

# Analyse von Missklassifikationseffekten auf das attributable Risiko

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Naturwissenschaften  
der Universität Dortmund

Dem Fachbereich Statistik der Universität Dortmund  
vorgelegt von

CHRISTINE VOGEL

aus Erlangen

Erlangen 2002

Prüfungskommission:      Prof. Dr. J. Kunert    (Vorsitzender)  
                                 Prof. Dr. S. Schach    (Gutachter)  
                                 Prof. Dr. J. Hartung   (Gutachter)  
                                 Prof. Dr. O. Gefeller  (Gutachter)  
                                 Dr. S. Selinski        (Protokoll)

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juli 2002

# Danksagung

Allen, die mir bei der Arbeit an meiner Dissertation geholfen haben, möchte ich hiermit herzlich danken.

An erster Stelle ist mein wissenschaftlicher Betreuer Herr Prof. Dr. Olaf Gefeller zu nennen, dem ich für anregende Gespräche und vielseitigen fachlichen Rat danke.

Herrn Dr. Matthias Land möchte ich meinen Dank dafür aussprechen, dass er mich zu Beginn der Arbeit begleitete.

All meinen Kollegen, die namentlich nicht alle aufgezählt werden können, gilt mein Dank für die vielfältige Unterstützung. Insbesondere möchte ich Herrn Dr. Rafael Pflüger und Frau PD Dr. Annette Pfahlberg für wertvolle Diskussionen und praktische Hinweise bei der Durchführung der Promotion danken, Frau Dipl.-Stat. Andrea Peters und Frau Dipl.-Stat. Tina van der Horst für das aufmerksame Korrekturlesen der Arbeit.

Für die Bereitschaft zur Begutachtung meiner Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. Schach und Herrn Prof. Dr. Hartung dankbar.

Herrn Dr. Martin Meyer danke ich für die Freiräume, die er mir im Rahmen meiner Tätigkeit am Bevölkerungsbezogenen Krebsregister Bayern zur Fertigstellung dieser Arbeit einräumte.

Für die finanzielle Förderung im Rahmen der Projekte „Epidemiologische Risikokonzepte“ und „Analyse von Missklassifikationseffekten in der epidemiologischen Risikoattribution“ danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf ihre Weise während meiner Promotionszeit unterstützt haben.

Erlangen, im Juli 2002.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Motivation . . . . .	1
1.2	Struktur der Arbeit . . . . .	3
<b>2</b>	<b>Attributables Risiko</b>	<b>7</b>
2.1	Das attributable Risiko nach Levin . . . . .	8
2.2	Adjustierte Variante . . . . .	10
2.3	Weitere Varianten des attributablen Risikos . . . . .	11
2.3.1	Protektiver Expositionsfaktor . . . . .	11
2.3.2	Mehrere Risikofaktoren . . . . .	12
<b>3</b>	<b>Konzepte der Missklassifikation</b>	<b>17</b>
3.1	Nichtdifferentialität . . . . .	17
3.2	Unabhängigkeit . . . . .	18
3.3	Marginale Missklassifikationsstruktur: Sensitivität und Spezifität . . .	19
3.4	Interne Missklassifikationsstruktur: Kovarianzen . . . . .	19
3.5	Der matrix-basierte Ansatz . . . . .	23
<b>4</b>	<b>Effekte nichtdifferentieller (unabhängiger) Missklassifikation von Exposition oder/und Krankheit</b>	<b>26</b>
4.1	Nichtdifferenzielle Missklassifikation des Expositionsstatus . . . . .	29
4.2	Nichtdifferenzielle Missklassifikation des Krankheitsstatus . . . . .	29
4.3	Nichtdifferenzielle unabhängige Missklassifikation . . . . .	33
4.4	Differenzielle Missklassifikation . . . . .	38

<b>5</b>	<b>Effekte nichtdifferenzieller abhängiger Missklassifikation von Exposition und Krankheit</b>	<b>39</b>
5.1	Allgemeine Vorüberlegungen . . . . .	39
5.2	Konkrete Beispiele: Underreporting und Overreporting von Exposition und Krankheit . . . . .	42
5.2.1	Situation I: Underreporting von Exposition und Krankheit . . . . .	49
5.2.2	Situation II: Overreporting von Exposition, Underreporting von Krankheit . . . . .	55
5.2.3	Situation III: Underreporting von Exposition, Overreporting von Krankheit . . . . .	59
5.2.4	Situation IV: Overreporting von Exposition und Krankheit . . . . .	69
<b>6</b>	<b>Missklassifikationseffekte bei Vorhandensein von Kovariablen</b>	<b>75</b>
6.1	Nichtdifferenzielle Missklassifikation des Expositionsstatus . . . . .	75
6.2	Nichtdifferenzielle Missklassifikation des Krankheitsstatus . . . . .	76
6.3	Nichtdifferenzielle Missklassifikation des Kovariablenstatus . . . . .	77
6.3.1	Nichtdifferenzielle Missklassifikation einer dichotomen Kovariable . . . . .	77
6.3.2	Nichtdifferenzielle Missklassifikation einer polytomen Kovariable: Ein hypothetisches und ein empirisches Beispiel . . . . .	79
<b>7</b>	<b>Matrix-basierte Korrekturverfahren</b>	<b>95</b>
<b>8</b>	<b>Resumee und Ausblick</b>	<b>101</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>104</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>110</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>112</b>

# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Motivation

Eine der Hauptaufgaben der analytischen Epidemiologie besteht in der Beschreibung des Einflusses eines Expositionsfaktors auf das Auftreten einer Erkrankung mittels geeigneter Risikomaße. Ohne Zweifel ist das relative Risiko das am weitesten verbreitetste epidemiologische Risikomaß. Es setzt die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Exponierten ins Verhältnis zur Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten und quantifiziert somit die Stärke des Zusammenhangs zwischen Exposition und Krankheit auf Individual- nicht aber auf Populationsebene. Die Risikosteigerung durch Exposition für das einzelne Individuum wird beschrieben. Dieses Risikomaß ist nicht adäquat zur Beurteilung der Bedeutung eines Expositionsfaktors auf Populationsebene, da die Prävalenz der Exposition nicht eingeht. Dieser Gesichtspunkt wird von einem anderen, zunehmend an Bedeutung gewinnenden Risikomaß, dem attributablen Risiko, berücksichtigt (Pfahlberg, Gefeller & Uter, 2001; Uter & Pfahlberg, 2001). Es quantifiziert den Anteil der Kranken, welcher theoretisch durch vollständige Elimination der Exposition in der Bevölkerung vermieden werden könnte. Ein hohes attributables Risiko wird gleichermaßen durch die weite Verbreitung der Exposition in der Bevölkerung als auch durch einen stark risikosteigernden Effekt der Exposition bedingt.

Bei der Durchführung epidemiologischer Studien ist die fehlerhafte Erfassung von Variablen ein weit verbreitetes — wenn auch in der Praxis weitgehend unberücksichtigtes — Problem. Sind kategoriale Variablen von Messfehlern betroffen, so ist es üblich hierfür den Begriff Missklassifikation zu verwenden. Die Interpretierbarkeit der aus den fehlerbehafteten Daten erhaltenen Schätzer für epidemiologische Risikomaße ist nur eingeschränkt möglich, wenn nicht sogar unmöglich.

Die Fehlerquellen sind vielfältig: Ungenauere diagnostische Verfahren können aus finanziellen oder ethischen Gründen solchen mit größerer Genauigkeit vorgezogen werden. Häufig muss auch auf Informationen direkt vom Patienten oder, wenn dies

etwa aus gesundheitlichen Gründen nicht mehr möglich ist, von dessen Angehörigen zurückgegriffen werden. Beispiele hierfür gibt es reichlich, man denke nur an die Erfassung der Ernährungsgewohnheiten, des Alkoholgenusses, des Rauchverhaltens oder der körperlichen Aktivität. Auch die Erfassung früherer Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme kann an dieser Stelle angeführt werden.

Können in einer epidemiologischen Studie Missklassifikationen nicht ausgeschlossen werden, so ist es wichtig, zumindest Kenntnis über deren Auswirkungen auf die Schätzung epidemiologischer Risikomaße sowohl im qualitativen als auch quantitativen Sinne zu besitzen.

Hierfür steht im Kontext des relativen Risikos bereits reichhaltige methodische Literatur zur Verfügung (Armstrong, 1998; Assakul & Proctor, 1967; Barron, 1977; Blettner & Wahrendorf, 1984; Brenner, 1992; Brenner, 1993; Brenner, 1996; Brenner, 1998; Brenner & Gefeller, 1993; Brenner & Savitz, 1990; Brenner, Savitz & Gefeller, 1993; Bross, 1954; Chavance, Dellatolas & Lellouch, 1992; Chen, 1989; Copeland et al., 1977; Cox & Elwood, 1991; Dosemeci, Wacholder & Lubin, 1990; Flegal, Brownie & Haas, 1986; Green, 1983; Greenland, 1980; Greenland, 1982; Greenland, 1988; Greenland, 1989; Greenland, 1998; Greenland & Kleinbaum, 1983; Greenland & Robins, 1985; Holcroft & Spiegelman, 1999; Kristensen, 1992; Marshall, 1989; Marshall, 1990; Marshall, 1994; Quade et al., 1980; Savitz & Baron, 1989; Thürigen et al., 2000; Tzonou et al., 1986; Wacholder, Dosemeci & Lubin, 1991; Wacholder, Armstrong & Hartge, 1993; Walker & Lanes, 1991; Weinkam et al., 1999; Willett, 1989).

Hingegen beschränkt sich die Analyse der Missklassifikationseffekte im Kontext des attributablen Risikos auf einige wenige Modellsituationen. Lediglich die Effekte der isolierten nichtdifferentiellen Missklassifikation der Exposition *oder* Krankheit wurden für die  $2 \times 2$ -Situation diskutiert (Hsieh, 1991; Hsieh & Walter, 1988; Walter, 1983). In diesen Situationen ist das attributable Risiko zur Null hin verzerrt, sofern die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist. Die einzige Ausnahme bilden Klassifikationen, bei denen Fehler in der Bestimmung des Expositions- bzw. Krankheitsstatus lediglich unter Nicht-Exponierten bzw. Kranken auftreten können, beides führt zu einem unverzerrten attributablen Risiko. Die weitgehende Übereinstimmung der Effekte auf das attributable Risiko mit denen auf das relative Risiko für diese simplen Missklassifikationsstrukturen mag der Grund dafür sein, dass die Analyse der Auswirkungen von Missklassifikationen komplexerer Struktur auf das attributable Risiko im letzten Jahrzehnt nur wenig Beachtung in der epidemiologischen Forschung fand.

Ob diese Haltung tatsächlich gerechtfertigt ist, soll hier untersucht werden. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen deshalb die folgenden Fragen:

- Können die Auswirkungen von Missklassifikationen auf das attributable Risiko aus den entsprechenden in der Literatur vorhandenen Resultaten für das relative Risiko hergeleitet werden? Oder machen es die algebraischen Unterschiede zwischen den beiden Risikomaßen notwendig, eine separate Analyse für das attributable Risiko durchzuführen?
- Wie sehen die Auswirkungen von Missklassifikationen auf das attributable Risiko für ein möglichst breites Spektrum an Missklassifikationsstrukturen konkret aus?

Quantitative Unterschiede in den Verzerrungen sind aufgrund der algebraischen Unterschiede der beiden Risikomaße zu erwarten. Das zusätzliche Auftreten qualitativer Unterschiede würde allerdings die Notwendigkeit einer separaten Analyse unterstreichen.

Ein breites Spektrum an Missklassifikationsstrukturen muss Fehlklassifikationen des Expositions-, Krankheits- oder/und Kovariablenstatus beinhalten. Für die einheitliche Analyse all dieser zu betrachtenden Missklassifikationsstrukturen ist die Entwicklung eines geeigneten mathematischen Modells ein erstes wesentliches Ziel dieser Arbeit. Darauf aufbauend sollen dann die Missklassifikationseffekte auf das attributable Risiko hergeleitet werden.

Die Betrachtung der Verzerrungen des Parameters, nicht aber des vom jeweiligen Studientyp abhängigen Schätzers steht im Vordergrund. Lediglich in zwei konkreten Beispielen werden die Verzerrungen der Schätzer untersucht.

## 1.2 Struktur der Arbeit

Diese Arbeit gliedert sich in drei Bereiche: Kapitel 2 und 3 bieten eine Einführung in das Konzept des attributablen Risikos und der Missklassifikation. Die Auswirkungen von Missklassifikationen auf das attributable Risiko unter verschiedenen Modellsituationen werden in den Kapiteln 4–6 besprochen. Schließlich wird in Kapitel 7 gezeigt, wie die erhaltenen Resultate zur Konstruktion korrigierter Schätzer verwendet werden können.

Im Anschluss an die Einleitung bietet Kapitel 2 eine knappe Einführung in das Konzept des attributablen Risikos. Ausgehend von der auf Levin (1953) zurückgehenden ursprünglichen Definition des attributablen Risikos wird die von Walter (1980) und Whittemore (1982) entwickelte adjustierte Variante des attributablen Risikos angegeben. Neben zwei Varianten für protektive Expositionsfaktoren, die „Preventable Fraction“ und „Prevented Fraction“, werden auch neuere Varianten des attributablen Risikos vorgestellt, welche zur Aufteilung der Verursachungsverantwortung auf mehrere Expositionsfaktoren entwickelt worden sind.



Eine der Aufgaben von Kapitel 3 liegt in der Bereitstellung der wesentlichen Konzepte der Missklassifikation. Zunächst werden die grundlegenden Begriffe der „Nicht-differentialität“ und „Unabhängigkeit“ vorgestellt. Nichtdifferentialität und Unabhängigkeit einer Variable liegt dann vor, wenn deren Klassifikation unabhängig von der Ausprägung der anderen Variablen ist. Die simultane Fehlklassifikation mehrerer Variablen wird unabhängig genannt, wenn die Klassifikationsfehler voneinander unabhängig sind. Die Forderung nach Nichtdifferentialität und Unabhängigkeit der Klassifikationsfehler bedeutet vom mathematischen Gesichtspunkt her die Einschränkung auf algebraisch einfache Missklassifikationsstrukturen. Tieferes Verständnis komplexer Missklassifikationsstrukturen wird durch die sich anschließende Entwicklung eines in sich geschlossenen matrix-basierten Ansatzes vermittelt. Schrittweise ergeben sich komplexere Strukturen, die jeweils auf einfachere Strukturen aufbauen. So wird die einheitliche Analyse einer Vielzahl von Missklassifikationsstrukturen möglich. Durch Anwendung dieses Ansatzes können die Auswirkungen von Missklassifikation auf das attributable Risiko für die verschiedenen Missklassifikationsstrukturen untersucht werden, welche im Anschluss daran in separaten Kapiteln diskutiert werden.

Kapitel 4 beginnt mit den Auswirkungen nichtdifferenzieller (unabhängiger) Fehlklassifikation von Exposition oder/und Krankheit in der  $2 \times 2$ -Situation. Aus der Literatur bekannte Resultate zu den Auswirkungen nichtdifferenzieller Fehlklassifikation von Exposition oder Krankheit auf das attributable Risiko (Hsieh, 1991; Hsieh & Walter, 1988; Walter, 1983) werden vorgestellt. Die Effekte werden – wie auch für andere in dieser Arbeit analysierte Szenarien – in Form des relativen Bias angegeben. Die Auswirkungen nichtdifferenzieller unabhängiger Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit auf epidemiologische Risikomaße können aus den marginalen Effekten der isolierten nichtdifferenziellen Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit hergeleitet werden (Greenland, 1998). Diese Vorgehensweise lässt sich im matrix-basierten Ansatz durch eine genauere Analyse der zugehörigen Missklassifikationsstruktur begründen.

Das sich anschließende Kapitel 5, welches der nichtdifferenziellen abhängigen Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit gewidmet ist, bildet das Kernstück dieser Dissertation. Aus Untersuchungen im Kontext des relativen Risikos ist bekannt, dass diese Art der Missklassifikation neben Verzerrungen hin zur Null sowohl Verzerrungen weg von der Null als auch Effektumkehr hervorrufen kann (Brenner, Savitz & Gefeller, 1993; Chavance, Dellatolas & Lellouch, 1992; Kristensen, 1992). Die Frage, ob nichtdifferenzielle abhängige Fehlklassifikation auch im attributablen Risiko verschiedene Verzerrungsrichtungen zur Folge haben kann, wird ebenso untersucht, wie die Frage, ob und, wenn ja, unter welchen Umständen die Richtung der Verzerrung zudem vom betrachteten Risikomaß abhängig ist. Wäre dies der Fall, so wäre bereits in der simplen  $2 \times 2$ -Situation eine separate Analyse für das attributable Risiko notwendig. Die zur nichtdifferenziellen abhängigen Missklassifikation gehörige Struktur wird aufbauend auf der Struktur der nichtdifferenziellen unabhängigen Missklassifikation analysiert. Nach der allgemeinen Herleitung der möglichen Auswirkungen

auf das attributable Risiko und relative Risiko konzentrieren wir uns in Abschnitt 5.2 auf die detaillierte Analyse von vier speziellen Modellsituationen. Diese ergeben sich durch Einschränkungen an die Missklassifikationsstruktur und sind einer der Arbeiten entnommen, welche sich mit den entsprechenden Effekten auf das relative Risiko beschäftigt (Chavance, Dellatolas & Lellouch, 1992). In den Beispielen wird vorausgesetzt, dass sowohl in der Expositions- als auch Krankheitsklassifikation „Underreporting“ oder „Overreporting“ vorliegt. Fehler in der Klassifikation des Expositions-(Krankheits-)status sind in diesen Modellsituationen entweder nur für Exponierte oder Nicht-Exponierte (Kranke oder Gesunde) möglich.

Die  $2 \times 2$ -Situation ist von eher geringer praktischer Bedeutung, in der Regel müssen Kovariablen in der Analyse berücksichtigt werden. Die Effekte nichtdifferentieller (unabhängiger) Missklassifikation des Expositions-, Krankheits- oder/und Kovariablenstatus auf das adjustierte attributable Risiko werden in Kapitel 6 besprochen. In den Abschnitten 6.1 und 6.2 werden dabei die Effekte nichtdifferentieller Expositions- oder Krankheitsfehlklassifikation auf das adjustierte attributable Risiko hergeleitet. Die Ergebnisse der  $2 \times 2$ -Situation erweisen sich hierfür als hilfreich.

Die Analyse der nichtdifferenziellen Kovariablenfehlklassifikation teilt sich in zwei Abschnitte auf. Es wird unterschieden, ob die Kovariable dichotom oder polytom ist.

Beim relativen Risiko führt die nichtdifferenzielle Fehlklassifikation dichotomer Confounder zu einem lediglich partiell adjustierten Risikomaß (Greenland, 1980). Das verbleibende Maß an Adjustierung wird durch den Parameter des sogenannten „Per Cent Adjustment“ beschrieben (Savitz & Baron, 1989). Im Kontext des relativen Risiko ist bekannt, dass der Verlust an Adjustierung auch für relativ gute Klassifikationen immens sein kann. Ob die Verzerrung des attributablen Risikos durch nichtdifferenzielle Fehlklassifikation dichotomer Kovariablen von gleicher Qualität ist, und, wenn ja, von welcher Größenordnung der Verlust an Adjustierung ist, wird in Abschnitt 6.3.1 untersucht.

Beim relativen Risiko kann die nichtdifferenzielle Fehlklassifikation polytomer Confounder auch zu Überadjustierung oder Verstärkung des Confoundings führen (Brenner, 1993). Anhand eines hypothetischen und eines empirischen Beispiels werden in Abschnitt 6.3.2 die Konsequenzen für das attributable Risiko untersucht. Dabei wird wiederum versucht, mögliche Unterschiede in der Verzerrungsrichtung für die beiden Risikomaße aufzudecken.

In Kapitel 7 wird schließlich auf die direkte Anwendbarkeit des matrix-basierten Ansatzes in matrix-basierten Korrekturverfahren eingegangen. Bei bekannter Missklassifikationsstruktur lassen sich korrigierte Schätzer epidemiologischer Risikomaße berechnen. Durch Annahme verschiedener Missklassifikationsszenarien, kann die Robustheit der Schätzer der Risikomaße beurteilt werden.

Kapitel 8 fasst die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit zusammen und bietet Anregungen zu weiteren, in dieser Arbeit nicht behandelten, aber mit Hilfe der bereitge-

## 1.2. STRUKTUR DER ARBEIT

---

stellten Methodik lösbarer Fragestellungen. Literaturverzeichnis und Verzeichnisse zu den in der Arbeit zu findenden Tabellen und Abbildungen schließen diese Arbeit ab.

# Kapitel 2

## Attributables Risiko

Das am weitesten verbreitetste epidemiologische Risikomaß ist das relative Risiko (RR), es setzt die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Exponierten zur Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten ins Verhältnis:

$$RR = \frac{P(D = 1|E = 1)}{P(D = 1|E = 0)} .$$

Hierbei bezeichnet  $D$  den Krankheitsstatus [ $D = 0$  (1) für gesund (krank)],  $E$  den Expositionsstatus [ $E = 0$  (1) für nicht-exponiert (exponiert)], und  $P(\cdot)$  bzw.  $P(\cdot|\cdot)$  die Wahrscheinlichkeit bzw. die bedingte Wahrscheinlichkeit.

Somit quantifiziert das relative Risiko die Stärke des Zusammenhangs zwischen Exposition und Krankheit auf Individual- nicht aber auf Populationsebene. Die Risikosteigerung durch Exposition für das einzelne Individuum wird beschrieben. Dieses Risikomaß ist nicht geeignet zur Beurteilung der Bedeutung eines Expositionsfaktors auf Populationsebene, da die Prävalenz der Exposition nicht eingeht. Dieser Gesichtspunkt wird von einem anderen, zunehmend an Bedeutung gewinnenden, Risikomaß, dem attributablen Risiko (AR), berücksichtigt (Pfahlberg, Gefeller & Uter, 2001; Uter & Pfahlberg, 2001). Es quantifiziert den Anteil der Kranken, welcher theoretisch durch vollständige Elimination der Exposition in der Bevölkerung vermieden werden könnte.

Aufbauend auf der Definition des attributablen Risikos nach Levin (1953) werden im folgenden neben etablierten auch neuere Konzepte des attributablen Risikos eingeführt. Eine umfassendere Zusammenstellung und Diskussion der verschiedenen Konzepte des attributablen Risikos findet sich in zahlreichen Arbeiten (Benichou, 1991; Benichou, 2001; Bruzzi et al., 1985; Coughlin, Benichou & Weed, 1994; Eide & Gefeller, 1995; Eide & Heuch, 2001; Gefeller, 1992a; Gefeller, 1992b; Gefeller, 2001; Gefeller & Eide, 1992; Gefeller & Eide, 1993; Gefeller, Land & Eide, 1998; Greenland, 2001; Greenland & Robins, 1988; Land, 1999; Land & Gefeller, 1997;

Land, Vogel & Gefeller, 2001a; Land, Vogel & Gefeller, 2001b; Levin, 1953; Miettinen, 1974; Pfahlberg, Gefeller & Uter, 2001; Rockhill, Newman & Weinberg, 1998; Uter & Pfahlberg, 2001; Wacholder et al., 1994; Walter, 1976; Walter, 1978; Walter, 1980; Walter, 1983; Walter, 1998; Whittemore, 1982; Whittemore, 1983; Wilson et al., 1998).

## 2.1 Das attributable Risiko nach Levin

Das attributable Risiko wurde erstmals 1953 von Levin eingeführt, seine Definition ist gegeben durch:

$$AR = \frac{P(E = 1) \cdot (RR - 1)}{1 + P(E = 1) \cdot (RR - 1)} . \quad (2.1)$$

An dieser Darstellung des attributablen Risikos wird der Zusammenhang zwischen relativem Risiko, Expositionswahrscheinlichkeit und attributablem Risiko erkennbar. Als Funktion des relativen Risikos und der Expositionswahrscheinlichkeit ist das attributable Risiko in beiden Variablen monoton wachsend (siehe Abbildung 2.1). Auf die Exposition zurückführbar ist genau dann ein hoher Anteil an Erkrankungsfällen in der Population, wenn die Exposition eine große Risikosteigerung bewirkt, oder, wenn die Exposition in der Bevölkerung weit verbreitet ist.

Die Interpretierbarkeit des attributablen Risikos als der durch Elimination der Exposition in der Population vermeidbare Anteil an Erkrankungsfällen zeigt sich an folgender Darstellung des attributablen Risikos:

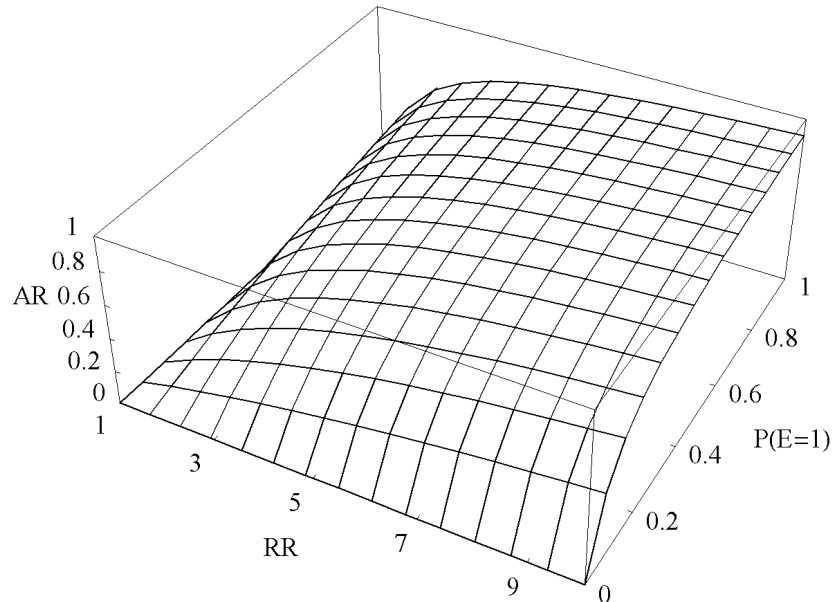
$$AR = \frac{P(D = 1) - P(D = 1|E = 0)}{P(D = 1)} . \quad (2.2)$$

Es gibt noch eine Vielzahl äquivalenter Darstellungen des attributablen Risikos, an dieser Stelle sei noch die auf Miettinen (1974) zurückgehende Darstellung erwähnt:

$$AR = P(E = 1|D = 1) \cdot \frac{RR - 1}{RR} . \quad (2.3)$$

Mittels welcher der Darstellungen das attributable Risiko in der Praxis geschätzt wird, hängt vom jeweiligen Studientyp ab. In Fall-Kontroll-Studien etwa kann das attributable Risiko wie folgt geschätzt werden: Handelt es sich um eine seltene Erkrankung, so stimmen Odds Ratio (OR)

Abbildung 2.1: Attributables Risiko als Funktion des relativen Risikos und der Expositionswahrscheinlichkeit



$$\begin{aligned}
 OR &= \frac{P(D = 1|E = 1)}{1 - P(D = 1|E = 1)} \cdot \frac{1 - P(D = 1|E = 0)}{P(D = 1|E = 0)} \\
 &= \frac{P(E = 1|D = 1)}{1 - P(E = 1|D = 1)} \cdot \frac{1 - P(E = 1|D = 0)}{P(E = 1|D = 0)}
 \end{aligned}$$

und relatives Risiko approximativ überein. Ersetzt man in Gleichung (2.3) das relative Risiko durch die Odds Ratio, so kann das attributable Risiko aus den Expositionswahrscheinlichkeiten unter den Kranken und den Gesunden geschätzt werden:

$$AR \approx P(E = 1|D = 1) \cdot \frac{OR - 1}{OR} . \tag{2.4}$$

Diese Arbeit geht nur an einigen Stellen auf die Besonderheiten der Schätzung in speziellen Studientypen ein. Welche Darstellung wir zur Schätzung des attributablen Risikos jeweils heranziehen, wird an den entsprechenden Stellen genannt werden.

## 2.2 Adjustierte Variante

Eine Variante des attributablen Risikos zur Adjustierung bezüglich Confounding und/oder Effekt-Modifikation wurde von Walter (1980) und Whittemore (1982) entwickelt und kürzlich von Benichou (2001) im Kontext moderner Erweiterungen diskutiert.

Sie basiert auf der folgenden Überlegung: Hat die Elimination der Exposition keine Auswirkung auf den Kovariablenstatus, so reduzieren sich die schichtspezifischen Erkrankungswahrscheinlichkeiten auf die schichtspezifischen Erkrankungswahrscheinlichkeiten unter Nicht-Exponierten. Der vermeidbare Anteil an Erkrankungsfällen in der Population wird somit in diesem Fall nicht durch Gleichung (2.2) wiedergegeben, sondern durch die folgende adjustierte Variante des attributablen Risikos:

$$AR_{adj} = \frac{P(D = 1) - \sum_{k=0}^K P(D = 1|E = 0 \wedge C = k) \cdot P(C = k)}{P(D = 1)} .$$

Hierbei ist  $C$  eine Kovariable, die  $K + 1$  nicht notwendigerweise geordnete Schichten  $0, \dots, K$  besitzt. Dabei kann die Kovariable  $C$  auch die Kombination zweier oder mehrerer Confounder oder/und Effekt-Modifikatoren sein.

