

univariat = Abhängigkeit von einer Variable
multivariat = " " von mehreren Variablen

6. Brief

6. Kombinationen

Liebe Philine, wenn man, wie die Investigatoren, 3 Risikofaktoren isoliert, dann liegt es nahe, statt einer univariaten eine multivariate Betrachtung vorzunehmen. Diese Idee ist den Investigatoren schon früh gekommen.

Sie wissen, Philine: wenn Sie jedes von 3 Merkmalen mit „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ klassifizieren, dann gibt es $2^3 = 8$ mögliche Kombinationen.

6.1. Zwischenberichte:

Im Zwischenbericht 1956 haben die Investigatoren folgende Risikofaktoren kombiniert:

C = Serumcholesterin ≥ 260 mg/100 ml.

H = Definitive Hypertonie. Dieser Begriff ist nirgends definiert.

E = Hypertrophie des linken Ventrikels im EKG.

Erinneren Sie sich: um diese Zeit hatten die Investigatoren noch keine Assoziation zwischen Zigarettenrauchen und KSK-Inzidenz bemerkt. Statt dessen hielten sie EKG-Anomalien für einen brauchbaren Prädiktor der KSK.

Die Investigatoren betrachten nur die Kohorten III bis VI, jedoch als Block und nach Geschlechtern getrennt. Tab. 6.1. zeigt die Ergebnisse:

Bei beiden Geschlechtern erkennen Sie deutliche Sprünge in den Spalten. Durch Addition können Sie die Erklärung leicht finden: bei den Männern ist C 288mal, H 284mal, E nur 68mal realisiert, bei den Frauen C 535mal, H 377mal und E 115mal. Jede Kombination, die E enthält, kann also nur mit niedrigen Häufigkeitszahlen besetzt sein. Nebenher erkennen Sie: die Frauen haben viel mehr Risikofaktoren als die Männer.

Sobald Sie anfangen, Tab. 6.1. sorgfältig zu lesen, sehen Sie: bei 29 oder 30,21 % der KSK-Männer liegt kein Risikofaktor vor. Die Kombinationen ++ und +++ sind je 4mal mit Männern mit und ohne KSK besetzt. Diesen Kombinationen könnten Sie also eine gewisse Prädiktoreigenschaft zusprechen, wenn sie nicht bei den KSK-Männern in so geringer Häufigkeit aufträten.

Bei 15 oder 27,78 % der KSK-Frauen liegt kein Risikofaktor vor. Auch sonst scheinen die Kombinationen bei den Frauen wenig mehr an Information zu bringen, als Sie ohnehin schon wissen.

Nach 1956 haben die Investigatoren die EKG-Anomalien nicht mehr als Risikofaktor verwendet, vermutlich deswegen, weil man sie durch Änderung der Lebensweise nicht beheben oder gar vermeiden kann. Außerdem fassen die Investigatoren die 8 Kombinationen jetzt zu 4 Klassen zusammen.

In den Zwischenberichten 1958 und 1960 kombinieren die Investigatoren folgende Risikofaktoren:

C = Hoher Serumcholesterinspiegel.

H = Hoher Blutdruck.

R = Exzessives Zigarettenrauchen.

Außerdem beschränken sich die Investigatoren auf die Männerkohorten I bis VI als Block und nur auf ihre Klasse A, also Männer mit Herzinfarkt. Wir stellen in Tab. 6.2. die Daten für 1958 und 1960 nebeneinander:

Sie wundern sich: die Zahl der Männer unter Risiko verändert sich von 1958 auf 1960: die Männer ohne Risikofaktor (in 1958) werden mehr, die Männer mit Risikofaktoren werden weniger. Wie kommt das? Selbstverständlich finden Sie in beiden Zwischenberichten keine

Kohorten
Genet.
Zwischen
Juli

Tab. 6.1. Kohorten III bis VI (1891–1910). Kombinationen der Risikofaktoren bei Erstuntersuchung nach Geschlecht. KSK-Inzidenz innerhalb 6 Jahren nach Erstuntersuchung. C = Serumcholesterin \geq 260 mg/100 ml. H = Definitive Hypertonie. E = Hypertrophie des linken Ventrikels im Ekg. KA = Keine Angaben.

