

«Gut feeling» in Wissenschaft und Medizin

K. Utech^a, N. Gyr^b

Medizin, Wissenschaft und Bauchgefühl: Auf den ersten Blick beissen sich die Begriffe und scheinen zusammenhangslos. Anhand von Beispielen sind wir dieser Frage nachgegangen und wollen zeigen, dass die Wissenschaft nicht nur von überprüfbareren Untersuchungen und Tatbeständen abhängt, sondern auch durch Zufallsbefunde und aus dem Bauch heraus erspürte Gefühle beeinflusst werden kann.

Viele Menschen fällen Entscheidungen «aus dem Bauch heraus». Es ist bekannt, dass das «Bauchgefühl», im Englischen «gut feeling», eine Weisheit aus dem Unterleib ist, die sich von Zeit zu Zeit meldet, spontan, ohne unser bewusstes Zutun. Es ist der Moment geistiger Kreativität, in dem sich die emotionale und rationale Ebene zu treffen scheinen, um dann im Gesamtbild auf einen einwirken zu können [1].

Was bedeutet Wissenschaft? Es handelt sich *per definitionem* um überprüfbare Untersuchungen von Tatbeständen und Zusammenhängen [2]. Mit methodengetreuem Unternehmerteil geht der Wissenschaftler seinen Forschungsweg Schritt für Schritt voran. Er hält dabei an Regeln und Vorschriften fest, um möglichst effizient und exakt arbeiten zu können. So zum Beispiel wurde beim Humanen Genomprojekt zielgerichtet das Entziffern des gesamten menschlichen Genoms geplant. Mehr noch, es wurde zum Spektakel inszeniert im Konkurrenzkampf von Craig Venter (USA), dem (selbst)ernannten Sieger, und der Human Genom Organisation (HUGO, Europa) [3]. Aber ist das eine übliche Erfolgsgeschichte der Wissenschaft? Kann wissenschaftlicher Erfolg geplant und inszeniert werden? Kann immer ein genormter, exakter, schneller, am wenigsten aufwendiger, aber doch effizienter Weg gegangen werden? Selten gibt es diese Art der Forschung und wir wären sicher arm an interessanten Ergebnissen, wenn unser Forschungsverstehen nur darauf beruhen würde. Also was steht wirklich am Anfang eines wissenschaftlichen Weges? Ist es nicht ein kreativer Geist? Ein innerer Drang, einem Antrieb gleich, zu tüfteln, neue Möglichkeiten zu erkunden, die Dinge ein bisschen besser zu verstehen als zuvor, und vielleicht Bekanntes in Frage zu stellen? Hier kreuzen sich die im wissenschaftlichen Verstehen dominanten Begriffe der Exaktheit und Planungsorientiertheit mit den eher verschwommenen, unfassbaren Begriffen der Intuition und

Kreativität, dem «gut feeling». Der flüchtige Blick auf das Thema Medizin, Wissenschaft und «Bauchgefühl» lässt uns primär stutzen. Beisst sich nicht der Gedanke, dass Wissenschaft zuweilen auf einem blossen «Bauchgefühl» aufgebaut ist? Passen Begriffe wie «Erfolg und Gefühl», «Daten und Intuition», «Antworten und Eingebungen» zusammen? Im folgenden haben wir Fallbeispiele aus der Forschung aufgegriffen, um diesen Fragen nachzugehen.

