

SYSTEMATIK MULTIVARIATER KORRELATIONSMUSTER,
ANGEWANDT AUF DIE SYMPTOMENKORRELATION VON
KRANKHEITEN

N. WERMUTH und S. KOLLER

Einleitung

Einem Krankheitsbegriff kann man im allgemeinen ein spezielles Symptomenmuster zuordnen. Dabei treten bei Vorliegen der Krankheit die einzelnen Symptome mit bestimmten, unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten auf. Bei einigen klar definierten Krankheiten gibt es einen entscheidenden ursächlichen Faktor, der obligatorisch vorhanden und manchmal erkennbar ist. Wenn keine sicheren Vorstellungen über Ätiologie und Pathogenese bestehen, aber das Symptomenmuster (unter Zulassung von Lücken) anerkannt ist, spricht man von Syndromen (LEIBER).

Die verschiedenen Symptome einer Krankheit sind mindestens in dem Sinne miteinander korreliert, daß sie gehäuft miteinander, also bei den Kranken mit dieser Krankheit, auftreten, wenn man als statistische Gesamtheit die Kranken eines Arztes, einer Klinik und erst recht die Gesamtbevölkerung auffaßt. Es ist nun sowohl statistisch als auch nosologisch von Bedeutung, die Strukturtypen der Korrelationsmuster von Krankheiten und Syndromen zu untersuchen. Es ist ja selten der Fall, daß man ausgehend von einem definierenden Kausalfaktor, die Symptomenmuster innerhalb der Gruppe mit diesem Faktor untersuchen kann. Dies könnte z.B. bei Morbus Down (Mongolismus), der auf einer Chromosomen-Aberration, der Trisomie 21 beruht, der Fall sein. Aber es gibt wohl kaum eine hinreichend große Datensammlung mit Chromosomenuntersuchung bei allen Neugeborenen und Feststellung des vielfältigen Symptomenmusters nach Häufigkeiten und Konstellationen. Fast immer geht man von der klinischen Vermutung aus, so daß man nur statistische Daten von Kindern mit mindestens einem Symptom hat. Innerhalb dieser Gruppe sind keine klaren Wahrscheinlichkeitsberechnungen durchführbar. Die Schwierigkeiten steigern sich noch, wenn man daran denkt, daß selbst alle Neugeborenen mit Trisomie 21 eine stark selektierte Gruppe sind, da eine starke vorgeburtliche Sterblichkeit der Träger dieser Chromosomenaberration vorangegangen ist, die möglicherweise mit dem jeweiligen Symptomenmuster zusammenhängt. Man kann in diesem Beispiel nicht damit rechnen, eine repräsentative Gruppe von Trisomien zu erhalten, aus der das primäre Symptomenmuster hervorgeht. Ähnlich verhält es sich mit der Thaliodomid-Embryopathie.

Da der Zugang zu Symptomenmustern dieser Art verschlossen ist, eignen sich Symptome akut auftretender Krankheiten als nächstbeste Beispiele, Korrelationsmuster zu untersuchen. Bei klinischem Material werden symptomfreie und symptomarme Fälle untererfaßt sein, wenn keine Situation mit definiertem Eingriff vorliegt. Die folgenden Ausführungen beziehen sich daher auf systematisch durchuntersuchte Bevölkerungsgruppen, das heißt auf epidemiologische Daten.

Durch die von der DFG initiierte Studie "Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung" liegt umfangreiches Datenmaterial über Gestosesymptome vor. Eine statistische Prüfung dieser Symptomkorrelationen wird damit möglich. Im folgenden wird kurz dargestellt, welche Korrelationsmuster mit Hilfe der Theorie der sogenannten logarithmisch-linearen Modelle untersucht werden können.

Das Ergebnis der Zusammenhangsprüfung der Gestosesymptome wird gezeigt und schließlich werden die möglichen Interpretationsschwierigkeiten diskutiert.

Modellsystematik

Die Theorie der logarithmisch-linearen Modelle (BIRCH, BISHOP, GOODMAN) erlaubt es, bestimmte Zusammenhangsstrukturen qualitativer Variablen zu identifizieren. Bei nur drei Variablen oder Symptomen (A, B, C) sind acht verschiedene Strukturen überprüfbar. Bei diesen acht Modellen lassen sich vier unterschiedliche Strukturarten unterscheiden.

