

Das Zusammenwirken einiger Risikofaktoren in der Schwangerschaft

(Aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz, Direktor: Professor Dr. Dr. S. Koller)

NANNY WERMUTH

Die Auswirkungen verschiedener Risikofaktoren am Ende der Schwangerschaft auf die Gesundheit eines Neugeborenen werden anhand von 4098 Beobachtungen in einer sechsdimensionalen Kontingenztafel untersucht. Wahrscheinlichkeiten für einen schlechten Zustand des Neugeborenen bei der Geburt in Abhängigkeit von Gestosesymptomen werden angegeben. Es wird beschrieben, wie sich diese Wahrscheinlichkeiten mit Hilfe eines die Daten gut reproduzierenden logarithmisch-linearen Modells errechnen lassen und wie sich ein solches Modell auffinden läßt. Da wir für ein Zusammenhangsmodell annehmen, daß es sich gut an die Daten anpaßt, können Wahrscheinlichkeiten auch für solche Situationen geschätzt werden, in denen die Beobachtungszahlen klein sind oder gar fehlen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Gestosesymptomkombinationen sich deutlich unterschiedlich auf das neugeborene Kind auswirken. Es wird infolgedessen empfohlen, die möglichen Risikosituationen getrennt zu untersuchen.

Schlüssel-Wörter: EPH-Gestose, Apgarwert, mehrdimensionale Kontingenztafel, logarithmisch-lineare Modelle, Modellsuchverfahren

THE INTERACTION OF SEVERAL RISK FACTORS IN PREGNANCY

We investigate the effects of several risk factors in pregnancy on the health of a newborn infant using 4098 observations in a six-dimensional contingency table. We present probabilities for an infant in bad health at birth. These probabilities are specific to different types of risk situations related to a toxicosis during pregnancy. We describe the search for a well-fitting log-linear model that is used to compute the probabilities. Since a pattern of association is assumed to fit the data, probabilities may be estimated even for situations in which we have few or no observations. The results indicate that the symptom combinations of a gestosis differ substantially in their effect on the health of the newborn infant. We, therefore, recommend to investigate the different risk situations separately.

Key- Words: Toxicosis, Apgar-Scores, Multidimensional Contingency Table, Log-linear Models, Model Search Procedure

Problemstellung

Für die klinische Praxis ist es oft wünschenswert, Vorstellungen über situationsspezifische Risikowahrscheinlichkeiten zu besitzen. Solche Wahrscheinlichkeiten können aus epidemiologischen Untersuchungen einfach er-

rechnet werden, wenn für jede Situation genügend Beobachtungen vorliegen. Je kleiner die Beobachtungszahlen, desto unsicherer werden die Ergebnisse. Kleine Beobachtungszahlen sind zu erwarten, wenn bestimmte Risikosituationen selten vorkommen oder wenn zu ihrer

Kennzeichnung viele einzelne Risikofaktoren gleichzeitig berücksichtigt werden sollen. Wie man angesichts einiger fehlender oder kleiner Beobachtungszahlen — mit Hilfe eines mehrdimensionalen Zusammenhangsmodells — dennoch einen verhältnismäßig guten Überblick über das Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren erhalten kann, wird in dieser Arbeit am Beispiel von Risikogeburten beschrieben.

Material und Methodik

Im Rahmen der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft getragenen, 1964 begonnenen prospektiven Studie »Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung« ergaben sich bisher für 4098 Neugeborene vollständige Angaben sowohl für den Apgarwert als auch für die Schwangerschaftsdauer und für vier zum Bild einer Schwangerschaftstoxikose [8] gehörige Symptome. Der Apgarwert [1, 2] fünf Minuten nach der Geburt ist ein grobes Maß für den Gesundheitszustand des Neugeborenen. Ein Wert von 0—2 bedeutet, daß das Kind kaum lebensfähig oder bereits tot ist; ein Wert von 9—10 deutet auf einen sehr guten Zustand des Kindes hin. Daß die kindliche Mortalität und damit auch der Apgarwert von einer Schwangerschaftstoxikose beeinflußt werden, ist wohl bekannt [5, 6, 8]. Zum klinischen Bild der Toxikose oder Gestose gehören vor allem die drei Symptome Ödeme (E), Proteinurie (P) und Hypertonie (H). Eine übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ist als zusätzliche Komplikation anzusehen [8] oder als ein Maß für extrem starke Ödembildungen.

Anhand der Daten für die 4098 Neugeborenen soll die Frage beantwortet werden, wie stark sich verschiedene Symptomkombinationen auf den Gesundheitszustand des

Kindes auswirken. Zu diesem Zweck betrachteten wir sechs Merkmale und beobachteten die folgenden Häufigkeiten pro Merkmalsausprägung:

- 1. Variable *Apgarwert fünf Minuten nach der Geburt*
 i = 1: 0 — 2: 75 Fälle
 i = 2: 3 — 8: 167 Fälle
 i = 3: 9 — 10: 3856 Fälle
- 2. Variable*) *Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft*
 j = 1: unter 10 kg: 1929 Fälle
 j = 2: 10 kg und mehr: 2169 Fälle
- 3. Variable*) *Hypertonie vor der Geburt (H)*
 k = 1: nicht vorhanden 3933 Fälle
 k = 2: vorhanden (systolisch 150 mmHg und mehr): 165 Fälle
- 4. Variable*) *Proteinurie vor der Geburt (P)*
 l = 1: nicht oder nur als Spur vorhanden: 3921 Fälle
 l = 2: vorhanden (5⁰/₁₀₀ g/m und mehr): 177 Fälle
- 5. Variable*) *Ödeme vor der Geburt (E)*
 r = 1: nicht vorhanden: 3099 Fälle
 r = 2: vorhanden: 999 Fälle
- 6. Variable *Schwangerschaftsdauer*
 s = 1: unter 270 Tagen: 838 Fälle
 s = 2: 270 Tage und mehr: 3260 Fälle

Die Einteilung der Gestosesymptome entspricht dem Wissensstand über die EPH-Gestose im Planungsstadium der Studie. Die beobachteten Fallzahlen für jede der 96 (= 3 × 2 × 2 × 2 × 2 × 2) Ausprägungskombinationen der sechs Variablen sind in Tabelle 1 in einer sechsdimensionalen Kontingenztafel wiedergegeben.