Im ersten Fallbeispiel geht es um eine in den 60er Jahren in Papua New Guinea neu aufgetretene, bisher unbekannte Erkrankung. Dort wurden in der Zeitperiode Januar bis November 1961 17 Patienten ins Spital von Goroka eingeliefert, die folgende Symptome zeigten [4]: plötzlich beginnende Bauchkoliken, abdominelle Distension, ausgeprägte Oberbauchschmerzen und ein intensives Krankheitsgefühl. In der klinischen Untersuchung fanden sich Temperaturen um 38 °C und ausgeprägte Druckschmerzen im linken Oberbauch, blutige Durchfälle und Blutungen in die Haut. Die Leukozyten zeigten eine Linksverschiebung mit toxischer Granulation. Die Krankheit konnte innerhalb von Stunden bis Tagen unter dem Bild des toxischen Herz-Kreislauf-Versagens zum Tode führen. Aber es gab auch milde Verlaufsformen mit den Symptomen einer einfachen Gastroenteritis. Komplikationen wie Darmparese, Stenose und Perforation sowie Blutung in den Darm zwangen die Ärzte von Goroka oft zur Operation. Beim Eingriff fanden sich dunkelblaue, nekrotisch verfärbte Dünndarmanteile mit Peritonitis (Abb. 1). Alles in allem befanden sich die Ärzte in einer hilflosen Situation. Entstehung, Ursache, Folgen und Therapie der Krankheit waren ungeklärt. Um Antworten zu finden, wurden die nekrotischen Darmanteile entfernt und histologische Untersuchungen durchgeführt. Diese zeigten hämorrhagische Nekrosen der ganzen Darmwand und es gelang schliesslich, aus dem Dünndarminhalt eine Bakterienkultur zu züchten. An der Universität von Sydney wurden sie als Vertreter der Clostridiengruppe Typ C (Abb. 2) identifiziert. Diese bilden zwei Toxine, nämlich ein α -Toxin, gebildet von allen Clostridiengruppen, und ein trypsinempfindliches β -Toxin, spezifisch für Clostridium perfringens Typ C. So waren bereits nach kurzer Zeit erste Schritte auf dem Weg der

a Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Bruderholz

b Medizinische Universitätspoli-
klinik Kantonsspital Basel

Korrespondenz:
Katrin Utech
Kantonsspital Bruderholz
CH-4101 Bruderholz

E-Mail: katrin.utech@ksbh.ch

Erfolgsgeschichte der Entdeckung und Aufklärung einer neu beobachteten Erkrankung auf Papua Neuguinea getan, die auf dem Boden eines primär empfundenen «Bauchgefühls» im Sinne von Erkennen und Interesse bezüglich eines neuen Krankheitsgeschehens sowie Neugier und Verstand einiger Forscher entstand. Aufgrund der Symptome und der in Sydney erhobenen bakteriologischen Analyse benannte man in Goroka die Krankheit als Enteritis necroticans

Abbildung 1

Operationsbefund: Hämorrhagisch-nekrotischer Dünndarm mit Ödem, Blasenbildung und Ulzerationen.



Abbildung 2

Erreger: Clostridium perfringens Typ C.



mit Clostridium perfringens Typ C [5]. Die Ärzte von Goroka, insbesondere Timothy Murrell, gaben sich aber nicht allein mit dem Nachweis eines Krankheitserregers zufrieden. Sie beschäftigten sich im Verlauf auch mit der ihnen als ungewöhnlich erscheinenden Epidemiologie der Erkrankung [6]. Warum trat diese 1961 plötzlich neu auf und wie konnte man sie behandeln oder gar vermeiden? Sie folgten in ihrer Arbeit den Prinzipien der epidemiologischen Forschung, nämlich der Analyse von Personen, Umgebung, Zeit, Wirt, Ort und Erregern. Die Untersuchungen ergaben eine Prävalenz der Erkrankung von 4–22 pro 10 000 Einwohner im Risikogebiet, die Mortalität betrug 13,8 pro 10 000 Einwohner und die Letalität bis zu 40,8%. Die Krankheit trat vermehrt in der Trockenzeit von April bis September auf und war geographisch über die ganzen Highlands von Papua Neuguinea verstreut, mit epidemischem Ausmass in der Region von Goroka. Den Untersuchern fiel auf, dass dem Auftreten der Krankheit jeweils der Genuss von grossen Mengen Schweinefleisch vorausging. Diese Schweinebankette fanden im Rahmen von rituellen Ereignissen statt, so z. B. auch am Ende der Trockenzeit, nach einer Phase eiweissarmer Ernährung. Für die Zubereitung der Fleischmahlzeiten wurden die Schweine erschlagen, auf Bananen- und Farnblätter gelegt und ausgenommen [4]. Der Darm wurde am nahegelegenen Fluss gewaschen und zum Kochen in Blätter gewickelt. Schliesslich wurde das Fleisch filetiert, mehrschichtig in eine Erdgrube gelegt und mit Erde überdeckt. Die Grube wurde mit heissen Steinen erhitzt und durch Übergiessen des Erdhügels mit Wasser garte das Fleisch im Dampf. Wie sich bei späteren Messungen zeigte, erreichte die Temperatur im Hügel selten mehr als 78°C. Es darf also davon ausgegangen werden, dass das Fleisch meist nicht durchgekocht wurde. Von diesem Fleisch wurden dann Unmengen gegessen, was zu den bei der Bevölkerung bekannten Verdauungsstörungen führte, die den Einheimischen als Pig Bel oder «Schweinebauch» bekannt war. Obengenanntes Bakterium der Gruppe Clostridium perfringens Typ C und sein trypsinempfindliches β -Toxin konnten später nicht nur im Darmsekret der geschlachteten Schweine, sondern auch im Boden und im Fleisch nachgewiesen werden. Die Beobachtung, dass sich die Erkrankung jeweils nach langen Dürreperioden mit eiweissarmer Ernährung manifestierte und das β -Toxin des Erregers sehr empfindlich auf eiweissabbauende Fermente des Pankreas reagierte, führte zu Experimenten von Lawrence und Mitarbeitern (1980) mit folgenden Schlüssen: Die Krankheit tritt dann auf,

