

Die Lösung des Rätsels der Herz-Kreislauf-Erkrankung: Ihre Hauptursache ist ein Vitamin-C-Mangel, der zur Ablagerung von Lipoprotein(a) und Fibrinogen/Fibrin in den Gefäßwänden führt

Matthias Rath M.D. und Linus Pauling Ph.D.

„Mein lieber Kepler, was sagen Sie zu den führenden Philosophen hier, denen ich schon tausendmal angeboten habe, sich meine Studien anzusehen, und die mit der Trägheit einer Schlange, die sich sattgegessen hat, nicht bereit sind, die Planeten oder den Mond zu betrachten, ja die sich noch nicht einmal die Mühe machten, mein Teleskop anzusehen? Wahrlich, so wie die Schlangen ihre Augen schließen, so schließen auch die Menschen ihre Augen vor der Wahrheit.“

– Galileo Galilei in einem Brief an Johannes Kepler, ca. 1630

Zusammenfassung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen beim Menschen sind in erster Linie das Ergebnis der Ablagerung von Lipoprotein(a) [Lp(a)] in der Gefäßwand und weniger von Low Density Lipoprotein (LDL). Sie ist im Allgemeinen nicht die Folge eines erhöhten LDL-Plasmaspiegels, sondern eher des Lp(a)-Spiegels, der in der Leber in Mengen gebildet wird, die weitgehend bestimmt werden durch die Syntheserate von Apo(a), die durch eine niedrige Vitamin-C-Konzentration gesteigert wird. Die menschliche CVD ist in erster Linie eine degenerative Erkrankung, die durch Vitamin-C-Mangel verursacht wird. Dieser Mangel ist das Ergebnis der Unfähigkeit des Menschen, körpereigenes (endogene) Vitamin C zu synthetisieren, kombiniert mit einer unzureichenden Aufnahme dieses Vitamins über die Nahrung.

Verschärft wird der Mangel durch genetische Defekte wie den LDL-Rezeptordefekt und durch exogene Risikofaktoren für eine CVD, die zu einer zusätzlichen Vitamin-C-Verarmung führen. Ein Vitamin-C-Mangel führt zu strukturellen (morphologischen) Veränderungen der Gefäßwand. Um die fatalen Folgen eines vollständigen Aufbrauchs der Vitamin-C-Reserven des Körpers zu vermeiden, wie zum Beispiel massiven Blutverlust durch Skorbut, produziert der Körper gefäßverengende, gerinnungsfördernde und andere Reparatur-Faktoren der Arterienwände wie Lp(a) und Fibrinogen.

Dauerhafter Vitamin-C-Mangel führt zur Einlagerung von Lp(a) und Fibrinogen / Fibrin in der Gefäßwand, was ein Markenzeichen der Atherosklerose beim Menschen ist. Die zugrundeliegende Gefäßwandschwäche wird hauptsächlich an Stellen mit vermehrtem mechanischen (hämodynamischem) Stress entlarvt, was die Tatsache erklärt, dass Herzinfarkt und Schlaganfall die bei weitem häufigsten Ausdrucksformen der Herz-Kreislauf-Erkrankung beim Menschen sind.

Daher ist für Patienten mit koronarer oder zerebrovaskulärer Erkrankung die Instabilität der Gefäßwand aufgrund von Vitamin-C-Mangel der wichtigste Risikofaktor und nicht Blutbestandteile. Im Gegensatz dazu lösen Risikofaktoren im Blut die Entstehung einer generalisierten, peripheren Gefäßkrankheit aus. Daneben üben die im Blut zirkulierenden Risikofaktoren wie sauerstoffreiche Radikale aus Zigarettenrauch oder oxidativ modifizierte triglyceridreiche Lipoproteine eine schädigende Wirkung direkt auf die Gefäßwand der kleinen Blutgefäße aus und es kommt zur Ausbildung einer peripheren Gefäßkrankheit. Auch die Entstehung dieser Form der Herz-Kreislauf-Erkrankung wird durch Vitamin-C-Mangel begünstigt.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen beim Menschen sind auf verschiedene Faktoren zurückzuführen, doch all diese Krankheiten haben eine gemeinsame Ursache: einen Mangel an Vitamin C. Diese Publikation behandelt wichtige bislang unbeantwortete Phänomene der Herz-Kreislauf-Erkrankung, stellt ein neues umfassendes pathogenetische und therapeutische Konzept zur Entstehung dieser Krankheit vor. Damit trägt zur Lösung des Rätsels der Herz-Kreislauf-Erkrankungen beim Menschen bei und eröffnet neue Perspektiven zur Verbesserung der Gesundheit.

Einleitung

Wir haben unlängst die These aufgestellt, dass Lipoprotein(a)/Lp(a) ein Ersatzmolekül für Vitamin C ist. Auf der Basis früherer Forschungen und anderer klinischer Studien stellen wir nun eine detaillierte neue Theorie der Herz-Kreislauf-Erkrankung beim Menschen vor.

Die Hauptursache für die Herz-Kreislauf-Erkrankung ist ein Mangel an Vitamin C, der zur Ablagerung von Lp(a) und Fibrinogen/Fibrin in den Arterienwänden führt. Wir erläutern das Zusammenspiel von Vitamin C und Lp(a) und zeigen einen Krankheitsprozess auf, der sich von den bestehenden Theorien² dadurch unterscheidet, dass er die besonderen Merkmale der Herz-Kreislauf-Erkrankung erklärt. Außerdem präsentieren wir prophylaktische und therapeutische Überlegungen, die neue Perspektiven für die Prävention und Behandlung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen eröffnen.

