

Monika Pirlet-Gottwald  
Albrecht Falkenbach  
(Hrsg.)

**Die Erhaltung  
von Leben und Gesundheit**

*Was hält uns gesund?  
Was lässt uns wieder gesund werden?*

*Auf der Suche nach einer  
Gesundheitswissenschaft*

ISSN 1435-6309 (2003)

Verlag Dr. Kovač

## Primärprävention der Arteriosklerose Ansichten eines Kardiologen.

*Thomas Wendt*

- Schlüsselwörter:** Arteriosklerose, Eiweißspeicher, Basalmembran, Prävention, Herzinfarkt  
arteriosclerosis, protein storage, basement membrane, prevention, myocardial infarction

### Einleitung

Die Arteriosklerose stellt für den einzelnen Menschen ein globales arterielles Risiko dar (*Dembowski 1999*). Wie die Aufschlüsselung der typischen Population einer großen Sekundärpräventionsstudie (CAPRIE steering committee 1996) zeigt, manifestiert sie sich zu etwa je einem Viertel ausschließlich als koronare Herzkrankheit, als ischämischer Schlaganfall oder als periphere arterielle Verschlusskrankheit. Das restliche Viertel dieses Kollektivs wies sogar zwei oder drei dieser Manifestationen auf.

Die tödlichen Komplikationen dieser Manifestationen sind in Deutschland für rund die Hälfte der Todesfälle verantwortlich (Statistisches Bundesamt 1999).

Aber nicht nur in Deutschland stehen die Herz-/Kreislaufkrankungen an der Spitze der Todesursachenstatistik, sondern auch weltweit (*Murray und Lopez 1997*), wodurch die Bezeichnung globales arterielles Risiko eine zusätzliche Bedeutung erlangt: Nach dieser Untersuchung der WHO sind selbst unter Einbeziehung aller Entwicklungsländer - die koronare Herz-

krankheit und der Schlaganfall die Killer Nr. 1 und 2. Und dies nicht nur in den neunziger Jahren, sondern auch in näherer Zukunft.

Wir können die arteriosklerotischen Ablagerungen zwar dilatieren, stenten, hobeln, fräsen, lasern, aufbohren oder bestrahlen. Und wir können sie mit Bypässen überbrücken, was in letzter Zeit sogar mit dem Operationsroboter möglich ist. Den Killer Nr. 1, den Herzinfarkt, und hier vor allem der vorzeitigen Infarkt, haben wir dennoch nicht zurückdrängen können. Und dies, obwohl die Anzahl der Ballondilatationen und Bypassoperationen in den letzten Jahren erheblich zugenommen hat (*Bruckenberg 1997*).

Der Grund dafür liegt ganz einfach in dem Umstand, daß diese revaskularisierenden Techniken - so wichtig und unverzichtbar sie auch sind - lediglich symptomatisch wirken können und zudem nur bei Ablagerungen in Gefäßen bis zum einem Innendurchmesser von 1 mm in Betracht kommen.

Vordringliches Ziel muß es daher sein, das Problem kausal anzugehen, d.h. mit einer wirksamen Primärprävention das vorzeitige Entstehen der Arteriosklerose zu verhindern. Dies setzt aber voraus, daß die Pathophysiologie der Arteriosklerose in ihren Einzelheiten verstanden worden ist. Hier hat sich im letzten Jahrzehnt ein wahrer Paradigmenwechsel vollzogen:

### **Pathophysiologische Konzepte der Arteriosklerose**

So wurde die Arteriosklerose bis etwa 1990 als überwiegend passiver, degenerativer Prozeß der Verkalkung, Ulzeration, Ausbildung arterieller Thromben etc. betrachtet (*Bauriedel 1998*), der die Makrozirkulation beeinträchtigt. In den letzten Jahren sind jedoch vielfältige immunhistologische und experimentelle Daten zusammengetragen worden, welche die Pathophysiologie der Arteriosklerose in einem anderen Licht erscheinen lassen und das Endothel und damit die Mikrozirkulation in das Zentrum des Interesses gerückt haben. So wird die Arteriosklerose heute als aktiver und entzündlicher (*Ross 1999, Hoffmeister 1998*) z.T. sogar als infektiöser

(Kähler 1999) Prozess interpretiert. Pathophysiologische Stichworte sind beispielsweise die dynamische Stenose (Weissberg 1999), der instabile Plaque (Fishbein 1996, Hoffmeister 1998), die endotheliale Dysfunktion (Pepine 1998, Schächinger 2000) und der oxydative Streß (Mügge 1997). Hierauf soll im folgenden nicht näher eingegangen werden.

