

Vitamintherapie stoppt Koronarsklerose bereits im Frühstadium

–Dokumentiert durch Ultraschnelle Computertomographie–

Dr. med. Matthias Rath* und Dr. biochem. Aleksandra Niedzwiecki

Zusammenfassung: Ziel dieser Studie war, die Wirkung eines definierten Programmes aus Nahrungsergänzungstoffen auf die Veränderung (Zunahme oder Abnahme) der Koronarsklerose zu dokumentieren. Dieses Programm enthielt Vitamine, Aminosäuren, Mineralien und Spurenelemente, einschließlich einer Kombination von Nahrungsergänzungstoffen, die zur Umkehr der Herz-Kreislauf-Erkrankung patentiert ist. (Dieses Nahrungsergänzungsprogramm wird in dieser Veröffentlichung kurz als ‚Vitamintherapie‘ bezeichnet.) Die Studie wurde als prospektive Therapiestudie angelegt mit einer Dauer von 12 Monaten. Sie umfaßte 55 Patienten im Alter von 44 bis 67 Jahren die zu Beginn der Studie bereits an koronarer Herzerkrankung mit unterschiedlichem Schweregrad litten. Die Veränderungen in der Wachstumsrate der Koronarsklerose vor und während der Vitamintherapie wurde direkt mit Hilfe der Ultraschnellen Computertomographie (Ultrafast-CT) gemessen.

Ohne die Vitamintherapie nahm die Koronarsklerose durchschnittlich um 44% pro Jahr zu. (Die unbehandelte koronare Herzerkrankung wurde als eine sehr aggressive Krankheit bestätigt). *Während* der Vitamintherapie verlangsamte sich dieses Wachstum im Laufe eines Jahres im Durchschnitt *aller* Patienten um 15%. Bei Patienten mit *beginnender* Koronarsklerose kam es innerhalb eines Jahres zum Stop des weiteren Wachstums. Bei einzelnen Patienten konnte sogar eine Umkehr und ein völliges Verschwinden von zuvor vorhandener Koronarsklerose dokumentiert werden. Dies ist die erste klinische Studie die zeigt, daß eine definierte Vitamintherapie die koronare Herzerkrankung innerhalb eines Jahres zum Stillstand bringt. Die hier getestete Vitamintherapie ist damit ein wirksamer und nebenwirkungsfreier Weg zur Vorbeugung und unterstützenden Therapie der Herz-Kreislauf-Erkrankung.

*Korrespondenzadresse: MR Publishing Inc., Postbus 859, NL-7600 AW Almelo, Internet: www.drath.com

EINLEITUNG

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben jedes Jahr über 12 Millionen Menschen an den Folgen von Herzinfarkt, Schlaganfall und anderen Formen der Herz-Kreislauf-Erkrankung (1). Die direkten und indirekten Ausgaben für die Behandlung der Herz-Kreislauf-Erkrankung ist der bedeutendste Einzelkostenfaktor der Gesundheitsausgaben aller Industrieländer der Erde. Trotz einiger bescheidener Erfolge und dem Rückgang der Herzinfarkt- und Schlaganfall-Sterbeziffern in einigen Ländern, breitet sich die Herz-Kreislaufepidemie weltweit weiter aus.

Die derzeit diskutierten Konzepte der Ursachen der Herz-Kreislauf-Erkrankung konzentrieren sich auf erhöhte Blutspiegel von Risikofaktoren (z.B. Cholesterin), die angeblich die Blutgefäßwand schädigen und dadurch Atherosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankung verursachen sollen (2-4). Demzufolge wurden Cholesterinsenker und andere Medikamente, die Risikofaktoren im Blut senken, zur Vorbeugung der Herz-Kreislauf-Erkrankung propagiert (ohne daß ein direkter Zusammenhang zwischen hohem Cholesterinspiegel und Herzinfarktrisiko bewiesen ist).

Demgegenüber stellte einer der Autoren, Dr. Rath, ein neues Verständnis der Ursache der Herz-Kreislauf-Erkrankung (5, 6), das auf folgenden Prinzipien beruht: Die Hauptursache der Herz-Kreislauf-Erkrankung ist eine chronische Mangelversorgung an Vitaminen und anderen Nahrungsergänzungstoffen. Diese Naturstoffe

haben genau bekannte biochemische Funktionen im Körper als Coenzyme (Biokatalysatoren), zelluläre Energieträger und als Antioxidantien. Ein chronischer Mangel an diesen wichtigen Nahrungsstoffen in den Zellen der Arterienwand (Endothelzellen, glatte Muskelzellen) beeinträchtigt deren Funktion. So führt zum Beispiel Vitamin-C-Mangel in der Arterienwand, ähnlich wie bei der Seefahrerkrankheit Skorbut, zu einer Strukturschwäche und kleinen Rissen in der Arterienwand. Diese Veränderungen in der Arterienwand sind ganz typische Merkmale der beginnenden Atherosklerose (Arterienverkalkung) (9, 10, 11).

Strukturschwäche und Einrisse machen eine Reparatur der Arterienwand erforderlich. Atherosklerotische Ablagerungen entstehen, wenn chronischer Vitaminmangel zu einer fortgesetzten und überschießenden Reparatur führt. Diese Ablagerungen bestehen im wesentlichen aus Blutfaktoren (Blutfette, -Eiweiße, etc.), die aus der Blutbahn in die Arterienwand eindringen, sowie aus Zellwucherungen der Arterienwand im Bereich der Reparaturstellen. Diese Reparaturvorgänge finden besonders an den Stellen des Blutgefäßsystems statt, wo außergewöhnlicher mechanischer Streß herrscht. (Dies ist vor allem in den Herzkranzarterien der Fall, die mit jedem Herzschlag gequetscht werden). Dieses neue Ursachenverständnis kann jetzt auch erklären, warum atherosklerotische Ablagerungen vorwiegend in den Koronararterien entstehen, und warum Infarkte des Herzens (nicht aber anderer Organe) die mit Abstand häufigste Form der Herz-Kreislauf-Erkrankung ist.

Tierversuche hatten dieses neue Verständnis der Herz-Kreislauf-Erkrankung bereits bestätigt und führten zur Patentierung von Vitamin C in Kombination mit anderen wichtigen Nahrungsergänzungstoffen für die Vorbeugung und Behandlung der Herz-Kreislauf-Erkrankung (12). Aufbauend auf diesem patentierten Therapieansatz haben wir ein Nahrungsergänzungsprogramm entwickelt, das wir in der hier beschriebenen Studie klinisch testeten.

PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Insgesamt wurden 55 Patienten (50 Männer und 5 Frauen) mit im Ultrafast-CT nachgewiesener koronarer Herzerkrankung in die Studie eingeschlossen. Voraussetzung war, daß bei den Patienten bereits zuvor Ultrafast-CT-Untersuchungen in der Heirat Scan Klinik in San Francisco durchgeführt worden waren und als Referenz zur Verfügung standen. Zu Beginn der Studie, sowie nach 6 und 12 Monaten, mußte jeder Studienteilnehmer einen umfangreichen Fragenkatalog beantworten. Erfasst wurde die medizinische Vorgeschichte, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Risikofaktoren, sowie Daten zu den Lebensgewohnheiten. Genau erfasst wurden auch Ernährung, körperliche Bewegung und andere Lebensgewohnheiten. Die erfaßten Blutwerte (Cholesterin und Triglyceride) zeigten eine normale Verteilung unter den Studienteilnehmern. Etwa die Hälfte der Patienten nahm verschiedene Medikamente ein, z.B. Kalziumblocker, Nitrate, Betablocker und Cholesterinsenker. Vor Beginn der Studie wurden die Patienten angewiesen, keinerlei Veränderungen ihrer Ernährungs- und Lebensgewohnheiten vorzunehmen. Jede Veränderung mußte sorgfältig im Patientenprotokoll dokumentiert werden. Die Vitamintherapie wurde sorgfältig überwacht, durch Patientenprotokoll, Gespräche mit Patienten, sowie während der Kontrolluntersuchungen.

