

Die Entwicklung konzeptioneller basismedizinischer Betreuungsstrategien

Teil 1

Risikodispensaire als medizinspezifisches Qualitätsmanagement



Anwendung evidenzgesicherter medizinischer Erkenntnisse über
dispositionelle Risikofaktoren des Menschen
in einer Dekaden überschreitenden prospektiven Langzeitstudie

Inhalt

Einleitung	3
1. Gegenstandsanalyse	5
1.1 Deduktive Approximation	5
1.2 Induktive Approximation	7
1.2.1 Die Erweiterung des diagnostischen Spektrums	8
a) Krankheitsspektrum der Lipoproteine	8
b) Der „Rheumatische Formenkreis“	9
1.2.2 Risikofaktoren in der medizinischen Betreuung	10
2. Anwendung evidenzgesicherter medizinischer Erkenntnisse über dispositionelle Risikofaktoren in einer 12-jährigen prospektiven Langzeitstudie in der Allgemeinmedizin	11
2.1 Methodische Zielsetzung	11
2.2 Information der Probanden, methodisches Vorgehen, Erhebungsparameter und Screening zusammengefasst	12
Praxisbroschüre Risikodispensaire	13
Der Ausbruch der Krankheit	14
Was verstehen wir unter Risikodispensaire?	14
Risiken für die Gesundheit	17
Das Übergewicht	19
Die Rolle der Fette im üblen Spiel der Risiken	19
Labortechnische Grunduntersuchung	20
2.3 Diagnoseverfahren in der Risikodispensaire	22
2.4 Kohortenauswahl für die Zuordnung festgelegter Erkrankungshäufigkeiten (Vergleichsgruppenauswahl)	23
3. Ergebnisse	24
4. Diskussion	27
5. Ausblick	29
6. Literatur	30

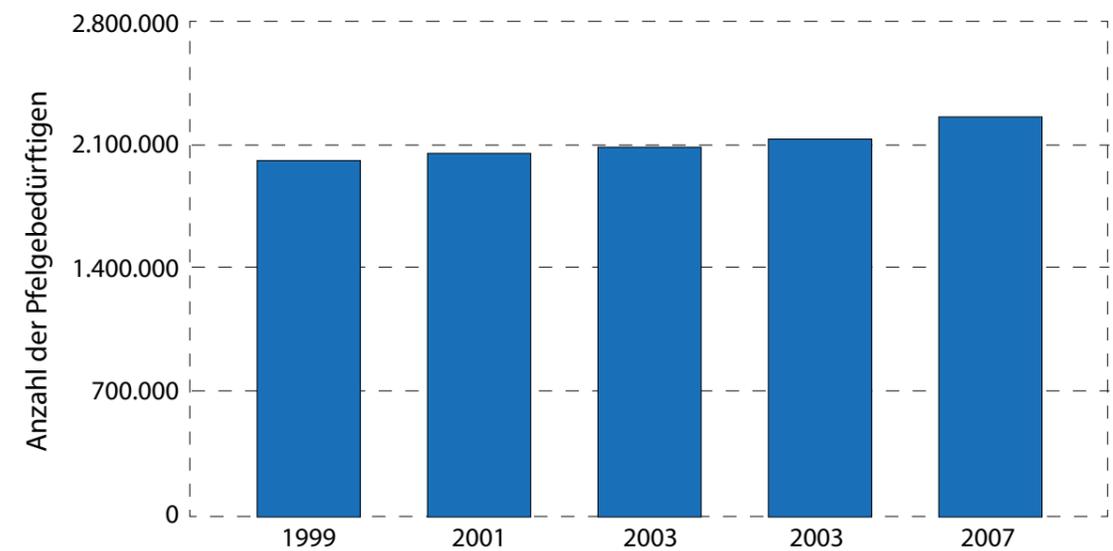
Dr. med. Karsten Reinhardt
 Gartenstraße 8
 06385 Aken/Elbe
 Facharzt für Allgemeinmedizin
 Facharzt für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
 Tel.: 049(0)3 49 09-8 20 13
 Fax.: 049(0)3 49 09-8 20 70
 E-Mail: dkreinhardt@gmx.de

1. Einleitung

In dem Bestreben die Lebensgrundlagen zu optimieren, hat die Menschheit in ihrer Entwicklung kaum einen Stillstand zugelassen. Die rasante Entwicklung in allen Bereichen der Gesellschaft erzeugte einen hohen Grad an Diversität. Wie alle Wissenschaften unterlag auch die Medizin der Dynamik dieses Prozesses. Die Medizin musste ebenso wie alle anderen praktischen Wissenschaften im Anreiz des technischen Fortschritts ihre Interdependenz zu den Standards in den konkreten historischen Situationen, die von Wissenschaften und Technik vorgegeben waren, permanent konfigurieren. Das erwirkte das hohe Niveau, das in den hoch entwickelten Industriestaaten zur Abwendung unermesslichen Leidens geführt hat. Dieser große humanitäre Erfolg lässt sich auf die Grundsätze des Hippokrates und der Genfer Deklaration des Weltärztebundes zurückführen. Denn im Unterschied zu anderen Wissenschaften ergab sich in der Geschichte der Ärzteschaft ein ethischer Anspruch, der bewirkte, dass

die technischen Möglichkeiten gegen ein direkt empfundenes Leid wirksam eingesetzt worden sind. Diesem hohen Anspruch entsprechend hat es im Verlaufe der Entwicklung der modernen Medizinen viele Höhepunkte gegeben. Die letzten fünf Jahrzehnte sind spürbar und für jeden beeindruckend durch die Entwicklung der Medizintechnik geprägt worden. Mit dem Fortschritt ist immer auch eine Kehrseite verbunden. Etwa vergleichbar mit der technischen Entwicklung in Bezug auf die Auswirkungen auf die soziale und natürliche Umwelt war die Medizin mitbeteiligt an der demoskopischen Entwicklung: Die Menschen werden älter. In der Konsequenz entstanden Morbiditätsstrukturen, die aus Kapazitätsgründen nicht mehr ausschließlich von der hoch entwickelten Medizin - dem stationären Sektor - bewältigt werden können. Diese Entwicklung war – entgegen verbreiteter Auffassung - in der Form nicht absehbar:

Entwicklung der Anzahl der Pflegebedürftigen in Deutschland von 1999 bis 2007



Deutschland; Statistisches Bundesamt

© Statista 2010 powered by IBM SPSS
 Quelle: Statistisches Bundesamt

Wie begrenzt die ärztlichen Maßnahmen gegenwärtig einzuschätzen sind, wird durch die veröffentlichten Statistiken hervorgehoben: H. Rothgang, S. Iwansky, R. Müller, S. Sauer, R. Unger: BARMER GEK Pflegereport 2011:

Barmer GEK **Pflegereport 2011**: „Drei von vier Frauen werden pflegebedürftig:

- Die Zahl der Pflegebedürftigen hat von 1999 bis 2009 um 16 Prozent auf 2,34 Millionen Menschen zugenommen, allein seit 2007 um 4,1 Prozent. Ursache ist die Alterung der Bevölkerung – das altersspezifische Pflegerisiko bleibt dagegen konstant.“

Auch die Morbiditätsprognosen (Beske, F.; A. Katalinic; E. Peters; R. Pritzkeleit: Morbiditätsprognose 2050, Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel; Bd. 114. Kiel 2009) weisen auf die gewaltigen Probleme hin, die das Gesundheitswesen zu erwarten hat.

Die Probleme, die gesellschaftlich mit diesen hier exemplarisch angeführten Gegebenheiten verbunden sind, beschäftigen Politiker, Krankenkassen und Mediziner gleichermaßen. Das Erfordernis einer Neuorientierung wird allgemein nicht mehr angezweifelt. Infrage steht die Methode. Als vor Jahren das sogenannte **Qualitätsmanagement (QM)**, das vor allem dem industriellen Fertigungsprozessen als Grundlage dient, auch in der medizinischen Praxis seine Wirksamkeit entfalten sollte, waren damit große Hoffnungen verbunden, den Reformansatz gefunden zu haben. Aber die Erwartungen konnten sich nicht erfüllen, weil das Verfahren nicht medizinspezifisch modifiziert worden ist. Wenn Reformen sinnvoll gestaltet werden sollen, bedarf es eines Attitüdenwandels, da es ohne inhaltliche Umgestaltung generell keine erfolgreiche Perspektive geben kann. Die finanziellen Mittel sind ausreichend vorhanden (2011 erreichte Überschuss der Krankenkassen). Doch der Einsatz der Mittel gehört zum zweiten Schritt. Zunächst geht es um die inhaltlichen Grundlagen. Die folgenden Ausführungen zeigen einen Weg auf, der es auf der Basis praktischer Verfahrensweisen ermöglicht, den beschriebenen Erfordernissen gerecht werden zu können. Wenn sich damit eine gemeinsame Intention erreichen ließe, wäre es ohne wesentlichen materiellen Aufwand möglich, ein **medizinspezifisches Qualitätsmanagement (MQM)** auf breiter Basis zu installieren. Es geht um eine prinzipielle Methodik, die auf einer in

follow up geführten Studie basiert. Sie sieht die Handhabung von Risiken als primäres Prinzip einer medizinischen Betreuung an. Um dem gerecht zu werden, wurde das Spektrum der Risiken auf der Basis belastbarer Erkenntnisse erweitert und unter organisatorischem Aspekt didaktisch aufgearbeitet, sodass weiterführende wissenschaftliche Ergebnisse in das Schema eingegliedert werden können.

Um eine Basismedizin entwerfen zu können, geht es nicht nur darum, die Ergebnisse der tangierenden Wissenschaften wie medizinische Grundlagenforschung (Medizinwissenschaften, Gesundheitswissenschaften, Ernährungswissenschaften, Biochemie, Physiologie, Genetik, Psychologie etc.), Evolutionstheorie, Neurobiologie, Sportwissenschaft und Psychologie mit einzubeziehnen, sondern auch eigene spezifische erkenntnistheoretische Methoden zu entwickeln. Das heißt, dass die grundlegenden Erkenntnisse der Medizin selbst, die Erfahrungen eigenen Charakters in Bezug auf die Interaktion mit dem Patienten in sich tragen, in einem medizinischen Konzept verwertbar gemacht werden. Die einfachste Herangehensweise besteht in der systematischen Annäherung an einen solchen Entwurf über die allgemeinen und spezifischen Erkenntnissicherheiten. Dementsprechend folgen die nachstehenden Ausführungen deduktiven und induktiven Vorgehensweisen, die systematisch Zusammenhänge aus evidenten Erkenntnissen entwickeln.

1. Gegenstandsanalyse

Die Bemühungen der Medizin, die Bedingungen der Krankheiten besser zu verstehen, um ihnen entgegenwirken zu können, bildet den Gegenstand und damit die Grundlage für die Konzeption einer basismedizinischen Betreuungsstrategie. Es handelt sich dabei um eine Tatsache, die seit Anbeginn der wissenschaftlich betriebenen Medizin fokussiert worden ist. Mit dem technischen Fortschritt nahmen auch die Möglichkeiten zu, die Voraussagbarkeit der pathologischen Dysregulation, die zu den definierten Krankheitsbildern führt, zu verbessern und konkreter zu formulieren. Dabei wurde der Mensch zum Teil als bio-psycho-sozialer Komplex gesehen, Defekte in den Erbanlagen gesucht und nicht zuletzt der Lifestyle über eine Risikostratifizierung in den Vordergrund gerückt. Die praktische Umsetzung der aus den bestehenden Krankheitsmodellen hervorgehenden Methoden der medizinischen Betreuung weist keine nennenswerten Ergebnisse auf. Die Erfolge bei der Bekämpfung von Krankheiten lassen sich nach wie vor ausschließlich auf die ärztlichen Behandlungsmethoden der Hightech-Medizin und der medikamentösen Therapie zurückführen. Auch der hohe Standard des ambulanten Sektors der Medizin in Deutschland reicht nicht aus, der ausufernden Altersmorbidity mit den gängigen Verfahren der medizinischen Betreuung entgegenzuwirken.

Da der technische Ausbau der Medizin und ihr hoher Organisationsgrad, die bis an die Grenzen der Kapazität geführt worden sind, keine Trendwende schaffen konnten, verlangt die Problematik eine neue Ausrichtung in der Organisation und der Methodik, die nur über inhaltliche Lösungen bewältigt werden kann. Eine Möglichkeit, mit Hilfe von neuen konzeptionellen medizinischen Betreuungsstrategien einen Ausweg zu finden, soll im Folgenden aufgezeigt werden.

1.1 Deduktive Approximation

In allen Bereichen unseres gesellschaftlichen Lebens finden Differenzierungen statt. Die Medizin bildet davon keine Ausnahme. Ihre Spezialisierungstendenz trägt den Anforderungen der Ergebnisse der Wissenschaft Rechnung. In einer von Technik und Betriebswirtschaft beherrsch-

ten Umgebung gestaltete die Medizin in der Mitte der 1990er Jahre ihre Inhalte nach dem Prinzip einer beweisgestützten Vorgehensweise aus. Mit der Evidence-based-medicine wurde vor allem versucht technische Präzision in den Ablauf der stationären Therapie zu bringen. Obgleich jeder Wissenszuwachs positive Aspekte in sich trägt, offeriert der Anspruch der Evidence-based-medicine auch gleichzeitig eine Art von Misstrauen gegenüber den tätigen Ärzten in den Kliniken. Dies entgegnet dem Erfahrenen mit einer Defiziteinschätzung und bewertet dessen Status als „opinion-based-medicine“. Seit die Medizin zur Wissenschaft avancierte, konnte sie den Parameter Erfahrung über persönliche Tugenden widerspruchlos in den technischen Überbau einfügen. Erst mit der Hightech-Medizin - der Ausgangspunkt ist schwer zu fixieren - kam das Bestreben auf, die Normgestaltung der ärztlichen Taktik und Strategie technischen Prinzipien anzugleichen. Dass dieses Bestreben in sich widersprüchlich ist, wenn es ganzheitliches Alleinrecht einfordert, ergibt sich aus dem Gegenstand des Handelns: dem Subjekt Mensch! Darüber werden die Diskurse von Interessenungleichen kaum hinwegtäuschen.

Das Problem liegt aber viel tiefer. Wenn bei einem Kranken ein Zustand erreicht ist, der messbare Parameter für eine wissenschaftliche – beweisgestützte – Diagnose aufweist, dann entscheiden auch subjektive Faktoren über seine Prognose. Es steht außer Zweifel, dass die stationär stattfindende Therapie enorme Erfolge aufzuweisen hat. Aber wer möchte schon das Stadium erreichen, diese in Anspruch zu nehmen? Die Behandlung in einem Krankenhaus wird sich nie verhindern lassen. Dennoch gilt es, sie zu vermeiden.

Die Lösung dieses Problems hängt vor allem von der Evidenz der Voraussagen ab, die in Bezug auf die Entstehung einer Krankheit getroffen werden können. Die Suche nach den Methoden, die das ermöglichen, findet seit Menschengedenken statt. Aus den Ergebnissen schlussfolgernd, wird deutlich, dass nur konsequentes Bemühen und eine zielkonsequente Strategie zum Erfolg führen können. Krankheiten einzudämmen, sie zu verhindern, ihre Ansätze zu erkennen und mit dem Betroffenen gemeinsam Strategien zu entwickeln, das alles erfordert die Umsicht des

Arztes und den Einsatz von Mitteln, die geeignet sind, das Ziel zu erreichen. Um dieses Ziel erreichen zu können, benötigt der ambulante Sektor der Medizin eine inhaltliche Evidenz, die dem stationären Sektor nicht gleichgesetzt werden kann. Im Status nascendi einer Krankheit fehlen in aller Regel diagnosespezifische Parameterkonstellationen. Wenn es darum geht, viel früher als bisher auf breit angelegter Front der Krankheit in ihrer Entstehung zu begegnen, dann bedarf es der multifaktoriellen Betrachtungsweise.

a) Die Bedeutung der Bio-Psycho-Sozial-Komplexität hat für die Erfassung sogenannter multikausaler Ätiologien inzwischen Tradition:

„Das biopsychosoziale Modell gilt inzwischen als die bedeutendste Theorie für die Beziehung zwischen Körper und Geist. Mit ihm ließ sich das über Jahrhunderte fortbestehende logische und empirisch-wissenschaftliche Problem der „Psychosomatik“ auf systemtheoretischer (und semiotischer) Basis einigermaßen zufrieden stellend lösen.

Nach diesem Modell eines ganzheitlichen Krankheitsverständnisses kann es keine psychosomatischen Krankheiten geben – genau so wenig wie es nicht-psychosomatische Krankheiten gibt. Krankheit stellt sich dann ein, wenn der Organismus die autoregulative Kompetenz zur Bewältigung von auftretenden Störungen auf beliebigen Ebenen des Systems „Mensch“ nicht ausreichend zur Verfügung stellen kann und relevante Regelkreise für die Funktionstüchtigkeit des Individuums überfordert sind bzw. ausfallen. Wegen der parallelen Verschaltung der Systemebenen ist es nicht so bedeutsam, auf welcher Ebene oder an welchem Ort eine Störung generiert oder augenscheinlich wird, sondern welchen Schaden diese auf der jeweiligen Systemebene, aber auch auf den unter- oder übergeordneten Systemen zu bewirken imstande ist. Krankheit und Gesundheit sind im biopsychosozialen Modell nicht als ein Zustand definiert, sondern als ein dynamisches Geschehen. So gesehen muss Gesundheit in jeder Sekunde des Lebens „geschaffen“ werden.“ (Egger, J.W. (2005). Das biopsychosoziale Krankheitsmodell – Grundzüge eines wissenschaftlich begründeten ganzheitlichen Verständnisses von Krankheit. Psychologische Medizin, 16, 2, 3–12. Wien: Facultas Universitätsverlag),
Damit sind unausweichliche Vorgaben formuliert, die von der praktizierenden Medizin eine Kooperation bzw. zumindest eine Reflexion er-

warten. Dass ist gegenwärtig nicht der Fall. Einen direkten Einfluss üben die abstrahierten Vorstellungen der Krankheitsmodelle auf das ärztliche Handeln kaum aus.

b) Anders verhält es sich bei dem Bestreben, eine Invarianzätiologie aus der technischen Genforschung zu erstellen.

Als 1990 das Human-Genome-Project gestartet wurde, erwartete die Medizin eine alsbaldige Aufklärung über die zur Krankheit führenden Ursachen.

Eine Standortbestimmung liefert ein Bericht von Nadja Podbregar, dessen Aktualität ca. 10 Jahre später im Wesentlichen fortbesteht. Zum Zeitpunkt an dem die erste Gentherapie am Menschen durchgeführt wurde, konnte niemand vorhersehen, dass sich die Einführung in die breite Praxis so lange hinziehen würde.

„Als die vierjährige Ashanti DeSilva im September 1990 wieder einmal im Krankenhaus lag und eine klare Infusionsflüssigkeit in die Vene floss, ahnte sie noch nicht, dass sie damit zur Hauptakteurin und Zeugin eines Meilensteins der Medizin werden sollte... Das Mädchen war mit der Krankheit ADA-SCID geboren worden.“

„Doch zwischen den auf der Basis der Vorversuche entwickelten Zukunftsszenarien und der konkreten Anwendbarkeit am Menschen klafft noch eine gewaltige Lücke: Herbe Rückschläge in klinischen Studien und eine eher magere Erfolgsbilanz zeigen, dass die Schwierigkeiten auf dem Weg zu einer effektiven Gentherapie bis heute vielfach unterschätzt werden. Die komplexen Wirkungszusammenhänge beim Eingriff in das menschliche Genom sind bislang nur zu einem winzigen Bruchteil erforscht und verstanden ...“

(Nadja Podbregar (16.11.2002), www.scinexx.de Copyright (c) 1998 – 2011 Springer Verlag, Heidelberg - MMCD interactive in science).