Die zentrale Rolle von Lp(a) bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Lp(a) wurde 1963 von Kare Berg entdeckt. Es handelt sich hierbei im Grunde um einen LDL-Partikel, der jedoch ein besonderes Merkmal aufweist: Ein Glykoprotein, Apo(a), umschlingt das Strukturprotein von LDL (Apoprotein B), und verleiht dem Lipoprotein damit eine größere Oberfläche. Die DNA-Sequenz von Apo(a) weist signifikante Übereinstimmungen mit der von Plasminogen⁶ auf, d.h. mit zahlreichen Kopien der Kringel-4-Struktur, einer Kringel-5-Struktur und einer Protease-Struktur des Plasminogen-Moleküls. Aufgrund dieser strukturellen Ähnlichkeit mit einem Bestandteil des Gerinnungs/Fibrinolyse-Systems (Plasminogen) wurde Apo(a) als fehlendes Bindeglied zwischen der Atherosklerose und der Thrombosen bezeichnet.⁷

Wir und Kollegen der Universität Hamburg haben Beweise dafür erbracht, dass nicht LDL, sondern Lp(a) für die Entstehung von Atherosklerose verantwortlich ist.^{8,9,10} In der bisher umfassendsten Studie zur Funktion von Lp(a) in der Arterienwand fanden wir heraus, dass Lp(a) – und nicht LDL – sich in der Gefäßwand von Herz-Kreislauf-Patienten ablagert. Zudem stand die Anhäufung von Lp(a) im Bindegewebe in enger Wechselbeziehung mit der Entwicklung arteriosklerotischer Plaques. Vor allem aber fanden sich in mehreren hundert histologischen Querschnitten der menschlichen Koronararterie und Aorta kaum Hinweise auf die Ablagerung von LDL in den Gefäßwänden.⁹ Gefäßablagerungen von Lp(a) wurden anhand morphometrischer Analysen bestimmt, da Extraktionsverfahren

sich als ungenau erwiesen: ein großer Teil des Lp(a)-Moleküls findet sich in der Gefäßwand aufgespalten in seine beiden Hauptbestandteile, das Apo(a) und das LDL-ähnliche Partikel. Dies zeigte sich vor allem unter postmortalen Bedingungen.⁸

Frühere Untersuchungen waren nicht in der Lage, zwischen LDL und Lp(a) zu unterscheiden, sodass die Bildung atherosklerotischer Ablagerungen fälschlicherweise dem LDL zugeschrieben wurde.

Diese Schlussfolgerung wurde kürzlich durch eine Studie untermauert, die Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit einem angeborenen LDL-Rezeptor-Defekt untersuchte.¹¹ Das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde bei Patienten mit dieser genetischen Veranlagung für einen erhöhten Cholesterin bezeichnenderweise von der Lp(a)-Plasmakonzentration bestimmt. Darüber hinaus gibt es zunehmend Beweise dafür, dass Lp(a) ein wichtigerer Risikofaktor ist für die Entstehung von koronarer Herzkrankheit¹², Schlaganfall¹³ und verengter Blutgefäße nach Bypass-Operationen als das Gesamt-Cholesterin oder LDL-Cholesterin.

Daraus schließen wir, dass Lp(a) hauptverantwortlich für die Entstehung der Herz-Kreislauf-Erkrankung beim Menschen ist. Die Rolle von LDL kann am ehesten als erschwerender Risikofaktor beschrieben werden – vor allem für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit gleichzeitig erhöhten Lp(a)-Blutspiegeln.

Die Vitamin-C-/Lp(a)-Verbindung

Wir haben herausgefunden, dass Lp(a) hauptsächlich im Blut von Menschen, anderen Primaten und ein paar weiteren Spezies zu finden ist, die ihre Fähigkeit verloren haben, eigenes Vitamin C zu produzieren und deshalb niedrigere Vitamin-C-Spiegel als die meisten Tiere haben. Wir schließen jedoch nicht aus, dass kleine Mengen Lp(a) auch in anderen Spezies zu finden sind. Die verlorengegangene Fähigkeit zur Vitamin-C-Synthese ist das Ergebnis einer Genmutation, die vor über 40 Millionen Jahren in den Vorfahren der Primaten stattgefunden hat. In der Folge wurde Lp(a) zu einem charakteristischen Bestandteil des Plasmas von Primaten und Menschen.

Wir haben die These aufgestellt, dass Lp(a) ein Ersatzmolekül für Vitamin C ist. Umgekehrt ist Vitamin C auch ein Ersatzmolekül für Lp(a), da bei den meisten Spezies Lp(a) durch Vitamin C ersetzt werden könnte, ohne dass diesen dadurch Nachteile entstehen würden.

In der Vergangenheit wurde angenommen, dass Lp(a) ein primär krankheitsverursachender (pathogener) Faktor ist und dass der Lp(a)-Blutspiegel fast ausschließlich durch genetische Faktoren bestimmt wird. Unsere Publikation über die Vitamin-C-/Lp(a)-Verbindung stellte einen Wendepunkt dieser Sichtweise dar und führte zu zahlreichen weiteren Untersuchungen. So wurde nachgewiesen, dass Vitamin C als stärkstes Antioxidans im Körper – ebenso wie N-Acetyl-Cystein und andere Antioxidantien – die Lp(a)-Plasmaspiegel reduzieren können. Eine Studie mit Herz-Kreislauf-Patienten zeigte, dass eine erhöhte Aufnahme von Vitamin C zu einer Verringerung des Plasma-Lp(a)-Spiegels führt (unveröffentlichte Beobachtung).

Darüber hinaus haben wir darauf hingewiesen, dass Lp(a) die Gefäßwand stärkt, insbesondere bei vorliegendem Vitamin-C-Mangel. Bei niedrigen Vitamin-C-Konzentrationen ist die Synthese von Kollagen und Elastin, zwei wichtigen Bestandteilen des Bindegewebes, gestört. Die Ablagerung von Lp(a) ist in diesem Fall ein Mittel, um den Folgen des Vitamin-C-Mangels – der Schwächung des Bindegewebes und Instabilität der Gefäßwände – entgegenzuwirken und dem Fortschreiten der Krankheit

entgegenzuwirken. Apo(a), ein Makromolekül, heftet sich an Glykosaminoglykane und andere Verbindungen des Bindegewebes und könnte auf diese Weise dazu beitragen, den Schädigungen entgegenzuwirken und einen Reparaturprozess einzuleiten.

Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Apo(a) sich bevorzugt an Prolin und Hydroxyprolin bindet und möglicherweise auch an Kollagen und Elastin. Durch eine erhöhte Aufnahme von Vitamin C wird Lp(a) nicht länger benötigt, um die Blutgefäße zu stärken. Vitamin C kann daher als Ersatzstoff für Lp(a) angesehen werden. Dies wurde von uns anhand einer Pilotstudie dargelegt, die wir an Meerschweinchen durchführten. Genau wie wir Menschen können diese Tiere kein Vitamin C synthetisieren. Erhalten diese Tiere mit der Nahrung Vitamin C in einer Aufnahmemenge, die der des Menschen entspricht, entwickeln diese Tiere schnell atherosklerotische Plaques in der Gefäßwand. Große Mengen Vitamin C hemmen dagegen die Ablagerung der Arterienwand und verhindern die Atherosklerose.

