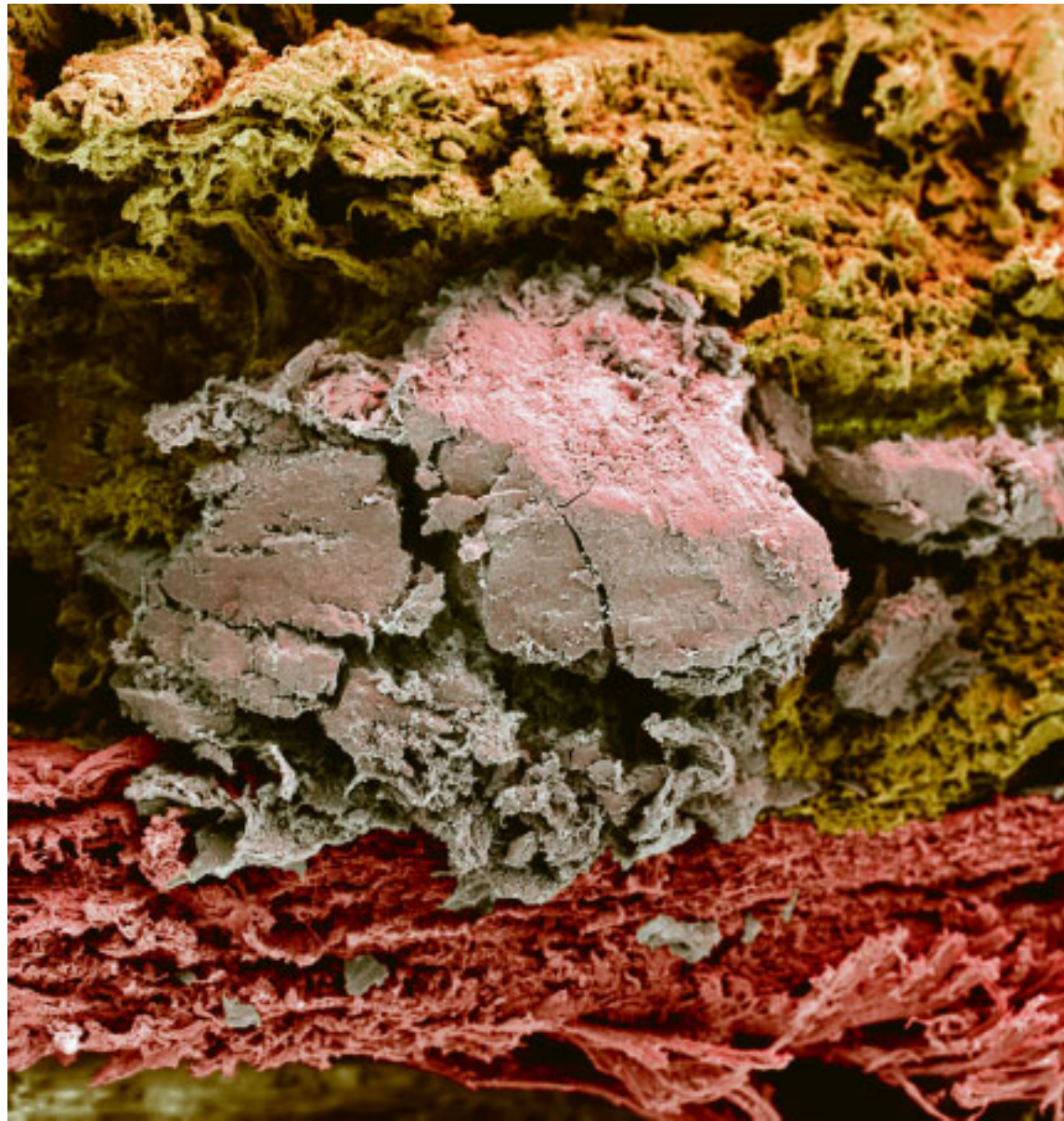


Wenn zu viel böses Cholesterin in der Blutbahn unterwegs ist, lagert es sich ab und verengt die Gefäße.