1. Völlige Unabhängigkeit der drei Symptome (Das zugehörige Modell wird mit A/B/C bezeichnet).
2. Unabhängigkeit eines Symptomes von zwei weiteren zusammengehörigen Symptomen (AB/C, AC/B, BC/A).
3. Bedingte Unabhängigkeit eines Symptomenpaares (AB/AC, AB/BC, AC/BC).
4. Gleichartige Assoziation jedes Symptomenpaares in allen Teilkollektiven charakterisiert durch eine Ausprägung des dritten Symptomes (AB/AC/BC).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht je Modell über die Art des Zusammenhanges jedes Symptomenpaares sowohl in Teilkollektiven (in Teiltafeln) als auch im Gesamtkollektiv der Patienten (in Randtafeln den Summen von Teiltafeln).

Für das komplizierteste der acht Modelle (AB/AC/BC) wird lediglich gefordert, daß die Art des Zusammenhanges zwischen zwei Symptomen gleichartig ist, ob man nun das Teilkollektiv der Patienten betrachtet, die das dritte Symptom aufweisen, oder das Teilkollektiv der Patienten, die das dritte Symptom nicht aufweisen. Gleichartigkeit der Assoziation im Sinne von gleichen Kreuzproduktenverhältnissen (K. P. V.) wird dabei gefordert (ROY und KASTENBAUM, BIRCH).

Tab. 1 Dreidimensionale Modellsystematik

Symptompaa-re	Modellbezeichnung									
	A/B/C	AB/C	AC/B	BC/A	AB/AC	AB/BC	AC/BC	AB/AC/BC	ABC	
AB										
Teiltafel	- =	+ =	- =	- =	+ =	+ =	- =	+ =	+ ≠	
Randtafel	- 0	+ 0	- 0	- 0	+ 0	+ 0	+ 0	+ 0	+ 0	
AC										
Teiltafel	- =	- =	+ =	- =	+ =	- =	+ =	+ =	+ ≠	
Randtafel	- 0	- 0	+ 0	- 0	+ 0	+ 0	+ 0	+ 0	+ 0	
BC										
Teiltafel	- =	- =	- =	+ =	- =	+ =	+ =	+ =	+ ≠	
Randtafel	- 0	- 0	- 0	+ 0	+ 0	+ 0	+ 0	+ 0	+ 0	

Zeichen: Teiltafel: - Unabhängigkeit gefordert; = Gleiche K. P. V. gefordert;
 + Unabhängigkeit nicht gefordert; ≠ Gleiche K. P. V. nicht gefordert;
 Randtafel: - Unabhängigkeit impliziert; 0 Gleiche K. P. V. in Teil- und Randtafel impliziert;
 + Unabhängigkeit nicht impliziert; 0 Gleiche K. P. V. nicht impliziert;