CHE	Koronarsklerose		Summe
	Ja	Nein	
Männer			
---	29	782	811
--+	1	22	23
-+-	17	169	186
-++	6	19	25
+--	25	182	207
+-+	4	4	8
++-	10	55	65
+++	4	4	8
Anzahl n	96	1237	1333
KA	2	97	99
<u>Summe</u>	98	1334	1432
Frauen			
---	15	873	888
--+	0	9	9
-+-	14	192	206
-++	3	20	23
+--	10	372	382
+-+	0	5	5
++-	10	124	134
+++	2	12	14
Anzahl n	54	1607	1661
KA	3	102	105
<u>Summe</u>	57	1709	1766

Quelle: Tab. 11 im Zwischenbericht 1956

Tab. 6.2. Männerkohorten I bis VI (1891–1921). Kombinationen der Risikofaktoren hoher Serumcholesterinspiegel, hoher Blutdruck und exzessives Zigarettenrauchen bei Erstuntersuchung. Herzinfarkt-Inzidenz innerhalb 8 bzw. 10 Jahren nach Erstuntersuchung. n = Zahl der Männer unter Risiko.

Risikofaktoren	1958		1960	
	Infarkt	n	Infarkt	n
Keiner	23	1059	46	1128
Einer	52	850	66	818
Zwei	27	231	32	201
Drei	8	30	10	23
Summe	110	2170	154	2170

Quellen: Tab. 16 im Zwischenbericht 1958 und Abb. 5 im Zwischenbericht 1960.

atr.

Erklärung. Sie müssen also wieder einmal Detektiv spielen. Dabei stoßen Sie auf folgende Definitionen:

1958: Hoher Serumcholesterinspiegel bedeutet ≥ 250 mg/100 ml, obwohl in den übrigen Tabellen dieses Zwischenberichts 260 mg/100 ml als obere Grenze angegeben sind. Hoher Blutdruck bedeutet einen systolischen Druck ≥ 160 und/oder einen diastolischen Druck ≥ 95 mm Hg; exzessives Zigarettenrauchen bedeutet 21 Zigaretten täglich oder mehr.

1960 haben die Investigatoren ihre Schwierigkeiten mit dem größer-gleich Zeichen. Hier sind in Abb. 1 260 mg/100 ml als obere Grenzwerte angegeben. Die Definition für exzessives Zigarettenrauchen bleibt dieselbe wie 1958. Der hohe Blutdruck beträgt jetzt nur noch 160 mm Hg systolisch und mehr.

Für die Männer unter Risiko könnten Sie zwar durch einfache Subtraktion feststellen, wie viele von einer Klasse zur anderen gewandert sind, nicht aber für die Männer mit Herzinfarkt.

Warum haben die Investigatoren die Definitionen verändert? Wie immer, argumentieren sie ausschließlich nur mit dem QRH. Dieser steigt in der Klasse für alle 3 Risikofaktoren von 5,6 in 1958 auf 6,48 in 1960. Da die Investigatoren in diesem Jahr die Morbiditätsratio eingeführt haben, multiplizieren sie mit 100. Das führt dann zu der Aussage: „Das Risiko, beim Vorliegen aller 3 Risikofaktoren einen Herzinfarkt zu erleiden, beträgt 648 %.“ Als ein Redner diese Zahl in einer Fortbildungsveranstaltung vortrug, drückten alle Raucher sofort ihre Zigaretten aus. 6,48x

6.2. Dokumentation:

Die Dokumentation hat keine Kombinationen von Risikofaktoren ausgedrückt. Da die Dokumentation auch keine Personalnummer oder Identifizierungszahl enthält, können wir die Kombinationen nicht rekonstruieren.

