

MENSCH UND MOLEKÜL

Die Humanphysiologie hat den Anspruch, die medizinische und die naturwissenschaftliche Forschung zu verbinden. Mit diesem Ziel wurde 2005 an der Universität Zürich das Zentrum für Integrative Humanphysiologie ZIHP gegründet. Am ZIHP arbeiten Mediziner und Naturwissenschaftler Hand in Hand. Ihre Arbeit steht für einen neuen Trend in der Forschung: die Erkenntnisse der Molekularbiologie mit der ganzheitlichen Sichtweise auf den Menschen zu koppeln. Das Dossier dieses Heftes geht der Frage nach, was humanphysiologische Forschung in der Praxis bedeutet. Im Interview diskutieren der Direktor des Collegium Helveticum, Gerd Folkers, und Max Gassmann, Vorsitzender des ZIHP, was die Forschung am ganzen Menschen ausmacht und wie sie unser Bild des Menschen verändert.

Für die Bildstrecke hat der Fotograf Michel van Grondel den Menschen in seine einzelnen chemischen Bestandteile zerlegt und Gegenstände im Alltag gesucht, in denen sich diese Elemente zeigen.

26 Höhenttraining bringt nichts

Ausdauersportler werden ihre Vorbereitung auf grosse Wettkämpfe überdenken müssen

30 Hüpfen als Altersvorsorge

Fünf Studierende berichten über ihre Forschung zwischen Naturwissenschaften und Medizin

35 Die vielen Gesichter des guten Cholesterins

Wie Lipoproteine den Fetthaushalt regulieren und vor Krankheiten schützen

38 «Der Mensch hat eine abartige Ausdauer»

Gerd Folkers und Max Gassmann diskutieren über die Forschung am Menschen

42 Die Balance im Gehirn

Am Zürcher Kinderspital werden Entwicklungsstörungen des Hirns erforscht

45 Starthilfe für die Darmflora

Muttermilch nährt nicht nur, sie schützt die Säuglinge auch vor Infektionen

Höhentraining bringt nichts

Viele Ausdauerathleten schwören auf Höhentrainingslager vor grossen Wettkämpfen. Der Physiologe Carsten Lundby zeigt nun: Das Training wirkt nicht wie bisher angenommen. Von Thomas Gull

Der Schweizer Marathon-Europameister Viktor Röthlin dürfte sich wundern, wenn er von der neusten Studie erfährt, die der Humanphysiologe Carsten Lundby im Auftrag des Bundesamtes für Sport (Baspo) durchgeführt hat. Denn Röthlin schwört seit Jahren auf die segensreiche Wirkung von Trainingslagern im Engadin: «Drei Wochen, nachdem ich aus den Bergen zurück im Unterland bin, fliege ich förmlich», gab er nach seinem fabulösen Marathon-Gold an der Europameisterschaft 2010 zu Protokoll.

Wie Röthlin denken viele Ausdauerathleten. Das Höhentraining gehört zum Standardrepertoire bei der Vorbereitung auf wichtige Anlässe. Was Röthlin aus eigener Erfahrung weiss, wird durch zahllose wissenschaftliche Studien gestützt: Das Training in der Höhe verbessere die Leistungsfähigkeit von Spitzenathleten um mehrere Prozent, lautet die Lehrmeinung.

Das Training in der Höhe hat jedoch auch negative Aspekte. Das gilt insbesondere für die absolute Belastungsintensität, die reduziert ist. Deshalb hat der Sportwissenschaftler und «Höhentrainingsguru» Benjamin Levine zu Beginn der 1990er-Jahre das Konzept «Live High – Train Low» (LHTL) entwickelt. Levines Höhentrainingsmodell – oben leben, unten trainieren – vermeidet die negativen Effekte des Höhentrainings, insbesondere die tiefere Belastungsintensität, versucht aber die positiven Effekte zu nutzen, indem die Athleten in der Höhe leben und schlafen. Konkret umgesetzt werden kann das etwa mit Druckkammern, die eine Höhenlage imitieren.

Oben leben, unten trainieren

Das Baspo hat die bisherigen Erfahrungen mit Levines Höhentrainingskonzept analysiert und bilanziert: «Die allermeisten LHTL-Studien mit Ausdauerspitzenathleten zeigen einen positiven Effekt auf die Leistungsfähigkeit.» Als Beispiel

wird das Höhentrainingslager zur Vorbereitung auf die Weltmeisterschaft 2003 in Paris genannt, das Marathonläufer Viktor Röthlin und Langstreckenläufer Christian Belz (5000 m) gemeinsam im Engadin durchführten. Röthlin und Belz wohnten während 18 Stunden pro Tag auf Muotass Muragl (2456 Meter über Meer) und trainierten jeweils auf 1800 Meter. Beide erreichten an der Weltmeisterschaft gute Resultate, Belz wurde Dreizehnter, Röthlin Vierzehnter.

Wie die Untersuchung der relativen Blutwerte Hämatokrit und Hämoglobin der beiden Athleten zeigte, waren diese «praktisch unverändert». Die absolute Hämoglobinmasse, das Volumen der roten Blutkörperchen und das Blutvolumen

Drei Wochen, nachdem ich aus den Bergen zurück im Unterland bin, fliege ich förmlich.» Viktor Röthlin, Marathon-Europameister

war jedoch bei beiden «im vermuteten leistungsrelevanten Ausmass erhöht». Konkret wurden diese Werte zwischen 3,2 und 7,6 Prozent gesteigert. Das Fazit des Baspo-Experten fällt deshalb positiv aus: «LHTL kann wahrscheinlich sogar noch die Leistungsfähigkeit von Weltklasseathleten steigern.»

Carsten Lundby hat alle diese Studien gelesen. Er hat geglaubt, was alle glauben. Doch auch unter den Gläubigen gibt es einen grossen Disput. Dieser dreht sich um die Frage, was den positiven Effekt des Höhentrainings ausmacht. Die Gruppe um Ben Levine steht für die These, die Erhöhung des Volumens der roten Blutkörperchen und die damit verbundene höhere Transportkapazität für Sauerstoff sei für die Leistungssteigerung verantwortlich. Der australische Physiologe Christopher Gore hingegen vertritt die Meinung, die Muskeln selbst sorgten für die Verbesserung der Leistung,

weil sie nach dem Höhentraining unter anderem die Säureproduktion besser vertragen.

Auf das Hämoglobin gewettet

Carsten Lundby machte sich im letzten Herbst daran, mit einer ultimativen Studie diese Diskussion zu entscheiden. «Wir haben unser Geld auf den Anstieg des Hämoglobins gewettet», erzählt Lundby und lacht, wie er dies oft tut während unseres Gesprächs. Man hat den Eindruck, er kann das Ergebnis seiner Studie selber kaum fassen. Lundbys bahnbrechende LHTL-Studie wurde ab Ende August 2010 im Trainingszentrum für nordische Disziplinen in Prémanon im französischen Jura durchgeführt. Es war die erste doppelblinde Placebostudie, die die Effekte von LHTL untersuchte. Prémanon bietet dazu ideale Bedingungen. Der Ort liegt auf 1111 Meter über Meer, in den Zimmern im Trainingszentrum konnte eine Höhe von 3000 Meter simuliert wer-

den. Die eine Gruppe der Athleten lebte und trainierte unter Normalbedingungen, die andere trainierte unter den gleichen Bedingungen, verbrachte aber 16 Stunden am Tag in den Zimmern auf der Höhe von 3000 Meter. Doppelblind bedeutet: Weder Athleten noch Wissenschaftler wussten, wer sich auf welcher Höhe erholte. Mit Ausnahme von Carsten Lundby.

Die Studie war nach dem vermeintlichen LHTL-Erfolgsrezept angelegt, das vorsieht, während drei Wochen 14 Stunden pro Tag auf mindestens 2500 Meter zu verbringen. «Wir wollten ganz sicher gehen, deshalb haben unsere Athleten während drei Wochen 16 Stunden auf 3000 Meter verbracht», erzählt Lundby. 16 Spitzensportler aus den USA, Kanada und Dänemark nahmen an der Studie teil, drei davon waren Triathleten, der Rest Radfahrer. Ihr Training bestand vor allem aus ausgedehnten Fahrten durch den

Hochjura. Ihre Leistungsfähigkeit wurde nach allen Regeln der Kunst eruiert und analysiert: So wurde die maximale Sauerstoffaufnahme gemessen und eine Muskelbiopsie gab Aufschluss über die Leistungsfähigkeit und den Sauerstoffverbrauch der Mitochondrien. Und natürlich wurde die Hämoglobinmasse gemessen. Der Hämoglobinwert steigt bei chronischer Exponierung in grosser Höhe an und damit auch die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff zu transportieren. Ausgelöst wird die erhöhte Produktion roter Blutkörperchen durch das Hormon Epo. Ab einer Höhe von 1600 bis 1800 Meter führt der verminderte Sauerstoffgehalt des Blutes zu einer erhöhten Ausschüttung von körpereigenem Epo.

Ernüchternde Ergebnisse

Die wissenschaftlich erhärtete Lehrmeinung lautet: Der positive Effekt eines Aufenthalts in der Höhe auf die Hämoglobinmasse könne auch mit drei Wochen LHTL erreicht werden. Doch als Carsten Lundby nach drei Wochen zum ersten

wiesen werden konnte, steigerten alle ihre Leistung um drei bis vier Prozent. Auch jene der Placebo-Gruppe, die unten trainierten und regenerierten. Lundby zieht daraus den einzig möglichen Schluss: «Die Leistungssteigerungen, die die bisherigen Studien ausgewiesen haben, basieren auf dem Placeboeffekt.»

Zuerst sei er enttäuscht gewesen, räumt Lundby ein: «Ich dachte: Jetzt können wir den Mechanismus nicht klären, der zur Leistungssteigerung beim Höhentaining führt». Dann fügt er hinzu: «Aber jetzt macht es Spass». Was er mit schallendem Lachen unterstreicht.

