

# Bewertung des Plasmalipoproteinstatus von 657 koronarangiographierten Patienten mit und ohne Koronarsklerose

## Evaluation of the Plasmalipoprotein Profile of 657 Patients with or without Angiographically Proven Coronary Atherosclerosis

Zentrum Innere Medizin der Universitätsklinik Göttingen, Abteilung Klinische Chemie<sup>1</sup>  
(Direktor: Prof. Dr. D. Seidel) und Abteilung Kardiologie<sup>2</sup> (Direktor: Prof. Dr. H. Kreuzer)

P. Cremer<sup>1</sup>, M. Weise<sup>1</sup>, H. Wieland<sup>1</sup>, D. Seidel<sup>1</sup>, F. Schulze<sup>2</sup>, H. Kreuzer<sup>2</sup>

### Zusammenfassung

Die Arbeit enthält die erste Auswertung einer Studie, bei der die Zusammenhänge zwischen Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen und dem Vorliegen einer angiographisch gesicherten koronaren Herzkrankheit (KHK) geprüft werden. Bisher konnten hierfür 657 Patienten berücksichtigt werden. Die Lipid- und Lipoproteinparameter lassen sich nach ihrer Aussagekraft folgendermaßen ordnen:  $\beta$ -Lipoproteincholesterin > Gesamtcholesterin > „LDL“-Cholesterin (Friedewald-Formel) > Serumtriglyzeride >  $\alpha$ -Lipoproteincholesterin = HDL-Cholesterin (Präzipitationsmethoden). Wertvoller als Einzelparameter erweisen sich Kombinationen von bestimmten Grenzwerten verschiedener Lipid- und Lipoproteinparameter. Die beste Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne KHK wird durch folgende Kombination erreicht: Serumcholesterin > 230 mg/dl,  $\beta$ -Lipoproteincholesterin > 140 mg/dl,  $\beta$ : $\alpha$ -Lipoproteinverhältnis > 1,5. Bei Anwendung dieser Grenzwerte ergab sich Übereinstimmung zwischen dem laborchemisch erwarteten und dem angiographisch gesicherten Koronarbefund bei 75% der Patienten mit Koronarsklerose und bei 65% der gesunden Probanden.

### Schlüsselwörter

Cholesterin, Koronarangiographie, koronare Herzkrankheit, HDL-Cholesterin, Serumlipoproteine

### Summary

First results are presented of a study designed to evaluate correlations between lipid- and lipoprotein-concentrations and the presence or absence of coronary heart disease (CHD). It comprises the results of 657 patients. According to their degree of correlation with the presence of CHD lipid- and lipoproteinparameters can be ranked in the following order:  $\beta$ -lipoprotein-cholesterol > total-serum-cholesterol > „LDL“-cholesterol (Friedewald-formula) > serum-triglycerides >  $\alpha$ -lipoprotein-cholesterol = HDL-cholesterol (precipitation methods). More useful than single parameters are combi-

Seit mehr als einem Jahrhundert ist ein Zusammenhang zwischen der Lipidkonzentration im Plasma und der koronaren Herzkrankung bekannt (26). Windaus erkannte als erster, daß das amorphe Material, das sich in atheromatös veränderten Arterien ansammelt, chemisch aus Cholesterin und seinen Estern besteht (37). Anitschkow (1) konnte durch Cholesterinfütterung bei Kaninchen eine Hypercholesterinämie und atheromatöse Veränderungen der Aortenwand erzeugen. Atherome in Koronararterien sind bei Versuchstieren und bei Menschen meist gefolgt von einem Herzinfarkt.

Cholesterin wird im Plasma in Form von Lipoproteinen transportiert. Nachdem frühe klinische Studien gelehrt hatten (10), daß Low-Density-Lipoproteine und auch Very-Low-Density-Lipoproteine bei Patienten mit Herzinfarkt in erhöhter, High-Density-Lipoproteine oder  $\alpha$ -Lipoproteine in erniedrigter Konzentration im Plasma vorliegen (3), wurden Lipoproteinmessungen schon früh Bestandteil epidemiologischer Prospektivstudien zur Erkennung der Ursachen des Herzinfarkts. In der klinischen Grundlagenforschung widmete man sich gleichzeitig verstärkt Fragen zu Struktur und Stoffwechsel von Plasmalipoproteinen

nations of cut off points of several lipid- and lipoprotein parameters. The following combination proved to have the highest sensitivity (75%) and specificity (65%): Total-serum-cholesterol > 230 mg/dl,  $\beta$ -lipoprotein-cholesterol > 140 mg/dl,  $\beta$ : $\alpha$ -lipoprotein-ratio > 1.5.

#### Key words

Cholesterol, coronary angiography, coronary artery disease, HDL cholesterol, serum lipoproteins

und bemühte sich um eine Verbesserung der Analytik dieser Plasmakomponenten.

Viele bisher durchgeführten Prospektivstudien, bei denen Lipoproteinkonzentrationen berücksichtigt wurden, darunter auch die „Framingham-Studie“, hatten die „koronare Herzkrankheit“ in einer klinischen Manifestation als Zielgröße. Der Tod durch Herzinfarkt macht hierbei aber weniger als die Hälfte aus. Proudfit et al. (21) fanden mit Hilfe der Koronarangiographie heraus, daß 27% aller Fälle mit „klinisch diagnostizierter“ KHK keine Koronarstenosen aufweisen. Als Zielgröße von Studien zur Erkennung möglicher Zusammenhänge von Lipoproteinkonzentrationen und Koronarsklerose würde man sich daher die angiographisch dokumentierte KHK oder die Diagnose „klinisch manifester Herzinfarkt“ wünschen. Studien solcher Art berücksichtigten in der Vergangenheit meist nur Plasmalipidkonzentrationen und kamen zum Teil zu sehr gegensätzlichen Resultaten bezüglich der Bedeutung der Konzentrationen des Serumcholesterins und noch mehr der Triglyzeride für die Atherogenese (2, 5–7, 12, 19, 27). Dies bedeutete Unsicherheit in der Bewertung, besonders des Risikofaktors Serumcholesterin, die verstärkt wurde durch die Auffassung einiger Epidemiologen, Labormediziner und von Teilen der Diagnostika-Industrie, daß eine verminderte Konzentration der High-Density-Lipoproteine (HDL) der „bedeutendste Risikofaktor“ des Lipoproteinsystems sei. Eine Vermutung, die allerdings einer kritischen Überprüfung durch Bewertung der zu die-

sem Problem vorliegenden Daten kaum standhält (11, 13, 15, 18, 20, 22, 23, 27, 29, 31, 35).

