

Risikofaktoren der Arteriosklerose. Unterschiedliche Profile – unterschiedliche Mechanismen?

D. Seidel

Institut für Klinische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Risk factors of arteriosclerosis. differing in profiles and function?

Summary: Up to the present more than 250 factors have been discussed as being risk factors for arteriosclerosis. Yet only a very few pathogenetic mechanisms have actually been proven to be causative in maintaining or complicating the disease.

Experimental research in atherosclerosis reflects on a history of approximately 80 years, starting with the remarkable discovery by Windaus in 1912, who for the first time described that in atherosclerotic material 30 times more cholesterol is found as compared to healthy material. Today, due to an enormous quantity of experimental, biochemical, cellular and molecular biological data it is clear that the cholesterol of an atherosclerotic plaque is not being built at the location of deposit but rather derives from circulating plasmalipoproteins, especially from the LDL and IDL particles. Predisposition requires exceeding a threshold concentration of approximately 100 mg/dl cholesterol in plasma and its biological modification.

In atherogenesis essentially five cell types are involved: the endothelium, the thrombocytes, the monocyte/macrophage system, the smooth muscle cells of the intima, and the T-lymphocytes. As a consequence of a rather complicated interaction of lipoproteins with these cells changes of the endothelium are initiated which eventually lead to lipid deposition. From early clusters, the so-called fatty streaks, and under unfavorable circumstances and unlimited growth atherosclerotic plaques may develop with the inherent danger of rupture and thrombotic occlusion. The vulnerability respectively the resistance of the arterial wall towards hypercholesterolemia is influenced by other so-called primary risk factors such as hypertension, cigarette smoking, diabetes mellitus, and hyperfibrinogenemia. Further factors such as the metabolic syndrome, excess body weight, stress, nutritional faults, and more attribute to the risk, probably by their influence on lipoprotein metabolism.

There is no doubt that atherosclerotic research, especially of the past 20 years, has enlarged our knowledge about the mechanisms of atherogenesis considerably. However, despite of this, we still have areas of research that require clarification. This concerns especially the elements that reduce growth of atherosclerotic plaques, or impose resistance of the vessel wall towards hypercholesterolemia. No doubt, most people who suffer from severe hypercholesterolemia will develop premature coronary sclerosis, but it is also a medical experience that there are many people who despite high levels of plasma cholesterol and even attaining other risk factors can reach high age in healthy condition of their coronary vessels.

It is to be hoped that basic and clinical research in the future may enable us to learn more about factors defying atherogenesis.

Key words: Atherogenesis – risk factors of arteriosclerosis – lipoprotein, cellular interaction – endothel – LDL cholesterol – Lp(a) – fibrinogen – cigarette smoking – hypertension – familial disposition to atherogenesis

Zusammenfassung: In der Literatur sind bisher über 250 Risikofaktoren, einzeln oder in Kombination, diskutiert worden. Für nur wenige von diesen gibt es aber gesicherte pathogenetische Mechanismen, die eine Atherosklerose bewirken, unterhalten, beschleunigen oder komplizieren.

Die experimentelle Atheroskleroseforschung hat eine ca. 80jährige Geschichte, die mit einer bemerkenswerten Entdeckung von Windaus im Jahre 1912 begann. Er beschrieb als erster, daß sich in einem atherosklerotischen Plaque im Vergleich zu gesundem Arterienewebe ca. 30 mal mehr Cholesterin nachweisen läßt. Heute wissen wir, aufgrund ei-

ner großen Anzahl experimentell biochemischer, zell- und neuerdings molekularbiologischer Daten, daß das Cholesterin eines atherosklerotischen Plaques nicht an Ort und Stelle gebildet wird, sondern aus zirkulierenden Plasmalipoproteinen, bevorzugt aus LDL und IDL stammt. Hierzu scheint das Überschreiten eines Schwellenwertes von näherungsweise 100 mg/dl Cholesterin im Plasma und eine biologische Modifikation notwendig zu sein.

An der Atherogenese sind im wesentlichen fünf Zelltypen beteiligt: das Endothel, die Thrombozyten, das Monozyten/Makrophagen-System, die glatten Muskelzellen der Gefäßwand und die T-Lymphozyten. In einem überaus komplizierten und bisher nur teilweise verstandenen Wechselspiel von Lipoproteinen und Noxen, die auf das Endothel einwirken, mit allen an der Atherogenese beteiligten Zellen kommt es – nach initialen Veränderungen am Endothel – unter Wirkung vieler Mediatoren zur charakteristischen Lipidspeicherung. Aus den Frühformen, den „fatty streaks“, kann bei ungünstigem Verlauf und ungebremstem Wachstum ein atherosklerotischer Plaque mit der Gefahr der Ruptur und einem thrombotischen Verschuß entstehen. Die Vulnerabilität, bzw. Resistenz der Arterienwand gegenüber der Hypercholesterinämie wird durch andere primäre Risikofaktoren wie Hypertonus, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus und die Hyperfibrinogenämie beeinflusst. Andere Risikofaktoren wie das metabolische Syndrom, Übergewicht, Streß, Fehlernährung u.a. mehr, wirken wahrscheinlich indirekt über ihren Einfluß auf die Regulation des Lipoproteinstoffwechsels.

Es gibt nicht den geringsten Zweifel darüber, daß die Ergebnisse der Atheroskleroseforschung – gerade der letzten zwanzig Jahre – unseren Kenntnisstand über die Mechanismen der Atherogenese erheblich erweitert haben. Dennoch gibt es heute noch Kenntnislücken, die insbesondere jene Faktoren betreffen, die das Wachstum eines atherosklerotischen Plaques zu bremsen in der Lage sind, bzw. eine Resistenz der Gefäßwand gegenüber der Hypercholesterinämie zu bewirken. So kann es keinen Zweifel daran geben, daß zwar die meisten Menschen, die an einer schweren Hypercholesterinämie leiden, auch eine frühzeitige Koronarsklerose entwickeln. Es ist aber auch eine ärztliche Erfahrung, daß es viele Menschen gibt, die trotz hoher Plasmacholesterinwerte, auch in Kombination mit anderen Risikofaktoren, bei gesunden Koronargefäßen ein hohes Alter erreichen können.

Durch eine intelligente Grundlagen- und klinische Forschung sollte es uns gelingen, neben den atherogenen auch die der Atherogenese trotzbenden Faktoren zu erkennen, um im individuellen Falle die korrekte ärztliche Strategie der Prävention und Therapie fundierter ableiten zu können.

Schlüsselwörter: Atherogenese – Risikofaktoren der Arteriosklerose – Lipoprotein: zelluläre Interaktion – Endothel – LDL-Cholesterin – Lp(a) – Fibrinogen – Zigarettenrauchen – Hypertonie – familiäre Disposition zur Atherogenese

Einführung

Fast alles, was gemessen werden kann, wurde auch schon als Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßerkrankungen betitelt, von Viren über Trauerzustände bis hin zu Metallen. So finden sich in der Literatur über 250 sogenannte „Risikofaktoren“, aber nur für relativ wenige kennt man gesicherte pathogenetische Mechanismen, die eine Atherosklerose bewirken, unterhalten oder komplizieren.

Die Atherosklerose ist ein proliferativer Prozeß der Gefäßwandzellen, der unter Bildung von Schaumzellen und einer spezifischen Matrix zur Plaquebildung mit der Gefahr des thrombotischen Verschlusses führt. Der Prozeß ist kompliziert, und sein Verlauf wird durch eine Vielzahl von Faktoren, die z.T. synergistisch wirken, bestimmt. Das Überschreiten einer Schwellenkonzentration von 100 mg/dl an Cholesterin in der LDL-, IDL-Dichteklasse der Plasmalipoproteine und eine Störung der Endothelfunktion sind Voraussetzungen für die Atherogenese (vgl. Schema in Abb. 1).

Vor genau 80 Jahren entdeckte Windaus in Freiburg als erster (5), daß es in einem atherosklerotischen Plaque zu einer enormen Speicherung von Cholesterinestern kommt. Gut 15 Jahre später beschrieb der norwegische Arzt Karl Müller als erster die familiäre Hypercholesterinämie (4), die durch eine Verbindung von Xanthomen mit hohem Blutcholesterin und einer ausgeprägten Koronarsklerose gekennzeichnet ist. Die

alleinige Ursache dieser schweren Erkrankung ist ein defekter LDL-Rezeptor, der zu einer massiven Erhöhung des LDL-Cholesterins im Blut der Patienten führt. Es gibt heute nicht mehr den geringsten Zweifel daran, daß das Cholesterin eines atherosklerotischen Plaques eben aus diesen Low Density Lipoproteinen stammt und der Risikofaktor LDL-Cholesterin der einzige ist, der für sich allein zur Atherosklerose, besonders zur frühzeitigen Koronarsklerose führt. Klinische, zellbiologische und biochemische Daten bis hin zur molekularbiologischen Ebene haben gezeigt, daß die wesentlichen und stärksten Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes mellitus und Zigarettenrauchen eine sehr ähnliche Störung der Funktion und der Struktur des Endothels bewirken (2) und sich entsprechend gegenseitig in ihrer Wirkung potenzieren.

Die Ergebnisse der experimentellen und klinischen Atheroskleroseforschung – gerade in den letzten 20 Jahren – haben unseren Kenntnisstand über die Mechanismen der Atherogenese ganz erheblich erweitert. Dennoch gibt es heute Kenntnislücken, die insbesondere jene Faktoren betreffen, die das Wachstum eines atherosklerotischen Plaques zu bremsen bzw. eine Resistenz der Gefäßwand gegenüber der Hypercholesterinämie zu bewirken in der Lage sind. Dieser Aspekt verdient in der zukünftigen Forschung eine hohe Priorität.

Im folgenden sollen neben dem Endothel als dem „Schaltorgan“ und dem LDL als dem „ursächlichen Substrat“ der Atherosklerose die wesentlichsten Risikofaktoren: Hyperfibrinogenämie, Tabakrauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus und familiäre Disposition soweit wie möglich einzeln abgehandelt werden. Die meisten anderen Risikofaktoren wie Übergewicht, körperliche Inaktivität, Disstress, Alter und Geschlecht wirken vornehmlich indirekt über ihren Einfluß auf die Regulation des Lipoproteinstoffwechsels bzw. auf die anderen primären Risikofaktoren.

Das Endothel

Das intakte Endothel bildet die biologisch wirksame Barriere zwischen Gefäßlumen und Gefäßwand. Das Endothel ist ein regulatorisches Organ, das die Hämostase, die Kontraktilität und die zelluläre Proliferation der Blutgefäße reguliert. Eine Verletzung des Endothels stört dessen regulative Wirkung mit der klinischen Folge eines Vasospasmus, einer Thrombusbildung und einer Atherosklerose bzw. Restenose nach Intervention.

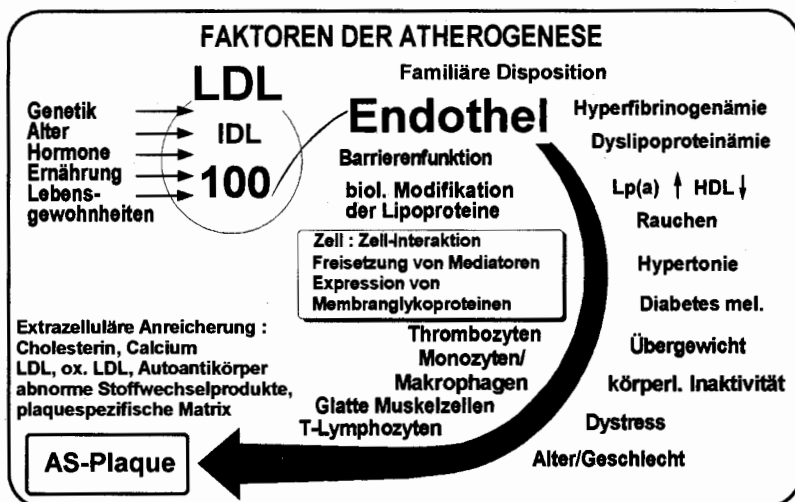
Die Hämostaseeigenschaften beinhalten die Aufrechterhaltung einer nichtadhäsiven luminalen Oberfläche durch ein ausgewogenes Gleichgewicht der Prostaglandine (Prostazyklin und Thromboxan), der antithrombotischen, der antikoagulatorischen und der fibrinolytischen Aktivität. Bezüglich der Antithrombose spielt die Synthese von t-PA, AT-3, von Thrombin und Faktor X eine Rolle. Die antikoagulatorische Aktivität des Endothels ist geknüpft an Protein C und Protein S und an die Regulation der Bindung von Thrombin an Thrombomodulin.

Die Endothelzellen regulieren die Kontraktilität der glatten Muskelzellen und somit den Tonus der Arterienwand durch die Konvertierung von Angiotensin 1 in Angiotensin 2, durch die Inaktivierung von Bradykinin, Adrenalin, Seroto-

nin und ADP, durch die Sekretion vasodilatatorischer Substanzen des Endothels wie Prostazyklin, Endothel Derived Relaxing Factor (EDRF), bzw. seines Gegenspielers, des Endothelins, das neben einer Vasokonstriktion auch zur Erhöhung des intrazellulären Kalziumgehaltes der glatten Muskelzelle führt. Die Verletzung des Endothels führt zur Freisetzung einer großen Anzahl Mediatoren, von chemotaktisch wirksamen Substanzen, von Adhäsionsmolekülen, zur Freisetzung des Von Willebrand-Faktors, zur Expression von zahlreichen Wachstumsfaktoren und somit in der Folge zur Adhäsion von Thrombozyten, Leukozyten, vor allem von Monozyten und Lymphozyten und zur Immigration glatter Muskelzellen aus der Media in die Intima mit allen Zeichen einer massiven Proliferation und teilweise verbunden mit Funktionsänderungen der angesiedelten Zellen.

LDL-Cholesterin

Low Density Lipoproteine (LDL) wirken zytotoxisch auf das Endothel, mit der Induktion, aber auch Hemmung von Zellmediatoren. Sie aktivieren Thrombozyten, Monozyten und glatte Muskelzellen. Die Thrombozytenaktivierung führt zur gesteigerten Thrombozytenaggregation, zu einer erhöhten Stimulation durch Thrombin und zu einem gestörten Prostaglandingleichgewicht. LDL beeinflusst den Vasotonus durch eine Hemmung von Endothel Derived Relaxing Factor (EDRF) bei gleichzeitiger Verstärkung der Endothelinproduktion. LDL stimuliert die Synthese und Freisetzung von PDGF an nahezu allen getesteten Zellen, eine Wirkung, der besonders nach Endothelverletzung zusammen mit der Bildung von Von Willebrand-Faktor pathophysiologisch Bedeutung zukommt. Nach biologischer Modifikation (Oxydation) wird es vermehrt durch Makrophagen und glatte Muskelzellen aufgenommen und führt dort zur Cholesterinspeicherung. Es wirkt als Antigen zur Bildung von Autoantikörpern;



sich bildende Komplexe werden durch den FC-Rezeptor der Makrophagen aufgenommen. Ox-LDL entwickelt eine chemotaktische Wirkung auf zirkulierende Monozyten und führt zur Immobilisation von Gewebsmakrophagen. Es führt zur Expression von Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM 1) an Monozyten und Endothelzellen, an letzteren induziert es auch die Synthese von IL 1- α , IL 4, TNF- α und Interferon-gamma.

