

Personalisierte Therapie von Angst und Depression - Ein Blick in die Zukunft¹

Ich danke den Veranstaltern sehr für die Einladung und ihr Interesse, wie es denn mit der Therapie von Angst und Depression in Zukunft weitergehen wird und welchen Beitrag die Forschung in öffentlichen Einrichtungen und pharmazeutischen Unternehmen leisten wird.

Die Depression gibt es seit Menschengedenken, sie wird ausführlich in antiken Schriften behandelt. Albrecht Dürers Meisterstich „Melencolia I“ und das expressionistische Werk von Edvard Munch „Angst“ sind nur zwei der unglaublich großen Zahl von Kunstwerken, die psychisches Leiden thematisierten. Auch die Häufigkeit dieser Krankheit ist lange bekannt ebenso wie die ökonomische Last, die sie der Solidargemeinschaft aufbürdet.

Umso erstaunlicher war es mitzuerleben, wie abrupt die psychischen Erkrankungen in den vergangenen Jahren in den Mittelpunkt des öffentlichen Interesses gelangt sind. Vor allem das Thema „Burnout“ zog wie ein Sturm über das Land. Dies allerdings nur im deutschsprachigen Raum, denn obwohl „Burnout“ englisch ist und weltläufig klingt, ist diese Krankheitsbezeichnung ein Spezifikum der deutschsprachigen Psychiatrie. In Ländern, in denen nicht deutsch gesprochen wird, kennt man diese Diagnose nicht und in den offiziellen Diagnostikmanualen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) oder der amerikanischen „Diagnostikbibel“, dem DSM-V sucht man nach „Burnout“ vergebens. Auch wenn die Krankheit „Burnout“ wohl keine valide diagnostische Einheit zu sein scheint und in Wirklichkeit viele Patienten mit Depression und Angst umschließt, markttechnisch war die Verbreitung dieser Diagnose ein großer Erfolg. „Burnout“ darf man haben, da hat man für etwas gebrannt, vieles geleistet und sich verausgabt ohne ausreichende Wertschätzung und Anerkennung erhalten zu haben. Bei einer Depression ist das anders, da hat man es nicht „geschafft“, ist zu weich gewesen, ein Versager. Dieses Klischee und die sich daraus ergebende Stigmatisierung sind nicht nur sachlich falsch, für Menschen mit Depression ist dies zudem sehr belastend. Die „Burnout“-Welle hat insofern doch etwas Gutes, da sie das Thema Depression mit all seinen Folgen in die öffentliche Diskussion getragen hat. Während sich Prominente im Wochentakt als „Burnout“-Fälle meldeten und der SPIEGEL als Titelgeschichte mutmaßte, wir seien ein „Volk der Erschöpften“, stellten Versicherungsunternehmen Folgendes fest: die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage in Deutschland nimmt von Jahr zu Jahr ab, die betriebliche

¹ Nach Vorträgen bei Health Care Bayern eV (München, 05.12.2013) und der Schweizer Gesellschaft für Angst und Depression (Zürich, 10.4.2014)

Gesundheitsvorsorge trägt offenbar bereits Früchte. Allerdings nehmen die Arbeitsunfähigkeitsfälle wegen psychischer Krankheiten stetig zu, hier ist der dokumentierte Anstieg wegen „Burnout“ besonders gravierend.

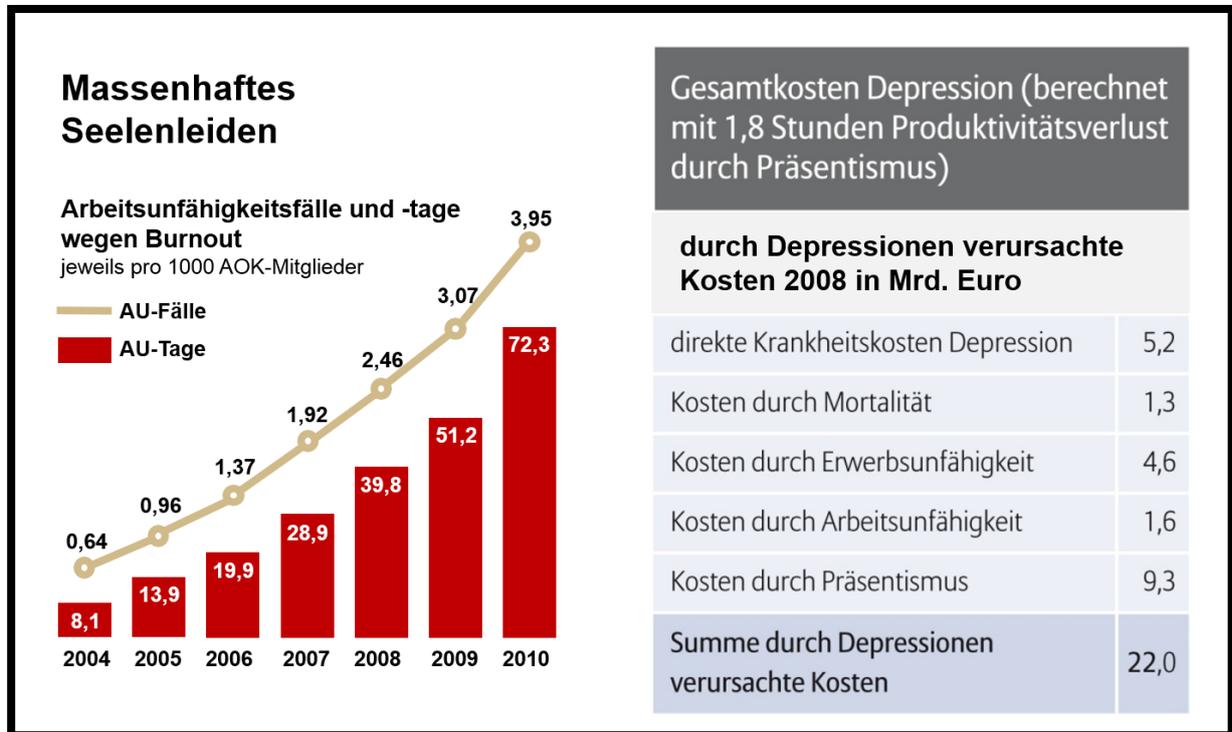


Abbildung 1 Die Gesamtkosten für Depression betragen in Deutschland fast 1% des Bruttosozialprodukts

Im Auftrag des Versicherungsunternehmens Allianz hat das RheinischWestfälische Institut für Wirtschaftsforschung (RWI) errechnet, dass alle Patienten mit Depression jährlich direkte und indirekte Kosten in einer Größenordnung hervorrufen, die etwa einem Prozent des Bruttosozialprodukts beträgt. Dabei ist ein besonders gravierender Kostenfaktor der Präsentismus. Hierunter versteht die Arbeitsmedizin verminderte Produktivität von Menschen, die obwohl sie an Depression leiden zur Arbeit gehen. Präsentismus ist also das Gegenteil von „Krankfeiern“. Diese Zahlen, vor allem die zunehmenden Arbeitsunfähigkeitsfälle lassen vermuten, dass Depression, Burnout, Angststörungen und verwandte Leiden auch objektiv betrachtet tatsächlich zunehmen. Mir ist aber keine Studie bekannt, die dies belegen würde.

		Lebenszeitprävalenz in %					
		Europa		USA		Japan	
		MW	Bereich	MW	Bereich	MW	Bereich
<u>Affektive Störung</u>							
Alle		16,3	14.0-18.6	20,8	20.2-21.4	5,6	4.1-7.6
Depression		13,2	7.8-21.0	17,7	16.6-19.2	4,2	2.9-6.6
Dysthymie		4,1	3.7-4.5	2,5	2.2-2.8	1,4	-
Bipolare Störung		2,3	0.2-6.0	4,2	3.9-4.4	0,4	0.1-0.7
<u>Angsterkrankungen</u>							
Alle		19,1	13.6-22.5	24,6	15.2-33.7	4,7	1.8-6.9
Panikstörung		3,8	2.1-4.7	3,4	1.7-5.2	0,5	-
Agoraphobie		3,3	0.7-5.1	3,1	1.4-5.3	0,4	-
Sozialphobie		6,7	2.0-16.0	9,7	2.5-13.0	1,2	-
Spezifische Phobie		9,1	7.2-13.3	11,3	7.4-13.8	3,7	-
Generalisierte Angststörung		3,1	0.1-6.9	5,7	5.1-6.2	1,4	-
Zwangsstörung		2,1	0.5-3.0	2,2	1.6-2.7	1,7	-
Posttraumatische Belastungsstörung		1,9	1.7-2.1	8,5	6.8-11.7	1,3	-

Abbildung 2 Lebenszeitprävalenz von Depression und Angsterkrankungen

So konnte beispielsweise die amerikanische National Comorbidity Study (NCS), die in der öffentlichen Debatte behauptete Zunahme psychischer Störungen nicht finden. Dabei wird ein gravierendes Methodenproblem offensichtlich: wie will man denn die Veränderung von Erkrankungshäufigkeiten über eine größere Zeitspanne beurteilen, wenn sich die epidemiologische Methodik innerhalb dieses Beobachtungszeitraums ändert? Ein Blick auf die länder- und kulturspezifischen Lebenszeitprävalenzen, also auf das Risiko des Einzelnen zumindest einmal im Leben an einer schweren Depression zu erkranken, ist hier recht instruktiv: während die Lebenszeitprävalenzen für affektive Störungen und Angsterkrankungen in Europa etwa 16% bzw. 19% betragen, sind beide korrespondierenden Zahlen in den USA über 20%. In Japan dagegen sind die Lebenszeitprävalenzen für Depression und Angst um den Faktor vier bis fünf kleiner. Das kann so aber nicht sein, denn die Zahl der Suizide betrug 2010 in Japan 24 (vier Fälle pro 100.000 Einwohner) und in Deutschland gerade einmal die Hälfte. Man mag diese Zahlen insofern anzweifeln da sie auch innerhalb Europas schwanken, weil die Dokumentation durch unterschiedlich hohe Dunkelziffern ungenau ist. Nicht anzuzweifeln ist aber, dass überall auf der Welt der weitaus häufigste Grund für Suizid

eine Depression ist. Daran starben pro Jahr in Deutschland, die Dunkelziffer miteingerechnet, etwa 15.000 Menschen, also etwa zwei Menschen pro Stunde. Die Anzahl der Morde mit durchschnittlich 300 bis 350 Fällen pro Jahr ist eher gering, erregt aber ein weitaus größeres mediales Interesse. Wie unendlich leidvoll der Weg eines Patienten mit schwerer Depression ist, kann sich ein gesunder Mensch nicht vorstellen. Bewusst wird es uns erst, wenn wir erleben, dass ein Erkrankter seine Depression nicht mehr ertragen kann und deshalb aus dem Leben scheiden will. Die vielen vollendeten Suizide und die 10-15 Mal größere Anzahl von Suizidversuchen, also fast bis zu 200.000 pro Jahr, belegen auf bedrückende Weise: die Depression ist eine potenziell tödliche Erkrankung. Sie ist aber auch ein erheblicher Risikofaktor für die Erkrankung anderer Organsysteme. So sind nicht oder nur unzureichend behandelte Patienten mit Depression gefährdet, eine Herz-Kreislauferkrankung, eine Stoffwechselerkrankung (z.B. Diabetes Mellitus) zu bekommen oder vorzeitig dement zu werden. Im Lichte dessen halte ich die derzeit erhitze geführte Diskussion, welche Diagnostik-Schemata nun richtig seien, für wenig hilfreich. Ob die rapide Zunahme von neuen Diagnosen in jeder Neuauflage von Manualen, wie dem DSM-V, zu einer Diagnosen-Inflation führt oder gar zu einer Pathologisierung der Gesellschaft und mithin zu einer „Bonanza für die pharmazeutische Industrie“, halte ich - Protagonisten dieser Debatte mögen mir verzeihen - für akademisches Theater.

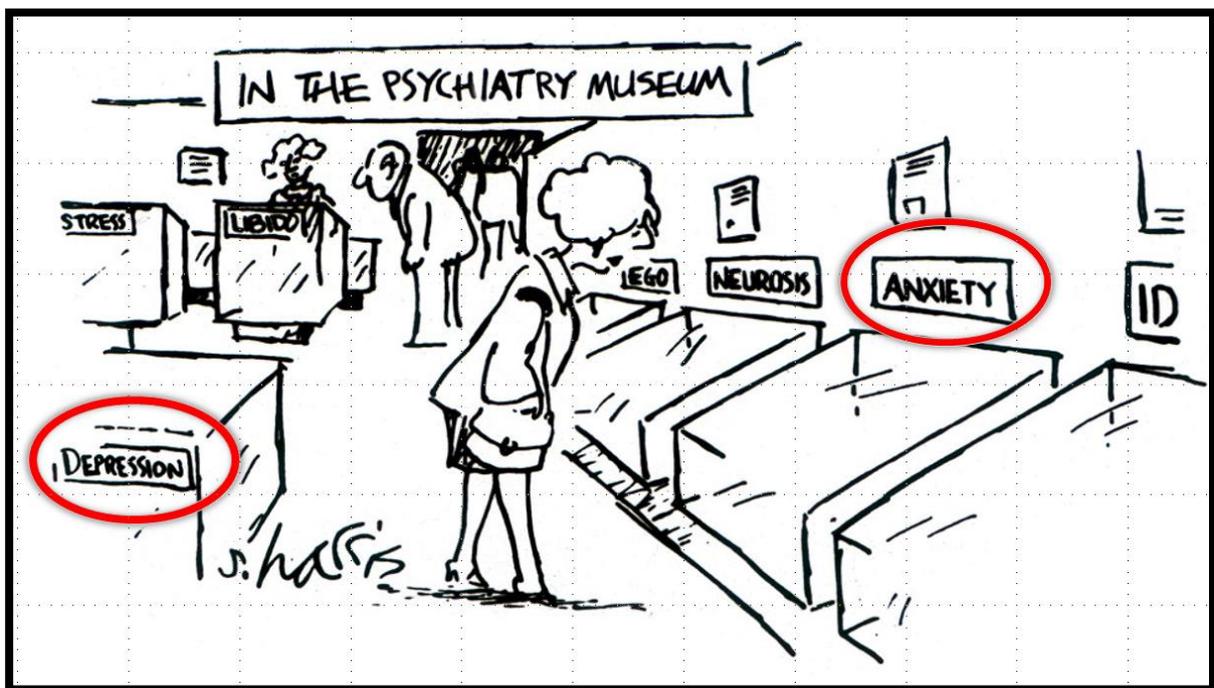


Abbildung 3 In the Psychiatry Museum

Salopp gesagt, behandeln nach aktuellem Stand der Forschung praktizierende Psychiater und Nervenärzte nicht Diagnosen sondern Beschwerden Ihrer Patienten. Wie von Epidemiologen diese Krankheitsfälle bezeichnet werden, hat auf die Behandlung ebenso wenig Einfluss, wie auf die Prognose. Diese beiden Eigenschaften, nämlich welches Medikament verordne ich in welcher Dosierung und was kann ich von meiner Intervention als Therapieergebnis erwarten, sind die wichtigsten Anforderungen, die wir an eine Diagnose richten können. Somit sind immer neue Diagnoseschemata, die das nicht vermitteln, neben ihren für die Herausgeber erfreulichen finanziellen Effekten, für die Praxis lediglich als Sprachregelung hilfreich. Sie helfen sicherzustellen, dass wir eine global einheitliche Sprache zur Beschreibung unserer Patienten verwenden. Ich schildere Ihnen diese Situation so ausführlich, weil Sie mich gebeten hatten darüber zu sprechen, wie ich die künftige Entwicklung einschätze. Hier muss ich ganz deutlich sagen: solange keine Laboruntersuchungen in Diagnostik-schemata integriert werden und damit eben nicht das gleiche vollzogen wird wie in anderen Fachrichtungen der Medizin, wird es nicht vorwärts gehen.