K. P. V. = Kreuzproduktenverhältnisse

Tab. 2 Hierarchie der dreidimensionalen Modelle

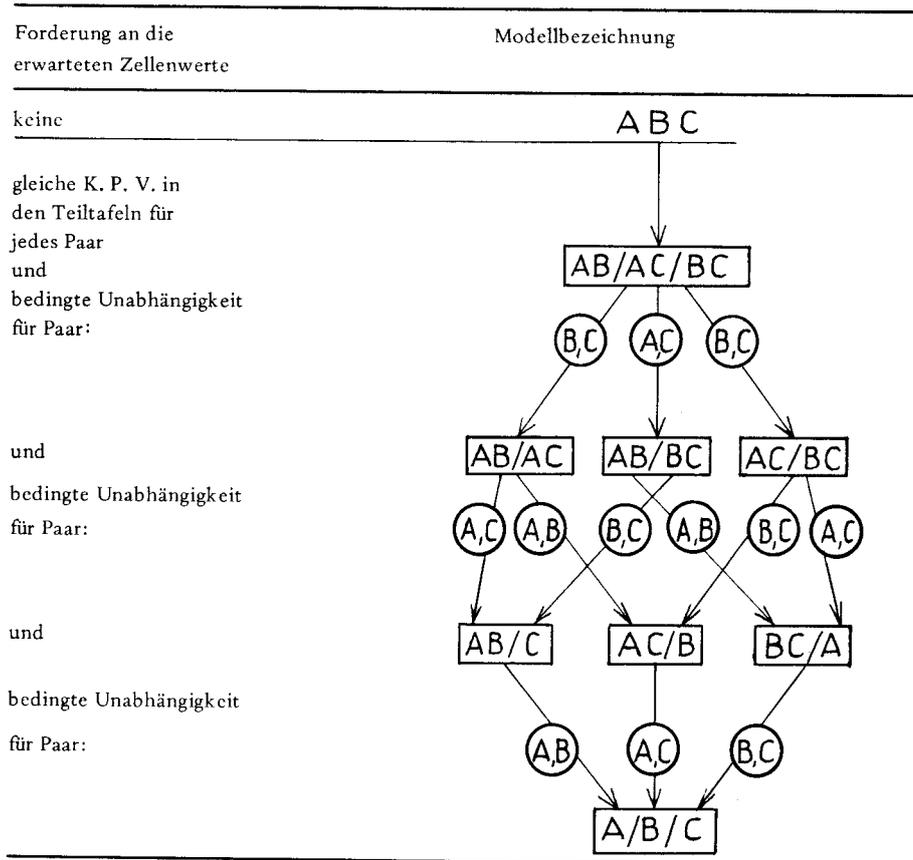


Tabelle 2 zeigt die hierarchische Gliederung der Modelle. Gleiche K. P. V. charakterisieren das Modell AB/AC/BC. Modell AB/AC ergibt sich, wenn zusätzlich das Symptomenpaar (B, C) bedingt unabhängig ist. Zusätzliche bedingte Unabhängigkeiten der Paare (A, C) und (A, B) führen schließlich zum Unabhängigkeitsmodell (A/B/C).

Die erwarteten Zellenwerte für jedes Modell werden aus beobachteten Randtafeln geschätzt, z.B. aus drei zweidimensionalen Randtafeln (bei Modell AB/AC/BC), aus einer zweidimensionalen Randtafel und einer eindimensionalen Randtafel (bei Modell AB/C) und nur aus eindimensionalen Randtafeln beim Unabhängigkeitsmodell (A/B/C).

Assoziationsnachweis für Gestosesymptome (EPH)

Ein Urteil darüber, ob ein Modell die Daten hinreichend beschreibt, erlauben die Abweichungen zwischen beobachteten und erwarteten Fallzahlen pro Symptombkombination. Als Beispiel zeigt die Tabelle 3 die beobachteten und erwarteten Fallzahlen für jedes der acht Modelle bei drei Gestosesymptomen. Außerdem sind auf dem Likelihoodquotienten basierende Chi-Quadrat verteilte Prüfgrößen (vergl. BIRCH) angegeben. Die Symptome wurden an 4 649 Schwangeren bei einer Untersuchung vor der Geburt erfaßt. Die Symptome sind

- E + = Ödeme
- P + = Proteinurie
- H + = erhöhter Blutdruck.

Etwa 30 % der Schwangeren weisen mindestens eines der Symptome auf, aber nur bei 0,4 % der Schwangeren sind alle drei Gestosesymptome vorhanden.

Die erwarteten Fallzahlen bei völliger Unabhängigkeit der drei Symptome (bei Modell A/B/C) weichen stark von den beobachteten Werten ab. Die Abweichungen sind systematisch, derart, daß bei zu wenigen der Schwangeren nur ein Symptom und bei zu vielen der Schwangeren das gleichzeitige Auftreten von zwei oder drei Symptomen beobachtet wurde.