Vielmehr soll der Blick noch einen Schritt weiter in Richtung subendothelialer und interstitieller Raum gelenkt werden: Denn das eigentliche Ziel des Nährstoffanflutens und Ausgangspunkt des Schlackenabtransportes ist der Raum hinter der Gefäßwand, das interstitielle Bindegewebe mit den darin eingebetteten Zellen.

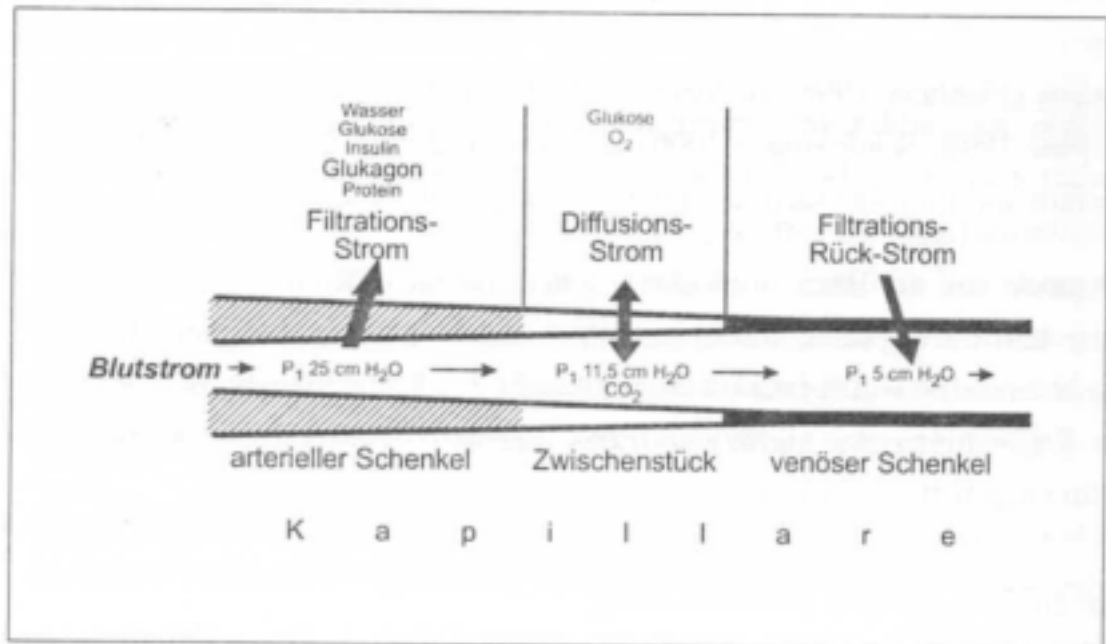
### **Durchblutung und Durchsaftung**

Die Zirkulation durch die Gefäße dient lediglich dazu, das Blut mit seinen sauerstofftragenden Erythrozyten, seinem Wasser und den darin gelösten Nährstoffen in die Kapillaren zu befördern, was unter dem Begriff der Durchblutung zusammengefaßt wird. Es nützt den Zellen jedoch nichts, wenn das Blut die Kapillaren lediglich durchströmt. Vielmehr müssen die Nährstoffe das geschlossene Röhrensystem des Blutkreislaufs verlassen und die Kapillarwand durchwandern, wofür der Autor in Abgrenzung zur Durchblutung den Begriff der „Durchsaftung“ geprägt hat, da die markantesten Blutbestandteile, die Erythrozyten, die Kapillarwand nicht passieren, sondern lediglich der „Saft“ (Wendt und Wendt 1990).