Ende eines Dogmas

Spass macht Lundby der Wirbel, den seine Studie verursacht. Als er sie kürzlich an einem Kongress in Kanada vorstellte, wurde er von den beiden renommiertesten Fachjournalen, dem Journal of Physiology und dem Journal of Applied Physiology, angefragt, ob er die Ergebnisse bei ihnen publizieren wolle. Das Interesse ist verständlich,

Zertrümmerung physiologischer Dogmen hatte Lundby bereits mit seiner Dissertation, die das Laktatparadox widerlegte. Dieses besagte, in der Höhe bildeten sich in den Muskeln weniger Laktate. Alles «Quatsch», wie Lundby zeigen konnte: In der Höhe produziert der Muskel nicht weniger, sondern mehr Abfallstoffe, weil er unter Sauerstoffmangel leidet.

Röthlin wird wohl weitermachen

Und jetzt diese Geschichte mit dem Höhentaining. «Schon wieder Carsten, schon wieder», feixte einer seiner Kollegen, als sich herausstellte, dass auch dieser Glaubenssatz wohl dran glauben muss, nachdem sich Lundby damit beschäftigt hat. Was bedeutet die wissenschaftliche Widerlegung von «Live High – Train Low» für Spitzensportler wie Viktor Röthlin? Wird er das Höhentaining im Engadin aus seinem Vorbereitungsprogramm streichen? Wohl kaum, sagt Carsten Lundby: «Solange die Athleten glauben, dass das Höhentaining etwas bringt, werden sie es weitermachen.» Dieser Glaube zeigt durchaus Wirkung. Der Placeboeffekt spielt im Sport eine grosse Rolle. «Sportphysiologie hat viel mit Psychologie zu tun», sagt Lundby und fügt lachend hinzu: «Vielleicht sollte Swiss Olympic mehr Psychologen einstellen.» Doch er empfiehlt allen Sportlern, das Höhentaining zuerst einmal auszuprobieren, um selbst herauszufinden, ob es den Aufwand wert ist.

Der Sportphysiologe selber wird eine gute Ausdauer brauchen, um seine These zu verteidigen. Die holt er sich bei langen Läufen rund um den Irchel-Campus, mit denen er sich auf das Sky Race vorbereitet. Das Rennen führt von Lodrino nach Lavertezzo. Es geht entweder rauf oder runter, auf 21 Kilometern müssen 2190 Höhenmeter bewältigt werden. Lundy läuft, weil er es liebt. «Ich habe Physiologie studiert, weil mich die Limiten des Körpers interessieren.» Diese wird er weiter ausloten: In den nächsten beiden Jahren will Lundby noch einmal zwei Studien mit den gleichen Probanden durchführen. Allerdings unter verschärften Bedingungen: Eine Gruppe soll sich auf 4500 Metern erholen. Auf die Ergebnisse darf man gespannt sein.

Kontakt: Prof. Carsten Lundby, carsten.lundby@access.uzh.ch

«Solange die Athleten glauben, Höhentaining nütze etwas, werden sie es weiter machen.» Carsten Lundby, Physiologe

Mal die Hämoglobinmasse der LHTL-Athleten in Prémanon untersuchte, erlebte er eine Überraschung: Sie hatte sich praktisch nicht verändert. Dabei hatten Lundby und sein Team mit einem Anstieg von etwa zehn Prozent gerechnet. In einem weiteren Schritt hätte dann die Leistungsfähigkeit mit den höheren Hämoglobinwerten verglichen werden sollen mit jener vor dem Höhentaining. Daraus wurde nichts. Auch die Verlängerung der Studie um eine Woche brachte keine wesentliche Verbesserung: «Selbst nach vier Wochen gab es keine überzeugenden Ergebnisse», erklärt Lundby, «bei der Hälfte der Probanden gab es zwar einen Anstieg der Hämoglobinwerte, aber im Durchschnitt nur um 42 Gramm. Das ist verschwindend wenig und reicht nicht aus, um die Leistung signifikant zu erhöhen.»

Auch die Messung der Muskeleffizienz fiel ernüchternd aus: Sie zeigte ebenfalls keine signifikanten Verbesserungen. Doch obwohl bei den Athleten weder bessere Hämoglobinwerte noch eine verbesserte Effizienz der Muskeln nachge-

denn Lundby ist gerade dabei, eines der grossen Dogmen der Sportphysiologie vom Sockel zu stossen. Das dürfte noch die eine oder andere Auseinandersetzung geben. Denn Koryphäen wie Benjamin Levine werden Lundbys Ergebnisse hinterfragen, die aus ihrer jahrzehntelangen Forschung Makulatur machen. Lundby hat allerdings keine Zweifel, was seine Daten und Resultate betrifft: «Unsere Studie ist einfach viel besser als die anderen», sagt er selbstbewusst.

Lundby hat Erfahrung als Ikonoklast: Im Juni 2008, wenige Wochen vor Beginn der Olympischen Spiele in Peking, publizierte er eine Studie, die zeigte, dass die Epo-Tests, die von den Labors der Welt-Antidoping-Agentur WADA durchgeführt werden, Epo sehr unzuverlässig nachweisen. Die Nachricht schaffte es bis auf die Titelseite der New York Times. Bei Lundby lösten seine Forschungsergebnisse jedoch gemischte Gefühle aus: «Wenn Epo kaum oder gar nicht nachgewiesen werden kann, werden die Athleten geradezu ermutigt zu dopen.» Seinen ersten Erfolg bei der

Hüpfen als Altersvorsorge

Sie sind jung, motiviert, vielseitig – und forschen am Übergang zwischen Naturwissenschaften und Medizin: Fünf Studierende erzählen, wie sie den Brückenschlag in ihrem Alltag erleben. Von Felix Würsten

Die Medizin stärker mit der naturwissenschaftlichen Grundlagenforschung verbinden, ist das Hauptziel des Zentrums für Integrative Humanphysiologie (ZIHP), das im Jahr 2005 gegründet wurde. Die Universität Zürich will aber nicht nur in der Forschung eine ganzheitliche Betrachtung des menschlichen Körpers ermöglichen, sondern setzt auch in der Ausbildung entsprechende Akzente. Dazu bietet sie Studierenden zwei spezielle Ausbildungsgänge an, welche die Kluft zwischen Labor und Klinik überbrücken sollen: einen Masterstudiengang in Humanbiologie sowie ein PhD-Programm in Integrativer Molekularmedizin. Vier Doktorierende sowie ein Masterstudent erzählen, wie dieser Brückenschlag in ihrem Alltag konkret aussieht.

Cyrill Dick: Das Labor als Krafraum

Es sind ungewöhnliche Labors, die Cyrill Dick beim Rundgang durch das Institut für Bewegungswissenschaften und Sport zeigt. Kraftmaschinen und Hometrainer stehen da mitten im Raum, man fühlt sich eher in einem Fitnessstudio als in einem Forschungslabor. Einzig die leeren Kapellen am Rand lassen erahnen, dass die Räume ursprünglich für eine andere Art Forschung vorgesehen waren. Doch Cyrill Dick fühlt sich sichtlich wohl hier – nicht zuletzt, weil ihm diese Geräte ermöglichen, zwischendurch selbst eine Fitnessstunde einzulegen, wenn es mit der Arbeit gerade etwas harzt.

Die Masterarbeit in Humanbiologie, die er gegenwärtig schreibt, ist optimal zugeschnitten auf den sportlichen Hünen: Nachdem er im Bachelorstudium als Molekularbiologe stundenlang im Labor gestanden hatte, wollte er in seinem Masterstudium unbedingt mit Menschen arbeiten. Der Wechsel zu den Bewegungswissenschaften

sei anspruchsvoll gewesen, da ihm einige Grundlagen gefehlt hätten. Dafür habe er, so meint er schmunzelnd, sein biochemisches Fachwissen als Gegenleistung in die Gruppe einbringen können.

Cyrill Dick untersucht bei Schulkindern, ob das Knochenwachstum durch Sportübungen angeregt werden kann. Liesse sich dieser Zusammenhang bestätigen, hätte man ein Werkzeug in der Hand, um der Osteoporose vorzubeugen. Viele Menschen leiden daran, dass ihre Knochen im Laufe der Zeit an Substanz verlieren und im



hohen Alter brüchig werden. Dies liesse sich mildern, wenn in jungen Jahren mehr Knochenmaterial gebildet würde. Mit zwei Gruppen von je 30 neun- bis zwölfjährigen Kindern führt Cyrill Dick nun ein 36-wöchiges Trainingsprogramm durch, bei dem die Kinder der einen Gruppe ein klar definiertes Übungspensum absolvieren. Ziel ist, durch Hüpfbewegungen das Knochenwachstum im Unterschenkel anzuregen.

Cyrill Dick arbeitet gern mit Kindern – kein Wunder, liess er sich doch vor dem Studium bereits zum Sekundarlehrer ausbilden. Wie es nach dem Studienabschluss weitergehen wird, weiss er bereits jetzt: Er wird das Höhere Lehramt absolvieren und danach als Mittelschullehrer arbeiten – nicht als Sportpädagoge übrigens, wie man erwarten würde, sondern als Biologielehrer: «Das ist ein Fach, das man sehr lebendig gestalten kann und das mich selbst auch interessiert.»

Valérie Bachmann: Geheimnisvoller Schlaf

Als Valérie Bachmann Anfang 2007 am Institut für Pharmakologie und Toxikologie mit ihrer Doktorarbeit anfang, galt das PhD-Programm Integrative Molekularmedizin praktisch noch als Neuland. Heute, vier Jahre später, gehört sie zu den Ersten, die das neue ZIHP-Ausbildungsprogramm erfolgreich absolviert haben.

Ihre Ausbildung begann sie an der ETH, wo sie zunächst Biologie studierte und danach mit einem Master in Bewegungswissenschaften abschloss. Doch weder Leistungssport noch Rehabilitation reizten sie, um die Karriere fortzusetzen, und so suchte sie nach etwas Neuem. Fündig wurde sie bei den Schlafforschern, die ein Projekt ausgeschrieben hatten, das genau ihren Vorstellungen entsprach. Der Schritt von der Bewegungs- zur Schlafforschung sei weniger gross, als es auf den ersten Blick erscheine, meint sie lachend. «In meiner Masterarbeit mass ich mit Elektroden die Muskelaktivität, in meiner Dissertation mit Elektroden die Hirnaktivität. Das ist methodisch sehr ähnlich.»