DIE VITAMINTHERAPIE

Die folgenden Vitamine und anderen Nahrungsergänzungsstoffe wurden von den Patienten für die Dauer eines Jahres eingenommen:

Vitamine:

Vitamin C 2700mg, Vitamin E (d-Alpha-Tokopherol) 600 I.E., Vitamin A (als Beta-Karotin) 7500 I.E., Vitamin B-1 (Thiamin) 30 mg, Vitamin B-2 (Riboflavin) 30 mg, Vitamin B-3 (als Niacin und Niacinamid) 195 mg, Vitamin B-5 (Pantothenat: 180 mg, Vitamin B-6 (Pyridoxin) 45 mg, Vitamin B-12 (Cyanocobalamin) 90 µg, Vitamin D (Cholekalziferol) 600 I.U.

Mineralien und Spurenelemente:

Kalzium 150 mg, Magnesium 180 mg, Kalium 90 mg, Phosphat 60 mg, Zink 30 mg, Mangan 6 mg, Kupfer 1,5 mg, Selen 90 µg, Chrom 45 µg, Molybdän 18 µg.

Aminosäuren:

L-Prolin 450 mg, Lysin 450 mg, L-Karnitin 150 mg, L-Arginin 150 mg, L-Cystein 150 mg.

Weitere Nahrungsergänzungstoffe:

Folsäure 390 µg, Biotin 300 µg, Inositol 150 mg, Coenzym Q-10 30 mg, Pycnogenol 30 mg und Zitrusbioflavonoide 450 mg.

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter <http://www.drrath.com>

VERLAUFSKONTROLLE DER KORONARSKLEROSE

(Die nächsten beiden Abschnitte der Veröffentlichung, „Verlaufskontrolle“ und „Statistische Analyse“, beschreiben die technischen Einzelheiten der Studie. Sie können diese überspringen und zum Abschnitt „Ergebnisse“ weitergehen.)

Die Ultraschnelle Computertomographie (Ultrafast-CT) Technik wurde von der Firma *Imatron* in San Francisco entwickelt. Sie erlaubt es, die Ablagerungen in den Koronararterien eines Patienten zu vermessen, ohne Kontrastmittel und ohne Katheteruntersuchung. Das Ultrafast-CT ist die einzige Methode, mit der die Koronarsklerose nicht-invasiv, also von außen, genau beurteilt werden kann. Deswegen wird Ultrafast-CT auch als „Mammogramm des Herzens“ bezeichnet. Weitere Informationen zu dieser neuen Diagnostik finden Sie im Internet unter <http://www.Imatron.com>. In Deutschland sind die ersten Ultrafast-CT-Geräte an den Universitätskliniken Herdecke, Essen und Erlangen eingerichtet worden.)

Das Ausmaß der Koronarsklerose in den Herzkranzgefäßen der Patienten wurde mit Hilfe des Ultraschnellen Computertomographen vermessen. Es wurde ein Imatron C-100 Ultrafast Scanner mit hohem Bildauflösungsvermögen und eine 100-Millisekunden Belichtungszeit benutzt. Der Aufnahmezeitpunkt der CT-Bilder wurde durch das EKG des Patienten getriggert. Die CT-Bilder wurden exakt zum selben Zeitpunkt in der Entspannungsphase des Herzschlages, nach genau 4/5 der Zeitspanne zwischen zwei Herzkontraktionen aufgenommen. In jedem Durchlauf (Scan) nahm der Computertomograph vom Herzen eines Patienten 30 fortlaufende CT-Bilder im Abstand von 3 Millimetern auf, beginnend an der Herzbasis über die gesamte Länge der Herzkranzarterien. Bei den CT-Untersuchungen zu Beginn der Studie, sowie nach 6 und 12 Monaten wurde zur Kontrolle eine zweite Serie mit 30 CT-Bildern vorgenommen. Die Serienaufnahmen des zweiten Durchlaufs waren um 1,5 Millimeter versetzt (so daß die Ablagerungen in den Koronararterien jedes Patienten durch 60 CT-Bilder im Abstand von nur 1,5 Millimetern exakt vermessen wurden). Die Gesamtbelastung der Patienten durch Röntgenstrahlen bei dieser Untersuchung war geringer als 1 rad (<.01Gy).

Der Schwellenwert des CT-Scans zur Identifizierung der Koronarsklerose wurde mit 130 *Hounsfield*-Einheiten (Hu) (Helligkeitswert) festgelegt. Koronarsklerotische Ablagerungen ab einer Fläche von 0.68 mm² (!) wurden vom CT-Bildhintergrund unterschieden. Das Ausmaß der Koronarsklerose wurde als *Coronary Artery Score*, CAS (Koronarsklerose-Faktor) ausge-

drückt. Dieser Faktor wurde ermittelt, indem die gemessene Koronarsklerose *Fläche* mit der *Dichte* der Ablagerungen multipliziert wurde (13). (Diese Dichte wiederum leitete sich von den höchsten *Hounsfield*-Werten in diesem Bildareal ab).

Der Dichtefaktor wurde auf folgende Weise festgelegt: 1 für Ablagerungen mit einer maximalen Dichte von 130-199 Hu, 2 für Ablagerungen zwischen 200-299 Hu, 3 für 300-399 Hu und 4 für solche über 400 Hu. Die Koronarsklerose-*Fläche* der atherosklerotischen Ablagerungen und der Koronarsklerose-*Faktor* eines Patienten wurde ermittelt, in dem die Werte der einzelnen Ablagerungen in der rechten und den linken Herzkranzarterien zusammengerechnet wurden.

Verschiedene Untersuchungen hatten bereits eine gute Übereinstimmung zwischen dem im Ultrafast-CT gemessenen Grad der Koronarsklerose und den Ablagerungen ergeben, die mit herkömmlichen Methoden wie der Koronarangiographie (Kontrastmitteluntersuchung der Koronararterien) sowie Histomorphometrie (Vermessen von Gewebeschnitten der Arterien) ermittelt wurde (13-15). Das Ultrafast-CT war für diese Studie die mit Abstand beste Untersuchungsmethode, da sie sehr exakt ist und den Patienten in keiner Weise belastet. Diese neue Diagnosetechnik ermöglichte es auch, den Verlauf der Koronarsklerose bei Patienten im Frühstadium der koronaren Herzerkrankung zu messen, wenn noch keinerlei Beschwerden zu spüren sind.

STATISTISCHE ANALYSE

Die Wachstumsrate der Koronarsklerose wurde berechnet, indem die Differenz zwischen zwei Ultrafast-CT-Untersuchungen jeweils für die Koronarsklerose-*Fläche* und den Koronarsklerose-*Faktor* eines Patienten ermittelt wurde. Diese Differenz wurde dann durch den Zeitfaktor geteilt nach folgender Formel: (Fläche 2 - Fläche 1) : (Zeitpunkt 2 - Zeitpunkt 1), bzw. (Koronarsklerose-*Faktor* 2 - Koronarsklerose-*Faktor* 1) : (Zeitpunkt 2 - Zeitpunkt 1). Die Datenauswertung erfolgte nach

den Standardformeln für Mittelwert, Median und Standardabweichung einschließlich des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten und des Student t-Tests, wobei die Signifikanz mit < 0,05 festgelegt wurde. Die Progression der Kalzifizierung wurde durch lineare Extrapolation ermittelt. Die Verteilungskurve der Wachstumsrate der Koronarsklerose wurde durch folgende Polynomgleichung dritter Ordnung beschrieben: $y = a + bx^3$, wobei $a = 0.9352959$, $b = 8.8235 \times 10^{-5}$ ist).