Zunächst sollen daher die physiologischen Gesetze, die bei der Passage durch die Kapillarwand eine Rolle spielen, betrachtet werden (**Abb. 1**):

Die Kapillare läßt sich in einen arteriellen Schenkel, ein Zwischenstück sowie in einen venösen Schenkel unterteilen. Auf dieser Strecke nimmt der Blutdruck kontinuierlich ab, am Eingang der Kapillare beträgt der im Inne-

Abbildung 1: Filtration und Diffusion in der Kapillare



ren wirksame hydrostatische Druck etwa 25 cm Wassersäule, am Ausgang nur noch 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$ . Diesem auswärts gerichteten Druck stehen auf der gesamten Länge der Kapillare zwei konstante, entgegengesetzte Kräfte gegenüber: der wasserbindende, onkotische Druck der Bluteiweißkörper von 10 bis 12 cm  $\text{H}_2\text{O}$  sowie der hydrostatische Gewebedruck, der nur wenig ins Gewicht fällt.

Da im arteriellen Schenkel der hydrostatische Kapillardruck mehr als doppelt so hoch wie der onkotische Druck ist, strömen das Wasser und die darin gelösten Moleküle wie Glukose, Insulin, Proteine usw. in diesem Kapillarsegment im auswärts gerichteten Filtrationsstrom in das Gewebe. Im Kapillarzweischenstück sind dagegen hydrostatischer und onkotischer Druck des Blutes gleich. Die beiden entgegengesetzt gerichteten Kräfte heben sich auf, es findet keine Filtration mehr statt, sondern lediglich eine Diffusion entlang der jeweiligen Konzentrationsgradienten: Sauerstoff und Glukose diffundieren vom Blut ins Gewebe,  $\text{CO}_2$  vom Gewebe ins Blut. Im venösen Schenkel übersteigt der onkotische den hydrostatischen Druck, so

daß sich ein einwärts gerichteter Filtrationsrückstrom ausbildet, mit dem Gewebewasser zurück ins Kapillarlumen strömt.

Daraus folgt, daß die Gewebedurchsättigung vor allem proportional der Stärke der sie treibenden Kräfte und umgekehrt proportional zu dem Widerstand ist, den die Kapillarwand dem Saftstrom entgegensetzt. Bezüglich weiterer Einzelheiten sei auf die weiterführende Literatur verwiesen (*Wendt 1984, Wendt und Wendt 1990*). Als nächstes soll die Anatomie und Funktion der Kapillarwand untersucht werden:

### **Physiologie der normalen Kapillarwand**

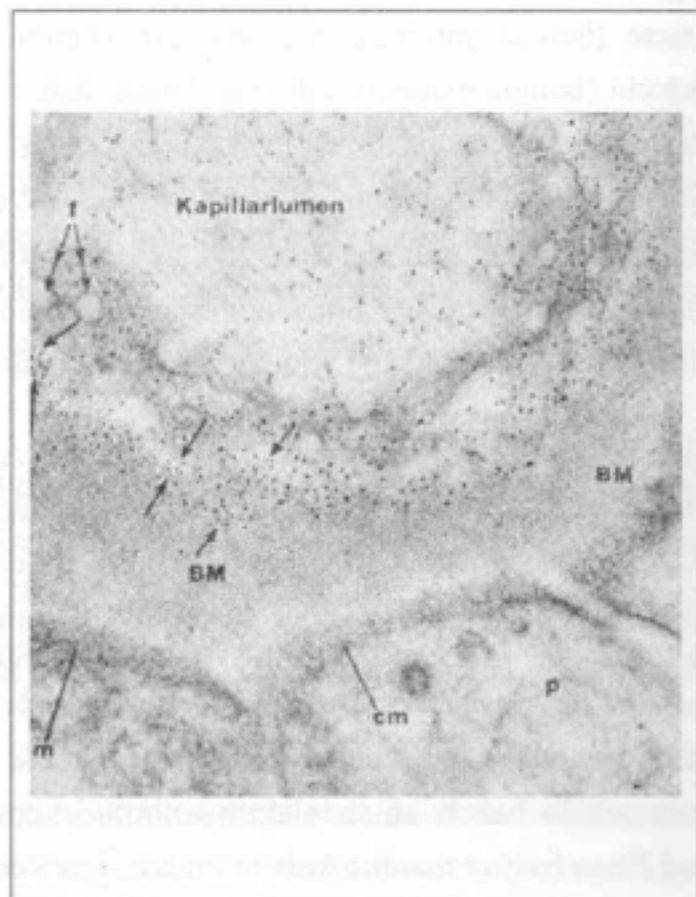
Die Kapillarwand besteht zum einen aus Endothelzellen, welche Lücken, sog. Fenster (*fenestrae*), bilden. Darunter liegt die Basalmembran, die eine innere (*lamina interna*), eine mittlere (*lamina densa*) und eine äußere Schicht (*lamina externa*) aufweist. Direkt dahinter beginnt der interstitielle Raum. Gewebeseitig liegen interstitielle Zellen mit ihren Füßchen (*Podozyten*) der Basalmembran an (**Abb. 4** links). Wegen der Lücken zwischen den Endothelzellen einerseits und zwischen den Podozyten andererseits bildet das Geflecht der Basalmembran, mechanisch betrachtet, das Haupthindernis bei der Passage von Nährstoffen durch die Kapillarwand.

