

## Fördern Antidepressiva den Knochenschwund?

Beunruhigende Hinweise aus Amerika

ni. Die «selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer» (englisch abgekürzt: SSRI), die am häufigsten verschriebene Medikamentengruppe zur Behandlung von Depressionen, kommen nicht aus den Schlagzeilen heraus. Bereits seit einigen Jahren wird davor gewarnt, dass diese Mittel bei Kindern und Jugendlichen die Selbstmordgefährdung erhöhen und in der Schwangerschaft zu Missbildungen beim Fötus führen können. Nun liefern zwei neue, in den «Archives of Internal Medicine» erschienene Studien aus den USA Hinweise auf eine weitere, bisher unbekannte Nebenwirkung: die Förderung des Knochenschwunds.<sup>1</sup>

So ergab die Arbeit der Forschergruppe von Susan D'gab von der University of Minnesota in Minneapolis, dass die im Beckenbereich gemessene Knochendichte von älteren Frauen, die mit einem SSRI behandelt worden waren, jährlich um 0,82 Prozent abgenommen hatte. Bei Frauen ohne Antidepressivum oder mit einem Mittel aus einer anderen Substanzklasse betrug der Verlust hingegen nur 0,47 Prozent. Nach der zweiten Studie von Elizabeth Haney von der Oregon University in Portland und ihren Kollegen ging die Einnahme von SSRI auch bei Männern über 65 Jahren mit einer geringeren Knochendichte einher.

Eine frühere Arbeit aus Kanada, die Anfang Jahr ebenfalls in den «Archives» erschienen war, hatte für Erwachsene mit SSRI ein zweifach erhöhtes Knochenbruch-Risiko errechnet. Zudem scheinen Experimente bei Mäusen die Hypothese von einem Knochenschwund fördernden SSRI-Effekt zu bestätigen. Dazu passt auch die neuere Erkenntnis, dass Serotonin und sein Transportmolekül nicht nur im Hirn – wo die SSRI zu einer Erhöhung der Serotonin-Konzentration in den Synapsen führen –, sondern auch im Stoffwechsel des Knochens eine Rolle spielen.

Dass die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer möglicherweise eine Osteoporose begünstigen, ist für Etzel Gysling, Arzt und Herausgeber der Fachzeitschrift «pharma-kritik», ein neues Phänomen, das es ernst zu nehmen gelte. Gysling betont aber auch, dass mit den vorliegenden Beobachtungsstudien noch kein Beweis für den postulierten Zusammenhang vorliege, sondern lediglich ein Hinweis darauf. Dieser müsse nun in weiteren – möglichst Placebo-kontrollierten – Studien überprüft werden.

Dieser Meinung ist auch Daniel Hell, Direktor der Psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli in Zürich. Er gibt aber auch zu bedenken, dass eine schwere Depression selbst das Risiko einer Osteoporose erhöhe. Das hänge nicht nur damit zusammen, dass depressive Personen sich oft ungesund ernährten und wenig Bewegung hätten. Man wisse auch, dass die Depression zu einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol führe, was den Knochen direkt schwäche. Beunruhigend sei jedoch, räumt Hell ein, dass in den neuen Studien nur die SSRI, nicht aber andere Antidepressiva dem Knochen zugesetzt hätten. Dennoch schneiden seiner Meinung nach die SSRI bei einer differenzierten Beurteilung von Nutzen und Risiken noch immer gut ab – allerdings nur, wenn sie schwer depressiven Patienten verschrieben werden. In der Schweiz würden jedoch zu viele Personen mit leichter Depression und traurige Menschen damit behandelt, betont Hell. Bei ihnen sei die Wirkung von SSRI und anderen Antidepressiva sehr gering – bei insgesamt vielen belastenden Nebenwirkungen auch ausserhalb des Knochens.

<sup>1</sup> Archives of Internal Medicine 167, 1231/1232, 1240–1251 (2007).

