

Folkmans Aha-Erlebnis

Die entscheidende Erkenntnis dämmerte dem Jungwissenschaftler Judah Folkmann schon Ende der 1960er Jahre. Bei der Beobachtung von Versuchstieren, die an verschiedenen Krebsarten erkrankt waren, stellte er fest: Ohne die aktive Mitwirkung der Wirtsorganismen können Tumore nicht gedeihen. Sie wachsen nur, wenn es ihnen gelingt, den Wirt zur Mitarbeit bei der Vermehrung der Tumorzellen zu veranlassen, genauer gesagt: zu zwingen. Kann sich der befallene Organismus dem entziehen, passiert eigentlich nichts, der Tumor bleibt ungefährlich und stumm.

Die Beobachtung wurde zu Folkmans „Heureka“, denn anders als andere Forscher, die Ähnliches eher beiläufig registriert hatten, richtete er sein Hauptaugenmerk auf dieses Phänomen. 1971 erschien seine erst sehr viel später als bahnbrechend erkannte Publikation darüber im *New England Journal of Medicine*: „Tumor angiogenesis: therapeutic implications“. Auf den Punkt gebracht heißt ihre Botschaft: Ohne Gefäßneubildung kein Tumorwachstum.

Rückblickend erscheint es kaum erklärlich, dass ein so plausibles Erklärungsmodell so wenig beachtet, ja verhöhnt wurde. Mehr als zwanzig Jahre sollten ins Land gehen, ehe sich eine nennenswerte Zahl von Medizinern mit der neuen Sichtweise zu beschäftigen begann und Folkman unterstützte. Er hat mir manches aus den bitteren Jahren der Ablehnung berichtet, z. B. reichten die Anwürfe bis zu persönlichen Beleidigungen, indem man ihn als „Krebs-Clown“ verspottete. Bewarb er sich um Fördermittel, sah er sich mit frostigen Ablehnungen durch die bekanntesten Experten des

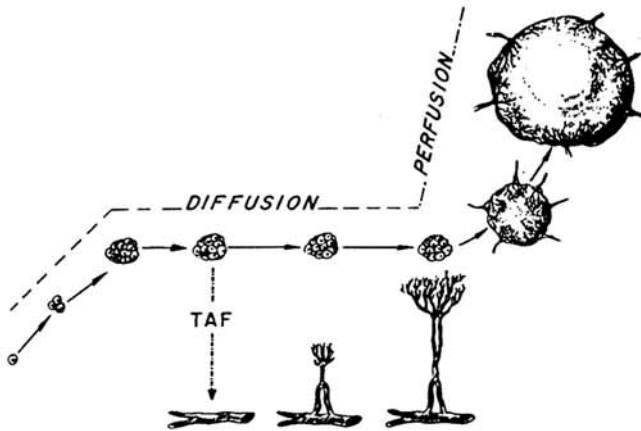


Abbildung 9 Judah Folkmans Erstbeschreibung seines Konzepts. Illustration des Konzeptes, dass die meisten soliden Tumore in einem frühen Stadium als kleine Zellpopulationen im extrazellulären Raum existieren und sich nur durch einfache Diffusion ernähren (weiteres Wachstum verlangt Gefäßneubildung und der Tumor ernährt sich dann durch Perfusion [Durchströmung]). Ein Tumor-Angiogenese-Faktor (TAF) könnte der Impulsgeber der Gefäßneubildung sein. – Folkman schreibt im Text: „Wenn TAF an diesem Punkt blockiert werden könnte, ließe sich das Krebswachstum auf einen Durchmesser von 2 bis 3 mm begrenzen ... Über dieses Maß hinaus kann eine dichte Population von Tumorzellen nicht weiter ohne neue Kapillaren expandieren.“ – Mit dieser Publikation wurde das ganze Feld der Angiogenese und der Angiogenese-Hemmung umrissen. VEGF ist der berühmteste TAF und Avastin® ist ein echter Angiogenese-Hemmer, weil es diesen TAF hemmt und keinen Effekt auf Tumorzellen hat. (Quelle: nach Judah Folkman, *New England Journal of Medicine* 1971; 285: 1182–1186)

Landes konfrontiert. Eine Journalistin brachte es auf die Formel: „Man gab seine Theorie der Lächerlichkeit preis; heute stellt sie die gesamte Krebstherapie endlich vom Kopf auf die Füße.“

