

Statistische Differenzierung zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern anhand der Verfettung, des Fettsäuremusters und der Enzymaktivitäten der menschlichen Leber*

G. Berghaus

Institut für Rechtsmedizin der Universität Köln, Melatengürtel 60–62, D-5000 Köln,
Bundesrepublik Deutschland

Statistical Discrimination Between Alcoholics and Non-alcoholics by Use of Fatty Infiltration, Fatty-Acid Pattern and Enzym-activities of the Human Liver

Summary. We examined the probability to differentiate between alcoholics and non-alcoholics making use of the fatty infiltration, the fatty-acid pattern and the enzym-activities of human liver. To test the discriminative power of these characteristics discriminant function analysis was used. A correct classification seems to be attainable.

Key words: Alcoholism, discriminating analysis of liver — Fatty infiltration of liver, alcoholism.

Zusammenfassung. Die Möglichkeiten mittels Diskriminanzanalyse anhand der Verfettung, des Fettsäuremusters und der Enzymaktivitäten der menschlichen Leber zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern zu differenzieren, werden aufgezeigt. Bei Berücksichtigung aller Merkmale ist eine gute Trennung zu erreichen.

Schlüsselwörter: Alkoholismus, Leberwertdifferenzierung — Leberverfettung, Alkoholismus.

Für die gerichtsmedizinische Begutachtung sind aus forensischer und versicherungsrechtlicher Sicht zuweilen Informationen über die Alkoholkonsumgewohnheiten eines Verstorbenen von wesentlicher Bedeutung. Hierbei steht nicht nur die akute, durch Bestimmung der Alkoholkonzentration am Leichenblut in gewissen Grenzen schätzbare, präfinale Alkoholaufnahme zur Diskussion, sondern in gleichem Maße der langwährende überdurchschnittliche Alkoholkonsum, der nach Prodromal- und kritischer Phase schließlich, der Jellinek'schen Stadieneinteilung folgend, in der chronischen

* Herrn Prof. Dr. G. Dotzauer zum 65. Geburtstag gewidmet

Phase mit organischen Umbauvorgängen endet. Diese organischen Veränderungen – beispielsweise die Leberverfettung – sind jedoch nicht pathognomisch für den Alkoholismus, so daß der Gutachter auf zusätzliche Informationsquellen zurückgreifen muß. Während einerseits die subjektiven Erkundungsmöglichkeiten bei Familienangehörigen bzw. Bekannten in ihrem Wahrheitsgehalt vorsichtig zu werten sind – es werden z. T. bewußt falsche Angaben gemacht –, stehen andererseits objektive Beurteilungen, wie etwa durch Gesundheitsämter bzw. Trinkerheilstätten nur in sehr wenigen Fällen zur Verfügung. So wird man mit einem gewissen Unbehagen den Faktor "chronischer Alkoholismus" in die Überlegungen einbeziehen.

Dieses Unbehagen war Anlaß, in einigen Veröffentlichungen (Ryvarden, 1973; Berghaus, Kurz, Dotzauer, 1975; Käferstein, Berghaus, Detmer, 1976) neben anderen Fragestellungen auch die Abhängigkeit bestimmter Variabler vom Alkoholkonsumverhalten zu berücksichtigen. So untersuchte Ryvarden den Quotienten aus ADH-Aktivitäten bei β -Pyridylcarbinol sowie ADH-Aktivitäten bei Äthanol in Relation zum Alkoholmißbrauch; Käferstein, Berghaus, Detmer wiesen auf Beziehungen zwischen der Enzymaktivität der Leber und dem chronischen Alkoholkonsum hin und Berghaus, Kurz, Dotzauer betrachteten die Verteilung des Fettsäuremusters der Leber und des Unterhautfettes in Abhängigkeit vom Alkoholkonsumverhalten. Während es sich in diesen Arbeiten primär um korrelationsstatistische Untersuchungen zwischen den gemessenen Merkmalen handelte, sollen in der vorliegenden Arbeit die Informationen gezielt im Hinblick auf die Diagnose des chronischen Alkoholismus bewertet werden.

