

**Aus der Medizinischen Kernklinik und Poliklinik des  
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf**

**Direktor Prof. Dr. med. Heiner Greten**

**Homocystein und Ox-LDL-Antikörper als  
mögliche Marker für die Atherosklerose**

**Eine Untersuchung an 200 Blutspendern in Hamburg**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin**

**dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von**

**Lars Pohlmeier**

**Aus der Freien und Hansestadt Bremen**

**Hamburg, 2000**

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am 12.Dez. 2000

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches  
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. U. Beisiegel

Koreferent: Prof. Dr. H. Greten

# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. EINLEITUNG</b>	S. 2
1.1. Atherosklerose - ein Überblick	S. 2
1.2. Bedeutung der Blutfette	S. 4
1.3. Lipoproteine, Apolipoproteine und Triglyzeride	S. 5
1.4. Oxidierte Low Density Lipoproteine	S. 10
1.5. Homocystein	S. 15
1.6. Ziel der Arbeit	S. 21
<b>2. METHODIK</b>	S. 22
2.1. Auswahl des Untersuchungs-Kollektives	S. 22
2.2. Kriterien für die Blutspende	S. 23
2.3. Verarbeitung der Blutproben	S. 24
2.4. Bestimmung der Ox-LDL-Antikörper im Serum	S. 24
2.5. Homocystein-Messung	S. 26
2.6. Apo-Lipoprotein-, Lipoprotein- und Triglyzeridbestimmung	S. 27
2.7. Statistische Methodik	S. 28
<b>3. ERGEBNISSE</b>	S. 29
3.1. Homocystein	S. 30
3.2. Ox-LDL-Antikörper	S. 35
3.3. Apo-Lipoproteine, Lipoproteine und Triglyzeride	S. 41
<b>4. DISKUSSION</b>	S. 58
4.1. Homocystein	S. 59
4.2. Oxidierte Low Density Lipoproteine (Ox-LDL)	S. 62
4.3. Apo-Lipoproteine, Lipoproteine und Triglyzeride	S. 64
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	S. 68
<b>6. ANHANG</b>	S. 69
<b>7. LITERATURHINWEISE</b>	S. 96
<b>8. DANKSAGUNG</b>	S. 107
<b>9. LEBENSLAUF</b>	S. 108
<b>10. ERKLÄRUNG</b>	S. 109

# **1. EINLEITUNG**

## **1.1. Atherosklerose - ein Überblick**

Die Atherosklerose ist die häufigste und wichtigste krankhafte Veränderung der Arterienwände [1]. Die Arterien verhärten, verdicken, verlieren an Elastizität, und ihr Lumen verengt sich. Dieser Krankheitsprozess wird als Atheromatose bezeichnet [2]. Die koronare Herzerkrankung als wichtigste Folgeerkrankung ist die häufigste Todesursache bei Männern über 45 und Frauen über 65 in ganz Europa [3, 4]. Befallen sind dabei vor allem große und mittelgroße Arterien, darunter besonders die Aorta (Hauptschlagader), die Koronarien (Herzgefäße), die Karotiden (Halsschlagadern), Mesenterial-, Iliakal- und Femoralarterien sowie Hirnarterien, die aus der Arteria vertebralis und der Arteria carotis interna hervorgehen. Die Erkrankung beschränkt sich damit fast ausschließlich auf Arterien, die hohen Blutdruckwerten im systemischen Kreislauf ausgesetzt sind. Kaum betroffen sind Lungenarterien im Niederdruckkreislauf der Lunge sowie Venen. Die klinisch bedeutendste und am häufigsten letale Manifestation der Atherosklerose betrifft das arterielle Gefäßsystem des Herzens: Die koronare Herzkrankheit (KHK) [5]. Zu den schwerwiegendsten Folgen für die Betroffenen zählen neben dem Herzinfarkt die Schlaganfälle.

Bereits im Jugendalter lassen sich Lipidansammlungen in der Intima von Arterienwänden nachweisen [6]. Ob und wie stark sich im weiteren Verlauf des Lebens eine Atherosklerose entwickelt, hängt von einer Vielzahl unterschiedlicher Risikofaktoren ab. Denn keineswegs ist die Atherosklerose eine degenerative und unvermeidliche Erkrankung, wie lange geglaubt wurde. Vielmehr entsteht sie durch einen langsam fortschreitenden chronischen Entzündungsprozess, der dann zu einer Thrombose führt [7]. Konsens besteht über wesentliche Risikofaktoren. Dazu zählen die Dyslipoproteinämie, die Hypertonie, das Rauchen sowie der Diabetes mellitus [1].

Viele der bekannten Risikofaktoren lassen sich durch Umstellung der Lebensgewohnheiten positiv beeinflussen. Dazu zählt, sich anders zu ernähren, sich mehr zu bewegen

und das Zigarettenrauchen aufzugeben. Nicht beeinflussen lassen sich hingegen genetische Faktoren. So verteilen sich vermutlich aufgrund polygen bedingter genetischer Disposition die Cholesterinwerte bei gleich exponierten Personen unterschiedlich [8]. Auch Geschlecht und Alter entscheiden über das KHK-Risiko. Männer haben ein weit höheres Risiko als Frauen. Bereits bei Männern zwischen 35 und 44 Jahren ist die KHK eine der häufigsten Todesursachen. Bei ansonsten gleich hohen Risikowerten erkranken Frauen - mit Ausnahme von Diabetikerinnen - insgesamt seltener an der koronaren Herzkrankheit [6]. Heute ist bekannt: Treten mehrere Risikofaktoren zugleich auf, können sie sich in ihrer schädlichen Wirkung sogar potenzieren. Dies wurde bisher am genauesten am Beispiel der koronaren Herzerkrankung erforscht [9] .

Wichtig für den Beginn atherosklerotischer Läsionen sind Monozyten, die aus dem Blutkreislauf vermehrt in die Intima einwandern. Grund dafür könnte bei erhöhtem Cholesterinspiegel im Blut ein höherer Gehalt an Lipoproteinen sein, die auf Monozyten chemotakisch wirken. In Tieruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei einer Hypercholesterinämie vermehrt Schaumzellen gebildet werden, die unter der Gefäßwand eingelagert werden. Epidemiologische Studien haben den Zusammenhang von hohen Cholesterin-Werten im Blut und dem Ausmaß atherosklerotischer Läsionen bestätigt. Andere Hypothesen gehen davon aus, dass in der Initialphase der Atherosklerose zunächst Blutplättchen und Fibrin auf der Intima abgelagert werden.

Wenn die Intima vermehrt einreißt und vermehrt Lipide eingelagert werden oder sich thrombotisches Material wiederholt abgelagert, kommt es langfristig zu Symptomen, die letztlich zur koronaren Herzkrankheit (KHK), peripheren Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten oder zerebrovaskulären Erkrankungen führen.

Viele verschiedene Mechanismen sind am Fortschreiten der Atherosklerose beteiligt. So fördert LDL-Cholesterin vermutlich die Thrombosebildung, weil es die Plättchenfunktion ungünstig beeinflusst. Auch wurden bereits Zusammenhänge zwischen Ernährung und Plättchenfunktion beschrieben. Raucher haben signifikant höhere Fibrinogenkonzentrationen als Nichtraucher.

## **1.2. Bedeutung der Blutfette**

Erhöhte Blutfette gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit [9]. Triglyzeriden wurden dabei lange Zeit nur eine untergeordnete Bedeutung beigemessen. Heute aber gibt es Hinweise darauf, dass die Stoffwechselmechanismen in solch enger Weise verzahnt sind, dass auch Störungen im Triglyzeridmetabolismus atherogen wirken [10]. Zum einen können triglyzeridreiche Lipoproteine zu Atherosklerose führen und andererseits können Störungen im Triglyzeridmetabolismus HDL-Konzentrationen senken und LDL-Konzentrationen erhöhen [9]. Zudem erhöhen Triglyzeride die Zahl der Gerinnungsfaktoren und senken die fibrinolytischen Aktivitäten. Damit steigt, dies zeigt unter anderem auch die Münsteraner PROCAM-Studie, mit den Triglyzeridwerten bei gleichzeitig hohen LDL-Werten und niedrigen HDL-Werten das KHK-Risiko weiter an [11].

Ohne Zweifel überragende Bedeutung bei der Entstehung von Atherosklerose kommt dabei dem Cholesterin zu, einem Lipid aus der Klasse der Steroide. Cholesterin kommt bei den Menschen in fast allen Organen und Flüssigkeiten vor [12]. Es ist ein lebensnotwendiger Bestandteil bei Mensch und Tier, denn es dient unter anderem zum Aufbau der Zellmembranen und zur Bildung von Steroidhormonen. 1 Gramm Cholesterin pro Tag wird vom Körper selbst produziert. Dies ist in allen Körperzellen möglich und wird vom Schrittmacherenzym 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase gesteuert. Die endogene Synthese wird dann nötig, wenn über die Nahrung nicht genug Cholesterin aufgenommen wird. Etwa 0,5 Gramm Cholesterin werden pro Tag mit der Nahrung aufgenommen, wovon 40 Prozent über den Darm absorbiert werden. Eliminiert wird Cholesterin vorzugsweise durch Metabolisierung in der Leber und anschließende Ausscheidung von 0,6 Gramm Cholesterin pro Tag mit dem Stuhl. Etwa 0,4 Gramm Cholesterin können im Dünndarm rückresorbiert werden. Dies wird als enterohepatischer Kreislauf bezeichnet [13]. In der Framingham-Studie, einer prospektiven Kohortenstudie, wurde gezeigt, dass sich das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit mit steigendem Gesamtcholesterin-Wert erhöht. Ein Schwellenwert konnte dabei nicht ermittelt werden. Bei jedem gegebenen Cholesterinwert hängt das Risiko von weiteren Faktoren ab. Dazu zählt auch das Geschlecht, denn Frauen haben ein niedrigeres Risiko für eine KHK [14, 15]. Ein guter prädiktiver Wert wird dem Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin zugeschrieben, dessen Quotient

3,5 nicht überschreiten sollte [16]. Dieses Verhältnis erwies sich als wichtigster Einzelprädiktor für die koronare Herzkrankheit.

Cholesterin ist wasserunlöslich und muss daher im Blut wie andere Fette auch von speziellen Transportproteinen transportiert werden, den Lipoproteinen. Ihr Stoffwechsel wird nachfolgend kurz dargestellt.

### **1.3. Lipoproteine, Apo-Lipoproteine und Triglyzeride**

Plasmalipoproteine sind hochkomplexe wasserlösliche Komplexe aus Lipiden (Cholesterin, Triglyzeriden, Phospholipiden) und einem oder mehreren spezifischen Proteinen, den sogenannten Apolipoproteinen [17]. Die Lipoproteine werden entsprechend ihrer Dichte in fünf Hauptklassen mit verschiedenen Unterklassen eingeteilt. Die Hauptklassen sind Chylomikronen, VLDL (Very Low Density Lipoprotein), IDL (Intermediate Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein) sowie HDL (High Density Lipoprotein). Alle haben ihren Ursprung entweder im Darm oder in der Leber. Die Fettstruktur der Lipoproteine kann sich von Mensch zu Mensch erheblich unterscheiden. Ernährung, Funktionstüchtigkeit am Fettstoffwechsel beteiligter Enzyme, Rezeptoren und Liganden nehmen darauf Einfluss [18].

Wichtige Funktionen nimmt bei den Lipoproteinen der Proteinanteil ein, die Apolipoproteine. Apolipoproteine sind die Voraussetzung, um Lipide aus Zellen zu sezernieren und aufzunehmen. Nach Alaupovic [19] gelten als Apolipoproteine Proteine oder Polypeptide, die bereits am Ort ihrer Synthese mit Lipiden beladen werden. Sie stabilisieren die Lipidemulsionen und regeln den Transport dieser Lipide. Zusätzlich übernehmen sie andere Aufgaben, zum Beispiel indem sie Enzyme aktivieren. Schädlich sind Apolipoproteine, wenn sie Ablagerungen in atherosklerotische Plaques bewirken.

Apolipoproteine, die auf gleichen Lipoproteinpartikeln vorhanden sind und trotz immunhistochemischer Unterschiede als metabolische Einheiten aufgefasst werden können, werden in die Klassen A, B, C etc. eingeteilt. Apo A sind in höchster Konzentration in HDL zu finden, Apo B ist das Hauptprotein der LDL (als Apo B 100), kommt aber auch im Lp(a) vor. Hier soll auch das Apo E genannt werden, das mit Apo B vergesellschaftet ist, aber auch in HDL vorkommt. Der im Blut zirkulierende Pool an Apo E

stammt allerdings primär aus der Leber. Er tritt in mehreren Isoformen auf, dem ein genetischer Polymorphismus zugrunde liegt. Es lassen sich drei homozygote (E2/2, E3/3, E4/4) und drei heterozygote Phänotypen (2/3, 4/2, 3/4) unterscheiden. Dieser Polymorphismus beeinflusst den Abbau der Remnants und hat Einfluss auf die LDL-Cholesterin-Konzentration im Blut. So ist beispielsweise das Apo E-2-Allel mit erniedrigten LDL-Cholesterinwerten vergesellschaftet [20]. Apo E-2 (E2/2) bindet schlecht an LDL-Rezeptoren und an Chylomikronen-Remnant-Rezeptoren. Als Folge steigt die Konzentration der Remnants im Blut an, während die Konzentration der LDL eher niedrig ist. Dem Apo-E-2-Allel wird deshalb im allgemeinen ein kardioprotektiver Effekt zugeschrieben [21]. Das Apo-E-4-Allel (4/4) hat hingegen einen umgekehrten Effekt. Es ist mit hohem LDL-Cholesterin assoziiert. Auch Apo B ist hierbei erhöht. 4-8 Prozent der Varianz von Cholesterinspiegeln werden derzeit auf den Apo E-Polymorphismus zurückgeführt. Unklar ist aber, ob das individuelle kardiovaskuläre Risiko gleichermaßen vom Apo-E-Polymorphismus abhängt [22]. Jüngste Untersuchungen stellen auch erhöhte Triglyzerid-Konzentrationen in einen Zusammenhang mit für E4-/E-4-Homozygote aber - wenn auch gemildert - für E3-/E-4-Heterozygote [23]. Die mit stets mehr als 50 Prozent in diversen internationalen Untersuchungen vorgefundene weitaus häufigste Form allerdings ist die Kombination E-3/E-3. Sie stellt den „Normalfall“ dar. Insgesamt sind heute mindestens 15 nicht identische Lipoproteine bekannt, die in 10 Klassen (A-J) eingeteilt werden [21]. Die Einteilung der Apolipoproteine hat viel zum Verständnis des Lipoproteinmetabolismus beigetragen. Allerdings ist eine Zuordnung von Apolipoproteinen zu Lipoproteinen nicht einfach und ganz eindeutig, da Apolipoproteine ausgetauscht oder transferiert werden können.

Die Chylomikronen sind die größten Lipoproteine. Sie entstehen, wenn in den Darmzellen Triglyzeride verestern und dann mit dem Apolipoprotein B-48 verbunden werden, dem entscheidenden Strukturprotein der Chylomikronen. Andere Proteine, Phospholipide und Cholesterin werden ebenfalls angehängt. Sie transportieren Lipide von der Darmschleimhaut über den Ductus Thoracicus in den großen Blutkreislauf. Vom Enzym Lipoproteinlipase werden die Chylomikronen im Blut abgebaut, indem der Triglyzerid-Anteil im Kern gespalten wird. Im weiteren Verlauf der Lipolyse nehmen Chylomikronen Apo E aus HDL auf und geben im Gegenzug dazu überschüssige Phospholipide und Apoproteine (A-1, A-IV und C) als sogenannte „surface remnants“ an HDL ab. Übrig



bleiben Chylomikronen-Remnants, die relativ reich an Cholesterin und Apo-E sind. Diese Remnants werden innerhalb von Minuten von der Leber aufgenommen.

In der Leber werden exogene Lipide für diverse Stoffwechsel-Vorgänge gebraucht. Ein Stoffwechsel-Weg ist der Aufbau von Very Low Density Lipoproteinen (VLDL), also Lipoproteine geringer Dichte. Diese Lipoproteine werden neben anderen Apoproteinen charakteristisch mit Apolipoprotein B-100 aufgebaut. Einmal in den Blutstrom abgegeben, wird VLDL von Lipoproteinlipasen hydrolysiert [18]. Es entstehen Intermediate Density Lipoprotein (IDL), die unter anderem Apolipoprotein E enthalten. Ein erheblicher Teil der IDL wird zu LDL katabolisiert.

**Die wichtigsten Lipoprotein-Klassen mit Hauptapoproteinen und Hauptfunktionen (zitiert nach Beisiegel [18] )**

Lipoprotein	Hauptprotein	Funktion
Chylomikronen	B-48, A-1, A IV, E, C	Transport exogener Triglyzeride
Chylomikronen remnants (CR)	B-48, E	Transport von exogenem Cholesterin
VLDL-Cholesterin	B-100, E, A-1, C	Transport endogener Triglyzeride
IDL-Cholesterin	B-100, E	Transport endogenen Cholesterins
LDL-Cholesterin	B-100	Cholesterin-Transport zu allen Geweben
HDL-Cholesterin	A-1, A-II	Reverser Cholesterin Transport

LDL ist zentral verantwortlich für den Cholesterin-Transport. LDL transportiert Cholesterin in periphere Gewebe und reguliert dort zugleich die De-novo-Synthese von Cholesterin [24]. Die Aufnahme des LDL-Cholesterins in die Zelle geschieht rezeptorvermittelt. Goldstein und Brown [25] haben 1973 diese Mechanismen beschrieben und gezeigt, dass Funktionsstörungen am Oberflächenrezeptor für LDL zur Hypercholesterinämie führen. Dieser Rezeptor, aufgrund seiner Bindungsfähigkeit auch Apo B-, -E-Rezeptor genannt, ist einer der am besten charakterisierten Rezeptoren überhaupt [21]. Heute ist klar: Je höher die LDL-Konzentration im Blut ist, desto stärker steigt das Risiko für eine Atherosklerose. Die Proteinkomponente von LDL ist dabei das Apolipoprotein B-100 [26]. Apo B-100 kommt neben der LDL auch in VLDL vor. Es gilt heute als bewiesen, dass die Resorption von Lipiden aus der Nahrung ohne Apo B unmöglich ist. Ist die Synthese von LDL erhöht oder ist der Katabolismus von LDL oder VLDL verringert, steigt mit steigenden Konzentrationen dieser Lipoproteine auch das Risiko für eine KHK.

Zirkulieren LDL zu lange im Blutkreislauf, zum Beispiel weil die LDL-Rezeptoren gesättigt sind und LDL nicht mehr ausreichend binden können, werden die Proteinanteile chemisch modifiziert [21]. Sie verlieren ihre Bindungsfähigkeit an LDL-

chemisch modifiziert [21]. Sie verlieren ihre Bindungsfähigkeit an LDL-Rezeptoren. Eine andere Rezeptor-Klasse, die „Straßenkehrer“- oder Scavenger-Rezeptoren, die in Makrophagen, Kupfferschen Sternzellen der Leber und im Endothel gefunden werden, katabolisieren modifizierte LDL. Scavenger-Rezeptoren haben eine wichtige Schutzfunktion für den Organismus, da sie auch andere Proteine aus dem Blutkreislauf entfernen können. Werden über Scavenger-Rezeptoren jedoch zu viele Lipoproteine aufgenommen, fördert dies die Schaumzellbildung und damit die Atherosklerose.

Behandelt werden Hypercholesterinämien heute vorzugsweise mit Ionenaustauschharzen wie Cholestyramin oder mit Statinen. Ionenaustauschharze binden im Darm Gallensäuren und reduzieren die enterale Resorption von Cholesterin. Gleichzeitig werden in der Leber vermehrt neue Gallensäuren produziert, während die Cholesterin-Produktion sinkt. Statine haben einen anderen Wirkungsmechanismus. Sie hemmen spezifisch das Schlüsselenzym der intrazellulären Cholesterin-Synthese, die Hydroxymethylglutaryl-CoenzymA-Reduktase (HMG-Reduktase). Als Folge werden vermehrt LDL-Rezeptoren ausgebildet, die LDL-Cholesterin aus der Blutbahn aufnehmen. Um bis zu 40 Prozent können so Cholesterin-Konzentrationen im Blut gesenkt werden. Werden Ionenaustauschharze und Cholesterin-Synthese-Hemm- kombiniert, kann der Cholesterin-Gehalt um bis zu 50 Prozent abgesenkt werden [27].

Das Lipoprotein(a) wurde erstmals 1963 von Berg als genetische Variante von LDL beschrieben [28]. Er fand heraus, dass von Kaninchen gewonnene Antiseren außer mit LDL noch mit einem anderen Antigen reagierten. Dieses Antigen nannte Berg Lipoprotein(a). Erhöhte LP(a)-Konzentrationen im Blut sind assoziiert mit einem höheren Atherosklerose-Risiko [29].

Lipoprotein Lp(a) besitzt eine große Ähnlichkeit zu LDL, hat vermutlich aber einen von LDL unabhängigen Stoffwechsel [30]. Das Protein ist ein Dimer, bestehend aus einem LDL-Molekül, das über eine Disulfidbrücke an Apo(a) gebunden ist. Lp(a) ist dem Plasminogen sehr ähnlich. Lp(a) kann mit Plasminogen kompetetieren, besitzt allerdings keine proteolytische Aktivität. Lp(a) interagiert somit möglicherweise in der Fibrinolyse, indem es die fibrinolytische Aktivität senkt. Ab einem Schwellenwert von 30mg/dl wird die Verdrängung von Plasminogen von seinem Rezeptor signifikant. Daher gilt dieser Wert als Schwellenwert für ein erhöhtes Atherosklerose-Risiko. Lp(a)

kann aber auch direkt atherogen wirken [31]. So wurde Lp(a) in atherosklerotischen Plaques gefunden. Lp(a) könnte hernach ein Verbindungsglied zwischen Thrombogenese und Atherogenese sein [21].

Amstrong et al. [32] zeigten als erste, dass das Atherosklerose-Risiko dann besonders hoch ist, wenn sowohl die LDL-Werte als auch die Lp(a)-Werte erhöht sind. Ein besonders hohes Risiko für Atherosklerose gibt es bei Menschen die sowohl hohe LDL-Werte als auch hohe Lp(a)-Werte haben.

Anders als bei anderen Lipoproteinen ist die Lp(a)-Konzentration sehr weit gestreut und reicht von unter 1mg/dl bis über 200 mg/dl [31]. Bei Untersuchungen unterschiedlicher Bevölkerungs-Populationen - bei Chinesen, Malaien, Schwarzafrikanern und Kaukasiern - wurden unterschiedliche Verteilungsmuster an Lp(a) ermittelt.

Lp(a) therapeutisch zu senken ist weitaus schwieriger als beim LDL. So sind bisher keine diätetischen Maßnahmen gefunden worden, die die Lp(a)-Konzentration absenken würden. Auch medikamentöse Maßnahmen zeigen ein abweichendes Verhalten von Lp(a) im Vergleich zu LDL. Weder Fibrate noch HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren sind für die medikamentöse Lp(a)-Reduktion geeignet. Die effektivste Maßnahme, um Lp(a) abzusenken, ist die Hochrisikopatienten vorbehaltene LDL-Apherese [31].

Die High Density Lipoproteine (HDL) transportieren etwa 20-30 Prozent des Gesamtcholesterins. Naszierende HDL aus der Leber enthalten Apo A-I, Apo-II und Apo E. HDL intestinalen Ursprungs trägt auch Apo A-IV. HDL reichert sich nicht nur mit Cholesterin sondern auch weiter mit Apo E an und gelangt als „HDL mit ApoE“ (HDL<sub>E</sub>) zurück zur Leber [21]. Der genaue Abbau der HDL ist sehr komplex und nicht im Detail bekannt. Die HDL-Cholesterin-Konzentration im Serum korreliert negativ mit dem KHK-Risiko. Je höher das HDL-Cholesterin, desto geringer das KHK-Risiko. Die Konzentration von HDL, die bei Männern 35 mg/dl und bei Frauen 45 mg/dl nicht unterschreiten sollte, ist einer der wichtigsten der prädiktiven Einzelparameter für eine KHK und daher gilt seine Messung als unverzichtbar, wenn das KHK-Risiko beurteilt werden soll. Dabei ist die HDL-Konzentration altersunabhängig. Niedrige HDL-Konzentrationen sind oft mit anderen Risikofaktoren vergesellschaftet wie Übergewicht, Rauchen, Bewegungsmangel und Hyper-Triglyzeridämie [33].

#### **1.4. Oxidierte Low Density Lipoproteine (Ox-LDL)**

Witztum und Steinberg [34] haben durch in vitro-Untersuchungen Hinweise gefunden, dass LDL zunächst keine atherosklerotischen Effekte an den Gefäßwänden zeigt. Offenbar müssen die Lipide oder aber der Proteinanteil von LDL zunächst oxidiert werden, um die Gefäße zu schädigen. Da oxidierte LDL nicht direkt in der Blutbahn gemessen werden, wird die Bestimmung der Ox-LDL-Autoantikörper gegen Ox-LDL bestimmt [35]. Denn wenn LDL oxidiert wird, führt dies zu einer Reaktion des Immunsystems. Antikörper werden gebildet gegen Epitope oxidierter LDL. So finden sich Antikörper gegen Malondialdehyd- (MDA)-Lysin im Serum von Patienten mit koronarer Herzerkrankung [36, 37]. Diese Autoantikörper gegen Ox-LDL (MDA-modified LDL) können heute bestimmt werden.

In einer Studie an finnischen Männern wurde von Salonen et al. 1992 gezeigt, dass Autoantikörper-Titer gegen MDA-verändertes LDL ein unabhängiger Prädiktor für das Voranschreiten einer koronaren Herzerkrankung sind [38]. Die Arbeitsgruppe verglich den Titer von Autoantikörpern von MDA-veränderten Autoantikörpern mit Autoantikörper-Titern gegen native LDL bei 30 Männern mit koronarer Herzkrankheit im Vergleich mit Herzgesunden. Keine der Gruppen hatten einen spezifischen Antikörper gegen LDL. Salonen et al. Bildeten das Verhältnis von MDL-LDL zu LDL bindenden Autoantikörpern. Die Herzkranken hatten einen erhöhten Anteil an Rauchern, einen höhere Konzentration von Kupfer (das einen Einfluss auf die Oxidation hat, s.u.) und höhere LDL-Cholesterin-Werte. Doch auch nach Bereinigung dieser Variablen blieb ein signifikant höherer Unterschied nachzuweisen.

Nicht bekannt ist bislang, wie die genauen physiologischen Mechanismen für die Oxidation von LDL in vivo sind. Allerdings sind durch in-vitro-Studien verschiedene mögliche Reaktionswege aufgezeigt worden [39]. Diese Oxidation läuft vermutlich vor allem in der extrazellulären Matrix des subendothelialen Raums der Gefäßwände ab [40, 41, 42]. Grund hierfür könnte eine Mikroumgebung sein, in der die wasserlöslichen Antioxidantien des Plasmas weniger Zugang haben und ihre Schutzfunktion nicht erfüllen können [43].

Die oxidative Veränderung der LDL erfolgt vermutlich in zwei Stufen. Die erste führt zunächst nur zu einer geringen Veränderung des Apo-B-Lipoproteins. Die zweite Stufe beginnt, wenn Monozyten an die Gefäßläsionen gelangen, sich dort in Makrophagen umwandeln und ihr Oxidations-Potential freisetzen [40]. Wird LDL stärker oxidiert, verändert sich dadurch die Proteinkomponente so stark, dass der LDL-Rezeptor das veränderte LDL nicht mehr bindet. Es gibt einen Wechsel hin zur Aufnahme durch Scavenger-Rezeptoren und/oder Ox-LDL-Rezeptoren [44, 45, 46]. Die Folge: Die LDL-Aufnahme wird nicht über die klassischen LDL-Rezeptoren der Zelle gesteuert, stattdessen entsteht eine massive Akkumulation von Cholesterin-Estern in Zellen. Solche cholesterinester-gefüllte Zellen werden Schaumzellen genannt, sie sind Bestandteile der *Fatty Streaks* der Arterien.

Welchen relativen Anteil die einzelnen Reaktionswege an der Oxidation haben und ob sie überhaupt in vivo und nicht nur in vitro ablaufen, ist noch unerforscht. Reaktionswege der Oxidation sollten nach Ylä-Herttuala drei Kriterien erfüllen, um für die Oxidation von LDL von Relevanz zu sein [47]:

- Sie sollen LDL in vitro oxidieren.
- Sie sollen inaktiv sein oder nicht vorkommen in der gesunden Intima der Gefäße
- Sie sollen ablaufen oder zumindest vorkommen in atherosklerotischen Läsionen der Gefäßwand.

Dies sind diskutierte Mechanismen der LDL-Oxidation: LDL kann in vitro durch Kulturen glatter Muskelzellen oxidiert werden. Dazu müssen aber mikromolekulare Mengen an Eisen oder Kupfer vorhanden sein. Die Oxidation kann auch ablaufen allein unter Anwesenheit hoher Konzentrationen freier Metallionen. Allerdings ist eher unwahrscheinlich, dass Metallionen auch in vivo ein wichtiger Faktor sind, um eine Atherosklerose im frühen Stadium zu verstärken [39]. Beschrieben sind auch Reaktionen unter Beteiligung der Lipoxygenase, einem Enzym im Zytosol, das ungesättigte Fettsäuren direkt oxygeniert. Dieser Prozess konnte in vitro belegt werden. Es liegt nahe, dass er auch in vivo abläuft.

Es gibt noch eine weitere Möglichkeit, wie LDL oxidiert werden könnte. Diese ist unabhängig von Metallionen oder Lipoxygenase. Vielmehr wird dabei von aktivierten Phagozyten das Häm-Protein Myeloperoxidase ausgeschieden. Die katalytisch aktive Myeloperoxidase ist eine Komponente des atherosklerotisch veränderten Gewebes beim Menschen. Myeloperoxidase ist gemeinsam mit *foamy makrophages* (Schaumzellen) in den zellreichen Regionen von Gefäßschädigungen zu finden [48].

Heinecke et al. haben gezeigt, dass Myeloperoxidase verschiedene reaktive Substanzen generiert, unter anderem Tyrosyl-Radikale [49], die die Peroxidation in LDL-Lipiden fördern. Zudem verbindet Myeloperoxidase Tyrosin zu 0,0'-Dityrosin. Dityrosin lässt sich in hohen Konzentrationen in LDL aus atheromatösen Plaques finden [50], etwa 100 mal höher als in frei im Blut zirkulierenden LDL. Myeloperoxidase ist zudem das einzig bekannte menschliche Enzym, das Hypochlorsäure (HOCl) generiert. Diese Säure ist ein sehr potentes Oxidationsmittel. Sollten also chlorierte Moleküle in atherosklerotisch veränderten Geweben gefunden werden, wäre dies ein starker Hinweis auf einen Einfluss von Myeloperoxidase als Faktor für die Oxidation. Tatsächlich konnte in jüngster Zeit in Studien 3-Chlorotyrosin nachgewiesen werden. In frisch entnommenem Gefäßgewebe war die Konzentration dieser Substanz in LDL von atherosklerotisch verändertem Gewebe 30 mal höher als in zirkulierendem LDL [51]. Im fortgeschrittenen Stadium der Gefäßwandveränderung, in denen vermehrt nekrotische Areale und große Mengen an extrazellulären Lipiden vorhanden sind, könnten auch autoxidative Prozesse ablaufen [62].

Die meisten Studien haben ihren Fokus auf dem schädigenden Potential von Ox-LDL. Tatsächlich aber könnten oxidative Umbauprozesse auch eine schützende Wirkung auf die Zellwand ausüben, um eine pathologische Cholesterin-Ansammlung zu verhindern. Die Oxidation von Lipoproteinen kann also sowohl schaden als auch nutzen [39]. Schützende Eigenschaften werden hier auch HDL zugesprochen. Für HDL wurde eine protektive Wirkung gegen Oxidation durch Metallionen beschrieben [53, 54].

Sind die Gefäße arm an LDL-Antioxidantien, entstehen reaktive Produkte, die das Apolipoprotein B in seiner Struktur verändern können [34, 55]. LDL mit veränderten biologischen Eigenschaften kann durch Scavenger- und andere Rezeptoren für Ox-LDL metabolisiert werden [56]. Ferner führt Glykosylierung [57], Aggregation von Ox-LDL [58] oder Wechselwirkungen mit anderen Makromolekülen wie Phospholipiden, Li-

poproteinlipasen und Proteoglykanen dazu, dass LDL vermehrt in die Gefäßwand aufgenommen wird [59, 60]. So bestehen denn auch die Plaques in den Arterien vor allem aus oxidierten Lipiden [61].

Ob und wie stark LDL oxidiert wird, wird nicht nur von der Menge der Antioxidantien beeinflusst sondern auch vom Aufbau der einzelnen LDL-Partikel. Dazu zählen die unterschiedliche Größe der LDL-Partikel und die unterschiedliche Beladung mit Lipiden. So sind kleine dichte LDL-Partikel empfindlicher für Oxidation, während LDL-Partikel mit einem hohen Anteil an einfach ungesättigten Fettsäuren nicht so leicht oxidiert werden. Offensichtlich ist die Empfindlichkeit von LDL für eine Oxidation in der Bevölkerung bei gleichen Konzentrationen von LDL im Blut sehr unterschiedlich. Hier müssen die einzelnen oxidativen und antioxidativen Mechanismen noch besser erforscht werden. Dazu zählt auch, die entzündungsfördernden und immunologischen Reaktionen besser zu verstehen, die durch Ox-LDL hervorgerufen werden [47].

Was sind die Beweise, dass Ox-LDL in atherosklerotischen Gefäßwandläsionen zu finden ist?

