

Dieter Borgers

Das Risikofaktormodell der Arteriosklerose und die praktische Medizin

Einleitung

In der Behandlung chronischer Krankheiten hat eine Objektverschiebung stattgefunden, die sich mit dem Begriff Risikofaktormedizin verbindet und für die die Herz-Kreislaufepidemiologie das historische Vorbild ist. Krankenbehandlung und Prävention erscheinen als dieselbe Sache, und die Behandlung von Risikofaktorträgern überwiegt heute die Behandlung von manifest Erkrankten. Die in diesem Feld auftauchenden konzeptionellen, praktischen und gesundheitspolitischen Probleme sind ein Feld kontinuierlicher Auseinandersetzung. Wenn kürzlich ein bekannter Mitgestalter der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (DHP) berichtete, daß die Studie eine Erhöhung der Krebshäufigkeit und der Gesamtmortalität bewirkte, so zeigt dies die Unsicherheiten des wissenschaftlichen Modells (Laaser 1999). Eine schwerwiegendere Problematik löste kürzlich eine neue Richtlinie der WHO aus, die für den Bluthochdruck das historisch neue Behandlungsziel von 80mmHG diastolisch definierte. 500 Ärzte kritisierten in einem Brief an die WHO diese Entwicklung, die eine Risikofaktormedizin selbst ad absurdum führt, weil die Grenzen dieser Grenzwerte von niemandem mehr unterschritten werden. (Borgers 1999, www 1999) Im folgenden wird daher aus aktuellem Anlaß eine kurze historische und konzeptionelle Skizze formuliert, die die medizinischen Risikofaktoren in ihrer Relevanz für die praktische Medizin relativiert.

1. Das Risikofaktormodell

Um die Logik des Risikofaktorkonzeptes zu erläutern, soll hier zunächst aus der Argumentation der Framingham-Studie zitiert werden. In der Begründung der Studie hieß es:

»Unter der Annahme,

daß pathologische Veränderungen oder beeinträchtigende Funktionen der besonderen Strukturen des kardiovaskulären Systems, die auf Stressoren oder Schädigung verschiedenster Art zurückzuführen sind, bis zu einem für das Individuum spezifischen Punkt reversibel sind,

daß pathologische und physiologische Veränderungen über diesen Punkt hinaus wahrscheinlich in geringen Veränderungen resultieren, die momentan mit den vorhandenen Methoden nicht meßbar sind,

daß die kontinuierliche Wirkung dieser geringen Veränderung schließlich in einer klinisch erkennbaren Veränderung münden,

daß eine große individuelle Schwankungsbreite auf Stressoren und Schädigungen existiert, behaupten wir, daß der Eintritt einer manifesten Herzkrankheit eine Funktion von drei Variablen ist:

1. von konstitutionellen (inklusive erblichen) Faktoren
2. von manifestationsfördernden (inklusive externen) Faktoren
3. des Zeitfaktors oder der Länge der Zeit, in welcher ein manifestationsfördernder Faktor auf die konstitutionellen Faktoren einwirken oder mit ihnen interagieren muß, um die klinische Erkrankung hervorzurufen.

Die Framingham-Studie hat das Ziel, einige dieser ausgewählten konstitutionellen Faktoren und einige der manifestationsfördernden Faktoren in einer großen Zahl normaler, zufällig ausgewählter Personen zu messen, um die Zeit zu bestimmen, während der diese Faktoren wirken und interagieren, bevor eine klinische Herz-/Kreislauferkrankung entsteht« (Gordon 1970).

Die Offenheit des Modells drückt sich in dem Begriff Faktoren aus. Faktoren können alles sein – sogar das Alter und die Zeit an sich. Praktisch haben die im großen Umfang in vielen Ländern durchgeführten Langzeitbeobachtungen zu der Erkenntnis geführt, daß Rauchen, Blutdruck und Cholesterin mit dem Herzinfarkt korrelieren, zwar schwach, aber sie tun es immer wieder unter den unterschiedlichsten Bedingungen. Heute wundert man sich, wie eine so schlichte Erkenntnis zu einem Hauptbetätigungsfeld der Inneren Medizin werden konnte. Der Grund liegt vielleicht darin, daß es Erkenntnisse waren, die den arteriosklerotischen Prozeß und die mit ihm zusammenhängenden klinischen Ereignisse im Sinne einer chronischen Krankheit und ihrer langfristigen Entwicklung überhaupt erklären konnten (Abholz et al. 1982).