Valérie Bachmann hat während ihrer Dissertation untersucht, ob bei Erwachsenen bestimmte kognitive Fähigkeiten und die Schlaf-Wach-Regulation gemeinsame neurobiologische Grundlagen haben. Dazu hat sie den Einfluss von genetischen Faktoren auf das Schlafverhalten und die kognitiven Fähigkeiten bei gesunden Erwachsenen untersucht. Ihre Resultate zeigen, dass Unterschiede im Schlafverhalten und bei einzelnen kognitiven Fähigkeiten tatsächlich auf genetische Unterschiede zurückgeführt werden können. Für ihre Untersuchungen hielt sie sich oft am Universitätsspital auf, etwa um die kognitiven Fähigkeiten der Probanden zu untersuchen. Sie sei häufig unterwegs gewesen, blickt sie zurück und macht deutlich, dass gerade diese Vielfalt an Begegnungen ihrer offenen Art sehr entsprach.

Das PhD-Programm beurteilt Valérie Bachmann positiv. Auch dass sie in regelmässigen Abständen einem Komitee Rechenschaft ablegen musste, findet sie im Rückblick gut – obwohl ihr

diese Treffen damals nicht nur Freude bereiteten, musste sie an diesen Anlässen doch kritische Fragen der Betreuer beantworten. Doch letztlich hätten ihr gerade diese Fragen viel gebracht. Bis Mitte Jahr arbeitet sie nun noch als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität. Danach möchte sie in die Pharmaindustrie wechseln, am liebsten in den Bereich Medical.

Josua Jordi: Was uns satt macht

Sein Interesse gilt der Ernährung. Oder besser gesagt: Welche Faktoren darüber entscheiden, ob wir hungrig sind oder nicht. Dabei fokussiert Josua Jordi nicht wie viele andere auf die Fette und die Kohlenhydrate, sondern auf die Proteine, den dritten wichtigen Bestandteil unserer Nahrung. Aus 20 verschiedenen Aminosäuren bestehen die Proteine, die wir tagtäglich aufnehmen. Wie diese 20 Bausteine unser Appetitverhalten

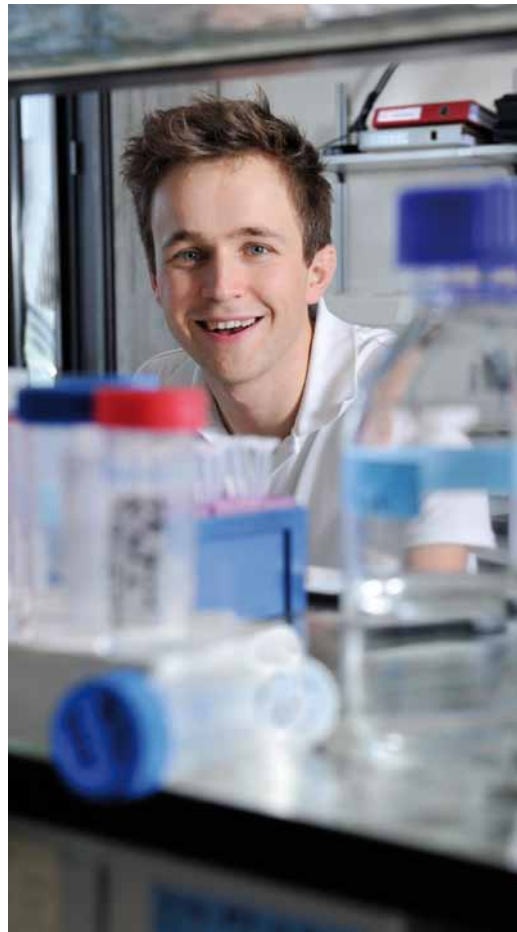
beeinflussen, untersucht Jordi seit gut einem Jahr am Physiologischen Institut und am Institut für Veterinärphysiologie.

Wie andere Doktoranden des PhD-Programms Integrative Molekularmedizin kommt er der späteren Anwendung seiner Forschung bereits sehr nahe: Die Resultate der Fressversuche, die er in einem ersten Schritt mit Ratten durchführt, wird er in einem zweiten Schritt zusammen mit Gastroenterologen am Universitätsspital an 10 bis 15 Versuchspersonen validieren. «Das gibt eine ganz andere Perspektive», erklärt Jordi, der in seiner Masterarbeit an der ETH als «Hardcore-Grundlagenforscher» noch mit Hefezellen arbeitete. Als besonders bereichernd erlebt er den direkten Kontakt zum Spital. Dabei stellt er grundlegende Unterschiede zwischen Biologen und Medizinern fest: Letztere würden sich primär für das interessieren, was man am Patienten anwenden kann.

Seit einem halben Jahr ist Josua Jordi Sprecher der Doktorierenden des PhD-Programms Integrative Molekularmedizin. In dieser Funktion möchte er im sozialen Bereich ein deutliches Zeichen setzen: Nach dem Vorbild der amerikanischen Universitäten will er die Verbundenheit unter den Doktorierenden mit sozialen Events stärken. Nicht wissenschaftliche Fragen sollen im Vordergrund der geplanten Treffen stehen, sondern der Austausch abseits der Laborbänke und Seminarräume. «Ich möchte Leute treffen, die für ihre Sache brennen», erklärt er. Leute also, die mit der gleichen Verve arbeiten wie er selber.

Adrienne Weiss: Ein ganz spezieller Saft

Muttermilch ist ein aussergewöhnlicher Saft, genau das fasziniert Adrienne Weiss an ihrem Studienobjekt. Denn gestillte Babys sind tendenziell gesünder als Kleinkinder, die mit künstlicher Milch aufgezogen werden. Sie entwickeln weniger Allergien und haben weniger Infektionen im Darmbereich. Welche Substanzen für diese positiven Effekte verantwortlich sind, versucht Adrienne Weiss nun anhand von Muttermilch- und Stuhlproben herauszufinden. Dazu untersucht sie, welche Zucker- und Fettanteile in der Muttermilch die Verdauung der Neugeborenen günstig beeinflussen.



Das Projekt kombiniere ihre beiden Hauptinteressen Ernährung und Analytik auf ideale Weise, erklärt sie begeistert. Vor ihrem Wechsel nach Zürich hat sie an der Universität Giessen Ökotrophologie (Ernährungswissenschaften) studiert. Bereits damals schätzte sie es, in einem vielseitigen Gebiet tätig zu sein. Auch hier in Zürich erhält sie nun im Rahmen des PhD-Programms Integrative Molekularmedizin Einblicke in verschiedene Bereiche: Die Milchzucker untersucht sie an der Universität, die Milchfette hingegen am Kinderspital. Diese Kombination ermöglicht ihr auch, eine gewisse Brückenfunktion zu übernehmen. So konnte sie dank ihren Kenntnissen Kollegen aus beiden Gruppen miteinander in Verbindung bringen.

Das Arbeiten an zwei Orten hat allerdings auch eine Kehrseite. Es braucht einiges an Organisation, um die Reisezeiten möglichst gering zu halten. «Manchmal wäre es praktischer, an einem Ort zu arbeiten, zumal ich zwischendurch auch noch an der ETH Untersuchungen durchführe»,



meint sie. Dennoch überwiegen die Vorteile: Durch die Arbeit am Kinderspital erfährt Adrienne Weiss immer wieder, dass ihre Forschung einen direkten Praxisbezug hat. Und sie lernt als Naturwissenschaftlerin auch die pragmatische Denkweise der Mediziner besser kennen. Den konkreten Praxisbezug möchte sie auch nach dem Abschluss der Dissertation pflegen. Weiter im Labor arbeiten, aber noch einen Tick näher an der Anwendung als heute – so stellt sie sich ihre ideale künftige Arbeitsstelle vor.

Damir Perisa: An der Grenze zur Medizin

Wie es nach seinem Doktorat in molekularer Medizin weitergehen soll, weiss Damir Perisa noch nicht genau: Eine akademische Forscherkarriere könnte er sich für seine Zukunft vorstellen, einen Wechsel in die Industrie – oder die Gründung einer Startup-Firma, wie er schmunzelnd erzählt. Eine konkrete Idee hat er bereits, erste Mitstreiter auch schon. Fragt sich nur, ob nach dem Abschluss in anderthalb Jahren wirklich der richtige Moment gekommen ist für einen solchen Schritt.

Vorerst steht jedoch nicht eine Firmengründung an, sondern der Abschluss der Dissertation. Damir Perisa untersucht am Institut für klinische Chemie, wie High Density Lipoproteine (HDL) durch die innerste Schicht der Adern ins Gewebe gelangen. HDL sind für den Abtransport von überschüssigem Cholesterin verantwortlich und wenn dieser Prozess gestört ist, bilden sich an den Wänden der Adern Ablagerungen, die Arteriosklerose verursachen. Das HDL gelangt dabei nicht von selbst durch die innerste Schicht der Adern, sondern muss von den Zellen aktiv durchgeschleust werden. Welche Proteine diesen Transport regulieren, will er nun klären.

Nach seinem Studium in Molekularbiologie am Biozentrum Basel wollte Damir Perisa ein Projekt bearbeiten, das näher an der klinischen Anwendung angesiedelt ist. Tatsächlich arbeitete er bis vor kurzem auch räumlich nahe an der Schnittstelle zur Medizin, befand sich doch das Labor seiner Arbeitsgruppe im Universitätsspital. Dass er auf dem Weg zu seinem Arbeitsplatz jeden Tag mit dem konkreten Spitalalltag konfrontiert war, empfand er allerdings kaum als Vorteil: Er untersuche zwar ein medizinisches

Problem, doch dieses müsse zuerst molekular verstanden werden. Deshalb sei der Kontakt zu Naturwissenschaftlern wichtiger als das Gespräch mit Medizinern. Und da erstere eben nicht am Unispital, sondern auf dem Irchel arbeiten, ist ein unkomplizierter Austausch wie am Biozentrum im Alltag kaum möglich. Dass die Gruppe Anfang April nun nach Schlieren umgezogen ist, wird an diesem Manko kaum etwas ändern.