Für Furore sorgte in der Allgemeinheit erstaunlicherweise dann Anfang der 1990er Jahre mehr die Bewältigung der Probleme des Fettstoffwechsels. Natürlich waren damit auch den tatsächlichen oder nur sogenannten Medizinalalternativen Tür und Tor geöffnet. Aber etwas Neues brachte die breite Diskussion über die Fette für viele unbemerkt mit hervor: Der Vorhang für die Bühne der Wahrnehmung und Behandlung(!) der Gesundheitsrisiken war nun auch für die medizinische Wissenschaft weit aufgegangen. Es wurde ein Durchbruch deswegen erzielt, weil

nun nicht mehr allein die Diagnosen legitimen Anlass zur Therapie bildeten, sondern definitiv auch die Risiken!

1.2 Induktive Approximation

Mit der wachsenden Bedeutung der Risikofaktoren in der Medizin verbreitete sich auch die Überzeugung, dass Aussagen darüber nur über dynamische und multifaktorielle Analysen getroffen werden können.

Der therapeutische Interventionszwang erweiterte sich bei epidemiologisch relevanten Erkrankungen auf das drohende Risiko. Als Prototypen dafür können die Hypertonie und der Diabetes mellitus gelten. Der Qualität nach handelt es sich bei diesen Begriffen eigentlich um „Messwerte“. Aufgrund ihrer Krankheitsrelevanz avancierten diese Risiken in der Tradition zu Diagnosen. Im historischen Zusammenhang galten sie als Ursprung all jener pathologischen Manifestationen, die wir heute als Komplikation definieren, da wirksame Interventionsmethoden zur Vermeidung von Folgeerkrankungen zur Verfügung stehen. Sie sind Ausdruck von erkenntnistheoretischen und wissenschaftlichen Erfolgen der Forschung. Dass es dennoch nicht gelingt, umfassend erfolgreich zu sein, wirft Fragen auf. Einerseits liegt die Vermutung nahe, dass die breite Umsetzung der Guidelines der Fachgremien aus Kenntnis- und Budgetgründen basismedizinisch stockt oder die Erfolgsmängel in der medizinischen Betreuung werden andererseits durch systemimmanente Defizite hervorgerufen.

Die Statistiken, ihre Praxisrelevanz, die Erfahrung im Umgang mit den Erkrankungen, das theoretische Fundament und vieles andere mehr erschweren das Vorhaben, die Präzision der medizinischen Betreuung von Hypertonie und Diabetes insgesamt auf anderen Krankheitsgebieten herzustellen. Schon der Versuch einer Analyse der Ätiopathologie der Malignome beispielsweise zeigt uns unsere Grenzen. Diese bestehen theoretisch und praktisch ohnehin. Es ist also notwendig, Anhaltspunkte für neue Optionen in der medizinischen Betreuung zu finden. Sich ausschließlich auf die Zellulärpathologie zu beziehen heißt auch, dass der Arzt weiterhin auf das Eintreten klassischer Symptome angewiesen ist und es würde sich nichts in der Betreuung ändern: Wir haben uns sicherlich auf die Klassiker Hypertonie und Diabetes immer besser einge-

stellt, doch lässt sich dieser Erfolg nicht auf die anderen Gebiete der Medizin ausweiten. Auch der Ausbau der Hightech-Medizin konnte, unbeachtet der Ursachen, an der Verschlechterung des Gesundheitszustands der Bevölkerung insgesamt nichts ändern. Die Pflegebedürftigkeit, die Anzahl der chronisch Kranken in unserer Gesellschaft und der „Patientendurchlauf“ in den Krankenhäusern wachsen überproportional zum Älterwerden der Bevölkerung!

Als im Jahre 1994 die Vorbereitungen für die vorliegende Studie begannen, erschien es zunächst sinnvoll, lediglich die klassischen Risikofaktoren zu ergänzen. Um eine deskriptive Statistik erstellen zu können, die gesicherte Aussagen über eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, Krankheiten auszubilden, enthält, wurde eine Differenzierung zwischen flexiblen und dispositionellen Risikofaktoren vorgenommen. Das galt lediglich für die Evaluierungsmaßnahmen im Zusammenhang mit der vorliegenden Studie. Die allgemein geltenden diagnostischen Verfahren wurden dabei nicht außer Acht gelassen. Das wäre ethisch nicht vertretbar gewesen und hätte die Möglichkeit für spätere Vergleiche eingeschränkt. Die flexiblen Risikofaktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel, falsche Ernährung, Alkoholmissbrauch, Rauchen und anderes mehr sind im Allgemeinen als gesundheitsgefährdende Faktoren hinreichend bekannt. Die Ätiologie der regelmäßig als dispositionell eingestuften Diagnosen wie Hypertonie und Diabetes mellitus ist nicht völlig geklärt. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass ein unbestimmter Teil der Patienten aus diesen Gruppen davon genetisch belastet ist. Alter und Geschlecht sind ebenfalls invariant.

Trotz allen Wissens über die Entstehung von Krankheiten frustrieren die Schwächen, die den Prognosemöglichkeiten anhaften, vor allem den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt. Er ist in der Regel die erste Kontaktperson des Patienten. Obwohl die menschlichen - empathischen - Tugenden des Arztes gerade in der Allgemeinmedizin von großer Bedeutung sind, bleiben zuverlässige Parameter für die medizinische Betreuung unerlässlich. Jeder Mangel daran hat oft einschneidende Folgen. Da dieser Mangel an Voraussagbarkeit von Krankheiten ständig gegenwärtig ist, wird jeder Schritt, diese Defizite zu mindern, von Bedeutung sein.

1.2.1 Die Erweiterung des diagnostischen Spektrums

Mitentscheidend dafür, die Früherkennung von Krankheiten zu verbessern, wird es sein, die prognostischen Möglichkeiten zu erweitern. Dabei spielen die Risikofaktoren eine wichtige Rolle. Die bekannten Risikofaktoren werden in der Literatur umfassend beschrieben. Wenn auch die Erfolge bei der Auslegung und der Umsetzung der statistischen Vorgaben - den sogenannten Guidelines der Fachgremien - strittig sind, so wiesen sie doch bei entsprechender Differenzierung der Fälle, die zur medizinischen Intervention Anlass geben, zumindest eine praktisch-methodische Relevanz nach. Es erscheint demnach sinnvoll, das Verfahren der Risikobetreuung voranzutreiben. Inhaltlich ging es bislang vor allem um die Lebensführung, die Prävention im weitesten Sinne. Zunehmend avancierten dann die Risiken zur Therapieindikation. Die damit verbundenen erneut auftretenden Risiken resultieren nicht allein aus der Therapie an sich oder den „zementierten“ Guidelines (Frank, Gunter „Schlechte Medizin“- 1. Auflage – München: Albrecht Knaus, 2012), sondern darüber hinaus aus der Komplexität der objektiven und subjektiven Parameter. Die Anforderungen an den Arzt in der vorstationären Praxis wurden derart erweitert, dass ihm der technische Rückhalt der Wissenschaften durch die Interpretationsvielfalt verloren gegangen ist. Die Behandlungsentscheidungen, die getroffen werden müssen, wenn es um die Vermeidung von Komplikationen und eine angestrebte Frühintervention geht, sprengen zwangsläufig den Rahmen der herkömmlich überlieferten Diagnose- und Therapievorgaben. Um überhaupt einen Vorteil mit dem bestehenden Wissen der medizinischen Wissenschaften erzielen zu können, bedarf es einer Neuausrichtung. Der Arzt stützt sich bei seiner Bewertung neben anderen technischen Methoden vor allem auf Laborbefunde. Für das ambulante Risikomanagement ist es wichtig, dass ein möglichst geringer Aufwand zu bestmöglichen Ergebnissen führt. Die prognostische Sicherheit der Befunde nimmt dementsprechend einen hohen Stellenwert ein. Die Frage war nun, welche zu erhebenden Parameter dem Anliegen am nächsten kommen.

a) Krankheitsspektrum der Lipoproteine

Bereits seit der Mitte des 20. Jahrhunderts richteten sich die Blicke der Forscher zunehmend

auf den Fettstoffwechsel. Zunächst stachen die Korrelationen zwischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und den Cholesterinkonzentrationen im Blut hervor. Aber auch die Lipoproteine erlangten durch ihre Präsenz in der wissenschaftlichen Literatur immer mehr an Bedeutung. Durch Felduntersuchungen konnten auch statistische Aussagen über die Einflüsse von Apolipoproteinen auf das Krankheitsgeschehen gemacht werden. Einen sehr wichtigen Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose stellt das low density lipoprotein (LDL) dar. Für einen kausalen Zusammenhang zwischen erhöhtem Cholesterinspiegel oder LDL-Cholesterin im Blut und der Entstehung von Arteriosklerose oder koronarer Herzkrankheiten sprechen verschiedene epidemiologische Studien. Das LDL transportiert die größten Cholesterinanteile im Blut. Daraus erklären sich die Krankheitsrelevanz und die negative Bewertung im Gegensatz zum „guten Cholesterin“, dem high density lipoprotein (HDL). LDL gilt als leicht oxidierbar und bildet dann oxidiertes LDL. Dieses wird wiederum in den Arterienwänden von Makrophagen aufgenommen und gespeichert. Es entstehen Schaumzellen, die zur Arteriosklerose führen.

Obgleich bis heute die Rolle der Fettfraktionen im Einzelnen ungeklärt blieb, wurde alsbald das Lipoprotein (a) als genetisch determinierter Risikofaktor allgemein anerkannt. Ein Wert > 30 mg/dl erhöht das Herz-Kreislaufisiko auf das 2,5-fache und in Verbindung mit der Erhöhung des LDL (< 3,9 mmol/l) um das 6-fache. Der Pathomechanismus wird damit erklärt, dass es über eine kompetitive Verdrängung des Plasminogens durch das Lp(a) zu einer Hemmung der Fibrinolyse und einer Ablagerung in der Arterienwand kommt.

Lipoprotein(a) ist ein genetisch determiniertes, unabhängiges LDL-Partikel mit einem zusätzlichen charakteristischen APO-Protein. Es weist große strukturelle Ähnlichkeiten mit dem Plasminogen auf. Daher besteht die Möglichkeit der Hemmung des Plasminogens.

Da sich das Lp(a) – 1963 von Berg et. al. erstmals beschrieben – im Laufe des Lebens kaum verändert, muss es nur einmal bestimmt werden, um eine Aussage über das individuelle Risiko eines Patienten treffen zu können, eine Disposition also, die den anderen Lipoproteinanteilen nicht so ungeteilt zugesprochen wird. Das Lp(a) bildete deshalb eine herausragende Forschungsplattform für eine prospektive Langzeitstudie.

Die Bedeutung einer Studie über die Epidemiologie des Lp(a) und ihre Folgen ist nicht hoch genug einzuschätzen, wenn die Tatsache bewusst wird, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit 50 % aller Todesfälle in Deutschland in einen kausalen Zusammenhang gebracht werden.

b) Der „Rheumatische Formenkreis“

Ein weiteres wichtiges Thema in der Medizin bildet der sogenannte „Rheumatische Formenkreis“. Die Ätiopathogenese der 140 Erkrankungen, die sich dahinter verbergen, ist weitgehend ungeklärt. Wissenschaftlich werden neben genetischen Faktoren auch verschiedene exogene Faktoren diskutiert. Die rheumatischen Erkrankungen manifestieren sich häufig im Zusammenhang mit Krankheitserscheinungen, die sich belastend auf die gesamte Immunitätslage des Patienten auswirken. Auch körperliche Belastungen werden angeführt. Nicht selten besteht dabei ein Fokus in der Form der Infektionen der Nasennebenhöhlen (beispielsweise beim Auftreten einer Karditis bei Leistungssportlern).

Der „Prototyp“ des Rheumas an sich ist die chronische Polyarthrit. Die chronische Polyarthrit (cP, rheumatoide Arthritis) – früher als primär chronische Polyarthrit bezeichnet – stellt eine chronische Allgemeinerkrankung dar, bei der eine chronische abakterielle Gelenkentzündung im Vordergrund steht. Über die Ätiopathogenese gibt es zahlreiche Theorien. Anders ist es bei den Kollagenosen und Vaskulitiden sowie den Varianten des sogenannten Weichteilrheuma-

tismus. Hinreichend geklärt gilt nur die Korrelation zwischen einer persistierenden Hepatitis-B-Virus-Infektion und der klassischen Panarteriitis. Ein Zusammenhang wird auch zwischen einer Quarzstaubexposition und dem Auftreten einer Sklerodermie vermutet und es besteht die Annahme, dass bestimmte Medikamente (z.B. INH, Hydralazin, Methyldopa, Procainamid, D-Penicillamin) einen sogenannten medikamenteninduzierten Lupus erythematodes auslösen können. Der Weichteilrheumatismus umfasst Schmerzzustände sehr unterschiedlicher, entzündlicher und nicht-entzündlicher Genese, wobei die generalisierte Tendonmyopathie die wichtigste nicht-entzündliche Form darstellt. Häufig wird die Diagnose Fibromyalgiesyndrom in diesem Zusammenhang gestellt. Andere Varianten lassen sich darüber hinaus reproduzieren, das heißt, die Krankheitsbilder ähneln sich (M. Bechterew, Reiter-Syndrom, Sklerodermie, rheumatisches Fieber usw.). Die Differenzierung von Diagnosen und Therapiemaßnahmen nehmen in der Regel die dafür ausgebildeten Fachärzte für Rheumatologie vor. Ein Auszug aus einem beliebigen Laborlexikon weist uns auf die Vorgehensweise hin, die „Sache Rheuma“ am Menschen zu eruieren:

Was daran auffällt, ist einmal die geringe Spezifik, die in den Laborparametern steckt. Wenn es sich aber um eine Art „Mosaikdiagnose“ handelt – das ist der Stand der Wissenschaft zurzeit – fällt zum anderen auf, dass sie nicht vollständig ist.

Ein Parameter wird seit Längerem wie kein anderer kontrovers diskutiert, obgleich sowohl seine

Verdachtsdiagnose	Untersuchungen
„Basisdiagnostik“ (Screening)	CRP Rheuma-Faktor (oder Cyclische Citrullin Peptid-Antikörper) ANA HLA-B-27 BSG
Rheumatoide Arthritis	Rheuma-Faktor Cyclische Citrullin Peptid-Antikörper ANA
Kollagenosen (z.B. SLE, Sklerodermie, Overlap-Syndrom)	ds-DNS-Antikörper ENA-Antikörper Tabelle: Kollagenosen und assoziierte Antikörper
Vaskulitiden	Granulozyten-Cytoplasma-Antikörper Tabelle: Vaskulitiden und assoziierte Antikörper
seronegative Spondylarthropathien (z.B. M. Bechterew, reaktive Arthritiden, M. Reiter-Syndrom)	HLA-B-27 Arthritis-Diagnostik Erreger, Arthritis (postinfektiös)
rheumatisches Fieber	Streptokokken-Antikörper
Polymyalgia rheumatica	BSG

Bestimmung im Labor als auch seine Verwendung bereits gesicherte Grundlagen und entsprechende Qualität aufweist. Es geht um das HLA DR4.

Jean Dausset entdeckte 1958 die Oberflächenmerkmale an den Leukozyten, die heute als Humane - Leukozyten-Antigene bezeichnet werden (auch MHC als Major Histocompatibility Complex). In der Wissenschaft hat sich der Begriff HLA-Assoziationskrankheit seit Längerem herausgebildet. Die medizinische Bedeutung des HLA-Systems nimmt deutlich zu.

HLA-Antigene dienen der Bestimmung der Histokompatibilität, die beispielsweise für den Erfolg von Transplantationen wichtig ist.

Eine weitere wichtige Bedeutung kommt den HLA-Antigenen durch die HLA-Typisierung zu. Ihr liegt die Erkenntnis zugrunde, dass viele Krankheiten mit bestimmten HLA-Antigenen assoziiert sind. Dadurch lassen sich Rückschlüsse auf das Krankheitsrisiko ziehen.

Die große Differenzierung des rheumatischen Formenkreises nährt die Vermutung, dass es sich um eine Systempathogenese handelt, die Normvarianten aus dem Spektrum der Möglichkeiten der menschlichen Reizantwortreaktion hervorbringt. Diese Erkenntnis war ausschlaggebend dafür, dass Ergebnisse in der Forschung nachwiesen, dass dem bekannteren HLA B27 und dem HLA DR4 durch ihre universelle Repräsentanz auch im Zusammenhang mit anderen Krankheitserscheinungen eine Bedeutung zukommt. Ihr direkter Bezug zu anderen inflammatorischen Ereignissen im menschlichen Organismus als den rheumatischen war bereits 1994 mit Beginn der sich darauf beziehenden Studie zu vermuten.

1.2.2 Risikofaktoren in der medizinischen Betreuung

Für das Vorgehen in der Studie und für die Festlegung der Methodik bilden die Fokussierung und die Ausweitung des Risikobegriffes und dessen Neubestimmung der Inhalte die Grundlage.

In der allgemeinmedizinischen Praxis findet, wie erwähnt, der erste Kontakt mit dem Patienten statt. Es ist der positive Trend eingetreten, dass die Patienten heute früher den Arzt aufsuchen, als es in der Vergangenheit der Fall war. Das bringt aber auch Probleme mit sich. Die indifferenten Frühzeichen der beginnenden pathologischen Dysregulation lassen häufig keine

wissenschaftlichen Schlüsse auf die drohende Erkrankung zu. Können die Symptome zu einer Diagnose mit therapeutischer Folgerichtigkeit zusammengefügt werden, dann hat sich die Krankheit allzu oft bereits in einem Stadium der Irreversibilität manifestiert.

Dieses Manko wirkt sich für den Arzt als ein Gefühl der Hilflosigkeit aus. Das wird sich auch nicht vollständig ändern lassen. Dennoch ist es wichtig, alles zu unternehmen, um die Krankheiten zumindest an der Ausbildung lebensbedrohlicher Formen zu hindern. Methoden lassen sich verbessern. Die allgemeinmedizinische Praxis ist der Ort, an dem solche Bestrebungen am ehesten fruchtbringend sein können. Den Risikobegriff zu erweitern, setzt voraus, dass ein erweitertes Raster dafür gefunden wird. Eine weiträumige Prävention im eigentlichen Sinne wird in einer Arztpraxis immer nur begrenzt möglich sein, denn zumeist ist das Bevorstehende, zu dem es die Vorbeugung nicht kommen lassen sollte, (dem Begriffsverständnis nach) bereits eingetreten. Sekundär- und Tertiärprävention heißt auch nur, dass Schlimmeres bzw. eine Sekundärkrankheit verhindert werden soll. Letzteres geschieht zumeist mithilfe einer medizinischen, evidenzbasierenden Therapieform.

Eine Frühwahrnehmung von Risiken verlangt demgegenüber auch eine Frühintervention! Ob sie präventiv oder therapeutisch vollzogen wird, hängt von der gegebenen Situation ab. Da Risiken oft dispositionell sind, müssen folgerichtig alle Maßnahmen zur Vermeidung von Komplikationen sehr umfassend sein. Die Betroffenen müssen betreut werden oder eben gemanagt.

Die Betreuung (Management) von Risiken steht sicher unwidersprochen vor der Betreuung (Management) von Krankheiten. Eine solche umfassende Betreuungsform von Risiken führt im gegebenen Zusammenhang die Bezeichnung „Risikodispensaire“. Damit verbindet sich das Ziel, zukünftig mit einer umfassenden - Medizin übergreifenden - Strategie auch vonseiten der Allgemeinmedizin Maßnahmen einzuleiten, die effizienter als die bisherigen Möglichkeiten sind, Krankheiten zu vermeiden.