Die erklärende Kraft dieser Risikofaktoren ist im rein biometrischen Sinne wegen der geringen relativen Risiken von 2-5 so niedrig, daß sie im quantitativen Sinne kein Hindernis für andere Ätiologien darstellen. Wenn man die Risikofaktoren als valide Prädiktoren (und Ursachen) der Arteriosklerose ansieht, so ist zu fordern, daß zu diesem Zweck direkte Korrelate des arteriosklerotischen Prozesses mit ihnen in Beziehung gesetzt werden – und nicht nur klinische Ereignisse wie der Herzinfarkt, der auch andere Ursachenkomplexe jenseits der Arteriosklerose hat. Eine Epidemiologie von Risikofaktoren und arteriosklerotischem Prozeß ist naturgemäß eine schwierige Herausforderung. Es müssen in

Longitudinalstudien nicht einzelne Ereignisse wie Herzinfarkte beobachtet und gezählt werden, sondern es muß das Ausmaß der Arteriosklerose im Sinne des direkten morphologischen Befundes gemessen werden. Die klassische Methode zu diesem Ziel sind die Autopsiestudien, die heute auch durch bildgebende Verfahren an Lebenden ersetzbar sind. Internationale Autopsiestudien sind seit dem Internationalen Arterioskleroseprojekt (1960-70) nicht mehr durchgeführt worden. Der Grund liegt auch darin, daß hier keine Zufallsauswahl stattfinden kann. Außerdem haben die modernen klinischen Angiografie-Studien gezeigt, daß eine Regression der arteriosklerotischen Veränderungen auch unter extremster Cholesterinsenkung (z.B. durch Dünndarmresektion) so gering ist, daß in Bevölkerungsstudien unter realen Primärpräventionsbedingungen kein nachweisbarer Effekt zu erwarten ist (Chambless et al. 1997).

2. Ausgangspunkt und Stand deskriptiver Epidemiologie

Die Epidemiologie des Herzinfarktes und seiner klassischen Risikofaktoren auf der Grundlage des arteriosklerotischen Modells ist eine der erfolgreichsten der letzten Jahrzehnte. Was mit Framingham vor fast 50 Jahren begann, ist nicht nur zum weltweiten praktischen Alltag in der Kuration geworden, sondern hat ganze Nationen (siehe deutsche Gesundheitsuntersuchung) systematischen Präventionsstrategien unterworfen, gegen deren Anspruch die frühere Röntgenreihenuntersuchung auf Tuberkulose ganz einfach erscheint. Sie hat zudem eine neue Dimension der Medizin herbeigeführt, die es früher gar nicht gab, nämlich eine Risikofaktormedizin gesunder Menschen, die Kuration und Prävention in eins setzt. Ihre Programmatik beinhaltet je nach Standpunkt des Betrachters im guten oder schlechten Sinne eine Medikalisierung nahezu der gesamten erwachsenen Bevölkerung durch Risikofaktorüberwachung und Chemoprophylaxe-Strategien, die, allein auf das Cholesterin bezogen, 20-50% der Population umfassen (Borgers 1995).

Diesem äußeren Erfolg steht auf der anderen Seite eine heute im Inneren der Risikofaktoren-Epidemiologie vorhandene Unsicherheit bzw. Bescheidenheit gegenüber, was den praktischen Wert für eine Individualmedizin angeht. Überhaupt ist es so, daß die Epidemiologen (Rose, Stamler, Blackburn, Keys usw.) einer direkten Umsetzung der Risikofaktoren in Medizin eher skeptisch gegenüberstanden. Aber in der medizinischen Behandlung greift man gerne nach jedem Strohalm, wenn man nichts anderes hat. Dies ist vielleicht der tiefere Grund für den äußeren Erfolg, nicht aber die zwingende Logik aus den epidemiologischen Erkenntnissen (Borgers 1983).