- Isolierte LDL aus atherosklerotischen Gefäßläsionen ähnelt Ox-LDL [62, 63]
- Epitope, charakteristisch für Ox-LDL, sind in atherosklerotischen Läsionen zu finden [37].
- atherosklerotische Läsionen enthalten Immunglobuline, die Ox-LDL erkennen. [64]
- Serum enthält Auto-Antikörper gegen Ox-LDL [37]
- antioxidative Behandlung vermindert die Entstehung von Atherosklerose in Tierexperimenten [65, 66]

Ox-LDL ist keine einheitliche Gruppe von LDL-Partikeln. Vermutlich ist auch der Grad der Oxidation unterschiedlich. Lipid-Peroxidation produziert nicht nur komplett oxidierte LDL sondern auch nur teilweise oxidierte Zwischenstufen. Diese werden als minimal oxidierte LDL (MML) bezeichnet. Im Frühstadium der Oxidation ist das Apo B-Protein noch intakt. Erst bei fortgeschrittener Oxidation wird Apo B verändert. Die biologischen Eigenschaften der einzelnen Oxidations-Stufen sind sehr unterschiedlich [47]. So werden unter MM-LDL verstärkt entzündungsfördernde Zytokine und prothrombotische Faktoren produziert. MM-LDL fördert jedoch nicht die Lipid-Ansammlung in den arteriellen Zellen. Dafür sorgt Ox-LDL über den Scavenger-Rezeptor und andere Re-

zeptoren. Ox-LDL wirkt dabei zytotoxisch für diverse Zelltypen und chemotaktisch für Blut-Monozyten. Es kann den *endothelial cell-derived relaxing factor* inaktivieren [67] und beeinflusst die Transkriptions-Aktivität [68]. Letzteres führt zur Gen-Expression, durch die Proteine entstehen, die zu einer Entzündungsreaktion führen. Diese initiieren die Entstehung von Schaumzellen. Im weiteren Verlauf werden auch Gene aktiviert, die zu einer Kalzifizierung der Gefäßwand führen. An diesen Stellen sind die mechanischen Charakteristika der Gefäßwand soweit verändert, dass Plaques leichter rupturieren und Monozyten verstärkt einwandern können. Das strömende Blut wird den durch die Läsion freigelegten Gewebefaktoren exponiert, eine Thrombose kann entstehen [40].

Ob LDL in nennenswertem Umfang im Blutstrom oder nur subendothelial oxidiert wird, ist nicht bekannt. Zum einen sind Antioxidationsmechanismen höchst aktiv im Plasma und zudem wird Ox-LDL schnell von Kupffer-Zellen und sinusoidalen Endothel-Zellen aufgenommen. Mit sensitiven Untersuchungsmethoden wurde Ox-LDL im Plasma identifiziert. Wahrscheinlich aber ist, dass LDL vor allem im Extrazellulärraum oxidiert wird. Dies geschieht durch lokale Makrophagen und andere Zellen in diesem Raum [47].

Ob die Konzentration an Ox-LDL nun tatsächlich eine prognostische Aussage über das Risiko einer Atherosklerose zulässt, wird in Studien unterschiedlich beurteilt. Die bisherigen Ergebnisse sind insgesamt widersprüchlich.



## **1.5. Homocystein**

Viele Risikofaktoren für die Atherosklerose sind bereits erkannt und beschrieben worden. Dennoch konnten und können nicht alle Erkrankungsfälle mit den bisherigen Risikofaktoren begründet werden. Bereits 1969 entdeckte McCully, dass stark erhöhte Blutkonzentrationen der Aminosäure Homocystein Atherosklerose fördern könnten [69]. Es hat allerdings bis in die jüngste Vergangenheit gedauert, ehe erkannt wurde, dass Homocystein möglicherweise einer der wesentlichen unabhängigen Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen ist. Ein Grund für das erst spät erneut erwachte wissenschaftliche Interesse am Homocystein ist gewesen, dass Kinder mit Homocysteinurie normale Lipoprotein und Cholesterin-Konzentrationen im Blut hatten [70]. In den vergangenen Jahren ist das Forschungsinteresse jedoch angestiegen. Heute gibt es starke Hinweise: Homocysteinämie ist möglicherweise ein unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose [71]. Obwohl Homocysteinämie mit Werten von über 100  $\mu\text{mol/l}$  selten auftritt, lässt sich bei 5 bis 7 Prozent der Bevölkerung eine milde Homocysteinämie mit Werten von über 15  $\mu\text{mol/l}$  feststellen [70, 72].

Die Betroffenen klagen zumeist nicht über Symptome, ehe bei ihnen in der dritten oder vierten Lebensdekade die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung beginnt oder sich bei ihnen arterielle und venöse Thrombosen gehäuft zeigen.

Das Homocystein ist ein schwefelhaltiges Zwischenprodukt im Metabolismus der essentiellen Aminosäure Methionin. Das im Darm aufgenommene Methionin wird zu S-Adenosylmethionin metabolisiert. S-Adenosyl-Methionin wird hydrolysiert zu Adenosin und Homocystein. Etwa 50 Prozent des entstandenen Homocysteins werden irreversibel mit Serin verbunden (Englisch: transulfuration pathway) [73, 74]. Die vitamin-B6-abhängigen Enzyme Cystathionin Beta-Synthase und Cystathionase bilden schließlich Cystein, das letztlich in Schwefel und Wasser gespalten wird, um über den Urin ausgeschieden zu werden. Alternativ zum eben beschriebenen „transulfuration pathway“ kann Homocystein auch remethyliert werden. So kann der Körper seinen Methionin-Spiegel konstant halten. Die Reaktion läuft auf zwei Wegen. Der erste ist abhängig von 5-Methyltetrahydrofolat-Homocystein Methyltransferase. Hier sind Methycobalamin und Methyltetrahydrofolat die wichtigen Co-Faktoren und Co-Substrate für die Reaktion. Auch wird Homocystein zu durch das Enzym Betain-Homocystein-Methyltransferase

remethyliert. Der Metabolismus von Homocystein hängt von einer Reihe von Faktoren ab, darunter Konzentrationen von Vitaminen und Enzymen. Der intrazelluläre Homocystein-Spiegel wird dabei stets in engen Grenzen gehalten. Die Konzentration von Homocystein im Blut lässt indirekt Rückschlüsse auf die Konzentration in den Zellen zu.

Etwa 80 Prozent des Homocysteins im Blut ist an Proteine gebunden [75]. Das freie Homocystein formt entweder Dimere oder bindet an Cystein [73]. Nur ein kleiner Teil zirkuliert als freies Homocystein. Wenn Blut entnommen wird, bindet Homocystein an Proteine, selbst wenn es umgehend eingefroren wird [76]. Das freie Homocystein kann daher variieren, die totale Homocystein-Konzentration bleibt allerdings konstant. Allerdings kann Homocystein aus dem Hämoglobin auswandern, wenn das Blut bei Raumtemperatur steht. Daher sollten Blutproben umgehend eisgekühlt und die Blutbestandteile innerhalb von 2 bis 3 Stunden getrennt werden.

Als normal gelten Homocystein-Werte im Bereich von 5 bis 15  $\mu\text{mol/l}$ . Werte über 15  $\mu\text{mol/l}$  werden als Hyperhomocysteinämie bezeichnet. Kang und Co-Autoren haben Konzentrationen von 15-30  $\mu\text{mol/l}$  als moderate Homocystein-Konzentration bezeichnet, 30  $\mu\text{mol/l}$  bis 100  $\mu\text{mol/l}$  als intermediäre Homocystein-Erhöhung und Werte darüber als schwere Homocysteinämie bezeichnet [71].

Welche Faktoren aber beeinflussen nun den Homocystein-Spiegel und sind verantwortlich für Hyperhomocysteinämie? Typischerweise lassen sich genetische von ernährungsbedingten Ursachen unterscheiden [77]. Nachfolgend werden einzelne Aspekte kurz erläutert:

Genetische Einflüsse: Ein genetisch bedingter Mangel an Cystathion  $\beta$ -Synthase ist die häufigste Ursache Homocysteinurie und schwerer Homocysteinämie. Bei der homozygoten Form kommen Homocystein-Nüchternwerte im Blut von mehr als 400  $\mu\text{mol/l}$  vor [78]. Dies ist allerdings sehr selten (1 von 200.000 Geburten), zeigt aber zum Teil erhebliche klinische Manifestationen wie Kugellinse (Ectopia Lentis), Skelett-Deformitäten, geistige Retardierung, Thromboembolien und schwere, vorzeitige Atherosklerose. Schon 1968 hatten Carey und Kollegen gezeigt, dass die homozygote Form der Homocysteinämie schon im jungen Erwachsenenalter unbehandelt tödlich enden

kann [79]. Patienten mit einem Mangel an N5, N10-Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase, einem Enzym, das an der Vitamin B12-abhängigen Remethylierung von Homocystein zu Methionin beteiligt ist, können ebenfalls unter Homocysteinämie leiden [80]. Diese Patienten haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit einem Cystathion  $\beta$ -Synthase Defekt, da eine effektive Therapie fehlt [81, 82]. Beschrieben sind zudem Mängel an Methionin-Synthase und Funktionsstörungen des Vitamin B12-Stoffwechsels, die die Methionin-Synthase-Aktivität einschränken [71].

Alter: Im Alter erhöht sich der Homocysteinspiegel. Die Gründe dafür sind noch nicht bekannt. Vermutet werden sinkende Konzentrationen an Co-Faktoren für die Enzymreaktionen [73], eine eingeschränkte Nierenfunktion und eine altersabhängige absinkende Aktivität der Cystathionin-Beta-Synthase.

Geschlecht: Männer haben höhere Homocystein-Konzentrationen als Frauen. Nach der Menopause der Frau können Nüchtern-Homocystein-Konzentrationen ansteigen. Die Geschlechtsunterschiede können durch die Effekte von Geschlechtshormonen erklärt werden, können aber auch auf höheren Kreatinin-Werten und der größeren Muskelmasse bei Männern basieren.

Nieren-Funktion: Eine positive Korrelation von Plasma-Homocystein und Serum-Kreatinin ist nachgewiesen. Die Mechanismen liegen allerdings im Dunkeln. Bei chronischer Niereninsuffizienz kann Homocystein um das zwei- bis vierfache erhöht sein.

Ernährung: Untersuchungen an Gesunden haben eine negative Korrelation von Plasma-Homocystein-Werten und Konzentrationen an Vitaminen aus dem B-Komplex, also Vitamin B12, Vitamin B6 und Folat, nachgewiesen. Plasma-Homocystein-Werte können dabei sogar dann erhöht sein, wenn Serum Vitamin-Konzentrationen im unteren Normalbereich liegen [83].

Andere Erkrankungen gehen ebenfalls mit einer Erhöhung von Homocystein im Blut einher. Dazu zählen Psoriasis, leicht erhöht ist Homocystein auch bei Brust-, Ovarial- und Pankreas-Tumoren. Die Ursache hierfür könnte ein veränderter Methionin-Stoffwechsel in Tumorzellen sein, die möglicherweise ihre Fähigkeit verloren haben, Homocystein zu verstoffwechseln [73].

Pharmaka: Plasma-Homocystein wird auch beeinflusst durch diverse Pharmaka. Dazu zählen Methotrexat, Phenytoin [84] oder Theophyllin [85].

Mehr als 20 epidemiologische Studien mit über 2000 Patienten belegen, dass erhöhte Homocystein-Werte das Risiko für Atherosklerose erhöhen [84, 86]. 42 Prozent aller Patienten mit cerebro-vasculären Erkrankungen, 28 Prozent aller Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen und 30 Prozent aller Patienten mit koronarer Herzerkrankung haben erhöhte Homocystein-Werte. Dies ist das Ergebnis einer Untersuchung von Clarke und Kollegen [87]. Sie stellten ein um den Faktor 24 erhöhtes relatives Risiko für eine koronare Herzerkrankung bei Patienten mit Hyperhomocysteinämie gegenüber der Kontrollgruppe fest. In der prospektiven Physicians Health Study wurde ein dreifach erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko für Menschen mit einem um 12 Prozent erhöhten Homocystein-Spiegel ermittelt [88]. In dieser Untersuchung wurden fast 15.000 US-Ärzte ohne bekannte atherosklerotische Vorerkrankungen über fünf Jahre hinweg beobachtet. 7 Prozent der Herzinfarktereignisse im Kollektiv wurden auf den Einfluss von Homocystein zurückgeführt.

Gibt es für Homocystein einen Schwellenwert? Nein, offenbar ist die Beziehung zwischen Homocystein-Werten und dem Atherosklerose-Risiko eher ein abgestuftes Risiko ohne Schwellenwert. Untersuchungen von Karotisstenose-Häufigkeit und Homocystein-Konzentrationen legen nahe, dass bereits Werte von über 11,4  $\mu\text{mol/l}$  Homocystein im Blut mit einem erhöhten Stenose-Risiko verbunden sind - also Werte, die in der Literatur noch als Normalwerte gelten [89]. Ein abgestuftes Risiko ohne Schwellenwert für koronare Herzkrankheit oder cerebrale Ereignisse wurden auch in Studien von Genest et al. [90], Pancharuniti et al. [91] und Perry et al. [92] nachgewiesen.

Homocystein-Konzentrationen von Atherosklerose-Patienten und von Gesunden unterschieden sich signifikant in einer Studie von Graham und Co-Autoren an insgesamt 1650 Patienten und Gesunden. In dieser Studie wurde Homocystein als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose nachgewiesen. Erhöht war das Risiko in dieser Untersuchung bei Patienten, die zudem rauchten und erhöhte Cholesterin-Werte aufwiesen [93].

Einen interessanten Vergleich über die Gefährlichkeit von erhöhten Homocystein- und Cholesterin-Werten zogen Boushey und Kollegen: Ein Anstieg von 5  $\mu\text{mol/l}$  Homocystein erhöhe das Risiko für eine koronare Herzerkrankung um den gleichen Faktor wie um 20 mg/dl erhöhte Cholesterin-Werte [94]. In einer von ihnen durchgeführten Meta-Analyse schätzten sie den Anteil der auf erhöhte Homocystein-Werte zurückzuführenden koronaren Herzerkrankungen auf insgesamt 10 Prozent.

Schon in den 70er Jahren wurden Schädigungsmechanismen durch Homocystein untersucht. Studien an Mensch und Tier haben gezeigt: Durch Homocystein ausgelöste Atherosklerose zeichnet sich vor allem aus durch starke Plättchen-Aggregation und Thromben, die reichlich Plättchen-Material enthalten. Sie entstehen an Gefäßläsionen [95, 96]. Homocystein verändert offenbar die normale antithrombotische Wirkung des Endothels. Es verstärkt die Aktivität von Faktor XII [97] und Faktor V [98] und schwächt die Wirkung von Protein C ab [99]. Homocystein verhindert die Expression von Thrombomodulin [100], führt zu verstärkter Bildung von Gewebefaktor [101] und unterdrückt die Bildung von Heparin-Sulfat im Endothelium [102].

Die exakten Schädigungsmechanismen sind zwar derzeit noch nicht erforscht, allerdings vermehren sich Hinweise darauf, dass Homocystein seine schädliche Wirkung durch oxidative Gefäßschädigungen ausübt [71]. Homocystein wird schnell autooxidiert, wobei hochreaktive Sauerstoff-Verbindungen, darunter Superoxid und Wasserstoffperoxid, freigesetzt werden [103]. Insbesondere Wasserstoffperoxid steht im Verdacht, toxische Wirkung auszuüben.

Doch Homocystein schädigt die Gefäßwände offenbar auch ganz direkt. Homocystein-Thiolacton, ein sehr reaktives Anhydrit und Nebenprodukt der Homocystein-Oxidation, verbindet sich mit Low Density Proteinen. Diese Verbindungen werden von Makrophagen aufgenommen und formen Schaumzellen, die zu atheromatösen Plaques führen [104]. Es bestehen aber Zweifel, ob dieser Effekt nicht nur in vitro sondern auch ausreichend stark in vivo auftritt [71].

In jüngster Vergangenheit konzentrieren sich Forschungsaktivitäten verstärkt auf die Frage, warum Homocystein und andere Risikofaktoren überproportional die Gefahr einer Atherosklerose erhöhen. In Teilen lässt sich dies auf den Einfluss von Homocystein

auf die Fett-Peroxidation zurückführen. Homocystein erhöht die Bildung von atherogenen Oxy-Cholesterinen, verstärkt die Lipid-Peroxidation und erhöht die Oxidations-Rate von LDL in vitro [105]. Diese Beobachtungen führen zu der Hoffnung, dass durch eine antioxidative Therapie homocysteinbedingte oxidative Gefäßschäden vermindert werden können.

Eine wichtige Frage, die ebenfalls noch geklärt werden muss, ist, ob Homocystein oder ein Metabolit oder Co-Faktor verantwortlich sind für die atherothrombotischen Effekte der Homocysteinämie [71].

Eine Therapie gegen Hyperhomocysteinämie muss sich an den Ursachen orientieren. Selhub und Kollegen gehen allerdings davon aus, dass bei 2 Dritteln aller Fälle von Homocysteinämie eine Vitaminmangelernährung die Ursache ist [88]. Entsprechend leisten Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten möglicherweise einen wichtigen therapeutischen Beitrag. Vitamin-Ergänzungen mit Folsäure, Pyridoxin und Vitamin B12 sind effektiv, um den Homocystein-Spiegel zu senken. Genaue minimal effektive Dosen sind noch nicht ermittelt [71]. Bei den meisten Patienten reichen Dosen von 1 bis 5 mg pro Tag, um rasch den Homocystein-Spiegel im Blut abzusenken [106]. Auch Kombinationen der genannten Vitamine führen innerhalb von Wochen zu sinkenden Homocystein-Konzentrationen [107]. Ob sich die Homocystein-Werte aber tatsächlich vollkommen [108] oder nur weitgehend [109] normalisieren und welche Konsequenzen dies für die Parameter der Hämostase hat, wird unterschiedlich beurteilt. Offen ist zugleich, ob durch Vitamin-Substitution Morbidität und Mortalität signifikant gesenkt werden können [71]. Malinow et al. empfehlen jedoch, trotz der derzeit noch fehlenden Beweise, Vitamine hoch zu substituieren. So sollen positive Effekte erzielt werden [110].

## **1.6. Ziel der Arbeit**

Die Atherosklerose, die krankhafte Veränderung der arteriellen Gefäßwände, macht sich oft über lange Zeit nicht mit Beschwerden bemerkbar, vermag dann jedoch zu einem schweren Krankheitsbild oder gar zum Tod zu führen. Heute sind eine Vielzahl von Risikofaktoren bekannt, die zu einer solchen Gefäß-Erkrankung führen können. Rauchen, Übergewicht und Bluthochdruck sind neben erhöhten Blutfettwerten wesentliche Faktoren, die eine Erkrankung begünstigen [111]. Dennoch können bis heute nicht alle Fälle mit den bisher bekannten Risikofaktoren erklärt werden. Zugleich fehlt immer noch das detaillierte Verständnis über die genauen Schädigungsmechanismen.

Schon vor 30 Jahren wurde die Aminosäure Homocystein von McCully verdächtigt, Atherosklerose zu verursachen [69]. Doch erst in jüngster Zeit steht Homocystein wieder im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses. Möglicherweise hat Homocystein eine erhebliche Bedeutung als eigenständiger Risikofaktor für das Entstehen einer Atherosklerose.

Eine ganz andere wissenschaftliche Diskussion hat sich um die Pathomechanismen der Low Density Proteine (LDL) entzündet. LDL ist das Haupttransport-Protein für das Cholesterin und unbestritten in hohen Konzentration schädigend für die Gefäßwände. Eine wesentliche Frage bleibt aber, ob natives LDL daran den entscheidenden Anteil hat, oder aber ob und inwiefern erst eine oxidierte Form von LDL (Ox-LDL) atherogen wirkt.

In dieser Arbeit wurden 200 Blutspenderinnen und Blutspender im Alter von 40 bis 60 Jahren als Kontroll-Kollektiv aus der Bevölkerung Hamburgs auf den Homocystein und den Ox-LDL-Gehalt in ihrem Blut untersucht. Zugleich wurden weitere Blut-Parameter gemessen wie Gesamtcholesterin, High Density Lipoprotein (HDL), Triglyzeride und Low Density Lipoproteine (LDL) sowie die Apoproteine Apo A, und Apo B sowie das Lipoprotein(a).

Eignen sich Messungen von Homocystein und von Ox-LDL-Antikörpern als Marker dafür, Risiko oder Ausmaß einer koronaren Herzerkrankung abzuschätzen? Diese Frage steht im Zentrum dieser Untersuchung.

## **2. METHODIK**

### **2.1. Auswahl des Untersuchungs-Kollektives**

Die Studie wurde im Juli 1998 an der Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt. Die 200 Probandinnen und Probanden wurden anonym über die Blutbank der Abteilung für Transfusionsmedizin rekrutiert. Es handelt sich jeweils um Blutspender aus dem Raum Hamburg. Kriterien für die Auswahl waren ein Alter zwischen 40 und 61 Jahren. Es wurden Informationen über das Geschlecht erhoben und über die Frage, ob die Probanden und Probandinnen rauchten. Als Raucher galt dabei, wer innerhalb der drei Tage vor der Blutentnahme Zigaretten oder Zigarren geraucht hatte. Die Menge des Zigaretten-Konsums wurde nicht erfragt. Weitere Probanden-Daten wurden nicht erhoben. Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Entnahme nicht nüchtern.

Das Patienten-Kollektiv, das als Vergleichs-Kollektiv diente, wurde von cand. med. A-len Jambrecina [112] und cand. med. Ayse Kaya untersucht. Es handelt sich dabei um 280 Patientinnen und Patienten, die zur Koronarangiographie oder zu Perkutanen Trans-luminalen Coronar Angioplastie (PTCA) in der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Klinik am Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 1997 und 1998 ausgewählt. Die Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Erhebung zwischen 40 und 61 Jahren alt. Nicht für alle untersuchten Parameter lagen beim Patienten-Kollektiv Daten vor. Die Zahl schwankte zwischen 88 und 114. Für sie diente das Kollektiv aus dieser Untersuchung als Vergleichsgruppe (Kontrollgruppe).



## **2.2 Kriterien für die Blutspende**

Die Kriterien für die Zulassung zur Blutspende richten sich nach den Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion der Bundesärztekammer. Demnach müssen sich die Blutspender nach ärztlicher Beurteilung in einem gesunden Zustand befinden, der eine Blutspende ohne Bedenken zulässt. Von der Spende ausgeschlossen sind unter anderem Patienten mit chronischen Erkrankungen, darunter alle Formen von Herzerkrankungen. Patienten mit neu diagnostiziertem arteriellem Hypertonus werden von der Spende ein halbes Jahr zurück gestellt und unter der Bedingung eines medikamentös gut eingestellten Hypertonus gegebenenfalls wieder zur Blutspende zugelassen. Der Blutdruck soll systolisch über 100 und unter 180 mmHg liegen, der diastolische Druck soll weniger als 100 mmHg betragen. Die Infektionsanamnese muss leer sein. Bei überstandenen Infektionskrankheiten wird in Abhängigkeit von der Erkrankung eine zeitlich begrenzte Zurückstellung von der Blutspende angeordnet. So muss beispielsweise eine überstandene Hepatitis A-Erkrankung mindestens 2 Jahre zurückliegen. Personen mit Hepatitis B oder C bleiben auch nach überstandener Krankheit von der Spende ausgeschlossen. Nicht zur Blutspende zugelassen sind Personen mit einer HIV-Infektion. Ein weiteres Ausschlusskriterium ist ein insulinpflichtiger Diabetes Mellitus Typ I. Typ II-Diabetiker können zugelassen werden, wenn der Diabetes mit diätetischen Maßnahmen beherrschbar ist. Angestrebt werden Blutzuckerwerte von unter 200 mg/dl. Die Verantwortung hierfür liegt beim Hausarzt. Ein stark erhöhter Body Mass Index (BMI) ist hingegen kein Ausschlusskriterium [113].

Alle zwei Jahre wird eine körperliche Spenderuntersuchung durchgeführt. Hierbei werden unter anderem das Gesamtcholesterin (keine Triglyzeride) bestimmt. Weitere Untersuchungen hinsichtlich des Lipid-Status werden nicht durchgeführt. Bei jeder Blutspende wird der aktuelle Gesundheitszustand per Fragebogen anamnestiziert, der Blutdruck kontrolliert und Fieber gemessen [114].

### **2.3. Verarbeitung der Blutproben**

Nach der Entnahme von jeweils 9 ml Blut in EDTA-Röhrchen wurde das Serum umgehend abzentrifugiert. Die Trennung erfolgte in einer Zentrifuge (Hettich Rolanta/RP) 10 Minuten lang bei 2500 Umdrehung pro Minute, bei denen die Blutproben auf 4 Grad Celsius heruntergekühlt wurden.. Das Serum wurde nachfolgend mit einer Pasteurpipette abgesaugt, in Eppendorf-Küvetten aliquotiert und am Entnahmetag bei minus 20 Grad Celsius eingefroren. Eine Serum-Menge von 700 µl für die Bestimmung der Blutfette Cholesterin, Triglyzeride und HDL-Cholesterin wurde nicht eingefroren, sondern bei 4 Grad Celsius gekühlt. Die Bestimmung von Gesamt-Cholesterin, Triglyzeriden und HDL-Cholesterin wurde in der Regel am selben Tag, in jedem Fall aber innerhalb von 24 Stunden vorgenommen. Die Methoden werden nachfolgend vorgestellt.

### **2.4. Bestimmung der Ox-LDL-Antikörper im Serum**

Mit dem Enzymimmunoassay (BI 20032 oLAB-ELISA von Biomedica, Wien) können Autoantikörper gegen oxidiertes LDL direkt in humanem Serum bestimmt werden. Kupfer-(Cu<sup>++</sup>) oxidiertes LDL ist als Antigen auf 12 Mikrotiterstreifen mit je 8 Wells des Test-Kits beschichtet [115]. An dieses Antigen binden die Ox-LDL-Antikörper aus dem vorverdünnten Serum. Ein mit Peroxidase konjugierter anti-human-IgG-Antikörper aus Kaninchen wird zugegeben und bindet an die humanen Antikörper. Tetramethylbenzidin wird als nicht-toxisches Substrat zugegeben. Die photometrisch messbare Farbentwicklung ist direkt proportional der Antikörper-Konzentration in der Probe.

Zunächst werden die tiefgefrorenen Proben über Eis langsam aufgetaut und der Waschpuffer aus dem ELISA-Set gemäss Anleitung 1:10 mit aqua dest vorverdünnt. Die Reagenzien (Konjugat, Substrat, Stopplösung, Verdünnungspuffer, Standards und Kontrollen) müssen Raumtemperatur aufweisen. Bei der eigentlichen Bestimmung werden dann die Positionen für Leerwert, Standards, Kontrollen und Proben auf dem beiliegenden Protokollblatt mit seinen 96 Feldern eingetragen. Die Mikrotiterstreifen werden entsprechend markiert, zwei Wells bleiben frei für den Leerwert. Je 1000 µl Verdünnungspuffer werden in ein Röhrchen vorgelegt. 20 µl Standard, Kontrolle bzw. Probe werden

zugegeben. Anschließend wird mit einem Vortex-Gerät vorsichtig gemischt. Jetzt können 200 µl Verdünnungspuffer in die Wells für den Leerwert pipettiert werden. In die anderen Wells werden die vorverdünnten 6 Standards Kontrollen und 2 Proben pipettiert. Dieser Arbeitsschritt darf auf keinen Fall länger als 15 Minuten dauern, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. Ist das nicht einzuhalten, muss die Zahl der genutzten Wells entsprechend reduziert werden.

Nach dem Pipettieren werden die Streifen mit Folie luftdicht abgedeckt, vorsichtig geschüttelt und inkubieren anschließend 90 Minuten bei 37 Grad Celsius. Nach dieser Zeit wird die Flüssigkeit abgegossen und die Streifen werden 3 bis 4 Mal mit Waschpuffer gewaschen. Dabei wird die Flüssigkeit im Schwung ausgekippt und anschließend umgedreht gehalten, damit die nachfolgend noch abfließende Flüssigkeit von einem Zellstofftuch aufgesaugt werden kann. Ist das erfolgt, wird 100 µl Konjugat zugesetzt. Das gilt auch für die Leerwert-Wells. Die Streifen werden erneut mit Folie abgedeckt und inkubieren nun 30 Minuten bei Raumtemperatur. Nachfolgend müssen die Streifen wieder mit Waschpuffer gewaschen werden. Im nächsten Schritt wird in alle 96 Wells Substrat pipettiert. Die Streifen müssen nun 15 Minuten im Dunkeln inkubieren. In dieser Zeit läuft die Farbreaktion ab. Nach dieser Zeit wird 50µl Stopplösung in die Wells pipettiert. Die Platte kann nun geschüttelt werden und ist damit messbereit für das Photometer. Beträgt der Messwert einer Probe mehr als 1100mU/ml, muss die Probe zusätzlich 1:10 vorverdünnt und in einem neuen Versuch nochmals gemessen werden. Das Photometer zeigt an, wenn das Ergebnis außerhalb des Messbereiches liegt. Für die anderen Proben errechnet das Gerät die Konzentration, indem es zunächst von allen Proben den Leerwert abzieht. Aus den Standardkurven wird durch ein entsprechendes Computer-Programm eine Eichkurve auf halblogarithmischem Papier erstellt. Die Messwerte der Probe werden anhand dieser Eichkurve errechnet.

Die Bestimmung der Ox-LDL-Antikörper erfolgte als Einfachbestimmung.

## **2.5. Homocystein-Messung:**

Die bei minus 20 Grad Celsius tiefgekühlten Proben wurden aufgetaut und mit einem Vortex durchmischt. Der bei der Untersuchung verwandte IMx Homocystein Assay (ABBOTT) [116] beruht auf dem Prinzip des Fluoreszenzpolarisationsimmunoassays (FPIA) [117, 118]. Auf die Probenkammer-Positionen 1, 2 und 3 des FPIA-Karussells werden jeweils 50 µl der Kontrolllösung (low, middle, high) pipettiert. In die weiteren Probenkammern werden dann manuell ebenfalls mindestens 50 µl Probe in die Probenkammer des FPIA-Karussells pipetiert. Dies muss blasenfrei geschehen. Das FPIA-Karussell wird dann in das IMx-Gerät eingesetzt. Die FPIA-Reagenzienpackung (wird im Kühlschrank bei 4 Grad Celsius aufbewahrt) mit vier Reagenzien wird vorsichtig geschwenkt (mindestens fünfmal wenden). So werden die Reagenzien jeweils gut durchmischt, ohne Blasen zu werfen oder einen Flüssigkeitsfilm zu bilden. Ist das geschehen, werden die Reagenzien in den Heizblock des Imx-Gerätes eingesetzt. Wichtig ist, in der Reihenfolge 1, 2, 3, 4 die Verschlüsse abzunehmen, damit eine Vermischung der Reagenzien miteinander verhindert wird. Nach Abschluss des Versuches sind die Reagenzien in umgekehrter Reihenfolge zu verschließen.

Alle weiteren Untersuchungsschritte werden vom IMx-Gerät selbständig durchgeführt. Dabei wird zunächst der Probe FPIA-Verdünnungspuffer zugesetzt. Das in der Probe enthaltene gebundene Homocystein wird durch Dithiothreitol (DTT) zu freiem Homocystein reduziert. Im nachfolgenden Schritt wird freies Homocystein enzymatisch mit S-Adenosyl-L-Homocystein-Hydrolase zu S-Adenosyl-L-Homocystein umgewandelt. Diese Schritte sind Vorbereitung für die eigentliche Bestimmung der Homocystein-Konzentration. Hierzu wird der Probenlösung Anti-S-Adenosyl-L-Homocystein-Antikörper zugeben. Bei der Messung konkurriert Homocystein aus der Probanden-Serum kompetitiv mit zugesetztem S-Adenosyl-L-Cystein, das an Fluoreszein-Tracer gebunden ist. Je höher die Homocystein-Konzentration im Probanden-Serum ist, desto mehr Tracer bleibt ungebunden. Diesen Unterschied misst das IMx-Gerät, das über polarisiertes Licht ein Fluoreszenzsignal vom Tracer erzeugt. Im Falle hoher Homocystein-Konzentrationen beim Probanden, würde eine Intensitätsabnahme von vertikal polarisiertem Licht verzeichnet. Wird aber mehr Tracer gebunden, entstehen vermehrt große Moleküle, die das polarisierte Licht in seiner Emissionsebene proportional weniger ablenken.

## **2.6. Apo-, Lipoprotein- und Triglyzerid-Bestimmungen**

Bei den Bestimmungen der Lipide ist zu beachten, dass biologische Schwankungen auftreten. Diese betragen für Triglyzeride 20 %, für Gesamt-Cholesterin 15 %, HDL, Cholesterin 10 %, und für das mit der Friedewald-Formel berechnete LDL-Cholesterin 8 % [119].

Bei Untersuchung der Triglyzeride sollte der Proband nüchtern sein. Dies ließ sich bei den untersuchten Probandinnen und Probanden nicht annehmen. Das lag daran, dass die Probanden spontan am Tag der Blutspende ausgewählt wurden.

### **2.6.1. Cholesterin:**

Das Gesamtcholesterin wurde mit der CHOD-Pap-Methode bestimmt [120]. 0,02ml Probenmaterial wurden mit 2 ml Reagenzlösung gemischt und anschließend 10 Minuten bei 20-25 Grad Celsius inkubiert. Die Cholesterin-Ester der Serum-Probe wurde dabei über Cholesterin-Esterasen, Cholesterin-Oxidase und Peroxidase zu 4-(p-Benzochinin-monoimino)-phenazon umgewandelt. Die photometrische Bestimmung im Eppendorf-Photometer erfolgte bei einer Wellenlänge von 546 nm.

Die Konzentration wurde errechnet nach der Formel:  $c = 853 \times \text{Extinktion Probe}$  bei einer Messwellenlänge von 546 nm.

### **2.6.2. HDL-Cholesterin:**

Das HDL-Cholesterin wurde nach der CHOD-PAP-Methode gemessen [121]. Der Probe (200µl) wurden 500 µl Fällungsreagenz zugegeben, die Phosphorwolframsäure und Magnesiumionen enthielt (Boehringer Mannheim HDL-Cholesterin Fällungsreagenz). Diese wurden gemischt, inkubierten anschließend zehn Minuten bei Raumtemperatur und wurden dann 2 Minuten bei 12000 U/min zentrifugiert (Hettich Mikroliter-Zentrifuge). Dadurch präzipitierten die Chylomikronen, das Very Low Density Lipoprotein (VLDL) und Low-Density-Lipoproteine (LDL). Nach dem Zentrifugieren verblieben im Überstand die High-Density-Lipoproteine, deren Cholesterin-Gehalt enzymatisch bestimmt wurde. Dazu wurden 100 µl Überstand mit 100 µl aqua dest. verdünnt und anschließend mit 1 ml Reagenzlösung versetzt (Eppendorf Dilutor Modell

5213). Die Probe wurde gemischt und inkubiert bei 20-25 Grad Celsius nochmals für zehn Minuten, ehe sie bei einer Wellenlänge von 546 nm gemessen wurde.