Eine nützliche alternative Darstellung des adjustierten attributablen Risikos ist als gewichtete Summe der schichtspezifischen attributablen Risiken  $AR_k$ :

$$AR_{adj} = \sum_{k=0}^K P(C = k|D = 1) \cdot AR_k , \quad (2.5)$$

wobei

$$AR_k = \frac{P(D = 1|C = k) - P(D = 1|E = 0 \wedge C = k)}{P(D = 1|C = k)} .$$

Die Gewichte in Darstellung (2.5) reflektieren die Verteilung der Kranken auf die Kovariablenschichten, was die auf Whittemore (1982) zurückgehende Bezeichnung des „case-load weighting“ erklärt.

Durch Betrachtung der Differenz zwischen adjustiertem und rohem, also nicht-adjustiertem attributablem Risiko (abgekürzt  $AR_{roh}$ )

$$AR_{adj} - AR_{roh} = \sum_{k=0}^K \frac{P(D = 1|E = 0 \wedge C = k) \cdot (P(C = k) - P(C = k|E = 0))}{P(D = 1)}$$

erkennt man, dass bereits eine der folgenden Bedingungen für das Übereinstimmen des adjustierten und rohen attributablen Risikos hinreichend ist (Whittemore, 1982):

- (i) Unter den Nicht-Exponierten sind  $C$  und  $D$  unabhängig:

$$P(D = 1|E = 0 \wedge C = k) = P(D = 1|E = 0) \quad \forall k = 0, \dots, K . \quad (2.6)$$

- (ii)  $E$  und  $C$  sind unabhängig:

$$P(C = k|E = 0) = P(C = k) \quad \forall k = 0, \dots, K . \quad (2.7)$$

Besitzt die Kovariable lediglich zwei Schichten so sind diese Bedingungen nicht nur hinreichend sondern auch notwendig (Walter, 1980).

## 2.3 Weitere Varianten des attributablen Risikos

### 2.3.1 Protektiver Expositionsfaktor

Alle bisher vorgestellten Varianten des attributablen Risikos setzen einen risikosteigernden Effekt der Exposition voraus. Ist dieser aber protektiv, so ist eine sinnvolle Interpretation dieser Parameter nicht mehr möglich. Für diesen Fall stehen die alternativen Parameter „Preventable Fraction“ und „Prevented Fraction“ zur Verfügung.

Der Anteil der Kranken, der theoretisch durch vollständige Verbreitung der Exposition in der Bevölkerung vermieden werden könnte, wird durch die „Preventable Fraction“ quantifiziert:

$$\frac{P(D = 1) - P(D = 1|E = 1)}{P(D = 1)} .$$

Dieses Maß entsteht also aus dem attributablen Risiko durch einfache Umkodierung der Expositionsvariable.

Interessiert man sich für den Anteil der Erkrankungsfälle, der durch die in der Bevölkerung vorhandene Exposition im Vergleich zu einer Population, in der alle Personen nicht-exponiert sind, theoretisch vermieden wird, so berechnet man die „Prevented Fraction“:

$$\frac{P(D = 1|E = 0) - P(D = 1)}{P(D = 1|E = 0)} .$$



### 2.3.2 Mehrere Risikofaktoren

Neuere Ansätze im Kontext des attributablen Risikos beschäftigen sich mit der Frage, welcher Anteil an Verursachungsverantwortung einzelnen Expositionsfaktoren zugeschrieben werden soll in einer Situation, in der mehrere Expositionsfaktoren für das Auftreten einer Krankheit eine Rolle spielen (Eide & Gefeller, 1995; Eide & Heuch, 2001; Gefeller & Eide, 1992; Gefeller, Land & Eide, 1998; Land, 1999; Land & Gefeller, 1997; Land, Vogel & Gefeller, 2001a; Land, Vogel & Gefeller, 2001b; Wilson et al. 1998). Auch die Frage, welche der Expositionen für das Auftreten einer Krankheit von größerer Bedeutung ist, soll mit Hilfe dieser Konzepte beantwortet werden.

Beginnen wir mit der Definition des gemeinsamen attributablen Risikos mehrerer Expositionsfaktoren:

**Definition 2.1** (*Gemeinsames attributables Risiko*)

Gegeben seien  $n$  dichotome Expositionsfaktoren  $E_1, \dots, E_n$ , gegebenenfalls  $l$  externe Adjustierungsvariablen  $C_1, \dots, C_l$  und eine  $m$ -elementige ( $m \leq n$ ) Teilmenge  $\{i_1, \dots, i_m\} \subseteq \{1, \dots, n\}$ . Dann ist das gemeinsame attributable Risiko der Expositionsfaktoren  $E_{i_1}, \dots, E_{i_m}$  definiert als der durch simultane Elimination all dieser Expositionen vermeidbare Anteil an allen Erkrankungsfällen:

$$AR(E_{i_1}, \dots, E_{i_m}) = \frac{P(D = 1) - P_{i_1, \dots, i_m}^{red}(D = 1)}{P(D = 1)} .$$

Hierbei bezeichnet  $P_{i_1, \dots, i_m}^{red}(D = 1)$  die Erkrankungswahrscheinlichkeit, die nach gemeinsamer Elimination von  $E_{i_1}, \dots, E_{i_m}$  zu erwarten ist.

**Bemerkung 2.1** Zur Berechnung der reduzierten Erkrankungswahrscheinlichkeit kann eine Adjustierung bezüglich eines Teils oder aller anderen Expositions- oder/und externer Risikofaktoren nötig sein.

Das Ziel eines Partialisierungsverfahrens ist, das gemeinsame attributable Risiko  $AR(E_1, \dots, E_n)$  auf die  $n$  Expositionsfaktoren aufzuteilen, indem es jedem Expositionsfaktor  $E_i$  eine Komponente  $AR_{part}(E_i)$  zuweist. Eine wesentliche mathematische Eigenschaft von Partialisierungsverfahren sollte also sein, dass sich die Komponenten zum gemeinsamen attributablen Risiko aufsummieren:

$$\sum_{i=1}^n AR_{part}(E_i) = AR(E_1, \dots, E_n) .$$

Diese Eigenschaft wird mit dem Begriff Komponentenadditivität bezeichnet.

Zunächst bietet es sich an, bereits vorhandene Varianten des attributablen Risikos heranzuziehen: Für jeden einzelnen Expositionsfaktor  $E_i$  kann das eventuell nach den anderen Expositions- oder/und externen Risikofaktoren adjustierte attributable Risiko berechnet werden:

$$AR_{adj}(E_i) := AR(E_i) .$$

Das adjustierte attributable Risiko quantifiziert somit den Anteil an Erkrankungsfällen, der nach alleiniger Elimination des  $i$ -ten Risikofaktors vermieden werden kann.

Leider erfüllt das adjustierte attributable Risiko im Allgemeinen nicht die Bedingung der Komponentenadditivität und ist somit kein Partialisierungsverfahren (Gefeller & Eide, 1992; Land & Gefeller, 1997).

Ein weiterer Ansatz ist, der  $i$ -ten Exposition den Anteil an Erkrankungsfällen zuzuschreiben, der nach der Elimination aller anderen Expositionsfaktoren noch zusätzlich durch die Elimination des  $i$ -ten Expositionsfaktors vermieden werden kann (Wilson et al., 1998). Dieser Ansatz führt zu folgender Definition:

**Definition 2.2** (*Extra AR*)

*Gegeben seien  $n$  dichotome Expositionsfaktoren  $E_1, \dots, E_n$ . Dann ist das Extra AR der  $i$ -ten Exposition definiert als die Differenz zwischen gemeinsamem attributablem Risiko aller Expositionen und gemeinsamem attributablem Risiko aller Expositionen ausschließlich der  $i$ -ten:*

$$AR_{extra}(E_i) := AR(E_1, \dots, E_n) - AR(E_1, \dots, E_{i-1}, E_{i+1}, \dots, E_n) .$$

Auch das Extra AR erfüllt die Bedingung der Komponentenadditivität im Allgemeinen nicht und ist somit kein Partialisierungsverfahren.

Während beim adjustierten attributablen Risiko der Einfluss des betrachteten Expositionsfaktors vor der Elimination aller anderen berechnet wird, quantifiziert das Extra AR dessen Einfluss nach Elimination aller anderen Expositionsfaktoren. Offensichtlich kommt es also darauf an, in welcher Reihenfolge die Expositionen eliminiert werden. Für  $n$  Risikofaktoren ergeben sich  $n!$  mögliche Reihenfolgen, alle Permutationen von  $\{1, \dots, n\}$ . Für eine bestimmte Permutation lassen sich den Expositionsfaktoren diejenigen Anteile zuordnen, welche ihnen durch Elimination in der vorgegebenen Reihenfolge zukommen. Dies führt zu folgender Definition:

**Definition 2.3** (*Sequentielles attributables Risiko*)

Gegeben seien  $n$  dichotome Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_n$  und eine Permutation  $\omega = (\omega_1, \dots, \omega_n)$  von  $\{1, \dots, n\}$ . Dann ist das sequentielle attributable Risiko der  $\omega_i$ -ten Exposition definiert als die Differenz zwischen gemeinsamem attributabilem Risiko aller Vorgänger von  $E_{\omega_i}$  (bezüglich der Permutation  $\omega$ ) einschließlich  $E_{\omega_i}$  und gemeinsamem attributabilem Risiko aller Vorgänger von  $E_{\omega_i}$  (bezüglich der Permutation  $\omega$ ):

$$SAR_{\omega}(E_{\omega_i}) = AR(E_{\omega_1}, \dots, E_{\omega_i}) - AR(E_{\omega_1}, \dots, E_{\omega_{i-1}}) .$$

Sowohl adjustiertes attributables Risiko als auch Extra AR sind sequentielle attributable Risiken. Man wähle Permutationen, in denen der betrachtete Risikofaktor an der ersten bzw. letzten Stelle auftritt.

Mit Hilfe des sequentiellen attributablen Risikos können wir nun ein echtes Partialisierungsverfahren vorstellen, welches außer der Komponentenadditivität noch andere wichtige mathematische Eigenschaften erfüllt, auf die hier aber nicht weiter eingegangen werden kann.

Die dem partiellen attributablen Risiko zugrunde liegende Idee ist es, dem  $i$ -ten Expositionsfaktor das über alle möglichen Permutationen gemittelte sequentielle attributable Risiko zuzuordnen.

**Definition 2.4** (*Partielles attributables Risiko*)

Gegeben seien  $n$  dichotome Risikofaktoren  $E_1, \dots, E_n$ . Dann ist das partielle attributable Risiko des  $i$ -ten Expositionsfaktors definiert als das über alle möglichen Permutationen von  $\{1, \dots, n\}$  gemittelte sequentielle attributable Risiko:

$$PAR(E_i) = \frac{1}{n!} \cdot \sum_{\omega \in \Omega} SAR_{\omega}(E_i) .$$

Hierbei bezeichnet  $\Omega$  die Menge aller Permutationen von  $\{1, \dots, n\}$ .

Das sequentielle attributable Risiko des  $i$ -ten Expositionsfaktors stimmt für diejenigen Permutationen überein, bezüglich welcher der Expositionsfaktor  $E_i$  die gleichen Vorgänger und somit auch die gleichen Nachfolger besitzt. Somit ergibt sich die vereinfachte Darstellung des partiellen attributablen Risikos:

$$PAR(E_i) = \frac{1}{n!} \cdot \left( \sum_{k=1}^n \sum_{\substack{S \subseteq \{1, \dots, n\} \setminus \{i\} \\ |S|=k-1}} (k-1)! \cdot (n-k)! \cdot \frac{P_S^{red}(D=1) - P_{S \cup \{i\}}^{red}(D=1)}{P(D=1)} \right).$$

Ein Vergleich zwischen adjustiertem attributabilem Risiko, Extra AR und partiellem attributabilem Risiko für zwei Expositionsfaktoren  $E_1$  und  $E_2$  ist in Tabelle 2.1 dargestellt.

**Bemerkung 2.2** *Ergänzend zu dem hier vorgestellten partiellen attributablen Risiko wurden gruppierte und hierarchische Varianten entwickelt. Diese ergeben sich im wesentlichen durch Einschränkung von  $\Omega$  auf eine Teilmenge zulässiger Permutationen, welche die gruppierte bzw. hierarchische Struktur innerhalb der Expositionsfaktoren respektieren (Land, 1999; Land, Vogel & Gefeller 2001a; Land, Vogel & Gefeller 2001b).*

Tabelle 2.1: Vergleich zwischen adjustiertem attributbarem Risiko, Extra AR und partiellem attributbarem Risiko für zwei Expositionen  $E_1$  und  $E_2$

	$E_1$	$E_2$	Summe
$AR_{adj}$	$\frac{P(D=1) - \sum_{i=0,1} P(D=1 E_1=0 \wedge E_2=i) \cdot P(E_2=i)}{P(D=1)}$	$\frac{P(D=1) - \sum_{i=0,1} P(D=1 E_1=i \wedge E_2=0) \cdot P(E_1=i)}{P(D=1)}$	$\neq AR(E_1, E_2)$ (im Allgemeinen)
$AR_{extra}$	$\frac{(P(D=1 E_1=1 \wedge E_2=0) - P(D=1 E_1=0 \wedge E_2=0)) \cdot P(E_1=1)}{P(D=1)}$	$\frac{(P(D=1 E_1=0 \wedge E_2=1) - P(D=1 E_1=0 \wedge E_2=0)) \cdot P(E_2=1)}{P(D=1)}$	$\neq AR(E_1, E_2)$ (im Allgemeinen)
$PAR$	$\frac{1}{2} \cdot (AR_{adj}(E_1) + AR_{extra}(E_1))$	$\frac{1}{2} \cdot (AR_{adj}(E_2) + AR_{extra}(E_2))$	$= AR(E_1, E_2)$

# Kapitel 3

## Konzepte der Missklassifikation

In diesem Abschnitt sollen die grundlegenden Konzepte der Missklassifikation für den einfachen Fall der  $2 \times 2$ -Situation vorgestellt werden. Für die Analyse komplexerer Situationen, wie zum Beispiel bei Vorhandensein von Kovariablen, besitzen die Konzepte der Nichtdifferentialität und Unabhängigkeit, welche im Folgenden eingeführt werden, eine kanonische Verallgemeinerung.

Die Messung des Expositions- als auch des Krankheitsstatus kann durch Missklassifikation beeinträchtigt sein. Unter diesen Umständen kann nicht die Verteilung der tatsächlichen Variablen  $E$  und  $D$ , welche den tatsächlichen Expositions- und Krankheitsstatus wiedergeben, sondern nur die Verteilung der gemessenen Variablen  $E'$  und  $D'$ , genauer gesagt der Expositions- und Krankheitsvariable, die wir zu messen erwarten, bestimmt werden. Unter Annahme eines bestimmten Missklassifikationsszenarios kann allerdings die Verteilung der tatsächlichen Variablen aus der Verteilung der gemessenen Variablen abgeleitet werden.

Im Kontext der Missklassifikation sind die Konzepte der Nichtdifferentialität und Unabhängigkeit weit verbreitet. Obwohl beide häufig als unrealistische Annahmen für viele praktische Situationen angesehen werden müssen, beginnt unsere Analyse der Missklassifikationsstrukturen und Missklassifikationseffekte auf das attributable Risiko mit algebraisch einfachen Situationen, welche durch Nichtdifferentialität und Unabhängigkeit gekennzeichnet sind. Darauf aufbauend werden dann auch komplexere Situationen diskutiert.

### 3.1 Nichtdifferentialität

**Definition 3.1** (*Nichtdifferentialität*)

*Die Missklassifikation von Exposition (Krankheit) heißt nichtdifferential, falls sie unabhängig vom tatsächlichen Krankheits-(Expositions-)status ist:*

$$P(E' = i | E = j \wedge D = k) = P(E' = i | E = j) \quad \forall i, j, k = 0, 1 ,$$

bzw.

$$P(D' = i | D = j \wedge E = k) = P(D' = i | D = j) \quad \forall i, j, k = 0, 1 .$$

*Ist obige Bedingung nicht erfüllt, so spricht man von differentieller Missklassifikation.*

Unter Nichtdifferentialität treten Fehler in der Expositions–(Krankheits–)klassifikation mit gleicher Wahrscheinlichkeit unter tatsächlich Kranken und Gesunden (Exponierten und Nicht–Exponierten) auf.

## 3.2 Unabhängigkeit

**Definition 3.2** (*Unabhängigkeit*)

*Die simultane Missklassifikation von Exposition und Krankheit heißt unabhängig, wenn die gemessenen Variablen  $E'$  und  $D'$  stochastisch unabhängig sind bei gegebenen tatsächlichen Variablen  $E$  und  $D$ :*

$$\begin{aligned} & P(D' = i \wedge E' = j | D = k \wedge E = l) \\ = & P(D' = i | D = k \wedge E = l) \cdot P(E' = j | D = k \wedge E = l) \quad \forall i, j, k, l = 0, 1 . \end{aligned}$$

*Ist obige Bedingung nicht erfüllt, so spricht man von abhängiger Missklassifikation.*

Unter Unabhängigkeit begünstigen also Klassifikationsfehler in der einen Variable weder Klassifikationsfehler in der anderen Variable (positive Korrelation), noch machen sie diese unwahrscheinlicher (negative Korrelation).

Offensichtlich vereinfacht sich die Bedingung für Unabhängigkeit unter Nichtdifferentialität zu:

$$\begin{aligned} & P(D' = i \wedge E' = j | D = k \wedge E = l) \\ = & P(D' = i | D = k) \cdot P(E' = j | E = l) \quad \forall i, j, k, l = 0, 1 . \end{aligned}$$

### 3.3 Marginale Missklassifikationsstruktur: Sensitivität und Spezifität

Die Struktur der nichtdifferentialen (unabhängigen) Missklassifikation von Exposition oder/und Krankheit wird vollständig durch vier Missklassifikationsparameter beschrieben, genannt Sensitivität und Spezifität der Expositions- und Krankheitsklassifikation. Diese werden in Analogie zu den entsprechenden Begriffen, welche die Validität diagnostischer Klassifikation beschreiben, definiert:

$$Se_E = P(E' = 1|E = 1) \quad , \quad Sp_E = P(E' = 0|E = 0) \quad ,$$

$$Se_D = P(D' = 1|D = 1) \quad , \quad Sp_D = P(D' = 0|D = 0) \quad .$$

### 3.4 Interne Missklassifikationsstruktur: Kovarianzen

Zur Beschreibung der nichtdifferentialen abhängigen Missklassifikation von Exposition und Krankheit werden zusätzlich zu den vier Parametern Sensitivität und Spezifität der Expositions- und Krankheitsklassifikation, welche die marginale Missklassifikationsstruktur beschreiben, vier weitere Parameter benötigt, welche die Abhängigkeitsstruktur der Missklassifikation widerspiegeln. In Anlehnung an eine Arbeit, in der die Auswirkungen nichtdifferentialer abhängiger Missklassifikation auf die Schätzung des relativen Risikos untersucht werden (Brenner, Savitz & Gefeller, 1993), wählen wir zur Beschreibung der Abhängigkeitsstruktur die Kovarianzen:

$$Cov_{ij} := P(D' = i \wedge E' = j | D = i \wedge E = j) - P(D' = i | D = i \wedge E = j) \cdot P(E' = j | D = i \wedge E = j) \quad .$$

Die Kovarianz  $Cov_{ij}$  reflektiert die Abhängigkeitsstruktur der Missklassifikation innerhalb der Gruppe der Personen mit tatsächlichem Krankheitsstatus  $i$  und Expositionsstatus  $j$ . Klassifikationsfehler treten hier genau dann gehäuft gemeinsam auf, wenn die entsprechende Kovarianz strikt positiv ist. Strikt negative Kovarianz bedeutet, dass Klassifikationsfehler in der einen Variable Klassifikationsfehler in der anderen Variable unwahrscheinlicher machen. Offensichtlich liegt genau dann Unabhängigkeit vor, wenn alle Kovarianzen 0 sind.

Unter Nichtdifferentialität können die Kovarianzen nur Werte innerhalb eines Intervalls annehmen, was der folgende Satz zeigt.



**Satz 3.1** ( *Minimal und maximal mögliche Werte der Kovarianzen* )

*Unter nichtdifferentieller Missklassifikation des Expositions- und Krankheitsstatus kann die Kovarianz  $Cov_{ij}$  nur Werte innerhalb eines Intervalls annehmen, dabei ist ihr*

- *minimal möglicher Wert:*

$$\begin{aligned} &Max[-P(D' = i|D = i) \cdot P(E' = j|E = j), \\ &\quad - (1 - P(D' = i|D = i)) \cdot (1 - P(E' = j|E = j))] , \end{aligned}$$

- *und maximal möglicher Wert:*

$$\begin{aligned} &Min[P(D' = i|D = i) \cdot (1 - P(E' = j|E = j)) , \\ &\quad P(E' = j|E = j) \cdot (1 - P(D' = i|D = i))] . \end{aligned}$$

*Beweis:*

Tabelle 3.1 zeigt die Klassifikationswahrscheinlichkeiten innerhalb der Gruppe mit tatsächlichem Krankheitsstatus  $i$  und Expositionsstatus  $j$ . Die marginalen Einträge ergeben sich aufgrund der Nichtdifferentialität. Die obige Behauptung folgt direkt daraus, dass alle Zellen positive Einträge haben müssen.

□

Die maximal möglichen Werte der einzelnen Kovarianzen sind bereits bekannt (Brenner, Savitz & Gefeller, 1993). Gemeinsam mit den minimal möglichen Werten der einzelnen Kovarianzen sind diese explizit in Tabelle 3.2 aufgeführt.

Abschließend wollen wir noch charakterisieren, was es bedeutet, wenn eine Kovarianz Werte am Rand des entsprechenden Intervalls annimmt.

Tabelle 3.1: Nichtdifferentielle abhängige Missklassifikation von Exposition und Krankheit: Klassifikationstabelle in der Gruppe mit tatsächlichem Krankheitsstatus  $i$  und Expositionsstatus  $j$

	$E' = j$	$E' \neq j$	
$D' = i$	$Cov_{ij} + P(D' = i D = i) \cdot P(E' = j E = j)$	$-Cov_{ij} + P(D' = i D = i) \cdot (1 - P(E' = j E = j))$	$P(D' = i D = i)$
$D' \neq i$	$-Cov_{ij} + (1 - P(D' = i D = i)) \cdot P(E' = j E = j)$	$Cov_{ij} + (1 - P(D' = i D = i)) \cdot (1 - P(E' = j E = j))$	$1 - P(D' = i D = i)$
	$P(E' = j E = j)$	$1 - P(E' = j E = j)$	

Tabelle 3.2: Minimal und maximal mögliche Werte der Kovarianzen

	minimal möglicher Wert	maximal möglicher Wert
$Cov_{11}$	$\text{Max}[-Se_D \cdot Se_E, -(1 - Se_D) \cdot (1 - Se_E)]$	$\text{Min}[Se_D \cdot (1 - Se_E), Se_E \cdot (1 - Se_D)]$
$Cov_{10}$	$\text{Max}[-Se_D \cdot Sp_E, -(1 - Se_D) \cdot (1 - Sp_E)]$	$\text{Min}[Se_D \cdot (1 - Sp_E), Sp_E \cdot (1 - Se_D)]$
$Cov_{01}$	$\text{Max}[-Sp_D \cdot Se_E, -(1 - Sp_D) \cdot (1 - Se_E)]$	$\text{Min}[Sp_D \cdot (1 - Se_E), Se_E \cdot (1 - Sp_D)]$
$Cov_{00}$	$\text{Max}[-Sp_D \cdot Sp_E, -(1 - Sp_D) \cdot (1 - Sp_E)]$	$\text{Min}[Sp_D \cdot (1 - Sp_E), Sp_E \cdot (1 - Sp_D)]$

**Satz 3.2** *Unter nichtdifferentieller abhängiger Missklassifikation des Expositions- und Krankheitsstatus wird die Kovarianz  $Cov_{ij}$  genau dann minimal, wenn in der Gruppe mit tatsächlichem Krankheitsstatus  $i$  und Expositionsstatus  $j$  eine der folgenden Aussagen 1 oder 2 oder äquivalent dazu 1' oder 2' gilt:*

1. *Alle Personen, bei denen die Krankheit richtig klassifiziert wurde, werden bezüglich der Exposition falsch klassifiziert.*
- 1'. *Alle Personen, bei denen die Exposition richtig klassifiziert wurde, werden bezüglich der Krankheit falsch klassifiziert.*
2. *Alle Personen, bei denen die Krankheit falsch klassifiziert wurde, werden bezüglich der Exposition richtig klassifiziert.*
- 2'. *Alle Personen, bei denen die Exposition falsch klassifiziert wurde, werden bezüglich der Krankheit richtig klassifiziert.*

*Maximal wird die Kovarianz  $Cov_{ij}$  genau dann, wenn in der Gruppe mit tatsächlichem Krankheitsstatus  $i$  und Expositionsstatus  $j$  eine der folgenden Aussagen 3 oder 4 oder äquivalent dazu 3' oder 4' gilt:*

3. *Alle Personen, bei denen die Krankheit richtig klassifiziert wurde, werden bezüglich der Exposition richtig klassifiziert.*
- 3'. *Alle Personen, bei denen die Exposition falsch klassifiziert wurde, werden bezüglich der Krankheit falsch klassifiziert.*
4. *Alle Personen, bei denen die Exposition richtig klassifiziert wurde, werden bezüglich der Krankheit richtig klassifiziert.*
- 4'. *Alle Personen, bei denen die Krankheit falsch klassifiziert wurde, werden bezüglich der Exposition falsch klassifiziert.*

### 3.5 Der matrix-basierte Ansatz

Sei  $p_{ij}$  ( $p'_{ij}$ ) die Wahrscheinlichkeit, dass der tatsächliche (gemessene) Krankheitsstatus  $i$  und der tatsächliche (gemessene) Expositionsstatus  $j$  ist. Diese Wahrscheinlichkeiten werden im Folgenden kurz tatsächliche und gemessene Wahrscheinlichkeiten genannt. Die gemessenen Wahrscheinlichkeiten können als homogene lineare Funktion der tatsächlichen Wahrscheinlichkeiten dargestellt werden:

$$\vec{p}' = M \cdot \vec{p} , \tag{3.1}$$

wobei

$$\vec{p}' = \begin{pmatrix} p'_{11} \\ p'_{10} \\ p'_{01} \\ p'_{00} \end{pmatrix}, \quad \vec{p} = \begin{pmatrix} p_{11} \\ p_{10} \\ p_{01} \\ p_{00} \end{pmatrix}.$$

In der  $4 \times 4$ -Matrix  $M$  ist sämtliche Information über die Missklassifikationsstruktur enthalten, deshalb nennen wir sie Missklassifikationsmatrix.

Im Falle der nichtdifferentialen Missklassifikation von Exposition oder Krankheit hat die entsprechende Matrix die folgende Form:

$$M_E = \begin{pmatrix} Se_E & 1 - Sp_E & 0 & 0 \\ 1 - Se_E & Sp_E & 0 & 0 \\ 0 & 0 & Se_E & 1 - Sp_E \\ 0 & 0 & 1 - Se_E & Sp_E \end{pmatrix}$$

und

$$M_D = \begin{pmatrix} Se_D & 0 & 1 - Sp_D & 0 \\ 0 & Se_D & 0 & 1 - Sp_D \\ 1 - Se_D & 0 & Sp_D & 0 \\ 0 & 1 - Se_D & 0 & Sp_D \end{pmatrix}.$$

Nichtdifferentialität der Expositionsklassifikation etwa zeigt sich in der Übereinstimmung der beiden Blöcke, aus denen sich die Missklassifikationsmatrix  $M_E$  zusammensetzt. Diese beiden Blöcke beschreiben die Missklassifikationsstruktur innerhalb der Gruppe der tatsächlich Kranken bzw. Gesunden:

$$\begin{pmatrix} Se_E & 1 - Sp_E \\ 1 - Se_E & Sp_E \end{pmatrix}.$$

Die Missklassifikationsmatrix für die Situation der nichtdifferentialen unabhängigen Missklassifikation von Exposition und Krankheit lässt sich in das kommutative Produkt der marginalen Missklassifikationsmatrizen  $M_E$  und  $M_D$  zerlegen:

$$M = M_E \cdot M_D = M_D \cdot M_E \quad .$$

Diese multiplikative Zerlegungseigenschaft wird eine zentrale Rolle in der Analyse der Effekte der nichtdifferenziellen unabhängigen Missklassifikation von Exposition und Krankheit spielen.

Im Vergleich zur nichtdifferenziellen unabhängigen Missklassifikation wird zur Beschreibung der Struktur der nichtdifferenziellen abhängigen Missklassifikation von Exposition und Krankheit eine zusätzliche Matrix benötigt:

$$M = M_E \cdot M_D + COV .$$

Sie ergibt sich direkt aus der Abhängigkeitsstruktur:

$$COV = \begin{pmatrix} Cov_{11} & -Cov_{10} & -Cov_{01} & Cov_{00} \\ -Cov_{11} & Cov_{10} & Cov_{01} & -Cov_{00} \\ -Cov_{11} & Cov_{10} & Cov_{01} & -Cov_{00} \\ Cov_{11} & -Cov_{10} & -Cov_{01} & Cov_{00} \end{pmatrix} .$$

# Kapitel 4

## Effekte nichtdifferentieller (unabhängiger) Missklassifikation von Exposition oder/und Krankheit

In diesem Abschnitt werden zunächst die Effekte nichtdifferentieller Missklassifikation von Exposition *oder* Krankheit auf das attributable Risiko vorgestellt, welche in der Literatur (Hsieh, 1991; Hsieh & Walter, 1988; Walter, 1983) bereits für spezielle Studientypen untersucht wurden. Die Ergebnisse lassen sich entweder direkt aus diesen Arbeiten oder problemlos durch Anwendung des matrix-basierten Ansatzes herleiten.

