

Simon Rothenfuß
Bernd Jahrsdörfer
Anne Krug
Stefan Endres
Gunther Hartmann

CpG-Oligonukleotide: Immuntherapie nach dem Muster bakterieller DNA

Zusammenfassung

DNA wurde bislang vor allem als biologischer Speicher für die Vielzahl der Gene des Erbguts betrachtet. Seit kurzer Zeit wird die funktionelle Bedeutung von DNA weiter gefasst. Unterschiede im Aufbau von bakterieller oder viraler DNA (so genannte CpG-Motive) im Vergleich zur Wirbeltier-DNA ermöglichen dem Immunsystem, diese potenziellen Krankheitserreger aufgrund ihrer DNA-Struktur zu erkennen. CpG-Motive sind nichtmethylierte Cytidin-Guanosin-Dinukleotide mit bestimmten flankierenden Basensequenzen. Synthetische Oligonukleotide, die solche CpG-Motive enthalten, imitieren die Anwesenheit von mikrobieller DNA und induzieren ein charakteristisches Aktivierungsmuster von Immunzellen. Kürzlich wurden ein potentes humanes CpG-Motiv identifiziert und nukleasestabile CpG-Oligonukleotide entwickelt. Die erste

klinische Studie mit einem dieser Oligonukleotide hat die günstigen Eigenschaften von CpG-Oligonukleotiden als Vakzine-Adjuvans beim Menschen bestätigt. Derzeit werden CpG-Oligonukleotide zur Therapie von Tumorerkrankungen, Infektionserkrankungen, Allergien und Asthma bronchiale klinisch geprüft.

Schlüsselwörter: Oligonukleotid, bakterielle DNA, bakterielles Lysat, Immuntherapie, Adjuvans

Summary

CpG-Oligonucleotides: Immunotherapy Based on Bacterial DNA

Certain sequences within bacterial or viral DNA serve as a molecular pattern which alerts the immune system against invading patho-

gens. Detection of microbial DNA is based on cytidine-guanosine (CpG) dinucleotides. These are underrepresented and also selectively methylated in vertebrate DNA but present at expected frequency and unmethylated in bacterial DNA. Oligonucleotides which contain unmethylated CpG dinucleotides within specific flanking bases (CpG motif) mimic microbial DNA and induce a coordinated set of immune responses. Recently, CpG motifs with high activity in the human system have been identified. Based on these motifs nuclease-stable CpG oligonucleotides have been designed which demonstrate potent adjuvant vaccine activity in primates and in humans. Currently, CpG oligonucleotides are under clinical development for infectious disease, cancer, and allergy.

Key words: oligonucleotide, bacterial DNA, bacterial lysate, immunotherapy, adjuvant

Vor über 100 Jahren hat der New Yorker Chirurg William Coley erkannt, dass das Immunsystem in der Lage ist, Tumoren erfolgreich zu bekämpfen. Er beobachtete, dass sich ein Sarkom nach einer bakteriellen Infektion (Erysipel) im Bereich des Tumors zurückbildete. Im Jahr 1891 begann er mit der lokalen Injektion von Bakterien oder bakteriellen Lysaten aus Streptokokkus und Serratia. Diese Behandlung führte bei einem Teil der Patienten zu einer vorübergehenden Rückbildung der Sarkome (3, 24, 35). Dieses Vorgehen stellte die erste Immuntherapie einer Tumorerkrankung dar. Andere konnten die Therapieerfolge in diesem Ausmaß nicht bestätigen. Die Standardisierbarkeit von bakteriellen Lysaten war um die Jahrhundertwende nicht gegeben und die einzelnen Komponenten des Immunsystems waren noch nicht identifiziert. Zudem zeigte die damals neu entwickelte Strahlentherapie von Tumoren gute Resultate und rückte in den Mittelpunkt des Interesses.

