

# Kapitel 4

## Auswertung der Studien

### 4.1 Ohne Heterogenität (Homogenitätsfall)

In diesem Abschnitt wird vorerst nur der Homogenitätsfall betrachtet. Somit gibt es nur einen zu schätzenden Parameter pro Modell. In der Tabelle (4.1) sind die Ergebnisse von der Schätzung des Relativen Risikos aller hier betrachteten multizentrischen Studien abgebildet. Die Unterschiede zwischen den drei Modellen sind gering. In 9 von 13 Studien liegt die Schätzung des Relativen Risikos mittels ND-Ansatz näher beim Nulleffekt als bei den anderen beiden Modellen. In den multizentrischen Studien 1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 1.11, 1.12 und 1.13 tritt sogar eine Reihenfolge in Richtung Nulleffekt auf. Am weitesten vom Nulleffekt entfernt ist der Schätzer des ML-Modells. Der Schätzer des PL-Modells liegt dagegen immer zwischen den Werten der anderen beiden Modelle.

### 4.2 Mit unbeobachteter Heterogenität

Wenn die Effektheterogenität berücksichtigt wird, sind weit mehr Parameter zu schätzen. Dazu wird jede Studie einzeln analysiert. Das Relative Risiko wird mit dem gEMGFU (3.6.2) geschätzt. Die Ergebnisse werden in Tabellenform dargestellt. In jeder Tabelle sind die Zwischenergebnisse jeweils nach einer Mischungskomponente, mit zwei Mischungskomponenten und die Schätzung nach dem BIC- und nach dem NPMLE-Kriterium abgebildet. Weiterhin sind zu jedem Modell sowohl das Relative Risiko, das Gewicht der Komponente und die Anzahl der zur Komponente gehörenden Zentren als auch der Log-Likelihood, das Maximum der Gradientenfunktion und das BIC-Kriterium angegeben. Die drei Modelle sind hier vergleichbar in der Anzahl der geschätzten Mischungskomponenten, in der Zentrenzugehörigkeit und in der Effektschätzung.

Tabelle 4.1: Schätzung des Relativen Risikos im Homogenitätsfall (NDM=Normalverteilungs-Modell, PLM=Profil-Likelihood-Modell, MLM=Multi-Level-Modell)

Daten	$\theta_{NDM}$	$\theta_{PLM}$	$\theta_{MLM}$
Tabelle 1	0.792007	0.791191	0.791032
Tabelle 2	0.508613	0.473867	0.467574
Tabelle 3	0.737044	0.712631	0.714230
Tabelle 4	0.834828	0.902980	0.973232
Tabelle 5	7.702793	8.411879	7.673077
Tabelle 6	0.751838	0.742881	0.742111
Tabelle 7	0.427455	0.421663	0.381264
Tabelle 8	0.905399	0.901852	0.894720
Tabelle 9	0.968171	0.971608	1.077710
Tabelle 10	0.734352	0.727809	0.742689
Tabelle 11	0.836876	0.835719	0.826971
Tabelle 12	1.521802	1.565594	1.679105
Tabelle 13	0.423938	0.403054	0.399119

### 4.2.1 Beta-Blocker Studie

Aitkin [2] verwendet diese Studie in seiner Publikation und nutzt zur Schätzung des Behandlungseffekts ein ML-Modell. Dabei wird zunächst ein Modell mit einem feststehenden Behandlungseffekt und mit einem zufälligen Intercept-Parameter berechnet. Danach ermittelt er das vollständige Modell mit zufälligen Behandlungs- und Intercept-Parametern. Die Differenz der Standardabweichung zwischen den Modellen ist gering. Aitkin schlussfolgert, dass die Schwankung im Behandlungseffekt nicht besonders groß sein kann. Mit anderen Worten, es liegt Homogenität im Relativen Risiko vor. Die Ergebnisse (siehe Tabelle 4.2) des PL- und des ND-Ansatzes sprechen für Aitkins Annahme. Im Gegensatz zum BIC-Kriterium, das nur eine Komponente in beiden Modellen schätzt, findet das NPMLE-Kriterium zwei Mischungskomponenten. In beiden Modellen gehört nur das 14. Zentrum zur zweiten Komponente. Die erste Komponente schätzt einen positiven Behandlungseffekt. Das heißt, die Sterblichkeit nach einem Herzinfarkt kann durch die Behandlung mit Beta-Blockern gesenkt werden. Die zweite Mischungskomponente schätzt dagegen eine negative Behandlungswirkung, also eine Erhöhung der Sterblichkeit nach einem Herzinfarkt durch Beta-Blocker-Applikation. Mit dem BIC-Kriterium werden im ML-Modell (Tabelle 4.3) fünf Mischungskomponenten geschätzt, wobei 4 Komponenten eine positive und die 5. Komponente eine negative Therapiewirkung schätzen. Wie im PL- und im ND-Ansatz

Tabelle 4.2: Ergebnisse der Beta-Blocker-Studie anhand des Profil-Likelihood- und Normalverteilungsansatzes (H entspricht der Anzahl der Zentren, die zu der jeweiligen Komponente zugeordnet sind).

Profil-Likelihoodansatz			Normalverteilungsansatz		
Komp.	1.		Komp.	1.	
$\theta$	.791191		$\theta$	.792007	
$q$	1.000000		$q$	1.000000	
H	22		H	22	
Log-L.=	-121.752565		Log-L.=	-3.378254	
max $GF$ =	1.557780		max $GF$ =	1.716050	
BIC=	-246.596173		BIC=	-9.847550	
Komp.	1.	2.	Komp.	1.	2.
$\theta$	.768500	1.128979	$\theta$	.768388	1.121695
$q$	.905409	.094591	$q$	.898392	.101608
H	21	1	H	21	1
Log-L.=	-121.366906		Log-L.=	-2.897769	
max $GF$ =	1.000000		max $GF$ =	1.000000	
BIC=	-252.006939		BIC=	-15.068665	

zählt auch im ML-Modell nur das 14. Zentrum zu einer Komponente mit negativer Behandlungswirkung. Das NPML-Kriterium schätzt 8 Mischungskomponenten, wovon zwei einen negativen Behandlungseffekt schätzen. Darunter fallen die 7. Komponente ohne ein zugeordnetes Zentrum und die 5. Komponente mit dem 14. und dem 18. Zentrum. Alle anderen Zentren werden den Komponenten mit Behandlungserfolg zugewiesen. Bei den Komponenten 1, 2, 3, 4, 6 und 8 liegt das geschätzte RR im Intervall von [0.617;0.876]. Dieses recht schmale Intervall deutet auf Effekthomogenität in den speziellen Komponenten hin. Hier hat nur die Baselineheterogenität zur Bildung der 6 Komponenten geführt.

### 4.2.2 Studie über Infektion der Atemwege

Diese Studie wird als erstes Beispiel bei Turner [33] verwendet. Turner berechnet den Behandlungseffekt mit Hilfe verschiedener Modelle. Der erste Ansatz geht von der Existenz eines wahren Behandlungseffektes aus, der in allen Zentren gleich ist. Eine andere Herangehensweise ist durch die traditionellen Zufallseffektmodelle gegeben, welche davon ausgehen, dass der wahre Effekt zufällig zwischen den Zentren schwankt. Der zufällige Effektschätzer unterscheidet sich deutlich vom festen Effektschätzer, was nach Turner auf Heterogenität im Behandlungseffekt schließen lässt. In der Tabelle 4.4 sind die Er-