Material und Methode

Von 221 Leichen, die dem Institut für Rechtsmedizin der Universität zu Köln in den Jahren 1972–1974 zugeführt wurden, wurden Leberproben und Unterhautfettgewebe entnommen und für die Untersuchung des Fettsäuremusters bzw. für die Bestimmung der Enzymaktivität und der Verfettung der Leber aufbereitet.

Das Fettsäuremuster – bei der quantitativen Auswertung wurden Laurinsäure (C 12), Myristinsäure (C 14), Palmitinsäure (C 16), Palmitoleinsäure (C 16:1), Stearinsäure (C 18), Ölsäure (C 18:1) und Linolsäure (C 18:2) berücksichtigt – bestimmten wir in 116, die Enzymaktivitäten der Leber bei EtOH pH 8,8 und EtOH pH 10,8 in 161 Fällen.

Zusätzliche Parameter, wie Verfettung der Leber, Blutalkoholkonzentration, Geschlecht, Alter, Alkoholkonsumverhalten, wurden mit den ermittelten Meßwerten auf Lochkarten übertragen, so daß sie für eine maschinelle Auswertung zur Verfügung standen.

Das Alkoholkonsumverhalten konnte auf Grund der eingangs genannten Schwierigkeiten nach der Vorgeschichte nur grob in „Nichtalkoholiker“ bzw. „Alkoholiker“ klassifiziert werden, wobei als Alkoholiker jene Verstorbenen bezeichnet wurden, die der Polizei bzw. dem Gesundheitsamt als solche bekannt waren.

Die angewandten chemischen bzw. chemisch-physikalischen Untersuchungsverfahren sind in den Arbeiten von Berghaus et al. bzw. Käferstein et al. ausführlich dargestellt, so daß auf eine differenzierte Beschreibung verzichtet werden kann.

Die mathematisch-statistische Auswertung bestand in der Anwendung der linearen Diskriminanzanalyse als einem der möglichen statistischen Diagnoseverfahren neben Symptomenlisten, Wahrscheinlichkeitsansätzen, Faktorenanalyse und Konfigurationsfrequenzanalyse.

Die Diskriminanzanalyse, auch Trennverfahren bezeichnet (Linder), wurde von Fisher zur mathematisch-statistischen Trennung relevanter Gruppen konzipiert. Ihre Voraussetzungen, ihre Anwendbarkeit für stetige und kategoriale Merkmale sowie der formale Rechengang sind soweit bekannt, daß unter Hinweis auf die Arbeiten von Fisher, Linder, Kendall und die SPSS-Programmbeschreibung auf eine weitere Erörterung verzichtet werden kann. Für vorliegende Problematik wurde ein schrittweises Vorgehen gewählt, das jeweils diejenige Variable auswählt, welche den kleinsten Mahalanobisabstand zwischen den Gruppen maximiert.

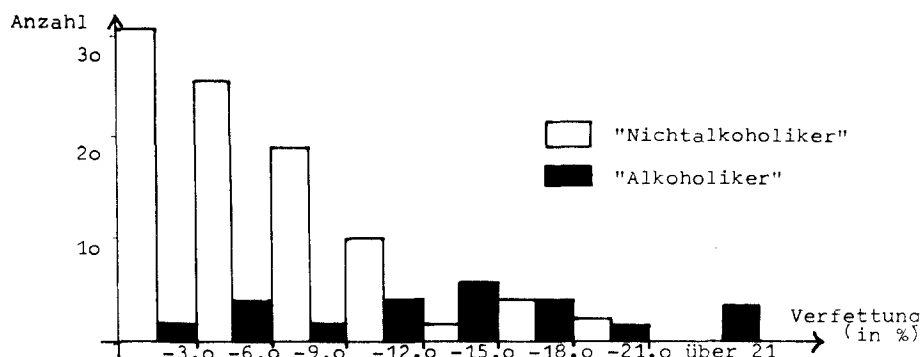


Abb. 1. Verfettung der Leber bei "Alkoholikern" und "Nichtalkoholikern"

Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten sollen einige Möglichkeiten einer objektiven, d. h. meßbaren Differenzierung zwischen „Alkoholikern“ und „Nichtalkoholikern“ aufgezeigt werden. Auf die Wiedergabe der jeweiligen Gesamtheiten, speziell der Alters- und Geschlechtsverteilung, wird zumeist verzichtet, da das Material ausführlich in den Veröffentlichungen von Käferstein et al. und Berghaus et al. dargestellt ist.

a) Verfettung der Leber

Die am häufigsten beschriebenen Folgeerscheinungen des chronischen Alkoholüberkonsums sind die krankhaften Veränderungen der Leber.

Im Gegensatz zur Klinik, die Folgeerkrankungen der Lebercirrhose als eine der typischen Todesursachen der chronischen Alkoholiker sieht, ist die kausal u. U. zum Tode führende schwerste pathologische Veränderung der Leber im gerichtsmedizinischen Untersuchungsgut seltener, da zumeist gewaltsame Todesarten die degenerative Entwicklung unterbrechen und somit eher die verschiedensten Vorstadien, wie etwa ein hoher Verfettungsgrad, zu diagnostizieren sind.

Erhebliche Unterschiede zwischen „Alkoholikern“ und „Nichtalkoholikern“ sind statistisch zunächst in der Verfettung der Leber zu konstatieren:

Bei 19 „Alkoholikern“ errechnet sich die durchschnittliche gesamte veresterte Fettsäure auf Feuchtgewicht mit 13,44 % im Gegensatz zu den „Nichtalkoholikern“, die die erheblich geringere Verfettung von 5,62 % im Durchschnitt aufwiesen. An Hand der Verfettung der Leber allein ist keine sichere Diagnose des chronischen Alkoholüberkonsums möglich. Dies zeigen auch die Minimal- bzw. Maximalwerte der einzelnen Gruppen und somit das Überschneidungsintervall. Während die Verfettung der Leber bei den „Alkoholikern“ zwischen 2,8 % und 32,9 % schwankt, ist das Minimum bei den „Nichtalkoholikern“ 1,3 % und das Maximum 20,6 %.

Dennoch ist – wie die Verteilung der Verfettungswerte in Abbildung 1 veranschaulicht – ein gewisser Hinweis gegeben: Die Verteilung der Verfettung bei „Nichtalkoholikern“ ist – abgesehen von den Werten über 15,0 logarithmisch normal, während sich die Meßwerte für „Alkoholiker“ über die ganze Skala verteilen.

Tabelle 1. Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (s) von Verfettung und Fettsäuremuster bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern

	Alkoholiker		Nichtalkoholiker	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s
Verfettung der Leber	13,44	7,30	5,62	3,96
Fettsäuremuster der Leber				
Laurinsäure	0,11	0,23	0,07	0,37
Myristinsäure	3,71	1,14	2,90	1,55
Palmitinsäure	34,36	5,87	36,85	5,24
Palmitoleinsäure	8,96	2,90	4,17	2,71
Stearinsäure	4,49	1,84	4,75	1,99
Ölsäure	42,65	4,05	44,11	5,68
Linolsäure	5,71	2,49	7,15	3,77
Fettsäuremuster des Unterhautfettes				
Laurinsäure	0,14	0,20	0,46	1,31
Myristinsäure	3,88	1,15	3,55	1,18
Palmitinsäure	29,09	3,53	27,63	3,89
Palmitoleinsäure	7,20	1,76	5,28	2,24
Stearinsäure	3,29	1,45	3,80	1,29
Ölsäure	49,70	3,11	50,34	4,33
Linolsäure	6,75	2,80	9,00	3,76