Die bislang aufwendige Technik zur genauen Messung der LDL oder  $\beta$ -Lipoproteine war wohl ein wesentlicher Grund dafür, daß man bisher bei den meisten epidemiologischen oder klinischen Studien ebenso wie lange Zeit in der Praxis auf ihre direkte Messung verzichten mußte und sich zur Annäherung nur bedingt brauchbarer Hilfsformeln bediente (9). Seit der Einführung und Standardisierung der quantitativen Lipoproteinelektrophorese mit der Möglichkeit, drei eindeutig definierte Lipoproteinfraktionen mit hoher Genauigkeit und einfach messen zu können (33), haben sich nunmehr neue Dimensionen eröffnet. Gleiches gilt für die Messung der wichtigen Apoproteine, besonders des Apo A-I (30) und Apo-B (32).

Der hier vorgelegte Bericht enthält die erste Auswertung einer derzeit noch laufenden Feldstudie an einer großen Zahl koronarangiographierter Patienten und zeigt die bis jetzt ermittelten Zusammenhänge zwischen biochemischen Parametern des Lipoprotein- und Apoproteinprofils und der Diagnose mittels Koronarangiographie.

#### Material und Methoden

##### Untersuchte Patienten

In der Studie wurden alle seit Oktober 1979 an der Universität Göttingen (Abteilung Kardiologie) koronarangiographierten Patienten aufgenommen. Von der statistischen Auswertung ausgeschlossen wurden

nur Patienten mit Myokardinfarkt, wenn dieser weniger als 3 Monate zurücklag, Patienten mit Herzklappenfehler und Patienten mit koronarem Bypass. Ausgewertet wurden bisher die Befunde aller übrigen Personen (n = 567) jeder Altersklasse und beiderlei Geschlechts.

##### Anamnese

Ein umfangreicher Erhebungsbogen umfaßt Fragen zur Eigen- und Familienanamnese (Schwerpunkt Herz-Gefäß-Erkrankungen), zur Sozialanamnese und zu Lebensgewohnheiten (Rauchen, Alkohol, Sport, etc.).

##### Grundmeßwerte

Hierzu werden Körpergröße, Körpergewicht und Blutdruckwerte erfaßt.

##### Koronarangiographie

Die Koronarangiographie wird nach der Methode von Sones in Verbindung mit Cine-Angiographie durch die Abteilung Kardiologie der Universitätsklinik Göttingen ausgeführt (21, 24). Bei der hier vorgelegten vorläufigen Auswertung wurde auf die Beurteilung des Schweregrades der Koronarsklerose mittels eines Koronarscores verzichtet. Die Patienten werden in zwei Gruppen eingeteilt: KHK (+), definiert mit mindestens einer großen Herzkranzarterie, zu wenigstens 50% stenosiert, und KHK (–), definiert als keinerlei Anzeichen von koronarer Läsion. Weniger eindeutige Fälle werden in diesem Bericht nicht bewertet, in der endgültigen Auswertung der Studie aber berücksichtigt. Dabei wird der Schweregrad der Koronarsklerose mittels eines Punktesystems beurteilt werden, das sich sowohl auf die Anzahl der atherosklerotischen Plaques als auch auf ihre Lokalisation und auf das Ausmaß der Stenosierung stützen wird.

##### Laborparameter

Besondere Bedeutung wird der Bestimmung und Quantifizierung der Plasmalipoproteine und ihrer wichtigsten Apoproteine eingeräumt.

Hierzu wird in der Abteilung Klinische Chemie der Universitätsklinik Göttingen ein kompletter Lipoprotein-/Apoproteinstatus erstellt, der neben der üblichen Messung von Cholesterin und Triglyzeriden im Vollserum (enzymatische Tests der Firma Boehringer, Mannheim) die Durchführung der quantitativen Lipoproteinelektrophorese (Immuno Diagnostika, Heidelberg) umfaßt. Hiermit wird die direkte Quantifizierung von  $\beta$ -, prä- $\beta$ - und  $\alpha$ -Lipoproteinen als auch die der Chylomikronen erreicht. Darüber hinaus können mit diesem Verfahren abnorme Lipoproteinmuster erkannt und die Seren einer weiterführenden Diagnostik (Typ-III-Test, LP-X-Test, Ultrazentrifugation, etc.) zugeführt werden (33).

Zu Vergleichszwecken werden darüber hinaus die drei gängigsten Präzipitationsmethoden zur Messung des HDL-Cholesterins durchgeführt: Natriumphosphorwolframat-MgCl<sub>2</sub> (Boehringer, Mannheim), Heparin-MgCl<sub>2</sub> (Merck, Darmstadt) und Heparin-MnCl<sub>2</sub> (Boehringer, Ingelheim) (29). Das LDL-Cholesterin wird über die sog. *Friedewald-Formel* (9) aus dem Ergebnis des Gesamtcholesterins, der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins errechnet.

Die Apoproteindiagnostik umfaßt die Messung der Apoproteine A-I, A-II, B und E durch rate nephelometry (System ICS Beckmann) (25, 30, 32) sowie die immunologische Messung des LP (a) mit eigenen Pool-Antisera. Weiterhin werden bei jedem Patienten die gängigen klinisch-chemischen Parameter gemessen. Über einen Teil der bisher erhaltenen biochemischen Meßergebnisse wird hier berichtet.

#### Konservierung von Proben und Antisera

Von jedem Patientenserum wird ein Teil unpräpariert, ein weiterer Teil unter Zusatz von Saccharose zum Schutz der Lipoproteine (34) bei  $-90^{\circ}\text{C}$  eingefroren.

#### Qualitätskontrolle

Richtigkeit und Präzision der Lipid-, Lipoprotein- und Apoproteinbestimmung werden mit Hilfe eines nach einem speziellen Verfahren lyophilisierten Humankontrollserums überwacht (Lipidophor-Control, Immuno Diagnostika, Heidelberg).

#### Statistisches Verfahren

##### Mann-Whitney-Test

Die Lageunterschiede der einzelnen biochemischen Meßgrößen wurden der unterschiedlichen Stichprobengröße der beiden verglichenen Gruppen wegen mit dem U-Test von *Mann* und *Whitney* unter Berücksichtigung etwaiger Bindungen asymptotisch über die Standardnormalvariable auf Signifikanz geprüft (28).