Vitamin C und die Regulierung von Plasma-Lp(a)

Lp(a)-Plasmaspiegel können von Mensch zu Mensch deutlich variieren. Ursache hierfür sind genetische Faktoren, die die Synthese von Apo(a) kontrollieren. Es ist wahrscheinlich, dass dieses Gen bei manchen Menschen – auf Grund seines relativ jungen entwicklungsgeschichtlichen Alters – noch keiner ausreichenden Kontrolle unterliegt, sodass die Synthese des Lp(a)-Moleküls bei diesen Menschen erhöht ist. Dies wiederum würde diese Patienten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen besonders anfällig machen – insbesondere bei gleichzeitigem Vitamin-C-Mangel.

Neben genetischen Faktoren nehmen auch Ernährungsfaktoren Einfluss auf die Lp(a)-Plasmakonzentrationen. Einer davon ist Vitamin B3 (Nicotinsäure), das Untersuchungen zufolge die Lp(a)-Spiegel verringern kann. Weiterhin hat sich Vitamin C als vielversprechender Faktor erwiesen. Vorläufige Ergebnisse unserer in-vitro-Studie zeigen, dass Vitamin C die Apo(a)-Synthese in menschlichen Leberkrebszellen hemmt. Möglicherweise ist Vitamin C ebenfalls in der Lage, die Anhäufung von Lp(a)-Partikeln zu verringern, indem es die Bildung von Disulfidbrücken zwischen Apo(a) und dem Strukturprotein des LDL-Moleküls ApoB in der Leber unterbindet.

Vitamin-C-Mangel, Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Lp(a)

Eine Erschöpfung der Vitamin-C-Reserven im Körper ist sowohl von inneren (endogenen) als auch äußeren (exogenen) Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen abhängig. Eine Reihe genetischer Defekte werden mit einem Vitamin-C-Mangel in Verbindung gebracht. Durch diese Gendefekte verringern sich die Geschwindigkeiten (Geschwindigkeitskonstanten) bestimmter enzymabhängiger Stoffwechselreaktionen. Diese Geschwindigkeitskonstanten lassen sich wieder auf Normalwerte bringen, indem die Konzentrationen bestimmter Co-Faktoren der betroffenen Enzyme erhöht werden. Dieser Vorgang führt zu einem Mangel an Vitamin C und anderen essentiellen Co-Faktoren, die bei der Katalyse dieser Stoffwechselreaktionen verbraucht werden. Das Körperreservoir von Vitamin C, zum Beispiel, kann dadurch weitgehend aufgebraucht werden. Demgemäß verringert sich der Vitamin-C-Spiegel beim Versuch, die Schädigungen durch einen Gendefekt zu begrenzen – mit der Folge, dass die schädlichen Auswirkungen eines Vitamin-C-Mangels noch weiter verstärkt werden.

Anhand des LDL-Rezeptor-Defekts lassen sich die oben beschriebenen Schritte des Vitamin-C-Abbaus gut darstellen. Vitamin C wird für verschiedene Prozesse zur körpereigenen „Abmilderung“ dieses Gendefekts an verschiedenen Stellen aufgebraucht: bei der Bildung (Expression) von LDL-Rezeptoren

auf der Zelloberfläche¹⁹, der Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase)²⁰, dem Schutz der LDL-Partikel vor Oxidationsschäden²¹ sowie der Stimulation des Schlüsselenzyms des Cholesterinabbaus zu Gallensäuren (7 α -Hydroxylase)²².

Wir vermuten, dass ein Mangel an Vitamin C die wahre Ursache der familiär bedingten, vorzeitig auftretenden Herz-Kreislauf-Erkrankung ist, und dass dieser Mangel durch den Gendefekt noch verschärft wird. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Studie an Patienten mit familiärer Vorgeschichte für erhöhtes Cholesterin, die von Seed et al. durchgeführt wurde. In dieser Studie standen erhöhte LDL-Werte und der zugrundeliegende genetische LDL-Rezeptor-Defekt in keiner Wechselbeziehung. Der genetische Defekt, der zusammen mit einer Erbanlage für hohe Lp(a)-Werte einen Vitamin-C-Mangel hervorruft, erhöhte demnach das Risiko für eine vorzeitig auftretende Herz-Kreislauf-Erkrankung.

Ebenso wie genetische Defekte führen auch exogene Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zu einer Erschöpfung der Vitamin-C-Reserven im Körper. Der häufig beobachtete Zusammenhang zwischen einer fettreichen Ernährung oder Rauchen und der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann auch als Ergebnis eines Vitamin-C-Mangels gesehen werden, der auf die Zerstörung von Vitamin C während der Umwandlung von Fetten und der Entgiftung von Substanzen im Tabakrauch zurückgeht.

Bei unzureichender Vitamin-C-Zufuhr über Nahrungsergänzungsmittel verstärken sowohl die endogenen (genetischen) als auch exogenen Risikofaktoren den Vitamin-C-Mangel und beschleunigen die Entwicklung einer HKL-Erkrankung.

Vitamin-C-Mangel und die Gefäßwand

Die vollständige Erschöpfung der Vitamin-C-Reserven im Körper, wie sie z. B. bei Skorbut zu beobachten ist, verursacht ein instabiles Bindegewebe und den Austritt von Blut aus den Gefäßen. Hypoascorbämie, also die genetisch bedingte Unfähigkeit, Vitamin C zu synthetisieren gepaart mit einer zu geringen Aufnahme von Vitamin C in der Nahrung, führt zu einer Frühform dieser Bindegewebsschädigung.

Auch die Endothelzellen – die Trennschicht zwischen Blut und Gefäßwand – wird durch einen Vitamin-C-Mangel beeinflusst. Funktion und Struktur dieser Gefäßzellen werden durch diesen Mangel beeinträchtigt und es entstehen Mikroläsionen und kleinste Spalten zwischen den Zellen.