ERGEBNISSE

Ziel dieser Studie war es, die Wirkung einer definierten Vitamintherapie auf den Verlauf der Koronarsklerose besonders in ihrem Anfangsstadium und mit Hilfe des Ultrafast-CTs zu bestimmen. Deshalb werteten wir die Ergebnisse für die gesamte Patientengruppe getrennt von einer Untergruppe von 21 Patienten mit *beginnender* koronarer Herzerkrankung aus. Alle Patienten mit einem Koronarsklerose-*Faktor* unter dem Wert 100 wurden in diese Untergruppe zusammengefaßt. (Bei diesen Patienten war die Koronarsklerose im Ultrafast-CT nachweisbar, aber sie litten noch nicht an Herzbeschwerden, z.B. Angina Pectoris. In diese Gruppe fallen über 50% aller Menschen ab 30 Jahren!). **Tabelle 1** stellt zunächst wichtige Patientenprotokoll-Daten dar, getrennt für alle Patienten und für die Gruppe von Patienten mit früher Koronarsklerose.

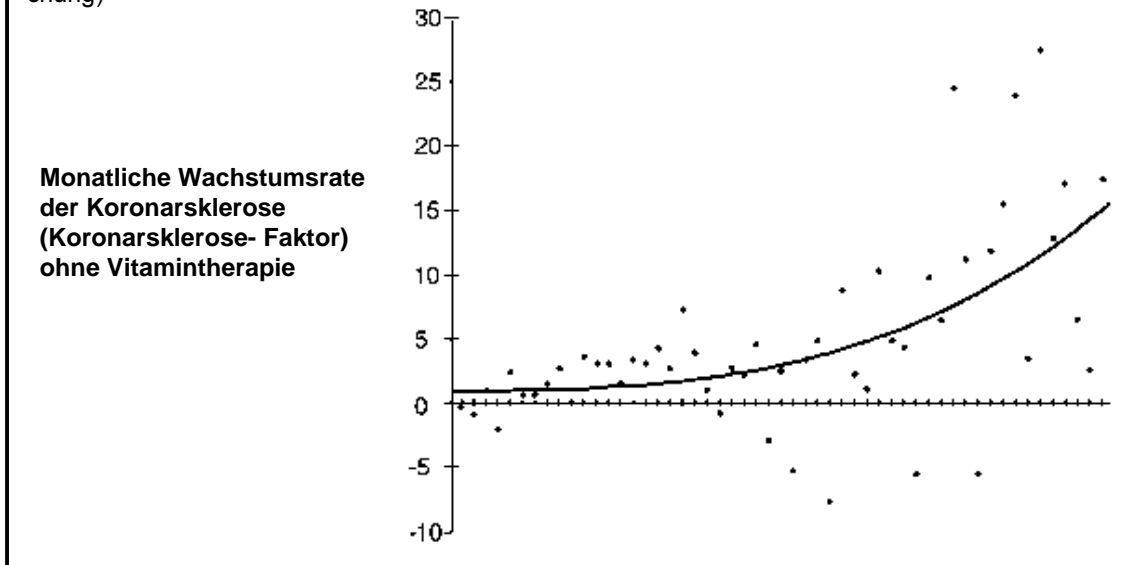
Diese Studie ist die erste Therapiestudie, für die die neue Ultrafast-CT-Untersuchungstechnik verfügbar war. Es war daher zunächst wichtig, zu messen, wie rasch die Koronarsklerose normalerweise fortschreitet, also *ohne* Vitamintherapie.

Abbildung 1 zeigt die Zuwachsrate der Koronarsklerose für alle 55 Patienten, abhängig vom Grad der Koronarsklerose bei Studienbeginn. Je weiter die Koronarsklerose fortgeschritten ist, um so rascher schreitet sie fort, wenn keine Therapie erfolgt. Die durchschnittliche monatliche Zunahme der Koronarsklerose reichte von

Tabelle 1: Klinische Daten der Studienteilnehmer aus dem Patientenprotokoll zu Studienbeginn

	Alle Patienten (n=55)		Patienten mit beginnender Koronarsklerose (n=21)	
Alter:	40-49	5 (9%)	4	(8%)
	50-59	24 (44%)	8	(40%)
	60-69	26 (47%)	9	(52%)
Raucher (derzeit)	4	(7%)	1	(5%)
Raucher (früher)	36	(65%)	12	(57%)
Diabetiker	4	(7%)	0	(0%)
Schilddrüsenfunktionsstörung	3	(5%)	1	(5%)
Herzinfarkt (früher)	5	(9%)	0	(0%)
Angioplastie, Ballonkatheter (früher)	2	(4%)	1	(5%)
Medikamenteneinnahme (derzeit)	27	(49%)	7	(33%)
Vitamineinnahmen (früher)	36	(65%)	15	(71%)

Abbildung 1: Zunahme der Koronarsklerose pro Monat ohne Vitamintherapie in Abhängigkeit vom Schweregrad der Koronarsklerose. (Jeder Punkt repräsentiert eine(n) Patienten/Patientin von links nach rechts geordnet nach zunehmendem Schweregrad der Koronarsklerose bei der Erstuntersuchung)



einem Koronarsklerose-Faktor 1 (bei Patienten mit **beginnender** koronarer Herzkrankung) zu einem Koronarsklerose-Faktor 15 (bei Patienten mit **fortgeschrittener** koronarer Herzkrankung). Im Durchschnitt nahm die Koronarsklerose pro Jahr um 44% zu; die Ablagerungen in den Herzkranzarterien vergrößerten sich also jedes Jahr um fast die Hälfte.

Mit dieser Studie wurde erstmals (in der Geschichte der Medizin) der aggressive Charakter der koronaren Herzkrankheit gemessen und quantifiziert. Die exponentielle (beschleunigte) Zuwachsrates der Koronarsklerose unterstreicht die Bedeutung eines Therapiebeginns bereits im Frühstadium der koronaren Herzkrankheit (lange bevor Beschwerden auftreten).

Abbildung 2 zeigt die Veränderungen in der Zuwachsrates der Koronarsklerose vor Beginn des Vitaminprogramms sowie nach einem Jahr mit diesem Vitaminprogramm. Die Ergebnisse sind sowohl für die Koronarsklerose-**Fläche** als auch für den Koronarsklerose-**Faktor** (Fläche x Dichte der Ablagerung) dargestellt.

Abbildung 2a zeigt, daß die durchschnittliche monatliche Wachstumsrate der (im CT vermessenen) Koronarsklerose-**Fläche** von 1,24 mm² pro Monat ($\pm 0,3$) vor Beginn der Vitamintherapie auf 1,05 mm²/Monat ($\pm 0,2$) nach einem Jahr Vitamintherapie zurückging. (Dies bedeutet, daß es während der einjährigen Einnahme des Vitaminprogramms zu einer Umkehr des Wachstumstrends der Koronarsklerose kam, das nun nicht mehr beschleunigt, sondern im Gegenteil, verlangsamt abließ).

Abbildung 2b zeigt, daß sich bei Patienten mit früher Koronarsklerose die durchschnittliche monatliche Wachstumsrate der Koronarsklerose-**Fläche** sogar von 0,49 mm²/Monat ($\pm 0,16$) vor Beginn der Vitamintherapie auf 0,28 mm²/Monat ($\pm 0,09$) nach einem