Heute werden Bakterienextrakte mit definierter Zusammensetzung in der Therapie von rezidivierenden In-

Tabelle		
Übersicht zum Aufbau von CpG-DNA		
	CG-Dinukleotide	Methylierung am Cytidin
Wirbeltier-DNA	1 von 60 Dinukleotiden	ja
Bakterielle DNA	1 von 16 Dinukleotiden	nein
CpG-Oligonukleotid	vorhanden (CpG-Motive; z. B. 5'...GACGTT...3')	nein

fektionen der Luftwege eingesetzt (zum Beispiel Broncho-Vaxom). Im Bereich der Therapie von Tumoren ist die Instillation von teilungsfähigen Tuberkelbakterien (BCG, Bacillus Calmette-Guerin) in die Harnblase Teil der Standardtherapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms in den Stadien Carcinoma in situ (CIS), T_a und T₁ (zum Beispiel BCG Connaught Immucyst). In einer klini-

Abteilung für Klinische Pharmakologie (Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Endres) der Medizinischen Klinik Innenstadt (Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Schlöndorff), Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

schen Studie bei 254 Patienten mit Kolonkarzinom führte eine adjuvante mehrfache Vakzinierung mit bestrahlten körpereigenen Tumorzellen in Verbindung mit BCG (lebende Tuberkelbakterien) als Adjuvans zu einer Verminderung des Auftretens eines Rezidivs nach kurativer Resektion des Primärtumors (31).

Die Fortschritte auf dem Gebiet der Immunologie haben zu einem besseren Verständnis des Wirkmechanismus von bakteriellen Lysaten geführt. Tokunaga hat 1984 das Lysat von BCG in verschiedene Fraktionen aufgetrennt und deren therapeutische Aktivität in zwei Tumormodellen untersucht. Dabei zeigte überraschenderweise die Fraktion mit der DNA der Bakterien die höchste Aktivität (29). Yamamoto entdeckte 1992, dass die DNA von Bakterien, nicht aber die von Wirbeltieren immunstimulatorische Aktivität (Typ-1-Interferon-Synthese, NK-Zellaktivierung [NK, natürliche Killerzellen])

aufweist (37). Die aktiven Sequenzen innerhalb der bakteriellen DNA konnten anschließend eingegrenzt werden auf so genannte Palindromsequenzen (spiegelbildliche Sequenz um ein zentrales Dinukleotid) mit einem Cytidin-Guanosin-Dinukleotid im Zentrum (zum Beispiel 5'... GACGTC... 3'). Synthetische Oligonukleotide mit solchen Palindromsequenzen zeigten eine ähnliche immunstimulatorische Wirkung wie genomische bakterielle DNA. Damit war zum ersten Mal belegt, dass tatsächlich die DNA selbst eine immunstimulatorische Komponente aufweisen kann (38). Im Rahmen der Entwicklung von Antisense-Oligonukleotiden (gezielte Hemmung der Bildung eines einzelnen Proteins

bei, dass bestimmte Sequenzen innerhalb des Oligonukleotids für diesen Effekt verantwortlich sind. Diese Sequenzen enthielten alle ein zentrales Cytidin-Guanosin-Dinukleotid (CpG, p steht für die Phosphatbindung). Er konnte zeigen, dass ein solches CpG-Motiv mindestens aus einer Folge von sechs Basen besteht (zum Beispiel 5'...GACGTT... 3') und dass ein Palindrom für die Aktivität nicht erforderlich ist (21).

Synthetische DNA ist wie die DNA vieler Bakterien am Cytosin von CG-Dinukleotiden in der Regel nicht methyliert. Die DNA in somatischen Zellen von Wirbeltieren weist hingegen bis zu 80 Prozent 5'Methyl-Cytosin in allen CpG-Dinukleotiden auf. Lange

