

Medizinische Klinik

Wissenschaftliche Zeitschrift für die gesamte Medizin

© Urban & Vogel 1986

NUMMER 22

31. OKTOBER 1986

81. JAHRGANG

Lipoproteine als Risikoindikatoren der koronaren Herzkrankheit bei Frauen Teilbericht aus der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS)

Peter Cremer*, Heinrich Kreuzer**, Dietrich Seidel*

Zusammenfassung

Anhand einer Fallkontrollstudie bei etwa 450 koronarangiographierten Frauen werden Kriterien zur klinischen Bewertung differenzierter Fettstoffwechselbefunde bei Frauen erstellt. Ein überdurchschnittliches Koronarrisiko bei Frauen unter 50 Jahren kann angenommen werden beim Vorliegen einer absoluten Hyper- β -Lipoproteinämie (β -Cholesterin über 180 mg/dl), bei einer relativen Hyper- β -Lipoproteinämie (β -Cholesterin 140 bis 180 mg/dl in Kombination mit einem β/α -Cholesterin-Verhältnis über 4,0) und bei einer Hyper-prä- β -Lipoproteinämie (prä- β -Cholesterin über 40 mg/dl). Anhand dieser Bewertungskriterien konnten aus unserem Kollektiv 77% der koronarkranken und 71% der koronargesunden Frauen unter 50 Jahren korrekt zugeordnet werden (Odds-Ratio 8,2). – Während sich diese Resultate in ihrer Aussagekraft kaum von jenen unterscheiden, die für Männer gelten, schwächt sich die Bedeutung der β -Lipoproteinkonzentration bei Frauen, die älter sind als 50 Jahre, ab und die der α -Lipoproteine nimmt zu. Die Odds-Ratio aus der Bewertung des Lipoproteinprofils erreicht für diese Altersgruppe der Frauen einen Maximalwert von 7,0.

Summary

Plasmalipoproteins as risk indicators for coronary heart disease in women: Results of the Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS)

On the basis of a case control study in ca. 450 women who had undergone coronary angiography, we have established criteria for the clinical evaluation of the lipoprotein profiles in women. An increased coronary risk is observed in women under 50 years who have the following lipoprotein findings: an absolute hyper- β -lipoproteinemia (β -cholesterol >180 mg/dl); a relative hyper- β -lipoproteinemia (β -cholesterol 140 to 180 mg/dl combined with a β -cholesterol/ α -cholesterol ratio >4.0); a hyper-pre- β -lipoproteinemia (pre- β -cholesterol >40 mg/dl). Using these criteria we were able to correctly assess 77% of those women under 50 years who had evidence of coronary sclerosis and 71% who had healthy coronary arteries (Odds' ratio = 8.2). – These results are very similar to those we have obtained in men. In the case of women over 50 years, however, the importance of the β -lipoprotein concentration decreases while that of the α -lipoprotein concentration increases. The maximum Odds' ratio obtained from the evaluation of the lipoprotein profile in this group was 7.0.

veränderungen werden seit Jahrzehnten untersucht und diskutiert. Mittlerweile wird aufgrund zahlreicher epidemiologischer Studien eine lineare Beziehung zwischen der Höhe des Gesamtcholesterinspiegels im Serum und dem Risiko, eine koronare Herzkrankheit bzw. einen Myokardinfarkt zu erleiden, allgemein als gesichert angesehen [8, 11, 14, 22, 23, 26, 30, 31, 33, 45, 50, 52, 59]. Demgegenüber bleibt die Rolle des Triglyceridspiegels als Risikofaktor oder Risikoindikator der Atherosklerose bis heute unklar und strittig [7, 8, 11, 14, 22, 23, 26, 27, 30, 31, 45, 59]. Allerdings tritt die Frage nach der prognostischen Bedeutung von Serumlipidkonzentrationen in zunehmendem Maß in den Hintergrund, da Lipide ungeachtet der strengen statistischen Beziehung zwischen Gesamtcholesterinspiegel und Koronarrisiko mittlerweile als relativ unspezifische Meßgrößen bei der Bewertung der individuellen Koronarprognose eines Patienten anzusehen sind [2, 8, 11, 22, 30, 31, 50, 62]. Dies ist zurückzuführen auf die Tatsache, daß Lipide im Serum grundsätzlich nicht physikalisch gelöst, sondern ausschließlich in Form von Lipid-Protein-Komplexen vorkommen, die als Lipoproteine bezeichnet werden [1, 15, 49, 50]. Unter den drei laborchemisch differenzierbaren Hauptlipoproteinfraktionen des Nüchternserums [1, 15, 49, 50] wird nach den Ergebnissen epidemiologischer und pathophysiologischer Er-

Zusammenhänge zwischen der Serumkonzentration bestimmter Lipidparameter und der Gefährdung für atherosklerotische Gefäßwand-

* Abteilung für Klinische Chemie (Leiter: Prof. Dr. D. Seidel) und

** Abteilung für Kardiologie (Leiter: Prof. Dr. H. Kreuzer) der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen.
Annahme des Manuskripts: 26. 8. 1986.

hebungen allgemein den LDL- oder β -Lipoproteinen die Rolle der besonders atherogenen Komponente zugeschrieben [5, 8, 14, 17, 18, 22, 30, 31, 33, 34, 47, 50, 52, 59]. Diese Auffassung konnte kürzlich eindrucksvoll auch in einer Interventionsstudie bestätigt werden [35]. Die atherogene Bedeutung von prä- β -Lipoproteinen oder VLDL ist demgegenüber noch immer umstritten und wird in jedem Fall als deutlich geringer eingestuft [8, 11, 14, 22, 26, 27, 30, 31, 34, 50, 59]. Für α -Lipoproteine oder HDL, die dritte Lipoproteinfraktion des Nüchternserums, war bislang eine atherogene Wirkung weder epidemiologisch noch pathophysiologisch nachweisbar, vielfach wird dieser Fraktion sogar eine Bedeutung als Schutzfaktor zugeschrieben. Die Partikel sollen imstande sein, den koronarsklerotischen Prozeß zu verlangsamen und erhöhte Spiegel atherogener Lipoproteinfraktionen im Serum zu kompensieren [2, 3, 8, 9, 14, 19, 22, 23, 26, 31, 33, 34, 37, 45, 59]. Allerdings wird der tatsächliche Stellenwert dieser „HDL-Schutzfunktion“ im gesamten Prozeß der Atherogenese und besonders dessen klinische Relevanz nicht von allen Autoren gleichermaßen hoch eingeschätzt [13, 16, 22, 48, 63].

In jedem Fall wurde durch die Ausdehnung der Fettstoffwechseldiagnostik von der reinen Lipid- hin zur Lipoproteinanalytik während der letzten Jahre deutlich, daß zwar im Regelfall etwa 80% des Gesamtcholesterins von den atherogenen β -Lipoproteinen transportiert werden [1, 15, 49, 50] – was die eingangs erwähnte enge statistische Beziehung des Gesamtcholesterinspiegels zur Koronargefährdung erklärt –, daß aber andererseits von dieser üblichen Verteilung des Gesamtcholesterins auf die einzelnen Lipoproteinfraktionen im Einzelfall erhebliche Abweichungen möglich sind [11]. Dies bewirkt, daß der Gesamtcholesterinspiegel oft als zu unspezifische Größe zur Bewertung des individuellen Koronarrisikos eines Patienten angesehen werden muß [2, 8, 11, 22, 30, 31, 50, 62]. Entsprechendes trifft in noch ausgeprägterer Form für die Serumtriglyceridkonzentration zu [50]. Unter diesen Gesichtspunkten wird das Bestreben verständlich und die Notwendigkeit deutlich, eine differenzierte Lipopro-

teinanalytik bereits in die Basisdiagnostik zur Erfassung des Fettstoffwechsels mit einzubeziehen [2, 11, 50].