### **2.6.3. LDL-Cholesterin-Bestimmung:**

Das LDL-Cholesterin wurde mit Hilfe der Friedewald-Formel bestimmt: LDL-Cholesterin [mg/dl]= Gesamt-Cholesterin - (Triglyzeride/5 - HDL-Cholesterin)

### **2.6.4. Apolipoproteine A und B, Lipoprotein(a)**

Die humanen Apolipoproteine A und B sowie Lipoprotein(a) wurden bestimmt mit dem Beckman Array 360 (Beckman Instruments) [122, 123]. Das Array System ist ein computergesteuertes Analysesystem zur quantitativen Bestimmung von Proteinen in menschlichen Körperflüssigkeiten. Die quantitative Bestimmung erfolgte mittels kinetischer Nephelometrie [124]. Gemessen wird bei dieser Methode die Zunahme an Streulicht, das durch in Lösung schwebende Partikel erzeugt wird. Diese Partikel entstehen durch Komplexe von Antigen und Antikörpern. Bis zu 40 Proben können pro Lauf gemessen werden. Dabei können Apo A und Apo B zeitgleich bestimmt werden, LP(a) ist gesondert zu messen.

Bei der LP(a)-Bestimmung müssen die Proben vorbehandelt werden. Dazu werden sie zunächst mit einem Apo-Diluenten vermischt, inkubiert und zentrifugiert. Aus dem Abstand wird dann die zu untersuchende Probe abgenommen und in die Plastik-Kammer des Arrays pipettiert.

## **2.7. Statistische Methodik**

Die statistischen Berechnungen wurden durchgeführt mit dem Rangsummentest, dem Mann-Whitney U-Test. Die Korrelationen wurden errechnet über den Spearman Rangkorrelationskoeffizienten. Die Rechnungen wurden durchgeführt mit dem Computerprogramm Statistika (Version 5).

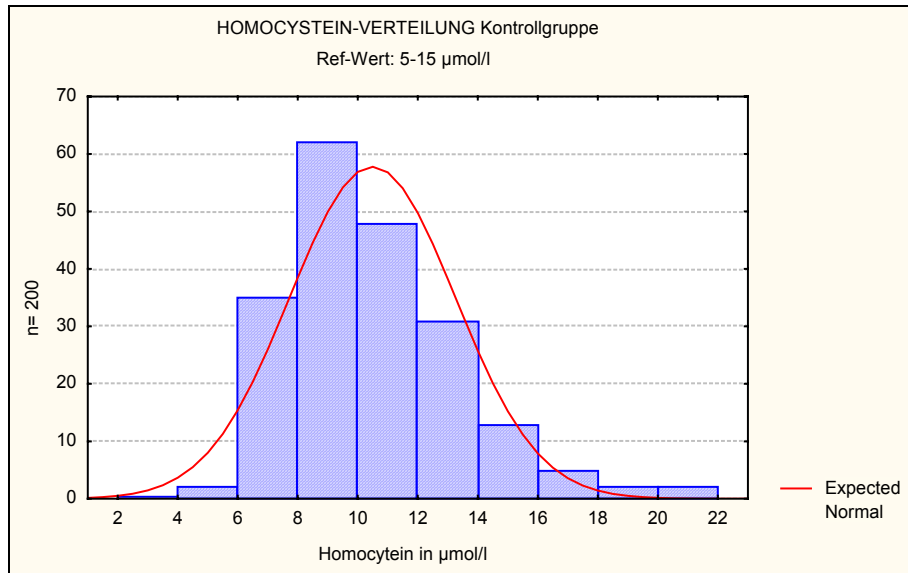
## **3. ERGEBNISSE**

### **3.1. Vorbemerkung**

Zentrale Bedeutung für diese Arbeit hat die Untersuchung des Homocysteins und der Ox-LDL-Antikörper. In der nachfolgenden Darstellung werden zunächst die Ergebnisse der Homocystein-Messungen (3.1.) und der Ox-LDL-Antikörper-Messungen (3.2.) dargestellt, gefolgt von den Ergebnissen der Lipid-Untersuchung (3.3.). In den Tabellen und Abbildungen wird aufgrund der Verteilung der gemessenen Daten auf Anraten von Prof. Dr. Jürgen Berger, Abteilung für medizinische Datenverarbeitung am UKE, einheitlich für alle untersuchten Parameter der Median dargestellt. Eine Übersicht über die Mittelwerte für alle Parameter findet sich im Anhang auf Seite 75 und 76.

Bei der graphischen Darstellung sind zur besseren Übersichtlichkeit zum Teil nicht alle Werte aufgetragen. Der Grund sind einige wenige extrem hohe Werte. In Fällen, in denen der Maximalwert aus der graphischen Darstellung herausfällt, ist er gesondert genannt.

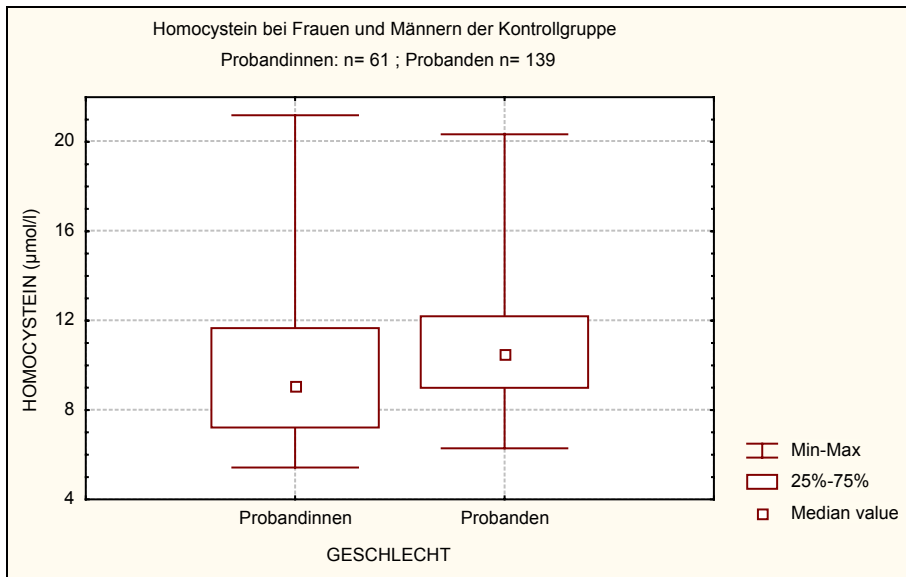
### 3.1. Homocystein



**Abbildung 1: Die Verteilung der Homocystein-Werte (Kontrolle).**

Abbildung 1 zeigt die Verteilung von Homocystein. In der Kontrollgruppe lagen von den 200 untersuchten Probanden 187 mit ihren Homocystein-Werten unter dem Wert von 15 µmol/l. Das entsprach einem prozentualen Anteil von 93,6 Prozent. 15 µmol/l gilt als Orientierungswert für die Beurteilung der Normalität der Homocystein-Konzentration [77]. Innerhalb der Kontrollgruppe unterschieden sich die Homocystein-Werte im Blut bei Frauen und Männern signifikant voneinander (p-Wert 0,0002). Der Median war bei den Männern um 1,48 µmol/l höher als bei den Frauen (Abbildung 2, Tabelle 1). Die Mittelwerte von Homocystein sind im Anhang aufgeführt (Tabelle Anhang A 28 und A 29).





**Abbildung 2: Probanden hatten signifikant höhere Homocystein-Werte im Vergleich zu Frauen der Kontrollgruppe.**

**Tabelle 1 : Homocystein bei Frauen und Männer in der Kontrollgruppe.**

Homocystein	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen	61	9,07	5,43	21,19	7,21	11,64	0,0002
Männer	139	10,54	6,29	20,34	8,97	12,23	

Bei Rauchern und Nichtrauchern waren sowohl innerhalb des Frauenkollektivs als auch bei den Männern keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Raucherinnen unter den Probandinnen hatten einen Homocystein-Wert, der im Median 9,52 µmol/l um 1,22 µmol/l höher lag als bei den Nichtraucherinnen mit 8,34 µmol/l (Tabelle 2, Anhang Abbildung A 26). Die Differenz war jedoch bei einer Fallzahl von insgesamt 61 mit einem p-Wert von 0,12 nicht statistisch signifikant. Bei den männlichen Rauchern in der Kontrollgruppe lag der Median mit 11,08 µmol/l gering um 0,72 µmol/l über dem Median der Nichtraucher mit 10,35 µmol/l (Tabelle 3, Anhang Abbildung A 27). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p-Wert 0,33).

**Tabelle 2: Nichtraucherinnen und Raucherinnen (Kontrolle).**

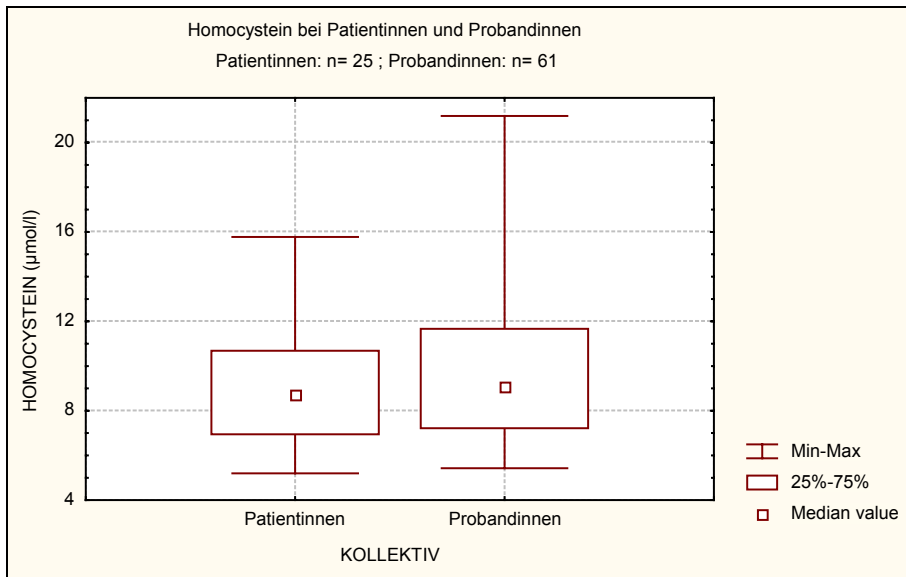
Homocystein	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
N-Ra F (K)	46	8,34	5,65	21,19	7,09	11,28	0,12
Ra F (K)	15	9,52	5,43	14,25	8,93	12,44	

**Tabelle 3 : Nichtraucher und Raucher Kontrollgruppe.**

Homocystein	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
N-Ra M (K)	97	10,35	6,29	20,34	8,93	11,97	0,33
Ra M (K)	42	11,08	6,9	18,25	9,15	12,58	

Bei der nach Geschlechtern getrennten Schichtung der Probanden nach ihrem Alter war der Homocystein-Wert statistisch nicht signifikant verändert. Der Median wich bei den Probandinnen um 0,95  $\mu\text{mol/l}$  bei den beiden Altersgruppen voneinander ab (p-Wert: 0,29). Dabei war der Median bei den 51-61-jährigen Probandinnen mit 9,36  $\mu\text{mol/l}$  höher als in der Vergleichs-Gruppe der 40-50-jährigen Frauen. Bei den Männern war im Vergleich mit einem p-Wert von 0,14 ebenfalls keine Altersabhängigkeit zu messen. Auch hier lag der Median der älteren Gruppe - jedoch um einen geringeren Wert von 0,5  $\mu\text{mol/l}$  - mit 10,61  $\mu\text{mol/l}$  höher als bei den 40-50-jährigen Männer mit einem Median von 10,11  $\mu\text{mol/l}$ . Siehe hierzu im Anhang die Abbildungen A 28 und A 29 sowie die Tabellen A 30 und A 31.

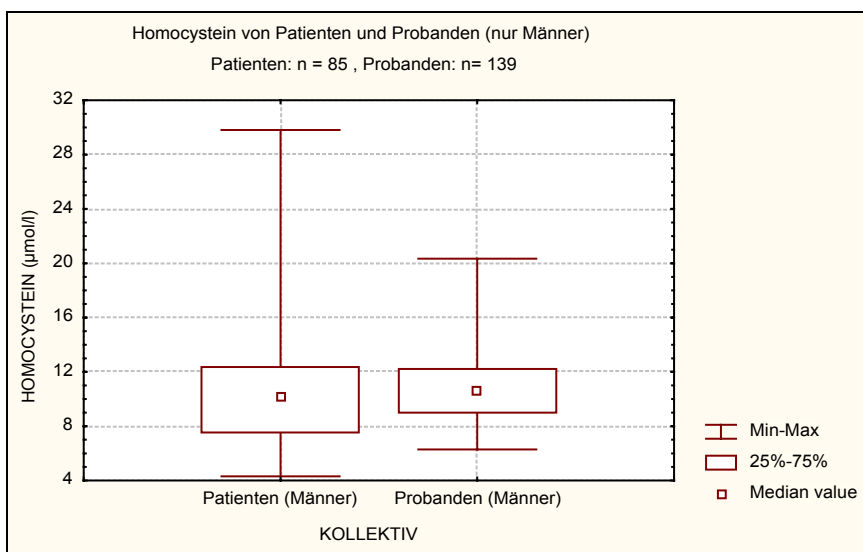
Im nach Geschlechtern getrennten Vergleich der Probandinnen mit Patientinnen und den Probanden mit den Patienten waren die Werte im Probanden-Kollektiv jeweils erhöht (Abbildungen 3 und 4 ; Tabellen 4 und 5). Bei den Frauen lag der Median um mit 9,07  $\mu\text{mol/l}$  um 0,31  $\mu\text{mol/l}$  höher als bei den Patientinnen mit einem Wert von 8,75  $\mu\text{mol/l}$ . Das war statistisch jedoch nicht signifikant (p-Wert: 0,69). Der Median der männlichen Probanden war mit 10,54  $\mu\text{mol/l}$  um 0,45  $\mu\text{mol/l}$  statistisch signifikant gegenüber den Patienten erhöht (Median: 10.09  $\mu\text{mol/l}$ ). Der p-Wert bei einer Fallzahl von 85 Patienten und 139 Probanden lag bei  $p= 0,03$ .



**Abbildung 3: : Keine signifikanten Unterschiede bei den Homocystein-Werten von Patientinnen und Probandinnen.**

**Tabelle 4: Homocystein bei Patientinnen versus Probandinnen.**

Homocystein	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (P)	25	8,75	5,2	15,78	6,9	10,72	0,69
Frauen (K)	61	9,07	5,43	21,19	7,21	11,64	



**Abbildung 4 : Männliche Probanden hatten signifikant höhere Homocystein-Werte als Patienten.**

**Tabelle 5: Homocystein bei Männern in Patienten und Kontrollgruppe.**

Homocystein	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Männer (P)	85	10,09	4,31	29,82	7,47	12,3	0,03
Männer (K)	139	10,54	6,29	20,34	8,97	12,23	

Homocystein-Werte im Blut der untersuchten Probanden korrelierten mit keinem der anderen gemessenen Parameter. Das galt für Männer und Frauen gleichermaßen (Tabellen 6 und 7).

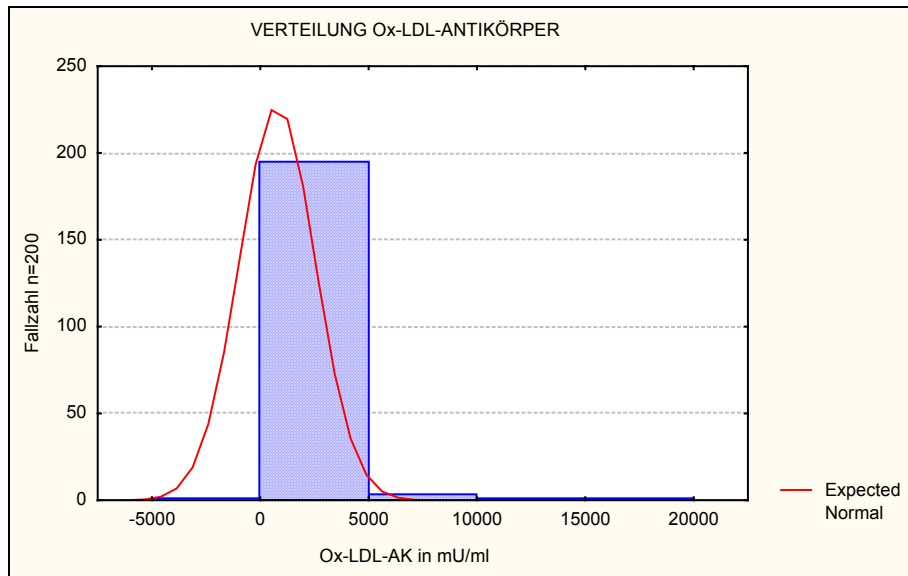
**Tabelle 6: Korrelationen von Homocystein mit anderen gemessenen Parametern bei Frauen der Kontrollgruppe.**

Homocystein	valide N	Spearman R	p-Wert
Ox-LDL-AK	61	0,06	0,66
CHOL	61	0,12	0,37
TG	61	0,19	0,15
LDL	61	0,02	0,85
HDL	61	-0,11	0,40
LPA	61	0,004	0,97
Apo-B	61	0,16	0,21
Apo-A	61	-0,08	0,56

**Tabelle 7: Korrelationen von Homocystein mit anderen gemessenen Parametern bei Männern der Kontrollgruppe.**

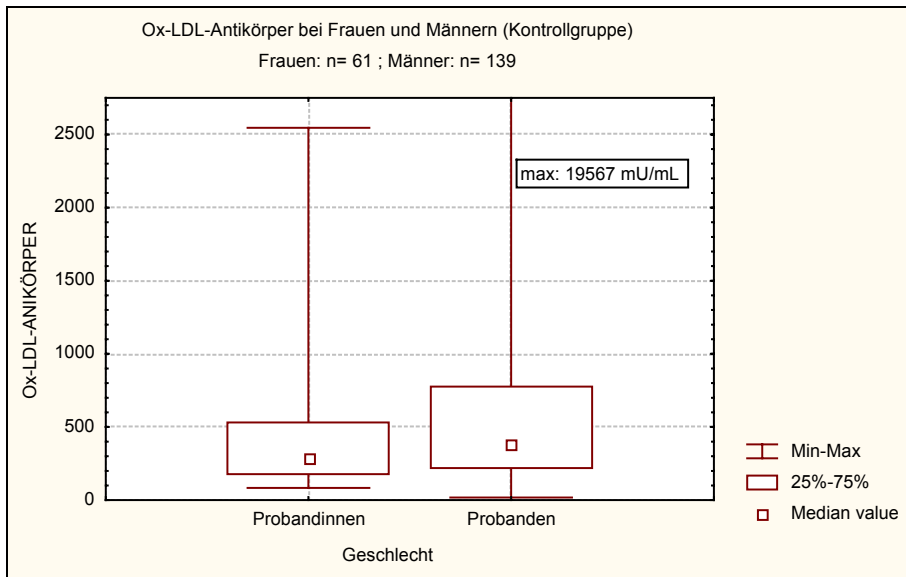
Homocystein	valide N	Spearman R	p-Wert
Ox-LDL-AK	139	0,01	0,82
CHOL	139	0,01	0,9
TG	139	-0,07	0,36
LDL	139	0,07	0,38
HDL	139	0,01	0,94
LP(a)	139	-0,12	0,13
Apo-B	139	-0,01	0,91
Apo-A	139	0,06	0,48

### 3.2. Ox-LDL-Antikörper



**Abbildung 5: Verteilung der Ox-LDL-Antikörper (Kontrollgruppe).**

Ox-LDL-Antikörper unterlagen nicht der Gauß'schen Normalverteilung (Abbildung 5). Das Niveau an Ox-LDL-Antikörper war in der Kontrollgruppe bei Männern und Frauen unterschiedlich verteilt. So hatten Männer in der Kontrollgruppe mit einem Medianwert von 385 mU/mL signifikant höhere Konzentrationen an Ox-LDL-Antikörpern im Blut als Frauen der Kontrollgruppe mit einem Wert von 287 mU/mL (p-Wert: 0,01; Abbildung 6 ; Tabelle 8). Im Vergleich mit den 88 Patienten im Alter von 40-61 Jahren gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Der geschlechtsspezifische Unterschied von Frauen (n-Patientinnen = 21) und Männern (n-Patienten = 67) war nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,47 (Tabelle Anhang A31). Gleichwohl lag der Median mit 346 mU/mL bei den männlichen Patienten um 97 mU/mL höher als bei den Patientinnen, die im Median einen Wert mit 249 mU/mL hatten.



**Abbildung 6 : Männer hatten einen signifikant höheren Ox-LDL-Antikörper-Wert als Frauen (Kontrollgruppe).**

**Tabelle 8 : Vergleich Ox-LDL-AK bei Probandinnen und Probanden.**

Ox-LDL-AK	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (K)	61	287	83	2545	180	531	0,01
Männer (K)	139	385	19	19567	223	770	

Im nach Geschlechtern getrennten Vergleich von Patientenkollektiv sowie Kontrollkollektiv lag die Kontrollgruppe im Median mit den Werten jeweils höher als das Patientenkollektiv. Bei den Frauen war der Median-Wert von Ox-LDL-Antikörpern 287 mU/mL in der Kontrollgruppe und 249 mU/mL in der Gruppe der Patientinnen. Bei den Männern war der Median bei den Patienten 346 mU/mL und 385 mU/mL bei den Probanden. Statistisch signifikant war der Unterschied weder bei den Frauen mit einem p-Wert von 0,95 (Tabelle 9) noch bei den Männern mit einem p-Wert von 0,14 (Tabelle 10).

**Tabelle 9: Ox-LDL-AK bei Patientinnen und Probandinnen.**

Ox-LDL	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (P)	21	249	114	1120	180	471	0,95
Frauen (K)	61	287	84	2545	180	531	

**Tabelle 10: Ox-LDL-AK bei Patienten und Probanden.**

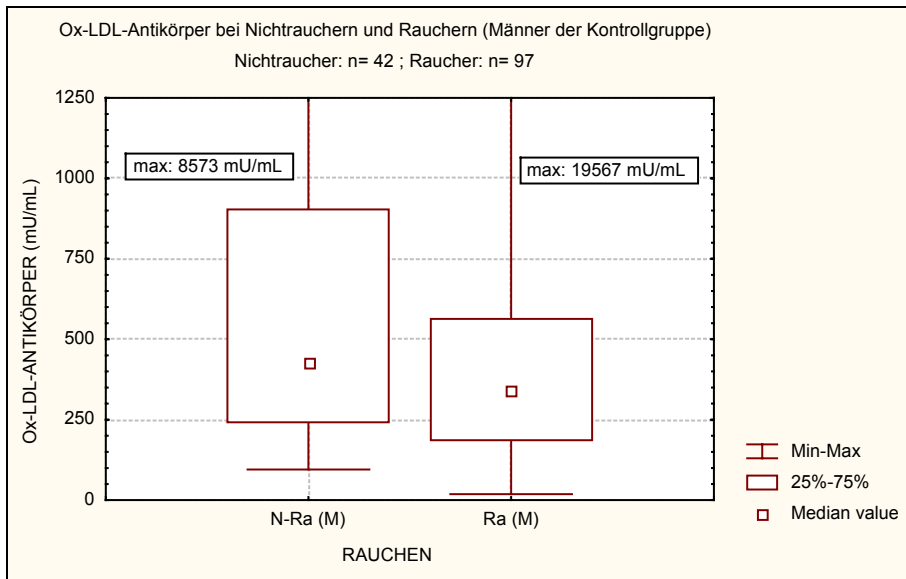
Ox-LDL	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Männer (P)	67	346	85	3030	199	473	0,14
Männer (K)	139	385	19	19567	223	770	

Nichtraucherinnen in der Kontrollgruppe hatten mit 364 mU/mL höhere Ox-LDL-Antikörper-Werte als Raucherinnen mit einem Messwert von 217 mU/mL. Der p-Wert von  $p=0,06$  war statistisch jedoch nicht signifikant, lag aber im Grenzbereich (Abbildung Anhang A 30; Tabelle 11). Der Median der Nichtraucherinnen war um 147 mU/mL erhöht. Bei den Nichtrauchern (Männer) in der Kontrollgruppe lag der Median mit 430 mU/mL um 92 mU/mL höher als bei den Rauchern mit einem Messwert von 338 mU/mL. Der Unterschied war statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,03 (Abbildung 7; Tabelle 12).

Im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv war der Ox-LDL-AK-Wert bei Rauchern in beiden Geschlechtern im Patienten-Kollektiv in der Tendenz erhöht, aber nicht statistisch signifikant. Der p-Wert im Vergleich von Raucherinnen (Patientenkollektiv) und Raucherinnen (Kontrollkollektiv) war  $p=0,26$ . Raucherinnen in der Probandinnen-Gruppe hatten Werte von 217 mU/mL im Vergleich zu 243 mU/mL in der Patientinnen-Gruppe. Raucher unter den männlichen Patienten hatten im Median mit 365 mU/mL höhere Ox-LDL-AK-Werte als Raucher unter den Probanden. Raucher unter den Probanden hatten im Median einen Ox-LDL-Wert von 338 mU/mL. Der p-Wert war nicht statistisch signifikant mit  $p=0,32$  (Anhang Abbildungen Anhang 31 und Anhang 32; Tabellen Anhang 33 und Anhang 34).

**Tabelle 11: Ox-LDL-AK bei Nichtraucherinnen im Vergleich mit Raucherinnen (Kontrollgruppe).**

Ox-LDL-AK	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
N-Ra F (K)	46	364	84	2148	186	541	0,06
Ra F (K)	15	217	88	2545	127	287	



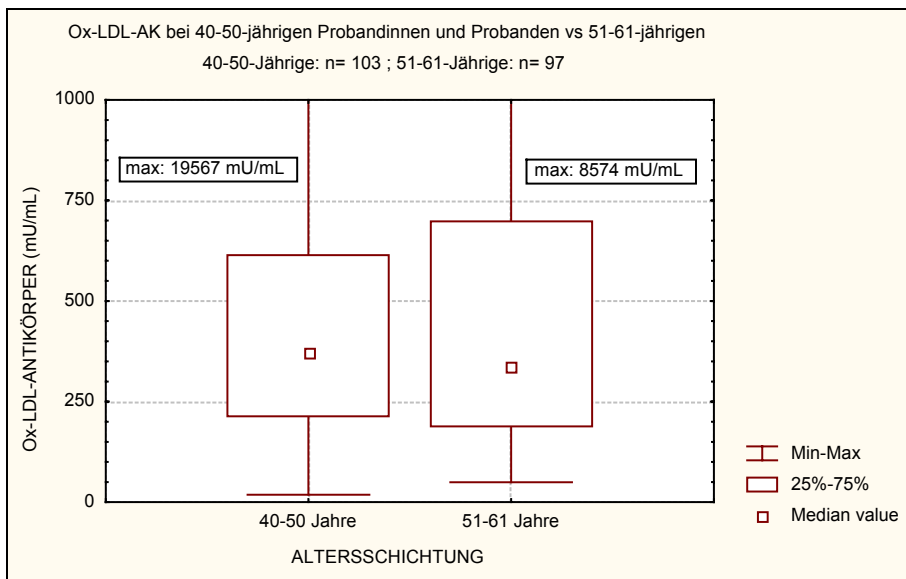
**Abbildung 7 : Nichtraucher hatten signifikant höhere Ox-LDL-AK-Werte als Raucher (Kontrollgruppe).**

**Tabelle 12 : Nichtraucher und Raucher der Kontrollgruppe im Vergleich.**

Ox-LDL-AK	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Nichtraucher	97	430	95	8573	240	902	0,03
Raucher	42	338	19	19567	189	563	

Im Altersvergleich unterschieden sich die Probanden (Frauen und Männer) im Alter von 40-50 Jahren mit einem Median-Wert von 370 mU/mL nicht signifikant von denen im Alter von 51-61 Jahren mit einem Median von 335 mU/mL. Der p-Wert war  $p= 0.84$ . Dies zeigen Abbildung 8 und Tabelle 13. Der Median war bei den jüngeren Probanden um 34 mU/mL höher. Diese Ergebnisse sahen einzeln für Frauen und Männer betrachtet, folgendermaßen aus: Die Frauen im Alter von 40-50 Jahren hatten keine signifikant erhöhten Ox-LDL-AK-Werte (p-Wert: 0,79) (Anhang Abbildung A 33, Tabelle A 35). Der Median lag um 43 mU/mL höher als bei den Frauen im Alter von 51-61 Jahren. Bei den Männern der Kontrollgruppe stellte sich dies ähnlich dar: Bei einem um 18 mU/mL höheren Median-Wert von 373 mU/mL bei den Probanden der Altersgruppe von 40-50 Jahren gegenüber 391 mU/mL den 51-61-jährigen war der p-Wert mit 0,78 statistisch nicht auffällig (siehe Anhang Abbildung A 34, Tabelle A 36).





**Abbildung 8 : Keine Unterschiede beim Vergleich der Probanden im Alter von 40-50 mit den 51-61-jährigen hinsichtlich der Ox-LDL-AK.**

**Tabelle 13 : 40-50-Jährige und 51-61-Jährige in der Kontrollgruppe im Vergleich (Frauen und Männer).**

Ox-LDL-AK	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 (K)	103	370	19	19567	215	615	0,84
51-61 (K)	97	335	50	8574	190	696	

Die Konzentration an Ox-LDL-Antikörpern korrelierte bei den männlichen Probanden negativ mit Konzentrationen an HDL. Der Rangkorrelations-Koeffizient nach Spearman lag bei -0,2, der p-Wert lag bei 0,02. Bei den Probandinnen gab es es einen solchen Zusammenhang nicht bei einem Spearman Rangkoeffizienten von 0,16 und einem p-Wert von 0,22. Statistisch auffällig war ansonsten eine Korrelation von Apoprotein A mit Ox-LDL-Antikörpern bei den Frauen im Kontrollkollektiv. Ein statistisch auffälliges Messergebnis ließ sich hier bei den Männern mit einem p-Wert von 0,03 bei einem Spearman Rangkoeffizienten von -0,19 ebenfalls nachweisen. Allerdings waren die Apo-A-Werte bei den Frauen positiv korreliert, während sie bei den Männern negativ korrelierten. Alle anderen Werte waren bei Männern und Frauen im Kontrollkollektiv unauffällig (Tabellen 14 und 15).

**Tabelle 14: Korrelationen von Ox-LDL-AK bei Frauen der Kontrollgruppe.**

Ox-LDL-AK	valide N	Spearman R	p-Wert
HOMOCYS	61	0,06	0,66
TG	61	-0,10	0,45
CHOL	61	-0,02	0,86
LDL	61	-0,12	0,37
HDL	61	0,16	0,22
LP(a)	61	-0,23	0,07
APO-B	61	-0,08	0,55
APO-A	61	0,26	0,047

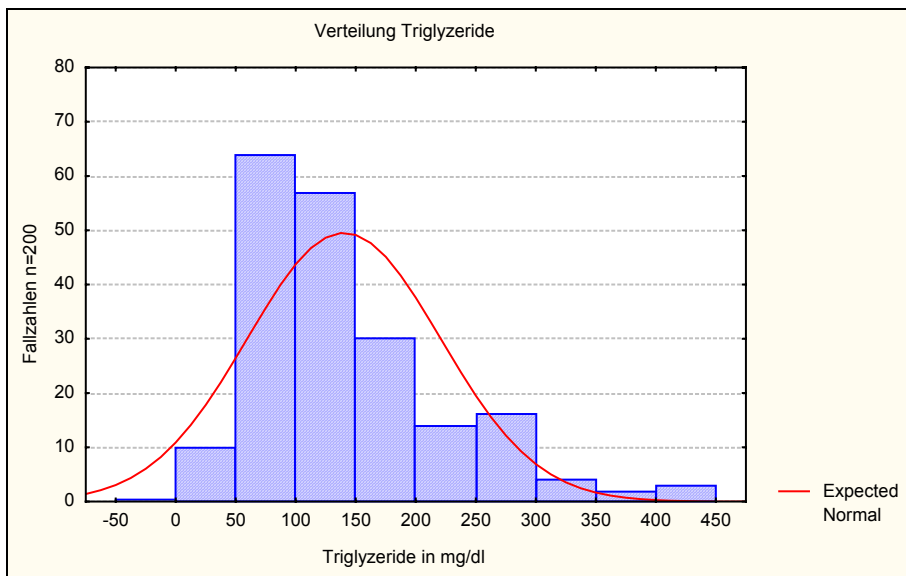
**Tabelle 15: Korrelationen von Ox-LDL-AK mit anderen gemessenen Parametern bei Probanden.**

Ox-LDL-AK	valide N	Spearman R	p-Wert
HOMOCYS	139	0,02	0,83
TG	139	0,07	0,41
CHOL	139	-0,15	0,08
LDL	139	-0,10	0,24
HDL	139	-0,20	0,02
LP(a)	139	-0,002	0,98
APO-B	139	-0,08	0,33
APO-A	139	-0,19	0,03

### 3.3. Apo-Lipoproteine, Lipoproteine und Triglyzeride

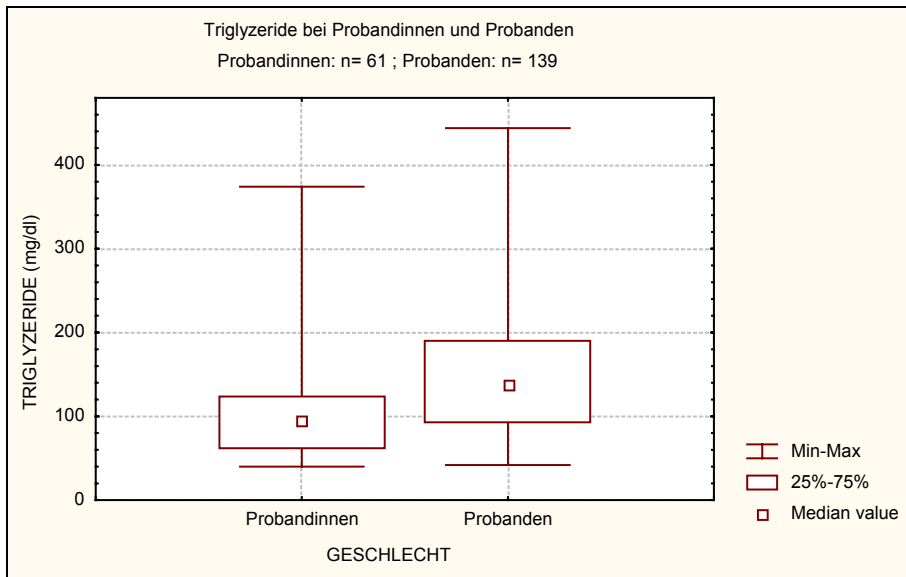
Die Mittelwerte für die Lipidparameter sind gesondert zu finden im Anhang auf Seite 80 (Tabellen A 37 - A 43). Im folgenden ist der Median aufgetragen (siehe Vorbemerkung).

