

Das Geheimnis des Höhentrainings

Veröffentlicht am 08.10.2019 | Lesedauer: 6 Minuten



Von **Norbert Lossau**
Chefkorrespondent Wissenschaft

Drei Forscher entschlüsselten, was bei Sauerstoffmangel im Körper passiert. Dafür erhalten sie den Nobelpreis für Medizin

Dass ein Höhentaining die Leistungsfähigkeit von Sportlern steigern kann, ist lange bekannt. Der Aufenthalt in Bergregionen stimuliert nämlich die Neubildung von roten Blutkörperchen. Das wiederum ermöglicht eine bessere Sauerstoffversorgung der Muskeln. Doch warum wird die Produktion von roten Blutkörperchen in Höhenlagen gesteigert? Für die Beantwortung dieser Frage werden in diesem Jahr drei Wissenschaftler mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnet.

Die beiden US-Forscher William Kaelin und Gregg Semenza sowie der Brite Peter Ratcliffe haben molekulare Mechanismen entdeckt, die Zellen in die Lage versetzen, den Sauerstoffgehalt wahrnehmen und sich daran anpassen. Es ist nämlich der niedrigere Sauerstoffgehalt der Bergluft, der im Körper diverse physiologische Reaktionen auslöst – unter anderem die verstärkte Neubildung von roten Blutkörperchen, um eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff auch bei einem reduzierten Sauerstoffgehalt in der Atemluft sicherzustellen.

Es sind komplizierte molekularbiologische Regelkreise, mit denen die Zellen eines Lebewesens auf erhöhte oder verringerte Sauerstoffkonzentrationen reagieren. Für die Entschlüsselung dieser Mechanismen, so teilte das Karolinska-Institut am Montag in Stockholm mit, werden die drei Wissenschaftler am 10. Dezember den Medizin-Nobelpreis aus der Hand des schwedischen Königs entgegennehmen. Er ist mit neun Millionen Schwedischen Kronen, umgerechnet 830.000 Euro, dotiert.

Bei den nobelpreisgekrönten Arbeiten der drei Wissenschaftler handelt es sich um Grundlagenforschung. Es geht um grundlegende biologische Zusammenhänge, die so vielschichtig sind, dass sich daraus nicht unmittelbar neue Therapiemöglichkeiten ergeben. Dennoch kann die Kenntnis dieser Mechanismen durchaus Wege zur Behandlung zahlreicher Krankheiten ebnen. Die naheliegendste Anwendungsmöglichkeit des neuen Wissens könnten Medikamente gegen Blutarmut sein. Aber auch Krebsforscher versprechen sich neue Ansatzmöglichkeiten zur Behandlung von Tumoren. Ein reduzierter Sauerstoffgehalt provoziert nämlich zum Ausbilden neuer Blutgefäße. Das gilt insbesondere für viele Arten von Tumorzellen, die Spezialisten für das Stimulieren neuer Gefäße sind. Diese ermöglichen dann eine bessere Versorgung des Tumors und damit sein beschleunigtes Wachstum. Es gibt bereits Ansätze, diesen Mechanismus gezielt zu stören und so den Tumor zu bekämpfen.

Eine gedrosselte Versorgung mit Sauerstoff bezeichnen die Experten als Hypoxia. Schon lange bekannt ist, dass der Körper darauf mit einer Erhöhung eines bestimmten Hormons reagiert – dem Erythropoietin, kurz EPO genannt. Bekannt war auch schon, dass EPO die Produktion von roten Blutkörperchen stimuliert. Das große Mysterium war bislang jedoch, wie dies alles durch die Sauerstoffkonzentration gesteuert wird. Das haben Semenza, Ratcliffe und Kaelin aufgeklärt.

EPO wird nur von Nierenzellen produziert – dachte man früher. Semenza und Ratcliffe fanden heraus, dass viele Typen von Körperzellen über eine Sensorik verfügen, die aktuelle Sauerstoffkonzentrationen zu messen und dann gegebenenfalls für die Produktion von EPO zu sorgen. Semenza entdeckte zudem einen Protein-Komplex, der diesen Mechanismus in den Zellen steuert. Er nannte ihn HIF für „hypoxia-dependent factor“ und konnte auch entschlüsseln, welches Gen auf der DNA für diesen Faktor verantwortlich zeichnet.

Weitere Forschungsarbeiten offenbarten dann, dass HIF nicht nur aus einem Protein besteht, sondern dass es in Wirklichkeit zwei Faktoren sind, die hier zusammenwirken. Sie erhielten die Namen HIF-1alpha und ARNT. Wenn die Sauerstoffkonzentration hoch ist, dann enthalten die Zellen nur sehr wenig HIF-1alpha. Ist der Sauerstoff jedoch knapp, dann steigt die Konzentration von HIF-1alpha deutlich an. Das führt dann dazu, dass der EPO-Genschalter umgelegt wird. Das ist aber nur eine von vielen Konsequenzen. Mittlerweile sind mehr als 300 Genschalter bekannt, die im Falle einer Hypoxia betätigt werden. Dies macht deutlich, wie fundamental der Sauerstoff in nahezu alle physiologischen Prozesse des Körpers eingreift. Da ist noch viel Raum für weitere Forschung.