Die Bezeichnung Molekularmedizin werde seiner Arbeit genau genommen nicht wirklich gerecht, meint Damir Perisa. «Ich mache keine Medizin, sondern arbeite als Naturwissenschaftler an der Grenze zur Medizin.» Tatsächlich klappt zwischen Medizin und Biologie nach wie vor eine Lücke und so muss er sich bei jedem Paper und bei jedem Poster genau überlegen, welche Zielgruppe er ansprechen will. Doch diese Lücke wird in den nächsten Jahren kleiner: Schliesslich, meint er, hätten beide Seiten erkannt, dass sie von einer Annäherung nur profitieren könnten.



Die vielen Gesichter des guten Cholesterins

High Density Lipoproteine führen nicht nur überschüssiges Cholesterin ab, sondern schützen auch vor Krankheiten. Die facettenreichen Moleküle werden nun in einem grossen Projekt näher untersucht. Von Felix Würsten

Die Geschichte ist in jedem besseren Ratgeber nachzulesen: Wer von Arteriosklerose – im Volksmund auch Arterienverkalkung genannt – und in Folge davon vor einem Herzinfarkt verschont bleiben möchte, sollte auf eine ausgewogene Ernährung, kombiniert mit ausreichend Bewegung achten. Dadurch werden, so die gängige Lehrmeinung, die Cholesterinwerte im Blut derart beeinflusst, dass das Risiko von Herz-Kreislauf-Krankheiten markant vermindert wird. Dabei gehört es heute schon fast zum Allgemeinwissen, dass es nicht primär darum geht, den Gesamtgehalt an Cholesterin zu senken, sondern vor allem dafür zu sorgen, dass das Cholesterin in der richtigen

Form vorliegt. Die «schlechten» Low Density Lipoproteine, welche das Cholesterin von seinem Bildungsort in der Leber zu den Körperzellen bringen, gilt es zu vermeiden, die «guten» High Density Lipoproteine (HDL) hingegen, die überschüssiges Cholesterin von den Zellen wieder in die Leber zurückbefördern, zu steigern.

ger sind auch ihre Funktionen. Sie spielen nicht nur beim Fetttransport im Blut und bei Herz-Kreislauf-Krankheiten eine massgebliche Rolle, sondern auch bei Diabetes, Darmentzündungen und verschiedenen weiteren Krankheiten. Genau diese vielfältigen Aspekte werden nun am Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP) im Rahmen eines interdisziplinären Forschungsprojektes untersucht, an dem sich mehrere Forschergruppen der Universität und des Universitätsspitals Zürich (USZ) beteiligen.

Lipoproteine bestehen im Kern aus fettähnlichen Substanzen – dazu gehört unter anderem auch das Cholesterin –, die von einer Hülle aus

gefäss einreisst, kann sich ein Blutgerinnsel bilden, welches das Gefäss plötzlich verschliesst und einen Herzinfarkt auslöst.

Ist bei einem Patienten der Cholesterinhaushalt in Schieflage geraten, versuchen die Ärzte, diesen mit Statinen wieder ins Lot zu bringen. Diese Medikamente senken den Gehalt an Low Density Lipoproteinen im Blut und reduzieren damit das Herzinfarkttrisiko um 30 bis 50 Prozent. «Das ist eine erfreulich hohe Zahl», meint Arnold von Eckardstein, Professor für medizinische Diagnostik am Institut für Klinische Chemie und Leiter des HDL-Projekts am ZIHP. «Aber sie bedeutet eben gleichzeitig auch, dass 50 bis 70 Prozent der Herzinfarkte mit dieser Massnahme nicht verhütet werden können.» Die «guten» HDL sind für die Forschung nun eine interessante Option, um diese Quote zu verbessern: Ein tiefer HDL-Gehalt ist ein Risikofaktor für Herzinfarkte, und zwar auch für diejenigen Patienten, bei denen die «bösen» Low Density Lipoproteine mit Statinen reduziert werden.

Erhöhtes Infarkttrisiko

Neue Therapiekonzepte setzen deshalb nicht nur bei den Low Density Lipoproteinen an, sondern versuchen auch den HDL-Gehalt anzuheben. Gegenwärtig befindet sich eine Reihe von Medikamenten in der Entwicklung, die diesen Wert bis um einen Faktor Zwei anheben könnten. Das erste Medikament dieser neuen Generation von Wirksubstanzen erlebte allerdings vor vier Jahren Schiffbruch: Es hatte bei den Probanden zwar den HDL-Gehalt erhöht; doch dies führte nicht zu einer Reduktion des Herzinfarkttrisikos, sondern zum gegenteiligen Effekt.

Ein unerwünschter Nebeneffekt dieses Medikaments war, dass es den Blutdruck erhöhte und damit auch einen bekannten Risikofaktor für Herzinfarkte verstärkte. Die grosse Frage ist nun: Ist dieser Nebeneffekt für den Fehlschlag verantwortlich – oder ist die Anhebung des HDL-Gehalts per se problematisch? Die Frage lasse sich auf Anhieb nicht so einfach beantworten, sagt von Eckardstein: «Mit den Messmethoden, die wir heute im Labor

«50 bis 70 Prozent der Herzinfarkte können mit herkömmlichen Massnahmen nicht verhindert werden.» Arnold von Eckardstein, Mediziner

Form vorliegt. Die «schlechten» Low Density Lipoproteine, welche das Cholesterin von seinem Bildungsort in der Leber zu den Körperzellen bringen, gilt es zu vermeiden, die «guten» High Density Lipoproteine (HDL) hingegen, die überschüssiges Cholesterin von den Zellen wieder in die Leber zurückbefördern, zu steigern.

Auch bei Diabetes wichtig

Wie so häufig ist die Realität etwas komplexer und die Rollenverteilung zwischen Gut und Böse nicht so klar verteilt. Zwar konnte in den letzten Jahren immer wieder bestätigt werden, dass ein hoher Gehalt an Low Density Lipoproteinen tatsächlich problematisch ist und ein Absenken dieses Faktors das Herzinfarkttrisiko reduziert. Doch auf der «guten» Seite, bei den HDL, sieht die Sache etwas weniger klar aus. Das hat einen einfachen Grund: HDL sind viel komplexer aufgebaut als Low Density Lipoproteine, dementsprechend vielschichti-

Proteinen und Phospholipiden umgeben sind. Auf diese Weise gelingt es dem Körper, das wasserabstossende Fett im Blutplasma zu transportieren. Dabei handelt es sich um einen lebenswichtigen Prozess, benötigen doch alle Zellen Cholesterin als zentralen Baustoff. Entscheidend für einen ausgeglichenen Stoffkreislauf ist, dass das überschüssige Cholesterin aus den Zellen mit Hilfe der HDL wieder in die Leber zurücktransportiert wird. Dort wird das Cholesterin entweder in Gallensäure umgewandelt oder direkt in den Darm ausgeschieden. Besonders wichtig ist ein ausgeglichener Haushalt bei den Zellen der Arterien. Transportieren die Low Density Lipoproteine mehr Cholesterin zu diesen Zellen als die HDL abführen, lagert sich das Cholesterin in bestimmten Zellen, den so genannten Makrophagen, ab. Die Arterienwand wird dadurch verdickt, die Blutzirkulation beeinträchtigt. Wenn eine solche verdickte Stelle bei einem Herzkranz-

routinemässig anwenden, schätzen wir eigentlich nur, wie viele HDL-Partikel im Blut vorhanden sind. Wie diese Partikel jedoch genau zusammengesetzt sind, wissen wir im Einzelfall nicht.»

Genau auf die Zusammensetzung kommt es jedoch an: Aufgrund von detaillierten Analysen weiss man inzwischen, dass die HDL über 80 verschiedene Proteine und mehrere hundert verschiedene fettähnliche Substanzen enthalten. Viele dieser Moleküle sind biologisch aktiv und erfüllen Funktionen, die weit über den eigentlichen Fetttransport hinausgehen. Aufgrund dieser Vielfalt geht von Eckardstein davon aus, dass nicht die Menge an HDL an sich entscheidend ist, sondern die Frage, aus welchen Substanzen sie konkret zusammengesetzt sind.

Regelrechter Teufelskreis

Wie genau Wirkung und Zusammensetzung zusammenhängen, untersuchen Kardiologen des USZ in Zusammenarbeit mit von Eckardsteins Arbeitsgruppe am Beispiel der Endothelzellen. Beim Endothel handelt es sich um die innerste dünne Schicht der Blutgefässe. Schon seit längerem weiss man, dass HDL die Regeneration und das Überleben dieser Zellen fördern. Die Forscher am USZ konnten nun zeigen, dass bei Diabetikern und Herzinfarktpatienten die HDL diese positive Wirkung verloren haben. Doch genau diesen Funktionsverlust lässt sich mit den standardmässigen Laboruntersuchungen nicht nachweisen. «Die ist nur mit sehr komplizierten Analysen möglich, die für den Klinikalltag völlig ungeeignet sind», erläutert von Eckardstein. «Schliesslich analysieren wir hier am USZ jedes Jahr rund 25 000 Blutproben auf den HDL-Gehalt.» Als Labormediziner träumt er davon, einen Marker zu finden, der allfällige Funktionsverluste einfach und zuverlässig nachweisen würde. Tatsächlich suchen die Forscher am USZ nach einem Proteinstreifen, das als diagnostischer Marker eingesetzt werden könnte.

HDL spielen nicht nur für den Herz-Kreislauf eine wichtige Rolle. Aufgrund von klinischen Studien weiss man, dass auch bei Diabetikern oder Patienten mit Nierenerkrankungen gewisse Funktionen der HDL beeinträchtigt sind. Bei Diabetespatienten beispielsweise hat man bereits vor Ausbruch der Krankheit verminderte HDL-Werte im Blut beobachtet. Möglicherweise ist auch

die Qualität bereits vor Ausbruch der Krankheit gestört. Dies ist deshalb von Bedeutung, weil die HDL die Insulinproduzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse schützen. Demnach könnte sich im Körper der Patienten ein regelrechter Teufelskreis abspielen: Die Insulinresistenz, die der Diabetes vorausgeht, führt zu einer Beeinträchtigung der HDL-Schutzfunktionen, und diese Beeinträchtigung wiederum ist dann mitverantwortlich, dass der Diabetes effektiv ausbricht.

