

Wie sinnvoll ist die HDL-Cholesterinbestimmung?

How Useful is the Determination of HDL-Cholesterol?

Heinrich Wieland und Dietrich Seidel

Zusammenfassung: Die Bedeutung der HDL-Cholesterinbestimmung für die Abschätzung des Risikos einer koronaren Herzkrankheit (KHK) im Einzelfall wird anhand von Untersuchungen über die Präzision und Spezifität der am weitesten verbreiteten Präzipitationsmethode und unter Berücksichtigung damit in epidemiologischen Untersuchungen und klinischen Vergleichsstudien erhaltener Ergebnisse bewertet.

Mangelnde Präzision und schlecht definierte Spezifität dieser Methode erschweren die Beurteilung und Verwertung klinischer und epidemiologischer Daten. Oft nicht eindeutige Diagnosen und wenig ausgeprägte Konzentrationsunterschiede des HDL-Cholesterins zwischen Patienten mit KHK und Kontrollen sowie die geringe Fähigkeit jedes beliebigen HDL-Cholesterin-Grenzwertes ein Kollektiv in Risiko- und Nicht-Risiko-Probanden zu unterteilen, erlauben es nicht, die arbeitsaufwendige und recht teure HDL-Cholesterinbestimmung für Screening-Untersuchungen zu empfehlen.

Die angeblich höhere Aussagekraft des HDL- als des LDL-Cholesterinwertes bezüglich des koronaren Risikos beruht auf der Untersuchung eines Kollektivs relativ alter Probanden (über 50 Jahre), das für nur 4 Jahre beobachtet wurde. Für jüngere Kollektive gibt es keine ähnlichen Ergebnisse. Die für dieses Kollektiv nur bedingt zutreffenden HDL-Cholesterin-Grenzwerte lassen sich deswegen und auch wegen der unterschiedlichen Bestimmungsmethoden nicht für die Bundesrepublik Deutschland verallgemeinern. Eindeutige Richtlinien für eine isolierte Bewertung des HDL-Cholesterinwertes im Einzelfall lassen sich unseres Erachtens erst dann geben, wenn bekannt ist, auf welchen Lipoproteinen der heterogenen HDL-Dichteklasse die mögliche Schutzwirkung beruht und mit welcher Bestimmungsmethode sie präzise erfaßt werden. Hierzu sind umfassende Prospektivstudien und klinische Vergleichsstudien notwendig, in denen die Plasmalipoproteine eindeutig diagnostizierter Kollektive mit möglichst vielfältigen Methoden so präzise wie möglich gemessen werden sollten. Die Kontrolle der Qualität einiger Methoden ist durch industrielle Konfektionierung und die Verwendung eines Kontrollserums für menschliche Lipoproteine wesentlich erleichtert und zum Teil erst ermöglicht worden.

Schlüsselwörter: HDL-Cholesterin, Lipoproteine, Epidemiologie, koronare Herzkrankheit

Summary: The importance of HDL-cholesterol determination for assessing the risk of coronary heart disease in individual cases is discussed on the basis of precision and specificity studies of the most commonly used precipitation method and the results obtained by this method in epidemiological and clinical studies.

The lack of precision and the poorly defined specificity of this method make it difficult to evaluate the clinical and epidemiological data. Diagnoses which are often not quite clear and the fact that differences in the HDL-cholesterol concentrations are only slight between patients with coronary heart disease and healthy controls as well as the low ability of any given HDL-cholesterol marginal value to distinguish between risk and non-risk probands in a group make it impossible to recommend the labor-intensive and very expensive HDL-cholesterol determination test for screening purposes.

The assumption that the HDL-cholesterol concentration is of greater value than the LDL-cholesterol level in assessing the risk for coronary artery disease is based on the study of a group of relatively old probands (more than 50 years of age) which was followed for only four years. Similar results for younger groups do not exist. For this reason and also because of the different determination methods, the marginal HDL-cholesterol values applicable to this group only to a limited extent cannot be generalized for the Federal Republic of Germany. In our opinion, distinct guidelines for the isolated evaluation of HDL-cholesterol concentrations in the individual case can only be established when it is known on which lipoproteins of the heterogenous HDL class the assumed protective effect is based, and by which method they can be precisely measured. For this purpose, extensive prospective studies and clinical studies are required in which the plasma lipoproteins of definitely diagnosed collectives should be measured as precisely as possible by as many different methods as possible. As far as quality control of some of the methods is concerned, this has been greatly facilitated, and in part only become possible, through commercial kits and the use of a control serum for human lipoproteins.

Key words: HDL-cholesterol, lipoproteins, epidemiology, coronary heart disease

Die Hypothese, daß die Cholesterinkonzentration im Blut in einer Beziehung zur Atheroskleroseentstehung steht, ist schon sehr alt und wurde vor der Jahrhundertwende von Virchow aufgrund pathologisch-anatomischer Studien aufgestellt [1]. Daher wurde die Cholesterinbestimmung im Serum ein bedeutender Bestandteil der prospektiven kardiovaskulären Studien nach dem 2. Weltkrieg. Bereits 1950 vertrat Gofman [2] die Ansicht, daß bestimmte Lipoproteinkonstellationen eine Vorhersagekraft bezüglich der Entwicklung von koronarer Herzkrankheit besäßen. Diese Veröffentlichung gab den Anstoß zur Inkorporation der Lipoproteinbestimmungen in solche Prospektivstudien. Die Lipoproteine, die gemessen wurden, waren die triglyceridreichen very low density Lipoproteine (VLDL) und die Hauptcholesterintransporteure des Plasmas, die low density Lipoproteine (LDL). Während schon in früheren Arbeiten auf die mögliche Bedeutung der high density Lipoproteine oder α -Lipoproteine hingewiesen wurde [3–7], geriet diese Tatsache angesichts der überwältigenden Hinweise für die Atherogenität der low density Lipoproteine [7–10] zeitweise in Vergessenheit, bis sie 1975 von Miller und Miller wiederentdeckt wurde [11]. Dieser von Kostner als „Miller+Miller Story“ [12] bezeichneten Wiederentdeckung folgte eine gewaltige Renaissance der high density Lipoproteine, die fast die biologische Aussagekraft der low density Lipoproteinbestimmung in Vergessenheit brachte. In diesem Zusammenhang wird immer eine Veröffentlichung aus der Framingham Studie zitiert [13], die angibt, daß high density Lipoproteine von allen Lipoproteinparametern die größte Vorhersagekraft bezüglich koronarer Herzkrankheit besäßen.

Der Enthusiasmus zur HDL-Bestimmung wurde besonders durch die Tatsache erleichtert, daß diese sich von allen Plasmalipoproteinen am leichtesten messen lassen. So ist es auch mit ein Verdienst der Industrie, die Testpackungen zur HDL-Cholesterinbestimmung basierend auf mehreren Techniken und in großer Stückzahl auf den Markt brachte, daß high density Lipoproteine heutzutage sogar in der Laienpresse einen besonderen Stellenwert genießen. In Anlehnung an den Siegeszug der HDL-Bestimmung in den Vereinigten Staaten wurden auch in der Bundesrepublik Deutschland Präzipitationsmethoden zur HDL-Cholesterinbestimmung entwickelt, die besonders der Verbreitung der enzymatischen Cholesterinbestimmung Rechnung trugen. Wegen Interferenzen mit dem dabei verwendeten Phosphatpuffer wird heute größtenteils in Deutschland auf die Verwendung von Manganchlorid als 2 wertigem Kation zur Polyanionenpräzipitation in Verbindung mit Heparin als Polyanion verzichtet. Die erfolgreichste Präzipitationsmethode hierzulande war ohne Frage

die bereits von Burstein vor mehr als 20 Jahren beschriebene Natriumphosphorwolframat-Magnesiumchlorid Präzipitationsmethode [14], die von Lopes-Virella et al. für analytische Zwecke beschrieben wurde [15] und im deutschen Sprachgebiet besonders von Assmann [16] propagiert wird.

Obwohl es zweifellos für die gesamte Lipoproteinforschung von Vorteil sein kann, wenn biologische Unterschiede zwischen Lipoproteinen und die gesundheitspolitische Bedeutung von Trenn- und Meßmethoden dieser Partikel einen höheren Bekanntheitsgrad entwickelt haben und nun HDL nicht mehr mit LDH verwechselt werden, mag die durch Werbefeldzüge mittlerweile übertriebene Popularität der high density Lipoproteine als „Schlüssel zur Lipoproteindiagnostik“ nach anfänglicher Euphorie in bezug auf die klinische Bedeutung dieser Lipoproteine doch nicht die in sie gesetzte Erwartung erfüllen und zu einer Abwehrreaktion der Öffentlichkeit und Ärzteschaft führen – ein Schicksal, das in früheren Jahren die isolierte Cholesterinbestimmung zur Erkennung eines koronaren Risikos erleiden mußte –. In gleichem Maße wie die Cholesterinbestimmung heute durch Lipoproteindifferenzierung interpretiert werden sollte und dadurch in ihrer Aussagekraft zugenommen hat, sollte man u.E. auch der HDL-Cholesterinbestimmung eine differenzierte Betrachtungsweise entgegenbringen. Andernfalls läuft man Gefahr, daß den ohne Zweifel sehr wichtigen Plasmalipoproteinen insgesamt jede klinische Bedeutung abgesprochen wird, wie es z. T. in Schweden der Fall ist [17], und die klinischen Lipidforscher undifferenziert in ihrer Gesamtheit mangelnder Seriosität bezichtigt werden. Es ist dann unwahrscheinlich, daß man bereit sein wird, eine unter Umständen zukünftig wertvolle weitere Differenzierung der HDL-Bestimmung wie z. B. die Bestimmung von Apoproteinen (A-I-/A-II-Verhältnis im Plasma) oder weitere Unterteilungen in HDL₂ und HDL₃ als neuen Schlüssel für die Lipoproteindiagnostik zu akzeptieren. Um diese Gefahr für den Erfolg einer aufrichtigen Präventivmedizin zu vermeiden, erscheint es angebracht, einige Hilfen zur kritischen Bewertung des Laborparameters HDL-Cholesterin zu geben. Hierzu gehört die Darstellung des Wissensstandes über den Stoffwechsel dieser Lipoproteingruppe und daraus die Ableitung der klinisch prospektiven Funktion der HDL-Cholesterinbestimmung. Nicht zuletzt erscheint die Diskussion des Begriffes „HDL“ hilfreich. Weiterhin sollen eigene Ergebnisse und Erfahrungen aus der Fachliteratur bezüglich Richtigkeit und Präzision von HDL-Cholesterinbestimmungen als Grundlage für Empfehlungen hinsichtlich der Interpretation der Meßwerte diskutiert werden. Hängt doch die klinische Brauchbarkeit einer solchen Be-

stimmung außer von einer präzisen und richtigen Werterstellung im höchsten Maße von einer auch im Einzelfall in der Klinik und Praxis verwertbaren Aussage ab. Diese soll anhand der Diskussion neuerer epidemiologischer Ergebnisse dargestellt werden.

Stoffwechsel der high density Lipoproteine

Der Hauptanteil der high density Lipoproteine bzw. Apoproteine entstammt bei der Ratte der Leber und der Dünndarmmukosa. Es ist anzunehmen, daß die Syntheseorgane beim Menschen die gleichen sind, denn der hauptsächlichste Proteinanteil der high density Lipoproteine (A-I und A-II) konnte in Dünndarmbiopsien nachgewiesen werden [18], und umgekehrt führen Erkrankungen der Leber manchmal zu einem völligen Verschwinden der high-density Lipoproteine aus dem Plasma [19].