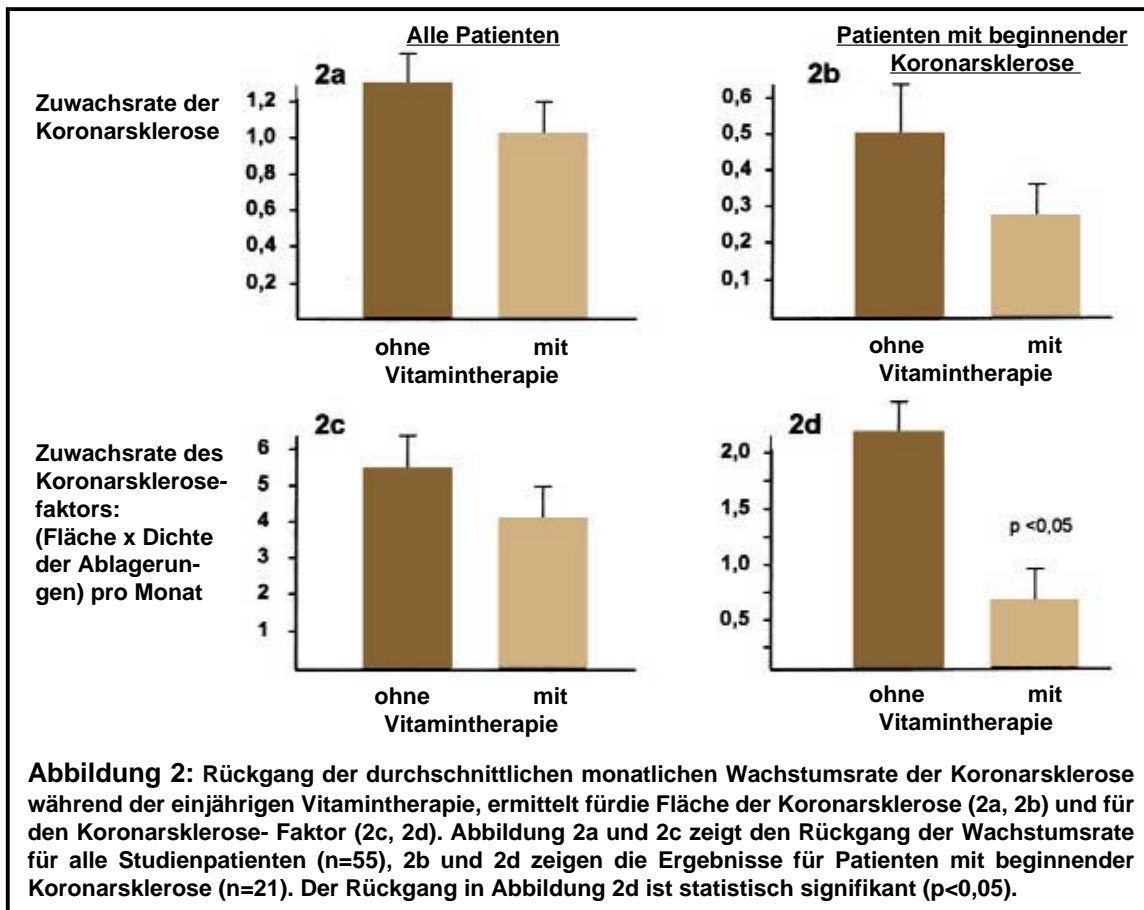
Jahr Vitamintherapie zurückging (die Wachstumsrate der Koronarsklerose wurde also im Verlauf eines Jahres auf fast die Hälfte abgebremst). Parallel dazu zeigt

Abbildung 2c, daß sich die durchschnittliche monatliche Zuwachsrates des Koronarsklerose-**Faktors** (Fläche x Dichte der Koronarsklerose) aller 55 Patienten unter der Vitamintherapie um 11% verlangsamte, und zwar von 4,8 CAS-Einheiten/Monat ($\pm 0,97$) vor Beginn der Vitamintherapie auf 4,27 CAS/Monat ($\pm 0,87$) nach einem Jahr Vitamintherapie.

Abbildung 2d zeigt daß sich bei Patienten mit **beginnender** koronarer Herzkrankung die durchschnittliche monatliche Zuwachsrates des Koronarsklerose-**Faktors** während der Vitamintherapie sogar um 65% verringerte, und zwar von 1,85 CAS/Monat ($\pm 0,49$) vor Beginn der Vitamintherapie auf 0,65 CAS/Monat ($\pm 0,36$) nach einem Jahr Vitamintherapie.

Der Rückgang der Zuwachsrates der Koronarsklerose während der Vitamintherapie bei Patienten mit beginnender koronarer Herzkrankheit war statistisch signifikant ($p < 0,05$) (das heißt, sie hat eine sehr hohe Aussagekraft) (**Abbildung 2d**). Auch für die anderen drei Gruppen (**Abbildung 2a,b,c**) wurde während der Vitamintherapie ein deutlicher Rückgang der Wachstumsrate der Koronarsklerose ermittelt. Allerdings erreichten die ermittelten Werte in diesen Gruppen keine statistische Signifikanz, was hauptsächlich an der weiten Streuung (großen Unterschieden) beim Schweregrad der Koronarsklerose der einzelnen Patienten zu Studienbeginn lag. (Die Aussagekraft dieser Studie könnte durch eine längere Vitamintherapie oder durch eine größere Studiengruppe weiter verbessert werden).

Bemerkenswert ist, daß die Abnahme des durchschnittlichen Koronarsklerose-**Faktors** (Fläche x Dichte) während der Vitamintherapie deutlicher ausgeprägt war, als die Koronarsklerose-**Fläche** alleine. Dies deu-



tet auch auf eine Abnahme der *Dichte* der Kalziumablagerungen hin, die über die bloße Verringerung der Fläche hinausgeht. (Die Vitamintherapie führte also nicht nur zu einer Verringerung des Flächenwachstums der Koronarsklerose, sondern darüber hinaus zu einer Verminderung der Ablagerung von Kalzium, dem Atherosklerose-Marker, in den Arterienwänden der Patienten.)

Um die Frage zu beantworten, nach welchem Zeitraum die Wirkung der Vitamintherapie dokumentiert werden kann (ab wann ein Heilungseffekt der Vitamintherapie auf die Arterienwände nachweisbar ist), wurde eine weitere Kontrolluntersuchung eingefügt. Zusätzlich zu den Ultrafast-CT-Untersuchungen zu Beginn und nach 12 Monaten Studiendauer wurde nach bereits 6 Monaten eine erste Kontrolluntersuchung durchgeführt. Diese Fragestellung war für die Studiengruppe mit *beginnender* koronarer Herzkrankheit von besonderer Bedeutung, da jede Therapie, die die Koronarsklerose im Frühstadium aufhalten kann, zwangsläufig später einen Herzinfarkt verhindert.

Abbildung 3 zeigt wiederum die durchschnittliche Koronarsklerose-*Fläche* (**Abbildung 3a**) sowie den Koronarsklerose-*Faktor* (**Abbildung 3b**) für Patienten mit beginnender koronarer Herzkrankheit. Diese Abbildung zeigt die Ergebnisse sämtlicher Ultrafast-CT-Untersuchungen vor und während des Studienverlaufs (einschließlich der Kontrolluntersuchung nach 6 Mo-

naten Studiendauer). Die gemessenen Durchschnittswerte der Koronarsklerose-Fläche und des Koronarsklerose-Faktors werden hier verglichen mit den vorausgerechneten Werten, die sich durch lineare Extrapolation (Fortsetzung) des Koronarsklerosewachstums *vor* Therapiebeginn ergibt. (Das unter Vitamintherapie gemessene Koronarsklerose-Wachstum wird in dieser Abbildung verglichen mit der Koronarsklerose-Wachstumsrate, wenn *keine* Therapie erfolgt wäre).

Die Buchstaben A bis D markieren die verschiedenen Zeitpunkte, an denen Ultrafast-CT-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Verbindung zwischen den Punkten A und B gibt den durchschnittlichen Zuwachs der Koronarsklerose *vor* Beginn der Vitamintherapie wieder und zwar sowohl für die Fläche (**Abbildung 3a**) als auch für den *Faktor* (Fläche x Dichte) (**Abbildung 3b**) der Koronarsklerose. Dementsprechend gibt die Verbindung von B und C den Zuwachs der Koronarsklerose während der ersten sechs Monate der Vitamintherapie wieder und die Strecke CD den Wachstumsverlauf während der zweiten sechs Monate der Vitamintherapie. Der vorausgerechnete Zuwachs der Koronarsklerose *ohne* Vitamintherapie ist durch die gestrichelte Linie zwischen den Punkten B und F dargestellt.