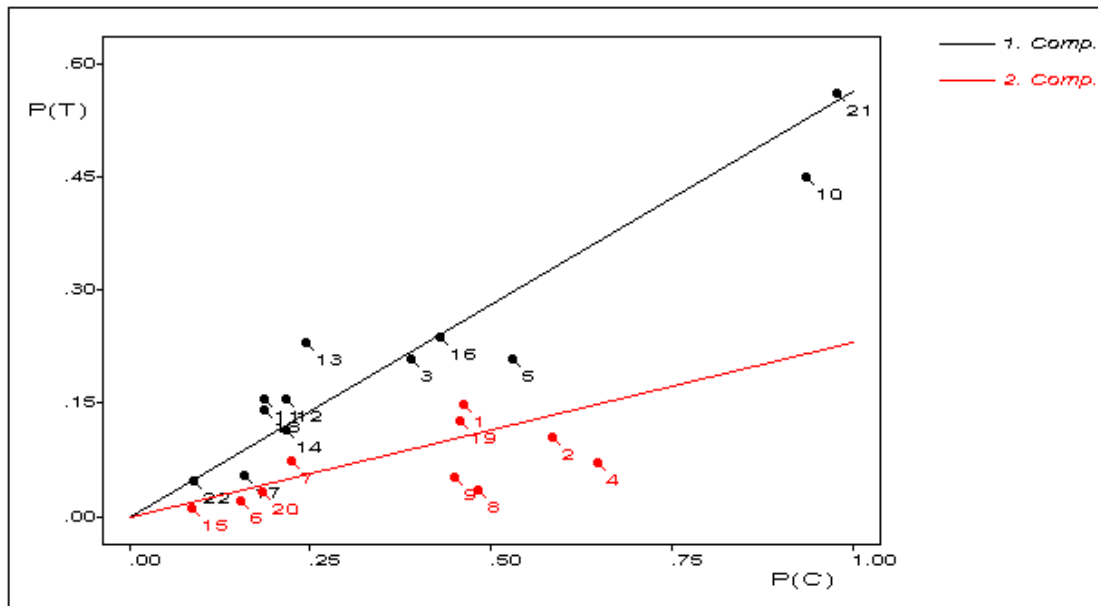


Abbildung 4.1: Zentrenzugehörigkeit bei der Atemwegsstudie mit zwei Mischungskomponenten (Profil-Likelihood-Ansatz). Die Zahlen neben den Punkten geben das Zentrum an.

gebnisse vom PL- und vom ND-Ansatz abgebildet. Im PL-Ansatz schätzen beide Abbruchkriterien dasselbe Modell mit zwei Mischungskomponenten. Im ND-Ansatz schätzt das BIC-Kriterium nur eine Komponente und das NPMLE-Kriterium zwei. Die Ergebnisse im Zweikomponentenmodell beider Ansätze unterscheiden sich erst nach der ersten Kommastelle. Die Abbildung 4.1 für den PL- und die Abbildung 4.2 für den ND-Ansatz bestätigen die Gleichheit der Zentrenzuordnung in beiden Modellen. Die farbigen Linien geben das geschätzte Relative Risiko der jeweiligen Komponente an. Im ML-Modell werden wie im ersten Beispiel wesentlich mehr Mischungskomponenten betrachtet. Das BIC-Kriterium schätzt 4 Komponenten und das NPMLE-Kriterium 9 Mischungskomponenten. Besonders groß ist der Unterschied in der Zentrenerteilung im Vergleich mit den zwei anderen Modellen. In der Abbildung 4.3 sind die Zentren nach ihrer Einteilung in das 4 Komponentenmodell abgebildet. Im Gegensatz zu den anderen beiden Bildern (4.1 und 4.2) ist hier eine klare Clusterbildung nach dem Baseline zu erkennen. Laut Grafik scheint der Behandlungseffekt einen geringeren Einfluss auf die Zentrenzuweisung zu haben als der Baseline. Aus der Sichtweise des Effektes würde beispielsweise das 8. Zentrum eher zur 4. als zur 3. Mischungskomponente gehören. Bei der Zentrenzuweisung vom PL- und vom ND-Modell ist deutlich zu erkennen, wie die Cluster nach dem Relativen Risiko gebildet werden. Einzige Ausnahme besteht bei dem 17 Zentrum, welches grafisch näher

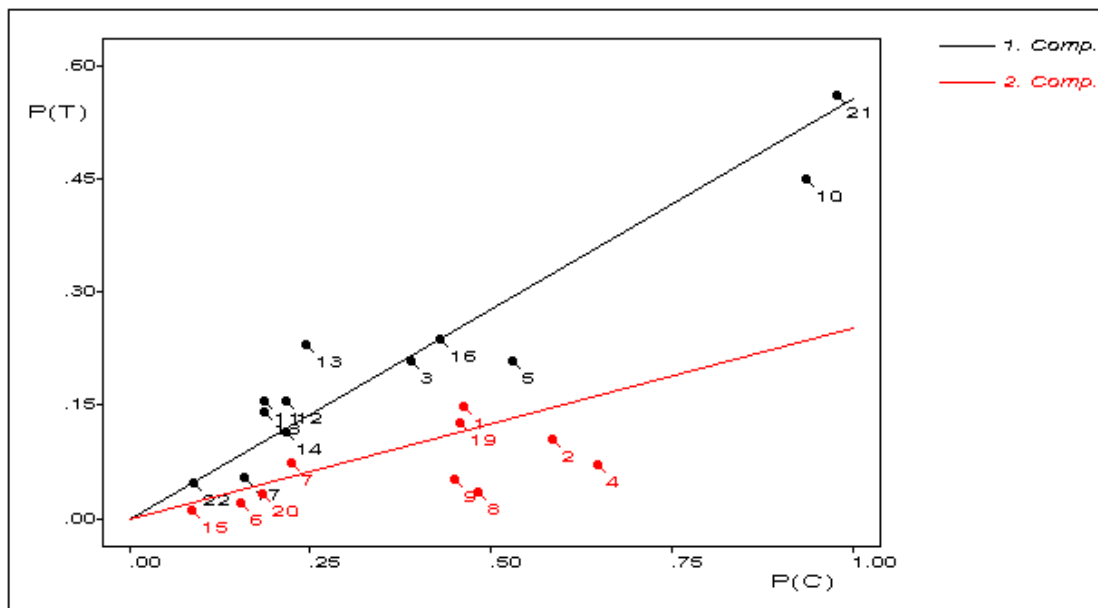


Abbildung 4.2: Zentrenzugehörigkeit bei der Atemwegsstudie mit zwei Mischungskomponenten (Normalverteilungsansatz). Die Zahlen neben den Punkten geben das Zentrum an.

zur 2. als zur 1. Mischungskomponenten aufgetragen ist.

### 4.2.3 Studie über Präeklampsie

Auch diese Studie wird bei Turner [33] analysiert. Turner zeigt, dass die Differenz zwischen dem zufälligen Effektansatz und dem fixierten Effektmodell geringer ist, als in der Atemwegsinfektionsstudie. Im PL- (Tabelle 4.6) und im ND-Ansatz (Tabelle 4.7) werden nach dem BIC-Kriterium 2 Mischungskomponenten geschätzt. Mit dem NPMLE-Kriterium werden 3 Mischungskomponenten gefunden. Wobei im PL-Modell der 3. Mischungskomponente kein Zentrum zugewiesen wird. Dagegen haben im ND-Ansatz das 8. und das 9. Zentrum den größten Anteil an der dritten Komponente. Beide Ansätze geben an, dass im Behandlungseffekt Heterogenität vorliegt. Im ML-Modell (Tabelle 4.8) werden mit dem BIC-Kriterium 6 Mischungskomponenten geschätzt und das NPMLE-Kriterium weist auf 7 Komponenten hin. Fast alle Zentren gehören zu Komponenten mit positivem Behandlungseffekt. Eine Ausnahme bildet das 8. und 9. Zentrum. Wie im ND-Modell klassifiziert auch das ML-Modell diese Zentren zu Komponenten mit keinem oder negativem Behandlungseffekt.

#### 4.2.4 CALGB-Studie

Lipsitz [25] und Böhning [6] betrachten bei dieser Studie als Effektmaß die Risikodifferenz. Lipsitz testet, ob im Behandlungseffekt Homogenität vorliegt, wobei zwei Testverfahren den Test ablehnen und drei den Test nicht ablehnen. Die Besonderheit an dieser 21 Zentren umfassenden Studie liegt in der sehr geringen Anzahl von Personen unter Risiko. Das BIC-Kriterium (Tabelle 4.9 und 4.10) schätzt in allen drei Modellen, dass im Behandlungseffekt (hier dem Relativen Risiko) Homogenität vorliegt. Im PL-Modell stimmt das NPMLE-Kriterium mit dem BIC-Kriterium überein. Im ND-Ansatz werden mit dem NPMLE-Kriterium 2 Mischungskomponenten geschätzt, wobei zur zweiten Komponente nur zwei Zentren gehören. Die zweite Komponente schätzt eine äußerst positive Behandlungswirkung, wohingegen die erste Mischungskomponente einen leicht positiven Behandlungsverlauf aufzeigt. Im ML-Modell (Tabelle 4.10) schätzt das NPMLE-Kriterium 4 Mischungskomponenten.