Im Folgenden wird eine Studie vorgestellt, die offen geführt 2008 erstmalig ausgewertet worden ist. Aus den Ergebnisanalysen gingen weitreichende Erkenntnisse hervor.

2. Anwendung evidenzgesicherter medizinischer Erkenntnisse über dispositionelle Risikofaktoren in einer 12-jährigen prospektiven Langzeitstudie in der Allgemeinmedizin

2.1 Methodische Zielsetzung

Das methodisch-inhaltliche Ziel bestand darin, ein Studiendesign zu entwerfen, das es ermöglicht, das Spektrum der Risikofaktoren zu erweitern. Mit einem solchen erweiterten Raster sollte einerseits das Niveau der medizinischen Betreuung in der Allgemeinmedizin verbessert werden und andererseits wurde perspektivisch die Steigerung der Effizienz in der langfristigen Patientenbetreuung in Form der sogenannten Risikodispensaire angestrebt. In der Abkehr von den umstrittenen Begriffen Prävention und Vorsorge sollte mit dem Etablieren der Methodik der Frühintervention die wissenschaftliche medizinische Basis der Therapie an sich durchgehend erhalten bleiben. Diese „Vorverlegung“ der Therapie konnte sich aus der anfänglichen Sicht des Jahres 1994 nur begründen lassen, wenn auch die Validität der Ergebnisse dieses Vorgehen stützen würde. Wie bereits erwähnt, wird in der folgenden Studie von der Hypothese ausgegangen, dass dispositionelle Parameter dazu geeignet sind, die Aussagefähigkeit über die Bedrohung durch organismische Dysregulationen als erweiterte Krankheitsauffassung zu erhöhen. In einer längeren Eruiierungsphase wurde dieses Vorhaben zwischen 1994 und 1996 zu Praxisreife geführt. Die Untersuchungen selbst waren Bestandteil des Praxisablaufes, der Betreuung und der ärztlichen Behandlungsentscheidungen. Dabei mussten die Möglichkeiten einer allgemeinmedizinischen Praxis konsequent genutzt und entsprechend ausgerichtet werden. Zunächst richtete sich der Fokus der Forschung auf die bekannten Familien, in denen über Generationen die Familienmitglieder relativ schwere Krankheitsbilder aufwiesen, ohne dass wissenschaftlich - bei fachärztlichen Betreuungen und stationären Behandlungen - Zusammenhänge nachgewiesen werden konnten. Die so eruierten Parameter wurden auf andere prädestinierte Personengruppen erweitert. Ab 1996 flossen

die so gewonnenen Erkenntnisse in die prospektive Studie ein, deren Methoden und Ergebnisse im Folgenden vorgestellt werden sollen.

Da zum Zeitpunkt des Beginns der Studie (1994) die evidenzbasierende Medizin noch wenig Einfluss auf den alltäglichen Ablauf in den ärztlichen Einrichtungen und auch in der medizinischen Wissenschaft ausübte, konnten die Strukturen der Studie auch noch nicht präzise darauf abgestimmt sein. Drei Faktoren trugen dennoch zur bleibenden Aktualität des Designs bei.

Die Studie ist

1. prospektiv
2. epidemiologisch und
3. analytisch

angelegt.

Da es sich um eine offene Studie ohne Endpunktfestlegung handelt und eine größere Menge an Daten erfasst werden, die im Grunde ständig in der Therapie ihren Niederschlag finden, ist die Zuordnung zu den Methodenvarianten, wie sie beispielsweise in „Evidence-based Public Health“ vom Bundesamt für Gesundheit beschrieben werden, nicht einfach. Im Endeffekt entscheidet der Verwendungszweck zu einem konkreten Zeitpunkt über die Einordnung des Studiendesigns.

Die hier vorgelegte Studie umfasst den Zeitraum von 1. Januar 1996 bis zum 31. Dezember 2008, sie ist nicht randomisiert, da zielgerichtet untersucht und die Probanden aus den Patienten, die in dem genannten Zeitraum die Arztpraxis aus Krankheitsgründen aufsuchten, rekrutiert wurden.

Im Zeitraum von 1994 bis 1996 lag der Studienbeginn. Nach ersten Auswertungen wurden methodisch verschiedene Änderungen vorgenommen. Diese betreffen in erster Linie die therapeutischen Methoden, die zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet und auf Wirksamkeit geprüft

werden sollen. Das Problem zum gegenwärtigen Zeitpunkt besteht in der fehlenden Vergleichsmöglichkeit der Therapieerfolge, da keine Vergleichspraxen zu Verfügung stehen.

Eine Studie betreffs der Therapie soll zu einem späteren Zeitpunkt als sogenannte Case Series vorgestellt werden.

Die vorliegende Studie ist eine Teilauswertung mit follow up und kommt einer Kohortenstudie wohl am nächsten.

Das liegt daran, dass therapeutische Methoden hier zunächst unberücksichtigt bleiben sollen, also die Kohorten lediglich beobachtet und verglichen werden.

Das geschieht selektiv im outcome.

2.2 Information der Probanden, methodisches Vorgehen, Erhebungsparameter und Screening

Das methodische Vorgehen und die Auswahl der Parameter fanden ihre Fixierung für die praktische Anwendung in der folgenden Praxisbroschüre vom 17.5.1995. Wir waren darauf angewiesen, die beteiligten Patienten zu infor-

mieren und auch zu motivieren. Da es sich um eine allgemeinmedizinische Praxis handelt, in der die Studie stattfand und weiter stattfindet, sehen wir dieses Vorgehen als stilistisch sinnvoll an. Es soll dabei der Ganzheitscharakter der Risikodispensaire zum Ausdruck kommen, eine Beispielwirkung ausgelöst und gleichzeitig vermittelt werden, dass wissenschaftliches Arbeiten und eine medizinisch engagierte Patientenbetreuung auch unter den ambulanten Praxisbedingungen der Allgemeinmedizin in Einklang zu bringen sind.

Praxisbroschüre **Praxisbroschüre**

***Vor dem Ausbruch der
Krankheit:***

Risikodispensaire

Der Ausbruch der Krankheit

Im Allgemeinen wird die Krankheit als Gegenteil der Gesundheit aufgefasst.

Aber Krankheit allein als ein Wegbrechen jener Faktoren zu betrachten, die bis dahin unsere Gesundheit sicherten, würde uns wohl auch im allgemeinen Sprachgebrauch nicht wirklich überzeugen. Wenn man Menschen die Krankheit bereits ansieht, dann stellt niemand mehr die Frage, ob es denn an dem wäre oder nicht. Aber denjenigen, der soeben die Tür der Arztpraxis hinter sich geschlossen hat, und ihm wurde soeben mitgeteilt, dass sein Blutdruck zu hoch ist, sein Blutzucker nicht mehr im Normbereich liegt, oder seine Fette im Blut so manches Risiko in sich bergen, macht das alles doch etwas verwirrt. Was sage ich denn meinen Angehörigen – bin ich krank oder nicht. Er erinnert sich an den zynischen Spaß, den er aus einem Ärzteswitz behalten hatte: Es gibt keine Gesunden – nur schlecht Untersuchte! Mit dem Schritt in die Apotheke wird für den Betroffenen die Irritation perfekt. Unmengen an alternativen Präparaten warten darauf, von ihm, der er sich doch gesund fühlt, eingenommen zu werden. Vertrauen ist gut, Kontrolle ist besser.

Zum Beispiel steht im Bertelsmann-Lexikon (1996, Bd. 5, S. 384) unter der Rubrik Gesundheit folgendes:

...„Gesundheit... nach... (WHO).. das vollständige körperl., geistig – seelische u. soziale, außerdem nach Ergänzung des Internationalen Arbeitsamtes (IAA) auch das berufliche Wohlbefinden des Menschen...“ – „Eine wissenschaftl. Definition des Begriffes Gesundheit erscheint fast unmöglich.“... „Nach A. Jores ist „gesund der Mensch, der im Vollbesitz seiner (subjektiven) Entfaltungsmöglichkeiten steht, krank derjenige, dessen Möglichkeiten eingeschränkt sind“. Gesundheit ist kein Zustand, sondern eine aktive Leistung des Gesamtorganismus, vor allem auch der Psyche. Gesundheit geht daher als Begriff weit über den Rahmen der Medizin hinaus, deren Gegenstand die Krankheit ist.“ ...

Erstaunlich, welche Erweiterung und welche Einschränkung. Es geht daraus hervor, dass alle, die sich beruflich und sozial nicht wohl fühlen, als Kranke eingestuft werden könnten. Und die Medizin sollte sich nicht in die Probleme der Gesundheit einmischen.

Vorbeugen ist besser denn heilen. Welche Rolle soll dem Arzt zukommen. Wir werden uns nicht von Behörden und von lexikalischer Reduktion verblüffen lassen. Wir wissen alle, dass Definitionen für Gesundheit und Krankheit schwierig sind. Darum auch unser Anliegen, vor dem Ausbruch der Krankheit, vor dem Sichtbarwerden einer Störung einzugreifen. Uns interessiert es, die wissenschaftlichen Sicherheiten, die uns gegeben sind, ohne bürokratischen Ballast einfach umzusetzen. Ganz am Anfang steht die Einschätzung der Risiken, die ein jeder aufweist. Hierbei geht medizinische Information ebenso ein wie das Erfassen erbgenetischer Anlagen und natürlich die Bewertung der Lebensweise. Nur die Bewertung aller zugänglichen Informationen macht es möglich, eine Risikowertung für den Einzelnen vornehmen zu können. Vor dem Ausbruch der Krankheit hat der heute ambulant tätige Arzt wirksam zu werden. Dafür haben wir eine Methodik entwickelt, die wir unseren Patienten hiermit nahebringen wollen. Alles, was wir in unserer Praxis realisieren, soll transparent erfolgen. Wir brauchen den aufgeklärten Patienten, der förmlich fordert, die Entscheidungen mitzutragen.

Unsere Arbeit wird dennoch nicht immer von Erfolg gekrönt sein. Aber gemeinsam wird es immer besser werden!

Was verstehen wir unter Risikodispensaire?

In den vergangenen Jahren vollzog sich ein Prozess in der Medizin, der für die Ärzte eine bislang noch nicht da gewesene Sicherheit bei der Einschätzung jener Bedingungen mit sich brachte, die zum Ausbruch von Krankheiten schlechthin führen. Es wurde zunehmend möglich, nicht nur Indizien für eine bevorstehende Erkrankung zu erkennen, sondern auch diese im Vorfeld zu behandeln.

Was damit gemeint ist, kann man am besten am Beispiel der Störungen des Zuckerstoffwechsels, der sogenannten Zuckerkrankheit, ersehen. So wie sich im Laufe der Jahre ein Betreuungssystem zur Beherrschung dieser langfristig tückisch wirkenden Krankheit etabliert hat, ist es inzwischen auch möglich geworden, etwas Ähnliches auf anderen Gebieten der medizinischen Bewältigung von krankmachenden Einflüssen einzurichten.

Wir nennen dieses Betreuungssystem **Risikodispensaire**.

Was verstehen wir unter Dispensaire?

Dieser Begriff kommt im allgemeinen Sprachgebrauch bei uns nicht mehr häufig vor und man findet ihn auch nicht in jedem Lexikon. Er ist von den Dispensaires in Frankreich abgeleitet, von Einrichtungen, die zur Aufgabe hatten, sich umfassend um den Gesundheitszustand der Bevölkerung – insbesondere Geschädigter – zu kümmern.

Wir verwenden den Begriff der Dispensaire, weil er relativ wertfrei ist und uns genügend Spielraum bietet, ihn zu definieren und an unser Vorhaben anzupassen. Das Wesen unseres Anliegens besteht darin, die für unsere Gesundheit gefährdenden Einflüsse zu erkennen, ihnen entgegen zu treten und denjenigen, den es betrifft, für eine eigene Verhaltensänderung zu begeistern.

Der Begriff Dispensaire bietet sich für unsere Zwecke auch deshalb an, weil wir damit nicht Gefahr laufen, dass unser Anliegen mit Prävention und Prophylaxe (Vorbeugungsstrategien) gleichgesetzt wird. Beide Verfahren bilden für die Risikodispensaire lediglich Untergruppen. Wichtiger ist aber, dass wir uns von den meisten kursierenden Vorstellungen über Krankheiten und deren Behandlung distanzieren, die mit vorrangig passiven Methoden auf die Verstärkung der Lebenskräfte setzen und so gar nichts mehr von den wissenschaftlich gesicherten (!) Erkenntnissen halten. Aber für die Analyse und für das medizinische Wirken an dem hochkomplexen System „Mensch“ bedarf es einer wissenschaftlich fundierten Grundlage. Die Verwaltung der erhobenen Daten, die für die Einschätzung, welches Risiko bei dem Einzelnen besteht, wichtig sind, basiert ja darauf, dass die medizinischen Wissenschaften uns in die Lage versetzt haben, die gewonnenen Erkenntnisse auch zu bewerten. Die dazu notwendigen Daten sollen vor dem Ausbruch einer Krankheit erhoben werden. Sie dienen aber ebenso dazu, durch zielgerichtete Maßnahmen die zu erwartende Krankheit gar nicht erst auftreten zu lassen. Es ist dafür eine ganzheitliche Betrachtung auf wissenschaftlicher Grundlage notwendig, ohne die es unmöglich ist zu wissen, was vor unserer Erfahrung mit den Krankheitszeichen, vor dem Ausbruch also, von Bedeutung sein könnte und was nicht.

Der Gegenstand unserer Betrachtung, das soll hiermit zum Ausdruck kommen, stellt demnach der Mensch als Gesamtheit dar. Wir zielen in unseren Bemühungen auf die Persönlichkeit ab, die, wenn es nötig wird, durch ein adäquates Gesamtkonzept auch medizinisch versorgt und psychisch und sozial betreut werden soll. Unsere Dispensaire wird zuerst auf die Betreuung der Patienten ausgerichtet, bei denen ein nachweisbares Risiko zu erkennen ist. Schließen sich andere medizinische und politische Einrichtungen unserer Vorstellung über das Konzept einer Basismedizin einmal an, dann ist eine Erweiterung des Umfangs der Dispensairebetreuung gewünscht und geplant.

Wir stützen uns bei der sogenannten Risikodispensaire – soweit es uns möglich ist – auf den wissenschaftlichen Standard. Dieser ist aber nicht unbedingt mit dem allgemein praktizierten Standard gleichzusetzen – da dieser häufig unbewusst (!) – nicht überall auf gesicherten Erkenntnissen basiert.

Wir gehen in unseren Bemühungen, eine wirksame Risikodispensaire durchzuführen, davon aus, dass es auch aus subjektiver Sicht der von uns Betreuten – die ja nicht immer auch gleichzeitig zum Patienten gestempelt werden sollten – zunehmend wichtiger wird, kompetent über den eigenen Gesundheitszustand unterrichtet zu sein. Es lehrt uns die Erfahrung, dass die Betroffenen durch die ihnen vermittelte Sicherheit, nicht zuletzt durch den diagnostischen Ablauf und das Transparentmachen der Ergebnisse, weitaus eher und besser in der Lage sind, auf Befindlichkeitsstörungen zu reagieren als andere. Das wird zukünftig auch eine wesentliche Rolle bei der Betreuung in der Basismedizin spielen.

Unsere Risikodispensaire baut sich in folgenden Schritten auf, die sich der eigentlichen Untersuchung anschließen:

a) Leistungseinschätzung und Bestimmung der Risikofaktoren:

Unsere Tests bauen auf dem üblichen medizinisch-wissenschaftlichen Standard auf. Somit wird vorab geklärt, welche Maßnahmen eingeleitet werden müssen und welche natürlich auch vom Patienten gewünscht werden.

Ständige Kontrolle der eingesetzten Mittel soll ihre Sicherheit stetig verbessern helfen, so wie es der Dynamik des Erkenntnisfortschrittes entspricht.

Dabei kommt es zwangsläufig zu einem Anwachsen von Informationsbergen, wie wir es noch nie kannten und die eine kleine Arztpraxis nur schwer bewältigen kann!! Um das zu schaffen, wird noch viel Schweiß fließen. Aber auch Unverständnis setzt dem Team zu! Daher sind alle Patienten zur Mitarbeit aufgefordert, vor allem was Termine und Organisation betrifft, denn es ist nicht immer einfach, die Patienten der Risikodispensaire von den akut Erkrankten zu trennen. Wir versuchen das so gut es geht und hoffen auf ein allgemeines Verständnis.

b) Organisation der Betreuung in der Risikodispensaire:

Die Vorstellung, dass im Wesentlichen über die sinnliche Wahrnehmung des Arztes die Krankheit erkannt wird, ist heute überholt. Auf dem heutigen Wissensstand kann der Arzt ohne entsprechende Technik keine befriedigende Diagnose stellen. Die Diagnose ist ein Eindruck, also die geistige Vorlage zur Kennzeichnung einer definierten Krankheit. Je subtiler wir die Vorboten einer gesundheitlichen Störung wahrnehmen, umso mehr verbessert sich auch das Bild der Diagnose, letztlich der Eindruck, den man von der Krankheit ganzheitlich vermittelt bekommt. Die vor dem Ausbruch der Krankheit erstellte oder systematisch entwickelte Diagnose wird sich qualitativ von der unterscheiden, die den vehementen Zusammenbruch der menschlichen Integration medizinisch ausdrückt. Das ist auch das Neue, mit dem wir in der Medizin umgehen müssen und auch wollen! Die Krankheit ist noch nicht aufgetreten und wir behandeln sie bereits – siehe Zuckerkrankheit.

Wenn der Arzt heute noch häufig die Erklärung erhält: „Mir hat ja nichts weh getan“, dann wird es dringend notwendig zu vermitteln, wie wesentlich die technischen Untersuchungen geworden sind. Aber auch die Sensibilisierung des Einzelnen in Bezug auf die Einschätzung der Symptome ist für die Akzeptanz eines Systems, wie es unsere Risikodispensaire darstellt, unerlässlich geworden. Die todbringenden Krankheiten laufen anfänglich verschleiert ab, so dass ihre

frühzeitige Wahrnehmung nur auf technischem Wege möglich ist. Dabei sind für die Breitenuntersuchung zweifelsohne die Einschätzungen der Stoffwechsel- und Kreislaufsituationen am bedeutsamsten. Sie stehen deshalb auch im Mittelpunkt unserer Betrachtungen. Die dafür notwendigen Untersuchungen, wie die Blutuntersuchung, die nach der Blutabnahme im Labor vorgenommen wird, die Blutdruckmessungen sowie inzwischen auch das EKG, sind in jeder ambulanten Arztpraxis einfach und leicht durchführbar. Diesen Verfahren kann gegebenenfalls eine Spezialdiagnostik nachgeordnet werden. Dazu wird selbstverständlich in der Regel der Facharzt hinzugezogen, dem auch die Behandlung entsprechender Krankheiten obliegt. Kontrollen der Effizienz der Behandlungen fallen, so wie es allgemein üblich ist, wieder in die Zuständigkeit der hier beschriebenen basismedizinischen Betreuung. Daran möchten wir nichts ändern!

