon und Thomas F. Pugh. *Epidemiology: Principles and Methods.* Little, Brown, Boston, 1970. 5, 27, 28, 32, 41
- [18] Robert E. Markush und Daniel G. Seigel. **Prevalence at Death. I. A New Method for Deriving Death Rates for Specific Diseases.** *American Journal of Public Health Nations Health*, **58**(3):544–57, 1968. PMID: 5689221. 5
- [19] Daniel G. Seigel und Robert E. Markush. **Prevalence at Death. II. Methodological Considerations for Use in Mortality Studies.** *Am J Public Health Nations Health*, **58**(4):772–76, 1968. PMID: 5689326. 5
- [20] Robert E. Markush. **Levin’s Aattributable Risk Statistic for Analytic Studies and Vital Statistics.** *American Journal of Epidemiology*, **105**(5):401–06, 1977. 5, 62

- 
- [21] Olli S. Miettinen. **Proportion of Disease Caused or Prevented By a Given Exposure, Trait or Intervention.** *American Journal of Epidemiology*, **99**(5):325–32, 1974. PMID: 4825599. 5, 42, 45, 64
- [22] Joseph L. Fleiss. **Inference about population attributable risk from cross-sectional studies.** *American Journal of Epidemiology*, **110**(2):103–04, 1979. 5, 48, 51
- [23] Sander Greenland. **Variance Estimators for Attributable Fraction Estimates Consistent in Both Large Strata and Sparse Data.** *Statistics in Medicine*, **6**(6):701–708, 1987. 46, 47, 49, 53
- [24] Barry I. Graubard und Thomas R. Fears. **Standard Errors for Attributable Risk for Simple and Complex Sample Designs.** *Biometrics*, **61**(3):847–55, 2005. 5, 54
- [25] Hoi M. Leung und Lawrence L. Kupper. **Comparisons of Confidence Intervals for Attributable Risk.** *Biometrics*, **37**(2):293–302, 1981. 5, 51, 52
- [26] Philip Cole und Brian MacMahon. **Attributable Risk Percent in Case-Control Studies.** *Br J Prev Soc Med*, **24**(4):242–44, 1971. PMID: 5160433. 5, 62
- [27] John W Taylor. **Simple Estimation of Population Attributable Risk From Case-Control Studies.** *American Journal of Epidemiology*, **106**(4):260, 1977. 5
- [28] Geir E. Eide und Ivar Heuch. **Attributable Fractions: Fundamental Concepts and Their Visualization.** *Statistical Methods in Medical Research*, **10**(3):159–193, 2001. 5, 10, 41, 45, 59, 65
- [29] Stephen D. Walter. **Prevention For Multifactorial Diseases.** *American Journal of Epidemiology*, **112**(3):409–416, 1980. 5, 7, 56, 61, 64, 116
- [30] Kenneth Rothman und Andrew Keller. **The Effect of Joint Exposure to Alcohol and Tobacco on Risk of Cancer of the Mouth and Pharynx.** *Journal of Chronic Diseases*, **25**(12):711–6, 1972. 5, 45
- [31] David C. Deubner, Herman A. Tyroler, John C. Cassel, Curtis G. Hames, und Caroline Becker. **Attributable Risk, Population Attributable Risk, and Population Attributable Fraction of Death Associated With Hypertension in a Biracial Population.** *Circulation*, **52**(5):901–08, 1975. 5
- [32] Ayenew Ejigou. **Estimation of Attributable Risk in the Presence of Confounding.** *Biometrical Journal*, **21**(2):155–65, 1979. 45, 68

- [33] Stephen D. Walter. **Effects of Interaction, Confounding and Observational Error on Attributable Risk Estimation.** *American Journal of Epidemiology*, **117**(5):598–604, 1983. 45
- [34] Sander Greenland. **Bias in Methods for Deriving Standardized Morbidity Ratio and Attributable Fraction Estimates.** *Statistics in Medicine*, **3**(2):131–141, 1984. 5
- [35] Alice S. Whittemore. **Statistical Methods for Estimating Attributable Risk from Retrospective Data.** *Statistics in Medicine*, **1**:229–43, 1982. 5, 47, 52
- [36] Alice S. Whittemore. **Estimating Attributable Risk From Case-Control Studies.** *American Journal of Epidemiology*, **117**(1):76–85, 1983. 22, 50, 52, 288
- [37] Stephen J. Kuritz und Richard Landis. **Attributable Risk Ratio Estimation From Matched-Pairs Case-Control-Data.** *American Journal of Epidemiology*, **125**(2):324–8, 1987. 5, 51
- [38] Jacques Benichou. **Methods of Adjustment for Estimating the Attributable Risk in Case-Control Studies: A Review.** *Statistics in Medicine*, **10**:1753–73, 1991. 5, 45
- [39] Jacques Benichou. **A Review of Adjusted Estimators of Attributable Risk.** *Statistical Methods in Medical Research*, **10**:195–216, 2001. 5, 22, 45, 46, 47, 48, 49, 55, 117, 281, 288, 300
- [40] Olaf Gefeller. **Comparison of Adjusted Attributable Risk Estimators.** *Statistics in Medicine*, **11**(16):2083–2091, 1992. 5, 45, 46, 47, 48, 50, 116, 281
- [41] Chung-Cheng Hsieh und Stephen D. Walter. **The Effect of Non-differential Exposure Misclassification on Estimates of the Attributable and Prevented Fraction.** *Statistics in Medicine*, **7**(10):1073–85, 1988. 5
- [42] Hermann Brenner, David A. Savitz, und Olaf Gefeller. **The Effects of Joint Misclassification of Exposure and Disease on Epidemiologic Measures of Association.** *Journal of Clinical Epidemiology*, **46**(10):1195 – 1202, 1993.
- [43] Sholom Wacholder, Jaques Benichou, Ellen F. Heineman, Patricia Hartge, und Robert N. Hoover. **Attributable Risk: Advantages of a Broad Definition of Exposure.** *American Journal of Epidemiology*, **140**(4):303–9, 1994.
- [44] Sander Greenland. **Attributable Fractions: Bias from Broad Definition of Exposure.** *Epidemiology*, **12**(5):518–20, 2001.

- 
- [45] S. D. Walter, C. C. Hsieh, und Qin Liu. **Effect of exposure misclassification on the mean squared error of population attributable risk and prevented fraction estimates.** *Statistics in Medicine*, **26**(26):4833–4842, 2007. 295
- [46] Christina Vogel. *Analyse von Missklassifikationseffekten auf das attributable Risiko*. Dissertation, Fachbereich für Statistik der Universität Dortmund, 2002. 5
- [47] Geir E. Eide. **Attributable Fractions for Partitioning Risk and Evaluating Disease Prevention: A Practical Guide.** *The Clinical Respiratory Journal*, **2**(s1):92–103, 2008. 5, 7, 10, 56
- [48] Herbert Seidman und Margaret H. Stellman, Steven D. amd Mushinski. **A Different Perspective on Breast Cancer Risk Factors: Some Implications of the Nonattributable Risk.** *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **32**(5):301–13, 1982. 5
- [49] Ferd Strumans, Paul G. Mulder, und Hans A. Valkenburg. **Estimation of the Possible Effect of Interventive Measures in the Area of Ischemic Heart Disease by the Attributable Risk Percentage.** *American Journal of Epidemiology*, **105**(3):281–9, 1977. 5, 48
- [50] David C. Deubner, William E. Wilkinson, Michael J. Helms, Herman A. Tyroler, und Curtis G. Hames. **Logistic mModel Estimation of Death Attributable to Risk Factors for Cardiovascular Disease in Evans County, Georgia.** *American Journal of Epidemiology*, **112**(1):135–143, 1980. 6, 56, 62
- [51] Paolo Bruzzi, Sylvan B. Green, David P. Byar, Louise A. Brinton, und Catherine Schairer. **Estimating the Population Attributable Risk for Multiple Risk Factors Using Case-Control Data.** *American Journal of Epidemiology*, **122**(5):904–914, 1985. 6, 45, 48, 54, 116, 281, 282, 290, 296
- [52] Sander Greenland und Karsten Drescher. **Maximum Likelihood Estimation of the Attributable Fraction from Logistic Models.** *Biometrics*, **49**(3):865–72, 1993. 6, 50, 54
- [53] Jacques Benichou und Mitchell H. Gail. **Calculations and Confidence Intervals for Estimation of the Attributable Risk Based on Logistic Models.** *Biometrics*, **46**(4):991–1003, 1990. 6, 54
- [54] Karsten Drescher und Walter Schill. **Attributable Risk Estimation from Case-Control Data via Logistic Regression.** *Biometrics*, **47**(1):1247–56, 1991. 6

- [55] Chris J. Lloyd. **Estimating Attributable Response as a Function of a Continuous Risk Factor.** *Biometrika*, **83**(3):563–73, 1996. 6
- [56] Wei Wang und Dylan Small. **A Comparative Study of Parametric and Nonparametric Estimates of the Attributable Fraction for a Semi-Continuous Exposure.** *The International Journal of Biostatistics*, **8**(1):32, 2012. 6
- [57] Mikhail Traskin, Wei Wang, Thomas R. Ten Have, und Dylan S. Small. **Efficient Estimation of the Attributable Fraction when there are Monotonicity Constraints and Interactions.** *Biostatistics*, **14**(1):173–88, 2012. 6
- [58] Srabashi Basu und J. Richard Landis. **Model-Based Estimation of Population Attributable Risk Under Cross-Sectional Sampling.** *American Journal of Epidemiology*, **142**(12):1338–43, 1995. 6, 54
- [59] Srabashi Basu und J. Richard Landis. **Model-Based Estimates of Population attributable Risks for Ordinal Data.** *Bulletin of Informatics and Cybernetics*, **36**:73–90, 2004. 6, 294
- [60] Ying Qing Chen, Chengcheng Hu, und Yan Wang. **Attributable Risk Function in the Proportional Hazards Model for Censored Time-To-Event.** *Biostatistics*, **7**(4):515–529, 2006. 6, 9, 61, 294
- [61] Sven O. Samuelsen und Olaf Gefeller. **Attributable Fractions with Survival Data.** *Statistics in Medicine*, **27**(9):1447–67, 2008.
- [62] Christopher Cox, Haitao Chu, und Alvaro Muñoz. **Survival Attributable to an Exposure.** *Statistics in Medicine*, **28**(26):3276–93, 2009.
- [63] Maarit A. Laaksonen, Tommi Härkänen, Paul Knekt, Esa Virtala, und Hannu Oja. **Estimation of Population Attributable Fraction (PAF) for Disease Occurrence in a Cohort Study Design.** *Statistics in Medicine*, **29**(7-8):860–874, 2010. 303
- [64] Maarit A. Laaksonen, Paul Knekt, Tommi Härkänen, Esa Virtala, und Hannu Oja. **Estimation of the Population Attributable Fraction for Mortality in a Cohort Study Using a Piecewise Constant Hazards Model.** *American Journal of Epidemiology*, **171**(7):837–847, 2010. 303
- [65] Wei Zhao, Ying Qing Chen, und Li Hsu. **On estimation of time-dependent attributable fraction from population-based case-control studies.** *Biometrics*, **73**(3):866–75, 2017. 6