Foto Fotolia



Und so sieht das dann unter dem Mikroskop aus.

Foto SPL/Agentur Focus

■ NACHRICHTEN

Tschüs, Bulldog

Die Englische Bulldogge erfreut sich trotz ihres deformierten Schädels immer noch einiger Beliebtheit. Ursprünglich als Kampfhund gezüchtet, wurde für die Rasse nach dem Verbot der Hundekämpfe 1835 in Großbritannien ein neuer Standard festgelegt. Dabei kam es zu Inzucht, was der Bulldogge Gesundheitsprobleme einbrachte: Viele Tiere leiden an Atemnot, die Welpen müssen häufig per Kaiserschnitt zur Welt gebracht werden. Seit einigen Jahren wird diskutiert, ob man diese Probleme nicht beseitigen kann, indem man die Zucht wieder auf eine breitere genetische Basis stellt. In der Zeitschrift *Canine Genetics and Epidemiology* bezweifeln amerikanische Experten, dass das überhaupt noch möglich ist. Eine DNA-Analyse habe ergeben, dass der Genpool zu schmal geworden sei.

Offene Tür

Patienten, die unter psychischen Störungen leiden, werden in besonders schweren Fällen in eine geschlossene Abteilung eingewiesen, damit sie sich und andere nicht gefährden. In einer großangelegten Studie, die von den Psychiatrischen Kliniken Basel anhand von Daten aus deutschen Einrichtungen durchgeführt wurde, hat sich herausgestellt, dass diese Praxis nicht dazu beiträgt, die Zahl der Suizide und Suizidversuche zu senken. Auch flohen die Patienten aus geschlossenen Stationen genauso oft wie aus offenen. Letztere kehrten allerdings eher freiwillig zurück, weil sie ihre Situation in der Klinik als weniger bedrückend empfanden. (*The Lancet Psychiatry*)

Pazifischer Urknall

Westlich von Hawaii, nicht weit vom Marianengraben, findet sich der mit 190 Millionen Jahren älteste Meeresboden des Pazifiks. Nun hat die Utrechter Doktorandin Lydian Boschman anhand des Musters der magnetischen Anomalien herausgefunden, dass von dort aus die gesamte Pazifische Platte entstanden sein muss; mit etwa einem Fünftel der Erdoberfläche ist sie die mit Abstand größte der fünfzehn prominenten tektonischen Platten. Wie Boschman mit ihrem Professor in *Science Advances* schreibt, entstand diese durch einen ungewöhnlichen tektonischen Vorgang am Treffpunkt dreier längst verschwundener Platten. Die glitten demnach aneinander vorbei, so dass sich dazwischen eine Öffnung auftrat und immer größer wurde: Austretende Lava bildete dann die Pazifische Platte.

Volle Dröhnung

Die Umgebung beeinflusst den Geschmack. Wie sich zum Beispiel die Musik der Band The Editors auf Biergenuss auswirken kann, wird in *Frontiers in Psychology* beschrieben. Ein Team um den britischen Experimentalpsychologen Charles Spence ließ 231 Probanden unter verschiedenen Bedingungen ein mit Earl-Grey-Tee versetztes Porter probieren, das von der Brauerei „Brussels Beer Project“ gemeinsam mit der Band entwickelt worden war, passend zum Album „In Dreams“. Eine Testgruppe erhielt das Bier aus einer namenlosen Flasche, und zwar im Stillen. Mitglieder der zweiten Gruppe bekamen das erklärende Label zu sehen, die dritte Gruppe genoss das Bier bewusst als „Salvation“, während ein Ausschnitt aus dem Editors-Album zu hören war. Der Song gefiel den meisten, und mit Musik schmeckte das Bier am besten. Vor allem jenen, denen die Band schon ein Begriff war. Das Label allein wirkte nicht so vorteilhaft.