Diese Veränderungen führen zu einem Funktionsverlust des Endothels, zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Zellzwischenräume und folglich zu einem vermehrten Eindringen von Blutbestandteilen in die Gefäßwand. Das Bindegewebe der Gefäßwand wird ebenfalls beeinflusst. Kollagen und Elastin, die Hauptbestandteile des Bindegewebes, werden aus ihren Vorstufen Prokollagen und Proelastin durch Hydroxylierung zu funktionsfähigen Kollagenfibrillen geformt. Vitamin C als wichtiger Co-Faktor von Hydroxylierungs-Reaktionen ist für diesen Vorgang von entscheidender Bedeutung. Die Beeinträchtigung von Struktur und Funktion des Endothels gemeinsam mit der Schwächung des Bindegewebes sind bedingend daher die Entstehung atherosklerotischer Plaques.

Vitamin-C-Mangel und Gegenmaßnahmen auf Stoffwechsel-Ebene

Im Laufe der Evolution hat unser Körper Strategien entwickelt, um die Folgen eines langfristigen Vitamin-C-Mangels einzudämmen. Die schlimmste Folge eines Mangels an diesem Vitamin ist der Austritt von Blut aus den Gefäßen. Um diesen Blutverlust zu verhindern, geht Vitamin-C-Mangel mit einer Reihe von Stoffwechselreaktionen einher, die gefäßverengende und blutstillende Wirkungen haben. Es verwundert daher kaum, dass eine Unterversorgung mit Vitamin C praktisch alle Risikofaktoren für Atherosklerose und Thrombosen begünstigt.

Als eine erste Verteidigungsreaktion steigt die Thromboxan-Produktion an und die Prostazyklin²³- und Prostaglandin-E-Spiegel sinken. Daraufhin setzen Gefäßverengung und Blutstillung ein. Wir haben nachgewiesen, dass ein dauerhafter Mangel an Vitamin C die Fibrinogen- und Lp(a)-Plasmaspiegel erhöht. Angesichts einer sich entwickelnden Skorbutkrankheit und einem drohenden Blutverlust sind die Eigenschaften von Lp(a)²⁴ als Fibrinolyse-Hemmer und Reparaturfaktor als vorteilhaft einzustufen.

Wir wissen, dass Vitamin-C-Mangel und erhöhte Lp(a)-Spiegel nicht immer zusammenfallen. Das Lp(a)-Reparaturmolekül tritt erst relativ spät in einer langen Reihe von Akutphasen-Reaktionen und dem Erscheinen von „Risikofaktoren“ auf, die durch einen Vitamin-C-Mangel in Gang gesetzt werden. Lp(a) ist jedoch besonders wichtig, da es für die Einlagerung von Fetten in den Gefäßwänden verantwortlich ist.

Die therapeutischen Zusammenhänge sind offensichtlich: Eine Nahrungsergänzung mit Vitamin C erhöht die Prostazyklin-Spiegel und möglicherweise auch die sogenannten „Gefäßwand-Entspannungsfaktoren“ (Endothelial-Derived Relaxing Factor, EDRF). Dieser hochwirksame gefäßerweiternde Faktor ist mit Stickstoffmonoxid identisch. Vitamin C kann die aktive Form dieses Faktors erhalten, indem es dessen Oxidation zu Stickstoffdioxid unterbindet. Gleichzeitig verringert Vitamin C die Thromboxan-, Fibrinogen- und Lp(a)-Werte und trägt damit wesentlich zu einer Verringerung des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos bei.

Die Rolle von Lp(a) und Fibrinogen in der Gefäßwand

In den Hamburger Studien fanden wir heraus, dass Lp(a) sich hauptsächlich mit Fibrinogen/Fibrin in der Gefäßwand abgelagert. Dort bindet sich Lp(a) zudem an immobilisiertes Fibrinogen/Fibrin²⁶. Diese Beobachtung findet nun eine Erklärung: Bei chronischem Vitamin-C-Mangel und drohendem Verbluten durch Skorbut ist eine erhöhte Lp(a)- und Fibrinogen-Blutkonzentrationen, die Bindung von Lp(a) an Fibrinogen/Fibrin in der Gefäßwand sowie deren dortige Ablagerung geradezu notwendig. Die blutstillenden Eigenschaften von Lp(a) und Fibrinogen werden benötigt, um den letztendlich tödlichen Konsequenzen eines fortschreitenden Vitamin-C-Mangels entgegenzuwirken.

Lp(a) unterstützt die Eindämmung von Krankheiten und die Reparatur von Gewebe noch auf andere Weise. Der Gewebeabbau durch freie Radikale und durch das Enzym Plasmin sind entscheidende Faktoren für die Ausbreitung der meisten Krankheiten. Das Apo(a)-Protein besitzt die Funktion eines wirksamen Antioxidans durch eine große Anzahl von Disulfidbrücken in seiner Struktur. Außerdem kann Lp(a) aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Plasminogen den Plasmin-abhängigen Gewebeabbau hemmen.

Gleichzeitig stellt der Lipidgehalt des Lp(a)-Partikels das für die Zellreparatur benötigte Substrat bereit. Um seine Funktionen auszuüben, wird Lp(a) als intaktes Lipoprotein-Partikel in der Gefäßwand abgelagert, von der es auch als intaktes Molekül isoliert werden kann⁸. Die extrazelluläre

Anhäufung von Lp(a) in der Gefäßwand ist ein unabhängiger Mechanismus der Herz-Kreislauf-Erkrankung.

Dieses neue Verständnis über das Entstehen der Herz-Kreislauf-Erkrankung steht in unmittelbarem Widerspruch zu bisherigen Theorien wonach die Aufnahme von cholesterinreichen Lipoproteinen in die Arterienwand und deren Abbau durch Fresszellen (Makrophagen) in der Gefäßwand eine Voraussetzung für die Entstehung der Atherosklerose ist.

Eine neue Theorie der menschlichen Herz-Kreislauf-Erkrankung

Wir sind jetzt in der Lage, einen neuen Mechanismus zur Entstehung der Herz-Kreislauf-Erkrankung beim Menschen vorzustellen. Diese überwiegend degenerativ bedingte Erkrankung wird ursächlich durch einen chronischen Vitamin-C-Mangel verursacht. Die Ablagerung von Lp(a) und Fibrinogen im Bindegewebe der geschwächten Blutgefäßwand kann als ein Verteidigungsmechanismus gegen Schäden verstanden werden, die infolge dieses Mangels entstehen.

