

Die Quantitative Trendanalyse (ITA)

Ein neues Verfahren zur Objektivierung von Krankheitsverläufen

Gerald Ulrich

(nicht publiziertes Vortragsmanuskript, Nov. 2002)

Der Verlaufsaspekt einer Krankheit spielt in der Medizin seit eh und je eine wichtige Rolle – etwa wenn es um die Prognose geht oder um die Frage, ob eine Therapie als erfolgreich beibehalten oder durch eine andere ersetzt werden soll. Trägt man bestimmte in fixen Intervallen ermittelte Messwerte in ein Diagramm mit horizontaler Zeit- vertikaler Messwertachse ein, erhält man eine anschauliche Verlaufsdarstellung. Daraus lassen sich oft wichtige Rückschlüsse ziehen. Das bekannteste Beispiel hierfür ist die Fieberkurve.

Die **Ipsative Trend Analyse (ITA)** zeitversetzter EEG-Aufzeichnungen folgt dem gleichen Prinzip. Im Übrigen basieren beide Verfahren auf hochintegrierten Makroindikatoren. Makroindikatoren nutzen ganz allgemein zur Abbildung eines Krankheitsverlaufs. In einem Makroindikator drückt sich ein komplexes, in der Regel nicht-lineares organismisches Geschehen aus. Dem Makroindikator lässt sich der aus der Detailanalyse gewonnene Mikroindikator gegenüberstellen. Die auf die Systemkonstituenten zielende Detailanalyse beruht auf der klassischen physikalischen Funktionsdynamik linearer Ursache-Wirkungsbeziehungen. Dieses Modell begegnet uns in den bekannten Blockschaltdiagrammen. Jede Veränderung wird – wie bei einer vom Menschen geschaffenen Maschine auch – auf einen inerten Ruhezustand bezogen. Bei komplexen (nicht-linearen) Systemen gibt es aber keinen derartigen inerten Ruhezustand. Jeder Veränderungsakt nimmt seinen Ausgang bei einem ganz

bestimmten, je einmaligen Systemzustand, weswegen physikalisch identische „Inputs“ unterschiedliche „Outputs“ zeitigen können.

Bei dem Bestreben, das der Krankheit zugrunde liegende biochemisch-molekulare Geschehen zu ergründen, musste zwangsläufig - von den Mikrodetail-Forschern unbemerkt - der Kranke als Person, d. h. als ein Individuum mit je einmaliger Vorgeschichte (Idiographik) aus dem Blickfeld geraten. Die Fokussierung auf Mikroindikatoren entspricht einer Verabsolutierung der mechanistisch verfahrenen Bottom-up Forschung zu Ungunsten einer die individuelle Entwicklungschreide einbeziehenden Top-down Perspektive. Nur langsam und gegen erhebliche Widerstände scheint sich die Einsicht durchzusetzen, dass sich komplexe Systeme, gleichviel ob „lebende Organismen“ oder rein physikalische Systeme, wie das Wetter, eben nicht aus den bei ihrer Zergliederung anfallenden Bestandteilen zu den ursprünglichen Ganzheiten resynthetisieren lassen.

*„... dann hast die Teil du in der Hand, fehlt leider nur das geist'ge Band“
Mephisto zu Faust im Prolog zu Goethes Faust. 1. Teil).*

Damit lassen sich grundsätzlich keine verlässlichen Prognosen zum Verhalten dieser nur scheinbar nicht deterministischen bzw. dem Zufall unterworfenen Systeme machen. In Fachkreisen spricht man unter Bezugnahme auf den Begründer der „Komplexitätsmathematik“ (vulgo Chaostheorie), Henri Poincaré, von „Überdeterminiertheit“ (Fehlen sog. Stabilitätskriterien). Das Gleiche meint der modernere Begriff des „determinierten Chaos“

Ein Arzt, für den die Person des Kranken im Zentrum des Interesses steht, wird die Akzentverschiebung weg von der Person und hin zu deren Moleküle als gravierende Fehlentwicklung beklagen. Hierbei geht es nicht allein um eine wissenschaftstheoretisch kontrovers zu diskutierende Position. Schließlich sind es die Makroindikatoren, wie etwa Fieber und die damit einhergehende