Am Feuer

Den Menschen plagen etliche Krankheitskeime, die irgendwann von Tieren auf ihn übersprungen sind. Doch Tuberkulose entwickelte sich anders, mutmaßen jetzt australische Forscher in *PNAS*. Gestützt auf mathematische Modelle und Genanalysen, vermuten sie, dass der Mensch selbst ursprünglicher Wirt für Erreger aus dem *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex gewesen sein könnte. Als unsere Ahnen lernten, das Feuer zu beherrschen, könnten sie sich mit solchen im Boden vorkommenden Bakterien infiziert haben. Ihr Lungengewebe war vom Rauch angegriffen und dadurch leichter empfänglich. Und wenn sie eng beisammensaßen, erleichterte das die Ausbreitung der Krankheit.

Immun gegen den Herzinfarkt?

Wer die Labormäuse im La Jolla Institut für Allergie und Immunologie retten will, hat sich in der Tat einiges vorgenommen. Normalerweise toben sich Artgenossen in deren Alter bei jeder Gelegenheit begeistert im Laufrad aus. Diese aber hängen stattdessen fett und träge in der Käfigecke herum und kratzen sich Löcher ins Fell. Und dann erst die Blutfettwerte: Beim Menschen würden schon die Alarmglocken klingen, wenn das LDL, das böse Cholesterin, die Schwelle von 200 Milligramm pro Deziliter erreicht. Die Versuchstiere in San Diego kommen auf bis zu fünfmal so hohe Konzentrationen. Kein Wunder, dass ihre Adern vollgestopft sind mit einer Art Arterienverkalkung zu finden?

Klaus Ley, der Chef des Labors, will am Beispiel der Mäuse zeigen, wie man die Arteriosklerose in den Griff bekommen kann. Teilweise, sagt er, gelinge das schon jetzt. Wenn alles laufe wie geplant, solle Ähnliches bald auch für herzfunktionsgefährdete Menschen gelten. Ley ist Immunologe. In seinem Fachgebiet hegt man seit langem einen Traum: Wäre es nicht möglich, eine Impfung gegen die Arterienverkalkung zu finden?

Der Erste, der sich daran machte, diese Vision zu verwirklichen, war der ungarische Mediziner Sándor Gerő. Schon vor einem halben Jahrhundert spritzte er Kaninchen LDL-Cholesterin unter die Haut, den vermeintlichen Hauptverursacher von Herzinfarkt, Schlaganfall und Beinarterien-Verschlüssen. Eigentlich nutzt der Körper diese Eiweiß-Fett-Komplexe, um den wichtigen Zellbaustoff Cholesterin zu transportieren. Schwimmen jedoch zu viele davon im Blut, dringt das LDL in die Gefäßwand ein, lagert sich dort in dicken Belägen, sogenannten Plaques, ab und lässt Herz- und Hirngefäße zuschwellen. Mit seiner Impfung, so dachte Sándor Gerő, könnte man den Abwehrzellen vielleicht beibringen, diesen Cholesterinmüll rechtzeitig zu entsorgen.

Der Versuch scheiterte. Die Vision blieb. In den folgenden Jahrzehnten versuchten sich immer wieder Wissenschaftler an dem Projekt. Sie testeten die unterschiedlichsten Substanzen, denen man bei der Entstehung der Gefäßverkalkung eine Rolle zuschrieb: Entzündungshormone, LDL-Komponenten oder Rezeptorproteine. Einmal gespritzt, schienen manche den Versuchstieren tatsächlich zu gesünderen Gefäßen zu verhelfen. Stets waren die Erfolge aber nicht überzeugend genug, um das Gleiche auch beim Menschen zu wagen.