Liebe Philine, erinnern Sie sich noch an Ihren Kommilitonen BEDAMM? Dieser hatte für seine Dissertation 172 Tests gerechnet. Anstatt nun Originalzahlen und Testergebnisse in seiner Dissertation zu veröffentlichen, brachte BEDAMM nur eine einzige Übersicht mit 172 Plus- oder Minuszeichen, wobei + „signifikant“ und - „nicht signifikant“ bedeuten sollten. Obwohl BEDAMM mit dieser Methode einiges Kopfschütteln bei Fakultät und Doktorvater hervorrief, wollen wir uns seiner Methode bedienen. Wir dürfen das um so eher tun, als Sie ja alle Originalzahlen vor sich haben.

Tab. 6.3. gibt die Übersicht über unsere Testergebnisse:

Auf den ersten Blick wirken die Kreuze so zufällig ausgeteilt wie Kommas in einer modernen Doktorarbeit. Sehen Sie näher hin, so finden Sie in den Männerkohorten III und V, in den Frauenkohorten I bis III und VI überhaupt keine Kreuze. Dabei hat die Männerkohorte V pikanterweise mit 75 KSK-Männern die größte KSK-Inzidenz in der ganzen Studie. In allen Frauenkohorten finden Sie keine Beziehung zwischen Cholesterin oder Rauchgewohnheiten und der KSK-Inzidenz, wie Sie bereits wissen. Nur in den Männerkohorten I und IV scheint es von den Testergebnissen her möglich, Kombinationen von Risikofaktoren daraufhin zu untersuchen, ob sie sich auf die KSK-Inzidenz auswirken.

Einiges spricht dafür: in Tab. 6.2. stammen Männer ohne Risikofaktoren aus den Kohorten III und V; Männer mit einem Risikofaktor stammen aus den Kohorten II und VI, die übrigen Männer stammen aus den Kohorten I und IV.

6.3. Sonstiges:

Auf weitere Risikofaktoren bin ich bisher nicht eingegangen, um Sie nicht mit Tabellen zu ermüden. So haben die Investigatoren eine Assoziation zwischen niedriger Vitalkapazität und KSK-Inzidenz gefunden. Diese Assoziation ist selbstverständlich durch das Lebensalter nur vorgetäuscht. Außerdem hat die Vitalkapazität den Nachteil, daß sie durch veränderte Lebensweise nicht zu beeinflussen oder zu vermeiden ist.

Tab. 6.3. Ergebnisse bisheriger χ^2 -Tests nach Geschlecht und Kohorten.
 + = Alternativhypothese angenommen. - = Nullhypothese nicht zu verwerfen.

Kohorte	Blutdruck	Cholesterin	Zigaretten
Männer			
I	-	+	+
II	-	-	+
III	-	-	-
IV	+	-	+
V	-	-	-
VI	+	-	-
VII	-	+	-
Frauen			
I	-	-	-
II	-	-	-
III	-	-	-
IV	+	-	-
V	+	-	-
VI	+	-	-
VII	-	-	-

Weiterhin haben die Investigatoren eine Assoziation zwischen relativem Übergewicht und KSK-Inzidenz festgestellt. Auch diese Assoziation ist durch das Alter nur vorgetäuscht.

Weitere Risikofaktoren sind nach Ansicht der Investigatoren: Zuviel Fett in der Nahrung, emotionaler Stress und körperlicher Bewegungsmangel. Wir gehen auf diese Faktoren nicht weiter ein; merken Sie sich diese Faktoren jedoch für später.