wenn *Clostridium perfringens* Typ C mit seinem β -Toxin aufgenommen wird, gleichzeitig Nahrungsmittel eingenommen werden, die dessen Wachstum fördern (Fleisch), wenn die Trypsinsekretion der Bauchspeicheldrüse infolge einer vorangegangenen eiweissarmen Ernährungsperiode stark vermindert ist und wenn Trypsin-inhibitoren aus der Nahrung (in Sojamehl und Süsskartoffeln enthalten) im Darm wirksam werden. Die Epidemie 1961 wurde erklärt durch eine abnorm regnerische Trockenperiode, welche die Kontamination des Bodens mit Clostridien erleichterte. Auch wenn im Tierversuch das Ursache-Wirkungs-Prinzip voll belegt werden konnte, war dies beim Menschen wohl suggestiv, aber nicht bewiesen. Es gab Unstimmigkeiten, denn man fand nicht nur *Clostridium* Typ C sondern auch andere Clostridienarten. Zudem liessen sich Clostridien lange Zeit beim Gesunden trotz Nachweis von antitoxischen Antikörpern nicht finden. Aber die Forscher liessen sich in ihrem Gefühl, richtige Antworten auf ihre Fragen gefunden zu haben, nicht beirren. Sie schafften es, einen Impfstoff gegen das β -Toxin von *Clostridium* Typ C zu entwickeln, was zur Prävention der Krankheit führte und schliesslich den Beweis des anhand der Tierversuche vermuteten Ursache-Wirkungs-Prinzips der Erkrankung erbrachte [7]. Die Impfstudie erfolgte an Kindern in Chimbu. Es wurde ein Tetanustoxoid mit dem *Clostridium*-perfringens-Toxoid verglichen. Nach Verabreichung von zwei Dosen des Toxoids im Abstand von 3–4 Monaten zeigte sich eine massive Reduktion der Erkrankungen auf 7,9 pro 10 000 gegenüber 67,1 in der Kontrollpopulation sowie bei den Nichtgeimpften. Damit war bewiesen, dass Antikörper gegen das β -Toxin von *Clostridium* perfringens die Erkrankung weitgehend verhinderten und dass *Clostridium* perfringens Typ C der Erreger der menschlichen Erkrankung sein musste, da nur dieser über das β -Toxin verfügt. Somit war es den Ärzten und Forschern von Goroka gelungen, in weniger als 20 Jahren eine neue Krankheit zu beschreiben, den Erreger zu entdecken und die zur Erkrankung führenden Umgebungsbedingungen zu benennen. Eine unglaubliche Erfolgsgeschichte, aufgebaut auf dem «gut feeling» der Pig-Bel-Forscher.

Das zweite Fallbeispiel beginnt nicht so erfolgreich wie die Geschichte der Pig-Bel-Krankheitsentdeckung. Es macht aber deutlich, dass Forschungsarbeit meist nicht geradlinig verläuft und oft in Sackgassen steckenbleibt. Das peptische Ulkus war vor dem 19. Jahrhundert in Europa ausgesprochen selten. Zu Beginn des 19. Jh. beobachtete man in der Autopsie Perfora-