Als Voraussetzung einer Debatte quantitativer Feinheiten soll zunächst die Logik von Risikofaktoren in der epidemiologischen Tradition beleuchtet werden. In der empirischen Tradition (*nulla in verbis*) sind Risikofaktoren materielle oder immaterielle Tatsachen, innerhalb oder außerhalb des Körpers oder in der Gesellschaft, die stabil mit einem späteren Krankheitseintritt korrelieren. Sie sind sozusagen eine »nackte« Empirie, sie benötigen unmittelbar keinen diskursiven oder theoretischen Hintergrund. Für eine Substanzwissenschaft sind sie daher in der Tendenz oft relativ bedeutungslos, während sie für das praktische Leben und zugespitzt für die Lebensversicherung im realen und im imaginären Sinne von höchster Bedeutung sind. Oft läßt sich an ihnen unmittelbar nichts ändern, z.B. das Alter, das Geschlecht, die Hautfarbe; dann sind sie – wenn auch reale Prädiktoren – wirklich nur für das Geschäft der Lebensversicherungen im Sinne von Selektion interessant und nützlich, aber für Krankenversicherungen und die allgemeine Gesundheitspolitik und deren Ziele nicht brauch- und nutzbar und sollten dann auch besser nicht verwendet werden.

Insbesondere sind Risikofaktoren keine kausalen Agentien; hierzu müssen viele zusätzliche Bedingungen erfüllt sein. Insofern ist der Begriff Risikofaktor inhaltsleer, aber man darf natürlich nicht unterschätzen, daß, wenn die empirische Epidemiologie in Bevölkerungen stabile Risikofaktoren findet (was immer sie darstellen), dies ein Stachel und eine sehr wichtige Erkenntnis ist, um in diese Richtung weiterzuforschen. Hier soll ein bekanntes abgewandeltes Zitat dazu dienen, die Rolle der deskriptiven Epidemiologie zu spezifizieren:

»Die Epidemiologie ist wie eine Laterne im Hafen, sie dient dem betrunkenen Seemann weniger zum Erreichen seines Zieles als zum Halt in der Dunkelheit.«

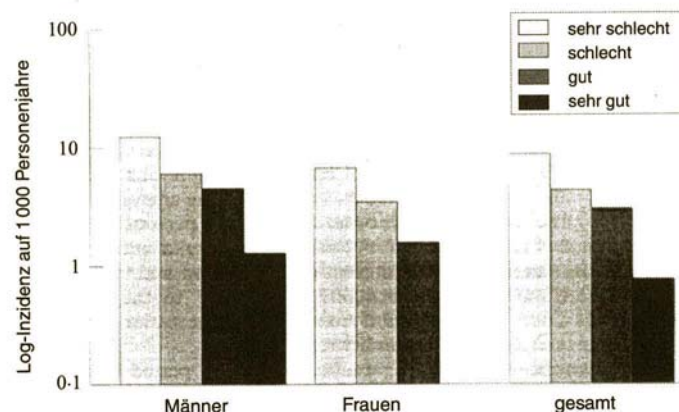
Im Anschluß an logische Definitionen geht es auf der nächsten Stufe um die Quantität des Risikofaktors – üblicherweise gemessen in der Erhöhung des absoluten Risikos. Verführerischer, deshalb auch häufiger benutzt, wenn man Erfolge vorzeigen will, ist die Erhöhung des relativen Risikos. Das absolute Risiko ist für das praktische Leben, für Krankenversicherungen und die allgemeine Gesundheitspolitik und die Prävention aber bei weitem der wichtigere Leitstern, während das relative Risiko eine große psychologische Wirkung entfaltet, aber quantitativ in die Irre führt. Die Epidemiologie als Fachwissenschaft hat diesen Sachverhalt immer wieder betont, und diese Bescheidenheit soll an einem Beispiel vorgeführt werden. In großen Bevölkerungsstudien, die heute mit bewundernswürdiger Präzision, Ausdauer und einem »N« bis in die Millionen durchgeführt werden, die zudem als longitudinale Kohortenstudien den

als ideal gedachten Kern von Epidemiologie darstellen, können Menschen im mittleren Lebensalter