6.4. Antworten:

Kehren wir zu den Fragen aus dem 1. Brief zurück, um sie zu beantworten:

- (1) Probanden mit KSK unterscheiden sich nur gelegentlich von Probanden ohne KSK hinsichtlich bestimmter Merkmale.
- (2) Wir haben keine Prädiktoren gefunden, welche die spätere Entwicklung einer KSK treffsicher vorhersagen.
- (3) Wir können bisher nur vermuten, daß die KSK genetisch bedingt ist. Einen Hinweis geben die Tab. 5.1., 5.2. und 5.4.; offenbar ist die KSK-Inzidenz unabhängig von der Zahl täglich gerauchter Zigaretten.
- (4) Die KSK ist Folge von Alters- und Abbauprozessen. Erinnern Sie sich noch der χ^2 -Werte in Tab. 2.1.? Rund 93 für Männer und rund 161 für Frauen. Das sind die mit Abstand höchsten χ^2 -Werte, die wir im Laufe unserer bisherigen Untersuchungen errechnet haben. Diese formalen Rechenwerte stützen unsere Antwort.
- (5) Wir haben keine Anhaltspunkte gefunden, daß die KSK durch ungesunde Lebensgewohnheiten und/oder die Umwelt bedingt sind.

6.5. Quellen:

Mit Absicht habe ich Ihnen, Philine, den Namen der Studie bisher vorenthalten, damit Sie ohne Vorurteil an die Daten herangehen. Das schließt nicht aus, daß Sie den Namen inzwischen erraten haben. Es handelt sich tatsächlich um die Framingham-Studie.

Wie ich Sie kenne, wollen Sie alles nachprüfen. Ich wünsche mir sogar, daß Sie sich ein eigenes Urteil bilden. Dazu sollen Sie jetzt erfahren, was sich hinter einigen wolkigen Bezeichnungen verbirgt:

Zwischenbericht 1956: KANNEL, W. B. et al.: Ann. Int. Med. 55: 33-50 (1961)

Zwischenbericht 1958: KANNEL, W. B. et al.: Geriatrics 17, 10: 675-690 (1962)

Zwischenbericht 1960: KANNEL, W. B. et al.: Schweiz. med. Wschr. 95: 18-24 (1965)

Dokumentation: The U.S. Framingham Study.

Superintendent of Documents, U. S. Government Printing Office, Washington DC 20402 (1968), Section 9 und 10.

6.6. Verallgemeinerung:

Können Sie die Ergebnisse der Framingham-Studie verallgemeinern? Mit Sicherheit auf die Einwohner dieser Kleinstadt in Massachusetts. Aber auf die ganze USA? Oder gar auf Europa?

IDAMM hat das Problem an Klägern vor Schleswig-Holsteinischen Sozialgerichten untersucht. Auch hier lautet die Frage: Wie verteilen sich die Risikofaktoren bei Personen mit und ohne KSK? Die Studie läuft von März 1983 bis März 1986. Sie erfaßt Männer der Geburtsjahrgänge 1919 bis 1961 und Frauen der Geburtsjahrgänge 1919 bis 1951. Obwohl diese Geburtsjahrgänge gewissermaßen an die Kohorte I der Framingham-Studie anschließen, stimmen die Ergebnisse beider Studien überraschend gut überein. Beim systolischen Blutdruck ist die Nullhypothese bei beiden Geschlechtern nicht zu verwerfen, jedoch liegt der χ^2 -Wert bei den Frauen knapp unter dem kritischen Fraktile; bei einer größeren Stichprobe könnte man daher erwarten, daß bei den KSK-Frauen im ganzen höhere Blutdruckwerte aufträten als bei den Frauen ohne KSK. Allerdings handelt es sich auch hier um Erstmessungen. Beim Serumcholesterin kann man die Nullhypothese in beiden Geschlechtern nicht verwerfen. Bei den Rauchgewohnheiten kann man die Alternativhypothese erst annehmen, wenn man beide Geschlechter zusammenfaßt. Beim relativen Körpergewicht läßt sich die Nullhypothese in beiden Geschlechtern nicht verwerfen. Dasselbe gilt für die 8 Kombinationen der Risikofaktoren Cholesterin, Hochdruck und Zigarettenrauchen. Sie müssen, Philine, also davon ausgehen, daß man Ergebnisse in Schleswig-Holstein von 1983 bis 1986 reproduzieren kann, die man von 1950 bis 1964 in Framingham erzielt hat. Gewiß ein erstaunliches Phänomen.