tionen von Magengeschwüren bei jungen Mädchen. Gegen Ende des Jahrhunderts nahm die Ulkuskrankheit deutlich zu und betraf vermehrt Männer. Duodenalgeschwüre wurden häufiger gesehen als Magengeschwüre. Ursprünglich als Leiden der besseren Gesellschaft bekannt trat die Krankheit zunehmend auch in den sozial schwächeren Gruppen auf. Sie wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts immer häufiger, erreichte den Höhepunkt in den 50er Jahren, wo eine hohe Erkrankungswahrscheinlichkeit bestand. Das spiegelt sich lokal auch an den Operationsdaten des Basler Stadtsitals St. Clara von 1964 bis 1968 wider, wo in diesem Zeitraum pro Jahr bei 60–70 Patienten der Magen operativ entfernt wurde [8]. Häufig betroffen waren dabei Gastarbeiter, die saisonal zum Arbeiten nach Basel kamen. Bei angenommener psychischer Überlagerung wurden die Betroffenen angewiesen, entweder zum Stressabbau ins heimische Milieu zurückzukehren oder sich hier den Magen teilweise entfernen zu lassen. Die Statistik macht klar, dass der Anteil der Ausländer im Operationsgut doppelt so gross war wie derjenige der Schweizer Bevölkerung. In den 70er Jahren schien die Ulkushäufigkeit wieder abzunehmen. Epidemiologische Untersuchungen blieben aus. Es fehlte an «gut feeling». Während Kliniker und Praktiker hilflos gegen die Ulkuskrankheit anzukämpfen versuchten, waren andere Berufssparten der Medizin aktiv. So beschäftigten sich Pathologen und Bakteriologen schon seit über 100 Jahren mit Bakterien, die sie im Magen gefunden hatten und deren Bedeutung sie nicht zu interpretieren wussten. 1892 beschrieb Bizzozero die im Magen von Hunden spirochaetenähnlichen Organismen. Ähnliche Berichte folgten von Salomon 1896, Kreinitz 1906, Doenges 1938 und Freedberg 1940 [9]. Palmer schliesslich unternahm 1954 eine Analyse von 1000 Magenbiopsien. Er fand keine Spirochaeten und brachte damit diesen Forschungszug zum Stillstand. Aus dieser Sackgasse fand man lange nicht mehr heraus. Die Forschung kam erst wieder in Gang, als Steer 20 Jahre später, d. h. 1975, bei 80% von Magenresektaten erneut Bakterien nachweisen konnte. Allgemein hielt man diese Erreger für eine Art *Pseudomonas*, da man den spiralförmigen Aufbau übersah. Interessant war die Beobachtung verschiedener Autoren, dass im Magen Ureaseaktivität nachzuweisen war, die nach Tetracyclingabe verschwand. Die Beobachtungen interessierten jedoch niemanden. So blieb auch die Ureaseforschung stecken. Auch hier fehlte offenbar das «gut feeling». Dann kam Robbin Warren, Pathologe am Royal Perth Hospital Australien, der seit 1979 im Magen vorhandene Bakterien

im Zusammenhang mit Gastritis untersuchte. Im Juli 1981 schob er Barry Marshall, einem jungen Assistenten, eine Liste von 25 Patienten zu, bei denen er sowohl massenhaft Bakterien im Magen als auch eine Gastritis feststellte. Der Assistent sollte die Krankengeschichten auf einen Zusammenhang überprüfen. Marshall fand nichts Charakteristisches, war aber durch die homogene Präsenz der Bakterien irritiert. Unsicher über die Bedeutung der Bakterien entschlossen sich die beiden, einen russischen Patienten mit Bauchschmerzen, Gastritis und Bakterien in der Magenmukosa mit Antibiotika zu behandeln. Und siehe da, neben den Beschwerden verschwanden auch Bakterien und Gastritis. Die nächsten Schritte folgten der Logik der Epidemiologie. Die Bakterien liessen sich nach grösseren Anstrengungen im Grampräparat nachweisen, nicht aber kultivieren. Danach folgte eine Pilotstudie an 100 Patienten mit Magenbeschwerden, welche einen möglichen Zusammenhang zwischen Klinik, Endoskopie, Histologie und Bakteriologie untersuchte. Ausser dass die meisten Patienten mit Bakterien besiedelt waren, ergab sich nichts Neues. Man war enttäuscht. Über die Ostertage 1982 wurde am Royal Perth Hospital eine Kultur von Magenbakterien im Inkubator vergessen. Üblicherweise wurden Kulturen jeweils nur 48 Std. inkubiert. Am Osterdienstag, d. h. nach 120 Std., fand die Laborantin unerwartetes Bakterienwachstum in den Magenkulturen. So konnte schlussendlich durch Zufall ein Bakterium isoliert und als *Campylobacter pylori*, später *Helicobacter pylori* (Abb. 3), identifiziert werden [10, 11]. Damit war der Beweis erbracht, dass die Ulkuskrankheit letztlich eine Infektionskrankheit ist und sie weder mit Chirurgie noch mit Säurehemmern definitiv bekämpft werden kann. Die Heilung ist nur mittels Antibiotika möglich [12]. Heute ist die Krankheit

Abbildung 3
Erreger: *Helicobacter pylori*.



bei uns am Verschwinden, in den Ländern der Dritten Welt aber noch sehr verbreitet. Was für ein «gut feeling» der australischen Forscher, gewürzt mit Kreativität, Zufall und Ausdauer.