Eine normale Basalmembran ist bis zu 1000 Å dick und besteht biochemisch betrachtet aus mehreren Lagen von Kollagen- und Mukopolysaccharidfäden. Diese Fäden bilden Poren, durch welche die Nährstoffe hindurch treten können/müssen. Diese Poren wiederum haben einen minimalen Durchmesser von etwa 80 Å, wie das folgende Experiment belegt:

Einer gesunden Ratte wurden Ferritinmoleküle intravenös injiziert. Ferritinmoleküle haben einen elektronenmikroskopisch sichtbaren Eisenkern und einen (unsichtbaren) Außendurchmesser von etwa 100 Å. Eine Stunde nach Ferritinapplikation wurde das Tier sakrifiziert und das elektronenmik-

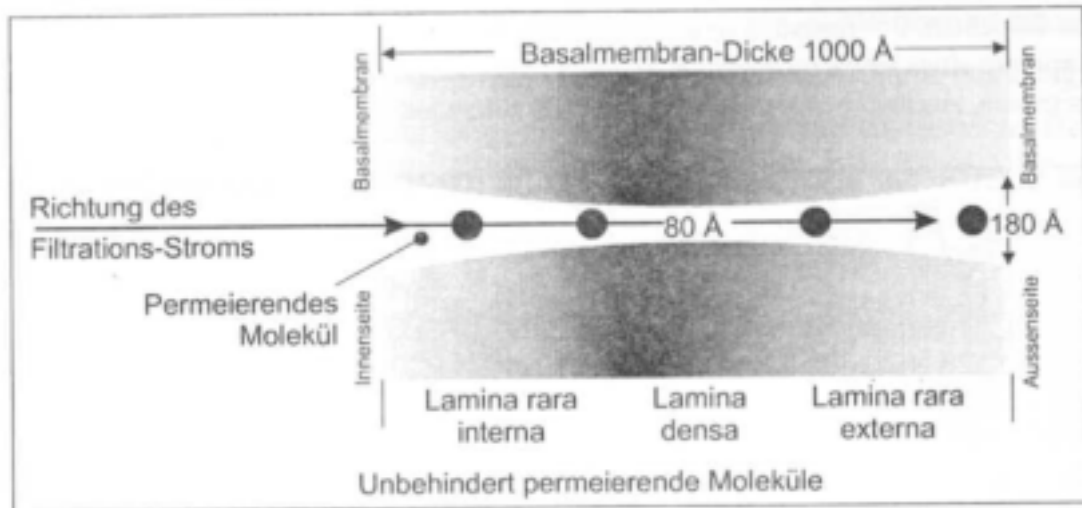
roskopische Präparat der **Abb. 2** angefertigt (Farquhar 1964). Es zeigt den Querschnitt durch eine Muskelkapillare.