#### 3.3.1. Triglyzeride



**Abbildung 9: Verteilung Triglyzeridwerte (Kontrollgruppe).**

Die Verteilung der Triglyzeridwerte zeigt Abbildung 9. Bei der Untersuchung der Triglyzeridwerte konnten die Probandinnen und Probanden nicht als nüchtern gelten. Dies wird normalerweise für diese Untersuchung gefordert. 7 Probandinnen lagen mit ihren Triglyzeridwerten oberhalb von 200 mg/dl-Grenze, ab der bei Nüchtern-Patientinnen eine Hypertriglyzeridämie diagnostiziert würde. Das waren 11 Prozent. Bei den Männern waren es 32 Probanden, also 23 Prozent. Der Median der Frauen der Kontrollgruppe lag bei 94 mg/dl, der Median der Männer der Kontrollgruppe um 43 mg/dl höher bei 137 mg/dl (Abbildung 10; Tabelle 16). Die Triglyzeridwerte in der Kontrollgruppe waren bei Probandinnen und Probanden dennoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Der p-Wert war  $p=0,19$ .



**Abbildung 10: Triglyzeride waren im Median bei Probanden erhöht statistisch war das aber nicht signifikant.**

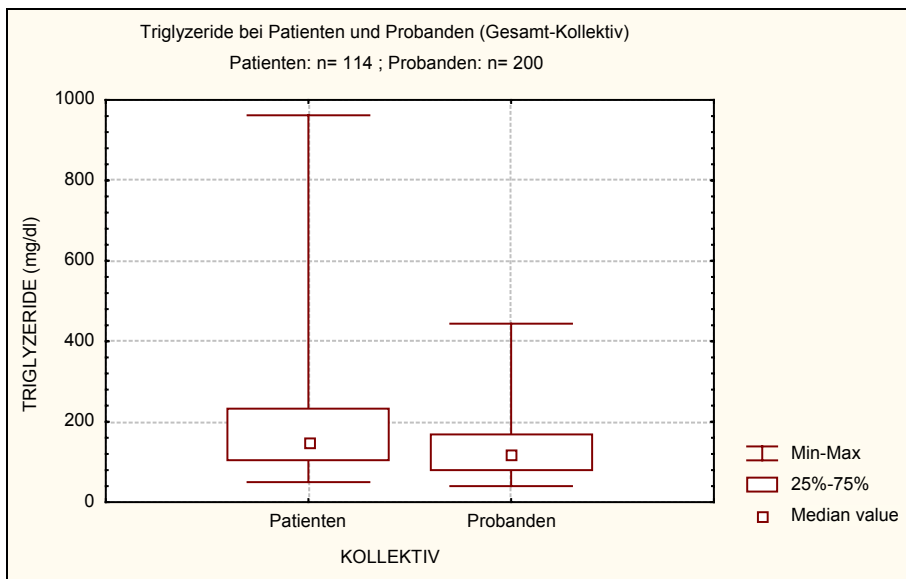
**Tabelle 16: Triglyzeride nach Geschlecht verteilt (Kontrolle).**

TG	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (K)	61	94	40	374	61	124	0,19
Männer (K)	139	137	42	444	92	190	

Raucher (Frauen und Männer) hatten höhere Triglyzeridwerte als Nichtraucher in beiden Geschlechtern. Der Median bei den Rauchern war 133 mg/dl, bei den Nichtrauchern 118 mg/dl. Dieser Unterschied von 15 mg/dl war mit einem p-Wert von  $p=0,11$  nicht statistisch signifikant (Anhang Abbildung A 35, Tabelle A 44). Nach Geschlechtern unterteilt war der p-Wert bei Nichtraucherinnen und Raucherinnen unter den Probandinnen  $p=0,13$ . Dabei hatten die Nichtraucherinnen im Median Triglycerid-Werte von 82,5 mg/dl, die Nichtraucherinnen einen Wert von 102 mg/dl. Bei den männlichen Probanden, Nichtrauchern und Rauchern, lag der p-Wert bei  $p=0,42$ . Der Median der Triglyzeridwerte war bei den Rauchern 139 mg/dl und bei den Nichtrauchern 135 mg/dl (Anhang Abb. A36 und A37 ; Tabellen A45 und A46).

Patienten hatten insgesamt signifikant höhere Triglyzerid-Werte als Probanden. Der p-Wert war 0,001 (Abbildung 10, Tabelle 17). Im Vergleich von Patientinnen und Probandinnen wurde ein p-Wert von 0,02 ermittelt. Der Median der Patientinnen lag bei 142 mg/dl, der der Probandinnen bei 94 mg/dl. Ebenso fiel das Ergebnis im Vergleich von Patienten und Probanden aus (p-Wert: 0,02). Hier lagen die Mediane bei den Pati-

enten bei 158 mg/dl, bei den Probanden bei 137 mg/dl (siehe Tabellen Anhang A 47 und A 48).



**Abbildung 11: Signifikant höhere Triglyzerid-Werte im Patienten-Kollektiv.**

**Tabelle 17: Triglyzeride in beiden Gesamtkollektiven.**

Tg	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Patienten	114	149	50	962	103	231	0,001
Probanden	200	120	40	444	78,5	168,5	

In der Schichtung nach Altersgruppen gab es in beiden Geschlechtern in der Kontrollgruppe keine Unterschiede. Die 40-50-jährigen Frauen und Männer hatten einen Median-Wert von 115 mg/dl, in der Gruppe der 51-61-jährigen lag der Median-Wert bei 121 mg/dl. Der p-Wert war 0,59 (Anhang Abbildung A 38 , Tabelle A 49). Bei den Frauen lag der Median der 51-61-jährigen Probandinnen um 14 mg/dl höher bei 97 mg/dl als bei den 40-50-jährigen Probandinnen mit 83 mg/dl (siehe Anhang Tabelle A 50). Der p-Wert aber war mit 0,46 nicht signifikant . Bei den Männern lag der p-Wert bei 0,89, war ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Triglyzeride korrelierten signifikant mit Apo A (R: -0,36; p-Wert: <<0,05), Apo B (R: 0,44; p-Wert: <<0,05), HDL (R: -0,56; p-Wert: <<0,05), Gesamt-Cholesterin (R: 0,3; p-Wert: <0,05), allerdings nicht mit LDL (R: 0,1; p-Wert: 0,14). Auch gab es weder mit Homocystein (R: 0,1) noch Ox-LDL (R: 0,07) eine signifikante Korrelation (s.o.).

### 3.3.2. Gesamt-Cholesterin

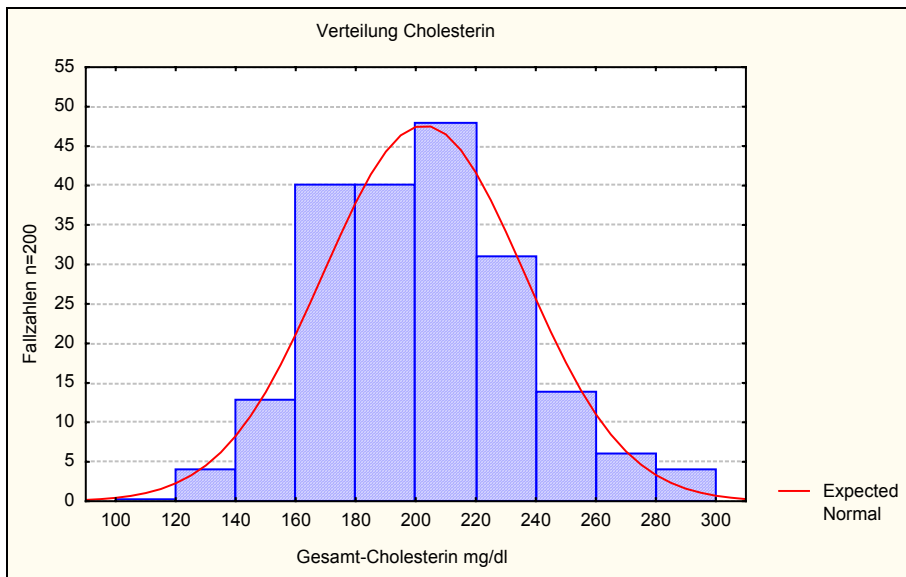


Abbildung 12: Verteilung Gesamtcholesterin (Kontrollgruppe).

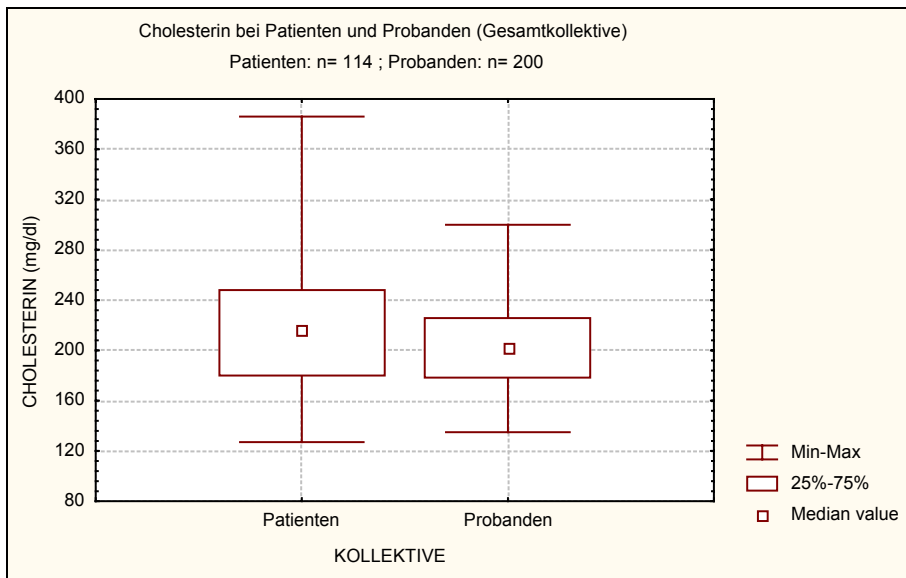
Tabelle 18: Cholesterin nach Geschlecht in der Kontrollgruppe.

Gesamt-Chol	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (K)	61	188	139	292	171	210	0,01
M (K)	139	207	135	300	183	228	

Die Verteilung der Gesamt-Cholesterin-Werte zeigt Abbildung 12. Das Gesamt-Cholesterin war bei den männlichen Probanden der Kontrollgruppe gegenüber den Probandinnen signifikant erhöht (p-Wert: 0,01). Der Median lag bei den Frauen bei 188 mg/dl, bei den Männern bei 207 mg/dl (Abbildung Anhang A 39, Tabelle 18). Keine signifikanten Unterschiede gab es im Gesamtkollektiv bei Nichtrauchern und Rauchern beiderlei Geschlechts. Der p-Wert war 0,75 (Anhang Abbildung A 40, Tabelle A 51). Dieser Wert war nach Geschlechtern getrennt analysiert bei Frauen, Nichtraucherinnen und Raucherinnen,  $p=0,58$  und bei Männern, Raucher und Nichtraucher,  $p=0,77$  (Anhang Tabelle A 52). Kein Anstieg war zwischen Angehörigen verschiedener Altersgruppen zu verzeichnen. Der Median lag in der Gruppe der 51-61-jährigen bei 206 mg/dl Cholesterin und damit um 7 mg/dl höher als bei den 40-50-jährigen Probandinnen und Probanden (Anhang Abbildung A 41, Tabelle A 53). Der p-Wert lag bei  $p=0,18$ .

Bei den Frauen war der p-Wert 0,29, bei den nur Männer verschiedener Altersstufen war der p-Wert 0,4 (Anhang Tabelle A 54).

Im Vergleich von Patienten- und Kontrollkollektiv war der Gesamt-Cholesterin-Wert bei den Patienten signifikant erhöht (Abb. 13, Tabelle 19). Der p-Wert war 0,003.

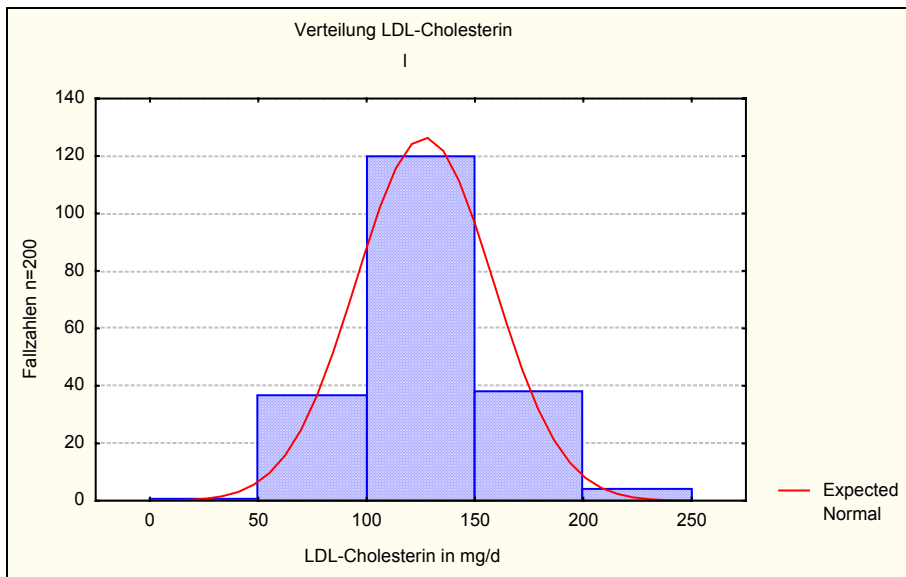


**Abbildung 13: Gesamt-Cholesterin bei Patienten und Probanden (Frauen und Männer).**

**Tabelle 19: Cholesterin in Patienten- und Kontrollkollektiv.**

CHOL	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Patienten	114	217	127	386	180	248	0,003
Kontrolle	200	203	135	300	178	226	

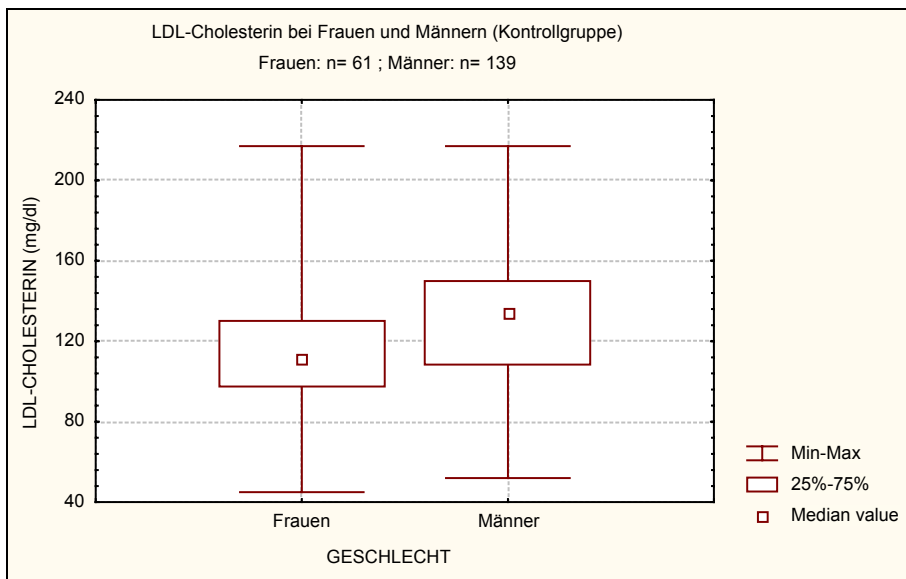
### 3.3.3 LDL-Cholesterin



**Abbildung 14: Die Verteilung von LDL-Cholesterin (Kontrolle).**

Abbildung 14 zeigt die Normalverteilung an LDL-Cholesterin in der Kontrollgruppe. Unter den Probandinnen und Probanden hatten 85 Prozent Werte unter 155 mg/dl an LDL-Cholesterin. Das waren insgesamt 170 Personen. 61 Prozent, 122 Personen, aus der Kontrollgruppe hatten Werte unter 135 mg/dl. LDL-Cholesterin war in der Kontrollgruppe bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen (p-Wert: 0,0008). Der Median lag bei den Männern mit 134 mg/dl mit um 23 mg/dl höher als bei den Frauen mit 111 mg/dl (Abbildung 15; Tabelle 20). Raucher hatten höhere LDL-Cholesterin-Werte als Nichtraucher im Gesamtkollektiv der Kontrollgruppe (Tabelle Anhang 55). Im einzelnen bedeutete das: Frauen, die rauchten, hatten im Median mit 119 mg/dl höhere Werte als Nichtraucherinnen (111 mg/dl). Bei einer Fallzahl von 15 Raucherinnen und 46 Nichtraucherinnen war der p-Wert mit 0,3 statistisch nicht signifikant (Anhang Abbildung A 42, Tabelle Anhang A 56). Bei den Männern war der Median mit 135 mg/dl bei den Rauchern (n= 42) um 5 mg/dl höher als bei den Nichtrauchern (n= 97) mit LDL-Cholesterin-Konzentrationen von 130 mg/dl. Der p-Wert lag bei 0,7 und war statistisch nicht signifikant unterschiedlich.





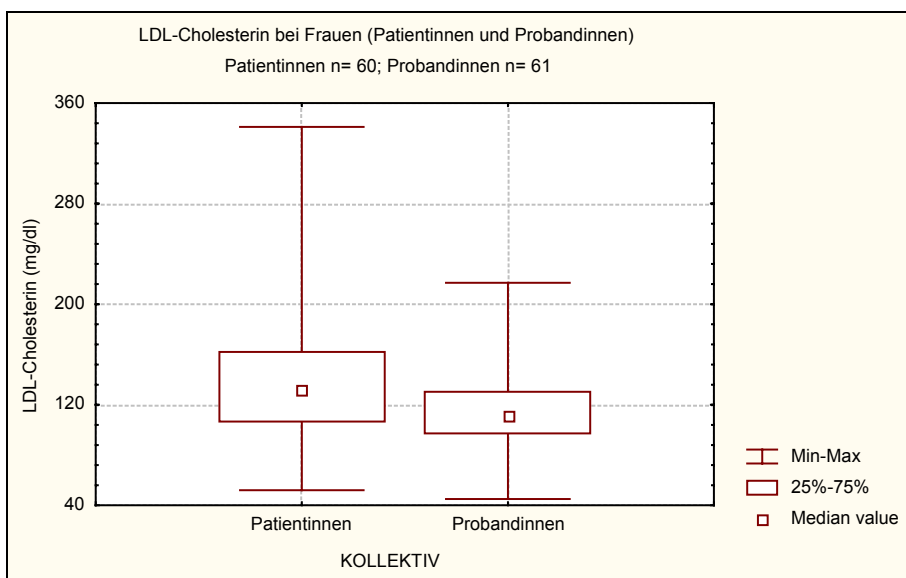
**Abbildung 15: LDL-Cholesterin ist bei Männern der Kontrollgruppe signifikant erhöht gegenüber den Frauen.**

**Tabelle 20: LDL-Cholesterin bei Männern und Frauen der Kontrollgruppe.**

LDL-Chol	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert:
Frauen (K)	61	111	45	217	97	130	0,001
Männer (K)	139	134	52	217	108	150	

Bei der Schichtung in Altersgruppen von 40-50 und 51-61 Jahren ergab sich kein Unterschied in der LDL-Konzentration im Blut. Bei den Frauen lag der p-Wert bei 0,62. Der Median der Frauen im Alter von 40-50 Jahren lag bei 111 mg/dl, bei den Frauen im Alter von 51-61 bei 109 mg/dl (Anhang Tabelle A 57). Bei den Männern lag der Median der 40-50-jährigen bei 130 mg/dl, der der älteren bei 136 mg/dl. Der p-Wert war  $p=0,22$  (Anhang Tabelle A 58). Diese Ergebnisse waren jeweils nicht signifikant. Statistische Unterschiede gab es jeweils im Altersvergleich von Männern mit Frauen in ihrer Altersgruppe. Während bei den Probandinnen im Alter von 40-50 der im Vergleich zu den männlichen Probanden des gleichen Alters der p-Wert im Grenzbereich bei 0,06 lag, war er beim Vergleich der 51-61-jährigen bei 0,01. In absoluten Zahlen waren die Unterschiede weniger auffällig. Männer mit einem Median-Wert von 130 mg/dl (40-50 Jahre) hatten einen um 21mg/dl höheren LDL-Wert als Frauen im gleichen Alter (Median: 109 mg/dl). Im Alter von 51-61 waren die Werte der Männer gegenüber gleichaltrigen Frauen um 25 mg/dl erhöht bei 136 mg/dl zu 111 mg/dl LDL-Cholesterin (Abbildungen A 44 und A 45; Tabellen A 59 und A 60).

Im Vergleich von Patienten- und Probandenkollektiv gab es keine Auffälligkeiten zu verzeichnen, solange nicht zusätzlich nach Geschlechtern differenziert wurde (Anhang Abbildung A 46, Tabelle A 61). Bei genauerer Unterteilung war bei den Frauen ein deutlicher Unterschied zu ermitteln. So war die LDL-Konzentration bei Patientinnen signifikant erhöht. Der p-Wert lag bei 0,01, der Median war mit einem Wert von 138 mg/dl bei den Patientinnen um 27 mg/dl höher als bei den Probandinnen mit einem Median von 111 mg/dl (Abbildung 16, Tabelle 21). Beim Vergleich der männlichen Patienten mit den Probanden war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Der p-Wert lag bei 0,82, der Median bei den Patienten mit 131 mg/dl um drei mg/dl niedriger als bei den Probanden mit 134 mg/dl (Anhang Abbildung A 47, Tabelle A 62).



**Abbildung 16: Patientinnen hatten signifikant erhöhte LDL-Cholesterin-Werte im Vergleich zu Probandinnen.**

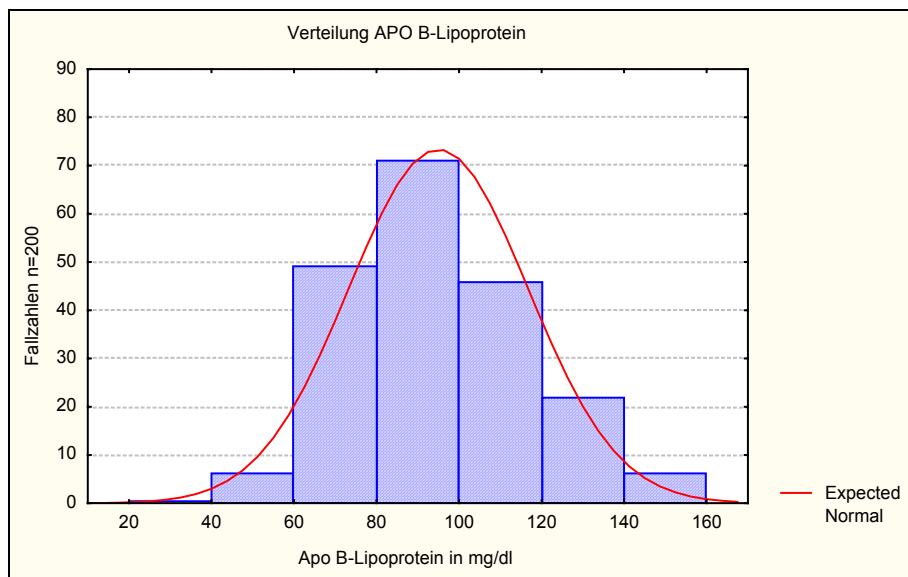
**Tabelle 21: LDL-Cholesterin Patientinnen im Vergleich mit Probandinnen.**

LDL-Chol	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (P)	60	132,5	52	341	106,5	162	0,008
Frauen (K)	61	111	45	217	97	130	

LDL-Cholesterin korrelierte in der Kontrollgruppe mit dem Gesamtcholesterin (Anhang Tabelle A 63). Der Spearman Rangkoeffizient lag bei 0,88, der p-Wert unterhalb von <0,05. Keine Korrelation gab es hingegen zwischen LDL-Cholesterin und dem Niveau der Ox-LDL-Antikörper (R: 0,09) oder Homocystein: LDL-Cholesterin korreliert negativ mit HDL-Cholesterin. In der Kontrollgruppe haben Probandinnen und Probanden, die hohe LDL-Werte haben, relativ niedrigere HDL-Werte (Tabelle Anhang A 64). Der

Quotient aus LDL- und HDL-Cholesterin lag bei den Probandinnen bei 3, bei den Probanden bei 2 (Tabelle Anhang A 65). Keinen Zusammenhang hingegen gab es bei den Korrelationen von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden (s.o.) mit einem R-Wert von 0,1 und einem p-Wert von 0,15. Im Vergleich mit den Apo-Lipoproteinen korrelierte LDL-Cholesterin signifikant mit Apo-B-Lipoproteinen (Tabelle Anhang A 66). Der Spearman Rangkoeffizient lag bei  $R = 0,84$ , der p-Wert war signifikant mit  $p = < 0,05$ . Mit dem Lipoprotein Apo-A ( $R = -0,03$  ; p-Wert: = 0,72) und dem Lipoprotein (a) ( $R = 0,11$  ; p-Wert: = 0,12) gab es keine signifikanten Korrelationen.

### **3.3.4. Apolipoprotein Apo B**



**Abbildung 17: Verteilung der Apo B-Lipoproteine (Kontrolle).**

**Tabelle 22: Apo-B-Lipoprotein bei Frauen und Männern (Kontrollgruppe).**

Apo-B	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (K)	61	84	44	155	73	89	<< 0,05
Männer (K)	139	100	54	150	85	112	

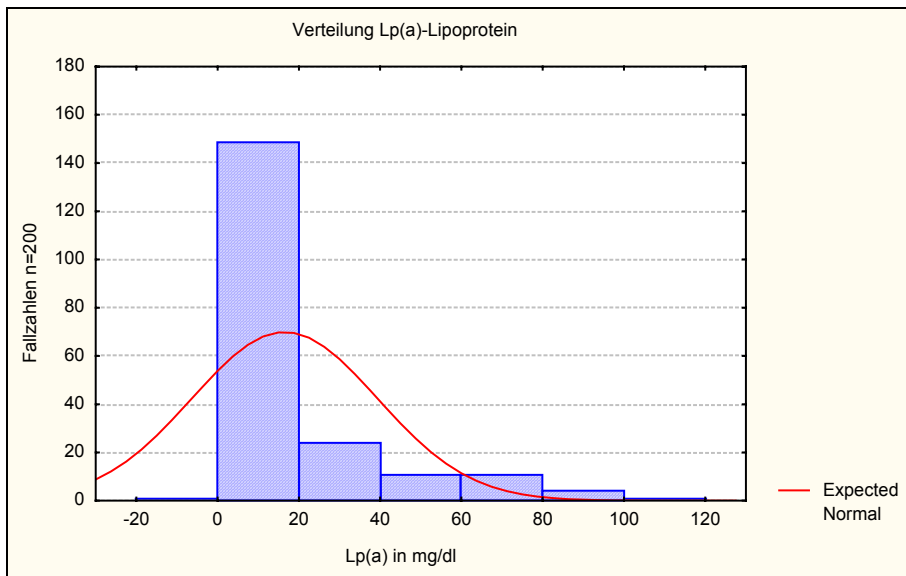
Apo-B-Lipoprotein, das Hauptprotein des LDL-Cholesterins verteilt sich ähnlich wie LDL-Cholesterin (Abbildung 17). Apo-B-Lipoprotein war bei Probanden im Vergleich zu Probandinnen hochsignifikant erhöht mit einem p-Wert von  $<< 0,05$ . Der Median der Frauen lag bei 84 mg/dl, der Median der Männer um 16 mg/dl höher bei 100 mg/dl (Tabelle 22, Anhang Abbildung A48). Bei der Analyse von Frauen und Männern der Kon-

trollgruppe lag der p-Wert bei den Frauen im Vergleich von Nichtraucherinnen und Raucherinnen bei  $p=0,11$  (Anhang Tabelle A 67). Raucherinnen hatten mit 97 mg/dl einen um 8 mg/dl höheren Apo-B-Wert. Bei den Männern, Nichtrauchern und Raucher, war der p-Wert 0,64. Beide Werte waren statistisch nicht auffällig. In der Altersverteilung hatten Probanden im Alter von 51-61 keine höheren Apo B-Werte als Probanden im Alter von 40-50 (p-Wert 0,09, Anhang Tabelle A69). Nach Frauen und Männern getrennt ausgewertet zeigte sich folgendes Ergebnis: Frauen im Alter von 51-61 hatten keinen signifikant erhöhten Apo-B-Lipoprotein-Wert als Frauen im Alter von 40-50 (p-Wert 0,95, Anhang Tabelle A 70). Bei den Männern war der Unterschied ebenfalls nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,09 (Anhang Tabelle A 70).

Im Vergleich der von Patienten- und Kontrollkollektiv waren die Unterschiede bei den Frauen signifikant, bei den Männern jedoch nicht. Patientinnen hatten im Median 15 mg/dl höhere Apo-B-Lipoprotein-Konzentrationen im Blut als Probandinnen. Bei Patientinnen wurde im Median 99 mg/dl gemessen, bei den Probandinnen 84 mg/dl (Anhang Abbildung A 49, Tabelle A 71). Der p-Wert war statistisch signifikant, p-Wert: 0,003. Bei den Männer war der Median-Wert bei den männlichen Patienten 97 mg/dl, bei den Probanden 100 mg/dl. Der p-Wert war mit 0,4 nicht signifikant (Anhang Abbildung A 50, Tabelle A 72).

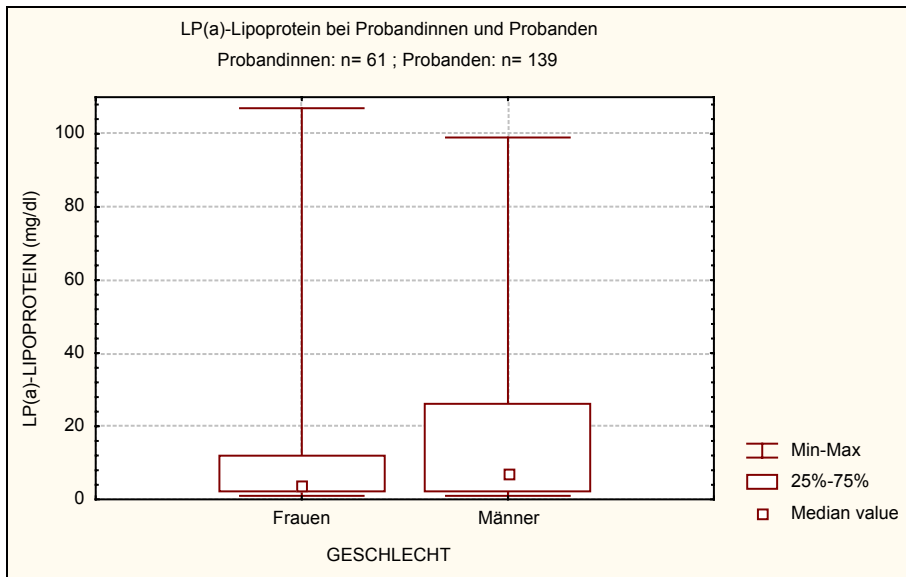
Apo-B-Lipoprotein korrelierte hochsignifikant mit LDL-Cholesterin ( $R: 0,84$ ) und ebenfalls hochsignifikant mit dem Gesamtcholesterin ( $R: 0,84$ ). Mit anderen untersuchten Parametern gab es keine signifikanten Korrelationen (Anhang Tabelle A73).

### **3.3.5. LP(a)-Lipoprotein**



**Abbildung 18: Die Verteilung von Lp(a)-Lipoprotein.**

Lipoprotein(a) ist nicht normal verteilt im untersuchten Kollektiv (Abbildung 18). Beim Lipoprotein(a) hatten in der Kontrollgruppe Männer keine signifikant höheren Werte im Vergleich zu Frauen der Kontrollgruppe. Der p-Wert war  $p=0,2$  (Abbildung 19, Tabelle 23). Der Median der Männer lag bei 7 mg/dl, der der Frauen bei 4 mg/dl. Auch zwischen den Nichtrauchern und Rauchern (Männer und Frauen) gab es keine signifikanten Unterschiede. Der p-Wert war 0,57, Raucher hatten einen Median-Wert von 4 mg/dl, Nichtraucher einen Median von 6 mg/dl (Anhang Tabelle A74). Auch in der Altersverteilung stieg der LP(a)-Wert nicht mit dem Alter an. Im Vergleich der 40-50-jährigen Probanden (Frauen und Männer zusammen) mit der Altersgruppe der 51-61-jährigen lag der p-Wert bei  $p=0,29$  (Anhang Abbildung A51).