## INHALT

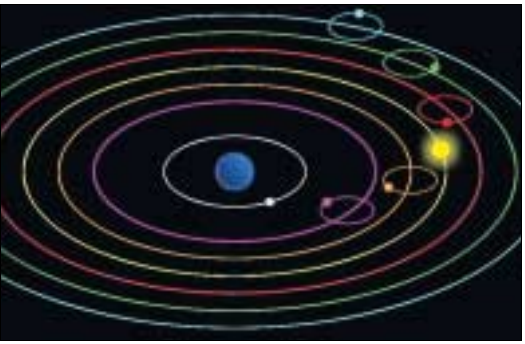
### Erbgut-Transplantation bei Bakterien

Forscher haben das Genom eines Bakteriums gegen das eines anderen ausgetauscht. Diese Methode will man nun nutzen, um Bakterien mit einem künstlichen Erbgut auszustatten. **B 2**

### Das Tierfutter beeinflusst die Fettqualität

Die Qualität von tierischen Fetten hängt davon ab, wie man die Nutztiere füttert. Das wirkt sich auf die Gesundheit der Konsumenten aus. **B 3**

### Visionen über die Zukunft des Weltalls



Das geozentrische Weltall der Antike war statisch. Heute geht man davon aus, dass sich das Universum immer schneller ausdehnt. Irgendwann wird man davon allerdings nichts mehr merken. **B 5**

## Eine Zelle – mehr als die Summe ihrer Teile

Die Systembiologen wollen die Vernetzung von Molekülen und Zellen verstehen

Der Grad der Vernetzung in einer Zelle ist derart hoch, dass man diese ohne Mathematik nicht verstehen kann. Hier soll die Systembiologie weiterhelfen. Manche Forscher versprechen sich von dieser Trenddisziplin gar neue Therapieansätze für Krebs oder Diabetes.

Seit der Jahrtausendwende hat die Molekularbiologie mit verschiedenen «High-throughput»-Methoden eine ungeheure Menge an Daten generiert: Das Erbgut des Menschen, die Genome einiger Dutzend weiterer höherer Lebewesen und Hunderter von Bakterienspezies wurden entziffert, es wurden immer umfassendere Kataloge der RNA-Moleküle und Proteine erstellt, die anhand dieser Erbgutsequenzen von den Zellen produziert werden, und auch die Stoffwechselprodukte der Zellen wurden immer besser erfasst. Doch all diese Daten, so wertvoll sie auch sein mögen, sind lediglich Inventarlisten und reichen zum Verständnis der Prozesse, die in Zellen, Organen und Organismen ablaufen, bei weitem nicht aus – dafür sind die Interaktionen zwischen den einzelnen Bestandteilen entscheidend.

### Ehrgeizige Ziele

Diese Erkenntnis ist natürlich nicht neu; in vielen klassischen Disziplinen der Biologie werden solche Interaktionen seit Jahrzehnten untersucht. Allerdings konzentriert man sich hier meist auf einzelne Stoffwechsel- oder Signalübertragungswege. Wollte man hingegen verstehen, wie die unzähligen Abläufe in einer Zelle zusammenhängen, seien die klassischen Methoden allein zum Scheitern verurteilt, meinen viele Forscher. Die Zahl der beteiligten Komponenten und der Grad ihrer Vernetzung seien derart hoch, dass man um mathematische Modelle nicht herumkomme.

Diese Forscher versprechen sich deshalb bedeutende neue Erkenntnisse von der Systembiologie, einer Art Verschmelzung von Systemtheorie und Zellbiologie, die in den letzten Jahren zu einem Trendgebiet der Biologie geworden ist. Charakteristisch für die Systembiologie ist laut Olaf Wolkenhauer vom Institut für Informatik der Universität Rostock die enge Zusammenarbeit zwischen Praktikern und Theoretikern: Die Praktiker untersuchen im Labor, wie ein System – meist ein bestimmter Zelltyp – auf Stimuli oder Störungen reagiert. Anhand dieser Daten modellieren die Theoretiker dann die funktionelle Organisation des Systems im Computer. Ein solches Modell enthalte immer eine Hypothese, sagt Wolkenhauer, und helfe damit beim Entwerfen neuer Experimente, die wiederum zu neuen, besseren Modellen führten.

Auf diese Weise, so hoffen viele Systembiologen, werde man auch neue Ansätze für die Behandlung wichtiger Krankheiten wie Krebs oder Diabetes finden. Schliesslich sei Krankheit die Folge eines durch mutierte Gene oder Umwelteinflüsse gestörten Systems und dessen Verständnis damit der Schlüssel für eine erfolgreiche Therapie. Auf der Website des Institutes für Systems Biology in Seattle heisst es gar, das Ziel der Systembiologie sei es, die medizinische Praxis grundlegend zu verändern: von einer reaktiven zu einer präventiven und personalisierten Medizin.

