

P. Cremer, D. Nagel, B. Böttcher, D. Seidel

# Fibrinogen: Ein koronarer Risikofaktor

Fibrinogen ist ein bedeutsamer Indikator für das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Das erweist sich in einer umfangreichen prospektiven Kohortenstudie an 6.000 Männern im Alter von 40 bis 60 Jahren. Dabei korreliert Fibrinogen signifikant mit einer Reihe bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren. Dies gilt vor allem für LDL-Cholesterin und Alter. Der Parameter Fibrinogen sollte in Strategien zur Erkennung koronarer Risikofaktoren eingeschlossen werden.

## Fibrinogen: a Coronary Risk Factor

Fibrinogen is a major indicator of the risk of myocardial infarction. This is clearly evident from an extensive prospective cohort study comprising 6,000 males aged from 40 to 60 years. Fibrinogen levels were significantly correlated with a number of known cardiovascular risk factors, in particular LDL cholesterol and age. The parameter fibrinogen should therefore be incorporated in the strategy for identifying coronary risk factors.

Bisher erfolgte die Bestimmung der Fibrinogen-Konzentration im Plasma nahezu ausschließlich, um Störungen der Hämostase und Fibrinolyse zu erfassen bzw. zu überwachen oder deren Verlauf unter Therapie zu kontrollieren. Von klinischem Interesse waren in diesem Zusammenhang verminderte Plasmakonzentrationen des Fibrinogen-Moleküls bzw. des gerinnbaren Fibrinogens<sup>1</sup>.

Von abnorm erhöhten Fibrinogen-Konzentrationen ist bekannt, daß sie Ausdruck einer Akute-Phase-Reaktion sein können. Da zur Erfassung von Akute-Phase-Zuständen jedoch andere, stärker und eindeutiger reagierende Kenngrößen verfügbar sind, erlangte die Fibrinogen-Bestimmung auf diesem Gebiet noch keine wesentliche klinische Bedeutung.

Auch der schon seit längerem, verstärkt jedoch erst seit Anfang der 80er Jahre diskutierte Aspekt, daß erhöhte Fibrinogen-Konzentrationen ein Risikofaktor für koronar-

sklerotische Gefäßveränderungen und die entsprechenden, chronischen und akuten Folgekrankheiten sein könnten, fand bislang im Bereich der primären und sekundären Prävention der Koronarsklerose keine Beachtung. Diese Einstellung gilt es mittlerweile zu überprüfen, da epidemiologische Befunde nachdrücklich auf einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen der Fibrinogen-Konzentration im Plasma und der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und vor allem eines akuten Myokardinfarkts (AMI) hinweisen<sup>2-7</sup>.

So wurden bei AMI bzw. KHK-Patienten in retrospektiven und prospektiven Studien höhere Fibrinogen-Konzentrationen als bei gesunden Kontrollen bzw. Referenzpersonen beobachtet<sup>2-7</sup>. Auch in einigen prospektiven Studien erwies sich, daß Personen mit hohen Fibrinogen-Konzentrationen signifikant höhere AMI-Inzidenzen aufwiesen als Personen mit niedrigen Fibrinogen-Konzentrationen<sup>4, 6</sup>.

Die Erfassung der tatsächlichen Rolle, die Fibrinogen als Risikofaktor koronarsklerotischer Folgekrankheiten spielt, ist jedoch aus verschiedenen Gründen problematisch: So kann die Eigenschaft von Fibrinogen als Reaktant der Akute-Phase zu einer Verfälschung von Ergebnissen in retrospektiven Fallkontrollstudien führen, wie z. B. ein reaktiver, vorübergehender Fibrinogen-Anstieg bei Patienten im Postinfarktstadium gegenüber gesunden Kontrollen. Bedeutsamer noch ist, daß die beobachteten Assoziationen von Fibrinogen und koronarem Risiko zu einem beträchtlichen Teil indirekter Natur sein können. So geht aus zahlreichen Untersuchungen eine starke Abhängigkeit der Fibrinogen-Plasmakonzentration von einer ganzen Reihe von Variablen hervor, die ihrerseits in direktem oder indirektem Zusammenhang mit Koronarerkrankungen stehen<sup>2, 4-6, 8-10</sup>:

- Lebensalter
- Blutdruck
- Zigarettenrauchen
- Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin (inverse Assoziation)
- Plasmaglukose-Konzentration
- Relatives Körpergewicht

In den bislang verfügbaren epidemiologischen Studien, die die Rolle des Fibrinogens bei der Entstehung von Koronarerkrankungen untersuchten, wurden diesen Zusammenhänge mit anderen Risikofaktoren, die potentielle Störfaktoren dar-

stellen, entweder gar nicht oder nur teilweise berücksichtigt. Insbesondere fehlten bislang prospektive, epidemiologische Daten, aus denen die Bedeutung des Fibrinogens als koronarer Risikofaktor unabhängig von dem wohl stärksten Prädiktor des Koronarrisikos, der LDL-Cholesterin-Konzentration, hervorgeht. Zur Beantwortung dieser Frage sind die bisher bekannten Prospektivstudien, die über Fibrinogenwerte verfügen, nicht geeignet, da LDL-Cholesterin hier entweder überhaupt nicht oder methodisch unzureichend erfaßt wurde.

Eine Möglichkeit, klarere Informationen über den Zusammenhang des Fibrinogens mit anderen koronaren Risikofaktoren sowie bezüglich seiner tatsächlichen Bedeutung für die Entstehung von Koronarerkrankungen zu erhalten, ergibt sich aus der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS)<sup>11</sup>.

GRIPS ist eine klassische prospektive Kohortenstudie an rund 6.000 Männern, die zum Zeitpunkt der Ersterhebung zwischen 40 und 60 Jahre alt waren. Diese Studiengruppe wird seit der Erstuntersuchung einem regelmäßigen *Follow-up* unterzogen; dabei werden Krankheitsinzidenzen und Todesursachen erfaßt. Mittlerweile stehen lückenlose Verlaufsdaten für über 95% der ursprünglichen Studienteilnehmer und für einen insgesamt fünfjährigen Beobachtungszeitraum zur Verfügung. Die Auswertungen aus GRIPS basieren auf den Daten von 5.239 *Follow-up*-Teilnehmern, die zum Zeitpunkt der Ersterhebung gefäßgesund

gewesen waren. Von diesen erlitten innerhalb der fünf Beobachtungsjahre 107 einen akuten Myokardinfarkt (Inzidenzgruppe). Die bei der Erstuntersuchung erhobenen Merkmale dieser Inzidenzgruppe können nun jenen der 5.132 gefäßgesund gebliebenen *Follow-up*-Teilnehmer (Referenzgruppe) vergleichend gegenübergestellt werden.

	Korrelationskoeffizient
Alter	0,361**
Body Mass Index	0,082**
Blutdruck systolisch	0,144**
Blutdruck diastolisch	0,117**
Plasmaglucose	0,057**
Cholesterin	0,124**
Triglyceride	0,061**
LDL-Cholesterin	0,143**
VLDL-Cholesterin	0,050**
HDL-Cholesterin	-0,058**
Apo B	0,097**
Apo A1	-0,048**
Lp(a)	-0,014 ns

\*\* p = < 0,001; ns = nicht signifikant

Tab. 1 Korrelationen zwischen Fibrinogen und anderen potentiellen Risikofaktoren des Myokardinfarkts, n = 5.239. Korrelationskoeffizient R (Fib) nach *Pearson* bzw. für Lp(a) nach *Spearman* (GRIPS).