Das hört sich voreilig an, denn die Entwicklung ist natürlich noch nicht abgeschlossen. Es gibt aber schon erdrückende Beweise dafür, dass die Spötter auf dem Holzweg waren, und manche von ihnen sind es noch. Wie so viele Propheten wollte man Folkman im eigenen Lande nicht gelten lassen; jetzt wächst die Fraktion der Reumütigen und die nachrückenden Wissenschaftler, von alten Vorurteilen unbelastet, folgen fast geschlossen dem neuen Trend. Experimentell gewonnene und statistisch erhobene Daten belegen die Wirksamkeit des Konzepts, das nicht nur die Behandlung von Krebspatienten revolutionieren, sondern auch auf anderen Gebieten für radikales Umdenken sorgen wird. Der Wissenschaftstheoretiker Thomas S. Kuhn (1922–1996) fasste das einmal in die plastischen Worte: „Was wir vor der Wissenschaftsrevolution als Enten angesehen haben, werden wir künftig als Hasen zu jagen haben.“ Und wir stecken momentan mittendrin in der Enten-Hasen-Konvertierungsphase.

Und dazu haben wir eine volle Generation von Wissenschaftlern und Ärzten gebraucht! Waren wir so lange mit Blindheit geschlagen? Darüber wird im Schlusskapitel zu reden sein. Hier geht es erst einmal um die Freude, dass die Wende eingeleitet ist. Mitgewirkt daran hat die Zulassung neuer Medikamente, die Folkmans Ansatz mit ausgezeichnetem klinischem Erfolg umsetzen: die Tumorzellen nicht töten, sondern ihnen den Nährboden entziehen. Diese Mittel liefern, obschon vielfach noch in der Erprobung, den ent-

scheidenden Beweis für die Richtigkeit und den Segen des Strategiewechsels in der Krebsbekämpfung.

Die angeblich so „lächerliche“ Theorie gewinnt mehr und mehr Anhänger, viele biotechnologische und pharmazeutische Unternehmen arbeiten mit Hochdruck an der Entwicklung von weiteren Arzneimitteln, die Folkmans Erkenntnissen Rechnung tragen. Dabei haben sie nicht nur den Krebs im Visier, sondern auch bakterielle und virale Erkrankungen, bei denen wir therapeutisch am Ende zu sein schienen. Auch hier stehen revolutionäre Veränderungen bevor.

Folkman ist nicht der erste Medizin-Pionier, der lange verkannt wurde und dessen Vorschläge abgelehnt, ja verächtlich gemacht worden sind. Mit gerade in seinem Fall tragischen Konsequenzen für die Patienten, um deren willen er hartnäckig gekämpft und durchgehalten hat. Die Zeit und Kraft, die ihn das gekostet hat, hatten unendlich viele Kranke nicht. Wir müssen uns fragen, wie wir künftig solche Denk-Blockaden wie die, an der Folkmans Ansatz um ein Haar gescheitert wäre, vermeiden und unkonventionellen Ideen mehr Raum und Chancen geben können. Dazu alles Nötige im abschließenden Kapitel, wenn wir den gesamten Stoff überblicken und besser abzuschätzen vermögen, welchen Schaden Vorurteile, Futterneid und übermäßige Spezialisierung angerichtet haben. Im Folgenden geht es zunächst um grundsätzliche Überlegungen.

Was ist Angiogenese?

Judah Folkman hat gezeigt: Ein Krebs kann nur wachsen, ganze Organsysteme schädigen und den Menschen schließlich töten, wenn er ausreichend mit Blut versorgt

wird. Zu Deutsch: Das Gefäßsystem muss mitwachsen, und das ist nur möglich durch Neubildung von Gefäßen ([Neo-]Angiogenese) und mithin durch Vermehrung (Proliferation) von Endothelzellen. Sie nämlich kleiden die Gefäßwände aus und bilden damit die Barriere zwischen dem Blut und den umgebenden Zellen; ohne sie kein funktionierender Transport von Blut und seiner jeweiligen Fracht zu den Organen hin und wieder zurück. Die Endothelzellen verrichten lebenswichtige Aufgaben im Kleinen ebenso wie für den Gesamtorganismus.