### Ein Mangel an geeigneten Daten

Noch steht die Systembiologie aber am Anfang. Ihr derzeit grösstes Problem ist paradoxerweise ein Mangel an Daten. Zwar habe es in den Life Sciences in den letzten Jahren einen enormen Fortschritt bei den Methoden gegeben, erklärt Ruedi Aebersold, einer der drei Gründer des Systembiologie-Instituts in Seattle und seit 2005 Direktor des Instituts für molekulare Systembiologie der ETH Zürich. Doch Interaktionen zwischen Molekülen – also gerade das, was die Systembiologen interessieren – seien bis anhin nur im kleinen Massstab zuverlässig messbar.

Zudem genügen auch die Methoden, mit denen einzelne Moleküle erfasst werden, den Ansprüchen der Systembiologen noch nicht. Um die nichtlinearen, dynamischen Prozesse in einer Zelle zu modellieren, brauche man quantitative, räumlich und zeitlich hochaufgelöste Daten, sonst hätten die Modelle kaum Aussagekraft, erklärt Wolkenhauer. Mit den meisten momentan verfügbaren Technologien könne man jedoch lediglich die Präsenz eines Gens, einer RNA oder eines Proteins nachweisen und die Zahl der entsprechenden Moleküle grob abschätzen; nur wenige Methoden könne man mit viel Aufwand und Mühe auch quantitativ anwenden – und dann nur für eine Handvoll Moleküle. Von «large scale» und «high throughput» sei man also weit entfernt.

Hinzu kommt noch, dass die Daten, die derzeit zur Verfügung stehen, mit Unsicherheiten behaftet sind. Erstens werde das, was im Reagenzglas gemessen worden sei, häufig einfach auf lebende Zellen übertragen, sagt Wolfgang Wiechert vom Forschungszentrum für multidisziplinäre Analysen und angewandte Systemoptimierung der Universität Siegen. Dabei wisse niemand, ob und inwieweit die Vorgänge im Reagenzglas jenen in der Zelle entsprechen. Zweitens könne man systematische Messfehler häufig nicht ausschliessen. Und drittens sei das Verhalten von Zellen bis zu einem



Diese Karte von Protein-Protein-Interaktionen in der Bäckerhefe, einem Einzeller, illustriert die enorme Vernetzung von Molekülen innerhalb einer Zelle.

HAWOONG JEONG / SCIENCE PHOTO LIBRARY

gewissen Grad vom Zufall abhängig – etwa wenn es darum gehe, ob und wie schnell sich ein Botenstoff und sein Rezeptor oder ein Enzym und sein Substrat in der Zelle begegnen.

Es gibt jedoch nur wenige Technologien, mit denen einzelne Zellen untersucht werden können; die meisten Experimente werden mit Zellkulturen durchgeführt. Die Messdaten stellen also einen Durchschnitt dar, der im schlimmsten Fall nichts mit der Situation in irgendeiner einzelnen Zelle zu tun hat. Der Einfluss des Zufalls hänge stark vom Zusammenhang ab, so Wiechert. Bei der Aminosäure-Synthese etwa gebe es pro Zelle Millionen Moleküle einer Sorte, deshalb variere die Reaktionsgeschwindigkeit in verschiedenen Zellen nur minimal. Bei der Signalübertragung hingegen – medizinisch meist besonders interessante Vorgänge – enthalte jede Zelle nur ein paar Dutzend Moleküle einer Art, und entsprechend gross sei die Variation im Verhalten.

### Am Technologieschub teilhaben

Ist also angesichts der vielen methodischen Probleme die Zeit überhaupt reif für die Systembiologie? Ja, meint Wolkenhauer. Technologien würden schliesslich dann entwickelt, wenn sie gebraucht würden. Aus diesem Grund ist es Aebersold auch ein Anliegen, dass die Systembiologie jetzt in der Schweiz gefördert wird (siehe Kasten). Beim Humangenomprojekt habe man sich gegen eine Beteiligung entschieden und gedacht, man könne auch so von den Ergebnissen profitieren, erinnert sich der Biologe. Doch bei solchen Projekten gehe es nicht nur um Ergebnisse, vielmehr bedingten sie immer auch einen Technologieschub. Und an dem sei die Schweiz dann eben nicht beteiligt gewesen. Bei der Systembiologie biete sich nun die Chance, vorne mit dabei zu sein.