- 
- [66] Jean-Francois Coeurjolly, Moliere Nguile-Makao, Jean-François Timsit, und Benoit Liquet. **Attributable Risk Estimation for Adjusted Disability Multistate Models: Application to Nosocomial Infections.** *Biometrical Journal*, **54**(5):600–616, 2012. 6
- [67] Maja von Cube, Martin Schumacher, Sébastien Bailly, Jean-François Timsit, Alain Lepape, Anne Savey, Anais Machut, und Martin Wolkewitz. **The Population-Attributable Fraction for Time-Dependent Exposures and Competing Risks — A Discussion On Estimands.** *Statistics in Medicine*, **38**(20):3880–3895, 2019. 6, 303
- [68] Maja von Cube, Martin Schumacher, Hein Putter, Jean-François Timsit, Cornelis van de Velde, und Martin Wolkewitz. **The population-attributable fraction for time-dependent exposures using dynamic prediction and landmarking.** *Biometrical Journal*, **62**(3):583–597, 2020. 6, 303
- [69] Uwe Pichlmeier und Olaf Gefeller. **Conceptual Aspects of Attributable Risk with Recurrent Disease Events.** *Statistics in Medicine*, **16**(10):1107–1120, 1997. 6
- [70] Steven S. Coughlin, Catharie C. Nass, Linda W. pickle, Bruce Trock, und Greta Bunin. **Regression Methods for Estimating Attributable Risk in Population-based Case-Control Studies: A Comparison of Additive and Multiplicative Models.** *American Journal of Epidemiology*, **133**(3):305–313, 1991. 6, 7, 9, 21, 45, 56, 61, 116, 281, 282, 290
- [71] Arvid Sjölander. **Estimation of Attributable Fractions Using Inverse Probability Weighting.** *Statistical Methods in Medical Research*, **20**(4):415–428, 2010. 6
- [72] Arvid Sjölander und Stijn Vansteelandt. **Doubly Robust Estimation of Attributable Fractions.** *Biostatistics*, **12**(1):112–121, 2011. 6, 40, 45, 65, 302
- [73] Arvid Sjolander und Stijn Vansteelandt. **Doubly Robust Estimation of Attributable Fractions in Survival Analysis.** *Statistical Methods in Medical Research*, **0**(0):1–22, 2014. 6
- [74] Mary E. Northridge. **Public Health Methods - Attributable Risk as a Link Between Causality and Public Health Action.** *American Journal of Public Health*, **85**(9):1202–4, 1995. 6
- [75] Takeo Nakayama. **Under-Reporting of Attributable and Reporting of the Risk Ratio in Epidemiologic Literature.** *Epidemiology*, **11**(3):366, 2000. 6
- [76] Wolfgang Uter und Annette B. Pfahlberg. **The Application of Methods to Quantify Attributable Risk in Medical Practice.** *Statistical Methods in Medical Research*, **10**(3):231–7, 2001. 7, 46, 50

- [77] Terence J. O'Neill. **Positive Bias of the Combined Effect of Risk Factors Estimated by Marginal Aetiological Fractions.** *International Journal of Epidemiology*, **20**(4):1137–1139, 1991. 7, 56, 116
- [78] Beverly Rockhill, Beth Newman, und Clarice R. Weinberg. **Use and Misuse of Population Attributable Fractions.** *American Journal of Public Health*, **88**(1):15–19, 1998. 46, 62, 63
- [79] Alexander K. Rowe, Kenneth E. Powell, und W. Dana Flanders. **Why Population Attributable Fractions Can Sum to More Than One.** *American Journal of Preventive Medicine*, **26**(3):243 – 249, 2004. 56
- [80] Camil Fuchs und Vance W. Berger. **Quantifying The Proportion Of Cases Attributable To An Exposure.** *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, **3**(1):Article 7, 2004. 7, 11, 56, 65, 93
- [81] Matteo Di Maso, Francesca Bravi, Jerry Polesel, Eva Negri, Adriano Decarli, Diego Serraino, Carlo La Vecchia, und Monica Ferraroni. **Attributable Fraction for Multiple Risk Factors: Methods, Interpretations and Examples.** *Statistical Methods in Medical Research*, **29**(3):854–865, 2020. 7, 10, 11, 19, 21, 71, 83, 91, 92, 289
- [82] Lutz Wille und Olaf Gefeller. **Partialisierung versus Adjustierung attributabler Risiken zur Berücksichtigung der multifaktoriellen Ätiologie von Erkrankungen.** *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie.*, **28**:157–168, 1997. 8, 9, 21, 62, 290
- [83] Christina Rabe und Olaf Gefeller. **The Attributable Risk in a Multifactorial Situation - Evaluation of Different Methods of Partitioning.** *Methods of Information in Medicine*, **45**(4):404–8, 2006. 9, 10, 19, 56, 62, 71, 72, 73, 78, 90, 91, 92, 290
- [84] Christina Rabe, Andrea Lehnert-Batar, und Olaf Gefeller. **Generalized Approaches to Partitioning the Attributable Risk of Interacting Risk Factors Can Remedy Existing Pitfalls.** *Journal of Clinical Epidemiology*, **60**(5):461–8, 2007. 9, 10, 11, 19, 62, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 90, 91, 92, 93
- [85] Geir E. Eide und Olaf Gefeller. **Sequential and Average Attributable Fractions as Aids in the Selection of Preventive Strategies.** *Journal of Clinical Epidemiology*, **48**(5):645–55, 1995. 9, 10, 56, 61, 68, 69, 70, 91, 116
- [86] Geir Egil Eide und Ivar Heuch. **Average Attributable Fractions: A Coherent Theory for Apportioning Excess Risk to Individual Risk Factors and Subpopulations.** *Biometrical Journal*, **48**(5):820–837, 2006. 10, 78, 289, 290

- 
- [87] Matthias Land und Olaf Gefeller. **A Game-Theoretic Approach to Partitioning Attributable Risks.** *Biometrical Journal*, **39**(7):777–92, 1997. 10, 59, 60, 69, 70, 71, 78, 90
- [88] Olaf Gefeller, Matthias Land, und Geir E. Eide. **Averaging Attributable Fractions in the Multifactorial Situation: Assumptions and Interpretation.** *Journal of Clinical Epidemiology*, **51**(5):437–41, 1998. 10, 19, 78
- [89] Matthias Land, Christine Vogel, und Olaf Gefeller. **Partitioning Methods for Multifactorial Risk Attribution.** *Statistical Methods in Medical Research*, **10**(3):217–30, 2001. 10, 11, 59, 60, 69, 70, 78, 90, 92, 93
- [90] Ulrike Grömping und Ulla Weimann. **The Asymptotic Distribution of the Partial Attributable Risk in Cross-Sectional Studies.** *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, **38**(5):427–38, 2004. 10, 79, 80, 82
- [91] Jungwha Lee. *Variance Estimation of Partial Population Attributable Fraction and its Applications.* Dissertation, Graduate College der Universität Illinois, 2009. 10, 22, 55, 71, 80, 82, 99, 100, 287, 289, 290, 311
- [92] Louis A. Cox. **A New Measure of Attributable Risk for Public Health Applications.** *Management Science*, **31**(7):800–813, 1985. 10, 71
- [93] Lloyd S. Shapley. *A Value for N-Person Games.* Cambridge University Press, 1988. In: The Shapley value - Essays in honor of Lloyd S. Shapley. 10, 71
- [94] Craig A. Mason und Shihfen Tu. **Partitioning the Population Attributable Fraction for a Sequential Chain of Effects.** *Epidemiologic Perspectives and Innovations*, **5**(1):Artikel Nummer 5, 2008. 11, 89, 92, 93
- [95] Javier Llorca und Miguel Delgado-Rodríguez. **A New Way to Estimate the Contribution of a Risk Factor in Populations Avoided Nonadditivity.** *Journal of Clinical Epidemiology*, **57**(5):479–823, 2004. 11, 62, 71, 90, 92
- [96] Patrick McElduff, John Attia, Ben Ewald, Jill Cockburn, und Richard Heller. **Estimating the Contribution of Individual Risk Factors to Disease in a Person with More Than One Risk factor.** *Journal of Clinical Epidemiology*, **55**(6):558–92, 2002. 11, 62, 71, 90, 92, 93, 94
- [97] World Heart Federation: Champion Advocates Programme. **The Costs of CVD.** <http://www.championadvocates.org/en/champion-advocates-programme/the-costs-of-CVD>. 11, 12