Modell EP/H erlaubt eine Assoziation nur zwischen den Symptomen, Ödeme und Proteinurie (EP), das Modell impliziert aber Unabhängigkeit zwischen den Symptomen Ödeme (E) und Blutdruck (H) und zwischen den Symptomen Proteinurie (P) und Blutdruck (H). Würde dieses Modell die Daten gut beschreiben, so müßten die beobachteten Fallzahlen ähnlich den erwarteten Fallzahlen in Spalte 8 sein. Stattdessen würden bei zu wenigen der Schwangeren die Einzelsymptome und die Symptombkombination EP beobachtet und bei zu vielen der Schwangeren das gleichzeitige Auftreten der anderen Symptombkombinationen.

Tab. 3 Gestosesymptome (EPH) bei 4649 Schwangeren (Untersuchung vor der Geburt)

Symptom- kombination		Beobachtete Fallzahlen				Erwartete Fallzahlen bei Modell:							
		E	P	H		E/P/H	EP/H	EH/P	PH/E	EP/EH	EP/PH	EH/PH	EP/EH/PH
-	-	3299				3223.8	3251.3	3261.1	3240.9	3291.0	3268.6	3280.4	3299.8
-	+	78				124.6↑	125.7	85.3	107.5	86.0	108.4	73.6↓	77.2
-	+	107				141.1↑	113.6	142.9	124.0	115.0	99.9↓	125.6	106.2
-	+	11				5.5↓	4.4	3.7	22.6↑	3.0	18.1↑	15.4↑	11.8
+	-	1012				1064.5↑	1036.9	1025.1	1107.1	998.6↓	1042.4	1030.6	1011.2
+	-	65				41.1↓	40.1	80.5↑	35.5	78.4↑	34.6	69.4↑	65.8
+	+	58				46.6↓	74.1↑	44.9	41.0	71.4↑	65.1↑	39.4	58.8
+	+	19				1.8↓	2.9	3.5	7.4	5.6	11.9	14.6	18.2
Chiquadrat						107.31	86.04	60.08	61.37	38.81	40.10	14.14	0.13
Freiheitsgrade						4	3	3	3	2	2	2	1

Für das Modell EP/EH wird gefordert, daß die Symptome P und H unabhängig voneinander vorkommen und zwar in den Teilkollektiven der Schwangeren mit und ohne Ödeme (E). Aus Spalte 5 ist zu sehen, daß auch dieses Modell die Zusammenhgangsstruktur der drei Symptome nicht gut beschreibt: bei zu wenigen der Schwangeren wurden die Einzelsymptome P und H, sowie die Symptomkombination EP und EH beobachtet, dagegen bei zu vielen der Schwangeren das Symptom E allein oder die Symptomkombinationen PH, EPH.

Dagegen ist die Übereinstimmung zwischen beobachteten und erwarteten Fallzahlen für die komplizierteste Assoziationsstruktur, die des Modells EP/EH/PH, ungewöhnlich gut. Das Modell besagt, daß die drei Assoziationen zwischen je zwei der Symptome ausreichen, um die Fallzahlen in den Dreiersymptomkombinationen vorherzusagen. Weiterhin sind die "Chancen", zwei bestimmte Symptome zu zeigen, gleich groß, ob nun das dritte Symptom vorhanden ist oder nicht.

Das Modell unterstützt somit die Ansicht vieler Gynäkologen, daß zwei der drei Gestosesymptome bereits für die Krankheit kennzeichnend sind, während das Einzelauftreten zwar diagnostische Aufmerksamkeit erfordert, aber nicht als Basis für das Syndrom gilt.

Interpretationsschwierigkeiten

Die gute Anpassung des Modells EP/EH/PH an die Daten besagt noch nicht, ob dieses Modell tatsächlich kennzeichnend für eine Art Gestosesyndrom ist, weil wir bisher nicht geklärt haben, ob eine so globale Betrachtung der Symptome sinnvoll ist.

Tabelle 4 zeigt z. B. die Diskrepanz zwischen der Diagnose Präeklampsie/Gestose und dem Vorhandensein der Einzelsymptome.

Bei 23 Schwangeren, die zur letzten Untersuchung vor der Geburt keines der Symptome aufwiesen, war dennoch während der Schwangerschaft die Diagnose Präeklampsie gestellt worden. Andererseits wurden von den 19 Frauen mit allen drei Symptomen nur 7 als präeklampsisch diagnostiziert. Offensichtlich sind bei einigen der Schwangeren die Symptome infolge Behandlung verschwunden und bei anderen wurden die Symptome als nicht zum Krankheitsbild Gestose gehörend beurteilt.