Die HDL-Apoproteine werden in Verbindung mit Phospholipiden und freiem Cholesterin sezerniert. Scheibenförmige Gebilde, die diese Komponenten enthalten, wurden in Leber- und Darmperfusaten nachgewiesen [20, 21]. Die der Leber werden als Nascent-HDL bezeichnet [20], die in der HDL-Dichteklasse zu finden sind, aber keine Cholesterinester enthalten. Während A-I und A-II aus der Leber zusammen mit Apo-E als HDL sezerniert werden, scheint A-I aus dem Dünndarm zum größten Teil mit triglyceridreichen Partikeln vergesellschaftet zu sein, die eine wesentlich geringere Dichte aufweisen. Beim Eintritt dieser Partikel in die Blutbahn wird A-I abgespalten und ist fortan eine zweite Form naszierender HDL [22]. Naszierende HDL werden durch Veresterung partikeleigenen Cholesterins durch das Enzym Lecithin: cholesterin-Azyltransferase zu „reifen“ HDL. Hierbei werden aus den scheibenförmigen Strukturen durch Bildung eines Cholesterinesterkerns die bekannten kugelförmigen Gebilde [20]. Nur A-I enthaltende high density Lipoproteine können als Substrat für diese Reaktion dienen [23]. Fast alle Cholesterinester im Plasma (70 bis 80% des Cholesterins im Plasma sind verestert) stammen aus dieser Reaktion. Sie werden von speziellen Transportproteinen der HDL-Klasse auf triglyceridreiche Lipoproteine (VLDL) übertragen [24], aus denen nach Verwertung des Triglyceridanteils cholesterinreiche Lipoproteine werden (low density Lipoproteine LDL) [25], die die meisten Zellen mit Cholesterin versorgen [26]. Bei der Verwertung der Triglyceride werden Lipoproteine freigesetzt, die dann bis zu ihrer erneuten Kombination mit frisch sezernierten triglyceridreichen Lipoproteinen als high density Lipoproteine imponieren [27]. Das Schicksal von keinem der vielen verschiedenen high density Lipoproteine im Men-

schen ist bereits vollständig erforscht, man weiß noch nicht einmal, ob es spezifische Gewebe gibt, die diese Lipoproteine abbauen. Wahrscheinlich geschieht dies jedoch in der Leber, wie aus Untersuchungen bei Ratten [28], Hunden [29] und kleinen Primaten [30] hervorgeht. High density Lipoproteine geben bevorzugt freies Cholesterin an die Leberzelle ab, das als Gallensalz oder Cholesterin in der Galle ausgeschieden wird. Menschliche Leberzellen enthalten an ihrer Oberfläche ein Enzym, die hepatische Triglyceridhydrolase (HTGL), deren biologisches Substrat im Gegensatz zum Namen der Phospholipidanteil von leichten high density Lipoproteinen ist, die entweder von der LCAT-Reaktion oder aus der Hydrolyse von triglyceridreichen Lipoproteinen stammen und dabei hauptsächlich A-I und Apo C enthalten. Durch die Hydrolyse der Oberflächenlipide werden daraus die schweren HDL₃ [31]. Bei der Ratte tragen A-I und A-II enthaltende high density Lipoproteine entscheidend zur Versorgung der Nebennierenrinde und der Gonaden mit der Hormonvorstufe Cholesterin bei [32].

Definition der high density Lipoproteine

High density Lipoproteine sind bei den meisten Säugetieren außer beim Meerschweinchen die Lipoproteine schlechthin. Beim Menschen stellt die HDL-Fraktion von allen Dichteklassen die bei weitem heterogenste dar. Während VLDL und LDL zusammen sich nur über einen Dichtebereich von 0,063 g/ml erstrecken, verteilen sich die high density Lipoproteine über den knapp 2½fachen Bereich (0,147 g/ml). Bereits künstlich hergestellte Apoprotein-Phospholipidkomplexe sind high density Lipoproteine, ebenso wie die naszierenden HDL, die noch keine Cholesterinester enthalten. Von triglyceridreichen Lipoproteinen abgespaltene Protein-Lipidkomplexe finden sich ebenfalls in dieser Dichteklasse, manchmal zusammen mit Chylomikronenabbauprodukten. Solche Lipoproteine treten manchmal nach Nahrungsaufnahme auf. Häufig enthält die HDL-Dichteklasse, so wie sie mit der Ultrazentrifuge dargestellt werden kann, auch Lipoproteine, die das Hauptapoprotein der low density Lipoproteine, Apo-B, enthalten [33]. Dies sind entweder Kontaminationen aus der LDL-Klasse oder Lipoprotein (a), ein eigenständiges atherogenes Lipoprotein. Somit enthält die durch Ultrazentrifugation dargestellte high density Lipoprotein-Dichteklasse auch atherogene Lipoproteine. Diese Eigenschaft läßt sich durch deren Gehalt an Apo-B erklären. Dieses Apoprotein bildet das Grundgerüst aller Lipoproteine, die die Aufgabe haben, Gewebe mit Energie (Triglyceriden) oder Cholesterin zu versorgen und bleibt den Lipoproteinen bis zu ihrem Abbau erhalten. Im Plasma von chole-

steringefütterten Hunden und Schweinen und vielleicht auch des Menschen findet sich noch ein sehr leichtes high density Lipoprotein, das kein Apo-B aber Apo-E enthält und dennoch mit dem für low density Lipoproteine spezifischen Rezeptor von Fibroblasten reagieren kann [34]. Hierbei handelt es sich um ein weiteres potentiell atherogenes Lipoprotein. Generell kann gelten, daß die vielfältigen, nicht Apo-B enthaltenden Lipoproteine außer dem LP-X [35] fast alle high density Lipoproteine sind. Ihre Aufgabe ist es wahrscheinlich, Transfer und Austausch von Lipiden zu vermitteln sowie im Plasma ablaufende enzymatische Stoffwechselfvorgänge zu modulieren. Im Interesse einer aussagekräftigen Analytik des Plasmalipoproteinsystems erscheint es angesichts der metabolischen Vielfalt der HDL-Fraktion nicht sehr sinnvoll, sie in ihrer Gesamtheit undifferenziert über ihren Cholesterinanteil zu messen, denn diese Dichteklasse stellt sicher keine physikochemisch-biologisch-metabolische Einheit dar. Diese Eigenschaft hat wohl nur das hauptsächliche Lipoprotein der HDL-Dichteklasse, das Lipoprotein A, das aus den Hauptapoproteinen der HDL-Klasse A-I und A-II in Verbindung mit Lipiden besteht. Im Elektronenmikroskop erscheinen high density Lipoproteine als kugelförmige Partikel mit einem Durchmesser von 7 bis 15 nm. In der analytischen Ultrazentrifuge läßt sich die HDL-Dichteklasse in HDL₁, HDL₂ und HDL₃ auftrennen [36]. Auf Kosten von HDL₁ nimmt man heute die Unterteilung in HDL_{2a} und HDL_{2b} vor [37]. Das Serum von Frauen vor der Menopause enthält wesentlich mehr HDL₂ als das von Männern.

Methoden zur Bestimmung von high density Lipoproteinen

a) Spezifität und Richtigkeit

1. Spezifität

Wegen der weiten Verbreitung von Präzipitationsmethoden soll sich dieser Abschnitt hauptsächlich der Besprechung solcher Methoden widmen. Es erscheint verständlich, daß jede andere Fraktionierungsmethode für Plasmalipoproteine, die nicht wie die Ultrazentrifugation Unterschiede in der Dichte als Trennkriterium benutzt, zu Fraktionen führen muß, die nicht völlig mit der HDL-Dichteklasse identisch sind. Solche Fraktionen sollten daher auch nicht als HDL bezeichnet werden, denn die ihnen zukommende Cholesterinkonzentration entspricht qualitativ sicher nicht in jeder Hinsicht dem HDL-Cholesterin. In Ermangelung einer einfachen Bezeichnung sollen im folgenden dennoch die durch Polyanionenpräzipitation isolierten Fraktionen als „HDL“ bezeichnet werden. Kostner schlägt für den Cholesteringehalt dieser Fraktion die Bezeichnung „Cholesterin der nicht fällbaren Lipoproteine (NF-LC)“ vor [12]. Eine Abtrennung der Hauptlipoprotein Komponente der HDL-Dichteklasse ist z. Z. nur durch

elektrophoretische Methoden gegeben. Die solcherart dargestellten α -Lipoproteine entsprechen nicht in allen Kriterien der HDL-Dichteklasse, denn sie enthalten kein Apo-E, Apo-B und Apo-C. Sie sind von allen mit physikochemischen Methoden hergestellten Lipoproteinfraktionen dem Lipoprotein A am ähnlichsten. Lipoproteine können mit Polyanionen wie Dextransulfat, Heparin und Natriumphosphorwolframat Komplexe eingehen, die mit 2wertigen Kationen gefällt werden können [38]. Abhängig vom Präzipitationsmittel, seiner Konzentration und der Serumverdünnung können alle Lipoproteine ausgefällt werden. Unter bestimmten Bedingungen läßt sich nur ein Teil der Lipoproteine ausfällen. Diese Bedingungen können so gewählt werden, daß das Lipoprotein A fast nicht auspräzipitiert wird im Gegensatz zu Apo-B enthaltenden Lipoproteinen, die fast vollständig auspräzipitiert werden. Die Präzipitation wird jedoch nicht spezifisch über den Proteinanteil vermittelt, denn unter denselben Bedingungen lassen sich auch LP-X, das kein Apo-B enthält, Liposomen, die überhaupt keine Proteine enthalten, und sogar Gallensalze ausfällen. Die Fällungsmethode, die bei den bedeutendsten und am häufigsten interpretierten epidemiologischen und klinischen Untersuchungen angewandt wurde, bei denen „HDL“ berücksichtigt werden sollten [13, 39–41], ist die Heparin-MnCl₂-Präzipitation in Verbindung mit nicht enzymatischen Cholesterinbestimmungen im Überstand. Dieser enthält, ähnlich wie die HDL-Dichteklasse, zusätzlich zu A-I und A-II auch Apo-B, Apo-E und Apo-C [42]. Wegen Schwierigkeiten bei der enzymatischen Cholesterinbestimmung, wie sie sich in der Bundesrepublik Deutschland aufgrund ihrer Einfachheit und Bemühungen der Industrie durchgesetzt hat, wurde hierzulande die Heparin-MnCl₂-Präzipitation durch die in dieser Hinsicht unproblematische Natriumphosphorwolframat-MgCl₂-Präzipitation überflügelt. Die Reagenzien hierfür liegen als käuflich erhältliche Testpackungen vor. Mit dieser Methode gibt es bisher keine klinischen und epidemiologischen Erfahrungen, und es ist sehr fraglich, ob einfache Resultate der Heparin-MnCl₂-Präzipitation hierfür übertragen werden können, denn es ist nicht geklärt, welche Lipoproteine außer Apo-B-haltigen zusätzlich präzipitiert werden. Wie unten ausgeführt, mögen es gerade diese sein, die die klinische Aussagekraft einer bestimmten „HDL“-Cholesterinbestimmungsmethode ausmachen, die dann im Überstand nach NaPW-MgCl₂-Präzipitation nicht mehr vorhanden sein könnten. Auf dem deutschen Markt gibt es auch auf Heparin basierende Präzipitationsmethoden, bei denen Probleme mit der enzymatischen Cholesterinbestimmung entweder durch einen zusätzlichen Zentrifugationsschritt (Boehringer Ingelheim) oder die Verwendung von Magnesium-Chlorid in Verbindung mit Heparin an verdünntem Serum (Merck, Darmstadt) gelöst worden sind.