Abgeschlagenheit usw., die den Kranken zum Arzt führen, und nicht die sehr viel mannigfaltigeren, in aller Regel keine Beschwerden verursachenden Mikroindikatoren. Makroindikatoren sind diagnostisch weitgehend unspezifisch. Für eine erhöhte Körpertemperatur gibt es 1000 Ursachen. Dafür aber reagieren Makroindikatoren meist sehr sensitiv auf eben diese 1000 Ursachen. Das Umgekehrte gilt für die Mikroindikatoren, die zur Erstellung differenzierterer Diagnosen und Therapieplanungen nützlich sein können. Sie sind in der Regel hoch spezifisch, mitunter aber wenig sensitiv. Auf diese Mikroindikatoren bezieht sich das Aperçu, wonach es keine Gesunden gibt, sondern allenfalls nicht erschöpfend genug Diagnostizierte. Finden lässt sich eben immer etwas, wenn man nur intensiv genug sucht. Daraus resultiert die Redeweise von den „falsch positiven Diagnosen“. Diese lassen sich weitgehend vermeiden, wenn man grundsätzlich alle Mikroindikatoren im Zusammenhang mit und vor dem Hintergrund von Makroindikatoren bewertet. In Anbetracht der niemals vollständig zu durchschauenden Komplexität des lebenden Organismus sollte es für jeden Kliniker selbstverständlich sein, im Falle sich widersprechender Mikro- und Makroindikatoren, sein Handeln - wenigstens in Notfallsituationen – eher auf Makroindikatoren zu stützen. In der Literatur finden sich zahlreiche Kasuistiken als Belege für die gar nicht zu überschätzende praktische Bedeutung dieser Faustregel.

Den einen nosologisch absolut unspezifischen Makroindikator für den klinischen Verlauf, hat **Hans Selye** vor über einem halben Jahrhundert unter seinem **Allgemeinen Adaptationssyndrom (AAS** oder General Adaptation Syndrome, **GAS** im angloamerikanischen Sprachraum) subsumiert. Es kommt gewiss nicht von ungefähr, dass der Name **Selye** heute – knapp 50 Jahre nach seinem Tod – selbst innerhalb der Medizin so gut wie vergessen ist. Dabei war es der geniale Kliniker und Wissenschaftler

Hans Selye, dem wir nicht nur das Stress-Konzept und den in allen Kultursprachen dieser Welt heimisch gewordenen Begriff „Stress“ verdanken.

Zwar gehören die Funktionsachse Hypothalamus-Hirnanhangsdrüse-Nebennierenrinde (HPA-Achse) und die Prinzipien der therapeutischen Nutzung der Nebennierenrindenhormone zu dem bereits bei der ärztlichen Vorprüfung geforderten Basiswissen. Eigenartigerweise erfährt der Studierende aber nichts zu dem Tabubruch, der die Erschließung jener neuen Erkenntnishorizonte erst ermöglichte.

Den Querdenker Selye trieb schon in seiner Prager Studentenzeit in den 20er Jahren die Frage um, wieso sich die Beschwerdebilder bei ganz unterschiedlich diagnostizierten Patienten oft bis zum Verwechseln ähnelten – so steht es jedenfalls in seiner Autobiographie. Für die Gesamtheit dieser unspezifischen Symptome prägte er Jahre später den Begriff des **Allgemeinen Adaptationssyndroms**. Die ursprüngliche heuristische Bedeutung dieses „theoretischen Konstrukts“ („Erklärungsprinzip“, „Regulative Idee“) wurde im Laufe der Zeit immer mehr in den Hintergrund gedrängt durch die Fülle der dadurch generierten „spezifischen“ empirischen Befunde.

Allgemein gilt, dass der Erkenntnisfortschritt, der einen zirkulären, bzw. dialektischen Prozess zwischen Theorie und Empirie voraussetzt, zum Stillstand kommt, sobald eines der beiden Prinzipien verabsolutiert wird. Während es in der Vergangenheit der empirischen Überprüfung entzogene Dogmen mit Welterklärungsanspruch waren, die den Fortschritt der Wissenschaften behinderten, gilt dies heute für den sich theorieabstinent und antimetaphysisch gebenden Empirismus. Somit ist in der jetzigen Situation eine Rückbesinnung auf den natürlichen Primat des hochintegrierten Ganzen geboten. Fortschritte sind in der Medizin derzeit weniger von einer prinzipiell grenzenlos weiterzuführenden „Atomisierung“ des Menschen zu erwarten, als vielmehr von einer Beschäftigung mit integrativen Rahmenkonzepten. Denn nur innerhalb solcher Rahmenkonzepte lassen sich die zusammenhanglos im Raum stehenden Resultate emsiger Bottom-up Forschung sinnvoll einordnen, mitunter sogar

interpretieren und damit zu Ausgangspunkten weiterführender Forschung machen.