Tabelle 1: Beobachtete Häufigkeiten bei 4098 Neugeborenen für den Apgarwert und fünf Risikofaktoren*)

Schwangerschaftsdauer in Tagen	Gewichtszunahme der Mutter in kg	Apgarwert	EPH**)	EPH	EPH	EPH	EPH	EPH	EPH	EPH
			----	---+	--++	-+++	++++	+---	++--	+-+-
unter 270	unter 10	0—2	26	1	2	0	2	2	0	0
		3—8	43	0	0	0	7	2	1	0
		9—10	302	17	13	2	73	5	4	2
	10 u. mehr	0—2	3	2	0	0	6	0	1	4
		3—8	9	0	0	0	5	0	1	0
		9—10	199	8	11	2	68	9	3	3
270 u. mehr	unter 10	0—2	8	1	1	0	0	1	0	0
		3—8	38	1	0	0	7	1	2	0
		9—10	1054	17	29	2	237	13	11	2
	10 u. mehr	0—2	7	0	0	0	7	1	0	0
		3—8	33	3	1	0	11	1	1	0
		9—10	1194	24	41	5	446	27	26	7

*) Quelle: Serie 5c der prospektiven Studie: Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung

***) E+ = Ödeme, P+ = Proteinurie, H+ = Hypertonie

Trotz der großen Fallzahl im Gesamtkollektiv gibt es für zahlreiche Ausprägungskombinationen — also für bestimmte Risikosituationen — keine Beobachtungswerte. Von Null verschiedene Werte können jedoch für jede Risikosituation dann berechnet werden, wenn ein logarithmisch-lineares Modell [3, 4, 7, 10] mit vielen Freiheitsgraden für die Daten angenommen wird. Mit Hilfe eines Suchverfahrens [10, 11] wählen wir zunächst ein Modell,

das möglichst einfach ist, aber dennoch möglichst gut mit den Daten übereinstimmt. Für das ausgewählte Modell

*) Die Variablen 2—5 entstammen regelmäßigen Untersuchungen, die in jedem Vierteljahr der Schwangerschaft und unmittelbar vor der Geburt durchgeführt wurden. Sofern keine Untersuchung von der Geburt erfolgen konnte, wurden die Werte des letzten Trimenons verwendet. Therapiewirkungen sind nicht erfaßt.

werden Maximum-Likelihood-Schätzer der erwarteten Fallzahlen und aus diesen die gewünschten Risikowahrscheinlichkeiten errechnet.

In jedem logarithmisch-linearen Modell werden die erwarteten Fallzahlen durch bestimmte Randsummen festgelegt. Für das einfachste der Modelle wird angenommen, daß alle Variablen voneinander unabhängig sind. In diesem Fall bestimmen nur eindimensionale Randsummen die erwarteten Fallzahlen. Bezeichnen n_{ijklrs} und \hat{m}_{ijklrs} die beobachteten und die für ein Modell geschätzten Fallzahlen, so ist für sechs völlig voneinander unabhängige Variable:

$$\hat{m}_{ijklrs} = \frac{n_{i\dots j\dots k\dots l\dots r\dots s}}{(n_{i\dots\dots})^5} \quad (1)$$

mit $n_{i\dots\dots} = \sum_{jklrs} n_{ijklrs}$ als den Beobachtungszahlen in

der eindimensionalen Randtafel für Variable i und mit ähnlichen Definitionen für die übrigen Randsummen.

Als Bezeichnung für ein logarithmisch-lineares Modell werden zwischen Schrägstrichen all die für die Erwartungswerte benötigten Randsummen als Indexkombinationen von Variablen angeführt. Für (1) schreibt man 1/2/3/4/5/6. Zum Beispiel läßt sich für Modell 1235/1236/1345 zeigen, daß

$$\hat{m}_{ijklrs} = \frac{n_{i.j.k.r.} \cdot n_{i.j.k.l.s} \cdot n_{i.k.l.r.}}{n_{i.j.k\dots} \cdot n_{i.k.r.}} \text{ gilt.} \quad (2)$$

wobei z. B. $n_{i.k.l.r.} = \sum_{is} n_{ijklrs}$ die beobachteten Fallzahlen in der vierdimensionalen Randsumme der Variablen 1345 bezeichnen.

Modelle 1/2/3/4/5/6/ und 1235/1236/1345 sind Beispiele für multiplikative Modelle [4, 10, 11]. Weil bei diesen Modellannahmen die gemeinsame Verteilung der sechs Variablen in marginale Verteilungen faktorisiert werden kann, lassen sich die erwarteten Fallzahlen durch Multiplikation aus den Fallzahlen in Randverteilungen berechnen. Es gibt außerdem nicht-multiplikative Modelle. Für sie läßt sich \hat{m}_{ijklrs} nicht in geschlossener Form angeben. Statt dessen benötigt man ein iteratives Rechenverfahren [4], um die erwarteten Fallzahlen aus den in der Modellbezeichnung genannten Randtafeln zu errechnen. Beispiele für nicht-multiplikative Modelle sind 125/135/126/136/345 und 125/13/16/36/34/35/45, die wir im folgenden für unsere Daten näher beschreiben werden.

Je höher die Zahl der Freiheitsgrade eines Modells, desto einfacher ist das Modell im allgemeinen, desto niedriger-dimensional sind die Randsummen, die die Erwartungswerte bestimmen. So hat Modell 1/2/3/4/5/6 die größtmögliche Zahl von Freiheitsgraden, die um eins verminderte Anzahl der Ausprägungskombinationen. Das modelltechnisch komplizierteste Modell dagegen, das sog. »gesättigte Modell«, hat null Freiheitsgrade. In diesem Modell, das für sechs Variable mit der Indexkombination 123456 bezeichnet wird, werden keine vereinfachenden Annahmen getroffen; die gesamte sechsdimensionale Verteilung geht in die erwarteten Fallzahlen ein. Es gilt

$$\hat{m}_{ijklrs} = n_{ijklrs}, \quad (3)$$

und es gibt infolgedessen keine Abweichungen zwischen beobachteten und geschätzten erwarteten Fallzahlen. Dennoch könnten wir den Schätzungen, die auf Modell 123456 basieren, kein Vertrauen schenken, da die Fallzahlen in der sechsdimensionalen Tabelle 1 zu klein sind. Die Aufgabe der Modellsuche ist es, Schätzungen zu finden, die auf möglichst großen Fallzahlen — also auf einem möglichst einfachen logarithmisch-linearen Modell — beruhen. Die Vereinfachung in den Modellannahmen wird

durch größer werdende Abweichungen zwischen beobachteten und erwarteten Fallzahlen erkauft.