Zugleich zeigen diese beiden Studien unabhängig voneinander, daß man eine Assoziation zwischen Risikofaktoren und KSK-Inzidenz nicht nachweisen kann. IDAMM hat sich in diesem Sinne geäußert; die Arbeit erscheint im März 1987. Selbstverständlich trifft alsbald von berufener Seite ein Leserbrief ein, in dem IDAMM hauptsächlich fehlende Motivation vorgeworfen wird. Seither wird IDAMMs Arbeit von niemandem mehr zitiert.

6.7. Wirksamkeit:

Wenn Epidemiologen behaupten, die Entwicklung einer KSK dadurch zu verhindern, daß man die Risikofaktoren meidet, dann liegt doch nichts näher, als diese Behauptung durch eine Interventionsstudie zu überprüfen. Mir ist nur eine einzige derartige Interventionsstudie bekannt: der Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). 12 866 Männer mit allen Risikofaktoren teilt man randomisiert entweder einer Interventionsstrategie oder der üblichen Behandlung zu. 6 Jahre nach Studienbeginn sind von 6428 Männern mit spezieller Intervention 92 (1,43 %) an KSK gestorben, von den 6438 Männern mit üblicher Behandlung 104 (1,62 %). Ein Unterschied läßt sich also nicht nachweisen. Die Transparenz der Veröffentlichung über diese Studie ist hervorragend; sie unterscheidet sich wohltuend von dem Dunkel in den Zwischenberichten der Framingham-Studie.

Aber im Grunde, Philine, lehrt uns die tägliche Beobachtung dasselbe. Seit rund 20 Jahren betreibt man jetzt Prävention; die Zahl der Sterbefälle an Koronarsklerose nimmt seitdem stetig zu, entsprechend dem stetigen Älterwerden unserer Bevölkerung.

6.8. Paradigma:

Das Risikofaktorenkonzept der Koronarsklerose findet also keine Stütze in den Daten; seine Wirksamkeit hat bisher niemand nachweisen können. Dennoch ist das Risikofaktorenkonzept ein

Paradigma, das längst zu einem Selbstläufer geworden ist. Das Paradigma hat Eingang in die Lehrbücher und in das tägliche ärztliche Handeln gefunden. Wie sagt GOETHE doch so treffend in den Xenien?

• Liegt der Irrtum nur erst
wie ein Grundstein am Boden,
immer baut man darauf,
nimmermehr kommt er an Tag. *

6.9. Schluß:

Um auf Ihre ursprüngliche Frage zurückzukommen: Epidemiologische Studien sagen über Ursachen und Verhütung der Koronarsklerose nichts aus. Damit könnten wir unseren Briefwechsel eigentlich beenden.

Jedoch: Wir haben die Datenpräsentation in den Zwischenberichten mit den Daten in der Dokumentation verglichen. Dabei sind wir auf zwei Paradigmen, zwei Sehweisen gestoßen. Die eine Sehweise wollen wir Forschungsparadigma nennen; es arbeitet stets nach derselben Methode; es stellt eine Frage; es formuliert die zugehörigen Hypothesen; es sammelt passende Daten; es stellt im Lichte der Daten fest, welcher Hypothese die größere Wahrscheinlichkeit zukommt; erst dann zieht es seine Schlüsse.

Die andere Sehweise wollen wir Motivationsparadigma nennen. Bei ihm steht die Schlußfolgerung von vornherein fest; das ganze Problem besteht darin, selbst widerspenstige Daten an die Schlußfolgerung anzupassen. Die Investigatoren sind Adepten des Motivationsparadigmas. Die Frage stellt sich, Philine: Arbeitet auch die übrige Epidemiologie im Motivationsparadigma?

Dieser Frage wollen wir ab jetzt nachgehen. Das wird Sie ebenso viel Mühe kosten wie
Ihren alten IDAMM

abgebildet / hp

Herbert Immich

Paradigma Epidemiologie

Wir wissen nur das, Philine:

