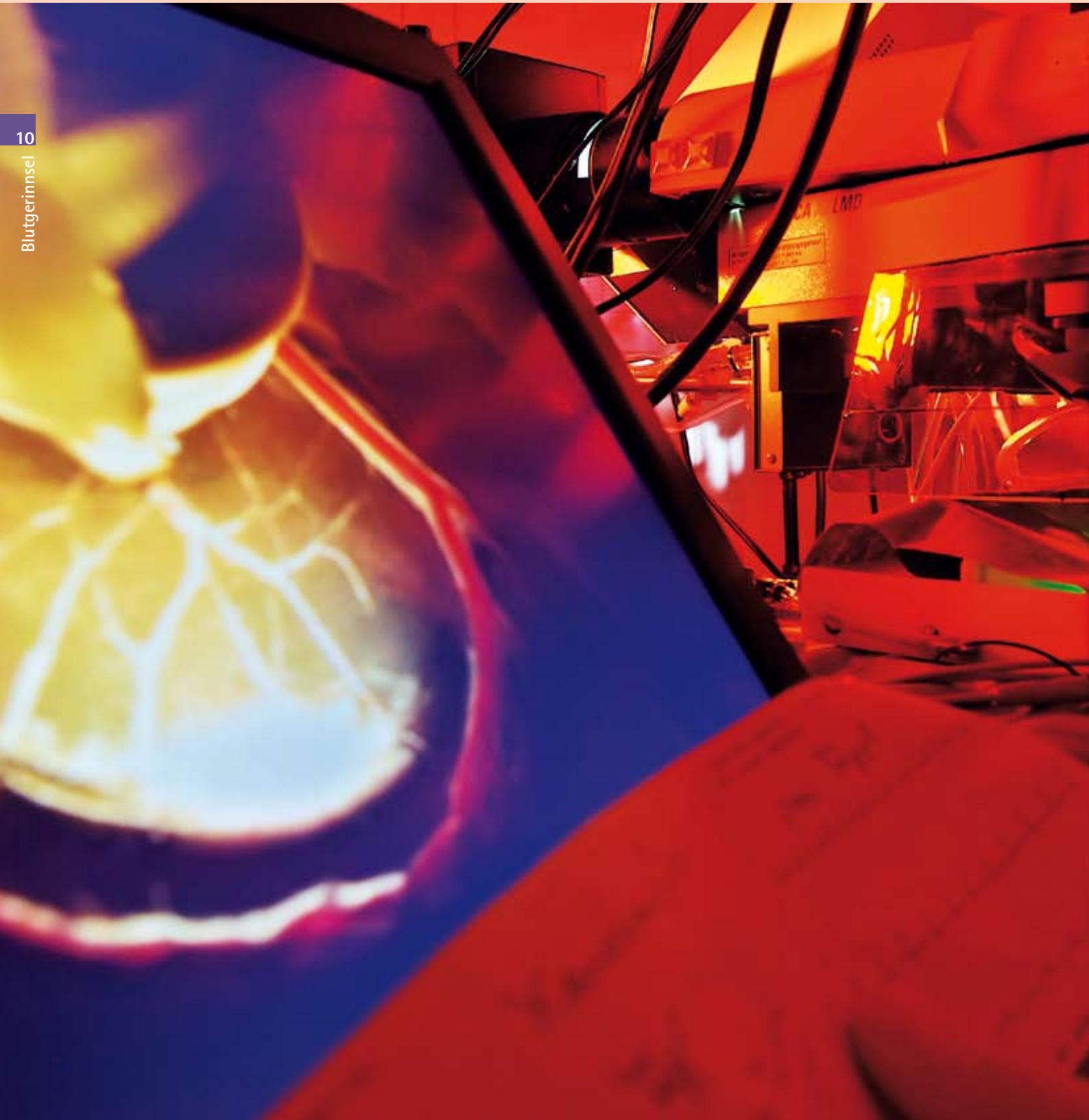


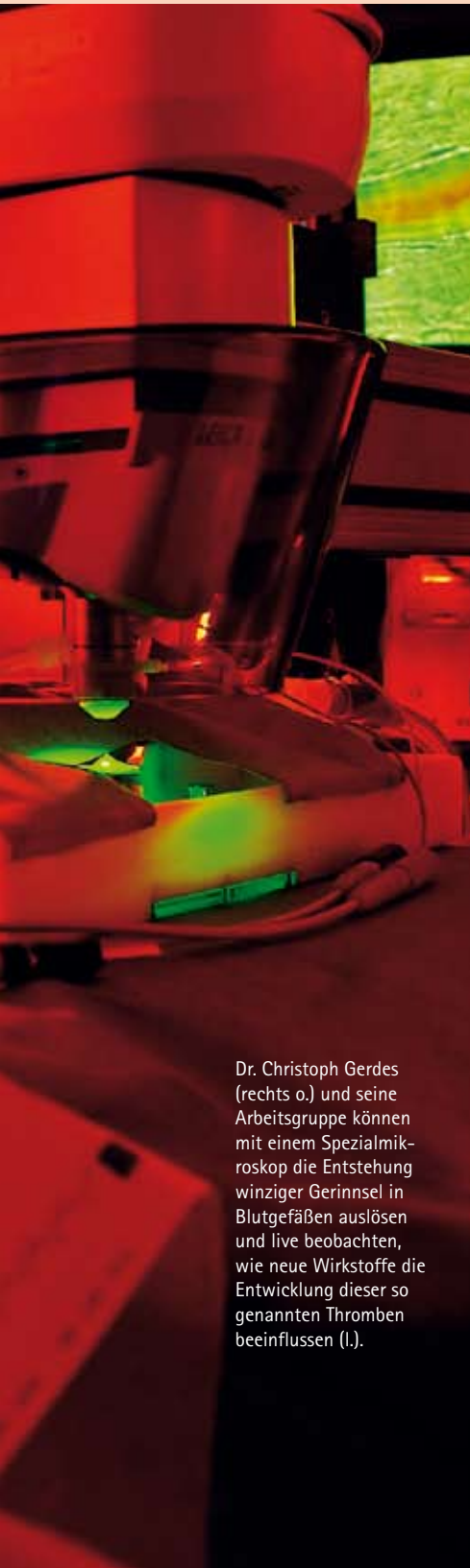
Neues Mikroskop erlaubt präzise Einblicke ins Gefäßsystem

# Thrombose live

Blutgerinnsel 10



*Die Arteriosklerose gehört zu den gefährlichsten Zivilisationskrankheiten. Bei der Suche nach neuen Medikamenten müssen Forscher Symptome der Krankheit bei Tieren simulieren – keine ganz leichte Aufgabe. Mithilfe eines neu entwickelten Laser-Mikroskops können Bayer-Experten Gefäßverschlüsse gezielt auslösen, live beobachten und die Wirkstoffe testen.*



Dr. Christoph Gerdes (rechts o.) und seine Arbeitsgruppe können mit einem Spezialmikroskop die Entstehung winziger Gerinnsel in Blutgefäßen auslösen und live beobachten, wie neue Wirkstoffe die Entwicklung dieser so genannten Thromben beeinflussen (l.).

Manchmal besteht eine erfolgreiche Erfindung in der Kombination zweier bekannter Techniken: Die Glühbirne mit ihrem durch Strom zum Glimmen gebrachten Faden in einer Vakuumröhre ist ein Beispiel für dieses Prinzip. Auch zwei Mitarbeiter von Bayer HealthCare haben es sich zunutze gemacht: Sie konnten zwei Mikroskop-Typen zu einem verschmelzen und so ein ganz neues Werkzeug für die Erforschung von Gefäßkrankheiten schaffen: das „Intravital-Laserdissektionsmikroskop“.

„Das Intravitalmikroskop gehörte zur Standardausrüstung unseres Labors. Es dient dazu, Vorgänge in Blutgefäßen oder anderen inneren Organen live zu beobachten. Eine wichtige Hilfe bei der Erforschung neuer Arzneimittel“, erläutert Dr. Christoph Gerdes, der als Veterinärmediziner in der Herz-Kreislauf-Forschung von Bayer HealthCare in Wuppertal Krankheitssimulationen an Tieren plant und vornimmt.