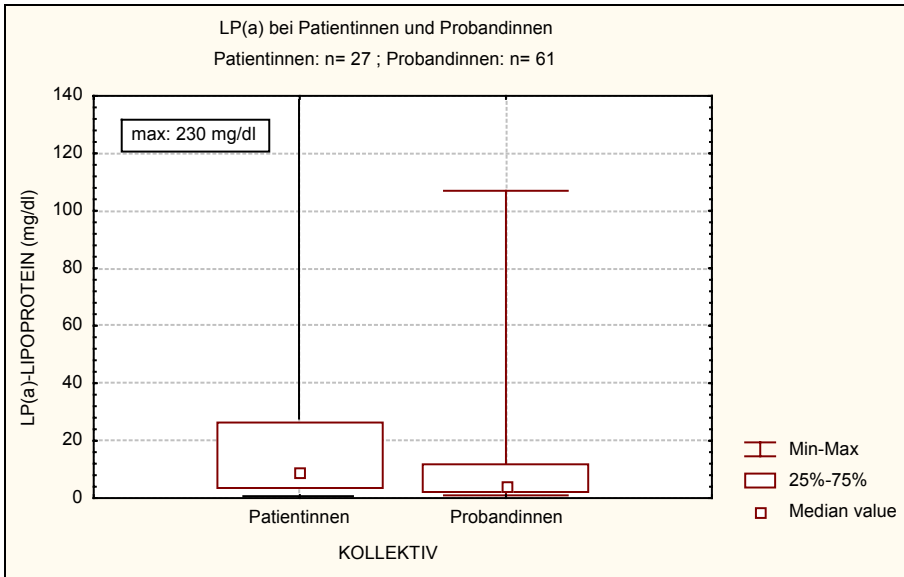


**Abbildung 19: LP(a) war bei Männern der Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht gegenüber den Frauen.**

**Tabelle 23: LP(a)-Lipoprotein bei Frauen und Männern (Kontrolle).**

LP(a)	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (K)	61	4	1	107	2	12	0,20
Männer (K)	139	7	1	99	2	26	

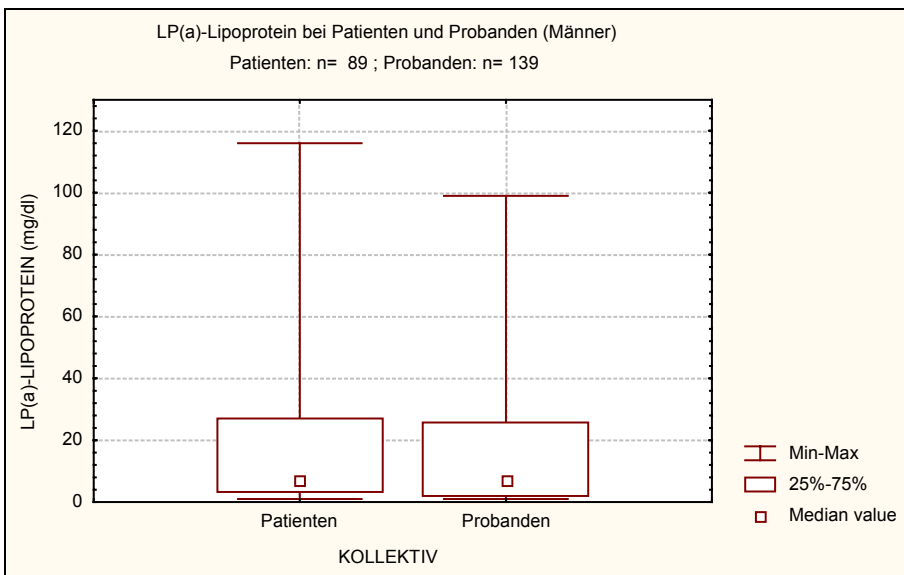
Im nach Geschlechtern getrennten Vergleich von Patienten- und Kontrollkollektiv ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse. Bei den Frauen in der Patientinnen-Gruppe war LP(a) grenzwertig signifikant erhöht. Der Median lag bei den Patientinnen bei 9 mg/dl, während der Median der Probandinnen bei 4 mg/dl lag. Der p-Wert lag bei  $p= 0,045$  (Abbildung 20; Tabelle 24). Bei den Männern gab es keinen statistisch auffälligen Unterschied. Der p-Wert war 0,41 (Abbildung 21; Tabelle 25).



**Abbildung 20: Patientinnen hatten signifikant höhere Konzentrationen an LP(a)-Lipoprotein als Probandinnen.**

**Tabelle 24: LP(a) bei Probandinnen versus Patientinnen.**

LP(a)	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (P)	27	9	1	230	4	36	0,045
Frauen (K)	61	4	1	107	2	12	



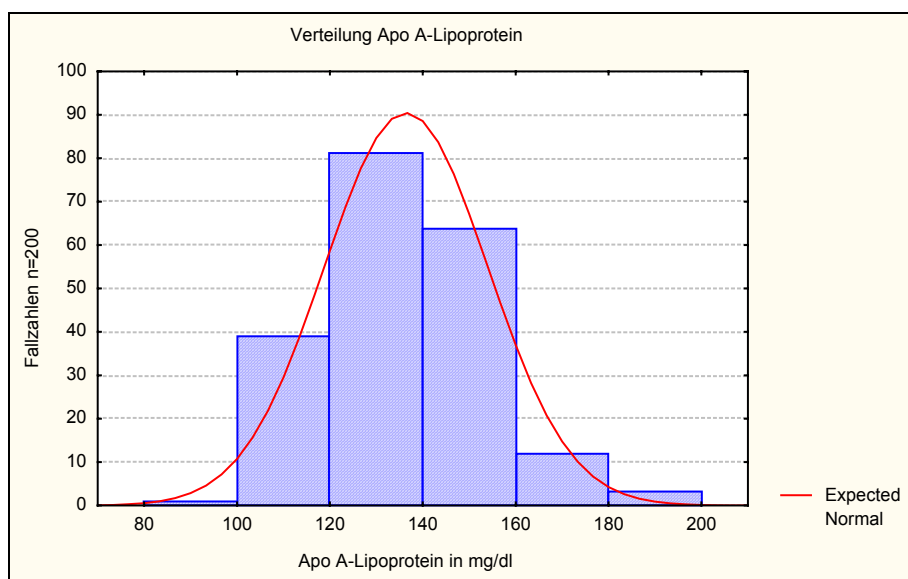
**Abbildung 21 : LP(a)-Lipoprotein war nicht unterschiedlich verteilt bei Männern im Patienten- und Kontrollkollektiv.**

**Tabelle 25: LP(a) bei Patienten und Probanden.**

LP(a)	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Männer (P)	89	7	1	116	3	27	0,41
Männer (K)	139	7	1	99	2	26	

LP (a) korrelierte mit keinem der anderen gemessenen Parameter wie Chol (R: 0,07), HDL (R: 0,09), LDL (R: 0,11), Apo A (-0,03), Apo B (R: 0,1), Homocystein (R: -0,07), Ox-LDL (R: -0,04). Bei den Triglyzeriden wurde bei den Männern eine statistisch signifikante Korrelation von R: -0,2 errechnet (p-Wert: 0,02), bei den Frauen lag dieser Wert im Grenzbereich mit R: -0,24 und einem 0,06 (Anhang Tabellen A75 und A76).

### **3.3.7. Apolipoprotein Apo-A**



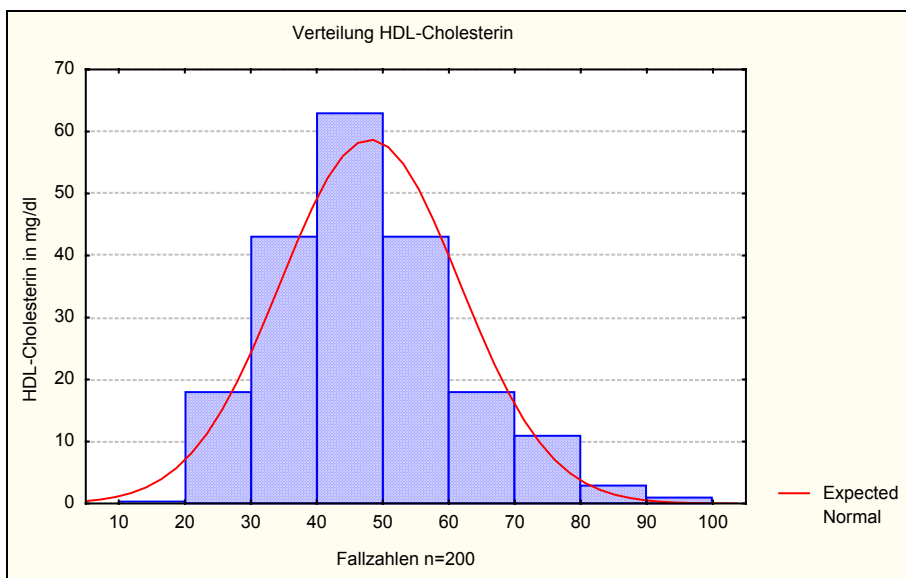
**Abbildung 22: Verteilung Apo A-Lipoprotein (Kontrolle).**

Abbildung 22 zeigt die Verteilung von Apo A-Lipoprotein. Das Apoprotein Apo-A war bei Frauen signifikant höher als bei Männern in der Kontrollgruppe (p-Wert:  $\ll 0,05$ ). Der Median lag bei den Probandinnen bei 148 mg/dl, bei Männern bei 134 mg/dl (Abbildung Anhang A 52, Tabelle Anhang A 79). Bei Nichtraucherinnen in der Kontrollgruppe war der p-Wert signifikant höher als bei den Raucherinnen (p-Wert: 0,04). Bei Männern war dieser Unterschied nicht zu messen. Der p-Wert lag bei  $p=0,63$  und war



damit nicht statistisch signifikant (Anhang Tabelle A 80). Auch in der Schichtung nach dem Alter gab es abhängig vom Geschlecht andere Ergebnisse. Bei Frauen im Alter zwischen 40-50 Jahren war der p-Wert signifikant niedriger als bei Frauen im Alter von 51-61 (Anhang Tabelle A 81). Bei den Männern war ein Unterschied zwischen den Altersgruppen nicht festzustellen. Der p-Wert war  $p=0,68$  (Anhang Tabelle A 82). Zwischen Kontroll- und Patienten-Kollektiv hatten männliche Probanden signifikant höhere Apo-A-Lipoprotein-Konzentrationen als Patienten (p-Wert: 0,04) (Anhang Abbildung A52). Bei den Frauen war der p-Wert mit  $p=0,39$  statistisch nicht signifikant (Anhang Abbildung A53). Apo-A-Lipoprotein korrelierte sehr stark mit HDL (Spearman Rang-Koeffizient 0,82,  $p=0,001$ ; siehe Tabelle Anhang 81). Das bestätigte, dass Apo A in höchster Konzentration in HDL zu finden sind.

### **3.3.6. HDL-Cholesterin**

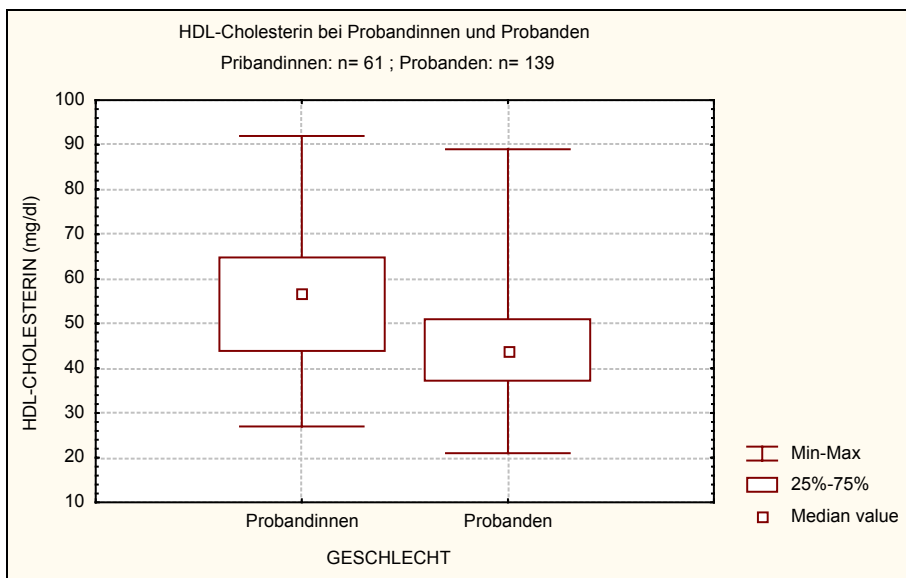


**Abbildung 23: Verteilung HDL-Cholesterin (Kontrolle).**

HDL-Cholesterin war normal verteilt in der Kontrollgruppe (Abbildung 23). Das HDL-Cholesterin war bei den Probandinnen signifikant höher als bei den Probanden (Abbildung 24; Tabelle 26). Der Median lag bei den Frauen bei 57 mg/dl, das waren 13 mg/dl mehr als bei den Männern (44 mg/dl). Der p-Wert lag unter 0,005. Nichtraucherinnen hatten signifikant höhere HDL-Cholesterin-Werte als Raucherinnen in der Kontrollgruppe. Der p-Wert lag bei 0,004. Der Median lag mit 59 mg/dl bei den Nichtraucherinnen.

rinnen um 14 mg/dl höher als bei den Raucherinnen, die einen Median von 45 mg/dl hatten (Abbildung 25 ; Tabelle 27). Keine statistisch signifikanten Unterschiede gab es hingegen bei den Männern. Hier hatten Nichtraucher im Median Werte, die um 1,5 mg/dl höher lagen als bei den Rauchern (Anhang Abbildung A56, Anhang Tabelle A84).

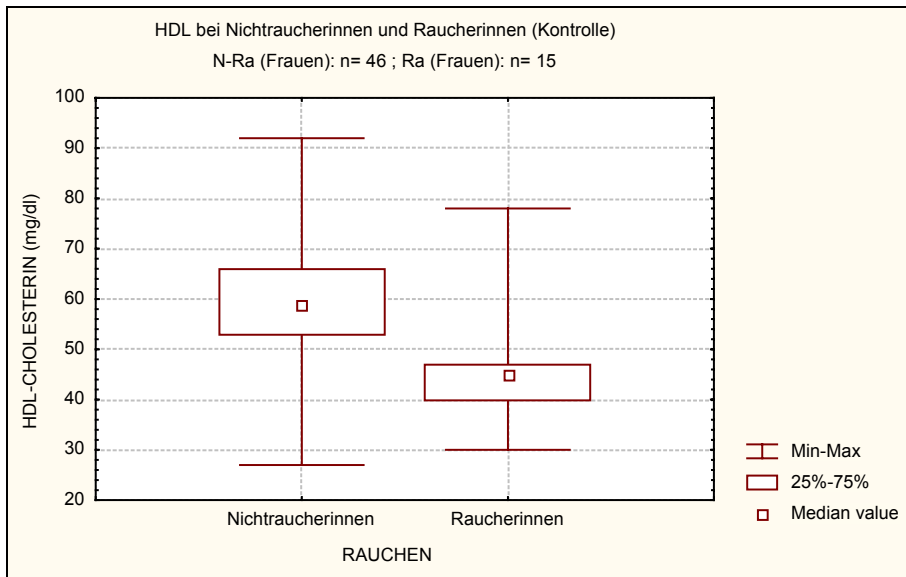
Im Vergleich von Patientinnen mit Probandinnen wurden bei den 27 Patientinnen im Median höhere HDL-Cholesterin-Werte gemessen als bei den Probandinnen (Anhang Abbildung A54; Tabelle A82). Der Median der Patientinnen lag bei 61 mg/dl, der der Probandinnen bei 57 mg/dl. Das war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,49). Bei den Männern gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Der Median lag bei den Patienten bei 45 mg/dl, bei den Probanden bei 44 mg/dl (Anhang Abbildung A55; Tabelle A83). Der p-Wert war 0,26.



**Abbildung 24: Probandinnen hatten signifikant höhere HDL-Cholesterin-Werte als die männlichen Probanden.**

**Tabelle 26 : HDL-Cholesterin bei Probandinnen und Probanden (Kontrolle).**

HDL	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen-K	61	57	27	92	44	65	< 0,005
Männer-K	139	44	21	89	37	51	



**Abbildung 25: Nichtraucherinnen (Kontrolle) hatten signifikant höhere HDL-Werte als Raucherinnen.**

**Tabelle 27: HDL-Cholesterin bei (Nicht-)Raucherinnen der Kontrollgruppe.**

HDL-Chol	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
N-Ra-F (K)	46	59	27	92	53	66	0,004
Ra-F (K)	15	45	30	78	40	47	

## **4. DISKUSSION**

Um die Pathogenese der Atherosklerose besser zu verstehen, haben Untersuchungen an oxidierten Low-Density-Lipoproteinen (Ox-LDL) und Homocystein in den vergangenen Jahren zunehmend an Interesse gewonnen. Es besteht die Hoffnung, mit Hilfe dieser Parameter das Risiko für eine Erkrankung besser einzuschätzen, die Diagnostik zu verbessern und neue Therapiekonzepte für die Atherosklerose zu entwickeln. Während es beim Homocystein eine Vielzahl von Studien gibt, die bei erhöhten Homocysteinwerten im Blut auf ein erhöhtes KHK-Risiko hinweisen [84, 86, 87] ist dies beim Ox-LDL anders. Die vorliegenden Ergebnisse verschiedener internationaler Studien geben zu Kontroversen Anlass und bleiben insgesamt widersprüchlich [47].

Die hier vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, Aussagen zu treffen, ob durch das Messen von Homocystein und/oder Ox-LDL im Blut von Patienten Rückschlüsse möglich sind über eine eventuelle Atherosklerose-Erkrankung. Dazu wurden 200 Blutspenderinnen und Blutspender am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf hinsichtlich ihrer Homocystein-, Ox-LDL-Werte und anderer Parameter des Lipidstoffwechsels untersucht. Die gewonnenen Daten wurden verglichen mit einem Patienten-Kollektiv, das aus insgesamt 280 Patientinnen und Patienten bestand, die allesamt in der kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf zur Durchführung einer Koronarangiographie oder PTCA vorgestellt worden waren. Alle 280 Patientinnen und Patienten waren als schwer herzkrank eingestuft. Verglichen wurden ihre Daten, sofern das Patienten-Alter ebenso wie das Alter der Kontrollgruppe im Bereich von 40 - 61 Jahren lag. Nicht bei allen Patienten waren alle Daten erhoben worden. Die Fallzahlen im Patientenkollektiv schwankten daher bei den einzelnen Parametern.

Die Zahl der Patienten-Gruppe variierte dabei in Abhängigkeit vom untersuchten Parameter, da nicht bei allen Patientinnen und Patienten alle Daten erhoben worden waren.

Im Ergebnis konnte weder bei den Homocystein noch bei den Ox-LDL-Werten ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll-Gruppe und Patienten-Kollektiv gemessen

werden. Die Ergebnisse der außerdem erhobenen Daten zu Lipidparametern deckten sich weitgehend mit anderen Untersuchungen wie zum Beispiel der Münsteraner PROCAM-Studie und entsprachen somit den Erwartungen.

Erstaunlich in der Struktur der verglichenen Gruppen von Probandinnen und Probanden sowie Patientinnen und Patienten war, dass in der Gruppen Herzerkrankten deutlich mehr Raucherinnen und Raucher waren als in der Kontrollgruppe. Dies war der Fall, obwohl die Patientinnen und Patienten um ihre Herzerkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchungen am Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf bereits wussten.

#### **4.1. Homocystein**

Homocystein als Metabolit des Aminosäurestoffwechsels gilt seit einigen Jahren als möglicher Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose. Bei 5 bis 7 Prozent der Bevölkerung lässt sich eine milde Homocysteinämie mit Werten von über 15  $\mu\text{mol/L}$  feststellen [70, 72]. Diese Werte beziehen sich auf Messungen bei nüchternen Probandinnen und Probanden. Zur Orientierung lässt sich aber festhalten, dass diese Werte auch bei den hier untersuchten Probandinnen und Probanden ermittelt wurden. 6,5 Prozent der 200 Blutspenderinnen und Blutspender hatten Werte über 15  $\mu\text{mol/l}$ .

Graham und Co-Autoren hatten in einer großen Studie bei KHK-Patienten signifikant höhere Homocystein-Werte bei Patienten gefunden. Sie konnten Mittelwerte von 11,25  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zu 9,73  $\mu\text{mol/l}$  in der Kontrollgruppe messen [92]. In dieser Studie wurde Homocysteinämie als unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose beschrieben, der bei Rauchern und Bluthochdruck-Patienten multiplikative Effekte für ein höheres Erkrankungsrisiko hervorruft. Bei der hier vorliegenden Untersuchung ließen sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den untersuchten Probandinnen und Probanden im Vergleich mit dem Patienten-Kollektiv der entsprechenden Altersklasse von 40 - 61 Jahren feststellen. Damit lässt sich in dieser Untersuchung nicht bestätigen, dass Herzerkrankte, ob Mann oder Frau, erhöhte Homocystein-Konzentrationen im Blut haben. Bei den Patientinnen und Probandinnen war der Unterschied im Median mit 0,32  $\mu\text{mol/l}$  unerheblich. Die Patientinnen hatten im Median sogar niedrigere Homocystein-Werte als die Probandinnen. Allerdings war die Fallzahl mit 25 Patientinnen eher gering. Bei

den Männern war ein statistisch signifikanter Unterschied gemessen worden. Probanden hatten ebenfalls höhere Homocystein-Werte als die Patienten. Der Median der Probanden lag bei 10,54  $\mu\text{mol/l}$ , der der Patienten bei 10,09  $\mu\text{mol/l}$ . In absoluten Zahlen war der Unterschied hier 0,45  $\mu\text{mol/l}$ . Obwohl bei den Männern bei insgesamt höheren Fallzahlen der Unterschied signifikant war, dürften diese in absoluten Zahlen kleinen Unterschiede bei diesen beiden Kollektiven keine praktische medizinische Bedeutung haben.

Männer haben höhere Homocystein-Konzentration als Frauen. Hier decken sich die Ergebnisse mit anderen Untersuchungen. Nach der Menopause können Nüchtern-Homocystein-Konzentrationen vermutlich aufgrund veränderter Hormone ansteigen [125]. In dieser Untersuchung konnte kein Nachweis über steigende Homocysteinwerte bei Frauen nach der Menopause erbracht werden, da die Daten über die Menopause nicht erhoben worden waren. Festzuhalten bleibt, dass in der Kontrollgruppe in der Altersgruppe von 40-61 Jahren Männer sehr deutlich höhere Homocystein-Werte hatten als Frauen. Mit 9,07  $\mu\text{mol/l}$  lagen die Homocystein-Werte der insgesamt 61 Frauen um fast 1,5  $\mu\text{mol/l}$  niedriger als bei den Männern ( $p$ -Wert = 0,0002). Damit hatten die Männer einen um 16 Prozent höheren Homocystein-Wert.

Deutliche Unterschiede sind beim Homocystein für Raucher und Nichtraucher beiderlei Geschlechts beschrieben. Zwar fielen in der Kontrollgruppe die Ergebnisse nicht statistisch signifikant aus, doch ließ sich eine deutliche Tendenz erkennen. Die Homocystein-Werte waren bei den Frauen im Kontroll-Kollektiv, die nicht rauchten, mit 8,34  $\mu\text{mol/l}$  um 1,18  $\mu\text{mol/l}$  niedriger als bei den Raucherinnen. Bei den Männern war der Unterschied im Median mit 0,73  $\mu\text{mol/l}$  nicht ganz so deutlich. Nichtraucher unter den Männern hatten einen Median-Wert von 10,35  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zu 11,08  $\mu\text{mol/l}$  bei den Rauchern. Auch hier ließ sich eine Tendenz erkennen, dass Raucher höhere Homocystein-Werte haben als Nichtraucher, auch wenn die Werte statistisch nicht signifikant waren.

Homocystein korrelierte mit keinem der anderen gemessenen Parameter LDL-Cholesterin, Lipoprotein (a), Apo A-1, Apo B, HDL-Cholesterin oder Triglyzeriden. Was können die Gründe sein, dass Homocystein bei den Blutspenderinnen und Blutspendern nicht niedriger waren als im Patienten-Kollektiv? Die Probandinnen und Pro-

banden waren nicht nüchtern. Dies war nicht optimal, denn die Homocystein-Werte steigen 4-8 Stunden nach Nahrungsaufnahme an [126]. Die Homocystein-Werte steigen an, wenn Vollblut bei Raumtemperatur belassen wird [127]. Dies könnte die Ergebnisse nur marginal beeinflusst haben, da die Blutproben mehrfach während der Sammelzeit der Blutbank abgeholt wurden und das Vollblut umgehend verarbeitet wurde (Zentrifuge und Kühlung). Dadurch konnte auch der Störfaktor minimiert werden, dass in der Blutbank keine Kühlmöglichkeit vorhanden war, sondern sich weitgehend mit Eiskühlung beholfen werden musste.

Um eine Aussage über Homocystein-Konzentrationen zu machen, spielt stets die Ernährung eine Rolle. Denn der Metabolismus von Homocystein hängt von einer Reihe von Faktoren ab, darunter Konzentrationen von Vitaminen und Enzymen. Es ist durchaus möglich, dass die Werte im Vergleichs-Patienten-Kollektiv deshalb so niedrig waren, da die bei den Patientinnen und Patienten bekannte Herz-Erkrankung zu einer Veränderung der Ernährungsgewohnheiten geführt hat. Dies bleibt allerdings hypothetisch, da Daten zur Ernährung nicht erhoben wurden. Daten über den Body Mass Index bei den Probandinnen und Probanden könnten hier weitere zumindest indirekte Hinweise geben.

Nicht optimal war sicherlich auch, dass die beiden Kollektive mit unterschiedlichen Untersuchungsmethoden gemessen worden waren. Während die Blutproben vom Probanden-Kollektiv mit dem Abbot IMx-Immunoassay-Gerät gemessen wurden, wurde die Proben vom Patienten-Kollektiv mit der HCLP-Methode gemessen. Die beiden Geräte waren allerdings auf Vergleichbarkeit der Resultate hin geprüft worden.

Vergleichende Studien in verschiedenen Ländern haben gezeigt, dass Homocystein-Werte zwischen Populationen schwanken können. Diese Untersuchung könnte sich einreihen in eine finnische Studie von Alfthan et al., die ebenfalls keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontroll-Kollektiv an einer finnischen Population gefunden hatten [128].

## **4.2. Oxidierte Low Density Lipoproteine (Ox-LDL)**

Schon länger bekannt ist, dass LDL eng verbunden ist mit der Entstehung von Gefäßläsionen der Gefäßwände. Durch Ergebnisse in Tierstudien wurde entdeckt, dass Ox-LDL als Derivat der LDL eine Schlüsselstellung in der Pathogenese der Atherosklerose zukommt. Da es bislang noch nicht möglich ist, Ox-LDL im Plasma direkt zu messen, ist es schwierig, die Verbindung von Ox-LDL und Atherosklerose zu messen [47, 62]. Um dennoch Aussagen über Ox-LD im zu machen, bedient man sich indirekter Methoden. Oxidierte LDL führt zu einer Produktion von Antikörpern gegen Ox-LDL, die im Plasma zu messen sind [37]. Diese Antikörper gegen Ox-LDL gelten als Marker für die Präsenz von Ox-LDL in vivo [129] und sollen den Gehalt an Ox-LDL im Plasma widerspiegeln.

Nicht im Detail verstanden ist bisher in diesem Zusammenhang, wie Antikörper gegen Ox-LDL wirken. Ox-LDL hat eine direkt toxische Wirkung auf die Endothelzellen und führt zu einer Dysfunktion und verstärkter Permeabilität der Gefäßwände [130]. Die Antikörper könnten aber auch nützliche Effekte zeigen und über eine Bindung mit Ox-LDL ihre Beseitigung erreichen [131]. Andererseits könnten Antikörper gegen Ox-LDL die Entstehung von Schaumzellen fördern [132]. Ox-LDL, das mit seinen Antikörpern einen Immunkomplex formt, könnte ebenfalls die Gefäßwände schädigen [133]. Ob die Antikörper gegen Ox-LDL selbst am Krankheitsprozess beteiligt sind oder nur ein Marker für die Atherosklerose sind, muss noch geklärt werden [131].

In dieser Studie wurden keine Assoziation zwischen der koronaren Herzerkrankung und erhöhten Titern von Autoantikörpern gegen Ox-LDL gefunden. Im Vergleich der männlichen Probanden und den männlichen Patienten sowie Probandinnen und Patientinnen war in beiden Patienten-Kollektiven der Ox-LDL-Antikörper-Gehalt sogar niedriger als in der jeweiligen Vergleichsgruppe. Bei den männlichen Patienten lag der Median bei 346 mU/mL, und damit um 39 mU/mL niedriger als bei den Männern im Kontrollkollektiv, deren Antikörper-Konzentration im Median bei 385 mU/mL lag. Der p-Wert lag bei 0,14. Bei den Frauen waren ebenfalls bei den Patientinnen niedrigere Ox-LDL-Antikörper-Konzentrationen gemessen worden. Die Werte lagen bei den Patientinnen



mit 249 mU/mL im Median um 38 mU/mL niedriger als bei den Probandinnen (Median: 287 mU/mL). Der p-Wert war mit 0,95 nicht statistisch signifikant.

Innerhalb der beiden Vergleichsgruppen hatten männliche Probanden signifikant höhere Ox-LDL-AK-Werte als Probandinnen bei einem p-Wert von 0,01. Dies war auch Tendenz in der Gruppe der Patienten, in denen die Männer im Median um 97 Einheiten höher lagen. Allerdings war der Wert hier nicht statistisch signifikant.

Entgegen der Erwartung haben Nichtraucherinnen und Nichtraucher in der Kontrollgruppe höhere Ox-LDL-Werte als Raucherinnen und Raucher. Salonen hatte 1992 für finnische Männer postuliert, dass mit zunehmendem Zigarettenkonsum Ox-LDL-Konzentrationen ansteigen würden [38]. Dies lässt sich mit den hier vorgestellten Daten nicht bestätigen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass innerhalb der Kontrollgruppe Patienten waren, die an einer bislang nicht diagnostizierten Atherosklerose litten. Dieser Faktor dürfte aber angesichts der insgesamt niedrigen Werte bei den zugleich untersuchten klassischen Parametern wie Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride oder HDL-Cholesterin wohl zu vernachlässigen sein. Ob und in welchem Umfang die Probanden lipidsenkende Medikamente einnahmen, war nicht erhoben worden. Es ist allerdings eher unwahrscheinlich, dass dies ein wesentlicher Störfaktor gewesen sein dürfte.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung decken sich mit Untersuchungen, in denen keine signifikanten Unterschiede bei Patienten und Probanden gefunden wurden.

Bedeutsam ist, dass die Höhe der Ox-LDL-Antikörper nicht mit anderen Parametern korrelierten. Weder LDL- oder Gesamt-Cholesterin, weder die Triglyzeride noch die Apoproteine A-1 oder B korrelierten mit Ox-LDL-Antikörper-Konzentrationen. Allerdings gab es eine inverse Korrelation mit HDL-Cholesterin (p-Wert = 0,043). Dieser Wert könnte darauf hinweisen, dass Teile von HDL eine Oxidation von Low Density Lipoproteinen verhindert [40]. Dieses Ergebnis lag allerdings nur im statistischen Grenzbereich, könnten auch ein Zufallsbefund sein.

In den meisten Studien wurden Ox-LDL-Antikörper sowohl bei Patienten als auch bei Probanden gefunden. Untersuchungen, nach denen Ox-LDL-Antikörper-Titer leicht erhöht waren bei Personen mit leichter Atherosklerose oder Hyperlipidämien würden die Idee stützen, dass Ox-LDL-Antikörper weniger ein Marker der Schwere der Atherosklerose als vielmehr ein Marker für einen aktiven Prozess der Atherosklerose wären. Falls

also bei einem „stabilen Zustand“ einer Atherosklerose der Level an Ox-LDL-Antikörpern absinkt [134], könnte dies ein Hinweis sein, warum das Patienten-Kollektiv keine signifikant höheren Werte hatte.

Keine Hinweise gibt es, dass regelmäßige Blutspende einen Einfluss auf die Ox-LDL-Antikörper-Produktion haben könnte. Um die Frage nach der Aussagekraft der Ox-LDL-Antikörper-Werte im Plasma präziser beantworten zu können, scheinen prospektive Studien sinnvoll.

### **4.3. Apo-Lipoproteine, Lipoproteine und Triglyzeride**

LDL-Cholesterin ist ein wichtiger Parameter für die Einschätzung des Atherosklerose-Risikos. Werte von unter 135 mg/dl sollen angestrebt werden, sofern andere Risikofaktoren vorhanden sind. Ansonsten gelten Werte von 155mg/dl als Grenzwerte. Durchschnittlich 40 Prozent der Frauen und Männer im Alter über 45 hatten Werte jenseits der 155 Milligramm-Grenze in der Münsteraner PROCAM-Studie[135]. In der 1979 initiierten Studie werden mehr als 5000 Männer und Frauen hinsichtlich der Prävalenz koronarer Herzerkrankung und der zugrunde liegenden Risikofaktoren untersucht. In hier untersuchten Kollektiv lagen die Werte der Probandinnen und Probanden unter diesem Wert. Weniger als 20 Prozent der Probandinnen und Probanden aus Hamburg erreichten 155 mg/dl als LDL-Cholesterin-Wert. Selbst wenn Schwankungen bei Messungen der Ergebnisse einbezogen werden, hatte das untersuchte Kontroll-Kollektiv sehr niedrige LDL-Cholesterin-Werte.

Der Quotient von LDL und HDL gibt einen weiteren Hinweis auf das Atherosklerose-Risiko. Dieser Quotient sollte unter 5 liegen. Im untersuchten Kollektiv waren die Werte bei den Frauen mit einem Quotienten von 2 weit unter dem Grenzwert von 5, während er bei den Männern mit einem Quotienten von 3 immer noch deutlich unter 5 lag. Das LDL-Cholesterin unterschied sich vom Patienten-Kollektiv bei den Männern nicht. Im Vergleich zu Zahlen der PROCAM-Studie, in der Probanden zwischen 40 und 60 Jahren LDL-Cholesterin-Werte im Mittelwert von über 140 mg/dl hatten, lagen die

Hamburger Kollektive niedriger. Der Mittelwert des hier untersuchten Kontroll-Kollektivs lag bei 127 mg/dl. Die Werte der Patienten waren nur geringfügig höher.

Die niedrigen LDL-Cholesterin-Werte im männlichen Patienten-Kollektiv (der ermittelte Median: 134 mg/dl) erklären sich durch die medizinische Betreuung und die Einnahme cholesterin-senkender Medikamente, darunter vor allem Statine. Hier stellt sich allerdings die Frage nach der Effizienz cholesterinsenkender Mittel bei Frauen. Interessanterweise lagen die LDL-Cholesterin-Werte der Patientinnen im Median mit 27 mg/dl deutlich höher als die Vergleichswerte der Probandinnen.