Durch eine chronische Unterversorgung an Vitamin C kann sich ein Krankheitsprozess entwickeln, der zur kontinuierlichen Anhäufung vor allem von Lp(a) und Fibrinogen in der Gefäßwand führt. Lp(a) und Fibrinogen/Fibrin werden somit zu charakteristischen Merkmalen der atherosklerotischen Plaques.

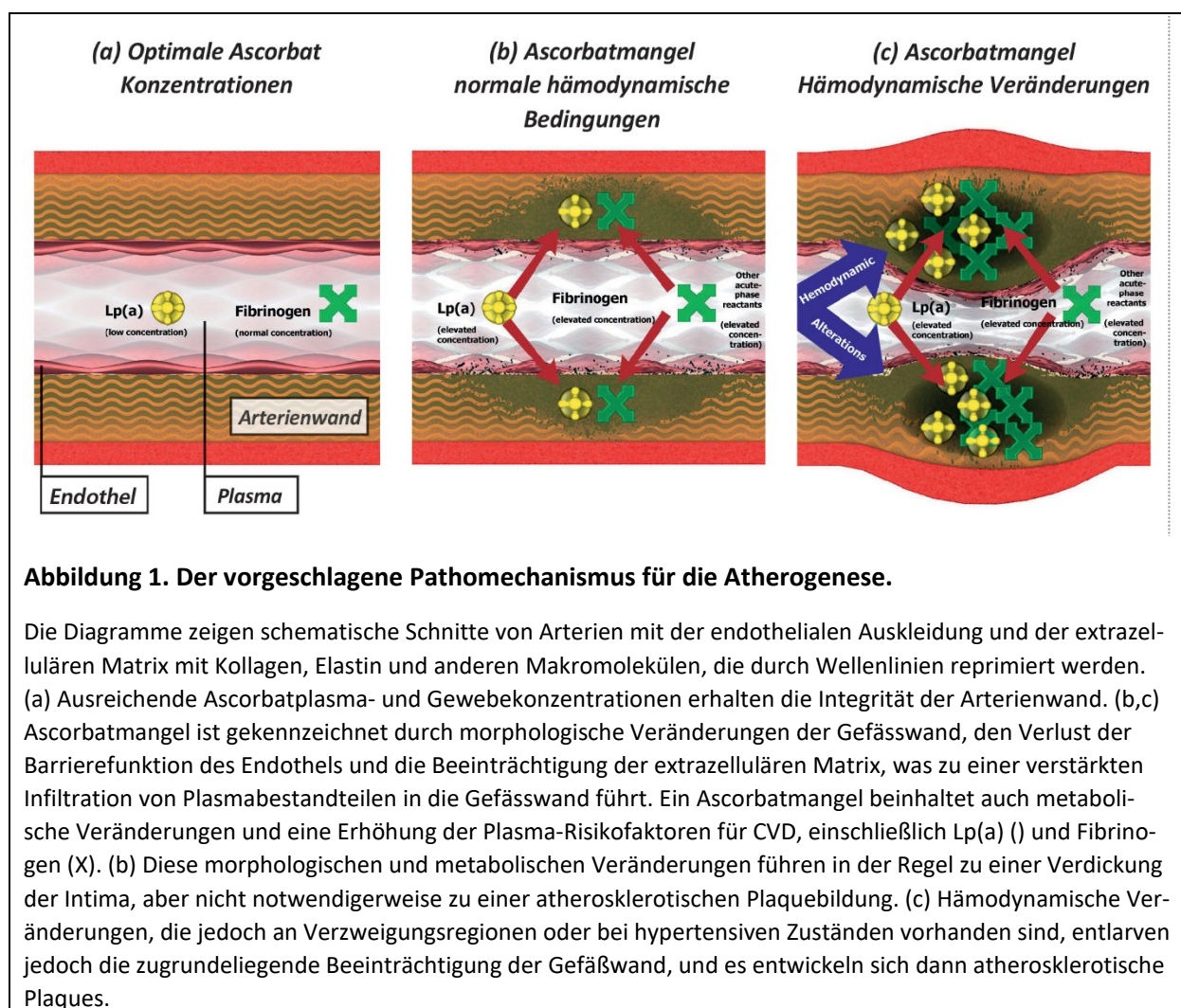


Abbildung 1. Der vorgeschlagene Pathomechanismus für die Atherogenese.

Die Diagramme zeigen schematische Schnitte von Arterien mit der endothelialen Auskleidung und der extrazellulären Matrix mit Kollagen, Elastin und anderen Makromolekülen, die durch Wellenlinien repräsentiert werden. (a) Ausreichende Ascorbatplasma- und Gewebekonzentrationen erhalten die Integrität der Arterienwand. (b,c) Ascorbatmangel ist gekennzeichnet durch morphologische Veränderungen der Gefäßwand, den Verlust der Barrierefunktion des Endothels und die Beeinträchtigung der extrazellulären Matrix, was zu einer verstärkten Infiltration von Plasmabestandteilen in die Gefäßwand führt. Ein Ascorbatmangel beinhaltet auch metabolische Veränderungen und eine Erhöhung der Plasma-Risikofaktoren für CVD, einschließlich Lp(a) (I) und Fibrinogen (X). (b) Diese morphologischen und metabolischen Veränderungen führen in der Regel zu einer Verdickung der Intima, aber nicht notwendigerweise zu einer atherosklerotischen Plaquebildung. (c) Hämodynamische Veränderungen, die jedoch an Verzweigungsregionen oder bei hypertensiven Zuständen vorhanden sind, entlarven jedoch die zugrundeliegende Beeinträchtigung der Gefäßwand, und es entwickeln sich dann atherosklerotische Plaques.

Die mit einem Vitamin-C-Mangel einhergehende Schwächung der Gefäßwand und der Verlust der Endothel-Barriere bewirkt, dass vermehrt Blutbestandteile, einschließlich der oben genannten Risikofaktoren, in die Gefäßwand eindringen und allmählich zu deren Verdickung führen. Dies bedingt jedoch nicht zwangsläufig die Entstehung von umschriebenen Ablagerungen. Diese atherosklerotischen Plaques treten vor allem auf, wenn veränderte Blutströmungen in den Gefäßen die zugrundeliegende Schädigung der Gefäßwand durch Vitamin-C-Mangel offenbaren.