Setzen wir in Zufriedenheit über die Erkenntnisse der Medizinwissenschaften einfach voraus, dass wir heute in der Lage sind, die wohlgerne physischen Risiken des größten Teiles der Bevölkerung gut einschätzen zu können. Die seelischen Risiken können wir nicht präzise erfassen, weil sie wohl auf die Dauer schwer reproduzierbar, sprich messbar bleiben werden.

c) komplexe Konditionierung

Dann folgt der weit schwierigere Teil des hier dargestellten Modells. Er kann mit der Frage gekennzeichnet werden: Wie bringen wir den Patienten, der eigentlich noch keiner sein soll, dazu, seine Lebensweisen zu ändern und sich auf die erkannten Risiken einzustellen. Dazu haben wir uns folgendes Vorgehen entwickelt: Wir werden nach und nach jeden der Betroffenen – wenn man so will Risikoträger – in die Lage versetzen, seine Probleme zu verstehen und zunehmend zu bewältigen. Schulung und Kontrolle werden zu einer Einheit zusammengeführt. In der komplexen Konditionierung sind die Schulung der Sensomotorik von Körper und das begriffliche Verständnis für die Erneuerung der Lebensumstände zusammengefasst so wie begleitende Maßnahmen bei der Rehabilitation integriert. Die komplexe Konditionierung gliedert sich in drei Systeme auf:

- Das Erlernen eines individuellen Bewegungstrainings (Stereotypwandel)
- Das Erzeugen einer Daseintransparenz (Daseinsverständnis)
- Das Interiorisieren einer kommunikativen Sprachbefähigung (Kommunikationslehre)

Wenn wir die entsprechenden Voraussetzungen dafür geschaffen haben, dann werden wir die notwendigen Maßnahmen für ein komplexes Training der Patienten ergreifen. Das ist aber aus ökonomischen Gründen sehr schwierig. Wir sehen dies an unseren Kureinrichtungen. Zu einer komplexen Konditionierung, so wie sie notwendig wäre, müssten psychische Verfahren, die physiotherapeutische Palette, sportliche Methoden und auch Verhaltensstrategien zu einem System zusammengeführt werden. Das ist gegenwärtig noch nicht möglich.

Risiken für die Gesundheit

Da es beim Krankheitsprozess wesentlich ist, welches Alter der Betroffene hat und welche Zusatzrisiken bestehen, müssen Zielwerte der einzelnen Parameter bestimmt werden. Es gibt also keine fixen Werte bei der Beurteilung und bei der Behandlung.

Zur Bestimmung des individuellen Risikos und der Festlegung von Zielwerten liegen einige Empfehlungen vor.

Dabei stehen immer wieder Verhalten und Genetik zur Debatte: Gewicht – Fette – Blutdruck – Blutzucker – Rauchen – Bewegung.

Gesundheitliche Nachteile fordern im Allgemeinen den Überlebenswillen des Betroffenen heraus, der nicht immer Ausdruck von Angst schlechthin zu sein braucht. Immer wieder müssen Menschen davon überzeugt werden, dass es gut ist, bestimmte Dinge zu tun und zu lassen. Aber wenn sie keine positiven Gefühle damit verbinden, dann genügt es auch nicht, lediglich gezwungenermaßen und ausschließlich auf den Körper zurückzuwirken. Der Mensch ist ein Komplex von Seele und Körper. Sein Verhalten wird bestimmt von Erlerntem und Angeborenem. Er pendelt zwischen sich und der Gesellschaft. Er ist eine sogenannte bio-psycho-soziale Einheit. Dem sollten alle, die sich mit Menschen beschäftigen, gerecht werden.

Aus diesem Grund bleibt es nach wie vor wesentlich, Überzeugungsarbeit zu leisten. Wir

versuchen das über das Medium der Medizin durchzusetzen, denn es lohnt sich logischerweise immer, nicht leiden zu müssen. Ein großer Teil des menschlichen Leidens stammt aus der Genetik, aber ein großer Teil auch aus dem individuellen Fehlverhalten.

Mit dem Prinzip der Risikodispensaire glauben wir einen Schritt für die zukünftige Handhabung und den Umgang des Arztes mit der Krankheit, das heißt in unserem Sinne mit der Dysregulation des ganzheitlichen menschlichen Organismus, getan zu haben.

Als bekannte und interventionsbedürftige gesundheitliche Risiken zählen die im folgenden Schema angegebenen. Wir fassen diesen Komplex als Zivilisationssyndrom in seiner Allgemeinheit im Überblick auf.

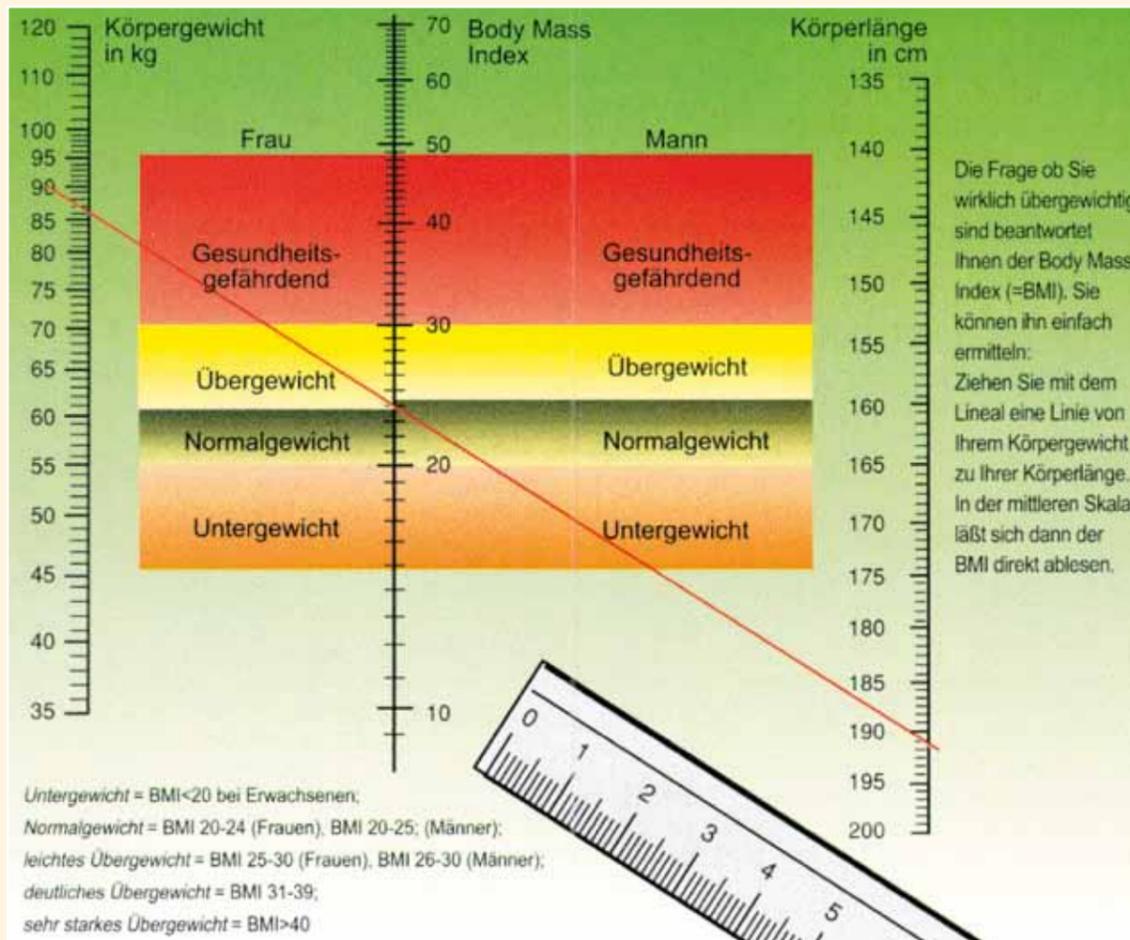
Überspitzt nennen Forscher den Menschen „Homo metabolicus“, weil er vor allem in Bezug auf den Stoffwechsel in der Mehrheit Risikofaktoren aufweist.



Der Homo metabolicus ist ein Modellpatient, der am sogenannten „Metabolischen Syndrom“ erkrankt ist. Darunter versteht man das gleichzeitige Auftreten von mindestens zwei von fünf Risikofaktoren, die sich wechselseitig beeinflussen und letztlich die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigen.

Analog dazu ist unser Homo metabolicus in dem Ringschema dargestellt, in dem die einzelnen Ringe den Schweregrad der Risikofaktoren symbolisieren.

Zielwerte in Abhängigkeit vom Risiko (nach Prof. Dr. Hanefeld)



Das Übergewicht

Das Übergewicht stellt nach wie vor ein Problem der Volksgesundheit in den Industriestaaten dar. Doch hat es seit langem eine Überlagerung durch ästhetische Zeitforderungen erfahren. Die nächste Abbildung soll einen vertretbaren Zielanspruch für den Einzelnen darstellen.

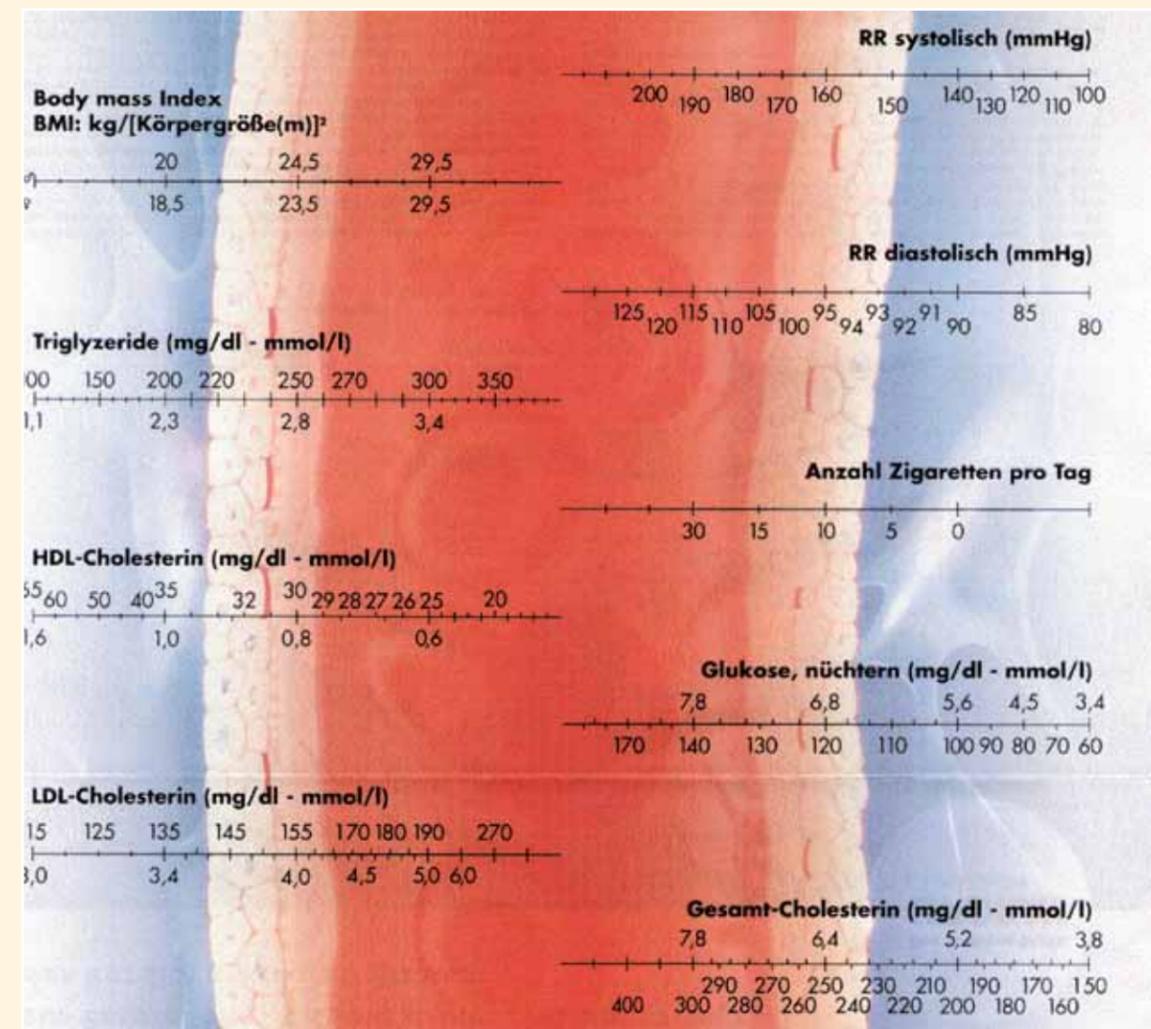
Die Rolle der Fette im üblen Spiel der Risiken

Die Fette beschränken sich nicht auf das Cholesterin im Serum des Blutes. Es handelt sich bei den Fetten um ein komplexes Geschehen. Im Wesentlichen fördern die Fette die Arteriosklerose. Die nach heutigem Wissen wirksame Ausnahme bildet das HDL - Cholesterin (und das Apo - A1). Die genetische Basis (abgesehen

von Überernährung) von Fettstoffwechselstörungen (Lipoproteine) wird heute als gesichert angesehen. Das Wissen über die Folgen von Stoffwechsellentgleisungen stützt sich auf eine weitgehend gesicherte Basis. Aus ihr ergibt sich die Notwendigkeit, aus ethischen, aber auch aus wirtschaftlichen Gründen die Krankheitserscheinungen, die mit aus den gestörten Stoffwechselbedingungen resultieren können, auch im Vorfeld zu behandeln.

Das heißt, wir müssen als Mediziner mehr und mehr unser Augenmerk auf den subklinischen Bereich richten und die daraus resultierenden Daten entsprechend verwalten.

Die folgende Darstellung zeigt in der Mitte einen Arterienschnitt und zur Seite hin günstiger werdend, sind die Werte abzulesen, die erreicht werden sollten.



a: BMI < 16	Mit einem BMI unter 16 sind Sie stark unterernährt. Auf längere Sicht sind gesundheitliche Komplikationen nicht auszuschließen. Sie sollten daher zu einem Arzt gehen.
b: 16 <= BMI < 19	Dieser Wertebereich wird bei vielen jüngeren Frauen als ‚Idealwert‘ angesehen. Aus ernährungswissenschaftlicher/medizinischer Sichtweise gelten Frauen und Männer mit einem BMI zwischen 16 und 19 als leicht unterernährt.
c: 19 <= BMI < 20	Bei Frauen zwischen 19 und 24 Jahren gelten BMI-Werte bis 24 als wünschenswert. Männer dieser Altersklasse werden mit einem BMI zwischen 19 und 20 als leicht unterernährt eingestuft.
d: 20 <= BMI < 25	Für Frauen bis 34 Jahre wird ein BMI bis 24 empfohlen. Demnach werden Frauen bis 34 Jahre mit einem BMI zwischen 24 und 25 als leicht übergewichtig eingestuft. Bei Männern bis 34 Jahre liegt ein BMI zwischen 20 und 25 im grünen Bereich.
e: 25 <= BMI < 27	Das ist ein leichtes bis mäßiges Übergewicht. In Verbindung mit Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes oder Gicht muss die Ernährung im Sinne einer Gewichtsreduktion umgestellt werden. Ohne diese Risikofaktoren und mit entsprechender körperlicher Fitness gelten BMI-Werte zwischen 25 und 26 für Männer und Frauen zwischen 35 und 44 Jahren als normal. Das Gleiche gilt für einen BMI-Wert bis 27 für Frauen und Männer zwischen 45 und 54 Jahren.
f: 27 <= BMI < 29	Hier gilt das Gleiche wie unter e. Frauen und Männer zwischen 55 und 64 Jahren können mit einem BMI-Wert bis 28 auch als „normal-gewichtig“ eingestuft werden. Das Gleiche gilt für einen BMI-Wert bis 29 für Frauen und Männer über 65 Jahre . In Verbindung mit den oben genannten Risikofaktoren wird jedoch eine Gewichtsreduktion empfohlen.
g: 30 <= BMI <= 40	Sie haben deutliches Übergewicht und sollten abnehmen.
h: BMI > 40	Sie haben zu starkes Übergewicht und müssen unbedingt abnehmen!

Labortechnische Grunduntersuchung

3843	Untersuchung	Messwert	Dimension	Richtwert
	Großes Blutbild			
	Leukozyten	7.0	Tsd/ μ l	4.0 – 9.4
	Erythrozyten		Mio/ μ l	4.5 – 6.3
	Hämoglobin	13.41	g/dl	14 – 18
	In SI-Einheiten	8.32	mmol/l	
	Hämatokrit	40	%	38 – 52
	MCV (mittl. Ery.Vol)	94	fl	78 – 98
	MCH (HbE)	31	pg	26 – 32
	in SI-Einheiten	1.94	fmol	
	MCHC (mittl. Hb-Konz)	33	g/dl	32 – 36
	In SI-Einheiten	20.68	mmol/l	
	Thrombozyten	255	Tsd/ μ l	150 – 440
	Differentialblutbild			
	Neutrophile	62.0	%	50 – 70
	Lymphozyten	25.6	%	25 – 40
	Monozyten	8.6	%	2 – 13
	Eosinophile	1.8	%	bis 7
	Basophile	0.6	%	0 – 4
	Sonstige	1.3	%	bis 3
	Profil 3			
*3694	Kalium	4.2	mmol/l	3.5 – 5.6
*3662	Bilirubin gesamt	0.35	mg/dl	bis 1.1
	In SI-Einheiten :	5.98	mmol/l	
*3680	Alk. Phosphatase	119	U/l	bis 180
	In SI-Einheiten :	2.97	μ kat/1370C	
*3683	Gamma-GT	17	U/l	bis 28
	In SI-Einheiten :	0.49	μ kat/l	
*3681	GOT	11	U/l	bis 18
	In SI-Einheiten :	0.37	μ pkat/l	
*3682	GPT	11	U/l	bis 24
	In SI-Einheiten :	0.34	μ pkat/1370C	
	Profil 5			
*3661	Blutzucker im Serum	61	mg/dl	60 110
	In SI-Einheiten :	3.39	mmol/l	
	Profil 8			
*3670	Kreatinin	1.36	mg/dl	bis 1.4
	In SI-Einheiten :	119	mmol/l	
*3669	Harnstoff	49	mg/dl	10 50
	In SI-Einheiten :	8.16	mmol/l	

*3668	Harnsäure	7.1	mg/dl	bis 7.0
	In SI-Einheiten :	420	mmol/l	
*3693	Prostata-Phosphatase	2.4	U/l	bis 2.6
	In SI-Einheiten :	40.01	pkat/1370C	
*3692	Saure Phosphatase	6.4	U/l	bis 6.5
	In SI-Einheiten :	107	pkat/1370C	
	Profil 10			
*3667	Triglyceride	141	mg/dl	bis 175
	In SI-Einheiten :	1.61	mmol/l	
*3664	Cholesterin	185	mg/dl	bis 200
	in SI-Einheiten :	4.79	mmol/l	
	Cholesterin/HDL-Chol	4.3		bis 5
* 3665	HDL-geb. Cholesterin	43.0	mg/dl	ab 40
	In SI-Einheiten :	1.11	mmol/l	
* 3666	LDL-geb. Cholesterin	116	mg/dl	bis 135
	In SI-Einheiten :	3.00	mmol/l	
	135 – 155 kontrollbedürft. Bereich Über 155 erhöht			
	LDL-/HDL-Cholesterin 2.7 bis 4			
	VLDL-geb.Cholesterin 26 mg/cII bis 40			
	In SI-Einheiten 0.67 mmol/l			
* 3722	HbA1c	5.5 %		4.3 – 6.1
	Interpretation der Ergebnisse: 6 – 7.5% befriedigende Einstellung 7.5 – 8.0% mäßige Einstellung ab 8% ungenügende Einstellung			

hinzu kommen:

2. Blutsenkung
3. Harnsediment
4. Rheumastatus (Antistreptolysintiter, CRP, HLA DR4, HLA B 27, RF)
5. Lp(a)
6. Allgemeine Technik: EKG, Sonographie etc.

Willkommen zu unserer neuen Betreuungsform mit Transparenz!