Keine Hinweise gab es für Beobachtungen aus anderen Studien wie der PROCAM-Studie, dass bei Frauen ab Mitte 40 der LDL-Cholesterin-Wert stark ansteige und deutlich über den Werten der Männer liege. Im hier untersuchten Kontroll-Kollektiv blieben die Werte der Frauen insgesamt deutlich unter denen der Männer. In der Gruppe der 51-61 waren das im Median 27 mg/dl, ein statistisch mit einem p-Wert von 0,01 signifikanter Wert. Bei den 40-50-jährigen war in der Tendenz ebenfalls ein höherer Wert bei den Männern zu erkennen, der im statistischen Grenzbereich lag. Der Zeitpunkt der Menopause, der mit dem Zeitpunkt vom Anstieg des LDL-Cholesterins bei Frauen in Zusammenhang gebracht wird, war bei den Probandinnen nicht erhoben worden.

Apo B-Lipoproteine, das Hauptprotein des LDL-Cholesterins war bei Probanden im Vergleich zu Probandinnen gleichermaßen erhöht. Dies spiegelt die Ergebnisse der LDL-Cholesterin-Messungen. Ähnlich wie beim LDL-Cholesterin war bei den Frauen ein erhöhter Apo B-Wert unter den Patientinnen zu messen, während bei den Männern keine Unterschiede bestanden.

Das Gesamtcholesterin korrelierte sehr stark mit den LDL-Cholesterin-Werten. Entsprechend fanden sich auch erhöhte Gesamtcholesterin-Werte bei den männlichen Probanden gegenüber den Probandinnen. Unauffällig waren die Ergebnisse hinsichtlich der Rauchgewohnheiten oder des Alters. Erklärungen für fehlende Unterschiede im Vergleich mit dem Patienten-Kollektiv sind bereits beim LDL diskutiert worden.

Während bei der Münsteraner PROCAM-Studie ein Anstieg der LP(a)-Werte mit dem Alter zu verzeichnen war, ließ sich dies in dieser Hamburger Untersuchung nicht bestä-

tigen. Weder hinsichtlich des Geschlechts noch hinsichtlich des Alters oder der Rauchgewohnheiten gab es besondere Unterschiede innerhalb des Kontrollkollektives. Sehr wohl unterschieden sich aber Kontroll-Kollektiv und Patienten-Kollektiv. Hier war bei den Frauen der LP(a)-Wert im Median mit 9mg/dl grenzwertig, aber dennoch statistisch signifikant erhöht (Probandinnen 4 m/dl). Bei den Männern gab es hingegen keine Unterschiede zwischen Patienten und Probanden. LP(a) korrelierte mit keinem der anderen gemessenen Parameter in der Kontrollgruppe. Eine negative Korrelation mit Triglyzeriden dürfte ein Zufallsbefund gewesen sein.

Die Triglyzerid-Werte im Probanden haben nur eine begrenzte Aussagekraft, da die Probanden nicht als nüchtern gelten können. Das aber wird in Triglyzerid-Untersuchungen als Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von Triglyzerid-Werten gefordert. Die Ergebnisse waren innerhalb der Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant, allerdings waren in der Tendenz Unterschiede zu sehen. So lag der Median der Triglyzeride bei Männern mit 137 mg/dl sehr viel höher als bei den Frauen mit 94 mg/dl. Der p-Wert lag hier bei 0,19.

In der PROCAM-Studie wurden bei Probandinnen mit steigendem Alter höhere Triglyzerid-Werte festgestellt. Bei den Männern blieben Triglyzerid-Werte stabil. Diese Beobachtung konnte bei dieser Untersuchung nur bei den Männern gemacht werden, deren Werte stabil blieben. Bei den Probandinnen im Alter von 51-61 Jahren lag der Triglyzeridwert im Median mit 14 mg/dl leicht höher als bei den Probandinnen im Alter von 40-50 Jahren. Dieser Unterschied ist jedoch eher gering und war statistisch mit  $p=0,49$  keineswegs signifikant.

Hohe HDL-Cholesterin-Werte sind verbunden mit einer günstigen Prognose hinsichtlich der Atherosklerose. Beim HDL-Cholesterin ist der Unterschied zwischen Männern und Frauen besonders augenfällig. So haben in der Münsteraner PROCAM-Studie Frauen im Mittelwert durchschnittlich um 12 mg/dl höher HDL-Cholesterin-Werte als Männer. Auch die Ergebnisse der Untersuchung an den Hamburger Blutspenderinnen und Blutspendern sind eindrucksvoll. Mit 57 mg/dl hatten die Probandinnen im Median um 13 mg/dl höhere HDL-Werte als die männlichen Probanden. Auch das Rauchen hat einen starken Einfluss auf den HDL-Wert, wie in vielen Studien bestätigt wurde. Hier war der Zusammenhang allerdings nur bei den Frauen auffällig. Das aber sehr deutlich und statistisch hochsignifikant. Der Median der Nichtraucherinnen lag um 14 mg/dl hö-

her als bei den Raucherinnen. Bei den Männern war der Unterschied irrelevant bei einer Differenz von nur 1,5 mg/dl.

Im Vergleich von Patienten und Kontrollkollektiv hatten die Probandinnen und Probanden entgegen den Erwartungen keine höheren HDL-Cholesterin-Werte als die Patientinnen und Patienten. Mit 61 mg/dl hatten die Patientinnen im Median sogar leicht höhere HDL-Cholesterin-Werte als die Probandinnen (Median: 57 mg/dl). Bei den Männern waren die Werte mit 45 mg/dl (Patienten) und 44 mg/dl (Probanden) quasi identisch. Eine Erklärung hierfür gibt es nicht, allerdings erscheinen die HDL-Werte im Patienten-Kollektiv sehr hoch.

Probandinnen und Probanden waren nicht nüchtern. Dadurch ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Ebenfalls wurden Daten zum Body Mass Index (BMI) nicht erhoben. Inwieweit die Blutspenderinnen und Blutspender wirklich als gesund gelten können, darauf kann nur indirekt geschlossen werden. Die Kontrolluntersuchungen der Blutspenderinnen und Blutspender sind mit einem Untersuchungszeitraum von nur zwei Jahren weder sehr engmaschig noch besonders intensiv. In dieser Form hat die Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnen und Patienten und den Probandinnen und Probanden ermitteln können. Daraus folgt, dass ein Zusammenhang zwischen Ox-LDL-Antikörper-Werten und dem Homocystein-Werten bei Kranken und als gesund geltenden Menschen zunächst einmal nicht offensichtlich. Ob bei detaillierterer Datenerhebung doch Unterschiede bestehen, muss weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.

## **5. ZUSAMMENFASSUNG**

Homocystein und oxidiertes Low-Density-Lipoprotein (Ox-LDL) stehen im Verdacht, unmittelbar an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt zu sein. In dieser Untersuchung an 200 Blutspenderinnen und Blutspendern der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf wurde untersucht, ob die Messung dieser Parameter geeignet sei, als Marker für die Atherosklerose zu dienen. Vor allem an koronarer Herzkrankheit erkrankte Menschen könnten so besser identifiziert werden. Das untersuchte Kollektiv sollte als Kontrollgruppe zum Vergleich mit einem Patienten-Kollektiv von KHK-Patientinnen und Patienten dienen. Neben Homocystein und Ox-LDL-Antikörpern wurden weitere Parameter aus dem Fettstoffwechsel erhoben, darunter auch wichtige Lipoproteine (wie Apo-A, Apo-B, Apo-E und LP(a)). Der Erhebungszeitraum war Juni und Juli 1998 für das Probanden-Kollektiv.

Bei den Probanden wurden abhängig vom Geschlecht unterschiedliche Konzentrationen an Homocystein und Ox-LDL-Antikörpern gemessen. Allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Patienten- und dem Kontrollkollektiv.

Dass Ox-LDL-Antikörper- oder Homocystein-Werte sinnvolle zu messende Parameter für das Erkennen von Atherosklerose-Risiko-Patienten sind, dafür gab diese Untersuchung somit keine Hinweise. Sowohl die Homocystein-Werte als auch die Ox-LDL-Werte lagen in dieser Studie im Probanden-Kollektiv über den Konzentrationen im Patienten-Kollektiv.

Bei den außerdem untersuchten Lipidparametern gab es nur zum Teil signifikante Unterschiede. Allerdings waren die Patienten zum Teil mit lipidsenkenden Medikamenten eingestellt worden.

Um detaillierte Erkenntnisse über den Zusammenhang von Homocystein- und Ox-LDL-Konzentrationen im Blut hinsichtlich des Atherosklerose-Risiko zu gewinnen, sind prospektive Studien sicherlich wünschenswert.

## 6. ANHANG

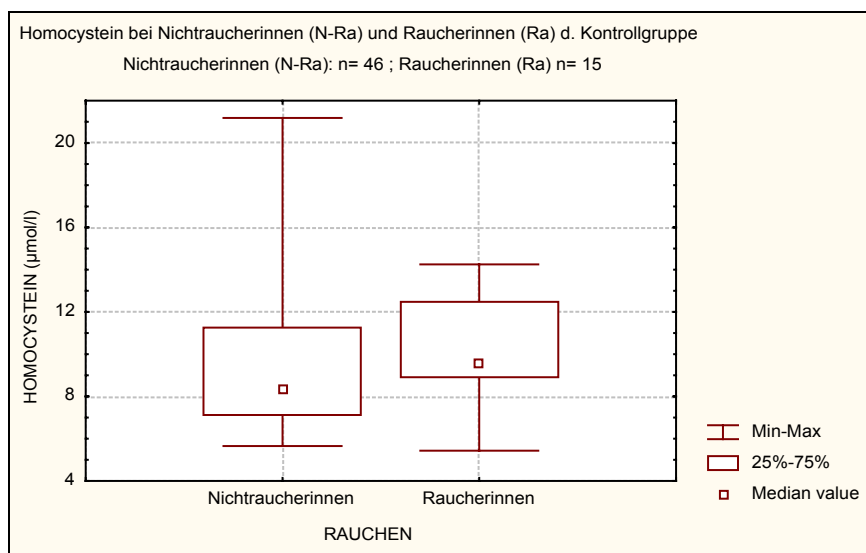
### 6.1. Homocystein

**Tabelle A28: Mittelwerte Homocystein bei Frauen (Kontrolle).**

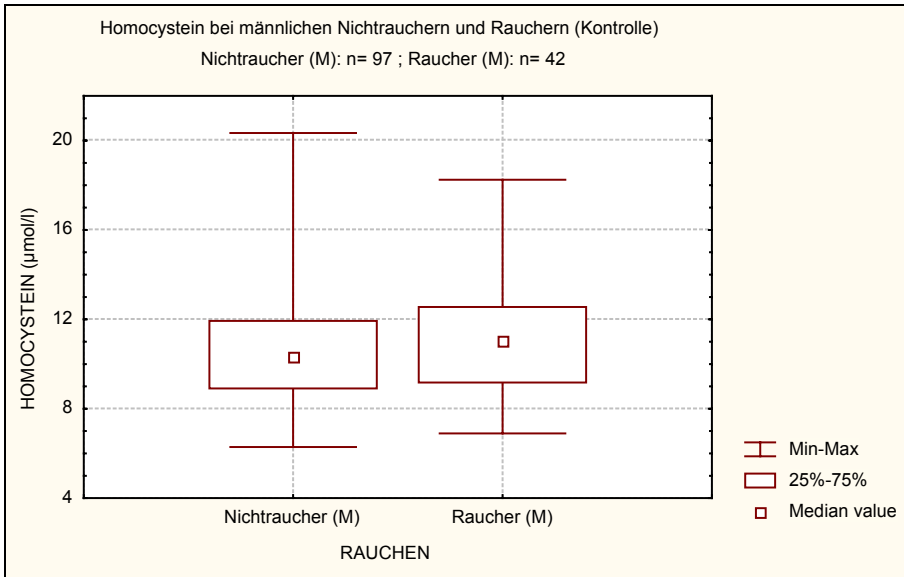
Frauen	valide N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abwei.
Gesamt	61	9,56	5,43	21,19	3,04
N-Rauch	46	9,36	5,65	21,19	3,17
Rauch	15	10,19	5,43	14,25	2,62

**Tabelle A29: Mittelwerte Homocystein Männer (Kontrolle).**

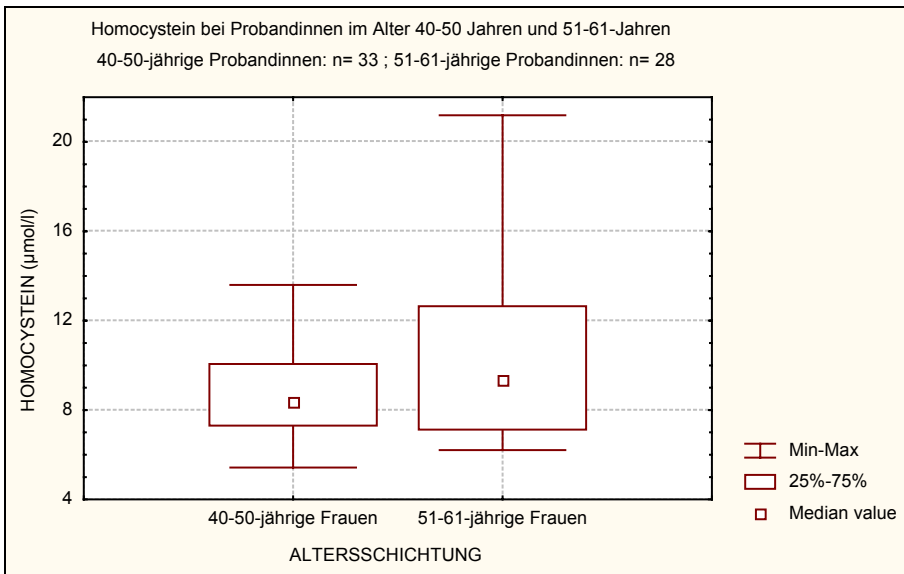
Männer	valide N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abwei.
Gesamt	139	10,90	6,29	20,34	2,53
N-Rauch	97	10,78	6,29	20,34	2,48
Raucher	42	11,16	6,90	18,25	2,67



**Abbildung A26: Homocystein-Werte waren bei Raucherinnen der Kontrollgruppe im Vergleich zu Nichtraucherinnen erhöht, allerdings statistisch nicht signifikant ( $p= 0,12$ ).**



**Abbildung A27: Nichtraucher der Kontrollgruppe hatten keine signifikant erhöhten Homocystein-Werte im Vergleich zu Rauchern.**

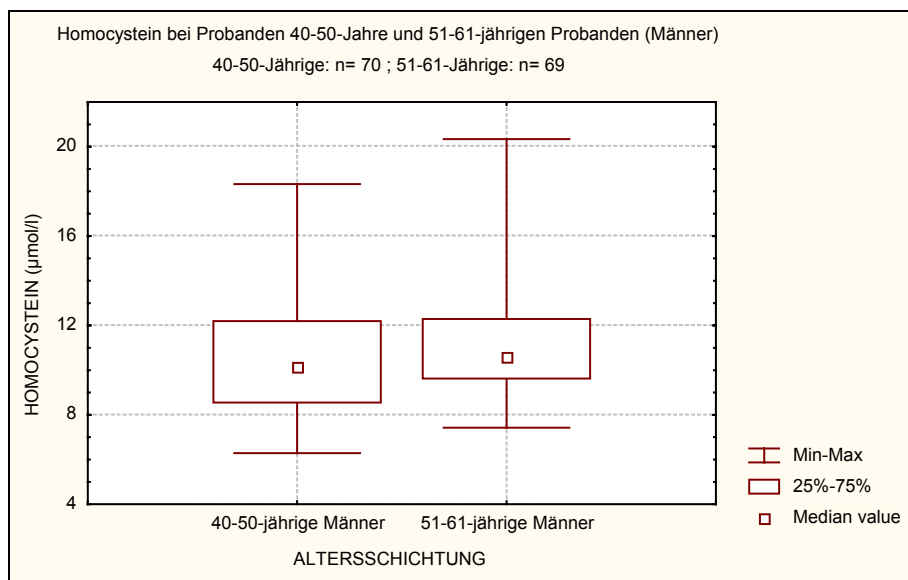


**Abbildung A28: Ältere Probandinnen hatten höhere Homocystein-Werte als Probandinnen im Alter von 40-50 Jahren, aber statistisch nicht signifikant.**



**Tabelle A30: 40-50-jährige Probandinnen im Vergleich mit 51-61-jährigen Probandinnen.**

Homocys.	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 F (K)	33	8,41	5,43	13,6	7,33	10,05	0,29
51-61 F (K)	28	9,36	6,21	21,19	7,1	12,63	



**Abbildung A29: Ältere Probanden (51-61 Jahre) hatten keine signifikant höheren Homocystein-Werte als Probanden im Alter von 40-50.**

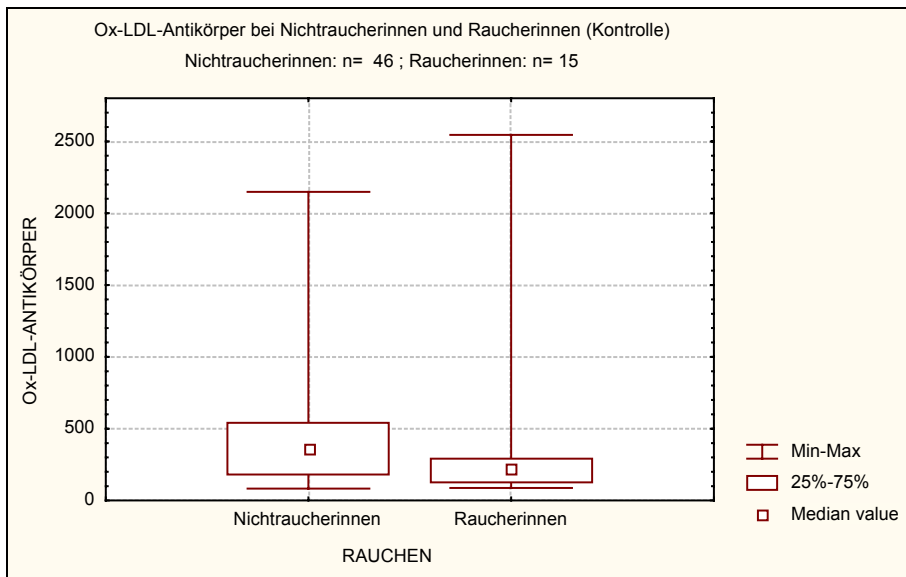
**Tabelle A31: Homocystein bei männlichen Probanden unterschiedlichen Alters.**

Homocys.	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 M (K)	70	10,11	6,29	18,33	8,59	12,2	0,14
51-61 M (K)	69	10,62	7,43	20,34	9,65	12,29	

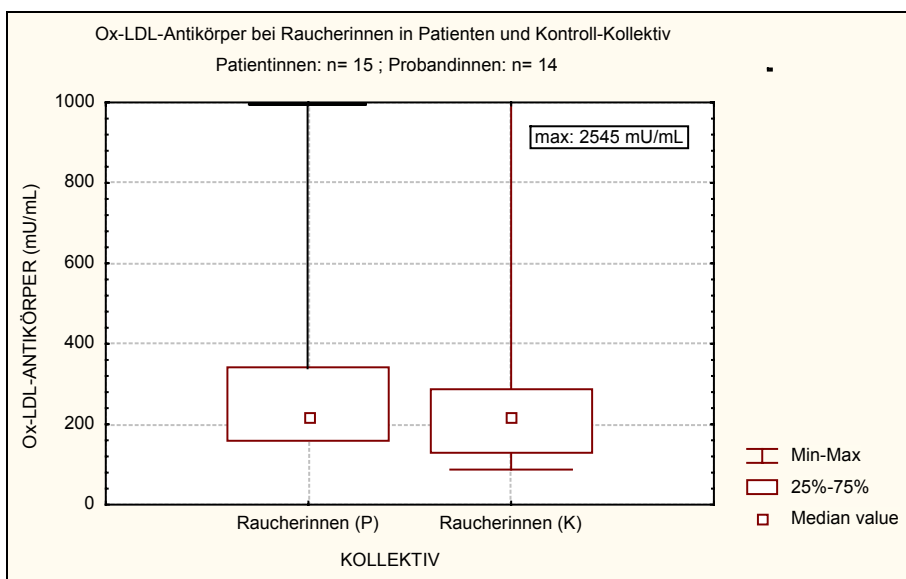
## 6.2. Ox-LDL-Antikörper

**Tabelle A32: Ox-LDL-Antikörper im Patienten-Vergleich von Männern und Frauen.**

Ox-LDL-AK	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (P)	21	249	113	1120	180	470	0,47
Männer (P)	67	346	85	3030	199	473	



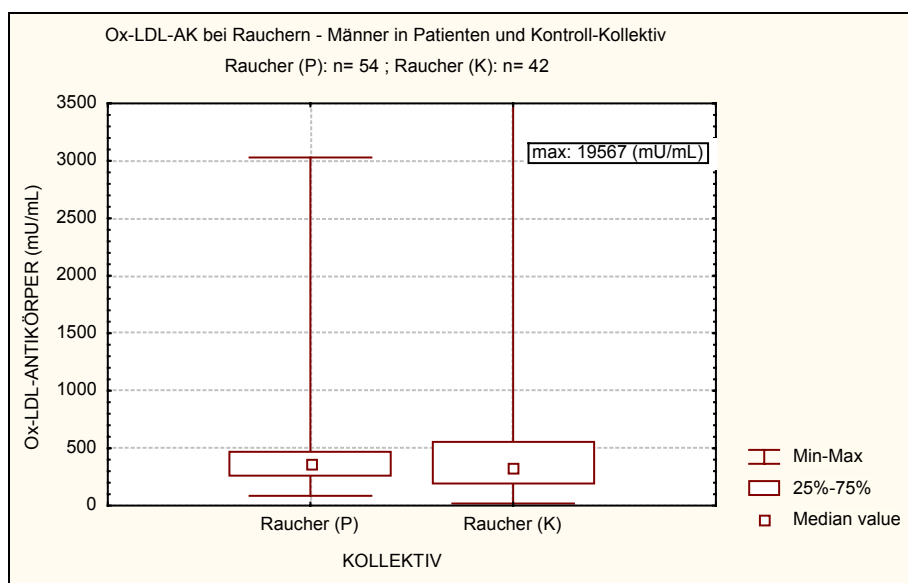
**Abbildung A30: Nichtraucherinnen in der Kontrollgruppe hatten im Median höhere Ox-LDL-Antikörper-Werte als Raucherinnen, statistisch lagen die Messwerte im Grenzbereich.**



**Abbildung A31: Ox-LDL-AK-Werte sind bei Raucherinnen in Kontroll- und Patienten-Kollektiv nicht statistisch signifikant unterschiedlich.**

**Tabelle A33: Ox-LDL-AK bei Raucherinnen in Patienten- und Kontrollgruppe.**

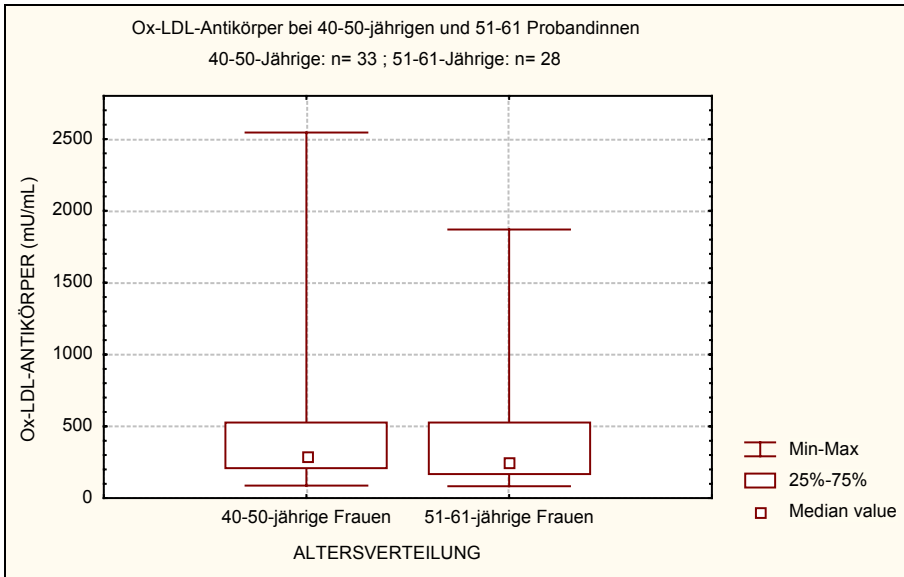
Ox-LDL-AK	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Ra F (P)	14	243	151	995	180	451	0,26
Ra F (K)	15	217	88	2545	127	287	



**Abbildung A32: Ox-LDL-AK bei Rauchern in Patienten und Kontroll-Kollektiv (Männer).**

**Tab. A34: Ox-LDL-AK bei Rauchern in Patienten- und Kontrollkollektiv.**

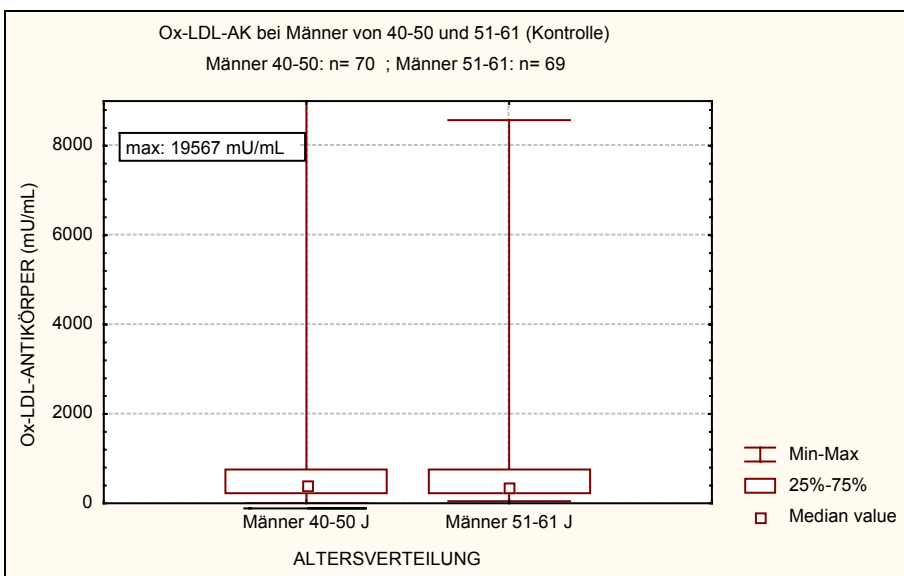
Ox-LDL-AK	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Ra M (P)	54	365	85	3030	262	473	0,32
Ra M (K)	42	338	19	19567	189	563	



**Abbildung A33: Ox-LDL-AK-Werte waren bei 51-61-jährigen Probandinnen nicht signifikant höher als bei 40-50-jährigen.**

**Tabelle A35: Ox-LDL-AK bei 40-50-jährigen Probandinnen versus 51-61-jährigen Probandinnen.**

Ox-LDL-AK	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 F (K)	33	295	88	2545	207	531	0,79
50-60 F (K)	28	252	84	1870	170	533	



**Abbildung A34: Ox-LDL-AK bei Männern von 40-50 Jahren sind nicht statistisch signifikant anders als bei 51-61-jährigen.**

**Tabelle A36: Ox-LDL-AK bei 40-50-jährigen Männern versus 51-61-jährigen (Kontrolle).**

Ox-LDL-AK	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 M (K)	70	391	19	19567	239	770	0,78
51-61 M (K)	69	373	50	8574	223	739	

### **6.3. Lipo- und Apolipoproteine und Triglyzeride**

#### **6.3.1. Die Mittelwerte der Lipid-Parameter (Kontrollgruppe)**

**Tabelle A37: Mittelwerte beim Gesamtkontrollkollektiv**

	valide N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.Abweich.
CHOL	200	203	135	300	34
TG	200	140	40	444	81
LDL	200	127	45	217	32
HDL	200	48	21	92	14
VLDL	200	28	8	89	16
Apo-B	200	95	44	155	22
Apo-A	200	136	100	190	18

**Tabelle A38: Mittelwerte Frauen im Gesamtkollektiv der Kontrollgruppe.**

	Valide N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.Abweich.
CHOL	61	194	139	292	35
TG	61	109	40	374	66
LDL	61	117	45	217	33
HDL	61	56	27	92	14
VLDL	61	22	8	70	13
Apo-B	61	85	44	155	22
Apo-A	61	145	111	190	19

**Tabelle A39 : Mittelwerte Nichtraucherinnen Kontrollgruppe.**

	valide N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abwei.
Cholesterin	46	192	139	268	31
Triglyzeride	46	102	40	276	58
LDL-Chol.	46	113	45	180	27
HDL-Chol.	46	59	27	92	14
VLDL-Chol.	46	20	8	55	12
Apo B	46	82	44	133	18
Apo A	46	147	111	190	19

**Tabelle A40 : Mittelwerte Raucherinnen Kontrollgruppe.**

	valide N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abwei.
Cholesterin	15	202	142	292	46
Triglyzeride	15	130	56	374	84
LDL-Chol.	15	130	67	217	45
HDL-Chol.	15	47	30	78	12
VLDL-Chol.	15	26	11	70	16
Apo B	15	96	59	155	30
Apo A	15	136	113	176	18

**Tabelle A41: Mittelwerte Männer im Gesamtkollektiv Kontrollgruppe.**

	Valide N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.Abweich.
CHOL	139	206	135	300	32
TG	139	154	42	444	83
LDL	139	131	52	217	30
HDL	139	45	21	89	12
VLDL	139	31	8	89	17
Apo-B	139	99	54	150	20
Apo-A	139	133	100	174	16

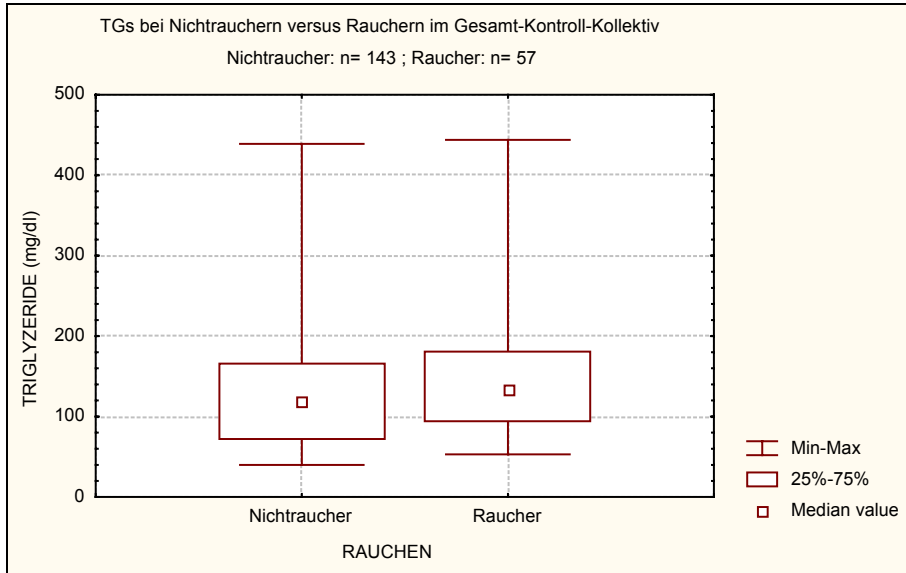
**Tabelle A42: Mittelwerte männliche Nichtraucher der Kontrollgruppe.**

	valide N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abwei.
Cholesterin	97	207	138	300	32
Triglyzeride	97	150	42	439	81
LDL-Chol.	97	132	71	217	29
HDL-Chol.	97	45	21	83	11
VLDL-Chol.	97	30	8	88	16
Apo B	97	99	54	150	20
Apo A	97	133	100	172	15

**Tabelle A43 : Mittelwerte Raucher (Kontrolle).**

	valide N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abwei.
Cholesterin	42	206	135	300	33
Triglyzeride	42	163	53	444	88
LDL-Chol.	42	129	52	215	33
HDL-Chol.	42	44	23	89	13
VLDL-Chol.	42	33	11	89	18
Apo B	42	101	64	142	20
Apo A	42	132	103	174	17

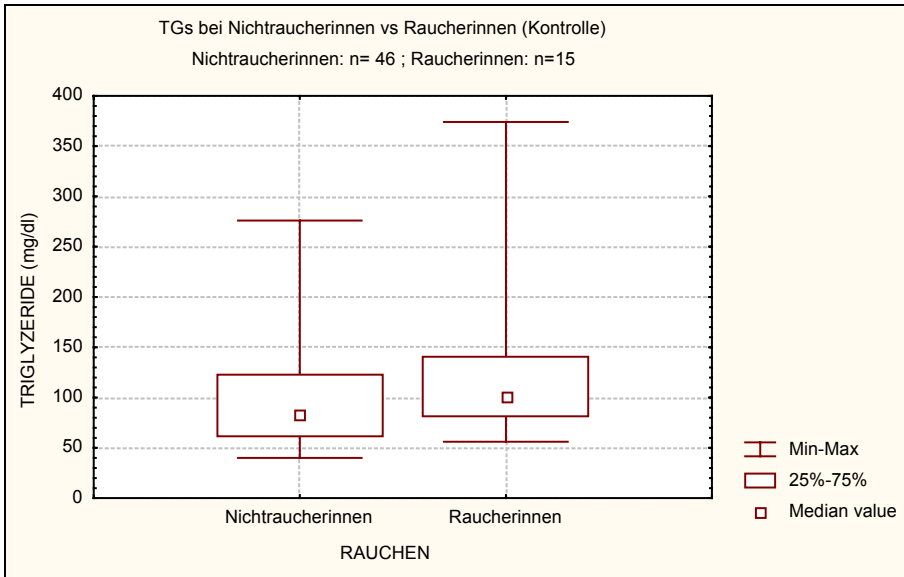
### 6.3.2. Triglyzeride



**Abbildung A35: Raucher haben leicht erhöhte Triglyzeridwerte gegenüber Nichtrauchern, allerdings unterhalb der statistischen Signifikanz (Gesamt-Kontroll-Kollektiv).**