Im Jahre 2003 nahm sich die Firma Avant Immunotherapeutics der Sache an und setzte unter großem Pressewirbel erstmals einen Arteriosklerose-Impfstoff bei Patienten ein. Diesmal wollten die Forscher über die Ausschaltung des Cholesterinester-Transferproteins böses

Arteriosklerose ist immer noch die Todesursache Nummer eins. Eine Impfung soll das in Zukunft ändern. Drei Forschergruppen wetteifern darum, wer als Erstes den Erfolg vermelden kann. *Von Michael Brendler*

LDL- in gutes HDL-Cholesterin verwandeln. Auch dieser Versuch schlug fehl. Danach wurde es erst einmal ruhig um die Arteriosklerose-Impfung.

Dass die Methode nun wieder aus der Versenkung auftaucht, hat vor allem einen Grund: Die Herzmediziner sind in einer Sackgasse gelandet. Mit blutfettensenkenden Statin-Tabletten können sie inzwischen zwar, statistisch gesehen, einen von drei Herzinfarkten verhindern. Aber zwei von dreien eben nicht. Auch deshalb sind die koronare Herzkrankheit, wie sich das Verkalkungsleiden im Fachjargon nennt, und der Infarkt mit insgesamt fast zweihunderttausend Opfern pro Jahr immer noch die Todesursachen eins und zwei in Deutschland.

Das sieht in anderen Ländern ähnlich aus. „Bei den besonders gefährdeten 50- bis 60-jährigen Männern stirbt heute noch fast jeder zweite Infarktpatient, bevor er überhaupt das Krankenhaus erreicht“, sagt Impfforscher Klaus Ley. Ein entscheidender Grund: viele Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit erleben vor der Attacke keinerlei Warnzeichen wie zu hohe Blutdruckwerte, zu hohe Blutfette oder Schmerzen in der Brust und landen, wenn überhaupt, viel zu spät in der Klinik.

Aber auch von den Ärzten wird die akute Gefahr häufig übersehen. Mit dem Computertomographen oder einem durch die Arterie vorgeschobenen Katheter lassen sich inzwischen zwar selbst kleinere Adern gründlich inspizieren. Dank einem aufblasbaren Ballon und einem kleinen Drahtröhrchen, dem Stent, auf der Katheterspitze lässt sich ein verengtes Gefäß sogar dehnen und wieder durchgängig machen. „Die Hälfte der Infarkte“, sagt Andreas Zirlik, Leiter der Molekularen Kardiologie im Herzzentrum Freiburg/Bad Krozingen, „entsteht aber an einer Stelle, die bei einer solchen Untersuchung entweder nicht auffällt oder zumindest nicht behandelt wird.“ Deshalb macht es laut aktuellem Stand der Wissenschaft für die Infarkt- und Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten überhaupt keinen Unterschied, ob er sich frühzeitig auf den Katheterstuhl legt oder nicht. Lebensrettend sind Stent und Katheter nur im akuten Notfall.

Mit einer Impfung ließen sich diese Probleme möglicherweise lösen oder die Krankheit zumindest aufschieben. Denn

dann, sagt Klaus Ley, wäre man gar nicht mehr darauf angewiesen, die gefährdeten Patienten früh aufzustöbern. „Wir würden die Leute behandeln, bevor im Alter von zwanzig, dreißig Jahren überhaupt die ersten arteriosklerotischen Plaques entstehen.“ Zusammen mit zwei weiteren Gruppen liefert sich der Kalifornier ein Wettrennen darum, wer als Erster einen Impfstoff präsentiert. Neben seiner Gruppe versucht sich auch das europäische Forschungskonsortium „Vaccination in Atherosclerosis“ mit Hilfe von EU-Geldern an einem solchen Projekt. Und am Cedars-Sinai Medical Center in Los Angeles ist Direktor Prediman Shah sogar so überzeugt von seinem Ansatz, dass er mit der Firma CardioVax bereits ein Unternehmen zur späteren Vermarktung gegründet hat.

