

Eine Frage des Sauerstoffs

Blutbildung, Wundheilung und Tumorwachstum hängen von der Versorgung der Zelle mit Sauerstoff ab. Max Gassmann vom Institut für Veterinär-Physiologie erforscht die Prozesse an Zellen und Mäusen.

VON HELGA KESSLER

Zellen tun es, Sportler zuweilen auch, wenn der Sauerstoff knapp wird: Sie holen sich Erythropoietin, kurz Epo. Während Dopingsünder zur verbotenen Spritze greifen, versorgt sich die Zelle selbst. Die Ausschüttung des Hormons Epo ist jedoch nur eine von vielen möglichen Antworten der Zelle auf Sauerstoffmangel. Professor Max Gassmann, der diesen Phänomenen am Institut für Veterinär-Physiologie der Universität Zürich nachgeht, kann damit mühelos ein zwölfköpfiges Team beschäftigen. «Er ist ein junger, origineller Forscher, der es versteht, aus Erkenntnissen der Grundlagenforschung Krankheitsmodelle abzuleiten und zu nutzen», heisst es in der Begründung für den Georg-Friedrich-Götz-Preis, den der Wissenschaftler vor zwei Jahren bekam.

Als Gassmann vor zehn Jahren mit seiner Forschung begann, wusste er zwar, dass Sauerstoff für die Zelle lebenswichtig ist, doch konnte er damals noch nicht ahnen, welche vielfältigen Forschungsrichtungen sich daraus ergeben würden. Dass auch Doping dazu gehört, findet der Physiologe «schade». Der Missbrauch von Epo drängt sich jedoch geradezu auf. Das gentechnisch hergestellte Medikament unterscheidet sich nämlich praktisch nicht von demjenigen, das der Körper selbst produziert. Zellen in den Nieren schütten das Hormon dann aus, wenn die Luft sauerstoffärmer wird. Das ist etwa dann der Fall, wenn sich der Mensch im Hochgebirge aufhält oder wenn er Blut verloren hat. Ist der Blutverlust zu gross oder sind die Nieren geschädigt, spritzt der Arzt

Epo. Über das Blut gelangt der Stoff ins Knochenmark, wo er die Reifung der roten Blutkörperchen anregt. Die Erythrozyten binden die eingeatmeten Sauerstoffmoleküle, welche die Zellen zum Überleben brauchen. Mehr Blutzellen heisst mehr Leistung.

Sportler können den Gehalt an roten Blutkörperchen auf legale Weise steigern, wenn sie in der Höhe trainieren. Bei den Hochlandindios in Peru oder den Bewohnern Tibets ist die Zahl der Erythrozyten im Blut dauerhaft erhöht – ihr Körper hat sich an die dünne Luft angepasst. Der Hämatokritwert, welcher den Anteil der Blutzellen am Gesamtblutvolumen angibt und normalerweise bei 40 bis 45 Prozent liegt, steigt. Im Übermass kann das böse Folgen haben, Thrombosen etwa. Radrennfahrer dürfen deshalb bei einem Wert von über 50 nicht mehr starten. Was den einen schadet, überstehen andere völlig problemlos. «Hochlandindios vom Cerro de Pasco in 4300 Metern Höhe haben einen durchschnittlichen Hämatokritwert von 60», weiss Gassmann. Der Sohn einer peruanischen Mutter und eines Schweizer Vaters hat die ersten elf Jahre seines Lebens in Peru verbracht.

Die Frage, wie Indios in dieser Höhe leben können, haben gentechnisch veränderte Mäuse mit einer Überproduktion von Epo und einem Hämatokritwert von 80 beantwortet. Eigentlich sollten die Tiere, deren Blut so zähflüssig wie Honig ist, nicht lebensfähig sein. Überraschenderweise lebten sie aber und verhielten sich relativ unauffällig. Weder zeigten die transgenen Mäuse einen erhöhten Puls noch einen erhöhten Blutdruck. Zusammen mit Kardiologen des Universitätsspitals Zürich fand Gassmann heraus, dass die Blutgefässe der Tiere stark erweitert waren. Ihr Körper hatte sich an das zähflüssige Blut angepasst, indem es mehr Stickstoffmonoxid produzierte. Das Gas erweitert die Gefässe – Stickstoffmonoxid freisetzende Nitrokapselfen