**Tabelle A44: Triglyzeride bei Nichtrauchern und Rauchern im Gesamt-Probanden-Kollektiv (Männer und Frauen).**

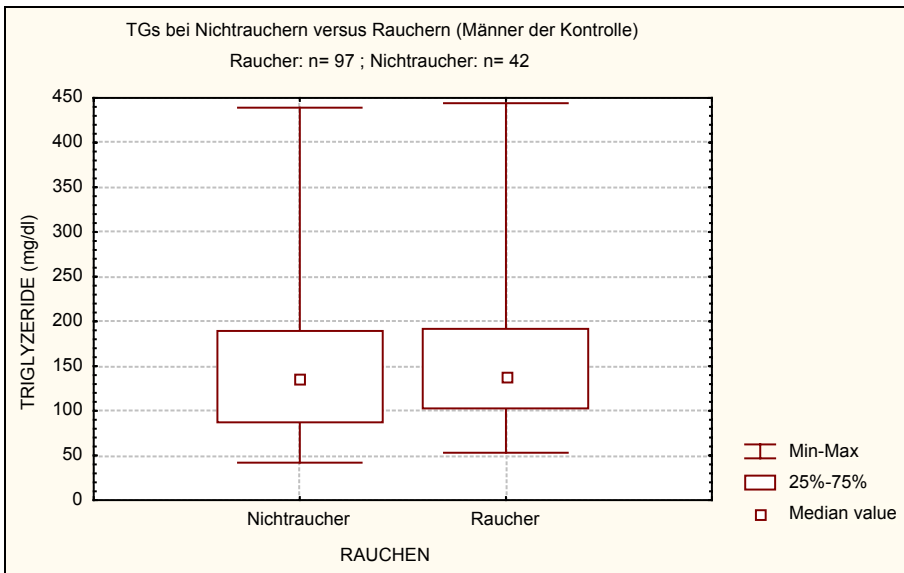
TG	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3. Quartil	p-Wert
N-Ra (K)	143	118	40	439	72	167	0,11
Ra (K)	57	133	53	444	94	180	



**Abbildung A36: Triglyzeride sind bei Raucherinnen nur leicht erhöht gegenüber Nichtraucherinnen in der Kontrollgruppe.**

**Tabelle A45: Triglyzeride bei Raucherinnen versus Nichtraucherinnen der Kontrollgruppe.**

TG	valide N	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil	p-Wert
N-Ra F (K)	46	82,5	40	276	61	122	0,13
Ra F (K)	15	102	56	374	82	140	



**Abbildung A37: Männliche Raucher der Kontrollgruppe keine erhöhten Triglyzerid-Werte gegenüber den Nichtrauchern.**



**Tabelle A46: Triglyzeride bei männlichen Probanden - Nichtraucher und Rauchern.**

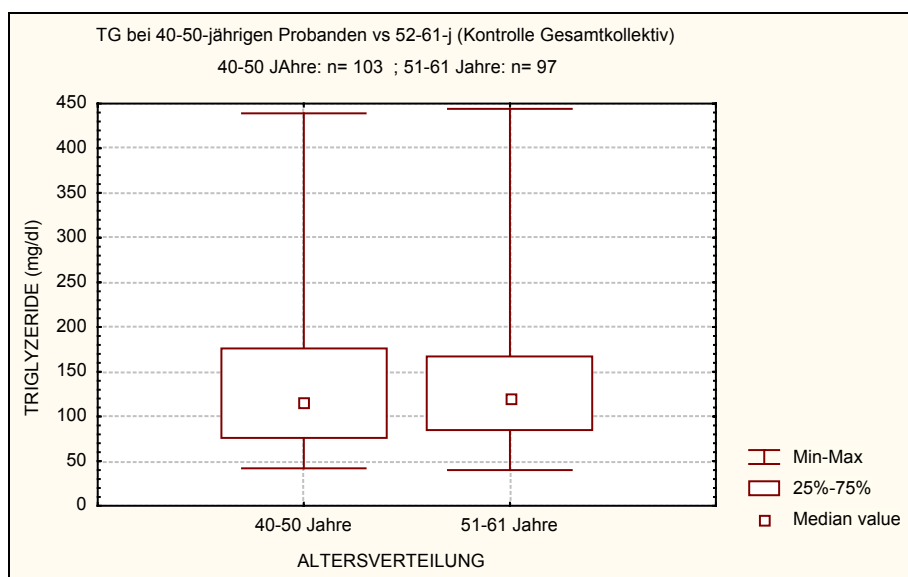
TG	valide N	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil	p-Wert
N-Ra M (K)	97	135	42	439	86	190	0,42
Ra M (K)	42	139	53	444	102	192	

**Tabelle A47: Triglyzeride bei Patientinnen versus Probandinnen.**

Tg	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (P)	27	142	57	362	79	163	0,02
Frauen (K)	61	94	40	374	61	124	

**Tabelle A48: Triglyzeride bei Männern in beiden Kollektiven.**

Tg	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Männer (P)	87	158	50	962	110	239	0,02
Männer (K)	139	137	42	444	92	190	



**Abbildung A38: keine signifikanten Unterschiede bei den Triglyzeriden in den beiden Altersgruppen im Gesamtkollektiv.**

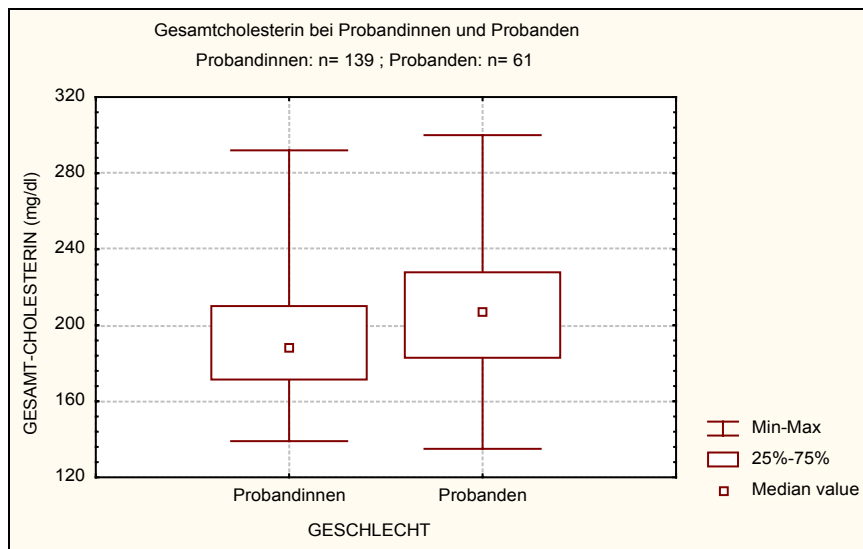
**Tabelle A49: Triglyzeride bei 40-50-jährigen Probanden versus 51-61-jährigen (Gesamtkontrolle).**

TG	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 (K)	103	115	42	439	75	175	0,59
51-61 (K)	97	121	40	444	85	167	

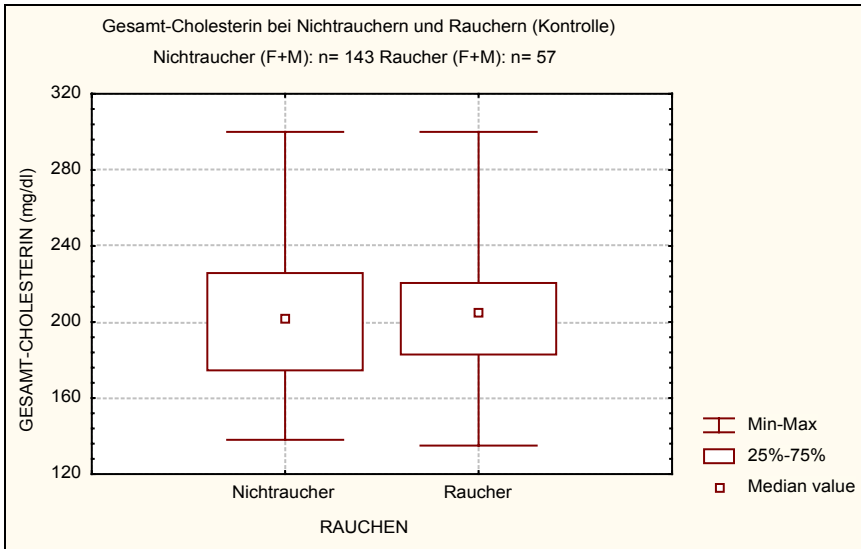
**Tabelle A50: Triglyzeride bei Frauen in verschiedenen Altersgruppen.**

TG	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 F (K)	33	83	42	374	61	120	0,46
51-61 F (K)	28	97	40	276	68	130	

### 6.3.3. Gesamtcholesterin



**Abbildung A39: signifikant erhöhte Cholesterin-Werte bei den Männern gegenüber den Frauen (Kontrollgruppe).**



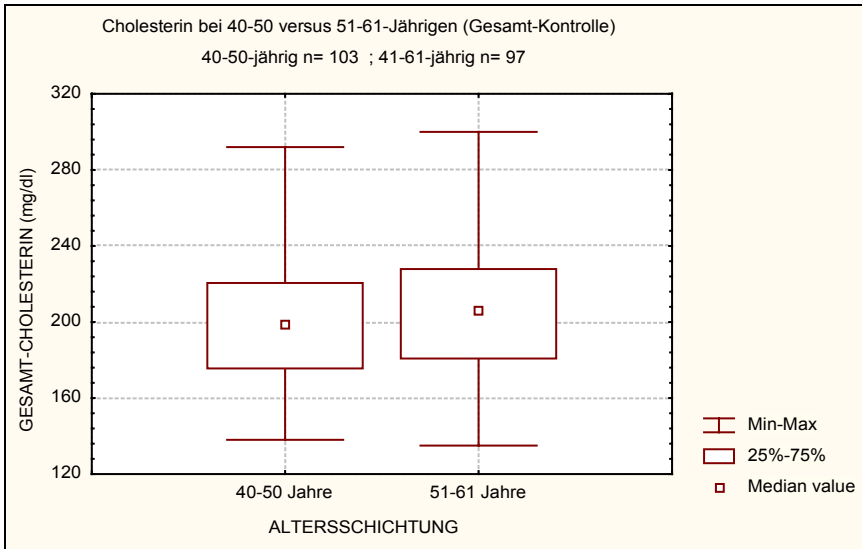
**Abbildung A40: Zwischen Nichtrauchern und Rauchern (Frauen und Männer) in der Kontrollgruppe bestand kein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtcholesterin.**

**Tabelle A51: Gesamtcholesterin bei Nichtraucherinnen und Rauchern (Gesamt-Kontrollkollektiv).**

Cholesterin	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
N-Ra (K)	143	202	138	300	174	226	0,75
Raucher (K)	57	205	135	300	183	221	

**Tabelle A52: Cholesterin bei Nichtrauchern und Rauchern abhängig vom Geschlecht (Kontrolle).**

Chol	n N-Ra	n R:	p-Wert
Frauen (K)	46	15	0,58
Männer (K)	97	42	0,77



**Abbildung A41: keine Unterschiede in den Altersgruppen beim Cholesterin (Kontrollgruppe).**

**Tabelle A53: Cholesterin nach Altersgruppen (Kontrollgruppe).**

Cholesterin	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 (K)	103	199	138	292	175	221	0,18
51-61 (K)	97	206	135	300	181	228	

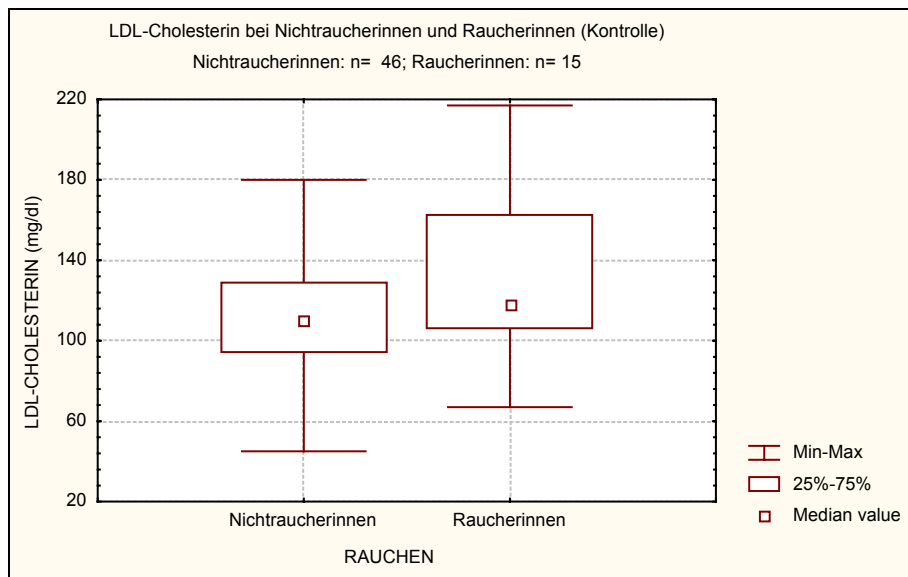
**Tabelle A54: Cholesterin in den einzelnen Altersgruppen nach Geschlecht getrennt (Kontrolle).**

Chol	n 40-50 J	n 51-61 J	p-Wert
Frauen (K)	33	28	0,29
Männer (K)	70	69	0,4

### 6.3.4. LDL-Cholesterin

**Tabelle A55: LDL-Cholesterin bei Nichtrauchern und Rauchern (Gesamtkollektiv Kontrolle).**

LDL-Chol	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-level
N-Ra (K)	143	128	45	217	103	144	0,57
Ra (K)	57	127	52	217	107	149	



**Abbildung A42: LDL-Cholesterin war bei Raucherinnen nicht signifikant in der Kontroll-Gruppe erhöht gegenüber Nichtraucherinnen.**

**Tabelle 56: LDL-Cholesterin bei Probandinnen (Nichtraucherinnen und Raucherinnen).**

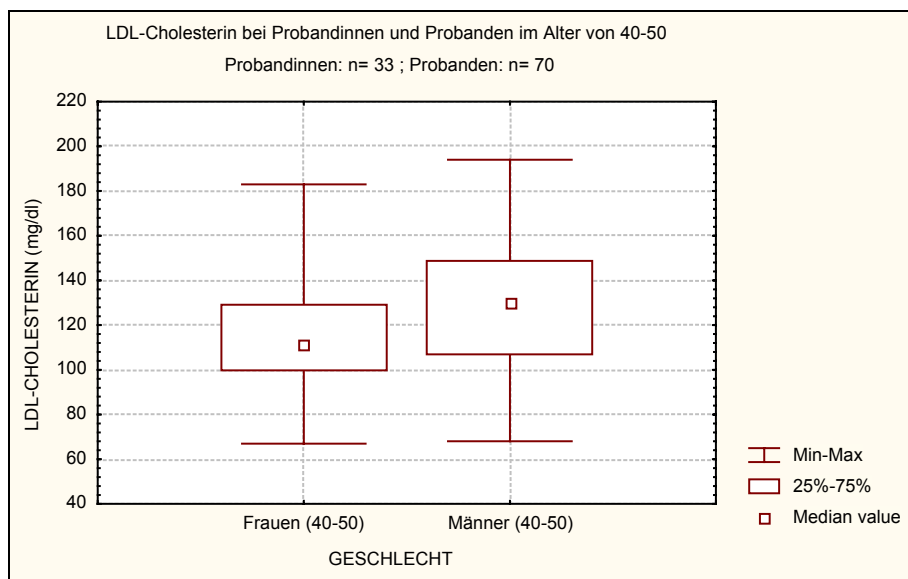
LDL-Chol	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
N-Ra F (K)	46	111	45	180	94	129	0,30
Ra F (K)	15	118	67	217	106	163	

**Tabelle A57: LDL-Chol. bei Probandinnen im Alter von 40-50 versus 51-61.**

LDL-Chol	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-level
40-50 F	33	111	67	183	100	129	0,62
51-61 F	28	109	45	217	90	134	

**Tabelle A58: LDL-Cholesterin bei Probanden im Alter von 40-50 versus 51-61.**

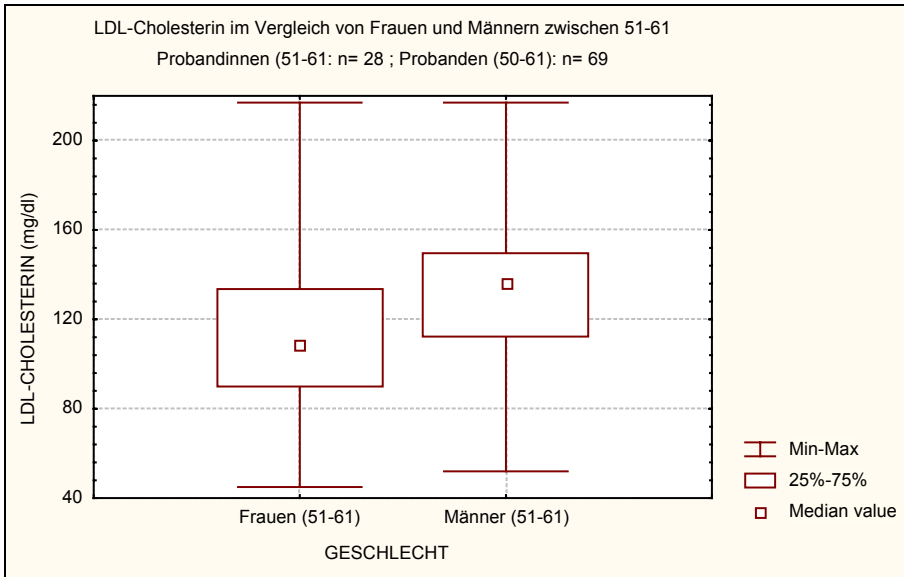
LDL-Chol	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-level
40-50 M	70	130	68	194	107	149	0,22
51-61 M	69	136	52	217	112	150	



**Abbildung A43: Männer im Alter von 40-50 Jahren haben in der Tendenz erhöhte LDL-Werte im Vergleich zu Frauen gleichen Alters.**

**Tabelle A59: LDL-Cholesterin in beiden Geschlechtern im Alter von 40-50 Jahren (Kontrolle).**

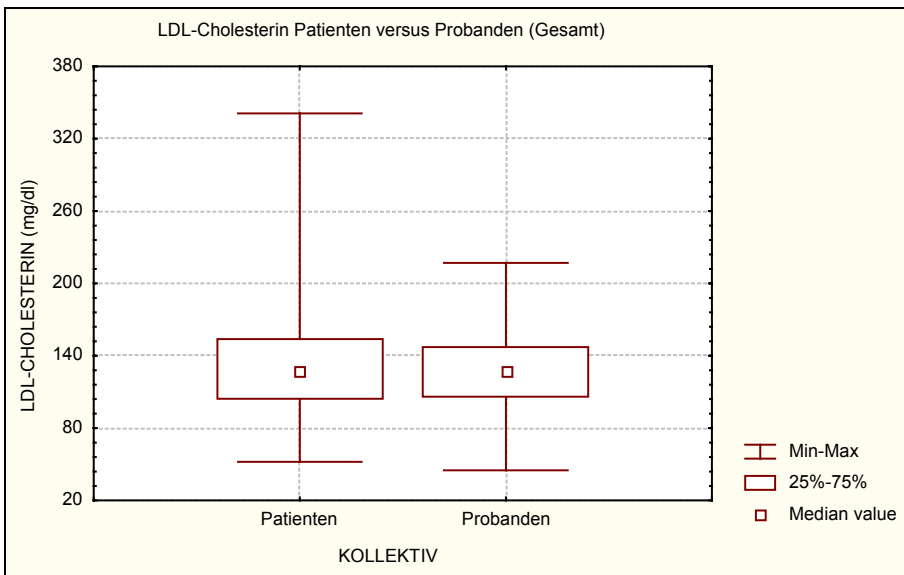
LDL-Chol.	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 F (K)	33	111	67	183	100	129	0,06
40-50 M (K)	70	130	68	194	107	149	



**Abbildung A44: Männer über 51 Jahren hatten signifikant höhere LDL-Cholesterin-Werte als gleichaltrige Frauen.**

**Tabelle A60: LDL-Cholesterin Im Alter von 51-61 in beiden Geschlechtern (Kontrolle).**

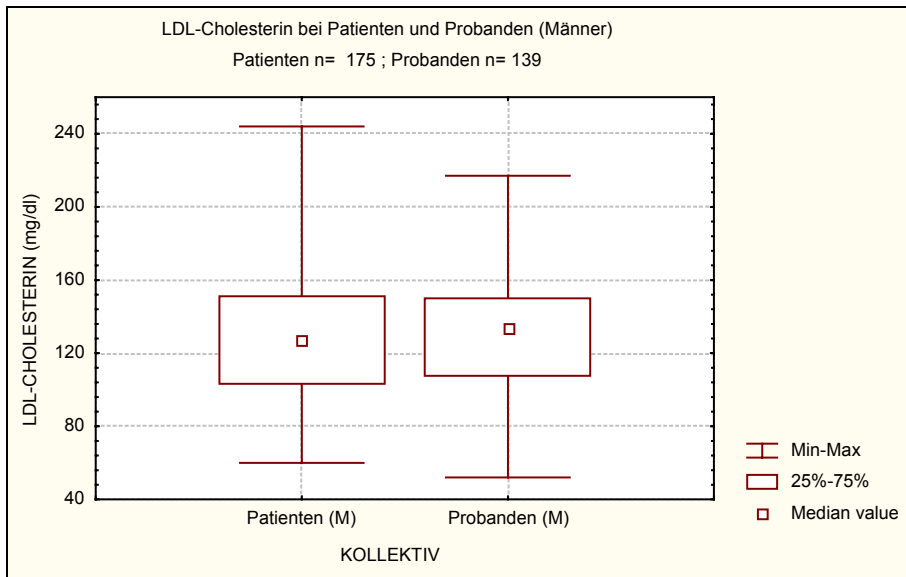
LDL-Chol.	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
51-61 F (K)	28	109	45	217	90	134	0,01
51-61 M (K)	69	136	52	217	112	150	



**Abbildung A45: Beim nicht nach Geschlechtern getrennten Vergleich von LDL-Cholesterin bei Patienten und Probanden ließen sich keine Auffälligkeiten verzeichnen.**

**Tabelle A61: LDL-Cholesterin bei Patienten versus Probanden.**

LDL-Chol.	valide N	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil	p-Wert
Patienten	235	128	52	341	104	153	0,38
Probanden	200	128	45	217	106	148	



**Abbildung A46: LDL-Cholesterin unterscheidet sich bei den Männern in Patienten- und Probandenkollektiv nicht auffällig voneinander.**

**Tabelle A62: LDL-Cholesterin bei Männern in Patienten- und Probandenkollektiv.**

LDL-Chol	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Patienten (M)	175	127	60	244	103	151	0,4
Prob. (M)	139	134	52	217	108	150	

**Tabelle A63: Korrelation von Gesamt-Chol. und LDL-Cholesterin (Kontrolle).**

LDL~G-Chol	valide N	R	p-Wert
Kontroll-Koll.	200	0,89	<0,05

**Tabelle A64: Korrelation von LDL-Chol. und HDL-Cholesterin (Kontrolle).**

LDL~HDL	valide N	R-Wert	p-Wert
Kontroll-Koll.	200	-0,14	0,05

**Tabelle A65: Quotient von LDL- und HDL-Chol. (Kontrollgruppe).**

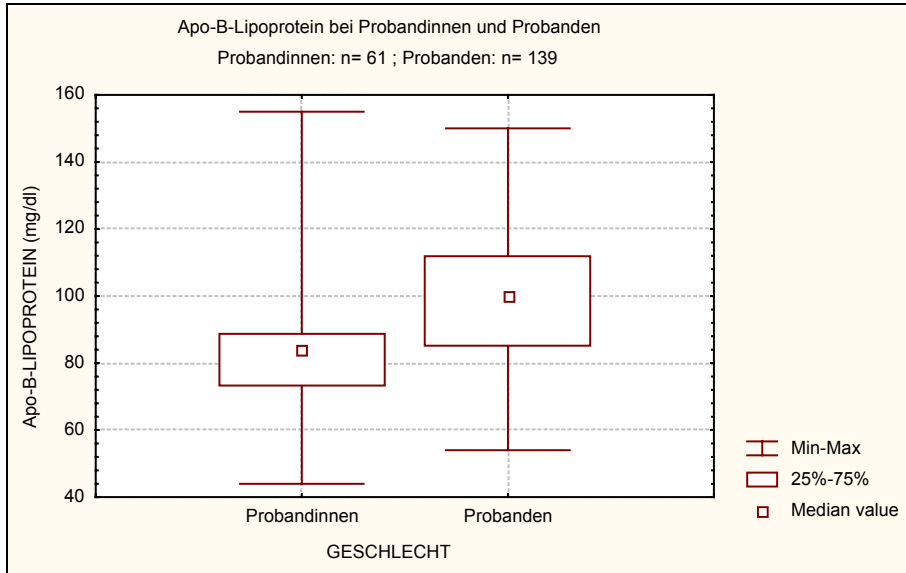
LDL/HDL	Quotient
Frauen (K)	3
Männer (K)	2

**Tabelle A66: Korrelation von LDL-Chol. und Apo-B-Lipoproteinen (Kontrolle).**

LDL~Apo-B	valide N	R-Wert	p-level
Kontroll-Koll.	200	0,84	0,001



### 6.3.5. Apo-B-Lipoprotein



**Abbildung 47: Apo-B-Lipoprotein signifikant erhöht bei männlichen Probanden (Kontrollgruppe) versus Probandinnen.**

**Tabelle A67: Apo-B-Lipoprotein bei Nichtrauchern und Rauchern (Gesamt-Kontrollkollektiv).**

Apo-B	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
N-Ra (K)	143	89	44	150	78	108	0,11
Ra (K)	57	97	59	155	86	112	

**Tabelle A68: Apo-B-Lipoprotein bei (Nicht-)Rauchern nach Frauen und Männern getrennt.**

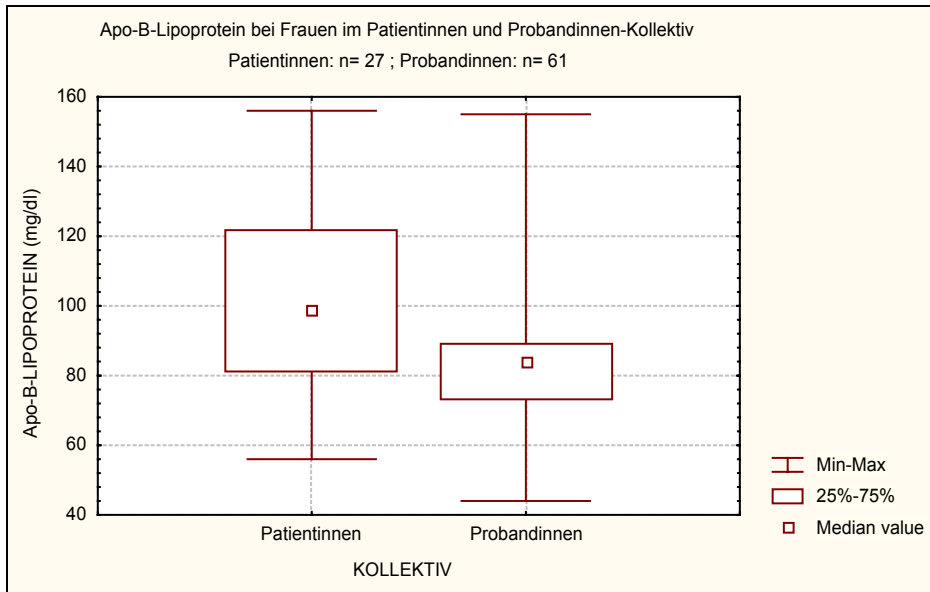
Apo-B	n N-Ra	n Ra	p-Wert
Frauen (K)	46	15	0,10
Männer (K)	97	42	0,64

**Tabelle A69: Apo-B-Lipoprotein in verschiedenen Altersstufen (Gesamt-Kontroll-Gruppe).**

Apo-B	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 J (K)	103	87	54	155	77	108	0,09
51-61 J (K)	97	91	44	150	85	114	

**Tabelle A70: Apo-B-Lipoprotein nach Alters und Geschlecht getrennt (Kontrolle).**

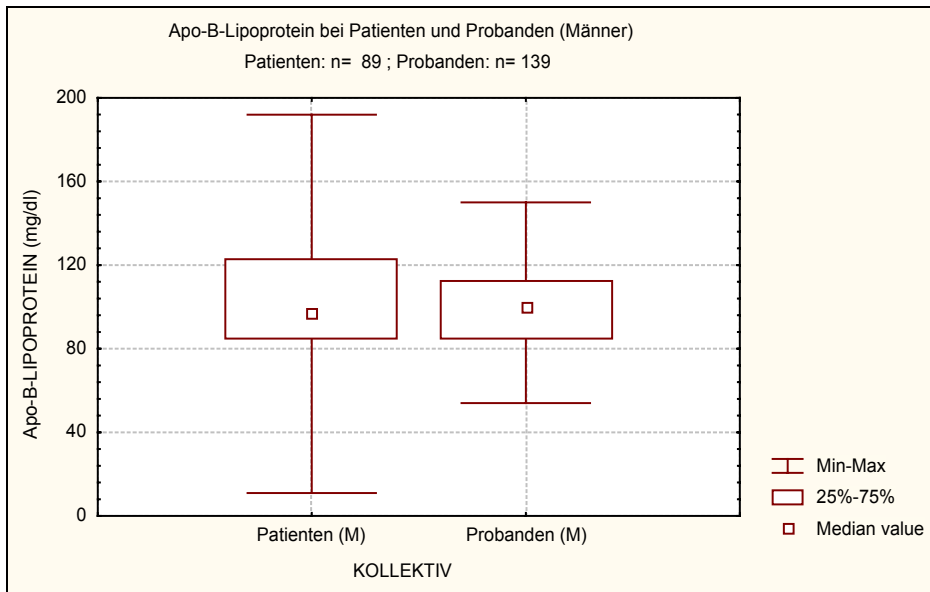
Apo-B	n 40-50 J	n 51-61J	p-Wert
Frauen (K)	33	28	0,95
Männer (K)	70	69	0,09



**Abbildung A48: Apo-B-Lipoprotein bei Patientinnen signifikant höher als bei Probandinnen.**

**Tabelle A71: Apo-B-Lipoprotein bei Patientinnen und Probandinnen.**

Apo-B	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (P)	27	99	56	156	81	122	0,003
Frauen (K)	61	84	44	155	73	89	



**Abbildung A49: Keine signifikanten Unterschiede bei Apo-B-Werten bei zwischen Patienten und Probanden.**

**Tabelle A72: 72 Apo-B-Lipoprotein-Werte bei Patienten und Probanden.**

Apo-B	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Männer (P)	89	97	11	192	85	123	0,41
Männer (K)	139	100	54	150	85	112	

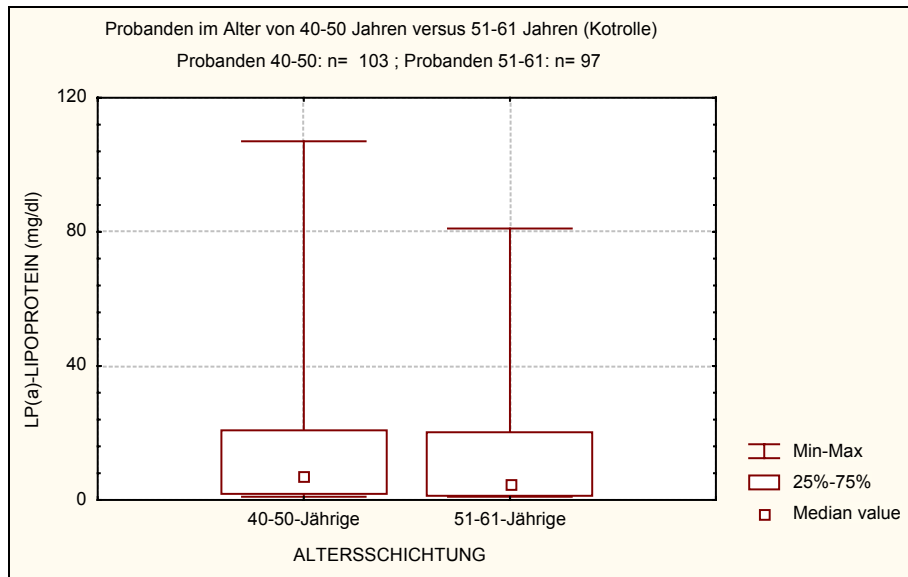
**Tabelle A73: 73 Korrelationen von Apo-B-Lipoprotein (Kontrollgruppe).**

Apo-B	valide n	Spearman R	p-Wert
Homocystein	200	0,12	0,10
Ox-LDL-AK	200	-0,04	0,58
Triglyceride	200	0,44	0,001
Cholesterin	200	0,85	0,001
LDL	200	0,84	0,001
HDL	200	-0,32	0,001
LP (a)	200	0,10	0,15
APO-A	200	-0,20	0,004

### 6.3.6. Lipoprotein(a)

**Tabelle A74: LP(a) bei Nichtrauchern und Rauchern (Gesamtkollektiv Kontroll-Gruppe).**

LP(a)	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
N-Ra (K)	143	6	1	107	2	21	0,57
Ra (K)	57	4	1	96	1	21	