- nach ihrem subjektiv empfundenen Gesundheitszustand (Moller et al. 1996)
- nach ihrem Sozialstatus (Moller et al. 1991)
- nach der Intensität ihrer sozialen Netzwerke (Kaplan et al. 1993)
- nach dem Einkommen (Diez-Roas et al. 1995)

befragt und ihre Antworten, abgestuft mit der Ereignishäufigkeit – z. B. von Herzinfarkten –, korreliert werden. Die Abbildung zeigt beispielhaft Ergebnisse im Sinne relativer Risiken bis zu 10, also 10fache Unterschiede, die denjenigen entsprechen, wie sie auch für die sog. Standardrisikofaktoren, insbesondere für das Cholesterin, gelten (Abb. 1).

Abb. 1: Selbsteinschätzung der Gesundheit und Mortalität für ischämische Herzkrankungen in einem 16-Jahres-Zeitraum (nach Moller et al. 1991)



Wenn man Prädiktion als den Kern von Wissenschaft ansieht, so lautet die Schlußfolgerung, daß die gesamte auf Cholesterin bezogene Risikofaktorforschung in Populationen nicht mehr Prädiktion hervorgebracht hat als diejenige, welche durch die einfache Frage nach dem Gesundheitszustand zu erreichen ist. Die Aussage mag fast agnostisch klingen, soll aber nur relativieren. Die unmittelbaren Quantitäten von Risikofaktoren lassen uns in bezug auf die geringe Prädiktionskraft bescheiden werden, insbesondere für eine individuelle präventive Praxis.

3. *Alte und neue Befunde internationaler Studien*

Kürzlich hat Braunwald (1997) im New England Journal of Medicine die Entwicklung der Kardiologie in den letzten 50 Jahren rekapituliert. Aus amerikanischer Sicht beginnt sie mit der Gründung des National Heart Institute und der Durchführung der Framingham-Studie. Hier sollen aus der großen Anzahl von Untersuchungen zwei herausgegriffen werden, die im internationalen Maßstab als hervorragende Leistungen gelten: nämlich die Sieben-Länder-Studie von Keys am historischen Beginn und die MONICA-Studien, die gegenwärtig 8 Millionen Menschen in 60 Zentren umfassen und damit den Gipfel einer weltweiten Epidemiologie unter einheitlichem Protokoll darstellen. Vielleicht ist dies aber auch schon ein Gipfel, der jenseits der praktischen Vernunft liegt, weil keine besseren Erkenntnisse zu erwarten sind.

Die Sieben-Länder-Studie, von Keys in den fünfziger Jahren begonnen, wurde stets so interpretiert, als habe sie den eindeutigen Beweis für die Relevanz des Cholesterinspiegels aufgezeigt. Ein Zitat aus dem Originalbericht von Keys soll dies genauer klären (Keys et al. 1988):

»The idea that the risk of developing coronary heart disease rises steadily with the serum cholesterol level was promoted by the early reports from studies in the United States which simply compared the experience of men classified as high and low and then graduated into broad groupings such as tertiles of the cholesterol distribution. That view seemed to be nicely verified from the results of regression analysis, especially with the multiple logistic equation. But the ordinary use of such regression analyses automatically guarantees answers in terms of linear relationships. The solutions are simply the response to the demand for the best straight lines to fit the data. When assumptions about normal distributions and linear relations are abandoned and age-standardized death rates are simply calculated for classes of serum cholesterol concentration, the current data indicate that the all-causes death rate tends to rise with serum cholesterol only at levels of the order of 275 mg/dl and above. For coronary deaths no relationship to serum cholesterol is indicated at levels below around 230 or 240 mg/dl. It would seem that a more critical examination of cholesterol-versus-incidence data in other studies might be rewarding.«