2.3. Diagnoseverfahren in der Risikodispensaire

Die Handhabung und Bewertung der diagnostischen Begriffe wurde der Dynamik angepasst, die einer Krankheitsentstehung immanent ist. Damit soll sowohl dem Prozesscharakter als auch der Variationsbreite der die Diagnose bestimmenden Parameter (Symptome) Rechnung getragen werden. Vor allem weist die Erfassung der Dauerdiagnosen unter dem Begriff der Dysregulation von organischen Funktionssystemen auf die Einbindung von dispositionellen Risikofaktoren hin.

Die Abkürzung „rd“ steht für Risikodispensaire. Die Untergruppen enthalten die üblichen Diagnosebegriffe. Es handelt sich dabei um Dauerdiagnosen. Die dem zugeordneten Krankheitszustände entsprechen einer irreversiblen Dysregulation.

Die PC-Kürzel sind davor gesetzt. Die diagnostischen Methoden und die Zielwertvorgaben entsprechen den allgemein üblichen Guidelines. Die Spezifik von Diagnosen, die von fachärztlicher Seite gestellt oder bestätigt werden müssen, ist weitgehend unberücksichtigt geblieben, da das gesamte Verfahren der Arbeit in einer Allgemeinarztpraxis durchgeführt wurde.

Diagnostische Analytik der Risikodispensaire

1. Diabetische Stoffwechselfdysregulation (rddiab)

Dauerdiagnosen:

NIDDM	nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus
IDDM	insulinpflichtiger Diabetes mellitus
Hypgly	Hyperglykämie

2. Dysregulation des Herz-Kreislauf-Systems (rdherz)

Dauerdiagnosen:

herz	chron. ischämische Herzkrankheit/ LVH
hyp	Hypertonie
hyki	hyperkinetisches Herzsyndrom
khk	Koronare Herzkrankheit (ohne LVH)
kari	kardiale Insuffizienz
pavk	periphere arterielle Verschlusskrankheit

CVI	chronisch cerebrovaskuläre Insuffizienz
vene	periphere venöse Insuffizienz
apo	apoplektischer Insult mit persistierendem neurologischen Defizit

3. Dysregulation des Endokrinen Systems (rdendo)

Dauerdiagnosen (z.B.):

Hyperthyreose
Struma diffusa
Struma nodosa
Hypothyreose

4. exzessive Verwendung (Abusus) von Genuss-, Arznei- und Rauschmitteln (rdgif)

Dauerdiagnosen:

Alkoholabusus
Nikotinabusus
Adipositas per magna
Drogenabusus

5. Dysregulation des Fettstoffwechsels (rdlip)

Dauerdiagnosen: ghlp – genetische Fettstoffwechselstörung (Lp(a) erhöht)

hcl	Hypercholesterinämie (CHL, LDL)
tgl	Hypertriglyceridämie (TGL > HCL, VLDL)
gf	Gemischte Form (CHL > TGL, LDL, VLDL)

6. Maligne irreversible Dysregulation (rdmag)

Dauerdiagnosen: Malignome	
Apoplexie (mit Paresen, Aphasie u.a.)	
Leukämie	
MOP	Multiorganpathogenität (Multiorganversagen)
etc.	

7. Dysregulation des myoskeletalen und Dermatogenen System (mesenchymal) (rdmyhau)

Dauerdiagnosen:

degen-degen. Erkrank. Muskel-Skelett-System	
LWS	Syndrome der Etagen der WS
BWS	„ - „
HWS	„ - „

rheum	rheumatische Arthritis (nur mit erhöhtem HLA DR4 und HLA B 27)
RA	klinisch gesicherte Rheumatoïdarthritis (ohne HLA)
Fibro	Fibromyalgiesyndrom

8. Oberbauchdysregulationssyndrom (rdobo)

Dauerdiagnosen:

cpank	chron. Pankreatitis
bubu	Bulbus-duodeni-Syndrom
ulc	Ulcus duodeni et ventriculi
Oesophagitis	
Refluxkrankheit	
Z. n. HP-Eradikation	
Cholezystolithiasis	

9. Dysregulation der Organe der Atemwege (rdresp)

Dauerdiagnosen:

cbro	chron. Bronchitis
cobro	chron. obstr. Bronchitis
ast	Asthma bronchiale
sinu	Sinusitis maxillaris
emp	obstruktives Emphysem

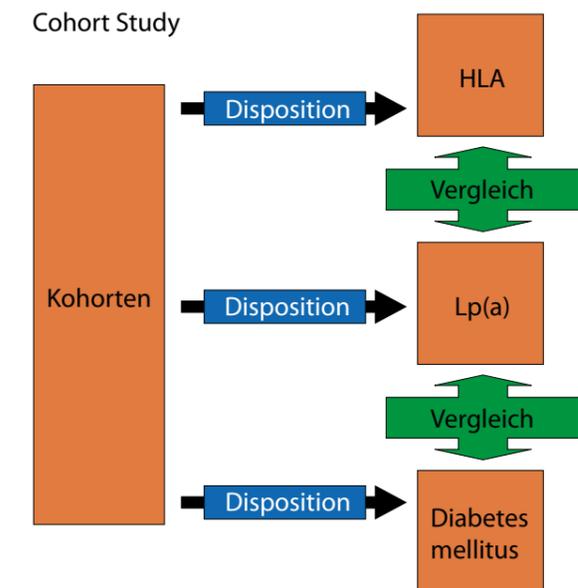
10. Dysregulation der psychosomatischen Verschränkung (rdpsyso)

Dauerdiagnosen:

psyso	psychosomatisches Syndrom
deper	depressive Verstimmung bis zur lavierten Form und Panik-Angst-Syndrome
neuro	neurotische Fehlentwicklung
endo	endogene Psychosen

2.4. Kohortenauswahl für die Zuordnung festgelegter Erkrankungshäufigkeiten (Vergleichsgruppenauswahl)

Die Statistiken über die Standardrisiken sind umfassend in der wissenschaftlichen medizinischen (auch anderswo) Literatur repräsentiert, so dass neue Erhebungen keinen Erkenntnisgewinn erbringen können. Die Methoden der Diagnostik und die Guidelines der Fachgesellschaften für die Zielwerte sind in die Risikodispensaire, wie sie von uns durchgeführt wird, nach entsprechendem Erkenntnisstand eingeflossen. Daher stehen ausgewählte Parameter für die Aussagefähigkeit krankheitsrelevanter Risikofaktoren hier im Fokus. Als außergewöhnlich haben sich die Parameter Lipoprotein(a) und die HLA - Allele DR 4 und B 27 erwiesen. Sie wurden vergleichend dem Diabetes mellitus als derzeit im Bereich der Medizin wichtigsten dispositionellen Krankheitsfaktor gegenübergestellt. Die Bedeutung der Hypertonie und anderer Herz-Kreislaufkrankungen steht indes hier nicht zur Diskussion. Das würde den Rahmen dieser Studie sprengen. Weitere Gründe dafür werden später erörtert.



3. Ergebnisse

In der Regel bezieht man sich bei wissenschaftlichen Studien auf Grundgesamtheiten oder Vergleiche. Im Vergleich kann das Fehlen einer Grundgesamtheit unter gegebenen Umständen ausgeglichen werden, wenn die invariante Vergleichsgröße ausreichend wissenschaftlichen Hintergrund repräsentiert. In dem vorliegenden Fall stellt der Diabetes mellitus die Vergleichsstabilität her. Er kann deswegen als maßstäbliches Faktum fungieren, weil die medizinischen Wissenschaften statistisch mit den allgemeinen demoskopischen Erhebungen im Wesentlichen übereinstimmen.

Demnach wird von einem Bevölkerungsanteil zwischen 6% und 7% an Diabetes mellitus Erkrankter in Deutschland ausgegangen und die Inzidenz ist zwischen 3% und 4% angesiedelt. Die Zahlen sind sehr uneinheitlich in der Literatur zusammengestellt. In der Regel fehlen reproduzierbare Bezugsgrößen. Häufig wird auf das Diabetesregister der ehemaligen DDR zurückgegriffen. Dessen ungeachtet hat sich der Diabetes mellitus als bezugsfähige Größe in der Medizin selbst, seiner epidemiologischen Ausbreitung entsprechend als Risikofaktor, demoskopisch als belastend in Richtung Pflegebedürftigkeit und Alter, sowie in der medizinpolitischen Handhabung – beispielsweise DMP - etabliert.

Die Herz-Kreislauferkrankungen insgesamt erwiesen sich zu heterogen, als dass sie als Bezugsgröße in einem überschaubaren Vergleich gegenwärtig Verwendung finden können. Wie bereits mehrmals erwähnt, geht es in der Studie um dispositionelle Faktoren. Das Verhalten und das Alter spielen dafür ätiopathologisch bei der Festlegung von Prävalenz und Inzidenz in den Statistiken der Herz-Kreislauferkrankungen eine viel zu große Rolle und werden in der Literatur zu uneinheitlich dargestellt.

Diese Auffassung spiegelt sich auch in der wissenschaftlichen Forschung wider. Dass Verhalten und Krankheit untrennbar ätiologisch verquickt sind, steht außer Zweifel. Daher stellten wir in dieser Studie gesicherte konsistente Dispositionen in das Verhältnis einer ebensolchen Krankheit (numerisch gut gesichert, durch Parameter definiert, als essentieller Risikofaktor geltend, dispositionell eingestuft, nachweisbar leistungs-

einschränkende Grundkrankheit bis hin zur organismische Funktionen aufhebenden Syndrombildung): dem Diabetes mellitus.

Der Diabetes mellitus wird mit Zahlen belegt, die nachweisen, dass die davon Betroffenen ein zu erwartendes Risiko in sich tragen, in einem hohen Prozentsatz von Folgeschäden betroffen zu sein. Diese Vorstellung hat einen allgemeinen Konsens gefunden.

Unsere Untersuchungen bauten zunächst auf eben diesen wissenschaftskonzeptionellen Annahmen auf. Das Lp(a) und die HLA – Allele DR4 und B27 gelten als genetisch determiniert. Nach theoretischer Analyse ergab sich die Voraussetzung, sie als Surrogatparameter (-marker) in der Allgemeinmedizin einzusetzen. Die therapeutische Intervention auf die eruierten Parameter hin und die Ergebnisse sind nicht Gegenstand dieser Studie.

Vielmehr geht es darum, die Bedeutung dieser Risikomarker herauszustellen und sie einem wissenschaftlichen Vergleich zu unterziehen.

Die geschätzte Grundgesamtheit an Patienten, die in dem Studienzeitraum vom 1.1.1996 bis zum 31.12.2008 regelmäßig unsere Praxis aufsuchten, beläuft sich (ohne Notfallpatienten und Patienten aus der Urlaubsvertretung) auf ca. 3200 bis 3500 Personen. Wie allgemein bekannt ist, wechseln einige Patienten häufig oder suchen mehrere Ärzte auf. Das erschwert die Erhebung gesicherter Ausgangszahlen erheblich. Die Diagnosehäufigkeit bildet dagegen eine feste Bezugsgröße, wenn sie sich - wie es hier geschieht - auf sogenannte Dauerdiagnosen stützt. Diese tragen nach unserer Definition invariante Merkmale der irreversiblen organismischen Schädigung und der organfunktionellen Dysregulation. Somit kommt es stets zum Bezug auf die gleiche Grundgesamtheit im gleichen Zeitfenster. Das wurde in der Methodendarlegung herausgestellt. Mit der geführten Statistik kann der Anteil der Risikofaktoren an den einzelnen Erkrankungen genau festgestellt werden. Gleiches gilt prinzipiell auch für die Krankheiten, die im ICD erfasst werden. Wer die Kritiken in der Fachliteratur ernst nimmt, wird das als wenig sinnvoll erachten. Dass die eigenen Diagnosen eine Kodierung tragen, war unumgänglich. (Die

Neueinführung und die Änderungen des ICD brachten aber schwer zu beseitigende Irritationen für die Studie mit sich.)

Für die Vergleichbarkeit war es einerseits unumgänglich, die relevanten pathologischen Ereignisse nach der angeführten Definition zusammenzufassen und andererseits mussten die Herz-Kreislauferkrankungen einbezogen werden. Was Inzidenz, Prävalenz und Letalität anbetrifft, sind letztere nach wie vor die größten und bedeutendsten Erkrankungen unserer Zeit. Sie wurden in der Gruppe der „pathologisch relevanten Ereignisse“ mit erfasst(!) und gesondert unter „kardiologisch relevante Ereignisse“ angeführt.

Die weiteren Vergleichsgruppen bilden die Endpunkte „Malignome“ und der „Exitus letalis“.

Die Grundwerte bilden die Risikofaktoren:

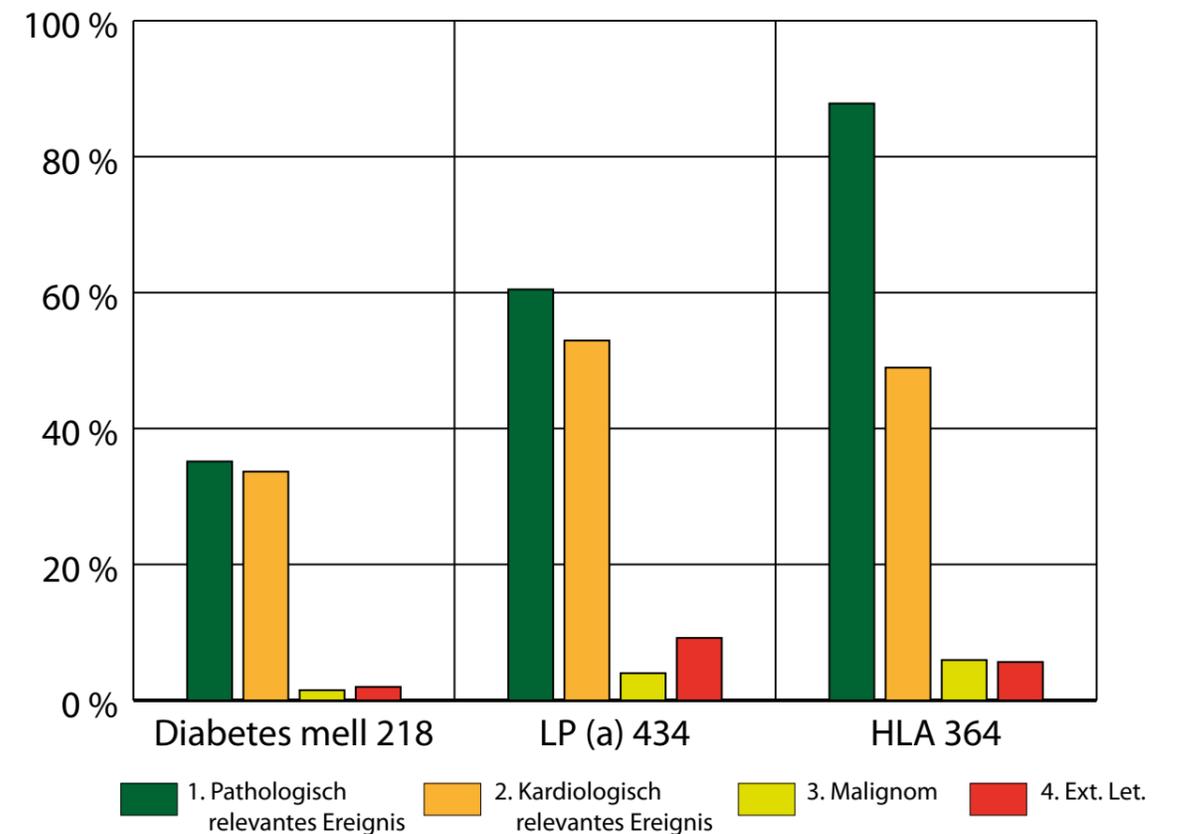
- A) Diabetes mellitus mit einem Anteil von 218 Patienten.
- B) Lipoprotein(a) (LP(a)) mit einem Anteil von 434 Patienten.
- C) HLA-Allele (HLA DR4 u. HLA B27) mit einem Anteil an 364 Patienten.

Die Prozentwerte drücken die Anteile der Erkrankungsgruppen an den einzelnen Risikofaktoren aus. Das Ergebnis der Studie weist Überraschungen auf, die sich sicher in dieser Deutlichkeit nicht erwarten ließen.

Zunächst decken sich die Ergebnisse betreffs der Komplikationsrate in der Diabetes- Gruppe mit den allgemeinen Literaturangaben von ca. 35%. Auch die Ergebnisse der kardiologischen Ereignisse erfüllen die Erwartung.

Verblüffend sind alle anderen Ergebnisse. Die Patienten mit den Risikofaktoren Lp(a) und HLA-Allelen sind deutlich häufiger zu registrieren als die Patienten mit dem Risikofaktor Diabetes mellitus in der gleichen Grundgesamtheit von Patienten. Beide Risikofaktoren sind sehr lange bekannt!

Aber damit nicht genug. Ihre prognostische Bedeutung übertrifft die des Diabetes bei Weitem. Während die Diabetesgruppe einen Risikoprozentsatz insgesamt von 35,15% aufweist, sind es bei der Lp(a)- Gruppe 60,47% und in der Gruppe, die die genannten HLA-Allele aufweist sogar 87,83%! Es handelt sich um relevante pathologische Ereignisse, die definitiv für alle gleich zusammengestellt worden sind.



Auch die kardiologischen Ereignisse sind im Vergleich mit dem Diabetes deutlich überrepräsentiert. Erwartungsgemäß ist natürlich die genetisch determinierte Fettstoffwechselstörung Lp(a) mit 52,94% der häufigste pathogenetische Faktor für kardiologische Erkrankungen in der vorliegenden statistischen Erhebung. Sie hat mit 60,47% auch ein enorm hohes Risiko für die Betroffenen, einen Diabetes auszubilden. Das findet man in keiner anderen Morbiditätsstatistik! Die hier in der Studie herangezogenen HLA-Allele übertreffen mit Sicherheit alle Vorstellungen, die bezüglich der Bedeutung ihrer Morbidität überhaupt aufgekommen sind. Mit 87,83% weisen die Probanden dieser Gruppe ein Risiko auf, einem relevanten pathologischen Ereignis ausgeliefert zu sein, wie es in der Medizin höchstens beim Auftreten von traumatischen Phänomenen statistisch zu erwarten ist. Aber es gibt noch ein weiteres entscheidendes Ergebnis, das unser Denken über herkömmliche Methoden in Bezug auf Risiko und Morbidität verändern muss.

Wir haben auch noch nach dem Anteil von Lp(a) und den HLA-Allelen an der Diabetesgruppe gefahndet.

Das Ergebnis war, dass 92 Patienten der Diabetesgruppe - etwa die Hälfte - diese Risikofaktoren aufwiesen!

Die Ergebnisse, die diese Studie hervorgebracht hat, sind für die Entwicklung der Medizin von großer Bedeutung. Die Risikoeinschätzung mit Hilfe eines erweiterten Rasters, kann die Gewissheit von Vorhersagen erhöhen und durch die gezielte Frühintervention das Bestreben, dem Auftreten von Krankheiten entgegenzuwirken, nachhaltig positiv beeinflussen.

Damit erlangt das aufgezeigte Prinzip der Erweiterung des Risikorasters fachübergreifende Bedeutung. Wie Einflüsse der Risiken sich in anderen Fachgebieten auswirken können, soll im Folgenden dargestellt werden.