Die Effekte der nichtdifferentiellen unabhängigen Missklassifikation von Exposition *und* Krankheit werden aus den Ergebnissen der isolierten nichtdifferentiellen Fehlklassifikation von Exposition oder Krankheit hergeleitet.

Weitere Details finden sich bei Vogel & Gefeller (2002) und Vogel, Land & Gefeller (2002).

Für alle Situationen wird der Effekt in Form des relativen Bias, welcher durch

$$Bias_{rel} := \frac{AR' - AR}{AR}$$

definiert ist, angegeben und quantitativ diskutiert.

Es ist sinnvoll, gewisse Mindestanforderungen an die Güte der Klassifikation zu stellen. Die Klassifikation soll besser als eine Zufallsklassifikation sein. Was das heißt wird im folgenden Satz näher spezifiziert.

**Satz 4.1** 1. *Unter nichtdifferentieller Fehlklassifikation der Exposition (Krankheit) ist die Klassifikation genau dann besser als eine Zufallsklassifikation, wenn eine der drei folgenden äquivalenten Aussagen erfüllt ist:*

- (a) *Die Wahrscheinlichkeit, als exponiert (krank) klassifiziert zu werden, ist unter Exponierten (Kranken) größer als unter Nicht-Exponierten (Gesunden):*

$$P(E' = 1|E = 1) > P(E' = 1|E = 0)$$

bzw.

$$P(D' = 1|D = 1) > P(D' = 1|D = 0) .$$

- (b) *Die Wahrscheinlichkeit, als nicht-exponiert (gesund) klassifiziert zu werden, ist unter Nicht-Exponierten (Gesunden) größer als unter Exponierten (Kranken):*

$$P(E' = 0|E = 0) > P(E' = 0|E = 1)$$

bzw.

$$P(D' = 0|D = 0) > P(D' = 0|D = 1) .$$

- (c)  $Sp_E + Se_E - 1 > 0$  bzw.  $Sp_D + Se_D - 1 > 0$ .

2. *Unter nichtdifferentieller unabhängiger Fehlklassifikation der Exposition und Krankheit ist die Klassifikation genau dann besser als eine Zufallsklassifikation, wenn eine der drei folgenden äquivalenten Aussagen erfüllt ist:*

- (d) *Expositions- und Krankheitsfehlklassifikation sind besser als eine Zufallsklassifikation.*

- (e)  $Sp_E + Se_E - 1 > 0$  und  $Sp_D + Se_D - 1 > 0$ .

- (f) *Die Wahrscheinlichkeit, den Krankheitsstatus  $i$  und Expositionsstatus  $j$  zu messen, ist unter den Personen mit tatsächlichem Krankheitsstatus  $i$  und Expositionsstatus  $j$  am größten.*

$$\forall i, j, k, l = 0, 1, (k, l) \neq (i, j) :$$

$$P(D' = i \wedge E' = j | D = i \wedge E = j) > P(D' = i \wedge E' = j | D = k \wedge E = l) .$$



---

*Beweis:*

Aus den Formulierungen (a), (b), (d) und (f) ist ersichtlich, dass die hier angegebenen Bedingungen geeignet sind, um Klassifikationen zu charakterisieren, die besser als eine Zufallsklassifikation sind.

Wir zeigen die Äquivalenz der Aussagen (a)–(c) für die Expositionsfehlklassifikation, die Äquivalenz der Aussagen für die Krankheitsfehlklassifikation kann analog verifiziert werden.

„(a) $\Rightarrow$  (b)“:

$$\begin{aligned} & P(E' = 1|E = 1) > P(E' = 1|E = 0) \\ \Rightarrow & 1 - P(E' = 1|E = 1) < 1 - P(E' = 1|E = 0) \\ \Rightarrow & P(E' = 0|E = 1) < P(E' = 0|E = 0) \end{aligned}$$

„(b) $\Rightarrow$  (c)“:

$$\begin{aligned} & P(E' = 0|E = 1) < P(E' = 0|E = 0) \\ \Rightarrow & 1 - P(E' = 1|E = 1) < P(E' = 0|E = 0) \\ \Rightarrow & Sp_E + Se_E - 1 > 0 \end{aligned}$$

„(c) $\Rightarrow$  (a)“:

$$\begin{aligned} & Sp_E + Se_E - 1 > 0 \\ \Rightarrow & P(E' = 0|E = 0) + P(E' = 1|E = 1) - 1 > 0 \\ \Rightarrow & P(E' = 1|E = 1) > P(E' = 1|E = 0) \end{aligned}$$

Die Äquivalenz der Aussagen (d)–(f) lässt sich wie folgt nachweisen:

„(d) $\Leftrightarrow$  (e)“:

trivial

„(f) $\Rightarrow$  (e)“:

$$\begin{aligned} & P(D' = 1 \wedge E' = 1|D = 1 \wedge E = 1) > P(D' = 1 \wedge E' = 1|D = 1 \wedge E = 0) \\ \Rightarrow & P(D' = 1|D = 1) \cdot P(E' = 1|E = 1) > P(D' = 1|D = 1) \cdot P(E' = 1|E = 0) \\ \Rightarrow & P(E' = 1|E = 1) > P(E' = 1|E = 0) \\ \Rightarrow & Sp_E + Se_E - 1 > 0 \end{aligned}$$

Analog kann  $Sp_D + Se_D - 1 > 0$  gezeigt werden.

„(e) $\Rightarrow$  (f)“:

$$\begin{aligned}
 &P(D' = i \wedge E' = j | D = i \wedge E = j) = P(D' = i | D = i) \cdot P(E' = j | E = j) \\
 &\left\{ \begin{array}{l} > P(D' = i | D = i) \cdot P(E' = j | E \neq j) = P(D' = i \wedge E' = j | D = i \wedge E \neq j) \\ > P(D' = i | D \neq i) \cdot P(E' = j | E = j) = P(D' = i \wedge E' = j | D \neq i \wedge E = j) \\ > P(D' = i | D \neq i) \cdot P(E' = j | E \neq j) = P(D' = i \wedge E' = j | D \neq i \wedge E \neq j) \end{array} \right.
 \end{aligned}$$

□

## 4.1 Nichtdifferentielle Missklassifikation des Expositionsstatus

Unter nichtdifferentieller Expositionsmissklassifikation kann der relative Bias als Funktion der marginalen Missklassifikationsparameter (Sensitivität und Spezifität der Expositionsklassifikation) und der Expositionswahrscheinlichkeit dargestellt werden:

$$Bias_{rel}^E = \frac{Se_E - 1}{(Sp_E + Se_E - 1) \cdot (1 - P(E = 1)) + 1 - Se_E} \quad (4.1)$$

Der relative Bias ist negativ, somit kommt es höchstens zu einem zur Null hin verzerrten attributablen Risiko. Unter perfekter Sensitivität der Expositionsklassifikation ist das attributable Risiko unverzerrt. Der relative Bias hängt stark von der Sensitivität der Expositionsklassifikation ab. Der Absolutbetrag des relativen Bias ist monoton fallend in beiden Missklassifikationsparametern  $Se_E$  und  $Sp_E$ . Desweiteren ist er monoton wachsend in der Expositionswahrscheinlichkeit. Der Absolutbetrag des relativen Bias ist also insbesondere für häufige Expositionen und schlechte Klassifikationsparameter groß.

Das Verhalten des relativen Bias in Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität der Expositionsklassifikation und Expositionswahrscheinlichkeit ist in den Abbildungen 4.1 – 4.3 dargestellt.

## 4.2 Nichtdifferentielle Missklassifikation des Krankheitsstatus

Ähnlich zum vorangegangenen Abschnitt ist der relative Bias, der unter nichtdifferentieller Krankheitsmissklassifikation auftritt, eine Funktion der Sensitivität und

## 4.2. NICHTDIFFERENTIELLE MISSKLASSIFIKATION DES KRANKHEITSSTATUS

---

Abbildung 4.1: Durch nichtdifferenzielle Expositionsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Sensitivität bei vorgegebener Spezifität von 0.9 und Expositionswahrscheinlichkeit von 0.5

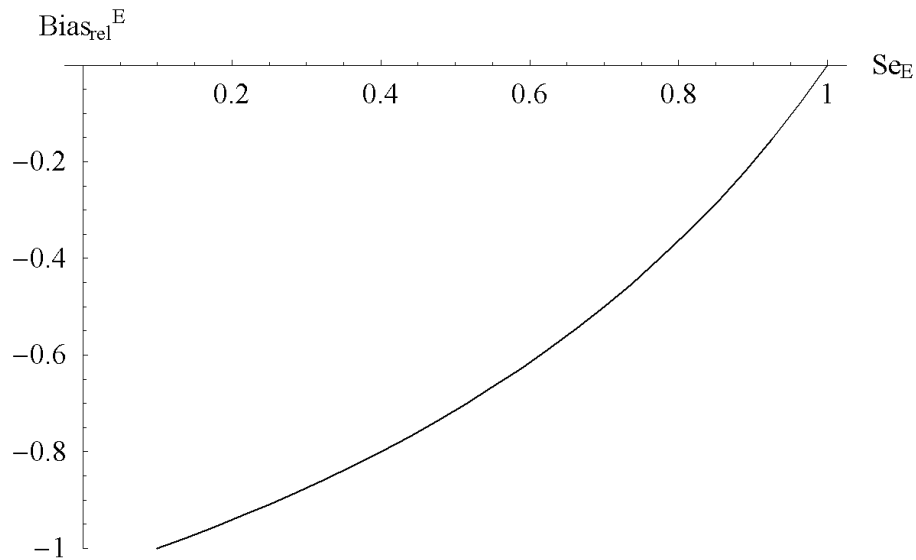


Abbildung 4.2: Durch nichtdifferenzielle Expositionsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Spezifität bei vorgegebener Sensitivität von 0.9 und Expositionswahrscheinlichkeit von 0.5

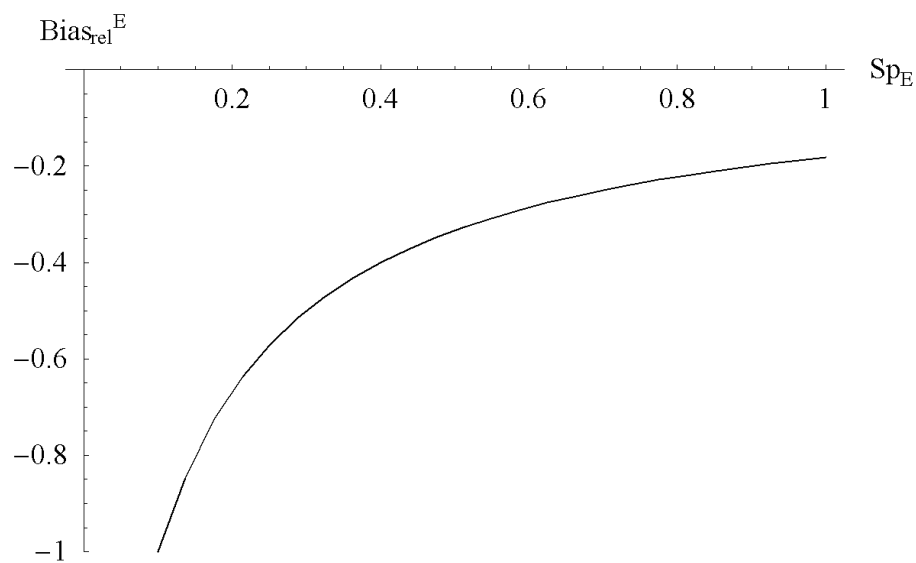
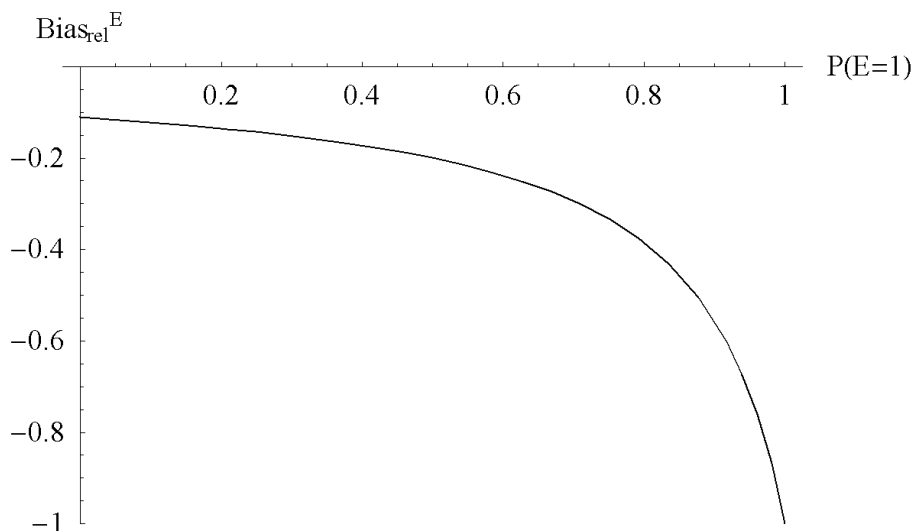


Abbildung 4.3: Durch nichtdifferenzielle Expositionsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Expositionswahrscheinlichkeit bei vorgegebener Sensitivität und Spezifität von 0.9



Spezifität der Krankheitsklassifikation und in diesem Fall der Erkrankungswahrscheinlichkeit:

$$Bias_{rel}^D = \frac{Sp_D - 1}{(Sp_D + Se_D - 1) \cdot P(D = 1) + 1 - Sp_D} \quad (4.2)$$

Auch hier ist der relative Bias negativ, somit kommt es höchstens zu einem zur Null hin verzerrten attributablen Risiko. Unter perfekter Spezifität der Krankheitsklassifikation ist das attributable Risiko unverzerrt. Der relative Bias hängt stark von der Spezifität der Krankheitsklassifikation ab. Der Absolutbetrag des relativen Bias ist monoton fallend in beiden Missklassifikationsparametern  $Se_D$  und  $Sp_D$ . Außerdem ist er monoton fallend in der Erkrankungswahrscheinlichkeit. Der Absolutbetrag des relativen Bias ist also insbesondere für seltene Erkrankungen und schlechte Klassifikationsparameter groß.

Das Verhalten des relativen Bias in Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität der Krankheitsklassifikation und Erkrankungswahrscheinlichkeit ist in den Abbildungen 4.4 – 4.6 dargestellt.

## 4.2. NICHTDIFFERENTIELLE MISSKLASSIFIKATION DES KRANKHEITSTATUS

---

Abbildung 4.4: Durch nichtdifferentielle Krankheitsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Sensitivität bei vorgegebener Spezifität von 0.9 und Erkrankungswahrscheinlichkeit von 0.5

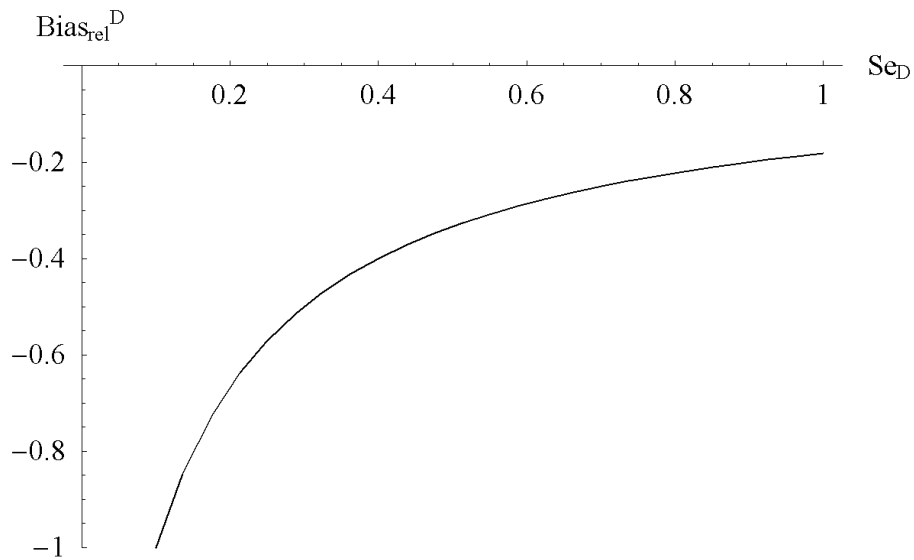


Abbildung 4.5: Durch nichtdifferentielle Krankheitsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Spezifität bei vorgegebener Sensitivität von 0.9 und Erkrankungswahrscheinlichkeit von 0.5

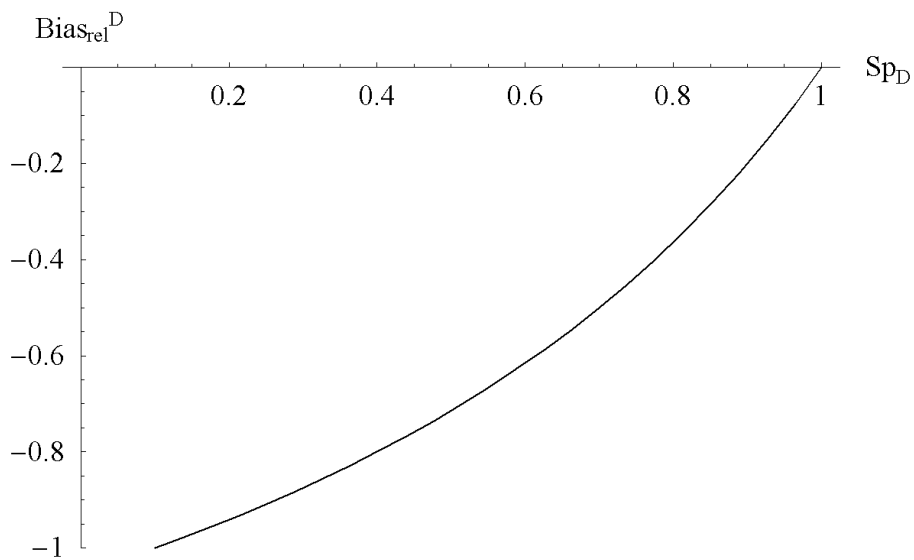
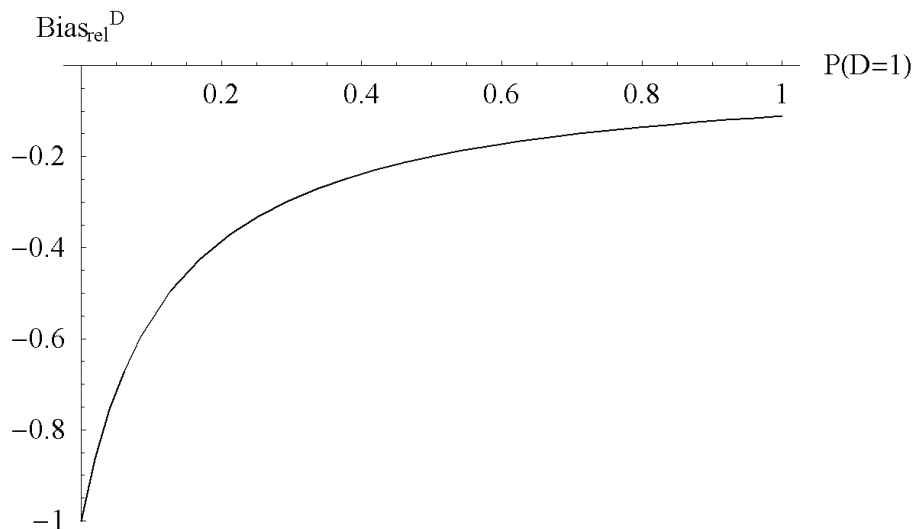


Abbildung 4.6: Durch nichtdifferenzielle Krankheitsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Erkrankungswahrscheinlichkeit bei vorgegebener Sensitivität und Spezifität von 0.9



### 4.3 Nichtdifferenzielle unabhängige Missklassifikation

In Abschnitt 3.5 haben wir gesehen, dass im matrix-basierten Ansatz die Missklassifikationsmatrix der nichtdifferenziellen unabhängigen Missklassifikation von Exposition und Krankheit in das kommutative Produkt der marginalen Missklassifikationsmatrizen  $M_E$  und  $M_D$  zerlegt werden kann. Eine bekannte Tatsache (Greenland, 1998) spiegelt sich in dieser Zerlegungseigenschaft wider: Der Effekt der nichtdifferenziellen unabhängigen Missklassifikation von Exposition und Krankheit kann multiplikativ aus den beiden marginalen Effekten der isolierten nichtdifferenziellen Fehlklassifikation von Exposition oder Krankheit hergeleitet werden. Im matrix-basierten Ansatz wird nun der Effekt, der durch nichtdifferenzielle unabhängige Missklassifikation von Exposition und Krankheit entsteht, mit Hilfe der Zerlegungseigenschaft schrittweise analysiert. Der erste Schritt besteht darin, die tatsächlichen Wahrscheinlichkeiten unter Einbeziehung der Expositionsmisssklassifikation zu transformieren, was zu semi-misssklassifizierten Wahrscheinlichkeiten

$$\vec{p}'_{semi,E} = M_E \cdot \vec{p}$$

und einem semi-verzerrten  $AR'_{semi,E}$  führt. Diese Wahrscheinlichkeiten werden dann

### 4.3. NICHTDIFFERENTIELLE UNABHÄNGIGE MISSKLASSIFIKATION

---

wiederum unter Einbeziehung der Krankheitsmissklassifikation transformiert, was dann zu den gemessenen Wahrscheinlichkeiten

$$\vec{p}' = M_D \cdot \vec{p}'_{semi,E} = M_D \cdot M_E \cdot \vec{p}$$

und dem gemessenen  $AR'$  führt. Eine schematische Darstellung der schrittweisen Berechnung der Effekte bietet Abbildung 4.7.

Aufgrund der Kommutativität der marginalen Matrizen kann die Berechnung auch in vertauschter Reihenfolge erfolgen.

Insbesondere kann der Effekt aus den beiden marginalen Effekten mittels der folgenden multiplikativen Zerlegung ermittelt werden:

$$\frac{AR'}{AR} = \frac{AR'}{AR'_{semi,E}} \cdot \frac{AR'_{semi,E}}{AR} = \frac{AR'}{AR'_{semi,D}} \cdot \frac{AR'_{semi,D}}{AR} .$$

Somit ist der relative Bias gegeben durch:

$$Bias_{rel} = (Bias_{rel}^E + 1) \cdot (Bias_{rel}^D + 1) - 1 , \quad (4.3)$$

wobei  $Bias_{rel}^E$  und  $Bias_{rel}^D$  der relative Bias, der durch isolierte nichtdifferentielle Expositions- bzw. Krankheitsmissklassifikation (Gleichungen (4.1) und (4.2)) entsteht, ist.

Man beachte, dass die Zerlegung des relativen Bias nur deshalb in dieser Form korrekt ist, weil der relative Bias der Expositions- bzw. Krankheitsfehlklassifikation unabhängig von der Verteilung der tatsächlichen Krankheits- bzw. Expositionsvariable ist. Wäre dies nicht der Fall, könnte aber dennoch der Effekt schrittweise berechnet werden. Betrachten wir hierzu nochmals Abbildung 4.7. Der relative Bias, der durch Expositionsfehlklassifikation entsteht, bleibt wie angegeben. Der relative Bias, der dann zusätzlich aufgrund der Krankheitsfehlklassifikation entsteht, müsste aber aus den Variablen  $E'$ ,  $D$  und den Missklassifikationsparametern  $Se_D$  und  $Sp_D$  berechnet werden. Gleichung (4.3) müsste dementsprechend modifiziert werden.

In den zwei vorangegangenen Abschnitten wurden die Effekte der isolierten nicht-differentiellen Fehlklassifikation von Exposition oder Krankheit dargestellt. Da sich der gemeinsame Effekt multiplikativ aus den marginalen Effekten herleiten lässt, können wir folgern: Der relative Bias ist negativ, es kommt also höchstens zu einem zur Null hin verzerrten attributablen Risiko. Unter perfekter Sensitivität der Expositions- und gleichzeitig perfekter Spezifität der Krankheitsklassifikation

Abbildung 4.7: Schematische Darstellung der schrittweisen Berechnung der Effekte der nichtdifferentiellen unabhängigen Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit auf das attributable Risiko; im ersten Schritt wird die Expositionsfehlklassifikation berücksichtigt, im zweiten die Krankheitsfehlklassifikation

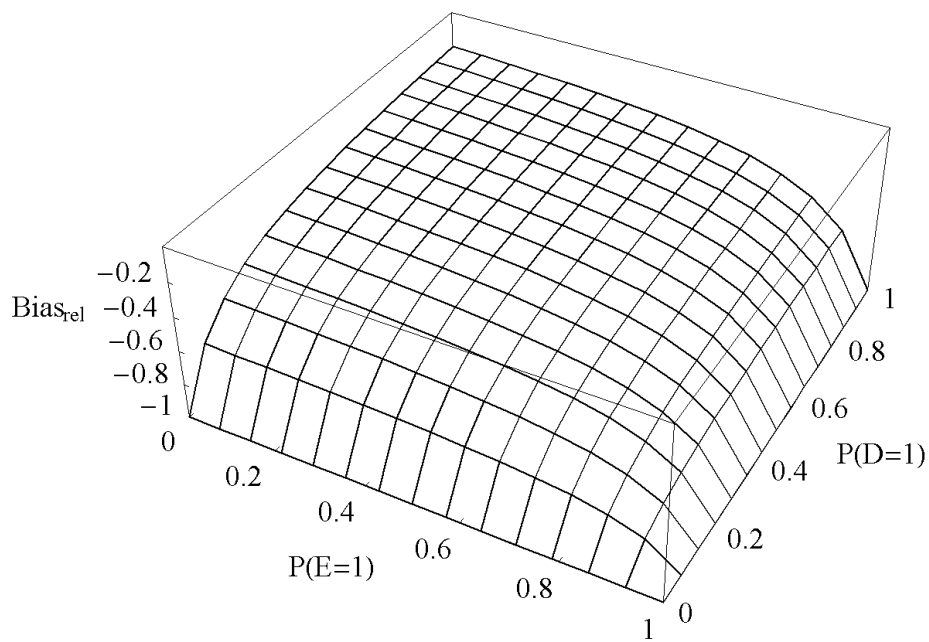
	Exposition	Krankheit	Verteilung	Attributables Risiko	Relativer Bias
	$E$	$D$	$\vec{p}$	$AR$	
1. Schritt: Expositionsfehlklassifikation	↓	↓	↓	↓	$Bias_{rel}^E$
	$E'$	$D$	$\vec{p}'_{semi,E}$	$AR'_{semi,E}$	
2. Schritt: Krankheitsfehlklassifikation	↓	↓	↓	↓	$Bias_{rel}^D$
	$E'$	$D'$	$\vec{p}'$	$AR'$	



ist das attributable Risiko unverzerrt. Der relative Bias hängt stark von den Missklassifikationsparametern  $Se_E$  und  $Sp_D$  ab. Der Absolutbetrag des relativen Bias ist monoton fallend in allen vier Missklassifikationsparametern  $Se_E$ ,  $Sp_E$ ,  $Se_D$  und  $Sp_D$ . Desweiteren ist er monoton wachsend in der Expositionswahrscheinlichkeit und monoton fallend in der Erkrankungswahrscheinlichkeit. Der Absolutbetrag des relativen Bias ist also insbesondere für häufige Expositionen, seltene Erkrankungen und schlechte Klassifikationsparameter groß.

Die Abbildungen 4.1–4.6 zeigten das Verhalten des durch nichtdifferentielle Expositions–(Krankheits–)fehlklassifikation verursachten relativen Bias in Abhängigkeit von den Missklassifikationsparameter ( $Se_E$  und  $Sp_E$  bzw.  $Se_D$  und  $Sp_D$ ) und der Expositions– bzw. Erkrankungswahrscheinlichkeit. Diese Grafiken verdeutlichen, dass der durch nichtdifferentielle Expositionsfehlklassifikation verursachte relative Bias stärker von der Sensitivität als der Spezifität der Expositionsklassifikation abhängt, während bei der nichtdifferentiellen Krankheitsfehlklassifikation der Einfluss der Spezifität gegenüber dem der Sensitivität der Krankheitsklassifikation überwiegt. In der Praxis kann die Sensitivität (Spezifität) einer Klassifikation häufig auf Kosten einer niedrigeren Spezifität (Sensitivität) erhöht werden. Um nun einen wenig verzerrten Punktschätzer für das attributable Risiko zu erhalten, ist es somit von Vorteil, sich für eine möglichst sensitive Expositions– bzw. spezifische Krankheitsklassifikation zu entscheiden. Gleiches gilt aufgrund von Gleichung (4.3) auch für die nichtdifferentielle unabhängige Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit. Da die Güte der Klassifikation der einen Variable in der Regel die Güte der Klassifikation der anderen Variable nicht beeinflusst, besteht kein konkurrierendes Verhalten der Missklassifikationsparameter der beiden Klassifikationen. Deshalb ist es unnötig den Einfluss der Missklassifikationsparameter der Exposition mit dem der Missklassifikationsparameter der Krankheit zu vergleichen. Um einen Eindruck über den Einfluss der Populationscharakteristika zu gewinnen, ist in Abbildung 4.8 das Verhalten des relativen Bias in Abhängigkeit von der Expositions– und Erkrankungswahrscheinlichkeit dargestellt. Der Absolutbetrag des relativen Bias wächst somit gleichermaßen mit einer wachsenden Expositions- als auch einer sinkenden Erkrankungswahrscheinlichkeit. Dieses Verhalten hätten wir auch aus den Gleichungen (4.1),(4.2) und (4.3) ableiten können.