#### 4.2.5 Multi-Farm-Studie

Die Multi-Farm-Studie umfasst nur 7 Zentren. Nach dem BIC- und nach dem NPMLE-Kriterium liegt hier in allen drei Modellen (Tabelle 4.11) Effekthomogenität vor. Dies ist die einzige Studie, in der die gleiche Anzahl an Mischungskomponenten in allen drei Modellen geschätzt wird. Diese drei Modelle schätzen ein Relatives Risiko, dass deutlich größer ist als eins. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eines Aborts bei einem Rind viel höher, wenn es in der Vergangenheit an einer *Noespora* Infektion erkrankt war.

#### 4.2.6 Herzinfarkt-Studie

Die ersten 21 Zentren bevorzugen eine Behandlung mit Propranolol ( $\emptyset$  Relative Risiko = 0.5) und die letzten 10 Zentren schätzen eine negative Behandlungswirkung ( $\emptyset$  Relative Risiko = 1.33). Diese Heterogenität im Behandlungseffekt wird von den hier beschriebenen Modellen nicht erfasst. Nach dem BIC-Kriterium liegt in allen drei Modellen (Tabelle 4.12 und 4.13) im Behandlungseffekt Homogenität vor. Nur im ML-Modell schätzt das NPMLE-Kriterium 3 Mischungskomponenten, wobei der letzten Komponente kein Zentrum zugeordnet wird. Die zweite Mischungskomponente enthält das 30. und das 16. Zentrum. Dennoch ist in jeder Komponente das Relative Risiko kleiner eins.

Tabelle 4.3: Ergebnisse der Beta-Blocker-Studie anhand des Multi-Level-Modells mit Binomiallikelihood (H entspricht der Anzahl der Zentren, die zu der jeweiligen Komponente zugeordnet sind).

Multi-Level-Modell (Bin)						
Komp.	1.					
$\theta$	.791032					
$q$	1.000000					
H	22					
Log-L.= -261.595628						
max $GF = 4.66 \times 10^7$						
BIC= -526.282299						
Komp.	1.	2.				
$\theta$	.815038	.756668				
$q$	.698979	.301021				
H	15	7				
Log-L.= -180.860785						
max $GF = 4068.093470$						
BIC= -370.994697						
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	
$\theta$	.788341	.876803	.643952	.654271	1.290148	
$q$	.493659	.181645	.158033	.086877	.079787	
H	12	4	4	1	1	
Log-L.= -149.522377						
max $GF = 1.530004$						
BIC= -326.864136						
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	.754972	.876851	.617511	.647257	1.288478	.833775
$q$	.234572	.181657	.133744	.065878	.079130	.160689
H	8	4	3	1	2	3
Komp.	7.	8.				
$\theta$	1.422697	.807168				
$q$	.024693	.119637				
H	0	1				
Log-L.= -148.378884						
max $GF = 1.000000$						
BIC= -343.123406						

Tabelle 4.4: Ergebnisse der Studie über eine Infektion der Atemwege anhand des Profil-Likelihood- und Normalverteilungsansatzes (H entspricht der Anzahl der Zentren, die zu der jeweiligen Komponente zugeordnet sind).

Profil-Likelihoodansatz		Normalverteilungsansatz	
Komp.	1.	Komp.	1.
$\theta$	.473867	$\theta$	.508613
$q$	1.000000	$q$	1.000000
H	22	H	22
Log-L.	= -116.606398	Log-L.	= -20.701039
max $GF$	= 2.156801	max $GF$	= 1.652040
BIC	= -236.303839	BIC	= -44.493120
Komp.	1.      2.	Komp.	1.      2.
$\theta$	.562660   .231091	$\theta$	.556435   .252627
$q$	.615078   .384922	$q$	.662826   .337174
H	12      10	H	12      10
Log-L.	= -113.359637	Log-L.	= -18.704168
max $GF$	= 1.000000	max $GF$	= 1.000001
BIC	= -235.992402	BIC	= -46.681464

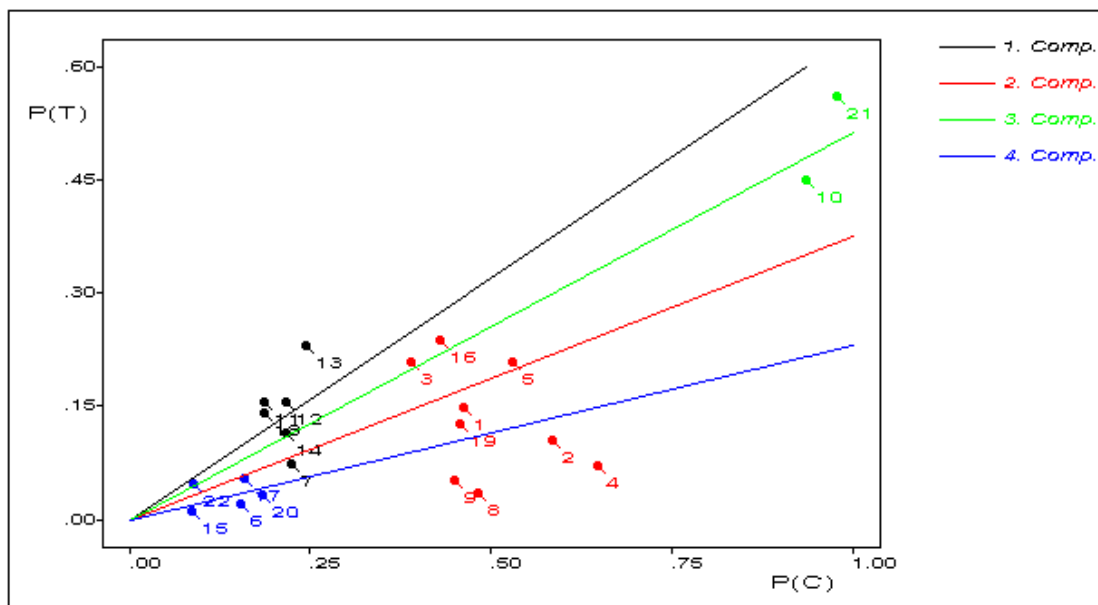


Abbildung 4.3: Zentrenzugehörigkeit bei der Atemwegsstudie mit vier Mischungskomponenten (Multi-Level-Modell). Die Zahlen neben den Punkten geben das Zentrum an.



Tabelle 4.5: Ergebnisse der Studie über eine Infektion der Atemwege anhand des Multi-Level-Modells mit Binomiallikelihood (H entspricht der Anzahl der Zentren, die zu der jeweiligen Komponente zugeordnet sind).

Multi-Level-Modell (Bin)						
Komp.	1.					
$\theta$	.467574					
$q$	1.000000					
H	22					
Log-L.	= -308.734660					
max $GF$	= $6.93 \times 10^{23}$					
BIC	= -620.560363					
Komp.	1.	2.				
$\theta$	.553392	.413932				
$q$	.506424	.493576				
H	11	11				
Log-L.	= -199.438977					
max $GF$	= $2.63 \times 10^{10}$					
BIC	= -408.151082					
Komp.	1.	2.	3.	4.		
$\theta$	.640245	.373983	.511712	.230626		
$q$	.276820	.409003	.090909	.223268		
H	6	9	2	5		
Log-L.	= -137.195431					
max $GF$	= 3.100094					
BIC	= -296.028159					
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	.706591	.497027	.511712	.228424	.222553	.345662
$q$	.225093	.156461	.090909	.155802	.254818	.058032
H	5	3	2	5	6	1
Komp.	7.	8.	9.			
$\theta$	.228424	.228424	.319099			
$q$	.045889	.009199	.003796			
H	0	0	0			
Log-L.	= -133.679668					
max $GF$	= 1.000000					
BIC	= -319.907057					

Tabelle 4.6: Ergebnisse der Studie über Präeklampsie anhand des Profil-Likelihood-Ansatzes (H entspricht der Anzahl der Zentren, die zu der jeweiligen Komponente zugeordnet sind).

Profil-Likelihoodansatz			
Komp.	1.		
$\theta$	.712631		
$q$	1.000000		
H	9		
Log-L.=	-56.606361		
max $GF$ =	22.274784		
BIC=	-115.409947		
Komp.	1.	2.	
$\theta$	.826852	.360125	
$q$	.643134	.356866	
H	5	4	
Log-L.=	-52.477528		
max $GF$ =	1.058324		
BIC=	-111.546729		
Komp.	1.	2.	3.
$\theta$	.799215	.360674	1.056276
$q$	.509939	.358527	.131534
H	5	4	0
Log-L.=	-52.436479		
max $GF$ =	1.000002		
BIC=	-115.859081		

Tabelle 4.7: Ergebnisse der Studie über Präeklampsie anhand des Normalverteilungsansatzes (H entspricht der Anzahl der Zentren, die zu der jeweiligen Komponente zugeordnet sind).