##### Univariate Diskriminanzanalyse

Das Diskriminanzverhalten von Lipid- und Lipoproteinparametern wurde anhand ihrer Operationscharakteristika untersucht.

Um einen Überblick zu gewinnen, wurden die Meßwertverteilungen der

beiden Patientengruppen in Form der kumulativen Überschreitungshäufigkeit dargestellt, d.h. des Prozentsatzes von Individuen, der einen bestimmten Wert des Parameters überschreitet (Abb. 1, sigmoide Kurven).

Dann wurden die Grenzen  $X_1$  und  $X_n$  des Operationsbereichs festgelegt und dieser in gleiche Intervalle unterteilt. Bei den Schwellenwerten  $X_1, X_2, \dots, X_n$  wurden die diagnostischen Aussagen mit Vierfeldertafeln analysiert. Die Veranschaulichung von Informationen dieser Vierfeldertafeln erfolgte mit Operationscharakteristik(OC)-Kurven (Abb. 2). Dabei wurde der Darstellung der diagnostischen Empfindlichkeit in Abhängigkeit von der Spezifität der Vorzug gegeben. Der Abstand einer solchen OC-Kurve von der eingezeichneten  $45^{\circ}$ -Achse steht in direkter Proportionalität zum jeweiligen *Youden-Index*, siehe Abschnitt „Vierfeldertafeln“.

*Beispiel:* Spezifität und Empfindlichkeit bei Schwellenwert  $X_A$  der Abb. 1 sind als Punkt A auf der OC-Kurve (Abb. 2) eingetragen.

Eine solche Art der Darstellung entspricht dem Auftragen des richtig-positiven gegen den falsch-positiv

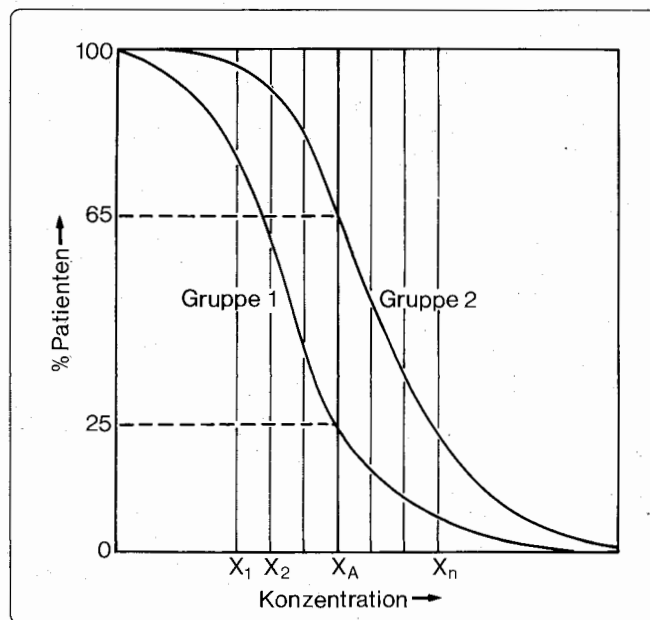


Abb. 1 Kumulative Überschreitungshäufigkeiten; Prozentsatz von Individuen in zwei verschiedenen Gruppen, der einen bestimmten Wert des Parameters überschreitet

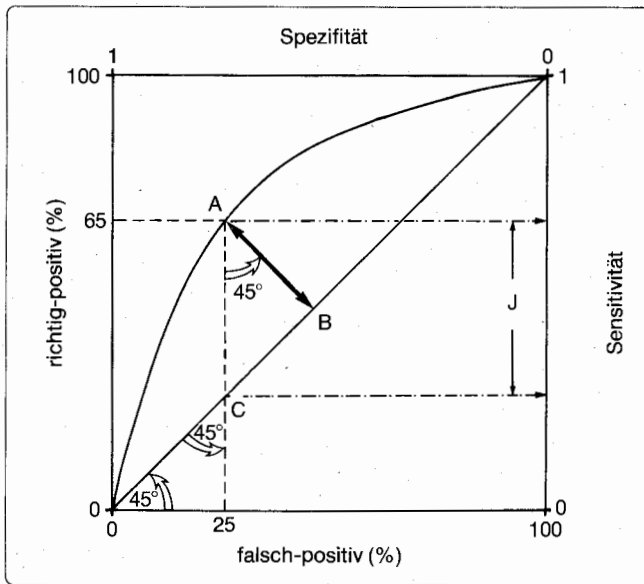


Abb. 2 Operationscharakteristik (OC)-Kurve und Proportionalität der Geraden  $\overline{AB}$  zu Youdens Index J

klassifizierten Anteil. Diese Größen wurden als Basiskoordinaten gewählt.

#### Vierfeldertafeln

Die Signifikanzprüfung erfolgte auf dem Niveau  $p = 0,001$ . Nur weniger signifikante Befunde wurden gesondert ausgewiesen. Zur Nomenklatur:

- Richtig-positiver Anteil (%) =  $100 \times \text{Empfindlichkeit}$
- Falsch-positiver Anteil (%) =  $100 \times (1 - \text{Spezifität})$

Richtig und falsch beziehen sich dabei auf den koronarangiographischen, positiv und negativ auf den klinisch-chemischen Befund.

Bei der Zusammenfassung des Informationsgehalts von Vierfeldertafeln haben neben statistischen Assoziationsmaßen, wie *Pearsons* Kontingenzkoeffizient C, der Validitätsindex („Effizienz“) und *Youden-Index* J Bedeutung erlangt.

Der Validitätsindex (Summe der richtig Testpositiven und Testnegativen, bezogen auf das Gesamtkollektiv) hängt von der Prävalenz ab. Ein guter Validitätsindex kann bei Wahl einer großen Empfindlichkeit oder Spezifität allein durch Übereinstimmung mit hoher oder niedriger Prä-

valenz zustande kommen, ohne deswegen signifikant zu sein (8). *Youdens* J läßt sich letztlich auf  $J = \text{Empfindlichkeit} + \text{Spezifität} - 1$  zurückführen (8) und wird nicht von der Prävalenz beeinflusst. Für eine bestimmte Kollektivgröße sind die Aussagen über Empfindlichkeit und Spezifität allerdings statistisch um so sicherer, je näher die Prävalenz bei 0,5 liegt. Für Populationen mit vorgegebener oder erwarteter Prävalenz können danach die optimalen Schwellenwerte, z.B. mit Methoden der Informationstheorie, festgelegt werden (4). Die Proportionalität der Strecke  $\overline{AB}$  zu J (Abb. 2) geht aus folgenden Beziehungen hervor:  $J = \text{Empfindlichkeit} - (1 - \text{Spezifität}) = \overline{AC} = \overline{AB} / \sin(45^\circ)$ .

