

Kritische Stellungnahme zu den Aussagen von Cholesterinsenkungsstudien mit Cholesterinsynthesehemmern und antioxidativen Mikronährstoffen

In jüngster Zeit gingen durch die Fach- und Laienpresse die Ergebnisse von Cholesterinsenker-Studien bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, arteriosklerotischen Erkrankungen mit erhöhten und auch normalen Blutcholesterinwerten. In den einzelnen Studien kamen auch antioxidative Mikronährstoffe zum Einsatz. In diesen Studien wurde nachgewiesen, dass bestimmte Mikronährstoffe und antioxidative Vitamine wirkungslos seien oder sogar die Resultate mit erhöhten Komplikationsraten der Erkrankungen verschlechterten. Gleichermaßen waren die Aussagen, Vitamine seien wirkungslos, z. T. schädlich, Cholesterinsenker seien bei erhöhten und auch normalen Cholesterinwerten indiziert.

In einer Studie von Brown (2) wurde doppelblind bei 160 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und niedrigem HDL- und normalem LDL-Cholesterin ein Cholesterinsynthesehemmer in Verbindung mit Niacin (Nikotinsäureamid, Bestandteil von Vitamin B3) eingesetzt. Als Kontrollgruppen dienten Patienten, die nur antioxidative Vitamine einnahmen, des Weiteren eine Gruppe mit Cholesterinsynthesehemmern (Simvastatin), Niacin und antioxidativen Vitaminen sowie eine dritte Kontrollgruppe, die ein Scheinpräparat einnahm.

Unter der dreijährigen Dauer kam es in der Behandlungsgruppe mit Simvastatin und Niacin zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins um + 26 %, das LDL-Cholesterin sank um – 42 % ab. Antioxidantien waren wirkungslos. Unter Simvastatin, Niacin und antioxidativen Vitaminen war ein HDL-Anstieg nicht nachweisbar, Placebo allein war wirkungslos. In den Endpunkten der Studie nahmen die Stenosen (Verengungen) der Herzkranzgefäße unter Placebo um 3,9 %, unter alleinigen antioxidativen Vitaminen um 1,8 %, unter Simvastatin, Niacin und Antioxidantien um + 0,7 % zu. Nur unter Simvastatin und Niacin verringerten sich die Stenosen um 0,4 %.

Seitens der klinischen Ereignisse war das beste Resultat unter Simvastatin und Niacin mit 3 % an Akutereignissen nachweisbar. Unter Simvastatin, Niacin und Antioxidantien traten diese Herz-Kreislaufkomplikationen bei 14 % der Patienten, unter alleinigen Antioxidantien bei 21 % der Patienten und unter Placebo bei 24 % der Patienten auf.

In ihrer Aussage postulierten sie, dass Statine und Niacin das Herz schützen würden. Antioxidantien (Vitamin E, C, Beta-Karotin, Selen) seien wirkungslos und verhinderten sogar einen HDL-Anstieg. Als Vitamin-E-Präparat wurde α Tocopherol eingesetzt. Hierzu ist kritisch zu bemerken, dass Niacin als Bestandteil von NADH und NADPH der stärkste antioxidative Mikronährstoff ist, den der Körper über die Nahrung aufnimmt oder selbst herstellt. Es hat eine sehr starke reduzierende Wirkung, sein Redoxpotential liegt bei – 430 mV. Diese Nikotinverbindungen (Vitamin B3) sind damit die stärksten reduzierenden Substanzen im Organismus, d. h. damit auch die stärksten Antioxidantien. Die Behauptung, dass Antioxidantien nicht nur wirkungslos seien, sondern auch einen HDL-Anstieg verhindern würden, ist folglich

wissenschaftlich irreführend, da NADH und NADPH die stärksten Antioxidantien sind, die gemeinsam mit Simvastatin die positive Wirkung entfalteten.

In der Heart-Protection-Studie (HPS-Studie, die im Jahre 2002 publiziert wurde) (3) wurde als Cholesterinsynthesehemmer Simvastatin eingesetzt. Als weitere Kontrollgruppe dienten eine Vitamingruppe sowie eine Placebo-Gruppe. Es wurden pro Gruppe 10.269 Patienten, in der Placebo-Gruppe 10.267 Patienten erfasst. Deren Alter lag zwischen 40 bis 80 Jahre. Auch diese Studie lief doppelblind randomisiert ab. An Vitaminen wurden verabreicht:

- 600 mg Vitamin E
- 250 mg Vitramin C und
- 20 mg β Carotin

Die Schlussfolgerungen der Autoren waren:

Eine Risikoreduktion von – 30 % hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen sei eingetreten. Es lohne sich eine Cholesterinsenkungstherapie bei Frauen und Männern unabhängig vom Alter und unabhängig von den Cholesterinwerten. Signifikante Resultate wurden nur in der Cholesterinsenkungsgruppe erreicht. Auch in dieser Studie kam für das Vitamin E das α Tocopherol zum Einsatz.

Die Resultate bedürfen einer genaueren Analyse, da ein Laie annimmt, dass ein Drittel der behandelten Patienten quasi 33 % von über 10.000 Patienten wären. Dies wäre das absolute Risiko. Die Autoren nutzten jedoch das relative Risiko zwischen Statin-Gruppe gegen Placebo-Gruppe. In beiden Placebo-Gruppen lagen die Gesamtereignisse an koronarem Herztod und kardiovaskulären Komplikationen bei 9,2 bzw. 8,3 %. In der Statin-Behandlungsgruppe lag die Summe aller tödlichen Komplikationen bei 7,7 % und in der Vitamingruppe bei 8,7 %, und das nach einer Behandlungszeit von 5 Jahren mit dem Cholesterinsenker.

Resultate der HPS-Studie:

	Simvastatin (n = 10.269)	Placebo (n = 10.267)	Vitamine (n = 10.269)	Placebo (n = 10.267)
Ereignisse an koronarer Herzkrankheit	577	701	661	617
andere vaskuläre Ereignisse	214	242	234	222
totale Sterblichkeit an kardiovaskulären Ereignissen	791	943	895	839
Prozent	7,7	9,2	8,7	8,2
Krebserkrankungen	352	337	348	341

Vergleicht man die Statin-Gruppe mit 7,7 % gegenüber der Vitamin-Placebo-Gruppe mit 8,2 %, lag die Differenz bei 0,5 %. Das heißt, nach 5-jähriger Behandlung von 1.000 Patienten wären bei 5 Patienten keine tödlichen Komplikationen zu erwarten.