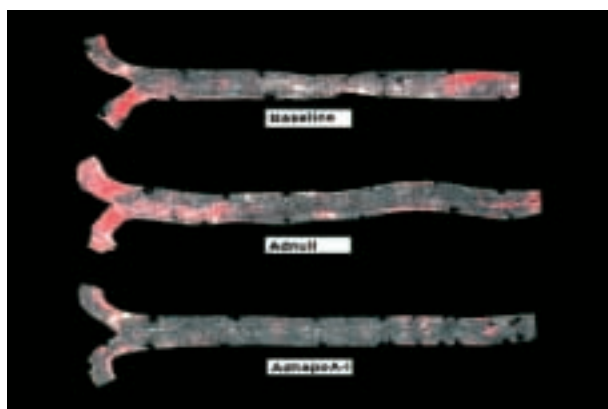
Das letzte Fallbeispiel zieht sich in die heutige Zeit hinein und hält das «gut feeling» einiger Forscher noch immer auf Trab. In Limone am Gardasee meldete sich 1975 Valerio, ein 49-jähriger Eisenbahner, wegen Bauchschmerzen bei seinem Hausarzt. Dieser fand nichts Bedeutendes als Ursache der Bauchbeschwerden, es konnte jedoch eine schwer behandelbare Erhöhung der Blutfette festgestellt werden. Valerio wurde deshalb ans Lipidzentrum in Mailand verwiesen. Dort stellten Francheschini und Sirtori eine Dyslipidämie mit erhöhten Triglyceriden und tiefem High Density Lipoprotein (HDL) fest [13]. Diese Konstellation ist vor allem wegen des tiefen HDL mit einem hohen Arterioskleroserisiko vergesellschaftet. Die HDL bestehen aus Fetten und einer Eiweisskomponente, dem Lipoprotein-(A1-E). Die grosse Bedeutung des HDL besteht darin, dass es Cholesterin aus den Gefässzellen und Makrophagen zurück in die Leber transportiert und so antiatherosklerotisch wirkt. Konzentrationen über 1,9 mmol schützen vor Atherosklerose und führen zu einem Syndrom der langen Lebensdauer. Bei einer Plasmakonzentration unter 0,9 mmol/l erhöht sich aber das Risiko von Myokardinfarkt und Schlaganfällen massiv und Valerios Werte waren in der Tat sehr niedrig. Was aber beobachteten die Ärzte in Milano? Zu ihrem Erstaunen und entgegen ihren Erwartungen mussten sie feststellen, dass der Patient auch bei eingehender Untersuchung mit Ultraschall und andern bildgebenden Verfahren nicht die geringsten Zeichen einer Arteriosklerose aufwies. Hinzu kam, dass man bei einer Tochter und dem Sohn die gleiche Fettkonstellation im Blut fand. Schliesslich wurde das ganze Dorf untersucht und 40 Personen mit der gleichen Blutfettkonstellation identifiziert. Elektrisiert gingen die italienischen Wissenschaftler mit modernster Technologie an die Lösung des Rätsels. Sie fanden eine Mutation von Apolipoprotein A1, die Aminosäure Arginin war durch Cystein ersetzt. Heute nennt man diese Substanz Apolipoprotein A1 Milano. Diese erwies sich in vielen Tierversuchen als extrem protektiv gegen arteriosklerotische Veränderungen und konnte diese bei Tieren innerhalb von 48 Stunden grösstenteils rückgängig machen (Abb. 4) [14]. Im vergangenen Jahr wurde schliesslich das biotechnologisch hergestellte Apolipoprotein A1 Milano bei 57 Patienten mit vorbestehender Koronarsklerose über 5 Wochen intravenös appliziert [15]. Mittels Ultraschalluntersuchung der Koronargefässe konnte

innerhalb kurzer Zeit ein signifikanter Rückgang der Koronarsklerose gesehen werden, je höher die Dosis, desto stärker der Effekt. Ausgangspunkt dieser therapeutisch hochbrisanten Entdeckung war das «gut feeling» des Hausarztes wie auch der Ärzte am Lipidzentrum, nämlich die Beobachtung, dass Valerios guter Gefässzustand mit seiner Fettkonstellation letztlich nicht vereinbar war.