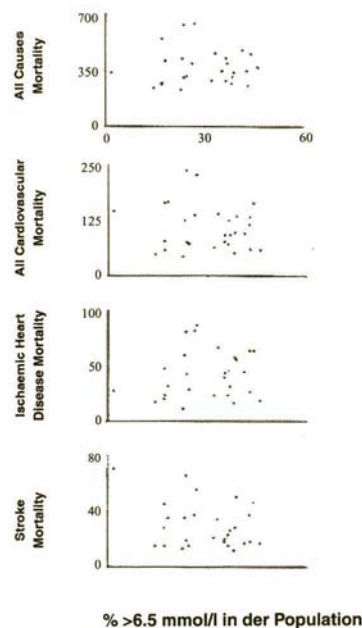
Die Übertragung der amerikanischen Befunde auf die gesamte Welt zeigt sich hier als problematisch. Eine Situation, die auch heute noch relevant ist. Die aktuellen MONICA-Studien, koordiniert durch die Weltgesundheitsorganisation und in 60 Zentren durchgeführt, stellen eine einmalige Gelegenheit dar, im Sinne der deskriptiven Epidemiologie vergleichende Untersuchungen anzustellen (WHO Monica Project

1994). Die relative Einheitlichkeit des Protokolls und Überwachung der auftretenden Infarkte (und nicht nur der Mortalität) machen sie zu einem Höhepunkt an internationaler Zusammenarbeit. Es sollen im folgenden aus den zahllosen Veröffentlichungen ein besonders bedeutsames Ergebnis betrachtet werden, das die folgende Fragen beantwortet:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Cholesterinspiegels und dem kardiovaskulären Mortalitätsrisiko?
2. Gibt es einen Zusammenhang in den Zehnjahres-Verlaufsdaten zwischen einem gestiegenen oder gesunkenen Cholesterinspiegel und dem Verlauf des Risikos eines Herzinfarktes?

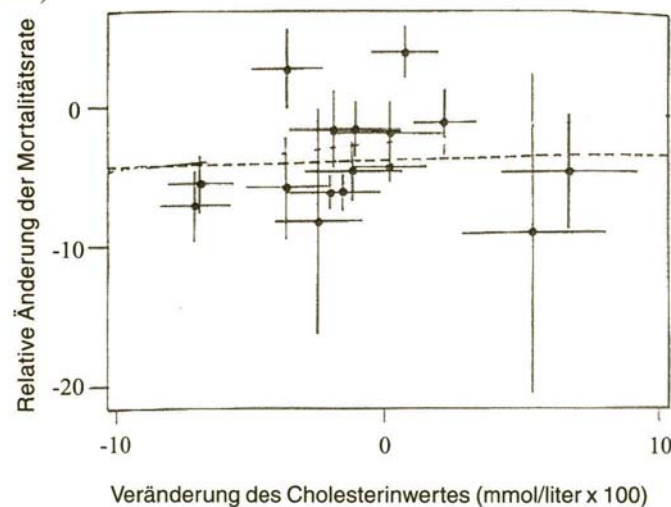
Zu 1: Es zeigt sich hier kein Zusammenhang von Cholesterinspiegel und kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko. Dies ist nicht verwunderlich, da der Cholesterinspiegel natürlich nur einer von vielen Risikofaktoren ist und die Entwicklung anderer Risikofaktoren dessen Einfluß somit in jede beliebige Richtung variieren kann (WHO Monica Project 1994) (Abb. 2).