Betrachtet man die Resultate der Simvastatin-Placebo- gegen die Verumgruppe, lagen die Sterblichkeit bei 9,2 % und in der Simvastatin-Gruppe bei 7,7 %. Die

Differenz war 1,5 %. In Absolutzahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass nach 5-jähriger Behandlung unter Cholesterinsenkung 15 Patienten weniger tödliche Ereignisse erlitten. Der Vergleich der Vitamingruppe mit 8,7 % und der Simvastatin-Gruppe mit 7,7 % ergab 1 % Differenz. Dies bedeutet, nach 5-jähriger Behandlung von 100 Patienten ist unter Cholesterinsenkung ein Patient weniger von tödlichen Ereignissen betroffen.

Aus dem Vergleich der Absolutzahlen ergibt sich, dass es sich hierbei also nicht um ein Drittel weniger Komplikationen handelt, sondern dass die Differenzen wesentlich geringer ausfielen. Eindeutig geringer waren die Komplikationsraten unter Simvastatin.

Betrachtet man die Koronarkomplikationen während der Beobachtungszeit von 5 Jahren, waren diese in der Absolutzahl unter Simvastatin geringer, und zwar unabhängig vom Cholesterinspiegel. Selbst Senioren bis zum 80. Lebensjahr hatten geringere Ereignisse.

In der Simvastatin-Gruppe brachen 15 % der Patienten die Behandlung ab. Nähere Gründe wurden nicht angegeben.

Erwähnenswert ist der Fakt, dass unter Cholesterinsynthesehemmern mehr Melanome (schwarzer Hautkrebs) auftraten, jedoch statistisch noch nicht signifikant. Wir verweisen darauf, weil diese Studie in Großbritannien, einem sonnenarmen Land, durchgeführt wurde.

Auch hier lautete eine Aussage, dass Vitamine wirkungslos seien und sogar unter ihrer Therapie die Zahl der Komplikationen höher gewesen sei. Diese Aussage wollen wir nachfolgend kritisch beleuchten.

Seitens der WHO wurde im Zeitraum 1983 bis 1994 das WHO-Monika-Projekt durchgeführt. In 21 Ländern von 4 Kontinenten wurden mehr als 12 Mio. Teilnehmer untersucht. In dieser größten Studie zur Erkennung von koronaren und arteriosklerotischen Risikofaktoren (die nicht durch die Pharma-Industrie gesponsert wurde) stellte sich heraus, dass das koronare Risiko zu 70 % von einem Vitamin-E-Mangel in der Nahrung, zu 12 % von einem Vitamin-C-Mangel und zu 3 % von einem Vitamin-A-Mangel bestimmt wird. Das Gesamtcholesterin spielte bei diesen Risikofaktoren nur zu 17 % eine Rolle. Das heißt, drei nahrungsabhängige Größen, nämlich die Vitamine E, A und C, machten insgesamt 85 % des Risikopotentials aus.

In einer zusammenfassenden Beurteilung aus dem Jahre 2001 in der renommierten Zeitschrift Lancet (4) wurde die Nullhypothese zur koronaren Herzkrankheit bestätigt. Das heißt, es war kein Zusammenhang zum Rauchen, zum Bluthochdruck und zum Cholesterin nachweisbar.

Einerseits scheint folglich der mangelhaften Vitamin-E-Zufuhr über die Nahrung eine wesentliche Bedeutung beizukommen, andererseits ergaben Studien mit Koronarpatienten, dass die Gabe von Vitamin E sogar Resultate noch verschlechterte. Ähnliche Resultate wurden auch in der Rotterdam-Studie zur Alzheimer-Demenz gefunden. Bei 5.400 männlichen und weiblichen Patienten im Alter von mehr als 55 Jahren wurde im Verlauf von 6 Jahren festgestellt, dass eine Vitamin-E- und Vitamin-C-reiche Ernährung vor Alzheimer-Verblödung schützt. Der protektive Effekt des

Vitamin E trat über die Nahrung auf, wenn mehr als 15,5 mg/Tag eingenommen wurde (5). Wirkungslos war dagegen die Einnahme von α Tocopherol.

In einer weiteren Studie (Lancet, 1997) hinsichtlich des Sterblichkeitsrisikos bei Senioren wurde dargelegt, dass die Sterblichkeit im höheren Alter jeweils um 15 % pro Millimol Cholesterinzunahme (entspricht ca. 40 mg/dl) geringer lag. Die Sterblichkeit an Krebs und Infektionskrankheiten, also Immunschwächeerkrankungen, war signifikant geringer unter den Patienten mit den höchsten Cholesterinwerten (7).

In einer weiteren Studie (Lancet, 2001) an über 3.500 Patienten und eine Beobachtungsdauer von 20 Jahren wurde ebenfalls nachgewiesen, dass die Gesamtsterblichkeit höher war, je niedriger das Gesamtcholesterin lag (6).

Nach Erhebungen des Gesundheitsministeriums nahmen in Deutschland in allen Altersgruppen die Cholesterinwerte im Blut zu (36). Analysen des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden (BRD) 1994 ergaben gleichzeitig ab den 80er Jahren eine progrediente Abnahme an Erkrankungen der koronaren Herzkrankheit bei Zunahme der absoluten Lebenserwartungszeit. Die Sterbefälle an ischämischen Herzkrankheiten pro 100.000 Einwohner sanken bei Männern und Frauen wie folgt:

30 bis 40 Jahre:	- 32,9 %
40 bis 45 Jahre:	- 35,3 %
45 bis 50 Jahre:	- 45,9 %
50 bis 55 Jahre:	- 47,2 %
55 bis 60 Jahre:	- 42,6 %
60 bis 65 Jahre:	- 28,7 %
65 bis 70 Jahre:	- 28,4 %
70 bis 75 Jahre:	- 22,7 %
75 bis 80 Jahre:	+ 0,3 %
80 bis 85 Jahre:	- 1,0 %
85 bis 90 Jahre:	+ 10,9 %
über 90 Jahre:	+ 28,5 %

Die Sterbefälle an akutem Myokardinfarkt pro 100.000 Einwohner nach dem Statistischen Bundesamt Wiesbaden ergab bei Männern und Frauen analoge Resultate:

35 bis 40 Jahre:	- 35,1 %
40 bis 45 Jahre:	- 38,4 %
45 bis 50 Jahre:	- 48,4 %
50 bis 55 Jahre:	- 51,6 %
55 bis 60 Jahre:	- 49,4 %
60 bis 65 Jahre:	- 38,8 %
65 bis 70 Jahre:	- 39,0 %
70 bis 75 Jahre:	- 38,6 %
75 bis 80 Jahre:	- 14,1 %
80 bis 85 Jahre:	+ 9,0 %
85 bis 90 Jahre:	+ 5,0 %
über 90 Jahre:	+ 22,1 %

Dieser Trend hält unverändert an, seit den 90er Jahren sinkt die Infarktsterblichkeit jährlich um 2 bis fast 3 %. Auch einer jüngsten Pressemitteilung war zu entnehmen, dass im Jahre 2002 480.000 Personen in Deutschland an Herzinfarkten starben. Gegenüber dem Vorjahr 2001 waren es mehr als 8.000 Personen weniger, also wiederum Reduktion der Infarktrate um mehr als 1 %. Nur jenseits des 80. Lebensjahres steigt die Infarkttodesrate an.