- [98] Destatis. **Destatis Statistisches Bundesamt**, (Zugriff am 21.7.2020). <https://www.destatis.de>. 11
- [99] Adam Timmis, Nick Townsend, Chris P. Gale, Aleksandra Torbica, Maddalena Lettino, Steffen E. Petersen, Elias A. Mossialos, Aldo P. Maggioni, Dzianis Kazakiewicz, Heidi T. May, Delphine De Smedt, Marcus Flather, Liesl Zuhlke, John F. Beltrame, Radu Huculeci, Luigi Tavazzi, Gerhard Hindricks, Jeroen Bax, Barbara Casadei, Stephan Achenbach, Lucy Wright, Panos Vardas, und European Society of Cardiology. **European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019**. *European Heart Journal*, **41**(1):12–85, 2019. 12
- [100] Colin D. Mathers und Dejan Loncar. **Projections of Global Mortality and Burden of Disease From 2002 to 2030**. *PLoS Medicine*, **3**(11):e442, 2006. 12
- [101] Johan P. Mackenbach. **The Epidemiologic Transition Theory**. *Journal of Epidemiology and Community Health*, **48**(4):329–31, 1994. 12
- [102] Peter Langhorne, Julie Bernhardt, und Gert Kwakkel. **Stroke Rehabilitation**. *The Lancet*, **377**(9778):1693 – 1702, 2011. 12
- [103] Jennifer J. Majersik und Daniel Woo. **The Enormous Financial Impact of Stroke Disability**. *Neurology*, **94**(9):377–78, 2020. 12
- [104] Kay-Tee Khaw. **Epidemiology of Stroke**. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **61**(4):333–8, 1996. 12, 16
- [105] William B. Kannel, Daniel McGee, und Tavia Gordon. **A General Cardiovascular Risk Profile: The Framingham Study**. *The American Journal of Cardiology*, **38**(1):46 – 51, 1976. 12
- [106] Syed S. Mahmood, Daniel Levy, Ramachandran S. Vasan, und Thomas J. Wang. **The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective**. *The Lancet*, **383**(9921):999 – 1008, 2014. 12
- [107] Martin J. O’Donnell, Denis Xavier, Lisheng Liu, Hongye Zhang, Siu Lim Chin, Purnima Rao-Melacini, Sumathy Rangarajan, Shofiqul Islam, Prem Pais, Matthew J. McQueen, Charles Mondo, Albertino Damasceno, Patricio Lopez-Jaramillo, Graeme J. Hankey, Antonio L. Dans, Khalid Yusoff, Thomas Truelsen, Hans-Christoph Diener, Ralph L. Sacco, Danuta Ryglewicz, Anna Czlonkowska, Christian Weimar, Xingyu Wang, und Salim Yusuf on behalf of the INTERSTROKE investigators. **Risk Factors for Ischaemic and Intracerebral Haemorrhagic Stroke in 22 Countries (The INTERSTROKE Study): A Case-Control Study**. *Lancet*, **376**:112–23, 2016. 12, 13, 19, 122

- 
- [108] Graeme J. Hankey, Konrad Jamrozik, Robyn J Broadhurst, Susanne Forbes, P W Burvill, Craig S. Anderson, und E G Stewart-Wynne. **Five-Year Survival After First-Ever Stroke and Related Prognostic Factors in the Perth Community Stroke Study.** *Stroke*, **31**(9):2080–2086, 2000.
- [109] Graeme J. Hankey, Konrad Jamrozik, Robyn J. Broadhurst, Susanne Forbes, P W Burvill, und Craig S. Anderson. **Long-term Disability After First-Ever Stroke and Related Prognostic Factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990.** *Stroke*, **33**(4):1034–40, 2002. 122
- [110] Graeme J. Hankey. **Long-Term Outcome after Ischaemic Stroke/Transient Ischaemic Attack.** *Cerebrovascular Diseases*, **16**(1):14–19, 2003.
- [111] Peter Appelros, Ingegerd Nydevik, und Matti Viitanen. **Predictors for Death, Dependency and Recurrent Stroke Within the First Year.** *Stroke*, **34**:122–126, 2003.
- [112] Hartwig Woldag, Lito L. Gerhold, Michael de Groot, Kai Wohlfart, Armin Wagner, und Horst Hummelsheim. **Early Prediction of Functional Outcome After Stroke.** *Brain Injury*, **20**(10):1047–1052, 2006.
- [113] Caren M. Wu, Kevin McLaughlin, Diane L. Lorenzetti, Michael D. Hill, Braden J. Manns, und William A. Ghali. **Early Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Archives of Internal Medicine*, **167**(22):2417–2422, 2007.
- [114] Hans-Christian Koennecke, W. Belz, D. Berfelde, Matthias Endres, S. Fitzek, F. Hamilton, B.M. Mackert, D.G. Nabavi, , Christian H. Nolte, W. Pöhls, I. Schmehl, B. Schmitz, M. von Brevern, G. Walter, und Peter U. Heuschmann for the Berlin Stroke Register (BSR). **Factors Influencing In-Hospital Mortality and Morbidity in Patients Treated on a Stroke Unit.** *Neurology*, **77**(10):965–972, 2011. 122, 127, 129, 131, 134, 136, 296, 299
- [115] Shelagh B. Coutts, Jayesh Modi, Shiel K. Patel, Heidi Aram, Andrew M. Demchuk, Mayank Goyal, und Michael D. Hill. **What Causes Disability After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke? - Results From the CT And MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study.** *Stroke*, **43**:3018–3022, 2012.
- [116] Maike M. Grube, Hans-Christian Koennecke, Georg Walter, Andreas Meisel, Jan Sobesky, Christian H. Nolte, Ian Wellwood, Peter U. Heuschmann, und Berlin Stroke Register (BSR). **Influence of Acute Complications on Outcome 3 Months After Ischemic Stroke.** *PLoS One*, **8**(9):122–126, 2013. 122, 127, 129, 131, 134, 136, 296, 297, 299

- [117] Adrià Arboix. **Cardiovascular Risk Factors for Acute Stroke: Risk Profiles in the Different Subtypes of Ischemic Stroke.** *World Journal of Clinical Cases*, **3**(5):418–429, 2015.
- [118] Gitta Rohweder, Hanne Ellekjær, Øyvind Salvesen, Eirik Naalsund, und Bent Indredavik. **Functional Outcome After Common Poststroke Complications Occurring in the First 90 Days.** *Stroke*, **46**(1):65–70, 2015.
- [119] Marileen L.P. Portegies, Michiel J. Bos, Albert Hofman, Jan Heeringa, Oscar H. Franco, Peter J. Koudstaal, und M. Arfan Ikram. **Role of Prestroke Vascular Pathology in Long-Term Prognosis After Stroke.** *Stroke*, **47**(1):80–87, 2016. 296, 298, 299
- [120] Jennie O. Ström, A. Tamosian, und P. Appelros. **Cardiovascular Risk Factors and TIA Characteristics in 19,872 Swedish TIA Patients.** *Acta Neurologica Scandinavica*, **134**(6):427–433, 2016.
- [121] Siriphan Kongsawasdi, Jakkrit Klaphajone, Pakorn Wivatvongvana, und Kanokwan Watcharasaksilp. **Prognostic Factors of Functional Outcome Assessed by Using the Modified Rankin Scale in Subacute Ischemic Stroke.** *Journal of Clinical Medicine Research*, **11**(5):375–382, 2019. 12
- [122] F.D. Richard Hobbs. **Cardiovascular Disease: Different Strategies for Primary and Secondary Prevention?** *Heart*, **90**(10):1217–23, 2004. 12
- [123] Emil M. deGoma, Joshua W. Knowles, Fabio Angeli, Mattew J. Budoff, und Daniel J. Rader. **The Evolution and Refinement of Traditional Risk Factors for Cardiovascular Disease.** *Cardiology in Review*, **20**(3):118–29, 2012. 12
- [124] Salim Yusuf, Steven Hawken, Stephanie Ôunpuu, Tony Dans, Alvaro Avezum, Fernando Lanas, Matthew McQueen, Andrzej Budaj, Prem Pais, John Varigos, und Liu Lisheng. **Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.** *The Lancet*, **364**(9438):937–52, 2004. 13
- [125] James et al. for the GBD 2017 Disease, Injury Incidence, und Spencer L. Prevalence Collaborators†. **Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.** *The Lancet*, **392**(10159):1789 – 1858, 2018. 13
- [126] Graeme J. Hankey. **Population Impact of Potentially Modifiable Risk Factors for Stroke.** *Stroke*, **51**:719–728, 2020. 13, 283, 296, 299

- 
- [127] Shanthi Mendis. **Stroke Disability and Rehabilitation of Stroke: World Health Organization Perspective.** *International Journal of Stroke*, **8**(1):3–4, 2012. 13
- [128] Valery L. Feigin, Gregory A. Roth, Mohsen Naghavi, Priya Parmar, Rita Krishnamurthi, Sumeet Chugh, George A. Mensah, Bo Norrving, Ivy Shiue, Marie Ng, Kara Estep, Kelly Cercy, Christopher J. L. Murray, und Mohammad H. Forouzanfar. **Global Burden of Stroke and Risk Factors in 188 Countries, During 1990–2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.** *The Lancet Neurology*, **15**(9):913–24, 2016. 13
- [129] Reem Waziry, Alis Heshmatollah, Daniel Bos, Lori B. Chibnik, M. Arfan Ikram, Albert Hofman, und M. Kamran Ikram. **Time Trends in Survival Following First Hemorrhagic or Ischemic Stroke Between 1991 and 2015 in the Rotterdam Study.** *Stroke*, **51**(3):824–829, 2020. 13
- [130] Viktoria Rücker, Silke Wiedmann, Martin O’Flaherty, Markus A. Busch, und Peter U. Heuschmann. **Decline in Regional Trends in Mortality of Stroke Subtypes in Germany From 1998 to 2015.** *Stroke*, **49**(11):2577–2583, 2018.
- [131] Olena O. Seminog, Peter Scarborough, F. Lucy Wright, Mike Rayner, und Michael J. Goldacre. **Determinants of the Decline in Mortality from Acute Stroke in England: Linked National Database Study of 795.869 Adults.** *BMJ*, **365**:2577–2583, 2019.
- [132] Peter U. Heuschmann, Silke Wiedmann, Ian Wellwood, Anthony Rudd, Antonio Di Carlo, Yannick Bejot, Danuta Ryglewicz, Daiva Rastenyte, Charles D. A. Wolfe, und European Registers of Stroke. **Three-month Stroke Outcome: The European Registers of Stroke (EROS) Investigators.** *Neurology*, **76**(2):159–65, 2011. 13
- [133] Heinrich J. Audebert und Jan Sobesky. **’Time is Brain’ After Stroke, Regardless of Age and Severity.** *Nature Reviews Neurology*, **10**(1):675–676, 2014. 13
- [134] Patrick L. Remington, Ross C. Brownson, und Mark V. Wegner. *Chronic Disease Epidemiology, Prevention and Control.* American Public Health Association (APHA) PRESS, 2016. 14
- [135] Valery L. Feigin, Michael Brainin, Bo Norrving, Philip B. Gorelick, Martin Dichgans, Wenzhi Wang, Jeyaraj Durai Pandian, Sheila Cristina Ouriques Martins, Mayowa O. Owolabi, David A. Wood, und Graeme J. Hankey. **What Is the Best Mix of Population-Wide and High-Risk Targeted Strategies of Primary Stroke and Cardiovascular Disease Prevention?** *Journal of the American Heart Association*, **9**(3):e014494, 2020. 14, 15, 16