#### Korrelationen

Rangkorrelationskoeffizienten wurden nach *Spearman-Horn* bestimmt, unter Berücksichtigung etwaiger Bindungen (14). Anders als *Kendalls* tau gleicht *Spearmanns* rho als deskriptives Maß monotoner Zusammenhänge nahezu völlig dem üblichen Produktmoment-Korrelationskoeffizienten r von *Pearson*. Liegt die Normalverteilung vor, unterscheiden sich rho und r nur geringfügig, maximal um 0,018.

#### Multivariate Diskriminanzanalyse

Bei Anwendung der schrittweisen, auf Rangordnungen basierenden Prozedur von *Kendall* (16) wurde in Anbetracht der großen Stichproben und stärkerer Überlappungen von Fehlklassifizierungsraten Null-Abstand genommen. Die Diskriminanzschwelle wurden unter Einbeziehung nachfolgender Stufen iterativ optimiert. Ausgegangen wurde dabei von Punkten der OC-Kurven, an denen die Steigung von  $45^\circ$  abzuweichen beginnt. Das Verfahren wurde mit jeweils einem einzigen Schwellenwert beendet, wenn in der nächsten Stufe keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren ( $p > 0,05$ ).

#### P-Werte

Aus Testgrößen wie  $\chi^2$  oder der Standardnormalvariablen z wurden die P-Werte nach (38) direkt berechnet.

#### Ergebnisse und Interpretation der Ergebnisse

Für die hier vorgelegte und vorläufige Auswertung wurden aus dem Kollektiv der 657 koronarangiographierten Patienten nach Schichtung per Zufallsauswahl zwei Gruppen ähnlicher Geschlechterhäufigkeit (11% Frauen) und Altersverteilung gebildet.

Gruppe I,  $n = 163$ , bestand aus Patienten ohne nachweisbare koronare Herzkrankheit (KHK-); Gruppe II (KHK+) umfaßte 416 Patienten. Bei insgesamt 371 Individuen dieser gemachten Gruppen wurde auch HDL-Cholesterin nach der Präzipitationsmethode bestimmt. Sie bildeten die Subgruppen Ia,  $n = 109$  (KHK-) und IIa,  $n = 262$  und unterschieden sich in Alters- und Geschlechtszusammensetzung nicht signifikant von den Gruppen I und II ( $p > 0,1$ ).

Zentrale Tendenzen und 95%-Bereiche der Lipid- und Lipoproteinmeßwerte sind für die Patientengruppen in Tab. I zusammengestellt. Die Ergebnisse dürfen nur bedingt mit Befunden einer früheren Unter-

Tabelle I Zentrale Tendenzen und Wertbereiche für Lipid- und Lipoproteinparameter bei Patienten mit und ohne KHK

Serumkonzentrationen (mg/100 ml)	Median		Percentilen						p
	KHK-	KHK+	KHK-			KHK+			
			2,5 %	97,5 %	2,5 %	97,5 %			
Gesamtcholesterin	210	237	145	— 326	161	— 372	< 0,001		
Triglyzeride	126	156	53	— 347	67	— 492	< 0,001		
$\beta$ -Lipoproteincholesterin	146	173	89	— 263	108	— 285	< 0,001		
Prä- $\beta$ -Lipoproteincholesterin	18,8	22,2	5,5	— 61	5,7	— 71	< 0,001		
$\alpha$ -Lipoproteincholesterin	39,2	35,8	20,4	— 73	15,2	— 63	< 0,01		
$\beta/\alpha$ -Lipoproteinverhältnis	1,5	2,0	0,7	— 3,7	1	— 4,6	< 0,001		
HDL-Cholesterin (Präzipitationsmethoden)	42	37,8	27	— 74	23,5	— 59,5	< 0,01		
LDL-Cholesterin (Friedewald)	142	168	75	— 234	100	— 263	< 0,001		

suchung von uns (36) verglichen werden, da diese an einem Kollektiv 40–60jähriger Männer erhoben wurden.

Obwohl die Lagen der Meßwertverteilungen alle hochsignifikant verschieden sind, variieren die Überlappungen der 95-%-Bereiche doch beträchtlich und deuten auch hier darauf hin, daß erhebliche Differenzen in der Eignung einzelner Parameter bestehen, degenerative Gefäßkrankungen aufzuzeigen.

In den Abb. 3 u. 4 sind die Verteilungen von Serumcholesterin und HDL-Cholesterin kumuliert dargestellt. Ihre verschiedenen Trenneigenschaften sind gut zu ersehen, wenn man bedenkt, daß die Güte der Diskriminierung mit dem Verhältnis Abstand/Neigung zunimmt.

Mit Hilfe sog. Operationscharakteristik(OC)-Kurven wurden Differenzierungsvermögen im Detail untersucht. Abb. 5 zeigt solche Kurven für  $\beta$ -Cholesterin, Gesamtcholesterin und Triglyzeride. Die Darstellung beschränkt sich auf die zentralen Konzentrationsbereiche. Die hohe diagnostische Wertigkeit in mehr extremen Bereichen ist vielfach mit Quantiltechniken belegt worden.

Mit  $\beta$ -Lipoprotein-Cholesterinkonzentrationen kann für jede gewählte Spezifität ein größerer Prozentsatz KHK-positiver Patienten richtiger klassifiziert werden als mit Hilfe des Plasmacholesterinspiegels. Für einige Schwellenwerte bestehen ganz

erhebliche Unterschiede. Bei einer Spezifität von 0,78 z.B. werden über  $\beta$ -Lipoproteincholesterin (Schwellenwert 170 mg/100 ml) 53 % der gefährdeten Patienten richtig eingestuft, mit Cholesterin (> 240 mg/100 ml) 47 %. Dies ist eine über 12 % höhere Erkennungsrate, bezogen auf Cholesterin. Aus Abb. 5 läßt sich auch der Anteil der korrekt klassifizierten Patienten ohne KHK-Befund für eine vorgegebene Empfindlichkeit erkennen. Man erhält den Pro-

zentsatz durch Abziehen des Abszissenwertes von 100. Der Empfindlichkeit von ca. 0,8 entsprechen Grenzwerte von 200 mg/100 ml für Cholesterin und 145 mg/100 ml für  $\beta$ -Lipoproteincholesterin. Bei dieser Empfindlichkeit werden sogar, bezogen auf die Quote von Cholesterin, 14 % mehr Patienten durch ihre  $\beta$ -Lipoprotein-Cholesterinkonzentration im Plasma als ungefährdet eingestuft. Eine dem Cholesterin vergleichbare Diskriminierung wird für Triglyze-