Abweichungen von erwarteten und beobachteten Fallzahlen lassen sich anhand von Likelihood-Quotienten-Prüfgrößen ($LQ - \chi^2$) beurteilen:

$$LQ - \chi^2 = -2 \ln \left[\frac{\hat{m}_{ijklrs}}{n_{ijklrs}} \right]^{n_{ijklrs}}$$

Als Faustregel gilt: Ist die Prüfgröße kleiner als die Anzahl der Freiheitsgrade, so sind die Modellannahmen mit großer Sicherheit gut mit den Daten vereinbar. Für Modell 1/2/3/4/5/6 etwa ergibt sich für unsere Daten verständlicherweise eine sehr schlechte Anpassung: bei 95 Freiheitsgraden ist der Wert der Prüfgröße gleich 470,51. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade vergleiche [4].

Die Modellsuche [11, 12], angewandt auf die sechsdimensionale Verteilung, ergibt zunächst Modell 1235/1236/1345 (vgl. Anhang 1). Dieses Ergebnis besagt, daß es genügt, die marginalen Verteilungen der drei genannten Variablengruppen, also die Randtafeln der Variablen 1235, 1236 und 1345 zu kennen, um die beobachteten Fallzahlen mittels der Schätzwerte (2) gut zu reproduzieren. Wir betrachten Modell 1235/1236/1345 als das einfachste gut passende multiplikative Modell. Es ist jedoch möglich, daß es ein noch einfacheres, nichtmultiplikatives Modell gibt. Deswegen wenden wir uns im weiteren den nicht-multiplikativen Modellen für die sechsdimensionale Verteilung zu. Dafür wird zunächst das Suchverfahren nach multiplikativen Modellen auf jede der drei marginalen Verteilungen (1235, 1236 und 1345) angewandt (vgl. Anhang 2). Für die Randtafel 1345 ergibt sich, daß die Fallzahlen $n_{i.k.l.r.}$ wenig von den Schätzwerten für Modell 13/345, also von

$$\hat{m}_{i.k.l.r.} = \frac{n_{i.k\dots} \cdot n_{l.r.}}{n_{.k\dots}} \quad (5)$$

abweichen. Ähnliche Aufgliederungen sind in den beiden anderen Randtafeln möglich; es passen die Modelle 125/135 und 126/136, respektive. Das diesen Aufgliederungen entsprechende Modell für alle sechs Variablen (125/135/126/136/345) liefert noch immer eine gute Anpassung (Tabelle 2). Als nächstes betrachten wir jede der angeführten fünf dreidimensionalen Randtafeln getrennt und finden, daß nur in der Tafel 125 unterschiedliche partielle Assoziationen vorliegen [3, 4]. Daher passen wir — mit gutem Erfolg — Modell 125/13/16/26/36/34/35/45 der sechsdimensionalen Kontingenztafel an (Tabelle 2). Eine

Tabelle 2: Ergebnis der Modellsuche für die Daten in Tabelle 1

Modellbezeichnung	Likelihoodquotienten-Prüfgröße ($LQ - \chi^2$)	Freiheitsgrade
1345/1236/1235	33,09	48
126/136/125/135/345	63,20	65
125/13/16/26/36/34/35/45	73,20	72

weitere Vereinfachung der Modellannahmen ist nicht möglich, ohne die Anpassung (von \hat{m}_{ijklrs} an n_{ijklrs}) deutlich zu verschlechtern.

Ergebnisse

Die Interrelationen aller sechs Variablen lassen sich im wesentlichen durch jene Beziehungen erklären, die sich in den Randtafeln 125, 13, 16, 26, 36, 34, 35 und 45 widerspiegeln (Tabelle 3). Die sich so darstellenden Abhängigkeiten

Tabelle 3: Abhängigkeiten in für Modell 125/13/16/26/36/34/35/36 wichtigen Randtafeln

Randtafel 125: Prozentuale Verteilung von Apgarwerten (1) in Relation zur Gewichtszunahme (2) während der Schwangerschaft und Ödemen (5) vor der Geburt

Ödeme	Gewichtszunahme der Mutter in kg	Apgarwert			Fallzahl	χ^{2*}
		0—2	3—8	9—10		
nicht vorhanden	unter 10	2,5	5,3	92,2	1557	25,14
	10 und mehr	0,8	3,0	96,2	1542	
vorhanden	unter 10	1,3	5,4	93,3	372	6,07
	10 und mehr	3,0	3,0	94,0	627	

Randtafel 13: Prozentuale Verteilung von Apgarwerten (1) in Relation zum Blutdruck (3) der Mutter vor der Geburt

Syst. Blutdruck über 150 mmHg	Apgarwert			Fallzahl	χ^2
	0—2	3—8	9—10		
nicht vorhanden	1,6	4,0	94,4	3933	28,79
vorhanden	7,3	4,8	87,9	165	

Randtafel 16: Prozentuale Verteilung von Apgarwerten (1) in Relation zur Schwangerschaftsdauer (6)

Schwangerschaftsdauer in Tagen	Apgarwert			Fallzahl	χ^2
	0—2	3—8	9—10		
unter 270	5,8	8,1	86,1	838	142,33
270 und mehr	0,8	3,0	96,1	3260	

Randtafel 26: Prozentualer Anteil der Frauen mit einer Gewichtszunahme (2) von mindestens 10 kg in Relation zur Schwangerschaftsdauer (6)

Schwangerschaftsdauer in Tagen	Gewichtszunahme der Mutter: 10 kg und mehr	Fallzahl	χ^2
unter 270	39,9	838	72,25
270 und mehr	56,3	3260	

Randtafel 36: Prozentualer Anteil der Frauen mit erhöhtem Blutdruck (3) vor der Geburt in Relation zur Schwangerschaftsdauer

Schwangerschaftsdauer in Tagen	Syst. Blutdruck über 150 mmHg	Fallzahl	χ^2
unter 270	7,0	838	24,77
270 und mehr	3,3	3260	

Randtafel 34: Prozentualer Anteil der Frauen mit erhöhtem Blutdruck (3) in Relation zur Proteinurie (4) vor der Geburt

Proteinurie	Syst. Blutdruck über 150 mmHg	Fallzahl	χ^2
nicht vorhanden	3,5	3921	73,11
vorhanden	16,4	177	