Quelle: Berghaus et al., DMW 100, 1233–1238, 1975

Tabelle 2. Standardisierte Diskriminanzfunktionskoeffizienten

Leber	Laurinsäure	.04995
	Myristinsäure	-.68082
	Palmitinsäure	-1.36052
	Palmitoleinsäure	-2.34249
	Stearinsäure	-.79740
	Ölsäure	-1.70046
	Linolsäure	-1.19194
Unterhautfett	Laurinsäure	-.45452
	Myristinsäure	-.61792
	Palmitinsäure	-2.30514
	Palmitoleinsäure	-.87750
	Stearinsäure	-.60898
	Ölsäure	-2.22493
	Linolsäure	-1.78515

Die Logarithmierung der Werte bei „Nichtalkoholikern“ führt zu einer Normalverteilung mit Mittelwert 1,52 und Standardabweichung 0,63. Setzt man voraus, daß sich die Verfettungswerte der Lebern in der Gesamtheit aller „Nichtalkoholiker“ mit den gleichen Parametern wie die vorliegende Stichprobe normal verteilen, würde man Verfettungen über 10,3 % lediglich in 10 % der Fälle erwarten, während 73,7 % der „Alkoholikergruppe“ über dieser Grenze liegen.

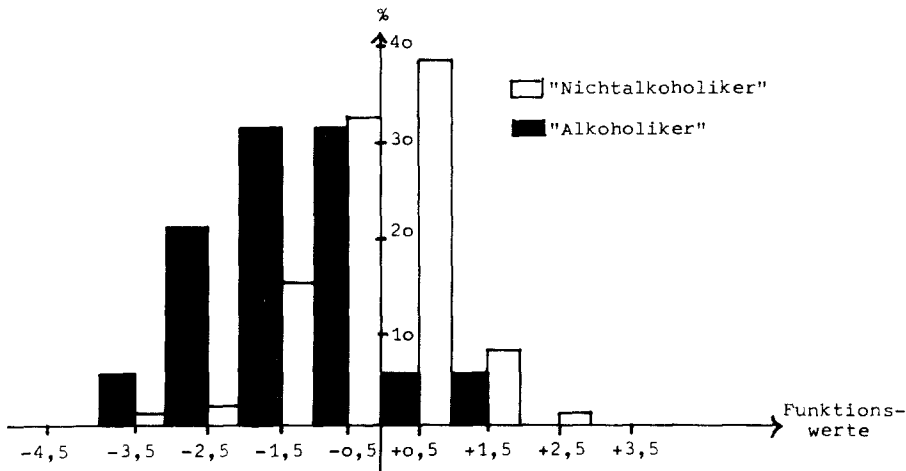


Abb. 2. Diskriminanz funktionswertverteilung bei Berücksichtigung des Fettsäuremusters

b) Fettsäuremuster (FS-Muster)

Neben dem Verfettungsgrad differiert auch das Fettsäuremuster zwischen „Alkoholikern“ und „Nichtalkoholikern“. In Tabelle 1 sind die Verteilungsparameter für das Leber- und Unterhautfettgewebe zusammengestellt.

Überzufällige Unterschiede ($\alpha = 0.001$) zeigen sich im Anteil der Palmitoleinsäure, die bei den „Alkoholikern“ prozentual stärker vertreten ist als bei „Nichtalkoholikern“. Die an Hand der errechneten standardisierten Trennfunktionskoeffizienten (Tabelle 2) gebildeten Funktionswerte zeigen verschiedene Verteilungen: Während der Mittelwert der „Alkoholikergruppe“ bei -1.76 liegt, verteilen sich die Werte der „Nichtalkoholiker“ um den Mittelwert $+0.37$.