2. Richtigkeit

Das Hauptcharakteristikum der HDL₃-Fraktion ist das Fehlen von Apo-B und Apo-E sowie die hohe Konzentration von A-I und A-II. Wie bereits ausgeführt, orientiert sich die Prüfung der Richtigkeit von Methoden zur „HDL“-Bestimmung entsprechend am Fehlen von Apo-B und vollständigen Vorhandensein von A-I in der nicht prä-

zipitierten Fraktion, d. h. an der vollständigen Erfassung des Lipoprotein A. Aus Gründen der Einfachheit werden Lipoproteine über den Cholesteringehalt gemessen. Da 1 mg Apo-B gewöhnlich mit 1,3 bis 1,5 mg Cholesterin vergesellschaftet ist, bedeuten Apo-B Konzentrationen über 3 mg/dl, wie unten ausgeführt, bereits eine sehr beträchtliche Verfälschung des „HDL“-Cholesterinwerts. Daraus ergibt sich die große Bedeutung der Apo-B Freiheit dieser Fraktion. Diese „Reinheitskriterien“ werden von jeder Präzipitationsmethode unterschiedlich erfüllt. Sie sind anscheinend abhängig von Dauer und Temperatur von Inkubation und Zentrifugation, der Drehzahl der Zentrifugation sowie der Zusammensetzung und Herkunft der Präzipitationslösung [43]. Bezüglich des Gehaltes an Apo-C und Apo-E gibt es für die verschiedenen Präzipitationsmethoden keine Spezifikationen, die zur Richtigkeitsprüfung herangezogen werden. Ein großer Methodenvergleich wurde 1979 von Warnick veröffentlicht [43], der zu dem Ergebnis kam, daß alle Präzipitationsmethoden nicht das gleiche messen, sondern zu signifikanten systematischen Unterschieden bei der high density Lipoproteincholesterinbestimmung führen. Aus diesem Grunde sollte, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, eine weltweite Standardisierung durchgeführt werden. Dies ist leider nicht möglich, da man die aussagekräftigste Methode nicht kennt, weil man nicht weiß, auf welchem Bestandteil der HDL-Klasse die klinisch und epidemiologisch ermittelte inverse Korrelation zwischen dem Auftreten der koronaren Herzkrankheit (KHK) und dem „HDL“-Cholesterinwert beruht.

b) Präzision

Während die Richtigkeit der einzelnen Präzipitationsmethoden nur im Hinblick auf Apo-B und A-I in einzelnen Speziallaboratorien geprüft wurden, liegen vergleichende Studien zur Präzision der einzelnen Verfahren zwischen verschiedenen Laboratorien vor [44–46], die insgesamt nicht als befriedigend bezeichnet werden können.

So fand Warnick bei einem Ringversuch, an dem 12 Laboratorien teilnahmen, die „HDL“-Cholesterin mit der Heparin-MnCl₂-Methode nach dem vom Lipid Research Clinics (LRC) Program erstellten Protokoll durchführten, Variationskoeffizienten von 9 bis 38% für die HDL-Cholesterinbestimmung in ein und demselben Serum. Der Variationskoeffizient für die Cholesterinbestimmung alleine betrug schon 6 bis 10%. Dies liegt an der AutoAnalyzermethode, die in diesem Konzentrationsbereich eine weit schlechtere Präzision und Richtigkeit aufweist als im üblichen Vollserumbereich [45]. Ist man auch bereit, einen methodischen Fehler von 5 mg/dl hinzunehmen, muß man jedoch feststellen, daß über 40% der von Warnick im Rahmen des Ringversuchs ermittelten Laborwerte einen höheren Fehler aufwiesen. Er kommt daher zu dem Schluß, daß man den Wert einer beträchtlichen Anzahl von Risikoabschätzungen, die auf dem HDL-Cholesterinwert basieren, in Frage stellen muß, und daß dadurch die Notwendigkeit für ein routinemäßiges Screenen nach dem Risikofaktor HDL-Cholesterin fraglich sei. Eine andere, vom U.S. Department of Health and Human Services unternommene Studie [45], bei der die HDL-Cholesterinwerte mit der Heparin-MnCl₂-Methode nach einem strengen einheitli-

chen Protokoll gleichzeitig von 130 Laboratorien erstellt und miteinander verglichen wurden, ergab, daß 53% der Resultate um mehr als 7,5% vom mittleren HDL-Cholesterinwert von 34,5 mg/dl abwichen. Dies bedeutet, daß die Präzision der meisten Laboratorien besonders beim kritischen HDL-Cholesterinbereich von 30 bis 40 mg/dl nicht ausreichend ist. Die Vergleichbarkeit der Laboratorien in einem höheren HDL-Cholesterinbereich ist auch nicht besser, denn 62% zeigten hier Abweichungen vom Mittelwert von über 7,5%. 50% der Laboratorien überschritten eine 10%ige Abweichung vom mittleren HDL-Cholesterin. Auch hier wird die Schlußfolgerung gezogen, daß einige Laboratorien wegen ihrer schlechten Präzision Schwierigkeiten haben, medizinisch aussagekräftige Ergebnisse zu erstellen. Für die Phosphorwolframsäuremethode liegen solche Daten aus 12 deutschen und österreichischen Laboratorien vor. Die Präzision ist hier besser, über 50% der Laboratorien erreichten einen Variationskoeffizienten von unter 3% in der HDL-Cholesterinbestimmung in der Serie, 66% überschritten einen Variationskoeffizienten von 3% bei der Untersuchung von Tag zu Tag. Allerdings überschritten 2 Speziallaboratorien auch bei beiden Bestimmungen einen Variationskoeffizienten von 7%. Daraus folgt, daß sich in Zukunft durch Verwendung konfektionierte Präzipitationslösungen die Präzision der HDL-Cholesterinbestimmung in einem Bereich von einem Variationskoeffizienten von 3 bis 4% bringen läßt. Eine Präzision, die für Screeningbestimmungen (s. unten) und für epidemiologische Untersuchungen wohl ausreichen dürfte. Allerdings müssen die Ergebnisse epidemiologischer Studien bis heute angesichts der unbefriedigenden Präzision der dabei verwendeten Präzipitationsmethoden in einem neuen Licht erscheinen. In beiden amerikanischen Arbeiten wird als Hauptgrund für die mangelnde Vergleichbarkeit und Präzision das Fehlen von geeignetem Kontrollmaterial zur Überwachung von sowohl der Präzipitation als auch der nachfolgenden Cholesterinbestimmung gleichermaßen angegeben. Dieses Problem ist nun durch ein geeignetes deklariertes lyophilisiertes Kontrollserum, das unversehrte menschliche Lipoproteine enthält, gelöst [47]. Es ist nunmehr zu erwarten, daß Reproduzierbarkeit und Qualitätskontrolle der HDL-Cholesterinbestimmung dank Bemühungen der Industrie mittlerweile einen Standard erreicht haben, der zumindest für epidemiologische Studien ausreicht. Wie unten ausgeführt, muß die Präzision solcher Methoden außerordentlich hervorragend sein, damit auch eine klinische Aussagekraft erwartet werden kann.

Klinische Anwendung der HDL-Cholesterinbestimmung

Angesichts der unzureichenden Präzision der gängigsten HDL-Cholesterinbestimmungsmethode sollten veröffentlichte klinische und epidemiologische Studien mit gewissen Vorbehalten interpretiert werden. Die Verwendung von Methoden mit verschiedenen Trennprinzipien bzw. unterschiedlichen Präzipitationsmitteln, mangelnde Präzision bzw. schlechte Übereinstimmung zwischen verschiedenen Labora-

torien, die dieselbe Präzipitationsmethode benutzt haben, aber auch der Mangel an völlig eindeutigen Diagnosen mögen die Ursache dafür sein, daß die Interpretation bisher unternommener Studien in bezug auf die Stellung des „HDL“-Cholesterins als koronarem Risikoindikator sich schwierig gestaltet. Man kann unserer Meinung nach auch noch keine klare Aussage treffen. Wir sind vielmehr der Ansicht, daß klinische und epidemiologische Studien nochmals für die einzelnen Präzipitationsmethoden mit stark verbesserter klinisch-chemischer Qualitätskontrolle an wohldefinierten Patientenkollektiven mit ausreichender Größe durchgeführt werden sollten. Die Propagierung der routinemäßigen „HDL“-Cholesterinbestimmung stützt sich nicht nur auf vielfältige in vitro Befunde, sondern auch auf klinische Vergleichsstudien und epidemiologische Prospektivstudien, die, besonders wenn Präzipitationsmethoden verwendet wurden, im folgenden kritisch interpretiert werden sollen. Die ersten auf die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung der Lipoproteine als Risikofaktor hinweisenden Studien waren klinische Vergleichsuntersuchungen. Bis 1975 wurde hierfür keine Präzipitationsmethode benutzt, sondern Cohn-Fraktionierung [3], Papierelektrophorese, z. T. mit zusätzlicher Cholesterinbestimmung in den elektrophoretisch getrennten Banden [4–6] und präparative Ultrazentrifugation [48]. Die frühesten Studien aus den Jahren 1951 bis 1958 weisen eindeutig darauf hin, daß β -Lipoproteine oder low density Lipoproteine mit der koronaren Herzkrankheit in einem Zusammenhang stehen. Dieser Zusammenhang zwischen koronarer Herzkrankheit und low density Lipoproteinen ist enger als der zwischen koronarer Herzkrankheit und Gesamtcholesterin. Dies findet seinen Ausdruck darin, daß im Plasma von Patienten mit KHK prozentual weniger Cholesterin in den α -Lipoproteinen oder in der Fraktion, die ihnen entspricht, transportiert wird. Während es in diesen Veröffentlichungen empfohlen wird, die Bewertung der α -Lipoproteine im Hinblick auf Gesamtcholesterin oder LDL-Cholesterin vorzunehmen, werden sie hauptsächlich wegen der Tatsache zitiert, daß auch auf eine Verringerung der α -Lipoproteine bei den insgesamt 205 Patienten mit Koronarsklerose hingewiesen wird. Die Techniken, die in diesen Studien angewandt wurden, waren nicht standardisiert und konnten damals auch nicht bezüglich ihrer Richtigkeit mit immunologischen Methoden überprüft werden. Das Kontrollkollektiv wurde nur zum Teil angeglichen und das auch nur im Hinblick auf die Serumcholesterinkonzentration. Andere Faktoren, die, wie man heute weiß, die Konzentration der high density Lipoproteine beeinflussen können, wie Geschlecht, Körpergewicht und Zigarettenrauchen wurden dabei nicht berücksichtigt.

Im Alter war zwischen Kontrollkollektiv und Patienten selten eine Übereinstimmung.