Randtafel 35: Prozentualer Anteil der Frauen mit erhöhtem Blutdruck (3) in Relation zu Ödemen (5) vor der Geburt

Ödeme	Syst. Blutdruck über 150 mmHg	Fallzahl	χ^2
nicht vorhanden	2,7	3099	54,20
vorhanden	8,0	999	

Randtafel 45: Prozentualer Anteil der Frauen mit Proteinurie (4) in Relation zu Ödemen (5) vor der Geburt

Ödeme	Proteinurie 50/100 gm und mehr	Fallzahl	χ^2
nicht vorhanden	3,5	3099	19,78
vorhanden	6,8	999	

*) Pearsons Chi-Quadrat-Wert.

stimmen im allgemeinen gut mit bisherigen Ergebnissen gynäkologischer und pädiatrischer Untersuchungen überein [5, 6, 8, 9]. Etwas im Gegensatz zu bisherigen Ergebnissen steht die Beurteilung von Ödemen. Das rührt daher, daß wir anstelle der Beziehungen im Gesamtkollektiv aller 4098 Schwangeren die Abhängigkeiten in Teilkollektiven betrachten, da sich die partiellen Abhängigkeiten in der Randtafel 125 im Rahmen der Modellsuche als signifikant unterschiedlich erwiesen: In den Teilkollektiven der Schwangeren mit und ohne Ödeme ist eine starke Gewichtszunahme unterschiedlich zu bewerten. Fehlen Ödeme, so ist die Gewichtszunahme ein grober Indikator für die Schwangerschaftsdauer. Bei sehr geringer Gewichtszunahme ist im allgemeinen die Schwangerschaftsdauer kurz, also der Anteil der gefährdeten Neugeborenen aufgrund der kurzen Tragzeit erhöht (2,5% gegenüber 0,8%). Sind dagegen Ödeme vorhanden, so kann eine starke Gewichtszunahme der Indikator für extreme Ödembildungen sein. Im Teilkollektiv der Schwangeren mit Ödemen steigt der Anteil der Neugeborenen mit einem Apgarwert 0—2 von 1,3% auf 3% bei einer Zunahme um mehr als 10 kg. Diese gegenläufigen Abhängigkeiten heben sich bei einer globalen Betrachtung nur des Gesamtkollektives auf (1,7% und 2,4%).

Allein auf den anhand großer Fallzahlen belegten Zusammenhängen in Tabelle 3 basieren die situationspezifischen Risikowahrscheinlichkeiten in Modell 125/13/16/26/36/34/35/45, die in den Abb. 1 und 2 wiedergegeben

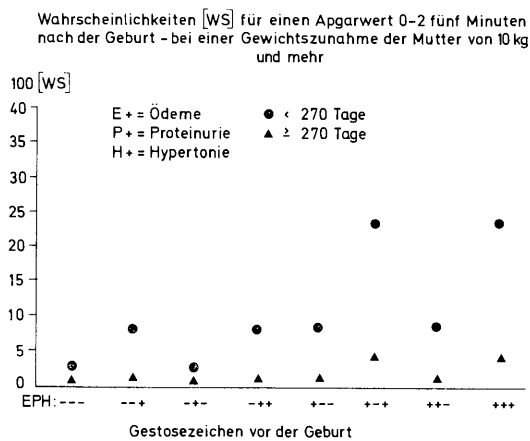


Abb. 1

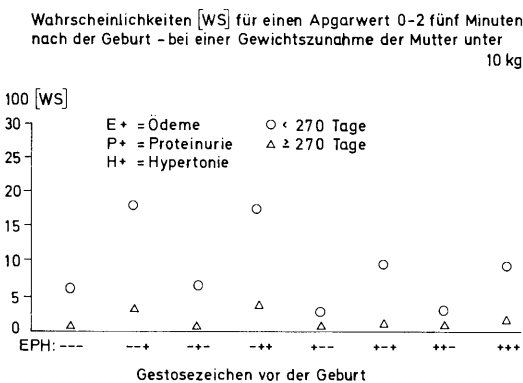


Abb. 2

sind. Einheitlich für alle Risikogruppen ist der Tragzeiteffekt: je kürzer die Tragzeit, desto geringer die Chancen, daß sich das Neugeborene bei der Geburt in sehr gutem

Zustand befindet. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Risikosituationen sind jedoch bei kurzer Schwangerschaftsdauer wesentlich stärker ausgeprägt als bei einer langen Tragzeit. Die Wahrscheinlichkeiten für einen Apgarwert von 0—2 liegen zwischen 1/2% und 4% bei einer Dauer von 270 Tagen an, aber zwischen 3% und 24% bei einer Dauer unter 270 Tagen. Bei Tragzeiten von 270 Tagen an unterscheiden sich die meisten Risikosituationen in ihren Auswirkungen auf das neugeborene Kind also nicht wesentlich.

Bei Tragzeiten unter 270 Tagen fällt auf, daß die kindliche Prognose in ähnlicher Weise von den Symptomen Proteinurie und Hypertonie abhängt, gleichgültig, ob eine Gewichtszunahme unter oder über 10 kg vorliegt und gleichgültig, ob Ödeme vorhanden sind oder nicht. Für Proteinurie allein (— + —) oder nur in Verbindung mit Ödemen (+ + —) errechnet sich keine Verschlechterung der kindlichen Prognose gegenüber den Situationen ohne Proteinurie (— — — und + — —). Die Gefährdung des Kindes wird ähnlich groß, wenn das Symptom Hypertonie festgestellt wird (— — + und + — +), wie in Situationen mit der Symptomkombination Hypertonie und Proteinurie (— + + und + + +). Für vergleichbare Situationen, in denen Ödeme vorhanden sind oder nicht, läßt sich dagegen nicht einheitlich sagen, daß sich die kindliche Prognose für die Situation mit Ödemen notwendig verschlechtert.