- [136] World Health Organization. **The World Health Report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life.**, 2002. <https://www.who.int/whr/2002/en/>. 14
- [137] Valery L. Feigin und Rita Krishnamurthi. **Stroke is Largely Preventable Across the Globe: Where to Next?** *The Lancet*, **388**(10046):733–734, 2016. 13, 299
- [138] Anton E. Kunst, Masoud Amiri, und Fanny Janssen. **The Decline in Stroke Mortality - Exploration of Future Trends in 7 Western European Countries.** *Stroke*, **42**(8):2126–2130, 2011. 14
- [139] World Health Organization. **Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for Assessment and Management of Total Cardiovascular Risk.**, 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43685>. 14
- [140] World Health Organization. **Prevention of Recurrent Heart Attacks and Strokes in Low and Middle Income Populations: Evidence-Based Recommendations for Policy-Makers and Health Professionals.**, 2004. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42842>. 14
- [141] Eva Pietrzak, Cristina Cotea, und Stephen Pullman. **Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Is there a Place for Internet-Based Interventions?** *Methods of Information in Medicine*, **34**(5):303–17, 2014. 14, 295
- [142] R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, D. De Bacquer, P. Ducimetière, P. Jousilahti, U. Keil, I. Njølstad, R.G. Oganov, T. Thomsen, H. Tunstall-Pedoe, A. Tverdal, H. Wedel, P. Whincup, L. Wilhelmsen, und Ian M. Graham on behalf of the SCORE project group. **Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: The SCORE Project.** *European Heart Journal*, **24**(11):987–1003, 2003. 14
- [143] Viktoria Rücker, Ulrich Keil, Anthony P. Fitzgerald, Uwe Malzahn, Christof Prugger, Georg Ertl, Peter U. Heuschmann, und Hannelore Neuhauser. **Predicting 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Germany: An Update Based on the SCORE-Deutschland Risk Charts.** *PLOS ONE*, **11**(9):1–11, 2016. 14
- [144] Julia Hippisley-Cox, Carol Coupland, und Peter Brindle. **Derivation and Validation of QStroke Score for Predicting Risk of Ischaemic Stroke in Primary Care and Comparison With Other Risk Scores: A Prospective Open Cohort Study.** *BMJ*, **346**, 2013. 14

- [145] Theresa Tiffe, Caroline Morbach, Carolin Malsch, Götz Gelbrich, Valerie Wahl, Martin Wagner, Kornelia Kotseva, David Wood, Rainer Leyh, Georg Ertl, Wolfgang Karmann, Stefan Störk, und Peter U. Heuschmann on behalf of the STAAB Consortium. **Physicians' Lifestyle Advice on Primary and Secondary Cardiovascular Disease Prevention in Germany: A Comparison Between the STAAB Cohort Study and the German Subset of EUROASPIRE IV.** *European Journal of Preventive Cardiology*, **0**(0):2047487319838218, 0. 15, 18, 239
- [146] Theresa Tiffe, Martin Wagner, Viktoria Rücker, Caroline Morbach, Götz Gelbrich, Stefan Störk, und Peter U. Heuschmann. **Control of Cardiovascular Risk Factors and its Determinants in the General Population– Findings from the STAAB Cohort Study.** *BMC Cardiovascular Disorders*, **17**:Artikel Nummer 276, 2017. 15
- [147] David P. MacKinnon, Jennifer L. Krull, und Chondra M. Lockwood. **Equivalence of the Mediation, Confounding and Suppression Effect.** *Prevention Science*, **1**:173–81, 2000. 17
- [148] Thomas G. Liman, Vera Zieteman, Silke Wiedmann, Gerhard J. Jungehuelssing, Matthias Endres, Frank A. Wollenweber, Ian Wellwood, Martin Dichgans, und Peter U. Heuschmann. **Prediction of Vascular Risk After Stroke - Protocol and Pilot Data of the Prospective Cohort With Incident Stroke (PROSCIS).** *International Journal of Stroke*, **8**(6):484–90, 2013. 17, 121
- [149] David Wood. **EUROASPIRE V Survey on Cardiovascular Disease Prevention and Diabetes (EUROASPIRE).** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511885>. 18, 238
- [150] Kornelia Kotseva et al. on behalf of the EUROASPIRE Investigators. **EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology Survey on the Lifestyle, Risk Factor and Therapeutic Management of Coronary Patients From 24 European Countries.** *European Journal of Preventive Cardiology*, **23**(6):636–48, 2016. 18, 238
- [151] Kornelia Kotseva et al. on behalf of the EUROASPIRE Investigators. **The EUROASPIRE Surveys: Lessons Learned in Cardiovascular Disease Prevention.** *European Journal of Preventive Cardiology*, **23**(6):636–48, 2017. 18, 238
- [152] Martin Wagner, Christoph Wanner, Martin Schich, Kornelia Kotseva, David Wood, Katrin Hartmann, Georg Fette, Viktoria Rücker, Mehmet Oezkur, Stefan Störk, und Peter U. Heuschmann. **Patient's and Physician's Awareness of Kidney Disease in Coronary Heart Disease Patients – A Cross-Sectional Analysis of the German Subset of**

- the **EUROASPIRE IV Survey**. *BMC Nephrology*, **18**:Artikel Nummer 321, 2017. 18, 238, 239
- [153] Caroline Morbach, Martin Wagner, Stefan Güntner, Carolin Malsch, Mehmet Oezkur, David Wood, Kornelia Kotseva, Rainer Leyh, Georg Ertl, Wolfgang Karmann, Peter U. Heuschmann, und Stefan Störk. **Heart Failure in Patients with Coronary Heart Disease: Prevalence, Characteristics and Guideline Implementation – Results from the German EuroAspire IV Cohort**. *BMC Cardiovascular Disorders*, **17**:Artikel Nummer 108, 2017.
- [154] Martin Wagner, Götz Gelbrich, Julia Kircher, Kornelia Kotseva, David Wood, Caroline Morbach, Rainer Leyh, Georg Ertl, Wolfgang Karmann, Stefan Störk, und Peter U. Heuschmann. **Secondary Prevention in Younger vs. Older Coronary Heart Disease Patients - Insights from the German Subset of the EUROASPIRE IV Survey**. *International Journal of Behavioral Medicine*, **25**(1):283–93, 2018. 238
- [155] Theresa Tiffe. *Prävalenz und Determinanten für die Einhaltung der leitliniengerechten Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Primär- und Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland*. Dissertation, Universität Würzburg, 2019.
- [156] Martin Wagner. *Chronic Kidney Disease as an Important Co-morbid Condition in Coronary Heart Disease Patients*. Dissertation, Universität Würzburg, 2019. 238
- [157] David Goettler, Martin Wagner, H. Faller, Kornelia Kotseva, David Wood, Rainer Leyh, Georg Ertl, Wolfgang Karmann, Peter U. Heuschmann, und Stefan Störk on behalf of the German EUROASPIRE IV collaborators. **Factors Associated with Smoking Cessation in Patients with Coronary Heart Disease: A Cohort Analysis of the German Subset of EuroAspire IV Survey**. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**:Artikel Nummer 152, 2020. 18, 239
- [158] John Ferguson, Alberto Alvarez-Iglesias, John Newell, John Hinde, und Martin O'Donnell. **Estimating Average Attributable Fractions with Confidence Intervals for Cohort and Case–Control Studies**. *Statistical Methods in Medical Research*, **27**(4):1141–115, 2016. 19, 82, 83, 84, 100, 103, 104, 117, 290, 302
- [159] Beverly Levine. **What Does the Population Attributable Fraction Mean?** *Preventing Chronic Disease*, **4**(1):a14, 2007. 21, 289
- [160] Andrea Lehnert-Batar, Annette Pfahlberg, und Olaf Gefeller. **Comparison of Confidence Intervals for Adjusted Attributable Risk Estimates under Multinomial**

- Sampling.** *Biometrical Journal*, **48**(5):805–19, 2006. 22, 50, 53, 82, 83, 99, 100, 101, 102, 287, 289, 301
- [161] Helgi Tomasson. **Risk Scores from Logistic Regression: Unbiased Estimates of Relative and Attributable Risk.** *Statistics in Medicine*, **14**(12):1331–9, 1995. 22, 55, 117, 289, 300
- [162] John M. Lachin. *Biostatistical Methods - The Assessment of Relative Risks.* John Wiley & Sons, 2000. 27, 28, 29, 31, 32, 33, 35, 36, 42
- [163] Karl-Ernst Biebler und Bernd Jäger. *Biometrische und Epidemiologische Methoden.* Oldenbourg Verlag München Wien, 2008. 29, 31, 32, 36, 37, 102, 103, 111
- [164] Lothar Kreienbrock, Iris Pigeot, und Wolfgang Ahrens. *Auswertung epidemiologischer Studien.*, pages 243–345. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2012. 27
- [165] Morten Fagerland, Stian Lydersen, und Petter Laake. **Recommended Confidence Intervals for two Independent Binomial Proportions.** *Statistical methods in medical research*, **24**(2):224–254, 2011. 27, 34, 35, 36, 195
- [166] Alvan R. Feinstein. **Clinical Biostatistics; xx. The Epidemiologic Trohoc, the Ablative Risk Ratio, and 'Retrospective' Research.** *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **14**(2):291–307, 1973. 28
- [167] C.J. Clopper und E.S. Pearson. **The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial.** *Biometrika*, **26**(4):404–13, 1934. 29
- [168] Colin R. Blyth und Harold A. Still. **Binomial Confidence Intervals.** *Journal of the American Statistical Association*, **78**(381):108–16, 1983. 29, 30
- [169] Diane E. Duffy und Thomas J. Santner. **Confidence Intervals for a Binomial Parameter Based on Multistage Tests.** *Biometrics*, **43**(1):81–3, 1987. 29
- [170] Lawrence D. Brown, T. Tony Cai, und Anirban DasGupta. **Interval Estimation for a Binomial Proportion.** *Statistical Science*, **16**(2):101–17, 2001. 29, 30
- [171] Xiao-Hua Zhou, Chu Min Li, und Ziheng Yang. **Improving Interval Estimation of Binomial Proportions.** *Philosophical Transactions Series A*, **366**(1874):2405–18, 2008. 30
- [172] Alan Agresti und Brent A. Coull. **Approximate Is Better than "Exact" for Interval Estimation of Binomial Proportions.** *The American Statistician*, **52**(2):119–26, 1998. 30, 37, 118