„Ebenso bedeutend für unsere Arbeit sind Methoden, mit denen wir in einem Blutgefäß ein Gerinnsel – einen Thrombus – erzeugen“, so der Wissenschaftler. „Nur so können wir die Wirkung unserer Substanzen prüfen.“ Seit einigen Jahren werden für diesen Zweck auch mehr oder weniger präzise Laser eingesetzt. Auf der Suche nach Optimierungsmöglichkeiten für die gängigen Methoden stieß Gerdes im Frühjahr 2003 auf das Laser-Mikrodissektionsmikroskop der Firma Leica, das

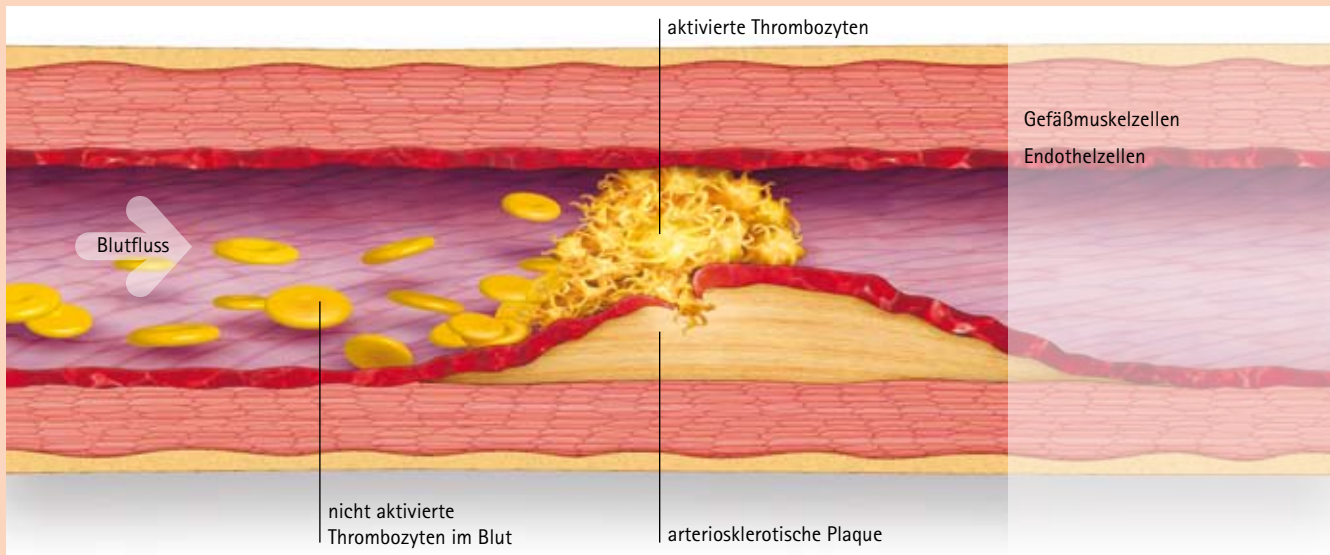
allerdings in einem völlig anderen Bereich eingesetzt wurde: zum Beispiel in der molekularen Pathologie, um aus einem ultradünnen Gewebeschnitt gezielt einige wenige Zellen – etwa Tumorzellen aus der gesunden Umgebung – für weitere Untersuchungen herauszuschneiden. Für die Anwendung an lebendem Gewebe waren diese Geräte nicht gebaut. Doch es brachte den Forscher auf die Idee, es mit dem Intravitalmikroskop zu kombinieren, um den präzisen Laser für die Induktion von Thromben zu nutzen.

### **Zwei Hightech-Mikroskope kombiniert**

Gemeinsam mit seinem Kollegen, dem Biologielaboranten Manfred Schumacher, beschloss Gerdes, eine Spezialabteilung der Firma Leica Microsystems in Wetzlar mit der Aufgabe zu betrauen. Schumacher: „Denn hierbei brauchten wir ganz besondere Tüftler.“ Ein Experte war schnell gefunden: Wolfgang Pauly, ein Feinmechaniker, der schon seit vielen Jahren für seine Firma Sonderanfertigungen baut. Wenige Monate später war das Kombi-Mikroskop fertig und einsatzbereit.