In einer weiteren klinischen vergleichenden Studie aus Israel, die eindeutig zeigen konnte, daß männliche Herzinfarktpatienten höhere Gesamtcholesterin- und β -Lipoproteinwerte als nicht erkrankte Männer hatten, wurden α -Lipoproteine bereits 20 Tage nach dem akuten Ereignis bestimmt [6], viel zu früh, wie man heute weiß [7], denn die α -Lipoproteine und sogar auch die Konzentration der low density Lipoproteine fallen nach dem akuten Ereignis ab und normalisieren sich frühestens nach 6 Wochen.

Eine neuere Vergleichsstudie [48], die auf präparativer Ultrazentrifugation für die Lipoproteinmessung beruht, berücksichtigt bei Patienten und Kontrollen Alter, Geschlecht, Wohnviertel und VLDL-Triglyceride und kommt zu dem Ergebnis, daß eine HDL-Verminderung kein unabhängiger Risikofaktor sei, sondern mit der Triglyceridkonzentration in den VLDL zusammenhängt. Die Gesamtzahl der KHK-Patienten aus den hier besprochenen Studien beträgt 259. Die Diagnosen gehen von vermutlicher Atherosklerose über gesicherte Atherosklerose zum Herzinfarkt.

Nach Einführung der Heparin-MnCl₂-Präzipitation häuften sich die klinischen Vergleichsstudien, die Zahl der Patienten wuchs sprunghaft an, und die Kontrollpersonen wurden besser angeglichen. Die bedeutendste diesbezügliche Studie, die co-operative lipoprotein phenotyping study [39], in der insgesamt 6859 Männer und Frauen aus 5 verschiedenen Bevölkerungsgruppen untersucht wurden, ist die meist zitierte klinische Vergleichsstudie, wenn es darum geht, die klinische Aussagekraft der HDL-Cholesterinbestimmung zu dokumentieren. Die überwiegende Mehrzahl der untersuchten Probanden und Patienten war über 50 Jahre alt. Eine koronare Herzkrankheit wurde angenommen, wenn ein eindeutiger Herzinfarkt vorlag (bei 65% der Patienten), Symptome von Angina pectoris vorhanden waren (bei 48% der Patienten) oder eine klinische Koronarinsuffizienz bestand (7% der Patienten). Diese Untersuchung wurde im Rahmen einer Prospektivstudie unternommen, bei der man zu einem bestimmten Zeitpunkt alle registrierten Teilnehmer untersuchte und ihre Lipoproteinkonzentration verglich. Die Kollektive stammten aus der Framingham Studie, aus zwei ein etwa gleich großes Kollektiv umfassenden Untersuchungen, die in Albany (New York) und Honolulu (Hawaii) durchgeführt wurden sowie kleineren Studien aus San Francisco, Puerto Rico und einer Vergleichsstudie zwischen schwarzer und weißer Bevölkerung, die in Evans County (Georgia) durchgeführt wurde. Frauen nahmen nur an letzterer und an der Framingham Studie teil. In San Francisco und Honolulu wurden nur Männer japanischer Herkunft untersucht. Das Serum wurde durch Ultrazentrifugation bei der Dichte $d=1,006$ g/ml von den VLDL befreit. Die „HDL“ wurden durch Heparin-MnCl₂-Präzipitation des Vollserums gemessen. VLDL wurden aus der Differenz Vollserumcholesterin minus $d>1,006$ Cholesterin errechnet. LDL aus der Differenz $d>1,006$ Cholesterin minus „HDL“-Cholesterin.

Ergebnisse der Studie

2,6% der Framingham Frauen zwischen 50 und 59 Jahren wiesen eine KHK auf. Ihr „HDL“-Cholesterin war im Durchschnitt um 1,59 mg/dl niedriger als das der Kontrollgruppe, dafür betrug aber der LDL-Cholesterinwert 9,09 mg/dl mehr. Erst bei den 60- bis 70jährigen überschritt der Unterschied im „HDL“-Cholesterin 5 mg/dl, war aber begleitet von einer LDL-Cholesterindifferenz von 13,5 mg/dl. Diese Altersgruppe bestand zu 9% aus KHK-kranken Frauen. Dieser Prozentsatz konnte bereits bei den Framingham Männern im Alter von 50 bis 59 Jahren, begleitet von Unterschieden im HDL-Cholesterin von -2,6 mg/dl und LDL-Cholesterin von +4,5 mg/dl festgestellt werden. Der LDL-Cholesterinunterschied war bei den 60- bis 69jährigen Framingham Männern nicht mehr vorhanden, die „HDL“-Cholesterinkonzentration war bei den 17,5% KHK-Patienten in dieser Altersgruppe um durchschnittlich 6,23 mg/dl niedriger.

Die zusammenfassende Untersuchung der Teilprojekte ergab, daß KHK-Patienten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr „HDL“-Cholesterinkonzentrationen aufweisen, die um 2,6 (Frauen) und 4,5 (Männer) mg/dl niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen liegen im Gegensatz zu 4,5 bzw. 9 mg/dl höheren LDL-Cholesterinkonzentrationen. Nimmt man alle Männer im Alter von 50 bis 69 Jahren aus allen Bevölkerungsgruppen der Studie zusammen (n=4165) und betrachtet man einen HDL-Cholesterinwert (wie vielfach empfohlen) [16] von 35 mg/dl als Grenzwert, der im Interesse einer Vermeidung von KHK nicht unterschritten werden sollte, so kann man folgendes feststellen:

1. 23% aller KHK-Patienten unterschreiten diesen Grenzwert im Gegensatz zu 16% der Gesamtpopulation und auch 16% der Nicht-KHK-Probanden.
2. Nur 12,8% (also nur jeder 8.) der Probanden, die diesen HDL-Grenzwert unterschreiten, leiden an KHK, also 87% sind gesund.

Aus der co-operative lipoprotein phenotyping study die Argumente für eine isolierte HDL-Cholesterinbestimmung als hauptsächliches Screeningprogramm für KHK abzuleiten, erscheint uns aus 4 Gründen nicht gerechtfertigt.

1. Die Aussagekraft des HDL-Cholesterins reicht für den Einzelfall nicht aus, weil nur 7% mehr KHK-Patienten als gesunde gleichalte Probanden ein erniedrigtes „HDL“-Cholesterin aufweisen.
2. Auch wenn in allen Populationen durchschnittliche Unterschiede von 3 bis 4 mg/dl „HDL“-Cholesterin gefunden werden, dieser Befund also über verschiedene Rassen und Wohnorte konstant ist, konnte er nur wegen der großen Zahl von Probanden statistisch sicher herausgearbeitet werden. Für den Einzelfall ist dieser Unterschied viel zu gering, nämlich nur durchschnittlich 7% und liegt damit, wie oben ausgeführt, noch im Bereich des methodischen Fehlers.
3. Screening sollte auch an einem jüngeren Patientengut durchgeführt werden, hierfür gibt es jedoch noch keine, die HDL-Cholesterinkonzentration berücksichtigende Daten.
4. Empfehlungen für diagnostisches Vorgehen sollten von Prospektivstudien abgeleitet werden, die einen langen

Zeitraum beinhalten, damit genügend Fälle von KHK auftreten.

In der co-operative lipoprotein phenotyping study wird weiterhin festgestellt, daß die These der protektiven Wirkung von „HDL“ nicht erwiesen sei, denn anscheinend sei es nicht von Vorteil, überdurchschnittlich hohe HDL-Konzentrationen im Blut zu haben. Die Aussagekraft der isolierten HDL-Cholesterinbestimmung wird weiterhin dadurch geschwächt, daß, wie in der Studie erwähnt, die Japaner in Honolulu zwar den gleichen HDL-Cholesterinwert wie die Framingham Männer haben, aber nur die Hälfte an KHK-Fällen pro 1 000 Probanden. Wird die LDL-Cholesterinkonzentration nicht wie hier berechnet, sondern exakt bestimmt, wie es heute 10 Jahre später durchaus möglich ist, lassen sich allerdings Konzentrationsunterschiede in der β -Lipoproteinfraction zwischen KHK+ und KHK- Patienten (Männer 40 bis 60 Jahre, n=640) von 34 mg/dl feststellen [55].

Die erste epidemiologische Prospektivstudie, die sich bereits über 10 Jahre erstreckte, wurde 1966 von Gofman veröffentlicht [53]. Zur Lipoprotein-Messung diente hierbei die analytische Ultrazentrifugation. Auch hier konnte klar gezeigt werden, daß der Konzentration der LDL₂-Dichteklasse die hauptsächliche Aussagekraft bezüglich der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit zukommen muß. Diese Aussagekraft erstreckt sich aber nur, ähnlich wie oben bei der co-operative lipoprotein phenotyping study beschrieben, bis zum 55. Lebensjahr. Vor dem 40. Lebensjahr kommt auch der Fraktion der very low density Lipoproteine eine gewisse Bedeutung zu. Männer der gesamten Altersgruppe von 20 bis 66 Jahren, die während des Beobachtungszeitraums von 10 Jahren eine koronare Herzkrankheit entwickelten, wiesen jedoch durchschnittlich eine um 30% geringere HDL₂-Konzentration und eine um 13% geringere Konzentration der HDL₃-Unterklasse auf. Aus seinen Daten konnte Gofman [53] jedoch nicht entscheiden, ob dies nur auf der umgekehrten Korrelation dieser Lipoprotein-Dichteklassen mit LDL+VLDL beruht.

Eine weitere bedeutende Studie, die für die meisten Befürworter der protektiven Rolle der high density Lipoproteine und damit des Nutzens einer Bestimmung dieser Partikel die bedeutendsten Argumente enthält, ist eine Prospektivstudie im Rahmen der Framingham Studie [13], die sich über 4 Jahre erstreckte und bei der high density Lipoproteine mit der Heparin-MnCl₂-Präzipitation gemessen wurden. Hierin wurden ausreichend viele Variablen kontrolliert, und es traten genügend Fälle von koronarer Herzkrankheit auf. LDL und HDL wurden wie bei der co-operative lipoprotein phenotyping study beschrieben, gemessen. Anhand der Resultate dieser Studie versucht Assmann den „Stellenwert des HDL-Cholesterins als Risikoindikator der koronaren Gefäßkrankheit“ [49] festzulegen und kommt dabei zu dem Ergebnis, daß ein erniedrigter HDL-Cholesterinwert (Männer <35 mg/dl, Frauen <45 mg/dl) aufgrund der „engen inversen Korrelation mit der Prävalenz und Inzidenz des Herzinfarkts ein Risikoindikator ist“ und entsprechend von ihm erhobener Befunde zu Beginn einer Prospektivstudie mit etwa „50%iger Wahrscheinlichkeit ein koronares Risiko anzeigt“. Die aus der Framingham Studie vorgelegten Daten erlauben folgende Schlußfolgerungen:

1. Während des Beobachtungszeitraumes starben 2,3% der Untersuchten an einem Herzinfarkt, insgesamt litten 7,7% an einer KHK.

2. Von allen Patienten mit einer KHK wiesen nur 25% einen HDL-Cholesterinwert unter 35 mg/dl auf, im Gegensatz zu immerhin 18% der Gesunden. Dies sind ähnliche Resultate wie bei der co-operative lipoprotein phenotyping study.

3. Nur 10,6% aller untersuchten Männer, die ein HDL-Cholesterin unter 35 mg/dl aufwiesen, entwickelten im folgenden Zeitraum von 4 Jahren eine koronare Herzkrankheit.