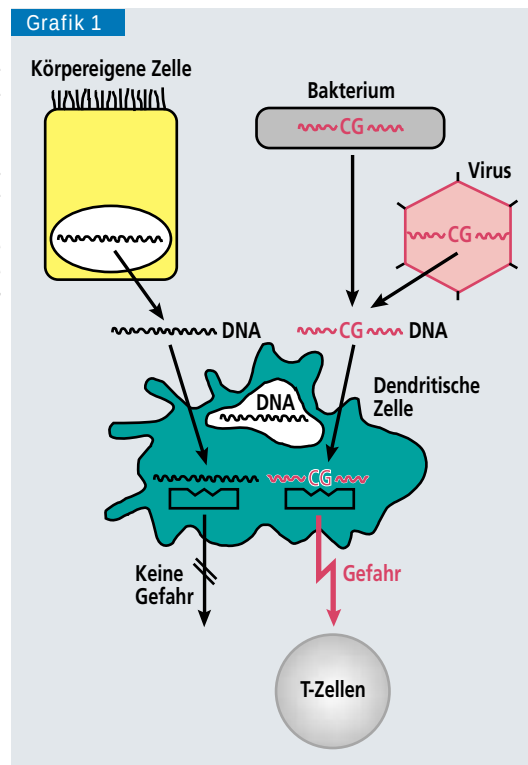
kennungsmerkmal für mikrobielle DNA genutzt werden. Die immunstimulatorische Wirkung von bakterieller DNA oder von CpG-Oligonukleotiden wird konsequenterweise durch Methylierung am Cytosin stark vermindert (Tabelle).

Da unmodifizierte Oligonukleotide durch Nukleasen rasch abgebaut werden, wird für Antisense-Oligonukleotide eine chemische Modifikation, die so genannte Phosphorothioat-Modifikation, verwendet. Dabei wird ein nicht an der Bindung beteiligtes Sauerstoffatom der Phosphatgruppe durch ein Schwefelatom ersetzt. Diese Modifikation hat eine immunstimulatorische Eigenkomponente (10). Phosphorothioat-modifizierte Oligonukleotide mit CpG-Motiven sind für die In-vivo-Anwendung geeignet. Damit stehen gut definierte synthetische Substanzen zur Verfügung, die bakteriellen Lysaten herstellungstechnisch und möglicherweise auch in therapeutischer Hinsicht überlegen sind. Die Aufnahme von CpG-Oligonukleotiden in das Innere der Zelle ist im Gegensatz zur Antisense-Technik nicht limitierend. Der exakte Erkennungsmechanismus von CpG-Motiven in der Zelle ist bislang nicht bekannt, jedoch scheint ein bestimmtes Bindungsprotein dabei eine wichtige Rolle zu spielen (7, 13).

Wirkungen auf das Immunsystem

Ein aktuelles Konzept in der Immunologie geht davon aus, dass das angeborene Immunsystem (Granulozyten, Monozyten, dendritische Zellen, NK-Zellen) die Fähigkeit besitzt, potenzielle Krankheitserreger anhand charakteristischer molekularer Muster zu erkennen und eine auf die Bekämpfung des entsprechenden Erregers abgestimmte antigenspezifische Immunantwort (erworbene Immunantwort, T-Zellen und B-Zellen) zu initiieren und zu steuern (14, 25). CpG-Motive innerhalb von DNA werden als molekulares Muster für intrazelluläre Erreger (intrazelluläre Bakterien oder Viren) erkannt und führen daher zu einer bestimmten T-Zell-Antwort (Thel-

Erkennung von CpG-DNA durch dendritische Zellen. Die DNA von Bakterien und Viren enthält CpG-Motive (nicht-methylierte Cytidin-Guanosin-Dinukleotide in bestimmtem Sequenzkontext). DNA mit solchen Motiven (CpG-DNA) wird von dendritischen Zellen als molekulares Muster für mikrobielle Erreger erkannt und versetzt diese in einen „Alarmzustand“. Eine so aktivierte dendritische Zelle ist in der Lage, eine antigenspezifische T-Zell-Antwort zur Abwehr von Viren und Bakterien einzuleiten. Körper eigene DNA (ohne CpG-Motive) wird nicht als „Alarmsignal“ erkannt.