Eine weitere wichtige Frage ist die der Homogenität des Untersuchungsmaterials. Die 4 600 Beobachtungen in Tabelle 3 zum Beispiel setzen sich aus Fällen zusammen, die in 21 verschiedenen Kliniken beobachtet wurden. Unterschiedliche Labormethoden, unterschiedliche Forschungsschwerpunkte, unterschiedliche Einzugsgebiete könnten bewirken, daß eine Betrachtung des Gesamtmaterials aufgrund von Kliniksheterogenitäten unzulässig wird (Koller 1963). Andererseits verbietet sich aufgrund des zu kleinen Datenumfanges in den einzelnen Kliniken ein nach Kliniken getrennter Assoziationsnachweis. Da nur 0,4 % der Schwangeren alle drei

Gestosesymptome aufweisen, sind im Durchschnitt mindestens 250 Fälle nötig, um wenigstens einen Fall mit allen drei Symptomen zu beobachten. Eine statistische Überprüfung der Zusammenhangsstrukturen ist daher nur an großem Datenmaterial möglich.

Tab. 4 EPH-Symptome versus Diagnose: Präeklampsie/Gestose

Symptom- kombina- tion			Diagnose			
			Präeklampsie		nein	zusammen (100 %)
E	P	H	ja	(%)		
-	-	-	23	(0,7)	3429	3452
-	-	+	11	(13,3)	72	83
-	+	-	9	(7,8)	106	115
-	+	+	1	(8,3)	11	12
+	-	-	65	(6,2)	986	1051
+	-	+	19	(30,2)	44	63
+	+	-	7	(11,5)	54	61
+	+	+	7	(36,8)	12	19
zusammen			142	(2,9)	4714	4856

Tabellen 5 und 6 zeigen zwei Versuche, die Frage der Kliniksheterogenitäten zu überprüfen.

In Tabelle 5 werden sogenannte "standardisierte Chi-Quadrat-Werte" angeführt, d.h. es wurden erwartete Fallzahlen je Modell in jeder Klinik getrennt berechnet, aufaddiert und diese aufaddierten Werte mit den Beobachtungszahlen im Gesamtmaterial verglichen. Nur für Modell EP/EH/PH weist auch das standardisierte Chi-Quadrat eine gute Anpassung aus. Leider ist methodisch noch ungeklärt, ob dieses Ergebnis tatsächlich als Nachweis für eine Klinikshomogenität interpretiert werden kann.

Tab. 5 "Standardisierte" Chi-Quadrat bei 3860 Fällen in 9 Kliniken

	Modell							
	E/P/H	EP/H	EH/P	PH/E	EP/EH	EP/PH	EH/PH	EP/EH/PH
Fge	4	3	3	3	2	2	2	1
χ^2	100.31	83.45	52.74	57.70	85.88	40.84	10.13	0.01
$\chi^2_{\text{Stand.}}$	150.20	103.90	82.55	82.55	43.35	36.35	10.33	0.18

Ein weiterer Versuch, Kliniksheterogenitäten zu überprüfen, ist in Tabelle 6 dargestellt. Hier werden die Kliniken als vierte Variable zusätzlich zu den drei Symptomen aufgefaßt, sodann wird überprüft, welches log-lineare Modell die Daten beschreibt. Die Schwierigkeit besteht bei diesem Verfahren im allgemeinen darin, die verschiedenen theoretisch möglichen Modelle in sachlich sinnvolle Tatbestände zu übersetzen, d.h. die (bei vier Variablen möglichen 116) Modelle zu interpretieren (vergl. GOODMAN, WERMUTH). In unserem Beispiel ist das Ergebnis der Überprüfung jedoch eindeutig: Modell EP/EH/PH reproduziert die beobachteten Fallzahlen innerhalb jeder Klinik gut, aber kein wesentlich einfacheres Modell beschreibt die Daten hinreichend.