Abb. 2: Altersstandardisierte Mortalitätsindikatoren (Altersstandardisierte Rate auf 100 000 für Frauen) in Abhängigkeit vom %-Satz mit Cholesterin-Werten >6.5 mmol/l in den MONICA-Populationen (nach Monica-Projekt 1994)



Zu 2: Die Frage der Verlaufsentwicklung liegt natürlich näher an einer kausalen Hypothese. Endgültige Ergebnisse des MONICA-Projektes sind dafür noch nicht veröffentlicht. Daher werden hier aus einem methodischen Beitrag, der im Verlauf der Arbeit an diesem Problem entstanden ist, Zahlen verwendet, um die mutmaßlichen Ergebnisse vorläufig zu bewerten (Dobson 1996). Die Abbildung 3 zeigt, daß für den Cholesterinspiegel kaum ein Zusammenhang aufzufinden ist (horizontale Regressionslinie). Es finden sich Gruppen von Studien-Zentren, die bei steigenden Cholesterinspiegeln sinkende kardiovaskuläre Inzidenzen aufweisen und umgekehrt bei sinkenden Cholesterinspiegeln steigende Inzidenzen.

Abb. 3: Relative Veränderung der altersstandardisierten Mortalität an ischämischen Herzerkrankungen in Abhängigkeit von der relativen Veränderung der Cholesterin-mittelwerte im Beobachtungszeitraum der MONICA-Studien. Punktschätzungen und Standardabweichungen. Regressionskoeffizient 0.04 (nicht signifikant) (nach Dobson 1996)

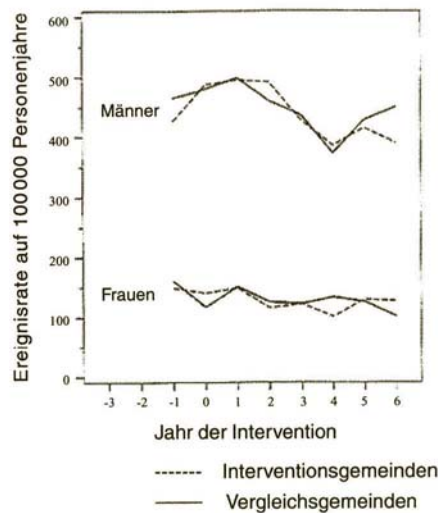


Natürlich haben diese deskriptiven Daten in bezug auf die Kausalfragestellung nicht jene Evidenz wie wirkliche interventive Experimente. Trotzdem sind sie im Sinne der genannten »Laterne« Orientierungen, die für die Gesundheitspolitik allgemein und eine Prioritätensetzung in der medizinischen Versorgung relevant sind.

4. Schlußbemerkung

Die großen multifaktoriellen Studien unter Einschluß des Cholesterins fanden vorwiegend in den achtziger und zu Beginn der neunziger Jahre statt. Diese Bevölkerungsuntersuchungen, von denen die Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie eine war, sind, wenn man es aus heutiger Sicht rückwirkend betrachtet, negativ ausgefallen. Abb. 4 zeigt nur das Ergebnis der Minnesota-Studie, weil dies die vielleicht methodisch gründlichste, in der persönlichen Tradition von Keys stehende Untersuchung war (Luepker et al. 1996). Im Vergleich von Interventionsregionen und Kontrollregionen konnte eindeutig kein Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität erreicht werden. Die Deutsche Herz-Kreislauf-Studie hat zwar einen positiven Erfolg »herbeigerechnet«, der aber, realistisch betrachtet, keine Relevanz hat. Ebrahim et al. (1997), Winkleby et al. (1997) und Sorensen et al. (1998) kommen in ihren kürzlich veröffentlichten Bewertungen aller randomisierten multifaktoriellen, primärpräventiven Interventionsstudien zu einer insgesamt negativen Bewertung des Interventionserfolges.

Abb. 4: Entwicklung der Inzidenz ischämischer Ereignisse (Mortalität und Herzinfarkt) im Vergleich von Interventions- und Vergleichsregion über die Zeit (nach Luepker 1996)



Am Schluß soll eine Interpretation dieser mangelnden Effizienz der Cholesterinhypothese versucht werden. Die Spannweite ihrer Aussagekraft liegt im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen zwischen den Polen allgemeiner Empfehlungen zu einem gesundheitsbewußten Leben und einer biochemischen Regulation des Cholesterins als Krankheitsursache (Agenstheorie). Eine Präferenz könnte die einer Theorie gesunden Lebens sein, die eigentlich nicht mehr Cholesterintheorie genannt werden darf. Aber nicht alles, was ungesund ist, sollte gleich in präventive Individualmedizin umgesetzt werden – das wäre die perfekte Medikalisation aller gesundheitlich relevanten Lebensrisiken und eine Zukunftsperspektive, von der sich Krankenversicherungen und die praktische Medizin distanzieren müßten.