Um einen Eindruck zu vermitteln, wie vertrauenswürdig die bisher beschriebenen geschätzten Risikowahrscheinlichkeiten sind, zeigen wir für jede Situation in Tabelle 4 drei zusätzliche Schätzwerte. Alle basieren auf Modellannahmen, die gut mit den Daten zu vereinbaren sind (vergleiche Tabelle 2). Man könnte den Risikowahrscheinlichkeiten sicher größtes Vertrauen schenken, wenn diese vier Schätzungen nicht stark voneinander abwichen. Für unsere Daten trifft das aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht zu: nur in zwölf der 32 Situationen ist die gesamte Fallzahl größer als 30, und in fünfzehn der Risikosituationen wurde ein Apgarwert von nur 0—2 bei keinem der Neugeborenen beobachtet. Die — von Null verschiedenen — inhaltlich plausibleren Risikowahrscheinlichkeiten ergeben sich erst bei stark vereinfachenden Modellannahmen. Diese Modellannahmen bewirken andererseits, daß Risiken für Situationen, die sich nur im Hinblick auf das Symptom Proteinurie unterscheiden, als gleich groß geschätzt werden. Dieses inhaltlich ebenfalls nicht überzeugende Ergebnis ließe sich möglicherweise vermeiden, wenn der Schweregrad der Proteinurie erfaßt würde.

Diskussion

Logarithmisch-lineare Modelle können dazu verwendet werden, das Zusammenwirken mehrerer Risikofaktoren in der Schwangerschaft anhand von solchen Daten überschaubar zu machen, in denen für einzelne Risikosituationen keine oder nur sehr wenige Beobachtungen vorhanden sind. Bei derartigen Daten lassen sich daher sinnvolle Risikowahrscheinlichkeiten nicht als einfache Prozentzahlen errechnen. Man setzt entweder ein relativ kompliziertes Verfahren zum Abschätzen der Risikowahrscheinlichkeiten ein, oder man muß auf situationspezifische Angaben verzichten.

Das Modellsuchverfahren nach möglichst einfachen, gut zu den Daten passenden, logarithmisch-linearen Modellen ist noch wenig erprobt, da es erst in jüngster Vergangenheit vorgeschlagen wurde. Bisherige Ergebnisse sind jedoch erfolgversprechend. Die Entscheidung darüber, welche Modelle gut zu vorgegebenen Daten passen, läßt sich bei manchen Datensätzen nicht eindeutig fällen. Dies ist meist ein Hinweis dafür, daß sich die Beziehungen

zwischen den Variablen nicht durch eine der einfachen Zusammenhangsstrukturen wiedergeben lassen, oder aber dafür, daß zu wenige Beobachtungen vorliegen, um eine vorhandene Struktur erkennen zu können. In beiden Fällen ist damit zu rechnen, daß sich die Ergebnisse nicht anhand anderer Daten reproduzieren lassen.

sache, daß die Ätiologie der Gestose noch immer unbekannt ist, empfehlen wir, einzelne Risikosituationen weiterhin getrennt zu untersuchen. Bei der Erstellung des in den letzten Jahren vorgeschlagenen Gestoseindex geht man implizit von einer gleichen Gewichtung der einzelnen Symptome aus. Bei der ausschließlichen Betrachtung

Tabelle 4: Geschätzte Wahrscheinlichkeiten ($\times 100$) für einen Apgarwert 0—2 fünf Minuten nach der Geburt unter verschiedenen Modellannahmen: $\hat{m}_{ijklrs}/\hat{m}_{.ijklrs}$

Gewichtszunahme der Mutter in kg	Schwangerschaftsdauer in Tagen	Modell*)	EPH	EPH	EPH	EPH	EPH	EPH	EPH	EPH
			-----	---+	-+-	-++	+---	+--+	++--	+++
unter 10	unter 270	B	7,0	(5,6)**	(13,3)	(0)	2,4	(22,2)	(0)	(0)
		I	7,1	7,6	14,4	(0)	1,8	9,0	1,0	(31,5)
		II	6,8	14,1	6,8	(14,3)	2,7	12,3	2,8	(12,4)
		III	6,2	17,8	6,2	(17,6)	2,9	9,0	3,0	(8,9)
	270 u. mehr	B	0,7	(5,3)	3,3	(0)	0	(6,7)	(0)	(0)
		I	0,7	4,1	1,5	0	0,2	5,0	0,2	18,9
		II	0,8	1,7	0,9	1,8	0,3	1,5	0,4	1,5
		III	1,0	3,1	1,0	3,2	0,4	1,5	0,4	1,3
10 u. mehr	unter 270	B	1,4	(20,0)	(0)	(0)	7,6	(0)	(20,0)	(57,1)
		I	1,8	16,5	3,8	(0)	6,7	18,5	7,4	46,6
		II	2,4	5,0	2,4	(4,9)	6,9	26,3	7,0	26,4
		III	2,7	8,2	2,7	(8,2)	8,6	23,5	8,6	23,6
	270 u. mehr	B	0,6	0	0	(0)	1,5	3,5	(0)	(0)
		I	0,4	1,0	0,9	0	1,7	1,3	2,0	4,9
		II	0,5	1,0	0,5	1,1	1,4	6,0	1,4	6,0
		III	0,4	1,3	0,4	1,3	1,3	4,2	1,3	4,2

*) B: 123456 beziehungsweise beobachtete Werte

I: 1236/1235/1345

II: 126/136/125/135/345

III: 125/13/16/26/36/34/35/45

**) () bedeutet $\begin{cases} n_{ijklrs} \leq 30 & \text{in Reihe B} \\ \hat{m}_{ijklrs} \leq 3,0 & \text{sonst} \end{cases}$

Für unsere Berechnungen lagen Beobachtungen über sechs Merkmale bei 4098 Schwangeren vor. Es wurden Wahrscheinlichkeiten dafür geschätzt, daß sich ein Neugeborenes in sehr gefährdetem Zustand befindet, für solche Situationen, die durch das Fehlen oder Vorhandensein von Gestosesymptomen gekennzeichnet sind. Diese Wahrscheinlichkeiten sind reine Punktschätzungen. Mögliche Streuungsbereiche ergeben sich dennoch aus denjenigen Schätzungen, die für verschiedene, mit den Daten gut vereinbare Modellannahmen angegeben wurden.

Es ist ein Nachteil unserer Untersuchung, daß die Einteilung der Gestosesymptome nicht den Richtlinien entspricht, die in den letzten Jahren von der Arbeitsgruppe Gestose unter Leitung von Professor Rippmann erstellt wurden. Aber etwa über die geringe Bedeutung von Ödemen für die kindliche Prognose wurde vor und nach der neuen Klassifikation berichtet. An unseren Daten läßt sich ebenfalls im Gesamtkollektiv kein Einfluß der Ödeme auf die kindliche Prognose feststellen. Werden jedoch bestimmte Teilkollektive getrennt betrachtet, so erscheint die Bedeutung der Ödeme in neuem Licht. Für bestimmte Risikosituationen wird ein deutlicher Einfluß der Ödeme auf den Zustand des Neugeborenen nachgewiesen. Die unterschiedlichen Auswirkungen der Symptomkonstellationen auf das Neugeborene spiegeln sich in den geschätzten Risikowahrscheinlichkeiten wider.