Normalverteilungsansatz			
Komp.	1.		
$\theta$	.737044		
$q$	1.000000		
H	9		
Log-L.=	-11.691916		
max $GF$ =	17.688723		
BIC=	-25.581056		
Komp.	1.	2.	
$\theta$	.855005	.389914	
$q$	.583306	.416694	
H	5	4	
Log-L.=	-7.079302		
max $GF$ =	1.210302		
BIC=	-20.750278		
Komp.	1.	2.	3.
$\theta$	.777261	.388369	1.065794
$q$	.351717	.407581	.240702
H	3	4	2
Log-L.=	-6.710055		
max $GF$ =	1.000001		
BIC=	-24.406234		

Tabelle 4.8: Ergebnisse der Studie über Präeklampsie anhand des Multi-Level-Modells mit Binomiallikelihood (H entspricht der Anzahl der Zentren, die zu der jeweiligen Komponente zugeordnet sind).

Multi-Level-Modell (Bin)						
Komp.	1.					
$\theta$	.714230					
$q$	1.000000					
H	9					
Log-L.	= -295.244244					
max $GF$	= -295.244244					
BIC	= -592.685713					
Komp.	1.	2.				
$\theta$	.667709	.794158				
$q$	.666667	.333333				
H	6	3				
Log-L.	= -148.817666					
max $GF$	= $1.73 \times 10^{16}$					
BIC	= -304.227006					
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	.787222	1.081878	.259166	.441012	.438660	.974334
$q$	.218868	.111664	.112076	.221669	.114551	.221172
H	2	1	1	2	1	2
Log-L.	= -59.766749					
max $GF$	= 1.463279					
BIC	= -143.702968					
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	.787221	1.081878	.259155	.441012	.438604	.846724
$q$	.218864	.111664	.111975	.221669	.114528	.147223
H	2	1	1	2	1	1
Komp.	7.					
$\theta$	2.853416					
$q$	.074078					
H	1					
Log-L.	= -59.590074					
max $GF$	= 1.000001					
BIC	= -147.744067					

Tabelle 4.9: Ergebnisse der CALGB-Studie anhand des Profil-Likelihood- und Normalverteilungsmodells.

Profil-Likelihoodansatz		Normalverteilungsansatz	
Komp.	1.	Komp.	1.
$\theta$	.902980	$\theta$	.834828
$q$	1.000000	$q$	1.000000
H	21	H	21
Log-L.=	-56.866429	Log-L.=	-25.828776
max $GF$ =	.999929	max $GF$ =	4.515199
BIC=	-116.777380	BIC=	-54.702074
		Komp.	1.      2.
		$\theta$	.936068   .162427
		$q$	.890885   .109115
		H	19      2
		Log-L.=	-23.739267
		max $GF$ =	1.000002
		BIC=	-56.612101

Tabelle 4.10: Ergebnisse der CALGB-Studie anhand des Multi-Level-Modells mit Binomiallikelihood.

Multi-Level-Modell (Bin)				
Komp.	1.			
$\theta$	.973232			
$q$	1.000000			
H	21			
Log-L.=	-60.525856			
max $GF$ =	1.177104			
BIC=	-124.096234			
Komp.	1.	2.		
$\theta$	.950566	.947724		
$q$	.606337	.393663		
H	14	7		
Log-L.=	-59.095396			
max $GF$ =	1.509506			
BIC=	-127.324360			
Komp.	1.	2.	3.	4.
$\theta$	.893824	.945863	2.610250	.418704
$q$	.496980	.343435	.084903	.074682
H	13	7	1	0
Log-L.=	-58.176845			
max $GF$ =	1.000000			
BIC=	-137.665347			

Tabelle 4.11: Ergebnisse der Multi-Farm-Studie anhand des Profil-Likelihood- und Normalverteilungsansatzes und des Multi-Level-Modells mit Binomiallikelihood.

Profil-Likelihoodansatz		Normalverteilungsansatz		Multi-Level-Modell (Bin)	
Komp.	1.	Komp.	1.	Komp.	1.
$\theta$	8.411879	$\theta$	7.702793	$\theta$	7.673077
$q$	1.000000	$q$	1.000000	$q$	1.000000
H	7	H	7	H	7
Log-L.=	-18.451681	Log-L.=	-6.676803	Log-L.=	-18.679340
max $GF$ =	.999855	max $GF$ =	1.000000	max $GF$ =	1.000000
BIC=	-38.849272	BIC=	-15.299517	BIC=	-39.304589

Tabelle 4.12: Ergebnisse der Herzinfarkt-Studie anhand des Profil-Likelihood- und Normalverteilungsansatzes.

Profil-Likelihoodansatz		Normalverteilungsansatz	
Komp.	1.	Komp.	1.
$\theta$	.751838	$\theta$	.742881
$q$	1.000000	$q$	1.000000
H	31	H	31
Log-L.=	-29.916395	Log-L.=	-119.580649
max $GF$ =	1.000000	max $GF$ =	1.000000
BIC=	-63.266778	BIC=	-242.595285

Tabelle 4.13: Ergebnisse der Herzinfarkt-Studie anhand des Multi-Level-Modells mit Binomiallikelihood.

Multi-Level-Modell (Bin)			
Komp.	1.		
$\theta$	.742111		
$q$	1.000000		
H	31		
Log-L.=	-136.289409		
max $GF$ =	5.268740		
BIC=	-276.012805		
Komp.	1.	2.	
$\theta$	.731184	.838468	
$q$	.934707	.065293	
H	29	2	
Log-L.=	-134.013902		
max $GF$ =	1.001429		
BIC=	-278.329766		
Komp.	1.	2.	3.
$\theta$	.712622	.838280	.891290
$q$	.832342	.065387	.102271
H	29	2	0
Log-L.=	-134.009716		
max $GF$ =	.999397		
BIC=	-285.189367		

### 4.2.7 Studie über Frühgeburten

Arends [3] veranschaulicht den Zusammenhang des Baseline-Risikos mit dem Behandlungseffekt. Da hier nur die Schätzung des Behandlungseffekts von Interesse ist, wird dieser publizierte Zusammenhang momentan außen vor gelassen. Im PL-Modell (Tabelle 4.14) schätzt das BIC-Kriterium eine Mischungskomponente und das NPMLE-Kriterium zwei. Im ND-Ansatz (Tabelle 4.14) werden mit beiden Abbruchkriterien zwei Mischungskomponenten geschätzt. Zur zweiten Komponente werden die Zentren eingeordnet, bei denen gilt  $x_i^T = 0$  und  $x_i^C > 0$ . Das sind die Zentren 8, 12 und 13. Alle anderen Zentren gehören zur ersten Komponente. Der PL-Ansatz klassifiziert alle Zentren zur ersten Komponente. Im ML-Modell (Tabelle 4.15) weist das BIC-Kriterium auf 3 Komponenten und das NPMLE-Kriterium auf 5 Komponenten hin. Entscheidend ist, dass alle Modelle eine positive Behandlungswirkung schätzen. Bei jeder Mischungskomponente ist das Relative Risiko Modell unabhängig deutlich kleiner als eins.

Tabelle 4.14: Ergebnisse der Studie über Frühgeburten anhand des Profil-Likelihood- und Normalverteilungsansatzes.