Die psychiatrische Forschung hat hier viele Optionen angeboten, sie reichen von den Ergebnissen der Hormonforschung, über die Messung der Hirnstromaktivität bis hin zu Befunden der Kernspintomographie, also den besonders vielversprechenden, bildgebenden Verfahren.

Viele psychische Erkrankungen werden durch belastende Ereignisse, vom Trauma bis hin zur andauernden Überlastung, ausgelöst. Diese Erfahrungen sind mit Stresshormonveränderungen verbunden und es ist unerklärlich, warum man diese Erkenntnis nicht in Diagnostik-schemata berücksichtigt hat. Auch in der Kernspintomographie hat eine Untergruppe von Patienten hirnaREALspezifische Auffälligkeiten. Schließlich fanden wir in der Messung der Hirnstromaktivität, vor allem während des Schlafes, erhebliche Veränderungen bei vielen Patienten wenn auch nicht bei allen. Wichtig ist hier zu erkennen, dass Mittelwertbetrachtungen nicht angestellt werden sollten. Vielmehr müssen wir mit Hilfe krankheitsassoziierter Biomarkern Untergruppen bilden und prüfen, ob diese auf Medikamente, die voneinander abweichende Effekte in Nervenzellen ausüben, auch unterschiedliche Therapieergebnisse hervorrufen. Schließlich hat die genetische Forschung Testverfahren entwickelt, die mit guter Erfolgsaussicht Einzug in die Praxis nehmen werden. Auch die Genomforschung hat vieles zu bieten: Sie hat entschlüsselt wie biochemische Effekte

als Folge von Gen-Umwelt-Interaktion die Erbsubstanzen verändern und damit erklären kann, wieso beispielsweise nach einem Trauma einzelne Gene leichter, andere weniger leicht aktiviert werden können.

Ich komme auf die verschiedenen, sehr aussichtsreichen Möglichkeiten noch im Detail zurück, erwähne sie aber schon hier, weil ich Ihnen die Mutlosigkeit der Gestalter aktueller Diagnostikmanuale vor Augen führen will. Die Begründung der modernen „Diagnostik-Präzeptoren“, weshalb die Erkenntnis der Neurowissenschaft nicht in den Diagnostikalgorithmien berücksichtigt wurde, war für kreative psychiatrisch tätige Wissenschaftler, welche die klinischen Belange nicht aus den Augen verloren haben, ernüchternd: Die vorhandenen Biomarker seien nicht valide genug! Aber ich bitte Sie, wo ist das Problem? Man muss doch erst einmal anfangen! Wenn der eine oder andere Labortest dann in der Praxis nicht taugt, kann man ihn ja wieder weglassen und in der nächsten Auflage das Manual durch Besseres ersetzen. Mein Kollege, Professor Erich Seifritz, Direktor der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich, dem legendären „Burghölzli“, hat dies eindrucksvoll herausgearbeitet: es gab seit der ersten Auflage im Jahr 1952 immer wieder den „trial and error“-Prozess und nachfolgende Anpassungen im DSM-Manual: So wurde zum Leidwesen psychodynamisch orientierter Therapeuten, erst der Begriff der psychischen Reaktion als Ursache, durch die Neurose ersetzt. Im DMS-III-System wurde dann auch der Begriff Neurose abgeschafft. Übrigens ist die Homosexualität erst in der 7. Auflage des DSM-II-Systems verschwunden. Auf Druck feministischer Gruppierungen, wurde das prämenstruelle Syndrom ebenfalls aus den Diagnostikmanualen verbannt. Im Lichte dessen, wäre der Versuch der Ausarbeitung objektiver Laborbefunde, die frei sind von der subjektiven Bewertung rein verbal vermittelter Kenntnisse, schon den Versuch wert gewesen.

Man kann natürlich einwenden, Innovationen sind in der Psychiatrie gar nicht mehr nötig. Die Patienten und Ärzte sind mit den angebotenen Therapieoptionen zufrieden, die Krankenversicherungen auch, weil die Medikamentenkosten wegen auslaufendem Patentschutz als billige Generika verordnet werden können.

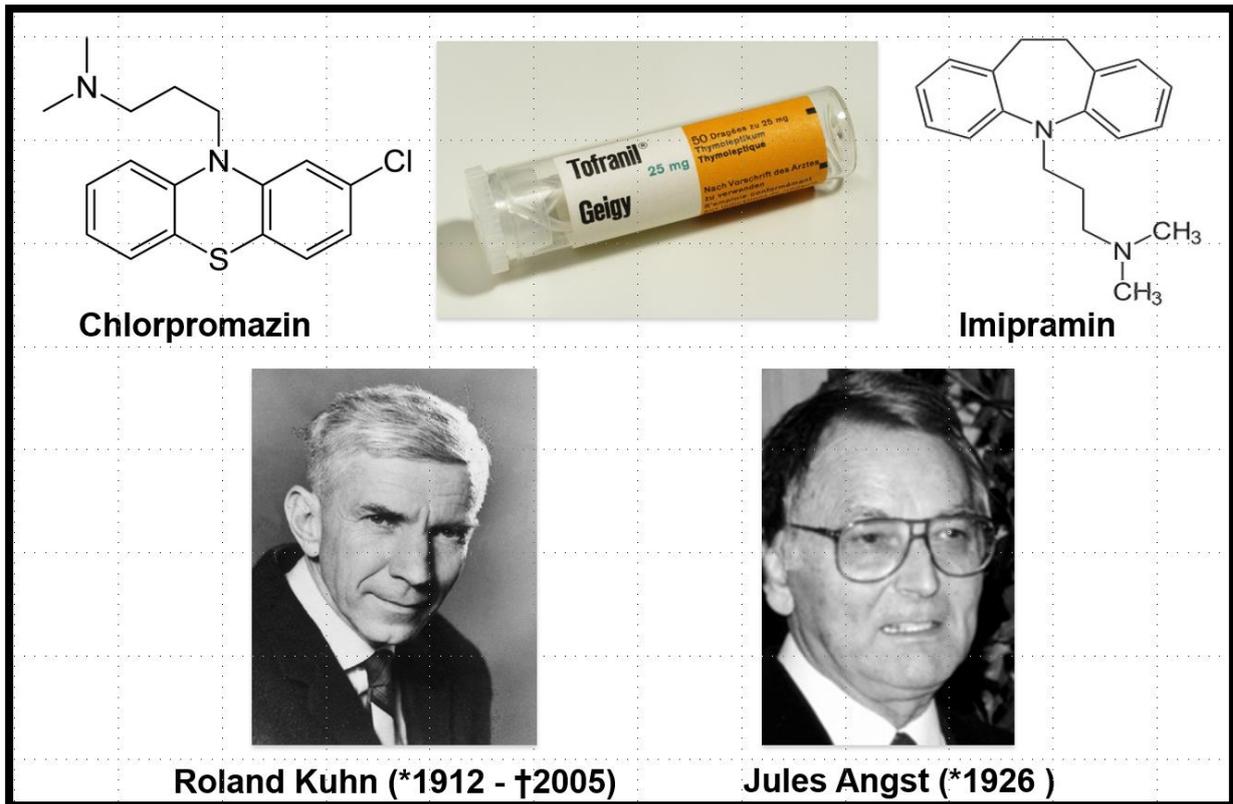


Abbildung 4 Imipramin – Unerwarteter Erfolg einer Imitation

Diese Position ist unter vielfältigen Gesichtspunkten falsch. Auf die horrenden Kosten für Gesundheits- und Sozialsysteme habe ich schon hingewiesen. Auch ein Blick in die Geschichte lehrt den segensreichen Weg den unser Fach nehmen konnte, weil Forschungsergebnisse früher rasch in die Klinik integriert wurden. Wir verdanken der scharfsinnigen Interpretation klinischer Effekte einer Imipramin genannten Substanz, die eigentlich als Neuroleptikum gedacht war, die Entdeckung des ersten Antidepressivums. Die Substanz war als Nachahmungssubstanz des Neuroleptikums Chlorpromazin einer französischen Pharmafirma synthetisiert und erstmals von der Basler Firma Geigy, zur Behandlung der Schizophrenie entwickelt worden. Roland Kuhns klinischer Beobachtung und der systematischen Evaluation durch Jules Angst, haben es Millionen Menschen zu verdanken, dass Ihre Depression neben therapeutischen Gesprächen auch durch ein spezifischen Pharmakon behandelt werden konnte. Alles was die Pharmakologie bis dahin bieten konnte waren Medikamente die beruhigten, aber nicht die depressive Kernsymptomatik günstig zu beeinflussen vermochten.

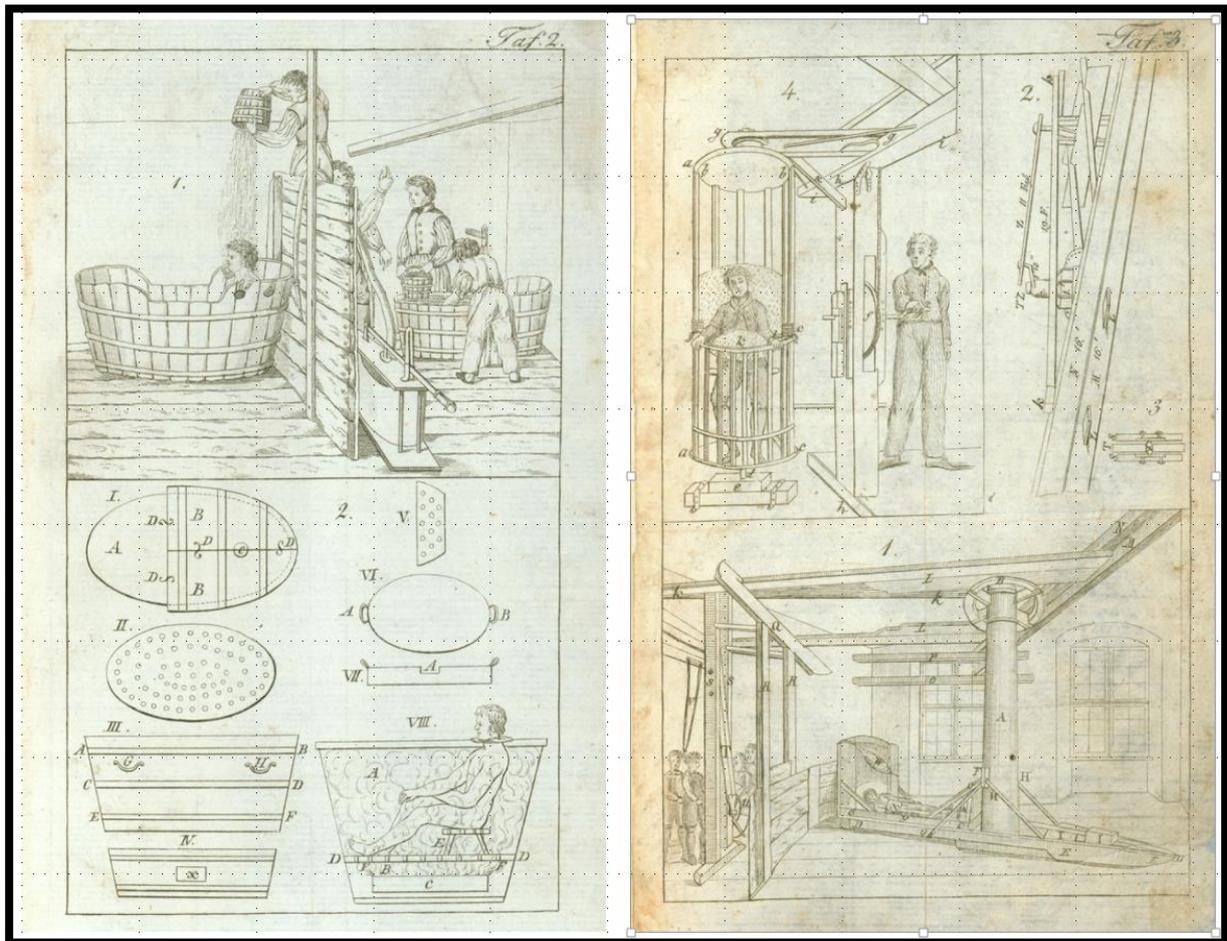


Abbildung 5 Physikalische Therapie in "Irrenanstalten" im 19. Jahrhundert

Welch Quantensprung dies für Klinik und Praxis bedeutete, bringen uns Therapieverfahren aus dem 19. Jahrhundert in Erinnerung. Im Rahmen physikalischer Therapien, wurde das autonome Nervensystem aufs äußerste stimuliert und hunderte von Kübeln mit Wasser verschiedener Temperatur über den Patienten ausgeschüttet. Aus England wurde ein Rotor nach Deutschland eingeführt in dem die Patienten im Kreis gedreht wurden, bis sie vor Übelkeit erbrechen mussten.

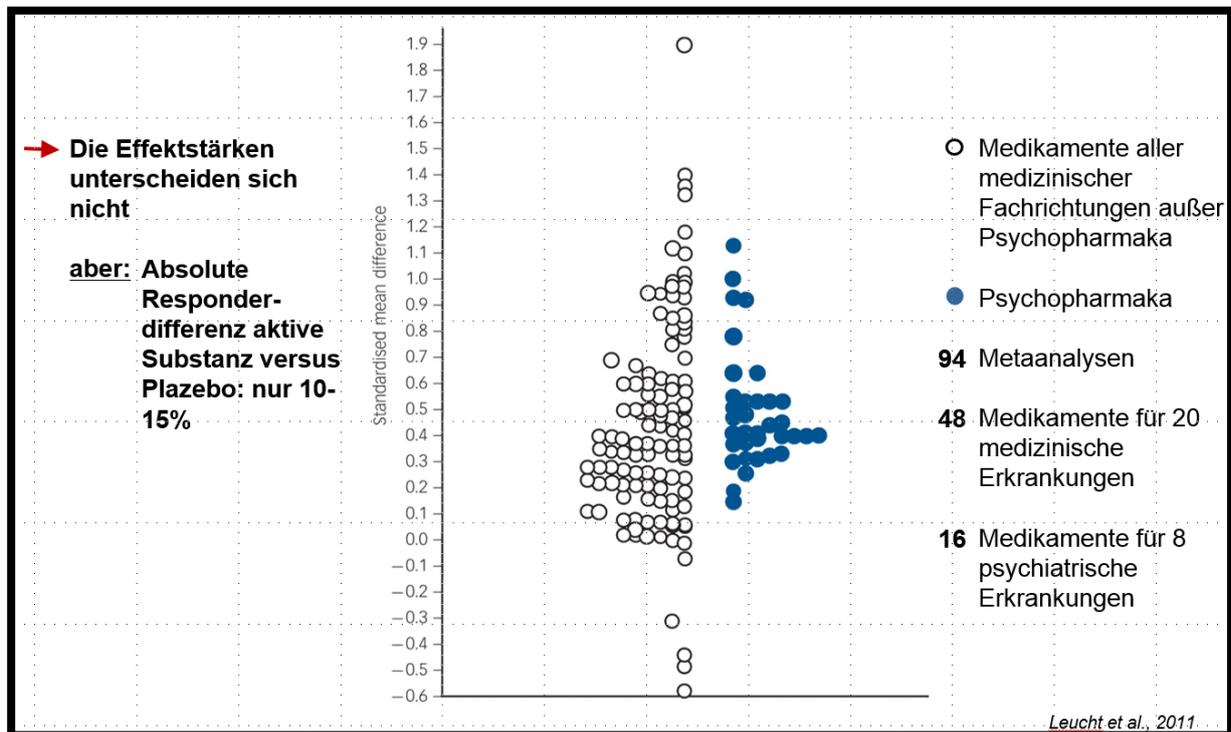


Abbildung 6 Effektstärke von Psychopharmaka im Vergleich zu anderen Medikamenten

Zumeist aus jeweils gleichen Quartieren kommt immer wieder die von den Medien stets begierig aufgenommene Behauptung, Antidepressiva würden gar nicht wirken. Das ist natürlich vollkommen falsch. Tatsächlich hat Professor Leucht von der Psychiatrischen Klinik der Technischen Universität in München, in einer sehr aufwendigen Metaanalyse die Effektstärke von Psychopharmaka mit den Medikamenten, wie sie in anderen medizinischen Fachrichtungen eingesetzt werden, verglichen. Das Ergebnis ist kurz gesagt beruhigend: Auch die Kollegen anderer Fachrichtungen haben keine besseren Medikamente zur Verfügung als wir. Allerdings können wir mit dem Erreichten nicht zufrieden sein. Antidepressiva brauchen zu lange bis sie wirken und sie haben zu viele Nebenwirkungen. Vor allem aber wirken sie selbst bei Optimierung aller Bedingungen, wie geeigneter Begleitmedikation und Messung der Wirkstoffkonzentration im Blut, bei zu wenig Patienten.