Korrespondenzadresse:

Dr. Dieter Borgers
Schulstraße 17
48149 Münster

Literaturverzeichnis

- Abholz, H. et al. (1982): Risikofaktorenmedizin. Konzept und Kontroverse. Berlin, New York: Walter de Gruyter
- Borgers, D. (1983): Risikofaktormedizin in der ärztlichen Praxis. In: Ambulante Gesundheitsarbeit. Berlin: Argument, 48-61
- Borgers, D. (1993): Cholesterin: das Scheitern eines Dogmas: die mangelnde Effizienz einer individualmedizinischen Präventionsstrategie. Hrsg.: Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, Forschungsgruppe Gesundheitsrisiken und Präventionspolitik. Berlin: sigma
- Borgers, D. (1999): KHK-Prävention: Rationalität einer risikobasierten Behandlungsstrategie. ZFA 75, 185-188
- Braunwald, E. (1997): Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millenium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med 337, 19, 1360-1369
- Chambless, L. et al. (1997): Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Amer J Epidemiol 146, 6, 483-494
- Dietz-Roux, A. V. (1995): Social inequalities and Atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Amer J Epidemiol 141, 10, 96-972
- Dobson, A. et al. (1996): Relations of Changes in Coronary Disease Rates and Changes in Risk Factor Levels: Methodological Issues and a Practical Example. Am J of Epidemiology 143, 1025
- Ebrahim, S.; Smith, G. D. (1997): Systematic Review of Randomised Controlled Trials of Multiple Risk Factor Interventions for Preventing Coronary Heart Disease. BMJ 314, 1666-1674

- Gordon, T.; Kannel, W.B. (1970): The Framingham Study Twenty Years Later. In: Kessler, T.; Levin, M. (Hg.): The community as an epidemiologic laboratory, Baltimore: John Hopkins Press
- Kaplan, G. A.; Keil, J. E. (1993): Socioeconomic Factors and Cardiovascular Disease: A Review of the Literature. *Circulation* 88, 4, 1973-1998
- Keys, A. et al. (1980): A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. In: Aravanis, C. et al. (Hg.): Seven Countries. Cambridge, Massachusetts, London: Harvard University Press, 232-327
- Laaser, U., Breckenkamp, J., Allhoff, P.G. (1999): Die deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (DHP). *Münch. med. Wschr.* 141, 17, 216-219
- Luepker, R. V. et al. (1996): Community Education for Cardiovascular Disease Prevention Morbidity and Mortality Results from the Minnesota Heart Health Program. *Amer J of Epidemiology* 144, 351-363
- Moller, L.; Kristensen, T. S.; Hollnagel, H. (1996): Self Rated Health as a Predictor of Coronary Heart Disease in Copenhagen, Denmark. *J Epidemiol Community Health* 50, 423-428
- Moller, L.; Kristensen, T. S.; Hollnagel, H. (1991): Social Class and Cardiovascular Risk Factors in Danish Men. *Scand J Soc Med* 19, 116-126
- Sorensen, G. et al. (1998): Implications of the Results of Community Intervention Trials. *Annu Rev Public Health* 19, 379-416
- WHO MONICA Project (prepared by Tunstall-Pedoe, H. et al.) (1994): Myocardial Infarction and Coronary Deaths in the World Health Organization MONICA Project – Registration Procedures, Event Rates and Case Fatality Rates in 38 Populations from 21 Countries in 4 Continents. *Circulation* 90, 583-612
- Winkleby, M. A.; Feldman, H. A.; Murray, D. M. (1997): Joint Analysis of Three U.S. Community Intervention Trials for Reduction of Cardiovascular Disease Risk. *J Clin Epidemiol* 50, 645-658
- www.uib.no/isf/letter (Fundstelle)