Um diese Forderung verwirklichen zu können, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Es müssen geeignete Laborverfahren zur Verfügung stehen, die eine routinemäßige Lipoproteinanalytik bei vertretbarem Aufwand erlauben. Derartige Methoden wurden mit der quantitativen Lipoproteinelektrophorese oder auch durch bestimmte Präzipitationstechniken zur Verfügung gestellt [11]. Weiterhin erfordert die Umsetzung der pathophysiologischen und epidemiologischen Kenntnisse über die atherogene Bedeutung der einzelnen Lipoproteinfraktionen in praxisgerechte, präventivmedizinische Maßnahmen die Kenntnis von Normrichtlinien, die eine Differenzierung zwischen normalen und behandlungsbedürftigen Lipoproteinbefunden erlauben [11, 50]. Aus mehreren epidemiologischen Studien sind mittlerweile Daten hervorgegangen, die zur Erstellung derartiger Normrichtlinien beitragen können. Obwohl es sich dabei zum überwiegenden Teil um retrospektive Untersuchungen an Koronarangiographierten [4, 11, 12, 21, 25, 28, 32, 39–44, 53–55, 58, 61, 65], zum Teil aber auch um prospektive Beobachtungen [20, 29, 30, 38, 46, 66] und in einzelnen Fällen um Querschnittsuntersuchungen [10, 23, 24, 45] handelt, die Studienansätze also grundsätzlich verschieden sind, können die Ergebnisse weitgehend auf einen Nenner gebracht und einheitlich interpretiert werden. Verschiedene Autoren haben in Übersichtsartikeln versucht, anhand der genannten Untersuchungen zusammenfassende Richtlinien zur Bewertung differenzierter Lipoproteinbefunde aufzustellen. Dabei besteht in den wichtigsten Punkten weitgehende Übereinstimmung [2, 6, 8, 10, 11, 23, 24, 31, 45, 50], so daß unseres Erachtens nach heutigem Wissensstand folgende Lipoproteinkonstellationen als atherogen, das heißt mit einem überdurchschnittlichen Koronarrisiko einhergehend und daher als behandlungsbedürftig eingestuft werden können [50]:

- die absolute Hyper- β -Lipoproteinämie (β - oder LDL-Cholesterin über 180 mg/dl),

- die relative Hyper- β -Lipoproteinämie (β - oder LDL-Cholesterin im Grenzbereich zwischen 140 und 180 mg/dl bei gleichzeitigem β/α - oder LDL/HDL-Cholesterin-Verhältnis von mehr als 4,0),

- die Hyper-prä- β -Lipoproteinämie (prä- β - oder VLDL-Cholesterin über 40 mg/dl).

Diese Empfehlungen basieren jedoch nahezu ausschließlich auf Untersuchungen, die an Männern durchgeführt wurden. Daher können diese Normrichtlinien bisher zuverlässig auch nur auf Männer angewandt werden.

Weit weniger überzeugend und differenziert sind demgegenüber epidemiologische Daten über die Bedeutung der verschiedenen Fettstoffwechselfparameter als Risikofaktoren bzw. Risikoindikatoren der Atherosklerose bei Frauen. Es fehlen für diesen Teil der Bevölkerung weitgehend die Grundlagen zur Erstellung spezifischer Normrichtlinien für die Bewertung differenzierter Fettstoffwechselbefunde. So nahe es auch liegen mag, die für Männer empfohlenen Richtlinien ohne Modifikation auch auf Frauen zu übertragen, so ernst zu nehmen sind einige epidemiologische Hinweise, daß dies nicht ohne weiteres und unbedenklich zulässig ist. Die Autoren der prospektiv angelegten Framingham-Studie [8, 20, 29–31] empfehlen zur verlässlichen Bewertung des individuellen Koronarrisikos bei Männern die Quantifizierung von Gesamt- oder LDL-Cholesterin in Verbindung mit einer Bestimmung des HDL-Cholesterinspiegels, während der Serumtriglyceridspiegel und die mit diesem unter Nüchternbedingungen streng korrelierte VLDL-Cholesterinkonzentration in diesem Teil der Bevölkerung keinen unabhängigen Beitrag bei der korrekten Einschätzung der individuellen Koronarprognose leisten sollen. Dagegen müssen diese Meßgrößen nach Auffassung der Framingham-Untersucher [8, 20, 29–31] bei Frauen unbedingt mitberücksichtigt werden, wenn das Koronarrisiko verlässlich bewertet werden soll. Allerdings wurden differenzierte Fettstoffwechseluntersuchungen unter Einfluß der Lipoproteine in der Framingham-Studie nur bei Frauen jenseits des 50. Lebensjahres durchgeführt, so daß die genannten Empfehlungen auch nur

auf Frauen dieser Altersgruppe, im wesentlichen also auf Frauen im postmenopausalen Stadium, bezogen werden können [63]. Darüber hinaus beruhen die Ergebnisse der Framingham-Studie, soweit sie Lipoproteine betreffen, auf einem nach heutiger Auffassung nicht ausreichenden Spektrum an lipoproteinanalytischen Laborverfahren und sind daher nur bedingt verwertbar [63]. Letzteres gilt in gleicher Form auch für eine an etwa 430 Koronarangiographierten durchgeführte Fallkontrollstudie [25], in der gezeigt wurde, daß bei Männern nur der Parameter LDL-Cholesterin signifikant zwischen Koronar-kranken und -gesunden differenziert, während bei Frauen das Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Verhältnis der bei weitem aussagekräftigste Parameter war.

Im Hinblick auf den offenkundigen Mangel an geeigneten epidemiologischen Studien zur Festlegung der Rolle und des Stellenwerts der verschiedenen Lipoproteinfraktionen bei der Einschätzung des Koronarrisikos von Frauen gewinnt unsere an etwa 2500 koronarangiographierten Männern und Frauen durchgeführte, retrospektive Fallkontrollstudie [11, 12, 50, 61, 65] an Bedeutung. Es ist zwar bei Fallkontrollstudien, gerade auch bei solchen an einem hochselektierten Kollektiv wie Koronarangiographierten, mit zahlreichen Einflüssen und dadurch bedingten Fehlerquellen zu rechnen, die das Ergebnis beeinflussen und unter Umständen verfälschen können, doch haben andererseits gewissenhaft durchgeführte Studien dieser Art in der Vergangenheit durchaus oft zur Erlangung wichtiger praktischer Informationen beigetragen, lange bevor Resultate aus geeigneten prospektiven Untersuchungen verfügbar waren. In diesem Zusammenhang ist auffallend, daß die genannte Fallkontrollstudie an Koronarangiographierten, ein Teilprojekt der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenz-Studie (GRIPS), bezüglich Männern sehr ähnliche Normrichtlinien zur Bewertung differenzierter Lipoproteinbefunde herausarbeiten konnte [11, 50], wie sie auch aus anderen, abweichend angelegten epidemiologischen Projekten hervorgegangen sind [2, 8, 10, 23, 24, 31, 45]. Zudem konnten wir früher zeigen, daß sich unsere männlichen Patienten

mit angiographisch ausgeschlossener Koronarsklerose hinsichtlich der Fettstoffwechselfparameter in keiner Weise von einer klinisch gesunden, nicht angiographierten Referenzpopulation gleichaltriger Männer unterschieden, so daß bezüglich Fettstoffwechselfparametern der Einfluß eines Selection-Bias nicht zu befürchten war [61]. Es erscheint daher gerechtfertigt, die Ergebnisse der Göttinger Fallkontrollstudie an Koronarangiographierten als durchaus relevant anzusehen und daraus im folgenden auch erste orientierende Richtlinien zur Bewertung des Lipoproteinbefundes bei Frauen vor und nach der Menopause abzuleiten.

Patienten und Methoden

In die nachfolgenden Auswertungen einbezogen wurden sämtliche Frauen ab 35 Jahren, die in der Zeit zwischen November 1979 und Februar 1983 an der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen koronarangiographiert wurden und zum Zeitpunkt der Angiographie keinen akuten Myokardinfarkt (Akutereignis mindestens acht Wochen zurückliegend), keinen Herzklappenfehler und keine koronare Bypass-Operation aufwiesen.