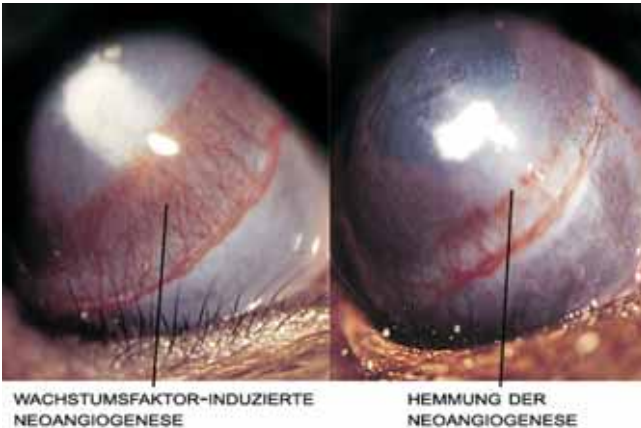


Abbildung 10 Neoangiogenese in den Augen von Mäusen. Wenn man einen Angiogenese-Wachstumsfaktor, wie z. B. VEGF oder FGF, in das Auge von Mäusen implantiert, kommt es zur Stimulierung der Angiogenese, wie im linken Bild schön zu sehen ist. Ohne Stimulierung zeigen sich keine Gefäße. Die Neoangiogenese kann mit entsprechenden Angiogenese-Inhibitoren zum Teil sehr effizient blockiert werden, wie im rechten Bild deutlich erkennbar ist (Quelle: Catherine Butterfield und Dipak Panigrahy, Vascular Biology Program, Department of Surgery, Children's Hospital, Harvard Medical School, USA).

Das gilt aber nicht nur für die Transportsicherung, sondern auch für vielfältige andere physiologische Prozesse. So können sie andere Zellen, auch Tumorzellen, zur Vermehrung anregen oder „zwingen“, wie ich weiter oben gesagt habe. Diese Tatsache hat lange wenig Beachtung gefunden. Erst in den letzten beiden Jahrzehnten setzte eine intensivere Beschäftigung mit der Rolle der Endothelzellen ein. Sie bilden nicht nur die Gefäßwand, sondern sorgen auch für Austausch mit dem umliegenden Gewebe, indem sie die Ernährung der Zellen sicherstellen, auch die der Krebszellen. Noch immer aber reagierten die Krebsforscher kaum. Wir verdanken weitere Ergebnisse nur der Tatsache, dass Endothelzellen auch eine Rolle bei der Entstehung und beim Fortschreiten der Arteriosklerose und damit für Herz- und Gehirninfarkte spielen.

Als Angiogenese, von altgriechisch „aggeïon“ (= [Blut-] Gefäß) und „genesis“ (= Ursprung, Entstehung), bezeichnen Biologen und Mediziner den Prozess der Neubildung von Endothelzellen, den Bausteinen der Gefäßwände. Der Körper erweitert damit sein Versorgungssystem durch Kapillaren (Haargefäße), die für den Stoff- und Gasaustausch mit den Zellen zuständig sind. Man kann das System mit einer Art Straßennetz vergleichen, über das die Anlieferung von Gütern und die Entsorgung von Abfall erfolgen. Blockieren Unfälle oder Schneewehen stellenweise das Netz, kommt es schnell zu Versorgungsengpässen. Auf die Gefäße übertragen heißt das: Ein Blutpfropf (Thrombus) kann lebenswichtige Transporte unterbinden und damit Taubheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Infarkt oder Schlaganfall auslösen, je nach betroffenem Areal.

Die embryonale Entwicklung und das spätere

Wachstum des Kindes und Jugendlichen wären ohne solche Neubildung von Gefäßen, also ohne Vermehrung von Endothelzellen nicht möglich. Im Erwachsenenalter findet sie dann nur noch bei der Wundheilung, in der Schwangerschaft oder bei der Menstruation in nennenswertem Ausmaß statt. Abgeschlossen freilich ist sie auch dann nicht: Der Körper erneuert gewisse Systeme fortlaufend und tauscht zum Beispiel etwa im Sechsjahreszyklus alle Zellen der oberen Hautschichten komplett aus. Angiogenese, genauer: die Teilung der