4. Diskussion

Viele Studien weisen auf den inflammatorischen Charakter der Entstehung von Krankheiten - auch der Arteriosklerose als Inbegriff der Ursachen von Herz-Kreislauferkrankungen - hin. Der Nachweis, der hier erbracht wurde, bestätigt diesen Trend. Nach den Ergebnissen der Studie muss die Theorie der HLA-Assoziationserkrankungen weiter gefasst werden. Obwohl die Beschaffenheit der betreffenden Allele wenige Hinweise liefern, so müssen sie dennoch einen Einfluss auf das mit ihnen verbundene Krankheitsgeschehen ausüben. Einen zellulären Ursprung in der Genese von Krankheiten anzunehmen, das ist historisch durch Virchow begründet worden. Der komplexe Charakter der Risikofaktoren erweitert diese These. Wenn das Reaktionspotenzial einer Zelle von einem an der Oberfläche befindlichen Eiweißform bestimmt wird, dann spielt die Regulation eine wichtige Rolle, denn die Zelle bildet allein keine Krankheitskonstante ab. Diese Variabilität näher zu verstehen, stellt einen eigenständigen Forschungsansatz dar. Die humangenetischen Wissenschaften verfolgen das Ziel, die genetisch determinierten Merkmale der Krankheiten auffindig zu machen. Dieses Ziel zu erreichen und Methoden zur Intervention zu entwickeln, wird noch einige Zeit in Anspruch nehmen.

Die gesicherten dispositionellen Risikofaktoren bilden einen Meilenstein auf dem Weg dorthin. Nicht nur die vorgestellte Analyse, sondern vielmehr auch die daraus hervorgehende Erkenntnis, dass dem vorstationären Sektor der Medizin eine immer größer werdende Bedeutung zukommt, sollte Anlass sein, darauf hinzuwirken, die weitere Entwicklung in diese Richtung zu verstärken.

Das Subjekt, seine Eigenschaften, das Dasein eines jeden hängt nicht zuletzt von seiner Anfälligkeit ab. Es wird in der Studie deutlich, wie essenziell Risikofaktoren sind.

Was ist das Neue?

Die Bestimmung von Risikofaktoren hat eine neue Dimension gefunden. Der Diabetes mellitus, der - wie die Hypertonie - klinisch leicht durch einfache Messwerte nachgewiesen werden kann, hat wissenschaftlich sein alleiniges Vorrecht, gesundheitspolitisch favorisiert zu werden, verloren. Es konnte hier nachgewiesen werden, dass die Medizin seit Langem in der

Lage ist, Risikofaktoren mit wesentlich größerer Aussagekraft in einer allgemeinmedizinischen Ambulanz zu erheben und zielgerecht der Manifestation von Krankheiten entgegen zu wirken. Mit der Risikodispensaire ist ein Strategiekonzept entstanden, das zukünftig beispielgebend sein kann.

Ergebnisse wie die Tatsache, dass etwa die Hälfte der an Diabetes mellitus Erkrankten nachweisbare vorgeschaltete dispositionelle Risiken tragen, weist auch einen neuen Weg für die therapeutischen Konsequenzen. Für das HLA ist das inzwischen eine verbreitete Erkenntnis. Weniger war das für das Lp(a) zu erwarten. Wer hätte 1994 - der eigentliche Beginn dieser Studie - daran gedacht, dass das Lp(a) sich ebenfalls als klassischer Risikofaktor für die Anfälligkeit nicht nur für Herz-Kreislauferkrankungen erweist?

Die negative Seite der ehemals mit stringenter Vehemenz vertretenen Surrogatmaker, wie HLA und Lp(a), haben ihre vormals stochastische Eigenschaft in der Studie zu einer definitiven Risikogröße werden lassen. Das heißt auch, dass die Folgen - wie beschrieben in den Ergebnissen - durch diese Parameter besser voraussagbar werden. Die Risikodispensaire ist ein Verfahren der Vorausschau. Sie geht sowohl auf diese Erkenntnisse als auch auf ihren therapeutischen und auf den alternativmedizinischen Bedarf ein. Sie geht in ihrer Evidenz darüber hinaus, weil sie auch die bislang in der Medizin gebräuchlichen Therapiemethoden zumindest von der Herangehensweise verändert hat.

Erstaunlich wirkt auch das Ergebnis, dass HLA-Allele und Lp(a) anderen relevanten pathologischen Erscheinungsbildern Vorschub leisten. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass diese beiden Dispositionen als generelle Risikofaktoren aufgefasst werden können. Lp(a) hat demnach auch einen Einfluss auf nicht arteriosklerotisch bedingte Krankheiten. Und der Kreis der HLA - Assoziationserkrankungen muss - wie bereits erwähnt - erweitert werden.

Obwohl die über eine Dekade andauernde prospektive Studie vonseiten der Allgemeinmedizin nicht verglichen werden kann, da keine vergleichbaren wissenschaftlichen Arbeiten existieren, sollte sie aufgrund der Ergebnisse zu einer wissenschaftlichen Diskussion Anlass ge-

ben. Es wurde der Nachweis erbracht, dass die Allgemeinmedizin in der Lage ist, in Bezug auf die Genese und Ätiologie von Krankheiten einen Beitrag im wissenschaftlichen Sinne zu leisten. Eine Konsequenz daraus wäre, das System der Risikodispensaire auf eine breite Basis zu stellen, die Ergebnisse zu prüfen und die therapeutischen Ansätze, die im 2. Teil vorgestellt werden, zu verifizieren. Zunächst steht die Methode zur Diskussion, die zukünftige Herangehensweisen in Bezug auf die vorstationäre Forschung und medizinische Betreuung auf den Weg führen kann. Als Zwischenstation von der Betreuungsorganisation der herkömmlichen varianten Risikofaktoren bis hin zu evaluierten Genkombinationen bildet das hier erstellte System eines erweiterten Risikofaktorenrasters enorme Vorteile, die im zweiten Teil der „Entwicklung konzeptioneller basismedizinischer Betreuungsstrategien“ ihren Niederschlag finden. Es wird mit der Risikodispensaire eine Methode etabliert werden können,

die vor allem eine Richtlinie für den vorstationär tätigen Arzt bildet. Die Methode selbst bietet die Grundlage und gleichzeitig das Spektrum einer ambulanten Ganzheitsmedizin. Sie kann in jedes System von ambulanten Praxisorganisationen integriert werden. Im Rahmen der bestehenden Abrechnungs-, Kontroll- und Budgetverfahren erscheint es im Augenblick nicht vorstellbar, dass ein wichtiger Bestandteil der Risikodispensaire, die komplexe Konditionierung, praxisfähig umsetzbar sein könnte. Um die physiologischen, biochemischen, psychologischen Vorteile einer arztkontrollierten Bewegungstherapie und Verhaltensorientierung nutzen zu können, die zu den Verfahren der Therapie(!) im ambulanten Sektor der Medizin unwidersprochen dazugehören, wird es augenscheinlich den politischen Einfluss erfordern. Die Risikodispensaire, das wurde in eigener Praxis bewiesen, ist ohne großen Aufwand umsetzbar.

5. Ausblick

Es sind die Ergebnisse und die Einmaligkeit, die diese Studie ausmachen. Und unzweifelhaft ist die Nähe von Bedeutung, die langfristig zwischen Patient und Arzt bestand (und besteht). Eine auf vorhandene Möglichkeiten abgestimmte Erweiterung der Erkenntnis und die therapeutische Wahrnehmung derselben haben zu nachweisbaren Erfolgen geführt und das Konzept kann weiterhin als Modell dienen. Zunächst gilt es, die gewonnenen Daten zu sichern, sie präziser zu validieren und sie konsequenter in der Betreuung durch Risiken gefährdeter Patienten einzusetzen. Das Raster der Risiken lässt sich mit Sicherheit erweitern. Der Ort, diese Art von Erkenntnissen umzusetzen, ist vornehmlich dort zu finden, wo die Anfangsdaten eines Krankheitsprozesses wahrgenommen werden können: in der Allgemeinmedizin. In der hier vorgelegten Studie kann die Allgemeinmedizin wissenschaftlich in ein neues, medizinisches Wissen ergänzendes Stadium eintreten. Und sie kann darüber hinaus auch

Maßnahmen der Frühintervention zur allgemein akzeptierten Methodik erheben. Die Basis dafür bildet ein erweitertes Raster für die Wahrnehmung der Krankheitsanfälligkeit. Aus der Genforschung sind in der in der Zukunft Ergebnisse zu erwarten, die derartige Daten erhärten. Wenn Konstellationen für die Krankheitsanfälligkeit in den Genen gefunden werden, dann nehmen sie aller Voraussicht nach den Charakter von Risikofaktoren an und lassen sich nahtlos in die Methoden der Risikodispensaire integrieren. Um Fragen in Bezug auf die Auslösemechanismen nachzugehen, werden in den folgenden Teilen der Entwicklung konzeptioneller Betreuungsstrategien zunächst der Krankheitsprozess selbst und danach die Bedingungen dafür erörtert. In der Risikodispensaire steht ein Konzept zur Verfügung, das die theoretischen Ergebnisse praxistauglich umsetzen kann. Sie soll als Prototyp des medizinischen Qualitätsmanagements die basismedizinischen Betreuungsstrategien effizient ergänzen.

6. Literatur

- Abholz, H.H. (1981): Administrative Steuerung des Alkohol- und Tabakabus. Ein Ansatz der Primärprävention. In: Argumente für eine soziale Medizin IX - Prävention. Gesundheit und Politik, Argument-Sonderband AS 64, Berlin.
- Alboni P, Amadei A, Scarfo S, Bettioli K, Ippolito F, Baggiani G. In industrialized nations, a low socioeconomic status represents an independent predictor of mortality in patients with acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 4(8) 2003.
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemedahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V (1988)
- Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction.
- Andersen RV, Witttrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Schnohr P, Nordestgaard BG (2003) Hepatic lipase mutations, elevated high-density lipoprotein cholesterol, and increased risk of ischemic heart disease.
- Anderson KM, Odell PM, Wilson PW. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991.
- Anderson TW. Re-examination of some of the Framingham blood-pressure data. *Lancet*. Nov 1978.
- Anlauf M, Baumgarten P, Krönig B. Statement zur „24-Stunden-Blutdruckmessung“ der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes. *Z Kardiol* 80 (1) 1991.
- Armstrong, V.: Lipoprotein (a), ein weiterer Risikofaktor für Atherosklerose. (1991)
- Asano K, Okamoto S, Fukunaga K, et al.: Cellular source(s) of platelet-activating factor acetylhydrolase activity in plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1999
- Assmann G, Buyken A, Cullen P, Schulte H, von Eckardstein A, Wahrburg U. Prävention der koronaren Herzkrankheit. International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease, International Artherosclerosis Society. Grünwald: Bruckmeier 1. Aufl., 2003.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme für Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based in the 10-Year Follow-up of the Prospective Cardio-vascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002.
- Assmann G: Lipidstoffwechsel und Atherosklerose. Schattauer, Stuttgart 1982.
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitivity C-reactive protein and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004
- Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* May 2005.
- Barter PJ, Brewer Jr B, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR (2003) Cholesteryl Ester Transfer Protein – A novel Target for
- Raising HDL and Inhibiting Atherosclerosis.
- Barter PJ, Rye KA (1996) High density lipoproteins and coronary heart disease.
- Baumgart, M.; Moos, V.; Schuhbauer, D. und Muller, B. (1998): Differential expression of major histocompatibility complex class II genes on murine macrophages associated with T cell cytokine profile and protective/suppressive effects, *Proc Natl Acad Sci U S A*, (Band 95), No. 12
- Becker, H.-J. (1992): Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt. In: HALHUBER, C./HALHUBER M.J.(Hrsg.): Risiko Herzinfarkt - Ursachen, Vorsorge, Behandlung, Nachsorge, Niedernhausen.
- Benoist, C. und Mathis, D. (1990): Regulation of major histocompatibility complex class-II genes: X, Y and other letters of the alphabet, *Annu Rev Immunol*, (Band 8)
- Berg A, Halle M, Baumstark M, Frey I, Keul J. Bedeutung der Lipoproteine bei der Pathogenese der KHK. *Deutsches Ärzteblatt* 91(12) 1994.
- Berger GMB. High- density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherosclerosis – recent developments. *Sa Medical. J* 1984.
- Bergmann KE, Mensink GBM. Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen* 61, Sonderheft 2: 1999.
- Berlin JA, Colditz GA. A meta- analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990.
- BKK Gesundheitsreport 2005. Krankheitsentwicklungen – Blickpunkt: Psychische Gesundheit. Essen November 2005.
- Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995.
- Blesalski, H.K.: Antioxidative Vitamine in der Arteriosklerose-Prävention. (1992)
- Böcker W, Denk H, Heitz PU (2001) Pathologie, 2.Aufl., Urban&Fischer, München Jena
- Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH (1992) Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentration.
- Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele, et al.: Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998
- Bonas KH et al.: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006
- Bönner G, Gysan DB, Sauer G. Prävention der Atherosklerose. Stellenwert der Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Z Kardiol Suppl* 3, III/56-III/65, 2005.
- Borgers, D. (1981): Primärprävention von Volkskrankheiten: Biotechnischer Eingriff und soziale Prävention. Am Beispiel von Tuberkulose, Karies und Hypertonie. In: Argumente für eine soziale Medizin IX - Prävention. Gesundheit und Politik, Argument-Sonderband AS 64, Berlin.
- Borgers, D. (1983): Risikofaktormedizin in der ärztlichen Praxis. In: Kritische Medizin im Argument - Ambulante Gesundheitsarbeit, Argument-Sonderband AS 102, Berlin.
- Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, Schaefer EJ, Castelli WP (1996) Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study.
- Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP (1994) A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: The Framingham Study.
- Bowden JF, Pritchard PH, Hill JS, Frohlich JJ (1994) Lp(a) concentration and apo(a) isoform size. Relation to the presence of coronary artery disease in familial hypercholesterolemia.
- Braun, W. (1993): Humboldt-Gesundheitsfahrplan. München.
- Breckenkamp J, Laaser U. Soziale Ungleichheit und Herz-Kreislaufkrankungen. In: Mielck A, Bloomfield K (Krsq). Sozialepidemiologie – Ein Einführung in die Grundlagen, Ergebnisse und Umsetzungsmöglichkeiten. Juventa Verlag: Weinheim und München 2001.
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. 1986
- Bruckenberg E. Herzbericht 2000 mit Transplantationschirurgie; 13. Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden der Länder 2000 mit Transplantationschirurgie. Krankenhausaussschuss, Hannover 2001.
- Bühl A, Zöfel P. SPSS 12.0: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows 9. (überarb. u. erw. Auflage) München:Pearson Studium. 2005.
- Buratowski, S.; Hahn, S.; Guarente, L. und Sharp, P. A. (1989): Five intermediate complexes in transcription initiation by RNA polymerase II, *Cell*, (Band 56), No. 4
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R (2001) Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression.
- CARE-Studie (Sacks, F.M. u.a.)The effect of Pravastatin or Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with average cholesterol levels. *New England Journal Med*. 335 (1996)
- Carlson, L.A. u.a.: Pronounced lowering of Serum levels of Lipoprotein Lp(a) in hyperlipidemic subject: treated with nicotinic acid. (1989)
- Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation* 67 1983.
- Chakrabarti S, Varghese S, Vitseva O, et al.: CD40 ligand influences platelet release of reactive oxygen intermediates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005
- Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, Zwarts KY, Molhuizen HO, Roomp K, Jukema JW, van Wijland M, van Dam M, Hudson TJ, Brooks-Wilson A, Genest J Jr, Kastelein JJ, Hayden MR (2001) Common Genetic Variation in ABCA1 is associated with Altered Lipoprotein Levels and a Modified Risk for Coronary Artery Disease.
- Comlekci, A.; Biberoglu, S.; Kozan, O.; Bahceci, O.; Ergene, O.; Nazli, C.; Kinay, O.; Guner, G.: Correlation between serum lipoprotein(a) and angiographic coronary artery disease in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1997
- Cowell, L. G.; Kepler, T. B.; Janitz, M.; Lauster, R. und Mitchison, N. A. (1998): The distribution of variation in regulatory gene segments, as present in MHC class II promoters, *Genome Res*, (Band 8), No. 2
- Craig, W.Y.; Neveux, L.M.; Palomaki, G.E.; Cleveland, M.M.; Haddow, J.E.: Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998
- Cremer, P.; Nagel, D.; Mann, H.; Labrot, B.; Muller-Berninger, R.; Elster, H.; Seidel, D.: Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 1997
- Cressman, M.D.; Heyka, R.J.; Paganini, E.P.; O'Neil, J.; Skibinski, C.I.; Hoff, H.F.: Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992
- Cubero, G.I.; Reguero, J.J.; Batalla, A.; Simarro, E.; Posada, I.S.; Braga, S.; Negrete, J.L.: Plasma lipids, HDL and apolipoproteins and coronary heart disease in men less than 50 years old. A case-control study. *Acta Cardiol* 1998
- Czerwony, G.; Alten, R.; Gromnica-Ihle, E.; Hagemann, D.; Reuter, U.; Sorensen, H. und Muller, B. (1999): Differential surface expression of HLA-DRB1 and HLA-DRB4 among peripheral blood cells of DR4 positive individuals, *Hum Immunol*, (Band 60), No. 1
- D'Agostino, R.B.; Russell, M.W.; Huse, D.M.; Ellison, R.C.; Silbershatz, H.; Wilson, P.W.; Hartz, S.C.: Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000
- Dahlen, G.H.; Berg, K.; Frick, M.H.: Lp(a) lipoprotein/pre-B1-lipoprotein, serum lipids and atherosclerotic disease. *Clin Genet* 1976
- Dahlen, G.H.; Guyton, J.R.; Attar, M.; Farmer, J.A.; Kautz, J.A.; Gotto, A.M. jr.: Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986
- Dahlen, G.H.; Weinehall, L.; Stenlund, H.; Jansson, J.H.; Hallmanns, G.; Huhtasaari, F.; Wall, S.: Lipoprotein(a) and cholesterol levels act synergistically and apolipoprotein A-1 is protective for the incidence of primary acute myocardial infarction in middle-aged males. An incident case-control study from Sweden. *J Intern Med* 1998
- Dammerman M, Breslow JL. Genetic basis of lipoprotein disorders. 1995
- Danesh J, Collins R, Peto R (2000) Lipoprotein(a) and Coronary Heart Disease –Meta-Analysis of Prospective Studies.
- Davis, J. (1994): Garfield bläst sich auf - Sein 20. Buch. Frankfurt a.M..
- de Faire, U.; Ericsson, C.G.; Grip, L.; Nilsson, J.; Svane, B.; Hamsten, A.: Retardation of coronary atherosclerosis: the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) and other angiographic trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997
- de Lemos JA, Zirikli A, Schonbeck U, et al.: Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005
- DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Third Joint TaskForce of European and other Societies on Cardiovascular Disease prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) executive summary. *Eur Heart J* 2003
- Demant, T.; Seeberg, K.; Bedynek, A.; Seidel, A.: The metabolism of lipoprotein(a) and other apolipoproteins in B-containing lipoproteins: a kinetic study in humans. *Atherosclerosis* 2001
- Despres, J.P.; Lemieux, I.; Dagenais, G.R.; Cantin, B.; Lamarche, B.: HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000
- Diplock, A.T.: Optimale Aufnahme von antioxidativen Vitaminen und Carotinoiden. (1993)
- Djoussé L, Myers RH, Province MA, Hunt SC, Eckfeldt JH, Evans G, Peacock JM, Ellison RC (2002) Influence of Apolipoprotein E, smoking and alcohol intake on carotid atherosclerosis.
- Dorsch MF, Lawrence RA, Sapsford RJ, Durham N, Oldham J, Greenwood DC, Jackson BM, Morrell C, Robinson MB, Hall AS;
- EMMACE Study Group (2001) Poor prognosis of patients presenting with symptomatic myocardial infarction but without chest pain.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*.
- Duh, J. L.; Zhu, H.; Shertzer, H. G.; Nebert, D. W. und Puga, A. (1995): The Y-box motif mediates redox-dependent transcriptional activation in mouse cells, *J Biol Chem*, (Band 270), No. 51
- Eberstein, B.v.(1992): Das medizinische Risikofaktorenkonzept als Gesundheitsrisiko. Manuskript, Osnabrück.
- Eckstein PP (2000) Angewandte Statistik mit SPSS, 3. Aufl., Gabler, Wiesbaden,
- Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC (2002) Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: A huge review.
- Elaoui, J. F.; Andary, M.; Favier, F.; Carayon, P.; Poncelet, P.; Sany, J.; Brochier, J. und Clot, J. (1988): Increase of class II HLA molecules on the membrane of B lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis, *Autoimmunity*, (Band 1), No. 3
- Elisaf, M.: The treatment of coronary heart disease: an update. Part 1: An overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin* 2001
- Emanuele E, Lusignani LS, Peros E, et al.: Lipoprotein(a)-associated atherothrombotic risk in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2004
- Enard, W.; Khaitovich, P.; Klose, J.; Zöllner, S.; Heissig, F. und Pääbo, S. (2002): Intra- and Interspecific Variation in Primate Gene Expression Patterns, *Science*, (Band 296), No. 5565
- Enbergs, A.; Burger, R.; Reinecke, H.; Borggrefe, M.; Breithardt, G.; Kerber, S.: Prevalence of coronary artery disease in a general population without suspicion of coronary artery disease: angiographic analysis of subjects aged 40 to 70 years referred for catheter ablation therapy. *Eur Heart J* 2000
- Esterbauer, H. u.a.: Antioxidative Vitamine und degenerative Erkrankungen. (1990)
- Evans D, Beil FU (2003) The association of the R219K polymorphism in the ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) gene with coronary heart disease and hyperlipidaemia.
- Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP)ExpertPanel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (AdultTreatment Panel III). *JAMA* 2001
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)
- Ezhov, M.V.; Afanas'ev, O.I.; Benevolenskaia, G.F.; Savchenko, A.P.; Liakishev, A.A.; Pokrovskii, S.N.: Lipoprotein(a) as a biochemical marker of coronary atherosclerosis. *Ter Arkh* 1997
- Falk E, Sha PK, Fuster V (1995) Coronary plaque disruption.
- Feldmann, M.; Brennan, F. M. und Maini, R. N. (1996): Role of cytokines in rheumatoid arthritis, *Annu Rev Immunol*, (Band 14)
- Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, Torra IP, Taskinen MR, Frick MH, Nieminen MS, Kesäniemi YA, Pasternack A, Staels B, Miller G, Humphries SE, Talmud PJ, Syväanne M (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor R gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease.
- Foody, J.M.; Milberg, J.A.; Pearce, G.L.; Sprecher, D.L.: Lipoprotein (a) associated with coronary artery disease in older women: age and gender analysis. *Atherosclerosis* 2000
- Francis, M.C.; Frohlich, J.J.: Coronary artery disease in patients at low risk-Apolipoprotein A1 as an independent risk factor. *Atherosclerosis* 2001
- Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Jensen G, Nordestgaard BG (2000) Apolipoprotein E genotype: epsilon 32 women are protected while epsilon 43 and epsilon 44 men are susceptible to ischemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study.
- Fujino, A.; Watanabe, T.; Kunii, H.; Yamaguchi, N.; Yoshinari, K.; Watanabe, Y.; Mutou, M.; Ishikawa, S.; Ogyuu, A.; Ashikawa, K.; Maruyama, Y.: Lipoprotein(a) ipotential coronary risk factor. *Jpn Circ J* 2000
- Futterman, L.G.; Lemberg, L.: Lp(a) lipoprotein—an independent risk factor for coronary heart disease after menopause. *Am J Crit Care* 2001
- Galvin, J.; Codd, M.; Leavy, S.: Lipid profile, haemostatic variables and angiographically-defined coronary artery disease: a cross-sectional study in an Irish population. *Ir J Med Sci* 1996
- Gazzaruso, C.; Geroldi, D.; Garzaniti, A.; Falcone, C.; Fratino, P.; Finardi G.; Buscaglia, P.: Apolipoprotein (a) phenotypes as genetic markers of coronary atherosclerosis severity. *Int J Cardiol* 1998
- Genest, J.J. u.a.: Plasma Homocysteine Levels in Men with Premature Coronary Artery Disease. *Journal American College Cardiology* (1990)
- Gensini, G.G. : A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983