Risiko-faktor	Ausprägung (n)	Fibrinogen ( $\bar{x} \pm SD$ )
Alter	< 50 Jahre (3.504)	346 ( $\pm 76$ )
	$\geq 50$ Jahre (1.735)	406 ( $\pm 90$ )***
Body Mass Index	< 25 kg/m <sup>2</sup> (1.841)	357 ( $\pm 83$ )
	25 bis 29 kg/m <sup>2</sup> (2.900)	370 ( $\pm 87$ )**
	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (498)	379 ( $\pm 83$ )***
Blutdruck (WHO Kriterien)	normal (2.657)	355 ( $\pm 84$ )
	grenzwertig (1.600)	373 ( $\pm 86$ )**
	erhöht (982)	385 ( $\pm 85$ )***
Rauchen	ja (3.315)	356 ( $\pm 83$ )
	nein (1.924)	384 ( $\pm 86$ )***
Cholesterin	< 200 mg/dl (1.837)	354 ( $\pm 83$ )
	200 bis 239 mg/dl (2.025)	366 ( $\pm 87$ )**
	$\geq 240$ mg/dl (1.377)	381 ( $\pm 84$ )***
Triglyceride	< 200 mg/dl (4.270)	364 ( $\pm 85$ )
	$\geq 200$ mg/dl (969)	378 ( $\pm 88$ )***
LDL-Cholesterin	< 150 mg/dl (3.105)	357 ( $\pm 84$ )
	150 bis 189 mg/dl (1.665)	378 ( $\pm 87$ )***
	$\geq 190$ mg/dl (469)	387 ( $\pm 82$ )***
HDL-Cholesterin	< 35 mg/dl (639)	376 ( $\pm 89$ )
	$\geq 35$ mg/dl (4.600)	365 ( $\pm 85$ )*
Lp(a)	< 30 mg/dl (4.218)	366 ( $\pm 86$ )
	$\geq 30$ mg/dl (1.021)	365 ( $\pm 87$ ) <sup>ns</sup>
Gesamt	(5.239)	366 ( $\pm 85$ )

\*\*\* p = < 0,0001; \*\* p = < 0,001; \* p = < 0,01; ns = nicht signifikant

Tab. 2 Fibrinogen-Mittelwerte und Standardabweichungen ( $\bar{x} \pm SD$ ) in Teilgruppen stratifiziert nach anderen potentiellen Risikofaktoren des Myokardinfarkts (GRIPS) [s. Anmerkung S. 35].

Ergänzend zu dem festgelegten Studiendesign und den dort angeführten Bestimmungsverfahren sei angemerkt, daß die Fibrinogenbestimmung im Rahmen von GRIPS immunchemisch mittels Nephelometrie (Behring Nephelometer-Analyzer) erfolgte. Die eingesetzten Reagenzien und Standards stammten vom gleichen Hersteller, die eingesetzten Kontrollen teilweise ebenfalls von dort und teilweise von einem anderen Hersteller. Während der gesamten Meßperiode wurde von allen Reagenzien, Standards und Kontrollen jeweils eine einheitliche Charge verwendet. Der Variationskoeffizient von Tag zu Tag während der 4monatigen Meßperiode lag, je nach Kontrollprobe, zwischen 2,5% und 3,5% und war damit anderen Bestimmungsmethoden für Fibrinogen überlegen<sup>12</sup>.

Fibrinogen ist eindeutig mit den meisten anderen in GRIPS erfaßten koronaren Risikofaktoren assoziiert. Dies gilt insbesondere für Alter und LDL-Cholesterin (Tab. 1, 2). Nur die Lp(a)-Konzentration stand nicht in signifikanter Beziehung zur Fibrinogen-Konzentration. Hervorzuheben ist, daß die starke Abhängigkeit des Fibrinogens vom LDL-Spiegel in vergleichbarer Deutlichkeit bisher nicht gezeigt worden war.