Profil-Likelihoodansatz		Normalverteilungsansatz	
Komp.	1.	Komp.	1.
$\theta$	.421663	$\theta$	.427455
$q$	1.000000	$q$	1.000000
H	14	H	14
Log-L.=	-53.495506	Log-L.=	-19.074786
max $GF$ =	1.269887	max $GF$ =	10.739011
BIC=	-109.630070	BIC=	-40.788629
Komp.	1.    2.	Komp.	1.    2.
$\theta$	.447038   .071067	$\theta$	.514903   .064192
$q$	.921036   .078964	$q$	.796429   .203571
H	14        0	H	11        3
Log-L.=	-52.631182	Log-L.=	-14.635700
max $GF$ =	.995666	max $GF$ =	1.000000
BIC=	-113.179537	BIC=	-37.188571

### 4.2.8 Studie über Bluthochdruck

Auch bei diese Studie analysiert Arends [3] den Zusammenhang des Baseline-Risikos mit dem Behandlungseffekt. Da es sich um Personenzeiten handelt, wird der Poissonlikelihood zur Parameterschätzung verwendet. Der ND- und der PL-Ansatz (Tabelle 4.16) liefern



sehr ähnliche Ergebnisse. Das BIC-Kriterium schätzt in beiden Modellen Homogenität im Behandlungseffekt und das NPMLE-Kriterium weist auf zwei Mischungskomponenten mit einer positiven und einer negativen Behandlungswirkung. Ebenso ist die Zentrenerteilung gleich. Das 2., 8. und 9. Zentrum gehören zur zweiten Komponente. Im ML-Modell (Tabelle 4.17) werden deutlich mehr Mischungskomponenten gefunden. Das BIC-Kriterium schätzt 4 Mischungskomponenten und das NPMLE-Kriterium findet 9 Komponenten.

### 4.2.9 Studie über koronare Herzkrankheit

Da bei dieser 33 Zentren umfassenden Studie Personenjahre betrachtet werden, wird auch hier der Poissonlikelihood verwendet. Die Ergebnisse vom PL- (Tabelle 4.18) und vom ND-Ansatz (Tabelle 4.19) stimmen fast überein. Das BIC-Kriterium schätzt 2 Mischungskomponenten. Bei der ersten Komponente strebt das Relative Risiko gegen eins. Dieser Komponente werden 31 Zentren zugeordnet. Die zweite Mischungskomponente schätzt ein Relatives Risiko von 0.44. Das Gewicht dieser Komponente ist aber relativ gering. Das NPMLE-Kriterium schätzt 4 Mischungskomponenten. Auch die Zentrenerteilung (Abbildung 4.4 und 4.5) ist im PL- und ND-Ansatz identisch. Eigentlich würden die Zentren 4 und 5 grafisch eher zur dritten Komponente gehören. Ebenso liegen die Zentren 22, 21, 12 und 13 näher an der 4-Komponente beim PL- oder an der 3. Komponente beim ND-Modell. Dennoch haben diese 6 Zentren nach dem Modell den größten Anteil an der ersten Mischungskomponente, die keinen Behandlungseffekt schätzt. Interessant ist, dass in der 4 Komponentenlösung das ND-Modell das Relative Risiko in jeder Mischungskomponente geringfügig näher am Nulleffekt schätzt als das PL-Modell. Im ML-Modell (Tabelle 4.20) werden mit dem BIC-Kriterium 7 Mischungskomponenten geschätzt. Die ersten drei Komponenten schätzen keinen Effekt mit 21 Zentren. Die Komponenten 4, 5 und 7 schätzen eine protektive Behandlungswirkung mit 9 Zentren, und die 6. Komponente schätzt einen negativen Behandlungsverlauf. Mit dem NPMLE-Kriterium werden 15 Mischungskomponenten gefunden, wobei die Komponenten 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 15 je nur ein Zentrum zugewiesen bekommen haben. Interessant ist das breite Spektrum, in dem der Behandlungseffekt verteilt ist. Er erstreckt sich von einem stark negativen Therapieverlauf ( $\theta = 0.346$ ) bis zu einer stark protektiven Behandlungswirkung ( $\theta = 2.63$ ).

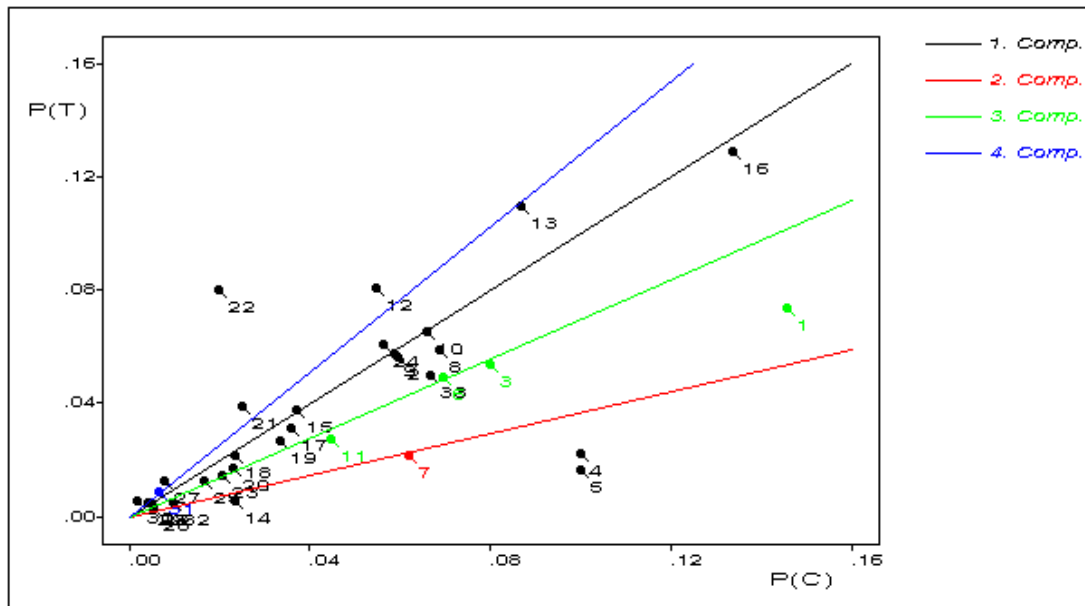


Abbildung 4.4: Zentrenzugehörigkeit bei der Studie über koronarer Herzkrankheit mit vier Mischungskomponenten (Profil-Likelihood-Ansatz). Die Zahlen neben den Punkten geben das Zentrum an.

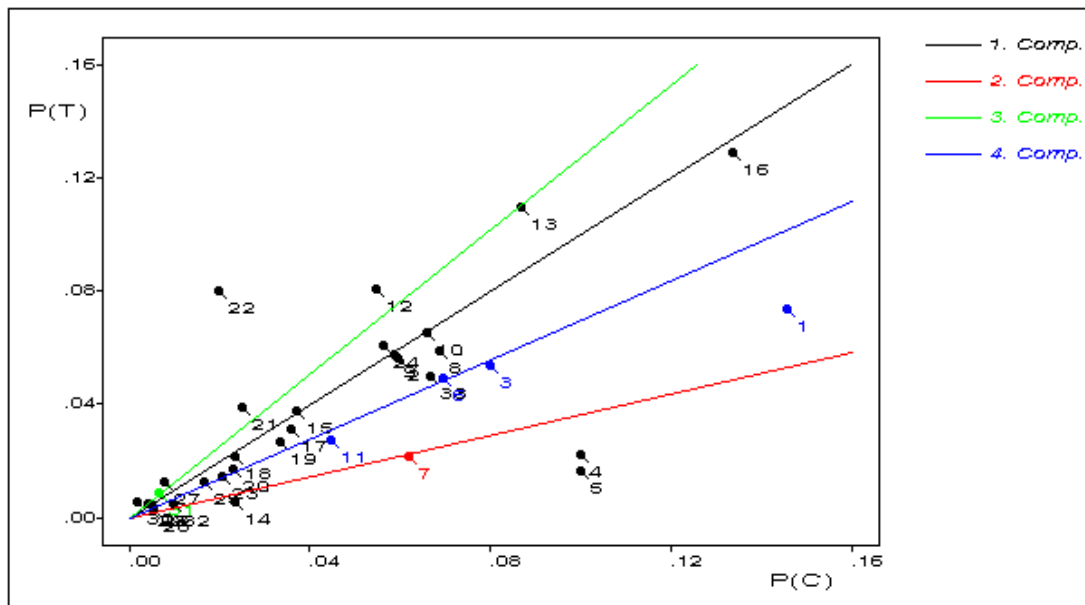


Abbildung 4.5: Zentrenzugehörigkeit bei der Studie über koronarer Herzkrankheit mit vier Mischungskomponenten (Normalverteilungsansatz). Die Zahlen neben den Punkten geben das Zentrum an.