Institut für Veterinär-Physiologie

Neben der Forschungsarbeit zum Thema Sauerstoffmangel (siehe oben) beschäftigt sich ein zweiter Forschungsschwerpunkt des Instituts für Veterinär-Physiologie (Leitung Prof. Max Gassmann) mit der hormonellen (Amylin, Ghrelin, Leptin, NPY) und metabolischen Regulation der Nahrungsaufnahme bei Labornagern und Wiederkäuern. Daneben werden antimikrobielle Peptide

charakterisiert, die durch partielle Verdauung von endogenen Proteinen mit bakterizider Aktivität entstehen. Im Durchschnitt entstehen aus der im Institut geleisteten Arbeit zirka 25 bis 30 Publikationen und mehrere Dissertationen pro Jahr.

Internet: www.vetphys.unizh.ch
E-Mail: sekretariat@vetphys.unizh.ch

oder -sprays werden seit vielen Jahren zur Behandlung von Angina pectoris eingesetzt. Die transgenen Mäuse werden nun zur Untersuchung neuer Blutdruck regulierender Substanzen eingesetzt.

Natürlich wollte Gassmann auch wissen, ob der hohe Hämatokritwert die Tiere leistungsfähiger macht. Dafür mussten die Epomäuse zum Schwimmwettbewerb gegen normale Tiere antreten. 40 Sekunden lang waren beide etwa gleich schnell, doch dann bauten die Epomäuse rapide ab. «Nach zwei Minuten mussten wir sie rausnehmen, weil sie völlig erschöpft waren», berichtet Gassmann. Dass der Sauerstofftransport bei einem hohen Hämatokritwert stark verbessert ist, kann den negativen Effekt, den das zähflüssige Blut hat, offenbar nicht ausgleichen. Für Sportler, die Epo spritzen, sollte dieser Befund eine Warnung sein. Ihr Körper hat nicht genügend Zeit, sich zu adaptieren.

Gibt man ihm genügend Zeit, dann erweitern sich nicht nur die Gefäße, sondern es steigt auch das Blutvolumen. Dann ist sogar ein Hämatokritwert von 80 möglich – «solche Werte fand man bei Hochlandindios vom Cerro de Pasco, die zusätzlich in einer kobalthaltigen Mine arbeiten», weiss Gassmann. Kobalt regt die Epo-Produktion an. Was Hochlandindios nützt, könnte auch für Leistungssportler von Vorteil sein. «Theoretisch könnten wir untersuchen, ob es einen für die Leistung optimalen Hämatokritwert gibt», sagt Gassmann. Man könnte eine Serie transgener Mäuse mit ansteigenden Hämatokritwerten kreieren und die schnellste und ausdauerndste Maus ermitteln. Erste Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass Epomäuse langfristig Nierenschäden bekommen.

Auch im Gehirn scheint Epo eine wichtige Rolle zu spielen. Offenbar kann das Hormon die Nervenzellen im Gehirn vor Schaden bewahren. Versuche mit Mäusen hatten gezeigt, dass der bei einem Hirnschlag zerstörte Bereich



wesentlich kleiner ist, wenn die transgenen Mäuse Epo auch im Gehirn produzieren. Die Ergebnisse waren derart vielversprechend, dass an einer deutschen Klinik nun erstmals der Einsatz von Epo bei Hirnschlagpatienten untersucht wird. «Wir warten gespannt auf das Ergebnis», sagt Gassmann.

Epo ist die bekannteste Reaktion des Körpers auf Sauerstoffmangel, aber bei weitem nicht die einzige. Auch der Transport von Eisen im Blut, der Blutdruck, die Wundheilung und das Tumorwachstum hängen von der Versorgung der Zelle mit Sauerstoff ab. Dirigent für all diese Prozesse und zugleich Messfühler für den Sauerstoffgehalt ist das Eiweiss HIF-1, der Hypoxie induzierbare Faktor 1. Ist genügend Sauerstoff vorhanden, wird HIF-1 in der Zelle abgebaut. Auf Sauerstoffmangel reagiert die Zelle sofort und stoppt den Abbau von HIF-1. Das Eiweiss schaltet dann das Epo-Gen an, das Hormon verlässt die Zelle und breitet sich über die Blutgefäße aus. Gleichzeitig erhöht

Fragen des Sauerstoffmangels in Zellen stehen im Mittelpunkt der Forschung des Veterinärphysiologen Max Gassmann.