#### Fibrinogen und Myokardinfarkt-Inzidenz

In GRIPS ergab sich eine eindeutige Beziehung zwischen der Fibrinogen-Konzentration im Plasma bei Studienbeginn und der AMI-Inzidenz im fünfjährigen Beobachtungszeitraum. Dies geht sowohl aus dem

	Referenz-Gruppe (n = 5.132)	Inzidenz-Gruppe (n = 107)
Fibrinogen* ( $\bar{x} \pm SD$ )	364 ( $\pm 84$ )	423 ( $\pm 97$ )**
Fibrinogen Perzentile		
10%	265	293
50%	356	424
90%	472	546
Fibrinogen $\bar{x}$ ( $\pm SD$ ) unter alters- und LDL-standardisierten Bedingungen	365 ( $\pm 85$ )	403 ( $\pm 96$ )**

\* s. Anmerkung S. 35

\*\*  $p = < 0,0001$

Tab. 3 Vergleich der Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichungen) bzw. der Perzentilen für Fibrinogen in mg/dl zwischen der Referenzgruppe und der Inzidenzgruppe (GRIPS)

Vergleich der Fibrinogen-Mittelwerte bzw. -Perzentilen zwischen Referenz- und Inzidenzgruppe (Tab. 3) als auch aus univariaten logistischen Regressionsmodellen (Tab. 4) hervor.

Auch die Betrachtung der AMI-Inzidenz in Fibrinogen-Tertilen (Tab. 5) bestätigt eine strenge Assoziation dieser Variablen zum koronaren Risiko. Allerdings ist diese Beziehung für Fibrinogen offensichtlich schwächer als für LDL-Cholesterin (Tab. 4, 5), für jene Variable also, die aus GRIPS bisher als stärkster Prädiktor des Myokardinfarkt-Risikos hervorgegangen war<sup>11</sup>.

Bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen Fibrinogen und der AMI-Inzidenz ist zu bedenken, daß Fibrinogen eine starke Abhängigkeit von zahlreichen Variablen zeigt, die ihrerseits in Beziehung zur Myo-

	R
LDL-Cholesterin	0,320*
Cholesterin	0,271*
Familiäre MI-Disposition <sup>+</sup>	0,221*
Fibrinogen	0,164*
Lp(a)	0,157*
HDL-Cholesterin	-0,140*
Blutdruck	0,112*
Rauchen	0,106*
Triglyceride	0,092*
Plasmaglucoese	0,069**

\*  $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,01$

+ Anzahl Blutsverwandter 1. Grades mit Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr

Tab. 4 Altersadjustierte Prädiktionskoeffizienten aus univariaten logistischen Regressionsmodellen (GRIPS): Der Prädiktionskoeffizient R ist ein Maß für die Stärke der Assoziation zwischen einer Variablen und der Myokardinfarkt-Inzidenz; er variiert zwischen minimal 0 und maximal (hypothetisch) 1 ( $n = 5.132$ ; Inzidenzgruppe  $n = 107$ ).

kardinfarkt-Inzidenz stehen. Dies gilt vor allem für LDL-Cholesterin und Alter.

Es ist somit nicht auszuschließen, daß der Einfluß des Fibrinogens auf die AMI-Gefährdung in den bisher diskutierten Auswertungen überschätzt wird. Berechnet man unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes die Fibrinogen-Mittelwerte im Referenz- bzw. Inzidenz-Kollektiv der GRIPS-Studie nach Standardisierung dieser Gruppen be-

züglich Alter und LDL-Cholesterin, so ergeben sich tatsächlich deutlich geringere Mittelwert-Unterschiede als bei nicht-standardisiertem Vorgehen. Allerdings sind auch die verbleibenden Mittelwert-Unterschiede noch immer statistisch signifikant (Tab. 2). Auch der Anstieg der AMI-Inzidenz parallel zum Anstieg der Fibrinogen-Konzentration fällt zwar deutlich geringer aus, ist aber noch immer signifikant, wenn Inzidenz- und Referenzgruppe bezüglich Alter und/oder LDL-Cholesterin adjustiert werden. Eine Adjustierung nach Blutdruck oder Zigarettenrauchen hat dagegen nur geringfügigen Einfluß auf den Zusammenhang zwischen der Fibrinogen-Konzentration und der AMI-Inzidenz (Tab. 6).