Welche Antworten haben wir nun abschliessend auf die Frage nach dem «gut feeling» in Wissenschaft und Medizin gefunden? Zusammenfassend sei wiederholt: Die Wissenschaft ist *per definitionem* eine überprüfbare Untersuchung von Tatbeständen und Zusammenhängen. Zu Beginn steht eine Idee, die, wie unsere Beispiele zeigen, nicht selten von einem Zufallsbefund herrühren, einem mit dem Bauch erspürten und verfolgten Gefühl. Das «gut feeling» einer oder mehrerer Personen, die einer mit Kreativität, Instinkt und Intuition formulierten Fragestellung bezüglich einer bisher unbekannt Situation auf den Grund gehen. Unsere Beispiele zeigen weiter, dass zwischen der zu Beginn stehenden Idee und einem erarbeiteten Ergebnis in der Regel kein geradliniger, sondern nicht selten ein steiniger und von Sackgassen durchkreuzter Weg liegt. Es scheint bisweilen riskant und aussichtslos, überhaupt weiterzugehen. Spätestens hier mischt sich organisiertes und konzentriertes Forschungsverhalten mit einem im verborgenen liegenden Glauben an den Sinn der Fortsetzung des Weges, einem «gut feeling». Dies schafft eine Motivation zum weiteren Arbeiten und Engagement. So wollen wir am Schluss behaupten, dass

Abbildung 4

Präparierte Mauseaorta von LDLR^{-/-}-Mäusen initial (Baseline) und vier Wochen nach Injektion eines Placebo (Adnull) oder von humanem apoA-I exprimierendem Adenovirus. Die Abbildung zeigt das Ausmass der Atherosklerose (rot eingefärbte Stellen) am Aortenbogen, der thorakalen und proximalen intraabdominellen Aorta [13].



sich Wissenschaft und Medizin sehr wohl mit dem Begriff des «Bauchgeföhls» vereinbaren lassen, und wir ergänzen die zitierte Definition, indem wir sagen: die Wissenschaft ist eine überprüfbare Untersuchung von Tatbeständen und Zusammenhängen und nicht zuletzt eine gute Portion «gut feeling».

Literatur

- Goleman D, Kaufman P, Ray M. Kreativität entdecken. München, Wien: Carl Hanser Verlag; 1997.
- Der neue Brockhaus, Band 5. Wiesbaden: F. A. Brockhaus; 1995; S. 598-99.
- Simm M. Craig Venter: «König der Gene» oder des Marketings? Deutsches Ärzteblatt 2000;97:16.
- Walker PD. Pig-Bel. In: Borriello SP (ed.). Clostridia in Gastrointestinal Disease. London: CRC Press;1982.
- Murrell TGC, Roth L, Adelaide MB, Kolozovar MD, Egerton J, Samels J et al. Pig-Bel: enteritis necroticans. A study in diagnosis and management. Lancet 1966;29:217-22.
- Murrell TGC, Egerton JR, Rampling A. The ecology and epidemiology of the pig-bel syndrome in man in New Guinea. J Hyg 1966;64:375-96.
- Lawrence G. Prevention of necrotising enteritis in Papua New Guinea by active immunisation. Lancet 1979;3:227-30.
- Gyr K, Gemesnjager E, Meier AL. Surgical treatment of gastroduodenal ulcers. A retrospective study. Schweiz Med Wochenschr 1972;102(7): 227-34.
- Gross M. When and how to eradicate helicobacter pylori: role of histamine receptor antagonists. Eur J Med Res 1996;19:189-98.
- Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983;4:1273.
- Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium active chronic gastritis. Lancet 1983; 4:1273-5.
- Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. Med J Aust 1985;142:439-44.
- Franceschini G, Sirtori CR, Capruso A, Weisgraber KH, Mahley RW. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an italian family. J Clin Invest 1980;66:892-900.
- Tangirala RK, Tsukamoto K, Chun SH, Usher D, Pure E, Rader DJ. Regression of atherosclerosis induced by liver-detected gene transfer of apolipoprotein A-I in mice. Circulation 1999; 100:1816-22.
- Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ. Effect of recombinant apoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2003;290:2292-300.