Allen drei Teams gemeinsam ist, dass sie die Arteriosklerose längst nicht mehr allein als ein Leiden sehen, bei dem ein Gefäß so lange durch Fett und Kalkablagerungen zuschwillt, bis die Blutversorgung des Herzmuskels zusammenbricht. Ihnen und vielen anderen Wissenschaftlern gelte die Arterienverkalkung heute als eine Art Autoimmunkrankheit, wie Dennis Wolf erklärt, der zusammen mit Klaus Ley an dem Projekt forscht. Als chronische Entzündung, mit der sich die Abwehrzellen im ganzen Körper gegen das körpereigene LDL-Cholesterin und seine Bestandteile in den Gefäßwänden wehren. Weiter angefeuert würde diese Reaktion dann durch die bekannten Risikofaktoren wie einen zu hohen Blutdruck, zu hohe Insulinspiegel und zu viel entzündungsfördernde Hormone, wie sie das Fettgewebe von Übergewichtigen bildet. Diese Theorie würde nicht nur die Misserfolge der Kollegen in der Therapie erklären, sondern auch, warum gerade Menschen mit einem anderen Autoimmunleiden wie Rheuma besonders oft verkalkte Arterien haben.

Für eine mögliche Impfung würde das bedeuten: Im Gegensatz zu herkömmlichen Vakzinen müsste ein Arteriosklerose-Impfstoff die Abwehrzellen nicht zum Kampf gegen einen fremden Feind stimulieren, er müsste vielmehr die Immunantwort auf einen inneren Feind modulieren und abbremsen. Denn prinzipiell ist der Körper durchaus in der Lage, das Problem in den Griff zu bekommen. Mit Hilfe von Fress- und anderen Abwehrzellen bemüht er sich, das überschüssige

Cholesterin in der Gefäßwand auf dem Weg zu schaffen. Weil das nur eingeschränkt gelingt, baut das Immunsystem schließlich über die breiige Masse eine feste Kappe, unter der sich diese Entzündung beruhigen kann – es entsteht die arteriosklerotische Plaque, die mit den Jahren wächst, Kalk einlagert und das Gefäß zunehmend verschließt.

„Eine solche Plaque tut ihnen in der Regel nichts“, sagt Wolf. Meist mache sich diese nur bei Anstrengungen schmerzhaft bemerkbar, wenn zu viel Blut durch die Engstelle drängt. Bei manchen Menschen flammt jedoch aus ungeklärten Gründen das Autoimmungeschehen unter der Kappe plötzlich wieder auf. Die Abwehrzellen zerstören den schützenden Deckel: Die Plaque bricht wie aus heiterem Himmel Richtung Gefäßinneres auf, aktiviert die Blutplättchen, und innerhalb von Sekundenbruchteilen wird die Ader durch ein Blutgerinnsel verstopft, was schließlich den Herzinfarkt verursacht.

Wenn es nun gelänge, diese Autoimmunreaktion zu bremsen, gäbe es zwar immer noch Verkalkungen in den Gefäßen, aber die Plaques würden zumindest in der Regel nicht gefährlich werden. Um dies zu erreichen, setzen die Forscher auf die Hilfe regulatorischer T-Zellen. Bei diesen handelt es sich um eine Art körpereigene Eingreiftruppe, die interveniert, wenn sich das Immunsystem einmal gegen den falschen Feind richtet. Dass die meisten Menschen von Autoimmunkrankheiten, wie Rheuma, Morbus Crohn oder multiple Sklerose, verschont bleiben, hat auch mit der erfolgreichen Arbeit dieser Einheit zu tun. In der verkalkten Gefäßwand hingegen, so die Theorie, bekommen die T-Reg-Zellen ihre autoaggressiven Kameraden nicht richtig unter Kontrolle. Also möchte man ihnen mit einer Impfung auf die Sprünge helfen.

Den passenden Angriffspunkt suchen die Impfforscher seit Jahren; allen drei Konkurrenten ist klar: Wenn es ihn gibt, muss er sich irgendwo in dem riesigen LDL-Komplex verbergen. Uneinig sind sie sich nur, wie der gesuchte Abschnitt aussieht, der eben nicht die Kampf-, sondern vielmehr die Friedenstruppen des Immunsystems aktiviert.