Es wird somit deutlich, daß die – in univariaten Auswertungen beobachtete – sehr starke Assoziation zwischen Fibrinogen und der AMI-Inzidenz bei Berücksichtigung von Interferenzen zwischen Fibrinogen und anderen koronaren Risikofaktoren zwar abgeschwächt wird, dennoch aber in signifikantem Ausmaß erhalten bleibt. Dies bestätigen auch erste multivariate Regressionsanalysen unter Einbeziehung von Fibrinogen, die allerdings noch nicht völlig abgeschlossen sind. Auch in multivariaten Modellen zur Prädiktion des Myokardinfarktrisikos behauptet sich Fibrinogen als starker koronarer Risikofaktor mit hochsignifikantem, eigenständigem Beitrag zur Modellverbesserung im Sinne einer zuverlässigeren Risikochätzung. Seine diesbezügliche Bedeutung wird zwar von den Variablen LDL-Cholesterin, familiäre AMI-Disposition (d. h.

Tertile (T)	Myokard-Inzidenz	Relatives Risiko gegenüber T <sub>1</sub>	Konfidenz-Intervall	p
<i>LDL-Cholesterin</i>				
T <sub>1</sub> < 128 mg/dl	4,1	—	—	—
T <sub>2</sub> 128 bis 155 mg/dl	10,9	2,6	1,2 bis 6,0	< 0,05
T <sub>3</sub> ≥ 156 mg/dl	43,1	10,9	5,9 bis 20,0	< 0,0001
<i>Fibrinogen*</i>				
T <sub>1</sub> < 322 mg/dl	8,9	—	—	—
T <sub>2</sub> 322 bis 391 mg/dl	15,3	1,7	0,9 bis 3,2	nicht signifikant
T <sub>3</sub> ≥ 392 mg/dl	36,6	4,1	2,5 bis 6,9	< 0,0001

\* s. Anmerkung S. 35

Tab. 5 Myokardinfarktinzidenz (Myokardinfarktfälle pro 1.000 Untersuchte in 5 Jahren) in Tertilen (T) nach LDL-Cholesterin bzw. Fibrinogen (n pro Tertile jeweils ca. 1.800 Personen). Konfidenzintervall (95% für das relative Risiko). p = p-Wert für die Verschiedenheit des relativen Risikos von 1 nach *Cochran Mantel Haenszel*.

Anzahl Blutsverwandter 1. Grades mit Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr), HDL-Cholesterin und Lp(a) übertroffen, ist aber

höher einzustufen als diejenige der Einflußgrößen Alter, Zigarettenrauchen, Plasmaplasma-glucose oder Blutdruck (Tab. 7).

Adjustiert bzgl.	Adjustiertes relatives Risiko für MI in Fibrinogen-Tertilen (T)			
	T <sub>2</sub> vs. T <sub>1</sub>	Konfidenzintervall	T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub>	Konfidenzintervall
keiner anderen Variablen	1,7	0,9 bis 3,2	4,1	2,5 bis 6,9
Alter	1,5	0,8 bis 2,8	3,1	1,8 bis 5,3
Blutdruck	1,7	0,9 bis 3,2	4,0	2,3 bis 6,9
Rauchen	1,7	0,9 bis 3,1	3,7	2,1 bis 6,2
LDL	1,4	0,7 bis 2,7	3,1	1,8 bis 5,2
Alter + LDL	1,3	0,7 bis 2,5	2,5	1,4 bis 4,3

Tab. 6 Relatives Risiko der GRIPS-Studienteilnehmer in der zweiten bzw. dritten Fibrinogen-Tertile gegenüber jenen in der ersten Fibrinogen-Tertile, ohne Berücksichtigung von Wechselbeziehungen des Fibrinogens mit anderen Variablen (1. Zeile) bzw. nach Standardisierung von Referenz- und Inzidenzgruppe bezüglich Variablen, die zu Fibrinogen- und AMI-Inzidenz eine starke Assoziation aufweisen.