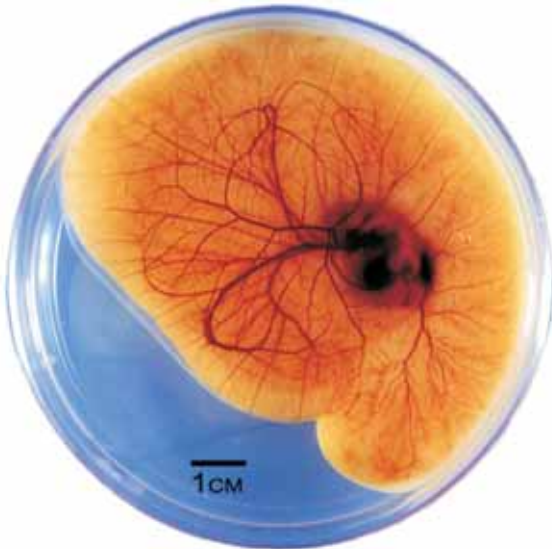


Abbildung 11 Chorioallantoische Membran des Hühnerembryos als Angiogenese-Modell – makroskopisch. Hühnerembryo in der Petrischale mit Blick auf die chorioallantoische Membran, die so genannte CAM. Die CAM beginnt sich ca. 4 bis 5 Tage nach der Befruchtung zu bilden und wächst über den ganzen Dottersack. Sie besteht nur aus Blutgefäßen (rot) und ernährt den gesamten Embryo.

Endothelzellen findet also ständig statt, allerdings drastisch gedrosselt je nach Erneuerungsbedarf.

Entsprechend hochtourig läuft sie dagegen bei Krebs und bei der Heilung von Wunden, die sich nur schließen, wenn sich durchblutetes Gewebe bildet. Es stürbe ab, bekäme es nicht genügend Sauerstoff zugeführt, was nur über Gefäße möglich ist. Sauerstoffmangel ist denn auch ein wichtiger, wenn nicht der entscheidende Auslöser für die Angiogenese. Bei einer solchen Hypoxie, wie die Unterversorgung mit Sauerstoff im Fachjargon heißt (von griechisch „hypo“ = unter und „oxygen“ = Sauerstoff), schlagen nämlich Sensorsysteme der Zellen Alarm und melden dem bestehenden Gefäßsystem

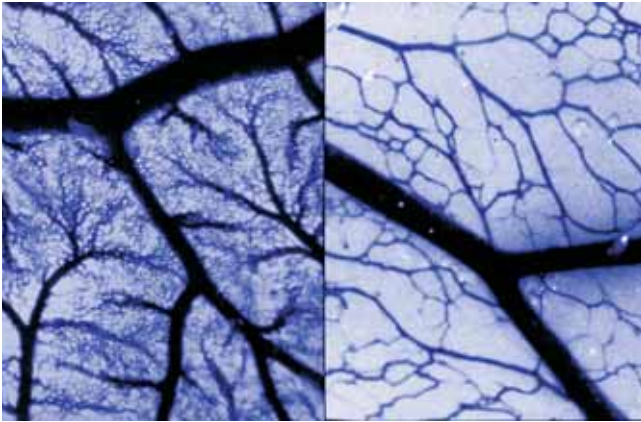


Abbildung 12 Chorioallantoische Membran des Hühnerembryos als Angiogenese-Modell – mikroskopisch.

Mikroskopische Zustände der chorioallantoischen Membran. Links CAM im Normalzustand. Man sieht ein sehr dichtes, bienenwabenartiges und organisiertes Netzwerk von Haargefäßen. Rechts Teile des CAMs nach Behandlung mit einem Angiogenese-Hemmer. Es fehlen vollständig die kleinen Haargefäße. Dieses Modell kann zum Studium der Angiogenese verwendet werden.

Bedarf an neuen Kapillaren. Mit unserem Stadtvergleich gesprochen: Fehlen in einem Neubaugebiet die Wasseranschlüsse und erstickt es zudem im Müll, dann wird der Ruf nach rascherem Ausbau der Kanalisation und des Wegenetzes immer lauter. Die Behörden geraten unter Druck.