Einige technische Neuerungen wurden gleich mit eingebaut: Etwa ein Motor, mit dessen Hilfe der Mikroskop-Arbeitstisch um Millimeter gehoben und gesenkt werden kann. „Wir haben einfach einen Fensterheber-Motor ver-

# Arterielle Thrombose



Bei einer Arteriosklerose lagern sich Blutfette und weiße Blutkörperchen in die entzündete Gefäßwand ein und bewirken eine Verdickung (Plaque). Die dünne Schicht, die das Gefäß auskleidet (Endothel), ist an einer Stelle gerissen, sodass die Blutplättchen (Thrombozyten, gelb) in direkten Kontakt mit Gewebefaktoren kommen. Das führt zu einer Aktivierung der Thrombozyten, die ihre Form verändern, ein Gerinnsel – einen Thrombus – bilden und so das Gefäß blockieren.

12 Blutgerinnsel

## Neuer Wirkstoff Rivaroxaban

Der Wirkstoff Rivaroxaban ist ein neuartiger oraler, direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der das Risiko lebensbedrohlicher thromboembolischer Ereignisse verringert. Er soll für die Therapie der tiefen Venenthrombose und der Sekundärprävention eingesetzt werden. Rivaroxaban hemmt ein Schlüsselenzym der Gerinnungskaskade, den Faktor Xa. Dabei handelt es sich um ein Zielenzym, das an der entscheidenden Stelle in der Koagulationskaskade – dem Prozess, der zur Gerinnselbildung führt – wirkt. Bisher veröffentlichte Ergebnisse zeigen, dass Rivaroxaban die Gerinnung zuverlässig und vorhersehbar hemmt. Außerdem zeigen die Daten, dass Rivaroxaban mit einer Vielzahl von Medikamenten, die üblicherweise begleitend zu einem Gerinnungshemmer gegeben werden, keine Wechselwirkungen hat. Aufgrund der guten Forschungsergebnisse ist ein Phase-III-Studienprogramm initiiert worden. Rivaroxaban wird von Bayer HealthCare und Ortho-McNeil Pharmaceuticals Inc., einer Tochtergesellschaft von Johnson und Johnson, gemeinsam entwickelt.

wendet, wie er in Autos üblich ist", sagt Pauly. Außerdem wurde die Arbeitsplatte verstärkt, auf der die Apparatur steht, um Erschütterungen zu vermeiden, die die Arbeit mit dem Stickstoff-Laser empfindlich stören würden. Die präzise Präparation des zu beobachtenden Gewebes wurde jedoch erst durch feinmechanische Arbeiten von Hartmut Osterloh und Dirk Kohrmeier in der Werkstatt des Wuppertaler Pharmazentrums möglich.

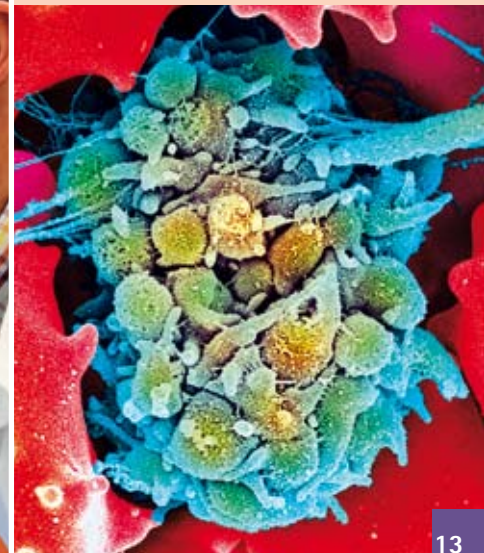
### Winzige Arterien-Läsionen simulieren Gefäß-Erkrankung

Denn die Läsionen, die die Forscher an den Blutgefäßen der Versuchstiere setzen, um Thromben auszulösen, sind äußerst fein. „Wir können einzelne Zellen des Endothels, also der innersten Blutgefäßschicht, ansteuern“, erklärt Gerdes. „So kommen wir den Verhältnissen sehr nahe, wie sie in der Arterie eines Patienten herrschen, wenn eine arteriosklerotische Plaque reißt und sich daraufhin ein Blutgerinnsel bildet.“ Eine solche Plaque entsteht in mensch-

lichen Gefäßen durch die krankheitsbedingte Einlagerung von Blutfetten und weißen Blutkörperchen in die Gefäßwand.