Lp(a)

Das Lp(a) ist ein dem LDL sehr ähnlich strukturiertes Lipoprotein, das im Unterschied zu LDL eine, über Disulfidbrücken gebundene, zweite Eiweißkomponente (Apo a) enthält, die dem Plasminogen homolog ist. 40 % der Gesamt-Plasmaspiegel können durch einen genetisch regulierten Größenpolymorphismus erklärt werden. Die Isoformen beeinflussen die Syntheserate, nicht aber die FCR des Lp(a). Eine weitere Regulation scheint über das Apo A IV-Gen und das Wachstumshormon stattzufinden. Die (a)-Komponente hemmt die Apo B-vermittelte LDL-Rezeptoraufnahme und führt zu einer Inhibition und Modulation des Plasminogens durch Kompetition an dessen Rezeptor des Endothels. Eine Lysinbindungsstelle am Kringel 4 des Apo(a) ist verantwortlich für die Bindung der Partikel an Fibrin und Tetranektin, woraus sich seine Affinität zur extrazellulären Matrix ableitet.

Lp(a) konnte in atherosklerotischen Plaques ohne Beziehung zur Lp(a)-Plasmakonzentration nachgewiesen werden. Es ist ein unabhängiger KHK-Prädiktor, besonders ein Risikofaktor für den akuten Myokardinfarkt in der jüngeren Bevölkerungsgruppe und bei gleichzeitig erhöhtem LDL. Bei über 60jährigen Menschen scheint Lp(a) seinen prädiktiven Wert zu verlieren.

Hyperfibrinogenämie

Fibrinogen und seine Spaltprodukte haben als postulierter Risikofaktor sowohl in der klinischen Forschung als auch in der Klinik in den letzten 10 Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. Fibrinogen führt zu einer Steigerung der Plasma- und Blutviskosität und provoziert die Adhäsion von Erythrozyten und Thrombozyten an das Endothel. Es ist in einer Schlüsselfunktion an der Thrombozytenaggregation und der Erythrozytenaggregation beteiligt. Es entwickelt eine starke prokoagulatorische Aktivität der Monozyten und Makrophagen und ist zentral an der Thrombusbildung beteiligt.

Erhöhte Fibrinogenkonzentrationen bewirken eine Permeabilitätsstörung des Endothels und erhöhen den Vasotonus. Fibrinogen und seine Spaltprodukte können als Wachstumsfaktoren verstanden werden. Sie steigern die Pinozytose und die DNA-Synthese des Endothels, sie führen zu Zellwachstum, zu Zellmigration und Kollagensynthese glatter Muskelzellen. Ebenso wurde eine konzentrationsabhängige Steigerung der Angiogenese für Fibrinogen nachgewiesen.

Tabakrauchen

Starkes Zigarettenrauchen kann zum Endothelzelltod und damit zu einem gesteigerten transendothelialen Transport von Makromolekülen sowie von Zellen führen (LDL, Fibrinogen, Monozyten, Lymphozyten). Neben der Aufhebung der Endothelbarrierefunktion beruhen die pathogenetisch wirksamen Mechanismen des Zigarettenrauchens hauptsächlich auf einer proaggregatorischen Wirkung der Thrombozyten, mit Verkürzung ihrer Überlebenszeit, und der Katecholaminwirkung mit Vasokonstriktion. Darüberhinaus steigert Zigarettenrauchen schnell und nachhaltig die Fibrinogenkonzentration im Blut, hat aber einen geringeren Einfluß auf die Konzentration der Blutlipide. Die Oxydation zirkulierender Plasmalipoproteine hingegen und ein gesteigerter Verbrauch von Antioxydantien durch Zigarettenrauch ist bewiesen. Das Tabakrauchen beeinflusst den Prostaglandinstoffwechsel zu Ungunsten des Prostaglandin/Thromboxan-Verhältnisses, es erhöht die Zahl der Erythrozyten, steigert die Viskosität und den Hämatokrit. Im individuellen Falle scheint das durch Rauchen bedingte Risiko von der Stärke der Gegenspieler der Aggregation, der Thrombose und der Vasokonstriktion abzuhängen.