Die Eisenkerne der Ferritinmoleküle sind als kleine schwarze Punkte sowohl im Kapillarlumen als auch in der inneren Schicht der Basalmembran deutlich zu erkennen. In die lamina densa oder die lamina externa sind sie jedoch nicht vorgedrungen, was auch zu einem späteren Zeitpunkt nicht erfolgt wäre. Das heißt, daß die Ferritinmoleküle zwar in die lumenseitigen Öffnungen der Basalmembranporen eingetreten sind, aber vor der Mitte, der lamina densa, steckengeblieben sind. Aus dem Durchmesser der Ferritinmoleküle und deren Position läßt sich somit auf die Form und den Durchmesser der Poren schließen, was **Abb. 3** verdeutlichen soll.



**Abbildung 2:** Kapillare einer Ratte, der 1 Stunde zuvor Ferritin intravenös injiziert wurde (Farquhar et al, 1964). Die Pfeile zielen auf die Ferritinmoleküle. BM = Basalmembran, cm = Zellmembran der interstitiellen Zellen.

Abbildung 3: Schematische Darstellung einer Pore in der Basalmembran



Eine normale Basalmembran können somit nur Moleküle passieren, die kleiner als  $80 \text{ \AA}$  sind. Das sind beispielsweise Wasser, Sauerstoff, Glukose, einzelne Hormone, freie Fettsäuren und Aminosäuren. Die größeren Moleküle wie Gerinnungsfaktoren, Albumin, Globuline und Immunglobuline können zwar durch die Endothelzelllücken schlüpfen, bleiben aber auf der Innenseite der Basalmembran liegen. Entsprechendes gilt für gewebeseitige Stoffwechselschlacken, die größer als  $80 \text{ \AA}$  sind. Sie können nur durch den Lymphstrom zurück ins Blut gelangen.

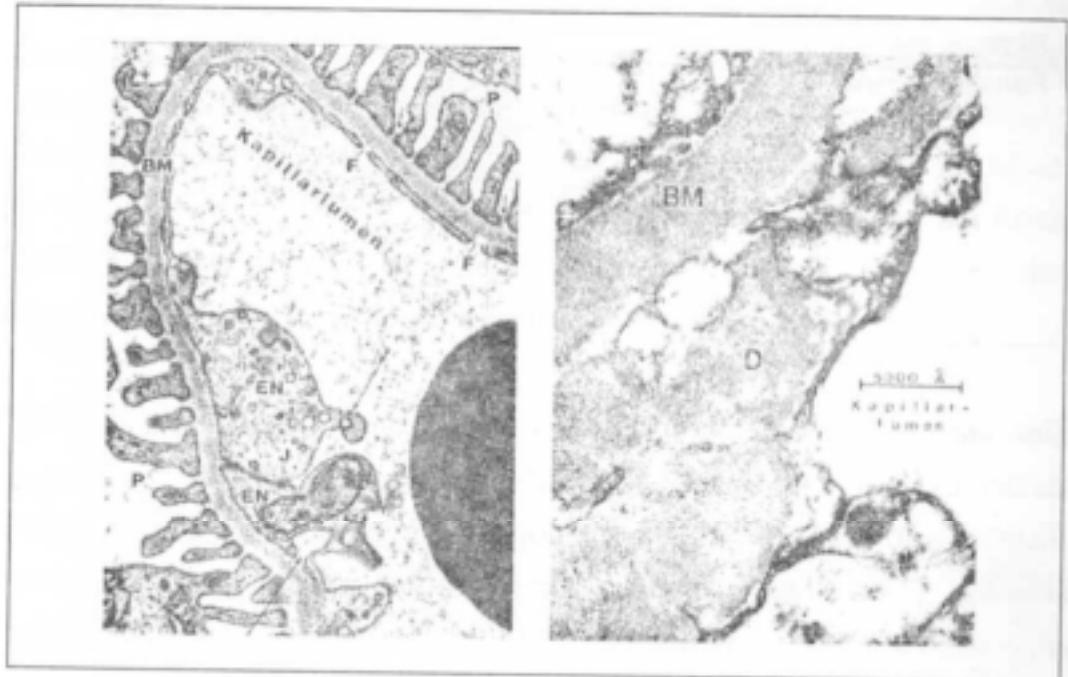
### Pathophysiologie der Kapillarwand

Den elektronenmikroskopischen Schnitt durch die Kapillarwand eines Diabetikers zeigt **Abb. 4** rechts. Man erkennt die auf das fünffache verdickte Basalmembran, die zudem in ihrem gesamten Durchmesser die Dichte der lamina densa angenommen hat sowie zusätzliche, amorphe Ablagerungen subendothelial.