Tab. 6 Modellprüfung mit (9) Kliniken als 4. Variablen bei 3860 Fällen

Modell	Fge	χ^2
EPH/EPK/EHK/PHK	8	15.07
EPK/EHK/PHK	9	15.30
EP/EHK/EHK	17	25.08
EH/EPK/PHK	17	35.75
PH/EPK/EHK	17	49.75
EP/EH/EK/PHK	25	45.75
EP/PH/PK/EHK	25	60.20
EHK/PHK	18	35.54

Für die Gestosesymptome führen beide Verfahren anscheinend zu dem Ergebnis, daß eine Betrachtung des Gesamtmaterials, d.h. eine Zusammensetzung der Fälle aus den einzelnen Kliniken zulässig ist.

Ähnliche Prüfungen für Hintergrundfaktoren wie Alter, Parität stehen noch aus. Für eine sinnvolle gleichzeitige Prüfung der Wirkung mehrerer Hintergrundvariabler ist selbst das vorliegende große Datenmaterial nicht umfangreich genug.

Schließlich sei noch auf die Möglichkeit hingewiesen, daß die drei Symptome EPH unzureichend zur Charakterisierung der Gestose sein können. Es ist denkbar, daß für Gruppen mit unterschiedlichen Risikiofaktoren (Alter, Übergewichtigkeit, Hb-Werte) andere Symptome und Symptommuster wichtig sind.

Tab. 7 Gestosesymptome bei Schwangeren gruppiert nach Gewichtsänderung im Jahr vor d. Schwangerschaft

Symptom- kombination			Änderungen		
			Abnahme	Normal	Zunahme
E	P	H			
-	-	-	288 (73.7)	2342 (74.9)	249 (56.0)
-	-	+	6 (1.5)	45 (1.4)	10 (2.2)
-	+	-	10 (2.6)	44 (1.4)	8 (1.8)
-	+	+	0 ()	9 (0.3)	0 ()
+	-	-	75 (19.2)	609 (19.5)	157 (35.3)
+	-	+	6 (1.5)	36 (1.2)	16 (3.6)
+	+	-	4 (1.0)	26 (0.8)	4 (0.9)
+	+	+	2 (0.5)	14 (0.4)	1 (0.2)
zusammen			391 (100.0)	3125 (100.0)	445 (100.0)

Tabelle 7 zeigt z.B., daß die Schwangeren, die im Jahr vor der Schwangerschaft stark zunahmen (mehr als 5 kg) eine unterschiedliche Symptomatik aufweisen als die Schwangeren, die stark abnahmen (mehr als 3 kg) oder normale Gewichtsschwankungen zeigten. Der prozentuale Anteil von Frauen mit den Symptomen erhöhter Blutdruck (H+) und Ödemen (E+) ist wesentlich erhöht in der Gruppe der Schwangeren, die im Vorjahr stark zunahmen. Dies wirft erneut die Frage auf, für welche Kollektive es sachlich sinnvoll ist, getrennte Symptomkorrelationsprüfungen durchzuführen.

LITERATUR

- (1) BIRCH, M; W.: Maximum likelihood in three-way contingency tables. I. R. Statist. Soc. 25 : 220 - 233 (1963)
- (2) BISHOP, Y. M. M.: Full contingency tables, logits and split contingency tables. Biometrics. 25 : 383 - 400 (1969)
- (3) GOODMAN, L. A.: The multivariate analysis of qualitative data: interactions among multiple classifications. J. Amer. Statist. Ass. 65 : 226 - 256 (1970)
- (4) KOLLER, S.: Typisierung korrelativer Zusammenhänge. Metrika. 6 : 65 - 75 (1963)
- (5) LEIBER, B., OLBRICH, G., SCHEIBE, G.: Die klinischen Syndrome. Urban und Schwarzenbeck, München 1972
- (6) ROY, S. N. and KASTENBAUM, M. S.: On the hypothesis of no interaction in a multiway contingency table. Amer. Math. Statist. 27 : 749 - 757 (1956)
- (7) WERMUTH, N.: Analogies between multiplicative models in contingency tables and covariance selection. Biometrics (im Druck) (1974)