Abbildung 3a zeigt, daß sich bei Patienten mit beginnender koronarer Herzkrankheit, *ohne* Vitamintherapie die Koronarsklerose-Fläche von 17,62

mm² ($\pm 1,0$) zum Zeitpunkt A auf 23,05 mm² ($\pm 1,8$) zum Zeitpunkt B vergrößerte. Dies bedeutet einen jährlichen Zuwachs der Koronarsklerose-**Fläche** um 31%. Bei dieser Wachstumsrate erreichte die Koronarsklerose-**Fläche** 26,3 mm² nach weiteren sechs Monaten (Zeitpunkt E) und 29,8 mm² nach zwölf Monaten (Zeitpunkt F). Im Gegensatz dazu erreichte die Koronarsklerose-**Fläche** mit der Vitamintherapie nur einen Wert von 25,2 mm² ($\pm 2,2$) nach sechs Monaten und 27,0 mm² ($\pm 1,7$) nach 12 Monaten. Dies entspricht einem um 10% niedrigeren Wert im Vergleich zu dem vorausgerechneten Wert.

Für den Koronarsklerose-**Faktor** wurden entsprechende Beobachtungen vor und während der Vitamintherapie gemacht. **Abbildung 3b** zeigt, daß der Koronarsklerose-**Faktor** vor der Vitamintherapie im Durchschnitt um 44% pro Jahr zunahm, von 45,8 ($\pm 3,2$) (Zeitpunkt A) auf 65,9 ($\pm 5,2$) (Zeitpunkt B). Bei dieser Wachstumsrate würde nach weiteren sechs Monaten ein Wert von 77,9 (Zeitpunkt E) und nach zwölf Monaten ein Wert von 91 (Zeitpunkt F) erreicht. Im Gegensatz zu diesem Trend waren die während der Vitamintherapie gemessenen Werte 75,8 ($\pm 6,2$) nach sechs Monaten (Zeitpunkt C) und 78,1 ($\pm 5,1$) nach 12 Monaten (Zeitpunkt D).

Die Wachstumsrate des Koronarsklerose-**Faktors** hat also insbesondere während der zweiten sechs Monate Vitamintherapie (zwischen Zeitpunkt C und D) deutlich abgenommen. Der durchschnittliche Koronarsklerose-**Faktor** war nach 12 Monaten Vitamintherapie nur noch um 3% höher als nach sechs Monaten Vitamintherapie (Strecke EF). Dieser Wert steht im Gegensatz zu einem berechneten Zuwachs des Koronarsklerose-**Faktors** von 17% ohne Vitamintherapie (Strecke EF).

Zwischen sechs und zwölf Monaten dieser Vitamintherapie kam das weitere Wachstum der Koronarsklerose fast vollständig zum Stillstand.

Abbildung 4 zeigt die Ultrafast-CT-Bilder eines 51-jährigen Patienten mit beginnender koronarer Herzerkrankung (der Patient war ohne jegliche Beschwerden). Die erste Ultrafast-CT-Untersuchung wurde 1993 als Teil einer jährlichen Vorsorgeuntersuchung durchgeführt. Die CT-Aufnahmen zeigten kleine koronarsklerotische Ablagerungen sowohl im absteigenden Ast der linken Herzkranzarterie, als auch in der rechten Herzkranzarterie. Ein Jahr später wurde eine CT-Kontrolluntersuchung durchgeführt, wobei eine Zunahme der koronarsklerotischen Ablagerungen festgestellt wurde. **Abbildung 4a** zeigt diese Ablagerungen in den Koronararterien des Patienten. Danach begann der Patient mit der Vitamintherapie. Bei der Kontrolluntersuchung etwa ein Jahr später (**Abbildung 4b**) war keinerlei Koronarsklerose mehr nachweisbar. Dies deutete auf einen natürlichen Rückgang der Koronarsklerose hin.

AUSWERTUNG

(In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse dieser Studie beurteilt. Es wird deutlich, daß dieser Studie sofort gesundheitspolitische Maßnahmen folgen müssen.)

Dies ist die erste Studie überhaupt, mit der das Fortschreiten der Koronarsklerose direkt in den Koronararterienwänden gemessen wurde. Obwohl atherosklerotische Ablagerungen eine komplexe histomorphologische (aus vielschichtigen Gewebeformen bestehende) Zusammensetzung haben, ist die Verteilung von Kalziummolekülen innerhalb dieser Ablagerungen ein ausgezeichneter Marker für das Fortschreiten der koronaren Herzerkrankung (11,13).

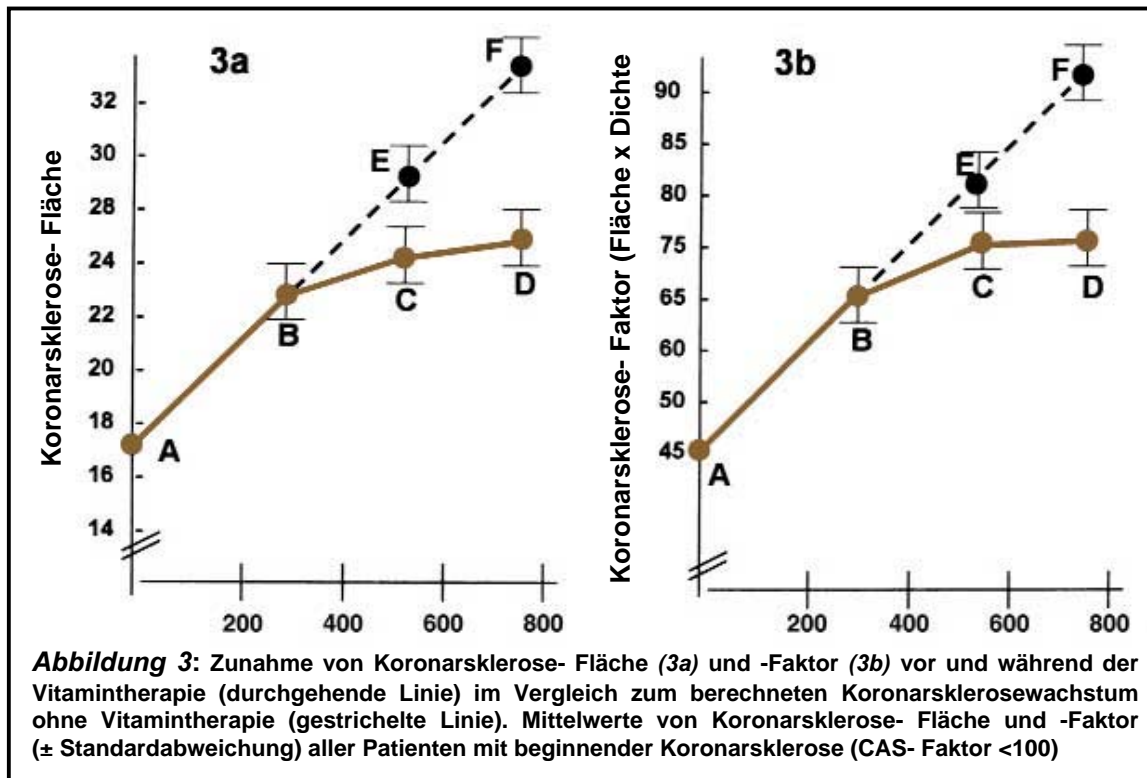
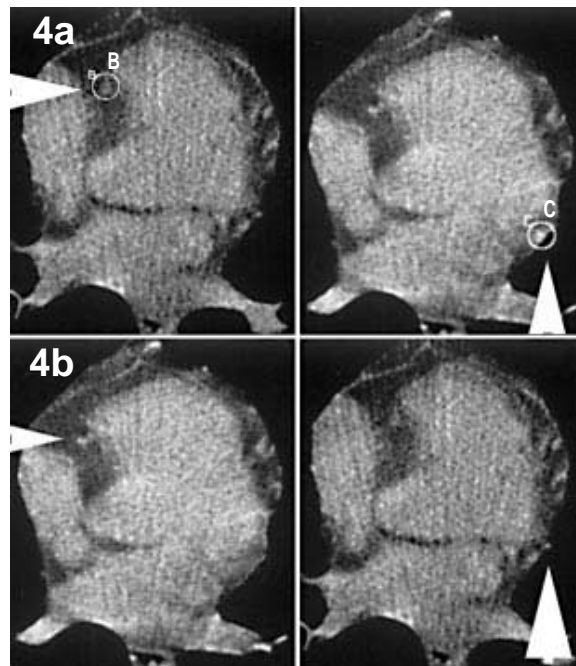