HIF-1 die Transportkapazität für Eisen im Blut, eine aus physiologischer Sicht höchst sinnvolle Reaktion. Denn Eisen ist ein zentraler Bestandteil des Hämoglobins und nötig für die Produktion von Erythrozyten.

Damit nicht genug, steuert HIF-1 auch die Bildung von Endothelin-1, einem Faktor, welcher die Kontraktion von Gefässen und damit den Blutdruck reguliert. Auch die Bildung neuer Blutgefässe, die so genannte Angiogenese, wird über HIF-1 vermittelt, indem dieser die Produktion eines Wachstumsfaktors bewirkt. Das ist vor allem während der Embryonalentwicklung wichtig. Fehlt HIF-1, entstehen keine Blutgefässe, und es kommt zu schweren Herz- und Hirnmissbildungen. Der Fetus ist nicht lebensfähig und stirbt ab. Gassmann zeigte dies, zusammen mit einem amerikanischen Forscherteam, an so genannten Knock-out-Mäusen, die kein HIF-1 produzieren können. «Dass HIF-1 ein lebenswichtiger Faktor ist, haben wir vorhergesagt, weil uns klar war, dass Sauerstoff für die Zelle von zentraler Bedeutung ist», freut sich der Forscher.

Doch nicht nur werdende Organismen benötigen Blutgefässe für den Transport von Sauerstoff, auch Tumoren wollen damit versorgt sein. Wie alle Zellen messen auch Tumorzellen den Sauerstoffgehalt und lösen über HIF-1 die Bildung von Blutgefässen aus. Der Tumor wächst. Die klinische Forschung fahndet mit einigem Erfolg nach Stoffen, die den Wachstumsfaktor oder sogar HIF-1 in der Zelle blockieren können. Genau in die entgegengesetzte Richtung laufen Experimente, die Gassmann zusammen mit Viszeralchirurgen vom Universitätsspital Zürich verfolgt. Die Wissenschaftler suchen nach Möglichkeiten, Pankreaszellen auf einen Sauerstoffmangel vorzubereiten. Gelingen dies, würde das die Transplantation von Pankreaszellen in die Leber verbessern. Bislang sterben die Zellen bald ab,

weil sie nicht ans Blutgefässsystem angeschlossen sind und zu wenig Sauerstoff bekommen.

Zellen wachsen besser und Wunden heilen schneller, wenn genügend Sauerstoff vorhanden ist. In Zusammenarbeit mit dem Kinderspital Zürich gehen allein sechs Wissenschaftler aus Gassmanns Team der Frage nach, warum Wunden bei Feten ohne Narben verheilen und warum Erwachsene diese Regenerationsfähigkeit verloren haben. Möglicherweise reguliert die sauerstoffarme Umgebung, in der sich der Fetus befindet, den Heilungsprozess. «Wir wollen herausfinden, was der Mechanismus dahinter ist, welche von HIF-1 gesteuerten Gene beteiligt sind», erläutert Gassmann. Anwendung könnte diese Forschung dereinst bei der Behandlung schwerer Verbrennungen finden.

«Wir möchten vom Labor zum Patienten kommen», sagt Gassmann über das generelle Ziel all seiner Projekte. Doch von der Grundlagenforschung bis zur Anwendung ist es ein langer Weg. Er beginnt, auch in Gassmanns Labor, im Reagenzglas. Tierversuche will der gelernte Tierarzt möglichst lange vermeiden. Er hat deshalb die Technik für die Kultur embryonaler Maus-Stammzellen weiterentwickelt. Seine Arbeiten an Alternativmodellen zum Tierversuch hat die Schweizerische Gesellschaft für Versuchstierkunde mit einem Preis gewürdigt – ein Preis, auf den der Forscher stolz ist. Viele Fragen liessen sich bereits im Reagenzglas klären, betont Gassmann. «Erst müssen wir das System verstehen, den Mechanismus an Zellen ausprobieren, bevor wir eine Therapie vorschlagen können». Doch irgendwann kommt der Zeitpunkt, wo der Physiologe wissen möchte, was im Gesamtorganismus geschieht. «Dann», so der Forscher, «versuchen wirs mit der Maus.»

Helga Kessler ist freie Wissenschaftsjournalistin.