Zudem gebe es auch heute durchaus schon Erfolge, meint Wiechert. Nur seien die eben nicht so spektakulär. Ein Beispiel dafür sei etwa die biotechnologische Produktion der Aminosäure Lysin, die als Futtermittelzusatz verwendet werde. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Biotechnologie am Forschungszentrum Jülich sei es ge-

lungen, die Ausbeute bei diesem Prozess deutlich zu steigern. Anhand von sogenannten Stoffflussanalysen hatten die Forscher festgestellt, dass Corynebakterien, wie sie auch für die Lysin-Produktion eingesetzt werden, einen sogenannten «futile cycle» durchführen, bei dem Hin- und Rückreaktion gleichzeitig ablaufen und unter dem Strich nichts produziert, sondern nur Energie verbraucht wird. Dieser Zyklus ist laut Wiechert am ehesten mit dem Warmlaufen eines Motors zu vergleichen und erlaubt den Bakterien wahrscheinlich, schnell auf veränderte Umweltbedingungen zu reagieren. Für die Aminosäure-Synthese hat er jedoch keine Bedeutung, deshalb konnten ihn die Forscher ohne Probleme unterbrechen und so mehr Energie für die Lysin-Produktion zu Verfügung stellen.

Ebenfalls mit Hilfe von Stoffflussanalysen versucht Uwe Sauer vom Institut für molekulare Systembiologie der ETH Zürich, generelle Prinzipien zu identifizieren, nach denen Zellen funktionieren. Zu diesem Zweck erstellten Sauer und sein Team verschiedene mathematische Modelle vom Kohlenstoff-Metabolismus des Bakteriums *Escherichia coli*; für jedes Modell hatten die Forscher ein anderes «Optimierungsprinzip» angenommen – also beispielsweise vorausgesetzt, dass die Bakterien versuchen, so viel Biomasse oder so viel Energie wie möglich zu produzieren. Gleichzeitig untersuchten sie, wie die Bakterien auf Nahrungsmangel und -überfluss reagierten, und verglichen die Ergebnisse mit dem, was die Modelle für die jeweilige Situation voraussagten. Dabei habe sich gezeigt, dass die Bakterien bei Nahrungsknappheit ihr Wachstum optimierten und für eine maximale Energieausbeute lange Stoffwechselwege in Kauf nähmen, so Sauer. Bei Überfluss hingegen favorisierten sie jene Stoffwechselwege, die ihnen die grösste Energieausbeute mit dem geringsten Aufwand böten.

### Kein exaktes Modell einer Zelle

Auch die Vernetzung von Molekülen desselben Typs – etwa von Metaboliten oder Proteinen – innerhalb einer Zelle scheint bestimmten Regeln zu folgen. So haben etwa die Netzwerke der Protein-Protein-Interaktionen in allen bisher untersuchten Zelltypen dieselbe Struktur: Während das Gros der Proteine nur mit wenigen anderen Proteinen interagiert, sind einige Proteine stark vernetzt (siehe Bild). Nach der Theorie seien solche Netzwerke besonders resistent gegenüber Störungen, erklärt Aebersold. Das System könne den Ausfall der meisten schwach vernetzten Komponenten gut verkraften.

Solche Karten von Netzwerken sind allerdings noch rein qualitativ und enthalten zudem keine Angaben über die Vernetzung verschiedener Subsysteme, etwa des Stoffwechsels mit dem Gen-regulatorischen Netzwerk. Letzteres gilt auch für die Modelle des Kohlenstoff-Metabolismus, mit deren Hilfe man heute die Gesamtenergiebilanz bestimmter Zelltypen berechnen kann. Manche Experten bezweifeln gar, dass es jemals ein Modell geben wird, das sämtliche Interaktionen einer Zelle eins zu eins wiedergebe. Ein solches Modell sei aber auch gar nicht nötig, so Wolkenhauer. Der Wert eines Modells liege in der Vereinfachung – die Kunst sei, die einzelnen Teile zwar für sich, aber nicht in Isolation zu betrachten.

Vera Bettenworth