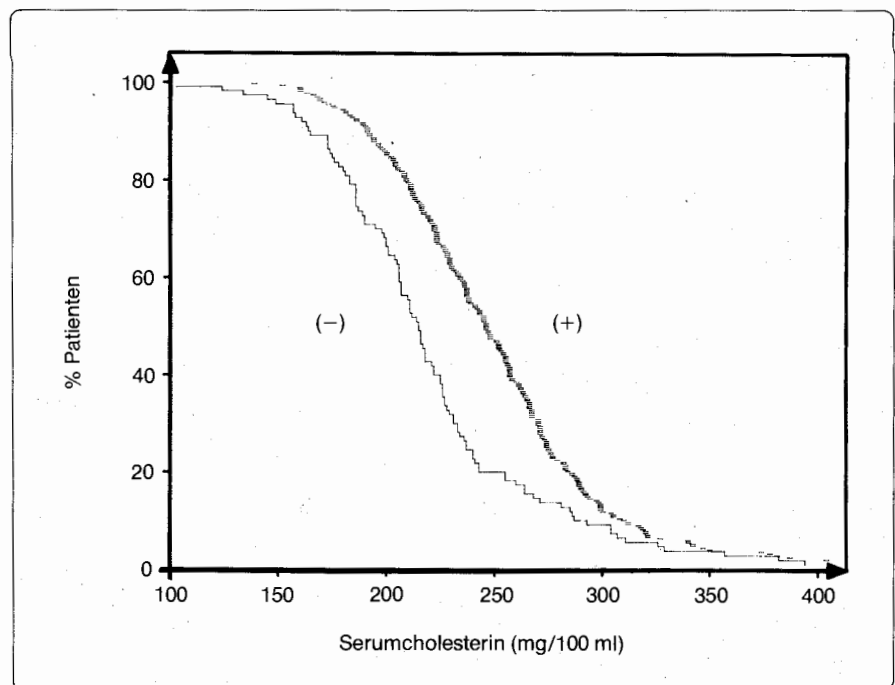


Abb. 3 Kumulative Überschreitungshäufigkeiten für die Gesamtcholesterinkonzentration im Serum von Patienten der Gruppen Ia (+) und IIa (-)

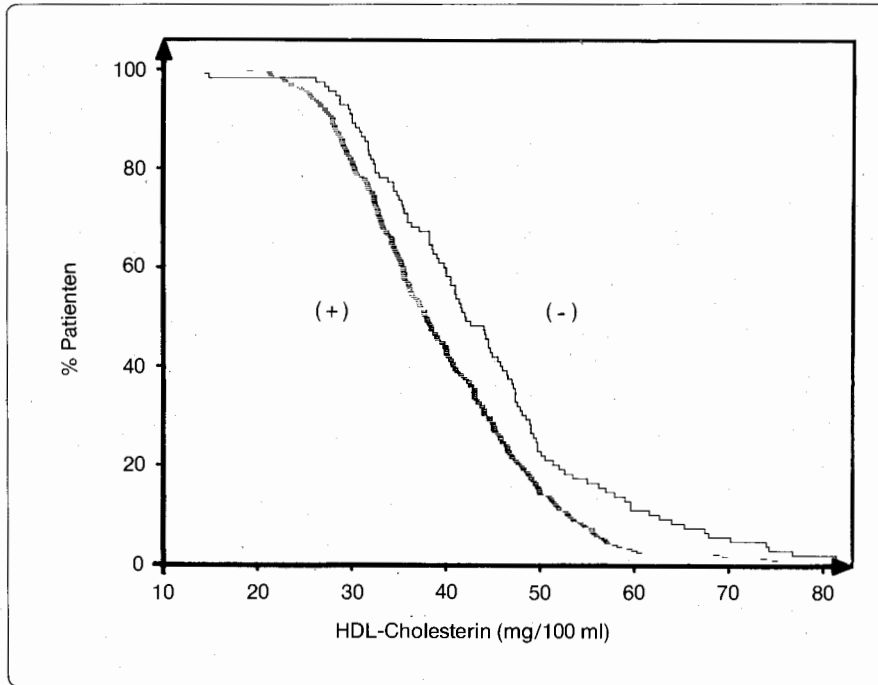


Abb. 4 Kumulative Überschreitungshäufigkeiten für die HDL-Cholesterinkonzentration (Präzipitationsmethoden) im Serum von Patienten der Gruppen Ia (+) und IIa (-)

ride nur bei recht niedrigen Konzentrationen beobachtet (Abb. 5). Die OC-Kurven von HDL-Cholesterin werden in Abb. 6 dargestellt. Zu Vergleichszwecken ist die Kurve für Gesamtcholesterin mit eingezeichnet.

net. Es ist deutlich zu erkennen, daß die Information über den Anteil des HDL am Gesamtcholesterin keine besonders effiziente Differenzierung gestattet. Allerdings kann auch festgestellt werden, daß HDL- bzw.  $\alpha$ -

Lipoproteincholesterin in Wechselbeziehung zu den atherogenen Lipoproteinen ( $\beta$ -Lipoproteine) eine verstärkte Aussagekraft bekommt (36). Aus Abb. 6 geht auch hervor, daß nach der Friedewald-Formel berechnete LDL-Cholesterinwerte nicht wesentlich anders diskriminieren als Gesamtcholesterin. Das Differenzierungsvermögen eines Parameters ist um so schlechter, je mehr dessen Verteilungen überlappen oder je „breiter“ die Verteilungen im Verhältnis zum Lageunterschied sind. Beobachtete Streuungen innerhalb einer Patientengruppe setzen sich aus individuellen und analytischen Komponenten zusammen. Unter der für Gauß-Fehler zutreffenden Annahme der additiven Überlagerung von Einflußgrößen ergäbe sich die analytische Varianz zu

$$s_{LDLC}^2 = s_{CHOL}^2 + s_{HDLC}^2 + s_{TG}^2/25.$$

Die Einflußgrößen sind zwar etwas stochastisch voneinander und von den Konzentrationen abhängig. Jedoch muß die analytisch bedingte Varianz von LDL-Cholesterin zahlenmäßig größer sein als die des Gesamtcholesterins, obwohl die Wertlage niedriger ist. Überschlagsrech-