In nahezu allen medizinischen Feldern, von Diabetes bis zur Krebstherapie, von den Herzkreislaufmedikamenten bis zu neuen Wirkstoffen gegen Multiple Sklerose, läuft die Arzneimittelforschung in großen und in kleinen pharmazeutischen Unternehmen auf Hochtouren. Mit Ausnahme der Firma Lundbeck in Dänemark und einigen japanischen Firmen, haben sich die Industrieunternehmen von der Antidepressiva-Entdeckung und -Entwicklung

jedoch verabschiedet. In der folgenden Abbildung sind die wichtigsten Hemmnisse für Innovation zusammengestellt.

- **Der wirtschaftliche Erfolg:**
2005 war der Gesamtumsatz von Antidepressiva etwa 20 Milliarden Euro. Das hat Risikoscheu hervorgerufen
→ Blockbuster
- **Der diagnostische Ansatz:**
Diagnosen nur auf verbal kommunizierte Information gestützt
→ Diagnosen sind unspezifisch
- **Der therapeutische Ansatz:**
Depression (allgemein: Krankheit) als kollektive Normabweichung
Baseballmützen-Strategie: „one-size-fits-all“
→ Medikamente sind unspezifisch

Abbildung 7 Hemmnisse für Innovation in der Antidepressivaforschung

Ein Argument fehlt hier aber. Die pharmazeutische Industrie hat über lange Zeit hinweg sehr viel in innovative Antidepressiva investiert und mit der Beendigung der Antidepressiva-Erforschung auch auf eine Vielzahl großer Enttäuschungen reagiert. Es sind in den letzten 20 Jahren viele neue Medikamente bis hin zur klinischen Zulassung entwickelt worden, vor allem kleine chemische Moleküle, die an Neuropeptid-Rezeptoren im Gehirn binden. Die Ergebnisse waren durchweg negativ und haben die weitere Forschung und Entwicklung gelähmt. Das Beispiel der Interventionsmöglichkeiten am Stresshormonsystem illustriert dies. Es zeigt aber auch, wie durch sachkundiges Verknüpfen von Beobachtungen in ganz verschiedenen Forschungsmetiers der Neurowissenschaften neue Wege eröffnet werden, die kostbare Substanzen wieder in die klinische Prüfung zurückbringen.

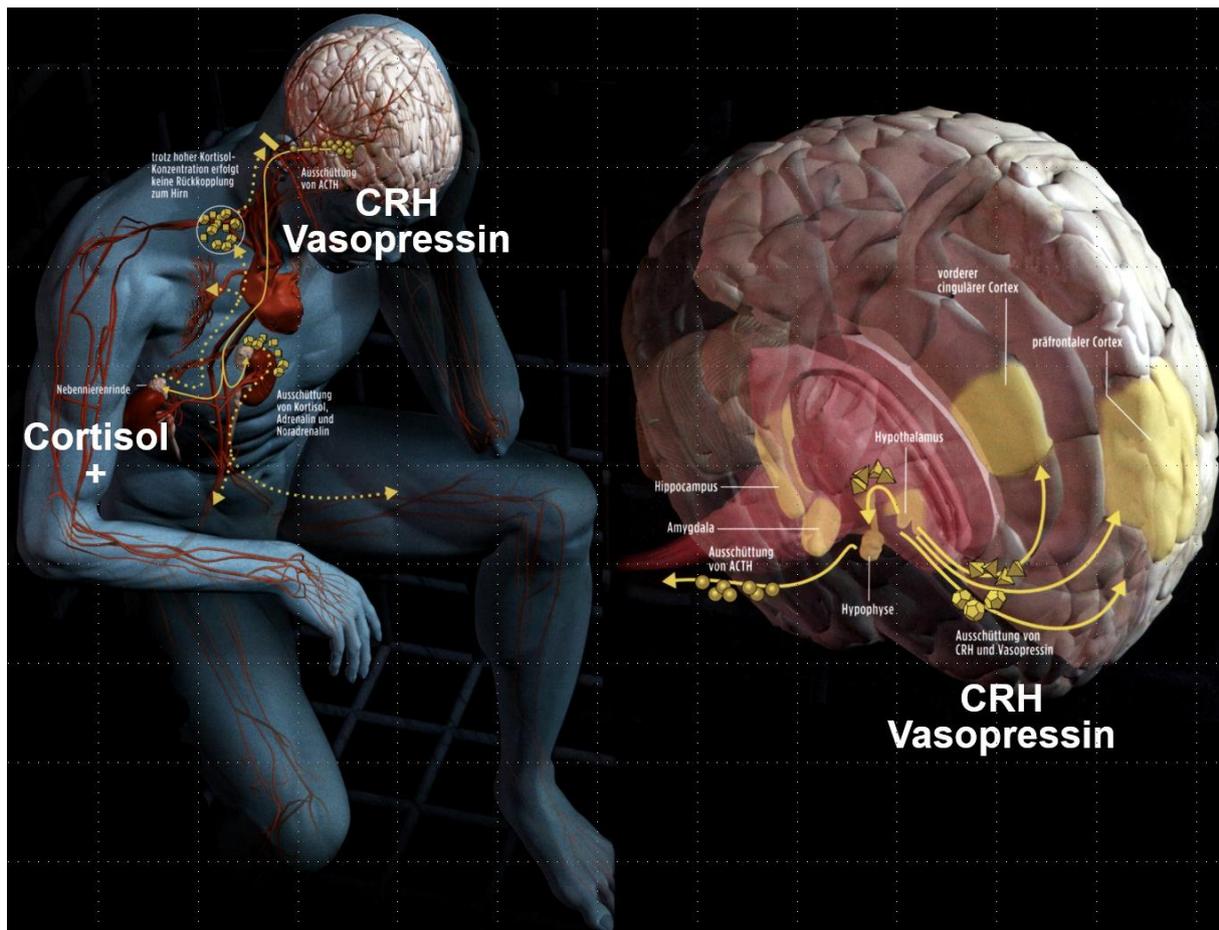


Abbildung 4 CRH Vasopressin

Die Fähigkeit, sich belastenden Situationen erfolgreich anzupassen ist - das haben wir von Charles Darwin gelernt – die wichtigste Voraussetzung für das Überleben einer Gattung. Zu dieser Anpassung gehört auch im Falle einer Bedrohung, egal ob real oder vermeintlich, der Anstieg der Stresshormone. Im Gehirn sind das vor allem die beiden Neuropeptide Vasopressin und CRH, letzteres ist die Abkürzung für Corticotropin-releasing Hormone. Diese beiden Neuropeptide werden, wie in der Abbildung auf der rechten Seite gezeigt, in einer tiefer gelegenen Gehirnregion, dem Hypothalamus gebildet und von dort zur Hypophyse transportiert. Diese Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse ist eine Art Relais zwischen unserem Gehirn und dem restlichen Körper aber auch zwischen dem gesamten Organismus und der Umgebung. Gelangen Vasopressin und CRH zur Hypophyse, setzen Sie dort Corticotropin (ACTH) frei. Dieses gelangt in den Blutkreislauf und bindet an der Nebennierenrinde, einem Drüsengewebe und reagiert mit der Freisetzung des bekannten Stresshormons Cortisol. Dieses hilft dem Körper solche Stoffwechselprozesse in Gang zu setzen, die zur Anpassung an eine Stresssituation nötig sind. Zum Beispiel fördert Cortisol die

Bereitstellung von Glukose also Zucker, der als Nahrungsstoff für alle Gewebe, vor allem auch für das Gehirn bei Stress, besonders wichtig ist. Die beiden Neuropeptide Vasopressin und CRH senden aber auch Signale in viele andere Hirnregionen und koordinieren so das zur Stressanpassung erforderliche Verhaltensrepertoire. Hierzu zählen: erhöhte Angst und Aufmerksamkeit, kein Appetit, weder auf Essen noch auf Sex, und vor allem unterdrücken diese Botenstoffe die Müdigkeit, um nur die wichtigsten Effekte zu nennen. Bei vielen Patienten mit Depression findet man vor allem zu Beginn ihrer depressiven Phase, oft sogar schon davor, eine Entgleisung der Stresshormonregulation. Verschiedene Hormontests, die bekanntesten sind der Dexamethason-Suppressionstest und der kombinierte Dexamethason/CRH Test wurden in vielen klinischen Studien eingesetzt und erwiesen sich als geeignet den Therapieverlauf vorherzusagen.

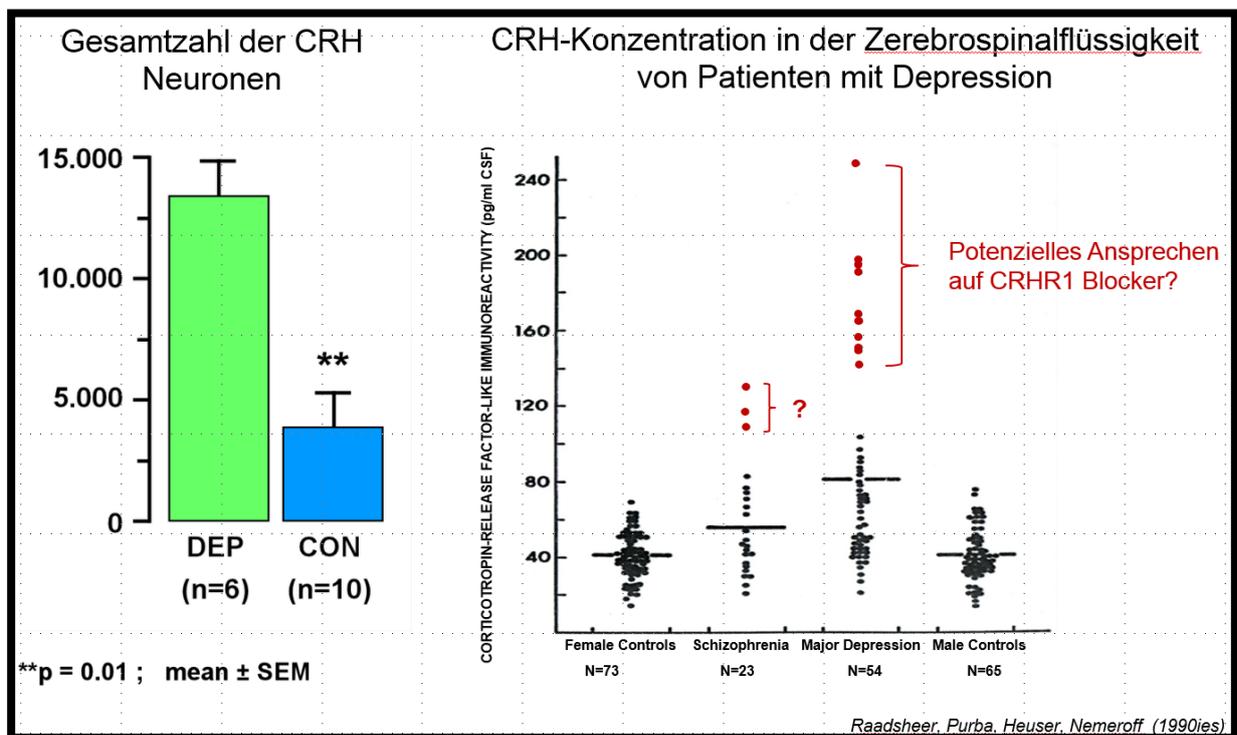


Abbildung 9 Corticotropin freisetzendes Hormon (CRH) ist in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Depression erhöht

Diesen peripher zugänglichen Hormonveränderungen liegt im Gehirn eine erhöhte Anzahl und Aktivität derjenigen Zellen zugrunde, die CRH produzieren. Kollegen in Holland, in den USA und wir am MPI für Psychiatrie konnten den Zusammenhang zwischen Depression und erhöhtem CRH gut belegen.

Was sich immer wieder fand, war eine erhöhte Konzentration von CRH in der Cerebrospinalflüssigkeit. Das ist diejenige Flüssigkeit, die Gehirn und Rückenmark umgibt und von Fachfremden „Nervenwasser“ genannt wird. Wie Sie auf der Abbildung gut erkennen können, ist der Mittelwert der CRH-Konzentrationen erhöht. Dies kommt aber nur durch die Werte von etwa einem Drittel der Patienten zustande, bei den anderen ist die Konzentration normal. Diese Feststellung ist für die kommenden Ausführungen wichtig.

Zunächst interessierte uns, ob CRH selbst einen Effekt auf das Verhalten haben kann und welcher Rezeptor, also die Andockstelle an Nerven des Gehirns, die Information der CRH-Erhöhung weiter gibt. Kollegen in einer amerikanischen Biotechfirma fanden dies heraus, es war ein Rezeptor, der kurz CRHR1 genannt wurde.