Die Studie wurde mittlerweile über 8 Jahre verfolgt, und Epstein [50] kommt nunmehr bei der Auswertung der nun vorliegenden neueren Ergebnisse zu der Erkenntnis, daß ein HDL-Cholesterinwert von 45 mg/dl als Grenzwert angenommen werden sollte. Vor 4 Jahren empfahlen die Autoren der Framingham Studie noch den HDL-Cholesterinwert nicht in Beziehung zu LDL oder Gesamtcholesterin zu setzen, da: „dieselbe Beziehung bei niedrigen und hohen HDL- und LDL-Konzentrationen bestehen kann und es schwer zu glauben ist, daß diese dieselbe medizinische und physiologische Bedeutung haben“. Sie empfehlen heute ein solches Vorgehen ausdrücklich: „bei jedem beliebigen Gesamtcholesterin ist man in Schwierigkeiten, wenn der HDL-Cholesterinwert niedrig ist, aber hauptsächlich, wenn das Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin 4,5 übersteigt, denn dies kommt den durchschnittlichen Verhältnissen bei KHK-Opfern der Framingham Studie zu nahe“ [51]. Heute erklärt Castelli auf die Frage, warum er Verhältnisse angebe: „es ist einfacher“ und „das LDL:HDL-Verhältnis ist das nützlichste“, es vereinfache Entscheidungen, denn es verdichte die Information [52]. Die Wahrscheinlichkeitsberechnungen, die damals HDL-Cholesterin in die Schlagzeilen katapultierten, weil sie ergaben, daß dem Laborparameter HDL-Cholesterin allgemein eine höhere Vorhersagewahrscheinlichkeit bezüglich der KHK zukomme als dem LDL-Cholesterin, beruhen wohl auf unsicheren Faktoren. Die biologischen Faktoren sind durch das hohe Durchschnittsalter des Kollektivs gegeben, in dem low density Lipoproteine wie schon von Gofman beschrieben [53] eine geringere Aussagekraft haben, der methodische Faktor beruht in der geringen Präzision von Laborwerten, die aus mehreren Bestimmungen errechnet werden, wie dies bei den LDL-Cholesterinwerten der Fall war, denn bei der Berechnung des Wahrscheinlichkeitsindex spielt die Präzision eine nicht zu vernachlässigende Rolle.

Die Daten aus dem nur 4 Jahre dauernden Beobachtungszeitraum der Framingham Studie sind u. E. nicht geeignet, daraus den Stellenwert des HDL-Cholesterins als Risikoindikator der koronaren Gefäßkrankheiten zu berechnen und Grenzwerte für koronares Risiko anzugeben. Gründe hierfür sind:

1. Die geringe Relevanz solcher Grenzwerte. Nur 10,7% aller Probanden mit „HDL“-Cholesterinkonzentrationen unter 35 mg/dl weisen Zeichen einer KHK auf, d. h. knapp 90% der Männer jenseits des 50. Lebensjahres mit HDL-Cholesterinwerten unter 35 mg/dl entwickelten innerhalb von 4 Jahren keine KHK. Die Relevanz ändert sich kaum bei Verschiebung des Grenzwertes nach oben bis zu

65 mg/dl HDL-Cholesterin. Unterhalb des Grenzwertes 25 mg/dl steigt sie sprunghaft an (17,65%). Allerdings unterschreiten nur 3,8% der KHK-Patienten diesen Wert. 7% aller Probanden, die damals den Grenzwert von 35 mg/dl überschritten, entwickelten ebenfalls eine KHK. Also erkrankten nur 1,5mal (und nicht 4mal [49]) mehr Männer mit einem „HDL“-Cholesterinspiegel <35 mg/dl in einem Zeitraum von 4 Jahren an einer KHK im Vergleich zu Probanden mit einem normalen Spiegel bzw. „Standardrisiko“ [49].

2. Die Konstruktion kumulativer Häufigkeitskurven zeigt bereits bei den Framingham Daten vom Beobachtungszeitraum von 4 Jahren, daß die beste Differenzierung bei 45 mg/dl HDL-Cholesterin liegt. 69,6% der Kranken liegen darunter im Gegensatz zu nur 49,4% der Gesunden (Unterschied: 20%). Entsprechend wurde nach einem 4 Jahre längeren Beobachtungszeitraum der HDL-Cholesteringrenzwert für Männer auf 45 mg/dl neu festgesetzt, die Relevanz stieg auf 14%. Dennoch sank die Sensitivität (% der KHK-Patienten, die unter einem bestimmten Grenzwert liegen) von 69% auf 62%.

3. Bei einem Prozentsatz von nur 2,3% an koronaren Todesfällen von 7,7% von neu aufgetretener KHK wäre die Treffsicherheit (Effizienz=Prozentsatz richtig klassifizierter Probanden am Gesamtkollektiv) bereits 92,3%, wenn man alle Probanden global als ohne Risiko behaftet bezeichnet hätte, nach 8 Jahren wäre sie immerhin noch 86%. Die Einführung des HDL-Grenzwertes um ein Risiko vorauszusagen *verschlechtert* die Treffsicherheit. Es zeigt sich hier deutlich, daß bei so ungleich großen Gruppen (Männer: 7,7% Kranke von 1 025, Frauen: 4,3% Kranke von 1 445) Effizienzberechnungen keine verwertbare Information bieten können. Die geringe Aussagekraft der Effizienz des HDL-Cholesterin-„Tests“ unter der von Assmann vorgeschlagenen Auswertung zeigt sich schon darin, daß die absurde Aussage, daß Frauen per se innerhalb von 4 Jahren nie eine KHK bekommen könnten, in 96% der Fälle zutrifft. Um bei Frauen mit dem HDL-Cholesterin-„Test“ dasselbe Niveau an Treffsicherheit wie bei Männern (78%) zu erreichen, muß man den Grenzwert auf 45 mg/dl festlegen. Dabei wird jedoch die im Vergleich zu Männern um 50% höhere Relevanz des Grenzwertes von 35 mg/dl geopfert. Die Relevanz fällt knapp auf die Hälfte, d. h. nur jede 13. Frau mit einem HDL-Cholesterinwert unter 45 mg/dl wird das Risiko laufen, eine KHK zu bekommen. Hinzu kommt natürlich, daß es nicht medizinischer Erfahrung entspricht, bei Frauen bei einem höheren HDL-Cholesterinwert als bei Männern ein Risiko zur KHK anzunehmen. Der Grenzwert von 45 mg/dl HDL-Cholesterin bei Frauen erscheint nun angesichts der Angleichung des Wertes für Männer zwar etwas sinnvoller, dennoch kann das Kollektiv wegen seines hohen mittleren Gesamtcholesterins von 236,9 mg/dl (gegenüber 220,8 mg/dl bei Frauen in Evans County) [40] und LDL Cholesterin von 158 mg/dl (gegenüber 140,1 mg/dl) nicht als besonders repräsentativ gelten. Hinzu kommt, daß Screening und Intervention schon lange vor dem 50. Lebensjahr vorgenommen werden sollen. Daher können wegen des Einflusses von Östrogenen auf die HDL-Konzentrationen sicher nicht Werte von Frauen, die zum größten Teil die Menopause hinter sich haben, dazu verwendet werden, nach recht

willkürlichen Kriterien Grenzwerte für ein jüngeres Kollektiv aufzustellen, die jeder patho-physiologischen Überlegung zum Trotz dem behandelnden Arzt als Richtwerte vorgelegt werden [74].

Die Ergebnisse einer etwas länger (5 Jahre) andauernden Prospektivstudie aus Israel [41], bei der von 6 535 Männern 1,2% im Beobachtungszeitraum einen Herzinfarkt erlitten und nur 2,4% an einer KHK erkrankten, sind auch nicht geeignet die HDL-Cholesterinbestimmung für das Routineprogramm zu empfehlen. Nimmt man als Grenzwert in dieser Studie 33 mg/dl „HDL“-Cholesterin an, so unterschritten diesen vor 5 Jahren 42% des Gesamtkollektivs, aber nur 2,8% dieser Probanden, d. h. jeder 35. mit einem „HDL“-Cholesterinwert unter 33 mg/dl, entwickelte in den folgenden 5 Jahren eine KHK. Von allen Probanden, die im Laufe der 5 Jahre eine KHK entwickelten, wiesen am Anfang der Beobachtungszeit nicht einmal die Hälfte (46%) einen „HDL“-Cholesterinwert unter 33 mg/dl auf. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit dieses Grenzwertes ist daher sehr gering. Zudem wurde er von immerhin 42% des Gesamtkollektivs ebenfalls unterschritten.

Für diese Prospektivstudie gilt in besonderem Maße, daß über die Methode zur HDL-Cholesterinbestimmung außer der Literaturstelle [14], in der jedoch die Methode für präparative Zwecke beschrieben ist, nichts mitgeteilt wird. Es ist schwer zu entscheiden, ob der sehr niedrige Durchschnittswert für „HDL“-Cholesterin für Männer aller Altersgruppen von 36,6 mg/dl methodisch bedingt ist. Die recht unbefriedigende klinische Aussagekraft der HDL-Cholesterinbestimmung, die in dieser Untersuchung zutage tritt, könnte z. T. darauf zurückzuführen sein, daß 53% der Probanden zwischen 40 und 49 Jahre alt waren. Bis zum Alter von 55 Jahren ist anscheinend Gesamtcholesterin wesentlich aussagekräftiger als HDL-Cholesterin, wie aus der in der Studie gezeigten multivariaten Analyse hervorgeht. Auch aus dieser Studie läßt sich zwanglos ableiten, daß der isolierten HDL-Cholesterinbestimmung keine Screeningbedeutung zukommen kann, besonders dann, wenn diese bereits der Gesamtcholesterinbestimmung abgesprochen wird. Die hier dargelegten Daten lassen u. E. kaum den Schluß zu, daß ein erniedrigter HDL-Cholesterinwert aufgrund der engen und inversen Korrelation mit der Prävalenz und Inzidenz des Herzinfarktes ein Risikoindikator ist, der mit etwa 50%iger Wahrscheinlichkeit ein koronares Risiko anzeigt [49].

Die Prospektivstudie mit dem bis jetzt längsten Beobachtungszeitraum des Parameters α -Lipoproteine [54] von 25 Jahren kommt bei der Auswertung 1980 zu dem Ergebnis, daß eine Erhöhung der α -Lipoproteine als gemischter Segen ("mixed blessing") zu betrachten sei, denn die 32 Männer aus dem untersuchten Gesamtkollektiv von 284, die an bösartigen Neubildungen starben, wiesen damals eine signifikant höhere α -Lipoproteincholesterinkonzentration auf, während sich damals kein Unterschied zwischen den meisten der heute noch lebenden 122 Probanden und den in der Zwischenzeit am Herzinfarkt verstorbenen 55 zeigte. Die Autoren erklären diese Diskrepanz zu anderen Studien mit der viel längeren Beobachtungszeit und der eindeutigen Diagnose, die bei anderen Studien nur in verschwindend geringen Prozentsätzen gestellt wurde.

