

Stefan Schorn
Westfalen-Kolleg Dortmund

Forschung ist die beste Medizin
Bericht über das Forschungspraktikum ProMINat Sommer 2008

„Forschung ist die beste Medizin“ ist der Werbeslogan der „forschenden Pharmaunternehmen“. Wenn ich nun, nach meinem Praktikum, diese Werbung sehe, muss ich an ein Gedicht von Bert Brecht denken:

Fragen eines lesenden Arbeiters

Wer baute das siebentorige Theben?
In den Büchern stehen die Namen von Königen.
Haben die Könige die Felsbrocken herbeigeschleppt?
Und das mehrmals zerstörte Babylon –
Wer baute es so viele Male auf? In welchen Häusern
des goldstahlenden Lima wohnten die Bauleute?
Wohin gingen an dem Abend, wo die Chinesische Mauer fertig war,
die Maurer? [...]

Die „forschenden Pharmaunternehmen“ profilieren sich, indem sie die Dilemma-Situation erkrankter Menschen zur Schau stellen, deren Lebensqualität allein durch „das Produkt“ wesentlich verbessert werden soll. Sie stellen sich als einziger Retter dar, dem man diesen Fortschritt allein zu verdanken habe, ohne ein Wort darüber zu verlieren, wer sich erstmals mit den Grundlagen beschäftigte und damit auch den Pharmariesen das nötige Ausgangswissen für ihre Arbeit lieferte.

Entgegen der beschriebenen Antipluralität habe ich nun einen anderen Einblick in die Forschung nehmen können, nämlich in die Grundlagenforschung des Forschungszentrums Jülich. Diese widmet sich nicht der Gewinnsteigerung eines Unternehmens, sondern der Erforschung essentieller Problemstellungen. Die Ergebnisse stehen jeder weiteren Forschungseinrichtung wie beispielsweise auch den Pharmaunternehmen frei zur Verfügung, um den medizinischen Fortschritt zu unterstützen.



Von diesen Einblicken möchte ich nun berichten.

Als ich mich für das Forschungspraktikum der Studierenden-Akademie bewarb, wurden mir wenige Chancen vorhergesagt, da ich - erst - im vierten Semester sei und man sich vorrangig auf Personen konzentrieren werde, die kurz vor dem Abschluss stünden. Jedoch kam einige Tage später eine Zusage, die in mir Freude, aber auch Zweifel weckte. Denn mir war klar, dass dort Personen geladen werden, die überragende Leistungen in den Naturwissenschaften erbringen, was in mir Assoziationen an elitäres Verhalten innerhalb der Gruppe und des Forschungszentrums hervorrief. Doch ich wurde eines Besseren belehrt.

Ich bewarb mich in der Hoffnung auf ein Praktikum, das sich mit biotechnologischen Fragestellungen befasst, weil ich mich im Biologieunterricht und darüber hinaus für das Gebiet der Genetik interessiert habe. Also bewarb ich mich für den Forschungsschwerpunkt „Gesundheit“. Jedoch wurde ich dem Institut für Medizin zugeteilt, welches sich mit neurologischen Problemstellungen auseinandersetzt. Dies würde ich aber nicht als einen Nachteil einschätzen, sondern eher als eine Bereicherung, da mir hiermit ein anderes äußerst interessantes Gebiet innerhalb der medizinisch/biologischen Forschung aufgezeigt wurde.

Hauptsächlich kamen wir mit der PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-Diagnostik in Berührung (siehe Abb.1). Bei dieser PET handelt es sich um ein



Abb.1
Positronen-Emissions-Tomograph zur Diagnostik physiologischer und biochemischer Merkmale innerhalb eines lebenden (in vivo) Organismus.

Verfahren, welches mit Hilfe von Radioliganden, so genannten Tracern (engl. Spurensucher), Schnittbilder „in vivo“ erstellt. Diese Schnittbilder zeigen jedoch im Gegensatz zu Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Aufnahmen weniger die anatomischen Gegebenheiten, sondern die biochemischen und physiologischen Vorgänge innerhalb des Organismus (in unserem Institut konkret auf das Hirn bezogen). Dies funktioniert zum Beispiel an einem Glioblastom WHO Grad IV (sehr häufig auftretender Hirntumor, der sich an den Gliazellen [Stützzellen] bildet),