durch komplementäre Bindung eines Antisense-Oligonukleotids an dessen RNA) wurden Verfahren verfügbar, die eine Synthese von Oligonukleotiden in großem Maßstab ermöglichten. Bei seinen Antisense-Experimenten machte Arthur Krieg in den USA die Beobachtung, dass bestimmte Kontroll-Oligonukleotide die Proliferation von B-Zellen induzieren. Er analysierte dieses Phänomen und entdeckte da-

war bekannt, dass die Häufigkeit von CG-Dinukleotiden in Bakterien einer statistischen Verteilung entspricht (1 von 16 Dinukleotiden), während sie bei Wirbeltieren statistisch unterrepräsentiert sind (1 von 60 Dinukleotiden). Eine mögliche Erklärung für die geringe Häufigkeit von CG-Dinukleotiden bei Wirbeltieren könnte darin bestehen, dass CpG-Motive vom Immunsystem der Vertebraten als Er-

per cell type 1, Bildung von Interferon- γ), die für die Elimination von infizierten körpereigenen Zellen oder auch von Tumorzellen von Bedeutung ist (Grafik 1). Dendritische Zellen des angeborenen Immunsystems übernehmen diese Aufgabe der Mustererkennung und der Induktion einer T-Zell-Antwort. Sie spielen damit eine zentrale Rolle bei der Vermittlung zwischen dem angeborenen unspezifischen und dem erworbenen antigenspezifischen Immunsystem. Dendritische Zellen erkennen CpG-Motive als molekulares Muster und werden durch diese aktiviert (12). Auch andere Zellen des angeborenen Immunsystems wie Monozyten und Makrophagen werden durch CpG-Motive aktiviert.

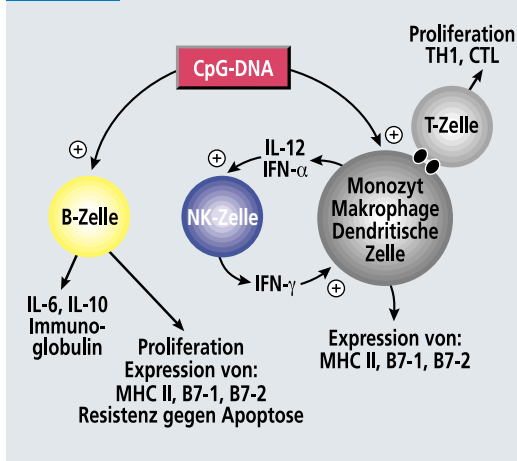
B-Zellen als Teil des spezifischen Immunsystems werden durch CpG-DNA direkt stimuliert. CpG-DNA führt zu einer polyklonalen Proliferation von B-Zellen. CpG-DNA und Antigen stimulieren synergistisch die Antikörperproduktion von B-Zellen. Zudem kommt es zu einem Wechsel des Immunglobulin-Isotypen hin zu Formen, die für die Abwehr von infizierten Zellen besonders geeignet sind (in der Maus IgG_{2a}). NK-Zellen und T-Zellen werden sekundär über die Zytokinsynthese von Zellen des angeborenen Immunsystems (zum Beispiel Interleukin-12, Interferon- α) kostimuliert (Grafik 2).

Infolge dieses multimodalen Eingreifens von CpG kommt es zu einer koordinierten Immunantwort, wie sie zur erfolgreichen Abwehr von mikrobiellen Eindringlingen erforderlich ist. Damit besitzt CpG gegenüber der therapeutischen Anwendung von Einzelkomponenten, wie beispielsweise Interleukin-12, Vorteile, da die „natürliche Botschaft“ der Gefahr einer mikrobiellen Infektion imitiert wird.

Therapeutische Strategien

Therapeutische Strategien leiten sich aus den charakteristischen Eigenschaften von CpG ab (20). Im Tiermodell ist eine therapeutische Aktivität bei Infektion, Tumoren und Allergie nachweisbar.

Grafik 2



Wirkung von CpG-DNA auf die Zellen des Immunsystems. CpG-DNA (zum Beispiel DNA von Bakterien) aktiviert direkt Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen (angeborenes Immunsystem) sowie B-Zellen (erworbenes Immunsystem). Sekundär über die vermehrte Synthese der Zytokine IL-12 und IFN- α werden NK-Zellen stimuliert. Die Synthese von IFN- γ durch NK-Zellen wiederum kostimuliert die Synthese von IL-12 durch Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen. T-Zellen werden durch die vermehrte Expression von antigenpräsentierenden Molekülen (MHC II) sowie der kostimulatorischen Moleküle B7-1 und B7-2 aktiviert (mit freundlicher Genehmigung von A. M. Krieg).