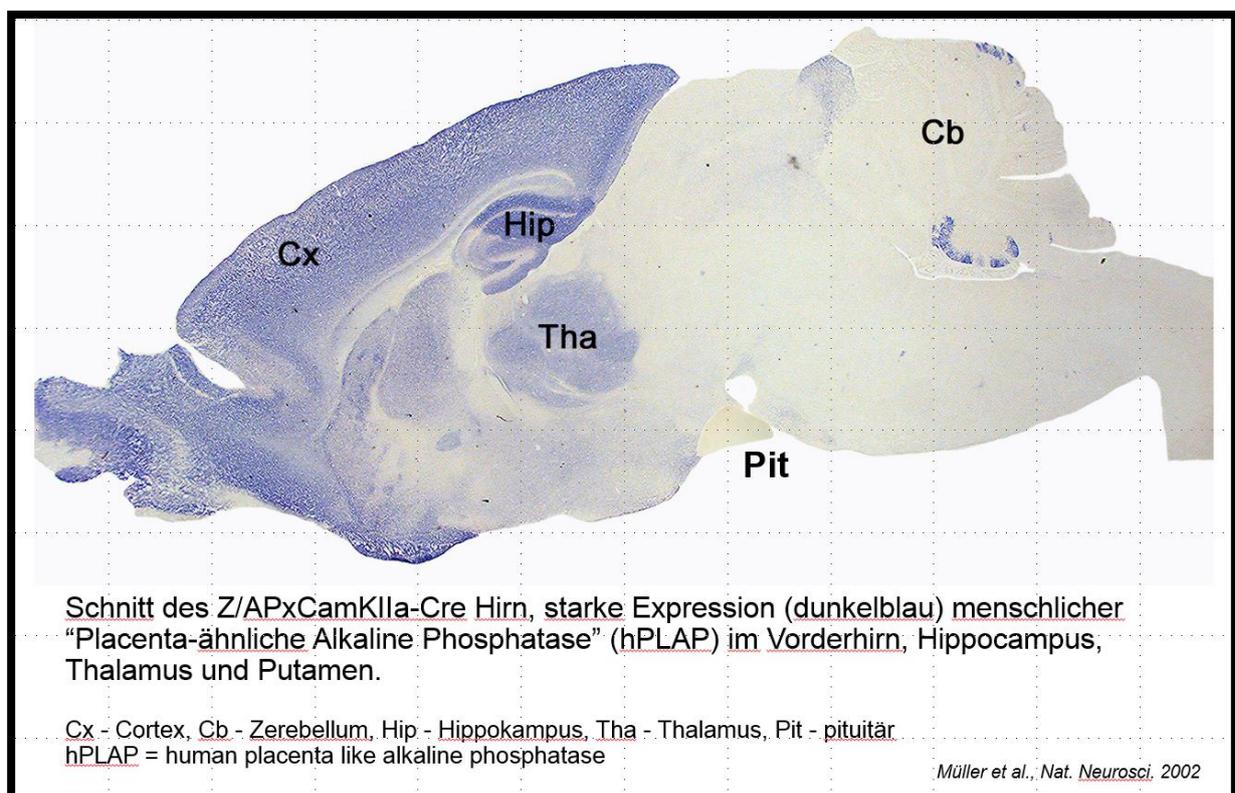


Abbildung 10 Transgene Mäuse, bei denen CRHR1 hirnareal-spezifisch ausgeschaltet ist

Wir waren die ersten, die in einer Maus diesen wichtigen Rezeptor ausschalteten. Es gelang meiner Mitarbeiterin Marianne Müller eine transgene Maus zu generieren, bei der dieser Rezeptor vor allem in den, für die Verhaltensbeobachtung besonders relevanten Hirnarealen, entfernt war. Diese Mäuse waren eindeutig weniger ängstlich und verhielten sich in vielen

Tests gegenüber Stresssituationen viel widerstandsfähiger als Kontrolltiere, bei denen kein gentechnischer Eingriff vorgenommen wurde.

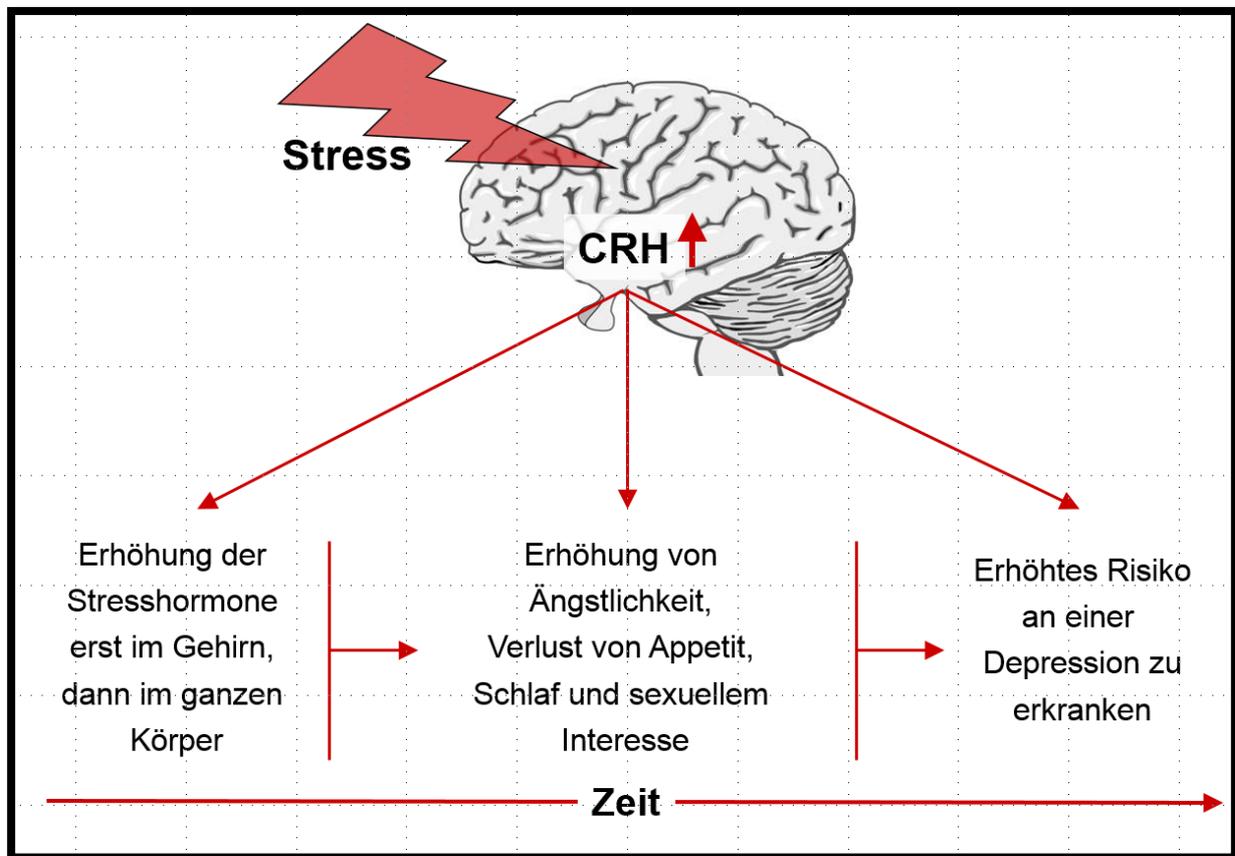


Abbildung 11 Stress erhöht die Freisetzung von CRH aus Nervenzellen, die uns "fit" zum Bewältigen der bedrohlichen Situation machen

Auf die klinische Situation übertragen bedeutet dies: zunächst hilft uns die Erhöhung von CRH die Stressbelastung zu meistern. Bei Patienten, die ein ererbtes oder erworbenes Risiko in sich tragen an einer Depression zu erkranken, findet die Normalisierung der Stresshormonüberaktivität nicht mehr statt. Das Cortisol kann den CRH-Anstieg im Gehirn nicht mehr auf die Ausgangslage zurück regulieren, obwohl die Aktivität des CRH-Gens durch Cortisol normalerweise unterdrückt wird. Offenbar ist es die Unfähigkeit der Glukokortikoid-Rezeptoren, an welche Cortisol bindet, auf dem Wege eines negativen Feedbacks, der überschießenden Cortisolproduktion entgegenzuwirken. Dieser Mechanismus ist es, der die Entwicklung einer Depression bei vielen Patienten verursacht. Dies ist auch der Grundgedanke der „Corticosteroid-Rezeptor Hypothese der Depression“ die wir im Jahre 2000 formulierten. Das Ergebnis dieser Entgleisung der Stresshormonregulation, ist eine permanent erhöhte

CRH-Aktivität am CRH-Rezeptor1. Wird dieser, wie am Beispiel der transgenen Maus gezeigt, gentechnisch ausgeschaltet, entwickeln sich auch dann keine depressionsähnlichen Symptome wenn die Maus durch Stress belastet wird. Für die pharmazeutische Industrie eröffnete diese Datenlage eine sehr vielversprechende Möglichkeit vollkommen neuartige Medikamente zu entwickeln, die darauf gerichtet waren die Wirkung vom CRH am CRH-Rezeptor1 zu blockieren.

Firma	Wirkstoff	Grund für die Beendigung
GSK - Neurocrine	Verucerfont (GSK561679)	Geringe Wirksamkeit in Phase 2 MDD (September 2010)
Bristol Myers Squibb	Pexacerfont (BMS-562086)	Geringe Wirksamkeit in Phase 2 IBS und GAD, für Phase 2 MDD keine Ergebnisse berichtet
GSK-Neurocrine	Emicerfont (GSK876008)	Geringe Wirksamkeit in Phase 2 SAD und IBS
Pfizer	CP316311	Geringe Wirksamkeit in Phase 2 MDD
ONO Pharmaceutical	ONO2333Ms	Geringe Wirksamkeit in MDD
Neurocrine-Janssen	NBI30775	Sicherheitsgründe (vermehrte Leberenzyme bei zwei Freiwilligen im erweiterten abgesicherten Versuch)
Sanofi	SSR125543	Geringe Wirksamkeit in Phase 2b

Abbildung 12 Negative CRHR1 Antagonisten-Studie bei Depression

Es gibt kaum eine Pharmafirma, die nicht einen CRH-Rezeptor Blocker, auch CRHR1-Antagonist genannt, in Ihrem Forschungs- und Entwicklungsprogramm hatte. Leider brachten all diejenigen CRHR1-Antagonisten, die es bis zur kontrollierten klinischen Studie geschafft hatten, durchwegs negative Ergebnisse. Die herkömmlichen Standard-Antidepressiva waren besser, die CRHR1-Blocker waren gerade so gut wie Placebo. Diese Studien waren in Wirklichkeit aber nicht negativ sondern missglückt, weil eines nicht berücksichtigt wurde: Nur eine Untergruppe, wir schätzen nicht mehr als 20-30% der Patienten, hat tatsächlich eine CRH-Erhöhung, durch die deren Depression entstanden ist. Nur bei diesen kann die CRHR1-Blockade wirken. Die Antidepressiva mit denen die CRHR1-Blocker verglichen wurden, haben aber vielfältige Effekte in Gehirnzellen. Die bekannte Serotonin-Wiederaufnahmehemmung beispielsweise, ist nur einer der vielen bekannten Mechanismen. Wir sind der Frage

nachgegangen, ob denn nicht doch eine Möglichkeit besteht, diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit ein erhöhte CRH-Produktion im Hirn eine kausale Rolle spielt.

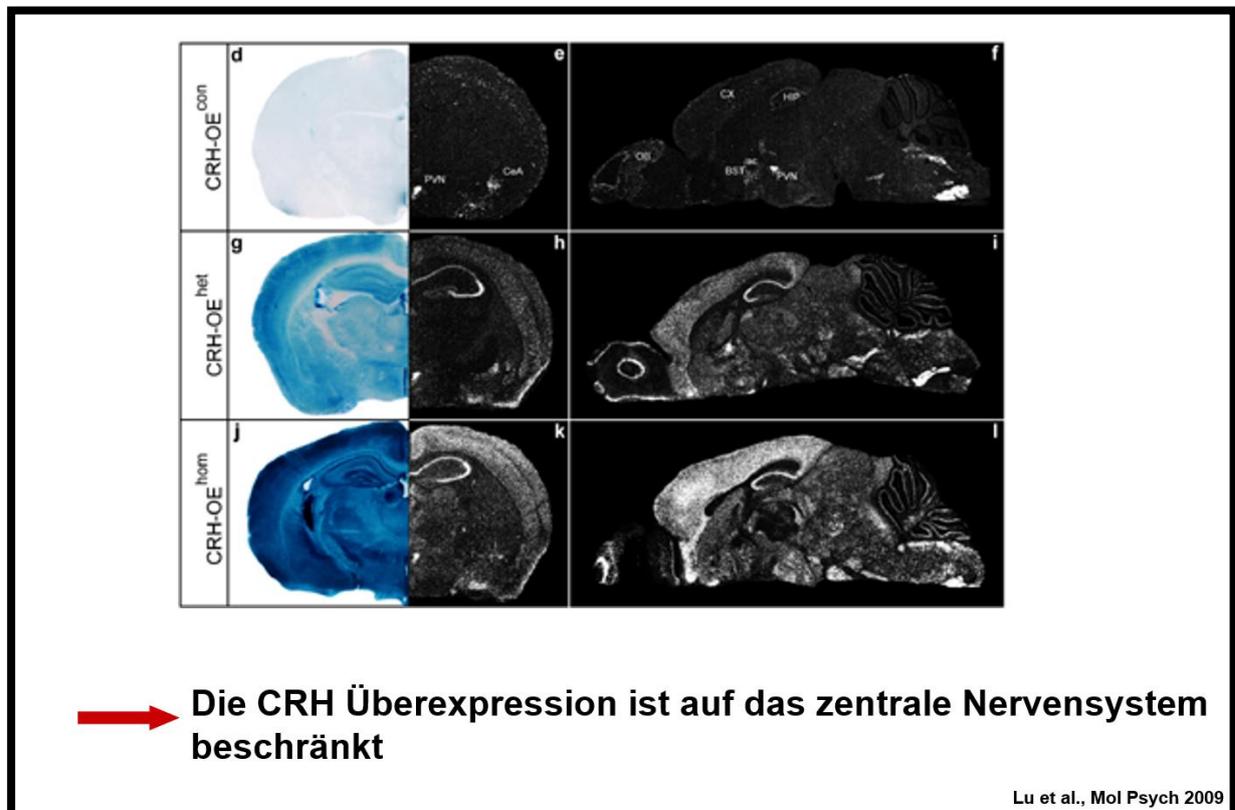


Abbildung 13 Durch Gentechnologie wird im Mausgenom das depressionsauslösende CRH überaktiviert.

Dazu hat Jan Deussing vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie eine transgene Maus entwickelt, bei der CRH ausschließlich in Nervenzellen des Gehirns immer dann überproduziert wird, wenn Sie einer Stresssituation ausgesetzt sind.

Wir können in diesen Mäusen tatsächlich den Umfang der Überproduktion durch einen Trick sichtbar machen. Kurz gesagt, wenn beide DNA-Stränge CRH überproduzieren entsteht, wie sie an der korrespondierenden Blaufärbung sehen können, mehr CRH als im Vergleichsfall, nämlich wenn das genetische Merkmal nur auf einem Erbstrang auftritt. Wir haben also für unsere Experimente zwei Arten von Mäusen: solche die unter Stress CRH überproduzieren und solche bei denen nicht so viel CRH nach Stressbelastung produziert wird.