indem man einen Tracer benutzt, welcher sich an einen Tumor vermehrt anlagert. Tracer sind Moleküle, die der Körper im „Wildtyp“ am Beispiel Glioblastom vermehrt verstoffwechselt. Diesen Molekülen werden radioaktiv markierte Isotope integriert, die eine kurze Halbwertszeit [HWZ(¹⁸F)= 110 min] besitzen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten müssen die Moleküle in der Nähe der PET-Diagnostik synthetisiert werden. Daher gibt es im Institut für Medizin auf der gegenüberliegenden Flurseite der PET-Geräte den so genannten „heißen“ Bereich, welcher Teil des Instituts für Nuklearchemie ist. Innerhalb des „heißen“ Bereichs befindet sich ein Zyklotron (Abb.2), welcher Protonen und Deuteronen (Wasserstoffkerne) auf eine sehr hohe Geschwindigkeit beschleunigt, um diese anschließend aus dem Zyklotron in einen mit schwerem Sauerstoff (¹⁸O) befüllten Tank, dem Target, zu „beschießen“. Im Rahmen einer Kernreaktion bildet sich unter dem „Beschuss“ das 18-Fluor-Isotop (¹⁸F).

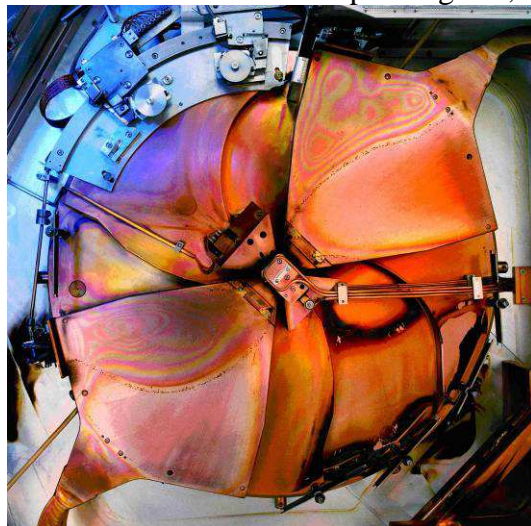


Abb.2
Zyklotron (Teilchenbeschleuniger) des Instituts für Nuklearchemie. Innerhalb des Zyklotrons werden Protonen durch elektromagnetische Felder spiralförmig beschleunigt und hinaus auf das Target (¹⁸O gefüllt) „geschossen“
 $^{18}\text{O} + p \longrightarrow ^{18}\text{F}$

Dieses Isotop muss anschließend unter sehr hohen Schutzmaßnahmen und aufgrund der radioaktiven Strahlung sehr schnell, da die Isotope eine geringe Halbwertszeit besitzen, in ein Molekül integriert werden. Diese Schutzmaßnahmen bestehen darin, dass zum Beispiel die Syntheseanlage (siehe Abb.3), eingeschlossen in sechs Zentimeter dicken Bleiwänden, über Computer gesteuert wird. Erschwerend kommt hinzu, dass man Stoffe produziert, die anschließend in die Armvene eines Patienten injiziert werden (siehe Abb.4). Folglich muss man nicht nur strenge Arbeitsschutzrichtlinien befolgen, sondern die Stoffe auch nach GMP (Good Medical Practice) herstellen. Dies bedeutet ein hohes Maß an Mehrarbeit, weil jeder Arbeitsschritt dokumentiert und abgezeichnet werden muss.

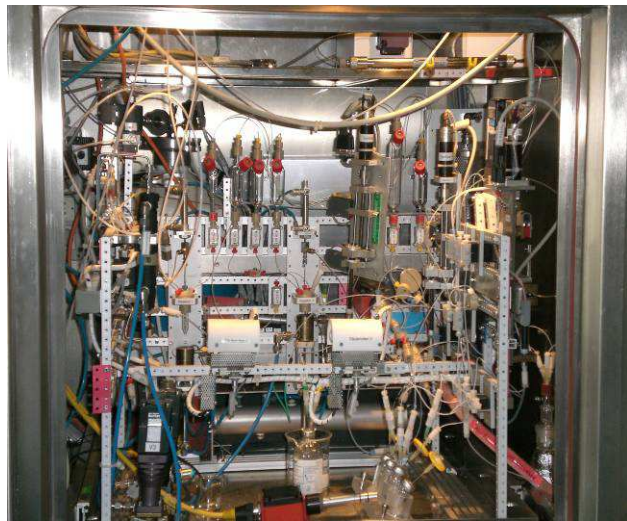


Abb.3
Durch Bleiwände geschützte Syntheseanlage um das Isotop in das Tracermolekül zu integrieren (geöffneter Zustand).



Abb. 4
Spritze umhüllt mit einer Wolframlegierung, da sich in dieser unmittelbar hergestellter Tracer befindet, welcher radioaktiv ist.

von Hirntumoren das radioaktiv markierte Glukosemolekül [¹⁸F]-Desoxyglucose (FDG) genutzt. Da ein Tumor einen erhöhten Umsatz an Glukose besitzt, lagert sich das Molekül dort vermehrt an, wodurch von dem Tumor eine erhöhte Gammastrahlung ausgeht. Diese Strahlung wird an den Detektoren aufgenommen, die zylinderförmig um den Patienten angelegt sind (siehe Abb.6). Sobald zwei gegenüberliegende Detektoren den Vernichtungsstrahl zur gleichen Zeit messen, spricht man von Koinzidenz. Zur Lokalisierung der Vernichtungsstrahlquelle werden die Schnittpunkte der Koinzidenzen errechnet (imaginäre Geraden) (siehe Abb.5).

Diese nun radioaktiv markierten Moleküle emittieren Positronen, welche mit einem Elektron eine Annihilation eingehen (Vernichtung/ Reaktion von Antimaterie und Materie). Dies geschieht unter Bildung von hochenergetischen Photonen (Gammastrahlung), die sich genau im 180° Winkel mit einer Energie von 511 keV voneinander entfernen.

Zurzeit wird in der Praxis meist zur Diagnostik

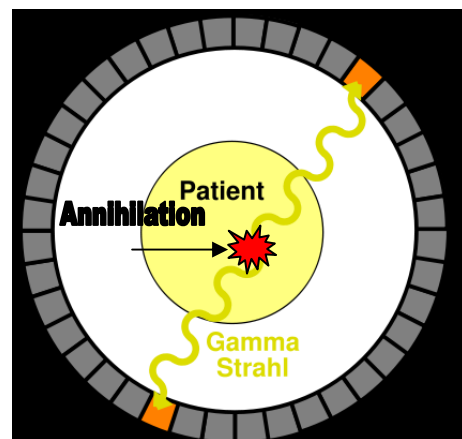


Abb. 5
Schema PET
Der Tracer lagert sich am Gliom an und emittiert Positronen. Diese Positronen reagieren mit frei verfügbaren Elektronen unter Bildung von Photonen, auch Vernichtungsstrahlung genannt. Detektoren registrieren diese.

Aufgrund des hohen Glukoseverbrauchs des Gehirns (60% des gesamten Körpers) lassen sich leider meist nur unspezifische Aussagen aus den FDG Aufnahmen schließen (Abb.6). Daher befassen sich Arbeitsgruppen mit der Suche nach effizienteren Tracern, die die Diagnostik von Tumoren verfeinern.

Bei der Suche nach neuen Tracern, die als Indikator für Hirntumore dienen, ist man in Jülich auf die Aminosäure [18]-Fluorethyltyrosin (FET) aufmerksam geworden. Da Tumore nicht nur einen erhöhten Glukosestoffwechsel, sondern auch einen starken Aminosäurestoffwechsel besitzen und der Stoffwechsel an Aminosäuren sehr viel geringer sowohl im Hirn als auch an Nekrosen oder Entzündungen ist, kann man mit FET den Tumor sehr viel spezifischer diagnostizieren.

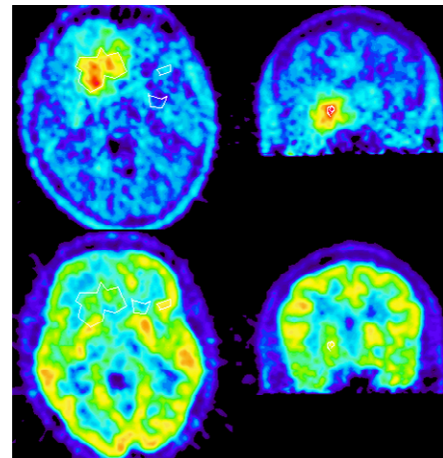


Abb.6
 Doppeltraceruntersuchung
 Obere Reihe: FET- PET
 Tracer lagert sich stark am Gliom an.
 Untere Reihe: FDG-PET
 Tracer lagert sich im Hirn an



Abb.7
 3 Tesla MRT (Kernspintomograph)