Heute gibt es bereits klinische Vergleichsstudien, bei denen die Diagnose durch Koronarangiographie erhärtet ist [55–57]. Auch hier werden geringe Unterschiede in der α -Lipoproteincholesterinkonzentration bzw. HDL-Cholesterinkonzentration gefunden, die statistisch nur z. T. signifikant sind (auf dem 0,05%-Niveau) [56]. In einer von Kladetzky, Assmann et al. [57] publizierten Studie beträgt der mittlere Unterschied im HDL-Cholesterin 3,5 mg/dl zwischen koronarangiographisch gesunden Patienten und Patienten mit zwei oder mehr Stenosen, die mehr als 50% des Gefäßlumens betreffen. Zwei Untersuchungen [56, 57] berücksichtigten die Konzentration von A-I und A-II. Übereinstimmend wurde befunden, daß A-I signifikant mit dem Schweregrad der Koronarstenose korreliert. A-II steht anscheinend in keinem Verhältnis zum klinischen Befund. Die ausgeprägtesten Unterschiede wurden in der Konzentration von Apo-B festgestellt. Kladetzky [57] kommt daher mit Recht zu dem Schluß, daß von allen Lipoproteinparametern LDL-Cholesterin am besten diskriminiert und spricht sogar die Vermutung aus, daß das LDL-/HDL-Verhältnis ein empfindlicherer Hinweis für KHK sein könnte als Apoprotein- oder Lipidkonzentrationen alleine. Insgesamt gibt es noch keine den hier erwähnten epidemiologischen Studien vergleichbare Untersuchungen, in denen Apoproteine gemessen wurden, daher sollten diese Resultate vorerst mit Vorsicht interpretiert werden.

Bei Lipoproteinmessungen mit der Ultrazentrifuge in Verbindung mit Apoproteinmessungen bei Patienten mit einem Herzinfarkt erwies sich noch vor der Konzentration von A-I, Apo-B als hauptsächlichlicher Diskriminator [58]. HDL-Cholesterin war bei hypertriglyceridämischen Patienten kein Diskriminator, LDL-Cholesterin nur ein schwacher, ebenso wie A-I, A-II und auch Apo-D. Auch bei solchen Patienten erwies sich die Apo-B-Bestimmung als am aussagekräftigsten. Bezüglich A-I bei Herzinfarktpatienten gibt es aus einer schwedischen Studie mit kleiner Fallzahl (n=151) ähnliche Hinweise [59]. Auch für diese immunologischen Bestimmungen gelten jedoch vorläufig gleiche Vorbehalte hinsichtlich Präzision und Vergleichbarkeit wie für die Präzipitationsmethoden. Apoproteinbestimmungen ergeben dennoch eindeutig, daß Apo-B-haltige Lipoproteine nach wie vor als die hauptsächlichlichen Risikoindikatoren anzusehen sind, dies besonders wegen ihrer hohen Aussagekraft in dem Lebensalter, in dem Screening betrieben werden sollte. Dabei ist es für den Vorgang der Atherogenese unerheblich, ob die Konzentrationsvermehrung dieser Lipoproteine durch Krankheits- oder Umwelteinflüsse oder vielfältige Genkombinationen bedingt ist oder ob eine klassische familiäre Hyperlipoproteinämie vorliegt. Erfahrungsgemäß lassen sich die nicht familiären Erkrankungen wesentlich leichter behandeln.

Hinweise für eine protektive Rolle der high density Lipoproteine

Nicht durch Polyanionen fällbare Lipoproteine können Cholesterin bevorzugt an die Leberzellen abgeben, wie aus Versuchen an Primaten bekannt ist [30]. Zusammen mit high density Lipoproteinen

können aber nur 7% aller Cholesterinester aus dem Körper ausgeschieden werden [60]. Es ist hauptsächlich dieser von Glomset [61] als "reverse cholesterol transport" bezeichnete Vorgang, auf dem die protektive Wirkung von high density Lipoproteinen beruhen könnte. Die von HDL vermittelte Cholesterinaufnahme aus Geweben und Zellen konnte in vitro mehrfach gezeigt werden [62–64]. Der Befund, daß high density Lipoproteine die Aufnahmen von low density Lipoproteinen in Zellen hemmen [65] kann in dieser Hinsicht nicht eindeutig interpretiert werden, denn dies geschieht über den Apo-E-Anteil bestimmter nur in geringer Konzentration vorkommender high density Lipoproteine, die mit dem zum "reverse cholesterol transport" fähigen Lipoprotein A nichts zu tun haben und sich eben nur aufgrund physikochemischer Gemeinsamkeiten zusammen mit dem LP-A in dieser Dichteklasse finden. Werden diese Lipoproteine nicht in Zellen aufgenommen, so besetzen sie den normalen Abbauweg von low density Lipoproteinen, der nicht zur Atherosklerose führt, werden sie aufgenommen, müssen sie biologisch mit low density Lipoproteinen gleichgesetzt werden. In beiden Fällen jedoch würden sich Apo-E-haltige high density Lipoproteine eher atherogen verhalten. Hierfür spricht auch, daß sie durch Cholesterinfütterung induziert werden.

Low density Lipoproteine werden in viele Zellen über spezifische Rezeptoren inkorporiert. Man ist allgemein der Ansicht, daß dieser Weg, da er saturierbar ist, nicht die Entartung zur Atherosklerosezelle bewirkt, vorausgesetzt, die inkorporierten Cholesterinester können gespalten werden, denn der Gehalt der Zelle an freiem Cholesterin reguliert die Synthese der LDL-Rezeptoren [66]. High density Lipoproteine würden nun in dem Maße, in dem sie von rezeptorabhängigen Zellen Cholesterin aufnehmen, die Rezeptorsynthese in diesen Zellen beschleunigen und darüber den Weg für den unschädlichen LDL-Abbau ebnet.

Aus all den hier diskutierten Überlegungen geht hervor, daß es eher das Verhältnis von Cholesterin ablagernden low density Lipoproteinen zu Cholesterin mobilisierenden high density Lipoproteinen ist, das über den Nettocholesteringehalt von Zellen entscheidet. Erreicht dieser in den Zellen, die normalerweise die Hauptmenge der low density Lipoproteine über Rezeptoren abbauen, eine bestimmte Konzentration, können diese Zellen nicht mehr für den weiteren LDL-Abbau zur Verfügung stehen, und nun müssen low density Lipoproteine konzentrationsabhängig phagozytiert werden. Dieser Mechanismus, der auch glatten Muskelzellen zu eigen ist, gewinnt dann vermehrt an Bedeutung. Auf jeden Fall kommt es, wenn die low density Lipoproteinabbauwege gesättigt sind, zu einer Konzentrationserhöhung dieser

atherogenen Lipoproteine im Serum. LDL-Vermehrungen im Serum führen durch Überladung der Endothelzellen mit Cholesterin u.U. zu deren Untergang, glatte Muskelzellen wuchern auf den Endotheldefekt zu und kommen mit dem Serum in Kontakt [67]. Beim Kontakt mit dem Serum müssen sie low density Lipoproteine inkorporieren und entarten zur atherosklerotischen Schaumzelle. High density Lipoproteine können u.U. die Wucherungen der glatten Muskelzellen abbremsen [12].

Aus den Darstellungen geht hervor, daß es ohne low density Lipoproteine keine Atheroskleroseentstehung gibt. Diese Tatsache wird durch klinische Beobachtungen untermauert, die besagen, daß völliges Fehlen oder eine Verminderung der high density Lipoproteine bei niedrigem low density Lipoproteinspiegel nicht zur vorzeitigen Atherosklerose führen. Die Beispiele hierfür sind der familiäre Lipoproteinlipasemangel, die α - β -Lipoproteinämie [68], und die Tangier-disease. Umgekehrt kann aber eine hyper- α -Lipoproteinämie (120 mg/dl „HDL“-Cholesterin) sehr wohl von vorzeitiger Atherosklerose begleitet sein, wenn nur die low density Lipoproteine genügend erhöht sind [69]. Dies findet auch in der Tatsache seinen Ausdruck, daß „ α -Lipoproteine“ (die im Falle einer Veröffentlichung durch Heparin-MnCl₂ isoliert wurden) [70] bei Hypercholesterinämien ihre protektive Wirkung nicht mehr ausüben können und wird in einer eigenen Studie [55] ganz besonders deutlich, in der gezeigt werden konnte, daß α -Lipoproteine nur bis zur Konzentration von 160 mg/dl β -Lipoprotein-Cholesterin kompensieren können. Unter 140 mg/dl β -Lipoprotein-Cholesterin ist die Kompensation nicht notwendig, da dann bei niedrigen α -Lipoproteinspiegeln ein sehr niedriger Gesamtcholesterinwert resultieren würde, der erfahrungsgemäß als risikofrei in bezug auf die KHK-Entwicklung betrachtet werden darf.

Insgesamt wird man wohl dem Lipoprotein A eine gewisse Potenz zu zellulärer Cholesterinmobilisation zuschreiben können. In vivo scheint diese aber nur innerhalb enger Grenzen der low density Lipoproteinkonzentration eine Rolle zu spielen. Bewertet man daher die high density Lipoproteinkonzentration nicht in Verbindung mit der LDL-Konzentration, wird die klinische Aussagekraft in epidemiologischen Studien mit großer Zahl der Probanden, die nicht den entsprechenden LDL-Konzentrationsbereich in ihrem Serum aufweisen, wahrscheinlich geschwächt. Die dennoch vorhandenen statistischen Unterschiede zwischen Patienten und Probanden im HDL-Cholesterin lassen sich wohl auch teilweise auf die Konzentration nicht A-I und A-II enthaltender Lipoproteine in der durch Heparin und Magnesiumchlorid nicht fällbaren Serumfraktion erklären (Alaupovic [42]). Kostner meint, daß diese Lipopro-

teine ein Reaktionsprodukt rasch ablaufender Lipolyse triglyceridreicher Lipoproteine sein könnten [12]. Wenn dieser Vorgang rasch ablaufe, würden schnell low density Lipoproteine gebildet, die dann auch schnell über den rezeptorgesteuerten Abbauweg eliminiert würden. Dies sei bei nicht so effektiver Lipolyse nicht der Fall [12]. Diese Tatsache würde in der auf Gofmans Daten [2] ersichtlichen negativen Korrelation zwischen VLDL-Triglyceriden und high density Lipoproteinen ihren Ausdruck finden. Ist dies eine weitere wichtige klinische Funktion der HDL-Fraktion, dann würden Techniken, die diese aus der Lipolyse stammenden Lipoproteine, sie mögen gerade den geringen Unterschied von 3,8 mg/dl „HDL“-Cholesterin zwischen Patienten und Kontrollen der co-operative lipoprotein phenotyping study ausmachen, nicht miteinfassen, in dieser Beziehung weniger aussagekräftig sein als die Heparin-Präzipitation.