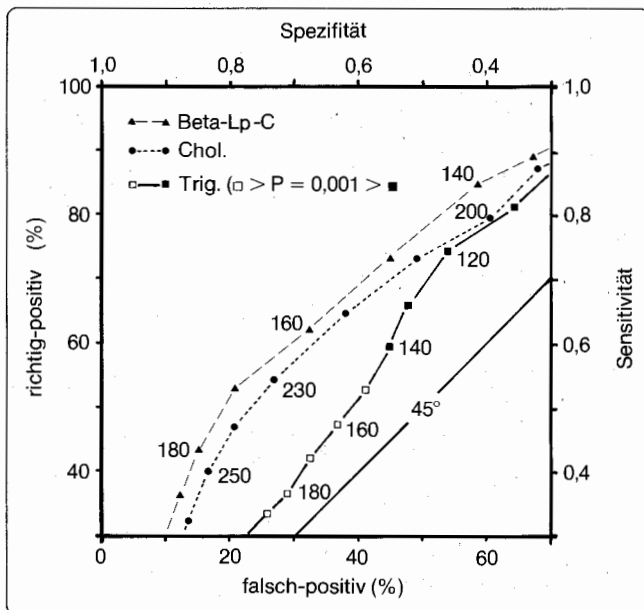


Abb. 5 Operationscharakteristik(OC)-Kurven für  $\beta$ -Lipoproteincholesterin, Gesamtcholesterin und Serumtriglyceride

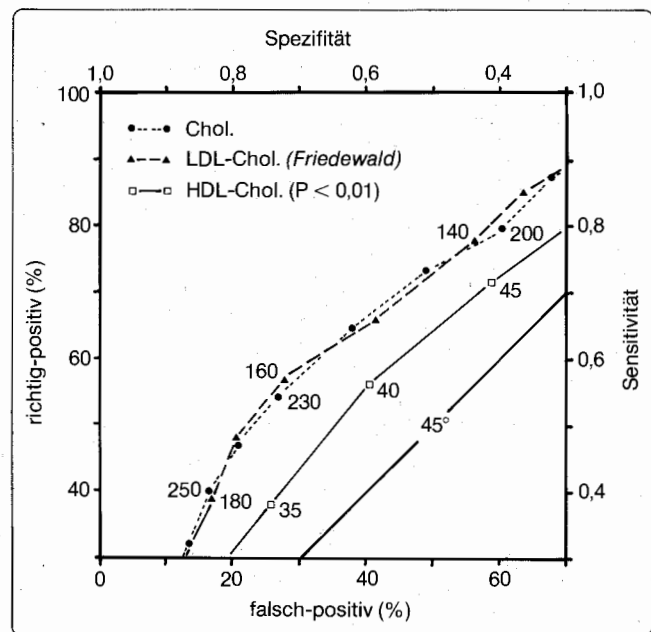


Abb. 6 Operationscharakteristik (OC)-Kurven für Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin (nach Friedewald-Formel) und HDL-Cholesterin (Präzipitationsmethoden)



nungen zufolge führten die Meßfehler bei den Cholesterinverteilungen zu 3–5%igen Verbreiterungen; bei LDL-Cholesterin zu wahrscheinlich doppelt so großen. Eine Zunahme also, die das Differenzierungsvermögen merklich beeinflusst.

Zusammenfassend ergibt die Analyse der bisher bearbeiteten Daten, daß die einzelnen Lipid- und Lipoproteinkomponenten bei univariater Betrachtungsweise in folgender Reihenfolge diskriminieren:

- $\beta$ -Lp-Chol > Gesamt-Chol
- = LDL-Chol > Triglyzeride
- = HDL-Chol.

Zwischen HDL-Cholesterin und dem hier nicht ausführlich behandelten  $\alpha$ -Lipoproteincholesterin wurden nur geringe Unterschiede gefunden.

Einer geeigneten Kombination univariat ermittelter Schwellenwerte kommt eine höhere klinische Aussagekraft zu als einer einzelnen Meßgröße (36). Zur multivariaten Analyse können nun Meßwerte parallel und/oder sequentiell schrittweise eingesetzt werden. Ausgehend von der Tatsache, daß in solchen Kombinationen neben den univariaten Diskriminanzpotentialen auch Redundanzen zu bedenken sind, wurden die

Korrelationen aller gemessenen Parameter sowie der Ratio  $\beta$ -Lp/ $\alpha$ -Lp untersucht.

Die Interkorrelationsmatrix der Tab. II enthält Rangkorrelationskoeffizienten, die an den vereinigten Gruppen Ia und IIa ermittelt wurden. Approximativ können dort rho-Werte > 0,13 auf dem Niveau  $p = 0,01$ , > 0,17 auf dem 0,001-Niveau als signifikant von null verschieden angesehen werden. Zusätzlich sind in Klammern die Produktmoment-Korrelationskoeffizienten angeführt. Bemerkenswert ist vor allem die Unabhängigkeit von  $\beta$ -Lipoproteincholesterin und  $\alpha$ -Lipoproteincholesterin bzw. HDL-Cholesterin. Bestehende Differenzen zwischen rho und r können meist auf extreme Wertlagen zurückgeführt werden. Sie weisen aber auf die Notwendigkeit hin, diese bei der Berechnung parametrischer Diskriminanzfunktionen zu beachten.

Mit der schrittweisen Methode von Kendall wurden die Diskriminanzigenschaften von Parameterkombinationen untersucht. Hierbei zeigte sich, daß es am wirksamsten ist, wenn ein univariat stark diskriminierender Parameter wie  $\beta$ -Cholesterin oder Gesamtcholesterin in der ersten Stufe eingesetzt und erst im Zwischenbereich die Information aus

HDL- bzw.  $\alpha$ -Lipoproteincholesterin genutzt wird.