Alle diese Personen wurden sowohl anamnestisch als auch laborchemisch erfaßt. Anamnestische Daten wurden mittels persönlicher Befragung und anhand der Krankenakte erhoben, wobei Fragen zur Eigenanamnese (Schwerpunkt Herzgefäßerkrankungen), zur Sozialanamnese, zu Lebensgewohnheiten (Rauchen, Alkohol, Sport u. a.) und zur Familienanamnese (Schwerpunkt Herzgefäßerkrankungen) im Mittelpunkt standen. Aus der Krankenakte wurden außerdem die üblichen Grundmeßgrößen (Körpergröße, Körpergewicht, Blutdruck) sowie Angaben zur aktuellen und zur früheren Medikation entnommen. Zum Zweck der Laboruntersuchungen wurden Blutentnahmen prinzipiell am Morgen nach Durchführung der Angiographie auf Station vorgenommen. Alle Untersuchten waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme mindestens zwölf Stunden nüchtern. Die Liegezeit der Probanden auf Station zum Zeitpunkt der Blutentnahme betrug im Mittel $2,2 \pm 1,2$ Tage. Ein nennenswerter Einfluß auf die Labor-, besonders auf die Fettstoffwechselfparameter durch

den stationären Aufenthalt selbst und die damit verbundene Umstellung in der Lebensführung waren somit nicht zu erwarten. Cholesterin und Triglyceride wurden mit Hilfe kommerziell erhältlicher, enzymatischer Testkits (Boehringer, Mannheim) bestimmt. Lipoproteine wurden nach dem Prinzip der quantitativen Lipoprotein-elektrophorese [64] (Immuno AG, Wien) und mit Hilfe von Fällungstechniken zur HDL- und LDL-Cholesterinbestimmung (Merck, Darmstadt) quantifiziert. Die Bestimmung der Apoproteine A-I und B erfolgte mittels kinetischer Immunnephelometrie [56, 60]. Die Koronarangiographien wurden von den Kardiologen der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen durchgeführt. Zur Anwendung kam die Methode nach Sones mit Kineangiographie [51]. Abhängig von dem erstellten Koronarbefund wurden die Untersuchten in zwei Gruppen eingeteilt:

- a) als KHK-positiv, sofern zumindest eine große Koronararterie zu wenigstens 50% verschlossen war,
- b) als KHK-negativ, sofern keinerlei Zeichen koronarsklerotischer Veränderungen sichtbar waren.

Patientinnen mit weniger eindeutigen Resultaten wurden für die hier vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt.

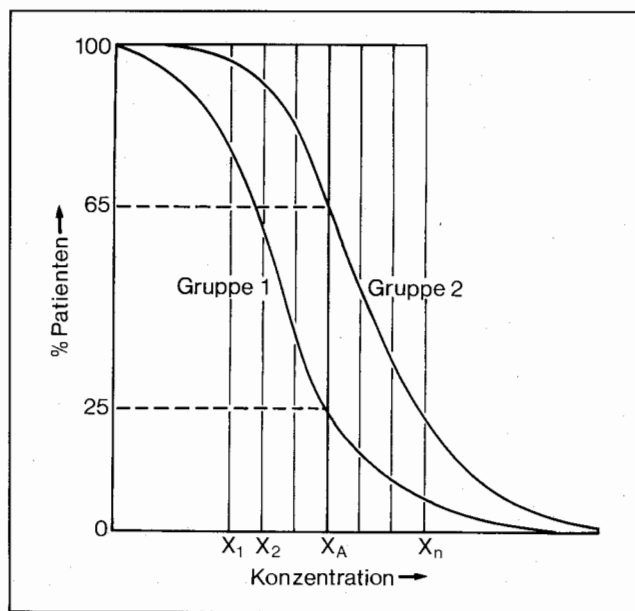
Unter Anwendung aller aufgeführten Ausschlußkriterien konnten schließlich 155 Frauen im Alter zwischen 35 und 49 Jahren (davon 40 KHK-positiv) und 302 Frauen im Alter zwischen 50 und 74 Jahren (davon 116 KHK-positiv) herangezogen werden. Dabei stimmten Koronargesunde und Koronarkranke innerhalb der beiden Altersgruppen sowohl bezüglich des Lebensalters als auch bezüglich des relativen Körpergewichts ausgezeichnet überein (Tabelle 1), so daß von dieser Seite keine Einflüsse auf den Fettstoffwechselfund zu erwarten waren.

Der nachfolgende Vergleich von Fettstoffwechselfunden bei koronarkranken und koronargesunden Frauen beruht nicht nur auf der Gegenüberstellung von Mittelwerten und Standardabweichungen, sondern auch von kumulativen Häufigkeitskurven. Aus diesen läßt sich, getrennt für die beiden untersuchten Gruppen, die Meßwertverteilung jedes Parameters über den gesamten Wertebereich

ablesen, das heißt der Prozentsatz an Individuen, der einen bestimmten Wert der geprüften Meßgröße noch überschreitet [57]. Es können dabei auf der X-Achse die Grenzen des Operationsbereichs X_1 und X_N festgelegt und dieser in Intervalle $X_1, X_2 \dots X_N$ unterteilt werden (Abbildung 1). Für jeden Schwellenwert X_1-X_N werden dann die diagnostischen Aussagen mit Hilfe einer Vierfeldertafel analysiert, das heißt, aus der Y-Achse der prozentuale Anteil an Untersuchten in beiden Teilkollektiven ermittelt, der den gewählten Schwellenwert noch überschreitet. Daraus ergibt sich die Differenz, um die beide Prozentsätze auseinanderweichen. Der Schwellenwert mit maximaler Aussagekraft ist jener Meßwert des geprüften Parameters, bei dem die Differenz ihr Maximum erreicht. Diese maximale Differenz ist ein Maß

		35-49 Jahre		50-74 Jahre	
		KHK+ (n = 40)	KHK- (n = 115)	KHK+ (n = 116)	KHK- (n = 186)
Alter (Jahre)	MW ± SD	43,3 ± 4,9	42,8 ± 5,4	57,2 ± 5,4	56,6 ± 4,5
	5% Percentile	30	31	51	50
	25% Percentile	40	41	54	53
	50% Percentile	44	44	57	56
	75% Percentile	48	47	60	60
95% Percentile	49	49	67	65	
Relatives Körpergewicht n. Broca (Normalgewicht = 100)	MW ± SD	100 ± 10	101 ± 15	103 ± 11	103 ± 14
	5%	79	81	85	82
	25%	93	92	94	93
	50%	100	100	102	102
	75%	106	107	111	111
95%	127	129	123	126	

Tabelle 1. Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Percentilen für Alter bzw. relatives Körpergewicht nach Broca in den untersuchten Gruppen: Frauen 35 bis 49 Jahre (links), Frauen 50 bis 74 Jahre (rechts) mit (+) und ohne (-) koronare Herzkrankheit (KHK).



Statistische Prüfmöglichkeit zur Abschätzung der Aussagekraft eines Merkmals

		Merkmal	
		+	-
Krankheit	+	a	b
	-	c	d

Odds Ratio = $\frac{a \times d}{b \times c}$

= zeigt an um wieviel mal häufiger das Merkmal in der KHK (+) als in der KHK (-) Gruppe beobachtet wurde

Signifikanz ist erreicht bei $p < 0,01$

Abbildung 1. Kumulative Häufigkeitskurven (Modell). – Abbildung 2. Odds-Ratio (Rate-Ratio, relatives Risiko): Definition.

für den Grad der Differenzierung zwischen Gesunden und Kranken, der mit der jeweils geprüften Meßgröße erreichbar ist. Für den so ermittelten, maximal aussagefähigen Grenzwert eines Parameters läßt sich dann auch die sogenannte Odds-Ratio [35] berechnen (zur Definition siehe Abbildung 2). Diese statistische Größe drückt aus, um wievielfach häufiger ein bestimmtes Untersuchungsmerkmal in der von einer Krankheit betroffenen Bevölke-

rungsgruppe gefunden wird im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation. Die maximale Differenz und die Odds-Ratio bilden bei der hier vorgelegten Studie also ein Maß für die diagnostische Wertigkeit eines Merkmals bei der Unterscheidung von Koronarkranken und Koronargesunden und damit möglicherweise einen Maßstab für seine diagnostische Aussagekraft bei der frühzeitigen Identifizierung koronargefährdeter Frauen.