Nach dem oben Gesagten muß die Verdickung und Verdichtung der Basalmembran jedoch Folgen für die Filtration und Diffusion der Nährstoffe



**Abbildung 4:** Links: Querschnitt durch die Kapillare eines Gesunden. Der schwarze Kreis ist ein Erythrozyt. Die Basalmembran zeigt den dreischichtigen Aufbau in eine innere, dichtere Schicht sowie die beidseits angrenzenden, lichter Schichten. F = fenestrae in der Endothelzellschicht. Rechts: Schnitt durch die Kapillare eines Erwachsenenendobetikers. Verdickte und verdichtete Basalmembran, zusätzlich amorphe Deposits (D) subendothelial.



haben, beides wird behindert. Die verminderte Filtration kann durch Anhebung des hydrostatischen Druckes (= Blutdruck), die verminderte Diffusion durch Anhebung des Konzentrationsgradienten (= Blutspiegel des an der Diffusion behinderten Moleküls) kompensiert werden. Beide Befunde finden sich beim hypertonen Diabetiker. Diesen mikroskopischen Befund erklärt die geltende Lehrmeinung als Folge einer mangelhaften Blutzuckereinstellung. *L. Wendt* erkannte die verminderte Permeabilität der Kapillarbasalmembran bereits 1948 als Ursache des Erwachsenenendobetes und der essentiellen Hypertonie.

Ein kleiner gedanklicher Schritt ist es schließlich, als Ursache der Verdickung der Basalmembran eine Überernährung mit tierischem Eiweiß zu erkennen, was als Basalmembrankollagen und aufgrund seiner Fähigkeit

zum Einbau von Stickstoff auch als Mukopolysaccharid gespeichert wird. Hierfür finden sich die entsprechenden Belege bei *L. Wendt*. Bis heute unbewiesen ist hingegen die Rückbildung einer bereits eingetretenen Basalmembranverdickung durch alleinige Reduktion von tierischem Nahrungseiweiß und begleitende Aderlässe, auch wenn zahlreiche kasuistische Beispiele (*Wendt und Wendt 1990*) sowie die Beschreibung der Effekte des Eiweißfastens (*Wendt und Wendt 1980*) dies belegen.

Statt dessen können als Beleg für die Richtigkeit des Konzepts der gestörten Gewebedurchsaftung aufgrund einer verdickten Kapillarbasalmembran mit der Folge der Entwicklung der Arteriosklerose, der essentiellen Hypertonie oder eines Erwachsenenidiabetes die großen Primärpräventionsstudien in Feld geführt werden:

### **Primärprävention der Arteriosklerose**

Stellvertretend für zahlreiche Originalpublikation sollen für die drei wesentlichen Risikofaktoren der Arteriosklerose, die Fehlernährung, den Bewegungsmangel und das Rauchen stichwortartig die Ergebnisse der hierfür klassischen Untersuchungen wiedergegeben werden (**Abb. 5-10**).

**Abb. 5** verdeutlicht den Zusammenhang zwischen einer fleischarmen und vitaminreichen Ernährung auf die Entwicklung koronarer Ereignisse.

**Abb. 6 und 7** gibt das Design und Ergebnis der Paffenbarger-Studie an den Harvard Absolventen wieder.

**Abb. 8** faßt den Zusammenhang zwischen einer regelmäßigen, ausdauerorientierten körperlichen Aktivität und der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit zusammen.

**Abb. 9 und 10** verdeutlichen das Design der Morris-Studie und den gegenseitigen Einfluß von körperlicher Aktivität/Inaktivität und Rauchen/Nichtrauchen auf das Infarktisiko.

## Schlußfolgerung

Die wichtigsten Maßnahmen zur Primärprävention der Arteriosklerose sind somit eine kalorienadaptierte, mediterrane Ernährung, eine regelmäßige, ausdauerorientierte körperliche Aktivität sowie jeglicher Verzicht auf Tabakprodukte.