Stück für Stück haben Klaus Ley und seine Mitbewerber in den vergangenen Jahren das ApoB-100-Molekül, den wichtigsten LDL-Bestandteil, in seine Einzelteile zerlegt. Für jedes einzelne dieser Bruchstücke wurde als mögliches Antigen und Angriffsziel getestet, ob es bei den Versuchstieren auf die Entzündungsbremse tritt. „Wir können die Arteriosklerose bei Mäusen verringern, wir wissen, dass die von uns entdeckten Antigene auch vom menschlichen Körper erkannt werden, und wir haben ein Biotech-Unternehmen gefunden, das größere Studien mitfinanzieren würde“, fasst Ley den aktuellen Stand in San Diego zusammen. Was noch fehle, sei das passen-

de Adjuvans, welches das Immunsystem stimuliert und gerade den T-Reg-Zellen den entscheidenden Impuls gibt. In zwei bis drei Jahren, so kündigt der Mediziner an, werde seine Gruppe erstmals einen Impfstoff an Menschen testen.

Konkurrent Shah ist mit seinem Projekt schon weiter. In Zusammenarbeit mit dem Schweizer Pharmaunternehmen Roche hat er den eigenen Behandlungsansatz kürzlich an Menschen ausprobiert. Allerdings nicht als aktive Impfung – dieser Schritt wurde übersprungen: Die Wissenschaftler verabreichten ihren 147 Arteriosklerosepatienten stattdessen künstlich hergestellte Antikörper und damit gleich jene Eiweißmoleküle, mit denen auch Abwehrzellen ihre Umgebung beeinflussen und feindliche Elemente neutralisieren. Das Ergebnis war allerdings enttäuschend: Die Entzündung in den Plaques loderte nach dem Versuch genauso stark wie vorher. Auch die Firma Roche dürfte andere Erwartungen gehabt haben, denn im Erfolgsfall ließe sich aus dem Antikörper ein neues lukratives Medikament machen. Shah selbst bleibt optimistisch, Schuld an dem Misserfolg sei bloß ein falscher Versuchsaufbau gewesen: „Aktuell konzipieren wir eine Neuaufgabe.“

Es sind auch solche Rückschläge, die bei Andreas Zirlik in Freiburg die Hoffnung auf eine Arteriosklerose-Impfung dämpfen: „Selbst wenn der Ansatz gelingt, bliebe immer noch die Frage, ob er mehr als einer Untergruppe von Patienten hilft.“ Zusammen mit einer internationalen zusammengesetzten Gruppe um den Amerikaner Paul Ridker und mit dem Pharmakonzern Novartis im Rücken versucht er deshalb, die gefährliche Entzündung in der Gefäßwand mit einer eher herkömmlichen Methode abzuschwächen. Im Rahmen dieser Studie wird weltweit mehr als 5000 Patienten der Antikörper Canakinumab verabreicht, der einen Immunbotenstoff namens Interleukin-1-beta ausschaltet soll. Parallel prüft Ridker an den rund 7000 Teilnehmern einer weiteren Studie, ob sich ein ähnliches Ziel auch mit dem Rheuma-Mittel Methotrexat erreichen lässt. Vom kommenden Jahr an rechnet Zirlik mit den ersten Ergebnissen.

Der Lackmusträger für die großen Hoffnungen der Kardiologie steht also in beiden Fällen noch aus. Aber selbst wenn er schiefegehen sollte: Kardiologen sind Enttäuschungen gewohnt. Um die Jahrtausendwende herum glaubten sie schon einmal, den Hauptschuldigen am Herzinfarkt entdeckt zu haben. Damals galt das Bakterium *Chlamydia pneumoniae* als so gut wie überführt. Nachdem man anschließend mehr als zwanzigtausend Versuchspersonen mit Antibiotika behandelt hatte, war man klüger. Mit dieser Therapie, die vorher im Modellversuch an Arteriosklerose-Mäusen noch wunderbar funktioniert hatte, ließ sich Menschen leider nicht helfen.