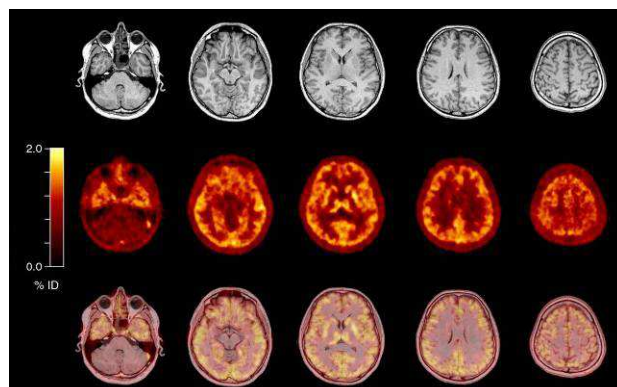


Abb.8
 Obere Reihe: MRT- Aufnahmen
 Mittlere Reihe: PET- Aufnahmen ([18F]CPFPX-Bolusstudie)
 Untere Reihe: MRT-PET-Hybridaufnahme

Als weiteres diagnostisches Verfahren haben wir anschließend den Magnet-Resonanztomographen (MRT) kennen gelernt (siehe Abb.7). Nach einer positiv ausgefallenen PET- Diagnostik, welche nur auf physiologische Merkmale hinweist, erwartet den Patienten meist ein operativer Eingriff, so dass auch MRT- oder bestenfalls Hybridaufnahmen gemacht werden müssen, die die anatomischen Merkmale aufzeigen. Bei Hybridaufnahmen handelt es sich um eine Fusion der beiden Aufnahmen, wodurch man sowohl die physiologischen Merkmale als auch die anatomische Merkmale erfassen kann (siehe Abb.8). Dies ist notwendig, damit sich der Neurochirurg vor der Operation auf die Gehirnstruktur vorbereiten kann. Wir konnten uns ferner selbst daran erproben, die beiden Aufnahmen zu fusionieren. Dies stellte sich aber als äußerst schwierig heraus. Man muss bedenken, dass es sich bei den Aufnahmen nicht nur um zwei Bilder handelt, sondern um sehr viele Schichtaufnahmen, die das ganze Hirn dreidimensional, also transversal (unten), coronal (vorne) und sagittal (seitlich) darstellen (siehe Abb.9. : FET-PET und MRT nächste Seite)

Im Biolabor kommt man zwangsläufig auch mit der „Schattenseite“ medizinischer Forschung in Berührung, nämlich mit Versuchen an Nagetieren. In dieser Hinsicht möchte ich aber vorausschicken, dass ich Tierversuche nicht kategorisch ablehne, solange es um wichtige, für den Menschen nützliche Studien geht. Ich stelle mich aber gegen jegliche Studien, die zum Beispiel von den Tabakkonzernen betrieben werden, um Auswirkungen ihrer Zigaretten auf Ratten zu untersuchen, da sich jeder Mensch selbst im Klaren sein sollte, wie gefährlich das Rauchen ist. Man sollte eigentlich davon ausgehen, dass jährlich 40.000 Todesfälle in Deutschland auf Grund von Lungenkrebs keiner weiteren Studie bedürfen.

Da ich nur einen halben Tag im Biolabor war, konnte ich leider nicht das gesamte Spektrum der Arbeiten kennen lernen. Im Biolabor versucht man herauszufinden, wie

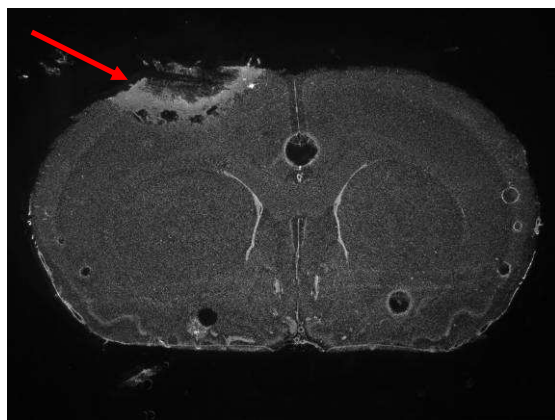


Abb.10
Floureszenzmikroskopische Aufnahme eines Hirnschnittes einer Ratte, bei der durch eine Ischämie ein Infarkt ausgelöst wurde, was eine Nekrose zur Folge hat.