ITA lässt sich als ein Versuch kennzeichnen, mit neuer Technik den Anschluss an die Selyesche Konzeption wieder herzustellen. Dabei gehen wir mit Hughlings Jackson vom Organismus als einem hierarchisch geordneten System mit unterscheidbaren Funktionsebenen aus. Jede Ebene wird von einer übergeordneten kontrolliert und kontrolliert ihrerseits die nächst tiefere. Als unterste Ebene kann die molekulare gelten, darüber die Zellebene, die Ebenen der Zellverbände und die der Organe und Organsysteme. Oberstes Organ ist das alle anderen Organe steuernde Gehirn. Innerhalb des Gehirns stellt die Hirnrinde die höchste Ebene dar. Systemphysiologisch betrachtet kommt den Elementen der untersten Ebene das Mindestmaß an Freiheitsgraden und damit das Höchstmaß an Festgelegtheit (Spezifität) zu. Die Hirnrinde repräsentiert demgegenüber das Höchstmaß an Unspezifität. Ebendort werden die bioelektrischen Potentialschwankungen generiert. Folglich stellt das EEG als unmittelbares Produkt der Hirnrindenaktivität den höchstintegrierten Makroindikator des Systems „Gehirn“ dar. Für die psycho-physiologische Korrelationsforschung lässt sich als Arbeitshypothese formulieren, dass die visuo-morphologische Zyklusdynamik des spontanen Ruhe-EEG nicht nur der niveauadäquate Indikator von Selyes **Allgemeinem Adaptationssyndrom** (AAS), sondern ganz allgemein von Differenziertheit und Adaptabilität jeglichen Verhaltens und Erlebens ist.

Zur **Ipsativen Trend Analyse** kommen wir nur aufgrund einer radikal andersartigen Betrachtungsweise des gleichen Gegenstands. Wir gehen nämlich davon aus, dass das EEG (unter Ruhebedingungen) als ein regelhafter Prozess betrachtet werden kann und dass dieser Prozess informationshaltig ist. So hat man schon in den 30er Jahren (z.B. Loomis et al. 1938) gesehen, dass sich bei

einem wachen Menschen unter Ruhebedingungen im Verlauf einer mehrminütigen Ableitung regelhaft diskrete Veränderungen zeigen. Diese betreffen die spatio-temporale Mustermorphologie der über der gesamten Ableiteregion zu registrierenden hirnelektrischen Potentialschwankungen. Die von der Ableitezeit abhängige Regelmäßigkeit der Veränderungen verweist auf entsprechende graduelle Änderungen des hirnelektrischen Organisationsniveaus, d. h. der „zerebralen Gesamtfunktion“ (sensu Bente). Bezug nehmend auf Head's „Vigilance“ prägte Bente den Begriff der

„**Elektroenzephalographischen Vigilanz**“. Diese ist keinesfalls identisch mit dem, was heute die meisten Psychologen unter Vigilanz verstehen, nämlich wache Aufmerksamkeit („Sustained Attention“ oder „Alertness“). Es gibt eine Reihe von Studien, in denen der Zusammenhang zwischen der EEG-Vigilanz und dem Wachheitsgrad untersucht wurde. Ein für viele unerwartet niedriger Korrelationskoeffizient in der Größenordnung von $r = 0.20$ zeigt, dass das EEG alles andere als ein idealer Wachheits-Indikator ist, womit das Konzept der „**Elektroenzephalographischen Vigilanz**“ (sensu Bente) auch von der Forschungsempirie her gut begründet ist. Daneben gibt es eine ganze Reihe klinischer Belege, die gegen eine „umkehrbar eindeutige Zuordenbarkeit“ von EEG-Vigilanz und Vigilanz im Sinne von Wachheit sprechen.

Wenn man von der Verlaufsgestalt des spontanen Ruhe-EEG spricht, behandelt man das **EEG als beobachtbares Verhalten**. Wir betreiben mithin Verhaltensphysiologie.