Resultate

Auf der Basis des Vergleichs von kumulativen Häufigkeitskurven bei koronarkranken und koronargesunden Frauen konnten für die einzelnen Fettstoffwechselfparameter die in Tabelle 2 zusammengestellten Grenzwerte ermittelt werden. Der bei Anwendung dieser Grenzwerte jeweils mögliche Grad der Differenzierung zwischen Koronarkranken und Koronargesunden ist gleichfalls in Tabelle

2 in Form der oben beschriebenen Maximaldifferenz Δ wie auch in Form der Odds-Ratio angegeben. Dabei zeigt sich für die Gruppe der Frauen unter 50 Jahren, daß, ähnlich wie bei Männern dieser Altersgruppe [11, 50, 61], dem β - oder LDL-Cholesterin die dominierende Bedeutung bei der Unterscheidung von Koronarkranken und Koronargesunden zukommt (Abbildung 3, Tabelle 2). Ähnlich wie bei Männern scheint demnach die Manifestation einer koronaren Herzkrankheit vor dem 50. Lebensjahr bei Frauen in engem Zusammenhang mit überhöhten β -Cholesterinkonzentrationen zu stehen. In Abweichung von den für Männer bekannten Daten [11, 50, 61] ist jedoch auch das differenzierende Potential der gleichfalls als atherogen angesehenen prä- β -Lipoproteine oder VLDL beachtenswert (Abbildung 4, Tabelle 2). Auch diesem Lipoproteinparameter muß daher bei Frauen unter 50 Jahren eine durchaus nennenswerte Bedeutung als Risikofaktor oder Risikoindikator der koronaren Herzkrankheit zugestanden werden. Dem α - oder HDL-Cholesterin kommt hingegen, ähnlich wie bei Männern [11, 50, 61], auch bei Frauen unter 50

Jahren keine nennenswerte Aussagekraft zu (Abbildung 5, Tabelle 2). In der Gruppe der älteren Frauen (>50 Jahre) zeigt sich ein Phänomen, das wiederum bereits von Männern bekannt ist [11, 50, 61]. Die diagnostische Wertigkeit des β - oder LDL-Cholesterins und damit verbunden auch diejenige des Gesamtcholesterins nimmt deutlich ab (Abbildung 3, Tabelle 2). Demgegenüber bleibt die Aussagekraft der Serumtriglyceride und der mit ihnen eng verknüpften prä- β -Lipoproteine oder VLDL weitgehend unverändert (Abbildung 4, Tabelle 2), während diejenige des α - oder HDL-Cholesterins im Vergleich zu der jüngeren Altersgruppe stark ansteigt (Abbildung 5, Tabelle 2). Damit verbunden entwickelt sich das β/α -Cholesterin-Verhältnis, das bei jüngeren Frauen nur zu den schwach differenzierenden Parametern gehörte, bei Frauen oberhalb der 50-Jahresgrenze zu dem Merkmal mit der maximalen Trennfähigkeit zwischen Koronarkranken und Koronargesunden (Abbildung 6, Tabelle 2). In vergleichbaren Untersuchungen an Männern [11, 12, 50, 61] hatten wir gezeigt, daß durch Berücksichtigung mehrerer Lipoproteinmeßwerte

in Form von Parameterkombinationen eine noch bessere Differenzierung zwischen Koronarkranken und Koronargesunden als mit Hilfe der Einzelparameter erreichbar ist. Hierfür wurden die unterschiedlichsten Kombinationen von Meßgrößen unter schrittweisem Verschieben der Schwellenwerte mittels Vierfeldertafel auf ihr differenzierendes Potential getestet und so die Optimalkombination ermittelt. Auf die in dieser Weise an männlichen Probanden erstellten Resultate gehen (modifiziert nach Angaben aus der Literatur) die für Männer gültigen, eingangs erwähnten Kriterien zur Bewertung differenzierter Lipoproteinbefunde zurück. Dieselben Normrichtlinien erweisen sich auch in der Gruppe der Frauen unter 50 Jahren als optimal geeignete, das heißt bestdifferenzierende Kombination und führen zu einer Verbesserung der diagnostischen Aussage gegenüber den Einzelmeßgrößen: Es konnten 77% der Koronarkranken und 71% der Koronargesunden richtig zugeordnet werden (Odds-Ratio 8,2). Bei Frauen über 50 Jahren erweist sich diese Parameterkombination dagegen als ungeeignet. Sie ermöglicht, 78% der Koronarkranken,

I 35-49 Jahre	Mittelwerte \pm SD		Grenzwert	Odds-Ratio**	Δ
	KHK+ (n = 40)	KHK- (n = 115)			
Cholesterin (mg/dl)	275 \pm 78	218 \pm 47*	230 mg/dl	4,7	37
Triglyceride (mg/dl)	227 \pm 161	141 \pm 151*	160 mg/dl	4,4	32
β -Lp-Cholesterin (mg/dl)	194 \pm 63	145 \pm 38*	170 mg/dl	6,7	43
prä- β -Lp-Cholesterin (mg/dl)	30 \pm 21	18 \pm 16*	21 mg/dl	4,3	31
α -Lp-Cholesterin (mg/dl)	53 \pm 13	54 \pm 16 (n.s.)	55 mg/dl	1,6	11
β/α -Cholesterin	4,00 \pm 1,66	2,85 \pm 1,15*	3,8	3,7	28
II					
50-74 Jahre	Mittelwerte \pm SD		Grenzwert	Odds-Ratio**	Δ
	KHK+ (n = 116)	KHK- (n = 186)			
Cholesterin (mg/dl)	272 \pm 61	243 \pm 55*	230 mg/dl	2,8	21
Triglyceride (mg/dl)	218 \pm 113	153 \pm 87*	150 mg/dl	3,6	30
β -Lp-Cholesterin (mg/dl)	198 \pm 52	168 \pm 39*	170 mg/dl	3,0	27
prä- β -Lp-Cholesterin (mg/dl)	29 \pm 22	20 \pm 11*	20 mg/dl	3,6	31
α -Lp-Cholesterin (mg/dl)	45 \pm 13	54 \pm 14*	40 mg/dl	4,0	29
β/α -Cholesterin	4,95 \pm 2,81	3,49 \pm 1,58*	3,9	5,9	41

* = Unterschied der Mittelwerte bei KHK+ und KHK- Patientinnen ist signifikant nach Wilcoxon-Rank-Test ($p < 0,05$);
n.s. = Mittelwertunterschiede nicht signifikant; ** = Odds-Ratio, bezogen auf den angegebenen Grenzwert. Definition der Odds-Ratio siehe Abbildung 2.

Tabelle 2. Differenzierung zwischen Frauen mit angiographisch gesicherter (+) und ausgeschlossener (-) Koronarsklerose (KHK) anhand von Lipid- und Lipoproteinparametern: I in der Altersgruppe 35 bis 49 Jahre, II in der Altersgruppe 50 bis 74 Jahre.