Höhere Lebenserwartung, höhere Cholesterinwerte und von Jahr zu Jahr weniger Herzinfarktereignisse in Deutschland stehen im Widerspruch zur Cholesterinhypothese der koronaren Herzkrankheit und den Studienergebnissen, dass eine Senkung des Cholesterins letztendlich lebensverlängernd sei. Diese Zahlen dürften wegen gleicher Lebens- und Ernährungsweisen auch auf Österreich zutreffen, auch wenn uns genaue Daten nicht vorliegen.

Wenn im gesegneten Alter von jenseits der 80er Lebensjahre Menschen sterben, ist es legitim, an Schlaganfällen oder Herzinfarkten zu versterben.

Nachfolgend wollen wir versuchen, die Diskrepanz zwischen den Herzinterventionsstudien und den epidemiologischen Daten einschließlich des WHO-Monika-Projektes zu erläutern:

Die s. g. Cholesterinsynthesehemmer sind eigentlich keine reinen Cholesterinsenker, sondern sie hemmen ein Enzym, die HMG-Coenzym-A-Reduktase, und damit die Mevalonatbildung aus Acetylcoenzym A. Mit dieser Mevalonathemmung werden zahlreiche Stoffwechselprozesse beeinflusst, z. B. auch die Bildung von Dolichol, Häm A, Coenzym Q10, farnesylierte Proteine. Die Cholesterinsynthesehemmung ebenfalls als Folge der Mevalonathemmung beeinflusst dann zusätzlich eine verminderte Synthese von cholesterinabhängigen Steroidhormonen, die Bildung von Vitamin D, von Gallensäure und u. a. auch der cholesterinhaltigen Lipoproteine.

Schon 1990 wiesen Goldstein und Brown (8) darauf hin, dass Unsicherheiten über die Konsequenzen der CSE-Hemmer bestehen. „Wie werden sie das Wachstum normaler und maligner Zellen beeinflussen?“ („... How will they affect the growth of normal end malignant cells?“). Diese Frage ist bis heute nicht beantwortet.

Durch Eingriff in tiefe metabolische Stoffwechselwege werden Transkriptionsfaktoren (Überträger intrazellulärer Informationen) und diverse Rezeptorfamilien gehemmt. Dies betrifft z. B.

- EGF-Rezeptorfamilie
- Insulinrezeptorfamilie (IgF 1)
- Fibroblasten-GF-Rezeptorfamilie
- PDGF und M-CSF-Rezeptorfamilie (Plättchenwachstumsfaktor und Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktoren)
- zusätzlich auch farnesylierte Proteine (Ras, Lamin B u. a.)

Ras-Proteine übertragen z. B. Signale von Wachstumsfaktoren (EGF, PDGF u. a.) auf den Zellkern. Ras-Aktivierungen oder Mutationen (H- oder N-Ras) steigern die Zellproliferationsraten in den Gefäßwänden (Fibroblasten, glatte Muskelzellen). Die Cholesterinsynthesehemmer beeinflussen damit Signalübertragungsmechanismen in der Zelle und damit Wachstum, Differenzierung und Phospholipidumsatz in

glatten Muskelzellen, Fibroblasten, Gliazellen, Makrophagen und Melanozyten, den Melanin produzierenden Zellen.

Wir erwähnten schon, dass in der HPS-Studie erhöhte Melanomerkrankungszahlen auftraten. Die Beeinflussung der Thyrosin- und Serinkinasen dürfte hier von Bedeutung sein.

Die Cholesterinsenkung durch CSE-Hemmer ist folglich nur ein Nebeneffekt. Der Haupteffekt beruht auf einer Hemmung von Zellteilungen, u. a. in den Arterienwänden, zu sein. Dies ist auch der Grund, weswegen CSE-Hemmer Interesse in der Krebsbehandlung finden. Selbst die Resultate der HPS-Studie sprechen dafür, da die CSE-Hemmer auch bei Patienten mit völlig normalen und „idealen“ Cholesterinwerten wirkten.

Arterienverkalkende Erkrankungen wie Koronarsklerose, periphere Arteriosklerose sind keine Erkrankungen, die durch einfache Lipidablagerung ausgelöst werden. Diese Behauptung ist wissenschaftlich nicht haltbar, zu simplifiziert und wird der Komplexität des Krankheitsgeschehens nicht gerecht.

Bei der Arteriosklerose kommt es ja initial zu Endothelschäden mit verstärkter Adhäsion von Zellen, Thrombozyten, Ausschüttung von Plättchen-Wachstumsfaktoren mit Hochregulation von LDL- und Down-Regulation von HDL-Rezeptoren an der Gefäßwand. Als Folge treten aktivierte Monozyten in die Gefäßwand ein, die rezeptorunabhängig LDL inkorporieren und als Fresszellen zu Schaumzellen werden. Chronische Entzündungsprozesse mit Freisetzung von Interleukinen und Wachstumsfaktoren, Aktivierung von Proteasen mit Abbau von Elastin und damit elastischen Fasern, Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen und Autoimmunprozesse sind wesentliche Reaktionen. Wachstumsfaktoren stimulieren dann das Einwachsen von glatten Muskelzellen von der äußeren Gefäßwand in innere Arterien-schichten.

Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine chronische granulomatöse Entzündung. CSE-Hemmer greifen in zu starkes Zellwachstum ein, hemmen dieses und senken so die Komplikationsraten bei schon vorliegenden arteriosklerotischen Erkrankungen. Die Effizienz der Behandlung ist jedoch gering, da nach 5-jähriger Behandlung die Mehrheit der Patienten nicht davon profitiert, auch nicht ein Drittel der behandelten Patienten, wie es die Aussagen der MPS-Studie ergaben. Außerdem ist mit dem Einsatz der CSE-Hemmer keine kausale Therapie erfolgt, da die Ursachen, die zu dieser Arteriosklerose führten, nicht beeinflusst werden und folglich weiter wirksam sind.

Betrachtet man andere Studien, kommt man hinsichtlich Therapie, Prophylaxe und Ursachenerklärung der koronaren Herzkrankheit auf ein wesentlich komplexeres Geschehen als es durch die Fokussierung allein auf das Cholesterin ermöglichen würde.

Als ein wesentlicher Risikofaktor für arteriosklerotische Erkrankungen und Sterblichkeit ergab sich der Spiegel an Homocystein. Homocystein ist ein im Organismus wider Willen entstehendes schwefelhaltiges Cystein-Molekül, das insbesondere bei Mangel an Folsäure (ein B-Vitamin), an Vitamin B6 und B12 ansteigt. Die Korrelation

der Sterblichkeit war bei über 2.100 Männern und 2.600 Frauen im Alter über 65 Jahre eindeutig nachweisbar (8).

Unter der Supplementation mit Folsäure konnte nachgewiesen werden, dass sich die endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit deutlich besserte. Wurden zusätzlich zu diesen 5 mg Folsäure pro Tag 2 g Vitamin C und 800 Einheiten α Tocopherol gegeben, war die Wirkung geringer ausgeprägt als unter Folsäure allein, jedoch noch besser als unter Placebo (9). Auch hier scheint die hochdosierte Gabe von α Tocopherol kontraproduktiv zu wirken.

In einer prospektiven doppelblinden randomisierten Studie bei über 200 Patienten, bei denen mittels Katheter eine Erweiterung der Herzkranzgefäße durchgeführt wurde, zeigte sich unter Supplementation mit 1 mg Folsäure, 400 μ g Vitamin B12 und 10 mg Vitamin B6 in einer 6-monatigen Verlaufskontrolle unter der Supplementation, dass die Restenose (Wiederverengung) deutlich geringer ausfiel. Diese therapeutische Dreierkombination dient ja der Senkung des Homocysteins (10).

Diese Resultate werfen Licht auf ein bisher vernachlässigtes pathogenetisches Krankheitsgeschehen und hieraus resultierender therapeutischer Möglichkeiten. Es geht um die Vitamine der B-Reihe, Vitamin E und C u. a.

Der Grazer Wissenschaftler und Biochemiker H. Esterbauer (11) beschrieb die Zusammensetzung von Membranen und auch von LDL-Partikeln. So werden ca. 1.200 mol an mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den LDL-Lipidpartikeln durch 6 mol α Tocopherol, 0,53 mol γ Tocopherol, 0,33 mol β Carotin und 0,18 mol Likopen (ebenfalls ein Carotinoid) vor krankhafter Oxidation geschützt.

Vitamin E kommt in der Natur nie als reines α Tocopherol vor, sondern stets als Gemisch von 8 Vitameren, nämlich α , β , γ , δ Tocopherole und -Trienole. In den Studien wurden jedoch stets allein α Tocopherole, z. T. in hohen Dosierungen, eingesetzt. Gegenüber α Tocopherol ist γ Tocopherol in der Lage, ebenfalls wie CSE-Hemmer die Cholesterinsynthese über die HMG-Coenzym-A-Reduktase zu hemmen. Außerdem ist γ Tocopherol als einziges Vitamer in der Lage, Stickstoffradikale zu neutralisieren. γ Tocopherol verhindert die Bildung von Nitrosaminen im Verdauungstrakt aus nitrat-, fetthaltigen Lebensmitteln (Wurst, Fleisch) als auch Stickstoffradikale im Organismus. Da die Endothelzellen der Arterien in Herz, Hirn und in den Beinen NO-Radikale bilden, ist eine Verdrängung von γ Tocopherol durch hochdosiertes α Tocopherol stets außerordentlich bedenklich. Da α Tocopherol in der Natur und im Organismus in höherer Konzentration als die γ Form vorkommt und wissenschaftlich die Wirkung des α Tocopherols am meisten untersucht wurde, wurde die Anwendung von α Tocopherol stets mit der Anwendung von Vitamin E gleichgesetzt. Hier wurde also nicht beachtet, dass γ Tocopherol eigene spezifische Wirkungen hat und sich die Tocopherole, wie sie natürlich vorkommen, stets in ihren Wirkungen ergänzen. In den Studien wurde α Tocopherol allein gegeben. Aus biochemischer Sicht ist es bei Erkrankungen kontraindiziert, in denen Stickstoffradikale auftreten.

Das Gleiche betrifft Carotinoide. Hier wurde β Carotin, weil am meisten untersucht, als das Carotin bezeichnet. Dass andere Carotinoide ebenfalls im Stoffwechsel erforderlich sind, eine Rolle spielen, blieb unbeachtet. Dass diese eine Bedeutung besitzen, zeigt ja schon allein der Sehleck auf der Netzhaut, in dem als wirksame Carotinoide Lutein und Zeaxanthin wirksame Radikalfänger sind und nicht β Carotin.

Die Zusammensetzung der LDL-Moleküle ist in Zellwänden ähnlich, nur dass hier auch noch vereinzelt Coenzym-Q10-Moleküle vorkommen. Dieser Umstand und dieses Wissen erklärt auch, dass bei großen Studien Vitamin-E-Defizite (die ja bekanntlich alle 8 E-Vitamine umfassten) mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit oder Alzheimer-Demenz einhergingen, die α Tocopherol-Gabe jedoch wirkungslos blieb oder die Therapieresultate sogar verschlechterte. Schuld hieran ist die einseitige Betrachtungsweise und Überbewertung des α Tocopherols gewesen.

Die B-Vitamine Folsäure, Vitamin B6 und B12 besitzen eine große Bedeutung in der Gefäßprotektion. Größere Studien ergaben, dass mit zunehmendem Alter die Defizite an B-Vitaminen zunehmen. Ab 60. Lebensjahr weisen zwei Drittel, ab 80. Lebensjahr mehr als 90 % der Senioren einen Mangel auf (12a, 12b). Diese Defizite kann man weniger aus den Blutserumspiegeln erkennen, sondern durch Bestimmung von Metaboliten, die ansteigen, wenn der Bedarf an diesen Vitaminen im Organismus nicht gedeckt ist. So wird die Bedarfsdeckung an Folsäure durch Homocystein und nicht durch Folsäurebestimmung im Serum festgestellt. Dieser kann durchaus normal sein und trotzdem liegt Homocystein zu hoch, wie auch Untersuchungen am Institut für Nährstofftherapie im Lungau in St. Michael ergaben.