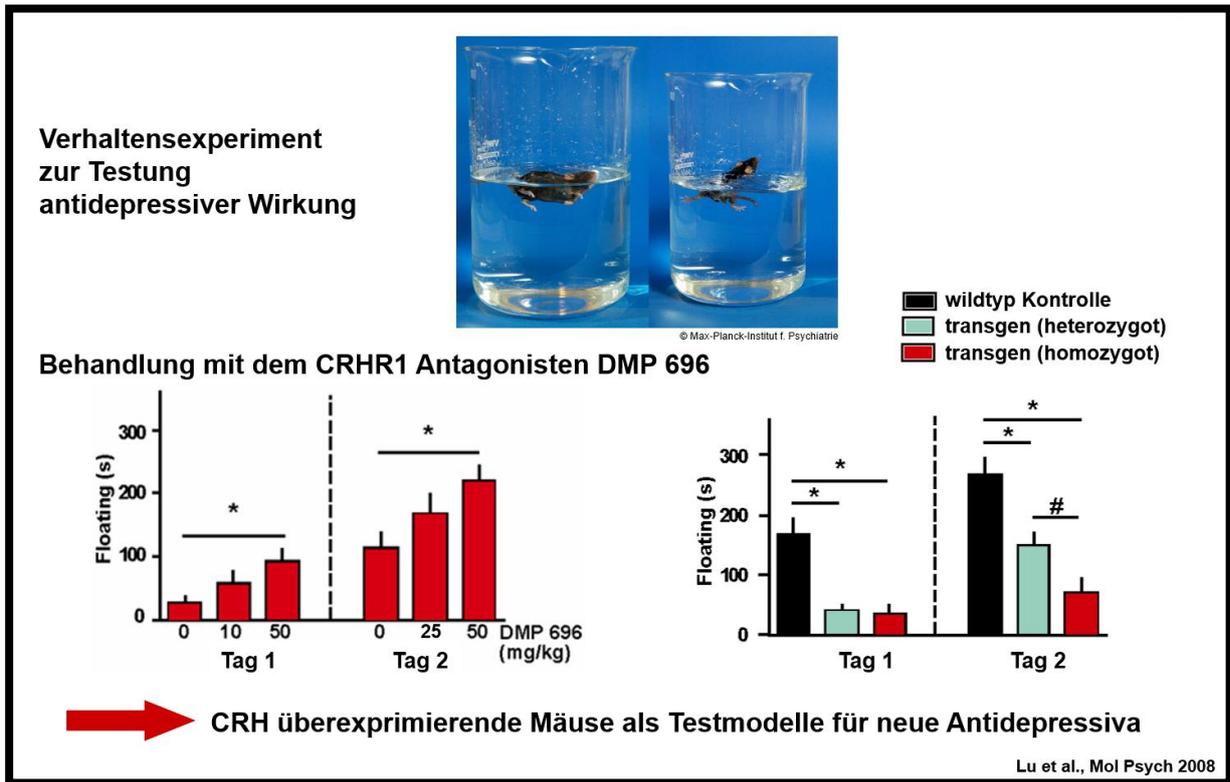


Abbildung 14 Das Verhalten CRH-überexprimierender Mäuse wird durch einen CRH-Rezeptorblocker normalisiert

Diese Mäuse sind recht aktiv, zum Beispiel schwimmen sie eifrig wenn man sie in einem Becherglas mit Wasser bringt. Diese Aktivität wird reduziert wenn sie mit einem CRHR1-Antagonisten behandelt werden. Das führt uns natürlich nicht zu Laboruntersuchungen, die wir auf Menschen übertragen können, um herauszufinden bei wem die CRH-Überproduktion im Gehirn als depressiogener Kausalfaktor angesehen werden kann. Was kann einem schon die Schwimdauer einer Maus in einem Becherglas über Kausalmechanismus bei Depression sagen? Die Idee kam aus einer ganz anderen, unerwarteten Richtung: wir haben in den vielen Jahre unserer Forschungsarbeit gelernt, dass die Hirnstromtätigkeit während des Schlafes eine besonders zukunftsfähige Möglichkeit darstellt, systembiologische Marker zu entwickeln. Das vor allem, weil die Analogie zwischen der schlafbezogenen Hirnstromtätigkeit bei Mäusen und Menschen größer ist, als bei anderen Verhaltenstest.

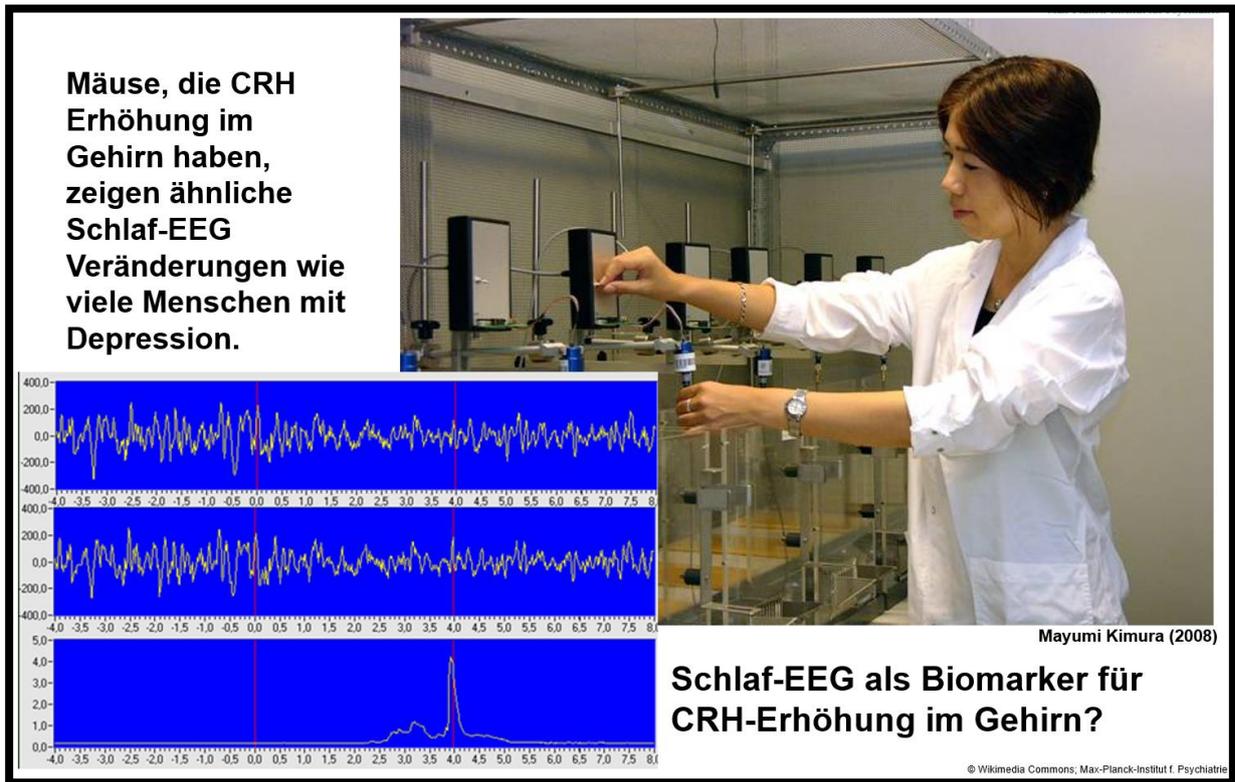


Abbildung 15 Das Schlaf-EEG-Labor für Mäuse

Es gelang uns Mayumi Kimura aus Tokio an das Institut zu holen und mit ihrer Hilfe ein Schlaflabor für Mäuse zu etablieren. Dort haben wir das Schlafelektroenzephalogramm unserer CRH-überproduzierenden Mäuse getestet und fanden überraschendes: diese transgenen Mäuse zeigten Veränderungen ihrer Schlafstruktur, insbesondere einer erhöhten Aktivität desjenigen Schlafstadiums, das man paradoxen Schlaf nennt.

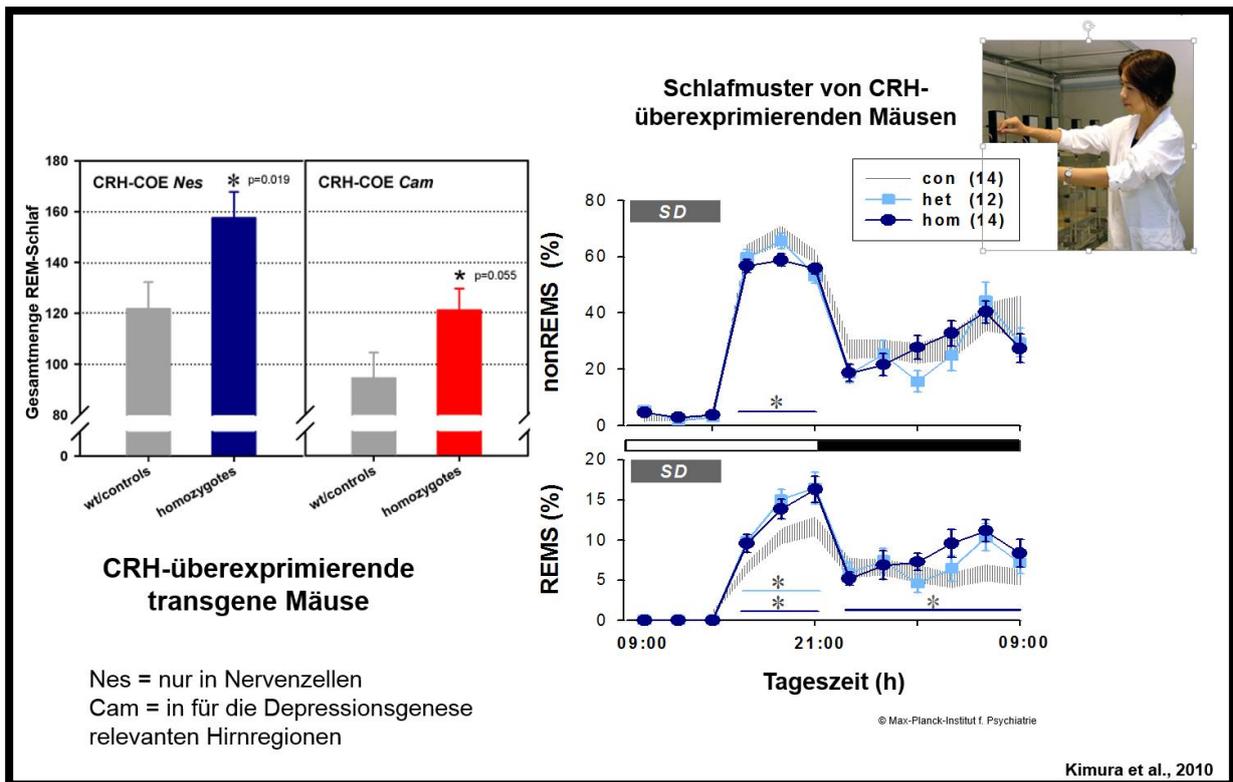


Abbildung 16 Mäuse, die im Gehirn CRH überproduzieren, haben nach Stress im Schlaf vermehrte REM-Aktivität

In diesem Schlafstadium beim Menschen, auch Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf genannt, finden sich schnelle Augenbewegungen, ein geringer Muskeltonus, ein charakteristisches Aktivationsmuster im Schlaf-EEG, sowie erhöhter Puls und Blutdruck. Wenn wir im Schlaf träumen, dann meist in diesem Stadium. Ob eine Maus träumt und wenn ja was, werden wir niemals herausfinden. Ebenso wird die Frage nach ihrer traurigen Stimmung, nach Schuldgefühlen, Halluzinationen oder Suizidgedanken für immer unbeantwortet bleiben. Aber den Schlaf können wir bei der Maus ebenso gut quantifizieren wie beim Menschen. Die Schlafforschung ist, aus meiner Sicht ein Glücksfall für translationale Forschung. Hier können Fragestellungen aus der Klinik auf direktem Wege an die Grundlagenforschung weitergegeben werden und umgekehrt. Die von Mayumi Kimura, an den beschriebenen transgenen Mäusen, beobachtete Erhöhung der Aktivierung des paradoxen Schlafs, findet sich analog auch bei vielen Patienten mit Depression. Bei ihnen tritt die erste REM-Phase früher auf als bei Gesunden und die Intensität, der für dieses Schlafstadium typischen Augenbewegungen, ist wesentlich höher.

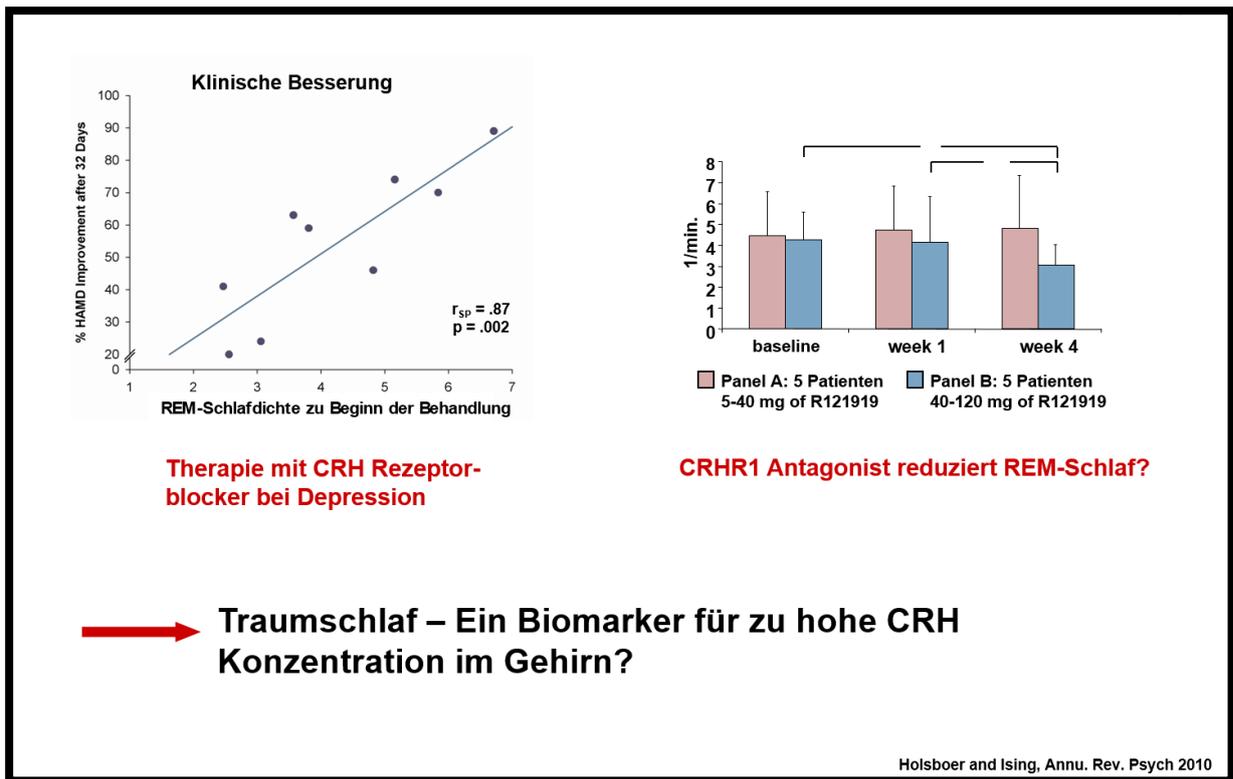


Abbildung 17 CRH-induzierter REM-Schlaf („Traumschlaf“) korreliert mit klinischer Besserung

Wir stellten uns nun die Frage, ob denn - so wie bei den transgenen Mäusen – auch diejenigen Patienten, bei denen diese erhöhte REM-Aktivierung auftritt, tatsächlich eine Überproduktion von CRH vorliegt. Wir hatten die weltweit erste Therapiestudie mit einem CRHR1-Antagonisten bei Patienten mit Depression durchgeführt und gute Therapieergebnisse erzielt. Allerdings war dies keine doppelblind kontrollierte Studie und dabei kommt es oft zu positiven Ergebnissen, die einer rigorosen Prüfung dann später nicht standhalten.