der Tracer zum Tumor gelangt und wie sich dieser dort anlagert. Bei den Arbeiten wird zum Beispiel ein Tumor in das Gehirn der Ratte implantiert oder eine Ischämie ausgelöst, die einen Infarkt zur Folge hat (siehe Abb.10). Bei einer Ischämie handelt es sich um eine Minderdurchblutung bis hin zur Blutleere. Dadurch erhält das Hirn nicht mehr genügend Glucose und Sauerstoff (Hypoxie), was zum Absterben der Zellen innerhalb der betroffenen Region führt (Nekrose). Nach einer Ruhephase wird der Tracer injiziert. Daraufhin kann das Rattenhirn mit Hilfe

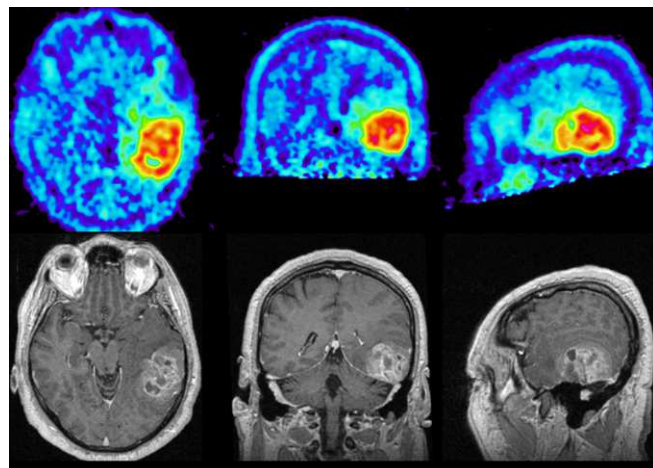


Abb.9
Obere Reihe: FET- PET
Untere Reihe: MRT-Aufnahmen
Aufnahmen eines 57 jährigen Patienten mit Hirntumor (Glioblastom mit Dynamik) von links nach rechts transversal, coronal und sagittal.

des im Forschungszentrum Jülich entwickelten Tier PETs untersucht werden. Außerdem werden mittels Sektion Hirnschnitte des Rattenhirns angefertigt, die anschließend mikroskopisch analysiert werden können. Des Weiteren werden Tracer gesucht, die sich an die Synapsen anlagern, um die Rezeptordichte zu untersuchen. Auf diese Weise wird zum Beispiel Morbus Parkinson mittels [¹⁸F]-Dopamin diagnostiziert (Abb.11).

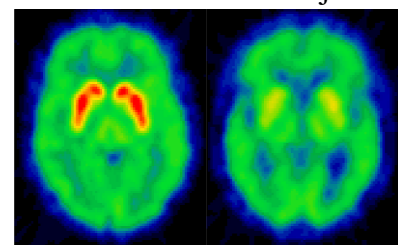


Abb. 11
[¹⁸F]- Dopa-PET
Linke Aufnahme: Normalbefund
Rechte Aufnahme: Morbus Parkinson

Dopamin ist ein Neurotransmitter, also ein Botenstoff zwischen den Nervenzellen, welcher bei Parkinson nicht mehr ausreichend in der Substantia nigra (Mittelhirn) gebildet wird. Somit ist der Informationsfluss zwischen dem Mittelhirn und den Basalganglien der Großhirnrinde gestört. Diese Störung führt zu Bewegungsarmut (Akinese), Muskelsteifheit (Rigor) und Muskelzittern (Tremor).

Morbus Parkinson ist auch Thema einer anderen Arbeitsgruppe innerhalb des Instituts, die sich mit einem Hirnschrittmacher befasst. Wie schon gerade angesprochen wird bei Parkinson-Patienten zu wenig Dopamin gebildet, was zu einer Synchronisation des Informationsflusses innerhalb der Neuronen in den Basalganglien führt, obwohl diese eigentlich nacheinander die Information weitergeben sollten (vereinfachte Darstellung). Dieser synchrone Informationsfluss kann aber durch elektrische Impulse wieder zu einer Desynchronisation gezwungen werden. Dabei werden Elektroden durch eine stereotaktische Operation an die Basalganglien geführt, welche die elektrische Stimulation durchführen (Abb.12). Bei einer stereotaktischen Operation wird nur „minimal invasiv“ operiert. Der Kopf des Patienten wird in einem Rahmen fixiert, was die Genauigkeit unterstützt, und dank MRT, CT und Sonden reichen nur kleine Bohrlöcher aus, um die Elektroden an die Basalganglien zu führen. Doch werden momentan nur Hirnschrittmacher benutzt, die im „Dauerfeuer“ elektrische Impulse abgeben. Dabei schadet man aber der Hirnregion bei Langzeitanwendung, wodurch die unterdrückende Wirkung nachlässt oder gar ausbleibt. Nun wird innerhalb der Arbeitsgruppe versucht, einen Hirnschrittmacher zu entwickeln, der bedarfsgesteuert elektrische Impulse abgibt. Bei der Entwicklung eines solchen Hirnschrittmachers wird ein sehr großes mathematisches „Know-how“ benötigt, damit Modelle für die betroffenen Nervenzellen aufgestellt werden können. Diese werden daraufhin soweit moduliert, dass die elektrischen Impulse zu einer Desynchronisation führen.