Würde man die Trennmarke als Mittel der Gruppenmitten annehmen, also bei -0.71 , so wären mit dieser Trennformel, basierend auf den Fettsäuremustern der Leber und des Unterhautfettes, 15 von 19 „Alkoholikern“ und 82 von 91 „Nichtalkoholikern“ richtig klassifiziert worden, d. h. insgesamt eine Trefferquote von 88,2 %.

c) Enzymaktivität in der Leber

Auch die Aktivitätsänderung des alkoholabbauenden Enzyms Alkoholdehydrogenase (ADH) ist für die Diagnose des chronischen Alkoholismus von Bedeutung. So konnte Ryvarden zeigen, daß bei Alkoholikerlebern die Aktivität der ADH bei β -Pyridylcarbinol zumeist höher oder gleich der bei Äthanol ist, während sich dieses Verhältnis bei den Nichtalkoholikerlebern in der Mehrzahl umkehrt.

Käferstein et al. bemerkten, daß die Enzymaktivitäten in der Leber bei EtOH pH 8,8 und bei EtOH pH 10,8 bei Alkoholikern durchschnittlich niedriger lagen als bei Nichtalkoholikern.

Die mit diesen beiden Variablen an 17 „Alkoholikern“ und 44 „Nichtalkoholikern“ durchgeführte Diskriminanzanalyse ergab die Diskriminanzfunktionskoeffizienten

Tabelle 3. Standardisierte Diskriminanzfunktionskoeffizienten

Units/g Leber	EtOH pH 8,8	-2.39555
	EtOH pH 10,8	-.11962
	Ronicol pH 8,8	1.75506
	Ronicol pH 10,8	-1.13343
	EtOH pH 10,8/ EtOH pH 8,8	-3.22642
	BAK	1.86375
	Verfettung der Leber	1.89031
Leber	Laurinsäure	2.19244
	Myristinsäure	-2.65328
	Palmitinsäure	-5.34104
	Palmitoleinsäure	-4.98003
	Stearinsäure	-1.42299
	Ölsäure	-4.70900
	Linolsäure	-5.12031
Unterhautfett	Laurinsäure	18.04878
	Myristinsäure	9.77694
	Palmitinsäure	38.90730
	Palmitoleinsäure	21.28878
	Stearinsäure	11.98827
	Ölsäure	31.41083
	Linolsäure	31.79747

0,44 für EtOH pH 8,8 und 0,78 für EtOH pH 10,8 und die Gruppenmitte -0,63 für „Alkoholiker“ und 0,24 für „Nichtalkoholiker“. Da die Funktionswerte, speziell der Gruppe der „Nichtalkoholiker“, jedoch sehr stark streuten, waren mit diesem Differenzierungskriterium lediglich 15 von 17 „Alkoholikern“ und 21 von 44 „Nichtalkoholiker“ bei einem Trennwert von -0,19 exakt zu klassifizieren.

d) Verfettung, FS-Muster, Enzymaktivitäten, Blutalkoholkonzentration

Bei 26 der insgesamt 221 in die Untersuchung einbezogenen Verstorbenen konnte der *gesamte Variablenvektor* bestimmt und hiermit eine Trennanalyse durchgeführt werden.

Die einzelnen Merkmale sowie die zugehörigen standardisierten Diskriminanzfunktionskoeffizienten sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Funktionswerte mit den Gruppenmittelwerten 4,60 für „Alkoholiker“ und -1,38 für „Nichtalkoholiker“.

Die Verteilungen zeigen, im Gegensatz zu den bisherigen Differenzierungsversuchen, eine deutliche Trennung zwischen „Alkoholikern“ und „Nichtalkoholikern“.

Die Anzahl richtiger Klassifikationen lag bei 100 %, d. h. alle „Alkoholiker“ (6 Fälle) und alle „Nichtalkoholiker“ (20 Fälle) konnten anhand der Trennfunktionswerte richtig diagnostiziert werden.