- [173] LLC. NCSS. **Chapter 115, Confidence Intervals for One Proportion.**, (Zugriff am 23.5.2019). [https://ncss-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/PASS/Confidence\\_Intervals\\_for\\_One\\_Proportion.pdf](https://ncss-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/PASS/Confidence_Intervals_for_One_Proportion.pdf). 30, 287
- [174] Erich L. Lehmann. *Elements of Large Sample Theory*. Springer-Verlag New York 1999, 1999. 30
- [175] Stein E. Vollset. **Confidence Intervals for a Binomial Proportion.** *Statistics in Medicine*, **12**(9):809–24, 1993.
- [176] Lawrence D. Brown, T. Tony Cai, und Anirban DasGupta. **Interval Estimation for a Binomial Proportion: Rejoinder.** *Statistical Science*, **16**(2):128–22, 2001. 30
- [177] Edwin B. Wilson. **Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference.** *Journal of the American Statistical Association*, **22**(158):209–12, 1927. 30
- [178] J. Martin Bland und Douglas G. Altman. **The Odds Ratio.** *BMJ*, **320**(7247):1468, 2000. 30
- [179] Joseph Bergson. **Smoking and Lung Cancer: Some Observations on Two Recent Reports.** *Journal of the American Statistical Association*, **53**(281):28–38, 1958. 32
- [180] Mindel C. Sheps. **An Examination of Some Methods of Comparing Several Rates or Proportions.** *Biometrics*, **15**(1):87–97, 1959. 33
- [181] D. Katz, J. Baptista, S. P. Azen, und M. C. Pike. **Obtaining Confidence Intervals for the Risk Ratio in Cohort Studies.** *Biometrics*, **34**(3):469–74, 1978. 35
- [182] Jin-Kyung Park, Yong-Dai Kim, und Hak-Bae Lee. **Evaluating Interval Estimates for Comparing Two Proportions with Rare Events.** *The Korean Journal of Applied Statistics*, **25**(3):435–46, 2012. 35
- [183] Robert M. Price und Douglas G. Bonett. **Confidence Intervals for a Ratio of Two Independent Binomial Proportions.** *Statistics in Medicine*, **27**(26):5497–5508, 2008. 35
- [184] Dongliang Wang und Alan D. Hutson. **A Smooth Bootstrap Procedure towards Deriving Confidence Intervals for the Relative Risk.** *Communications in Statistics: Theory and Methods*, **43**(9):1979–90, 2014. 35
- [185] John J. Gart. **The Comparison of Proportions: A Review of Significance Tests, Confidence Intervals and Adjustments for Stratification.** *Review of the International Statistical Institute*, **39**(2):148–69, 1971. 35

- 
- [186] P. A. R. Koopman. **Confidence Intervals for the Ratio of Two Binomial Proportions.** *Biometrics*, **40**(2):513–17, 1984. 35
- [187] John J. Gart und Jun-Mo Nam. **Approximate Interval Estimation of the Ratio of Binomial Parameters: A Review and Corrections for Skewness.** *Biometrics*, **44**(2):323–38, 1988. 35
- [188] Alan Agresti und Yongyi Min. **On Small-Sample Confidence Intervals for Parameters in Discrete Distributions.** *Biometrics*, **57**(3):963–71, 2001. 35
- [189] Gottfried E. Noether. **Two Confidence Intervals for the Ratio of Two Probabilities and Some Measures of Effectiveness.** *Journal of the American Statistical Association*, **52**(277):36–45, 1957. 35
- [190] Paul E. Rudolph und Bernd P. Jäger. *Statistik - Verstehen durch Experimente.* DeGruyter Studium, 2016. 36
- [191] John J. Gart und Donald G. Thomas. **Numerical Results on Approximate Confidence Limits for the Odds Ratio.** *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, **34**(3):441–72, 1972. 36
- [192] Raef Lawson. **Small Sample Confidence Intervals for the Odds Ratio.** *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, **33**(4):1095–1113, 2004.
- [193] Bernd P. Jäger, Evgenija Klassen, Karl-Ernst Biebler, und Paul Eberhard Rudolph. **Der Lieberman-Test mit SAS.** In Rainer Mueche und Rolf-Hasso Bödeker, editors, *Proceedings der 11. Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE)*, pages 151–77, Shaker Verlag, Aachen 2007. 36
- [194] Barnet P. Woolf. **On Estimating the Relation Between Blood Group and Disease.** *Annals of Human Genetics*, **19**(4):251–3, 1955. 36
- [195] Joyce Baptista und M. C. Pike. **Exact Two-Sided Confidence Limits for the Odds Ratio in a 2 x 2 Table.** *Journal of the Royal Statistical Society Series C*, **26**(2):214–20, 1977. 36
- [196] Henry O. Lancaster. **Significance Tests in Discrete Distributions.** *Journal of the American Statistical Association*, **56**(294):223–34, 1961. 36
- [197] Elisabeth Dahlqwist. *Method developments for the Attributable Fraction in Causal Inference.* Dissertation, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2019. 40, 41, 302

- [198] Maja von Cube, Martin Schumacher, und Martin Wolkewitz. **Causal Inference with Multistate Models — Estimands and Estimators of the Population Attributable Fraction.** *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 2019. 40, 65, 294, 302, 303
- [199] Alan Leviton. **Letter to the Editor: Definitions of Attributable Risk.** *Am J Epidemiol*, **98**(3):231, 1973. 42, 62
- [200] Judea Pearl. *Causality: Models, Reasoning and Inference - A Primer.* New York: Cambridge University Press, 2000. 45
- [201] Olli S. Miettinen. **Components of the Crude Risk Ratio.** *American Journal of Epidemiology*, **96**(2):168–72, 1972. 45
- [202] Daniel B. Rubin. **A Small Sample Correction for Estimating Attributable Risk in Case-Control Studies.** *Electronic Journal of Statistics*, page arXiv:0812.4881, 2010. 45
- [203] Lyndsey A. Darrow und N. Kyle Steenland. **Confounding and Bias in the Attributable Fraction.** *Epidemiology*, **22**(1):53–8, 2011. 46
- [204] David F. Williamson. **The Population Attributable Fraction and Confounding: Buyer Beware.** *International Journal of Clinical Practice*, **64**(8):1019–23, 2010. 46
- [205] Simon Rückinger, Rüdiger von Kries, und André M. Toschke. **An illustration of and programs estimating attributable fractions in large scale surveys considering multiple risk factors.** *Archives of Internal Medicine*, **167**(22):2417–2422, 2007. 49, 83, 290, 294, 295, 296
- [206] Wolfgang Uter und Annette Pfahlberg. **The Concept of Attributable Risk in Epidemiological Practice.** *Biometrical Journal*, **41**(8):985–993, 1999. 50
- [207] Daniel W. Denman und James J. Schlesselman. **Interval Estimation of the Attributable Risk for Multiple Exposure Levels in Case-Control Studies.** *Biometrics*, **39**(1):185–92, 1983. 51
- [208] Stephen J. Kuritz und J. Richard Landis. **Attributable Risk Estimation from Matched Case-Control Data.** *Biometrics*, **44**(2):355–67, 1988. 51
- [209] Stephen J. Kuritz und J. Richard Landis. **Summary Attributable Risk Estimation from Unmatched Case-Control Data.** *Statistics in Medicine*, **7**(4):507–517, 1988. 51

- 
- [210] Stephen D. Walter. **Calculation of Attributable Risk from Epidemiological Data.** *International Journal of Epidemiology*, **7**(2):175–182, 1978. PMID: 681063. 51, 63
- [211] Kung-Jong Lui. **Notes on Interval Estimation of Odds Ratio in Matched Pairs under Stratified Sampling.** *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, **45**(7):2562–76, 2016. 51
- [212] K-J Lui. **Interval Estimation of the Attributable Risk in Case-Control Studies with Matched Pairs.** *Journal of Epidemiology & Community Health*, **55**(12):885–90, 2001. 52
- [213] Kung-Jong Lui. **Interval Estimation of the Attributable Risk for Multiple Exposure Levels in Case-Control Studies With Confounders.** *Statistics in Medicine*, **22**(15):2443–57, 2003. 52
- [214] Kung-Jong Lui. **Confidence Intervals of the Attributable Risk under Cross-Sectional Sampling with Confounders.** *Biometrical Journal*, **43**(6):767–779, 2001. 53
- [215] Sundar Natarajan, Stuart R. Lipsitz, and Eric Rimm. **A Simple Method of Determining Confidence Intervals for Population Attributable Risk From Complex Surveys.** *Statistics in Medicine*, **26**(17):3229–39, 2007. 53
- [216] Warren S. Browner und Thomas B. Newman. **Sample Size and Power Based on the Population Attributable Fraction.** *American Journal of Public Health*, **79**(9):1289–94, 1989. 53
- [217] M.J. Adams Jr., Muin J. Khoury, und Levy M. James. **The Use of Attributable Fraction in the Design and Interpretation of Epidemiologic Studies.** *Journal of Clinical Epidemiology*, **42**(7):659–62, 1989. 53, 54, 287
- [218] Jacques Benichou und Mitchell H. Gail. **A Delta Method for Implicitly Defined Random Variables.** *The American Statistician*, **43**(1):41–44, 1989. 54
- [219] Donna Spiegelman, Ellen Hertzmark, und Handan C. Wand. **Point and Interval Estimates of Partial Population Attributable Risks in Cohort Studies: Examples and Software.** *Cancer Causes and Control (CCC)*, **183**(5):571–9, 2007. 54, 68, 83
- [220] Javier Llorca und Miguel Delgado-Rodríguez. **A Comparison of Several Procedures to Estimate the Confidence Interval for Attributable Risk in Case-Control Studies.** *Statistics in Medicine*, **19**(8):1089–1099, 2000. 55, 82, 93, 94