Wir hatten bei dieser klinischen Studie auch bei neun Patienten das Elektroenzephalogramm während des Schlafs gemessen und dabei eine erstaunliche Entdeckung gemacht:

Diejenigen Patienten, bei denen wir eine besonders gute klinische Wirkung des CRHR1-Antagonisten beobachten konnten, waren auch diejenigen bei denen die Aktivierung des REM-Schlafs besonders ausgeprägt war. Erhöhte, dem REM-Schlaf analoge Aktivierung bei der transgenen Maus die CRH überproduziert, korrelierte signifikant mit gutem klinischem Ansprechen auf einen CRH-Blocker bei Patient mit hoher REM-Aktivierung. Der Schluss, hohe REM-Aktivierung im Schlaf könnte ein Biomarker für erhöhte CRH-Produktion sein, liegt dann wirklich nahe. Auch hier ist Vorsicht gepaart mit Realitätssinn angebracht. Die Patientenzahl

ist zu klein und es kann sein, dass unter klinischen Routinebedingungen die Aussagekraft der Schlaf-EGG-Messung nicht ausreicht, um diesen Zusammenhang in der Praxis zu nutzen. Wir sind daher in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie dabei noch andere Laboruntersuchungen zu entwickeln, die uns helfen diejenigen Patienten zu identifizieren, die auf einen CRHR1-Antagonisten gut ansprechen werden. Vielleicht kann durch einige Gentests und Biomarker auch die Dauer bis zum Wirkungseintritt eines Standard-Antidepressivums verkürzt werden. Wichtig ist es zu sehen, wie falsch es ist, ein Medikament mit einem hochspezifischen Wirkmechanismus gegen ein Standardmedikament mit breitem Wirkspektrum zu prüfen, wenn man nicht weiß welcher Kausalmechanismus in der Prüfpopulation der Krankheit zugrunde liegt.

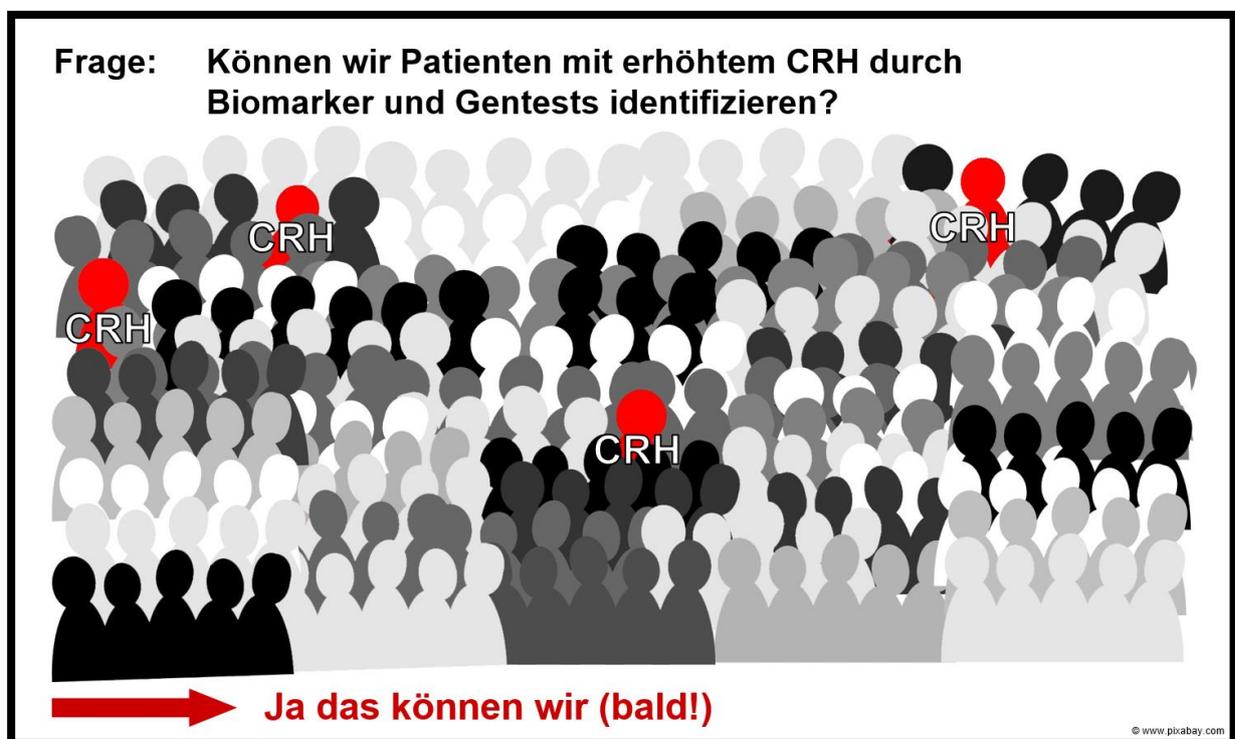


Abbildung 18 Je spezifischer man interveniert, desto mehr muss man von dem Patienten wissen.

Das Rheinisch-Westfälische Institut für Wirtschaftsforschung hat folgendes errechnet: Wenn bei denjenigen 10% depressiver Patienten die stationär behandelt werden, der Aufenthalt in der Klinik um 10% verkürzt werden könnte, würde das Kosten in Höhe von 300 Millionen Euro jährlich einsparen. Wie immer solche Zahlen entstehen, sicher ist eines: nicht nur die Patienten würden von solchen Gentests und Biomarkern profitieren, die ihnen den Zugang zu spezifischen „maßgeschneiderten“ Behandlungen eröffnen würde. Auch die pharmazeutische Industrie könnte, die für gescheitert erklärten Medikamente, mit Hilfe solcher

Laboruntersuchungen wieder den Markt zu führen. Die Versicherungsindustrie hätte den Vorteil, durch verbesserte therapeutische Ergebnisqualität, geringere Fallkosten aufwenden zu müssen. Am meisten werden die Patienten profitieren, weil Ihr Leid verkürzt würde und sie früher wieder einem normalen Leben nachgehen könnten. Wenn dies erreicht wird, ist das auch für die Wirtschaft gut, weil durch geringere Dauer von Arbeitsunfähigkeit die Produktivität weniger beeinträchtigt wird.

Die Industrie bewegt sich in kleinen Schritten bereits in diese Richtung. Sie hat schwere Rückschläge auf Versuche nach Blockbustern ertragen müssen. Vor allem wurden hochspezifisch wirkende Medikamente - wie den CRHR1-Blockern - aus der hervorragenden Medikamentenforschung auf der klinischen Entwicklungsstrecke so behandelt, als würden aus ihnen eines Tages Blockbuster. Das konnte nicht gut gehen.

Ja sie kann!

Verbreiteter Irrtum: Personalisierte Medizin ist teuer für Gesundheitssystem und ohne Gewinnchancen für die Industrie

Richtig ist: Entwicklung von „Blockbustern“ ist teuer mißlingt seit Jahrzehnten.
Personalisierte Medizin entwickelt Medikamente wesentlich (30%) billiger

 **Hoher Return of Investment!**

Abbildung 19 Kann sich die Gesellschaft die für das Individuum „maßgeschneiderte“ personalisierte Medizin leisten?

Ein weiteres Hemmnis für die Innovation in Richtung personalisierter Medizin für komplexe Erkrankungen, noch dazu solchen in denen über Jahrzehnte hinweg das „Blockbuster-Modell“ so gut funktioniert hatte, war die falsche Berechnung der Kosten für Forschung und Entwicklung. Für ein Medikament was wie ein „Breitband-Antidepressivum“ bei allen depressiv Erkrankten wirken soll, muss nach Angaben der Pharmaunternehmen mit Kosten in Höhe von 800 Millionen bis einer Milliarde Euro gerechnet werden. Wie diese Zahl eigentlich entstanden ist, ist völlig unklar. Eines aber bleibt festzuhalten. Nur 15% von dieser Summe

entfallen auf die Forschung. Der weitaus größere Kostenfaktor sind nämlich die klinischen Studien, die wegen der unterschiedlichen Kausalmechanismen, die ein potentieller „Blockbuster“ abdecken muss, sehr große Fallzahlen benötigen. Von der personalisierten Therapie erwarten wir aber, dass mit Hilfe von Gentests und Biomarkern der individuell zugrundeliegende Krankheitsmechanismus identifiziert und anschließend das hierfür „maßgeschneiderte“ Medikament angewandt wird. Hier braucht man keine großen Fallzahlen. Wenn das Konzept der zielgenauen Identifikation des im Einzelfall erforderlichen Medikaments nicht funktioniert, dann ist das Projekt gescheitert. Mit großen und extrem teuren Studien ist hier dann nichts mehr zu retten. Die klinischen Entwicklungskosten sind also viel geringer. Im positiven Fall ist der zeitliche Abstand zwischen Entdeckung und Marktzulassung viel kleiner, ebenso die Dauer zwischen Beginn der klinischen Entwicklung und der Entscheidung abzubrechen. Die Folge ist, dass geringere Kosten entstehen und Gewinne früher realisiert werden können.



Abbildung 20 Jules Angst – der Vordenker

Seit etwa 10 Jahren dominiert in der Bearbeitung des Themas „Personalisierte Medizin“ der Gedanke, man könnte im Einzelfall die Zuordnung des geeigneten Medikaments auf sequenzvarianten der Erbsubstanz, kurz der DNA beschränken. Den derzeitigen Protagonisten der personalisierten Medizin, im speziellen der Depressionstherapie, wozu ich mich auch

zähle, muss aber eine bittere Wahrheit gesagt werden: Schon vor genau 50 Jahren, veröffentlicht mein Mentor Jules Angst einen Artikel „Antidepressiva - Effekt und genetische Faktoren“ und wies auf die Bedeutung der genetischen Konstitution als wichtigen Faktor für die Ergebnisqualität von Depressionstherapien hin. Auch wenn einige der jüngeren Pharmakogenetiker enttäuscht sein mögen nicht die Ersten zu sein, die Bewunderung gebührt Jules Angst für seinen vorausschauenden Scharfsinn.

Es gibt bereits ermutigende Beispiele, wie man allein aus Genanalytik zu klinisch wichtigen Ergebnissen gelangen kann. Hierzu zeige ich Ihnen ein Beispiel aus der aktuellen Forschung des MPI für Psychiatrie, die in Kooperation mit dem Biotechunternehmen HMNC nun zur Marktreife weiterentwickelt wird.

Wenn ein Medikament oral verabreicht wird, hat es eine lange Reise vor sich. Es muss nicht nur die zerstörerische Wirkung der Enzyme von der Mundschleimhaut bis in den Darm überstehen, sondern auch den hohen Säuregehalt im Magen. Gelingt es dem Medikament aus dem Darm in die Blutbahn zu gelangen, ist die Passage der Leber ein besonderes gefährliches Hindernis. Dort sind Enzyme, vor allem die der Cytochrom P450 Familie, die viele Substanzen chemisch so verändern können, dass sie von der Niere in den Harn abgegeben und von der Blase ausgeschieden werden können. Ist dann noch immer genügend Wirkstoff vorhanden, kann er an seinem Einsatzort etwa dem Knochen, dem Herzen oder auch am Auge, seine heilenden Effekte entfalten. Medikamente die in unserem Hirn wirken sollen, steht das größte Hindernis aber noch bevor: Sie müssen die Blut-Hirn-Schranke überqueren und in das Gehirn eindringen. Das Gehirn, dieses weitaus komplexeste Organ unseres Körpers, ist von einigen winzigen Ausnahmen abgesehen, nicht in der Lage sich durch Bildung neuer Nervenzellen zu regenerieren. Schon aus diesem Grunde muss es von allen Substanzen geschützt werden, die ihm potenziell Schaden könnten. Das Gehirn wiegt nur 1,5 Kg, das sind nur 2% unseres Körpergewichts. Es verbraucht aber 20% der von uns durch Nahrungsmittel aufgenommenen Energie. Dazu ist ein feinverzweigtes System feiner Blutgefäße nötig, das zusammengeknüpft etwa immerhin eine Länge von 500 Kilometern besitzt. In den Wänden dieser feinen Blutgefäße sind „Wächtermoleküle“. Das sind große, aus mehreren tausend Aminosäuren zusammengesetzte Proteine, die für viele Moleküle auch für die meisten Antidepressiva, eine Tasche bilden, in der diese Medikamente gebunden werden. Durch diese Bindung verändern sie ihre Struktur und die „Fremdschranke“ wieder in das Blutgefäß zurück transportiert.

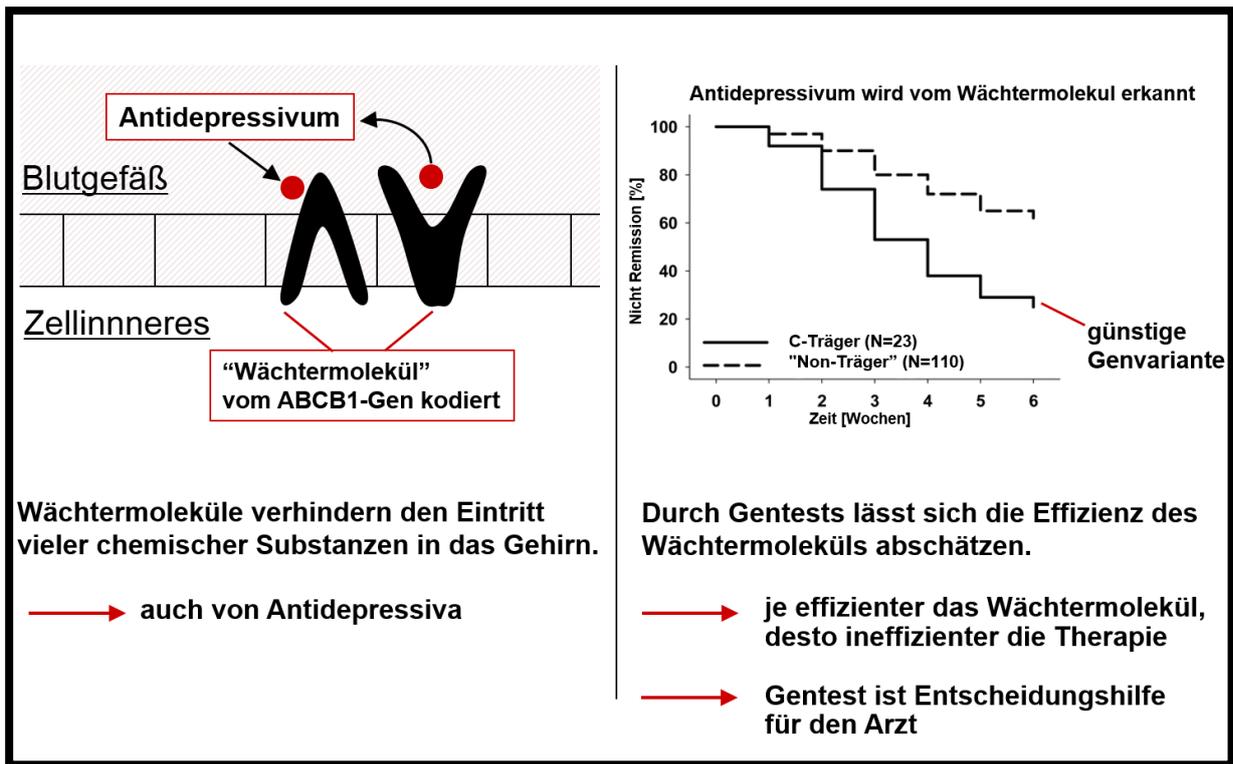


Abbildung 21 Genetisch festgelegte Effizienz der „Wächtermoleküle“ bestimmt die klinische Wirkung von Antidepressiva

Eine Forschergruppe um Manfred Uhr vom MPI für Psychiatrie hat herausgefunden wie die genetischen Varianten, in denen dasjenige Gen, das den Bauplan für das „Wächtermolekül“ enthält, den Therapieverlauf bestimmen können. Das „Wächtermolekül“ heißt in der Fachsprache P-Glykoprotein und dasjenige Gen, welches den Bauplan des P-Glykoproteins bestimmt, heißt ABCB1. Es gibt bei Menschen zahlreiche Varianten im ABCB1-Gen, die zu einem effizienteren Genotyp führen als andere. Trägt ein Patient dieses genetische Merkmal, ist das P-Glykoprotein besonders erfolgreich im Abwehren all der Medikamente, die an ihm binden können. Diese Patienten sprechen auf all diejenigen Antidepressiva, die in der Bindungstasche des P-Glykoproteins festgehalten werden, weniger gut an. Ist die genetische Konstitution mit einer sehr schwachen Variante des P-Glykoproteins verbunden, kann der Wirkstoff leichter in das Gehirn eindringen und der Patient spricht auf das Medikament rascher an. Wir haben also nun zum ersten Mal in der Pharmakotherapie der Depression eine Entscheidungshilfe für den behandelten Arzt. Bei einem ungünstigen Genotyp, also einem hocheffizienten „Wächtermolekül“ muss der Arzt höher dosieren, um die Bindungsstelle am P-Glykoprotein für Antidepressiva zu sättigen oder er wechselt auf eines der wenigen Substanzen, die vom „Wächtermolekül“ unerkant bleiben. Es wäre naiv diesen Erfolg der

Pharmakogenetik insofern zu verallgemeinern, dass die Erwartung entsteht, man könnte Individualität des Einzelnen, allein durch DNA-Sequenzvarianten erklären. Ich zitiere noch einmal Jules Angst, wohlgermerkt aus dem Jahre 1964: „Der Kliniker hat auf der Suche nach genetischen Faktoren der Pharmaka-Wirkung nach Möglichkeit andere Variablen zu berücksichtigen, die den Behandlungseffekt modifizieren können.“ Dabei spielt Jules Angst auf die Gen-Umwelt-Interaktion an, die jegliche Extrapolation von Tiermodellen auf die klinische Situation des Menschen so sehr erschweren.