Die von Semenza und Ratcliffe gewonnenen Erkenntnisse waren bahnbrechend, doch es fehlte immer noch die Antwort auf eine entscheidende Teilfrage: Warum ist die Konzentration von HIF-1alpha bei hohem Sauerstoffangebot winzig und bei Sauerstoffmangel hoch? Diesen Puzzlestein lieferte William Kaelin. Er erforschte die sogenannte Von-Hippel-Lindau-Krankheit, kurz VHL-Krankheit genannt – eine Erbkrankheit, die sich aus einem mutierten VHL-Gen ergibt. Kaelin konnte zeigen, dass das VHL-Gen beziehungsweise das entsprechende VHL-Protein irgendwie die Prozesse bei einer Hypoxia beeinflusst.

Das Forscherteam um Ratcliffe konnte dann zeigen, dass VHL tatsächlich mit HIF-1alpha interagiert. Bei normalen Sauerstoffkonzentrationen sorgt VHL für die Zerstörung von HIF-1alpha und hält damit dessen Konzentration klein. Doch warum kann VHL dies nicht bei geringen Sauerstoffwerten, also bei Hypoxia? Weitere, unabhängig voneinander durchgeführte Forschungsarbeiten von Kaelin und Ratcliffe kamen zu dem Ergebnis, dass ein weiterer Faktor im Spiel ist, der nur bei normalen oder hohen Sauerstoffwerten auftritt. In zwei gleichzeitig im Jahr 2001 veröffentlichten Arbeiten, konnten die Forscher zeigen, dass bei normalem Sauerstoffgehalt verstärkt Hydroxyl-Gruppen vorhanden sind, die mancher noch aus dem Chemieunterricht als OH-Gruppen kennt – bestehend aus einem Sauerstoff-(O) und einem Wasserstoffatom (H). Neben dem VHL müssen auch noch zwei dieser OH-Objekte an dem HIF-1alpha andocken, um es zu vernichten. Bei niedrigem Sauerstoffgehalt gibt es nicht ausreichend OH-Gruppen, und dann wird das ständig vom Körper hergestellte HIF-1alpha eben nicht mehr attackiert. Seine Konzentration steigt. Damit waren dann die grundlegenden Mechanismen der Zellreaktion auf Sauerstoffmangel aufgeklärt.

Die Erkenntnisse der Laureaten haben zahlreiche weitere Forschungsarbeiten anderer Wissenschaftler angeregt. Wie sich der Stoffwechsel in Muskeln bei niedrigen Sauerstoffkonzentrationen – also bei intensivem Training etwa – verändert, ist eine Frage, an der nicht nur Sportwissenschaftler großes Interesse haben. Wenn es darum geht, die Leistungsfähigkeit von Sportlern auf der Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu steigern, gelangt man schnell auch zum Thema Doping. Inzwischen ist zudem bekannt, dass der Sauerstoff auch einen großen Einfluss auf das Immunsystem hat und eine große Rolle bei der Entwicklung eines Embryos im Mutterleib spielt – unter anderem bei der Ausbildung von Blutgefäßen. Und die Volkskrankheit der Makula-Degeneration wird durch Störungen der Sauerstoffversorgung im Auge verursacht.

Der 1957 geborene William Kaelin führte seine Arbeiten am Dana-Farber Cancer Institute in Boston durch. Sir Peter Ratcliffe wurde 1954 in Lancashire geboren und forschte an der Oxford University. Gregg Semenza, geboren im Jahr 1956, gewann seine Erkenntnisse an der Johns Hopkins University in Baltimore.

Obwohl die medizinischen Anwendungen der Forschungsarbeiten nicht in naher Zukunft zu erwarten sind, erkennt Professor Detlev Ganten, der Präsident des World Health Summit, in ihnen den Fingerzeig für die Medizin der Zukunft. „Die heutige Medizin wartet auf Symptome, vorher wird sie nicht aktiv“, sagt Ganten. Die Zukunft gehöre jedoch der Präventivmedizin, die auf zellulärer Ebene schaut, ob sich dort irgendwelche Anomalien abzeichnen. „Denn es fängt immer erst mit ein paar Zellen an“, sagt Ganten, „wenn das schon bemerkt wird, bevor viele Zellen betroffen sind, bevor sich eine Krankheit auf Organebene etabliert, dann wäre viel gewonnen.“

Die Sauerstoffkonzentration ist natürlich nur ein Parameter von sehr vielen, der auf der Ebene der Zellen eine Rolle spielt. Es gehe darum, die richtigen Biomarker zu finden, mit denen Anomalien rechtzeitig aufgespürt werden können. „Das ist die Medizin der Zukunft.“