### 4.2.10 Studie über Vitamin A Ergänzung

Fawzi [16] analysiert diese Studie in seiner Publikation. Er kommt zu dem Schluss, dass durch die Supplementierung mit Vitamin A die Sterblichkeit von Kindern in Entwicklungsländern signifikant gesenkt werden kann. Die Resultate des PL- (Tabelle 4.21) und des ND-Ansatzes (Tabelle 4.22) sind wie bei den vorangegangenen Studien sehr ähnlich. Das NPMLE-Kriterium schätzt in beiden Modellen 4 Mischungskomponenten. Nur das 8. Zentrum wird der ersten Komponente zugeordnet, welche keinen Behandlungseffekt misst. Die anderen Zentren werden Komponenten mit protektiver Behandlungswirkung zugeteilt. Unterschiede ergeben sich mit dem BIC-Kriterium. Das ND-Modell schätzt Homogenität im Behandlungseffekt und der PL-Ansatz findet zwei Mischungskomponenten. Dennoch wird das Relative Risiko in jeder Komponente kleiner als eins geschätzt. Dies bestätigt das Ergebnis von Fawzi. Im ML-Modell (Tabelle 4.23) schätzen das BIC- und das NPMLE-Kriterium 7 Mischungskomponenten bei acht zur Verfügung stehenden Zentren. Nur der ersten Mischungskomponente werden zwei Zentren zugeordnet. Beide Zentren (Zentrum 3 und 8) wird kein Behandlungseffekt unterstellt. Die anderen Mischungskomponenten schätzen einen protektiven Behandlungseffekt.

Tabelle 4.15: Ergebnisse der Studie über Frühgeburten anhand des Multi-Level-Modells mit Binomiallikelihood.

Multi-Level-Modell (Bin)					
Komp.	1.				
$\theta$	.381264				
$q$	1.000000				
H	14				
Log-L.=	-83.855319				
max $GF$ =	202.036179				
BIC=	-170.349696				
Komp.	1.	2.			
$\theta$	.413366	.394747			
$q$	.432124	.567876			
H	6	8			
Log-L.=	-66.431525				
max $GF$ =	4.074632				
BIC=	-140.780221				
Komp.	1.	2.	3.		
$\theta$	.502319	.400292	.055187		
$q$	.304893	.561045	.134062		
H	4	8	2		
Log-L.=	-62.931689				
max $GF$ =	1.947883				
BIC=	-139.058665				
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.
$\theta$	.493862	.338739	.054982	.559266	.575859
$q$	.239738	.332510	.131841	.231763	.064147
H	3	5	2	3	1
Log-L.=	-62.139524				
max $GF$ =	1.000000				
BIC=	-148.030564				

Tabelle 4.16: Ergebnisse der Bluthochdruck-Studie anhand des Profil-Likelihood- und Normalverteilungsansatzes.

Profil-Likelihoodansatz			Normalverteilungsansatz		
Komp.	1.		Komp.	1.	
$\theta$	.901852		$\theta$	.905399	
$q$	1.000000		$q$	1.000000	
H	12		H	12	
Log-L.=	-74.798785		Log-L.=	-6.193136	
max $GF$ =	2.224473		max $GF$ =	2.082562	
BIC=	-152.082476		BIC=	-14.871179	
Komp.	1.	2.	Komp.	1.	2.
$\theta$	.803152	1.269410	$\theta$	.807388	1.271288
$q$	.727099	.272901	$q$	.720553	.279447
H	9	3	H	9	3
Log-L.=	-72.807825		Log-L.=	-4.342434	
max $GF$ =	1.000000		max $GF$ =	1.000000	
BIC=	-153.070370		BIC=	-16.139588	

Tabelle 4.17: Ergebnisse der Bluthochdruck-Studie anhand des Multi-Level-Modells mit Poissonlikelihood.

Multi-Level-Modell (Poi)						
Komp.	1.					
$\theta$	.894720					
$q$	1.000000					
H	12					
Log-L.= -192.563332						
$\max GF = 8.079 \times 10^{12}$						
BIC= -387.611571						
Komp.	1.	2.				
$\theta$	.810066	1.179001				
$q$	.583665	.416335				
H	7	5				
Log-L.= -120.056445						
$\max GF = 44976.459433$						
BIC= -247.567609						
Komp.	1.	2.	3.	4.		
$\theta$	.843486	1.179331	.802756	.512193		
$q$	.253775	.412961	.250072	.083192		
H	3	5	3	1		
Log-L.= -91.450179						
$\max GF = 3.394873$						
BIC= -200.294704						
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	.899278	1.285227	.746362	.512193	.955467	.536168
$q$	.179181	.230475	.168218	.082926	.082137	.074798
H	2	4	2	1	1	1
Komp.	7.	8.	9.			
$\theta$	.720397	3.973371	1.486697			
$q$	.103324	.026812	.052129			
H	1	0	0			
Log-L.= -88.244806						
$\max GF = 1.000000$						
BIC= -218.733025						

Tabelle 4.18: Ergebnisse der Studie über Patienten mit koronarer Herzkrankheit anhand des Profil-Likelihoodansatzes.

Profil-Likelihoodansatz				
Komp.	1.			
$\theta$	.971608			
$q$	1.000000			
H	33			
Log-L.=	-202.370689			
max $GF$ =	10518.113918			
BIC=	-408.237886			
Komp.	1.	2.		
$\theta$	1.005849	.440127		
$q$	.890148	.109852		
H	31	2		
Log-L.=	-191.762036			
max $GF$ =	1.785560			
BIC=	-394.013595			
Komp.	1.	2.	3.	4.
$\theta$	1.001625	.366457	.696174	1.279346
$q$	.654638	.055751	.191597	.098014
H	27	1	4	1
Log-L.=	-189.850417			
max $GF$ =	1.000000			
BIC=	-404.176387			

Tabelle 4.19: Ergebnisse der Studie über Patienten mit koronarer Herzkrankheit anhand des Normalverteilungsansatzes.

Normalverteilungsansatz				
Komp.	1.			
$\theta$	.968171			
$q$	1.000000			
H	33			
Log-L.=	-31.310858			
max $GF$	= 8922.156693			
BIC=	-66.118224			
Komp.	1.	2.		
$\theta$	1.002424	.436286		
$q$	.880438	.119562		
H	31	2		
Log-L.=	-20.929687			
max $GF$	= 1.823076			
BIC=	-52.348897			
Komp.	1.	2.	3.	4.
$\theta$	1.000325	.364379	1.273473	.697894
$q$	.647332	.062646	.086127	.203895
H	27	1	1	4
Log-L.=	-19.081388			
max $GF$	= 1.000001			
BIC=	-62.638328			



Tabelle 4.20: Ergebnisse der Studie über Patienten mit koronarer Herzkrankheit anhand des Multi-Level-Modells mit Poissonlikelihood.

Multi-Level-Modell (Poi)						
Komp.	1.					
$\theta$	1.077710					
$q$	1.000000					
H	33					
Log-L.	= -2300.940676					
max $GF$	$= 1.714 \times 10^{174}$					
BIC	= -4605.377859					
Komp.	1.		2.			
$\theta$	.897089		1.064336			
$q$	.677055		.322945			
H	22		11			
Log-L.	= -613.797243					
max $GF$	$= 2.487 \times 10^{61}$					
BIC	= -1238.084009					
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	1.017394	1.058878	.970249	.883665	.790761	1.317561
$q$	.140165	.124920	.320332	.088742	.169898	.079452
H	4	5	12	3	5	2
Komp.	7.					
$\theta$	.428063					
$q$	.076492					
H	2					
Log-L.	= -247.100686					
max $GF$	$= 12.893014$					
BIC	= -539.655969					
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	1.007591	1.022630	1.020841	.965525	.817292	1.306739
$q$	.077422	.104689	.226971	.034156	.113021	.056061
H	2	4	10	1	5	1
Komp.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
$\theta$	.347178	.506721	.759630	1.258181	1.481572	1.587610
$q$	.045034	.033068	.058496	.028397	.035870	.023181
H	1	1	1	1	1	1
Komp.	13.	14.	15.			
$\theta$	.654683	.766163	2.652461			
$q$	.055444	.087982	.020206			
H	1	2	1			
Log-L.	= -238.911862					
max $GF$	$= .999684$					
BIC	= -579.222443					

Tabelle 4.21: Ergebnisse der Vitamin A Ergänzungs-Studie anhand des Profil-Likelihoodansatzes.