CpG als Einzelsubstanz schützt durch seine Th1-gerichtete mehrstufige Aktivierung des Immunsystems gegen eine nachfolgende Infektion mit intrazellulären Erregern wie Leishmanien und Listerien (18, 40). CpG ist ein potentes Vakzine-Adjuvans und führt als Zusatz zu herkömmlichen Vakzinen zu einem schnelleren und effektiveren Impfschutz. Im Tiermodell ist so auch bei Neugeborenen eine effektivere Impfung möglich (1, 17). Die CpG-DNA-induzierte Th1-gerichtete Immunantwort verbessert insbesondere die Effektivität einer Impfung gegen Viren und intrazelluläre Erreger. Zusätzlich zu einer Verbesserung der konventionellen prophylaktischen Immunisierung könnte CpG-DNA auch eine therapeutische Immunisierung, also bei schon bestehender Erkrankung wie einer chronischen Virusinfektion, ermöglichen.

Bei der Immuntherapie von Tumoren wird neben anderen Strategien ebenfalls eine therapeutische Vakzinierung angestrebt. Verschiedene Aktivitäten von CpG-DNA können zu einer erfolgreichen Immuntherapie von Tumoren beitragen. Als Adjuvans kann es eingesetzt werden zur Unterstützung der Immunisierung gegen tumorspezifische Antigene (23, 34). CpG-DNA kann auch für die Aktivierung und Reifung von dendritischen Zellen in vitro im Rahmen von Tumorkvakzinen genutzt werden (12). Es gibt Hinweise aus Tiermodellen (36), dass CpG-DNA die Wirksamkeit von therapeutischen Antikörpern (Therapie

des follikulären Lymphoms mit Rituximab, Mabthera; adjuvante Therapie des kolorektalen Karzinoms mit 17-1A, wie Panorex) über die Stimulation von Effektorzellen (NK-Zellen und Makrophagen; antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität, ADCC) verstärkt. Auch ohne spezifische Antikörper besitzen durch CpG-DNA aktivierte NK-Zellen eine verstärkte Aktivität gegen Tumoren (2). Zusätzlich könnte CpG-DNA über eine allgemeine Aktivierung des Immunsystems die Häufigkeit von Infektionen nach Strahlen- oder Chemotherapie senken.

Auch im Bereich der auf Gentransfer gestützten Therapie sind CpG-Motive in den verwendeten Viren oder bakteriellen Plasmiden von Bedeutung (22, 27). Die Wirksamkeit von nackter DNA als Vakzine ist abhängig von der Präsenz von CpG-Motiven zur Kostimulation des Immunsystems. Der Gehalt an CpG-Motiven kann erhöht und damit die Aktivität der DNA-Vakzine weiter gesteigert werden. Ist andererseits ein dauerhaftes Einfügen von Genen in das Erbgut der Zielzelle gewünscht, so muss verhindert werden, dass die mit neuen Genen transfizierten Zellen vom Immunsystem erkannt und eliminiert werden. Daher kann hier eine gezielte Deletion von CpG-Motiven durchgeführt werden. Nicht nur bei Verwendung von bakteriellen Plasmiden, sondern auch bei viralen Vektoren führen CpG-Motive zu einer unerwünschten Stimulation des Immunsystems und limitieren deren Anwendung.

Bei allergischen Erkrankungen überwiegt eine Th2- (T helper cell type 2-) Antwort (Bildung von Interleukin-4, Interleukin-5, Interleukin-10). CpG als Th1-Induktor ist als Einzelsubstanz in Tiermodellen bei allergischem Asthma therapeutisch wirksam (16, 28). Als Adjuvans bei der Desensibilisierung gegen spezifische Allergene kann CpG eine Th1-gewichtete Immunantwort bahnen und damit die Ausprägung der allergischen Reaktionen abschwächen (26, 30). Ein Ansteigen der Häufigkeit von Allergien ist mit der Verwendung von Aluminiumhydroxid (alum) als Adjuvans bei Impfungen im Kindesalter in Verbindung gebracht worden, das eine Th2-gewichtete Immunantwort stimuliert (4, 33). Die Verwendung von CpG als Zusatz zu herkömmlichen Vakzinen könnte damit auch die Häufigkeit von Allergien reduzieren. Interessant sind in diesem Zusammenhang Studien, die gezeigt haben, dass Kinder, die auf einem Bauernhof aufgewachsen sind (vermehrter Kontakt zu Bakterien und bakterieller CpG-DNA), deutlich seltener an Allergien und Asthma leiden (32).