Empfehlungen für die Praxis

Angesichts der klaren Befunde hinsichtlich der Atherogenität der low density Lipoproteine ergibt sich die ebenso klare Notwendigkeit, nach einer Erhöhung dieser Lipoproteine zu fahnden und dabei die HDL-Konzentration nur im Hinblick auf die herrschende LDL-Konzentration zu bewerten. Dies bedeutet, daß man sehr wohl Verhältnisse bilden sollte (Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin oder viel spezifischer LDL/HDL), wie es auch heute von den Epidemiologen empfohlen wird. Hierzu würde man jedoch auch die low density Lipoproteine oder β -Lipoproteine so präzise wie möglich bestimmen müssen. Dies geschieht am einfachsten mit der quantitativen Lipoproteinelektrophorese [71]. Will man hierauf und auf die der Präzipitation vorangehende Abtrennung der VLDL durch Ultrazentrifugation verzichten, gibt es die Möglichkeit, die den VLDL zukommende Cholesterinmenge aus der Serumtriglyceridkonzentration approximativ zu berechnen. Bei Kenntnis des HDL-Cholesterins kann man dann auch die LDL-Cholesterinkonzentration abschätzen. Drei quantitative Bestimmungen, darunter die im Praxislabor immer noch problematische Triglyceridbestimmung, zusammen 5 Pipettierschritte mit entsprechenden Variationskoeffizienten und 1 Zentrifugationsschritt sowie die unabdingbare Voraussetzung, daß nur normale Lipoproteine im Serum vorkommen sollen und auf keinen Fall auch nur Spuren von Chylomikronen, die Bedingung eines konstanten Triglycerid-Cholesterinverhältnisses in den VLDL und die Limitierung des Anwendungsbereiches auf Triglyceridkonzentrationen unter 300 mg/dl bieten leicht die Erklärung dafür, daß die Anwendung einer solchen LDL-„Cholesterinbestimmung“ klinisch nicht das

halten konnte [72], was man sich von ihr versprochen hatte. Die Aussagekraft eines errechneten LDL-Wertes entspricht der des Vollserumcholesterinwertes oder der des Vollserumcholesterinwertes minus eines statistisch gemittelten HDL-Cholesterinwertes von 45 mg/dl [73].

Es ist anzunehmen, daß ein exakter HDL-Cholesterinwert ein weiteres nützliches Steinchen im Puzzle der Risikofaktoren sein kann. Keinesfalls darf er aber als Einzelwert zur Entscheidungsfindung bezüglich Diagnose, Prognose und Therapie der koronaren Herzkrankheit propagiert werden, dazu ist seine Relevanz viel zu gering, und er muß im Zusammenhang mit LDL- und Gesamtcholesterin und u. U. auch Gesamttriglyceriden interpretiert werden. Obwohl zwischen einer verminderten HDL-Cholesterinkonzentration und anderen Risikofaktoren wie Zigarettenrauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel ein gut dokumentierter Zusammenhang besteht, erscheint uns zur Erkennung dieser die Hilfestellung des Laboratoriums durchaus entbehrlich. Die Notwendigkeit, den „HDL“-Cholesterinwert in ein Verhältnis zu kleiden, wird auch von Castelli vorgeschlagen, der zur isolierten Bewertung der „HDL“-Cholesterinkonzentration folgendes sagt: „Wir bringen diese Ärzte mit einer Information um, die sie nicht gebrauchen können“ [52]. An dieser Aussage ändern auch die von Assmann [16, 74] angegebenen Richtwerte nichts. Für Männer sind sie aufgrund eines doppelt so langen Beobachtungszeitraums in der Framingham Studie kürzlich auf 45 mg/dl angehoben worden und sollen nun nach Aussage der Autoren nicht mehr isoliert, sondern nur noch im Verhältnis zu LDL- oder Vollserumcholesterin gesehen werden [52]. Die Richtwerte für Frauen beruhen auf nicht sehr sinnvollen Berechnungen, die zudem noch am ungeeigneten Kollektiv angestellt wurden. Hinzu kommt, daß die in der Bundesrepublik Deutschland am häufigsten angewandte Präzipitationsmethode und Cholesterinbestimmung sich vom Framingham Vorbild deutlich unterscheiden.

Für die ärztliche Bewertung kann man sich heute u. E. vorerst noch auf die hauptsächliche klinische Bedeutung des HDL-Cholesterinwertes zurückbesinnen. Diese besteht darin, daß hiermit der Prozentsatz des Serumcholesterins ausgedrückt wird, der allen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht atherogenen Lipoproteinen zukommt. Dem folgend könnte man ein sinnvolles Screening auf das Vorliegen einer Erhöhung der Apo-B-haltigen Lipoproteine betreiben. Beträgt die Differenz Vollserumcholesterin minus HDL-Cholesterinkonzentration mehr als 160 mg/dl, sollte eine möglichst exakte Erstellung eines Lipoproteinprofils durch Ultrazentrifugation oder quantitative Lipoproteinelektrophorese durchgeführt werden [75]. Die für das Screening

notwendige Präzision läßt sich heute durch industriell vertriebene Testpackungen mit standardisierten methodischen Vorschriften in Verbindung mit geeigneten Kontrollseren erreichen. Allerdings ist dies ein teures Vorgehen, denn aus einer Cholesterinbestimmung werden dann zwei und der Arbeitsaufwand für die Polyanionpräzipitation begrenzt die Zahl der Proben, die pro Tag verarbeitet werden können. Letzteres Problem ließe sich durch Automatisierung lösen. Bis jetzt gibt es noch keine klinisch geprüfte einfache mechanisierte HDL-Cholesterinbestimmung.

Ein einfacher Weg für ein solches Screening deutet sich in der mechanisierten nephelometrischen Bestimmung des Apo-B an, die dann die Indikation zur Cholesterinbestimmung und u. U. nachfolgende Lipoproteinanalytik geben kann. Durch Rückverlagerung der klinischen Bedeutung auf Apo-B-haltige Lipoproteine würde auch die Frage verschwinden, wie man eine niedrige HDL-Cholesterinkonzentration behandeln sollte, denn besonders wirksam in dieser Hinsicht sind nur Östrogene, Pestizide und Alkoholabusus.

Zusammenfassend möchten wir uns einige Aussagen von John C. Bailar III. vom National Cancer Institute, Bethesda, bezüglich Ursache und Wirkung der Epidemiologie zu eigen machen, die er im Zusammenhang mit der Bewertung der Plasma-Triglyceridspiegel als Risikoindikator veröffentlichte (New Engl. J. Med. 302: 1417–1418, 1980): „Wie soll man epidemiologische Daten bezüglich Ursache und Vorbeugungen der Krankheiten des Menschen beurteilen? Solche Daten werden häufig mißinterpretiert mit ernstesten Folgen für die praktische Medizin und die menschliche Gesundheit.“ Er zitiert McMahon [76], der meint, daß „epidemiologische Daten sich häufig dadurch auszeichnen, daß sie fast immer mit Vorurteilen behaftet, von zweifelhafter Qualität oder unvollständig sind (manchmal alle drei Eigenschaften)“. Und weiter: „Probleme sind damit besonders verbunden, wenn sie in einer Weise gesammelt werden, die nicht genügend standardisiert ist. Die Frage ist jedoch nicht, ob die epidemiologischen Daten unsicher sind, sondern ob sie so unsicher sind, daß man daraus keine nützlichen Schlüsse ziehen kann. Jeder, der die Literatur begutachten soll, hat besondere Probleme, da eine detaillierte Information in bezug auf Qualität der Daten in den einzelnen Studien selten veröffentlicht wird. Die Probleme verschwinden nicht einmal, wenn man makellose Daten hat, da die statistischen Verknüpfungen viele Interpretationen zulassen.“ Seine Ansichten bezüglich der praktischen Verwertung von epidemiologischen Daten sind: „Daher erscheint es unvermeidlich, daß jede Schlußfolgerung, die auf epidemiologische Daten

gegründet ist, heftig diskutiert wird und daß der Fortschritt an einem Zeitintervall gemessen werden sollte, das länger als in klinischen oder Laboratoriumsfächern üblich ist.“

Daß dieser Serumparameter (HDL-Cholesterin) für Epidemiologen noch heute recht jung ist, drückt sich auch in der Tatsache aus, daß er trotz der chemischen und biologischen Heterogenität dieser Dichteklasse noch heute als „high density Lipoprotein“ im Singular ähnlich wie β_2 -Mikroglobulin bezeichnet wird („HDL is important in prediction“, Gordon et al., 1980) [77], während erfahrene Lipoproteinforscher mittlerweile von HDLs reden (Glomset, 1980) [22].

Literatur

1. Virchow, R.: Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. In: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Meidinger u. Sohn, Frankfurt am Main 1856, S. 458–500
2. Gofman, J. W., F. Lindgren, H. Elliott, W. Mantz, J. Hewitt, B. Strisower and V. Herring: The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science* 111: 166–171, 186 (1950)
3. Barr, D. P., E. M. Russ and H. A. Eder: Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Amer. J. Med.* 17: 480–493 (1951)
4. Nikkila, E.: Studies on the lipid-protein relationships in normal and pathological sera and the effect of heparin on serum lipoproteins *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 5 (Suppl.) 8: 1–101 (1953)
5. Jencks, W. P., M. R. Hyatt, M. R. Jetton, T. W. Mattingly and E. L. Durrum: A study of serum lipoproteins in normal and atherosclerotic patients by paper electrophoretic techniques. *J. Clin. Invest.* 9: 980–990 (1956)
6. Brunner, D. and K. Lobl: Serum cholesterol, electrophoretic lipid pattern, diet and coronary artery disease: A study in coronary patients and in healthy men of different origin and occupations in Israel. *Ann. Intern. Med.* 49: 732–750 (1958)
7. Dodds, C. and G. L. Mills: Influence of myocardial infarction on plasma lipoprotein concentration. *Lancet* 7: 1160–1163 (1959)
8. Fredrickson, D. S., R. I. Levy and R. S. Lees: Fat transport in lipoproteins. – An integrated approach to mechanisms and disorders. *New Engl. J. Med.* 276: 34, 94, 148, 215, 273 (1967)
9. Jensen, J., O. Blankenhorn and V. Kornemp: Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 36: 77 (1967)
10. Slack, J.: Risks of ischaemic heart disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 2: 1380 (1969)
11. Miller, G. J. and N. E. Miller: Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet* 7: 16–19 (1975)
12. Kostner, G. M.: High-density-Lipoproteine: Der Status quo. *Wien. klin. Wschr. (Sonderdruck)* 92 (19): 665–672 (1980)
13. Gordon, T., W. P. Castelli, M. C. Hjortland, W. B. Kannel and T. R. Dawber: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Amer. J. Med.* 62: 707–713 (1977)
14. Burstein, M. und J. Samaille: Sur un dosage rapide du cholestérol lié aux α - et aux β -lipoprotéines du sérum. *Clin. Chim. Acta* 5: 609–611 (1960)
15. Lopes-Virella, M. F., P. Stone, S. Ellis and J. A. Colwell: Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three different methods. *Clin. Chem.* 23: 882–886 (1977)
16. Assmann, G. und H. Schriewer: High density Lipoproteine: Analytik, Biochemie und Klinik. *Münch. med. Wschr. Suppl.* 5 122: 197–208 (1980)