Diskussion

Bevor die eigenen Ergebnisse kritisch durchleuchtet werden, sei nochmals betont, daß diese Arbeit keine Differenzierung zwischen den Ursachen bestimmter Veränderungen

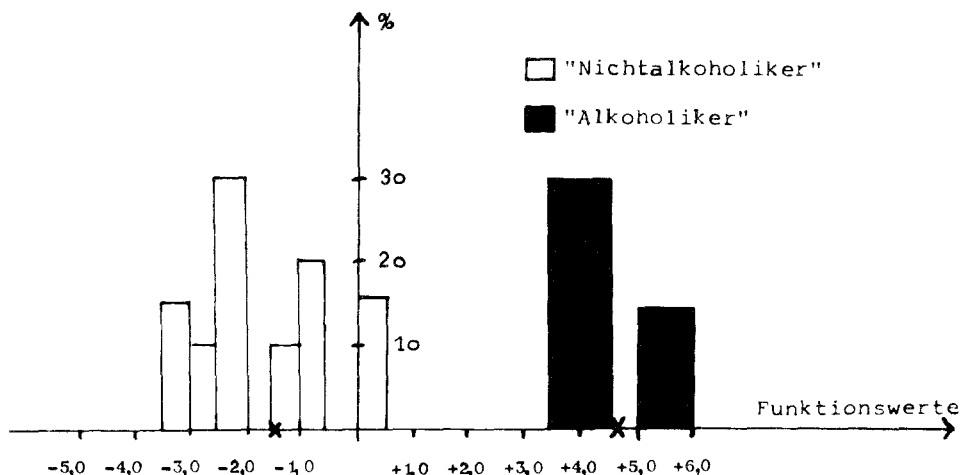


Abb. 3. Diskriminanz funktionswertverteilung bei Berücksichtigung der Verfettung, des Fettsäuremusters, der Enzymaktivitäten und der Blutalkoholkonzentration

der Leber — im klinischen Sinne — zum Ziele hatte, sondern eine Entscheidungshilfe in den Fällen bieten soll, in denen die Kenntnis des Alkoholmißbrauchs von wesentlicher Bedeutung ist. Infolgedessen werden nicht die Ursachen für aufgezeigte Veränderungen ergründet, sondern lediglich die Erfolgsquoten und damit die Differenzierungsgenauigkeit in die Kategorien „Alkoholiker“ und „Nichtalkoholiker“ erörtert.

Weiter sei darauf hingewiesen, daß es sich lediglich um eine Differenzierungshilfe handelt. Eine Anwendung dieser Diskriminanzanalyse kann nur unter Gewichtung aller zum gegebenen Fall vorliegenden Informationen in Frage kommen.

Die notwendigen Voraussetzungen zur Anwendung der linearen Diskriminanzanalyse wurden nicht explizit nachgeprüft, da einerseits eine statistische Absicherung der Resultate — etwa durch Kenngrößen wie Mahalanobis' D, Rao's V etc. — und eine Klassifizierungswahrscheinlichkeitsangabe nicht angestrebt wurden, andererseits Wahrscheinlichkeitsansätze als Diagnoseverfahren schon wegen des geringen Umfangs der Stichproben bei gleichzeitig großer Zahl von Variablen nicht in Betracht kamen.

Das Optimierungsverfahren — geringe Streuung bei gleichzeitig maximaler Differenz der Gruppenmittelwerte — zeigt jedoch auch bei fehlenden Voraussetzungen, wie in der Literatur belegt, in Abhängigkeit von der Datenkonstellation gute Ergebnisse.

Die vorgelegten Untersuchungen zeigen zunächst, daß neben der Verfettung der Leber auch das Fettsäuremuster der Leber und des Unterhautfettes sowie die Enzymaktivitäten der Leber zur Differenzierung zwischen chronischem Alkoholüberkonsum und normalem Alkoholgenuß herangezogen werden können.