Abbildung 4.8: Durch nichtdifferenzielle unabhängige Expositions- und Krankheitsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Expositions- und Erkrankungswahrscheinlichkeit bei vorgegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten der Expositions- und Krankheitsklassifikation von 0.9



## 4.4 Differentielle Missklassifikation

Die Konsequenzen nichtdifferentieller (unabhängiger) Fehlklassifikation von Exposition oder/und Krankheit auf das attributable Risiko stellten sich in den vorangegangenen Abschnitten als qualitativ einheitlich heraus: Abgesehen von den erwähnten Ausnahmen, in denen Unverzerrtheit vorliegt, kommt es stets zu Unterschätzung des attributablen Risikos.

Was passiert nun aber, wenn wir auf die Forderung nach Nichtdifferentialität verzichten?

Betrachten wir den einfachen Fall, dass nur die Exposition fehlerklassifiziert wird. Unter Differentialität können sich Sensitivität und Spezifität der Expositionsklassifikation unter Kranken und Gesunden unterscheiden. Zur Beschreibung der Missklassifikationsstruktur benötigen wir jetzt vier Missklassifikationsparameter:

$$Se_E^{(D=1)} = P(E' = 1 | E = 1 \wedge D = 1) \quad , \quad Sp_E^{(D=1)} = P(E' = 0 | E = 0 \wedge D = 1) \quad , \\ Se_E^{(D=0)} = P(E' = 1 | E = 1 \wedge D = 0) \quad , \quad Sp_E^{(D=0)} = P(E' = 0 | E = 0 \wedge D = 0) \quad .$$

Stellen wir uns nun eine Fall–Kontroll–Studie vor, in der die Expositionswahrscheinlichkeit unter Kontrollen und Fällen übereinstimmt, also kein Effekt vorhanden ist. Ist die Expositionsklassifikation unter Kontrollen perfekt, so kann die Fehlklassifikation der Exposition unter Fällen dazu führen, dass eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte oder aber auch erniedrigte Expositionswahrscheinlichkeit gemessen wird. Somit könnte dann fälschlicherweise von einem risikosteigernden oder protektiven Effekt der Exposition ausgegangen werden.

Dieses einfache Beispiel zeigt, dass die Richtung des Bias unter differentiellen Fehlklassifikationen nicht ohne eine genaue Analyse des Missklassifikationsszenarios bestimmbar ist. Um dennoch differenzierte Aussagen über Art und Stärke der Verzerrung treffen zu können, kann der matrix–basierte Ansatz verwendet werden. Auf eine ausführliche Behandlung dieses Aspekts wird hier verzichtet.

# Kapitel 5

## Effekte nichtdifferentieller abhängiger Missklassifikation von Exposition und Krankheit

### 5.1 Allgemeine Vorüberlegungen

Im matrix-basierten Ansatz des Abschnitts 3.5 haben wir gesehen, dass die Struktur der nichtdifferentiellen abhängigen Missklassifikation aus der Struktur der nichtdifferentiellen unabhängigen Missklassifikation hervorgeht: Die zugehörigen Missklassifikationsmatrizen unterscheiden sich nur um einen additiven Term, die Matrix  $COV$ , der die Abhängigkeitsstruktur der simultanen Missklassifikationen widerspiegelt.

Die Wahrscheinlichkeiten, die man messen würde, wenn die Fehlklassifikation nichtdifferentiell und unabhängig wäre und durch die gleiche marginale Missklassifikationsstruktur gekennzeichnet wäre,

$$\vec{p}'_{unabh} = \begin{pmatrix} p'_{11,unabh} \\ p'_{10,unabh} \\ p'_{01,unabh} \\ p'_{00,unabh} \end{pmatrix} = M_E \cdot M_D \cdot \vec{p} ,$$

bilden den ersten Term in der additiven Zerlegung der gemessenen Wahrscheinlichkeiten:

$$\begin{aligned}\vec{p}' &= \vec{p}'_{unabh} + COV \cdot \vec{p} \\ &= \vec{p}'_{unabh} + x \cdot \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \\ -1 \\ 1 \end{pmatrix},\end{aligned}$$

wobei in dieser Darstellung  $x = \sum_{i,j=0}^1 (-1)^{i+j} \cdot Cov_{ij} \cdot p_{ij}$  der einzige Term ist, der von der Abhängigkeit beeinflusst wird.

In den vorangegangenen Abschnitten haben wir stets vorausgesetzt, dass die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist. Welche Klassifikationen im Kontext der nichtdifferentiellen abhängigen Fehlklassifikation besser als eine Zufallsklassifikation genannt werden sollen, wollen wir uns nun überlegen.

Sicher ist es sinnvoll, zu fordern, dass sowohl die Expositions- als auch die Krankheitsklassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist, das heißt

$$Sp_E + Se_E - 1 > 0 \quad \text{und} \quad Sp_D + Se_D - 1 > 0 . \quad (5.1)$$

Satz 4.1 besagt, dass im Falle der nichtdifferentiellen unabhängigen Fehlklassifikation die soeben formulierte Forderung (5.1), äquivalent ist zu der folgenden Forderung: Die Wahrscheinlichkeit, den Krankheitsstatus  $i$  und Expositionsstatus  $j$  zu messen, ist unter den Personen mit tatsächlichem Krankheitsstatus  $i$  und Expositionsstatus  $j$  am größten:

$$\begin{aligned}\forall i, j, k, l = 0, 1, \quad (k, l) \neq (i, j) \\ P(D' = i \wedge E' = j | D = i \wedge E = j) > P(D' = i \wedge E' = j | D = k \wedge E = l) .\end{aligned} \quad (5.2)$$

Für die nichtdifferentielle abhängige Fehlklassifikation wäre (5.2) zum folgenden Ungleichungssystem äquivalent:

$$\begin{aligned}Cov_{11} + Cov_{10} &> -Se_D \cdot (Sp_E + Se_E - 1) \\ Cov_{11} + Cov_{01} &> -Se_E \cdot (Sp_D + Se_D - 1) \\ Cov_{10} + Cov_{00} &> -Sp_E \cdot (Sp_D + Se_D - 1) \\ Cov_{01} + Cov_{00} &> -Sp_D \cdot (Sp_E + Se_E - 1) \\ Cov_{11} - Cov_{00} &< Sp_D \cdot Sp_E - (1 - Se_D) \cdot (1 - Se_E) \\ Cov_{11} - Cov_{00} &> (1 - Sp_D) \cdot (1 - Sp_E) - Se_D \cdot Se_E \\ Cov_{10} - Cov_{01} &< Sp_D \cdot Se_E - (1 - Se_D) \cdot (1 - Sp_E) \\ Cov_{10} - Cov_{01} &> (1 - Sp_D) \cdot (1 - Se_E) - Se_D \cdot Sp_E .\end{aligned} \quad (5.3)$$

An dieser Stelle sollte noch angemerkt werden, dass (5.2) im Falle der nichtdifferenziellen abhängigen Fehlklassifikation weder hinreichend noch notwendig für (5.1) ist.

Wir verzichten darauf, Bedingung (5.2) zu fordern, und wollen wie im vorangegangenen Kapitel hier lediglich voraussetzen, dass Bedingung (5.1) erfüllt ist, also sowohl die Expositions- als auch die Krankheitsklassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist.

Auch für das gemessene attributable Risiko finden wir eine additive Zerlegung in das attributable Risiko, das man unter nichtdifferenzieller unabhängiger Fehlklassifikation messen würde, und einen Korrekturterm:

$$AR' = AR'_{unabh} + \frac{x}{p'_{1,unabh} \cdot p'_{0,unabh}} \quad (5.4)$$

Das unter nichtdifferenzieller unabhängiger Fehlklassifikation gemessene attributable Risiko ist entweder zur Null hin verzerrt oder unverzerrt. Das gemessene attributable Risiko ist genau dann größer als das unter Unabhängigkeit zu messende attributable Risiko, wenn  $x > 0$ ; ist  $x < 0$ , so ist es kleiner.

Die entscheidenden Fragen, die gestellt werden müssen, lauten:

1. Kann nichtdifferenzielle abhängige Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit im attributablen Risiko eine Verzerrung weg von der Null hervorrufen?
2. Kann der risikosteigernde Effekt der Exposition am attributablen Risiko nicht mehr erkennbar sein?

Die zuletzt genannte Frage bedarf noch einer Erläuterung: Hat die Exposition einen protektiven Effekt, so ergeben sich für das attributable Risiko formal Werte kleiner 0. Das attributable Risiko besitzt aber keine sinnvolle Interpretation mehr. Die in Abschnitt 2.3.1 vorgestellten Konzepte der „Preventable Fraction“ und „Prevented Fraction“ wären für diese Situation geeignet. Von Effekturnkehr würde man beim relativen Risiko sprechen, wenn es Werte kleiner 1 annimmt. In Analogie hierzu wollen wir beim attributablen Risiko formal von Effekturnkehr sprechen, wenn dieses Werte kleiner 0 annimmt.

In der Literatur sind beide Fragen für das relative Risiko bereits mit ja beantwortet worden (Brenner, Savitz & Gefeller, 1993; Chavance, Dellatolas & Lellouch, 1992; Kristensen, 1992). An der Darstellung des attributablen Risikos als Funktion des relativen Risikos und der Expositions Wahrscheinlichkeit (Gleichung (2.1)) ist erkennbar, dass Effekturnkehr für beide Risikomaße unter den gleichen Bedingungen auftritt, somit ist Frage 2 schon beantwortet.

Aufgrund der algebraischen Unterschiede zwischen relativem und attributablem Risiko ergibt sich eine weitere Frage:

3. Kann es unter nichtdifferentieller abhängiger Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit gleichzeitig zu Überschätzung des einen und Unterschätzung des anderen der beiden Maße kommen?

An dieser Stelle wollen wir bereits eine Vorüberlegung zu der letzten Frage machen: Stellen wir uns eine Situation vor, in der das relative Risiko unverzerrt ist. Für risikosteigernde Expositionen ist das attributable Risiko eine streng monoton wachsende Funktion der Expositionswahrscheinlichkeit (vergleiche Darstellung (2.1)), also wird das attributable Risiko genau dann überschätzt, wenn die Expositionswahrscheinlichkeit überschätzt wird. Unter nichtdifferentieller Fehlklassifikation der Exposition führt dies zu der folgenden Bedingung:

$$P(E = 1) < \frac{1 - Sp_E}{2 - Sp_E - Se_E} . \quad (5.5)$$

Um eventuelle Übereinstimmungen oder Unterschiede in den Verzerrungen der beiden Risikomaße herauszuarbeiten, werden in diesem Kapitel einige Berechnungen gleichzeitig für das relative Risiko durchgeführt.

Eine zu (5.4) äquivalente Zerlegung des gemessenen relativen Risikos ist gegeben durch:

$$RR' = RR'_{unabh} + \frac{p'_{0,unabh} \cdot p'_{1,unabh} \cdot x}{p'_{1,unabh} \cdot p'_{10,unabh} \cdot (p'_{10,unabh} - x)} . \quad (5.6)$$

Aus der Zerlegung des attributablen Risikos (5.4) lässt sich leicht die Bedingung für Effekturnkehr ableiten:

$$x < -(Sp_D + Se_D - 1) \cdot (Sp_E + Se_E - 1) \cdot (p_{11} \cdot p_{00} - p_{10} \cdot p_{01}) . \quad (5.7)$$

Die Bedingungen für Überschätzung des attributablen Risikos und des relativen Risikos ergeben sich auch aus (5.4) und (5.6), allerdings sind diese algebraisch komplexer und deshalb hier nicht explizit angegeben.

## 5.2 Konkrete Beispiele: Underreporting und Overreporting von Exposition und Krankheit

Die Effekte nichtdifferentieller abhängiger Fehlklassifikation auf das relative Risiko wurden in der Literatur (Brenner, Savitz & Gefeller, 1993; Chavance, Dellatolas &

Lellouch, 1992; Kristensen, 1992) anhand ausgewählter Szenarien analysiert, was auch für unsere Untersuchungen geeignet ist. Zur Definition der hier näher betrachteten Szenarien benutzen wir die Terminologie von Chavance, Dellatolas & Lellouch (1992).

**Definition 5.1** (*Underreporting und Overreporting*)

- *Underreporting in der Expositions–(Krankheits–)klassifikation ist definiert als die Situation, in der alle Nicht–Exponierten (Gesunden) als nicht–exponiert (gesund) klassifiziert werden, das heißt*

$$Sp_E = 1 \quad \text{bzw.} \quad Sp_D = 1 .$$

- *Overreporting in der Expositions–(Krankheits–)klassifikation ist definiert als die Situation, in der alle Exponierten (Kranken) als exponiert (krank) klassifiziert werden, das heißt*

$$Se_E = 1 \quad \text{bzw.} \quad Se_D = 1 .$$

Underreporting und Overreporting sind sehr restriktiv definiert. Allerdings entspricht dies Situationen, in denen Klassifikationsfehler in manchen Gruppen nicht auftreten können, was zusätzlich dazu führt, dass Abhängigkeit der Klassifikationsfehler für manche Gruppen ausgeschlossen ist.

Im Folgenden konzentrieren wir uns auf die detaillierte Analyse von vier speziellen Situationen:

Situation I: Underreporting von Exposition und Krankheit

Situation II: Overreporting von Exposition, Underreporting von Krankheit

Situation III: Underreporting von Exposition, Overreporting von Krankheit

Situation IV: Overreporting von Exposition und Krankheit .

Zwei der vier marginalen Missklassifikationsparameter sind jeweils perfekt. Da die Kovarianzen nur Werte innerhalb eines gewissen Intervalls annehmen können (die minimal und maximal möglichen Werte der Kovarianz sind in Tabelle 3.2 angegeben), sind drei der Kovarianzen 0:

$$\text{Situation I: } Sp_D = Sp_E = 1 \quad \rightarrow \quad Cov_{10} = Cov_{01} = Cov_{00} = 0$$

$$\text{Situation II: } Sp_D = Se_E = 1 \quad \rightarrow \quad Cov_{11} = Cov_{01} = Cov_{00} = 0$$

$$\text{Situation III: } Se_D = Sp_E = 1 \quad \rightarrow \quad Cov_{11} = Cov_{10} = Cov_{00} = 0$$

$$\text{Situation IV: } Se_D = Se_E = 1 \quad \rightarrow \quad Cov_{11} = Cov_{10} = Cov_{01} = 0 .$$



## 5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

Außerdem wollen wir ausschließen, dass zusätzlich ein dritter marginaler Missklassifikationsparameter perfekt ist, da sonst auch die vierte Kovarianz 0 wäre (siehe minimal und maximal mögliche Werte der Kovarianz in Tabelle 3.2), und somit Unabhängigkeit vorliegen würde. Sei nun also  $Cov_{ij}$  diejenige Kovarianz, die variabel ist.

Kommen wir nochmals auf die Bedingungen zurück, unter denen die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist. Da jeweils einer der beiden die Expositions- und Krankheitsklassifikation kennzeichnenden marginalen Missklassifikationsparameter perfekt ist, muss der jeweils andere Parameter strikt positiv sein, damit die Klassifikationen besser als eine Zufallsklassifikation sind:

$$P(E' = j|E = j) > 0 \quad \text{und} \quad P(D' = i|D = i) > 0 .$$

Der Wertebereich von  $Cov_{ij}$  ist ein Intervall mit den linken und rechten Endpunkten:

$$\begin{aligned} \text{Max}[-P(D' = i|D = i) \cdot P(E' = j|E = j), \\ - (1 - P(D' = i|D = i)) \cdot (1 - P(E' = j|E = j))] , \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Min}[P(D' = i|D = i) \cdot (1 - P(E' = j|E = j)), \\ P(E' = j|E = j) \cdot (1 - P(D' = i|D = i))] . \end{aligned}$$

Die Bedingungen (5.3) sind genau dann erfüllt, wenn

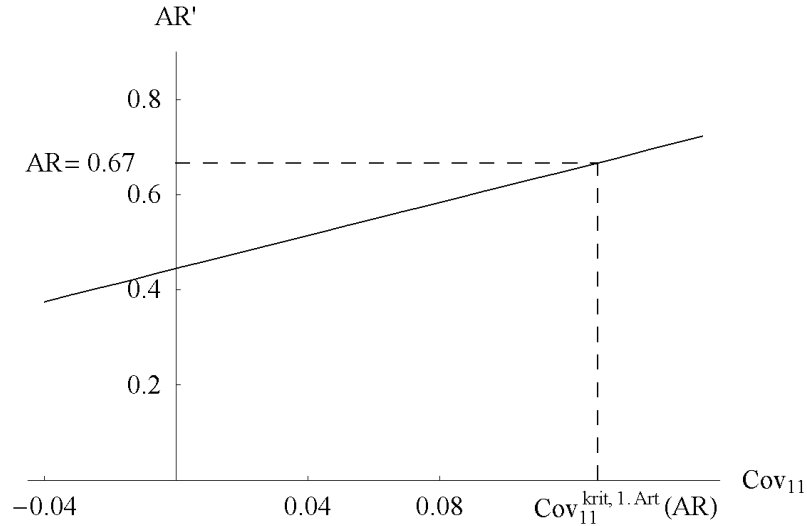
$$Cov_{ij} > -P(D' = i|D = i) \cdot P(E' = j|E = j) ,$$

was bereits dadurch garantiert ist, dass  $Cov_{ij}$  nicht seinen minimal möglichen Wert annimmt.

Für eine feste marginale Missklassifikationsstruktur ist das gemessene attributable Risiko linear wachsend (Situationen I und IV) bzw. linear fallend (Situationen II und III) in der entsprechenden Kovarianz. Für das relative Risiko gelten die gleichen Monotonieeigenschaften, nur Linearität ist hier nicht gegeben:

$$AR' = AR'_{unabh} + \frac{(-1)^{i+j} \cdot Cov_{ij} \cdot p_{ij}}{p'_{1,unabh} \cdot p'_{0,unabh}} ,$$

Abbildung 5.1: Situation I: Gemessenes attributables Risiko als Funktion von  $Cov_{11}$  bei vorgegebenem relativem Risiko von 5, Expositionswahrscheinlichkeit von 0.5 und übereinstimmenden Sensitivitäten der Expositions- und Krankheitsklassifikation von 0.8



bzw.

$$RR' = RR'_{unabh} + \frac{p'_{0,unabh} \cdot p'_{1,unabh} \cdot (-1)^{i+j} \cdot Cov_{ij} \cdot p_{ij}}{p'_{1,unabh} \cdot p'_{10,unabh} \cdot (p'_{10,unabh} - (-1)^{i+j} \cdot Cov_{ij} \cdot p_{ij})}$$

Die Abbildungen 5.1 und 5.2 zeigen das gemessene attributable Risiko und relative Risiko als Funktion der entsprechenden Kovarianz für ein numerisches Beispiel der Situation I; das relative Risiko beträgt 5, die Expositionswahrscheinlichkeit 0.5 (dies ergibt ein attributables Risiko von 0.67), beide Sensitivitäten ( $Se_E$  und  $Se_D$ ) sind 0.8.

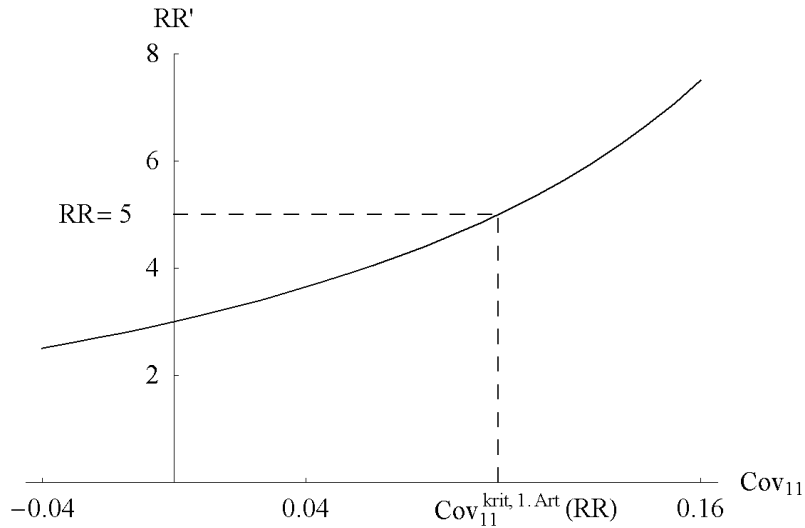
Eingezeichnet ist jeweils ein vom betrachteten Risikomaß abhängiger Wert der Kovarianz, für welchen das attributable Risiko bzw. das relative Risiko unverzerrt ist; diesen nennen wir kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko bzw. kritische Kovarianz 1.Art für das relative Risiko (abgekürzt  $Cov_{ij}^{krit, 1.Art}(AR)$  bzw.  $Cov_{ij}^{krit, 1.Art}(RR)$ ). Die kritischen Kovarianzen 1.Art können positiv (Situationen I und IV) und negativ (Situationen II und III) sein.

Prinzipiell kann es aber auch einen nun vom betrachteten Risikomaß unabhängigen Wert der Kovarianz geben, für welchen das gemessene attributable Risiko 0 und das relative Risiko 1 ist; diesen nennen wir kritische Kovarianz 2.Art (abgekürzt  $Cov_{ij}^{krit, 2.Art}$ ). Die kritische Kovarianz 2.Art kann positiv (Situationen II und III) und negativ (Situationen I und IV) sein.

## 5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

Abbildung 5.2: Situation I: Gemessenes relatives Risiko als Funktion von  $Cov_{11}$  bei vorgegebenem relativen Risiko von 5, Expositionswahrscheinlichkeit von 0.5 und übereinstimmenden Sensitivitäten der Expositions- und Krankheitsklassifikation von 0.8



Überschätzung und Effekturnkehr sind genau dann möglich, wenn die kritische Kovarianz 1.Art bzw. 2.Art im Inneren des Intervalls der möglichen Werte der entsprechenden Kovarianz liegt.

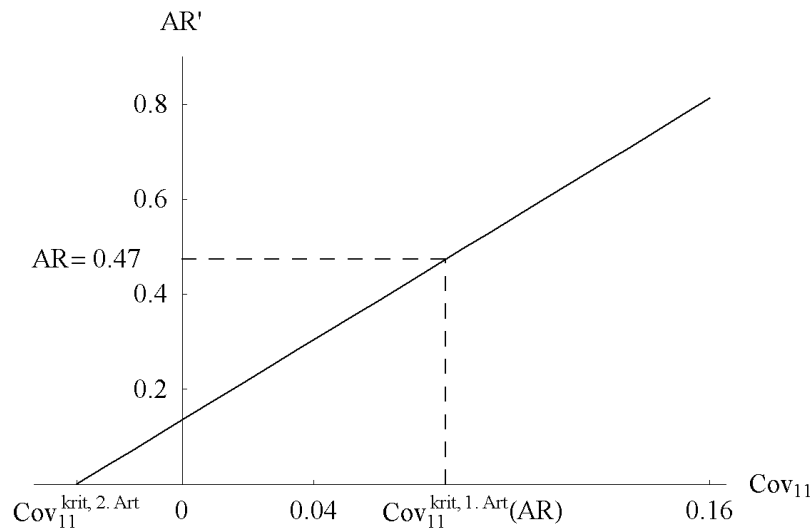
Aus Gleichung (5.7) lässt sich sofort die kritische Kovarianz 2.Art ableiten:

$$Cov_{ij}^{krit, 2.Art} = -(-1)^{i+j} \cdot \frac{p_{11} \cdot p_{00} - p_{10} \cdot p_{01}}{p_{ij}} \cdot (Sp_D + Se_D - 1) \cdot (Sp_E + Se_E - 1) . \quad (5.8)$$

Aufgrund der Linearität des gemessenen attributablen Risikos in der entsprechenden Kovarianz lässt sich die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko leicht geometrisch aus der kritischen Kovarianz 2.Art herleiten. Abbildung 5.3 zeigt beispielhaft ein numerisches Szenario für Situation I, in dem sowohl die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko als auch die kritische Kovarianz 2.Art im Inneren des Intervalls der möglichen Werte liegt (das relative Risiko beträgt 2, die Expositionswahrscheinlichkeit 0.9, beide Sensitivitäten  $Se_E$  und  $Se_D$  sind 0.8). Eine Anwendung des Strahlensatzes ergibt:

$$\frac{Cov_{ij}^{krit, 2.Art}}{Cov_{ij}^{krit, 2.Art} - Cov_{ij}^{krit, 1.Art}(AR)} = \frac{AR'_{unabh}}{AR} .$$

Abbildung 5.3: Geometrische Herleitung der kritischen Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko aus der kritischen Kovarianz 2.Art an einem Beispiel der Situation I; dargestellt ist das gemessene attributable Risiko als Funktion von  $Cov_{11}$  für ein relatives Risiko von 2, eine Expositionswahrscheinlichkeit von 0.9 und übereinstimmende Sensitivitäten der Expositions- und Krankheitsklassifikation von 0.8



Diese Gleichung lässt sich nach der kritischen Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko auflösen:

$$\begin{aligned}
 Cov_{ij}^{krit, 1.Art}(AR) &= \frac{AR'_{unabh} - AR}{AR'_{unabh}} \cdot Cov_{ij}^{krit, 2.Art} \\
 &= \left(1 - \frac{1}{Bias_{rel}^{unabh} + 1}\right) \cdot Cov_{ij}^{krit, 2.Art} \\
 &= \left(1 - \frac{1}{(Bias_{rel}^E + 1) \cdot (Bias_{rel}^D + 1)}\right) \cdot Cov_{ij}^{krit, 2.Art}, \quad (5.9)
 \end{aligned}$$

wobei  $Bias_{rel}^{unabh}$ ,  $Bias_{rel}^E$  und  $Bias_{rel}^D$  den relativen Bias, der durch nichtdifferentielle unabhängige Expositions- und Krankheitsmissklassifikation bzw. isolierte nichtdifferentielle Expositions- bzw. Krankheitsmissklassifikation (Gleichungen (4.1) und (4.2)) entsteht, bezeichnet.

Der relative Bias, der durch nichtdifferentielles Under- bzw. Overreporting von Exposition bzw. Krankheit entsteht, nimmt zudem eine vereinfachte Form an:

$$\begin{aligned}
 Bias_{rel}^E &= \frac{Se_E - 1}{1 - Se_E \cdot P(E = 1)} && \text{(Underreporting von E)} \\
 Bias_{rel}^E &= 0 && \text{(Overreporting von E)} \\
 Bias_{rel}^D &= 0 && \text{(Underreporting von D)} \\
 Bias_{rel}^D &= \frac{Sp_D - 1}{Sp_D \cdot P(D = 1) + 1 - Sp_D} && \text{(Overreporting von D)} . \quad (5.10)
 \end{aligned}$$

Die kritischen Kovarianzen 1.Art für das attributable Risiko und die kritischen Kovarianzen 2.Art werden als Funktion des relativen Risikos, der Expositionswahrscheinlichkeit und der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten für die Situationen I–IV in separaten Abschnitten angegeben. Stets wird hierfür von der Darstellung der tatsächlichen Wahrscheinlichkeiten als Funktion des relativen Risikos, der Expositionswahrscheinlichkeit und der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten Gebrauch gemacht:

$$\begin{aligned}
 p_{11} &= P(D = 1|E = 0) \cdot RR \cdot P(E = 1) \\
 p_{10} &= P(D = 1|E = 0) \cdot (1 - P(E = 1)) \\
 p_{01} &= (1 - P(D = 1|E = 0)) \cdot RR \cdot P(E = 1) \\
 p_{00} &= (1 - P(D = 1|E = 0)) \cdot (1 - P(E = 1)) . \quad (5.11)
 \end{aligned}$$

Ist die Exposition ein Risikofaktor, so ist der Wertebereich des relativen Risikos das Intervall  $]1, \infty[$ . Der Wertebereich der Expositionswahrscheinlichkeit sollte sinnvollerweise das Intervall  $]0, 1[$  sein, da sonst keiner oder jeder exponiert wäre. Der Wertebereich der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten ist das Intervall  $]0, 1/RR[$ , da sonst alle Nicht-Exponierten gesund oder alle Exponierten krank wären.

In Abschnitt 5.2.1 wird Situation I ausführlich analysiert. Die entsprechenden Ergebnisse für die Situationen II–IV werden in den Abschnitten 5.2.2–5.2.4 angegeben. Dabei wird auf die eventuellen Besonderheiten in der Herleitung oder in den Ergebnissen aufmerksam gemacht. Weitere Details finden sich bei Vogel & Gefeller (2001).