Demgegenüber gilt das EEG aber seit eh und je als ein Instrument der klinischen **Neurophysiologie**.

War es also ein Irrtum, das EEG der Neurophysiologie zuzuordnen?

Darauf lässt sich nur antworten, dass die Frage falsch gestellt ist. Es geht hier nicht um institutionelle Zuständigkeitsfragen, sondern allein darum, **was** man in Erfahrung bringen will. In der **Neurophysiologie** geht es um eine In-Beziehung-Setzung neuroelektrischer mit neurochemischen Prozessen. Für die

Verhaltensphysiologie hingegen sind sowohl neuroelektrische wie auch neurochemische Prozesse nur insofern von Interesse als sie sich als Indikatoren für Verhalten und Erleben nutzen lassen. Was man in der Psychiatrie vor allem anderen braucht sind nun gerade objektiv messbare Indikatoren für Verhalten und Erleben (als **Leistungen** im psychologischen Sinne). Von der Neurochemie wie auch der konventionellen Neurophysiologie sind solche praxisrelevante Indikatoren, selbst nach Beantwortung aller noch offenen Fragen, prinzipiell nicht zu erwarten, denn hier geht es ausschließlich um **Funktionen** im physiologische Sinn. Zieht man Bilanz, kommt man nicht umhin festzustellen, dass es der neurophysiologisch orientierten quantitativen Elektroenzephalographie über Jahrzehnte hinweg nicht gelungen ist, ja nicht gelingen konnte, die im EEG zu vermutende, klinisch relevante Information auch nur ansatzweise zu extrahieren. Trotz immensen Aufwands ist das EEG für den Psychiater, aber auch weite Bereiche der Neurologie, immer uninteressanter geworden. Wer dies nicht wahrhaben möchte, der möge nur einmal einen Blick in die diagnostischen Richtlinienpapiere der verschiedenen Fachgesellschaften werfen. Wenn man einmal von der Epileptologie absieht, wird das EEG heute nicht einmal mehr am Rande erwähnt.

Diejenigen Forscher, die sich (in der Vergangenheit) für die Mustermorphologie des EEG interessierten und in jener ein für die Klinik relevantes „Verhalten“ sahen, stellten stets nur eine einflusslose und unverstandene Minderheit dar. Dabei ist natürlich auch zu berücksichtigen, dass bis vor kurzem die zu einer physikalisch-messenden Objektivierung der raumzeitlich definierten Muster erforderliche Technik nicht verfügbar war. So konnte auch keine Diskussion darüber in Gang kommen, inwiefern es möglich und sinnvoll ist, die Potentialschwankungen auch einmal durch eine ganz andere methodologische Brille zu betrachten.

Lassen Sie mich an dieser Stelle noch einmal auf Hans Selye zurückkommen.

Es gebe - so Selye in seiner Autobiographie - prinzipiell zwei Möglichkeiten, etwas Neues zu entdecken. Einmal könne man sich mit Hilfe der gerade aktuellsten und aufwendigsten Technik den allerwinzigsten Details widmen. Man könne aber auch einen scheinbar längst bekannten Sachverhalt von einem neuen, unüblichen Blickwinkel aus betrachten. Letztere, von ihm selbst favorisierte Strategie sei von der finanziellen Ausstattung völlig unabhängig und führe nicht selten zu einem weitaus größeren Erkenntnisgewinn als die teure Mikrodetailstrategie, bei der man überdies ständig Gefahr laufe, das ursprüngliche Ziel aus den Augen zu verlieren. Den von ihm empfohlenen Weg zu gehen, oder wenigstens in Betracht zu ziehen, setze allerdings die recht selten anzutreffende Fähigkeit voraus, sich von etablierten Seh – und Denkgewohnheiten freizumachen.

Wer das EEG konsequent als „beobachtbares Verhalten“, also verhaltensphysiologisch betrachtet, muss notwendiger Weise zu bestimmten folgenreichen Einsichten gelangen:

1. Jedem Menschen ist ein nur ihm allein eigenes „EEG-Bild“ zuzuordnen.
2. Bereits bei Gesunden sind die „EEG-Bilder“ verschiedener Menschen gleichen Alters und Geschlechts derart unterschiedlich, dass es völlig unmöglich ist, eine Norm zu definieren. Untersucht man hingegen ein und dieselbe Person wiederholt unter vergleichbaren Bedingungen, dann zeigt sich eine große Ähnlichkeit der „Bilder“.
3. Neben der konventionellen visuellen Nutzung des EEG bei bestimmten neurologischen Fragestellungen, liegt die zukünftige Bedeutung des EEG vor allem in der quantitativen Verlaufsobjektivierung neuropsychiatrischer Syndrome im weitesten Sinne.