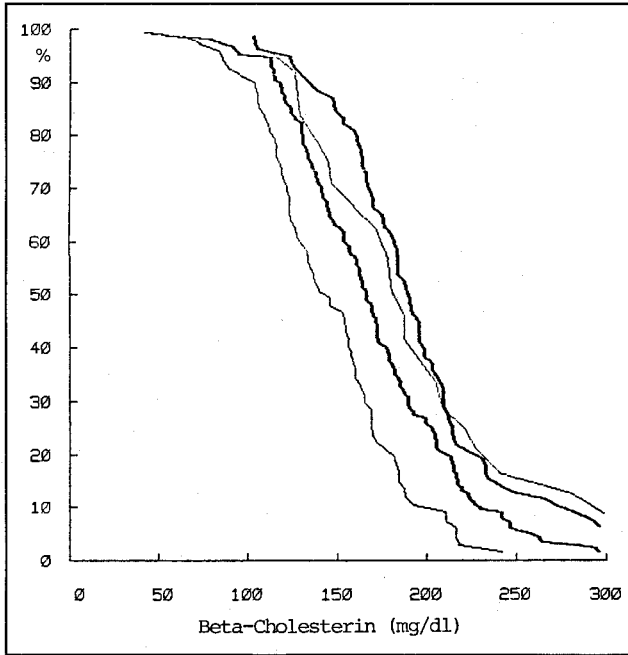


Abbildung 3

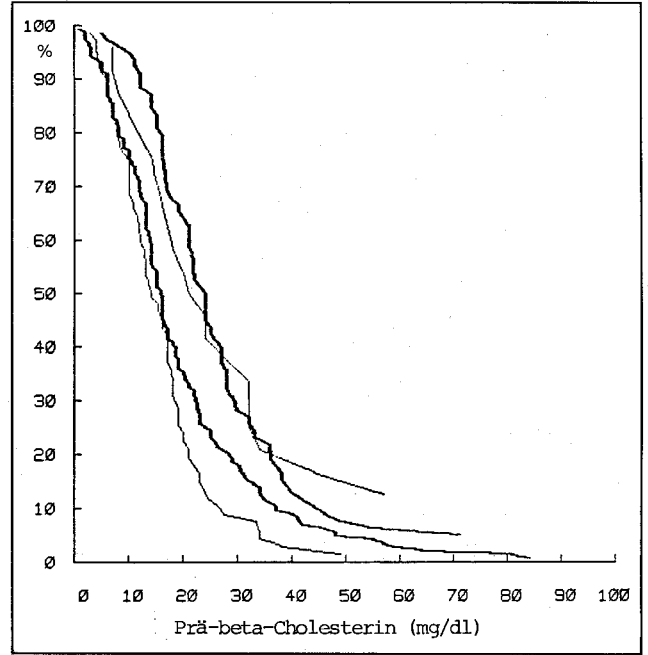


Abbildung 4

Abbildung 3. Kumulative Häufigkeitskurven für β -Cholesterin bei koronarkranken und koronargesunden Frauen zwischen 35 und 49 bzw. 50 und 74 Jahren: KHK+ 35 bis 49 Jahre ($n = 40$) rechts (—); KHK+ 50 bis 74 Jahre ($n = 116$) rechts (—); KHK- 35 bis 49 Jahre ($n = 115$) links (—); KHK- 50 bis 74 Jahre ($n = 186$) links (—). – Abbildung 4. Kumulative Häufigkeitskurven für prä- β -Cholesterin bei koronarkranken und koronargesunden Frauen zwischen 35 und 49 bzw. 50 und 74 Jahren: KHK+ 35 bis 49 Jahre ($n = 40$) rechts (—); KHK+ 50 bis 74 Jahre ($n = 116$) rechts (—); KHK- 35 bis 49 Jahre ($n = 115$) links (—); KHK- 50 bis 74 Jahre ($n = 186$) links (—).

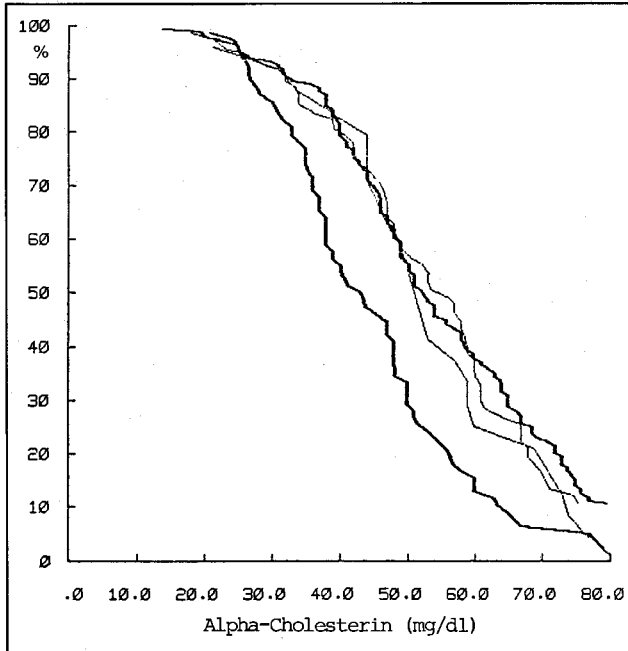


Abbildung 5

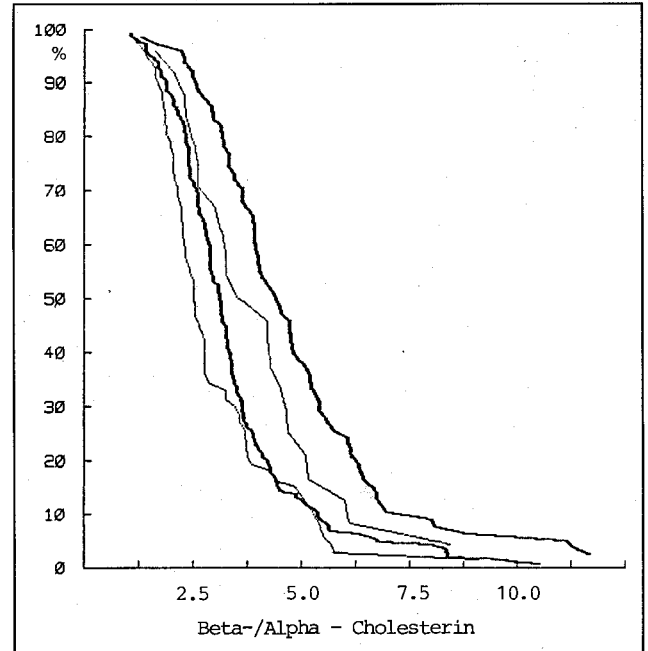


Abbildung 6

Abbildung 5. Kumulative Häufigkeitskurven für α -Cholesterin bei koronarkranken und koronargesunden Frauen zwischen 35 und 49 bzw. 50 und 74 Jahren: KHK+ 35 bis 49 Jahre ($n = 40$) links (—); KHK+ 50 bis 74 Jahre ($n = 116$) links (—); KHK- 35 bis 49 Jahre ($n = 115$) rechts (—); KHK- 50 bis 74 Jahre ($n = 186$) rechts (—). – Abbildung 6. Kumulative Häufigkeitskurven für das β/α -Cholesterin-Verhältnis bei koronarkranken und koronargesunden Frauen zwischen 35 und 49 bzw. 50 und 74 Jahren: KHK+ 35 bis 49 Jahre ($n = 40$) rechts (—); KHK+ 50 bis 74 Jahre ($n = 116$) rechts (—); KHK- 35 bis 49 Jahre ($n = 115$) links (—); KHK- 50 bis 74 Jahre ($n = 186$) links (—).

aber nur 55% der Koronargesunden richtig zuzuordnen, so daß eine Odds-Ratio von nur 4,3 und ein viel zu hoher Anteil falsch-positiv eingestuft Probanden (45%) resultiert. Dies ist zweifellos darauf zurückzuführen, daß im Rahmen dieser Bewertungsrichtlinien der α -Cholesterinspiegel bzw. das β/α -Cholesterin-Verhältnis als die bei Frauen über 50 Jahren aussagekräftigste Einzelkomponente kaum ins Gewicht fällt. Eine optimale Differenzierung von Koronarkranken und Koronargesunden in dieser Teilgruppe war nur zu erreichen, wenn der Fettstoffwechselbefund in folgenden Fällen als pathologisch angesehen wurde:

- bei β -Cholesterinkonzentrationen über 180 mg/dl,
- bei einem β/α -Cholesterin-Verhältnis von mehr als 4,0 (unabhängig vom β -Cholesterinspiegel),
- bei einem prä- β -Cholesterinwert von mehr als 40 mg/dl.