Mit den Schutzfunktionen der HDL befasst sich auch ein anderes Teilprojekt, das die Arbeitsgruppe von von Eckardstein zusammen mit den experimentellen Herzchirurgen durchführt. Bei einer Arteriosklerose wird das überschüssige Cholesterin in den Makrophagen abgelagert, die sich hinter dem Endothel befinden. Wie die HDL durch die Endothelzellen hindurch zu diesen Zellen gelangen, um das überschüssige Cholesterin abzutransportieren, ist nach wie vor unklar. «Wir

Die Schutzfunktion der High Density Lipoproteine könnte für Diabetes oder Arteriosklerose von grosser Bedeutung sein.

haben keine klare Vorstellung, wie Proteine aus dem Blut in das Gewebe gelangen», meint von Eckardstein. Dieser Vorgang soll nun genauer untersucht werden. Bisher konnten die Forscher nur Versuche mit Zellkulturen durchführen. Doch weil ein dreidimensionales Blutgefäss viel komplizierter ist als eine zweidimensionale Zellkultur, wollen sie nun in einem nächsten Schritt den Transport an einem künstlichen Arterienmodell studieren, bevor sie dann die Zusammenhänge am lebenden Organismus untersuchen.

Stark vernetztes System

Das breit angelegte Projekt führt aber nicht nur Labormediziner, Kardiologen, Herzchirurgen und Diabetologen zusammen, sondern auch Gastroenterologen und Klinische Pharmakologen. So untersuchen die Forscher im Rahmen des ZIHP-Projekts auch die Rolle der HDL bei Morbus Crohn, einer chronischen Darmerkrankung, die immer wieder Entzündungen im Verdauungstrakt auslöst. Patienten mit dieser Krankheit haben häufig tiefe HDL-Werte. Die Frage ist nun, ob die Krankheit nicht nur die tiefen HDL-Werte

verursacht, sondern ob umgekehrt auch ein Manko an HDL das Ausbrechen von Krankheitsschüben begünstigt. Diese Untersuchungen sind noch aus einem anderen Grund relevant: HDL werden nämlich nicht nur in der Leber produziert, sondern zu rund 20 Prozent auch im Dünndarm. Die Darmerkrankung Morbus Crohn könnte also die HDL-Produktion empfindlich stören – und damit ebenfalls einen Teufelskreis auslösen.

Die vielfältigen Bereiche, welche im HDL-Projekt angesprochen werden – neben den bereits erwähnten Aspekten untersucht eine Gruppe von Physiologen, ob und wie die Sauerstoffversorgung den Cholesterinhaushalt in den Makrophagen reguliert –, machen klar, dass das in den Ratgeberbüchern verbreitete Cholesterin-Modell viel zu simpel ist. Die HDL werden durch ein stark vernetztes System reguliert, das viel komplexer ist als die Mediziner bisher dachten. Und es zeigt sich immer mehr, dass die HDL vielfälti-

ge Wirkungen entfalten und den Körper vor verschiedenen Erkrankungen schützen. «Die Schutzwirkung ist sicher weniger spezifisch als diejenige des Immunsystems», hält von Eckardstein fest, «doch sie ist vielleicht gerade wegen ihrer Breite bei chronischen Krankheiten wie Diabetes oder Arteriosklerose von grosser Bedeutung. Deshalb sind diese Lipoproteine nicht nur für Kardiologen, sondern auch für viele andere Forscher und Kliniker von Interesse.»

Diese vielfältigen Seiten der HDL haben inzwischen zu einer fruchtbaren Zusammenarbeit am USZ geführt. «Ich komme ursprünglich aus der klassischen Atherosklerose- und Cholesterinforschung», erzählt von Eckardstein. «Nun hat sich mein Tätigkeitsfeld nach und nach erweitert. Ich lerne in diesem Projekt sehr viel Neues über die Funktionsweise von anderen biologischen Systemen. HDL sind eine wunderbare Plattform, um andere Bereiche der Medizin kennen zu lernen.»

Kontakt: Prof. Arnold von Eckardstein,
arnold.voneckardstein@usz.ch

«Der Mensch hat eine abartige Ausdauer»

Erfolgreiche Forschung am Menschen ist heute interdisziplinär und vernetzt. Gerd Folkers und Max Gassmann erklären, was die Zusammenarbeit der verschiedenen Disziplinen bringt. Von Thomas Gull und Felix Würsten

Herr Folkers, Herr Gassmann: Sie beschäftigen sich in Ihrer Forschung mit dem Menschen. Allerdings aus ganz verschiedenen Perspektiven: Können Sie kurz umreissen, womit sich Ihre aktuelle Forschung befasst?

Gerd Folkers: Wir analysieren die Menschenbilder, die in den einzelnen Disziplinen entstanden sind und überlegen, ob es Möglichkeiten gibt, diese Sichtweisen zu vereinen und zu einem Gesamtbild des Menschen zu kommen. Wobei die ganzheitliche Sicht des Menschen, über die wir immer sprechen, nicht in jedem Fall der beste

Ansatz für die wissenschaftliche Arbeit ist. Man muss jeweils prüfen, wo man ganzheitlich diskutiert und wo eine mechanistische Sichtweise angezeigt ist.

Max Gassmann: Meine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem Sauerstoffmangel, etwa in grosser Höhe oder bei Blutverlust nach einem Unfall oder einer schweren Geburt. Es gibt aber auch Organe, die vorübergehend zu wenig Sauerstoff haben, etwa nach einem Hirnschlag oder einem Herzinfarkt. Es ist faszinierend festzustellen, dass der Körper stets mit den gleichen Mechanismen auf

Sauerstoffmangel reagiert. Dabei hilft uns der integrative Ansatz, der nicht nur auf einzelne Moleküle oder Zellen fixiert ist, sondern auf den ganzen Organismus.

Wie funktioniert die integrative Arbeit am Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP)?

Gassmann: Eine der Ideen, auf die das ZIHP aufbaut, ist, dass Ärzte und Naturwissenschaftler zusammenarbeiten. Die Ärzte sehen in der Klinik Patienten und überlegen sich, wie ihre Behandlung verbessert werden könnte oder wollen zumindest einen Krankheitsverlauf detaillierter verstehen. Um das zu erreichen, arbeiten die Ärzte mit Grundlagenforschern aus der Vor- und Paraklinik zusammen. Diese Zusammenarbeit fördert das ZIHP, etwa indem wir Minisymposien orga-



Gerd Folkers, Direktor des Collegium Helveticum, (links) und Max Gassmann, Vorsitzender des Zentrums für Integrative Humanphysiologie ZIHP, diskutieren über die Forschung am Menschen.

nisieren, wenn ein neuer Professor ans Universitätsspital berufen wird. Dieser präsentiert seine aktuelle Forschung und wir laden Ärzte und Biologen ein, die sich für dieses Forschungsthema speziell interessieren. Oft kristallisieren sich dabei gemeinsame Forschungsinteressen heraus.

Herr Folkers, am Collegium beschäftigen Sie sich ebenfalls mit dem Menschen, allerdings ist Ihr Blickfeld noch weiter als am ZIHP. Es geht beispielsweise um das Wechselspiel zwischen wissenschaftlich und kulturell geformtem Menschenbild. Welche Bilder machen wir Menschen uns von uns selbst und wie entstehen diese?

Folkers: Wir leben im Zeitalter der «Menschbildgebungsverfahren». Das heisst, neben unseren Sinnen benutzen wir technische Geräte, um uns ein Bild des Menschen zu machen. Daneben verfügen etwa Psychologie, Soziologie, Geschichte oder Theologie ebenfalls über Techniken, um Menschenbilder zu entwerfen. Jede Disziplin neigt dazu, den Menschen zu kategorisieren. Was uns interessiert: wie lassen sich diese Subkategorien vereinen? Eine unserer Veranstaltungen stellte die Frage nach der Existenz des Individuums. Sind siamesische Zwillinge Individuen? Ist eine klonierte Maus ein Individuum? Der Clou der Zusammenarbeit am Collegium ist, dass wir

Experiment können vielleicht Individualdifferenzen gemessen werden. Dabei geht es um Fragen wie: korreliert die Kipprate etwa mit Risiko- und Angstverhalten oder Schmerzempfinden?

Wie wird das untersucht?

Folkers: Wir haben eine ganze Reihe von Spielen entwickelt, um das zu messen, etwa zusammen mit dem Neuroökonom Ernst Fehr, der Fellow am Collegium war.

Und Sie sind jeweils der erste Proband?

Folkers: (lacht) Ich bin immer der erste Proband. Mir passiert die Interdisziplinarität dauernd.

Der Blick auf den menschlichen Körper als Einheit, dem sich das ZIHP verschrieben hat, ist ein Paradigmenwechsel in der medizinischen Forschung. Was hat ihn ausgelöst?

Gassmann: Noch vor etwa zehn Jahren konnte man in den besten Journals ein interessantes Resultat publizieren, das man auf molekularbiologischer und zellulärer Ebene erzielt hatte. Das ist heutzutage fast nicht mehr möglich. Heute braucht es einen integrativen Aspekt: Welche Funktion hat das beobachtete Phänomen, was bewirkt es im Organismus. Nach dem Boom der Molekularbiologie und Biochemie wird die inte-

heute auch molekularbiologisch ausgebildet. Die Renaissance der Sicht auf den ganzen Menschen in der Forschung bedeutet deshalb, dass sich die Biologen nicht mehr nur mit den Zellen beschäftigen und die Ärzte nur mit dem kranken Patienten. In dieser Symbiose kann sehr innovativ und effizient geforscht werden.

Und das ZIHP ist die Brücke?

Gassmann: Die Brücke bauen wir, indem wir gemeinsame Projekte finanzieren, an denen sich mindestens drei Forschungsgruppen beteiligen, von denen mindestens eine klinisch orientiert ist. Ausserdem muss sich die Forschung am Menschen orientieren. Das funktioniert mittlerweile sehr gut, wir erhalten viele Gesuche für interdisziplinäre Projekte, die von unserem internationalen Expertenausschuss begutachtet werden.

Folkers: Das Collegium Helveticum und das ZIHP sind komplementär.