Ein Mangel an Vitamin B6 ist nicht aus dem Serum erkennbar, sondern durch Bestimmung des Cystathionins im Urin. Ist dieses erhöht, liegt ein Vitamin-B6-Defizit vor. Ein Mangel an Vitamin B12 wird durch erhöhte Ausscheidung von Methylmalonsäure im Urin erkannt. Bestimmt man diese Parameter, zeigt sich, dass auch schon bei jüngeren Menschen Defizite vorhanden sind. Die ausgeprägtesten Defizite an diesen B-Vitaminen haben kranke Senioren, da sowohl pathologische Prozesse, geringere Nahrungsaufnahme, aber auch Medikamente Defizite an Vitaminen verstärken können. Ein Umstand, der zu wenig bedacht wird. So führt z. B. Cortison-Anwendung stets zu einer Vitamin-B6-Verarmung.

Die tägliche Aufnahme an Folsäure ist in der gesamten Population zu gering, wie langjährige Untersuchungen in Deutschland ergaben (1). Die Mindestmenge von 400 μ g pro Tag wird bei 90 % der Bevölkerung nicht erreicht. Folsäure ist luftanfällig, Vitamin B6 lichtanfällig, so dass längere Lagerungen von Nahrungsmitteln zu deutlichen Verlusten führen. Untersuchungen zur Genstabilität durch Mikronährstoffe an gesunden Personen ergaben, dass eine Genstabilität tägliche Folsäuremengen von 400 bis 700 μ g bedürften, eine Menge, die heutzutage unrealistisch ist (13). Die Homocysteinspiegel sollten dann konstant $< 7,5 \mu\text{mol/l}$ liegen. Nach wie vor geben diverse Labors die Normwerte für Homocystein noch bis $20 \mu\text{mol/l}$ an.

Bei Entzündungsprozessen, wie es die Arteriosklerose ist, werden stets freie Sauerstoffradikale freigesetzt. Treten immer wiederkehrende Durchblutungsminderungen (Ischämien) auf, die sich z. B. als Angina-pectoris-Syndrom äußern, entstehen in der Reperfusionphase, d. h. in der Wiederdurchblutungsphase, verstärkt Superoxidradikale. Diese werden sehr rasch durch die Superoxiddismutase im Zellplasma, also im wässrigen Milieu, entgiftet. Die SOD benötigt aber ausreichend Kupfer und Zink.

Fehlen diese Spurenelemente, ist die Entgiftung verzögert. Wir konnten in intrazellulären Analysen nachweisen, dass der Zinkmangel mit zunehmendem Alter sehr häufig wird. Schon die Verordnung von Salzsäurehemmern führt zu einer verminderten Aufnahme von Zink (14). Sehr hohe Superoxidradikal-Konzentrationen sind dabei weniger bedeutsam, da sich diese dann gegenseitig dismutieren (entgiften). Sie haben bei einer Konzentration von 10^{-4} mol nur eine Lebensdauer von 0,05 Sekunden.

Klinisch bedeutsamer sind niedrige Konzentrationen an SOD. In einer Konzentration von 10^{-10} mol leben die Superoxidradikale 14 Stunden (!). Durch die Wirkung der Superoxiddismutase entsteht Wasserstoffperoxid, das ebenfalls durch Katalasen, Glutathion-Peroxidasen und Glutathion-S-Transferasen entgiftet wird. Katalasen benötigen ausreichend Eisen, Glutathion-Peroxidasen bedürfen ausreichend Glutathion, das B-Vitamin- und magnesiumabhängig gebildet wird, und ebenfalls ausreichend Selen. Die Glutathiontransferasen entgiften zahlreiche Schadstoffe wie chlororganische Biocide, Lösemittel und PCB. Sie entgiften auch toxische Aldehyde, wie sie aus der Verbrennung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren entstehen, wie 4-Hydroxynonenale, weiterhin Cholesterin-Epoxide, toxische Verbrennungsprodukte aus Nahrungsmitteln, wie sie beim Grillen, Frittieren und Braten entstehen, z. B. Acrolein, Acrylamid und oxidierte Stresshormone, die ja hochtoxische Quinone darstellen, u. a. Substanzen.

Nun ist bekannt, dass von den 4 Familien der Glutathion-S-Transferasen α , μ , π und Theta 50 % der weißen Rasse keine μ -Transferase aufweisen, d. h. das Enzym ist genetisch nicht angelegt, 25 % genetisch keine T-Transferase besitzen und 19 % nur eine schwach aktive π -Transferase haben. Nun gibt es Personen, denen 2, 3 Enzyme gleichzeitig fehlen oder schwach ausgebildet sind. Aus der Literatur ist bekannt, dass α -Tocopherol dosisabhängig die π -Transferase hemmt. Bei unphysiologisch hohen Dosierungen wie bei mehreren 100 mg pro Tag ist dieser Effekt zu erwarten, aber auch schon bei geringeren Dosierungen, wenn eine schwach aktive GST π vorliegt (15). Ein Zinkmangel senkt die Bildung der Glutathion-S-Transferase M1 (16). Haben Superoxidradikale eine zu starke Verweildauer, nähern sie sich den fetthaltigen Phospholipidmembran-Grenzschichten. Diese haben einen um 3 Einheiten niedrigeren pH-Wert. Als Folge kommt es zu einer Bildung von Peroxiradikalen (HOO^{\cdot}). Diese Peroxiradikale wirken außerordentlich stark oxidativ, sie haben ein Redoxpotential von + 1.000 mV. In diesen Membrangrenzschichten wirken die Superoxiddismutasen nicht mehr, sondern nur noch die fettlöslichen Radikalfänger wie Tocopherole, Carotinoide und Coenzym Q10.