Variable	Kategorien	Chi <sup>2</sup>	p
LDL-Cholesterin	< 150/bis 189/≥ 190 mg/dl	84	< 0,0001
Familiäre AMI-Disposition	ja, nein	30	< 0,0001
Lp(a)	< 30/≥ 30 mg/dl	16	< 0,001
HDL-Cholesterin	≥ 35/< 35 mg/dl	15	< 0,001
Fibrinogen*	< 425/≥ 425 mg/dl	11	< 0,001
Alter	< 50/≥ 50 Jahre	9	< 0,01
Rauchen	ja, nein	4	< 0,05
Glucose	< 120/≥ 120		
Blutdruck	normal, grenzwertig/erhöht		

\* s. Anmerkung S. 35

Tab. 7 Rangordnung der Risikoprädiktoren (multivariates Modell zur Prädiktion des AMI-Risikos, multivariate logistische Regressionsanalyse) nach ihrem eigenständigen, von anderen Variablen unabhängigen Beitrag zur Modellverbesserung im Sinne einer zuverlässigeren Risikoschätzung, ersichtlich aus der Höhe des Chi<sup>2</sup>-Wertes (p-Wert für die Signifikanz des Chi<sup>2</sup>-Wertes).

### Fibrinogen als koronarer Risikofaktor

GRIPS bestätigt und erhärtet Beobachtungen aus früheren epidemiologischen Studien<sup>2-7</sup>, nach denen die Fibrinogen-Konzentration ein bedeutsamer Prädiktor des AMI-Risikos ist. Der diesbezügliche Einfluß des Fibrinogens ist allerdings nur unter Berücksichtigung seiner Interferenzen mit anderen Variablen, insbesondere mit direkt gemessenen LDL-Cholesterin-Konzentrationen korrekt zu quantifizieren und wird in univariaten Betrachtungen erheblich überschätzt.

Obwohl die Auswertungen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Fibrinogen und AMI-Risiko im Rahmen von GRIPS nicht abgeschlossen sind, erscheint es nach den

bisherigen Befunden sinnvoll, den Parameter Fibrinogen in bekannte Strategien<sup>11, 13</sup> zur Bewertung des koronaren Risikos und zur Erkennung koronarer Risikofälle einzu-beziehen. Als Entscheidungsgrenze zur Differenzierung noch normaler und erhöhter Fibrinogen-Konzentrationen kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt – bei nephelometrischer Bestimmung und unter den genannten Bedingungen – ein Wert von 425 mg/dl empfohlen werden (s. Anmerkung S. 35).

Einschränkend ist zu betonen, daß vor einer generellen Einführung der Fibrinogen-Bestimmung in präventiv-medizinische Untersuchungsprogramme zur Erfassung koronarer Risikofälle eine vereinheitlichte Standardisierung gefordert werden muß, die gegenwärtig keineswegs gewährleistet ist<sup>12</sup>.

Die aus GRIPS hervorgegangenen Befunde zur Bewertung der Fibrinogen-Konzentrationen in bezug auf das koronare Risiko gelten daher streng genommen nur für die von uns angewandten Bestimmungs- und Standardisierungsverfahren, wenn sie wahrscheinlich auch bei Anwendung anderer Quantifizierungstechniken Gültigkeit haben. Doch gilt dieses keinesfalls für die hier empfohlenen Entscheidungsgrenzen zur Bewertung der Fibrinogen-Plasmakonzentration.