4. Um derartige Unterschiede zu ermitteln bedarf es eines entsprechend sensitiven, objektiv-messenden Verfahrens. Da die Messungen stets an ein und demselben Patienten erfolgen, es sich also immer um eine Einzelfallanalyse handelt, ist die Forderung nach statistischer Validierung des Verfahrens gegenstandslos. Sinnvoll ist dagegen die Forderung nach externer Validierung, etwa durch Befunde, die auf der Ebene computergestützter Leistungstestung erhoben wurden, aber natürlich auch die In-Beziehung-Setzung zu bestimmten Fragebogenskalen.

Je nach Fragestellung bzw. Krankheitsbild benötigt man zur Ermittlung eines Trends unterschiedlich viele Messungen. Aussagen über einen Trend in Richtung Besserung oder Verschlechterung erfordern wenigstens zwei zeitlich versetzte Messungen. Zwei Messungen genügen auch, um die Wirkung der Einmalgabe eines Medikaments zu objektivieren (Testdosis-Modell). Das tun wir z. B. in Zusammenarbeit mit Kinderpsychiatern bei Verdacht auf das Vorliegen eines ADHS. Nach einer ersten Ableitung erhalten die Kinder eine Einzeldosis Methylphenidat. Wenn sich bei der zwei Stunden später erfolgenden Zweitableitung eine Differenzscorepositivierung zeigt, dann sehen wir darin eine Bestätigung der Verdachtsdiagnose.

Mit ITA kann man natürlich auch komplette Krankheitsverläufe abbilden. Bei Verdacht auf DAT haben sich Ableitungen im 12-Wochen-Abstand als zweckmäßig erwiesen.

Die stationäre Entgiftungsphase bei Alkoholikern lässt sich mit drei Messungen im Wochen-Abstand optimal darstellen. Drei Wochen nach Abstinenzbeginn ist mit einer weiteren Befundbesserung nicht mehr zu rechnen.

Besonders eindrucksvoll stellt ITA die Rückbildung einer Depression dar. Die Methode ist insbesondere bei jenen Patienten hilfreich, wo sich die Behandler nach etlichen Monaten der stationären Behandlung und der Ausschöpfung aller pharmakologischen Optionen fragen müssen, ob auf diese Weise überhaupt

etwas erreicht wurde und ob man es jetzt nicht mit einer andersartigen Therapieoption versuchen sollte.

Anstatt mich aber jetzt in Details der vielfältigen klinischen Anwendungsmöglichkeiten zu verlieren erscheint es mir viel wichtiger, Ihnen noch einiges zum Thema Methodenkritik zu sagen.

Für eine zufallskritische Prüfung der Behauptung, dass das Verfahren tatsächlich zu leisten vermag was ich Ihnen hier vortrage, kommt nur die Einzelfallstatistik in Frage. Die allgemein gebräuchliche Statistik ist durchweg

Gruppenmittelwertstatistik und scheidet somit aus. Die Verfahren der Einzelfallstatistik setzen allerdings eine oft unrealistisch hohe Häufigkeit von Einzelmessungen, bzw. Messzeitpunkten voraus. Zudem sind nur sehr wenige Forscher mit der Einzelfallstatistik bzw. Veränderungsmessungen vertraut.

Unabhängig von statistischen Signifikanzprüfungen – welcher Art auch immer – muss verlangt werden, dass ITA ausreichend reliabel ist. Wenn ich zwei kurz nacheinander registrierte EEGs – etwa im Abstand von 5 Minuten – miteinander vergleiche, dann darf die Testscore-Differenz nur um einen geringen Betrag schwanken. Um Einwänden hinsichtlich der sog. **Test-Retest-Reliabilität** begegnen zu können, leiten wir anstatt nur eines einzigen Ausgangs-EEG in der Regel immer gleich zwei EEGs ab und zwar im Abstand von 5 Minuten. Die Totalscore-Differenzen überschreiten kaum je einen akzeptablen Toleranzbereich von +/- 2-4.