### 5.2.1 Situation I: Underreporting von Exposition und Krankheit

Unter Verwendung von (5.8) und (5.11) ergibt sich die kritische Kovarianz 2.Art:

$$Cov_{11}^{krit, 2.Art} = -\frac{RR-1}{RR} \cdot (1 - P(E=1)) \cdot Se_D \cdot Se_E . \quad (5.12)$$

Ein Vergleich mit dem minimal möglichen Wert der entsprechenden Kovarianz (siehe Tabelle 3.2)

$$\text{Max}[-Se_D \cdot Se_E, -(1 - Se_D) \cdot (1 - Se_E)]$$

liefert die Bedingung dafür, dass Effekturnkehr auftreten kann:

$$\frac{RR-1}{RR} \cdot (1 - P(E=1)) < \text{Min} \left[ 1, \frac{1 - Se_D}{Se_D} \cdot \frac{1 - Se_E}{Se_E} \right] .$$

Die linke Seite kann nur Werte im Intervall  $]0, 1[$  annehmen, somit erhalten wir die vereinfachte Bedingung:

$$\frac{RR-1}{RR} \cdot (1 - P(E=1)) < \frac{1 - Se_D}{Se_D} \cdot \frac{1 - Se_E}{Se_E} . \quad (5.13)$$

Um zu sehen, ob bzw. unter welchen Rahmenbedingungen die kritische Kovarianz 2.Art größer als die minimal mögliche ist, betrachten wir die Wertebereiche der auftretenden Terme:

$$\underbrace{\frac{RR-1}{RR}}_{\in ]0,1[} \cdot \underbrace{(1 - P(E=1))}_{\in ]0,1[} < \underbrace{\frac{1 - Se_D}{Se_D}}_{\in ]0,\infty[} \cdot \underbrace{\frac{1 - Se_E}{Se_E}}_{\in ]0,\infty[} .$$

Wie bereits erwähnt kann die linke Seite beliebige Werte im Intervall  $]0, 1[$  annehmen, unabhängig davon kann die rechte Seite beliebige Werte im Intervall  $]0, \infty[$  annehmen. Dies zeigt, dass es sowohl Szenarien mit als auch ohne die Möglichkeit der Effekturnkehr gibt. Die Monotonieeigenschaften der einzelnen Terme sind offensichtlich. Somit ist (5.13) besonders leicht erfüllt, wenn

## 5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

- das relative Risiko klein,
- die Expositionswahrscheinlichkeit groß,
- die Sensitivität der Krankheitsklassifikation klein, und
- die Sensitivität der Expositionsklassifikation klein ist.

Tabelle 5.1 zeigt die kritische Kovarianz 2.Art (anteilig an der minimal möglichen Kovarianz) für verschiedene numerische Szenarien; das relative Risiko variiert zwischen 1.5 und 10, die Expositionswahrscheinlichkeit zwischen 0.1 und 0.9, die Sensitivitäten stimmen überein und variieren zwischen 0.8 und 0.95. Lediglich in zwei Situationen liegt die kritische Kovarianz 2.Art im Inneren des Intervalls der möglichen Werte.

Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko lässt sich aus (5.9), (5.10) und (5.12) berechnen:

$$Cov_{11}^{krit, 1.Art}(AR) = \frac{RR - 1}{RR} \cdot Se_D \cdot (1 - Se_E) .$$

Damit diese im Inneren des Intervalls der möglichen Werte liegt, muss sie kleiner als der maximal mögliche Wert

$$\text{Min}[Se_D \cdot (1 - Se_E), Se_E \cdot (1 - Se_D)]$$

sein, was zu folgender (bereits vereinfachter) Bedingung für die Möglichkeit der Überschätzung führt:

$$\frac{RR - 1}{RR} < \frac{1 - Se_D}{Se_D} \cdot \frac{Se_E}{1 - Se_E} . \quad (5.14)$$

Durch einfache Überlegungen zu Monotonieeigenschaften und Wertebereichen der auftretenden Terme erhält man die folgenden Aussagen: Es gibt sowohl Szenarien mit als auch ohne Überschätzung. Günstig für die prinzipielle Möglichkeit für Überschätzung ist, wenn

- das relative Risiko klein,
- die Sensitivität der Krankheitsklassifikation klein, und
- die Sensitivität der Expositionsklassifikation groß ist.

Tabelle 5.1: Situation I: Kritische Kovarianzen 2.Art

		$Cov_{11}^{krit, 2.Art*}$		
$Se_E = Se_D$		0.8	0.9	0.95
$RR = 1.5$	$P(E = 1) = 0.1$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	0.53	-	-
$RR = 2$	$P(E = 1) = 0.1$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	0.80	-	-
$RR = 5$	$P(E = 1) = 0.1$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	-	-	-
$RR = 10$	$P(E = 1) = 0.1$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	-	-	-

\* Anteil an minimal möglicher Kovarianz

- Kritische Kovarianz 2.Art außerhalb des zulässigen Bereichs



## 5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

Um zu sehen, welches der beiden Risikomaße bereits für kleinere Werte der Kovarianz überschätzt wird, betrachten wir Ungleichung (5.5), diese lautet hier:

$$P(E = 1) < 0 ,$$

was nie erfüllt ist. Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko ist also stets größer als die kritische Kovarianz 1.Art für das relative Risiko. Letztere ist zusätzlich von der Expositionswahrscheinlichkeit abhängig:

$$Cov_{11}^{krit, 1.Art}(RR) = \frac{(RR - 1) \cdot P(E = 1) \cdot Se_E}{1 + (RR - 1) \cdot P(E = 1) \cdot Se_E} \cdot Se_D \cdot (1 - Se_E) .$$

Tabelle 5.2 zeigt die kritische Kovarianz 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko (anteilig an der maximal möglichen Kovarianz) für verschiedene numerische Szenarien; das relative Risiko variiert zwischen 1.5 und 10, die Expositionswahrscheinlichkeit zwischen 0.1 und 0.9, die Sensitivitäten stimmen überein und variieren zwischen 0.8 und 0.95.

In allen betrachteten Situationen liegen die kritischen Kovarianzen 1.Art für beide Risikomaße innerhalb des Bereichs der möglichen Werte. Dies ist nicht überraschend, da Bedingung (5.14) für übereinstimmende Sensitivitäten stets erfüllt ist, und somit die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko, und folglich auch die für das relative Risiko, innerhalb des Bereichs der möglichen Werte liegt.

Desweiteren sind teilweise erhebliche Unterschiede in den kritischen Kovarianzen 1.Art für das attributable Risiko und relative Risiko zu erkennen. In der Situation, welche durch ein relatives Risiko von 2 und eine Expositionswahrscheinlichkeit von 0.1 gegeben ist, wird das relative Risiko bereits unter sehr geringer positiver Korrelation der Fehler überschätzt (die kritischen Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko betragen 7%, 8% und 9% des maximal möglichen Wertes), während das attributable Risiko erst für relativ große Kovarianzen von mehr als 50% des maximal möglichen Wertes überschätzt wird.

Die Ergebnisse für Situation I lassen sich zusammenfassen:

**Satz 5.1** *Unter nichtdifferentiellem Underreporting von Exposition und Krankheit gelten die folgenden Aussagen:*

1. *Das gemessene attributable Risiko ist eine monoton wachsende, lineare Funktion von  $Cov_{11}$ .*
2. *Das gemessene relative Risiko ist eine monoton wachsende Funktion von  $Cov_{11}$ .*

KAPITEL 5. EFFEKTE NICHTDIFFERENTIELLER ABHÄNGIGER  
 MISSKLASSIFIKATION VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

Tabelle 5.2: Situation I: Kritische Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko

		$Cov_{11}^{krit, 1.Art}(RR)^*$			$Cov_{11}^{krit, 1.Art}(AR)^*$
$Se_E = Se_D$		0.8	0.9	0.95	0.8 / 0.9 / 0.95
$RR = 1.5$	$P(E = 1) = 0.1$	0.04	0.04	0.05	0.33
	$P(E = 1) = 0.5$	0.17	0.18	0.19	0.33
	$P(E = 1) = 0.9$	0.26	0.29	0.30	0.33
$RR = 2$	$P(E = 1) = 0.1$	0.07	0.08	0.09	0.50
	$P(E = 1) = 0.5$	0.29	0.31	0.32	0.50
	$P(E = 1) = 0.9$	0.42	0.45	0.46	0.50
$RR = 5$	$P(E = 1) = 0.1$	0.24	0.26	0.28	0.80
	$P(E = 1) = 0.5$	0.62	0.64	0.66	0.80
	$P(E = 1) = 0.9$	0.74	0.76	0.77	0.80
$RR = 10$	$P(E = 1) = 0.1$	0.42	0.45	0.46	0.90
	$P(E = 1) = 0.5$	0.78	0.80	0.81	0.90
	$P(E = 1) = 0.9$	0.87	0.88	0.88	0.90

\* Anteil an maximal möglicher Kovarianz

## 5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

3. *Überschätzung des attributablen Risikos kann nur für positiv korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.*
4. *Überschätzung des relativen Risikos kann nur für positiv korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.*
5. *Überschätzung des attributablen Risikos beginnt erst für größere Werte von  $Cov_{11}$  als für das relative Risiko.*
6. *Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko ist:*

$$Cov_{11}^{krit, 1.Art}(AR) = \frac{RR - 1}{RR} \cdot Se_D \cdot (1 - Se_E) .$$

7. *Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko liegt genau dann im Inneren des Intervalls der möglichen Werte, wenn:*

$$\frac{RR - 1}{RR} < \frac{1 - Se_D}{Se_D} \cdot \frac{Se_E}{1 - Se_E} .$$

8. *Günstig für die prinzipielle Möglichkeit der Überschätzung des attributablen Risikos ist*
  - (a) *ein kleines relatives Risiko,*
  - (b) *eine kleine Sensitivität der Krankheitsklassifikation, und*
  - (c) *eine große Sensitivität der Expositionsklassifikation.*
9. *Effektumkehr kann nur für negativ korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.*
10. *Die kritische Kovarianz 2.Art ist:*

$$Cov_{11}^{krit, 2.Art} = -\frac{RR - 1}{RR} \cdot (1 - P(E = 1)) \cdot Se_D \cdot Se_E .$$

11. *Die kritische Kovarianz 2.Art liegt genau dann im Inneren des Intervalls der möglichen Werte, wenn:*

$$\frac{RR - 1}{RR} \cdot (1 - P(E = 1)) < \frac{1 - Se_D}{Se_D} \cdot \frac{1 - Se_E}{Se_E} .$$

12. *Günstig für die prinzipielle Möglichkeit der Effektumkehr ist*
  - (a) *ein kleines relatives Risiko,*
  - (b) *eine große Expositionswahrscheinlichkeit,*
  - (c) *eine kleine Sensitivität der Krankheitsklassifikation, und*
  - (d) *eine kleine Sensitivität der Expositionsklassifikation.*

## 5.2.2 Situation II: Overreporting von Exposition, Underreporting von Krankheit

Im vorangegangenen Abschnitt haben wir die Modellsituation ausführlich analysiert, in welcher Klassifikationsfehler bezüglich des Expositionsstatus lediglich unter Exponierten, bezüglich des Krankheitsstatus unter Kranken möglich sind. Wir wollen nun wieder voraussetzen, dass Klassifikationsfehler bezüglich des Krankheitsstatus nur unter Kranken auftreten, hingegen sollen Fehler bezüglich der Expositions-klassifikation nun lediglich unter Nicht-Exponierten möglich sein. Die entsprechenden Ergebnisse werden im folgenden Satz zusammengestellt.

**Satz 5.2** *Unter nichtdifferenziellem Overreporting von Exposition und Underreporting von Krankheit gelten die folgenden Aussagen:*

1. *Das gemessene attributable Risiko ist eine monoton fallende, lineare Funktion von  $Cov_{10}$ .*
2. *Das gemessene relative Risiko ist eine monoton fallende Funktion von  $Cov_{10}$ .*
3. *Überschätzung des attributablen Risikos kann nur für negativ korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.*
4. *Überschätzung des relativen Risikos kann nur für negativ korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.*
5. *Überschätzung des relativen Risikos beginnt erst für kleinere Werte von  $Cov_{10}$  als für das attributable Risiko.*
6. *Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko ist:*

$$Cov_{10}^{krit, 1.Art}(AR) = 0 .$$

7. *Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko liegt stets im Inneren des Intervalls der möglichen Werte.*
8. *Überschätzung des attributablen Risikos ist stets möglich.*
9. *Effektumkehr kann nur für positiv korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.*
10. *Die kritische Kovarianz 2.Art ist:*

$$Cov_{10}^{krit, 2.Art} = (RR - 1) \cdot P(E = 1) \cdot Se_D \cdot Sp_E .$$

## 5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

11. Die kritische Kovarianz 2.Art liegt genau dann im Intervall der möglichen Werte, wenn:

$$(RR - 1) \cdot P(E = 1) < \text{Min} \left[ \frac{1 - Se_D}{Se_D}, \frac{1 - Sp_E}{Sp_E} \right] .$$

12. Günstig für die prinzipielle Möglichkeit der Effekturnkehr ist

- (a) ein kleines relatives Risiko,
- (b) eine kleine Expositionswahrscheinlichkeit,
- (c) eine kleine Sensitivität der Krankheitsklassifikation, und
- (d) eine kleine Spezifität der Expositionsklassifikation.

*Beweis*

Der Beweis von Satz 5.2 erfolgt problemlos in Analogie zur Herleitung der Ergebnisse von Abschnitt 5.2.1.

□

Dass die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko 0 ist, hätten wir auch daraus schließen können, dass das attributable Risiko unter nichtdifferentieller unabhängiger Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit für perfekte Sensitivität der Expositionsklassifikation und perfekte Spezifität der Krankheitsklassifikation unverzerrt ist.

Die kritischen Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko (anteilig an der minimal möglichen Kovarianz) und die kritische Kovarianz 2.Art (anteilig an der maximal möglichen Kovarianz) sind in den Tabellen 5.3 und 5.4 für verschiedene numerische Szenarien angegeben; das relative Risiko variiert zwischen 1.5 und 10, die Expositionswahrscheinlichkeit zwischen 0.1 und 0.9, Spezifität der Expositionsklassifikation und Sensitivität der Krankheitsklassifikation stimmen überein und variieren zwischen 0.8 und 0.95.

Während das attributable Risiko stets bei strikt negativer Kovarianz überschätzt wird, bedarf es für das relative Risiko teilweise stark negativer Korrelation der Fehler. In den meisten Fällen liegt die kritische Kovarianz 1.Art für das relative Risiko sogar außerhalb des Intervalls der möglichen Werte. Effekturnkehr tritt lediglich in fünf Fällen auf.

KAPITEL 5. EFFEKTE NICHTDIFFERENTIALER ABHÄNGIGER  
 MISSKLASSIFIKATION VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

Tabelle 5.3: Situation II: Kritische Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko

		$Cov_{10}^{krit, 1.Art}(RR)^*$			$Cov_{10}^{krit, 1.Art}(AR)^*$
$Sp_E = Se_D$		0.8	0.9	0.95	0.8 / 0.9 / 0.95
$RR = 1.5$	$P(E = 1) = 0.1$	-	-	-	0.00
	$P(E = 1) = 0.5$	0.62	-	-	0.00
	$P(E = 1) = 0.9$	0.11	0.28	0.62	0.00
$RR = 2$	$P(E = 1) = 0.1$	-	-	-	0.00
	$P(E = 1) = 0.5$	1.00	-	-	0.00
	$P(E = 1) = 0.9$	0.17	0.42	0.95	0.00
$RR = 5$	$P(E = 1) = 0.1$	-	-	-	0.00
	$P(E = 1) = 0.5$	-	-	-	0.00
	$P(E = 1) = 0.9$	0.27	0.70	-	0.00
$RR = 10$	$P(E = 1) = 0.1$	-	-	-	0.00
	$P(E = 1) = 0.5$	-	-	-	0.00
	$P(E = 1) = 0.9$	0.31	0.79	-	0.00

\* Anteil an minimal möglicher Kovarianz

- Kritische Kovarianz 1.Art außerhalb des zulässigen Bereichs

5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING  
VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

Tabelle 5.4: Situation II: Kritische Kovarianzen 2.Art

		$Cov_{10}^{krit, 2.Art*}$		
		0.8	0.9	0.95
$Sp_E = Se_D$		0.8	0.9	0.95
$RR = 1.5$	$P(E = 1) = 0.1$	0.20	0.45	0.95
	$P(E = 1) = 0.5$	1.00	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	-	-	-
$RR = 2$	$P(E = 1) = 0.1$	0.40	0.90	-
	$P(E = 1) = 0.5$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	-	-	-
$RR = 5$	$P(E = 1) = 0.1$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	-	-	-
$RR = 10$	$P(E = 1) = 0.1$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	-	-	-

\* Anteil an maximal möglicher Kovarianz

- Kritische Kovarianz 2.Art außerhalb des zulässigen Bereichs

### 5.2.3 Situation III: Underreporting von Exposition, Overreporting von Krankheit

Die dritte Modellsituation setzt voraus, dass Klassifikationsfehler bezüglich des Expositionsstatus lediglich unter Exponierten, bezüglich des Krankheitsstatus unter Gesunden auftreten können. Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden.

**Satz 5.3** *Unter nichtdifferenziellem Underreporting von Exposition und Overreporting von Krankheit gelten die folgenden Aussagen:*

1. *Das gemessene attributable Risiko ist eine monoton fallende, lineare Funktion von  $Cov_{01}$ .*
2. *Das gemessene relative Risiko ist eine monoton fallende Funktion von  $Cov_{01}$ .*
3. *Überschätzung des attributablen Risikos kann nur für negativ korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.*
4. *Überschätzung des relativen Risikos kann nur für negativ korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.*
5. *Überschätzung des attributablen Risikos beginnt erst für kleinere Werte von  $Cov_{01}$  als für das relative Risiko.*
6. *Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko ist:*

$$Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR) = \left( 1 - \frac{1}{(1 + Bias_{rel}^E) \cdot (1 + Bias_{rel}^D)} \right) \cdot \frac{(RR - 1) \cdot P(D = 1|E = 0)}{1 - RR \cdot P(D = 1|E = 0)} \cdot (1 - P(E = 1)) \cdot Sp_D \cdot Se_E ,$$

wobei

$$Bias_{rel}^E = \frac{Se_E - 1}{1 - Se_E \cdot P(E = 1)} ,$$

und

$$Bias_{rel}^D = \frac{Sp_D - 1}{Sp_D \cdot (1 + (RR - 1) \cdot P(E = 1)) \cdot P(D = 1|E = 0) + 1 - Sp_D} .$$



## 5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

7. Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko liegt genau dann im Inneren des Intervalls der möglichen Werte, wenn

$$-Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR) < \text{Min} [Sp_D \cdot Se_E, (1 - Sp_D) \cdot (1 - Se_E)] .$$

8. Günstig für die prinzipielle Möglichkeit der Überschätzung des attributablen Risikos ist

- (a) ein kleines relatives Risiko,
- (b) eine große Expositionswahrscheinlichkeit, und
- (c) eine kleine Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten.

9. Effekturnkehr kann nur für positiv korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.

10. Die kritische Kovarianz 2.Art ist:

$$Cov_{01}^{krit, 2.Art} = \frac{(RR - 1) \cdot P(D = 1|E = 0)}{1 - RR \cdot P(D = 1|E = 0)} \cdot (1 - P(E = 1)) \cdot Sp_D \cdot Se_E .$$

11. Die kritische Kovarianz 2.Art liegt genau dann im Intervall der möglichen Werte, wenn:

$$\frac{(RR - 1) \cdot P(D = 1|E = 0)}{1 - RR \cdot P(D = 1|E = 0)} \cdot (1 - P(E = 1)) < \text{Min} \left[ \frac{1 - Sp_D}{Sp_D}, \frac{1 - Se_E}{Se_E} \right] .$$

12. Günstig für die prinzipielle Möglichkeit der Effekturnkehr ist

- (a) ein kleines relatives Risiko,
- (b) eine große Expositionswahrscheinlichkeit,
- (c) eine kleine Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten,
- (d) eine kleine Spezifität der Krankheitsklassifikation, und
- (e) eine kleine Sensitivität der Expositionsklassifikation.

*Beweis:*

Die Aussagen 1–7 und 9–12 lassen sich problemlos in Analogie zu Abschnitt 5.2.1 herleiten.

Es bleibt also, Aussage 8 oder äquivalent hierzu die folgenden drei Aussagen zu beweisen:

Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko ist

- (i) monoton fallend im relativen Risiko,
- (ii) monoton wachsend in der Expositionswahrscheinlichkeit, und
- (iii) monoton fallend in der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten.

Da sich die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko aus der kritischen Kovarianz 2.Art und den durch nichtdifferentielle Expositions- bzw. Krankheitsmissklassifikation entstehenden relativen Bias ableiten lässt,

$$Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR) = \left(1 - \frac{1}{(1 + Bias_{rel}^E) \cdot (1 + Bias_{rel}^D)}\right) \cdot Cov_{01}^{krit, 2.Art} \quad , \quad (5.15)$$

liegt es nahe, zu untersuchen, ob sich die Monotonieeigenschaften der kritischen Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko aus den Monotonieeigenschaften der einzelnen Terme ableiten lassen.

Die kritische Kovarianz 2.Art

$$Cov_{01}^{krit, 2.Art} = \frac{(RR - 1) \cdot P(D = 1|E = 0)}{1 - RR \cdot P(D = 1|E = 0)} \cdot (1 - P(E = 1)) \cdot Sp_D \cdot Se_E$$

ist monoton wachsend im relativen Risiko und der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten und monoton fallend in der Expositionswahrscheinlichkeit.

Der durch nichtdifferentielle Expositionsfehlklassifikation hervorgerufene relative Bias hängt weder vom relativen Risiko noch von der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten ab, er ist monoton fallend in der Expositionswahrscheinlichkeit:

$$Bias_{rel}^E = \frac{Se_E - 1}{1 - Se_E \cdot P(E = 1)} \quad .$$

Der durch nichtdifferentielle Krankheitsfehlklassifikation hervorgerufene relative Bias ist monoton wachsend im relativen Risiko, der Expositionswahrscheinlichkeit und der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten:

$$Bias_{rel}^D = \frac{Sp_D - 1}{Sp_D \cdot (1 + (RR - 1) \cdot P(E = 1)) \cdot P(D = 1|E = 0) + 1 - Sp_D} \quad .$$

## 5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

Da der erste Faktor von (5.15) wiederum monoton wachsend in  $Bias_{rel}^E$  und  $Bias_{rel}^D$  ist, können wir folgern, dass er selbst monoton wachsend im relativen Risiko und der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten ist.

Beide Faktoren besitzen also die gleichen Monotonieeigenschaften bezüglich dieser beiden Parameter, allerdings ist die kritische Kovarianz 1. Art für das attributable Risiko monoton wachsend im ersten Faktor und monoton fallend im zweiten Faktor. Somit können durch diese Überlegungen keine Aussagen über Monotonieeigenschaften der kritischen Kovarianz 1. Art für das attributable Risiko bezüglich des relativen Risikos und der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten getroffen werden.

Da  $Bias_{rel}^D$  monoton wachsend, aber  $Bias_{rel}^E$  monoton fallend in der Expositionswahrscheinlichkeit ist, führt uns diese Argumentationsweise auch hier nicht zum Ziel.

Betrachten wir anstatt dessen nun die partiellen Ableitungen der kritischen Kovarianz 1. Art für das attributable Risiko nach den uns interessierenden Parametern.

Beginnen wir mit der Expositionswahrscheinlichkeit:

$$\frac{\partial Cov_{01}^{krit, 1. Art}(AR)}{\partial P(E=1)} = \frac{(RR-1) \cdot (RR-1 + Se_E) \cdot (1 - Sp_D)}{(1 + (RR-1) \cdot P(E=1))^2 \cdot (1 - P(D=1|E=0) \cdot RR)} > 0 .$$

Die partielle Ableitung ist positiv, also liegt hier ein monotoner Anstieg vor, und (ii) ist gezeigt.

Desweiteren ist die kritische Kovarianz 1. Art für das attributable Risiko monoton fallend in der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten:

$$\begin{aligned} \frac{\partial Cov_{01}^{krit, 1. Art}(AR)}{\partial P(D=1|E=0)} &= \frac{RR-1}{(1 - P(D=1|E=0) \cdot RR)^2 \cdot (1 + P(E=1) \cdot (RR-1))} \\ &\quad \cdot (Sp_D \cdot (1 - P(E=1)) \cdot (RR-1 + Se_E) \\ &\quad - RR \cdot (1 - P(E=1)) \cdot Se_E) \\ &< - \frac{(RR-1) \cdot (1 - Se_E)}{(1 - RR \cdot P(D=1|E=0))^2} < 0 . \end{aligned}$$

Damit ist auch (iii) gezeigt.

Auch im relativen Risiko ist die kritische Kovarianz 1. Art für das attributable Risiko monoton fallend. In der nun folgenden Herleitung der partiellen Ableitung der kritischen Kovarianz 1. Art für das attributable Risiko nach dem relativen Risiko wird eine Regel der Differentialrechnung im  $R^n$  verwendet: die Kettenregel.

Anstatt der bisher verwendeten Parametrisierung durch das relative Risiko, die Expositionswahrscheinlichkeit und die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten (alte Parametrisierung) verwenden wir nun eine neue Parametrisierung durch das relative Risiko, die Expositionswahrscheinlichkeit und die Erkrankungswahrscheinlichkeit (neue Parametrisierung).

Zunächst stellen wir die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko bezüglich der neuen Parametrisierung dar:

$$\begin{aligned} Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR)^{(neu)} &= \\ &= - \frac{RR - 1}{1 - P(E = 1) + RR \cdot P(E = 1) - RR \cdot P(D = 1)} \\ &\quad \cdot (P(D = 1) \cdot Sp_D \cdot (1 - Se_E) + (1 - Sp_D) \cdot (1 - P(E = 1)) \cdot Se_E) \quad . \quad (5.16) \end{aligned}$$

Sei also

$$(x_1, x_2, x_3) := (RR, P(E = 1), P(D = 1|E = 0))$$

die alte Parametrisierung und

$$(y_1, y_2, y_3) := (RR, P(E = 1), P(D = 1))$$

die neue Parametrisierung.

Der Wertebereich für die alte Parametrisierung ist eine offene Teilmenge  $U$  des  $\mathbb{R}^3$ :

$$U := \left\{ (x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^3 : x_1 \in ]1, \infty[ \wedge x_2 \in ]0, 1[ \wedge x_3 \in \left] 0, \frac{1}{x_1} \right[ \right\} \quad .$$

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit lässt sich bezüglich der alten Parametrisierung darstellen:

$$P(D = 1) = P(D = 1|E = 0) \cdot (1 + (RR - 1) \cdot P(E = 1)) \quad .$$

Dementsprechend ist auch der Wertebereich für die neue Parametrisierung eine offene Teilmenge  $V$  des  $\mathbb{R}^3$ :

## 5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

$$V := \left\{ (y_1, y_2, y_3) \in \mathbb{R}^3 : y_1 \in ]1, \infty[ \wedge y_2 \in ]0, 1[ \wedge y_3 \in \left] 0, \frac{1 + (y_1 - 1) \cdot y_2}{y_1} \right] \right\} .$$

Desweiteren geht die neue Parametrisierung aus der alten durch eine differenzierbare Funktion  $f$

$$\begin{aligned} f : U &\rightarrow \mathbb{R}^3 \\ (x_1, x_2, x_3) &\mapsto (x_1, x_2, x_3 \cdot (1 + (x_1 - 1) \cdot x_2)) , \end{aligned}$$

hervor mit  $f(U) \subseteq V$ .

Die Darstellungen der kritischen Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko bezüglich der beiden Parametrisierungen entsprechen zwei differenzierbaren Abbildungen  $g^{(alt)}$  und  $g^{(neu)}$ :

$$\begin{aligned} g^{(alt)} : U &\rightarrow \mathbb{R} \\ (x_1, x_2, x_3) &\mapsto Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR)^{(alt)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} g^{(neu)} : V &\rightarrow \mathbb{R} \\ (y_1, y_2, y_3) &\mapsto Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR)^{(neu)} \end{aligned}$$

mit  $g^{(neu)} \circ f = g^{(alt)}$ .

Durch Anwendung der Kettenregel erhalten wir:

$$\begin{aligned} \frac{\partial Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR)^{(alt)}}{\partial RR} &= \frac{\partial g^{(alt)}}{\partial x_1} = \sum_{i=1}^3 \frac{\partial g^{(neu)}}{\partial y_i} \cdot \frac{\partial f_i}{\partial x_1} \\ &= \frac{\partial g^{(neu)}}{\partial y_1} \cdot \frac{\partial f_1}{\partial x_1} + \frac{\partial g^{(neu)}}{\partial y_2} \cdot \frac{\partial f_2}{\partial x_1} + \frac{\partial g^{(neu)}}{\partial y_3} \cdot \frac{\partial f_3}{\partial x_1} \\ &= \frac{\partial Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR)^{(neu)}}{\partial RR} \\ &\quad + \frac{\partial Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR)^{(neu)}}{\partial P(D=1)} \cdot P(E=1) \cdot P(D=1|E=0) . \end{aligned}$$

Wenn wir nun noch zeigen, dass die beiden zuletzt aufgetretenen partiellen Ableitungen strikt negativ sind, ist der Beweis geführt.

$$\frac{\partial Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR)^{(neu)}}{\partial RR} = - \frac{1 - P(D = 1)}{(1 + (RR - 1) \cdot P(E = 1) - RR \cdot P(D = 1))^2} \cdot ((1 - Sp_D) \cdot (1 - P(E = 1)) \cdot Se_E + Sp_D \cdot (1 - Se_E) \cdot P(D = 1)) < 0$$

An Darstellung (5.16) ist leicht erkennbar, dass die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko bezüglich der neuen Parametrisierung monoton fallend in der Erkrankungswahrscheinlichkeit ist und somit:

$$\frac{\partial Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR)^{(neu)}}{\partial P(D = 1)} < 0 .$$

Damit ist auch (i) bewiesen.