Fehlen z. B. Glutathion, Selen, Glutathiontransferasen können die höchsttoxischen 4-Hydroxynonenale nicht abgebaut werden. Sie oxidieren SH-Gruppen, damit auch Glutathion und verbrauchen diesen wichtigen intrazellulären Schutzfaktor, der auch für die Aggregationsneigung von Thrombozyten eine große Bedeutung hat. Je höher der Anteil oxidierten Glutathions desto höher das Gerinnselrisiko durch Thrombozytenaggregation (17) und desto niedriger die endotheliale NO-Synthese. NO entsteht aus Arginin unter Beteiligung von Glutathion. Mit Verschiebung dieses Redoxstatus in Richtung Oxidation werden SH-haltige Enzyme aktiviert und inaktiviert. Aktiviert werden vor allen Dingen Eiweiß abbauende Enzyme wie Elastasen, Proteasen, Kollagenasen. Damit verliert die Arterie an Stabilität. Gehemmt werden durch solche oxidierenden Metabolite antientzündliche Enzyme, die Antiproteasen, z. B. α -Antitrypsin u. a.

Treffen Superoxidradikale auf NO-Radikale, wie sie in der Gefäßwand eigentlich normalerweise gebildet werden, entsteht ein tödlicher Cocktail. Es bildet sich aus Superoxid und NO Peroxinitrit mit einem Redoxpotential von + 1.300 mV. Peroxinitrit kann nur durch γ Tocopherol neutralisiert werden. Treten also immer wiederkehrende Reperfusionen mit verstärkter Superoxidausschwemmung auf, kommt es zu einer chronischen Belastung mit Peroxinitritradikalen ONOO⁻. Sie schädigen die Zellwand und führen letztendlich zu erhöhten Kalziumeinströmen in die Zelle. Aus Tierversuchen weiß man, dass bei solchen Reperfusionen α Tocopherol in derartigen Fällen die Schädigung steigert (18). Genau das ist mit der Gabe von α Tocopherol bei arteriosklerotischen Erkrankungen passiert.

Dass außerdem freie Radikale und Lipidhydroperoxide den Circulus vitiosus steigern, drückt sich unter anderem auch in der Hemmung der LCAT (Plasmalecithin-cholesterin-Acyltransferase-Aktivität) aus (19). Als Folge sinkt die Cholesterinveresterungsrate und der Cholesterinrücktransport von der Peripherie zur Leber wird blockiert.

Fasst man die Wirkungen der Tocopherole nochmals zusammen wie Hemmung der Cholesterinsynthese, dosisabhängige Hemmung der Glutathion- π Transferase durch α Tocopherol und Unvermögen von α Tocopherolen, Nitritradikale zu quenchen und im Gegenteil das wirksame γ Tocopherol aus Zellmembranen zu verdrängen, ist hieraus erklärbar, dass bei chronischen entzündlichen Erkrankungen der Arterienwände, insbesondere wenn schon Durchblutungsminderungen auftreten, α Tocopherol allein kontraindiziert sein muss.

Wenn der Verfasser dieser Zeilen in einer 32-Millionen-Dollar-Studie mit Cholesterinsynthesehemmer nachweisen wollte, dass Vitamin E nicht wirkt oder sogar schädliche Wirkungen entfalten kann, würde er schon in der Planungsphase α Tocopherol bei arterio- und/oder koronarsklerotischen Erkrankungen empfehlen. Die biochemischen Grundlagen waren ja schon jahrelang hinsichtlich der unterschiedlichen Wirkungsweisen bekannt. Ein Schelm, wer Böses dabei denkt.

Chronische Vitamin-B6-Defizite führen zu einer mangelhaften Serotonin- und damit auch zu einer reduzierten Melatoninsynthese. Bei Serotoninmangel ist das limbische System des Hirns beeinträchtigt, depressive Zustände sind folglich häufiger. Wenn seitens des Fachgebietes Psychiatrie behauptet wird, dass Depressive ein erhöhtes Risiko für Koronarerkrankungen haben, sind dies unseres Erachtens zwei Seiten einer Medaille. Beide haben eine gemeinsame Ursache, den Vitamin-B6-Mangel. Auch Melatonin wirkt als Antioxidans gegen Hydroxyl und Peroxiradikale sowohl im wässrigen als auch im lipidhaltigen Milieu, also dem Zellinneren und den Zellwänden. Es hemmt oder verhindert DNA-Schäden, die Lipidperoxidation und unterdrückt die Sympathicusaktivität (siehe auch unten).

Bei chronischem Vitamin-B6-Mangel können ebenfalls die Omega-3-mehrfach ungesättigten Fettsäuren (s. g. Fischfettsäuren) nicht synthetisiert werden. Der Organismus wäre sonst hierzu in der Lage. Diese Fettsäuren sind für die Hemmung der Blutgerinnung mit verantwortlich, da sie die Flexibilität der Zellwände erhöhen. Das Risiko für einen plötzlichen Herztod bei derartigen Fettsäurenmangel ist bekannt (19). In einer Studie an mehr als 22.000 Ärzten über 20 Jahre ergab sich

die negative Korrelation. Je höher der Omega-3-Polyenfettsäurenspiegel, desto geringer ist das Risiko. Bei hohem Omega-3-Fettsäurenspiegel ist das Risiko um 81 % niedriger als gegenüber Personen mit niedrigen Spiegeln.

Bei Anflutung toxischer Sauerstoffradikale, erst recht bei Auftreten von Peroxinitritradikalen, Peroxiradikalen, toxischen Fettsäurealdehyden und oxidierten Stresshormonen wie Adrenochrom, Dopachrom, Noradrenochromen werden Aminosäuren, Cholesterin, LDL, SH-Gruppen, Vitamin C oxidiert. Transkriptionsfaktoren, die die Signalkaskade verstärken, werden aktiviert. Bei arteriosklerotischen Erkrankungen ist die Peroxinitritkonzentration stets höher als bei gesunden Personen. Hohes Homocystein aktiviert ebenfalls Sauerstoffradikale, die Chemotaxis und Adhäsivität von Zellen an die Blutgefäßwand.

Die Vernetzung von Kollagenen und elastischen Fasern hängt von einem Enzym, der Lisyloxidase, ab. Diese benötigt Vitamin B6. Wir erwähnten schon, dass auch Glutathion Vitamin-B6-abhängig gebildet wird, wozu aber auch übrige B-Vitamine, Magnesium und Zink benötigt werden.

Bei Mangel an B-Vitaminen ergeben sich häufig Abbaustörungen primärer Amine wie Histamin, Dopamin. Sehr häufig finden sich erhöhte Spiegel an freiem Histamin bei Patienten. Histamin wirkt über Rezeptorbindung stets Blutdruck senkend, führt jedoch zu Herzjagenzuständen. Betablocker werden dann in der Regel nicht vertragen. Ist infolge mangelhafter Vitamin-B-Versorgung der Methionin-Cystein-Metabolismus gestört, kann neben Glutathion auch nicht ausreichend Carnitin, Taurin und Kreatinphosphat gebildet werden. Carnitin ist für die Beta-Oxidation der Fettsäuren (Transport durch die innere Mitochondrienmembran) mit verantwortlich. Taurin kommt in hoher Konzentration unter anderem auch im Herzmuskel vor, es wirkt hier als Kalziumantagonist und verhindert zu hohe Spiegel an freiem Kalzium.