Zu den Personen:

Gerd Folkers ist Professor für Pharmazeutische Chemie an der ETH Zürich und leitet seit 2004 das Collegium Helveticum, eine von Universität und ETH Zürich gemeinsam getragene Einrichtung zur Erprobung interdisziplinärer Forschungsansätze, in der Fellows von beiden Zürcher Hochschulen gemeinsam Problemen nachgehen, für die eine einzige Disziplin alleine keine Lösungen anbietet.

Website: www.collegium.ethz.ch

Max Gassmann ist Tierarzt und Forscher am Institut für Veterinärphysiologie der Vetsuisse-Fakultät. Vor seiner Berufung als Ordinarius war er zehn Jahre lang als Humanphysiologe an der Medizinischen Fakultät tätig. Er beschäftigt sich mit der Frage wie Moleküle, Zellen, Gewebe und Organismus auf Sauerstoffmangel reagieren. Dabei spielt das Blutbildungshormon Erythropoietin (Epo) eine zentrale Rolle. Als Leiter des Zürcher Zentrums für Integrative Humanphysiologie ZIHP setzt er sich für integrative, menschenorientierte Forschung ein. Das ZIHP finanziert kooperative Forschungsprojekte und bietet Aus- und Weiterbildung für den wissenschaftlichen Nachwuchs.

Website: www.zihp.uzh.ch

«Um heute in einem guten Journal zu publizieren, braucht es einen integrativen Aspekt: Was bewirkt das beobachtete Phänomen im Organismus?» Max Gassmann

nicht nach einem Kaffee auseinandergehen und sagen: nett, dass wir darüber gesprochen haben.

Was tun Sie stattdessen?

Folkers: Wir versuchen, die Interdisziplinarität mit konkreten Forschungsprojekten umzusetzen. Beispielsweise mit dem Necker-Würfel, bei dem nicht eindeutig ist, wie er im Raum steht. Bei längerem Betrachten des Würfels verändert sich die Perspektive. Mir wurde auf dem Computer ein solcher Würfel gezeigt und gesagt: Immer wenn der Würfel umkippt, muss du die Return-Taste drücken. Das habe ich ein halbe Stunde lang brav gemacht, bis mir der Doktorand erklärte: Der Würfel ist gar nie gekippt. Der Kippeffekt findet nur im Gehirn statt. Mit diesem psychophysikalischen

grative Sichtweise wieder wichtiger, die sich insbesondere der Frage widmet, wie die Organe interagieren. Mit anderen Worten: Interdisziplinarität ist sehr gefragt.

Steht das ZIHP auch für eine Renaissance der medizinischen Forschung, die heute kaum mehr von Medizinern gemacht wird, sondern von Naturwissenschaftlern?

Gassmann: Ja und nein. Der integrative Ansatz ist eine Fortsetzung der molekularbiologischen Erkenntnisse. Jetzt müssen die Ergebnisse nicht mehr nur in der Zelle gesehen und nachgewiesen werden, sondern im ganzen Menschen oder zumindest im Organismus. Das wissen die Biologen. Die Mediziner auf der anderen Seite werden



«In der Symbiose zwischen Ärzten und Biologen kann sehr innovativ geforscht werden.» Max Gassmann

Sie verstehen sich als Partner?

Gassmann: Ja, durchaus, wir hatten auch schon eine gemeinsame Doktorandin.

Konkret heisst das: Am ZIHP wird geforscht, am Collegium dann darüber nachgedacht?

Folkers: Wir haben uns zum Ziel gesetzt, darüber nachzudenken, wie wir darüber nachdenken. Dazu gehört die Klärung von Begriffen. Durch die Wahl der Begriffe gestalten wir bereits ein Weltbild, das die eigenen Positionen definiert. Interdisziplinarität hat sehr viel mit Sprache zu tun. Deshalb denke ich, wir sind am Collegium in einem weiteren Sinne interdisziplinär. Am ZIHP geht es um Interdisziplinarität, die Methoden und Expertise austauscht, bei uns geht um eine brutalere Form: Wir verlangen von unseren Fellows, dass sie ein gemeinsames Thema formulieren.

Am Collegium wird nicht nur nachgedacht, sondern auch richtig geforscht. Im Rahmen von

«Der Mensch im Fokus» leiten Sie ein Projekt über die Entwicklung von Medikamenten und den Versuch, den Menschen von der molekularen Ebene aus zu katalogisieren und zu konstruieren. Das klingt für den Laien reichlich konstruiert. Was wollen Sie herausfinden?

Folkers: Bei unserem Projekt geht es um Drug Design. Wenn ich einen Menschen in seiner molekularen Zusammensetzung vollkommen verstehen würde, wäre ich in der Lage, ein Medikament so zu machen, das genau auf seine Situation und Krankheit zugeschnitten wäre. Uns interessiert, weshalb die Methoden des Drug Design relativ erfolgreich sind beim Auffinden von neuen Medikamentengruppen, weshalb auf der anderen Seite aber noch eine seltsame Art des Zufalles, wir nennen sie Serendipität, eine wichtige Rolle spielt. Ein weiterer Aspekt ist, dass Menschen, für die ein massgeschneidertes Medikament entwickelt wurde, damit leben müssen. Das heisst: Der Patient muss sich so verhalten, dass das Medikament auch in Zukunft passt. Das

bedingt eine nicht unerhebliche Überwachung des täglichen Lebens und grosse Disziplin – es gibt Menschen, die während der Ferien keine Medikamente mehr nehmen, weil sie das mit Arbeit verbinden. Das heisst, Drug Design geht über die Entwicklung eines Arzneimittels hinaus und schliesst auch das soziale Verhalten ein.

Sie haben gesagt, der Zufall spiele eine wichtige Rolle. Wie ist das zu verstehen?

Folkers: Serendipität bedeutet, dass man bei der Entwicklung eines Medikaments auf ein bestimmtes Ziel hinsteuert, aber etwas ganz anderes findet. So entstehen oft die besten Medikamente. Viagra beispielsweise war für Herz und Hirn gedacht, entfaltet seine Wirkung heute aber an einem ganz anderen Ort. Oder Aspirin wird heute zur Kardioprophylaxe eingesetzt, 80 Jahre nach der Entwicklung. Solche Zufälle zeigen, dass eine komplett determinierte Auslegung des Menschen auf molekularer Ebene illusorisch ist.

Ist die Entwicklung massgeschneiderter Medikamente nicht sehr teuer?

Gassmann: Das muss nicht so sein. In Zukunft wird man dank grosser Datenmengen über Krankheitsbilder relativ einfach individuell angepasste Therapien anbieten können.

Wie geht das?

Gassmann: Dazu müssten wir beim Blutspenden erlauben, unser Genom zu bestimmen. Das kostet heute 600 bis 800 Dollar. Zusammen mit der Blutprobe wird ein Fragebogen abgegeben, der Auskunft über die Person und ihre Gesundheit gibt. Wenn das jeder machen würde, hätte man einen riesigen Pool an genetischen Informationen, den man mit Krankheitssymptomen kombinieren könnte. Das würde Aufschluss darüber geben, in welchen genetischen Kombinationen Krankheiten vorkommen. Wenn man dann noch wüsste, wie die Patienten auf bestimmte Medikamente reagieren, könnte man den Zusammenhang zwischen genetischem Profil, Gesundheit und der wirksamsten Therapien herstellen. Aufgrund des Genoms könnte dann auch gesagt werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, beispielsweise an Altersdiabetes oder Alzheimer zu erkranken.

Folkers: Max Gassmann und ich sitzen in der Pla-

nungsgruppe für die nächste Academia Engelberg-Konferenz, wo wir dieses Thema diskutieren wollen.

Solche Ideen dürften grosse Widerstände wecken, wir würden damit zu «gläsernen Menschen». Wollen wir wirklich so viel von uns preisgeben?

Folkers: (etwas ungehalten) Weshalb sprechen Sie vom «gläsernen Menschen»? Die Datensätze wären anonymisiert. Was Sie liefern würden, wäre ein Datensatz und ihre DNA. Wenn ich mir Twitter und Facebook anschau, bin ich erstaunt, was Leute bereit sind, von sich preiszugeben. Wenn ich manche Bewerbungen anschau, noch erstaunter.

Vielleicht kommt Ihnen da der Kulturwandel entgegen, wer weiss.

Folkers: Wahrscheinlich werden wir Widerstände bekommen, weil die Leute mit dem Genom nicht ihren Namen publizieren dürfen (lacht). Im

Ernst: Ihr Arzt wird Ihnen irgendwann einmal sagen: Sie haben ein XYZ-Syndrom mit einer Wahrscheinlichkeit von 63 Prozent. Oder Ihre Krankenkasse teilt Ihnen das mit. Doch was bedeutet diese Diagnose? Wenn es dazu eine Datenbank gibt, können Sie das herausfinden.

Wollen wir das wirklich so genau wissen?

Gassmann: Es kann hilfreich sein. Wenn man beispielsweise weiss, dass man eine grössere Wahrscheinlichkeit hat, an Darmkrebs zu erkranken, kann man sich früher und öfter untersuchen lassen. Frustrierend ist die Diagnose aber bei Erkrankungen, gegen die man noch nichts unternehmen kann wie etwa Alzheimer.

Noch einmal zurück zu den Menschenbildern: Wie haben die biologische und die medizinische Forschung das Menschenbild verändert?

Folkers: Grundlegend. Das zeigt etwa die aktuelle Diskussion in der Hirnforschung. Da stehen

unvereinbare Thesen gegenüber: Freier Wille gegen kein freier Wille. Auf der einen Seite jene die sagen, das menschliche Handeln sei nur eine Folge der Interaktion von Synapsen und Neurotransmittern, auf der anderen jene, die dem Menschen die Fähigkeit attestieren, selbständige Entscheidungen zu fällen. Jetzt sollte es in der Philosophie nicht nur Widerstand gegen einen möglicherweise nicht freien Willen geben, sondern eine Aufarbeitung dessen, was im Moment an naturwissenschaftlichen Erkenntnissen vorliegt. Diese müssten in eine neue Gedankenwelt integriert werden. So wie das beispielsweise Ernst Cassirer mit seinen Essays über die Relativitätstheorie getan hat.

