

S O N D E R D R U C K A U S

ÄRZTLICHE PRAXIS

Die Wochenzeitung des praktischen Arztes

XI. Jahrgang Nr. 39 (Seite 1323—1326)
vom 26. September 1959

Dr. med. K. Theurer

**Neue Möglichkeiten für Diagnose und
Therapie der Arteriosklerose**



WERK-VERLAG DR. EDMUND BANASCHEWSKI
MÜNCHEN-GRÄFELFING

Unter *Arteriosklerose* versteht man jede Form der Arterienverhärtung. Es hat sich bewährt, dabei eine Unterteilung vorzunehmen, und zwar in die *Atherosklerose*, die besonders an der Aorta, der Innenhaut der größeren Organarterien und vor allem an den so wichtigen Koronararterien und den Gehirnarterien vorkommt, 2. die *Mönkebergsche Mediasklerose* mit den bekannten Gänsegurgelar-terien und schließlich die sog. *Hyalinose*.

Stoffwechselfmäßig zeigen die drei Formen ein ganz unterschiedliches Verhalten. Bei der Atherosklerose werden vorwiegend Cholesterin, Fett bzw. Lipide in der Interzellularsubstanz abgelagert, während es sich bei der Mönkebergschen Mediasklerose vorwiegend um eine Kalkablagerung und bei der Hyalinose um eine Ablagerung von Eiweißstoffen handelt.

Allen drei Formen der Arteriosklerose ist gemeinsam, daß sie zu einer Ernährungsstörung nicht nur der Gefäße, sondern auch der von ihnen versorgten Organgewebe führen, weil durch die Ablagerung der erwähnten Stoffe im interstitiellen Gewebe die Diffusion des Säftestromes durch die Gewebe gestört wird. Dadurch kann es zum Untergang von Zellen und Geweben kommen.

Nach *Friedberg* gibt es keine zweckdienliche und genügend genaue Methode, um das Vorliegen, den Grad oder die Progredienz insbesondere der Koronarsklerose beim Menschen zu bestimmen. Die diagnostischen Kriterien sind hauptsächlich klinischer Art. Z. B. wird die koronare Herzkrankheit im allge-

meinen durch eine Angina pectoris gekennzeichnet, doch müssen die weniger häufigen Ursachen, die zum Auftreten dieser Symptome führen können, zuerst ausgeschlossen werden. Alter und klinische Anamnese des Patienten, insbesondere frische oder alte Myokardinfarkte sind besonders wichtige Anhaltspunkte. Pathologische Veränderungen im Elektrokardiogramm erlauben oft die Vermutungsdiagnose einer koronaren Herzkrankheit. Auch kann die Vergrößerung des Herzens ein Zeichen dafür sein. Der Befund einer arteriosklerotisch veränderten Arteria radialis oder einer Sklerose der Aorta, der Gefäße der unteren Extremitäten oder der Retina ist jedoch kein entscheidender Anhalt dafür, daß eine koronare Herzkrankheit vorliegt.

Für die Prognose wäre es wichtig, ebenfalls Anhaltspunkte zu gewinnen. Da bei der Arteriosklerose neben Fett und den Lipoiden vorwiegend Cholesterin abgelagert wird und dieses nicht wasserlöslich ist, somit also durch die Wirkung emulgierender Stoffe in kolloidaler Lösung gehalten werden muß, hat man daran gedacht, den Quotienten von Cholesterin zu den lösungsvermittelnden Phosphorlipiden im Plasma als Maß für die weitere Entwicklung der Krankheit zu benutzen. Es hat sich aber gezeigt, daß selbst bei abnormen Lipid- oder Lipoproteinwerten keine Arteriosklerose bestehen muß und daß das Verhältnis von Cholesterin zu Phosphorlipid für die Diagnose und Prognose ziemlich wertlos ist. Auch die absolute Höhe des freien Cholesterins erlaubt keine Rückschlüsse.

Die Tendenz einer kolloidal gelösten Substanz zum Ausfallen hängt von der *Stabilität der kolloidalen Lösung* ab. Es gibt auch bei kolloidalen Lösungen eine Sättigungsgrenze, von der ab die Kolloide ausfallen. Diese Tatsache wurde bisher bei der Arteriosklerose nicht berücksichtigt. Hier kommt es weniger darauf an, welche Stoffe im einzelnen die

Kolloide einschließlich des Cholesterins in Lösung halten bzw. in welcher Konzentration diese Stoffe vorkommen, als auf den Abstand der tatsächlichen Cholesterinkonzentration im Serum zu der Sättigungsgrenze, von der ab das Cholesterin die Tendenz hat auszufallen.

Die *prozentuale Cholesterinsättigung* wäre dafür also ein gut geeignetes Maß. Analog der prozentuellen Sauerstoffsättigung kann man dabei den Quotienten von wirklichem Cholesteringehalt des Serums zu der Cholesterinkapazität mal 100 setzen.

Die prozentuale Cholesterinsättigung

In eigenen Versuchen konnten wir nun feststellen, daß die Höhe des Cholesteringehaltes keine Rückschlüsse auf die Cholesterinkapazität des Serums, also auf die Sättigungsgrenze für Cholesterin bzw. die absolute Cholesterinaufnahmefähigkeit erlaubt. Wir sind so vorgegangen, daß wir zunächst das Totalcholesterin des Serums nach der Methode von *Liebermann-Buchard* elektrophotometrisch bestimmt haben. Dann haben wir dasselbe Serum mit reinem kristallinem Cholesterin homogenisiert und bei 37° C 24 Stunden inkubiert, wobei die überschüssige Menge an zusätzlichem Cholesterin, die nicht in Lösung ging, bereits ausfiel. Vor der erneuten quantitativen Untersuchung auf Totalcholesterin des auf diese Weise mit Cholesterin angereicherten Serums haben wir den Überstand filtriert.

Leider war es nicht möglich, solche Untersuchungen in großer Zahl durchzuführen; doch haben schon die wenigen Untersuchungen gezeigt, welche großen individuellen Unterschiede in der prozentualen Cholesterinsättigung bestehen. Nur zwei Beispiele: Das totale Cholesterin eines Serums betrug 262 mg% und sein Sättigungswert 404 mg%. Demnach war die prozentuale Cholesterinsättigung 64,85%. Bei einem anderen Serum betrug der

totale Cholesteringehalt 210 mg % und die Sättigung 305 mg %. Die prozentuale Cholesterinsättigung war hier 68,85%, also um 4% höher als beim ersten Serum, obwohl die Menge des Cholesterins beim ersten Serum schon über der Norm lag und man hätte annehmen müssen, daß dieser Patient eher für eine Arteriosklerose disponiert hätte sein müssen als der zweite mit niedrigerem Cholesteringehalt. In Wirklichkeit lagen die Verhältnisse auf Grund der prozentualen Cholesterinsättigung aber gerade umgekehrt.

Je mehr sich der Wert der prozentualen Cholesterinsättigung 100% nähert, um so größer wird die Tendenz zur Ablagerung bzw. Ausfällung des Cholesterins im Gewebe. Auf Grund vergleichender statistischer Auswertungen der prozentualen Cholesterinsättigung von gesunden Personen und Arteriosklerosekranken müßte es möglich sein, eine Grenze festzustellen, von der ab mit größter Wahrscheinlichkeit die Arteriosklerose bzw. die Atherosklerose progredient verläuft. Wir können darüber verständlicherweise jetzt noch nichts aussagen.

Ähnliche Verhältnisse wie für das Cholesterin dürften aber auch für die Löslichkeit aller anderen kolloidalen Stoffe einschließlich des Fettes und der normalen und pathologischen Eiweißkörper, z. B. des Hyalins und des Amyloids, bestehen. Da jedoch diese Stoffe nicht in gleicher Weise wie das Cholesterin in reiner Form zur Verfügung stehen und diese auch strukturell beträchtliche Unterschiede aufweisen, dürfte es kaum möglich sein, den prozentualen Sättigungsgehalt bzw. die Aufnahmekapazität für solche Stoffe zu bestimmen.

Die Oberflächenspannung

Wir haben versucht, einen einfacheren Indikator für die Stabilität der Kolloide zu finden. Dabei gingen wir von der Tatsache

aus, daß Stoffe, die emulgierende und dispergierende Eigenschaften besitzen, gleichzeitig auch eine oberflächenaktive Wirkung aufweisen und die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten herabsetzen. Diese *Oberflächenspannung* kann leicht gemessen werden durch die Steighöhe der Flüssigkeiten in Kapillaren von bekanntem Durchmesser. Zu dieser Steighöhe ist die Oberflächenspannung direkt proportional. Die Formel ist folgende:

Oberflächenspannung = $\frac{1}{2} \cdot h \cdot r \cdot g \cdot d$, wobei h die Höhe und d die Dichte der Flüssigkeit, r den Radius des Kapillarrohres und g die Erdbeschleunigung darstellt. Da die Dichte der Blutflüssigkeit durch den verschiedenen Gehalt an kolloidal und ional gelösten Substanzen individuell wechselt, bedeutet die Oberflächenspannung jedoch kein so sicheres Maß wie die prozentuale Cholesterinsättigung für Progredienz der Arteriosklerose. Man darf aber wohl annehmen, daß bei hoher Oberflächenspannung, d. h. bei über der Norm liegender Kapillarsteighöhe des Serums, die Stabilität der kolloidalen Lösungen verringert ist und eine Tendenz zur arteriosklerotischen Ablagerung besteht.

Wirkung von oberflächenaktiven Substanzen

Die Normalwerte der Oberflächenspannung liegen bei Serum von

16° — 18° C bei 57 — 58 dyn cm⁻¹.

Es war nun naheliegend, sich zu fragen, ob es nicht möglich wäre, durch Verwendung von Emulgier- und Dispergiermitteln die Sättigungskapazität für kolloidal gelöste Substanzen allgemein und im besonderen für Cholesterin zu steigern, um damit die Kolloide zu stabilisieren und ihr Ausfallen zu verhindern bzw. ausgefällte kolloidal lösliche Stoffe wieder in Lösung zu bringen. Dies erschien möglich, weil ja auch spontan sich solche Ablagerungen von kolloidal gelösten Substanzen (Lipide ebenso wie Proteine) wieder auflösen können.

Selbst Kalkablagerungen können bei Umstellung der Stoffwechsellage wieder verschwinden. Dieser Weg wurde in Tierversuchen durch Anwendung von Tweenen bereits beschrieben, ohne daß daraus jedoch Konsequenzen für die Praxis gezogen wurden. Vermutlich waren die bisher verwendeten Substanzen in der erforderlichen Konzentration zu toxisch.

Als therapeutisch verwendbare Stoffe boten sich zunächst diejenigen an, die schon physiologisch Stabilisatoren der Blutkolloide sind, also die Lipide, Lipoproteide, hoch ungesättigte Fettsäuren und besonders auch die Gallensäuren. Alle diese Stoffe unterliegen aber mengenmäßig einer endogenen Regulation, die einen substitutionellen Effekt zumindest verringert, wenn nicht ganz unmöglich macht. Man weiß ja heute, daß man mit diätetischen Maßnahmen, die ebenfalls in dieser Richtung wirken sollen, der Arteriosklerose kaum beikommt und diese Maßnahmen mehr prophylaktischen als therapeutischen Wert besitzen.

Besser geeignet schienen uns Substanzen zu sein, die nicht direkt von den körpereigenen Regulationen erfaßt werden können und die bei den erforderlichen Konzentrationen keine toxischen Wirkungen aufweisen, bei denen aber der emulgierende Effekt, ebenso wie die Wirkung auf die Oberflächenspannung beträchtlich stärker sind als bei den physiologischen Emulgatoren.

Aus ganz verschiedenartigen Stoffgruppen, die im biochemischen Taschenbuch von *Rauen* einander gegenüber gestellt sind, wählten wir für unsere Versuche *Fettsulfate* und die *Salze von Fett-Alkohol-Sulfaten*. Sulfate schienen uns besonders geeignet, weil normalerweise Entgiftungsvorgänge in der Leber durch Sulfatierung erfolgen. Sicher sind aber auch andere Stoffgruppen geeignet. Neben einer emulgierenden und dispergierenden Wirkung besitzen alle diese Stoffe aber auch eine oberflächenaktive sowie eine Netzwirkung, durch

die sie von einer gewissen Konzentration an zytolytisch wirken.