Die Krankenhausmortalität und Reinfarktrate nach Myokardinfarkt ist bei Nichtrauchern geringer als bei Rauchern; im Ranking für kardiovaskuläre Risikofaktoren verliert Zigarettenrauchen im multivariaten Modell nach Einbringung von Fibrinogen seine Signifikanz (GRIPS, Framingham Studie) (1, 3). Beides spricht dafür, daß das Zigarettenrauchen weniger für die Atherogenese als für das Zustandekommen des thrombotischen Verschlusses, besonders der Koronargefäße, von Bedeutung ist.

Hypertension

Die Hypertonie induziert eine scherkraftabhängige Störung und Verletzung des Endothels mit nachfolgender Proliferation vaskulärer Zellen. Sie beeinflusst die Membraneigenschaften von Lymphozyten, Thrombozyten, Makrophagen, Erythrozyten und der Endothelzellen. Dieses führt zur Beeinflussung der Elektrolyt-Transportsysteme, der Ionenkanäle oder Pumpen für Natrium, Kalium und Kalzium dieser Zellen. Die erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration bei der Hypertension bewirkt zumindest teilweise die Expression von Wachstumsfaktoren und Vasokonstriktoren in der Arterienwand (epidermal Growth Factor, Insulin Growth Factor 1 und 2, saurer basischer Fibroblasten Growth Factor, Thrombozyten Growth Factor β -1 (TGF- β 1)) und beider Ketten des PDGF. TGF- β 1 ist ein potenter Chemoattraktant für Makrophagen und stimuliert die Synthese von Kollagen, Elastin, Fibronectinen und Proteinglykanen in der Gefäßwand als Ausdruck einer strukturellen Adaptation der Gefäßwand an den erhöhten Druck. Bei der Hypertonie reagieren die glatten Muskelzellen empfindlicher als normal gegenüber Adrenalin, Serotonin, Proteinkinase, C-Aktivatoren und Endothelin, was insgesamt zu einer Steigerung des Gefäßtonus führt.

Diabetes mellitus

Nicht die Hyperinsulinämie, sondern die Insulinresistenz gilt als primärer Risikofaktor für frühzeitige Gefäßerkrankungen. Die Verbindung vom Diabetes zur Hypertonie liegt wohl in der Hyperinsulinämie, auch unabhängig vom Körpergewicht des Patienten. Insulin ist der hauptsächliche Regulator der Homöostase der Lipoproteinklasse (Sf 12–60), also der triglyzerid- und cholesterinreichen Lipoproteine. Es reguliert sowohl deren Synthese als auch deren Klärrate.

Hyperinsulinismus führt zur gesteigerten Oxydierbarkeit und nicht enzymatischen Glykosilierung von Lipoproteinen und vermittelt den Scavenger Pathway dieser Partikel. Insulin fördert die extrazelluläre Speicherung von LDL in der Gefäßwand, stimuliert die Synthese von Wachstumsfaktoren in Makrophagen und glatten Muskelzellen, es steigert deren Proliferation und wirkt selbst als Wachstumsfaktor auf viele Zelltypen. Insulin stimuliert das sympathische Nervensystem, den transmembranösen Elektrolyttransport und bewirkt einen vermehrten Einstrom von Kalzium in Zellen. Die Verbindung zwischen Insulinresistenz und Hypertonie ist im sympathorenenalen System gegeben; in der Verbindung des sympathischen Nervensystems mit der Homöostase der Katecholamine. ACE-Hemmer können über ihre sympathorenale Hemmung auch die Insulinresistenz der Gewebe und Zellen verbessern. Der Diabetes mellitus unterhält die Progression einer Atherosklerose, initiiert allein eine solche aber nicht. Insbesondere ist eine koronare Herzerkrankung selten bei diabetischen Patienten ohne andere Risikofaktoren.