Ebenso ergeht es dem Gefäßsystem im Fall von Sauerstoffmangel: Es muss umgehend die Produktion von Endothelzellen steigern, damit sich Gefäße bilden können, die das neue Gewebe mit lebenswichtigen Stoffen versorgen und von belastenden Schlacken befreien. Ob es sich dabei um gesundes oder krankhaft wucherndes Gewebe handelt, spielt für das Ingangsetzen des Prozesses keine Rolle. Krebszellen stimulieren daher die Angiogenese genauso, wie es normales Gewebewachstum tut. Mit verheerenden Konsequenzen.

Bei vielen krankhaften (pathologischen) Vorgängen im Körper ist Angiogenese so wesentlich beteiligt wie bei der schon erwähnten Wundheilung. Die mit wachsender Lebenserwartung immer weiter um sich greifende altersbedingte Makuladegeneration (AMD) etwa steht mit ihr in Zusammenhang; diese Netzhauterkrankung kann zur Erblindung führen. Zuckerkrankte können die so genannte diabetische Retinopathie entwickeln, die nach einem sehr ähnlichen Grundprinzip wie die AMD entsteht.

Bei beiden Krankheiten kommt es zu einer Schädigung der Haargefäße und damit zu einer Einschränkung der Blutversorgung. Als Antwort versucht der Körper neue Gefäße zu bilden (Hyperneoangiogenese), die die Sehkraft schädigen oder gar zerstören. Angiogenese beeinflusst auch die sehr schmerzhaft rheumatoide Arthritis, eine entzündliche Gelenkerkrankung, und sie

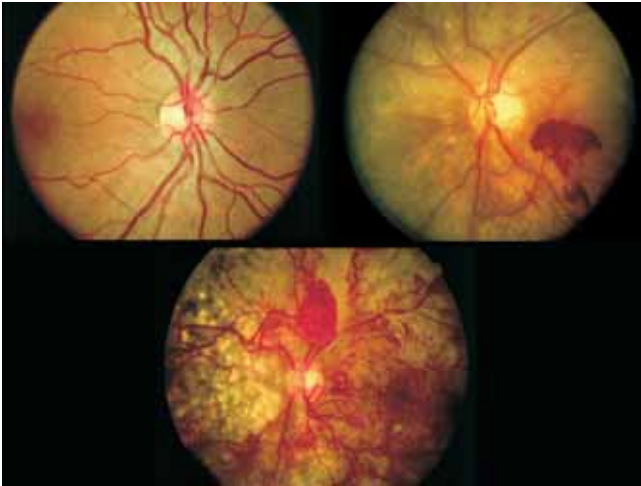


Abbildung 13 Neovangiogenese im Auge von Diabetikern aufgrund von Sauerstoffmangel wie im Krebsgewebe. Oben links normale, regelmäßige und geordnete Blutgefäßarchitektur im Auge. Rechts daneben Gefäße eines Diabetikers mit eindeutigen Veränderungen der Gefäße. Blut ist aus den Gefäßen ausgetreten. Durch die Zuckerkrankheit kommt es zur Zerstörung von Haargefäßen und zu vermindertem Blutfluss. Dadurch entstehen Sauerstoff- und Nährstoffmangel im Gewebe. Sie lösen Neovangiogenese aus, die aber nicht normal, sondern chaotisch abläuft. Die Gefäße sind erweitert, unregelmäßig, undicht, geschlängelt; Hyperproliferation von Endothelzellen setzt ein. VEGF spielt in diesem pathologischen Prozess eine wichtige Rolle. Unten fortgeschrittenes Stadium: Es herrscht ähnliches Chaos wie bei Krebsgefäßen, früher oder später folgt Erblindung. Medikamente, die VEGF blockieren, wie Lucentis® oder Avastin® werden zur Therapie eingesetzt. Mit Laserbehandlung wird versucht, die Blutungen zu stillen (linker Teil des unteren Bildes). Die Patienten sind 24 und 28 Jahre alt und leiden unter einem Typ-1-Diabetes. Bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) ist die Pathologie vergleichbar; auch hier finden Lucentis® und Avastin® erfolgreich in der Therapie Verwendung. (Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Gerard Lutty, Ph.D., Wilmer Ophthalmological Institute, Johns Hopkins University School of Medicine, USA)

macht sich ebenso bei der quälenden Hautkrankheit Schuppenflechte (Psoriasis) bemerkbar. Lebensgefährliche Potenz aber gewinnt sie vor allem bei Krebs.