Aufgrund dieser Ergebnisse und aufgrund der Tat-

dieses Indexes besteht somit die Gefahr, daß Unterschiede in Gestoseformen und in Gestosewirkungen übersehen werden.

Anhang 1

Um die Modellsuche nach einem gut passenden multiplikativen Modell nachvollziehbar zu machen, geben wir zunächst ein Beispiel für den bei der Suche verwendeten Satz, zeigen danach, wie für unsere Daten die Ergebnisse des programmierten Suchverfahrens zu interpretieren sind, und erläutern schließlich, wie eine Beobachtungszahl aufgrund bestimmter Modellannahmen gut reproduziert wird.

Prinzip des Modellsuchverfahrens

Das Prinzip der Modellsuche besteht darin, Variablenpaare zu finden, die gleichzeitig als bedingt unabhängig gelten können. Ein Variablenpaar ist bedingt unabhängig, sofern es in allen Teiltafeln mit gegebenen Ausprägungskombinationen der übrigen Variablen unabhängig ist. Von solchen Unabhängigkeiten in einer gemeinsamen Verteilung sind Schlüsse auf Unabhängigkeiten in Randverteilungen möglich. Aus Unabhängigkeit in Randverteilungen ist dagegen im allgemeinen kein Rückschluß auf die gemeinsame Verteilung möglich. Aus diesem Grund geht man bei der Modellsuche vom kompliziertesten Modell

(123456) hin zum einfachsten Modell (1/2/3/4/5/6), nicht umgekehrt.

Satz

Sind in einer p-dimensionalen Verteilung zwei Variablenpaare, die eine gemeinsame Variable enthalten, bedingt unabhängig, gegeben (p-2) Variable, so sind die gleichen Variablenpaare auch in zwei (p-1) dimensional Randverteilungen unabhängig, gegeben (p-3) Variable.

Wir geben eine Erläuterung für p = 4 Variable, die einer Multinomialverteilung folgen. Es sei das Variablenpaar (1, 2) bedingt unabhängig, gegeben die Variablen 3,4, und das Variablenpaar (1, 3) sei bedingt unabhängig, gegeben die Variablen 2,4. Aus diesen Unabhängigkeiten soll folgen, daß die Paare (1, 2) und (1, 3) bedingt unabhängig sind, gegeben Variable 4, in den Randverteilungen 124 und 134, respektive.

Erläuterndes Beispiel

(1, 2) ist unabhängig, gegeben 3,4, bedeutet (jeweils für alle Ausprägungskombinationen)

$$(A1) \quad m_{ijkl} = \frac{m_{i..kl} m_{.jkl}}{m_{..kl}}$$

(1,3) ist unabhängig, gegeben 2,4, bedeutet

$$(A2) \quad m_{ijkl} = \frac{m_{ij..1} m_{.jkl}}{m_{.j..1}}$$

Aus (A1) und (A2) folgt, daß

$$(A3) \quad \frac{m_{i..kl}}{m_{..kl}} = \frac{m_{ij..1}}{m_{.j..1}}$$

Aus (A3) folgen die Behauptungen fast unmittelbar. Es gilt

$$(A4) \quad \sum_k m_{i..kl} = \sum_k \frac{m_{ij..1} m_{..kl}}{m_{.j..1}} \quad \text{oder}$$

$$m_{ij..1} = \frac{m_{i..1} m_{.j..1}}{m_{..1}}, \quad \text{also}$$

ist (1, 2) bedingt unabhängig, gegeben Variable 4, in der Randverteilung 124.

Außerdem gilt

$$(A5) \quad \sum_j m_{ij..1} = \sum_j \frac{m_{i..kl} m_{.j..1}}{m_{..kl}} \quad \text{oder}$$

$$m_{i..kl} = \frac{m_{i..1} m_{..kl}}{m_{..1}}, \quad \text{also}$$

ist (1, 3) bedingt unabhängig, gegeben Variable 4, in der Randverteilung 134.

Aus (A4) und (A2) oder aus (A5) und (A1) folgt weiterhin, daß

$$(A6) \quad m_{ijkl} = \frac{m_{i..1} m_{.jkl}}{m_{..1}}$$

Mit unserer Modellsymbolik bedeuten (A1) und (A2), daß die Modelle 134/234 und 124/234 gleichzeitig gelten. Daraus folgt die Beziehung in (A6), also Modell 14/234 für die vierdimensionale Verteilung 1234 und (A4) und (A5), also Modelle 14/24 und 14/34 für die zwei Randverteilungen 124 und 134.

Programmausdruck für das Modellsuchverfahren

Für die Daten in Tabelle 1 gibt Abbildung 3 die ersten vier Auswahlsschritte der Modellsuche an. Ausgedruckt ist für jedes Variablenpaar die Prüfgröße (4) für die bedingte Unabhängigkeit dieses Paares in der jeweils ge-

nannten Randtafel. Im ersten Schritt ist zu erkennen, daß für das Variablenpaar (4, 6) die Annahme der bedingten Unabhängigkeit am wahrscheinlichsten ist (WS = 0,9787).