- [221] Charles Kooperberg und Diana B. Petitti. **Using Logistic Regression to Estimate the Adjusted Attributable Risk of Low Birthweight in an Unmatched Case-Control Study.** *Epidemiology*, **2**(5):363–6, 1991. 55
- [222] Sander Greenland, Olaf Gefeller, Charles Kooperberg, und Diana B. Petitti. **The Bootstrap Method for Standard Errors and Confidence Intervals of the Adjusted Attributable Risk.** *Epidemiology*, **3**(3):271–3, 1992. 55
- [223] Christopher Cox. **Model-Based Estimation of the Attributable Risk in Case-Control and Cohort Studies.** *Statistical Methods in Medical Research*, **15**(6):611–625, 2006. 55, 82
- [224] Sander Greenland. **Interval Estimation by Simulation as an Alternative to and Extension of Confidence Intervals.** *International Journal of Epidemiology*, **33**(6):1389–97, 2004. 56
- [225] Sarah Pirikahu, Geoffrey Jones, Martin L. Hazelton, und Cord Heuer. **Bayesian Methods of Confidence Interval Construction for the Population Attributable Risk From Cross-Sectional Studies.** *Statistics in Medicine*, **35**(18):3117–30, 2016. 56
- [226] Jean-François Hamel, Natacha Fouquet, Catherine Ha, Marcel Goldberg, und Yves Roquelaure. **Software for Unbiased Estimation of Attributable Risk.** *Epidemiology*, **23**(4):646–647, 2012. 61, 83, 116, 294
- [227] Bernd Kowall und Andreas Stang. **Some Caveats in the Interpretation of Population Attributable Risks.** *Gesundheitswesen*, **80**(2):149–153, 2018. 61, 63, 65
- [228] Sander Greenland und James M. Robins. **Conceptual Problems in the Definition and Interpretation of Attributable Fractions.** *American Journal of Epidemiology*, **128**(6):1185–1197, 1988. 62, 63, 64, 65
- [229] Araham M. Lilienfeld. **Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Disease: Some Comparisons.** *Am J Epidemiol*, **97**(3):135–47, 1973. PMID: 4571279. 64
- [230] Fritz A. Seiler. **Attributable Risk, Probability of Causation, Assigned Shares, and Uncertainties.** *Environment International*, **12**(6):635–641, 1986.
- [231] Dane W. Wu. **Refining Estimate of Attributable Risk for Case-Control Studies.** *Cankaya University Journal of Arts and Sciences*, **1**, 2004. 64
- [232] Hal Morgenstern und Bursic Elaine S. **A Method for Using Epidemiologic Data to Estimate the Potential Impact of an Intervention on the Health Status of a Target Population.** *Journal of Community Health*, **7**(4):292–309, 1982. 65

- 
- [233] Karsten Drescher und Heiko Becher. **Estimating the Generalized Impact Fraction from Case-Control Data.** *Biometrics*, **53**(3):1170–6, 1997. 65
- [234] Charles Poole. **Concepts and Pitfalls in Measuring and Interpreting Attributable Fractions, Prevented Fractions, and Causation Probabilities.** *Annals of Epidemiology*, **25**(3):155–61, 2015. 65
- [235] Cristinel Mortici. **New Improvements of the Stirling Formula.** *Applied Mathematics and Computation*, **217**(2):699 – 704, 2010. 70
- [236] Christiane Rämisch, Annette B. Pfahlberg, und Olaf Gefeller. **Point and Interval Estimation of Partial Attributable Risks from Case-Control Data Using the R-package 'pARccs'.** *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **94**(1):88–95, 2009. 83
- [237] Angelo Canty und Brian D. Ripley. **boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions.**, 2020. R package version 1.3-25. 84, 104
- [238] Matthias Land und Olaf Gefeller. **A Multiplicative Approach to Partitioning the Risk of Disease.** In Ingo Balderjahn, Rudolf Mathar, und Martin Schader, editors, *Classification, Data Analysis, and Data Highways*, pages 73–80, Berlin, Heidelberg, 1998. Springer Berlin Heidelberg. 90, 93, 269
- [239] Philip E. Enterline. **Attributability in the Face of Uncertainty.** *CHEST Journal*, **78**(2):377–379, 1980. 93
- [240] K. Michael Ortmann. **The Proportional Value for Positive Cooperative Games.** *Mathematical Methods of Operations Research*, **51**(1):235–48, 2000. 93
- [241] Barry Feldman. **The Proportional Value of a Cooperative Game.** Econometric Society World Congress 2000 Contributed Papers 1140, Econometric Society, 2000.
- [242] Barry Feldman. **A Dual Model of Cooperative Value.** *SSRN Electronic Journal*, 2002. 93
- [243] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019. 98
- [244] R Core Team. **parallel: Support for Parallel computation in R.**, 2020. R package version 3.6.1. 98
- [245] Jun Shao und C. F. J. Wu. **A General Theory for Jackknife Variance Estimation.** *Annals of Statistics*, **17**(3):1176–97, 1989. 99

- [246] Bryan F.J. Manly. *Randomization, Bootstrap and Monte Carlo Methods in Biology*. Chapman & Hall/CRC, Taylor & Francis Group, 2007. 100, 103
- [247] Anthony C. Davison und David V. Hinkley. *Bootstrap Methods and Their Applications*. Cambridge University Press, Cambridge, 1997. ISBN 0-521-57391-2. 100, 101, 103, 195, 270
- [248] Tim P. Morris, Ian R. White, und Michael J. Crowther. **Using Simulation Studies to Evaluate Statistical Methods**. *Statistics in Medicine*, **38**(11):2074–2102, 2019. 104, 105, 107, 143, 144, 158
- [249] David Firth. **Bias Reduction of Maximum Likelihood Estimates**. *Biometrika*, **80**(1):27–38, 1993. 115, 118
- [250] Georg Heinze, Meinhard Ploner, Daniela Dunkler, Harry Southworth, und Lena Jiricka. **logistf: Firth’s Bias Reduced Logistic Regression.**, 2020. R package version 1.24. 115
- [251] Georg Heinze und Michael Schemper. **A Solution to the Problem of Separation in Logistic Regression**. *Statistics in Medicine*, **21**(16):2409–19, 2002. 118
- [252] Georg Heinze und Meinhard Ploner. **Fixing the Nonconvergence Bug in Logistic Regression With SPLUS and SAS**. Technical report, Computer Methods and Programs in Biomedicine., 2003. 115, 118
- [253] John Fox und Sanford Weisberg. **car: Companion to Applied Regression.**, 2020. R package version 3.0-8. 115, 117, 118
- [254] Trevor Hastie. **gam: Generalized Additive Models.**, 2020. R package version 1.20. 116
- [255] Elisabeth Dahlquist und Arvid Sjölander. **Model-Based Estimation of Confounder-Adjusted Attributable Fractions**. Technical report, -, 2019. 117
- [256] Carolin Malsch, Thomas Liman, Silke Wiedmann, Bob Siegerink, Marios K. Georgakis, Steffen Tiedt, Matthias Endres, und Peter U. Heuschmann. **Outcome After Stroke Attributable to Baseline Factors - The PROSpective Cohort with Incident Stroke (PROSCIS)**. *PLoS ONE*, **19**(9):e0204285, 2018. 117, 119, 121, 124, 125, 126, 128, 130, 133, 135, 136, 137, 138, 141, 299
- [257] Sundar Dorai-Raj. **binom: Binomial Confidence Intervals for Several Parameterizations.**, 2015. R package version 1.1-1. 118

- [258] Carolin Malsch. **Impact of Baseline Factors Influencing Poor Outcome after Ischemic Stroke – The PROSpective Cohort with Incident Stroke Berlin (PROSCIS-B)**. In *Das Gesundheitswesen Ausgabe 08/09 Volume 79*, 2017. 119
- [259] Carolin Malsch. **Replication Data for: Outcome after stroke attributable to baseline factors - The PROSpective Cohort with Incident Stroke (PROSCIS)**, 2018. Harvard Dataverse, <https://doi.org/10.7910/DVN/REBNRX>. 121, 299
- [260] Geert Sulter, Christel Steen, und Jaques De Keyser. **Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials**. *Stroke*, **67**(2):81–93, 1999. 121
- [261] William J. Powers, Colin P. Derdeyn, José Biller, Christopher S. Coffey, Brian L. Hoh, Edward C. Jauch, Karen C. Johnston, S. Claiborne Johnston, Alexander A. Khalessi, Chelsea S. Kidwell, James F. Meschia, Bruce Ovbiagele, Dileep R. Yavagal, und American Heart Association Stroke Council. **2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association**. *Stroke*, **46**(10):3020–35, 2015. 299
- [262] Srikant Rangaraju, Diogo Haussen, Raul G. Nogueira, Fadi Nahab, und Michael Frankel. **Comparison of 3-Month Stroke Disability and Quality of Life Across Modified Rankin Scale Categories**. *Interventional Neurology*, **6**(1-2):36–41, 2017. 121
- [263] Klaus Berger, Brigitta Weltermann, Peter L. Kolominsky-Rabas, Saskia Meves, Peter U. Heuschmann, Janika Böhner, Bernhard Neundörfer, H.W. Hense, und Th. Büttner. **Untersuchung zur Reliabilität von Schlanganfallskalen. Die deutschen Versionen von NIHSS, ESS und Rankin Scale [The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]**. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, **30**(8):1538–41, 1999. 122, 123
- [264] Peter U. Heuschmann, Peter L. Kolominsky-Rabas, Christian H. Nolte, Gert Hünermund, H-U Ruf, Inga Laumeier, Robert Meyrer, Thierry Alberti, Alexandra Rahmann, Tobias Kurth, und Klaus Berger. **Untersuchung der Reliabilität der deutschen Version des Barthel-Index sowie Entwicklung einer postalischen und telefonischen Fassung für den Einsatz bei Schlaganfall-Patienten**. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, **73**(2):74–82, 2005. 122
- [265] Katia Savio, Gian Luca Della Pietra, Elodie Oddone, Monica Reggiani, und Maurizio A. Leone. **Reliability of the Modified Rankin Scale Applied by Telephone**. *Neurology International*, **5**(1):e2, 2013. 122