- Gerok, W.; Huber, C.; Meinertz, T. und Zeidler, H. (2000): Die innere Medizin, Schattauer Verlag, Stuttgart.
- Gey, K.F. u.a.: Plasma Levels of antioxidant Vitamins in Relation to ischemic Heart Disease and cancer. *American Journal Clin. Nutrition* 45, (1987) Riemersma, R. u.a.: Risk of angina pectoris and Plasma Concentrations of Vitamin A, C and Carotene.
- Glimcher, L. H. und Kara, C. J. (1992): Sequences and factors: a guide to MHC class-II transcription, *Annu Rev Immunol*, (Band 10)
- Gordon, T.; Castelli, W.P.; Hjortland, M.C.; Kannel, W.B.; Dawber, T.R.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *The Framingham Study. Am J Med* 1977
- Gordon, T.; Kannel, W.B.; Castelli, W.P.; Dawber, T.R.: Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. *The Framingham study. Arch Intern Med* 1981
- Grech, E.D.; Ramsdale, D.R.; Bray, C.L.; Faragher, E.B.: Family history as an independent risk factor of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1992
- Gregersen, P. K.; Silver, J. und Winchester, R. J. (1987): The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, (Band 30), No. 11
- Guardiola, J.; Maffei, A.; Lauster, R.; Mitchison, N. A.; Accolla, R. S. und Sartoris, S. (1996): Functional significance of polymorphism among MHC class II gene promoters, *Tissue Antigens*, (Band 48), No. 6
- Guraker A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB Jr (1985) Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment.
- Gysling, E.: Lipidsenker: Unangenehme Wahrheiten. *Pharmakritik* 9, Nr. 10 (1987)
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.
- Haffner, S.M.: Lipoprotein (a) an Diabetes. (1993)
- Hahmann, H.W. u.a.: Lipoprotein (a): Einer der wichtigsten Risikofaktoren für frühzeitige Arteriosklerose bei Männern. *Ellipse*, 30.03.1992
- Halhuber, M.J. (1988): Psychosoziale Stressoren in der Pathogenese von Zivilisationskrankheiten (am Beispiel der koronaren Herzkrankheit). In: SCHÖLMECHER, P./THEILE, U./v.TROSCHEK, J. (Hrsg.): Präventive Medizin - Symposium der Stiftung Hufeland-Preis, Köln und der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz/ Stuttgart/ New York.
- Hall, F. C.; Weeks, D. E.; Camilleri, J. P.; Williams, L. A.; Amos, N.; Darke, C.; Gibson, K.; Pile, K.; Wordworth, B. P. und Jessop, J. D. (1996): Influence of the HLA-DRB1 locus on susceptibility and severity in rheumatoid arthritis, *Qjm*, (Band 89), No. 11
- Harpel PC, Gordon BR, Parker TS (1989) Plasmin catalyzes binding of lipoprotein(a) to immobilized fibrinogen and fibrin.
- Heard, R. (1994): HLA and autoimmune disease, HLA and disease, Academic Press Ltd, London.
- Heart Disease. *Intern. Journal Epidemiology* (1995)
- Heeschen C, Dimmler S, Hamm CW, et al.: Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003
- Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, Dahlen G, McClearn GE. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. 1993
- Herrmann W: Significance of hyperhomocysteinemia. *Clin Lab* 2006
- Heyll, U. (1993): Risikofaktor Medizin: Gesundheits-schäden und Kostenexplosion als Folgen ärztlicher Übertherapie. Frankfurt a.M./Berlin.
- Hoffmann-La Roche AG Hrsg.: Roche Lexikon Medizin. Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore 1998
- Hokanson JE, Austin MA (1996) Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies.
- Hoogveen RC, Morrison A, Boerwinkle E, et al.: MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities. *Atherosclerosis* 2005
- Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR (1997) Lipoprotein (a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease.
- HoSinek A, Vráblík M, Veška R, Adámková V, Poledne R, Hubacek JA (2003) T-1131XC polymorphism within the Apolipoprotein AV gene in hypertriglyceridemic individuals.
- Hosmer DW, Lemeshow S (2000) *Applied Logistic Regression*, 2.Aufl., John Wiley & Sons Inc., New York
- Howard, B.V.; Robbins, D.C.; Sievers, M.L.; Lee, E.T.; Rhoades, D.; Devereux, R.B.; Cowan, L.D.; Gray, R.S.; Welty, T.K.; Go, O.T.; Howard, W.J.: LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000
- Hughes, J.K.; Mendelsohn, D.: Serum lipoprotein (a) levels in 'normal' individuals, those with familial hypercholesterolaemia, and those with coronary artery disease. *S Afr Med J* 1990
- Hughes, S.: Novel risk factors for coronary heart disease: emerging connections. *J Cardiovasc Nurs* 2000
- Illingworth, D.R.: New risk factors for coronary heart disease. *Am J Med* 1999
- Informationsbroschüren der Krankenkassen:AOK: - Dem Cholesterin auf der Spur (1993)- Werte senken - besser leben (1993)- Herz und Kreislauf gut in Form (1993) Barmer-Ersatzkasse: - Cholesterin (1994)
- International Atherosclerosis Society: Harmonized Guidelines on prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, full report. www.athero.org, April 30, 2003.
- Jabrane-Ferrat, N.; Fontes, J. D.; Boss, J. M. und Peterlin, B. M. (1996): Complex architecture of major histocompatibility complex class II promoters: reiterated motifs and conserved protein-protein interactions, *Mol Cell Biol*, (Band 16), No. 9
- Janeway, C. A.; Travers, P.; Walport, M. und Capra, J. D. (1999): *Immunobiology: the immune system in health and disease*, 4th Edition. Auflage, Elsevier Science Ltd/ Garland Publishing, New York.
- Janitz, M.; Mitchison, A.; Reiners-Schramm, L. und Lauster, R. (1997): Polymorphic MHC class II promoters exhibit distinct expression pattern in various antigen-presenting cell lines, *Tissue Antigens*, (Band 49), No. 2
- Jenkins, A.J.; Best, J.D.: The role of lipoprotein (a) in the vascular complications of diabetes mellitus. *J Intern Med* 1995
- Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, et al.: Soluble intracellular adhesion molecule-1 is associated with cardiovascular disease risk and mortality in older adults. *J Thromb Haemost* 2006
- Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, et al.: Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004
- Jousilahti, P.; Vartiainen, E.; Tuomilehto, J.; Puska, P.: Sex, age, cardiovascular risk factors and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999
- Kagan A, Rhoads GC, Zeegan PD, Nichaman MZ (1971) Coronary heart disease among men of Japanese ancestry in Hawaii: the Honolulu heart study.
- Kaltenbach, M.: Quantitative Bewertung koronarographischer Befunde mit Hilfe eines Punktesystems. *Zeitschrift für Kardiologie* 1975
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ (1971) Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham Study.
- Kannel, W.: Coronary disease and risk factor intervention. *Cardiovasc Risk* 1990
- Kannel, W.B.; Drawber, T.R.; Friedman, G.D.; Glennon, W.E.; Namara, P.M.: Risk factors in coronary heart disease. *Ann Int Med* 1964
- Karmaus, W. (1979): Das Konzept der Risikofaktoren als möglicher Beitrag zur Ätiologieforschung. In: *Jahrbuch für kritische Medizin Band 4, Argument- Sonderband AS 37*, Berlin.
- Karmaus, W. (1981): Präventive Strategien und Gesundheitsverhalten. In: *Argumente für eine soziale Medizin IX - Prävention. Gesundheit und Politik, Argument- Sonderband AS 64*, Berlin.
- Kastelein, J.J.: The future of best practice. *Atherosclerosis* 1999
- Kerlan-Candon, S.; Louis-Pence, P.; Wiedemann, A.; Combe, B.; Clot, J.; Eliaou, J. F. und Pinet, V. (2001): Specific overexpression of rheumatoid arthritis-associated HLA-DR alleles and presentation of low-affinity peptides, *Arthritis Rheum*, (Band 44), No. 6
- Khan, M.A.; Baseer, A.: Lipoprotein (a) status in coronary heart disease. *JPMA J Pak Med Assoc* 2000
- Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, et al.: Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006
- Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al.: Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation* 2004
- Klepzig, H. u. Kaltenbach M.: Cholesterinsenkung und Lebenserwartung: Eine kritische Stellungnahme. *Zeitschrift für Kardiologie*, 81, (1992)
- Klepzig, H.: Cholesterin: Zeit zum Umdenken? *Fortschritte der Medizin* 10/ Heft 34 (1992)
- Koenig W (1998) Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases.
- Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, et al.: Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case cohort study 1984–2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006
- Koenig W, Khuseyinova N, Lowel H, et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 2004
- Koenig W: Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol* 2005
- Kolodgie FD, Burke AP, Taylor A, et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 is highly expressed in macrophages of coronary lesions prone to rupture. *Circulation* 2004
- Kolovou GD, Daskalova DCh, Hatzivassiliou M, Yiannakouris N, Pilatis ND, Elisaf M, Mikhailidis DP, Cariolou MA, Cokkinos DV (2003) The epsilon 2 and 4 alleles of Apolipoprotein E and ischemic vascular events in the Greek population – implications for the interpretation of similar studies.
- Koronare Herzerkrankungen und Vitamin-Spiegel sind stark korreliert. *Ärzte Zeitung*, 29.10.1992
- Koschinsky ML: Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep* 2005
- Koschinsky, M.L.; Marcovina, S.M.: Lipoprotein(a): structural implications for pathophysiology. *Int J Clin Lab Res* 1997
- Kostner GM, März W (1995) Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer, Stuttgart New York,
- Kostner, G.M.; Avogaro, P.; Cazzolato, G.; Marth, E.; Bittolo-Bon, G.; Quinic, G.B.: Lipoprotein (a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981
- Kovacsics, M.: margarine kriegt ihr Fett ab – viele pflanzliche Aufstriche treiben den Cholesterinspiegel hoch. *Süddeutsche Zeitung*, 28.03.1991
- Kraft, H.G.; Menzel, H.J.; Hoppichler, F.; Vogel, W.; Utermann, G.: Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. *J Clin Invest* 1989
- Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and longterm mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 352 (2005)
- Krauss RM, Winston M (1998) Obesity: Impact on cardiovascular disease.
- Krempler, F.; Kostner, G.; Bolzano, K.; Sandhofer, F.: Lipoprotein (a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B. *Biochem Biophys Acta* 1979
- Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al.: Role of lipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999
- Kuller, L.H.; Velentgas, P.; Barzilay, J.; Beauchamp, N.J.; O'Leary, D.H.; Savage, P.J.: Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000
- Kullich, W.; Machreich, K.: Die Bedeutung von
- Lipoprotein(a) bei der Beurteilung des Atherosklerosierisikos. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1994
- Kuusisto, J.; Mykkanen, L.; Pyorala, K.; Laakso, M.: Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995
- La Rosa, J.C.: Cholesterol lowering, low cholesterol and mortality. *Am J Cardiol* 1993
- Laaser, U. (1987): Prävention bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In: SCHAEFER, H./SCHIPPERGES, H./WAGNER, G. (Hrsg.): Präventive Medizin - Aspekte und Perspektiven einer vorbeugenden Medizin, 155-166, Berlin/Heidelberg/New York.
- Lamon-Fava, S.; Wilson, P.W.; Schaefer, E.J.: Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. *The Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996
- Lang, B.; Melchers, I.; Urlacher, A.; Tanzi-Fetta, R. F.; Kohlbrenner, S.; Tongio, M. M. und Peter, H. H. (1990): HLA-DR1 and DRw6 association in DR4-negative rheumatoid arthritis patients, *Rheumatol Int*, (Band 10), No. 4
- Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, et al.: Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality. *Am J Epidemiol*, advanced publ November 13, 2006.
- Leaman, D.M.; Brower, R.W.; Meester, G.T.; Serruys, P.; van den Brand, M.: Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 1981
- Leen, M. P. und Gorski, J. (1996): Differential expression of isomorphic HLA-DR beta genes is not a sole function of transcription, *Hum Immunol*, (Band 50), No. 2
- Leen, M. P. und Gorski, J. (1997): DRB4 promoter polymorphism in DR7 individuals: correlation with DRB4 pre-mRNA and mRNA levels, *Immunogenetics*, (Band 45), No. 6
- Leiter, L.A.: Low density lipoprotein cholesterol: is low better? *Can J Cardiol* 2000
- Lewis, S.J.; Sacks, F.M.; Mitchell, J.S.; East, C.; Glasser, S.; Kell, S.; Letterer, R.; Limacher, M.; Moye, L.A.; Rouleau, J.L.; Pfeffer, M.A.; Braunwald, E.: Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998
- Li, X.P.; Zhao, S.P.; Zhang, X.Y.; Liu, L.; Gao, M.; Zhou, Q.C.: Protective effect of high density lipoprotein on endothelium-dependent vasodilatation. *Int J Cardiol* 2000
- Libby, P.: Vascular disease. In: Fauci, A.S.; Braunwald, E.; Isselbacher, K.J.; Wilson, J.D.; Martin, J.B.; Kasper, D.L.; Hauser, S.L.; Longo, D.L.: *Harrison's: Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Health Professions Division 1998
- Lichtlen, P.R.; Amende, I.: Koronarangiographie und Koronarchirurgie. In: Lichtlen, P.R.: *Koronarangiographie. perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH Erlangen* 1990
- Linden, T.; Taddei-Peters, W.; Wilhelmssen, L.; Herlitz, J.; Karlsson, T.; Ullstrom, C.; Wiklund, O.: Serum lipids, lipoprotein(a) and apo(a) isoforms in patients with established coronary artery disease and their relation to disease and prognosis after coronary by-pass surgery. *Atherosclerosis* 1998
- Listing, J.; Rau, R.; Muller, B.; Alten, R.; Gromnica-Ihle, E.; Hagemann, D. und Zink, A. (2000): HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in
- early rheumatoid arthritis. Berlin Collaborating Rheumatological Study Group, *J Rheumatol*, (Band 27), No. 9
- Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP (1988) Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease?
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D (1999) Lifetime risk of developing coronary heart disease.
- Löffler G, Petrides PE (1998) *Biochemie und Pathobiochemie*, 6.Aufl., Springer; Berlin Heidelberg New York
- Lonn F, Yusuf S, Arnold MJ, et al.: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006
- Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM (1990) Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation.
- Louis, P.; Eliaou, J. F.; Kerlan-Candon, S.; Pinet, V.; Vincent, R. und Clot, J. (1993): Polymorphism in the regulatory region of HLA-DRB genes correlating with haplotype evolution, *Immunogenetics*, (Band 38), No. 1
- Louis, P.; Vincent, R.; Cavadore, P.; Clot, J. und Eliaou, J. F. (1994): Differential transcriptional activities of HLA-DR genes in the various haplotypes, *J Immunol*, (Band 153), No. 11
- Louis-Pence, P.; Moreno, C. S. und Boss, J. M. (1997): Formation of a regulatory factor X/X2 box-binding protein/nuclear factor-Y multiprotein complex on the conserved regulatory regions of HLA class II genes, *J Immunol*, (Band 159), No. 8
- Lunetta, M.; Barbagallo, A.; Attardo, T.; Crimi, S.; Sangiorgio, L.: Frequency of coronary heart disease and related risk factors in a diabetic and nondiabetic population: a comparative study. *Panminerva Med* 1996
- Maas R, Quitzau K, Schwedhelm E, et al.: Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006
- Mach, B.; Steimle, V.; Martinez-Soria, E. und Reith, W. (1996): Regulation of MHC class II genes: lessons from a disease, *Annu Rev Immunol*, (Band 14)
- Maher VMG, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao X-Q, Albers JJ (1995) Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a).
- Maher VMG, Kitano Y, Neuwirth C, Kehely A, Thompson GR (1991) Lp(a) and coronary atherosclerosis in familial hypercholesterolemia.
- Mahley, R.W.; Gordon, V.; Innerarity, T.L.: Formation of cholesterol and apoprotein E-enriched high density lipoproteins in vitro. *J Biol Chem* 1983
- Mahmoud, S.R.; Periasamy, S.; Demetrios, S.S.: Oxidized lipoprotein (a) induces cell adhesion molecule Mac-1 (CD11b) and enhances adhesion of the monocytic cell line U937 to cultured endothelial cells. *Atherosclerosis* 1996
- Marcovina, S.M.; Koschinsky, M.L.: Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998
- Maron, D.J.: The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000
- Marsh, S. G.; Bodmer, J. G.; Albert, E. D.; Bodmer, W. F.; Bontrop, R. E.; Dupont, B.; Erlich, H. A.; Hansen, J. A.; Mach, B.; Mayr, W. R.; Parham, P.; Petersdorf, E. W.; Sa-