In der Pathogenese der koronaren Herzkrankheit wurde der chronische überaktive Sympathicustonus bisher zu wenig beachtet. Zahlreiche Studien schon aus den 80er Jahren bis zur Gegenwart (20, 21, 22a, 22b, 23, 24, 25, 26) belegten, dass erhöhte Ruhepulsraten mit einer frühzeitigen Mortalität korrelierten. Viele Menschen leiden an wiederkehrenden Sympathicusattacken nachts, aber auch tagsüber in Form von erhöhtem Ruhepuls, Herzjagen, Angstzuständen, Blässe und Stresshypertonie. Der chronische Sympathicusstress verstärkt durch äußere Einflüsse, z. B. Lärmexposition, Psychostress, Disstress, stellt einen ausgeprägten Risikofaktor für koronarsklerotische Erkrankungen dar. Der Stressverhaltenstyp A nach Friedman gilt als Risikofaktor für akuten Myokardinfarkt. Er wurde schon 1971 beschrieben (35). Er dürfte für die s. g. vasospastischen Herzinfarkte insbesondere bei jüngeren Menschen verantwortlich sein. Bei ihnen sind ja in der Regel trotz Infarktes regelrechte Koronararterien angiografisch nachweisbar. Chronischer Stress führt stets zum ATP- und Magnesiumverlust (27). Wir fanden in intrazellulären Analysen besonders mit zunehmendem Altersgang sehr häufig Magnesiumdefizite, die stets mit Kaliumdefiziten vergesellschaftet waren. Damit entstehen intrazellulär Azidosen, bei Magnesiummangel können B-Vitamine, besonders Vitamin B6, intrazellulär ihre Wirkung nicht entfalten, da die Rephosphorylierung als Voraussetzung zur Wirksamkeit kinasenabhängig und damit magnesiumabhängig abläuft. Mit intrazellulären Magnesiumdefiziten ist die Kreatinphosphatsynthese eingeschränkt. Außerdem erhöht sich die elektrische Instabilität des Herzmuskels, die Neigung zu Extraschlägen nimmt zu.

In einer großen französischen prospektiven Studie über 25 Jahre wurde festgestellt, dass das Auftreten belastungsabhängiger ventrikulärer Extrasystolen auch bei völliger klinischer Beschwerdefreiheit mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einhergeht, das genau so hoch liegt, als ob bei dem Patienten schon koronarsklerotische Erkrankungen vorliegen würden (28).

Ständig erhöhte oder immer wiederkehrend erhöhte Katecholaminspiegel können bei Vitamin-C-Mangel außerordentlich toxisch wirken, da sie zu Adrenochromen oxidiert werden. Die Autoxidation zu diesen toxischen o-Chinonen wird durch Vitamin C gehemmt. Dies ist auch der Grund, weswegen in den Visikeln der Katecholaminspeicher und in der Nebenniere hohe Vitamin-C-Konzentrationen vorkommen. Der Bedarf an Vitamin C ist folglich bei chronisch rezidivierendem Sympathicusstress erhöht. Dass Vitamin C diesen Stress dämpft, wurde bei Studenten im Prüfungsstress (29), aber auch bei der reflektorischen Dystrophie, dem Morbus Sudeck, nach Handgelenksfrakturen in einer randomisierten Doppelblindstudie nachgewiesen (30).

Vitamin-C- und Vitamin-E-Verarmungen als auch Glutathiondefizite, wie sie besonders in den Wintermonaten, aber auch bei chronischem Stress auftreten, führen zu einer Aktivitätsminderung der hepatischen 7α -Hydroxylase. Diese wandelt Cholesterin in Gallensäuren um (31). Damit führt chronisch rezidivierender Sympathicusstress auch zur Cholesterinämie, quasi zum Rückstau. Sympathicusstress erhöht aber auch die De-novo-Synthese von Cholesterin. Ein Anstieg der Herzfrequenz korreliert stets mit einer erhöhten, sofort einsetzenden Isoprensynthese, messbar in der Ausatemluft oder auch im Blut (32). Wir messen selbst Isopren in der Ausatemluft. Je höher der Ruhepuls ist um so höher sind die Isopren-Konzentrationen, d. h. die Cholesterinsynthese. Isopren ist die Seitenkette für Cholesterin und Coenzym Q10. Diese Sofortreaktion unter Sympathicuseinfluss mit erhöhter Cholesterin- und Coenzym-Q10-Synthese ist sicherlich eine sinnvolle adaptive Reaktion des Organismus zum Schutz vor stressinduzierten Chinonwirkungen autoxidierter Katecholamine und zur Absicherung eines erhöhten Sauerstoffumsatzes in der Zellatmungs-Zytochromkette.

Bei Mangel an S-Adenosylmethionin infolge Folsäure-, Vitamin-B6- und/oder Vitamin-B12-Mangels kann nicht ausreichend 3-O-Methyldopamin gebildet werden. Dieses ist gemeinsam mit Melatonin ein außerordentlich effektiver Radikale-Scavenger und wichtig für den Schutz radikalischer Reaktionen. Dass auch Fasten schon innerhalb einer Woche Cholesterin um fast 80 mg/dl steigern kann, hängt sicherlich mit der Verarmung an Mikronährstoff Vitamin C und auch Glutathion zusammen (33). Chronische Hyperglykämien bei Zuckerkrankheit führen zum Auftreten von Schiff'schen Basen, Amadori-Produkten und AGE (advanced glycation end products). Diese AGE-Produkte sind reaktiv toxisch, ihre Struktur noch weitestgehend unbekannt. Glukose ist ja letztendlich auch ein Aldehyd und weist eine Affinität zu den NH_2 -Gruppen von Eiweißen, Enzymen auf. Sie werden ja als glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) routinemäßig bei Diabetikern gemessen. Derartige Zuckeranlagerungen erhöhen das Risiko für Arteriosklerose, Herzinfarkt und Schlaganfall.

AGE-Produkte können auch über die Nahrung nach starkem Erhitzen, Frittieren, Braten, Grillen aufgenommen werden.