Sind die Geisteswissenschaften vom massiven Erkenntnisgewinn in den Naturwissenschaften überfordert?

Folkers: Das glaube ich gar nicht. Das ist eine Einstellungssache: Man kann gegen etwas opponieren oder eine Auseinandersetzung führen. Wir müssen uns da zusammenraufen.

Wie verändert Ihre Forschung Ihren Blick auf den Menschen?

Gassmann: Je länger ich in der Forschung bin, umso grösser ist die Faszination der Ganzheit. Wir sind im Grunde genommen eine Summe von Kompromissen. Die Natur hat unseren Körper als Kompromiss jedenfalls extrem gut konzipiert.

Folkers: Ich würde noch weiter gehen und sagen: «Wir sind ein kompromissloser Kompromiss, weil wir alles können, aber relativ wenig spezialisiert sind. Wir haben Technologien geschaffen, um unsere Defizite zu überwinden. Doch wir haben vor allem eines: eine abartige Ausdauer beim Überwinden von Schwierigkeiten und beim Erreichen von Zielen. Diese Ausdauer lässt uns viele Dinge erfinden, um unsere Ziele zu erreichen. Dem ist der Rest der belebten Natur nicht gewachsen. Diese Ausdauer beschäftigt mich und hat mein Menschenbild verändert.» Ich frage mich, wo sie herkommt. Ist sie eine kognitive Leistung: kann ich etwas wollen wollen, oder ist es mein Körper, der das mitbestimmt?

Herr Folkers, Herr Gassmann, vielen Dank für das Gespräch.

«Die Philosophie sollte die naturwissenschaftlichen Erkenntnisse in eine neue Gedankenwelt integrieren.» Gerd Folkers



Die Balance im Gehirn

Die Wissenschaft weiss noch wenig über die normale Entwicklung des Gehirns und die Ursachen von Entwicklungsstörungen wie ADHS. Eine Forschungsgruppe des Zürcher Kinderspitals will das ändern. Von Katja Rauch

Bei Hirnleistungsstörungen wie dem Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) oder Zwangsstörungen sowie bei Krankheiten wie Schizophrenie, Epilepsie oder Parkinson geht es um die fehlende Balance im Gehirn: Während bei gesunden Kindern und Jugendlichen neuronale Erregung und neuronale Hemmung zunehmend ins Gleichgewicht kommen, passiert das bei den erwähnten Störungen nicht. Schizophrenie Menschen zum Beispiel können ihre Sinnesindrücke nicht filtern, weil bei ihnen die neuronale Erregung der Gehirnzellen nicht genügend

bis zum Alter von etwa zwölf Jahren deckungsgleich bei Mädchen und Buben: Nach Eintritt der Pubertät verringert sich die Hirndurchblutung der Mädchen und Frauen weniger schnell als jene der Buben und Männer. Erst ab etwa 50 steht es bei beiden Geschlechtern wieder gleich.

Die Forscherinnen und Forscher interessiert vor allem, ob und wie die sinkende Durchblutungskurve durch Nervenbotenstoffe, die Geschlechtshormone Östrogen und Testosteron, sowie deren chemische Muttersubstanz, das Stresshormon Cortisol, beeinflusst wird. Dieses Zusammenspiel

Nach Beginn der Pubertät verringert sich die Hirndurchblutung der Mädchen und Frauen weniger schnell als jene der Buben und Männer.

gehemmt wird. Ähnlich bei ADHS, nur weiss man hier noch nicht, ob die Sinnesüberflutung an zu wenig Hemmung oder an zu viel Erregung liegt. «Wir versuchen mit unseren Messungen zu verstehen, wie es zur Balance im Gehirn kommt und in welchem Alter sie eintritt», erklärt Ernst Martin, Leiter des Magnetresonanz-Zentrums an der Zürcher Universitäts-Kinderklinik.

Gehirn wird mit Blut überschwemmt

Aus bisherigen Studien weiss man nur, dass bei von ADHS betroffenen Kindern sowohl die Neurotransmitterkonzentration im Gehirn wie auch die Durchblutung des Hirngewebes nicht dem normalen Verlauf entsprechen. Wie diese Effekte zusammenhängen, ist noch unklar.

Die normale Entwicklung der Hirndurchblutung sieht so aus: Das Hirngewebe von Neugeborenen ist noch wenig durchblutet. Bei den Zweijährigen wird das Gehirn dann von Blut «überschwemmt». Nach diesem Höhepunkt beginnt die Durchblutungskurve langsam wieder zu sinken,

zu erkennen und damit dem Geheimnis um die Balance im Gehirn einen Schritt näher zu kommen, ist hirnphysiologische Grundlagenforschung. Irgendwann jedoch könnte das hier erworbene Wissen dazu beitragen, Hirnleistungsstörungen wie ADHS besser zu therapieren.

Dieses Projekt um die typische und atypische Hirnentwicklung ist mit all seinen Komponenten so komplex, dass verschiedenste Fachleute der Universität und ETH Zürich daran beteiligt sind: Pädiater, Neuropsychologen, Neurophysiologen, eine Endokrinologin, ein Neuroradiologe und zwei Physikerinnen. Die Leitende Physikerin des Kinderspitals, Ruth O'Gorman, spielt zusammen mit dem Neurobiologen Lars Michels eine Hauptrolle: Ohne ihre Weiterentwicklung wären die verwendeten Messmethoden der Magnetresonanztomographie gar nicht für Kinder anwendbar.

Nun liegen die Probanden, Kinder und Erwachsene, also im Scanner, während ihnen gleichzeitig Elektroden für die simultan durchgeführte Elektroenzephalographie (EEG) am Kopf kleben.

Diese zeichnen die Aktivität der Nervenzellen auf. Mit diesen Daten können die Hirnfunktionen von ADHS-Kindern mit denen gesunder Kinder verglichen werden. Denn Kinder mit ADHS sind zu unterschiedlichen Zeiten ganz verschieden aufmerksam. Erst die zeitlich präzise Messung im Millisekundenbereich bei der EEG kombiniert mit der hohen räumlichen Messung der MRT erlaubt es, diese Unterschiede zu erkennen.

Rechnen im Scanner

Dass diese kombinierte Simultanmessung überhaupt funktioniert, ist eine mathematische Meisterleistung. Der Magnet des Tomographen nämlich produziert 100- bis 1000-fach stärkere Ströme als das menschliche Gehirn, sodass die Hirnströme vollkommen überdeckt werden. Erst durch einen komplizierten Algorithmus können diese Störungen herausgerechnet werden.

Während Erwachsene und Kinder im Scanner zum Beispiel eine Rechenaufgabe lösen, erkennen die Forscher anhand der Aufzeichnungen von EEG und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), welche Hirnareale aktiviert werden. Die Kinder brauchen vor allem ihr Stirnhirn für diese Arbeitsgedächtnis-Aufgabe. «Sie benötigen viel mehr Aufmerksamkeit dafür», erklärt Martin. Bei den Erwachsenen sind die Prozesse schneller und geschehen hauptsächlich in neuronalen Netzwerken im Schläfen-/Scheitelhirn. Diese Verschiebung geht mit höherer Effektivität und Kompetenz einher. «Diese Automatisierung kennt man aus den Verhaltensmessungen der Neuropsychologie», sagt Ernst Martin. «Wir untersuchen, was dabei wo im Gehirn geschieht.»

Um dieser Entwicklung wirklich auf die Spur zu kommen, braucht es neben EEG und fMRT auch noch die Magnetresonanztomographie zur Messung der Nervenbotenstoffe sowie die «arterial spin labeling»-Technik um die Hirndurchblutung darzustellen. Erst dieses vielfältige und komplexe «Multimodal Imaging» macht es vielleicht möglich, das Geheimnis um die Balance im Gehirn zu lüften.

Kontakt: Prof. Ernst Martin, ernst.martin@kispi.uzh.ch

Starthilfe für die Darmflora

Muttermilch nährt nicht nur den Säugling, sie spielt auch eine wichtige Rolle beim Aufbau der Darmflora. Der Physiologe Thierry Hennet hat bei der Erforschung dieser Rolle Überraschendes entdeckt. Von Theo von Däniken

Der Mensch ist ein wunderbares Zusammenspiel von Millionen spezialisierter Zellen, die alle unsere Lebensmechanismen von der Verdauung bis zu den Sinnen in Schwung halten und steuern. Doch im Gesamtsystem «Mensch» sind diese Millionen körpereigenen Zellen nur eine Minderheit: Rund zehnmal mehr Bakterien als der Körper Zellen besitzt, sorgen im menschlichen Verdauungstrakt dafür, dass die Nahrung in Energie für den Körper umgewandelt wird oder Krankheitserreger neutralisiert werden. Dieses – biologisch nicht ganz korrekt – «Darmflora» genannte Bio-

in den Darm. Innert weniger Wochen bildet sich eine äusserst reichhaltige Population, die bis zu 5000 verschiedene Bakterienarten umfasst.

Muttermilch enthält nicht nur Nährstoffe wie die Zuckerarten Glucose und Lactose oder Fette, die direkt in Energie umgewandelt werden können. Sie versorgt den Säugling auch mit biologisch aktiven Proteinen, die als Antikörper gegen Krankheitserreger wirken, oder mit Cytokinen, welche die Immunabwehr anregen. Daneben finden sich in der Muttermilch auch noch rund 200 verschiedene komplexe Zuckermoleküle, so ge-

Als gesichert gilt die Annahme, dass die Oligosaccharide bei der Ausbildung der Darmflora eine Rolle spielen, indem sie die Zusammensetzung der Bakterien beeinflussen, die den Darm kolonisieren. Auf der einen Seite geschieht diese Auswahl über die Energiezufuhr: Bestimmte Bakterien sind fähig, die komplexen Oligosaccharide aufzuspalten und als Energiequellen zu nutzen. Sie werden also ebenfalls durch die Muttermilch genährt, was ihre Verbreitung im Darm begünstigt. Auf der anderen Seite verhindern die Oligosaccharide, dass bestimmte Bakterien an die Darmwand binden und sich so im Darm ausbreiten. Die Bindung der Bakterien an die Zellen der Darmwand geschieht über molekulare Andockstellen an der äussersten Zellschicht. Oligosaccharide bieten nun genau solche Andockstellen an. Bakterien, die an die frei im Darm schwimmenden Oligosaccharide binden, werden mit diesen wieder aus dem Darm gespült. Die Auswahl der Bakterien erfolgt also sowohl positiv, indem die Oligosaccharide Energie für willkommene Bakterien liefern, als auch negativ, indem sie quasi als Abschleppdienst für unerwünschte Bakterienarten agieren.