Auch die Gefäße, die Gerdes' Team untersucht, sind nicht gerade dick – es handelt sich um feine Arteriolen aus dem durchsichtigen Bauchfell eines Nagetiers. Sie haben einen Durchmesser von 20 bis 50 Mikrometer – laut Biologielaborant Schumacher „etwa ein Drittel so dick wie ein menschliches Haar“.

Mithilfe des Intravitalmikroskops sind die Forscher in der Lage, in das Gefäß hineinzusehen, also live zu beobachten, wie sich ein Thrombus bildet und wie er sich in den meisten Fällen auch wieder auflöst. Und sie können als Positiv-Kontrolle testen, wie gängige Medikamente diesen Vorgang beeinflussen. „Wir können ein Gefäß sowohl für den Test als auch für die Kontrolle benutzen“, sagt Gerdes. „Erst machen wir den Versuch ohne die Testsubstanz; das ist die Kontrolle. Dann wird ein paar Mikrometer weiter eine neue Schädigung gesetzt, und



Thrombose im Film: Manfred Schumacher (l.) und Dr. Christoph Gerdes diskutieren die Videoaufzeichnung einer Thrombosebildung, die sie mit dem neuen Bayer-Mikroskop gemacht haben. Noch hat der wachsende Thrombus (körnige Aufwölbung) das Gefäß nicht verschlossen, sodass die im Blutstrom transportierten roten Blutkörperchen nur als rötlicher Schleier erscheinen. Das rechte Bild zeigt einen Thrombus, wie er im Elektronenmikroskop zu sehen ist.

diesmal beeinflussen wir die Thrombenbildung mit der entsprechenden Substanz." Ein solches Vorgehen hilft, die Tierversuche zu reduzieren.

„Grundsätzlich versuchen wir, nur so wenig wie möglich Tierversuche für unsere Forschungszwecke einzusetzen“, erläutert Gerdes. Trotzdem lassen sie sich nicht vermeiden, um die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von neuen Substanzen sicherzustellen. Denn nur am Organismus können die komplexen Wechselwirkungen zwischen den Organsystemen des Körpers und den physiologischen und pathologischen Folgen der Verwendung medizinischer Wirkstoffe erforscht werden. Gerdes: „Deshalb sind Tierversuche nicht nur aus wissenschaftlichen Gründen sinnvoll und notwendig, sondern auch gesetzlich vorgeschrieben. Erst wenn potenzielle Wirkstoffe sich im Tier als sicher und wirksam erweisen, ist ihre Erprobung am Menschen erlaubt und moralisch zu rechtfertigen.“

Die Forscher können das minuten-schnelle Wachsen und Schrumpfen ihres künstlichen Thrombus nicht nur

sehen, sie können das Ganze auch filmen. Zur Aufzeichnung dient eine DVD. „Mithilfe geeigneter Programme werden einzelne Parameter quantitativ ausgewertet – etwa die Dicke des Thrombus, die Fließgeschwindigkeit des Blutes, der Zeitverlauf und so weiter.“

### Neues Mikroskop bewährt sich in der Wirkstoff-Forschung

Das neue Mikroskop, das seit Anfang 2004 bei Bayer HealthCare in Wuppertal im Einsatz ist, hat sich bereits im Forschungs-Alltag bewährt. Auch der viel versprechende Wirkstoff mit dem Namen Rivaroxaban, der vor venösen Thromben schützen soll, wurde zur Validierung des experimentellen Systems am Intravital-Laserdissektionsmikroskop eingesetzt (s. Kasten).

Für die Tüftler der beteiligten Firmen hat sich die Neuentwicklung auch auf andere Art bezahlt gemacht. Dr. Christoph Gerdes und Manfred Schumacher von Bayer HealthCare gewannen gemeinsam mit ihrem Kollegen Ralf Vetter einen Bayer-internen Pharma-

Forschungspreis. Und Wolfgang Pauly von Leica Microsystems hat das Intravital-Laserdissektionsmikroskop inzwischen schon zweimal nachgebaut, weil Herz-Kreislauf-Forscher in Würzburg und Basel es ebenfalls haben wollten. Fehlt nur noch eines: ein griffiger Name für das praktische Gerät.



[www.tierversuche.bayer.de](http://www.tierversuche.bayer.de)

Hier gibt es ausführliche Informationen zum Einsatz von Tierversuchen bei Bayer.