Abbildung 4: Ultrafast CT- Aufnahmen des Herzens eines 51- jährigen Geschäftsmannes mit asymptomatischer koronarer Herzerkrankung (ohne jegliche Beschwerden). Abbildung 4a (obere Reihe) zeigt die Ultrafast-CT- Bilder vor der Vitamintherapie,

Abbildung 4b (untere Reihe) zeigt die CT- Bilder nach etwa einem Jahr Vitamintherapie. Die koronarsklerotischen Ablagerungen in der rechten und linken Koronararterie sind als weiße Flecke deutlich zu erkennen. (Diese CT- Bilder stellen einen Querschnitt des Herzens dar. Man blickt „von unten“ in das Herz, deshalb zeigt die mit „B“ markierte Stelle die Koronarsklerose in der rechten Herzkranzarterie und die mit „C“ markierte Stelle die Ablagerung in der linken Kranzarterie. Nach einem Jahr Vitamintherapie sind die Ablagerungen in beiden Herzkranzarterien vollständig verschwunden, was auf eine natürliche Abheilung der Koronarsklerose durch die Vitamintherapie hinweist).



Unsere Untersuchungen zeigten, daß sich die unbehandelte Koronarsklerose jedes Jahr zwischen 5 mm² (beginnende Koronarsklerose) und 40 mm² (fortgeschrittene Koronarsklerose) ausweitet. Vor Beginn der Vitamintherapie betrug das durchschnittliche jährliche Wachstum der Koronarsklerose 44% (**Abbildung 1**). Angesichts des exponentiellen (beschleunigten) Wachstums der Koronarsklerose wird deutlich, daß eine erfolgreiche Bekämpfung der Herz-Kreislauf-Erkrankung von einer **frühen Diagnose** und einer **frühen Behandlung** abhängt.

Heute ist die Diagnose des Herz-Kreislauf-Risikos eines Patienten immer noch weitgehend beschränkt auf das Messen von Cholesterin und anderer Risikofaktoren im Blut, die kaum oder gar keinen Zusammenhang mit der Größe der atherosklerotischen Ablagerungen in den Arterienwänden aufweisen. Exaktere Methoden, wie zum Beispiel die Koronarangiographie (Kontrastmitteluntersuchung der Koronararterien) sind beschränkt auf Patienten mit **fortgeschrittener** koronarer Herzerkrankung, wenn bereits Beschwerden bestehen. Demgegenüber bietet das Ultrafast-CT die (einzigartige) Möglichkeit, Koronarsklerose bereits im Anfangsstadium von außen zu bestimmen (14,15).

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist die Tatsache, daß die koronare Herzerkrankung auf natürliche Weise verhindert und behandelt werden kann. Die getestete Vitamintherapie war in der Lage, das Fortschreiten der Koronarsklerose innerhalb nur eines Jahres zu drosseln und zwar unabhängig vom bereits vorhandenen Schweregrad der koronaren Herzerkrankung. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß diese Vitamintherapie bei Patienten mit **beginnender** Koronarsklerose, die Herz-Kreislauf-Erkrankung praktisch zum Stillstand brachte.

In Einzelfällen wurden kleine koronarsklerotische Ablagerungen (wie sie im Anfangsstadium der koronaren Herzerkrankung typisch sind) vollständig zum Verschwinden gebracht (**Abbildung 4**).

Aus den Ergebnissen dieser Studie schließen wir, daß das hier getestete Nahrungsergänzungsprogramm (Vitamintherapie) eine natürliche Heilung der Arterienwand einleitet. Verschiedene Bestandteile des getesteten Programms tragen zu einem natürlichen Wiederaufbau der Arterienwand bei, wie zum Beispiel Ascorbinsäure (Vitamin C), Pyridoxin (Vitamin B-6), die Aminosäuren L-Lysin und L-Prolin und das Spurenelement Kupfer. Ascorbinsäure (Vitamin C) ist unerlässlich für die Synthese (Herstellung) und Hydroxylierung (biochemischer Prozeß, der die im Körper hergestellten Moleküle funktionsfähig macht) von Kollagen und anderen Bestandteilen des (Arterienwand-) Bindegewebes (16,17,18). Ascorbinsäure ist auch direkt und indirekt beteiligt an der Steuerung biologischer Vorgänge in der Arterienwand, angefangen von der Regulation der Zelldifferenzierung (Entwicklung der Arterienwandzellen) bis hin zu Verteilung von Zellwachstumsfaktoren (19,20). Pyridoxin (Vitamin B-6) und Kupfer sind unerlässlich für die einwandfreie Vernetzung der Bindegewebsmoleküle (8) (dies sind in erster Linie Kollagen und Elastin, Struktur-moleküle des Körpers, die auch den Arterienwänden ihre Form, Stabilität und Elastizität geben).

Die Aminosäuren L-Lysin und L-Prolin sind wichtige Bausteine der Biosynthese (Herstellung) dieser Bindegewebsmoleküle. Diese Aminosäuren verhindern auch die Ablagerung von Lipoprotein(a) in der Arterienwand (Lipo-protein(a) ist ein mit dem Low-Density-Lipoprotein (LDL) verwandter, aber besonders klebriger Blutfettfaktor, der für den Großteil der Fettablagerungen in

der Arterienwand verantwortlich ist). Darüber hinaus sind die Aminosäuren Lysin und Prolin in der Lage, bereits in den atherosklerotischen Ablagerungen der Arterienwand deponiertes Lipoprotein(a), sowie andere Lipoproteine aus der Arterienwand auszuschleußen (5,12,21). (Das allmähliche Herauslösen Tausender kleinster Fettmoleküle aus den atherosklerotischen Ablagerungen der Arterienwand führt zu einem Abbau dieser Ablagerungen und damit zu einer natürlichen Umkehr der Koronarsklerose. Dieser Therapieansatz ist so neu und gleichzeitig so bedeutend, daß uns dafür 1994 die ersten Patente der Welt zur natürlichen Umkehr der Herz-Kreislauf-Erkrankung zugesprochen wurden (12)).

Ascorbinsäure (Vitamin C) und Tokopherol (Vitamin E) verhindern das Wuchern der glatten Muskelzellen der Arterienwand (diese Zellen sind die wichtigsten *zellulären* Bausteine der Arterienwände. Im Bereich atherosklerotischer Ablagerungen kommt es zu einem Wuchern dieser Zellen - ähnlich einem lokalen Tumor in der Arterienwand, der die Blutbahn weiter einengt und damit zur Herz-Kreislauf-Erkrankung beiträgt. Darüber hinaus sind Ascorbinsäure, Tokopherol (Vitamin E), Beta-Karotin (Provitamin A), Selen und andere Antioxidantien in der Lage, sogenannte freie Radikale abzufangen und damit sowohl die Bestandteile des Blutes als auch das Gewebe der Blutgefäßwand vor Oxidationsschäden zu schützen (25, 26). (Diese natürlichen Antioxidantien wirken also als biologischer Rostschutz.)

