

Systemdenken in der Medizin

Neue Perspektiven durch „Systembiologie“?



Professor Dr. Dr. Dr. Felix Tretter

Theoretische Modelle in der Medizin beruhen derzeit hauptsächlich auf Befunden der Molekularbiologie und Biochemie. Allerdings ist die Datenlage bereits so unübersichtlich, dass zusammenhängende molekulare Funktionsmodelle von Zellen, Organen oder Organsystemen kaum konstruiert werden können. Da auch ein gesonderter Bereich „theoretische Medizin“, vergleichbar mit der Physik, so gut wie nicht existent ist, könnte die Systemwissenschaft bei der Theorieentwicklung wichtige Aufgaben übernehmen (Tretter 1989, 2005).

Systemtheorie, Kybernetik und Chaostheorie in der Medizin

Systemwissenschaftliches Denken in der Medizin wurde zunächst zur Zeit der Kybernetik der Sechzigerjahre propagiert. Seither hat sich vor allem das Regelkreiskonzept, insbesondere in der Physiologie, unter dem Begriff der „Regelung“ etabliert: Es gibt eine (zentrale) Stelle im System, die über Sensoren die Istwerte des Systemzustands mit dem in einem Speicher vorgegebenen Sollwert vergleicht. Diskrepanzen zwischen Ist und Soll werden über Stelloperationen, wie zum Beispiel über muskuläre oder hormonelle Aktionen, in Richtung Sollwert kompensiert. Als Beispiel gilt die Blutdruckregulation bei der Orthostase oder hormonelle Regulationen. Oszillationen des Ist-Zustands können trotz, aber auch gerade wegen kompensatorischer Stelloperationen vorkommen. Die zeitlichen Verlaufsmuster der Zustandsvariablen können manchmal den Charakter von regellosen, zufälligen Schwankungen haben. Derartige, oft „chaotisch“ anmutende Signalmuster, können im Verlauf von Signalsequenzen auch spontan auftreten. Sie waren im Rahmen der „Chaostheorie“, die in den Achtzigerjahren eine zweite Welle systemtheoretischer Diskussionen in der Medizin entfachte, zentraler Gegenstand der Analyse (Tretter 1989). Diese zweite Periode systemorientierten Denkens war daher vor allem durch Methoden der Signalanalyse gekennzeichnet. Man versuchte dabei in augenscheinlich nur zufälligen Verlaufsmustern von Signalen, das heißt der Verteilungen der Signalamplituden bzw. der Intervalle der

Signale, eine komplexe Regelhaftigkeit zu identifizieren. Dazu wurden mathematische Verfahren der (nichtlinearen) Systemanalyse eingesetzt. Sie wurden als „Chaostheorie“ populär. Ein Beispiel dafür sind die fluktuierenden RR-Intervalle im EKG und auch die scheinbar stark verrauschten EEG-Signale (Gerogk et al. 1989). Derartige Analysen zeigten unter anderem, dass eine mittelgradige Variabilität der Signale offensichtlich gesund ist. Im Gegensatz dazu ist eine sehr hohe Kohärenz (geringe Variabilität) pathologisch. Beispielsweise ist Hypersynchronizität im EEG, die sich in hohen und steilen Amplituden der elektrischen Signale ausdrückt, pathologisch, da sie mit zerebralen Krampfanfällen assoziiert ist. Auch die Überlagerungen von Mikrostrukturen und Makrostrukturen der Signale interessierten bei der Signalanalyse. Dabei wurden formale Ansätze der bekannten „fraktalen Geometrie“ angewendet, mit der auch wunderschöne grafische Strukturen vom Computer generiert werden konnten, die großes Aufsehen erregten (Peitgen et al. 2004). Heute wird diese Mathematik unspektakulär im Rahmen der diagnostischen Bildgebung bei der Analyse der Strukturen von Blutgefäßen oder bei der Rekonstruktion von Lungengefäßen genutzt. Rudolf Gross hat in seiner unübertroffenen „Theorie der Medizin“ ausführlich die Perspektiven der Chaostheorie und auch der Systemtheorie für die Medizin herausgearbeitet (Gross und Löffler 1997). Auch Wolfgang Gerogk hat Anwendungen der Chaostheorie in der Medizin und in den Naturwissenschaften in einem wertvollen Buch zusammengefasst (Gerogk et al. 1989).