**Abbildung A50: LP(a) bei 40-50-Jährigen versus 51-61-Jährigen (Kontrolle).**

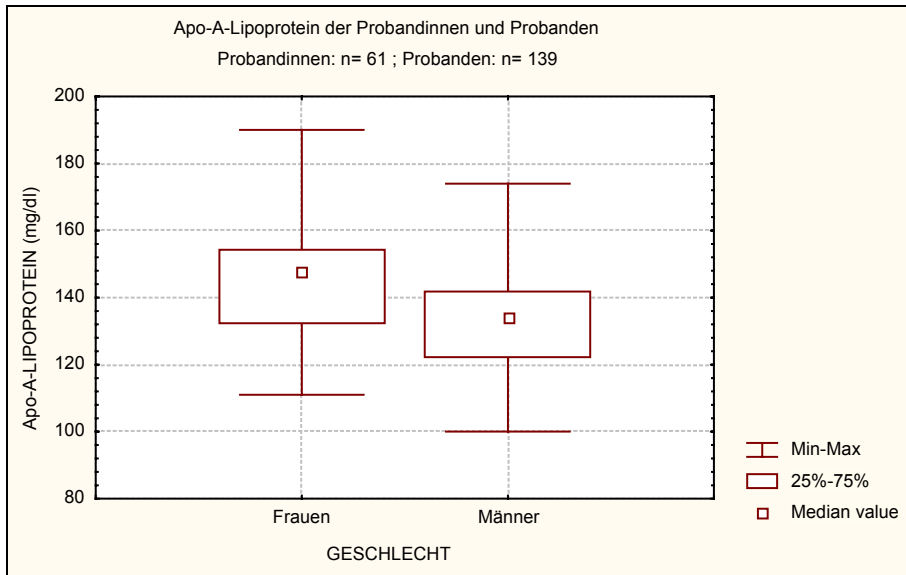
**Tabelle A75: LP(a) Korrelationen bei Probandinnen.**

LP (a)	valide N	Spearman R	p-Wert
Homocystein	61	0,00423725	0,97414553
Ox-LDL	61	-0,23345232	0,07018574
TG	61	-0,2392233	0,06333947
CHOL	61	0,15197867	0,2423062
LDL	61	0,1521942	0,24163105
HDL	61	0,31217247	0,0143153
APO-B	61	0,09504465	0,46623582
APO-A	61	0,12460504	0,33866882

**Tabelle A76: LP(a) Korrelationen bei Probanden.**

LP (a)	valide N	Spearman R	p-Wert
Homocystein	139	-0,02	0,79
Ox-LDL	139	-0,13	0,14
TG	139	0,02	0,83
CHOL	139	-0,002	0,98
LDL	139	-0,20	0,02
HDL	139	0,07	0,41
APO-B	139	0,08	0,37
APO-A	139	-0,07	0,39

### 6.3.7. Apo-A-Lipoprotein



**Abbildung A51: Apo-A-Lipoprotein bei Probandinnen signifikant höher als bei Probanden.**

**Tabelle A77: Apo-A-Lipoprotein bei Probandinnen und Probanden.**

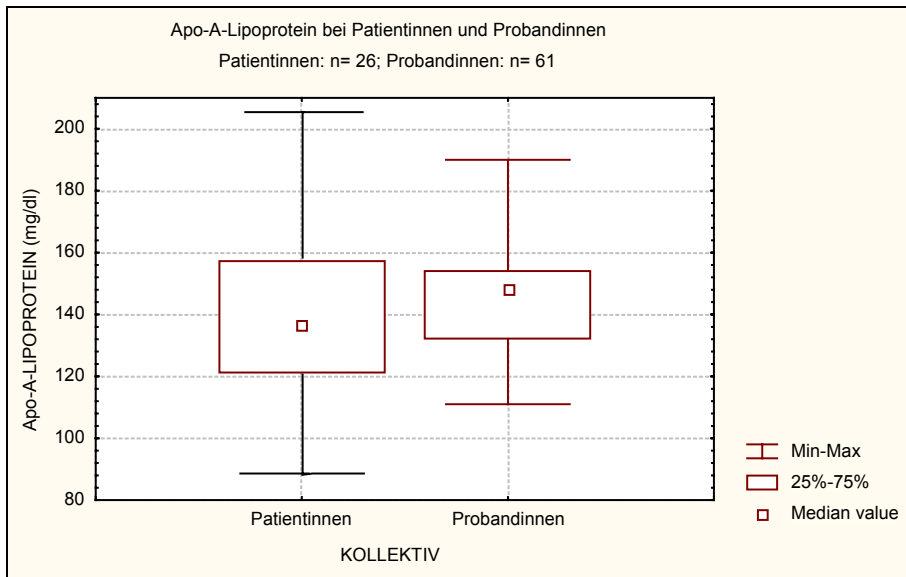
Apo-A	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (K)	61	148	111	190	132	154	0,01
Männer (K)	139	134	100	174	122	142	

**Tabelle A78: Apo-A-Lipoprotein bei (Nicht-)Rauchern beiderlei Geschlechts.**

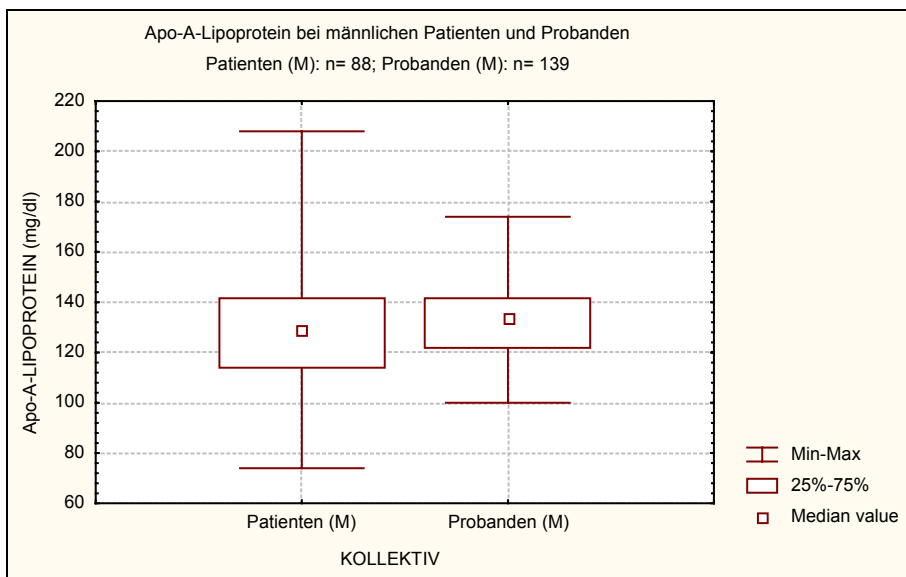
Apo A	n N-Ra	n Ra	p-Wert
Frauen (K)	46	15	0,04
Männer (K)	97	42	0,63

**Tabelle A79: Apo-A-Lipoprotein abhängig vom Alter (Kontrollgruppe).**

Apo A	n 40-50 J	n 51-61J	p-Wert
Frauen (K)	33	28	0,01
Männer (K)	70	69	0,68



**Abbildung A52: Apo-A-Lipoprotein bei Probandinnen nicht statistisch signifikant höher als bei Patientinnen (p-Wert 0,39).**

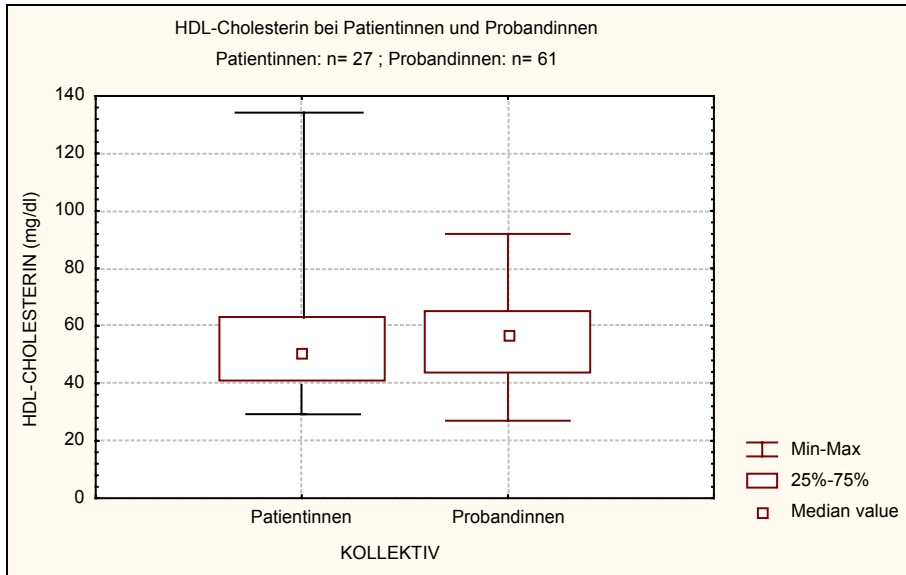


**Abbildung A53: Apo-A-Lipoprotein bei männlichen Patienten statistisch signifikant niedriger als bei Probanden (p-Wert: 0,04).**

**Tabelle 80: Apo-A-Korrelationen (Kontrollgruppe).**

Apo-A	valide n	Spearman R	p-Wert
Homocystein	200	-0,06	0,39
OX-LDL-AK	200	-0,10	0,15
TG	200	-0,37	0,001
Cholesterin	200	0,16	0,02
LDL	200	-0,03	0,72
HDL	200	0,82	0,001
LP(a)	200	-0,03	0,63
Apo-B	200	-0,20	0,004

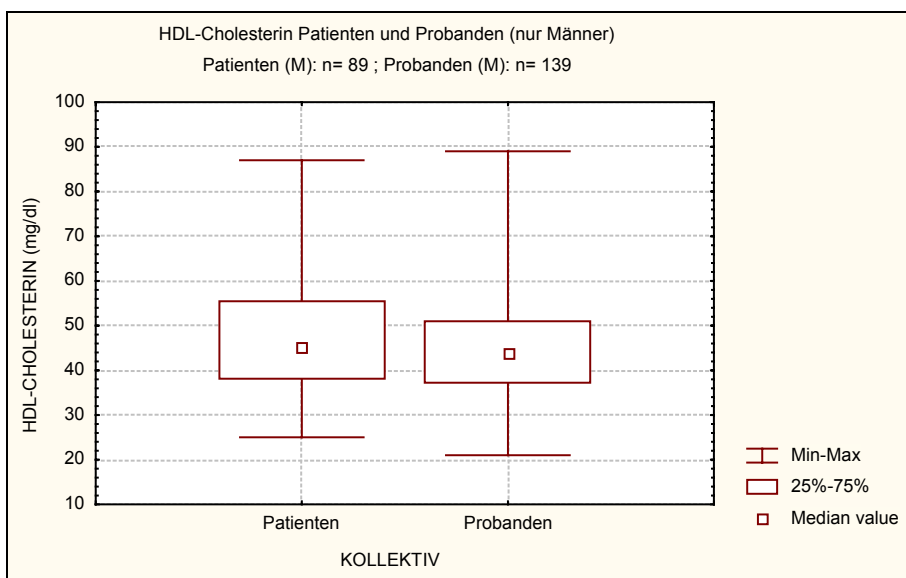
### 6.3.8. HDL-Cholesterin



**Abbildung A54: HDL-Cholesterin bei Patientinnen und Probandinnen unterschied sich nicht statistisch signifikant.**

**Tabelle A81: HDL-Cholesterin bei Patientinnen im Vergleich mit Probandinnen.**

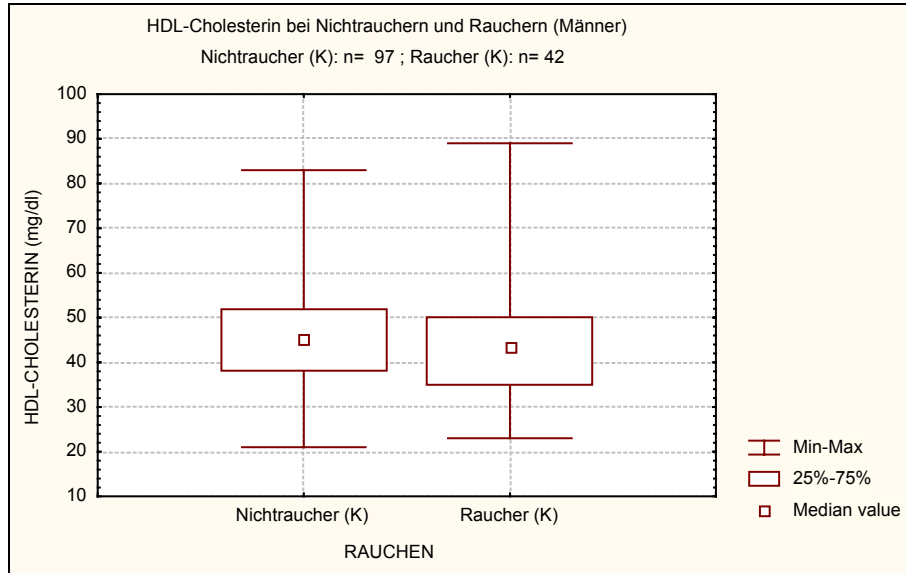
HDL	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Frauen (P)	27	61	32	131	43	71	0,49
Frauen (K)	61	57	27	92	44	65	



**Abbildung A55: HDL-Cholesterin bei Patienten und Probanden (nur Männer) war nicht statistisch auffällig unterschiedlich.**

**Tabelle A82: HDL-Cholesterin bei Patienten und Probanden (nur Männer).**

HDL	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
Männer (P)	84	45	25	87	38	56	0,26
Männer (K)	139	44	21	89	37	51	



**Abbildung A56: HDL-Cholesterin war bei Nichtrauchern nicht höher als bei Rauchern (männliche Probanden).**

**Tabelle A83: HDL-Cholesterin bei Rauchern und Nichtrauchern (Männer).**

HDL-Chol	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
N-Ra-K (M)	97	45	21	83	38	52	0,28
Ra-K (M)	42	43,5	23	89	35	50	

**Tabelle A84: HDL-Cholesterin bei Männern in verschiedenem Alter (Kontrolle).**

HDL	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 M (K)	70	45,5	23	89	39	51	0,21
51-61 M (K)	69	43	21	83	35	50	

**Tabelle A85: HDL-Cholesterin bei Frauen in verschiedenen Altersgruppen (Kontrolle).**

HDL	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50 F (K)	33	55	27	80	40	61	0,02
51-61-F (K)	28	61,5	30	92	47	70,5	



**Tabelle A86: HDL-Cholesterin bei Patientinnen und Probandinnen im Alter von 40-50 Jahren.**

HDL	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
40-50-F (P)	7	61	47	83	48	75	0,09
40-50-F (K)	33	55	27	80	40	61	

**Tabelle A87: HDL-Cholesterin bei Patientinnen und Probandinnen im Alter von 51-61 Jahren.**

HDL	valide N	Median	Minimum	Maximum	1.Quartil	3.Quartil	p-Wert
51-61-F (P)	20	58	32	131	42	69	0,48
51-61-F (K)	28	61,5	30	92	47	70,5	

## **7. LITERATURHINWEISE**

1. Pschyrembel W (1990) Klinisches Wörterbuch, 256. Auflage. DeGruyter, Stuttgart.
2. Stevens A, Lowe J (1997) Pathologie, 1. Auflage, Ullstein Mosby, Stuttgart.
3. Tuomilehto J, Kuulasmaa K, Torppa J (1987) WHO MONICA Project: geographic variation in mortality from cardiovascular disease. World Health Stat. 40:171.
4. Uemura K, Pisa Z (1988) Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. World Health Stat. 41:155.
5. Beaglehole R (1990): International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors. Epidemiol Re 12:1.
6. Spelsberg K, Keil U (1995) Epidemiologie der Atherosklerose. In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer, Stuttgart New York
7. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). N Engl J Med 326(5): 310-8. Review.
8. Kuller LH, Orchard TJ (1988) The epidemiology of atherosclerosis in 1987: unraveling a common-source epidemic. Clin Chem 34(8B):B40-8. Review.
9. Assmann, G (1988) Fettstoffwechsel und koronare Herzkrankheit: Primärprävention, Diagnostik u. Therapie-Leitlinien für die Praxis. MMV-Verlag München, S 108.
10. Criqui MH, Heiss G, Cohn K et al.(1993) Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. New Engl J Med. 328(17):1220-5.
11. Assmann G, Schulte H (1992) Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. Am J Cardiol 70(7):733-7.
12. Zeeck A (1990) Chemie Für Mediziner. Urban und Schwarzenberg, München, S.191.
13. Keller C, Zöllner N (1995) Hypercholesterinämien. In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg.) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer, Stuttgart New York, S.145-164.
14. Fraser GE (1986) Preventive Cardiology. Oxford University Press, New York.

15. Kannel WB (1983) An overview of the risk factors for cardiovascular disease: In: Prevention of coronary heart disease, practical management of the risk factors. W.B. Saunders WB, Philadelphia.
16. Levy D, Kannel WB (1988) Cardiovascular risk: new insights from Framingham. *Am Heart J.* Jul;116: 266-272.
17. Assmann G (1988) Fettstoffwechselstörungen und koronare Herzkrankheit: Primärprävention, Diagnostik u. Therapie-Leitlinien für die Praxis. MMV-Medizin-Verlag, München, S.43ff.
18. Beisiegel U (1998) Lipoprotein Metabolism. *Eur Heart J* 19, Suppl A: A 20-A 23. Review.
19. Alaupovic P, Lee DM, McConathy WJ (1972) 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* 18;260(4):689-707.
20. Utermann G, Pruin N, Steinmetz A (1979) Polymorphism of apolipoprotein E. III. Effect of a single polymorphic gene locus on plasma lipid levels in man. *Clin Genet* 15(1):63-72.
21. Kostner GM, März W (1995): Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In: Schwandt P, Richter WO: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer Stuttgart, New York; S3-47.
22. Steinmetz A (1991) Clinical implications of the apolipoprotein E polymorphism and genetic variants: current methods for apo E phenotyping. *Ann Biol Clin* 49(1):1-8.
23. Luley C, Wieland (1995) in Schwandt P, Richter W (Hrsg.): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer, NewYork Stuttgart, S. 85f.
24. Stryer, Lubert (1988): *Biochemistry*, 2<sup>nd</sup> edn., Freeman and Company New York, S. 561-564.
25. Brown MS, Goldstein JL (1986): A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232 (4746):34-47. Review.
26. Scott J (1989) The molecular and cell biology of apolipoprotein-B. *Mol Biol Med* 6(1):65-80. Review.
27. Schönhöfer PS, Füllgraff G (1995) Arteriosklerose und Durchblutungsstörungen. In: Füllgraff G, Palm D: *Pharmako-Therapie: Klinische Pharmakologie*, 9. Auflage, Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart, Jena, New York; S133f.
28. Berg K (1963) A new serum type system in man: the Lp-system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 59:369-382.

29. Sandholzer C, Saha N, Kark JD et al (1992) Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb* 12(10):1214-26.
30. Lothar Thomas: *Labor und Diagnose* (1998), 5. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, F/M, S.179.
31. Kraft HG, Utermann G (1995) Lipoprotein(a). In: Schwandt P, Richter WO: *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer Stuttgart, New York, S.253ff.
32. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H (1986) The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 62 (3):249-57.
33. Assmann G (Hrsg.) (1988) *Fettstoffwechselstörungen und koronare Herzkrankheit: Primärprävention, Diagnostik und Therapieleitlinien für die Praxis*. MM-Verlag, München, S. 24.
34. Witztum JL, Steinberg D(1991) Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*. 88(6):1785-92. Review.
35. Wu JT, Wu LL 1997 Autoantibodies against oxidized LDL. A potential marker for atherosclerosis. *Clin Lab Med* 17(3):595-604. Review.
36. Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ (1990) Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med*. 114(4):383-7.
37. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, Parthasarathy S, Carew TE, Steinberg D, Witztum JL (1989) Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 86(4):1372-6.
38. Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, Nyysönen K, Palinski W, Witztum J (1992) Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet*. 339(8798):883-7.
39. Heinecke JW (1997) Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 8(5):268-74. Review.
40. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ (1995) Atherosclerosis Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 91(9):2488-96. Review.
41. Kruth HS (1985) Subendothelial accumulation of unesterified cholesterol. An early event in atherosclerotic lesion development. *Atherosclerosis* 57(2-3):337-41.
42. Simionescu N, Vasile E, Lupu F, Popescu G, Simionescu M (1986) Prelesional events in atherogenesis. Accumulation of extracellular cholesterol-rich liposomes

in the arterial intima and cardiac valves of the hyperlipidemic rabbit. *Am J Pathol* 123(1):109-25.

43. Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW, Valente AJ, Berliner JA, Drinkwater DC, Laks H, et al. (1991) Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest.* 88(6):2039-46.
44. Brown MS, Goldstein JL (1990) Atherosclerosis. Scavenging for receptors. *Nature* 343(6258):508-9.
45. Freeman M, Ashkenas J, Rees DJ, Kingsley DM, Copeland NG, Jenkins NA, Krieger M (1990) An ancient, highly conserved family of cysteine-rich protein domains revealed by cloning type I and type II murine macrophage scavenger receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 87(22):8810-4.
46. Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D (1989) A macrophage receptor that recognizes oxidized low density lipoprotein but not acetylated low density lipoprotein. *J Biol Chem* 264(5):2599-604.
47. Ylä-Herttuala S (1998) Is oxidized low-density lipoprotein present in vivo? *Curr Opin Lipidol* 9(4):337-44. Review.
48. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW (1994) Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 94(1):437-44
49. Heinecke JW, Li W, Daehnke HL 3d, Goldstein JA (1993) Dityrosine, a specific marker of oxidation, is synthesized by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide system of human neutrophils and macrophages. *J Biol Chem* 268(6):4069-77.
50. Leeuwenburgh C, Rasmussen JE, Hsu FF, Mueller DM, Pennathur S, Heinecke JW (1997) Mass spectrometric quantification of markers for protein oxidation by tyrosyl radical, copper, and hydroxyl radical in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic plaques. *J Biol Chem* 272(6):3520-6.
51. Hazen SL, Heinecke JW (1997) 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest* 99(9):2075-81.
52. Smith C, Mitchinson MJ, Aruoma OI, Halliwell B (1992) Stimulation of lipid peroxidation and hydroxyl-radical generation by the contents of human atherosclerotic lesions. *Biochem J* 286 ( Pt 3):901-5.
53. Hessler JR, Roberston AL Jr, Chisolm GM (1979) LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis* 32:213-229.

54. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG (1990) High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1044:275-283.
55. Hiltunen TP, Ylä-Herttuala S (1998) Expression of lipoprotein receptors in atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 137:81-88.
56. Sawaura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki, H, Hoshikawa H, Aiba Y, et al.(1997) An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 386:73-77.
57. Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara A: Lipid advanced glycosylation (1993) pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:6434-6438.
58. Khoo JC, Miller E, McLoughlin P, Steinberg D (1988) Enhanced macrophage uptake of low density lipoprotein after self aggregation. *Atherosclerosis* 8:348-358.
59. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT (1995) Extracellular mast cell granules carry apolipoprotein B-100-containing lipoproteins into phagocytes in human arterial intima. Functional coupling of exocytosis and phagocytosis in neighboring cells *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:2047-2054.
60. Hurt E, Camejo G (1987) Effect of arterial proteoglycans on the interaction of LDL with human monocyte-derived macrophages. *Atherosclerosis* 67:115-126.
61. Rosenfeld ME, Palinski W, Ylä-Herttuala S, Butler S, Witztum JL (1990) Distribution of oxidation-specific lipid-protein adducts and apolipoprotein B in atherosclerotic lesions of varying severity from WHHL rabbits. *Arteriosclerosis* 1990; 10:336-349.
62. Ylä-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S, et al. (1989) Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 84:1086-1095.
63. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL (1992) Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects *J Clin Invest* 91:668-676.
64. Ylä-Herttuala S, Butler S, Picard S, Palinski W, Steinberg D, Witztum JL (1994) Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb* 14:32-40.
65. Steinberg D, Lewis A (1997) Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95(4):1062-1071.
66. Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D (1987) Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect: evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low-density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks slowing the progression of atherosclerosis in the WHHL rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:7725-7729.

67. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD (1990) Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 344(6262):160-2.
68. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM (1998) Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell* 17;93(2):229-40.
69. McCully KS (1969) Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 56(1):111-28.
70. McCully KS (1996) Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 2(4):386-9. Review.
71. George N, Welch GN, Loscalzo J (1998) Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998 338(15):1042-50. Review.
72. Ueland PM, Refsum H (1989) Plasma Homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med* 114:473-501.
73. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K (1996) Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Mar 1;27(3):517-27. Review.
74. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH (1993) Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 39:1764-79
75. Ueland PM (1995) Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 41:340-342. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Mar 1;27(3):517-27. Review.
76. Refsum H, Helland S, Ueland PM (1985) Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem.* 1985 Apr;31(4):624-8.
77. Kang SS, Wong PW, Malinow MR (1992) Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annual Rev Nutr* 12:279-98. Review.
78. Mudd SH, Levy HL, Skovby F (1995) Disorders of transsulfuration. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The metabolic and molecular basis of inherited Disease*, 7th. ed. Vol 1. New York: McGraw-Hill; 1279-1327.
79. Carey MC, Donovan DE, FitzGerald O, McAuley FD (1968) Homocystinuria. I. A clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med* 45(1):7-25.
80. Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE (1972) Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 46(2):905-12.

81. D'Angelo A, Selhub J (1997) Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 90(1):1-11. Review.
82. Erbe RW: Inborn errors of folate metabolism (1986). In: Blakely RL, Whitehead VM, eds. *Folate and pterins: nutritional, pharmacological, and physiological aspects*, New York: Marcel Dekker 413-425.
83. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg ICH (1993) Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 270(22):2693-8.
84. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L (1992) Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB jr, ed. *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function*. New York: Marc Dekker 183-236.
85. Ubbink JB, van der Merwe A, Delport R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R, Vermaak WJ (1996) The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 98(1):177-84.
86. Stampfer MJ, Malinow MR (1995) Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 332(5):328-9.
87. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I (1991) Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 324(17):1149-55.
88. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH (1992) A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 268(7):877-81.
89. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH (1995) Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 332(5):286-91.
90. Genest JJ Jr, McNamara JR, Upson B, Salem DN, Ordovas JM, Schaefer EJ, Malinow MR (1991) Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 11(5):1129-36.
91. Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go RC, Alvarez JO, Macaluso M, Acton RT, Copeland RB, Cousins AL, et al (1994) Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 59(4):940-8.
92. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG (1995) Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 346(8987):1395-8.
93. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk



- HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G, et al. (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 277(22):1775-81.
94. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG (1995) A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274(13):1049-57.
  95. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R (1974) Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 291(11):537-43.
  96. James TN (1990) The spectrum of diseases of small coronary arteries and their physiologic consequences. *J Am Coll Cardiol* 15(4):763-74.
  97. Ratnoff OD (1969) Activation of Hageman factor by L-homocysteine. *Science* 162(857):1007-9.
  98. Rodgers GM, Kane WH (1986) Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 77(6):1909-16.
  99. Rodgers GM, Conn MT (1990) Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 75(4):895-901.
  100. Lentz SR, Sadler JE (1991) Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 88(6):1906-14.
  101. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM (1993) Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 13(9):1327-33.
  102. Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K (1993) Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 92(3):1381-6.
  103. Welch GN, Upchurch G Jr, Loscalzo J (1997) Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann N Y Acad Sci* 811:48-58; discussion 58-9. Review.
  104. Naruszewicz M, Mirkiewicz E, Olszewski et al. (1994) Thiolation of Low Density Lipoprotein by Homocysteine Thiolactone causes increased aggregation and altered interaction with cultured macrophages, *Nutr. Met Cardiovasc Dis* 4:70-77.
  105. Heinecke, Kawamura, Suzuki, Chait (1993) Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and -independent mechanisms, *J Lipid Res* 34:2051-61.
  106. Brattstrom LE, Israelsson B, Jeppsson JO, Hultberg BL (1988) Folic acid - an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest* 48 (3) : 215-21.

107. Saltzman E, Mason JB, Jaques PF, et al (1994) B vitamin supplementation lowers homocysteine levels in heart disease. Clin Res 42:172A. abstract.
108. Van den Berg, Stehouwer et al (1994) Arterial disease in hyperhomocysteinemia and the effect of treatment: a pilot study. Fibrinolysis 8:88-90.
109. Freyburger G, Labrousse S, Sassoust G, Rouanet F, Javorschi S, Parrot F (1997) Mild hyperhomocysteinemia and hemostatic factors in patients with arterial vascular diseases. Thromb Haemost 77(3):466-71
110. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH et al. (1998) Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. N Engl J Med 338(15):1009-15
111. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D (1994) Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Atherosclerosis 110(2):121-61. Review
112. Jambrecina, Alen (noch nicht veröffentlicht) Analyse des Risikofaktorenprofils eines an koronarer Herzerkrankung erkrankten Patienten-Kollektivs unter besonderer Berücksichtigung des Homocysteins
113. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut (1996) Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie). Überarbeitete Fassung, Deutscher Ärzte-Verlag, S.29-33.
114. Gespräch am 23.Oktober 1998 mit Frau Dr. Christa Darda, Ärztin in der Abteilung für Transfusionsmedizin, Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.
115. Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M (1989) Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. Free Radic Res Commun 6(1):67-75.
116. Fiore MD, Mitchell JE, et al. (1988) The Abbott Imx Automated Benchtop Immunochemistry Analyzer System. Clin Chem 34(9):1726-1732.
117. Dandliker WB, Feigen GA (1961) Quantification of the Antigen-Antibody Reaction by Polarization of Fluorescence. Biochem Biophys Res Commun 5:299-304.
118. Dandliker WB, de Saussure VA (1970) Review article: Fluorescence Polarization in Immunochemistry. Immunochemistry 7:799-828.
119. Bookstein L, Gidding SS, Donovan M, Smith FA (1990) Day-to-day variability of serum cholesterol, triglyceride, and high-density lipoprotein cholesterol levels. Impact on the assessment of risk according to the National Cholesterol Education Program guidelines. Arch Intern Med 150(8):1653-7.

120. Siedel J, Hagele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW (1983) Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem* 29(6):1075-80.
121. Burstein M, Scholnick HR, Morfin R (1970) Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* 11(6):583-95.
122. Sternberg JC (1977) A rate nephelometer for measuring specific proteins by immunoprecipitin reactions. *Clin Chem* 23:1456.
123. Marrack JR, Richards CB (1971) Light-scattering studies of the formation of aggregates in mixtures of antigen and antibody. *Immunology* 20(6):1019-40.
124. Beckman Array Systeme (1996) Betriebsanleitung: Methodenblatt.
125. Selhub J, Jaques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693-2698.
126. Guttormsen et al. Unpublished results. In: Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM et al.: Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Inter J Epidemiology* 1995; 24:704-709.
127. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM (1993) Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. *Clin Chem* 39:263-271.
128. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J et al. (1994) Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atheroscler* 106:9-19
129. Maggi E, Chiesa R, Melissano G, Castellano R, Astore D, Grossi A, Finardi G, Bellomo G (1994) Oxidation in patients with severe carotid atherosclerosis: a study of in vitro and in vivo oxidation markers. *Arterioscler Thromb* 14:1892-1899
130. Hessler JR, Morel DW, Lewis LJ, Chisolm GM (1983) Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity. *Arteriosclerosis* 3:215-222
131. Wu R, Nityanand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK (1997) Autoantibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17: 3159-3163.
132. Wu R, Lefvert AK (1995) Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein (oxLDL): characterization of antibody isotype, subclass, affinity and effect on the macrophage uptake of ox-LDL. *Clin Exp Immunol.* 102:174-180.
133. Libby P, Hansson GK (1991) Biology of disease: involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 64:5-15.

134. Van de Vijver LPL, Steyger R, Van Poppel G, Boer JMA, Kruijssen DACM, Seidel JC, Princen HMG (1996) Autoantibodies against MDA-LDL in subjects with severe and minor atherosclerosis and healthy population controls. *Atherosclerosis* 122:245-253.
135. Assmann G, Cullen P, Schulte H (1998): The Münster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J (Suppl A)*: A2-A11.

## **8. DANKSAGUNG**

Ich danke hiermit Frau Professorin Dr. Ulrike Beisiegel, die mir das Thema überließ und mir kurzfristig die Möglichkeit zur Promotion gab. Ferner danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Fettstoffwechsellabors von Frau Professorin Beisiegel für ihre außerordentliche kollegiale, hilfsbereite und stets geduldige Unterstützung für meine Arbeit. Gleiches gilt für die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Lipidlabor von Professor Dr. Ulrich Beil.

Ich danke Prof Dr.med. P. Kühnl, dem Leiter der Abteilung für Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, für die Kooperation bei der Rekrutierung der Blutspenderinnen und Blutspender. Namentlich danke ich Herrn Dr. Wittkopf und dem Team der Mitarbeiterinnen in der Blutbank.

Ich danke Herrn Professor Dr. Jürgen Berger, Leiter des Instituts für Mathematische Datenverarbeitung für seine statistische Beratung bei der Auswertung dieser Arbeit.

Ebenfalls gilt mein Dank Dr. med. Christoph Fischer, der mich zu dieser Arbeit ermutigte sowie Havva Lochner. Ich danke für ihre Nachsicht und Geduld meiner lieben Ehefrau Elena Pohlmeier-Menschikova und für Ihre langjährige Unterstützung meinen Eltern, Jutta und Carl-Heinz Pohlmeier, Bremen.

## **9. LEBENSLAUF**

**Name, Vorname:** POHLMEIER, Lars

**Geburt:** 15. Februar 1969 in Bremen

**Familienstand:** verheiratet, 1 Kind

### **Schulbildung:**

1988: Abitur in Bremen

### **Journalismus:**

seit 1986 freiberufliche Tätigkeit als (Wissenschafts-) Journalist

### **Zivildienst:**

1988-1990 evangelisch-lutherischen Kirchengemeinde St. Martini/Bremen

### **Studium:**

1991 Beginn des Medizin-Studium und Journalistik-Studium in Hamburg; Studium in St.Petersburg, Paris und Boston

1998 Abschluss-Examen des Journalistik-Studiums (Hamburg)

1999 Abschluss Medizin-Studium in Hamburg

**aktuelle Tätigkeit:** hauptamtlicher Vorstandssprecher der deutschen Sektion der Internationalen Ärzte für die Verhütung des Atomkrieges / Ärzte in sozialer Verantwortung (IPPNW)

**Sonstiges:** Mitentwicklung und organisatorische Betreuung (studentischer Tutor) des Studienreformprojektes „Schwangeren-Begleitung für Studien-Anfänger in der Medizin (1992-1995)

Lehrtätigkeit im Rahmen der Berufsfelderkundung („Kooperant“) für Erstsemester (1996-1998)

Organisation mehrerer internationaler Kongresse

**Fremdsprachen:** Englisch, Russisch, Französisch

## **10. ERKLÄRUNG**

Ich versichere hiermit ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, anders als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommene Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und das Jahr des Erscheinens) zitiert habe, und dass die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Lars Pohlmeier

Burgdammer Kirchweg 1  
28717 Bremen  
Larspohlm@aol.com

Hamburg, den 30. Juli 2000