**Abbildung 5:**  
Zusammenhang  
zwischen Ernährung  
und koronarer  
Herzkrankheit

### Primärprävention der KHK durch eine eiweißarme, vitaminreiche Ernährung

**Prosp. Beobachtungsstudien an 138333\* Personen:**

**Dokumentation einer inversen Beziehung zwischen  
der Höhe der natürlichen Vitamin E - Zufuhr  
und der Häufigkeit koronarer Ereignisse  
bei Männern, Frauen und Älteren.**

\*EPESE (n = 11178) 6J. Losonczy. *Am. J. Clin. Nutr.* 64: 190-196 (1996)  
NHS (n = 87245) 8J. Stampfer. *NEJM* 328: 1444-1449 (1993)  
HPFS (n = 39910) 4J. Rimm. *NEJM* 328: 1450-1456 (1993)

**Abbildung 6:**  
Design der  
Paffenbarger-  
Studie

### Physical activity, all-cause mortality and longevity of college alumni.

**Design:** Prospektive Längsschnittbeobachtung  
11864 Harvard Absolventen ohne KHK  
1977 - 1985

**Kategorien:** self-reported habitual participation in  
exercise such as walking, climbing stairs...

*Paffenbarger, R.S. et al. NEJM 314: 605-613 (1986)*

Abbildung 7: Ergebnis der Paffenbarger-Studie

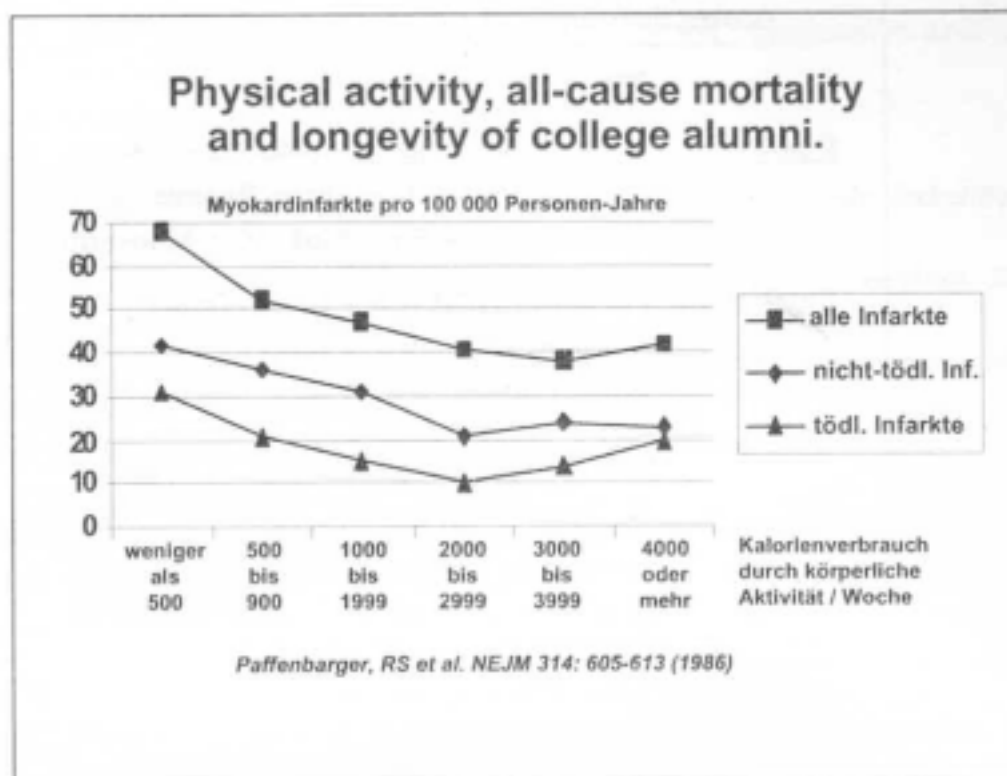


Abbildung 8: Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Entwicklung einer KHK

**Metaanalyse aus > 100 Studien über den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und KHK.**

**Design:** Auswahl von 54 statistisch und methodisch einwandfreien Arbeiten (> 600 000 Personen)

**Ergebnis:**

- körperliche Aktivität ist ein von anderen RF unabhängiger Schutzfaktor
- Infarktisiko bei Aktiven 1:2 niedriger