Wir bestimmten nun zunächst im *Hämolyseversuch* in Verdünnungsreihen dieser Stoffe die Konzentrationen, von denen ab Hämolyse bei gewaschenen Erythrozyten eintritt. Da bei diesen Untersuchungen die Schutzkolloide des Plasmas fehlen, ergaben sich gegenüber den Bestimmungen an Vollblut wesentlich geringere Hämolysewerte. Im Vollblut führten erst 20- bis 25mal höhere Konzentrationen als bei gewaschenen Erythrozyten zur Hämolyse. Trotzdem konnte mit unterschwellig Konzentrationen, die bei gewaschenen Erythrozyten noch keine Hämolyse herbeiführten, die Oberflächenspannung im Serum meßbar verringert werden. Die Kapillarsteighöhe nahm dabei zwischen 3 und 5 mm ab.

Wirkung auf die Blutsenkung

Wir haben nun diese Stoffe in Konzentrationen unterhalb der Hämolysegrenze für Vollblut zu Blutkörperchen-Senkungsreaktionen (BKS) zugesetzt und die Werte mit den normalen Senkungswerten verglichen. Es konnten dabei abhängig von der Konzentration des zugesetzten Emulgators auch bei stark erhöhter BKS die *Senkung verringert bis vollständig ausgeschaltet* werden, so daß selbst der 24-Stunden-Wert gleich 0 blieb. Damit ist die Bedeutung der BKS zur Erkennung von Eiweißverschiebungen im Plasma in Frage gestellt, denn diese sind für das Ausmaß der Senkung anscheinend nicht so sehr verantwortlich wie die emulgierenden Stoffe des Blutes. Die BKS könnte aber zusammen mit der Messung der Oberflächenspannung in ihrem diagnostischen Wert ergänzt werden. Eine beschleunigte Senkung würde dann bei relativ niedriger Oberflächenspannung auf eine Dysproteinämie und bei hoher Oberflächenspannung mehr auf ein Fehlen von emulgierenden und dispergierenden Stoffen schließen lassen.

Unsere Untersuchungen über die Stabilisierung der Blutkolloide beweisen aber auch, daß man bei der Testung von Arzneimitteln, die nach der Methode von *Gleichmann* zur BKS zugesetzt werden und wenn sie diese verringern, für die Behandlung des Patienten geeignet sein sollen, zu keinen spezifischen Aussagen kommen kann, außer zu der, daß das Mittel dispergierend auf die Blutzellen wirkt und vermutlich auch die Kolloide stabilisiert. Diese Wirkung können wir aber in allen Fällen mit einem einzigen Emulgiermittel erreichen.

Bei einigen informierenden Versuchen über die Arzneimitteldiagnose durch den *Elektro-Akupunkturtest nach Voll* konnte ebenfalls festgestellt werden, daß mit einer einzigen Substanz mit oberflächenaktiver und emulgierender Wirkung veränderte Meßwerte normalisiert werden. Wir haben uns nun die Frage gestellt, wie sich solche Emulgier- und Dispergiermittel auf die kolloidale Löslichkeit von Cholesterin auswirken.

Wie schon gesagt, ist Cholesterin in Wasser- und Salzlösungen ohne Mithilfe von lösungsvermittelnden Stoffen unlöslich. Zunächst haben wir Cholesterinkristalle in Wasser mit einem hochoberflächigen Mixer homogenisiert, anschließend filtrierte und Cholesterin bestimmt. Dabei wurde kein Cholesterin gelöst. Dann haben wir unsere Emulgatoren in einer für die Hämolyse unterschwelliger Konzentration hinzugegeben und zusammen mit Cholesterinkristallen homogenisiert, anschließend filtrierte und erneut die Cholesterinbestimmung gemacht. Dabei waren 280 mg⁰/₀ Cholesterin gelöst.