17. Carlsson, L. A.: Persönliche Mitteilung 1980
18. Rachmilewitz, D., J. J. Albers, D. R. Saunders and M. Fainaru: Apoprotein synthesis by human duodenojejunal mucosa. *Gastroenterology* 75: 677 (1978)
19. Seidel, D., H. Greten, H. P. Geisen, H. Wengeler and H. Wieland: Further aspects on the characterization of high and very low density lipoproteins in patients with liver disease. *Europ. J. Clin. Invest.* 2: 359–364 (1972)
20. Hamilton, R. L., M. C. Williams, C. J. Fielding and R. J. Havel: Discoidal bilayer structure of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. *J. Clin. Invest.* 58: 667 (1976)
21. Green, P. H., A. R. Tall and R. M. Glickman: Rat intestine secretes discoid high density lipoproteins. *J. Clin. Invest.* 61: 528 (1978)
22. Glomset, J. A.: High density lipoproteins in human health and disease. *Advance intern. Med. S.* 11–116 (1980)
23. Fielding, C. J., V. G. Shore and P. E. Fielding: A protein cofactor of lecithin: cholesterol acyltransferase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46: 1493 (1972)
24. Chajek, T. and Fielding, C. J.: Isolation and characterization of a human serum cholesteryl ester transfer protein. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* 75: 2445 (1978)
25. Eisenberg, S., D. W. Bilheimer, R. I. Levy and F. T. Lindgren: On the metabolic conversion of human plasma very low density lipoprotein to low density lipoprotein. *Biochim. Biophys. Acta* 326: 361–377 (1973)
26. Brown, M. S. and J. L. Goldstein: Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science* 191: 150–154 (1976)
27. Havel, R. J., J. P. Kane and M. L. Kashyap: Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and high density lipoproteins during alimentary lipemia in man. *J. Clin. Invest.* 52: 32–38 (1973)
28. Roheim, P. S., D. Rachmilewitz, O. Stein and Y. Stein: Metabolism of iodinated high density lipoproteins in the rat. I. Half-life in the circulation and uptake by organs. *Biochim. Biophys. Acta* 248: 315 (1971)
29. Nakai, T. and T. F. Whyne, jr.: Catabolism of canine apolipoprotein A-I: purification, catabolic rate, organs of catabolism, and the liver subcellular catabolic site. *J. Lab. Clin. Med.* 88: 63 (1976)
30. Portman, O. W., M. Alexander and J. Pruss O'Malley: Metabolism of free and esterified cholesterol and apolipoproteins of plasma low and high density lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* 619: 545–558 (1980)
31. Kuusi, T., P. K. J. Kinnunen and E. A. Nikkilä: Hepatic endothelial lipase antiserum influences rat plasma low and high density lipoproteins in vivo. *FEBS Letters* 104: 384–388 (1979)
32. Anderson, J. M. and J. M. Dietschy: Regulation of sterol synthesis in 15 tissues of rat. II. Role of rat and human high and low density plasma lipoproteins and of rat chylomicron remnants. *J. Biol. Chem.* 252: 3652 (1977)
33. Alaupovic, P., D. M. Lee and W. J. McConathy: Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. Distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* 260: 684–707 (1972)
34. Innerarity, T. L. and R. W. Mahley: Enhanced binding of cultured human fibroblasts of Apo E containing lipoproteins as compared with low density lipoproteins. *Biochemistry* 17: 1440–1447 (1978)
35. Seidel, D., P. Alaupovic, R. H. Furman and W. J. McConathy: A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. II. Isolation and partial characterization of the protein moieties of low density lipoproteins. *J. Clin. Invest.* 49: 2396 (1970)
36. De Lalla, O. F. and J. W. Gofman: Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. In: *Methods in Biochemical Analysis*. I, S. 459–478, Wiley Interscience, New York 1954
37. Anderson, D. W., A. V. Nichols, T. M. Forte and F. T. Lindgren: Particle distribution of human serum high density lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* 493: 55–68 (1977)
38. Burstein, M., H. R. Scholnik and R. Morfin: Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J. Lipid Res.* 11: 583–595 (1970)
39. Castelli, W. P., J. T. Doyle, T. Gordon, C. G. Hames, M. C. Hjortland, S. B. Hulley, A. Kagan and W. J. Zukel: HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The co-operative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 55: 767–772 (1977)
40. Castelli, W. P., G. R. Cooper, J. T. Doyle, M. Garcia-Palmieri, T. Gordon, C. Hames, S. B. Hulley, A. Kagan, M. Kuchmak, D. McGee and W. V. Vici: Distribution of triglyceride and total LDL and HDL cholesterol in several populations: A co-operative lipoprotein phenotyping study. *J. Chron. Dis.* 30: 147–169 (1977)
41. Goldbourt, U. and J. H. Medalie: High density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary heart disease – The Israeli ischemic heart disease study. *Amer. J. Epidemiology* 109: 296–308 (1979)
42. Alaupovic, P.: Plasma lipoprotein system in older men. Symposium on Lipoproteins and Age, Marburg/L., Sept. 1980
43. Warnick, G. R., M. C. Cheung and J. J. Albers: Comparison of current methods for high density lipoprotein cholesterol quantitation. *Clin. Chem.* 25: 596–604 (1979)
44. Warnick, G. R., J. J. Albers and E. Teng Leary: HDL cholesterol: Results of interlaboratory proficiency tests. *Clin. Chem.* 26: 169–170 (1980)
45. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Center of Disease Control (ed.): *CDC Survey of High Density Lipoprotein Cholesterol Measurement: A Report*. Atlanta, Georgia 1980
46. Weißhaar, H. D. and F. Jilek: Experience with the clinical evaluation of the HDL-cholesterol test. In: *Lipoproteins and Coronary Heart Disease*. Greten, H., P. D. Lang, G. Schettler (eds.). Gerhard Witzstrock Publishing House, New York, Baden-Baden, Cologne, S. 52–57 (1980)
47. Warnick, G. R., C. Mayfield and J. J. Albers: Evaluation of quality control materials for high density lipoprotein cholesterol quantitation. *Clin. Chem.* 27: 116–123 (1981)
48. Carlson, L. A. and M. Ericsson: Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis, Part 2. Studies in male survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 21: 435–450 (1975)
49. Assmann, G., H. Schriewer, H. Schulte and W. Oberwittler: Der Stellenwert des HDL-Cholesterin als Risikoindikator der koronaren Gefäßkrankheit. *Internist* 21: 1–11 (1980)
50. Epstein, F. H.: Role of HDL in individual prediction and community prevention of coronary heart disease. In: *Atherosclerosis V*. Gotto, A. M., Smith, L. C., Allen, B. (eds.). Springer-Verlag, New York 1980, S. 484–487
51. Castelli, P. W.: High density lipoproteins: an overview. In: *Atherosclerosis V*. Gotto, A. M., Smith, L. C., Allen, B. (eds.), Springer-Verlag, New York 1980, S. 478–483
52. Galen, R. S.: HDL cholesterol. How should we use it? *Diagnostic Medicine*, Jan./Feb. 1980, S. 61–68
53. Gofman, J. W., W. Young, R. Tandy: Ischemic heart disease atherosclerosis, and longevity. *Circulation* 34: 679–697 (1966)
54. Keys, A.: Alpha lipoprotein (HDL) cholesterol in the serum and the risk of coronary heart disease and death. *Lancet*, Sept. 20, S. 603–606 (1980)
55. Wieland, H., D. Seidel, V. Wiegand and H. Kreuzer: Serum lipoproteins and coronary artery disease (CAD). Comparison of the lipoprotein profile with the results of coronary angiography. *Atherosclerosis* 36: 427–439 (1980)
56. Riesen, W. F., R. Mordasini, C. Salzmann, A. Theler and H. P. Gurtner: Apoproteins and lipids as discriminators of severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 37: 157–162 (1980)

57. Kladetzky, H.G., G. Assmann, S. Walgenbach and P. Tauchert: Lipid and apoprotein values in coronary angiography patients. *Artery* 191-205 (1980)
58. Avogaro, P., G. Bittolo Bon, G. Cazzolato and E. Rorai: Relationship between apolipoproteins and chemical components of lipoproteins in survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 37: 69-76 (1980)
59. Berg, K. and A. Borresen: Serum high-density lipoprotein and atherosclerotic heart disease. *Lancet* 1: 499-501 (1976)
60. Blum, C. B., R. I. Levy, S. Eisenberg, M. Hall, R. H. Goebel and M. Berman: High density lipoprotein metabolism in man. *J. Clin. Invest.* 60: 795-807 (1977)
61. Glomset, J.A.: The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. *J. Lipid Res.* 9: 155-167 (1968)
62. Stein, Y., M. C. Glangeaud, M. Fainaru and O. Stein: The removal of cholesterol from aortic smooth muscle cells in culture and Landschütz ascites cells by fractions of human high density lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* 380: 106-118 (1975)
63. Bierman, E. L. and J. Albers: Lipoprotein uptake by cultured human arterial smooth muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta* 388: 198-205 (1975)
64. Stein, O., J. Vanderhoek and Y. Stein: Cholesterol content and sterol synthesis in human skin fibroblasts and rat aortic smooth muscle cells exposed to lipoprotein depleted serum and high density apolipoprotein/phospholipid mixtures. *Biochim. Biophys. Acta* 431: 347-358 (1976)
65. Carew, T. E., T. Koschinsky, S. B. Hayes and D. Steinberg: A mechanism by which high density lipoproteins may slow the atherogenic process. *Lancet* 1: 1315-1317 (1976)
66. Brown, M. S. and J. L. Goldstein: Regulation of the activity of the low density lipoprotein receptor in human fibroblasts. *Cell* 6: 307-316 (1975)
67. Ross, R. and J. A. Glomset: Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. *Science* 180: 1332-1339 (1973)
68. Scanu, A. M., L. P. Aggerbeck, A. W. Kruski, C. T. Lim and H. J. Kayden: A study of the abnormal lipoproteins in abetalipoproteinemia. *J. Clin. Invest.* 53: 440-453 (1974)
69. Canzler, H., T. Koschinsky, D. Bojanovski: No prevention of coronary heart disease in familial combined hyperalpha- and hyperbetalipoproteinemia. V. International Symposium on Atherosclerosis, Abstract No. 379 (1979)
70. Wiklund, O., L. Wilhelmsen, D. Elmfeldt, H. Wedel, J. Valek and A. Gustafson: Alpha-lipoprotein cholesterol concentration in relation to subsequent myocardial infarction in hypercholesterolemic men. *Atherosclerosis* 37: 47-53 (1980)
71. Wieland, H. und D. Seidel: Fortschritte in der Analytik des Lipoproteinmusters. Sonderdruck, *Inn. Med.* 5: 290-300 (1978)
72. Seidel, D. and H. Wieland: Correlations between lipoprotein profiles and results of coronary angiography. Symposium on Lipoproteins and Age, Marburg/Lahn, 19. Sept. 1980
73. Drygas, J. and K. Osburg: Is it necessary to calculate LDL-cholesterol? *J. Clin. Chem. and Clin. Biochem.* 18: 751 (1980)
74. Boehringer Mannheim: Aspekte der heutigen Lipiddiagnostik. *Diagnostica dialog* 2: 2-4 (1979)
75. H. Wieland und D. Seidel: Die Plasmalipoproteine des Menschen: Klinische Bedeutung und Empfehlungen der diagnostischen Möglichkeiten und Notwendigkeiten. Aktuelle Endokrinologie (im Druck, 1981)
76. MacMahon, B.: Strengths and limitations of epidemiology. In: The National Research Council in 1979: Current Issues and Studies. Washington, D.C.: National Academy of Sciences 1979, S.91-104
77. Gordon, T.: Epidemiology and high density lipoproteins. *Atherosclerosis* V: 495-499 (1980)

Anschrift der Verfasser: Dr. med. Heinrich Wieland, Prof. Dr. med. Dietrich Seidel, Abt. Klinische Chemie am Zentrum für Innere Medizin der Universität, Robert-Koch-Straße 40, 3400 Göttingen