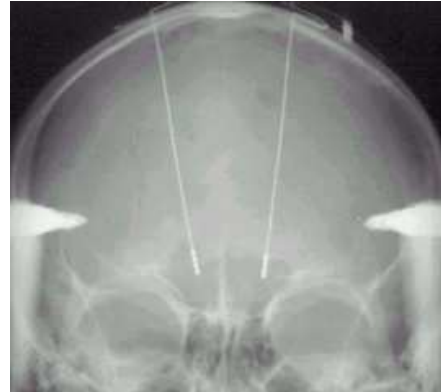


Abb.12
Zwei Elektroden, die durch eine stereotaktische Operation an die Basalganglien geführt wurden.

Medizinische Forschung wird überraschenderweise nicht nur von Ärzten und Laboranten betrieben.

Erst durch das gesamte Spektrum, bestehend aus Biologen, Chemikern, Physikern, Psychologen, Mathematikern und Ingenieuren kann medizinische Forschung in solch einem Umfang geleistet werden.

Überrascht hat mich persönlich aber auch, dass ich Wissenschaftler kennen gelernt habe, die ihr Abitur auf dem zweiten Bildungsweg erlangt haben. Einer von ihnen, den wir leider nicht persönlich kennen gelernt haben, hat inzwischen eine Karriere mit Habilitation gemacht. Es ist sehr motivierend, dass wir Forscher kennen gelernt haben, deren Schulbiographien Ähnlichkeiten mit unserer eigenen Biographie aufweisen. Uns wird deutlich, dass wir mit den gleichen Ausgangsvoraussetzungen die Universität betreten können wie jemand, der sein Abitur auf dem ersten Bildungsweg gemacht hat. Abschließend kann ich sagen, dass mich das Forschungspraktikum in meinem Wunsch, in der Grundlagenforschung tätig zu werden, bestärkt hat. Denn gerade die Grundlagenforschung bietet meiner Meinung nach ein hohes Maß an Forschungsfreiheit. In der Arzneimittelforschung kann dies nicht in gleicher Weise

verwirklicht werden. Ich glaube, dass man innerhalb eines Pharmaunternehmens immer der Ambivalenz untersteht, einerseits Menschen helfen zu wollen, aber auf der anderen Seite abhängig von Aktionären und der implizierten Erwartung von Profitsteigerung zu sein. Die Begeisterung, die im Forschungszentrum herrscht, empfand ich als ansteckend. Doktoren und selbst Professoren haben sich Zeit für unsere Fragen genommen, die wahrscheinlich von ihrem Blickwinkel aus banal klangen, und diese sehr ausführlich erläutert. Persönlich empfand ich diese Woche als eine wirkliche Bereicherung. Hierzu hat auch die außergewöhnliche Gruppendynamik beigetragen. Die morgendlichen Gespräche zu Annihilationsreaktionen und weiteren physikalischen Phänomenen fand ich sehr aufschlussreich, da ich persönlich nicht so tief greifend mit den physikalischen Phänomenen vertraut war, um Reaktionen zwischen Materie und Antimaterie zu verstehen, was mir im ersten Moment das Verständnis für die Positronen- Emissions- Tomographie erschwerte.

Zum Schluss möchte ich den Wissenschaftlern im Forschungszentrum Jülich für ihr Engagement danken, da sie sich umfassend um uns gekümmert haben, uns in ihr Themengebiet eingeführt haben und auch noch „hier und da“ Tipps für unseren weiteren Werdegang hatten.

Quellen:

- Abb.2: Zyklotron www.fz-juelich.de
- Abb.5: Wikibooks „Physikalische Grundlagen der Nuklearmedizin“ (verändert)
- Abb.6,8,9,10,11 PET-, MRT- und Hirnschnittaufnahmen unterliegen dem urheberrechtlichen Schutz des Forschungszentrum Jülich und/oder Klinik für Nuklearmedizin der Universität Düsseldorf
- Abb.12: Hirnschrittmacher www.charite.de