Auf der Basis dieser letztgenannten Richtlinien konnten 75% der Kranken und 70% der Gesunden in der Gruppe der Frauen über 50 Jahren richtig zugeordnet werden, so daß sich eine Odds-Ratio von 7,0 ergibt.

Zigarettenrauchen und die Einnahme von Sexualhormonpräparaten sind bei Frauen verbreitete Faktoren, denen sowohl Einfluß auf den Fettstoffwechsel als auch direkt auf den Prozeß der Atherosklerose zugeschrieben wird [1, 14, 59]. Es erschien daher sinnvoll, zu prüfen, wie weit die bisher dargestellten Ergebnisse von diesen potentiellen Störgrößen unabhängig sind. Während über das Rauchverhalten bei allen Untersuchten ausführliche Angaben vorlagen, waren verwertbare anamnestische Informationen über die aktuelle und vor allem die frühere Einnahme von Sexualhormonpräparaten nur in wenigen, nämlich insgesamt 42 Fällen, erhältlich. Dennoch geht aus Tabelle 3 deutlich hervor, daß alle zuvor beschriebenen Unterschiede zwischen koronarkranken und koronargesunden Patientinnen hinsichtlich Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen auch in Teilkollektiven, geschichtet nach Rauchgewohnheiten (gezeigt am Beispiel der Nichtraucherinnen) bzw. nach Rauchgewohnheiten und Hormoneinnahme (gezeigt am Beispiel der Nichtraucherinnen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nie Se-

xualhormonpräparate eingenommen hatten), in vollem Umfang erhalten blieben. In allen koronarkranken Teilkollektiven finden sich für die einzelnen Fettstoffwechselformparameter Mittelwerte, die gut mit denjenigen in der koronarkranken Gesamtgruppe übereinstimmen, und Entsprechendes gilt auch für die koronargesunden Patientinnen. Die in der vorliegenden Arbeit aufgezeigten Ergebnisse über Zusammenhänge zwischen Fettstoffwechselformparametern und Koronarbefund scheinen demnach von potentiellen Störgrößen, wie Rauchgewohnheiten oder Einnahme von Sexualhormonpräparaten, unabhängig zu sein.

Diskussion

Nach den hier vorgelegten Befunden kann davon ausgegangen werden, daß auch bei Frauen enge, von möglichen Störgrößen (Alter, relatives Körpergewicht, Rauchgewohnheiten und Medikation mit Sexualhormonpräparaten) unabhängige Wechselbeziehungen zwischen Lipid- bzw. Lipoproteinparametern und dem Koronarrisiko gegeben sind. Diese ent-

I 35-49 Jahre	A KHK+ NR (n=20)		B KHK+ NR, H- (n=6)		KHK- NR, H- (n=13)			
Cholesterin (mg/dl)	278	±45	217	±46*	298	±29	217	±18*
Triglyceride (mg/dl)	203	±157	113	±57*	200	±66	141	±38*
β -Lp-Cholesterin (mg/dl)	201	±61	146	±39*	220	±17	152	±23*
prä- β -Lp-Cholesterin (mg/dl)	26	±17	16	±8*	33	±12	20	±8*
α -Lp-Cholesterin (mg/dl)	54	±16	55	±14 (n.s.)	46	±18	46	±10 (n.s.)
β/α -Cholesterin	4,03±	2,06	2,77±	1,18*	5,40±	1,97	3,41±	0,84*
II 50-74 Jahre	A KHK+ NR (n=51)		B KHK+ NR, H- (n=9)		KHK- NR, H- (n=14)			
Cholesterin (mg/dl)	267	±64	243	±44*	288	±29	228	±36*
Triglyceride (mg/dl)	250	±191	150	±121*	185	±90	148	±39 (n.s.)
β -Lp-Cholesterin (mg/dl)	191	±53	165	±39*	216	±24	155	±32*
prä- β -Lp-Cholesterin (mg/dl)	34	±22	19	±14*	30	±16	21	±8 (n.s.)
α -Lp-Cholesterin (mg/dl)	43	±13	57	±18*	41	±12	51	±10*
β/α -Lp-Cholesterin	5,0±	3,3	3,3±	1,38*	5,55±	1,56	3,20±	1,06*

* Unterschied der Mittelwerte bei KHK+- und KHK--Patientinnen ist signifikant nach Wilcoxon-Rank-Test (p < 0,05);
n. s. = Mittelwertunterschied nicht signifikant.

Tabelle 3. Vergleich der Mittelwerte \pm Standardabweichungen von Lipid- und Lipoproteinparametern bei Frauen mit angiographisch gesicherter (+) bzw. ausgeschlossener (-) Koronarsklerose (KHK): Berücksichtigt sind in Spalte A nur Nichtraucherinnen (NR) bzw. in Spalte B nur Nichtraucherinnen, die niemals langfristig (≥ 1 Jahr) Sexualhormonpräparate eingenommen hatten (NR, H-): I Altersgruppe 35 bis 49 Jahre, II Altersgruppe 50 bis 74 Jahre.

sprechen bei Frauen unterhalb der 50-Jahres-Grenze (im wesentlichen also im prämenopausalen Stadium) weitgehend denen bei Männern aller Altersstufen [11, 50]. β - oder LDL-Cholesterin muß als aussagefähigste diagnostische Komponente zur Abschätzung des Koronarrisikos angenommen werden. Ähnlich wie auch bei Männern [11, 50] kann zusätzlich bei grenzwertigen β -Cholesterinkonzentrationen eine überdurchschnittliche Gefährdung durch ein pathologisches β/α -Cholesterin-Verhältnis ausgedrückt sein. Darüber hinaus erweist sich bei Frauen unter 50 Jahren zusätzlich auch das prä- β - bzw. VLDL-Cholesterin als ein wichtiger Risikofaktor oder Risikoindikator für die Koronarsklerose. Die diagnostische Bedeutung dieser Fettstoffwechselkomponente ist bei Frauen etwas höher einzustufen als bei Männern, da erhöhte prä- β -Cholesterinspiegel bei Frauen offenbar mit einem erhöhten Risiko für Koronarmanifestationen auch schon vor dem 50. Lebensjahr einhergehen, bei Männern hingegen erst im Alter zwischen 50 und 60 Jahren [11, 50]. Dies steht in Übereinstimmung beispielsweise mit den Ergebnissen der Framingham-Studie [8, 20, 29-31].