- sazuki, T.; Schreuder, G. M.; Strominger, J. L.; Svejgaard, A. und Terasaki, P. I. (2001): Nomenclature for factors of the HLA system, 2000, Hum Immunol, (Band 62), No. 4
- Matsumoto, Y.; Daida, H.; Watanabe, Y.; Sunayama, S.; Mokuno, H.; Yokoi, H.; Yamaguchi, H.: High level of lipoprotein(a) is a strong predictor for progression of coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 1998
- McGill HC Jr, McMahon A, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, Strong JP (2000) Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of atherosclerosis in youth.
- McMahon JA et al.: A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006
- ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions in a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association.
- Michalik L, Wahli W (1999) Peroxisome proliferator-activated receptors: three isotypes for a multitude of functions.
- Miserez AR: Die molekulare Basis der intra- und extrazellulären Cholesterin-Homöostase. 2001
- Mitchison, N. A. (2001): Genetic variation in the MHC II promoter: lessons for regulation and for comparative genomics, *Folia Biol*, (Band 47), No. 6
- Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, Greenland P (2001) Relationship of blood pressure to 25-year-mortality due to coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in young adult men: The Chicago Heart Association detection project in industry.
- Mohler, H. (1978): Die Cholesterin-Neurose - Der Standpunkt des Ernährungswissenschaftlers. Frankfurt a.M./Berlin/München.
- Mooser V, Helbecque N, Miklossy J, Marcovina SM, Nicod P, Amouyel P. Interactions between apolipoprotein E and apolipoprotein(a) in patients with late-onset Alzheimer disease. 2000
- Mooser V, Sheer D, Marcovina SM, Wang J, Guerra R, Cohen J, Hobbs HH. The apo(a) gene is the major determinant of variation in plasma Lp(a) levels in African-Americans. 1997
- Muller, B.; Gimsa, U.; Mitchison, N. A.; Radbruch, A.; Sieper, J. und Yin, Z. (1998): Modulating the Th1/Th2 balance in inflammatory arthritis, *Springer Semin Immunopathol*, (Band 20), No. 1-2
- Münnich, F.E. (1987): Wirtschaftliche Aspekte der Prävention. In: SCHAEFER, H./SCHIPPERGES, H./WAGNER, G. (Hrsg.): Präventive Medizin - Aspekte und Perspektiven einer vorbeugenden Medizin, Berlin/Heidelberg/New York.
- Naruse, T. K.; Ando, R.; Nose, Y.; Kagiya, M.; Ando, H.; Kawata, H.; Nabeya, N.; Isshiki, G. und Inoko, H. (1997): HLA-DRB4 genotyping by PCR-RFLP: diversity in the associations between HLA-DRB4 and DRB1 alleles, *Tissue Antigens*, (Band 49), No. 2
- National Center for Health Statistics Health, United States, 2005. U.S. Department of health an human services. Zugriff am 13.05.2007
- NCEP (National Cholesterol Education Program). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 (19) 2001.
- Nicolay C. Fortbildung II. Analyse stetiger Daten. Vergleich von mehr als zwei Gruppen. Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn 2005.
- Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG (1996) Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year-follow-up of the Finnmark Study.
- Nofer JR, Van der Giet M, Tölle M, Wolinska J, Von Wnuck Lipinski K, Baba HA, Tietge KJ, Gödecke A, Ishii J, Kleuser B, Schäfers M, Fobker M, Zidek W, Assmann G, Chun J, Levkan B. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *The journal clinical investigation* 2004.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K (2002) Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: A prospective study.
- Nossal, G. J. (1994): Negative selection of lymphocytes, *Cell*, (Band 76), No. 2
- Nüssel, E. (1980): Die Bedingungen der Herzkrankheiten. In: SCHLEMMER, J. (Hrsg.): Die Herz- und Kreislaufkrankheiten, 20-28, Heidelberg.
- O'Brien KD, McDonald TO, Kunjathoor V, et al.: Serum amyloid A and lipoprotein retention in murine models of atherosclerosis. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* 2005
- O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE-IT-TIMI 22 trial. *Circulation* 2006
- Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2005
- Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, et al.: Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2006
- Oliver, M.: Reducing Cholesterin Does not Reduce Mortality. *Journal Americ. College Cardiology* 12 (1988)
- Onat A, Sari I, Yazici M, Can G, Hergenc G, Avci GS. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol. Mar* 22 2006.
- Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, Lohoz C, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ (2000) Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk.
- Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al.: West of Scotland prevention Study Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2000
- Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL et al. Physical activity, all cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986.
- Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee I, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *New. Engl J Med* 1993.
- Pape D, Schwarz R, Gillessen H. Gesund – vital – schlank: Fettverbrennung, der Königsweg zur dauerhaften Fitness; raus aus der Insulinfalle. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2002.
- Pape D, Schwarz R, Gillessen H. Satt – schlank – gesund: Das Ernährungs-Praxisbuch nach dem Insulinprinzip. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2004.
- Pauling, L., Rath, M.: An Orthomolecular Theory of Human Health and Disease. *Journal Orthomolecular Medicine* 6 (1991)
- Pauling, L.: Vitamin C and Cardiovascular Disease. (1991)
- Pauling, L.: Vitamin C Deficiency is Associated with High Risk of Myocardial Infarction in Eastern Finnish Men. *Europ. Heart Journal* 15 (1994)
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003
- Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al.: Ongoing myocardial injury in stable heart failure. Value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation* 2004
- Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000, 2nd ed. Oxford, UK. Data updated 15 July 2003.
- Pinieux, G. u.a.: Lipid lowering drugs and mitochondrial function. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on serum-ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Brit. Journal Clin. Pharmacol.* 42 (1996)
- Platen P. Sport in der Peri- und Postmenopause. *J für Menopause* 2001.
- Predel HG, Mainka W, Schillings W, Knigge H, Montiel J, Fallois J, Agrawal R, Schramm T, Graf C, Giannetti BM, Bjarnason-Wehrens B, Prinz U, Rost RE. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 15(10) 2001.
- Predel HG, Tokarski W. Influence of physical activity on human health. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, Aug, 2005.
- Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J (1998) Smoking and the risk of myocardial infarction in women and men: Longitudinal population study.
- Pyyrälä K, De Backer G, Graham I et al. 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. *Eur Heart J* 1994.
- Rabin KR, Kamari Y, Ayni I, et al.: Adiponectin: linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005
- Rallidis LS, Gika HI, Zolindaki MG, et al.: Usefulness of elevated levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in predicting in-hospital prognosis in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003
- Rammensee, H. G. (1996): Antigen presentation—recent developments, *Int Arch Allergy Immunol*, (Band 110), No. 4
- Ramsay, L.E. u.a.: Dietary Reduction of Serum Cholesterol Concentration: Time to think again. *British Medical Journal* (1991)
- Rao, A. und Avni, O. (2000): Molecular aspects of T-cell differentiation, *Br Med Bull*, (Band 56), No. 4
- Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Second-hand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J. Feb*;27(4) 2006.
- Ravnskov, U.: Cholesterol Lowering Trials in Coronary Heart Disease: Frequency of Citation. *British Medical Journal* (1992)
- Rhoads GG, Gullbrandsen CL, Kagan A. Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii- Japanese men. *New Engl J Med* 1976.
- Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, Witztum JL, Auwerx J, Palinski W, Glass CK (1998) Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized LDL.
- Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH (1998) Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women.
- Ridker PM, Cook NR, Cheng S, Erlich HA, Lindpaintner K, Plutzky J, Zee RY (2003) Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al.: C-reactive Protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al.: Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000
- Riesen WF, Darioli R, Nosedo G, Bertel O, Buser P: Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose. *Schweiz. Ärztezeitung* 2005
- Rimm, E.B. u.a.: Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Heart Disease in Men. *New England Journal Medicine* 328 (1993)
- Robert Koch-Institut (2003): Bundesgesundheitsurvey 1998.
- Rogot E, Murray JL (1980) Smoking and causes of death among US veterans: 16 years of observation.
- Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S (1985) The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age.
- Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S (1990) Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking.
- Rosenson RS, Stamos TS (1995) Low HDL is associated with increases in blood viscosity in subjects with normal triglycerides.
- Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s.
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *New Engl J Med* 1976.
- Rost R. (Hrsg.): Lehrbuch der Sportmedizin. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2001.
- Rost R. Sport- und Bewegungstherapie bei Inneren Krankheiten. Deutsche Ärzte Verlag GmbH, 3. Auflage, Köln 2005.
- Roth, E.M./Streicher, S. (1990): Gesundheitsrisiko Cholesterin. München.
- Rugulies J, Siegrist J. Soziologische Aspekte der Entstehung und des Verlaufs der koronaren Herzkrankheit. In: Jordan J, Bardé B, Zeiher AM (Hrsg): Statuskonferenz Psychokardiologie. VAS: Frankfurt (Main) 2002.
- Rust S, Rosier M, Funke H. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. 1999
- Sacks FM, McPherson R, Walsh BW (1994) Effect of postmenopausal estrogen replacement on plasma Lp(a) lipoprotein concentrations.
- Sarna S, Shai T, Kaskenuvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1993.
- Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al: Adiponectin and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).
- Schaefer E J, McNamara JR, Asztalos BF, et al.: Effects of atorvastatin versus other statins on fasting and postprandial C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with coronary heart disease versus control subjects. *Am J Cardiol* 2005
- Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis CE, Abolafia JM, Lippel K, Levy RI (1994) Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial.
- Schaefer, H./Blohmke, M. (1978): Sozialmedizin - Einführung in die Ergebnisse und Probleme der Medizin-Soziologie und Sozialmedizin.
- Schaefer, H./Schipperges, H./Wagner, G. (1987): Präventive Medizin - Aspekte und Perspektiven einer vorbeugenden Medizin. Berlin/Heidelberg/New York
- Scharf, S. J.; Griffith, R. L. und Erlich, H. A. (1991): Rapid typing of DNA sequence polymorphism at the HLA-DRB1 locus using the polymerase chain reaction and nonradioactive oligonucleotide probes, *Hum Immunol*, (Band 30), No. 3
- Schmidtsberger, P. (1987): Gesünder leben! Der kritische Ratgeber zur Gesundheits-Vorsorge. München.
- Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al.: Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the influence of ADMA Concentration (CARDIAC). *Am Heart J* 2006
- Schwartz, FW, Walter U. Prävention. In: Schwartz FW et al. (Hrsg): Das Public Health Buch. Urban Fischer Verlag, München, Jena, 2000.
- Seed M, Hoppichler F, Revealey D, Mc Carthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G (1990) Relation of serum lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia.
- Sektion Breiten-, Freizeit- und Alterssport der DGSP. Sportärztliche Empfehlungen zur Beeinflussung von Risikofaktoren – Förderung der Schutzfaktoren durch körperliche Aktivität und Sport. *Dt Z Sportmed* 53 2002.
- Shephard J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.
- Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al.: Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine* 2006
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al.: Cystatin C and the risk of death and CV events among elderly patients. *N Engl J Med* 2005
- Simoons ML. Cardiovascular disease in Europe: challenges for the medical profession. Opening address of the 2002 Congress European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003.
- Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC (1992) Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study.
- Slesina, W. (1992): Arbeit und Krankheit. In: SCHULLER, A./HEIM, N./HALUSA, G. (Hrsg.): Medizinsoziologie - Ein Studienbuch. Stuttgart/Berlin/Köln.
- Song Y, Stampfer MJ, Liu S (2004) Meta-Analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999.
- Stamler J. Population studies. In: Levy R., Riffind BM., Dennis B., Ernst M. (Hrsg): Nutrition lipids and coronary heart disease. New York Raven Press 1979.
- Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* Jul 2000.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld
- Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004.
- Statistisches Bundesamt. Lebenserwartung in der Bundesrepublik. Pressemitteilung vom 15. Februar 2006.
- Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J* 2002.
- Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Arteriosclerosis* 1993.
- Strachan T, Read AP (1996) Molekulare Humangenetik, 1. Aufl., Spektrum akademischer Verlag, Heidelberg
- Strong JP, Malcolm GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, Cornhill JF (1999) Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study.
- Sutton, V. R.; Kienzie, B. K. und Knowles, R. W. (1989): An altered splice site is found in the DRB4 gene that is not expressed in HLA-DR7, Dw11 individuals, *Immunogenetics*, (Band 29), No. 5
- Sykes, B. C. (1983): DNA in heritable disease, *Lancet*, (Band 2), No. 8353

- Tall AR (1990) Plasma high density lipoproteins: Metabolism and relationship to atherogenesis.
- Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S; INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. Aug 2006.
- Teyton, L.; Lotteau, V.; Turmel, P.; Arenzana-Seisdedos, F.; Virelizier, J. L.; Pujol, J. P.; Loyau, G.; Piatier-Tonneau, D.; Auffray, C. und Charron, D. J. (1987): HLA DR, DQ, and DP antigen expression in rheumatoid synovial cells: a biochemical and quantitative study, *J Immunol*, (Band 138), No. 6
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (1997)
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994.
- Thierry J, Teupser D, Fiedler GM. Lipide und Störungen des Lipidstoffwechsels. In: Renz H (Hrsg) *Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin*, 1. Aufl. de Gruyter Berlin 2003.
- Thom TJ, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB (1998) Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular disease in the United States. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V (Eds) *Hurst's the heart*, 9th ed, McGraw Hill, New York
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al.: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004
- Tsang, S. Y.; Nakanishi, M. und Peterlin, B. M. (1990): Mutational analysis of the DRA promoter: cis-acting sequences and trans-acting factors, *Mol Cell Biol*, (Band 10), No. 2
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* Jul 1994.
- Tuomiletho J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001.
- Tuzzo EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE (2001) High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound.
- U.S. Department of Health and Human Services (1990) The health benefits of smoking cessation. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
- US. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the surgeon general. USDHHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA 2004.
- van Bockxmeer FM, Liu Q, Mamotte C, Burke V, Taylor R (2001) Lipoprotein lipase D9N, N291S and S447X polymorphisms: their influence on premature coronary heart disease and plasma lipids.
- Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven countries study research group. *N Engl J Med* 2000.
- Van Dyke, M. W.; Sawadogo, M. und Roeder, R. G. (1989): Stability of transcription complexes on class II genes, *Mol Cell Biol*, (Band 9), No. 1
- Voliva, C. F.; Aronheim, A.; Walker, M. D. und Peterlin, B. M. (1992): B-cell factor 1 is required for optimal expression of the DRA promoter in B cells, *Mol Cell Biol*, (Band 12), No. 5
- von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G (2001) Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk.
- Voorter, C. E.; Lardy, N. M. und van den Berg-Loonen, E. M. (2000): Presence of the DRB4*0103102N null allele in different DRB1*04-positive individuals, *Tissue Antigens*, (Band 55), No. 1
- Vuori I. Körperliche Aktivität und Gesundheit – finnische Erfahrungen der 90er Jahre. In: *The Club of Cologne* (Hrsg.): *Gesundheitsförderung durch körperliche Aktivität*. Sport und Buch Strauß, Köln 1996.
- Wagner S, Schneider S, Schiele R. Akuter Myokardinfarkt in Deutschland im Zeitraum zwischen 1996 und 1998. *Z Kardiol* 1999.
- Waldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E (2001) High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study.
- Waller, H. (1985): *Sozialmedizin - Grundlagen und Praxis für psychosoziale und pädagogische Berufe*. Stuttgart / Berlin / Köln / Mainz.
- Walter U. Gesetz zur Prävention und Gesundheitsförderung. *Public Health Forum* 2003.
- Weißbuch Prävention! Herzgesund? Hrsg: KKH Kaufmännische Krankenkasse. 2004.
- Welch GN, Loscalzo J (1998) Homocysteine and atherothrombosis.
- Weyand, C. M. und Goronzy, J. J. (1997): Pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Med Clin North Am*, (Band 81), No. 1
- Weyand, C. M.; Hicok, K. C.; Conn, D. L. und Goronzy, J. J. (1992): The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med*, (Band 117), No. 10
- Weyand, C. M.; McCarthy, T. G. und Goronzy, J. J. (1995): Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis, *J Clin Invest*, (Band 95), No. 5
- WHO. The European health report 2005.
- WHO. Weltgesundheitsorganisation Regionalbüro für Europa. Die Erklärung für Warschau: Für ein tabakfreies Europa. 2004
- Wilking SVB, Belanger AJ, Kannel WB, D'Agostino RB, Steel K (1988) Determinants of isolated systolic hypertension.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, McG Thom S. On behalf of the BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society (2004). *British Hypertension Society guidelines for hypertension management (BHS-IV): Summary*. *British Medical Journal*, 2004.
- Williams M. Ernährung, Fitness und Sport. Dt. Ausg. hrsg. von Richard Rost. Ullstein Mosby, Berlin, 1997.
- Williams R, Barefoot J, Schneidermann N. Psychosocial Risk Factors for Cardiovascular Disease. *JAMA* 2003.
- Williams R, Kiecolt-Glaser J, Legato M, Ornish D, Powell L, Syme L, Williams V. The Impact of Emotion in Cardiovascular Health. *The Journal of Gender-Specific Medicine* 2(5) 1999.
- Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ (1994) The apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study.
- Windler E, Beil FU, Greten H. Fettstoffwechselerkrankungen. In: Classen M, Diehl K et al. (Hrsg.): *Innere Medizin*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Urban & Fischer Verlag, München [u.a.], 2004.
- Wolber T, Maeder M, Rickli H, Riesen W, et al.: N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for the prediction of coronary artery stenosis. *Am J Cardiol* 2006
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyroala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998.
- Wotschack, W. (1981): *Arbeitswelt und Herzinfarkt - Probleme in Forschung und Prävention*. In: *Argumente für eine soziale Medizin IX - Prävention. Gesundheit und Politik, Argument-Sonderband AS 64*, 219-233, Berlin.
- Wu JH, Lo SK, Wen MS, Kao JT (2002) Characterization of Apolipoprotein E genetic variations in Taiwanese: association with coronary heart disease and plasma lipid levels.
- Yaari S, Eren-Zohar S, Goldbourt U, Neufeld HN. Association of Serum high density lipoprotein and total cholesterol with total, cardiovascular and cancer mortality in a 7-year prospective study of 10.000 men. *Lancet* I, 1981.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* 2004.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular disease, part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001.
- Zidek W. Die neuen Hypertonieleitlinien. Was ist relevant für die Praxis? *MMW-Fortschr Med* 143: 2001.
- Zioncheck TF, Powell LM, Rice GC, Eaton DL, Lawn RM (1991) Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages.