PAAR	INDEXKOMBINATION FÜR DIE RANDTAFEL	CHI-QUADRAT	FG	WS
1,2	123456	53,7626	32	0,0094
1,3	123456	39,8867	32	0,1595
1,4	123456	30,7227	32	0,5311
1,5	123456	47,8310	32	0,0357
1,6	123456	125,5401	32	0,0000
2,3	123456	20,6501	24	0,6593
2,4	123456	15,1265	24	0,9170
2,5	123456	76,4858	24	0,0000
2,6	123456	80,5019	24	0,0000
3,4	123456	43,9419	24	0,0077
3,5	123456	58,5309	24	0,0001
3,6	123456	32,5187	24	0,1146
4,5	123456	29,6934	24	0,1951
4,6	123456	12,1062	24	0,9787
5,6	123456	13,7906	24	0,9512
AUSGEWÄHLTES PAAR 4,6				
MODELLBEZEICHNUNG DES AUSGEWÄHLTEN MODELLS				
12345 / 12356				
PAAR	INDEXKOMBINATION FÜR DIE RANDTAFEL	CHI-QUADRAT	FG	WS
1,4	12345	24,9424	16	0,0708
1,6	12356	119,7559	16	0,0000
2,4	12345	12,2974	12	0,4221
2,6	12356	77,6726	12	0,0000
3,4	12345	44,8840	12	0,0000
3,6	12356	33,4607	12	0,0008
4,5	12345	24,5911	12	0,0169
5,6	12356	8,6886	12	0,7293
AUSGEWÄHLTES PAAR 5,6		CHI-SUM = 20,79680	FG-SUM = 36	WS-SUM = 0,97988
MODELLBEZEICHNUNG DES AUSGEWÄHLTEN MODELLS				
12345/12356				
PAAR	INDEXKOMBINATION FÜR DIE RANDTAFEL	CHI-QUADRAT	FG	WS
1,4	12345	24,9424	16	0,0708
1,5	12345	36,3252	16	0,0026
1,6	1236	111,8404	8	0,0000
2,4	12345	12,2974	12	0,4221
2,5	12345	73,2335	12	0,0000
2,6	1236	75,4143	6	0,0000
3,4	12345	44,8840	12	0,0000
3,5	12345	47,3341	12	0,0000
3,6	1236	27,0398	6	0,0000
4,5	12345	24,5911	12	0,0169
AUSGEWÄHLTES PAAR 2,4		CHI-SUM = 33,09424	FG-SUM = 48	WS-SUM = 0,95005
MODELLBEZEICHNUNG DES AUSGEWÄHLTEN MODELLS				
1246/1345/1235				
PAAR	INDEXKOMBINATION FÜR DIE RANDTAFEL	CHI-QUADRAT	FG	WS
1,4	1345	15,9528	8	0,0431
1,6	1236	111,8404	8	0,0000
2,5	1235	69,9729	6	0,0000
2,6	1236	75,4143	6	0,0000
3,4	1345	40,9136	6	0,0000
3,6	1236	27,0398	6	0,0000
4,5	1345	21,3306	6	0,0016
AUSGEWÄHLTES PAAR 1,4		CHI-SUM = 49,04767	FG-SUM = 56	WS-SUM = 0,73323
MODELLBEZEICHNUNG DES AUSGEWÄHLTEN MODELLS				
1236/1235/345				

Abb. 3: Programmausdruck für die Modellsuche

Infolgedessen wird gemäß dem in [11] dargestellten Verfahren

$$(A7) \quad m_{ijklrs} = \frac{m_{ijklr} \cdot m_{ijk..rs}}{m_{ijk..r}}$$

d. h. Modell 12345/12356 als mit den Daten gut vereinbar angenommen.

Im zweiten Schritt wird das Paar (5, 6) zusätzlich als bedingt unabhängig ausgewählt, da für dieses Paar die größte Wahrscheinlichkeit (WS = 0,7293) errechnet wurde.

Wegen (A7) und des oben angegebenen Satzes ist die Betrachtung der Randtafel 12356 möglich. Man nimmt also an, daß

$$(A8) \quad m_{ijk..rs} = \frac{m_{ijk..r} \cdot m_{ijk..s}}{m_{ijk..}}$$

gilt und daß somit Modell 12345/1236 oder

$$(A9) \quad m_{ijklrs} = \frac{m_{ijklr} \cdot m_{ijk..s}}{m_{ijk..}}$$

für die sechsdimensionale Verteilung gilt. Die Verträglichkeit der Modellannahme (A9) wird durch die Likelihood-Quotientenprüfgröße (4) bestätigt: WS = 0,9799 für CHI_Q—SUM = 20,8 bei 36 Freiheitsgraden.

Im dritten Auswahlschritt ist zu sehen, daß auch das Variablenpaar (2, 4) zusätzlich zu den Paaren (4, 6), (5, 6) als bedingt unabhängig gelten kann. Mit großer Wahrscheinlichkeit (WS = 0,4221) sind die Beobachtungen mit dieser Annahme vereinbar. Man nimmt also an, daß

$$(A10) \quad m_{ijklr} = \frac{m_{ijk..r} \cdot m_{i..klr}}{m_{i..k..r}} \text{ gilt}$$

beziehungsweise, daß

$$(A11) \quad m_{ijklrs} = \frac{m_{ijk..r} \cdot m_{ijk..s} \cdot m_{i..klr}}{m_{ijk..} \cdot m_{i..k..r}}$$

für alle sechs Variablen gilt. Es läßt sich zeigen, daß in diesem Falle der Maximum-Likelihood-Schätzer für m_{ijklrs} durch Gleichung (2) gegeben ist.

Im vierten Auswahlschritt ergibt sich für das Paar (1, 4) die größte Wahrscheinlichkeit (WS = 0,0431). Da diese Wahrscheinlichkeit jedoch relativ klein ist, urteilen wir, daß die zugehörige Annahme nicht mehr sehr gut mit den Daten zu vereinbaren ist. Infolgedessen akzeptieren wir (A10) oder Modell 1236/1235/1345 als das einfachste gut zu den Daten passende multiplikative Modell.

Annähernde Reproduktion der Beobachtungszahlen

Um zu verdeutlichen, inwiefern die Beobachtungszahlen bei bestimmten Modellannahmen gut reproduziert werden, zeigen wir, was das Modell 1235/1236/1345 für die geschätzte Zahl \hat{m}_{111111} beinhaltet, also für die geschätzte Anzahl der Kinder mit Apgarwert (1) von 0—2 bei einer Gewichtszunahme der Mutter (2) unter 10 kg, keinem Gestosezeichen (3, 4, 5) vor der Geburt (EPH = ———), und bei einer Schwangerschaftsdauer (6) unter 270 Tagen, d. h. für die Ausprägungskombination (ijklrs = 111111) der sechs Variablen. Tabelle 5 gibt die drei Teiltafeln wieder, anhand derer die Berechnung von \hat{m}_{111111} inhaltlich erläutert werden kann. So zeigt Tabelle 5a, daß die Annahme (A7) der bedingten Unabhängigkeit des Paares (4, 6), gegeben die Variablen 1235, für die Teiltafel mit Gesamtfallzahl $n_{1111..}$ gut mit den beobachteten Werten vereinbar ist. Tabellen 5b und 5c zeigen die annähernd erfüllte Unabhängigkeit der Paare (5, 6) bzw. (2, 4) in den zwei zum Beispiel gehörenden ausgewählten Teilkollektiven.