Für die drei genannten prognostisch entscheidenden Fettstoffwechselparameter (β -Cholesterin, prä- β -Cholesterin, β/α -Cholesterin-Verhältnis) lassen sich die von Männern bekannten Normgrenzwerte [11, 50] ohne wesentliche Modifikation auch auf Frauen unterhalb der 50-Jahres-Grenze anwenden. Somit können pathologische Fettstoffwechselbefunde in dieser Bevölkerungsgruppe nach folgendem bereits bekannten Schema eingeteilt und definiert werden:

- absolute Hyper- β -Lipoproteinämie (β -Cholesterin > 180 mg/dl),
 - relative Hyper- β -Lipoproteinämie (β -Cholesterin 140 bis 180 mg/dl, kombiniert mit einem β/α -Cholesterin-Verhältnis von mehr als 4,0),
 - Hyper-prä- β -Lipoproteinämie (prä- β -Cholesterin > 40 mg/dl).
- Bei Frauen oberhalb der 50-Jahres-Grenze (im wesentlichen also im postmenopausalen Stadium) scheint Fettstoffwechselparametern ebenfalls eine hohe diagnostische Wertigkeit bei der Beurteilung des individuellen Koronarrisikos zuzukommen, doch tritt hier vor allem der Parameter α -

bzw. HDL-Cholesterin in den Vordergrund. Das β - bzw. LDL-Cholesterin und das prä- β - bzw. VLDL-Cholesterin als atherogene Parameter bleiben aber immer noch – wenn auch abgeschwächt – bedeutsame diagnostische Komponenten. Dadurch entwickelt sich in Übereinstimmung mit den Resultaten von Holmes et al. [25] sowie der Framingham-Studie [20, 30] vor allem das β/α - bzw. LDL/HDL-Cholesterin-Verhältnis zu einem Parameter von hoher Aussagekraft. Insgesamt erscheint es nach den hier vorgelegten Daten gerechtfertigt, pathologische Fettstoffwechselformen bei Frauen oberhalb der 50-Jahres-Grenze wie folgt einzuteilen und zu definieren:

- absolute Hyper- β -Lipoproteinämie (β -Cholesterin > 180 mg/dl),
 - relative Hyper- β -Lipoproteinämie (β/α -Cholesterin-Verhältnis > 4,0, unabhängig von der Höhe des β -Cholesterinspiegels),
 - Hyper-prä- β -Lipoproteinämie (prä- β -Cholesterin > 40 mg/dl).
- Die hohe und eigenständige diagnostische Bedeutung des α -Cholesterinspiegels und dadurch bedingt auch des Verhältnisses von atherogenen β - zu antiatherogenen α -Lipoproteinen in der Gruppe der Frauen über 50 Jahren verwundert angesichts der sonst eher geringen Aussagekraft dieser Parameter in den übrigen Teilen der Bevölkerung. Es bleibt auch durchaus fraglich, ob diesem Phänomen eine kausale Beziehung zugrundeliegt. Solange jedoch entsprechende Hintergründe nicht zufriedenstellend aufgedeckt sind, erscheint es angesichts der hier vorgelegten Daten gerechtfertigt, bei Frauen im postmenopausalen Stadium neben den atherogenen Lipoproteinfraktionen (β - und prä- β -Lipoproteine) auch das α -Cholesterin bzw. das β/α -Cholesterin-Verhältnis zu berücksichtigen, jedenfalls eher als bei Frauen vor der Menopause oder bei Männern.

Bei zusammenfassender Wertung der in der vorliegenden Arbeit dargestellten und diskutierten Daten können demnach bei Frauen durchaus ähnliche Richtlinien im Bereich der Fettstoffwechselfeldiagnostik beachtet werden wie bei Männern. Dies bedeutet, daß in erster Linie erhöhte β -, daneben aber auch erhöhte prä- β -Cholesterinspiegel als prognostisch bedenklich einzustufen sind und nach

üblichen Therapierichtlinien mit Diät bzw. Medikamenten behandelt werden sollten. Auch bei Frauen bleibt die Senkung erhöhter Serumkonzentrationen der atherogenen Lipoproteinfraktionen das primäre präventivmedizinische Ziel.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden aus Mitteln des Bundesministeriums für Forschung und Technologie gefördert (Förderkennzeichen: HKP 0706321/6).

Literatur

1. Assmann, G.: Lipidstoffwechsel und Arteriosklerose. Schattauer, Stuttgart 1982.
2. Assmann, G., H. Schriewer: Verbesserte Hyperlipidämie Diagnostik unter Einbeziehung von HDL-Cholesterin. Lebensversicher.-Med. 38 (1986), 47-51.
3. Assmann, G., H. Schriewer, H. Schulte, W. Oberwittler: Der Stellenwert des HDL-Cholesterins als Risikofaktor der koronaren Gefäßkrankheit. Internist (Berl.) 21 (1980), 1-11.
4. Barboriak, J. J., A. J. Anderson, A. A. Rimm, J. F. King: High density lipoprotein cholesterol and coronary artery occlusion. Metabolism 28 (1979), 735-744.
5. Biermann, E. L., R. Ross: Aging and atherosclerosis. Atherosclerosis. Rev. 2 (1977), 70-111.
6. Blomberg, A. v.: Zur Prädikation der koronaren Herzkrankheit aus Lipoproteinquotienten. Herz/Kreislauf 18 (1986), 69-78.
7. Böttiger, L. C., L. A. Carlson: Risk factors for ischemic vascular death for men in the Stockholm Prospective Study. Acta med. scand. 206 (1979), 351-360.
8. Castelli, W. P., R. D. Abbott, P. M. McNamara: Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. Circulation 67 (1983), 730-739.
9. Castelli, W. P., J. T. Doyle, T. Gordon, C. G. Hames, M. C. Hjortland et al.: HDL-cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. Circulation 55 (1977), 767-772.
10. Council on Scientific Affairs: Dietary and pharmacologic therapy for the lipid risk factors. J. Amer. med. Ass. 250 (1983), 1873-1885.
11. Cremer, P., D. Seidel, H. Wieland: Quantitative Lipoproteinelektrophorese: ihre routinemäßige Anwendung im Vergleich mit Verfahren zur differenzierten Untersuchung des Fettstoffwechsels. Lab. Med. 9 (1985), 39-51.
12. Cremer, P., M. Weise, H. Wieland, D. Seidel, F. Schulte et al.: Bewertung des Plasmalipoproteinstatus von 657 koronarangiographierten Patienten mit und ohne Koronarsklerose. Inn. Med. 9 (1982), 257-265.
13. Eisenberg, S.: High density lipoprotein metabolism. J. Lipid Res. 25 (1984), 1017-1058.
14. Epstein, F. H.: Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit. Intern. Welt 2 (1983), 57-65.
15. Fredrickson, D. S., R. J. Levy, R. S. Lees: Fat transport in lipoproteins; an integrated approach to mechanisms and disorders. New Engl. J. Med. 276 (1967), 33-44, 94-103, 145-156, 215-225, 273-281.
16. Glomset, J. A.: High density lipoproteins in human health and disease. Advanc. intern. Med. 25 (1980), 91-116.
17. Goldstein, J. L., M. S. Brown: Atherosclerosis: The low density lipoprotein receptor hypothesis. Metabolism 26 (1977), 1257-1264.
18. Goldstein, J. L., M. S. Brown: The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. Amer. Rev. Biochem. 46 (1977), 897-902.
19. Gordon, T., W. P. Castelli, M. C. Hjortland, W. B. Kannel, T. R. Dawber: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Amer. J. Med. 62 (1977), 707-714.
20. Gordon, T., W. P. Castelli, M. C. Hjortland, W. B. Kannel, T. R. Dawber: Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons. The Framingham Study. J. Amer. med. Ass. 238 (1977), 497-499.
21. Gotto, A. M., G. A. Gorry, J. R. Thompson, J. S. Cole, R. Trost et al.: Relationship between plasma lipid concentration and coronary artery disease in 496 patients. Circulation 56 (1977), 875-883.
22. Gotto, A. M., R. L. Jackson: Plasma lipoproteins and atherosclerosis. Atherosclerosis. Rev. 3 (1978), 231-242.