Profil-Likelihoodansatz				
Komp.	1.			
$\theta$	.727809			
$q$	1.000000			
H	8			
Log-L.=	-64.084199			
max $GF$ =	50.416831			
BIC=	-130.247839			
Komp.	1.	2.		
$\theta$	.766144	.374227		
$q$	.768090	.231910		
H	6	2		
Log-L.=	-60.618985			
max $GF$ =	1.843529			
BIC=	-127.476295			
Komp.	1.	2.	3.	4.
$\theta$	1.028845	.441692	.201888	.720406
$q$	.176796	.104857	.110089	.608259
H	1	1	1	5
Log-L.=	-58.970705			
max $GF$ =	1.000000			
BIC=	-132.497500			

Tabelle 4.22: Ergebnisse der Vitamin A Ergänzungs-Studie anhand des Normalverteilungsansatzes.

Normalverteilungsansatz				
Komp.	1.			
$\theta$	.734352			
$q$	1.000000			
H	8			
Log-L.=	-5.003991			
max $GF$ =	15.183379			
BIC=	-12.087425			
Komp.	1.	2.		
$\theta$	.746417	.202093		
$q$	.881336	.118664		
H	7	1		
Log-L.=	-3.103103			
max $GF$ =	3.209860			
BIC=	-12.444531			
Komp.	1.	2.	3.	4.
$\theta$	1.028628	.201718	.439455	.719834
$q$	.177152	.100428	.106623	.615798
H	1	1	1	5
Log-L.=	-1.195958			
max $GF$ =	1.000001			
BIC=	-16.948006			

Tabelle 4.23: Ergebnisse der Vitamin A Ergänzungs-Studie anhand des Multi-Level-Modells mit Poissonlikelihood.

Multi-Level-Modell (Poi)						
Komp.	1.					
$\theta$	.742689					
$q$	1.000000					
H	8					
Log-L.=	-932.721088					
max $GF$	$= 6.277 \times 10^{194}$					
BIC=	-1867.521618					
Komp.	1.	2.				
$\theta$	.735890	.726740				
$q$	.750000	.250000				
H	6	2				
Log-L.=	-264.716400					
max $GF$	$= 3.885 \times 10^{36}$					
BIC=	-535.671124					
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	1.031078	.701486	.744492	.706622	.201584	.729302
$q$	.250000	.125000	.125000	.125000	.125000	.125663
H	2	1	1	1	1	1
Komp.	7.					
$\theta$	.456022					
$q$	.124336					
H	1					
Log-L.=	-65.749965					
max $GF$	$= 1.000000$					
BIC=	-158.532671					

### 4.2.11 Brustkrebsvorsorgestudie

Diese Studie analysiert das Risiko und den Nutzen einer Mammographie (Röntgendiagnostische Untersuchung der weiblichen Brust, mit weichen Röntgenstrahlen unter Zuhilfenahme von Kontrastmitteln) bei Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren. Da hier Personenzeiten betrachtet werden, wird den Beobachtungen eine Poissonverteilung unterstellt. Im PL- und im ND-Ansatz (Tabelle 4.24) schätzt das BIC-Kriterium Homogenität im Effekt und das NPMLE-Kriterium 2 Komponenten, wobei der Anteil der 2. Komponente sehr gering ist. Zu dieser zweiten Komponente, mit einem Relativen Risiko in der Nähe von eins, gehört nur das 6. Zentrum. Die erste Komponente schätzt eine protektive Behandlungswirkung, mit einem Relativen Risiko von 0.75 (in beiden Modellen). Die Ergebnisse im ML-Modell (Tabelle 4.25) unterscheiden sich wieder in der Anzahl der Mischungskomponenten. Das BIC-Kriterium schätzt 2 Komponenten und das NPMLE-Kriterium findet 5 Mischungskomponenten. Zwei Mischungskomponenten (die 2. und 4.) besitzen nach dem NPMLE-Kriterium keinen Behandlungseffekt. Zur 2. Komponente gehört das 6. Zentrum. Genau dieses Zentrum ist auch bei den anderen beiden Modellen als nicht protektiv herausgefiltert worden. Zur 4. Komponente gehört nur das 7. Zentrum. Die anderen Zentren gehören zu Mischungskomponenten, welche einen Behandlungserfolg schätzen.

### 4.2.12 Nikotinersatzstudie

DuMouchel [13] untersucht diese Studie mit den hier nicht angegebenen Kovariablen. Nach dem BIC-Kriterium liegt im ND- (Tabelle 4.27) und im PL-Modell (Tabelle 4.26) Homogenität im Effekt vor. Das Relative Risiko ist in beiden Modellen größer als 1. Das heißt, in der Behandlungsgruppe haben mehr Probanden mit dem Rauchen aufgehört als in der Kontrollgruppe. Das NPMLE-Kriterium schätzt im PL-Modell 3 Mischungskomponenten und im ND-Modell 2 Komponenten. In beiden Modellen schätzt die zweite Komponente ein Relatives Risiko von 1.3, was für einen leicht positiven Behandlungseffekt spricht. Hingegen schätzt die erste Komponente in beiden Modellen ein etwas größeres Relatives Risiko von 1.8. Die dritte Komponente im PL-Ansatz schätzt dagegen ein deutlich größeres Relatives Risiko von 5.3. Aber zu dieser Komponente wird kein Zentrum zugeordnet, obwohl die Zentren 26 und 57 fast zur dritten Komponente gehören (die Wahrscheinlichkeit, dass Zentrum 26 zur dritten Komponente gehört ist 0.375 und beim Zentrum 57 beträgt sie 41 Prozent). Der Einfluss der Kovariaten ist in beiden Modellen nicht groß genug, um sie durch die unbeobachtete Heterogenität identifizieren zu können. Im ML-Modell (Tabelle 4.28) werden 6 Mischungskomponenten mit dem BIC-Kriterium und 14 Komponenten

mit dem NPMLE-Kriterium geschätzt. Im Modell mit 6 Mischungskomponenten wird ein Relatives Risiko im Intervall von 1.2 bis 1.9 geschätzt. Es liegt damit in der Dimension der anderen zwei Modelle. Auch nach dem NPMLE-Abbruchkriterium schätzen alle Mischungskomponenten einen Behandlungserfolg. Besonders groß ist das Relative Risiko in der 7. ( $RR = 4.32$ ) und in der 11. ( $RR = 7.07$ ) Komponente.

### 4.2.13 Kaiserschnittsstudie

Die Ergebnisse (Tabelle 4.29 und 4.30) sind bei dieser Studie recht eindeutig. Im PL-Modell schätzen die beiden Abbruchkriterien ein zwei Komponentenmodell. Beide Komponenten schätzen ein Relatives Risiko, welches deutlich kleiner als 1 ist. Ein ähnliches Resultat wird im ND-Ansatz geschätzt. Hier ist der BIC-Wert im Homogenitätsfall etwas geringer als im Zwei-Komponentenmodell. Mit dem NPMLE-Kriterium werden zwei Mischungskomponenten gefunden. Beide Mischungskomponenten schätzen eine sehr protektive Therapiewirkung. Mit dem ML-Modell werden vier Mischungskomponenten mit dem BIC-Kriterium und neun Komponenten mit dem NPMLE-Kriterium geschätzt. Nur eine Mischungskomponente im Neun-Komponentenmodell schätzt eine leicht negative Behandlungswirkung. Zu dieser 7. Mischungskomponente wird nur das 38. Zentrum gezählt. Alle anderen Komponenten schätzen ein Relatives Risiko, das deutlich kleiner als 1 ist.

Tabelle 4.24: Ergebnisse der Brustkrebsvorsorge-Studie anhand des Profil-Likelihood- und Normalverteilungsansatzes.

Profil-Likelihoodansatz			Normalverteilungsansatz		
Komp.	1.		Komp.	1.	
$\theta$	.835719		$\theta$	.836876	
$q$	1.000000		$q$	1.000000	
H	8		H	8	
Log-L.=	-48.228351		Log-L.=	-.548866	
max $GF$ =	1.257809		max $GF$ =	1.240221	
BIC=	-98.536144		BIC=	-3.177174	
Komp.	1.	2.	Komp.	1.	2.
$\theta$	.748924	1.052290	$\theta$	.750663	1.050661
$q$	.722436	.277564	$q$	.724188	.275812
H	7	1	H	7	1
Log-L.=	-47.806530		Log-L.=	-.152324	
max $GF$ =	1.000000		max $GF$ =	1.000000	
BIC=	-101.851384		BIC=	-6.542973	

Tabelle 4.25: Ergebnisse der Brustkrebsvorsorge-Studie anhand des Multi-Level-Modells mit Poissonlikelihood.