Da sich die Trennanalysen auf verschiedene Stichproben beziehen, ist ein Vergleich der Erfolgsquoten nur bedingt möglich, auch wenn die Trennmarken jeweils gleich gewählt wurden. Festzuhalten ist, daß eine Differenzierung mit dem Fettsäuremuster der Leber und des Unterhautfettes ein besseres Ergebnis zeigte als eine Trennung nach Verfettungswerten. Klar ist weiterhin, daß eine Erhöhung der Variablenzahl eine Verbesserung der Trefferquote zur Folge hat, so daß bei Berücksichtigung aller Variablen in allen Fällen die richtige Diagnose getroffen wurde.

Trotz dieser, nicht mehr zu steigernden, Trefferquoten wird man die Diagnosemöglichkeit des chronischen Alkoholismus noch als unvollkommen bezeichnen müssen. Die zur theoretischen Erörterung eingesetzten Mitteln der Gruppenmittel als Trennmarken sind zwar bei Normalverteilungen mit gleicher Varianz und gleichen Verlusten bei Fehlklassifikationen als optimal zu bezeichnen, bei Verletzung dieser Voraussetzungen jedoch als relativ willkürlich anzusehen. So zeigt die Trennung an Hand des Fettsäuremusters einen noch großen Überschneidungsbereich der zu diagnostizierenden Gruppen, während eine Einbeziehung aller berücksichtigten Merkmale (Abb. 3) bereits der Idealvorstellung differenter Verteilungen näherkommt.

Eine Verbesserung der Resultate wird dann erreichbar sein, wenn sowohl der Stichprobenumfang der Alkoholikergruppe erhöht, als auch die Klassifikationssicherheit in den beiden Gruppen verbessert wird. Die Entscheidung: „Chronischer Alkoholismus“ ist zwar auf Grund der gewählten Kriterien sicher, andererseits die Zuordnung in die Gruppe der „Nichtalkoholiker“ mit Unsicherheiten verbunden, da lediglich auf Grund nicht vorhandener Anzeichen für chronischen Alkoholüberkonsum geurteilt werden konnte.

Trotz vorhandener Mängel ist neben den Aussagen der Angehörigen und den Berichten der Gesundheitsämter und Heilstätten in Form der Diskriminanzanalyse an Hand der Verfettung, des Fettsäuremusters, der Enzymaktivitäten der Leber und des Fettsäuremusters des Unterhautfettes eine Entscheidungshilfe bereitgestellt, die eine Differenzierung zwischen chronischem Alkoholismus und normalem Alkoholkonsum erlaubt.

Literatur

- Berghaus, G., Kurz, A., Dotzauer, G.: Vergleich des Fettsäuremusters zwischen menschlichem Fett- und Lebergewebe bei Nichtalkoholikern und Alkoholikern. Dtsch. Med. Wschr. 100, 1233–1238, (1975)
- Fisher, R. A.: The use of multiple measurements in taxonomic problems. Ann. Eugen. 7, 179–188 (1936)
- Fisher, R. A.: The statistical utilisation of multiple measurement. Ann. Eugen. 8, 376–386 (1938)
- Käferstein, H., Berghaus, G., Detmer, J.: „Normale“ und „atypische“ Alkoholdehydrogenase – Einflussfaktoren auf die Enzymaktivitäten der Leber. Blutalkohol 13, 144–155 (1976)
- Kendall, M. G.: A course in multivariate analysis, 5 Aufl. London: Griffin 1972
- Linder, A.: Statistische Methoden, 3. Aufl. Basel: Birkhäuser 1960
- Ryvarden, G.: Hinweise für chronischen Alkoholismus bei plötzlichem Tod am Arbeitsplatz. Arbeits-, Sozial-, Präventivmedizin 8, 210–212 (1973)
- Spss 2nd Edition, New York: Mc Graw-Hill 1975

Eingegangen am 9. Juni 1978