Anhand dieses neuen Verständnisses können wir nun erklären, warum Menschen eine Atherosklerose vor allem in denjenigen Abschnitten des Blutgefäßsystems entwickeln, die dem stärksten Druck und größten Turbulenzen des Blutstroms (hämodynamischer Stress) ausgesetzt sind – also die Gefäßabschnitte im Bereich der Koronar-, Hals- und Gehirnarterien. Auf Grund dieses neuen Verständnisses ist sofort einsehbar, weshalb die primären Erscheinungsformen der Herz-Kreislauf-Erkrankung ein Herzinfarkt und Schlaganfall sind.

Auch das erhöhte Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Zusammenhang mit Bluthochdruck erklärt sich nun logischerweise aus der zugrundeliegenden Schwächung der Gefäßwand, die durch einen erhöhten arteriellen Druck zu Tage tritt.

Fast alle bisherigen Modelle der Atherosklerose-Entstehung werde durch dieses neue Verständnis in Frage gestellt. So ist es unwahrscheinlich, dass atherosklerotische Plaques sich deshalb entwickeln, weil Lp(a) sich an den Plasminogen-Rezeptor der Endothelzellen heftet. Diese Rezeptoren sind im gesamten Gefäßsystem zu finden, sodass dieser hypothetische Krankheitsmechanismus zu einem vermehrten Auftreten von Durchblutungsstörungen entlang des gesamten Blutgefäßsystems führen muss und damit vor allem mit einer Durchblutungsstörung der Gliedmaßen (periphere Verschlusskrankheit) und zu Venenthrombosen führen würde. Diese ist nicht der Fall.

Periphere Formen der Arteriosklerose

Dieses neue Verständnis ermöglicht uns nun auch ein weiteres, bislang ungeklärtes Phänomen der Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erklären: den Unterschied zwischen der Entwicklung von atherosklerotischen Plaques im herznahen Bereich auf der einen Seite und die Entwicklung der generalisierten Form dieser Krankheit, die unter anderem zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) führt.

Herzinfarkt und Schlaganfall sind mit Abstand die häufigsten Formen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Bei den Patienten, die von einer Herzkranzgefäßerkrankung (koronarer Herzkrankheit) oder einer Erkrankung der gehirnversorgenden Arterien (zerebrovaskulären Krankheit) betroffenen sind die atherosklerotischen Plaques in der Regel auf einen umschriebenen Abschnitt des Blutgefäßsystems begrenzt. Eine Modell, das die Entstehung der Herz-Kreislauf-Erkrankung durch einen erhöhten Blutspiegel an Cholesterin postuliert, kann diese Phänomene nicht erklären. Die Konzentration dieser Risikofaktoren sind natürlich im ganzen Körper dieselben und müssten zwangsläufig zu einer Entwicklung der Atherosklerose entlang des gesamten Gefäßsystems führen – also zu einer generalisierten Form der Atherosklerose – ja sogar zu einer Verkalkung des Venen-Systems. Dies ist nicht der Fall.

Im Gegensatz zu dieser lokalisierten Form der Atherosklerose, die die Ursache für Herzinfarkt und Schlaganfall ist, spielen diese Risikofaktoren bei der in Ausnahmefällen auftretenden generalisierten Arteriosklerose eine weitaus größere Rolle. In diesem Fall üben die im Blut zirkulierenden Risikofaktoren tatsächlich eine direkt schädigende Wirkung auf die Blutgefäßwand aus. Dies führt zu Schädigung der Endothelzellschicht insbesondere in den kleinen Arterien und Kapillaren, wo die Kontaktzeit zwischen den Risikofaktoren des Blutes und der Gefäßwand vergleichsweise lang und intensiv ist.

Triglycerid-reiche Lipoproteine z.B. haben wegen ihrer besonderen Anfälligkeit für oxidative Schäden durch sogenannte „Freie Radikale“ eine solch unmittelbar schädigende Wirkung auf die peripheren Blutgefäßwände.

Dieses neue Verständnis kann daher die periphere Gefäßerkrankung erklären, die regelmäßig als Folge der Fettstoffwechselstörung Typ III auftritt, bei der Triglycerid-reiche Lipoproteine vermehrt im Blut als Very-Low-Density Lipoproteine (VLDL) und Intermediate-Density-Lipoproteine (IDL) auftreten. Bei dieser Krankheit tritt neben der oben beschriebenen *extrazellulären* Ablagerung von Lp(a) in der Gefäßwand auch vermehrt die Aufnahme oxidiertes Lipoproteine durch Fresszellen auf. Dieser Zusammenhang erklärt auch, warum in den Gefäßwänden von Patienten mit derartigen Stoffwechselstörungen sehr viel häufiger sogenannte Schaumzellen – fettbeladene Fresszellen – anzufinden sind.

Ein ähnlicher Mechanismus ist auch für die Entwicklung der peripheren Gefäßkrankheit bei Rauchern (z.B. „Raucherbein“) verantwortlich. Die im Zigarettenrauch enthaltenen freie Sauerstoff-Radikale schädigen das Endothel direkt oder indirekt über die Oxidation von Lipoproteinen. Vitamin C, das stärkste Antioxidans im menschlichen Körper, ist natürlich auch in der Lage, diesen Krankheitsprozess positiv zu beeinflussen.

Generell gehen vererbte Stoffwechselstörungen, die mit einer erhöhten Konzentration von kardiovaskulären Risikofaktoren im Blut einhergehen, gehen häufig mit einer peripheren Gefäßkrankheit einher. Ein Beispiel hierfür ist die Homocystinurie eine angeborene Stoffwechselstörung des Aminosäurestoffwechsels, die zu einer Anhäufung von Homocystein führt.