Multi-Level-Modell (Poi)					
Komp.	1.				
$\theta$	.826971				
$q$	1.000000				
H	8				
Log-L.	= -70.863333				
max $GF$	= 7195.769697				
BIC	= -143.806107				
Komp.	1.	2.			
$\theta$	.875870	.724309			
$q$	.751217	.248783			
H	6	2			
Log-L.	= -58.661726				
max $GF$	= 3.627083				
BIC	= -123.561776				
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.
$\theta$	1.089237	.670254	.746877	1.086632	.790351
$q$	.161595	.126867	.476913	.114730	.119895
H	1	1	4	1	1
Log-L.	= -56.365773				
max $GF$	= 1.000059				
BIC	= -131.446519				



Tabelle 4.26: Ergebnisse der Nikotinersatz-Studie anhand des Profil-Likelihood-Modells.

Profil-Likelihoodansatz			
Komp.	1.		
$\theta$	1.565594		
$q$	1.000000		
H	59		
Log-L.= -308.468545			
max $GF$ = 1.810375			
BIC= -621.014627			
Komp.	1.	2.	
$\theta$	1.801041	1.302956	
$q$	.652501	.347499	
H	49	10	
Log-L.= -306.692237			
max $GF$ = 1.303026			
BIC= -625.617087			
Komp.	1.	2.	3.
$\theta$	1.760105	1.301204	5.316015
$q$	.641776	.334241	.023983
H	52	7	0
Log-L.= -306.507837			
max $GF$ = 1.000000			
BIC= -633.403362			

Tabelle 4.27: Ergebnisse der Nikotinersatz-Studie anhand des Normalverteilungsansatzes.

Normalverteilungsansatz		
Komp.	1.	
$\theta$	1.521802	
$q$	1.000000	
H	59	
Log-L.= -28.571423		
max $GF$ = 1.169676		
BIC= -61.220384		
Komp.	1.	2.
$\theta$	1.754545	1.290625
$q$	.624573	.375427
H	47	12
Log-L.= -26.432342		
max $GF$ = 1.000000		
BIC= -65.097296		

Tabelle 4.28: Ergebnisse der Nikotinersatz-Studie anhand des Multi-Level-Modells mit Binomiallikelihood.

Multi-Level-Modell (Bin)						
Komp.	1.					
$\theta$	1.679105					
$q$	1.000000					
H	59					
Log-L.	= -994.180062					
max $GF$	= $9.6781 \times 10^{28}$					
BIC	= -1992.437661					
Komp.	1.	2.				
$\theta$	1.520305	1.599367				
$q$	.598932	.401068				
H	35	24				
Log-L.	= -545.529331					
max $GF$	= $1.079 \times 10^9$					
BIC	= -1103.291274					
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	1.498993	1.935376	1.551996	1.370336	1.609925	1.213907
$q$	.382461	.241928	.208828	.021881	.050251	.094650
H	24	15	12	1	3	4
Log-L.	= -404.220101					
max $GF$	= 5.250144					
BIC	= -853.293113					
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	1.241994	1.736586	1.603252	1.369419	1.458342	1.189433
$q$	.084656	.146929	.138690	.020914	.033578	.083808
H	2	10	10	1	2	4
Komp.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
$\theta$	4.324630	1.986669	1.845638	1.141219	7.070220	1.802443
$q$	.059891	.024554	.104035	.044391	.015360	.172464
H	4	1	7	1	1	13
Komp.	13.	14.				
$\theta$	1.339822	1.818708				
$q$	.052103	.018626				
H	2	1				
Log-L.	= -396.680763					
max $GF$	= 1.000000					
BIC	= -903.455037					

Tabelle 4.29: Ergebnisse der Kaiserschnitt-Studie anhand des Profil-Likelihood- und Normalverteilungsansatzes.

Profil-Likelihoodansatz			Normalverteilungsansatz		
Komp.	1.		Komp.	1.	
$\theta$	.385956		$\theta$	.423938	
$q$	1.000000		$q$	1.000000	
H	61		H	61	
Log-L.=	-205.009470		Log-L.=	-83.384134	
max $GF$ =	1.253640		max $GF$ =	1.331974	
BIC=	-414.129815		BIC=	-170.879143	
Komp.	1.	2.	Komp.	1.	2.
$\theta$	.579242	.195208	$\theta$	.218131	.596583
$q$	.516889	.483111	$q$	.449905	.550095
H	28	33	H	29	32
Log-L.=	-200.571639		Log-L.=	-79.305550	
max $GF$ =	.999995		max $GF$ =	1.000000	
BIC=	-413.475900		BIC=	-170.943722	

Tabelle 4.30: Ergebnisse der Kaiserschnitt-Studie anhand des Multi-Level-Modells mit Binomiallikelihood.

Multi-Level-Modell (Bin)						
Komp.	1.					
$\theta$	.383249					
$q$	1.000000					
H	61					
Log-L.=	-369.958713					
max $GF$ =	822237.092841					
BIC=	-744.028301					
Komp.	1.	2.				
$\theta$	.326945	.397544				
$q$	.601701	.398299				
H	39	22				
Log-L.=	-289.943449					
max $GF$ =	106.047451					
BIC=	-592.219520					
Komp.	1.	2.	3.	4.		
$\theta$	.196539	.653268	.350245	.641574		
$q$	.280884	.115927	.549427	.053762		
H	18	5	35	3		
Log-L.=	-270.003045					
max $GF$ =	3.531663					
BIC=	-568.782208					
Komp.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
$\theta$	.210178	.648788	.296144	.563431	.425586	.000000
$q$	.144556	.115654	.255808	.041617	.048704	.089046
H	11	6	18	3	1	8
Komp.	7.	8.	9.			
$\theta$	1.225050	.567153	.170837			
$q$	.012334	.186931	.105348			
H	1	10	3			
Log-L.=	-265.893237					
max $GF$ =	1.000091					
BIC=	-601.671331					

Tabelle 4.31: Schätzung der Anzahl der Mischungskomponenten bei allen Studien.

Daten	Anzahl der Komp.					
	NDM		PLM		MLM	
	BIC	NPMLE	BIC	NPMLE	BIC	NPMLE
Tabelle 1.1	1	2	1	2	5	8
Tabelle 1.2	1	2	2	2	4	9
Tabelle 1.3	2	3	2	3	6	7
Tabelle 1.4	1	2	1	1	1	4
Tabelle 1.5	1	1	1	1	1	1
Tabelle 1.6	1	1	1	1	1	3
Tabelle 1.7	2	2	1	2	3	5
Tabelle 1.8	1	2	1	2	4	9
Tabelle 1.9	2	4	2	4	7	15
Tabelle 1.10	1	4	2	4	7	7
Tabelle 1.11	1	2	1	2	2	5
Tabelle 1.12	1	2	1	3	6	14
Tabelle 1.13	1	2	2	2	4	9

#### 4.2.14 Zusammenfassung

Zunächst wird sehr schnell deutlich, dass die Ergebnisse im ND- und im PL-Ansatz fast kongruent sind. Besonders in der Schätzung des Relativen Risikos und der Zentren-einteilung sind die Unterschiede sehr gering. Klare Unterschiede sind dagegen beim ML-Modell zu erkennen. Bei fast allen Studien werden deutlich mehr Komponenten gefunden, wobei mit dem NPMLE-Kriterium oft Mischungskomponenten geschätzt werden, denen nur ein oder gar kein Zentrum zugewiesen wird. Diese Besonderheit verdeutlicht Tabelle 4.31, welche die Komponentenanzahl zu jeder Studie je nach Modell und Abbruchkriterium abbildet. Im ML-Modell werden die Zentren nicht nur nach dem Relativen Risiko eingeteilt, sondern auch nach dem Baseline-Parameter. Bei Arends [3] wird davon ausgegangen, dass das Baseline-Risiko mit dem Behandlungseffekt zusammenhängt. Dieser Zusammenhang wird im ML-Modell berücksichtigt, wobei im PL- und im ND-Ansatz die Zentren nur nach dem Behandlungseffekt eingeteilt werden. Momentan ist nur die Mittelwertstruktur in den berechneten Ergebnissen untersucht worden. Um weitergehende Aussagen treffen zu können, muss die Varianz- und damit die Konfidenzintervallschätzung mit berücksichtigt werden. Als etablierte Verfahren zur Schätzung der Varianz gelten Simulationsstudien. Im nächsten Abschnitt werden zwei Simulationsmethoden eingeführt und an den drei Modellen angewendet.