Systembiologie

Nun, im 21. Jahrhundert, sind wir mit einer dritten Welle des systemischen Denkens in der Medizin konfrontiert. Systemforscher wie vor allem der japanische Physiker und Biologe Hiroaki Kitano haben in den vergangenen Jahren das Konzept einer „Systembiologie“ (Systems Biology) propagiert (Kitano 2001, 2002). Weltweit, vor allem in den USA und in Japan, wurden bereits mehrere Institute für Systembiologie aufgebaut (systemsbiology.com 2006). Für Mediziner ist interessant, dass die Harvard Medical School schon ein Department für Systembiologie eingerichtet hat. In Deutschland hat das Bundesministerium für Forschung und Technologie 2004 ein systembiologisches Forschungsprogramm zur Leberzelle aufgelegt. Das Ministerium charakterisiert die Systembiologie sehr anschaulich (BMBF 2002, 2006):

„Die Systembiologie verzahnt und kombiniert Methoden aus Biologie, Mathematik, Systemwissenschaften und Informatik. Das derzeit undurchdringliche Datenmaterial über biologische Systeme, beispielsweise einer Zelle, soll im Computer zu einem Gesamtbild modelliert werden. Im Fokus steht die Schaffung virtueller Zellen, die die funktionellen Zusammenhänge der einzelnen Zellkomponenten bis auf die molekulare Ebene abbilden und Reaktionen auf äußere Einflüsse simulieren und vorhersagen können. Dadurch wäre erstmals ein ganzheitliches Verständnis der Lebensfunktionen und der den Krankheiten zugrunde liegenden Mechanismen möglich und eine wichtige Voraus-

setzung für die gezielte Suche nach wirksamen Medikamenten mit geringen Nebenwirkungen geschaffen. Zusätzlich könnte die Zahl der Tierversuche reduziert werden und damit die Therapieentwicklung auch schneller und kostengünstiger erfolgen."

Die Systembiologie ist also eine Antwort auf die Komplexitätsproblematik, der sich die experimentelle Molekularbiologie und Biochemie zunehmend gegenübergestellt sehen (Mainzer 2004). Vor allem die Fortschritte der Nanotechnologie im Rahmen der submikroskopischen Analysen von Molekülen haben im Bereich der molekularen Zellbiologie eine genaue, aber unübersehbare Beschreibung der einzelnen Teile einer Zelle erbracht (Alberts et al. 2003). Die Vielzahl der Molekülarten, die offensichtlich für das Funktionieren einer Zelle erforderlich sind, macht die Zusammenschau der Daten zu einer fast unbewältigbaren Aufgabe. Die Analyse dieser komplexen Biodaten erfordert deshalb eine elaborierte Mathematik, für die auch der Begriff der „Computational Biology“ kreiert wurde (Voit 2002, Haubold und Wiehl 2006). Modelle, die Tausende von Datensätzen beispielsweise in Tausenden von Differenzialgleichungen wiedergeben, haben allerdings – theoretisch betrachtet – im Vergleich mit Modellen, die Prinzipien von Prozessverläufen darstellen, keinen großen Erklärungswert. Die Kunst der Modellbildung besteht nämlich im Weglassen des relativ Irrelevanten. Die Systembiologie hat deshalb in dieser Hinsicht nicht nur die Aufgabe der integrierten Analyse, sondern sie muss die Synthese des Detailwissens in ein Gesamtbild der Zellfunktionen leisten. Systembiologie sieht die Zelle als elementare, materiell-energetisch offene, aber operational geschlossene Einheit an, die eine selbstorganisierende Eigendynamik aufweist.

Es zeigt sich in der theoretischen Systembiologie bereits heute die grundlegende Bedeutung von lokalen Ungleichgewichten zwischen Aktivierung und Hemmung. Neben dem besonders häufigen Muster der Feedback-Inhibition spielt die Feedforward-Disinhibition eine wichtige Rolle, insofern sie meist signalverstärkende und -verlängernde Effekte hat. Auf der Basis des Wechselspiels von Aktivierung und Hemmung lässt sich in biologischen Netzwerken auf molekularer wie zellulärer bzw. Netzwerk-Ebene zusätzlich das Prinzip der lokalen Selbstaktivie-

rung und der lokalen Selbsthemmung, ebenso wie der (lateralen) Hemmung und Aktivierung der (molekularen) Umgebung als wichtige Verschaltungsprinzipien identifizieren. In diesem Sinne sind die Funktionsverläufe bestimmter molekularer Verschaltungsstrukturen und umgekehrt – die Strukturanalyse bestimmter Zustandsverläufe – Gegenstand der Systemanalyse und -modellierung. Die Systembiologie zeichnet mit Hilfe dieser Methoden allmählich ein Bild von der Zelle als komplexe, hoch variable und doch Identitäten aufweisende dreidimensionale Dichte-Welle von anorganischen und organischen Molekülen, die den Output der Zellen – Bewegung, Zellteilung, Sekretion, Kontraktion, Signaltransmission usw. – determinieren.