- [266] Annette Aigner, Ulrike Grittner, Arndt Rolfs, Bo Norrving, Bob Siegerink, und Markus A. Busch. **Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults.** *Stroke*, **48**(7):1744–51, 2017. 122
- [267] Larry B. Goldstein, Michael R. Jones, David B. Matchar, Laura J. Edwards, Julian T. Hoff, Vani R. Chilukuri, S B. Armstrong, und Ronnie D. Horner. **Improving the Reliability of Stroke Subgroup Classification Using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria.** *Stroke*, **32**(5):1091–8, 2001. 123
- [268] Thomas Brott, Harold P. Adams Jr., Charles P. Olinger, John R. Marler, William G. Barsan, José Biller, Judith A. Spilker, René S. Holleran, R. Eberle, und V. Hertzberg. **Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale.** *Stroke*, **20**(7):864–70, 1989. 123
- [269] Maike M. Grube, Hans-Christian Koennecke, Georg Walter, Jane Thümmeler, Andreas Meisel, Ian Wellwood, und Peter U. Heuschmann for the Berlin Stroke Register (BSR). **Association between Socioeconomic Status and Functional Impairment 3 Months After Ischemic Stroke.** *Stroke*, **43**(12):3325–30, 2012. 127, 129, 131, 134, 136, 299
- [270] World Health Organization. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a World Health Organization Expert Committee.** Technical report, World Health Organization Technical Report Series, 1995. 127, 129, 131, 134
- [271] Thomas Monks, Christine S. M. Currie, Bhakti Stephan Onggo, Stewart Robinson, Martin Kunc, und Simon J. E. Taylor. **Strengthening the Reporting of Empirical Simulation Studies: Introducing the STRESS Guidelines.** *Journal of Simulation*, 2018. 144
- [272] Carolin Malsch, Stefan Störk, und Peter U. Heuschmann. **Confidence Intervals For Average Sequential Attributable Fraction - A Simulation Study.** In Deutsche Arbeitsgemeinschaft Statistik, editor, *Book of Abstracts des Joint Statistical Meeting "Statistics under one umbrella" der DAGStat vom 18. – 22. März 2019 in München.*, page 51, 2019. 144, 238
- [273] Winston Chang, Javier Luraschi, Timothy Mastny, RStudio, jQuery Foundation, jQuery contributors, Mike Bostock, D3 contributors, und Ivan Sagalaev. **profvis: Interactive Visualizations for Profiling R Code.**, 2020. R package version 0.3.7. 232
- [274] Carolin Malsch, Martin Wagner, Caroline Morbach, Götz Gelbrich, Stefan Störk, und Peter U. Heuschmann for the German EUROASPIRE IV collaborators. **Estimating Confidence Limits for Average Population Attributable Risk Using a Real Life**

- Example from the German Subset of the EUROASPIRE IV Survey.** In Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, editor, *Abstract Book der Jahrestagung der DGEpi vom 26. – 28. September 2018 in Bremen.*, page 150, 2018. 238
- [275] Katherine M. Flegal und Barry I. Graubard. **Estimates of Excess Deaths Associated with Body Mass Index and Other Anthropometric Variables.** *The American Journal of Clinical Nutrition*, **89**(4):1213–19, 2009. 240
- [276] Mohamad Adam Bujang, Sa’at Nadiah, Tg Mohd Ikhwan Tg Abu Bakar Sidik, und Lim Chien. Joo. **Sample Size Guidelines for Logistic Regression from Observational Studies with Large Population: Emphasis on the Accuracy Between Statistics and Parameters Based on Real Life Clinical Data.** *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, **25**(4):122–130, 2018. 285
- [277] Eric Vittinghoff und Charles E. McCulloch. **Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression.** *American Journal of Epidemiology*, **165**(6):710–718, 12 2006. 285
- [278] Delphine S. Courvoisier, Christophe Combescure, Thomas Agoritsas, Angèle Gayet-Ageron, und Thomas V. Perneger. **Performance of Logistic Regression Modeling: Beyond the Number of Events Per Variable, The Role of Data Structure.** *Journal of Clinical Epidemiology*, **64**(9):993–1000, 2011. 286
- [279] Franzl Faul, Edgar Erdfelder, Albert-Georg Lang, und Axel Buchner. **G\*Power3: A Flexible Statistical Power Analysis Program for the Social, Behavioral and Biomedical Sciences.** *Behavior Research Methods*, **39**(2):175–91, 2007. 287
- [280] Donald W.K. Andrews und Moshe Buchinsky. **On the Number of Bootstrap Replicates for BCa Confidence Intervals.** *Econometric Theory*, **18**:962–84, 2002. 289
- [281] Georg Heinze und Daniela Dunkler. **Five Myths About Variable Selection.** *Transplant International*, **30**(1):6–10, 2016. 295
- [282] Peter U. Heuschmann, Peter L. Kolominsky-Rabas, Bjoern Misselwitz, Peter Hermanek, Carsten Leffmann, R.W.C. Janzen, Joachim Rother, Hans-Joachim Buecker-Nott, und Klaus Berger for the German Stroke Registers Study Group. **Predictors of In-Hospital Mortality and Attributable Risks of Death After Ischemic Stroke: The German Stroke Registers Study Group.** *Archives of Internal Medicine*, **164**(16):1761–1768, 2004. 296, 299

- [283] Thang S. Han, Christopher H. Fry, Giosue Gulli, Brendan Affley, Jonathan Robin, Melanie Irvin-Sellers, David Fluck, Puneet Kakar, Sapna Sharma, und Pankaj Sharma. **Prestroke Disability Predicts Adverse Poststroke Outcome - A Registry-Based Prospective Cohort Study of Acute Stroke.** *Stroke*, **51**(3):594–600, 2020. 297
- [284] Seung Yeol Lee, Deog Young Kim, Min Kyun Sohn, Jongmin Lee, Sam-Gyu Lee, Yong-Il Shin, Soo-Yeon Kim, Gyung-Jae Oh, Young Hoon Lee, Yang-Soo Lee, Min Cheol Joo, So Young Lee, Jeonghoon Ahn, Won Hyuk Chang, Ji Yoo Choi, Sung Hyun Kang, Il Yoel Kim, Junhee Han, und Yun-Hee Kim. **Determining the cut-off score for the Modified Barthel Index and the Modified Rankin Scale for assessment of functional independence and residual disability after stroke.** *PLOS ONE*, **15**(1):1–11, 2020. 299
- [285] Jun Shao und Dongsheng Tu. *The Jackknife and Bootstrap*. Springer Series in Statistics, 1995. ISBN 978-1-4612-0795-5. 301
- [286] Philippe Barbe und Patrice Bertail. *The Weighted Bootstrap*. Springer Lecture Notes in Statistics, 1995. ISBN 978-1-4612-2532-4. 301
- [287] Elisabeth Dahlqwist, Zoltán Kutalik, und Arvid Sjölander. **Using Instrumental Variables to Estimate the Attributable Fraction.** *Statistical Methods in Medical Research*, **29**(8):2063–73, 2020. 302
- [288] George E.P. Box und Norman R. Draper. *Empirical Model-Building and Response Surfaces*. Wiley series in probability and mathematical statistics. John Wiley and Sons, 1987. ISBN 978-0-4718-1033-9. 305
- [289] Harold F. Dorn. **Some Problems Arising in Prospective and Retrospective Studies of the Etiology of Disease.** *New England Journal of Medicine*, **261**(1):571–9, 1959. 309

## Affidavit

I hereby confirm that my dissertation entitled "*Characterization of Point- and Interval Estimators for Average Sequential Population Attributable Fraction in Cardiovascular Disease Epidemiology*" is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and/ or materials applied are listed and specified in the dissertation.

Furthermore, I confirm that this dissertation has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Würzburg, 19. Dezember 2020

.....

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation "*Charakterisierung von Punkt- und Intervallschätzern des gemittelt sequenziellen Populations-assoziierten Risikoanteils in der Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen*" eigenständig, das heißt insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Würzburg, 19. Dezember 2020

.....



## Danksagung

Diese Dissertation entstand im Rahmen des strukturierten Promotionsprogramms der Graduiertenschule für Lebenswissenschaften während meiner Tätigkeit als Biometrikerin am Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz der Universität Würzburg.

Ich danke der **Graduiertenschule für Lebenswissenschaften** für die finanzielle Unterstützung durch Reisestipendien und das umfangreiche Weiterbildungsangebot.

Für die Arbeit in zwei interdisziplinären und sehr inspirierenden Forschungseinrichtungen bin ich den Leitern **Prof. Dr. Peter U. Heuschmann** und **Prof. Dr. Stefan Störk** sehr dankbar.

Prof. Dr. Peter U. Heuschmann danke von Herzen ich für den Impuls zur Arbeit mit dem Populations-assoziierten Risikoanteil und seine Unterstützung in der Planung und Durchführung der Projekte. Weiterhin danke ich Prof. Dr. Peter U. Heuschmann und Prof. Dr. Stefan Störk für die wertvolle Unterstützung aus epidemiologischer Perspektive bei der Analyse der Studiendaten.

Mein herzlicher Dank gilt **Prof. Dr. Karl-Ernst Biebler** für seine kontinuierliche Unterstützung seit meiner Studienzeit und sein Vertrauen in meine Fähigkeiten. Er weckte mein Interesse für die Biometrie und brachte mir die Simulationsstudie als wichtiges Tool in der praktischen Anwendung nahe. Seine kritische Denkweise und sein hoher fachlicher Anspruch haben mich seither stetig zur Weiterentwicklung ermuntert. Seine Unterstützung trug entscheidend zum Gelingen dieser Dissertation bei.