Wir haben nun weitere In-vitro-Versuche angestellt über die Möglichkeit, die Sättigungsgrenze eines Serums für Cholesterin zu erhöhen. Hier haben wir zunächst das Totalcholesterin des Serums bestimmt. In einem Fall betrug dieses z. B. 210 mg⁰/₀. Dann haben

wir dieses Serum mit Cholesterin wie oben beschrieben ohne Zusatz eines Emulgators angereichert und eine Sättigung von 305 mg⁰/₀ erhalten. Zwei andere Teile des Serums haben wir mit den emulgierenden Stoffen a) in einer für die Hämolyse von gewaschenen und b) von Erythrozyten im Gesamtblut unterschwelliger Konzentrationen zugesetzt und dann ebenfalls mit überschüssigem kristallinem Cholesterin inkubiert, homogenisiert, sedimentiert und filtrierte. Dabei erhielten wir bei a) einen Cholesteringehalt von 410 mg⁰/₀ und bei b) von 576 mg⁰/₀; d. h. die Sättigungsgrenze ist bei a) um 105 mg⁰/₀ und bei b) um 271 mg⁰/₀ angestiegen, während die prozentuale Sättigung des nativen Serums von 68,85⁰/₀ bei a) auf 51,22⁰/₀, also um 17,63⁰/₀, und bei b) auf 36,45⁰/₀, also um 32,4⁰/₀, gesunken ist.

Wir haben nun Tierversuche mit Mäusen und Meerschweinchen durchgeführt, um die toxische Wirkung der verwendeten Substanzen zu studieren und haben dabei gefunden, daß eine Konzentration im Blut, die in vitro eben noch Hämolyse von gewaschenen Blutkörperchen ermöglicht, gut vertragen wird. Bei einem anschließenden Selbstversuch, wie auch dann bei der Anwendung an Patienten sind wir jedoch unter diesen Konzentrationen geblieben; auch hier wurde die verwendete Substanz anstandslos gut vertragen.

Bei in-vitro-Vergleich verschiedenartiger Substanzen mit ähnlicher Zusammensetzung fiel auf, daß die zytolytische und toxische Wirkung sich umgekehrt proportional zu der Molekülgröße des Fettalkohols verhält. Voraussetzung ist jedoch, daß der verwendete Stoff bei Körpertemperatur noch flüssig ist.

Wir haben uns nun über die weiteren Wirkungsmöglichkeiten dieser Emulgiermittel Gedanken gemacht. Schließlich sind diese ja oberflächenaktive Stoffe, die als Netzmittel sicher auch auf die *Permeabilität von Grenzflächen* im Interstitium wie auch den Zellmembranen

einwirken und letztere für wasserlösliche Substanzen, vermutlich durch ihre lipophilen und hydrophilen Eigenschaften, durchgängiger machen. Dieser Effekt könnte aber nur erwünscht sein. Bekanntlich nimmt ja mit zunehmendem Alter die Permeabilität der Zellmembran ab, ebenso der Wassergehalt der Zellen. Wie eingangs schon erwähnt, ist bei der Arteriosklerose auch der Saftstrom durch die Gewebe verlangsamt, nicht zuletzt wegen den geschilderten Einlagerungen. Da die oberflächenaktiven Substanzen nicht nur die Benetzung mit Flüssigkeit, sondern auch die Abgabe derselben von einer Oberfläche fördern (z.B. technischer Effekt von Pril, Fewa und anderen Netzmitteln), läßt sich damit trotz der im Alter zunehmenden Polymerisation der faserumhüllenden Mukopolysaccharide eine verbesserte Durchströmung der Interzellularsubstanz erzwingen. Ebenso wird die Gefäßendothelschranke durchgängiger. Die oberflächenaktive Wirkung müßte auch auf die unerwünschten Ablagerungen im Interstitium und vielleicht auch in den Zellen lösungsvermittelnd wirken.

Neues therapeutisches Prinzip

Wir haben uns nun diese permeabilitätssteigernde Wirkung nutzbar gemacht für zytoplasmatische Substanzen, die ja als Makromoleküle (Nukleoproteide, Nukleinsäuren, Lipo- und Glykoproteide und dergleichen) an sich schlecht durch die Zellmembran eindringen. In gleicher Weise könnten solche Stoffe auch zur Verbesserung des transformierenden Effektes bei den Grundlagerversuchen an Bakterien verwendet werden. Für die therapeutische Wirkung ist die *Eindringungsfähigkeit von regenerierenden Stoffen ins Zellinnere* ausschlaggebend. Durch Imprägnierung der zytoplasmatischen Substanzen mit oberflächenaktiven Stoffen wird die Eindringungsfähigkeit beträchtlich verstärkt, weil die hydrophobe Eigenschaft der Zelloberfläche durch die oberflächenaktive Substanz überwunden wird.