Die Rolle des Fibrinogens bezüglich des Risikos für zerebrale Folgeereignisse der Atherosklerose (Schlaganfall) wird gegenwärtig in weiteren Auswertungen von GRIPS geprüft. In Übereinstimmung mit der Literatur<sup>4, 6</sup> zeichnet sich eine beträchtliche klinische Bedeutung des Fibrinogens ab.

### Empfehlungen zur Fibrinogen-Bestimmung

Im Rahmen der Diagnostik bzw. der Überwachung von Störungen der Gerinnung und der Fibrinolyse wird jenen Laborverfahren zur Bestimmung der Fibrinogen-Plasmakonzentration der Vorzug gegeben, die das gerinnbare Fibrinogen erfassen<sup>1</sup>. Dies ist plausibel, da mit immunchemischen Methoden stets das gesamte Fibrinogen des Plasmas, unabhängig von seinen funktionellen Eigenschaften bestimmt wird, so daß Blutungsgefährdungen z. B. infolge einer angeborenen oder erworbenen Dysfibrinogenämie übersehen werden könnten. Immunchemische und damit auch immunnephelo-

metrische Methoden werden im Rahmen der Gerinnungsdiagnostik dementsprechend nur als Ergänzung zur Bestimmung des gerinnbaren Fibrinogens für sinnvoll erachtet. Dagegen könnten immunchemische und insbesondere nephelometrische Methoden bei einer Bestimmung des Fibrinogens im Rahmen der präventiv-medizinischen Identifikation koronarer Risikofälle von Vorteil sein (hohe Präzision, geringe Artefaktanfälligkeit, Automatisierbarkeit).

Der Hersteller des N-Antiserum gegen Fibrinogen, die Behringwerke AG, beabsichtigt, die Deklaration der Fibrinogenwerte seiner N-Protein-Standardplasmen und damit die Wertelage seiner nephelometrischen Methode zur Fibrinogenbestimmung am Behring Nephelometer-Analyzer (BNA) ab Charge Nr. 068032 um ca. 30% abzusenken, um diese Meßergebnisse an die anzupassen, die mit der Methode nach *Clauss* (gerinnbares Fibrinogen) desselben Herstellers erhalten werden. Bei Verwendung dieser oder nachfolgender Standardchargen muß zwangsläufig auch der hier genannte Grenzwert um den entsprechenden Prozentwert nach unten korrigiert werden.

### Literatur

- <sup>1</sup>Barthels, M., H. Poliwoda: Gerinnungsanalysen. Stuttgart 1987. – <sup>2</sup>Baker, I. A. et al.: Brit. Heart J. 47: 490 (1982). – <sup>3</sup>Hamsten, A. et al.: Brit. Heart J. 55: 58 (1986). – <sup>4</sup>Kannel, W. B. et al.: J. Amer. Med. Assoc. 258: 1183 (1987). – <sup>5</sup>Meade, T. W. et al.: Lancet II: 533 (1986). – <sup>6</sup>Wilhelmsen, L. et al.: New Engl. J. Med. 311: 501 (1984). – <sup>7</sup>Yarnell, J. W. G. et al.: Circulation 83: 836 (1991). – <sup>8</sup>Lee, A. J. et al.: J. Clin. Epidemiol. 43: 913 (1990). – <sup>9</sup>Balleisen, L. et al.: Thromb. Haemostas. 54: 475 (1985). – <sup>10</sup>Balleisen, L. et al.: Thromb. Haemostas. 54: 721 (1985). – <sup>11</sup>Cremer, P. et al.: Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS). Heidelberg 1991. – <sup>12</sup>Palereti, G. et al.: Clin. Chem. 37: 714 (1991). – <sup>13</sup>Cremer, P., D. Nagel: Klin. Lab. 37: 355 (1991).

Anschrift für die Verfasser:

Dr. P. Cremer, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Institut für Klinische Chemie (Direktor: Prof. Dr. D. Seidel), Marchioninstr. 15, 8000 München 70