Besonders interessant ist die Entstehung der peripheren Gefäßkrankheit bei Diabetes mellitus. Glucose- und Vitamin-C-Moleküle sind in ihrer Struktur ähnlich und werden über dieselben Transportwege ins Innere der Zellen geschleust. Ist, wie im Falle der Diabetes-Krankheit, die Konzentration von Glucose im Blut dauerhaft erhöht, wird eine optimale Aufnahme von Vitamin C-Moleküle in die Zelle behindert, was zwangsläufig zu einem Vitamin-C-Mangel in der Gefäßwand und zu deren Funktionsstörung führt. Eine Nahrungsergänzung mit Vitamin C sollte daher zu einer wirksamen Verhinderung der mit Diabetes einhergehenden Gefäßschädigungen (diabetische Angiopathie) beitragen.

Die unterschiedlichen Krankheitsmechanismen, die einerseits zu herznahen Kreislauf-Erkrankungen an Prädispositionsstellen (koronare und zerebrovaskuläre Gefäßkrankheit) führen und andererseits zur peripheren Gefäßkrankheit, sind häufig miteinander verknüpft. Dennoch kann sich ihre hier beschriebene Unterscheidung für zukünftige Therapieansätze als hilfreich erweisen. Unabhängig von den verschiedenen beteiligten Pathomechanismen ist Vitamin-C-Mangel ein gemeinsamer Nenner der menschlichen Herz-Kreislauf-Erkrankung.

Vorbeugende und therapeutische Überlegungen

Die hier vorgestellte Theorie impliziert vorbeugende und therapeutische Strategien für HKL-Patienten oder Personen mit einem erhöhten Risiko für diese Erkrankung.

Vorbeugung. Vitamin C, ein starkes Antioxidans und wichtiger Co-Faktor von Hydroxylierungsreaktionen, hat sich bei der Erreichung kritischer prophylaktischer Ziele als äußerst wirksam erwiesen. Sein Wirkpotential umfasst folgende Eigenschaften: Senkung der Plasma-Lp(a)-Spiegel, Verhinderung von Lp(a)-Ablagerungen in der Gefäßwand, Senkung erhöhter LDL-Spiegel,²⁸ und Erhöhung von HDL-Spiegeln,²⁹ Schutz vor oxidativen Schäden durch Neutralisierung freier Sauerstoff-Radikale und durch Regeneration von Tocopherol, Schutz der Lipoproteinen vor Oxidation³⁰ sowie vor allem die Erhaltung

der Integrität der Gefäßwand und Verhinderung der Bildung von atherosklerotischen Plaques¹⁶. Darüber hinaus erreicht Vitamin C alle diese therapeutischen Ziele gleichzeitig. Es ist kaum vorstellbar, dass irgendein Pharmapräparat das hervorragende Wirkpotential dieses bewährten Naturstoffs übertreffen kann.

Es überrascht daher nicht, dass im Tierreich – wo die körpereigene Vitamin-C-Produktion die Regel ist – Atherosklerose und Gefäßerkrankungen weitgehend unbekannt ist, wohingegen jedes Jahr Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen sterben, weil sie Vitamin C nicht in ihrem Körper produzieren können und fast immer zu wenig davon in der Nahrung aufnehmen.

Therapie.

Vitamin C ist nicht nur in der Lage, die Bildung atherosklerotischen Ablagerungen zu verhindern, sondern auch bereits vorhandener Plaques abzubauen.

Es wurde vielfach nachgewiesen, dass Vitamin C die HDL-Spiegel erhöht und so die Aufnahme extrazellulärer und intrazellulärer Lipide der Gefäßwand sowie deren Rücktransport (Reverse Cholesterol Transport) zur Leber als zentrales Stoffwechselorgan fördert.

Auf Grund unserer Forschungsergebnisse, dass die Bildung atherosklerotischer Plaques mit der Ablagerung von Lp(a) einhergeht, resultiert ein wichtiges neues Ziel der therapeutischen Forschung: die Freisetzung von Lp(a) oder seinen Fettbestandteilen aus der Arterienwand.

Vitamin C kann dabei auf zwei Weisen hilfreich sein: Es kann a) die LDL-Komponente des Lp(a)-Moleküls von dem im Bindegewebe der Gefäßwand gebundenen Apo(a) entkoppeln, was den Outflow von Lipoproteinen aus der Gefäßwand erhöht und b) kann Vitamin C die Lysin-Aminosäuren (Lysyl-Reste) der Bindegewebsmoleküle der Gefäßwand durch Hydroxylierung in Hydroxyllysyl-Reste umwandeln, was eine verringerte Bindungsaffinität des Lp(a)-Moleküls an Komponenten der Gefäßwand zur Folge hat.

Die Abkopplung des Lp(a) von Fibrinogen/Fibrin in der Gefäßwand kann durch die Gabe niedriger Dosen zur Vorbeugung oder höherer therapeutische Dosen von einem oder mehreren Inhibitoren (Blockern) erreicht werden, die mit der Lysyl-Haptengruppe kompetieren. Hierzu gehörten neben der natürlichen Aminosäure Lysin, die Epsilon-Aminocapronsäure (EACA), die Para-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA), die Trans-4-(Aminomethyl)cyclohexan-1-carbonsäure (Tranexamsäure) und andere.

Patienten mit einer fortgeschrittenen Form der Herz-Kreislauf-Erkrankung könnten therapeutische Mengen dieser Hemmstoffe in Kombination mit Vitamin C und in Verbindung mit konventionellen Therapien verschrieben werden, sobald die klinische Wirksamkeit dieser Präparate nachgewiesen ist.

Das mögliche Argument, dass diese Substanzen Gerinnungen auslösen könnten, kann an dieser Stelle entkräftet werden. Sie wurden in Langzeitstudien hinsichtlich unterschiedlicher Symptome untersucht, ohne dass dabei schädliche Nebenwirkungen aufgetreten sind. Trotzdem haben wir bisher keinen Hinweis auf eine Anwendung dieser Substanzen im Rahmen einer pharmakologischen Behandlung gefunden. Die Kombination dieser Hemmstoffe mit Vitamin C könnte vielversprechend sein, da Vitamin C die Ablagerung von Lp(a) in der Gefäßwand überflüssig macht und die Hemmstoffe bereits abgelagerte Lp(a)-Partikel freisetzen. Darüber hinaus verfügt Vitamin C über gerinnungshemmende und Fibrinolyse-fördernde Eigenschaften.