Übertragung auf das Immunsystem des Menschen

Die Wirkung von CpG-DNA bei der Maus ist eingehend untersucht worden. Es hat sich in Studien gezeigt, dass die in der Maus aktiven CpG-Oligonukleotide nur eine schwache Wirkung auf das humane Immunsystem aufweisen. Kürzlich ist in der Arbeitsgruppe von Arthur Krieg die Identifizierung aktiver humaner CpG-Motive gelungen (9).

Anhand dieser CpG-Motive wurden Phosphorothioat-modifizierte Oligonukleotide entwickelt, die eine ausgeprägte Stabilität gegenüber Nukleasen mit einer hohen immunstimulatorischen Aktivität im humanen System verbinden (11). Die Immunsysteme von Maus und Mensch unterscheiden sich hinsichtlich der Erkennung des CpG-Motivs, sie unterscheiden sich jedoch nicht hinsichtlich der CpG-induzierten Signaltransduktion (7, 9, 39).

Die Effekte von CpG-Oligonukleotiden lassen sich beim Menschen klar von der Wirkung, die Endotoxin zeigt, abgrenzen. Endotoxin, aber nicht CpG-DNA, induziert in humanen Monozyten auf direktem Weg die Synthese von großen Mengen des proinflammatorischen Zytokins Tumornekrose-Faktor- α (8). Andererseits induzieren sowohl CpG-DNA als auch Endotoxin in gleichem Ausmaß die Expression des Adhäsionsmoleküls ICAM-1. Humane B-Zellen lassen sich durch Endotoxin kaum stimulieren, während CpG-Oligonukleotide B-Zellen aktivieren und zur Proliferation anregen. Eine bestimmte Population von dendritischen Zellen, die so genannten plasmazytoiden dendritischen Zellen, werden durch CpG, nicht aber durch Endotoxin aktiviert.

Ein wesentlicher Vorteil von CpG ist damit die selektive Aktivierung von Immunzellen bei vergleichsweise geringer Induktion proinflammatorischer Zytokine. Dies ermöglicht eine hohe Aktivität bei niedriger Toxizität. Die Toxizität von Immun-Adjuvantien ist vor allem beim Menschen limitierend. Bislang wurde aus diesem Grund nur Aluminiumhydroxid als Adjuvans bei Impfungen zugelassen, nicht jedoch andere Adjuvantien wie das Freundsche Adjuvans, der Goldstandard bei der Maus.

Untersuchungen an Primaten

Die Wirksamkeit von CpG-DNA als Vakzine-Adjuvans wurde in einer Reihe von Studien an verschiedenen Primaten bestätigt. Schimpansen wurden mit der herkömmlichen Hepatitis-B-Vakzine Engerix B mit und ohne Koinjektion von CpG-Oligonukleotiden geimpft. Im Gegensatz zu den nur mit Engerix B geimpften Schimpansen führte die Koinjektion von CpG-Oligonukleotiden schon nach einer einmaligen Impfung zu protektiven Antikörpertitern (11). Orang-Utans lassen sich mit einer herkömmlichen Vakzine gegen Hepatitis B nicht immunisieren. Der Zusatz von CpG-Oligonukleotiden führte im Rahmen eines Not-Impfprogramms, das wegen einer Hepatitis-B-