Powell, K.E. et al. Ann. Rev. Public Health 8: 253-287 (1987)

**Abbildung 9:**  
Design der  
Morris-Studie

**Vigorous\* exercise in leisure-time:  
protection against coronary heart disease.**

\*later referred to as "moderately vigorous"

**Design:** Prospektive Längsschnittbeobachtung  
17944 britische, männliche Beamte  
40 bis 60 J. bei Einschluß, 10 J. follow up

**Kategorien:** Freizeitaktivität von > 15 min Dauer  
Sportler: > 7,5 kcal / min  
Nichtsportler: < 7,5 kcal / min

Morris, J. et al. Lancet 2: 1207-1210 (1980)

**Abbildung 10:**  
Ergebnis der  
Morris-Studie

**Vigorous\* exercise in leisure-time:  
protection against coronary heart disease.**

\*later referred to as "moderately vigorous"

Zigarettenkonsum	Sportler	Nichtsportler
Nichtraucher	1,5%	3,8%
11 - 20 Zig. tgl.	4,6%	9,6%
> 21 Zig. tgl.	4,6%	11,6%

x 8

Anteil derer, die in den nächsten 10 Jahren einen  
tödlichen oder nichttödlichen Infarkt erleiden

Morris, J. et al. Lancet 2: 1207-1210 (1980)

## Literaturverzeichnis

- (1) Bauriedel, G.: Die Arteriosklerose - Abkehr von traditionellen Krankheitstheorien? *Herz/Kreislauf* 30 (1998) 373-374.
- (2) Bruckenberg, E.: (1997).
- (3) CAPRIE steering committee: *Lancet* 348 (1996) 1329-39.
- (4) Dembowski, K., Haberl, R.: Atherothrombose - das globale vaskuläre Risiko. *Herzmedizin* 16 (1999) 162-164.
- (5) Farquhar, M.: *Small blood vessel involvement in diabetes mellitus*. Marvin D. Siperstein, Washington (1964) 43.
- (6) Fishbein, M., Siegel, R.: How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 94 (1996) 2662-2666.
- (7) Hoffmeister, H., Helber, U., Seipel, L.: Inflammation und Plaqueinstabilität. *Z Kardiologie* 87 Suppl. 2 (1998) 20-25.
- (8) Kähler, J., Köster, R., Bräser, J., Schäfer, P., Terres, W., Hamm, C., Meinertz, T.: Bedeutung von *Chlamydia pneumoniae* in der Pathogenese der koronaren Herzerkrankung. *Z Kardiologie* 88 (1999) 885-895.
- (9) Mügge, A.: *Z Kardiologie* 86 Suppl (1997) 63.
- (10) Murray, C., Lopez, A. *Lancet* (1997) 349:1498-1504
- (11) Pepine, C.: Clinical implications of endothelial dysfunction. *Clin Cardiol* 21 (1998) 795-799.
- (12) Ross, R.: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *NEJM* 340 (1999) 115-126.
- (13) Schächinger, V., Britten, M., Zeiher, A.: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101 (2000) 1899-1906.
- (14) Weissberg, P.: Atherosclerosis involves more than just lipids: plaque dynamics. *Europ Heart J Suppl* (1999) T 13 - 18.
- (15) Wendt, L.: *Die Eiweißspeicherkrankheiten*. Haug Verlag (1984).
- (16) Wendt, L.: Permeabilitätsstörungen der Kapillarmembranen als Ursache der essentiellen Hypertonie, des Alters-Diabetes und der Alters-Polyglobulie. *Archiv Kreislauff XV* (1948) 132-142.
- (17) Wendt, L., Wendt, Th.: Über die Entstehung der alimentären Arteriosklerose durch Eiweißüberernährung und ihre Heilung durch Eiweißfasten. *Erfahrungsheilkunde* 29 (1980) 869-899.
- (18) Wendt, Th., Wendt, L.: Überfüllung des Eiweißspeichers kann Folgekrankheiten bewirken. *Natura-med* 10 (1990) 455-460.