□

Günstig für die prinzipielle Möglichkeit von Überschätzung können sowohl große als auch kleine Werte der marginalen Missklassifikationsparameter sein, je nachdem ob der minimal mögliche Wert der Kovarianz  $-Sp_D \cdot Se_E$  oder  $-(1 - Sp_D) \cdot (1 - Se_E)$  ist. Besonders günstig sind dementsprechend mittlere Werte, für die  $Sp_D + Se_E = 1$  erfüllt ist. Diese Aussagen lassen sich formal durch weitere Betrachtungen der Monotonieeigenschaften beweisen, darauf wird hier aber verzichtet.

Situation III ist die komplizierteste der vier betrachteten Situationen. Der Grund hierfür liegt darin, dass schon der durch nichtdifferentielle unabhängige Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit (mit den gleichen marginalen Missklassifikationsparametern) hervorgerufene Bias komplex ist, da sowohl die nichtdifferentielle Expositions- als auch Krankheitsfehlklassifikation (in nicht-trivialer Weise) ihren Beitrag liefern.

Die kritischen Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko (anteilig an der minimal möglichen Kovarianz) und die kritische Kovarianz 2.Art (anteilig an der maximal möglichen Kovarianz) sind in den Tabellen 5.5 und 5.6 für verschiedene numerische Szenarien angegeben; das relative Risiko variiert zwischen 1.5 und 10, die Expositionswahrscheinlichkeit zwischen 0.1 und 0.9, die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten zwischen 0.01 und 0.05, Sensitivität der Expositions- und Spezifität der Krankheitsklassifikation stimmen überein und variieren zwischen 0.8 und 0.95.

Überschätzung tritt in den betrachteten Szenarien eher selten und für relativ hohe negative Korrelation auf, Effektumkehr tritt häufig auf.

Tabelle 5.5: Situation III: Kritische Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko

		$Cov_{01}^{krit, 1.Art}(RR)^*$	0.8	0.9	0.95	0.8	0.9	0.9	0.95
$Se_E = Sp_D$									
$RR = 1.5$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	-	-	-	-	-	-	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	-	-	-	-	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	-	-	-	-	-	-	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	-	-	-	-	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.43	0.66	-	0.51	0.71	-	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.53	0.87	-	0.63	0.95	-	-
$RR = 2$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	-	-	-	-	-	-	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	-	-	-	-	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	-	-	-	-	-	-	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	-	-	-	-	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.70	-	-	0.79	-	-	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.91	-	-	-	-	-	-

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 5.5

		$Cov_{01}^{krit, 1.Art}(RR)^*$	$Cov_{01}^{krit, 1.Art}(AR)^*$			
$Se_E = Sp_D$		0.8	0.9	0.95	0.8	0.9
		0.8	0.9	0.95	0.8	0.9
		0.8	0.9	0.95	0.8	0.9
$RR = 5$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	-	-	-	-
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	-	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	-	-	-	-
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	-	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	-	-	-	-
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	-	-	-	-
$RR = 10$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	-	-	-	-
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	-	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	-	-	-	-
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	-	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	-	-	-	-
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	-	-	-	-

\* Anteil an minimal möglicher Kovarianz  
 - Kritische Kovarianz 1.Art außerhalb des zulässigen Bereichs



5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

Tabelle 5.6: Situation III: Kritische Kovarianzen 2.Art

			$Cov_{01}^{krit, 2.Art*}$		
$Se_E = Sp_D$			0.8	0.9	0.95
$RR = 1.5$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.02	0.04	0.09
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.10	0.22	0.46
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.01	0.02	0.05
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.05	0.12	0.26
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.00	0.00	0.01
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.01	0.02	0.05
$RR = 2$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.04	0.08	0.17
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.20	0.45	0.95
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.02	0.05	0.10
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.11	0.25	0.53
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.00	0.01	0.02
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.02	0.05	0.11
$RR = 5$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.15	0.34	0.72
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.96	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.08	0.19	0.40
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.53	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.02	0.04	0.08
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.11	0.24	0.51
$RR = 10$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.36	0.81	-
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.20	0.45	0.95
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.04	0.09	0.19
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.36	0.81	-

\* Anteil an maximal möglicher Kovarianz

- Kritische Kovarianz 2.Art außerhalb des zulässigen Bereichs

### 5.2.4 Situation IV: Overreporting von Exposition und Krankheit

Im letzten Abschnitt dieses Kapitels wollen wir die Modellsituation analysieren, welche dadurch charakterisiert ist, dass Klassifikationsfehler bezüglich des Expositionsstatus lediglich unter Nicht-Exponierten, bezüglich des Krankheitsstatus unter Gesunden auftreten können.

**Satz 5.4** *Unter nichtdifferenziellem Overreporting von Exposition und Krankheit gelten die folgenden Aussagen:*

1. *Das gemessene attributable Risiko ist eine monoton wachsende, lineare Funktion von  $Cov_{00}$ .*
2. *Das gemessene relative Risiko ist eine monoton wachsende Funktion von  $Cov_{00}$ .*
3. *Überschätzung des attributablen Risikos kann nur für positiv korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.*
4. *Überschätzung des relativen Risikos kann nur für positiv korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.*
5. *Überschätzung des attributablen Risikos beginnt bereits für kleinere Werte von  $Cov_{00}$  als für das relative Risiko.*
6. *Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko ist:*

$$Cov_{00}^{krit, 1.Art}(AR) = \frac{P(E = 1) \cdot (RR - 1)}{1 + P(E = 1) \cdot (RR - 1)} \cdot \frac{1}{1 - P(D = 1|E = 0)} \cdot (1 - Sp_D) \cdot Sp_E .$$

7. *Die kritische Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko liegt genau dann im Inneren des Intervalls der möglichen Werte, wenn:*

$$\frac{P(E = 1) \cdot (RR - 1)}{1 + P(E = 1) \cdot (RR - 1)} \cdot \frac{1}{1 - P(D = 1|E = 0)} < \frac{Sp_D}{1 - Sp_D} \cdot \frac{1 - Sp_E}{Sp_E} .$$

8. *Günstig für die prinzipielle Möglichkeit der Überschätzung des attributablen Risikos ist*

- (a) *ein kleines relatives Risiko,*
- (b) *eine kleine Expositionswahrscheinlichkeit,*

## 5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

- (c) eine kleine Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten,
- (d) eine große Spezifität der Krankheitsklassifikation, und
- (e) eine kleine Spezifität der Expositionsklassifikation.

9. Effektumkehr kann nur für negativ korrelierte Klassifikationsfehler eintreten.

10. Die kritische Kovarianz 2.Art ist:

$$Cov_{00}^{krit, 2.Art} = -(RR - 1) \cdot P(E = 1) \cdot \frac{P(D = 1|E = 0)}{1 - P(D = 1|E = 0)} \cdot Sp_D \cdot Sp_E .$$

11. Die kritische Kovarianz 2.Art liegt genau dann im Intervall der möglichen Werte, wenn:

$$(RR - 1) \cdot P(E = 1) \cdot \frac{P(D = 1|E = 0)}{1 - P(D = 1|E = 0)} < \frac{1 - Sp_D}{Sp_D} \cdot \frac{1 - Sp_E}{Sp_E} .$$

12. Günstig für die prinzipielle Möglichkeit der Effektumkehr ist

- (a) ein kleines relatives Risiko,
- (b) eine kleine Expositions Wahrscheinlichkeit,
- (c) eine kleine Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten,
- (d) eine kleine Spezifität der Krankheitsklassifikation, und
- (e) eine kleine Spezifität der Expositionsklassifikation.

*Beweis:*

Der Beweis von Satz 5.4 erfolgt in Analogie zur Herleitung der Ergebnisse von Abschnitt 5.2.1.

Nur die Herleitung der vereinfachten Bedingungen für Überschätzung des attributablen Risikos und Effektumkehr (Aussagen 7 und 11) sind zunächst nicht offensichtlich. Hierfür wird verwendet, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten kleiner als  $1/RR$  ist.

Zu Aussage 7:

$$\begin{aligned} & \frac{P(E = 1) \cdot (RR - 1)}{1 + P(E = 1) \cdot (RR - 1)} \cdot \frac{1}{1 - P(D = 1|E = 0)} \\ & < \frac{P(E = 1) \cdot (RR - 1)}{1 + P(E = 1) \cdot (RR - 1)} \cdot \frac{RR}{RR - 1} \\ & = \frac{P(E = 1) \cdot RR}{P(E = 1) \cdot RR + 1 - P(E = 1)} < 1 . \end{aligned}$$

Zu Aussage 11:

$$\begin{aligned} & (RR - 1) \cdot P(E = 1) \cdot \frac{P(D = 1|E = 0)}{1 - P(D = 1|E = 0)} \\ < & (RR - 1) \cdot P(E = 1) \cdot \frac{1}{RR - 1} \\ = & P(E = 1) < 1 . \end{aligned}$$

□

Die kritischen Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko (anteilig an der maximal möglichen Kovarianz) und die kritische Kovarianz 2.Art (anteilig an der minimal möglichen Kovarianz) sind in den Tabellen 5.7 und 5.8 für verschiedene numerische Szenarien angegeben; das relative Risiko variiert zwischen 1.5 und 10, die Expositionswahrscheinlichkeit zwischen 0.1 und 0.9, die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten zwischen 0.01 und 0.05, Spezifität der Expositions- und Krankheitsklassifikation stimmen überein und variieren zwischen 0.8 und 0.95.

Die Unterschiede in den kritischen Kovarianzen 1.Art sind eher gering. Am deutlichsten werden sie jedoch bei einer Expositionswahrscheinlichkeit von 0.1, und niedrigen marginalen Missklassifikationsparametern von 0.8. In etwas weniger als der Hälfte der Situationen ist Effekturnkehr möglich.

Tabelle 5.7: Situation IV: Kritische Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko

		$Cov_{00}^{krit, 1.Art}(RR)^*$	$Cov_{00}^{krit, 1.Art}(AR)^*$			
$Sp_E = Sp_D$		0.8	0.9	0.8 / 0.9 / 0.95		
$RR = 1.5$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.13	0.09	0.07	0.05
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.15	0.11	0.09	0.05
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.23	0.22	0.21	0.20
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.25	0.24	0.23	0.21
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.32	0.32	0.32	0.31
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.33	0.33	0.33	0.33
$RR = 2$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.23	0.17	0.14	0.09
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.26	0.20	0.17	0.10
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.38	0.36	0.35	0.34
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.41	0.39	0.38	0.35
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1 E = 0) = 0.01$	0.48	0.48	0.48	0.48
		$P(D = 1 E = 0) = 0.05$	0.51	0.50	0.50	0.50

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 5.7

		$Cov_{00}^{krit, 1.Art}(RR)^*$	$Cov_{00}^{krit, 1.Art}(AR)^*$	0.8	0.9	0.95	0.8 / 0.9 / 0.95
$Sp_E = Sp_D$							
$RR = 5$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.55	0.45	0.39	0.29	
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.63	0.55	0.50	0.30	
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.72	0.70	0.69	0.67	
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.77	0.75	0.75	0.70	
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.79	0.79	0.79	0.79	
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.83	0.83	0.83	0.82	
$RR = 10$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.74	0.66	0.61	0.48	
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.85	0.81	0.77	0.50	
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.86	0.85	0.84	0.83	
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.92	0.91	0.91	0.86	
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.90	0.90	0.90	0.90	
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.94	0.94	0.94	0.94	

\* Anteil an maximal möglicher Kovarianz

5.2. KONKRETE BEISPIELE: UNDERREPORTING UND OVERREPORTING  
VON EXPOSITION UND KRANKHEIT

---

Tabelle 5.8: Situation IV: Kritische Kovarianzen 2.Art

			$Cov_{00}^{krit, 2.Art*}$		
$Sp_E = Sp_D$			0.8	0.9	0.95
$RR = 1.5$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.01	0.04	0.18
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.04	0.21	0.95
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.04	0.20	0.91
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.21	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.07	0.37	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.38	-	-
$RR = 2$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.02	0.08	0.36
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.08	0.43	-
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.08	0.41	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.42	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.15	0.74	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.76	-	-
$RR = 5$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.06	0.33	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.34	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.32	-	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.58	-	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	-	-	-
$RR = 10$	$P(E = 1) = 0.1$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.15	0.74	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	0.76	-	-
	$P(E = 1) = 0.5$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	0.73	-	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	-	-	-
	$P(E = 1) = 0.9$	$P(D = 1   E = 0) = 0.01$	-	-	-
		$P(D = 1   E = 0) = 0.05$	-	-	-

\* Anteil an minimal möglicher Kovarianz

- Kritische Kovarianz 2.Art außerhalb des zulässigen Bereichs

# Kapitel 6

## Missklassifikationseffekte bei Vorhandensein von Kovariablen

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die Missklassifikationseffekte auf das attributable Risiko in der  $2 \times 2$ -Situation für verschiedene Missklassifikationsstrukturen hergeleitet. Wie bereits erwähnt müssen in der Regel Kovariablen in der Analyse berücksichtigt werden. In diesem Kapitel werden in separaten Abschnitten die Effekte nichtdifferentieller Missklassifikationen des Expositions-, Krankheits- oder Kovariablenstatus auf das adjustierte attributable Risiko untersucht. Erfolgt die Missklassifikation mehrerer Variablen nichtdifferenziell und unabhängig, so können die Effekte schrittweise aus den marginalen Effekten hergeleitet werden, indem der matrix-basierte Ansatz aus Abschnitt 3.5 auf die  $2 \times 2 \times (K + 1)$ -Situation erweitert wird.

### 6.1 Nichtdifferenzielle Missklassifikation des Expositionsstatus

Unter nichtdifferenzieller Expositionsmissklassifikation sind in der Darstellung des adjustierten attributablen Risikos als gewichtete Summe der schichtspezifischen attributablen Risiken (2.5) die Gewichte unverzerrt, lediglich die schichtspezifischen attributablen Risiken können verzerrt sein. Jedes dieser schichtspezifischen attributablen Risiken und somit auch das adjustierte attributable Risiko werden zur Null hin verzerrt (oder sind unverzerrt). Aus Gleichung (4.1) lässt sich der schichtspezifische relative Bias ableiten:

$$Bias_{rel,k} = \frac{Se_E - 1}{(Sp_E + Se_E - 1) \cdot (1 - P(E = 1|C = k)) + 1 - Se_E} .$$



Daraus kann der relative Bias des adjustierten attributablen Risikos berechnet werden:

$$Bias_{rel} = \sum_{k=0}^K P(C = k | D = 1) \cdot \frac{AR_k}{AR_{adj}} \cdot Bias_{rel,k} .$$

## 6.2 Nichtdifferentielle Missklassifikation des Krankheitsstatus

Unter nichtdifferentieller Fehlklassifikation des Krankheitsstatus sind die gemessene Erkrankungswahrscheinlichkeit und die gemessene schichtspezifische Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten gegeben durch:

$$P(D' = 1) = (Sp_D + Se_D - 1) \cdot P(D = 1) + 1 - Sp_D$$

bzw.

$$P(D' = 1 | E = 0 \wedge C = k) = (Sp_D + Se_D - 1) \cdot P(D = 1 | E = 0 \wedge C = k) + 1 - Sp_D .$$

Somit erhält man das gemessene adjustierte attributable Risiko:

$$AR'_{adj} = \frac{(Sp_D + Se_D - 1) \cdot P(D = 1) - \sum_{k=0}^K P(D = 1 | E = 0 \wedge C = k) \cdot P(C = k)}{(Sp_D + Se_D - 1) \cdot P(D = 1) + 1 - Sp_D} .$$

Daraus lässt sich der relative Bias berechnen:

$$Bias_{rel} = \frac{Sp_D - 1}{(Sp_D + Se_E - 1) \cdot P(D = 1) + 1 - Sp_D} .$$

Da dieser mit dem durch nichtdifferentielle Krankheitsfehlklassifikation verursachten relativen Bias in der  $2 \times 2$ -Situation (vergleiche Gleichung (4.2)) übereinstimmt, ist auch das adjustierte attributable Risiko zur Null hin verzerrt. Zur einzigen Ausnahme kommt es unter perfekter Spezifität, was zu einem unverzerrten adjustierten attributablen Risiko führt.

## 6.3 Nichtdifferentielle Missklassifikation des Kovariablenstatus

### 6.3.1 Nichtdifferentielle Missklassifikation einer dichotomen Kovariable

Ist die Klassifikation einer dichotomen Kovariable besser als eine Zufallsklassifikation, was genau dann der Fall ist, wenn die Summe der Missklassifikationsparameter

$$a_{00} := P(C' = 0|C = 0) \quad \text{und} \quad a_{11} := P(C' = 1|C = 1)$$

größer als 1 ist, so führt nichtdifferentielle Kovariablenmissklassifikation zu einem partiell adjustierten attributablen Risiko, welches zwischen dem rohen attributablen Risiko ( $AR_{roh}$ ) und dem tatsächlichen adjustierten attributablen Risiko liegt. Im Kontext des relativen Risikos tritt das gleiche Phänomen auf (Greenland, 1980). In diesem Zusammenhang wurde von Savitz & Baron (1989) der Parameter des „Per Cent Adjustment“ eingeführt, welcher hier nun für das attributable Risiko dementsprechend definiert wird.

**Definition 6.1** (*Per Cent Adjustment*) *Der Grad der verbleibenden Adjustierung wird durch das sogenannte Per Cent Adjustment (PA) charakterisiert:*

$$PA = \frac{AR'_{adj} - AR_{roh}}{AR_{adj} - AR_{roh}} \cdot 100 \ .$$

Komplette Adjustierung ist für  $PA = 100$  gegeben, hingegen bedeutet  $PA = 0$  den kompletten Verlust an Adjustierung. Teilweise Adjustierung führt zu  $PA$ -Werten im Intervall  $]0,100[$ .

**Satz 6.1** *Nichtdifferentielle Fehlklassifikation einer dichotomen Kovariable führt zu einem partiell adjustierten attributablen Risiko.*

*Das „Per Cent Adjustment“ hängt lediglich von den Missklassifikationsparametern  $a_{00}$  und  $a_{11}$  und der Kovariablenverteilung unter Nicht-Exponierten ab:*

$$PA = \frac{P(C = 1|E = 0)}{P(C = 1|E = 0) + \frac{1-a_{00}}{a_{00}+a_{11}-1}} \cdot \frac{1 - P(C = 1|E = 0)}{1 - P(C = 1|E = 0) + \frac{1-a_{11}}{a_{00}+a_{11}-1}} \cdot 100 \ .$$

*Beweis:*

Wir beginnen mit einer Transformation der Differenz zwischen adjustiertem und rohem attributablem Risiko:

### 6.3. NICHTDIFFERENTIELLE MISSKLASSIFIKATION DES KOVARIABLENSTATUS

---

$$\begin{aligned}
& AR_{adj} - AR_{roh} = \\
= & \frac{P(D = 1|E = 0) - \sum_{k=0,1} P(D = 1|E = 0 \wedge C = k) \cdot P(C = k)}{P(D = 1)} \\
= & \frac{\sum_{k=0,1} P(D = 1|E = 0 \wedge C = k) \cdot (P(C = k|E = 0) - P(C = k))}{P(D = 1)} \\
= & \frac{P(D = 1|E = 0 \wedge C = 0) - P(D = 1|E = 0 \wedge C = 1)}{P(D = 1)} \\
& \cdot (P(C = 0|E = 0) - P(C = 0)) . \tag{6.1}
\end{aligned}$$

Mit (6.1) und der analogen Umwandlung der Differenz zwischen gemessenem adjustiertem und rohem attributablen Risiko, kann  $PA$  geschrieben werden als:

$$\begin{aligned}
PA = & \frac{P(D = 1|E = 0 \wedge C' = 0) - P(D = 1|E = 0 \wedge C' = 1)}{P(D = 1|E = 0 \wedge C = 0) - P(D = 1|E = 0 \wedge C = 1)} \\
& \cdot (a_{00} + a_{11} - 1) \cdot 100 . \tag{6.2}
\end{aligned}$$

Desweiteren ist die gemessene Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten in jeder Schicht die gewichtete Summe der tatsächlichen Erkrankungswahrscheinlichkeiten unter Nicht-Exponierten in den beiden Schichten:

$$\begin{aligned}
P(D = 1|E = 0 \wedge C' = k) = & w_k \cdot P(D = 1|E = 0 \wedge C = k) \\
& + (1 - w_k) \cdot P(D = 1|E = 0 \wedge C \neq k) ,
\end{aligned}$$

wobei

$$w_k = \frac{P(C' = k|C = k) \cdot P(C = k|E = 0)}{P(C' = k|C = k) \cdot P(C = k|E = 0) + P(C' = k|C \neq k) \cdot P(C \neq k|E = 0)} ,$$

und somit:

$$\begin{aligned}
& P(D = 1|E = 0 \wedge C' = 0) - P(D = 1|E = 0 \wedge C' = 1) \\
= & (w_0 + w_1 - 1) \cdot (P(D = 1|E = 0 \wedge C = 0) - P(D = 1|E = 0 \wedge C = 1)) .
\end{aligned}$$

Zusammen mit

$$w_0 + w_1 - 1 = (a_{00} + a_{11} - 1) \cdot \frac{P(C = 1|E = 0)}{(a_{00} + a_{11} - 1) \cdot P(C = 1|E = 0) + 1 - a_{00}} \cdot \frac{1 - P(C = 1|E = 0)}{(a_{00} + a_{11} - 1) \cdot (1 - P(C = 1|E = 0)) + 1 - a_{11}}$$

und (6.2) ist die Behauptung bewiesen. □

Das „Per Cent Adjustment“ ist in beiden Missklassifikationsparametern  $a_{00}$  und  $a_{11}$  monoton wachsend. In Abbildung 6.1 ist das „Per Cent Adjustment“ als Funktion von  $P(C = 1|E = 0)$  dargestellt; die Missklassifikationsparameter variieren zwischen 0.7 und 0.9. Stimmen die Missklassifikationsparameter überein, so ist die Funktion symmetrisch, ist  $a_{00}$  kleiner  $a_{11}$ , so ist sie rechtsschief, sonst linksschief. Der maximale Wert des „Per Cent Adjustment“ ( $PA = 0.64$ ) wird erreicht, wenn beide Missklassifikationsparameter 0.9 sind, und die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten 0.5 beträgt. In allen dargestellten Situationen, insbesondere in den linken und rechten Rändern, welche Situationen repräsentieren, in denen ein Kovariablenstatus unter den Nicht-Exponierten überwiegt, ist der Verlust an Kovariablenadjustierung groß.

Alles in allem liefert Adjustierung bezüglich einer nichtdifferentiell missklassifizierten dichotomen Kovariable aber dennoch ein Risikomaß, das besser ist als das rohe Maß.

### 6.3.2 Nichtdifferentielle Missklassifikation einer polytomen Kovariable: Ein hypothetisches und ein empirisches Beispiel

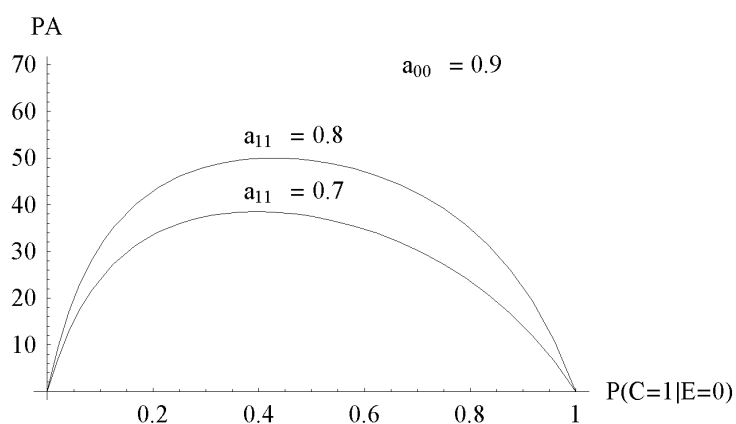
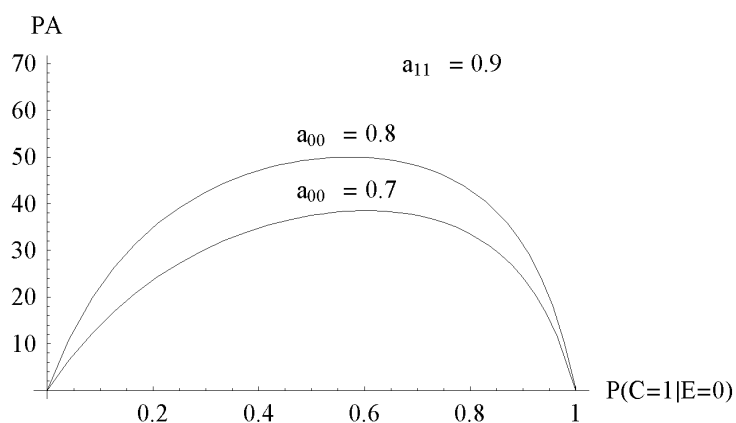
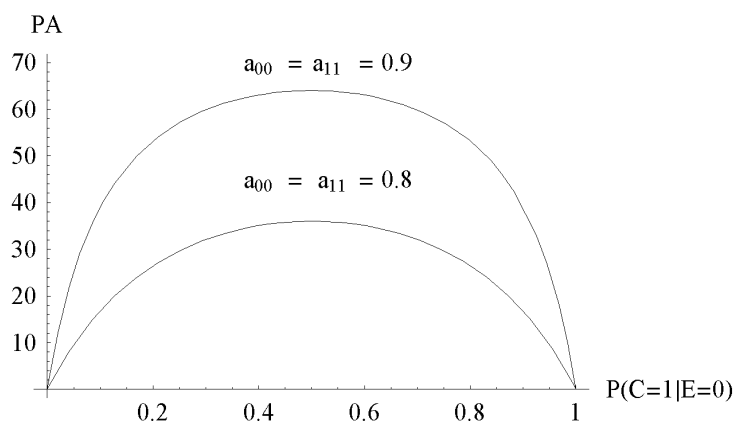
In diesem Abschnitt werden wir sehen, dass nichtdifferentielle Fehlklassifikation mehrschichtiger Kovariablen weitaus vielfältigere Auswirkungen auf die Schätzung attributabler Risiken haben kann als die, die wir im vorangegangenen Abschnitt für dichotome Kovariablen ermittelt haben. Diese Tatsache ist im Kontext des relativen Risikos schon bekannt (Brenner, 1993).

An dieser Stelle ist es notwendig, etwas weiter auszuholen. Diese Arbeit beschäftigte sich bisher lediglich mit dichotomen Expositionen. Diese können prinzipiell aber auch kategorial oder sogar stetig sein. Betrachten wir nun eine kategoriale Exposition mit  $L + 1$  Schichten  $0, \dots, L$  und stellen wir uns vor, dass wir in der gesamten Bevölkerung den Expositionsstatus auf den Referenzstatus 0 reduzieren, also denjenigen Expositionsstatus mit der geringsten Erkrankungswahrscheinlichkeit. Eine Dichotomisierung der Exposition durch Zusammenfassung aller Expositionsschichten

### 6.3. NICHTDIFFERENTIELLE MISSKLASSIFIKATION DES KOVARIABLENSTATUS

---

Abbildung 6.1: Per Cent Adjustment als Funktion von  $P(C = 1|E = 0)$  bei vorgegebenen Missklassifikationsparametern, welche zwischen 0.7 und 0.9 variieren



mit erhöhter Erkrankungswahrscheinlichkeit beeinflusst nicht die Berechnung des attributablen Risikos, da die Erkrankungswahrscheinlichkeit und die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Personen mit Expositionsstatus 0 richtig geschätzt werden können:

$$AR = \frac{P(D = 1) - P(D = 1|E = 0)}{P(D = 1)} .$$

Dies führte zu der Empfehlung, die Kategorie der Exponierten möglichst weit zu fassen, also alle Schichten mit erhöhter Erkrankungswahrscheinlichkeit in einer gemeinsamen Schicht zusammenzufassen (Wacholder et al., 1994). Selbst, wenn in dieser Schicht ein Teil der Nicht-Exponierten enthalten wäre, würde die Schätzung des attributablen Risikos davon nicht beeinflusst.

Die Zusammenfassung von Schichten besitzt eine enge Verbindung zur nichtdifferenziellen Fehlklassifikation. So entspricht etwa die Zusammenfassung zweier Schichten genau einer Klassifikation, die nichtdifferenzielle Fehlklassifikationen zwischen diesen beiden Schichten beinhaltet, und die diese Schichten gerade so gut wie eine Zufallsklassifikation trennt. Das attributable Risiko bleibt auch unter nichtdifferenzieller Fehlklassifikation des Expositionsstatus unverzerrt, soweit der Schicht der Nicht-Exponierten keine Personen aus anderen Schichten zugeordnet werden.

Eine aktuelle Analyse (Greenland, 2001) zeigte nun aber, dass gravierende Verzerrungen in der Schätzung des attributablen Risikos als Folge der oben erwähnten Vorgehensweise auftreten können, sobald eine der folgenden in der Praxis nicht unrealistischen Gegebenheiten eintritt:

- Studienpopulationen sind häufig nicht repräsentativ für die Zielpopulation.
- Durchführbare Interventionen können nur selten alle Personen auf den Referenzstatus der Exposition bringen.