Nikotinsäure (Vitamin B-3) Riboflavin (Vitamin B-2) Pantothensäure (Vitamin B-5) Carnitin, Coenzyme Q-10 (Ubichinon), sowie zahlreiche Mineralien und Spurenelemente haben wichtige Funktionen als Katalysatoren des Zellstoffwechsels und als Trägermoleküle von biologischer Zellenergie. Die wichtigsten dieser Zellenergiemoleküle sind NADH (Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid), NADPH, (Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat), FADH (Flavin-Adenin-Dinucleotid), und Coenzym A (8). (Diese Bioenergieträger, liefern Millionen Zellen des Körpers lebenswichtige Energie. Dies ist besonders wichtig für die Zellen des Herzens und der Blutgefäßwände, die auf Grund der mechanischen Beanspruchung durch die Blutzirkulation einen besonders hohen Verbrauch an Zellenergie haben.)

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, daß die Aufrechterhaltung der optimalen Struktur und Funktion der Arterienwände ein besonders wichtiges therapeutisches Ziel zur erfolgreichen Bekämpfung der Herz-Kreislauf-Erkrankung ist. Damit werden auch frühere Untersuchungen bestätigt, in denen gezeigt wurde, daß eine Nahrungsergänzung durch Vitamin C Atherosklerose in den Beinarterien aufhalten kann (27).

Die Erkenntnisse dieser Studie sind um so wichtiger, da heute fast jeder Mensch an einem Mangel an Vitaminen und anderen Nahrungsergänzungsstoffen leidet (28,29). Darüber hinaus haben bereits zahlreiche Studien die Bedeutung verschiedener Nahrungsergänzungsstoffe zur Verhinderung der Herz-Kreislauf-Erkrankung gezeigt (30-35). Im Vergleich zu den dabei oft in hohen Dosen getesteten Vitaminen, ist die Dosie-

rung der Bestandteile des hier getesteten Nahrungsergänzungsprogramms vergleichsweise niedrig. Dies weist auf einen wichtigen Synergie-Effekt dieser Vitamintherapie hin. (Die Einzelbestandteile dieser Formel wirken zusammen, so daß sich deren Wirkungen gegenseitig ergänzen. Deshalb kann die Dosierung der Einzelbestandteile vergleichsweise niedrig gehalten werden, bei gleichzeitig optimaler Wirkung.)

In diesem Zusammenhang ist es angebracht, einige der gegenwärtig noch weit verbreiteten Versuche zur Verhinderung der Herz-Kreislauf-Erkrankung kritisch zu durchleuchten. Dies gilt insbesondere für den Massengebrauch von cholesterinsenkenden Medikamenten.

Der Masseneinsatz dieser Medikamente, einschließlich Lovastatin (Mevinacor), wurde zunächst mit Studienergebnissen an Patienten mit extremen Fettstoffwechselstörungen gerechtfertigt, die allerdings nur einem Bruchteil der Bevölkerung entsprechen (36). Später wurde eine Studie mit Simvastatin hinzugezogen, bei der sich eine geringere Rate an Herzinfarkten und anderen Herz-Kreislaufproblemen ergeben hatte. (Simvastatin ist ein weiteres Präparat der sogenannten „Statin“-Medikamentengruppe, die die körpereigene Herstellung von Cholesterin drosseln, dabei jedoch vielfältige Nebenwirkungen haben). Letztere Studie führte dazu, daß diese Medikamente jetzt sowohl zum Langzeitgebrauch als auch bei Patienten ohne jegliche Fettstoffwechselstörung eingesetzt wurden.

Jetzt allerdings wurde der empfohlene Gebrauch dieser Medikamente wegen möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen deutlich eingeschränkt auf Patienten mit *akutem* Herzinfarktrisiko (38). (Eine Auswertung experimenteller Studien mit Mevinacor und weiteren „Statin“-Medikamenten sowie Gevilon, Cedur und anderen „Fibrat“-Medikamenten hatte eine erschreckend hohe Krebsrate ergeben. Wissenschaftler warnten bereits im Januar 1996 im Amerikanischen Ärzteblatt (JAMA) die Weltöffentlichkeit unmißverständlich vor diesen Medikamenten, und fordern ihre Arztkollegen dazu auf, diese Medikamente nur noch in Ausnahmefällen einzusetzen (38). Wohl auch aus Mangel an Behandlungsalternativen wurde diese ernste Warnung bislang nur unzureichend befolgt. Mit dem hier getesteten Vitaminprogramm steht jetzt für Ärzte und Patienten gleichermaßen eine wirksame und nebenwirkungsfreie Behandlungsalternative zur Verfügung).

Auch einige „natürliche“ Ansätze zur Verhinderung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen müssen kritisch hinterfragt werden. (Dies gilt insbesondere für Programme, bei denen die Patienten extremem körperlichen Training und einer rigorosen Diät unterzogen werden). Von einem dieser Programme wird sogar behauptet, daß es koronare Herzerkrankung wieder rückgängig mache. Die hierzu veröffentlichte Untersuchungen liefern allerdings keinen Beweis für die tatsächliche Rückbildung der Koronarsklerose (39). Die dort angegebene verbesserte Durchblutung des Herzmuskelgewebes war das Ergebnis des intensiven körperlichen Trainings, (das die Muskeln der Patienten, einschließlich des Herzmuskels stärkte), und somit zu einer verbesserten Herzauswurf-

leistung und schließlich zu einer verbesserten Herzmuskeldurchblutung führte. (Während körperliche Bewegung, vernünftige Ernährung und regelmäßige Freizeit sinnvoll sind, gibt es bislang keinen Beweis, daß intensives körperliches Training und andere extreme Umstellungen der Lebensgewohnheiten Herz-Kreislauf-Erkrankungen verhindern. Für Patienten die an Herzinsuffizienz (Herzschwäche), Arrhythmie (Herzrhythmusstörungen) und anderen schweren Herzproblemen leiden, können derartige Extremprogramme sogar lebensbedrohliche Folgen haben.)

In Anbetracht der dringenden Notwendigkeit von wirksamen und nebenwirkungsfreien Gesundheitsprogrammen zur erfolgreichen Bekämpfung der Herz-Kreislauf-Erkrankung, ist die (Validität) Aussagekraft dieser Studie und die folgenden Fakten von besonderer Bedeutung:

1. Die Patienten in dieser Studie bildeten ihre eigene Kontrollgruppe, *vor* und *während* der Vitamintherapie. Damit wurden Begleitfaktoren, wie Alter, Geschlecht, genetische Veranlagung, Ernährung oder Medikamenteneinnahme, die Studienergebnisse beeinflussen können, auf ein Minimum reduziert. (Bei anderen Therapiestudien erhält meist eine Patientengruppe das Testmedikament und eine zweite Patientengruppe eine unwirksame Kontrollsubstanz (Placebo). Die beste Kontrolle ist allerdings, wenn dieselben Patienten *ohne* und *mit* Therapie untersucht werden, wie es in dieser Studie der Fall war.)
2. Umfangreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ultrafast-CT Untersuchungstechnik den Schweregrad der koronaren Herzkrankheit zuverlässig bestimmen kann. Darüber hinaus ermöglicht diese Diagnosetechnik das Vermessen der koronarsklerotischen Ablagerungen *in situ* (direkt innerhalb der Wände der Koronararterien) (13,14,15).

Diese Untersuchungstechnik vermeidet auch Fehldiagnosen, wie sie zum Beispiel bei der Koronarangiographie (Kontrastmitteluntersuchung der Koronararterien) vorkommen. Bei der Angiographie können Spasmen der Arteriewand, die Bildung von Thromben und andere Ereignisse (also Vorgänge innerhalb der Blutbahn) nicht unterschieden werden vom Fortschreiten oder dem Rückgang der Koronarsklerose (also Vorgängen innerhalb der Arterienwand).

Darüber hinaus bietet das Ultrafast-CT wertvolle Informationen über die morphologischen (die Gewebestruktur der Arterienwand betreffenden) Veränderungen während des Fortschreitens oder der Umkehr koronarsklerotischer Ablagerungen. Dies wird ermöglicht, indem nicht nur die *Fläche* der Ablagerungen gemessen wird, sondern auch deren *Dichte*.