Vitamin B1 und B6 haben eine größere Affinität zu den Aminogruppen von Eiweißen als Glukose. Hierin besteht die schützende Wirkung dieser Vitamine auf Proteine. Ist ausreichend Vitamin B1 und B6 vorhanden, können die Zuckeraldehydgruppen nicht an die Eiweiße binden (34).

Chronisch sympathischer Stress erhöht nicht nur den Blutdruck und das Cholesterin, er erzeugt auch das metabolische Syndrom, da kontrainsulinäre Hormone ausgeschüttet werden. Die konsekutive Hyperinsulinämie induziert eine Übergewichtigkeit, da Insulin lipogen wirkt. Jede verfügbare Kalorie wird in Fett umgewandelt. Es sind die Personen, die auch bei täglicher Hungerkost von 1.300 bis 1.500 kcal an Gewicht zunehmen. Eine Gewichtsabnahme durch Kalorienrestriktion ist praktisch unmöglich. Hier hilft nur Sympathicusdämpfung (Magnesium, Kalium, Vitamin C, autogenes Training) und Kohlenhydratabstinenz zur Senkung des Insulinspiegels. Sympathicusstress aktiviert die Lipolyse. Freie Fettsäuren steigern die Insulinresistenz, so dass sich der Diabetes mellitus zu Übergewicht, Bluthochdruck und Cholesterinämie gesellt. CSE-Hemmer beeinflussen in keiner Weise diese pathologischen Auslenkungen des Sympathicusstress.

In den oben dargelegten Ausführungen ging es nur um einen kurzen Überblick und die Bedeutung der Mikronährstoffe für arteriosklerotische Erkrankungen mit ihren Komplikationen. Sie sollte verdeutlichen, wie komplex dieses Krankheitsgeschehen ist und welche Möglichkeiten heute zur Prophylaxe und Therapie als auch in der ärztlichen Ausbildung ungenutzt bleiben.

Vor der Therapie steht jedoch die Diagnose! Eine routinemäßige Verordnung von CSE-Hemmern ohne Beachtung der Risikofaktoren, die zur Entstehung der arteriosklerotischen Erkrankung führten, bleibt als Langzeittherapie bedenklich. Erst recht, weil diese Therapie als „Evidence based“ eingeordnet wird.

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin

Diagnostik- und Therapiezentrum für umweltmedizinische Erkrankungen
D-18055 Rostock, Wielandstr. 7
☎ 03 81/4 90 74 70 📠 03 81/4 90 74 72

KFS – Privatinstitut für präventive und regenerative Medizin
A-1070 Wien, Museumstrasse 3b
Tel. +43 1 944 31 76 e-mail: dr.kuklinski@kfs-medizin.at

Literatur:

1. Gonzales-Gross, M. et al.: *Int. J. Vitamin Nutr. Res.* 72 (2002) 351
2. Brown, B. G. et al.: *N. Engl. J. Med.* 29 (2001) 1583
3. Heart Protection Study. <http://www.ctsn.ox.ac.uk/~hps/>
4. Kuulasma, K.: *Lancet* 355 (2001) 675
5. Engelhardt, L. M. J.: *JAMA* 287 (2002) 3223
6. Schatz, F. J. et al.: *Lancet* 4 (2001) 351
7. Wewerling-Rijusburger, A. W. E. et al.: *Lancet* 350 (1997) 1119
8. Vollset, S. E. et al.: *Am. J. Clin. Nutr.* 74 (2001) 130
9. Title, C. M.: *J. Am. Coll. Cardiol.* 36 (2000) 758
10. Schnyder, G. et al.: *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 1593
11. Esterbauer, H. et al.: *Am. J. Clin. Nutr.* 53 (1991) 14
- 12a) V. d. Berg, A. et al.: *Münch. Med. Wschr.* 135 (1993) 506
- 12b) Herrmann, W. et al.: *Eur. J. Clin. Invest.* 20 (2000) 1083
13. Fenech, M. et al.: *Mutations Research* 475 (2001) 1
14. Sturniolo, G. C. et al.: *J. Am. Coll. Nutr.* 4 (1991) 372
15. v. Haften, R. J. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280 (2001) 631
16. Kudo, H. et al.: *Am. Soc. Nutr. Sci* 130 (2000) 38
17. Till, K. et al.: *Folia Haematol.* 115 (1988) 415
18. Dyaflo, W. A. et al.: *Free Radical Biol. Med.* 7 (1998) 793
19. Albert, C. M. et al.: *N. Engl. J. Med.* 346 (2002) 1113
20. Seccareccia, F. et al.: *Am. J. Public Health* 91 (2001) 1258
21. Kannel, W. B. et al.: *Am. Heart J.* 113 (1987) 1489
- 22a) Filipowsky, J. et al.: *Hypertension* 20 (1992) 333
- 22b) Dyer, A. R. et al.: *Am. J. Epidemiol.* 112 (1980) 736
23. Gillum, R. F. et al.: *Am. Heart J.* 121 (1991) 172

24. Greenland, P. et al.: Am. J. Epidemiol. 149 (1999) 853
25. Benetos, A. et al.: Hypertension 33 (1999) 44
26. Mensink, G. B. et al.: Eur. Heart J. 18 (1997) 1404
27. Friedmann, A. et al.: Nature Med. 2 (1996) 1382
28. Jouven, X. et al.: N. Eng. J. Med. 12 (2000)
29. Brody, S.: Psychopharmacol. 158 (2002) 319
30. Zollinger, P. et al.: Lancet 354 (1999) 2025
31. Lenton, K. J. et al.: Am. J. Clin. Nutr. 71 (2000) 7194
32. Karl, T. et al.: Appl. Physiol. 91 (2001) 762
33. Sövendahl, L. et al.: J. Nutr. 129 (1999) 2005
34. Booth, A. A. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 220 (1990) 1137
35. Friedman, M. et al.: Am. Clin. Res. 3 (1971) 300
36. Daten des Gesundheitswesens, Schriftenreihe des Bundesgesundheitsministeriums, Bonn, S. 61, Band 3: Nationaler Untersuchungs-Survey 1984 – 86 und 1987 – 89, Nomos-Verlag Baden-Baden (1991)
- 37. Kuklinski, B.: Kritische Stellungnahme zu den Aussagen von Cholesterinsenkenungsstudien mit Cholesterinsynthesehemmern und antioxidativen Mikronährstoffen. J. Orthomol. Med. 11 (2003) 85 – 99**