Bei diesem Vorgehen wird kein dritter biochemischer Parameter gefunden, der die Differenzierung noch wesentlich verbessert. Das insgesamt „beste“ Resultat bei der Bewertung von Lipoproteinparametern, d.h. die sicherste Übereinstimmung mit dem koronarangiographischen Befund, wurde nach folgender Prozedur erhalten:

*I. Stufe:*

- $\beta$ -Lp-Cholesterin > 170 mg/100 ml : hohes Koronarrisiko
- < 140 mg/100 ml: geringes Koronarrisiko

*dazwischen:*

- Ratio  $\beta$ -Lp/ $\alpha$ -Lp > 1,5 : erhöhtes Koronarrisiko

Das hierdurch erzielte Gesamtergebnis der Kombination lautet:

		Koronarangiographischer Befund	
		+	-
Lipidbefund	+	74,5 %	34,9 %
	-	25,5 %	65,1 %

Tabelle II Rangkorrelationskoeffizienten der Lipid- und Lipoproteinparameter (Pearson-Korrelationskoeffizienten sind in Klammern angegeben)

Parameter	Gesamtcholesterin	Triglyzeride	$\beta$ -Lipoproteincholesterin	Prä- $\beta$ -Lipoproteincholesterin	$\alpha$ -Lipoproteincholesterin	HDL-Cholesterin	$\beta/\alpha$ -Lipoproteinverhältnis
Gesamtcholesterin	1	0,32 (0,39)	0,94 (0,95)	0,33 (0,30)	0,12 (0,13)	0,13 (0,13)	0,45 (0,52)
Triglyzeride		1	0,19 (0,23)	0,83 (0,74)	-0,26 (-0,25)	-0,34 (-0,27)	0,32 (0,45)
$\beta$ -Lipoproteincholesterin			1	0,18 (0,09)	-0,04 (-0,04)	0,05 (0,03)	0,61 (0,64)
Prä- $\beta$ -Lipoproteincholesterin				1	-0,27 (-0,20)	-0,35 (-0,27)	0,32 (0,20)
$\alpha$ -Lipoproteincholesterin					1	0,82 (0,82)	-0,77 (-0,58)
HDL-Cholesterin						1	-0,60 (-0,41)
$\beta/\alpha$ -Lipoproteinverhältnis							1

Tabelle III Diagnostische Empfindlichkeit und Spezifität von Einzelparametern, des  $\beta/\alpha$ -Lp-Verhältnisses und der Parameterkombination aus  $\beta$ -Cholesterin und  $\beta/\alpha$ -Lipoproteinverhältnis

	Diagnostische	
	Empfindlichkeit	Spezifität
Cholesterin	0,64	0,63
$\beta$ -Lipoproteincholesterin	0,67	0,62
$\beta/\alpha$ -Lipoproteinverhältnis	0,66	0,65
Parameterkombination	0,75	0,65

Im Bereich mäßiger Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie differenziert die Ratio  $\beta$ -Lp/ $\alpha$ -Lp vor allem in den mittleren Altersgruppen (40–55 Jahre) gut zwischen Patienten mit und ohne Stenosen. Hingegen scheint der atherosklerotische Prozeß bei jüngeren Patienten erst bei  $\beta$ -Lipoproteinkonzentrationen von über 170 mg/dl soweit fortgeschritten zu sein, daß Gefäßverengungen gehäuft beobachtbar waren. Dies deutet unseres Erachtens auf den besonderen Stellenwert der Ratio  $\beta$ -Lp/ $\alpha$ -Lp für präventivmedizinische Untersuchungen jüngerer Jahrgänge hin. In der relativ kleinen Gruppe der über 55jährigen Patienten wiesen nur wenige koronargesunde Probanden  $\beta$ -Lipoprotein-Cholesterinkonzentrationen von mehr als 140 mg/100 ml auf. In Tab. III wird die diagnostische Empfindlichkeit der Kombinationen einzelner Parameter bei vergleichbaren Spezifitäten von ca. 0,65 gegenübergestellt. Der Vergleich zeigt, daß von der Kombination eine um etwa 15 % größere richtige Klassifizierungsrate KHK-gefährdeter Personen zu erwarten ist, bezogen auf die Empfindlichkeit des aussagekräftigsten einzelnen Parameters, des  $\beta$ -Lipoproteincholesterins.

### Schlußwort

Die Ergebnisse der meisten sorgfältig durchgeführten epidemiologischen Studien weisen eindeutig auf den Zusammenhang zwischen Plasmalipid-

Diese Studie wurde aus Mitteln des Bundesministeriums für Forschung und Technologie finanziert.

konzentrationen und der frühzeitigen Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hin. Dies findet wertvolle Unterstützung durch die Erkenntnisse der biochemischen Grundlagenforschung auf diesem Gebiet. Dennoch zeigt die klinische Erfahrung, daß ein eindeutig als Risikofaktor erkannter Parameter bei einer Person, auch wenn er außerhalb der Norm liegt, durchaus nicht zur Ausbildung der Krankheit führen muß. Dies weist zum einen auf das Multifaktorielle in der Kausalkette der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen hin und bedeutet zum anderen, daß sich Befunde einer Erhebung an einem Kollektiv oft relativieren, wenn sie zur Interpretation und klinischen Bewertung auf eine Einzelperson übertragen werden sollen. Eine erste Forderung an Populationsstudien muß sein, daß sie einerseits nicht mit Vorurteilen behaftet sein dürfen und daß andererseits die angewandte Methodik einwandfreie Daten mit einer adäquaten statistischen Interpretation liefert. Es erscheint unvermeidlich, daß jede Schlußfolgerung, die auf epidemiologische Daten gegründet ist, häufig diskutiert und der Fortschritt an einem Zeitintervall gemessen werden wird, das länger ist, als dies in klinischen oder Laboratoriumsfächern üblich ist (17). Mit der hier vorgelegten Untersuchung, die parallel zu einer Prospektivstudie an 40–60jährigen Männern läuft, unternehmen wir den Versuch, diesen Forderungen gerecht zu werden. Es ist unser Wunsch, mit dieser Studie der ärztlichen Interpretation im Einzelfall zuverlässige Kriterien aufzuzeigen.