Epidemie in Indonesien durchgeführt wurde, bei den mehr als hundert bislang geimpften Orang Utans zu einem schnellen und kompletten Impfschutz (6). Bei Aotus-Affen wurde die Wirkung einer Malaria-Vakzine durch CpG-Oligonukleotide verbessert (15). Bei der maximal verwendeten Dosis von 1 mg CpG-Oligonukleotid pro Tier wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Klinische Studien

Derzeit werden mehrere klinische Studien mit CpG-Oligonukleotiden durchgeführt. In Kanada werden CpG-Oligonukleotide als Adjuvans (intramuskuläre Injektion) in Kombination mit herkömmlichen Vakzinen bei der Hepatitis-B-Impfung oder der Grippeimpfung bei gesunden Probanden getestet. Mittlerweile sind die Ergebnisse aus einer Zwischenanalyse (20 Probanden) der doppelblind durchgeführten Hepatitis-B-Studie verfügbar. Schon zwei Wochen nach der ersten Impfung konnten bei 92 Prozent der mit CpG 7909 behandelten Probanden und bei null Prozent der Probanden ohne CpG Anti-Hepatitis-Antikörper nachgewiesen werden. Zwei und vier Wochen nach der zweiten Injektion wurden bei CpG-7909-behandelten Probanden mehr als 30-fach höhere Antikörpertiter gemessen. CpG 7909 wurde im Allgemeinen gut vertragen. Die Substanzklasse der Phosphorothioat-Oligonukleotide ist durch klinische Studien mit Antisense-Oligonukleotiden schon eingehend untersucht. Für verschiedene Verabreichungsformen der systemischen Applikation von CpG-Oligonukleotiden werden derzeit Studien der Phasen 1 und 2 in den USA und in Deutschland durchgeführt.

Schlussfolgerung

Immunstimulatorische CpG-Oligonukleotide und Antisense-Oligonukleotide unterscheiden sich im Wesentlichen in ihrer Sequenz, wirken aber über ein grundsätzlich verschiedenes biologisches Prinzip. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass die mei-

sten Antisense-Oligonukleotide, die klinisch getestet wurden, unmethylierte und damit potenziell immunstimulierende CpG-Dinukleotide enthalten. Dazu gehören Fomivirsen, ein Antisense-Oligonukleotid, das 1998 in den USA und 1999 in Europa für die Therapie der Cytomegalie-Virus-Retinitis bei Patienten mit AIDS zugelassen wurde, ebenso wie das anti-bcl-2-Antisense-Oligonukleotid G3139, das derzeit in Kombination mit einer Chemotherapie bei verschiedenen Tumoren in Phase 3 geprüft wird (5). Die Synthese von CpG-Oligonukleotiden ist im großen Maßstab nach dem Standard „good manufacturing practice“ möglich. Insgesamt bietet CpG damit das zurzeit vielleicht spannendste auf Oligonukleotiden basierte Therapiekonzept, das den wegbereitenden immuntherapeutischen Ansatz von William Coley nun auf eine immunologisch und technologisch fundierte Basis stellt. Allerdings hat die Medizingeschichte insbesondere im Bereich Immuntherapie von Tumoren gelehrt, dass das klinisch Erreichbare oftmals hinter den Erwartungen eines neuen therapeutischen Ansatzes zurückbleibt. Zudem hat die Vergangenheit unter anderem am Beispiel von Interleukin-12 gezeigt, dass anfangs nicht erkannte schwerwiegende Nebenwirkungen oder übereilt konzipierte Studien die klinische Entwicklung einer Substanz bremsen oder auch abbrechen können.

Die Autoren widmen diese Arbeit Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter C. Scriba zum 65. Geburtstag.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 2001; 98: A 981–985 [Heft 15]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:
Dr. med. Gunther Hartmann
Abteilung für Klinische Pharmakologie
Medizinische Klinik Innenstadt
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
Ziemssenstraße 1, 80336 München
E-Mail: ghartmann@lrz.uni-muenchen.de