Fingerabdruck im Darm

Dieser Selektionsprozess ist höchst individuell und führt bei jedem Menschen zu einer anders zusammengesetzten Darmflora. Diese ist fast so einzigartig wie ein Fingerabdruck, wie eine kürzlich am Kinderspital Zürich durchgeführte Studie des Zentrums für Integrative Humanphysiologie zeigte. Ebenso einzigartig, erklärt Hennet, ist auch die Zusammensetzung der Oligosaccharide in der Muttermilch. Dies deutet darauf hin, dass die Bestandteile der Muttermilch einen Einfluss darauf haben, welche Bakterien sich bei der Kolonisierung des Darmes durchsetzen und welche nicht. Ein weiteres Indiz: Menschen, die nicht gestillt wurden, weisen eine deutlich andere Darmflora auf.

Die Zusammensetzung der Darmflora wiederum spielt nicht nur für die Verdauung eine wichtige Rolle, sondern auch für die Immunabwehr.

Bereits wenige Tage nach der Geburt tummeln sich Milliarden von Bakterien im Darm von Säuglingen.

top aus Tausenden von Bakterienarten ist bei der Geburt noch nicht vorhanden. Wir werden quasi mit leerem Magen geboren.

Doch in den ersten Wochen der Säuglingsentwicklung explodiert die Bakterienpopulation im Darm förmlich. Die Geschwindigkeit, mit der dies geschieht, hat Thierry Hennet, Professor am Physiologischen Institut, überrascht: Bereits nach wenigen Tagen tummeln sich Milliarden von Bakterien im Darm. Kein Wunder leiden Säuglinge so häufig unter starken Bauchschmerzen. Die Muttermilch, so nimmt man an, ist an der Zusammensetzung dieser Darmflora wesentlich beteiligt. Welche Rolle sie genau spielt, will Hennet mit seiner Forschung nun klären.

Zucker ohne Nährwert

Die Bevölkerung des Darms durch Bakterien beginnt bereits bei der Geburt. Im Geburtskanal kommt der Säugling erstmals mit Bakterien in Berührung. Später gelangen weitere Bakterien über den Kontakt mit der Mutter und der Umwelt

nannte Oligosaccharide. Diese sind lange, zum Teil sehr komplexe und verzweigte Moleküle, die nicht als Energielieferanten taugen. Ihre komplizierten Strukturen können vom Darmgewebe gar nicht aufgespalten und in verwertbare Teile zerlegt werden.

Gerade in den ersten Tagen des Stillens ist der Anteil solcher Oligosaccharide in der Muttermilch jedoch sehr hoch. Er verändert sich im Laufe der Zeit, wie sich überhaupt die Zusammensetzung der Muttermilch während des Stillens laufend den sich ändernden Bedürfnissen des Säuglings anpasst. Weshalb aber enthält die Muttermilch gerade zu Beginn so viele Anteile, die gar keinen Nährwert haben? Für Hennet greifen die bisherigen Erklärungsmuster dazu zu kurz. Allgemein nimmt man an, dass die Oligosaccharide das Darmgewebe vor Krankheitserregern schützen, indem sie die Andockstellen für die pathogenen Bakterien am Darmgewebe besetzen. Worauf aber, so fragt sich Hennet, beruht die Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Bakterien?

Bestimmte Darmbakterien könnten bei der Bekämpfung von chronischen Entzündungen, Allergien oder Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sein. Bereits heute gibt es erfolgreiche Therapien, bei denen die ganze Darmflora eines Menschen ausgewechselt wird. Dazu werden die Bakterien im Darm zunächst mit Antibiotika abgetötet und danach gezielt mit neuen Bakterien ersetzt.

Zu all diesen Theorien fehlen jedoch bis heute zuverlässige Daten. Hennet hat deshalb den Einfluss einzelner Oligosaccharide auf die Zusammensetzung der Darmflora an Mäusen unter-

fälliger für eine bestimmte Entzündung. Eine genauere Analyse der Darmflora ergab, dass bei den mit normaler Milch gesäugten Mäusen Bakterien der Art Ruminococcaceae vermehrt auftreten. Diese, so Hennets Erklärung, dürften die Entzündungsreaktion begünstigt haben.

Für Hennet zeigen die unerwarteten Ergebnisse, dass das Verständnis über das Zusammenspiel zwischen Muttermilch, Darmflora und Immunsystem noch ganz am Anfang steht. Er nimmt an, dass die Bakterien, welche die Darmentzündung begünstigen, in einem anderen Zusammenhang einen positiven Einfluss haben. Etwa, indem sie

food» Zusatzstoffe, deren Wirkung wissenschaftlich nachgewiesen ist. Oligosaccharide bieten sich unter anderem deshalb an, weil sie als Bestandteil der Muttermilch «natürlich» und nebenwirkungsfrei sind.

Zwar sind Hennets erste Ergebnisse für diese Suche nach Zusatzstoffen nicht direkt hilfreich. Eine Diskussion über die Veröffentlichung der Ergebnisse habe es deswegen aber nicht gegeben, erklärt Hennet. Nestlé habe die Publikation der Studie, die im «Journal of Experimental Medicine» erschien, vorbehaltlos unterstützt.

Die Forschung kann laut Hennet vom wachsenden Interesse der Industrie an den komplexen Zuckern profitieren. Denn im Gegensatz zu Proteinen sind Oligosaccharide wegen ihrer komplizierten Struktur schwierig zu synthetisieren. Ihre Herstellung war daher bis vor wenigen Jahren extrem kostspielig: Ein Gramm kostete bis zu 10 000 Franken. Entsprechend teuer war auch die Forschung mit diesen Stoffen. Durch das Interesse der Industrie wurden die Syntheseverfahren weiterentwickelt, sodass die Stoffe heute für rund 10 Franken pro Gramm erhältlich sind. Dieser Technologieschub hat auch der bisher noch wenig breiten Forschung einen Aufschwung beschert.

Hennet will sich deshalb Puzzleteil für Puzzleteil an das Gesamtbild herantasten und möglichst viele verschiedene Oligosaccharide auf ihre Bedeutung für die Darmflora hin untersuchen. Dabei ist schon die Fokussierung auf Oligosaccharide für Hennet ein Schritt zur Reduktion der Komplexität. Denn eigentlich hat er viel Komplexeres im Blick: Ihn interessiert nämlich die bisher wenig erforschte Rolle der Kohlenhydrate im Allgemeinen auf die Entwicklung des Menschen und ihre Bedeutung für die Immunabwehr. Oder vereinfacht gefragt: Wie wird aus Zuckermolekülen ein Mensch?

Bakterien können Darmentzündungen begünstigen, aber auch die Umwandlung von Zuckermolekülen in Nährstoffe unterstützen.

sucht. Deren Milch weist – wie die der meisten Säugetiere – deutlich weniger komplexe Oligosaccharide auf als die menschliche Muttermilch. Deshalb lässt sich am Mausmodell der Einfluss eines einzelnen Oligosaccharides auf die Zusammensetzung der Darmflora besser untersuchen als beim Menschen.

Im vergangenen Jahr konnte Hennet mit seiner Gruppe nun erstmals nachweisen, dass das Fehlen eines bestimmten Oligosaccharides tatsächlich die Zusammensetzung der Darmbakterien beeinflusst. Und dass diese Bakterien wiederum die Anfälligkeit der Mäuse für eine Darmentzündung beeinflussen. Hennet verglich dazu zwei Gruppen von Mäusen: Die einen wurden mit Milch von normalen Mäusen ernährt, die anderen mit Milch von Mäusen, in denen ein bestimmtes Oligosaccharid fehlte. Bei beiden Gruppen wurde danach untersucht, wie sie auf eine Darmentzündung reagieren.

Unerwartete Resultate

Zwar zeigten die Untersuchungen den erwarteten Zusammenhang zwischen Oligosacchariden und Zusammensetzung der Darmflora. Das Resultat überraschte Hennet aber dennoch: Denn entgegen den Erwartungen waren diejenigen Mäuse resistenter gegen die Darmentzündung, in deren Muttermilch das Oligosaccharid fehlte. Im Klartext: Statt sie zu schützen, machte die Zusammensetzung der Muttermilch die Mäuse an-

für die Abwehr von anderen Bakterien von Bedeutung sind oder die Umwandlung von Oligosacchariden in verwertbare Nährstoffe unterstützen.

Er hütet sich auch, aufgrund eines einzelnen Ergebnisses voreilige Schlüsse zu ziehen. Dazu sei das Gesamtsystem zu komplex. Für ihn ist jedenfalls klar, dass die Vielfalt der Bakterien im Darm übers Ganze gesehen einen positiven Effekt haben muss. Die Darmbakterien und mit ihnen die Oligosaccharide dürften nämlich auch bei der Herausbildung des Immunsystems im Säugling eine wichtige Rolle spielen. So etwa könnten sie bei der Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Zellen behilflich sein. Zu verstehen, wie diese Unterscheidung im Immunsystem funktioniert, ist für die Behandlung etwa von Allergien oder Autoimmunerkrankungen wie Diabetes oder chronischen Entzündungen von Bedeutung.

Milchersatz und «functional food»

Die Oligosaccharide sind aber nicht nur für die Medizin interessant, auch bei der Nahrungsmittelindustrie steigt der Appetit auf die komplexen Zuckermoleküle. So ist an Hennets Untersuchung auch der Nahrungsmittelkonzern Nestlé beteiligt. Einerseits sind die Oligosaccharide als mögliche Bestandteile von Ersatzprodukten für Muttermilch interessant, andererseits sucht die Industrie im boomenden Markt des «functional

Kontakt: Prof. Thierry Hennet, thennet@access.uzh.ch