23. Grundy, S.M., AHA Special Report: Recommendations for the treatment of hyperlipidemia in adults. *Arteriosclerosis* 4 (1984), 445A-465A.
24. Heiss, G., J. Tamir, C. Davis, H. Tyroler, B.M. Rifkind, G. Schonfeld, D. Jacobs, J.D. Frantz: Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 61 (1980), 302-310.
25. Holmes, D.R., L.R. Elveback, R.L. Frye, B.A. Kottke, R.D. Ellefson: Association of risk factor variables and coronary artery disease documented with angiography. *Circulation* 63 (1981), 293-298.
26. Hopkins, P.N., R.R. Williams: A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 40 (1981), 1-52.
27. Hulley, S.B., R.H. Rosenman, R.D. Bavel, R.J. Brand: Epidemiology as a guide to clinical decisions. *New Engl. J. Med.* 302 (1980), 1383-1389.
28. Jenkins, P.J., R.W. Harper, P.J. Nestel: Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Brit. med. J.* 2 (1978), 388-396.
29. Kannel, W.B.: Serumcholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease - The Framingham Study. *Ann. intern. Med.* 74 (1971), 1-18.
30. Kannel, W.B., W.P. Castelli, T. Gordon: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. *Ann. intern. Med.* 90 (1979), 85-91.
31. Kannel, W.B., J.T. Doyle, A.M. Ostfeld, D. Jenkins, L. Kuller, R.N. Podell, J. Stamler: Optimal resources for primary prevention of atherosclerotic diseases. Atherosclerosis Study Group. *Circulation* 70 (1984), 157A-205A.
32. Kladetzky, R.G., G. Assmann, S. Walgenbach, P. Tau-chert, H.-D. Helb: Lipoprotein and apoprotein values in coronary angiography patients. *Artery* 7 (1980), 191-199.
33. Levy, R.J.: Cholesterol, lipoproteins, apoproteins, and heart disease: Present status and future prospects. *Clin. Chem.* 27 (1981), 653-662.
34. Lewis, B.: The lipoproteins: Predictors, protectors, pathogens. *Brit. med. J.* 287 (1983), 1161-1164.
35. Lilienfeld, A.M., D.E. Lilienfeld: Foundations of epidemiology. University Press, Oxford 1980.
36. Lipid Research Clinics Program: The lipid research clinics coronary primary prevention trial results I and II. *J. Amer. med. Ass.* 251 (1984), 351-374.
37. Miller, N.E.: The evidence for the antiatherogenicity of high density lipoprotein in man. *Lipids* 13 (1978), 914-918.
38. Miller, N.E., O.H. Fjordev, D.S. Thelle, O.D. Mjos: The Tromso Heart Study. High density lipoprotein and coronary heart disease: A prospective case-control study. *Lancet* 1 (1977), 965-967.
39. Milne, J.R., D.L. Stone, S.O. Bannin, D.J. Galton, R.S. Rees: High density lipoprotein and other risk factors for coronary artery disease assessed by angiography. *Brit. med. J.* 282 (1981), 1247-1248.
40. Noma, A., S. Matsushita, T. Komosi, K. Abe, H. Okabe, K. Kuramoto, M. Murakami: High and low density lipoprotein cholesterol in myocardial and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 32 (1979), 327-333.
41. Noma, A., T. Yokosuka, K. Kitamura: Plasma lipids and apolipoproteins as discriminators for presence and severity of angiographically defined coronary artery disease. *Atherosclerosis* 49 (1983), 1-12.
42. Pearson, T.A., B.H. Bulkey, S.C. Achuff, P.O. Kviterovich, L. Gordis: The association of low levels of HDL-cholesterol and arteriographically defined coronary artery disease. *Amer. J. Epidemiol.* 109 (1979), 285-291.
43. Pryor, D.B., F.E. Harrel, H.L. Lee, R.M. Califf, R.A. Rosati: Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Amer. J. Med.* 75 (1983), 771-777.
44. Riesen, W.F., R. Mordasini, C. Salzmann, A. Theler, H.P. Gertner: Apolipoproteins and lipids as discriminators of severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 37 (1980), 157-162.
45. Rifkind, B.M. P. Segal: Lipid Research Clinics Program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia. *J. Amer. med. Ass.* 250 (1983), 1869-1872.
46. Rhoads, G.G., C.L. Gulbrandsen, A. Nagan: Serum-lipoproteins in coronary heart disease in a population study of Hawaii. *New Engl. J. Med.* 294 (1976), 293-298.
47. Ross, R., J.A. Glomset: The pathogenesis of atherosclerosis. *New Engl. J. Med.* 295 (1976), 369-377.
48. Schmidt, B., G. Hartmann: Erleichtert die Bestimmung des HDL-Cholesterins die Risikobeurteilung bei Koronarpatienten? *Schweiz. med. Wschr.* 113 (1983), 1923-1930.
49. Schonfeld, G.: Disorders of lipid transport. *Progr. cardiovasc. Dis.* 26 (1983), 89-107.
50. Seidel, D., P. Cremer, J. Thiery: Plasma-Lipoproteine und Atherosklerose. *Intern. Welt* 8 (1985), 114-124 und 159-165.
51. Sones, F.M.: Cine coronary arteriography. In: Hurst, J.W. (ed.): *The heart*, McGraw Hill, New York 1974, p. 337-386.
52. Steinberg, D.: Lipoproteins and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 3 (1983), 283-301.
53. Swanson, J.O., G. Pierpont, A. Adicoff: Serum high density cholesterol correlates with presence but not severity of coronary artery disease. *Amer. J. Med.* 71 (1981), 235-243.
54. Tan, M.H., W. Macintosh, K.L. Weldon, A. Kapoor, B.M. Chandler, T.J. Hindmarsh: Serum high density lipoprotein cholesterol in patients with abnormal coronary arteries. *Atherosclerosis* 37 (1980), 187-194.
55. Vergani, C., G. Trovato, N. Dioguardi: Serum total lipids, lipoproteins, cholesterol, apoproteins A-1 and B in cardiovascular disease. *Clin. chim. Acta* 87 (1978), 127-135.
56. Weinstock, N., M. Bartholome, D. Seidel: Determination of apolipoprotein A-1 by kinetic nephelometry. *Bioch. biophys. Acta* 663 (1981), 279-288.
57. Weise, M., P. Cremer, H. Wieland: Lipoprotein profile in patients examined by coronary angiography. In: Schneider, J., H. Kaffarnik (eds.): *Lipoproteins and age*. Thieme, Stuttgart 1982, p. 27-38.
58. Whayne, T.F., P. Alaupovic, M.D. Curry, C.T. Lee, P.S. Anderson et al.: 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 (1981), 411-424.
59. WHO Expert Committee: Prevention of coronary heart disease. WHO Technical Report Series No. 647, Genf 1981.
60. Wieland, H., P. Cremer, D. Seidel: Determination of apolipoprotein B by kinetic (rate) nephelometry. *J. Lipid Res.* 23 (1982), 893-902.
61. Wieland, H., P. Cremer, M. Weise, D. Seidel: Bewertung des Lipoproteinstatus bei Koronarangiographierten. In: Kaffarnik, H., J. Schneider (Hrsg.): *Hyperlipoproteinämie*. Perimed, Erlangen 1984, S. 67-74.
62. Wilson, P.W., R.J. Garrison, W.P. Castelli, M. Feinleib, P.M. McNamara: Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: Role of Lipoprotein cholesterol. *Amer. J. Cardiol.* 46 (1980), 649-654.
63. Wieland, H., D. Seidel: Wie sinnvoll ist die HDL-Cholesterin-Bestimmung? *Ärztl. Lab.* 27 (1981), 141-154.
64. Wieland, H., D. Seidel: Quantitative lipoprotein-electrophoresis. In: Lewis, L.A. (ed.): *CRC handbook of electrophoresis, III*. CRC Press, Boca Raton, USA 1983, p. 83-102.
65. Wieland, H., D. Seidel, V. Wiegand, H. Kreuzer: Serum lipoproteins and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 36 (1980), 427-439.
66. Yaari, S., S. Even-Zohar, U. Goldbourt, H.N. Neufeld: Associations of serum high density lipoprotein and total cholesterol with total cardiovascular and cancer mortality in a 7-year prospective study of 10050 men. *Lancet* 1 (1981), 1011-1014.

Für die Verfasser: Prof. Dr. Dietrich Seidel, Leiter der Abteilung Klinische Chemie der Medizinischen Universitätsklinik, Robert-Koch-Straße 40, D-3400 Göttingen.