Referiert

Stottertherapie mit Fluency Shaping Software

Sprechtechnische Stottertherapien bringen zumeist sehr gute kurzfristige Erfolge, aber auch enttäuschende Rückfallquoten. Hier könnte selbstgesteuertes Üben am Computer in der Nachsorge helfen, wie kontrollierte Ergebnisse der Kasseler Stottertherapie zeigen. In einem dreiwöchigen Intensivkurs wurde sowohl am Computer mit einer speziellen Software als auch in Gruppensituationen ein neues weiches Sprechmuster antrainiert und später in Alltagssituationen übertragen. Geübt wird dabei Artikulationsstabilisierung durch Silbendeckung, korrekte Zwerchfellatmung und vor allem der weiche Stimmeinsatz. 33 Patienten absolvierten bislang das Programm mit zweijähriger Nachsorge. Nach dem Intensivkurs konnten die Patienten ihre objektiv gemessene Unflüssigkeit (Prozent unflüssig gesprochene Silben) im Mittel auf 17 Prozent ihrer vortherapeutischen Unflüssigkeit redu-

zieren. Im folgenden halben Jahr gab es in der Stichprobe einen partiellen Rückfall auf 32 Prozent, der aber ein Jahr nach dem Kurs (26 Prozent, ein Abbrecher) und zwei Jahre nach dem Kurs (25 Prozent) zum Teil wieder aufgefangen werden konnte. Die objektiven Unflüssigkeiten, gemessen in vier verschiedenen alltagsüblichen Sprechsituationen, kovariierten mit Selbstbeurteilungen des Sprechverhaltens. Unerwünschte Nebeneffekte wurden nicht beobachtet. Die vergleichsweise geringe Rückfallrate ist vermutlich durch Heimübung am Computer bedingt. Stotterpatienten sind vor allem junge Männer. Junge Männer haben oftmals einen leichteren Zugang zum Computer als zu therapeutischer Hilfe. **elr**

Euler HA, v. Gudenberg AW: Die Kasseler Stottertherapie (KST). Ergebnisse einer computergestützten Biofeedbacktherapie für Erwachsene. Sprache Stimme Gehör 2000; 24: 71–79.

Referiert

Übergewicht bei Kindern durch Softdrinks

Der Konsum zuckergesüßter Getränke durch Kinder steht im Zusammenhang mit der Entwicklung eines deutlichen Übergewichts. Zu diesem Ergebnis kommt eine prospektive Studie in den USA. Dafür wurden 548 elf- und zwölfjährige Schulkinder in vier Gemeinden von Massachusetts 19 Monate lang untersucht. Der gewohnheitsgemäße Konsum von Limonaden und Säften sowie Veränderungen im Trinkverhalten fanden signifikante Entsprechungen sowohl in der Häufigkeit von Übergewicht als auch im Körpermassenindex. Dieser Zusammenhang erwies sich als unabhängig von anthropometrischen und demographischen Variablen sowie weiteren Einflussgrößen wie Geschlecht, sexueller Reife, sonstiger Ernährung oder Lebensstil. Für Diätprodukte mit künstlichen Süßungsmitteln war ein solcher Zusammenhang nicht nachweisbar. Exzessives Übergewicht gilt der Studie zufolge als das mittlerweile häufigste pädiatrische Problem in den USA. Nach einer in der

Veröffentlichung zitierten amtlichen Erhebung hat sich das Vorkommen von Übergewicht bei Kindern dort innerhalb von 15 Jahren verdoppelt. Parallel dazu stieg nach Angaben des US Department of Agriculture der Softdrink-Verbrauch in den letzten 50 Jahren um fast 500 Prozent. Die Autoren machen für die schon lange vermutete, aber wiederholt in Abrede gestellte Verbindung zwischen Saftgenuss und kindlicher Korpulenz einen ernährungsphysiologischen Adaptationsmechanismus verantwortlich. Sie zitieren eine Metaanalyse, wonach ein Übermaß an kalorienhaltigen Getränken – anders als bei fester Nahrung – im Körper keine kompensatorische Reduktion der Nahrungszufuhr induziert. **brm**

Ludwig D S, Peterson K E, Gortmaker S L: Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. Lancet 2001; 357: 505–508.

Dr. D. S. Ludwig, Department of Medicine, Children's Hospital, Boston, MA 02115, USA. E-Mail: david.ludwig@tch.harvard.edu