**Prof. Dr. Thomas Dandekar** gilt mein aufrichtiger Dank für den Zugang zum High Performance Computing Cluster. Ohne die enorme Rechenleistung wären die Simulationsstudien, dem Herzstück dieser Dissertation, nicht in diesem Umfang möglich gewesen.

Den Studienleitern der **ProsCIS-Studie** Prof. Dr. Matthias Endres, Dr. Thomas Liman und Prof. Dr. Martin Dichgans sowie der **EUROASPIRE IV-Studie** Prof. Dr. Peter U. Heuschmann und Prof. Dr. Stefan Störk und allen beteiligten Mitarbeitern danke ich für die Bereitstellung dieser hochwertigen Studiendaten, die den mathematischen Theorien der Dissertation die nötige Anschaulichkeit verleihen.

**Herrn Dr. Bernd Jäger** und **Herrn Dr. Uwe Malzahn** möchte ich für die wertvollen fachlichen Diskussionen und Anregungen und für ihre freundliche persönliche Unterstützung danken. Meinen tiefer Dank geht an meinen Partner **Jochen**, der mich nicht nur mit viel Geduld, Fürsorge und Ermutigungen beim Schreiben der Dissertation unterstützte, sondern mein Interesse für die wissenschaftliche Arbeit teilt und mir ein guter Gesprächspartner war.



## Curriculum Vitae

## Publikationen

**Systematic Monitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Patients with Acute Ischemic Stroke – a prospective, open-label, randomized multicenter study** Haeusler K.G., Kirchhof P., Kunze C., Tütüncü S., Fiessler C., Malsch C., Olma M.C., Jawad-Ul-Qamar M., Krämer M., Wachter R., Michalski D., Kraft A., Rizos T., Gröschel K., Thomalla G., Nabavi D.G., Röther J., Laufs U., Veltkamp R., Heuschmann P.U., Endres M. (eingereicht)

**Off-label-dosing of non-vitamin K dependent oral antagonists in AF patients before and after stroke.** Tütüncü S., Hamilton F., Nabavi D., Mackert B.M., Koennecke H.C., Stिंगele R., Jungehülsing G., Schmehl I., Endres M., Olma M.C., Kunze C., Häusler K.G., Dietzel J., Schurig J., Fiessler C., Malsch C., Haas T., Dimitrijeski B., Doehner W., Hagemann G., Honermann M., Kauert A., Reis J., Sparenberg P., Völzke E., Waldschmidt C., Zeise-Wehry D., Heuschman P.U., Nolte C. (eingereicht)

**Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute ischemic stroke: design and baseline data of the prospective multicenter Berlin Atrial Fibrillation Registry.** Haeusler KG, Tütüncü S, Kunze C, Schurig J, Malsch C, Harder J, Wiedmann S, Dimitrijeski B, Ebinger M, Hagemann G, Hamilton F, Honermann M, Jungehülsing GJ, Kauert A, Koennecke CH, Leithner C, Mackert BM, Masuhr F, Nabavi D, Rocco A, Schmehl I, Schmitz B, Sparenberg P, Stिंगele R, van Brevern M, Völzke E, Dietzel J, Heuschmann PU, Endres M. EP Europace, 2019, <https://doi.org/10.1093/europace/euz199>

**The omega-3 index in patients with heart failure: A prospective cohort study.** Berliner D, Mattern S, Wellige M, Malsch C, Güder G, Brenner S, Morbach C, Deubner N, Breunig M, Kief R, Angermann CE, Ertl G, von Schacky C, Störk S. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 140:34-41, 2019.

doi: 10.1016/j.plefa.2018.11.012

**Physicians' lifestyle advice on primary and secondary cardiovascular disease prevention in Germany: A comparison between the STAAB cohort study and the German subset of EUROASPIRE IV.** Tiffe T, Morbach C, Malsch C, Gelbrich G, Wahl V, Wagner M, Kotseva K, Holz D, Leyh R, Ertl G, Karmann W, Störk S, Heuschmann PU; STAAB-Konsortium. Eur J Prev Cardiol. 2019 19. März. doi: 10.1177 / 2047487319838218.

**HO-1 concentrations 24 hours after cardiac surgery are associated with the incidence of acute kidney injury: a prospective cohort study.** Magyar A, Wagner M, Thomas P,

Malsch C, Schneider R, Störk S, Heuschmann PU, Leyh RG, Oezkur M. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019 Jan 23;12:9-18. doi: 10.2147/IJNRD.S165308. eCollection 2019.

**Outcome after stroke attributable to baseline factors-The PROSpective Cohort with Incident Stroke (PROSCIS).** Malsch C, Liman T, Wiedmann S, Siegerink B, Georgakis MK, Tiedt S, Endres M, Heuschmann PU. *PLoS One.* 2018 Sep 26;13(9):e0204285. doi: 10.1371/journal.pone.0204285.

**Cognitive deficits and related brain lesions in patients with chronic heart failure.** Frey A, Sell R, Homola GA, Malsch C, Kraft P, Gunreben I, Morbach C, Alkonyi B, Schmid E, Colonna I, Hofer E, Müllges W, Ertl G, Heuschmann P, Solymosi L, Schmidt R, Störk S, Stoll G. *JACC Heart Fail.* 2018 Jul;6(7):583-592. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.010.

**Chronic stress and temporalis muscle activity in TMD patients and controls during sleep: a pilot study in females.** Schmitter M, Kares-Vrincianu A, Kares H, Malsch C, Schindler HJ. *Clin Oral Investig.* 2018 May 10. doi: 10.1007/s00784-018-2474-2.

**Heart failure in patients with coronary heart disease: Prevalence, characteristics and guideline implementation - Results from the German EuroAspire IV cohort.** Morbach C, Wagner M, Güntner S, Malsch C, Oezkur M, Wood D, Kotseva K, Leyh R, Ertl G, Karmann W, Heuschmann PU, Störk S. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 May 5;17(1):108. doi: 10.1186/s12872-017-0543-0.

**Feasibility and diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging after acute ischemic stroke of undetermined origin.** Haeusler KG, Wollboldt C, Bentheim LZ, Herm J, Jäger S, Kunze C, Eberle HC, Deluigi CC, Bruder O, Malsch C, Heuschmann PU, Endres M, Audebert HJ, Morguet AJ, Jensen C, Fiebach JB. *Stroke.* 2017 Apr 14. pii: STROKEAHA.116.016227. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016227. [Epub ahead of print]

**Stroke induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia – the PREDICT study.** Hoffmann S, Harms H, Ulm L, Nabavi DG, Machert BM, Schmehl I, Jungehuelsing GJ, Montaner J, Bustamante A, Hermans M, Hamilton F, Göhler J, Malzahn U, Malsch C, Heuschmann PU, Meisel C, Meisel A. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016.

**Non-motor symptoms of essential tremor are independent of tremor severity and have impact on quality of life.** Musacchio T, Purrer V, Papagianni A, Fleischer A, Mackenrodt D, Malsch C, Gelbrich G, Steigerwald F, Volkmann J, Klebe S. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 6:361, 2016.

**Gene transcripts associated with muscle strength: a CHARGE meta analysis of 7,781**

**persons.** Pilling LC, Joehanes R, Kacprowski T, Peters M, Jansen R, Karasik D, Kiel DP, Harries LW, Teumer A, Powell J, Levy D, Lin H, Lunetta K, Munson P, Bandinelli S, Henley W, Hernandez D, Singleton A, Tanaka T, van Grootheest G, Hofman A, Uitterlinden AG, Biffar R, Gläser S, Homuth G, Malsch C, Völker U, Penninx B, van Meurs JB, Ferrucci L, Kocher T, Murabito J, Melzer D. *Physiol Genomics* 48(1):1-11, 2016.

**Associations of circulating plasma micro-RNAs with age, body mass index and sex in a population-based study.** Ameling S, Kacprowski T, Chilukoti RK, Malsch C, Liebscher V, Suhre K, Pietzner M, Friedrich N, Homuth G, Hammer E, Völker U. *BMC Med Genomics* 8:61, 2015.

**Performance of serum micro-RNAs -122, -192 and -21 as biomarkers in patients with non-alcoholic steatohepatitis.** Becker PP, Rau M, Schmitt J, Malsch C, Hammer C, Bantel H, Müllhaupt B, Geier A. *PLoS One* 10(11):e0142661, 2015.

**Panel of micro-RNAs -122, -192 and -21 correlate with CK-18 fragment level in serum and hold potential as non-invasive NASH biomarkers.** Becker PP, Rau M, Schmitt J, Malsch C, Hammer C, Bantel H, Müllhaupt B, Geier A. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 53(08), 2015.

**$\chi^2$ -Methoden zu pharmakokinetischen Modellen.** Malsch C. *Biometrie und medizinische Informatik - Greifswalder Seminarberichte*, Edition 22, Shaker-Verlag, 2014.

**Sparse statistical modelling.** Malsch C. Kapitel in: *Biometrische Methoden der Genomanalyse*. *Biometrie und medizinische Informatik - Greifswalder Seminarberichte*, Edition 21, Editoren: Karl-Ernst Biebler, Bernd Paul Jäger, Michael Wodny, pp.23-48, 2013.

## **Konferenzbeiträge**

**Confidence intervals for average attributable fractions - A simulation study.** Vortrag auf der DAGStat Konferenz, 18.-22. März 2019, München, Deutschland.

**Attributable fractions in multifactorial situations - Concepts and properties of commonly used methods.** Vortrag auf der European Conference on Data Analysis, 18.-20. März 2019, Bayreuth, Deutschland.

**Estimating confidence limits for average population attributable risk using a real-life example from the German subset of the EUROASPIRE IV survey.** Posterpräsentation auf der Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, 26.-28. September 2018, Bremen, Deutschland.

**Impact of Baseline Factors Influencing Poor Outcome after Ischemic Stroke - The PROSpective Cohort with Incident Stroke Berlin (PROSCIS).** Vortrag auf der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention, 5.-8. September 2017, Lübeck, Deutschland.

**Methoden zur Charakterisierung von Randomisierungsverfahren.** Vortrag auf dem 58-ten Biometrischen Kolloquium, 13.-15. März 2012, Berlin, Deutschland.

**Randomisierungsverfahren mit SAS.** Proceedings: Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung, 8.-9. März 2012, Dresden, Deutschland.