Ein weiterer Vorteil dieser Untersuchungstechnik ist die Tatsache, daß die Computer-Tomographie-Bilder der Koronarsklerose automatisch (vom Computer) vermessen werden, und damit menschlicher Irrtum bei der Studienauswertung ausgeschlossen ist.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, daß die koronare Herzkrankheit verhinderbar und auch umkehrbar ist. Die hier getestete Vitamintherapie ist in der Lage, die koronare Herzkrankheit bereits in ihrem Frühstadium aufzuhalten. Diese Ergebnisse wurden bereits innerhalb eines Jahres erzielt und lassen darauf schließen, daß durch eine Langzeit-Vitamin-Therapie auch Patienten mit fortgeschrittener koronarer Herzkrankheit geholfen wird. Um die Langzeitwirkung dieser Vitamintherapie zu dokumentieren, wird diese Studie gegenwärtig weitergeführt.

Das hier getestete Nahrungsergänzungsprogramm ist eine wirksame und nebenwirkungsfreie Methode zur Verhinderung und zur unterstützenden Behandlung der Herz-Kreislauf-Erkrankung. Politiker und alle, die innerhalb des Gesundheitswesens Verantwortung tragen, sind jetzt aufgefordert, neue Wege zur erfolgreichen Bekämpfung der koronaren Herzkrankheit zu beschreiben.

DANK

Wir danken Herrn Jeffrey Kamradt für seinen Einsatz bei der Koordination dieser Studie. Unser Dank gilt auch Dr. Douglas Boyd, Dr. Lewis Meyer und Herrn Dale Grant von Imatron/ HeartScan in San Francisco für ihre Hilfe bei der Planung und Durchführung der Studie. Ebenso bedanken wir uns bei Frau Laureanne Cox, Frau Susan Brody und Herrn Tom Caruso für ihre Mitarbeit bei den CT-Untersuchungen sowie bei Frau Martha Best für Sekretariatsassistenten.

ANMERKUNG

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit wurde ursprünglich am 5. August 1996 an das Amerikanische Ärzteblatt (Journal of the American Medical Association, JAMA) zur Veröffentlichung eingereicht. Der Chefredakteur, Dr. Georg Lundberg übergab die Studie zur Begutachtung an seinen Stellvertreter Dr. Charles Clayman. Obwohl die Bedeutung dieser Studie für die Gesundheit von Millionen Menschen sofort klar war, lehnte Dr. Clayman in seinem Brief vom 23. August 1996 eine Veröffentlichung der Arbeit ohne weitere Begründung ab. Daraufhin schickte Dr. Rath das Manuskript dieser Studie an das Journal of Applied Nutrition („Zeitschrift für angewandte Ernährung“, das Fachorgan der Internationalen Akademie für Ernährung und Präventive Medizin). Die wissenschaftlichen Gutachter dieser Fachzeitschrift erkannten sofort die Bedeutung dieser Studie für die Gesundheit der Menschen weltweit und sorgten für eine unverzügliche Veröffentlichung.

LITERATURVERZEICHNIS

1. World Health Statistics, World Health Organization, Geneva, 1994.
2. Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Scientific American* 1984;251:58-66.
3. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Witztum JL. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989;320:915-924.
4. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med.* 1986;314:488-500.
5. Rath M, Pauling L. A unified theory of human cardiovascular disease leading the way to the abolition of this diseases as a cause for human mortality. *J Ortho Med.* 1992;7:5-15.
6. Rath M, Pauling L. Solution to the puzzle of human cardiovascular disease: Its primary cause is ascorbate deficiency, leading to the deposition of lipoprotein(a) and fibrinogen/fibrin in the vascular wall. *J Ortho Med.* 1991;6:125-134.
7. Rath M. Reducing the risk for cardiovascular disease with nutritional supplements. *J Ortho Med* 1992;3:1-6.
8. Stryer I. *Biochemistry*, 3rd ed. New York: W.H. Freeman and Company; 1988.
9. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Atherosclerosis (Suppl.)* 1989;9:1-19-1-32.
10. Constantinides P. The role of arterial wall injury in atherogenesis and arterial thrombogenesis. *Zentralbl allg Pathol pathol Anat.* 1989;135:517-530
11. Stolman JM, Goldman HM, Gould BS. Ascorbic acid in blood vessels. *Arch Pathol.* 1961;72:59-68
12. US Patent #5,278,189
13. Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, Gasso J, Hildner F, Viamonte M. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiology.* 1994;74:1272-1274.
14. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease. *Circulation.* 1996; 93:898-904.
15. Mautner SI, Mautner GC, Froehlich J, et al. Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology.* 1994; 192:625-630.
16. Murad S, Grove D, Lindberg KA, Reynolds G, Sivarajah A, Pinnell SR. Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid. *Proc Natl Acad Sci.* 1981;78:2879-2882.
17. De Clerck YA, Jones PA. The effect of ascorbic acid on the nature and production of collagen and elastin by rat smooth muscle cells. *Biochem J.* 1980;186:217-225.
18. Schwartz E, Bienkowski RS, Coltoff-Schiller B, Goldfisher S, Blumenfeld OO. Changes in the components of extracellular matrix and in growth properties of cultured aortic smooth muscle cells upon ascorbate feeding. *J Cell Biol.* 1982;92:462-470.
19. Francheschi RT. The role of ascorbic acid in mesenchymal differentiation. *Nutr Rev.* 1992;50:65-70
20. Dozin B, Quatro R, Campanile g, Cancedda R. In vitro differentiation of mouse embryo chondrocytes: requirement for ascorbic acid. *Eur J Cell Biol.* 1992;58:390-394.
21. Trieu VN, Zioncheck TF, Lawn RM, McConathy WJ. Interaction of apolipoprotein(a) with apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Biol Chem.* 1991; 226:5480-5485.
22. Boscoboinik D, Szewczyk A, Hensey C, Azzi A. Inhibition of cell proliferation by alpha-tocopherol. Role of protein kinase C. *J Biol Chem.* 1991; 266:6188-6194.
23. Ivanov V, Niedzwiecki A. Direct and extracellular matrix mediated effects of ascorbate on vascular smooth muscle cells proliferation. *24th AAA (Age) and 9th Am Coll Clin Gerontol Meeting*, Washington DC, 1994; Oct14-18.
24. Nunes GL, Sgoutas DS, Redden RA, Sigman SR, Gravanis MB, King SB, Berk BC. Combination of vitamins C and E alters the response to coronary balloon injury in the pig. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 1995; 15:156-165.
25. Retsky KL, Freeman MW, Frei B. Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low-density lipoprotein against atherogenic modification. Anti- rather than prooxidant activity of vitamin C in the presence of transition metal ions. *J Biol Chem.* 1993;268:1304-1309.
26. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, β -carotene and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(Suppl); 1315S -1321S.
27. Willis GC, Light AW, Gow WS. Serial arteriography in atherosclerosis. *Can Med Ass J.* 1954;71:562-568.
28. Levine M, Conry-Caritilena C, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended daily allowance. *Proc Natl Acad Sci.* 1996; 93: 3704-3709.
29. Naurath HJ, Joosten E, Riezler R. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *The Lancet.* 1995; 346: 85-89.
30. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology.* 1992; 3: 194-202.
31. Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCA, Elton RA, Gey KF, Oliver MF. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamin A, C, and E and carotene. *The Lancet.* 1991;337:1-5.
32. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin

- intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA*. 1995; 273:1849-1854.
33. Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA*. 1996; 275:1893-1896.
34. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *The Lancet*. 1996;347:781-786.
35. Heitzer T, Just H, Münzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Am Heart Assoc*. 1996; comm:6-9.
36. Brown BG, Albers JJ, Fisher LD, Schafer SM, Lin J-T, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1289-1298.
37. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994;344:1383-1389.
38. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA*. 1996;275:55-60.
39. Gould KL, Ornish D, Scherwitz L, et al. Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography after long-term, intense risk factor modification. *JAMA* 1995;274:894-901.