Man könnte argumentieren, dass diese Substanzklasse, die im Allgemeinen zur Fibrinolysehemmung eingesetzt wird, Gerinnungskomplikationen hervorrufen könnte. Diese Substanzen sind jedoch Protease-Inhibitoren und hemmen sowohl die Aktivierung der Fibrinolyse als auch die Aktivierung der Gerinnung (31). Diese Substanzen wurden in klinischen Langzeitstudien bei verschiedenen Indikationen eingesetzt, ohne dass es dabei zu schwereren Nebenwirkungen gekommen ist.

Wir haben jedoch keine frühere Empfehlung für den Einsatz dieser Substanzen in der pharmakologischen Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gefunden. Die Kombination dieser Substanzen mit Vitamin C kann als ideal angesehen werden, da dieses Vitamin die Notwendigkeit einer weiteren Lp(a)-Ablagerung in der Gefäßwand vorbeugt und gleichzeitig die Inhibitoren die Freisetzung von bereits abgelagertem Lp(a) verstärken können. Darüber hinaus ist bekannt, dass Vitamin C eine gerinnungshemmende (32) und fibrinolytische Eigenschaft hat.

Schlussbetrachtung

Das hier vorgestellte neue Verständnis zur Entstehung der Herz-Kreislauf-Erkrankung gibt zum ersten Mal eine schlüssige Antwort auf die ungeklärten Fragen dieser weitverbreiteten Krankheit. Es kann die Fragen beantworten, die durch die derzeit verfügbaren Hypothesen über die Entwicklung der Herz-Kreislauf-Erkrankung noch ungeklärt sind (1,2,3). Vitamin-C-Mangel ist sowohl eine entscheidende Voraussetzung als auch der gemeinsame Nenner bei der Entstehung von Gefäßkrankheiten. Mit seltenen Ausnahmen ist die CVD eine degenerative Erkrankung. Ihr führender Risikofaktor ist die vor allem durch chronischen Vitamin-C-Mangel bedingte Instabilität der Blutgefäßwand und nicht irgendwelche Risikofaktoren, die im Blut zirkulieren und ihr primärer Pathomechanismus ist die Ablagerung von Lp(a) und Fibrinogen/Fibrin in der Gefäßwand.

Wir können nun erklären, warum der stärkste Abwärtstrend der Herz-Kreislauf-Sterblichkeit von allen Industrieländern gerade in den USA auftrat, dem Land mit dem höchsten Pro-Kopf Verbrauch an Vitamin-C. Darüber hinaus verstehen wir jetzt, warum diese beiden Entwicklungen genau parallel zueinander verliefen, die Zunahmen des Vitamin-C-Konsums der Bevölkerung und die Abnahme der Sterblichkeitsrate durch Herzinfarkt und Schlaganfall. Auf der Grundlage des vorgestellten wissenschaftlichen Konzepts in dieser Publikation ist es nun möglich, einen ähnlichen Erfolg auch in anderen Ländern zu erzielen.

Literaturhinweise

1. Rath M & Pauling L (1990): Proceedings of the National Academy of Sciences USA 87, 6204-6207.
2. Brown MS & Goldstein JL (1984): Scientific American 251, 58-66.
3. Ross R (1986): New England Journal of Medicine 314, 488-500.
4. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, & Witztum JL (1989): New England Journal of Medicine 320, 915-924.
5. Berg K (1963): Acta Pathologica 59, 369-382.
6. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM & Lawn RM (1987): Nature 300, 132-137.
7. Brown MS & Goldstein JL (1987): Nature (London) 330, 113-114.
8. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ & Beisiegel U (1989): Arteriosclerosis 9, 579-592.
9. Niendorf A, Rath M, Wolf K, Peters S, Arps H, Beisiegel U & Dietel M (1990): Virchows Archiv. A. Pathol. Anat. 417, 105-111.
10. Beisiegel U, Niendorf A, Wolf K, Reblin T & Rath M (1990): European Heart Journal 11, Suppl. E., 174-183.
11. Seed BM, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E & Utermann G (1990): New England Journal of Medicine 322, 1494-1499.
12. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA & Gotto AM Jr. (1986): Circulation 74, 758-765.
13. Zenker G, Koltringer P, Bone G, Kiederhorn K, Pfeiffer K & Jurgens G (1986): Stroke 17, 942-945.
14. Hoff HF & Gaubatz JW (1982): Atherosclerosis 42: 273-297.
15. Gavish D & Breslow JL (1991): Lancet 337, 203-204.
16. Rath M & Pauling L (1990): Proceedings of the National Academy of Sciences USA 87, 9388-9390.
17. Carlson LA, Hamsten A & Asplund A (1989): Journal of Internal Medicine 226, 271-276.
18. Pauling L (1968): Science 160, 265-271.
19. Aulinskas TH, Van der Westerhuyzen DR & Coetzee GA (1983): Atherosclerosis 47, 159-171.
20. Harwood HJ Jr, Greene YJ & Stacpoole PW (1986): Journal of Biological Chemistry 261, 7127-7135.
21. Frei B, England L & Ames BN (1989): Proceedings of the National Academy of Sciences USA 86, 6377-6381.
22. Ginter E (1973): Science 179, 702-704.
23. Beetens J, Coene M-C, Verheyen A, Zonnekyn L & Herman AG (1986): Prostaglandins 32, 335-352.
24. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM & Scanu AM (1990): Arteriosclerosis 10, 240-245.
25. Harpel PC, Gordon BR & Parker TS (1989): Proceedings of the National Academy of Sciences USA 86, 3847-3851.
26. Smith EB & Cochran S (1990): Atherosclerosis 84, 173-181.
27. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM & Plow EF (1989): Nature 339, 301-303.
28. Ginter E (1979): Wld. Rev. Nutr. Diet. 33, 104-141.
29. Bates CJ, Mandal AR, Cole TJ (1977): Lancet 3, 611.
30. Jialal I, Vega GL & Grundy SM (1990): Atherosclerosis 82, 185-191.
31. Aoki N, Naito K & Yoshida N (1978): Blood 1, 1-12.
32. Bordia A & Verma SD (1985): Clinical Cardiology 8, 552-554.
33. Paterson JC (1941): Canadian Medical Association Journal 44, 114-120.
34. Willis GC, Light AW & Gow WQS (1954): Canadian Medical Association Journal 71, 562-568.