Wir haben zunächst eine neue Dilution Nr. 64, die unter dem Namen Neygeront¹⁾ nach eingehender Prüfung im Handel ist, damit imprägniert. In allen Stärkegraden sind pro ccm 1 mg eines Natrium-Fettalkohol-Sulfates enthalten. Sonst entspricht die Zusammensetzung den Revitorgan-Trockensubstanzen Nr. 64 R. Diese enthalten die zytoplasmatischen Organsubstanzen aus totalem Föten, den lebenswichtigen Organarten einschließlich der Keimdrüsen, Schilddrüse und Pankreas von jugendlichen Individuen sowie den materalen Anteil der Plazenta. Stärke I der Dilution entspricht einer Verdünnung von 10⁻¹² g Trockensubstanz pro ccm, Stärke II von 10⁻⁹ g pro ccm und Stärke III von 10⁻⁶ g pro ccm. Zusätzlich enthalten diese Präparate jeweils noch 25 IE Heparin pro ccm.

Heparin wirkt im Tierversuch der Ablagerung von Cholesterin entgegen. Wir haben es aber besonders auch auf Grund der Beobachtungen von *Hahn* mitverwendet. 1943 berichtete dieser, daß die alimentäre Lipämie durch Injektion von Heparin-Mengen, die für den antikoagulierenden Effekt unerschwellig sind, innerhalb weniger Minuten zum Verschwinden gebracht werden kann. Später wurde festgestellt, daß dabei zunächst keine Änderung des chemisch zu bestimmenden Fettgehaltes auftritt; die Klärung der Lipämie also durch einen physikalischen Vorgang erfolgt sein muß, etwa die Bindung andersartiger Lipoprotein-Komplexe oder das Auftreten eines emulsionsfördernden Stoffes.

Der Verlauf der wichtigen *Lipämie-Klärungsreaktion* erfolgt zweistufig. Zunächst wird aus gewissen Plasmaeiweißen und Heparin unter dem Einfluß einer Substanz, die besonders in Organen mit glatter Muskulatur vorkommt, ein Lipämie-Klärungsfaktor gebildet. Dieser geht mit dem lipämischen Serum eine Reaktion ein und klärt es.

¹⁾ Hersteller: Vitorgan GmbH., Stuttgart.

Bei dem Präparat Neygeront wird dieser Lipämie-Klärungsfaktor bereits in vitro durch die Anlagerung von Heparin an die zytoplasmatischen Gewebssubstanzen erreicht. Es ist verständlich, daß durch die Verkleinerung der Lipoidtröpfchen und der Lipoproteidaggregate die Passage der Lipide im interstitiellen Gewebe wesentlich verbessert wird, wobei sich die Gefahr, daß Ausfällungen eintreten, verringert. Auch die Lösungsfähigkeit für Lipide wird dadurch verbessert, so daß ein synergischer Effekt für die Stabilisierung der Blutkolloide erreicht wird. Ohne den Gewebefaktor ist eine solche Wirkung nicht möglich. Man kann also mit Heparin diesen Effekt nur erzielen, wenn aus dem Gewebe dieser Faktor zur Verfügung gestellt wird. Vermutlich führen pathologische Veränderungen der Gefäßwand zur Ausfällung von Cholesterin aus seiner Lösung im Plasma, wenn der zelluläre Anteil wegen einer Zellschädigung nicht mehr vorhanden ist. Therapeutisch ist deshalb auch die Reparatur solcher Zellschäden durch die zugeführte zytoplasmatische Substanz aus Gefäßendothel erforderlich.

Als dritte Komponente, die auf die Stabilisierung der Lipide wirkt, haben wir Wirkstoffe aus dem Zytoplasma von Pankreas verwendet. Vorwiegend ist darin der *Lipocaic-Faktor* enthalten. Dieser soll identisch sein mit einem Spaltprodukt aus Lezithin, dem L- α -Glycerinphosphorylcholin.

Zytoplasmatische Substanzen aus Plazenta, Ovar und Schilddrüse wurden mit verwendet, und zwar auf Grund der Erkenntnisse der Endokrinologie über die antisklerotische Wirkung, der Hormone, die von diesen Organen produziert werden.

Anschrift des Verfassers: Stuttgart, Gaisburgstraße 8.