Die Systembiologie ist letztlich von der Hoffnung getragen, dass durch das bessere Verständnis der zellulären Prozessnetzwerke auch die medikamentöse Therapie neue Dimensionen erschließt, etwa indem – abgesehen von gentechnologischen Eingriffen – auf mehrere Ebenen der Signal-Kaskaden zugleich eingewirkt wird und nicht nur auf der Ebene der Rezeptoren. Lateraleffekte in Form unerwünschter Nebenwirkungen könnten so vielleicht deutlich reduziert werden. Optimale Medikamente wirken dann wie ein gut gestalteter Akkord, der auf Klaviertasten angeschlagen wird und zu „konsonanteren“ Prozessen in der Zelle führt.

Folgerungen für die medizinische Forschung und Lehre

Im Lichte des molekularbiologischen Reduktionismus, der die Medizin durchdrungen hat, ist die Systemperspektive nun, gerade weil das Genom bereits quantitativ bestimmt ist, möglicherweise nachhaltig bedeutsam geworden: Das molekularbiologisch-biochemische Denken richtet sich nämlich über das Proteom zunehmend wieder „aufwärts“, in Richtung Zelle, als die Kerneinheit der Pathologie im Sinne von Virchow. Es geht nun um das Verständnis des „Miteinanders“ und des „Gegeneinanders“ der einzelnen Moleküle im Rahmen der Zelle als kleinster dynamischer Funktionseinheit von Biosystemen (zum Beispiel Krebsproblem).

Was die gegenwärtige Forschung betrifft, so zeigen Projekte, wie das „HepatoSys“ des BMBF

(2006), eine eindrucksvolle Kooperation von Systemforschern, meist aus dem Bereich Bioinformatik und theoretischer (Bio-)physik kommend, mit Experimentatoren aus den Bereichen Genetik, Biochemie und Molekularbiologie.

Es stellt sich in diesem Zusammenhang auch die Frage, wie die systembiologische Forschung in der Medizin optimal organisiert werden kann. Ob die Strategie, nur große Zentren zu fördern, hier richtig ist, wo es vor allem um neue Ideen geht, ist wissenschaftssoziologisch betrachtet zweifelhaft. „Risiko-Kapital“ für Innovationen ist auch in der Evolution der Wissenschaft indiziert.

Neben Fragen der Forschungsförderung ergibt sich darüber hinaus die Notwendigkeit, Systemwissenschaft in der Medizin zu lehren. Es wird sich lohnen, die Begriffe, Methoden, Modelle und Paradigmen der letzten vierzig Jahre der Geschichte des systemischen Denkens stärker in das medizinische Denken „transdisziplinär“ einzubinden. Darüber hinaus ist eine philosophische Einbettung für die Bewertung der Optionen und Grenzen der Systembiologie nützlich (zum Beispiel Teil/Ganzes-Dilemma oder Empirie/Theorie-Differenz). Systemdenken bedeutet aber vor allem die Beschäftigung mit Mathematik, die bei Biologen und Medizinern beinahe gleichermaßen unbeliebt ist. Auch der Umgang mit Computersimulationen ist nötig. Hier ergeben sich erhebliche didaktische und curriculäre Herausforderungen (Tretter 2001).

Schließlich ist zu betonen, dass es sicher unumgänglich ist, analytisch-experimentelle Forschung intensiv weiter zu betreiben. Es ist aber auch nötig, dass parallel dazu zunehmend eine ganzheitsorientierte Forschung, wie sie von der Systembiologie verfolgt wird, in der Medizin institutionalisiert wird.

Sowohl das Literaturverzeichnis als auch die Langfassung dieses Beitrages können beim Verfasser angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Professor Dr. Dr. Dr. Felix Tretter, Isar-Amper-Klinikum, Klinikum München-Ost, 85540 Haar,
E-Mail: tretter@krankenhaus-haar.de