„What is true for *E. coli* is also true for elephant“ ... and human,

Jacques Monod (1975)



So einfach ist es (leider) nicht

© Wikimedia Commons

Abbildung 22 Das DNA – Protein Dogma

Das klassische Dogma, das im Jahre 1975 Jacques Monod formuliert hat, erweckt die Hoffnung, man könne Schlussfolgerungen über Genfunktion unabhängig von der Spezies ziehen. Leider ist es aber nicht so einfach! Die Übereinstimmung von 98,5% der Gene des Menschen mit denen des Schimpansen, mag man noch hinnehmen. Dass die Seeanemone, ein ungleich weniger komplexes Lebewesen von der Größe einer Fingerkuppe, fast so viele Gene hat wie der Schimpanse und der Mensch, irritiert. (Abbildung 21 diktiert)



Abbildung 23 Unterschiedliche Erbsubstanzen

Von der Erbsubstanz wird aber alles Mögliche abgeschrieben und wir verstehen nicht, was wichtig ist und was nicht.

Die Genomgröße hängt nicht mit der Komplexität eines Organismus zusammen



Quastenflosser



Lungenfisch

Anzahl der Basenpaare

3 Milliarden BP

100 Milliarden BP

Abbildung 24 Die Genomgröße hängt nicht mit der Komplexität eines Organismus zusammen

Was Fische betrifft bin ich ein vollkommener Laie, aber wenn ich mir so den Quastenflosser, dieses legendäre Urtier anschau und erfahre er hätte genauso viele Nukleinbasenpaare wie der Mensch, dann nehme ich das zur Kenntnis und denke mir, die Artenvielfalt geschweige das Erscheinungsbild eines Individuums kann ja wohl kaum allein von der Erbsubstanz determiniert sein. Sehr erstaunt hat mich dann aber als ich herausfand, der Lungenfisch hätte nicht auch 3 Milliarden sondern 100 Milliarden Basenpaare. Ich finde sein äußerer Phänotyp lässt nicht darauf schließen, dass er über dreißig Mal mehr Gene benötigt als der Quastenflosser.

Der Landkärtchenfalter – ein Paradebeispiel für den Einfluß der Umgebung auf den Phänotyp

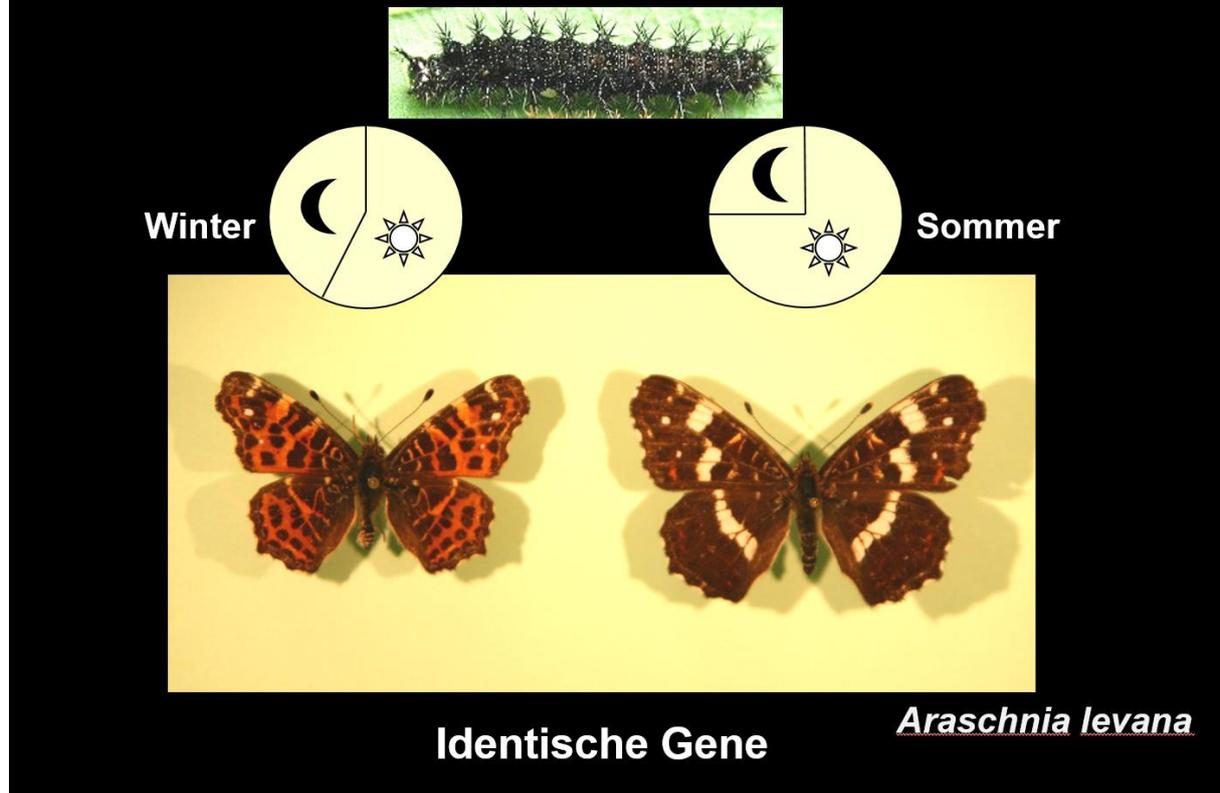


Abbildung 25 Der Landkärtchenfalter – ein Paradebeispiel für den Einfluß der Umgebung auf den Phänotyp.

Wie sehr äußere Einflüsse das Erscheinungsbild (Phänotypus) eines Lebewesens bestimmen, zeigt uns der Landkärtchenfalter, der im Winter vollkommen anders aussieht als im Sommer. Dies ist allein auf die von der Jahreszeit abhängige Lichteinwirkung zurückzuführen, der Genotyp hat sich natürlich nicht geändert. Das klassische Dogma von der DNA, zur Boten-RNA zum Protein, ist wohl in dieser Einfachheit überholt.

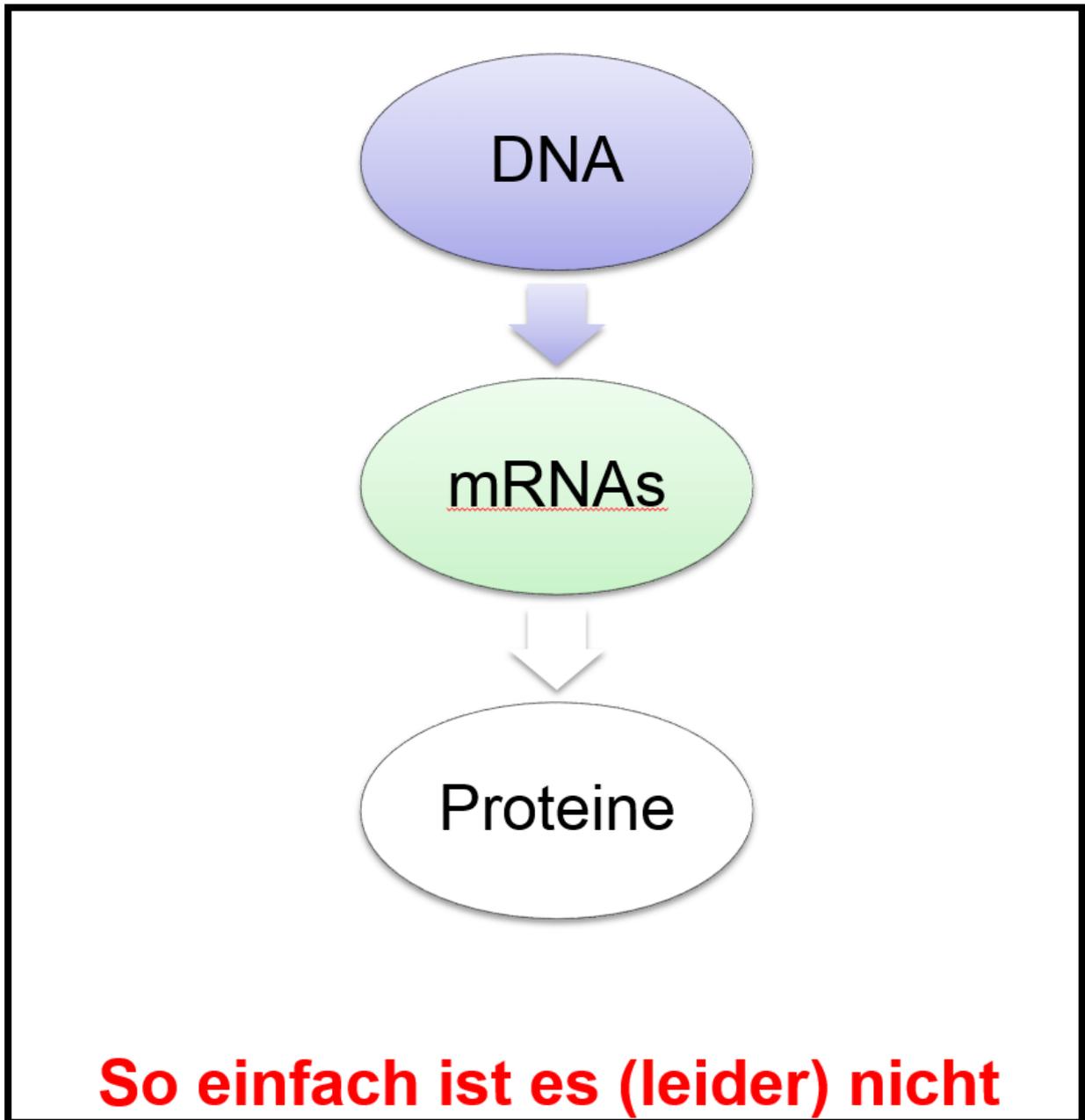
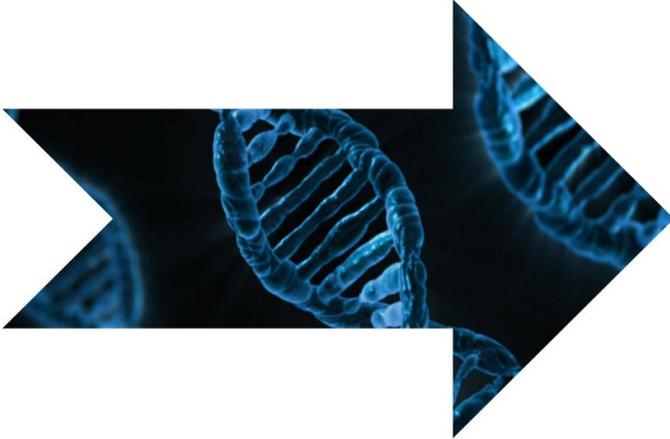


Abbildung 26 Das DNA – Protein Dogma

In Wirklichkeit ist schwer fassbar, was genau ein Gen und seine Regulatoren ausmacht.



- **Proteinkodierende Sequenzen haben keinen klaren Anfangspunkt**
- **Viele Informationen werden durch RNA-Moleküle weitergeleitet**
- **Das menschliche Genom produziert ein Kontinuum von Transkripten und Zellen**

Abbildung 27 *Das schwer fassbare Gen*

Die intergenischen Basensequenzen enthalten viele Informationen, deren Relevanz zum großen Teil noch im Dunkeln liegt. Diejenigen Sequenzen der Erbsubstanz, die den Aufbau von Proteinen aus Aminosäuren bestimmen, haben keinen klaren Anfangspunkt. Das menschliche Genom mit seinen 3 Milliarden Basenpaaren - das sind übrigens 50 Mal weniger als bei der Japanischen Einbeere - produziert eine Fülle von Transskripten, die nicht den Proteinaufbau vorgeben, sondern auf vielfältige Art die Aktivierbarkeit von Genen steuern:

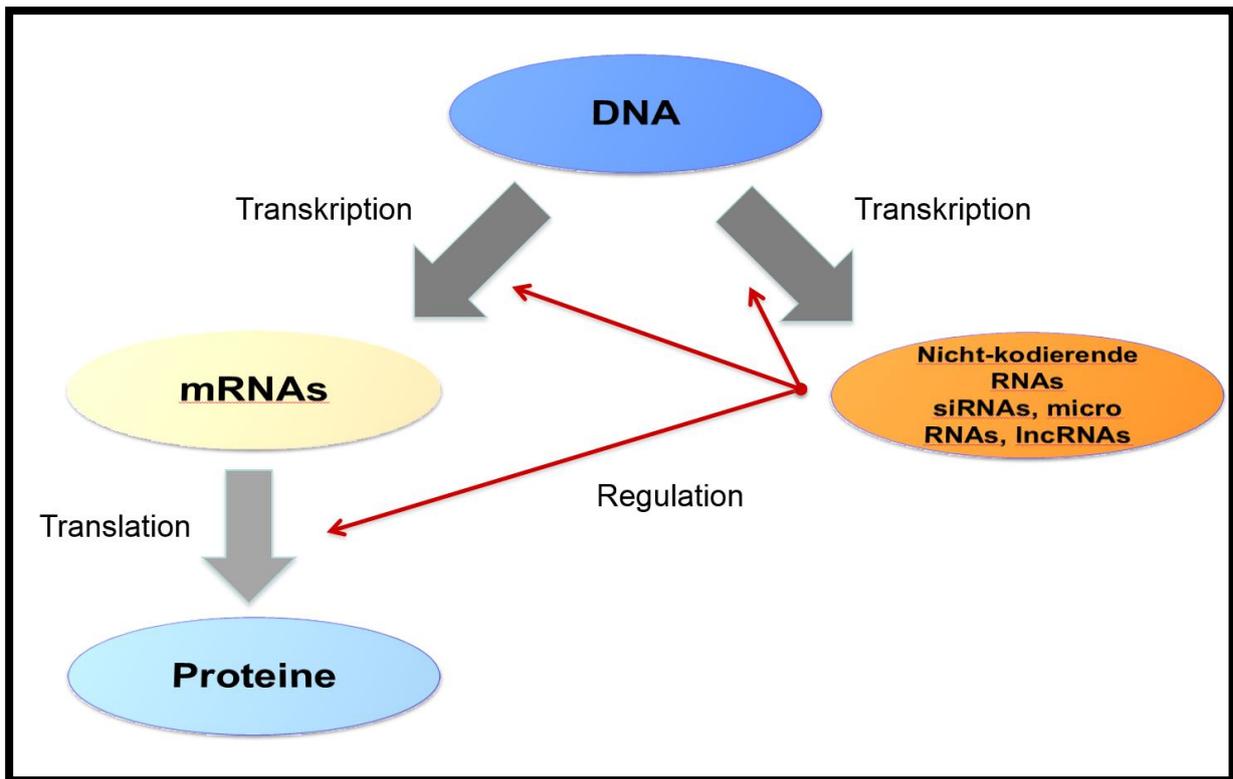


Abbildung 28 Modifizierte DNA – Protein Dogma

Im Mittelpunkt des Interesses stehen heute Interferenz-RNA Moleküle, die in der Krebstherapie sogar als Medikamente entwickelt werden: MicroRNA und lange nichtkodierende RNA-Moleküle, die vielfältige Effekte auf die Genexpression ausüben und derzeit vor allem in der Onkologie als Zielstrukturen für medikamentöse Intervention diskutiert werden. Es braucht wenig Phantasie vorherzusagen, dass noch viel andere, aus der Transkription hervorgehenden Moleküle erwartet werden können, deren Bedeutung wir erst noch verstehen lernen müssen.