Krebs und Gefäßneubildung

Zugespitzt definiert, ist Krebs nichts anderes als ein Haufen von Zellen, die genetisch labil programmiert sind, zu vermehrter Teilung neigen und schließlich neue Gefäße zur Eigenversorgung bilden können. Der wissenschaftlich so genannte angiogenetische Übergang (englisch: angiogenetic switch), also der Moment, in dem aus einem Tumorzellhaufen ohne Gefäße eine Wucherung mit einem sich bildenden kapillaren Versorgungssystem wird, markiert den Wandel vom stummen oder harmlosen (benignen) zum aggressiven oder bösartigen (malignen) Krebs. Kommt es dazu nicht, bleibt es bei einem „Haustierkrebs“, den wir gar nicht als Krebs bezeichnen, ja vermutlich nicht einmal erkennen würden.

Die Tumorentwicklung beginnt mit der Aktivierung von Onkogenen, fehlerhaft codierten Proteinen, und mit der Ausschaltung von Genen zur Tumorsuppression (Tumorunterdrückung). Nur so kann sich Krebsgewebe bilden. Die beiden „Zünder“ allein aber stellen noch keine Gefahr dar. Mehr als winzige Zellhaufen weit unterhalb der Sichtbarkeitsgrenze bringen sie nicht zustande. Maximal auf 200 Kubikmikrometer (μm^3) wächst eine solches Häufchen an und lässt sich klinisch daher gar nicht ausmachen. Vermutlich ist es sogar so, dass sich bei den meisten oder doch bei sehr vielen Menschen mit zunehmendem Alter Tumorzellen einnisten. Jedenfalls hat man bei Autopsien von Patienten, die nicht an Krebs gestorben sind, in einer großen Zahl

KREBSZELLEN INDUZIEREN NEOANGIOGENESE

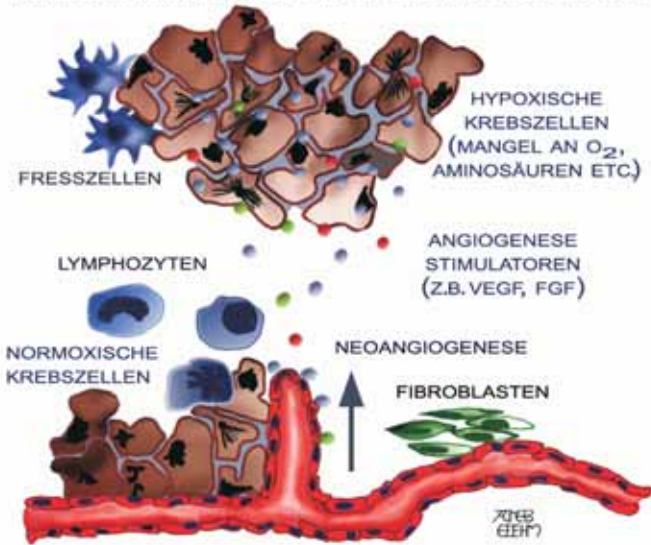


Abbildung 14 Unterversorgte Krebszellen induzieren Neoangiogenese.

Krebszellen, die weiter als 200 μm von der nächsten Kapillare (Haargefäß) entfernt sind, leiden unter Sauerstoffmangel und bekommen nicht genug Nährstoffe. Sie stehen unter Druck, diesen Notzustand durchzustehen. Früher oder später wird es einigen gelingen, Angiogenese-Stimulatoren in ausreichender Menge freizusetzen. Das ist der so genannte angiogenetische Übergang. Von diesem Zeitpunkt an sind der tödlichen Expansion des Tumors keine Grenzen mehr gesetzt. Der Pfeil zeigt, wie eine Kapillarausstülpung in die Richtung der hypoxischen Tumorzellen wächst. Diejenigen Krebszellen in der Nähe dieser neuen Kapillare bekommen wieder genug Nährstoffe und werden sich durchsetzen. Die Abbildung zeigt noch andere Zelltypen, die man häufig im Tumorgewebe antreffen kann. Es ist ein chaotisches System. Fresszellen entsorgen den Müll. Lymphozyten werden einfach unspezifisch durch das Chaos angezogen. Fibroblasten haben unterschiedliche Funktionen, sie können Tumorzellen auch unterstützen.