Familiäre Disposition

Man rechnet, daß sich ca. 70 % des tatsächlichen KHK-Risikos aus den bisher bekannten Risikofaktorprofilen ableiten lassen. Für die verbleibende Unsicherheit scheint die genetische Disposition unter Umständen in Form einer Atheroskleroseresistenz von Bedeutung zu sein. Es ist eine ärztliche Erfahrung, daß es viele Menschen gibt, die trotz hoher Plasma-cholesterinwerte auch in Kombination mit anderen Risikofaktoren bei gesunden Koronargefäßen ein hohes Alter erreichen können. Klinische Beobachtungen und einige experimentelle Daten weisen auf familiäre Gänge möglicher Schutzfaktoren hin. Beim Menschen scheint eine Reduktion des Cholesterinestertransportproteins und in der Folge eine starke Erhöhung des HDL-Cholesterins mit einer qualitativen Änderung des Reversed Cholesterol Transport Komplexes zumindest mittelgradig erhöhte LDL-Cholesterinwerte kompensieren zu können. In Tiermodellen (Maus, Kaninchen und Tauben) hat sich die Genexpression der Lipoproteinlipase in bestimmten Zellklassen, insbesondere in Makrophagen, als Diskriminator erwiesen. Dieses Enzym ist

nicht nur ein Bindeglied von β -VLDL an Heparinsulfat und damit an die extrazelluläre Matrix, sondern ist auch ein Kofaktor des Scavenger Rezeptors, zumindest für einige Lipoproteine. Bei atheroskleroseresistenten Tauben konnte ein gesteigerter Cholesterinefflux aus Makrophagen im Vergleich zu Normaltieren ermittelt werden. Es ist nicht unplausibel, daß solche Befunde auch beim Menschen im Sinne einer Resistenz wirksam sein können.

Ohne jeden Zweifel ist es der Grundlagen- und der Klinischen Forschung besonders der letzten 20 Jahre gelungen, wesentliche zellbiologische Mechanismen der Atherogenese einzeln und im Zusammenhang zu erkennen, was dazu geführt hat, plausible und sehr erfolgreiche therapeutische Strategien zu entwickeln. Nicht nur im Tiermodell, sondern auch beim Menschen kann man durch gezielte Intervention atherosklerotische Plaques zur Rückbildung zwingen.

Durch die Kenntnis und das Anerkennen unseres heutigen Wissensstandes, durch eine intelligente Grundlagen- und Klinische Forschung in der Zukunft und durch eine angemessene, auf die Individualität ausgerichtete ärztliche Strategie zur Prävention und Therapie der Atherosklerose sollte es uns gelingen, die nach wie vor zu belastend hohe Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in unserer Bevölkerung drastisch zu senken.

Literatur

1. Cremer P, Nagel D, Labrot B, Muche R, Elster H, Mann D, Seidel D (1991) Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS). Springer, Berlin, Heidelberg, New York
2. Dzau VJ (1990) Atherosclerosis and Hypertension: Mechanisms and Interrelationships. *J Cardiovasc Pharmacol*, Vol 15 (Suppl 5) pp S59–S64
3. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ (1987) Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J*, April, 1987, pp 1006–1010
4. Müller C (1938) Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Medica Scandinavica*, Suppl 89: 75–84
5. Windaus A (1910) Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 67: 174–176

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. D. Seidel
Institut für Klinische Chemie
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
D-81366 München