Kommen wir nun zu der uns interessierenden Fragestellung: Da in den meisten epidemiologischen Studien nicht nur der Expositions- sondern vor allem der Kovariablenstatus ungenau (oder fehlerbehaftet) gemessen wird, ist es von Interesse, die Auswirkungen der Zusammenfassung von Kovariablenschichten (bzw. nichtdifferenzieller Fehlklassifikation polytomer Kovariablen) zu untersuchen. Hierfür wollen wir allerdings wie in den anderen Teilen dieser Arbeit wieder eine dichotome Exposition voraussetzen.

Werden zwei Schichten  $i$  und  $j$  der Kovariable zusammengefasst, so führt dies zu einem grob adjustierten attributablen Risiko:

### 6.3. NICHTDIFFERENTIELLE MISSKLASSIFIKATION DES KOVARIABLENSTATUS

---

$$AR_{adj} = \frac{P(D = 1) - P(D = 1|E = 0 \wedge C \in \{i, j\}) \cdot P(C \in \{i, j\})}{P(D = 1)} - \frac{\sum_{k \notin \{i, j\}} P(D = 1|E = 0 \wedge C = k) \cdot P(C = k)}{P(D = 1)},$$

welches genau dann mit dem komplett adjustierten attributablen Risiko übereinstimmt, wenn:

$$\begin{aligned} & P(D = 1|E = 0 \wedge C = i) \cdot P(C = i) + P(D = 1|E = 0 \wedge C = j) \cdot P(C = j) \\ &= P(D = 1|E = 0 \wedge C \in \{i, j\}) \cdot P(C \in \{i, j\}) . \end{aligned} \quad (6.3)$$

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Nicht-Exponierten in der zusammengefassten Schicht kann als gewichtete Summe der schichtspezifischen Erkrankungswahrscheinlichkeiten unter Nicht-Exponierten in den Schichten  $i$  und  $j$  berechnet werden:

$$\begin{aligned} P(D = 1|E = 0 \wedge C \in \{i, j\}) &= \omega \cdot P(D = 1|E = 0 \wedge C = i) \\ &+ (1 - \omega) \cdot P(D = 1|E = 0 \wedge C = j) , \end{aligned}$$

wobei

$$\omega = \frac{P(C = i|E = 0)}{P(C = i|E = 0) + P(C = j|E = 0)} .$$

Nach weiteren einfachen Umformungen folgt, dass Bedingung (6.3) genau dann zutrifft, wenn die Erkrankungswahrscheinlichkeiten unter Nicht-Exponierten in den Schichten  $i$  und  $j$  übereinstimmen:

$$P(D = 1|E = 0 \wedge C = i) = P(D = 1|E = 0 \wedge C = j) ,$$

oder die Expositionswahrscheinlichkeiten in diesen Schichten übereinstimmen:

$$P(E = 0|C = i) = P(E = 0|C = j) .$$

Zu beachten ist die Ähnlichkeit der hergeleiteten Bedingungen zu den Bedingungen (2.6) und (2.7) für das Übereinstimmen des rohen und adjustierten attributablen

## KAPITEL 6. MISSKLASSIFIKATIONSEFFEKTE BEI VORHANDENSEIN VON KOVARIABLEN

---

Tabelle 6.1: Hypothetisches numerisches Beispiel einer Kohortenstudie: Verteilung der Studienteilnehmer nach Erkrankungs-, Expositions- und Kovariablenstatus

	$C = 0$		$C = 1$		$C = 2$	
	$E = 1$	$E = 0$	$E = 1$	$E = 0$	$E = 1$	$E = 0$
$D = 1$	2	4	4	2	6	7
$D = 0$	18	76	46	48	24	63

Risikos. Im Falle einer dichotomen Kovariablen ist die Zusammenfassung der zwei Kovariablenschichten gleichbedeutend mit der Berechnung des rohen attributablen Risikos. Natürlich vereinfachen sich die Bedingungen dann zu den notwendigen Bedingungen (2.6) und (2.7).

### HYPOTHETISCHES NUMERISCHES BEISPIEL

Betrachten wir zunächst ein hypothetisches numerisches Beispiel einer Kohortenstudie. Die Verteilung der Studienteilnehmer nach Erkrankungs-, Expositions- und Kovariablenstatus ist in Tabelle 6.1 dargestellt. Die Kovariable hat drei Schichten, in denen die schichtspezifischen relativen Risiken jeweils 2 betragen und somit übereinstimmen. Das rohe relative Risiko liegt mit 1.85 unterhalb des adjustierten. Innerhalb der Nicht-Exponierten hängt die Erkrankungswahrscheinlichkeit von der Kovariablenschicht ab, die schichtspezifischen Erkrankungswahrscheinlichkeiten unter Nicht-Exponierten sind 0.05, 0.04 und 0.1. Exposition und Kovariable sind ebenfalls abhängig, die schichtspezifischen Expositionswahrscheinlichkeiten sind 0.2, 0.5 und 0.3.

Rohes, adjustiertes und die drei bezüglich der dichotomisierten Kovariable adjustierten attributablen Risiken sind in Tabelle 6.2 dargestellt. Das rohe attributable Risiko ( $\widehat{AR}_{roh} = 0.22$ ) liegt unterhalb des adjustierten attributablen Risikos ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.24$ ). Nichtberücksichtigung der Kovariable in der Analyse resultiert hier



### 6.3. NICHTDIFFERENTIELLE MISSKLASSIFIKATION DES KOVARIABLENSTATUS

---

in einer Unterschätzung des attributablen Risikos. Die verschiedenen Dichotomisierungen der Kovariable führen zu qualitativ unterschiedlichen Verzerrungen. Die Zusammenfassung der Schichten 0 und 1 resultiert in einem partiell adjustierten attributablen Risiko ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.2308$ ), es liegt zwischen rohem und adjustiertem attributablem Risiko. Überadjustierung ist die Folge einer Zusammenfassung der Schichten 0 und 2 ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.2533$ ). Die Zusammenfassung der Schichten 1 und 2 erzeugt ein attributables Risiko, das sogar schlechter als das rohe ist ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.2$ ).

Welche Verzerrungen die Zusammenfassung von Schichten einer Kovariable in der Schätzung relativer Risiken hervorrufen kann, wurde von Brenner (1998) untersucht. Wir wollen dennoch nicht darauf verzichten, in unserem Beispiel die Konsequenzen auch für das relative Risiko zu analysieren. Dies ermöglicht dann auch einen qualitativen Vergleich zum attributablen Risiko.

In Kohortenstudien kann unter der Annahme der Homogenität der schichtspezifischen relativen Risiken das gemeinsame relative Risiko geschätzt werden. Ein weit verbreitetes Verfahren ist die Berechnung des Mantel–Haenszel Schätzers:

$$\widehat{RR}_{MH} = \frac{\sum_{k=0}^K n_{11k} \cdot n_{.0k} / n_{..k}}{\sum_{k=0}^K n_{10k} \cdot n_{.1k} / n_{..k}},$$

hierbei bezeichnet  $n_{ijk}$  die Anzahl der Personen mit Krankheitsstatus  $i$ , Expositionsstatus  $j$  und Kovariablenstatus  $k$ .

Tabelle 6.3 zeigt das rohe, das adjustierte und die drei bezüglich der dichotomisierten Kovariable adjustierten relativen Risiken. Zusätzlich sind die schichtspezifischen relativen Risiken dargestellt. Auch das relative Risiko wird durch Nichtberücksichtigung des Confounders unterschätzt ( $\widehat{RR}_{roh} = 1.85$  und  $\widehat{RR}_{adj} = 2$ ). Die verschiedenen Dichotomisierungen der Kovariable führen qualitativ zu den gleichen Verzerrungen wie beim attributablen Risiko: die Zusammenfassung der Schichten 0 und 1 resultiert in einem partiell adjustierten relativen Risiko ( $\widehat{RR}_{adj} = 1.93$ ). Überadjustierung ist die Folge einer Zusammenfassung der Schichten 0 und 2 ( $\widehat{RR}_{adj} = 2.13$ ). Durch die Zusammenfassung der Schichten 1 und 2 erhält man schließlich ein relatives Risiko, das sogar schlechter als das rohe ist ( $\widehat{RR}_{adj} = 1.73$ ).

In unserem ersten Beispiel führt also Adjustierung bezüglich der dichotomisierten Kovariable sowohl für das attributable Risiko als auch für das relative Risiko nicht immer zu einer Verbesserung im Vergleich zum rohen Maß. Verschiedene Dichotomisierungen führen zu qualitativ unterschiedlichen Verzerrungen. Dass sich aber auch die Art der Verzerrung für das attributable Risiko im Vergleich zur Art der Verzerrung für das relative Risiko unterscheiden kann, zeigt das nun folgende empirische Beispiel.

## KAPITEL 6. MISSKLASSIFIKATIONSEFFEKTE BEI VORHANDENSEIN VON KOVARIABLEN

---

Tabelle 6.2: Auswirkungen der Kovariablensimplifikation auf die Schätzung des attributablen Risikos im hypothetischen numerischen Beispiel

Kovariablenschichten	Adjustiertes AR	Art der Verzerrung
{0, 1, 2}	0.22	Unterschätzung (rohes AR)
{0, 1}		
2	0.2308	Partielle Adjustierung
{0, 2}		
1	0.2533	Überadjustierung
{1, 2}		
0	0.2	Schlechter als rohes AR
0		
1		
2	0.24	Unverzerrt (vollständig adjustiertes AR)

### 6.3. NICHTDIFFERENTIELLE MISSKLASSIFIKATION DES KOVARIABLENSTATUS

---

Tabelle 6.3: Auswirkungen der Kovariablensimplifikation auf die Schätzung des relativen Risikos im hypothetischen numerischen Beispiel

Kovariablen- schichten	Schichtspezifische RR's	Gemeinsames RR*	Art der Verzerrung
{0, 1, 2}		1.85	Unterschätzung (rohes RR)
{0, 1}	1.86		
2	2	1.93	Partiell adjustiertes RR
{0, 2}	2.18		
1	2	2.13	Überadjustierung
{1, 2}	1.67		
0	2	1.73	Schlechter als rohes RR
0	2		
1	2		Unverzerrt
2	2	2	(vollständig adjustiertes RR)

\* Unter Annahme der Homogenität ist der Mantel-Haenszel Schätzer des gemeinsamen RR tabelliert

EMPIRISCHES BEISPIEL

Unser zweites Beispiel verwendet Daten der Fall–Kontroll–Studie „Malignant Mesothelioma: Attributable Risk of Asbestos Exposure“ von Spirtas et al. (1994). Die Verteilung der Studienteilnehmer nach Auftreten eines Mesothelioms, Ausmaß der Asbestexposition und familiärer Disposition ist der Arbeit von Wacholder et al. (1994) entnommen und in Tabelle 6.4 angegeben. Im Gegensatz zu Wacholders Analyse konzentrieren wir uns darauf, die Auswirkungen der familiären Disposition unter Berücksichtigung des Ausmaßes an Asbestexposition zu untersuchen.

In Abschnitt 2.1 haben wir bereits darauf hingewiesen, dass zur Schätzung des attributablen Risikos in Fall–Kontroll–Studien auf bestimmte Darstellungen zurückgegriffen werden muss. Für seltene Erkrankungen lässt sich das adjustierte attributable Risiko wie folgt schätzen (Whittemore, 1982):

$$AR_{adj} = 1 - \sum_{k=0}^K P(C = k | D = 1) \cdot \frac{P(E = 0 | D = 1 \wedge C = k)}{P(E = 0 | D = 0 \wedge C = k)} .$$

Die in Gleichung (2.4) angegebene Berechnung des rohen attributablen Risikos für Fall–Kontroll–Studien ist konsistent mit der hier vorgestellten Berechnung des adjustierten attributablen Risikos.

Die Schätzer des rohen attributablen Risikos und des bezüglich dem Ausmaß der Asbestexposition adjustierten attributablen Risikos für familiäre Disposition sind in Tabelle 6.5 dargestellt. Zur Adjustierung wurde die Kovariable auf verschiedene Weise simplifiziert, hierbei ist es aufgrund der ordinalen Struktur dieser Variable allerdings nur sinnvoll benachbarte Kategorien zusammenzufassen.

Das rohe attributable Risiko ( $\widehat{AR}_{roh} = 0.1415$ ) überschätzt das adjustierte attributable Risiko ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.1257$ ). Bereits die Zusammenfassung zu drei Kategorien führt in einem Fall zu einem nur partiell adjustierten attributablen Risiko ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.1400$ ), in den beiden anderen Fällen zu Überadjustierung ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.1245$  bzw.  $\widehat{AR}_{adj} = 0.1234$ ). Die Zusammenfassung zu zwei Kategorien hatte einmal starke Überadjustierung ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.0934$ ) und zweimal ein partiell adjustiertes attributables Risiko zur Folge ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.1408$  bzw.  $\widehat{AR}_{adj} = 0.1378$ ). Besonders erwähnenswert ist, dass der stärkste Grad an Überadjustierung genau in der Situation zu Stande kommt, in der die drei Kategorien mit erhöhtem Ausmaß an Asbestexposition 1, 2 und 3 zu einer Kategorie zusammengefasst werden. Zur Berechnung des bezüglich familiärer Disposition adjustierten attributablen Risikos für Asbestexposition wird von Wacholder et al. (1994) aber genau diese Simplifizierung der Asbestexposition vorgeschlagen, da diese keine Auswirkung auf den Schätzer des adjustierten attributablen Risikos hat.

Tabelle 6.4: Empirisches Beispiel einer Fall-Kontroll-Studie: Verteilung der Studienteilnehmer nach Auftreten eines Mesothelioms, Ausmaß der Asbestexposition und familiärer Disposition

	$C = 0$			$C = 1$			$C = 2$			$C = 3$		
	$E = 1$	$E = 0$		$E = 1$	$E = 0$		$E = 1$	$E = 0$		$E = 1$	$E = 0$	
$D = 1$	3	8		16	17		7	5		53	74	
$D = 0$	37	108		56	76		9	16		41	80	

Ausmaß der Asbestexposition:  $C=0$ : extrem niedrig;  $C=1$ : moderat niedrig;  $C=2$ : mittel;  $C=3$ : hoch

KAPITEL 6. MISSKLASSIFIKATIONSEFFEKTE BEI VORHANDENSEIN  
VON KOVARIABLEN

---

Tabelle 6.5: Auswirkungen der Kovariablensimplifikation auf die Schätzung des attributablen Risikos im empirischen numerischen Beispiel

Asbest-Schichten	Adjustiertes AR	Art der Verzerrung
		Überschätzung
{0, 1, 2, 3}	0.1415	(nicht-adjustiertes AR)
{0, 1, 2}		
3	0.1408	Partiell adjustiertes AR
0		
{1, 2, 3}	0.0934	Überadjustierung
{0, 1}		
{2, 3}	0.1378	Partiell adjustiertes AR
{0, 1}		
2		
3	0.1400	Partiell adjustiertes AR
0		
{1, 2}		
3	0.1245	Überadjustierung

Fortsetzung nächste Seite

### 6.3. NICHTDIFFERENTIELLE MISSKLASSIFIKATION DES KOVARIABLENSTATUS

---

Fortsetzung Tabelle 6.5

Asbest-Schichten	Adjustiertes AR	Art der Verzerrung
0		
1		
{2, 3}	0.1234	Überadjustierung
0		
1		
2		Unverzerrt
3	0.1257	(vollständig adjustiertes AR)

Wie bereits im hypothetischen Beispiel wollen wir auch hier untersuchen, welche Auswirkungen Kovariablensimplifizierung nun nicht auf das relative Risiko sondern auf die im Kontext der Fall–Kontroll–Studie anstatt dessen verwendete Odds Ratio hat. Unter der Annahme der Homogenität der schichtspezifischen Odds Ratios kann der Mantel–Haenszel Schätzer der gemeinsamen Odds Ratio berechnet werden:

$$\widehat{OR}_{MH} = \frac{\sum_{k=0}^K n_{11k} \cdot n_{00k} / n_{..k}}{\sum_{k=0}^K n_{10k} \cdot n_{01k} / n_{..k}}.$$

Die rohe Odds Ratio und die Mantel–Haenszel Schätzer der adjustieren Odds Ratio sind gemeinsam mit den schichtspezifischen Odds Ratios in Tabelle 6.6 aufgeführt.

Die rohe Odds Ratio ( $\widehat{OR}_{roh} = 1.487$ ) überschätzt die adjustierte Odds Ratio ( $\widehat{OR}_{MH} = 1.400$ ). Bereits die Zusammenfassung zu drei Kategorien führt in einem Fall zu einer Odds Ratio, die schlechter als die rohe Odds Ratio ist ( $\widehat{OR}_{MH} = 1.499$ ), in den beiden anderen Fällen zu Überadjustierung ( $\widehat{OR}_{MH} = 1.398$  bzw.  $\widehat{OR}_{MH} = 0.1378$ ). Die Zusammenfassung zu zwei Kategorien hatte einmal Überadjustierung ( $\widehat{OR}_{MH} = 1.270$ ), einmal eine partiell adjustierte Odds Ratio ( $\widehat{OR}_{MH} = 1.474$ ) und einmal eine Odds Ratio zur Folge, die schlechter als die rohe Odds Ratio ist ( $\widehat{OR}_{MH} = 1.522$ ). Auch für die Odds Ratio führt die Zusammenfassung der Kategorien 1, 2 und 3 zum stärksten Grad an Überadjustierung.

In diesem Beispiel treten qualitative Unterschiede in der Verzerrung der zwei betrachteten Risikomaße auf: Zusammenfassen der Schichten 0, 1 und 2 bzw. 0 und 1 zu einer gemeinsamen Schicht führt beim attributablen Risiko zu einer partiellen Adjustierung, während die so adjustierte Odds Ratio schlechter als die rohe Odds Ratio ist.

Der Grad an Simplifizierung alleine sagt nichts über die Güte der Adjustierung aus. So führt etwa die Zusammenfassung der Schichten 1 und 2 zu einer Überadjustierung ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.1245$ ), und das adjustierte attributable Risiko wird unterschätzt ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.1257$ ). Die Zusammenfassung der Schichten 1, 2 und 3 verstärkt diesen Effekt noch weiter ( $\widehat{AR}_{adj} = 0.0934$ ). Dagegen resultiert die Zusammenfassung aller vier Schichten aber in Überschätzung ( $\widehat{AR}_{roh} = 0.1415$ ). Gleiches gilt für die Odds Ratio. Tatsächlich ist das Ausmaß der Asbestexposition eine stetige Größe. Somit dürfte wohl auch die Schätzung der betrachteten Risikomaße auf Basis der in vier Schichten eingeteilten Kovariable nicht korrekt, und auch nicht notwendigerweise besser als die Schätzung auf Basis einer simplifizierten Kovariable sein.

**Bemerkung 6.1** *Geht man bereits bei der Berechnung des adjustierten attributablen Risikos von homogenen schichtspezifischen relativen Risiken bzw. Odds Ratios aus und schätzt das attributable Risiko mit Hilfe der Miettinen–Darstellung des attributablen Risikos (Gleichung (2.3) für Kohorten– bzw. (2.4) Fall–Kontroll Studien),*



### 6.3. NICHTDIFFERENTIELLE MISSKLASSIFIKATION DES KOVARIABLENSTATUS

---

Tabelle 6.6: Auswirkungen der Kovariablensimplifikation auf die Schätzung der Odds Ratio im empirischen numerischen Beispiel

Asbest- Schichten	Schichtspezifische OR	Gemeinsame OR*	Art der Verzerrung
{0, 1, 2, 3}		1.487	Überschätzung (nicht-adjustierte OR)
{0, 1, 2}	1.699		
3	1.397	1.522	Schlechter als rohe OR
0	1.095		
{1, 2, 3}	1.285	1.270	Überadjustierung
{0, 1}	1.504		
{2, 3}	1.458	1.474	Partiell adjustierte OR
{0, 1}	1.504		
2	2.489		
3	1.397	1.499	Schlechter als rohe OR
0	1.095		
{1, 2}	1.480		
3	1.397	1.398	Überadjustierung

Fortsetzung nächste Seite

KAPITEL 6. MISSKLASSIFIKATIONSEFFEKTE BEI VORHANDENSEIN  
VON KOVARIABLEN

---

Fortsetzung Tabelle 6.6

Asbest– Schichten	Schichtspezifische OR	Gemeinsame OR *	Art der Verzerrung
0	1.095		
1	1.277		
{2, 3}	1.458	1.378	Überadjustierung
0	1.095		
1	1.277		
2	2.489		Unverzerrt
3	1.397	1.400	(vollständig adjustiertes RR)

\* Unter Annahme der Homogenität ist der Mantel–Haenszel Schätzer der gemeinsamen OR tabelliert

### 6.3. NICHTDIFFERENTIELLE MISSKLASSIFIKATION DES KOVARIABLENSTATUS

---

*so kann es natürlich nicht zu unterschiedlichen Verzerrungsrichtungen für die beiden Risikomaße kommen.*

# Kapitel 7

## Matrix–basierte Korrekturverfahren

Ein wichtiger Vorteil des in dieser Arbeit verwendeten matrix–basierten Ansatzes (siehe Abschnitt 3.5) ist seine direkte Anwendbarkeit in matrix–basierten Korrekturverfahren, worauf nun noch kurz eingegangen wird. Detailliertere Einführungen und Überlegungen zu matrix–basierten und anderen Korrekturverfahren finden sich in der Literatur (Barron, 1977; Blettner & Wahrendorf, 1984; Brenner, 1992; Brenner, 1996; Brenner & Gefeller, 1993; Chen, 1989; Green, 1983; Greenland & Kleinbaum, 1983; Greenland, 1988; Greenland, 1989; Greenland, 1998; Holcroft & Spiegelman, 1999; Marshall, 1989; Marshall, 1990; Savitz & Baron, 1989; Thürigen et al., 2000; Wacholder, Armstrong & Hartge, 1993; Weinkam et al., 1999; Willett, 1989).

Wegen Gleichung (3.1) lassen sich die tatsächlichen Wahrscheinlichkeiten bei bekannter Missklassifikationsstruktur, sofern die zugehörige Missklassifikationsmatrix invertierbar ist, aus den gemessenen Wahrscheinlichkeiten herleiten:

$$\vec{p} = M^{-1} \cdot \vec{p}' ,$$

hierbei bezeichnet  $M^{-1}$  die Inverse der Missklassifikationsmatrix.

Wir wollen zunächst überprüfen, ob für alle vorgestellten Missklassifikationsstrukturen der  $2 \times 2$ –Situation die zugehörigen Missklassifikationsmatrizen invertierbar sind. Hierfür betrachten wir die Determinante bzw. Eigenwerte dieser Matrizen.

Ist die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation, so ist die Determinante der zur nichtdifferenziellen (unabhängigen) Missklassifikation von Exposition oder/und Krankheit gehörigen Missklassifikationsmatrix strikt positiv, insbesondere ist sie ungleich 0, und somit ist die Missklassifikationsmatrix invertierbar:

1. Nichtdifferenzielle Expositionsfehlklassifikation:

$$\det M_E = (Sp_E + Se_E - 1)^2 > 0 .$$

- 
2. Nichtdifferentielle Krankheitsfehlklassifikation:

$$\det M_D = (Sp_D + Se_D - 1)^2 > 0 .$$

3. Nichtdifferentielle unabhängige Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit:

$$\det(M_E \cdot M_D) = \det M_E \cdot \det M_D > 0 .$$

Es gibt aber auch Missklassifikationsstrukturen, für die die Invertierbarkeit der zugehörigen Missklassifikationsmatrix selbst dann nicht garantiert ist, wenn die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist:

4. Nichtdifferentielle abhängige Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit:

Die Matrix  $M_E \cdot M_D + COV$  besitzt die Eigenwerte

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= 1 > 0 , \\ \lambda_2 &= Sp_D + Se_D - 1 > 0 , \\ \lambda_3 &= Sp_E + Se_E - 1 > 0 , \\ \lambda_4 &= \sum_{i,j=0}^1 Cov_{ij} + (Sp_D + Se_D - 1) \cdot (Sp_E + Se_E - 1) . \end{aligned}$$

Die ersten drei Eigenwerte  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$  sind stets ungleich 0, wenn wir voraussetzen, dass Expositions- und Krankheitsklassifikation besser als eine Zufallsklassifikation sind.

Der vierte Eigenwert  $\lambda_4$  kann allerdings 0 sein. Ein numerisches Beispiel hierfür ist gegeben durch eine Missklassifikationsstruktur, für die alle vier marginalen Missklassifikationsparameter  $Se_D$ ,  $Sp_D$ ,  $Se_E$  und  $Sp_E$  den Wert 0.6 (somit sind Expositions- und Krankheitsklassifikation besser als eine Zufallsklassifikation), drei der Kovarianzen, etwa  $Cov_{10}$ ,  $Cov_{01}$  und  $Cov_{00}$ , den Wert 0, und die vierte Kovarianz  $Cov_{11}$  den Wert -0.04 haben. In diesem Fall gilt  $\lambda_4 = 0$ , und die Missklassifikationsmatrix ist singulär.

In den in dieser Arbeit näher untersuchten Situationen I-IV, welche Underreporting oder Overreporting der Exposition und Krankheit voraussetzen, ist der vierte Eigenwert gegeben durch:

$$\begin{aligned} \lambda_4 &= Cov_{ij} + P(D' = i | D = i) \cdot P(E' = j | E = j) \\ &= P(D' = i \wedge E' = j | D = i \wedge E = j) . \end{aligned}$$

Die Invertierbarkeit der Missklassifikationsmatrix ist bereits garantiert, wenn die Kovarianz nicht am linken Rand des Intervalls der möglichen Werte liegt (vergleiche Tabelle 3.2) oder die restriktiveren Bedingungen an die Güte der Klassifikation (vergleiche Ungleichungssystem (5.3)) gestellt werden.

Befinden wir uns in der komplexeren  $2 \times 2 \times (K + 1)$  –Situation, so ist die Missklassifikationsmatrix eine quadratische Matrix der Dimension  $2 \cdot 2 \cdot (K + 1)$ .

1. Unter nichtdifferentieller Expositions- oder Krankheitsfehlklassifikation besitzt die Missklassifikationsmatrix die folgende Gestalt (oder kann durch Ähnlichkeitstransformation in eine solche Gestalt übergeführt werden):

$$M = \begin{pmatrix} M_0 & & & & \\ & M_1 & & & 0 \\ & & \ddots & & \\ & & & \ddots & \\ 0 & & & & M_K \end{pmatrix} .$$

Die schichtspezifischen  $4 \times 4$ –Missklassifikationsmatrizen  $M_0, \dots, M_K$  stimmen aufgrund der Nichtdifferentialität überein und bilden die Blöcke entlang der Diagonalen der Matrix, deren sonstige Einträge 0 sind. Damit lässt sich die Determinante berechnen:

$$\det(M) = \prod_{k=0}^K \det(M_k) > 0 ,$$

welche strikt positiv ist, wenn die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist.

Hinter dieser formalen Herleitung der Invertierbarkeit steckt natürlich die Idee, dass die Missklassifikation innerhalb der Kovariablenschichten wie in der  $2 \times 2$ –Situation behandelt werden kann, und die schichtspezifischen Missklassifikationsstrukturen aufgrund der Nichtdifferentialität übereinstimmen.

2. Die zur nichtdifferenziellen Fehlklassifikation einer dichotomen Kovariable gehörige Missklassifikationsmatrix besitzt ebenfalls Diagonalform (oder ist zu solch einer Matrix ähnlich). Auf der Diagonale treten die folgenden (aufgrund der Nichtdifferentialität übereinstimmenden) Matrizen

$$\begin{pmatrix} a_{00} & 1 - a_{11} \\ 1 - a_{00} & a_{11} \end{pmatrix}$$

auf, die sonstigen Einträge sind 0. Sobald die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist, hat man also auch hier Invertierbarkeit.

- 
3. Nichtdifferentielle Fehlklassifikation polytomer Kovariablen kann, auch wenn die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist, eine singuläre Missklassifikationsmatrix besitzen. Dies gilt aber nur für Kovariablen mit mindestens vier Schichten.

Sei nun also  $C$  eine  $K + 1$ -schichtige Kovariable mit Schichten  $0, \dots, K$  und  $K \geq 2$ .

Die Missklassifikationsmatrix

$$M = \begin{pmatrix} a_{00} & a_{01} & \cdots & a_{0K} \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ a_{K0} & a_{K1} & \cdots & a_{KK} \end{pmatrix}$$

enthält die Missklassifikationsparameter

$$a_{ij} = P(C' = i | C = j) .$$

Besser als eine Zufallsklassifikation wollen wir die Klassifikation nennen, wenn die Wahrscheinlichkeit, den Kovariablenstatus  $i$  zu messen, unter den Personen mit tatsächlichem Kovariablenstatus  $i$  am größten ist:

$$a_{ii} > a_{ij} \quad \forall i, j = 0, \dots, K, i \neq j .$$

Die folgende Überlegung zeigt, dass die Missklassifikationsmatrix für dreischichtige Kovariablen stets invertierbar ist, sofern die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist.

Seien

$$a_j = \begin{pmatrix} a_{0j} \\ a_{1j} \\ a_{2j} \end{pmatrix} , \quad j = 0, 1, 2$$

die Spalten der Missklassifikationsmatrix. Sie enthalten jeweils die Information über die Klassifikation bei vorgegebenem tatsächlichem Kovariablenstatus  $j$ . Da die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist, sind sie paarweise disjunkt.