### Literatur

1. Anitschkow, N.: Über die Veränderung der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr. Pathol. Anat.* 56, 379 (1913)
2. Barboriak, J. J., Rimm, A. A., Anderson, A. J., Tristani, F. E., Walker, J. A., Flemma, R. J.: Coronary artery occlusion and blood lipids. *Am. Heart J.* 87, 716 (1974)
3. Barr, D. P., Russ, E. M., Eder, H. A.: Protein-lipid relationships in human plasma II. In atherosclerosis and related conditions. *Am. J. Med.* 11, 480 (1951)
4. Büttner, J.: Die Beurteilung des diagnostischen Wertes klinisch-chemischer Untersuchungen. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 15, 1 (1977)
5. Cohn, P. F., Gabbay, S. L., Weglicki, W. B.: Serum lipid levels in angiographically defined coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.* 84, 241 (1976)
6. Cramer, K., Paulin, S., Werkö, L.: Coronary angiographic findings in correlation with age, body weight, blood pressure, serum lipids and smoking habits. *Circulation* 33, 888 (1966)
7. Crowley, L. V.: Serum lipid concentrations in patients with coronary arteriosclerosis demonstrated by coronary arteriography. *Clin. Chem.* 17, 206 (1971)
8. Feinstein, A. R.: *Clinical biostatistics*. Mosby, Saint Louis 1977, p. 214/229
9. Friedewald, W. F., Levy, R. I., Frederickson, D. S.: Estimation of LDL-Chol concentration without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 18, 499 (1972)
10. Gofman, J. W., Lindgren, F., Elliot, H., Mantz, W., Hewitt, J., Strisower, B., Herring, V.: The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science* 186, 166 (1950)
11. Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B., Dawber, T. R.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. *Am. J. Med.* 62, 707 (1977)
12. Gotto, A. M., Gorry, G. A., Thompson, J. R., Cole, J. S., Trost, R., Yeshurum, D., DeBakey, M. E.: Relationship between plasma lipid concentrations and coronary artery disease in 496 patients. *Circulation* 56, 875 (1977)
13. Holmes, D. R., Elveback, L. R., Frye, R. L., Kottke, B. A., Ellefson,



- R. D.: Association of risk factor variables and coronary artery disease documented with angiography. *Circulation* 63, 293 (1981)
14. Horn, D.: A correction for the effect of tied ranks on the value of rank difference correlation coefficient. *Educ. Psychol. Measmt.* 33, 686 (1942)
  15. Jenkins, P. J., Harper, R. W., Nestel, P. J.: Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein-concentration. *Br. Med. J.* 2, 388 (1978)
  16. Kendall, M. G.: *Multivariate analysis.* Griffin, London 1975, p. 162
  17. MacMahon, B.: Strengths and limitations of epidemiology. In: *The National Research Council in 1979: Current issues and studies.* National Academy of Science, Washington D.C. 1979, p. 91
  18. Milne, J. R., Stone, D. L., Banin, S. O., Galton, D. J., Rees, R. S.: High density lipoprotein and other risk factors for coronary artery disease assessed by angiography. *Br. Med. J.* 282, 1274 (1981)
  19. Murray, R. G., Tweddel, A., Third, J. L. H. C., Hutton, J., Hillis, W. S., Lorimer, A. R., Lawrie, T. D. R.: Relation between extent of coronary artery disease and severity of hyperlipoproteinemia. *Br. Heart J.* 37, 1205 (1975)
  20. Pearson, T. A., Bulkley, B. H., Achuff, S. C., Kwiterovich, P. O., Gordis, L.: The association of levels of HDL cholesterol and arteriographically defined coronary artery disease. *Am. J. Epidemiol.* 109, 285 (1979)
  21. Proudfit, W. L., Shirey, E. K., Sones, M. F.: Selective cine coronary arteriography. *Circulation* 33, 901 (1966)
  22. Riesen, W. F., Mordasini, R., Salzmann, C., Theler, A., Gartner, H. P.: Apoproteins and lipids as discriminators of severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 37, 157 (1980)
  23. Sniderman, A., Shapiro, St., Marpole, D., Skinner, B., Teng, B., Kwiterovitch, P. O.: Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 604 (1980)
  24. Sones, F. M.: Cine coronary arteriography. In Hurst, J. W. (Ed.): *The heart.* 3rd Ed. McGraw Hill, New York 1974, p. 377
  25. Steinberg, J. C.: A rate nephelometer for measuring specific proteins by immune precipitin reactions. *Clin. Chem.* 21, 1155 (1977)
  26. Thannhauser, S. J., Magendanz, H.: The different clinical groups of xanthomatous diseases: a clinical physiological study of 22 cases. *Ann. Intern. Med.* 11, 1662 (1938)
  27. Valek, J., Grafnetter, D., Fabian, J., Belan, A.: Analysis of lipid disturbances in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. *Nutr. Metab.* 16, 193 (1974)
  28. Walter, E.: Über einige nichtparameterische Testverfahren. *Mitteilungsbl. Mathem. Statist.* 3, 73 (1951)
  29. Warnick, G. R., Albers, J. J.: HDL-Chol: comparison of current methods of HDL-Chol quantification. *Clin. Chem.* 26, 169 (1980)
  30. Weinstock, N., Bartholome, M., Seidel, D.: Determination of apolipoprotein A-I by kinetic nephelometry. *Biochim. Biophys. Acta* 663, 279 (1981)
  31. Whayne, T. F., Alaupovic, P., Curry, M. D., Lee, E. T., Anderson, P. S., Schechter, E.: Plasma apolipoprotein B and VLDL-, LDL- and HDL-cholesterol as risk factors in the development of coronary artery disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis* 39, 411 (1981)
  32. Wieland, H., Cremer, P., Seidel, D.: Quantification of apolipoprotein B by kinetic immunonephelometry (Abstr.). *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 19, 874 (1981)
  33. Wieland, H., Seidel, D.: Fortschritte in der Analytik des Lipoproteinmusters. *Inn. Med.* 5, 290 (1978)
  34. Wieland, H., Seidel, D.: Improved techniques for assessment of lipoprotein patterns IV: a simple procedure for the preparation of a lyophilized control serum for quantification of plasma lipoproteins containing intact human plasma lipoproteins. *Clin. Chem.* 28, 1335 (1982)
  35. Wieland, H., Seidel, D.: Wie sinnvoll ist die HDL-Cholesterin-Bestimmung? *Ärztl. Lab.* 27, 141 (1981)
  36. Wieland, H., Seidel, D., Wiegand, V., Kreuzer, H.: Serum lipoproteins and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 36, 427 (1980)
  37. Windaus, A.: Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 67, 174 (1910)
  38. Zelen, N., Severo, N. C.: Probability functions. In Abramowitz, M., Stegun, I. A. (Eds.): *Handbook of mathematical functions.* 9th Ed. Dover Publ., New York 1972, p. 931

Prof. Dr. D. Seidel  
 Medizinische Universitätsklinik  
 Göttingen  
 Zentrallabor  
 Robert-Koch-Straße 40  
 3400 Göttingen