Tabelle 5: Berechnung von \hat{m}_{111111} für Modell 1235/1236/1345 als $26.64 = 37 \cdot 30 \cdot 44/39 \cdot 47$

5a) Proteinurie (4) und Dauer (6) sind unabhängig im Teilkollektiv mit Apgarwerten (1) von 0—2, Gewichtszunahme (2) unter 10 kg, ohne Hypertonie (3) und ohne Ödeme (5), d. h. für $n_{1111..} = 37$. Daraus folgt: $26 \approx 34 \cdot 28/37$.

(4) Proteinurie	(6) Schwangerschaftsdauer in Tagen unter 270 270 und mehr		zusammen
nicht vorh.	26	8	34
vorhanden	2	1	3
zusammen	28	9	37

5b) Ödeme (5) und Dauer (6) sind unabhängig im Teilkollektiv mit Apgarwerten (1) von 0—2, Gewichtszunahme (2) unter 10 kg, ohne Hypertonie (3) ohne Berücksichtigung der Proteinurie (4) d. h. für $n_{1111..} = 39$. Daraus folgt: $28 \approx 37 \cdot 30/39$.

(5) Ödeme vor der Geburt	(6) Schwangerschaftsdauer in Tagen unter 270 270 und mehr		zusammen
nicht vorh.	28	9	37
vorhanden	2	0	2
zusammen	30	9	39

5c) Gewichtszunahme (2) und Proteinurie (4) sind unabhängig im Teilkollektiv mit Apgarwerten (1) von 0—2, ohne Hypertonie (3) und ohne Ödeme (5), ohne Berücksichtigung der Dauer (6), d. h. für $n_{1..111} = 47$. Daraus folgt $34 \approx 37 \cdot 44/47$.

(2) Gewichtszunahme in kg	(4) Proteinurie		zusammen
	nicht vorhanden	vorhanden	
unter 10	34	3	37
10 und mehr	10	0	10
zusammen	44	3	47

Anhang 2

Am Beispiel der Randtafel 1345 zeigen wir, was die Modellannahme 13/345 beinhaltet (Tabelle 6). Laut Modell wurden nur die Randtafeln 13 und 345 benötigt, um die Beobachtungswerte gut zu reproduzieren, und die Variable 1 und die gemeinsame Variable 45 sind bedingt unabhängig, gegeben Variable 3. In Tabelle 6 zeigen wir daher die Randtafel 1345 aufgegliedert in Teiltafeln mit fester Ausprägung der Variablen 3. Jeweils gegenübergestellt sind die Variable 1 und die vier Ausprägungen der gemeinsamen Variablen 45. Pearsons Chi-Quadrat-Werte für die Unabhängigkeit dieser beiden Variablen in jeder Teiltafel bekräftigen die Modellaussage. Es ist auch zu erkennen, inwiefern Gleichung (5) vertrauten Unabhängigkeitsberechnungen entspricht. So ist z. B.

$$44 = \hat{m}_{1..111} = \frac{63 \cdot 2916}{3933} = \frac{n_{1..1..} \cdot n_{..111}}{n_{..1..}}$$

Tabelle 6: Randtafeln 1345, 13, 345 zu Tabelle 1

E (5)	P (4)	H (3)	Apgarwert (1)			zus.	χ^2
			0—2	3—6	9—10		
—	—	—	44	123	2749	2916	9,43
—	+	—	3	1	94	98	
+	—	—	15	30	824	869	
+	+	—	1	5	44	50	
zusammen			63	159	3711	3933	
—	—	+	4	4	66	74	8,94
—	+	+	0	0	11	11	
—	+	—	4	4	54	62	
+	+	+	4	0	14	18	
zusammen			12	8	145	165	

Danksagung

Mein Dank für technische Hilfen geht an Frau H. Nitsch, für das Anfertigen der Zeichnungen an Herrn O. Pietschmann und für das maschinengeschriebene Manuskript an Frau H. Bianco. Für Anregungen zur Darstellung der Ergebnisse danke ich den Herren Professor S. Koller, Dr. G. Mau, Professor G. Wagner sowie einem Gutachter.

Literatur

[1] APGAR, V.: Proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth. Analg.* 32 (1953) 260—267.

[2] APGAR, V., HOLADAY, D. A., JAMES, S., WEISBROT, J. M., BERRIEN, C.: Evaluation of the newborn infant. *J. Amer. med. Ass.* 168 (1958) 1985—1999.
 [3] BIRCH, M. W.: Maximum-likelihood in three way-contingency tables. *J. roy. statist. Soc B* 25 (1963) 220—233.
 [4] BISHOP, Y. M. M., FIENBERG, S. E., HOLLAND, P.: Discrete multivariate analysis: theory and practice. Cambridge, Mass.: M.I.T. Press., 1975.
 [5] GOECKE, G.: In E. T. RIPPMMANN (Edit.): Gestosis Index, pp. 13—15, 63—66. (Basel: Sandoz, 1971).
 [6] JÜRGENS, H., DICKMANN, R.: Gestoseindex und perinatale Mortalität. *Zbl. Gynäk.* 19 (1975) 1201—1210.
 [7] KILLION, R. A., ZAHN, D. A.: A bibliography of contingency tables, literature: 1900 to 1973. *Rev. int. statist. Inst.* 44 (1976) 71—112.
 [8] FRIEDBERG, V., HOCHULI, E.: Schwangerschaftstoxikosen. In: O. Käser, V. Friedberg, K. G. Ober u.a. (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe, Band 2: Schwangerschaft und Geburt, S. 455—515. (Stuttgart: Thieme 1967).
 [9] TERVILÄ, L., GOECKE, G., TIMONEN, S.: Estimation of gestosis in pregnancy (EPH-gestosis). *Acta obstet. gynec. scand.* 52 (1973) 235—243.
 [10] WERMUTH, N.: Analogies between multiplicative models in contingency tables and covariance selection. *Biometrics* 32 (1976) 95—108.
 [11] WERMUTH, N.: Model search among multiplicative models. *Biometrics* 32 (1976) 253—263.
 [12] WERMUTH, N., WEHNER, T., GOENNER, H.: Finding condensed descriptions for multidimensional data. *Comput. Progr. Biomed.* 6 (1976) 23—38.

Anschrift der Verfasserin: Dr. Nanny Wermuth, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität 65 Mainz, Langenbeckstraße 1.