Nehmen wir nun an, die Missklassifikationsmatrix wäre singulär. Dann sind die Spalten linear abhängig, und es existiert eine nicht-triviale Linearkombination der Spalten zur 0:

$$\exists \begin{pmatrix} \lambda_0 \\ \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^3 \setminus \{0\} : \sum_{j=0}^2 \lambda_j \cdot a_j = 0 .$$

Man überlegt sich leicht, dass die Spalten paarweise linear unabhängig sein müssen, so dass sogar davon ausgegangen werden kann, dass alle  $\lambda_j$  ungleich 0 sind. Somit lässt sich also etwa die erste Spalte als Linearkombination der beiden anderen darstellen:

$$\exists \mu_1, \mu_2 \in \mathbb{R} \setminus \{0\} : a_0 = \sum_{j=1}^2 \mu_j \cdot a_j .$$

Da die Spaltensummen 1 sind, folgt:

$$\mu := \mu_1 = 1 - \mu_2 ,$$

und somit

$$a_0 = \mu \cdot a_1 + (1 - \mu) \cdot a_2 . \tag{7.1}$$

Nun verwenden wir nochmals, dass die Klassifikation besser als die Zufallsklassifikation ist. Zunächst folgt aus  $a_{11} > \text{Max}[a_{10}, a_{12}]$  und  $a_{22} > \text{Max}[a_{20}, a_{21}]$  und Gleichung (7.1), dass  $\mu \in ]0, 1[$ , also ist  $a_0$  eine echte Konvexkombination aus  $a_1$  und  $a_2$ . Dies führt aber zu einem Widerspruch in Gleichung (7.1), da  $a_{00} > \text{Max}[a_{01}, a_{02}]$ .

Für Kovariablen mit mehr als drei Schichten, kann die Missklassifikationsmatrix allerdings singulär werden. Als Beispiel für eine vierschichtige Kovariable können wir das Beispiel heranziehen, welches schon als Beispiel einer singulären Missklassifikationsmatrix für die nichtdifferenzielle, abhängige Fehlklassifikation diente:

$$M = \begin{pmatrix} 0.32 & 0.24 & 0.24 & 0.16 \\ 0.28 & 0.36 & 0.16 & 0.24 \\ 0.28 & 0.16 & 0.36 & 0.24 \\ 0.12 & 0.24 & 0.24 & 0.36 \end{pmatrix} .$$



---

Beispiele für zu Kovariablen mit mehr als vier Schichten gehörige singuläre Matrizen erhält man, indem man etwa Missklassifikation nur unter vier Schichten wie oben zulässt.

Alles in allem sind es Ausnahmesituationen, in denen die Missklassifikationsmatrizen nicht invertierbar sind.

Bei Kenntnis der Missklassifikationsparameter aus externen oder internen Validierungsstudien kann ein korrigierter Schätzer des attributablen Risikos berechnet werden.

Liegen keine konkreten Angaben über die Missklassifikationsparameter vor, so lässt sich die Robustheit der in einer Studie erhaltenen Schätzer für epidemiologische Risikomaße im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse überprüfen: Um zu sehen wie stark die Ergebnisse durch mögliche Missklassifikation beeinflusst werden, kann durch Annahme verschiedener Missklassifikationsszenarien ein Spektrum an korrigierten Schätzern berechnet werden. Die Sensitivitätsanalyse findet nicht nur in der Missklassifikationsanalyse ihre Anwendung, sondern kann auch für andere Problemstellungen wie etwa zur Beurteilung des potentiellen Einflusses eines nicht erfassten Confounders verwendet werden.

Natürlich können und müssen zu den korrigierten Punktschätzern auch korrigierte Konfidenzintervalle konstruiert werden.

# Kapitel 8

## Resume und Ausblick

Immer wenn Messfehler in epidemiologischen Studien unvermeidbar sind, ist es wichtig, Ausmaß und Richtung der durch Missklassifikation hervorgerufenen Verzerrungen in epidemiologischen Effektmaßen sorgfältig zu analysieren, um die Validität der erhaltenen Schätzer beurteilen zu können. Zu solchen Effektmaßen zählen sowohl das relative Risiko als auch das attributable Risiko.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten erstmals für ein breites Spektrum an Missklassifikationsstrukturen die Auswirkungen nichtdifferentieller Missklassifikation auf das attributable Risiko hergeleitet werden. Zu diesem Zweck wurde ein flexibler matrix-basierter Ansatz entwickelt, welcher sich als hilfreiches methodisches Instrument für die Analyse einer Vielzahl von Missklassifikationsstrukturen erwies: auf simple Strukturen aufbauend ergaben sich jeweils komplexere Strukturen.

Zunächst zeigte sich, dass in der  $2 \times 2$ -Situation die Auswirkungen von Missklassifikationen auf das attributable Risiko mit den aus der Literatur bekannten Auswirkungen auf das relative Risiko für einfache Missklassifikationsstrukturen, welche durch Nichtdifferentialität und Unabhängigkeit gekennzeichnet sind, weitgehend übereinstimmen. Beide Risikomaße sind zur Null hin verzerrt, sofern die Klassifikation besser als eine Zufallsklassifikation ist, was stets gefordert wurde. Zur einzigen Ausnahme kommt es bei perfekter Sensitivität der Expositionsklassifikation oder/und perfekter Spezifität der Krankheitsklassifikation, das attributable Risiko ist in diesen Modellsituationen unverzerrt, das relative Risiko unverzerrt oder zur Null hin verzerrt. Es traten also keine Unterschiede in der Verzerrungsrichtung auf, während quantitative Unterschiede im Ausmaß der Verzerrung aufgrund algebraischer Unterschiede in den beiden Risikomaßen zu erwarten waren.

Die Vorstellung, nichtdifferenzielle Missklassifikation könne epidemiologische Risikomaße lediglich zur Null hin verzerren, wurde bereits in Arbeiten, welche sich auf das relative Risiko konzentrierten, widerlegt (Brenner, Savitz & Gefeller, 1993; Chavance, Dellatolas & Lellouch, 1992; Kristensen, 1992). Unter der durchaus realistischen Annahme abhängiger Klassifikationsfehler ist eine Verzerrung weg von der

---

Null oder Effektumkehr auch dann möglich, wenn die Missklassifikation die Voraussetzung der Nichtdifferentialität erfüllt. Wir konnten nun zeigen, dass das gleiche für das attributable Risiko gilt. Darüber hinaus fanden wir qualitativ unterschiedliche Verzerrungen in den beiden Risikomaßen. So konnten Situationen identifiziert werden, in denen das eine Maß zur Null hin, und das andere weg von der Null verzerrt ist. Zur Veranschaulichung der Auswirkungen nichtdifferentieller abhängiger Fehlklassifikation wurden Modellsituationen gewählt, die sowohl in der Expositions- als auch Krankheitsklassifikation sogenanntes Under- oder Overreporting (Chavance, Dellatolas & Lellouch, 1992) voraussetzen. Diese Einschränkung auf Missklassifikationsstrukturen, welche Situationen widerspiegeln, in denen Klassifikationsfehler für einige Personengruppen ausgeschlossen sind, ermöglichte eine detaillierte Analyse. Die Abhängigkeitsstruktur der Klassifikationsfehler konnte in diesen Situationen durch einen einzigen Parameter, die Kovarianz, beschrieben werden. Die analytisch berechenbaren kritischen Kovarianzen 1. und 2. Art bezeichnen die Werte innerhalb des Spektrums der möglichen Werte dieses Parameters, für welche sich die Richtung der Verzerrung ändert. Es konnten Bedingungen angegeben werden, unter denen eine Verzerrung weg von der Null oder Effektumkehr überhaupt möglich sind. Zudem wurden die kritischen Kovarianzen für verschiedene numerische Szenarien tabelliert. Natürlich kann der in dieser Arbeit beschriebene matrix-basierte Ansatz durchaus in allen anderen Situationen nichtdifferentieller abhängiger Missklassifikation angewendet werden. Die beschriebenen Effekte werden sich auch dort wiederfinden.

Die nichtdifferenzielle Fehlklassifikation einer dichotomen Kovariable führt beim attributablen Risiko zu vergleichbaren Effekten wie beim relativen Risiko. Adjustierung bezüglich einer nichtdifferenziell fehlklassifizierten dichotomen Kovariable erzeugt lediglich partiell adjustierte Risikomaße. Der verbleibende Grad an Adjustierung wird durch den Parameter des „Per Cent Adjustment“ quantifiziert. Für das attributable Risiko konnten wir diesen als Funktion der Missklassifikationsparameter und der Kovariablenverteilung unter Nicht-Exponierten herleiten. Wie beim relativen Risiko zeigte sich auch hier, dass die nichtdifferenzielle Fehlklassifikation einer dichotomen Kovariable den Grad der Adjustierung stark einschränkt.

Für mehrschichtige Kovariablen konnte anhand zweier Beispiele, einem hypothetischen und einem empirischen, gezeigt werden, dass es wie beim relativen Risiko nicht nur zu partieller Adjustierung, sondern auch zu Überadjustierung oder einem Risikomaß, welches schlechter als das rohe Maß ist, kommen kann. Die Verzerrungsrichtungen der beiden Risikomaße müssen nicht übereinstimmen.

Die Resultate dieser Arbeit verdeutlichen, dass es aufgrund der algebraischen Unterschiede zwischen relativem Risiko und attributablen Risiko unumgänglich ist, die methodischen Überlegungen, die sich bisher vor allem auf das relative Risiko konzentrierten, für das attributable Risiko neu durchzuführen. Die Ähnlichkeit der Ergebnisse für simple Missklassifikationsstrukturen rechtfertigt keineswegs die leichtfertige Übertragung von bekannten Ergebnissen zu Missklassifikationseffekten im Kontext des relativen Risikos auf andere epidemiologische Risikomaße, welche

häufig in der Diskussion von Studienergebnissen zu finden ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die Notwendigkeit einer die spezielle Missklassifikationsstruktur berücksichtigenden Analyse der Auswirkungen von Klassifikationsfehlern in Exposition, Krankheit oder/und Kovariablen auf die Schätzung des attributablen Risikos. Hierfür kann das in dieser Arbeit bereit gestellte methodische Instrumentarium verwendet werden.

Ein weiterer wichtiger Vorteil des im Rahmen dieser Arbeit verwendeten matrix-basierten Ansatzes ist seine direkte Anwendbarkeit in matrix-basierten Korrekturverfahren.

Was aber bedeuten diese Ergebnisse in der Praxis für den Epidemiologen? Zum einen kann die unreflektierte Übertragung der Ergebnisse vom relativen Risiko auf das attributable Risiko, was im simplen Modell der nichtdifferentialen (unabhängigen) Missklassifikation von Exposition oder/und Krankheit zumindest im qualitativen Sinne korrekt ist, in komplexeren Modellen ernstzunehmende Fehler mit sich bringen. Zum anderen können epidemiologische Risikomaße in komplexeren Modellen auch von der Null weg oder über die Null hinaus verzerrt sein, das gemessene Risikomaß kann also größer als das tatsächliche sein, oder aber es kann ein entgegengesetzter Effekt beobachtet werden. Gemessene Effekte können also insbesondere nicht nur abgeschwächt, sondern auch verstärkt sein. In manchen Situationen können gemessene Effekte zum Beispiel auch gänzlich durch Missklassifikation erklärt werden. Die beste Lösung ist, Missklassifikationen von vornherein auszuschließen bzw. weitestgehend zu minimieren. Ist dies nicht möglich, so sollte zunächst genau überlegt werden, welche Missklassifikationsstruktur vorliegt, ob also etwa die Annahme der Nichtdifferentialität und/oder Unabhängigkeit gerechtfertigt ist. Korrekturverfahren sollten zur Herleitung korrigierter Punkt- und Intervallschätzer verwendet werden.

In zukünftigen Analysen sollte auch versucht werden, andere Varianten des attributablen Risikos, wie zum Beispiel die in Abschnitt 2.3 vorgestellten, auf ihr Verhalten unter Missklassifikation zu untersuchen. Erste Überlegungen zeigen, dass nichtdifferentialer Fehlklassifikation des Krankheitsstatus die Eigenschaft besitzt, die im Kontext der Risikopartialisierung auftretenden Parameter – das gemeinsame attributable Risiko, das sequentielle attributable Risiko und das partielle attributable Risiko – alle um den gleichen Faktor zu verzerren. Dies ist durchaus von Vorteil, wenn es um den Vergleich der Verursachungsverantwortung mehrerer Expositionsfaktoren geht. Nichtdifferentialer Fehlklassifikation des Expositionsstatus verursacht hingegen wesentlich unangenehmere Konsequenzen auf die Schätzung dieser Parameter. In den Arbeiten von Hsieh (1991) und Hsieh & Walter (1988) wurden bereits die Auswirkungen nichtdifferentialer Fehlklassifikation von Exposition oder Krankheit auf die „Prevented Fraction“ besprochen, die Auswirkungen komplexerer Missklassifikationsstrukturen könnten darauf aufbauend analysiert werden.

# Literaturverzeichnis

- [1] Armstrong BG. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures. *Occup Environ Med* 1998; 55(10):651–6.
- [2] Assakul K, Proctor CH. Testing independence in two-way contingency tables with data subject to misclassification. *Psychometrika* 1967; 32(1):67–76.
- [3] Barron BA. The effects of misclassification on the estimation of relative risk. *Biometrics* 1977; 33(2):414–8.
- [4] Benichou J. Methods of adjustment for estimating the attributable risk in case-control studies: a review. *Stat Med* 1991; 10(11):1753–73.
- [5] Benichou J. A review of adjusted estimators of attributable risk. *Stat Methods Med Res* 2001; 10(3):195–216.
- [6] Blettner M, Wahrendorf J. What does an observed relative risk convey about possible misclassification? *Methods Inf Med* 1984; 23(1):37–40.
- [7] Brenner H. Use and limitations of dual measurements in correcting for nondifferential exposure misclassification. *Epidemiology* 1992; 3(3):216–22.
- [8] Brenner H. Bias due to non-differential misclassification of polytomous confounders. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(1):57–63.
- [9] Brenner H. Correcting for exposure misclassification using an alloyed gold standard. *Epidemiology* 1996; 7(4):406–10.
- [10] Brenner H. A potential pitfall in control of covariates in epidemiologic studies. *Epidemiology* 1998; 9(1):68–71.
- [11] Brenner H, Gefeller O. Use of the positive predictive value to correct for disease misclassification in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1993; 138(11):1007–15.
- [12] Brenner H, Savitz DA. The effects of sensitivity and specificity of case selection on validity, sample size, precision, and power in hospital-based case-control studies. *Am J Epidemiol* 1990; 132(1):181–92.

- [13] Brenner H, Savitz DA, Gefeller O. The effects of joint misclassification of exposure and disease on epidemiologic measures of association. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(10):1195–202.
- [14] Bross IDJ. Misclassification in  $2 \times 2$ -tables. *Biometrics* 1954; 10:478–86.
- [15] Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985; 122(5):904–14.
- [16] Chavance M, Dellatolas G, Lellouch J. Correlated nondifferential misclassifications of disease and exposure: application to a cross-sectional study of the relation between handedness and immune disorders. *Int J Epidemiol* 1992; 21(3):537–46.
- [17] Chen TT. A review of methods for misclassified categorical data in epidemiology. *Stat Med* 1989; 8(9):1095–106.
- [18] Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, Holbrook RH. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol* 1977; 105(5):488–95.
- [19] Coughlin SS, Benichou J, Weed DL. Attributable risk estimation in case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994; 16(1):51–64.
- [20] Cox B, Elwood JM. The effect on the stratum-specific odds ratios of nondifferential misclassification of a dichotomous covariate. *Am J Epidemiol* 1991; 133(2):202–7.
- [21] Dosemeci M, Wacholder S, Lubin JH. Does nondifferential misclassification of exposure always bias a true effect toward the null value? *Am J Epidemiol* 1990; 132(4):746–8.
- [22] Eide GE, Gefeller O. Sequential and average attributable fractions as aids in the selection of preventive strategies. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(5):645–55.
- [23] Eide GE, Heuch I. Attributable fractions: fundamental concepts and their visualization. *Stat Methods Med Res* 2001; 10(3):159–93.
- [24] Flegal KM, Brownie C, Haas JD. The effects of exposure misclassification on estimates of relative risk. *Am J Epidemiol* 1986; 123(4):736–51.
- [25] Gefeller O. An annotated bibliography on the attributable risk. *Biom J* 1992a; 34(8):1007–12.
- [26] Gefeller O. Comparison of adjusted attributable risk estimators. *Stat Med* 1992b; 11(16):2083–91.
- [27] Gefeller O. The concept of attributable risk in epidemiology: yesterday, today and tomorrow. *Stat Methods Med Res* 2001; 10(3):157–8.

- [28] Gefeller O, Eide GE. The attributable fraction of the combined effect of two risk factors. *Int J Epidemiol* 1992; 21(4):819–20.
- [29] Gefeller O, Eide GE. Methods of adjustment for estimating the attributable risk in case–control studies: a review. *Stat Med* 1993; 12(1):91–6.
- [30] Gefeller O, Land M, Eide GE. Averaging attributable fractions in the multifactorial situation: assumptions and interpretation. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(5):437–41.
- [31] Green MS. Use of predictive value to adjust relative risk estimates biased by misclassification of outcome status. *Am J Epidemiol* 1983; 117(1):98–105.
- [32] Greenland S. The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol* 1980; 112(4):564–9.
- [33] Greenland S. The effect of misclassification in matched–pair case–control studies. *Am J Epidemiol* 1982; 116(2):402–6.
- [34] Greenland S. Statistical uncertainty due to misclassification: implications for validation substudies. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(12):1167–74.
- [35] Greenland S. On correcting for misclassification in twin studies and other matched–pair studies. *Stat Med* 1989; 8(7):825–9.
- [36] Greenland S. Basic methods of sensitivity analysis and external adjustment. In: Rothman KJ, Greenland S (Hrsg.): *Modern Epidemiology*, Lippincott–Raven Publishers, Philadelphia, 1998: 343–57.
- [37] Greenland S. Attributable fractions: bias from broad definition of exposure. *Epidemiology* 2001; 12(5):518–20.
- [38] Greenland S, Kleinbaum DG. Correcting for misclassification in two–way tables and matched–pair studies. *Int J Epidemiol* 1983; 12(1):93–7.
- [39] Greenland S, Robins JM. Confounding and misclassification. *Am J Epidemiol* 1985; 122(3):495–506.
- [40] Greenland S, Robins JM. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988; 128(6):1185–97.
- [41] Holcroft CA, Spiegelman D. Design of validation studies for estimating the odds ratio of exposure–disease relationships when exposure is misclassified. *Biometrics* 1999; 55(4):1193–201.
- [42] Kristensen P. Bias from nondifferential but dependent misclassification of exposure and outcome. *Epidemiology* 1992; 3(3):210–5.

- [43] Hsieh CC. The effect of non-differential outcome misclassification on estimates of the attributable and prevented fraction. *Stat Med* 1991; 10(3):361–73.
- [44] Hsieh CC, Walter SD. The effect of non-differential exposure misclassification on estimates of the attributable and prevented fraction. *Stat Med* 1988; 7(10):1073–85.
- [45] Land M. Partialisierungsverfahren zur multifaktoriellen Risikoattribution in der Epidemiologie. Dissertation, Universität Dortmund, Fachbereich Statistik, 1999.
- [46] Land M, Gefeller O. A game-theoretic approach to partitioning attributable risks in epidemiology. *Biom J* 1997; 39(7), 777–92.
- [47] Land M, Vogel C, Gefeller O. Partitioning methods for multifactorial risk attribution. *Stat Methods Med Res* 2001a; 10(3):217–30.
- [48] Land M, Vogel C, Gefeller O. A multifactorial variant of the attributable risk for groups of exposure variables. *Biom. J.* 2001b; 43(4):461–81.
- [49] Levin ML. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Internationalis Contra Cancrum* 1953; 9:531–41.
- [50] Marshall JR. The use of dual or multiple reports in epidemiologic studies. *Stat Med* 1989; 8(9):1041–9.
- [51] Marshall RJ. Validation study methods for estimating exposure proportions and odds ratios with misclassified data. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(9):941–7.
- [52] Marshall RJ. Confounder prevalence and stratum-specific relative risks: implications for misclassified and missing confounders. *Epidemiology* 1994; 5(4):439–42.
- [53] Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974; 99(5):325–32.
- [54] Pfahlberg A, Gefeller O, Uter W. Reporting of attributable risk in epidemiologic studies. *Epidemiology* 2001; 12(4):474–5.
- [55] Quade D, Lachenbruch PA, Whaley FS, McClish DK, Haley RW. Effects of misclassifications on statistical inferences in epidemiology. *Am J Epidemiol* 1980; 111(5):503–15.
- [56] Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998; 88(1):15–9.
- [57] Savitz DA, Baron AE. Estimating and correcting for confounder misclassification. *Am J Epidemiol* 1989; 129(5):1062–71.



- [58] Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med* 1994; 51(12):804–11.
- [59] Thürigen D, Spiegelman D, Blettner M, Heuer C, Brenner H. Measurement error correction using validation data: a review of methods and their applicability in case–control studies. *Stat Methods Med Res* 2000; 9(5):447–74.
- [60] Tzonou A, Kaldor J, Smith PG, Day NE, Trichopoulos D. Misclassification in case–control studies with two dichotomous risk factors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1986; 34(1):10–7.
- [61] Uter W, Pfahlberg A. The application of methods to quantify attributable risk in medical practice. *Stat Methods Med Res* 2001; 10(3):231–7.
- [62] Vogel C, Gefeller O. The effects of simultaneous misclassification on the attributable risk. In: Schwaiger M, Opitz O (Hrsg.): *Studies in Classification, Data Analysis, and Knowledge Organization, Proceedings der 25. Tagung der GfKI*; München: Springer 2001 (im Druck).
- [63] Vogel C, Gefeller O. Implications of nondifferential misclassification on estimates of attributable risk. *Methods Inf Med* 2002 (im Druck).
- [64] Vogel C, Land M, Gefeller O. Effects of independent non–differential misclassification on the attributable risk. In: Gaul W, Ritter G (Hrsg.): *Studies in Classification, Data Analysis, and Knowledge Organization, Proceedings der 24. Tagung der GfKI*; Passau: Springer 2002; 515–522.
- [65] Wacholder S, Dosemeci M, Lubin JH. Blind assignment of exposure does not always prevent differential misclassification. *Am J Epidemiol* 1991; 134(4):433–7.
- [66] Wacholder S, Armstrong B, Hartge P. Validation studies using an alloyed gold standard. *Am J Epidemiol* 1993; 137(11):1251–8.
- [67] Wacholder S, Benichou J, Heineman EF, Hartge P, Hoover RN. Attributable risk: advantages of a broad definition of exposure. *Am J Epidemiol* 1994; 140(4):303–9.
- [68] Walker AM, Lanes SF. Misclassification of covariates. *Stat Med* 1991; 10(8):1181–96.
- [69] Walter SD. The estimation and interpretation of attributable risk in health research. *Biometrics* 1976; 32(4):829–49.
- [70] Walter SD. Calculation of attributable risks from epidemiological data. *Int J Epidemiol* 1978; 7(2):175–82.

- [71] Walter SD. Prevention for multifactorial diseases. *Am J Epidemiol* 1980; 112(3):409–16.
- [72] Walter SD. Effects of interaction, confounding and observational error on attributable risk estimation. *Am J Epidemiol* 1983; 117(5):598–604.
- [73] Walter SD. Attributable risk in practice. *Am J Epidemiol* 1998; 148(5):411–3.
- [74] Weinkam JJ, Rosenbaum WL, Sterling TD. Recovering true risks when multilevel exposure and covariables are both misclassified. *Am J Epidemiol* 1999; 150(8):886–91.
- [75] Whittemore AS. Statistical methods for estimating attributable risk from retrospective data. *Stat Med* 1982; 1(3):229–43.
- [76] Whittemore AS. Estimating attributable risk from case–control studies. *Am J Epidemiol* 1983; 117(1):76–85.
- [77] Willett W. An overview of issues related to the correction of non–differential exposure measurement error in epidemiologic studies. *Stat Med* 1989; 8(9):1031–40.
- [78] Wilson PD, Loffredo CA, Correa–Villasenor A, Ferencz C. Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol* 1998; 148(5):414–23.

# Tabellenverzeichnis

2.1	Vergleich zwischen adjustiertem attributabilem Risiko, Extra AR und partiellem attributabilem Risiko für zwei Expositionen $E_1$ und $E_2$ . . .	16
3.1	Nichtdifferentielle abhängige Missklassifikation von Exposition und Krankheit: Klassifikationstabelle in der Gruppe mit tatsächlichem Krankheitsstatus $i$ und Expositionsstatus $j$ . . . . .	21
3.2	Minimal und maximal mögliche Werte der Kovarianzen . . . . .	22
5.1	Situation I: Kritische Kovarianzen 2.Art . . . . .	51
5.2	Situation I: Kritische Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko . . . . .	53
5.3	Situation II: Kritische Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko . . . . .	57
5.4	Situation II: Kritische Kovarianzen 2.Art . . . . .	58
5.5	Situation III: Kritische Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko . . . . .	66
5.6	Situation III: Kritische Kovarianzen 2.Art . . . . .	68
5.7	Situation IV: Kritische Kovarianzen 1.Art für das relative Risiko und attributable Risiko . . . . .	72
5.8	Situation IV: Kritische Kovarianzen 2.Art . . . . .	74
6.1	Hypothetisches numerisches Beispiel einer Kohortenstudie: Verteilung der Studienteilnehmer nach Erkrankungs-, Expositions- und Kovariablenstatus . . . . .	83
6.2	Auswirkungen der Kovariablensimplifikation auf die Schätzung des attributablen Risikos im hypothetischen numerischen Beispiel . . . . .	85
6.3	Auswirkungen der Kovariablensimplifikation auf die Schätzung des relativen Risikos im hypothetischen numerischen Beispiel . . . . .	86

## TABELLENVERZEICHNIS

---

6.4	Empirisches Beispiel einer Fall–Kontroll–Studie: Verteilung der Studienteilnehmer nach Auftreten eines Mesothelioms, Ausmaß der Asbestexposition und familiärer Disposition . . . . .	88
6.5	Auswirkungen der Kovariablensimplifikation auf die Schätzung des attributablen Risikos im empirischen numerischen Beispiel . . . . .	89
6.6	Auswirkungen der Kovariablensimplifikation auf die Schätzung der Odds Ratio im empirischen numerischen Beispiel . . . . .	92

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Attributables Risiko als Funktion des relativen Risikos und der Expositionswahrscheinlichkeit . . . . .	9
4.1	Durch nichtdifferentielle Expositionsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Sensitivität bei vorgegebener Spezifität von 0.9 und Expositionswahrscheinlichkeit von 0.5 . . . . .	30
4.2	Durch nichtdifferentielle Expositionsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Spezifität bei vorgegebener Sensitivität von 0.9 und Expositionswahrscheinlichkeit von 0.5 . . . . .	30
4.3	Durch nichtdifferentielle Expositionsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Expositionswahrscheinlichkeit bei vorgegebener Sensitivität und Spezifität von 0.9 . . . . .	31
4.4	Durch nichtdifferentielle Krankheitsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Sensitivität bei vorgegebener Spezifität von 0.9 und Erkrankungswahrscheinlichkeit von 0.5 . . . . .	32
4.5	Durch nichtdifferentielle Krankheitsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Spezifität bei vorgegebener Sensitivität von 0.9 und Erkrankungswahrscheinlichkeit von 0.5 . . . . .	32
4.6	Durch nichtdifferentielle Krankheitsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Erkrankungswahrscheinlichkeit bei vorgegebener Sensitivität und Spezifität von 0.9 . . . . .	33
4.7	Schematische Darstellung der schrittweisen Berechnung der Effekte der nichtdifferentiellen unabhängigen Fehlklassifikation von Exposition und Krankheit auf das attributable Risiko; im ersten Schritt wird die Expositionsfehlklassifikation berücksichtigt, im zweiten die Krankheitsfehlklassifikation . . . . .	35

4.8	Durch nichtdifferentielle unabhängige Expositions- und Krankheitsfehlklassifikation verursachter relativer Bias als Funktion der Expositions- und Erkrankungswahrscheinlichkeit bei vorgegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten der Expositions- und Krankheitsklassifikation von 0.9 . . . . .	37
5.1	Situation I: Gemessenes attributables Risiko als Funktion von $Cov_{11}$ bei vorgegebenem relativem Risiko von 5, Expositions-wahrscheinlichkeit von 0.5 und übereinstimmenden Sensitivitäten der Expositions- und Krankheitsklassifikation von 0.8 . . . . .	45
5.2	Situation I: Gemessenes relatives Risiko als Funktion von $Cov_{11}$ bei vorgegebenem relativen Risiko von 5, Expositions-wahrscheinlichkeit von 0.5 und übereinstimmenden Sensitivitäten der Expositions- und Krankheitsklassifikation von 0.8 . . . . .	46
5.3	Geometrische Herleitung der kritischen Kovarianz 1.Art für das attributable Risiko aus der kritischen Kovarianz 2.Art an einem Beispiel der Situation I; dargestellt ist das gemessene attributable Risiko als Funktion von $Cov_{11}$ für ein relatives Risiko von 2, eine Expositions-wahrscheinlichkeit von 0.9 und übereinstimmende Sensitivitäten der Expositions- und Krankheitsklassifikation von 0.8 . . . . .	47
6.1	Per Cent Adjustment als Funktion von $P(C = 1 E = 0)$ bei vorgegebenen Missklassifikationsparametern, welche zwischen 0.7 und 0.9 variieren . . . . .	80