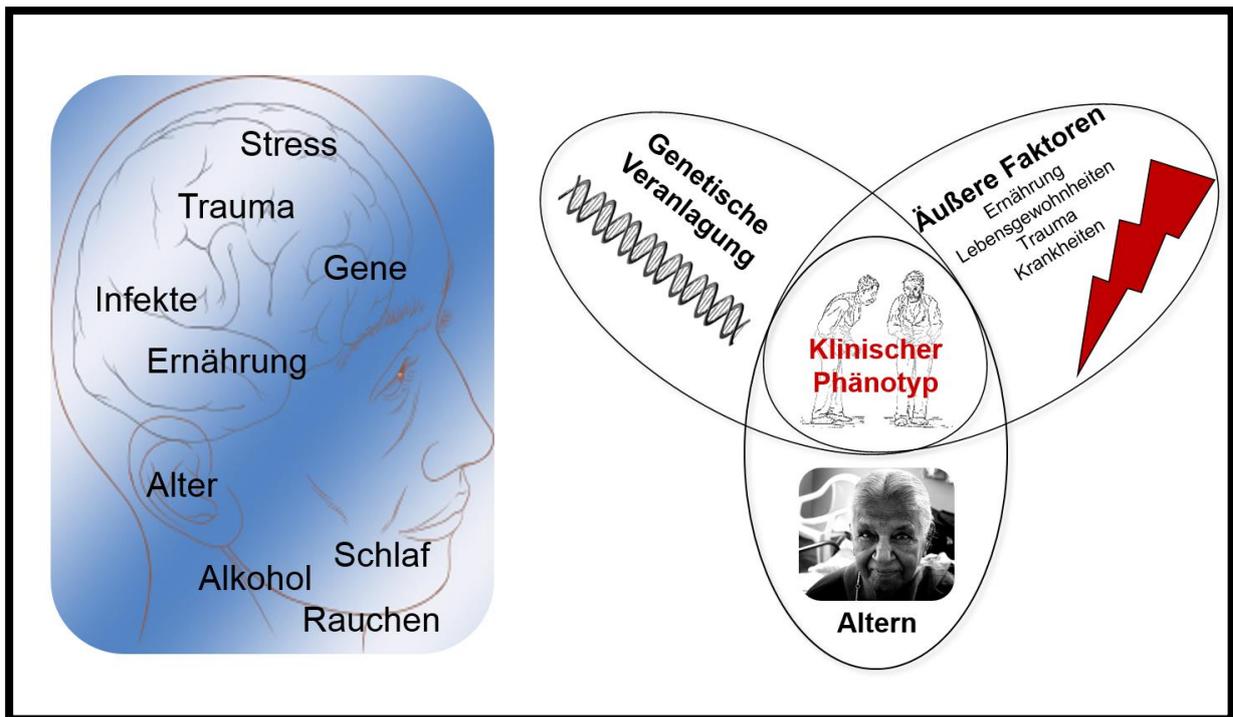


Abbildung 29 Unser Gehirn reagiert empfindlich auf äußere Einflüsse, die lebenslang erhalten bleiben können

Kein Mensch ist wie der andere und jeder einzelne ist zu jedem Zeitpunkt im Wandel. Auch der einzelne Mensch ist zu keinem Zeitpunkt der gleiche der er war und sein wird: „Panta rhei“, „Alles fließt“, wie Heraklith zugesprochen wird. Wir müssen Anerkennen, dass diese Feststellung heute noch so stimmt wie vor 2000 Jahren. Auch Sie, verehrte Damen und Herren, sind nach dem Vortrag geringfügig anders als zu Beginn, denn - so hoffe ich ganz unbescheiden – einiges was ich Ihnen vortragen durfte hat in Ihrem Gehirn Platz gefunden und sie gegenüber dem Zustand von heute Vormittag vor dem Vortrag, verändert.

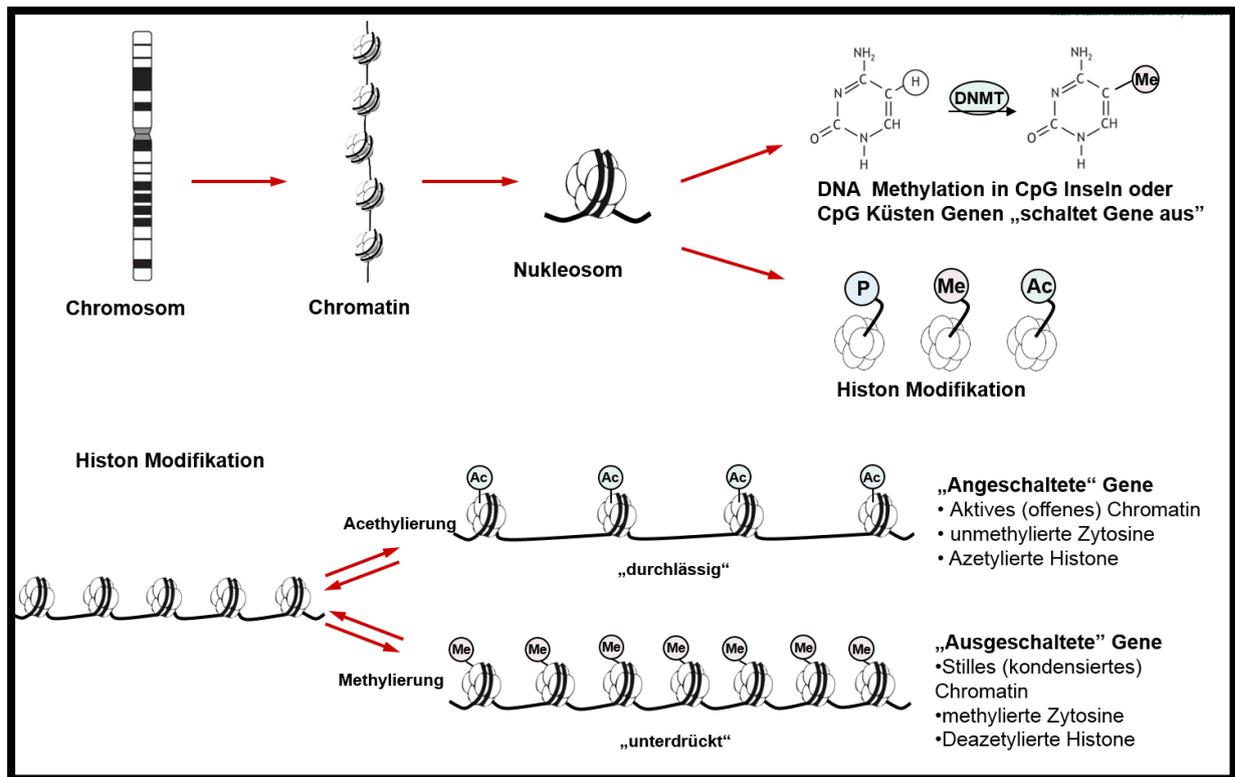


Abbildung 30 Modifikationen in Histon Proteinen und DNA legen die Genaktivität fest

Heute sind wir allerdings in der großartigen Situation, die Effekte gravierender äußerer Einflüsse auf biochemischer Grundlage charakterisieren zu können. Als Epigenetik wird derjenige Wissenschaftszweig der Genomforschung bezeichnet, der sich damit befasst, wie durch chemische Modifikation die Erbsubstanz in Zellen und die Aktivierbarkeit von Genen verändert wird. Sie müssen sich vorstellen, dass unsere DNA, würden wir sie auseinander ziehen, etwa zwei Meter lang wäre. In der Zelle ist sie um Proteine gewickelt, die in der Fachsprache Histone heißen und deren Größe nicht mehr als fünf Mikron ausmacht. Gelangt ein Signal an eine „Andockstelle“, einen Rezeptor in der Zellmembran oder im Zellinneren, werden Signalketten angestoßen, an deren Ende die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren steht. Diese binden an die DNA und bestimmen die Aktivität, mit der einzelne Gene abgeschrieben werden. Damit Transkriptionsfaktoren auf der DNA binden können, muss Platz sein. Wenn nun etwa nach einem Trauma das chemische Gleichgewicht in einer Zelle gestört wird, kann es zur Bindung oder Entfernung verschiedener kleiner Atomanordnungen, sogenannter Substituenten kommen, die den Zugang von Transkriptionsfaktoren begünstigen oder erschweren. Entsprechend werden Gene an- oder abgeschaltet.

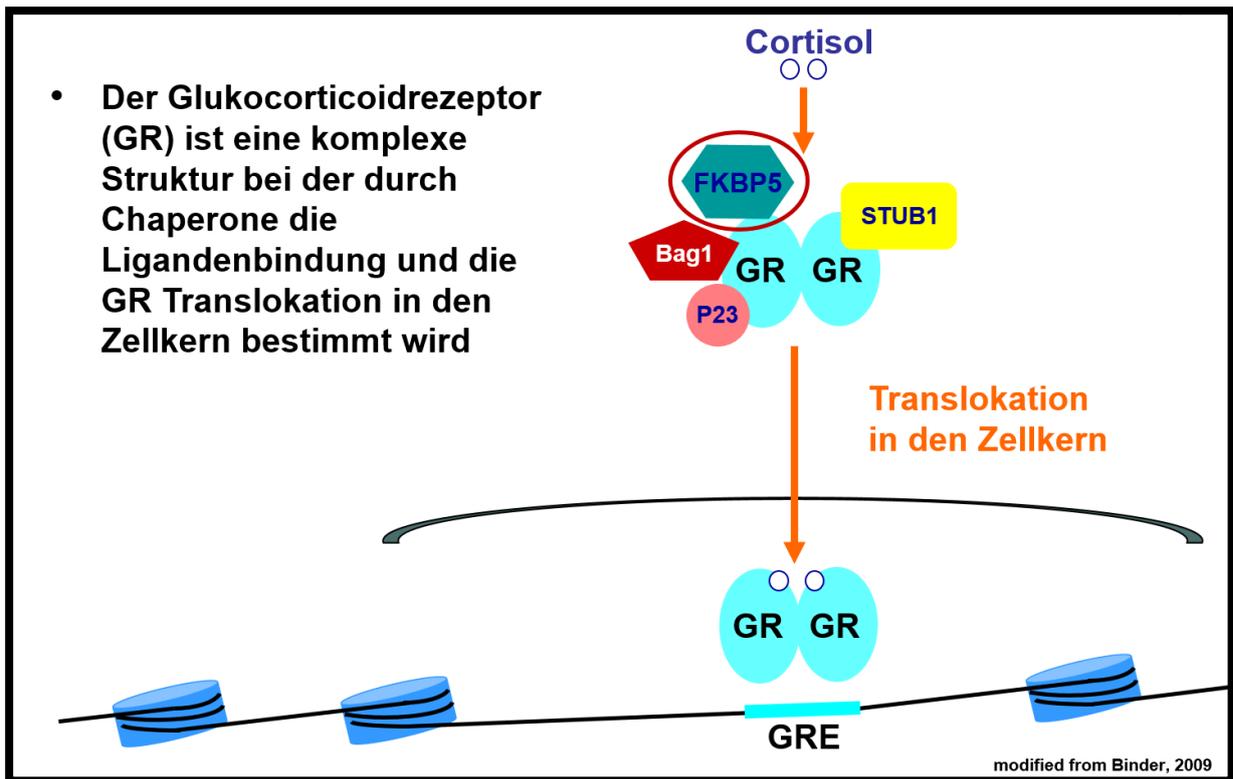


Abbildung 31 Die Funktion des Glukocorticoidrezeptor-Komplexes wird durch Chaperone und Co-Chaperone bestimmt.

Welche klinischen Konsequenzen solch ein Mechanismus haben kann, beschreibe ich Ihnen nun an einem Beispiel, das sich aus der erwähnten Corticosteroid Rezeptor-Hypothese der Depression ableitet. Der Glukokortikoid-Rezeptor, der im Zellinneren nach seiner Aktivierung durch das Stresshormon Cortisol viele Gene reguliert, wird in seiner Funktion durch eine Reihe von Proteinmolekülen beeinflusst. Die wichtigsten nennt man Chaperone (französisch „Anstandsdame“). Diese Proteine bestimmen die Faltung des Rezeptors und damit seine Affinität, das ist ein Maß für die Stärke der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen dem Ligand Cortisol und seinem Rezeptor. Theo Rein vom Max-Planck-Institut und ich, haben glücklicherweise durch Beobachtungen und einige richtige Schlussfolgerungen, heute würde man sagen Serendipität, unser Augenmerk auf das Chaperon FKBP5 gelenkt und gefunden, dass dieses beim Menschen in verschiedenen Varianten vorkommen kann. Das hat im Einzelfall erhebliche Konsequenzen. Sie erinnern sich, dass ich Ihnen geschildert habe, wie die gestörte negative Rückkopplung zwischen dem durch Stress erhöhtem Cortisol und dem Neuropeptid CRH, ein wahrscheinlich die Depression verursachender Mechanismus bei vielen Patienten sein kann. FKBP5 spielt bei dieser negativen Feedback-Kontrolle von CRH eine

wichtige Rolle und seine Wirkung wird erheblich von der jeweiligen genetischen Variante, die wir ererbt haben bestimmt.

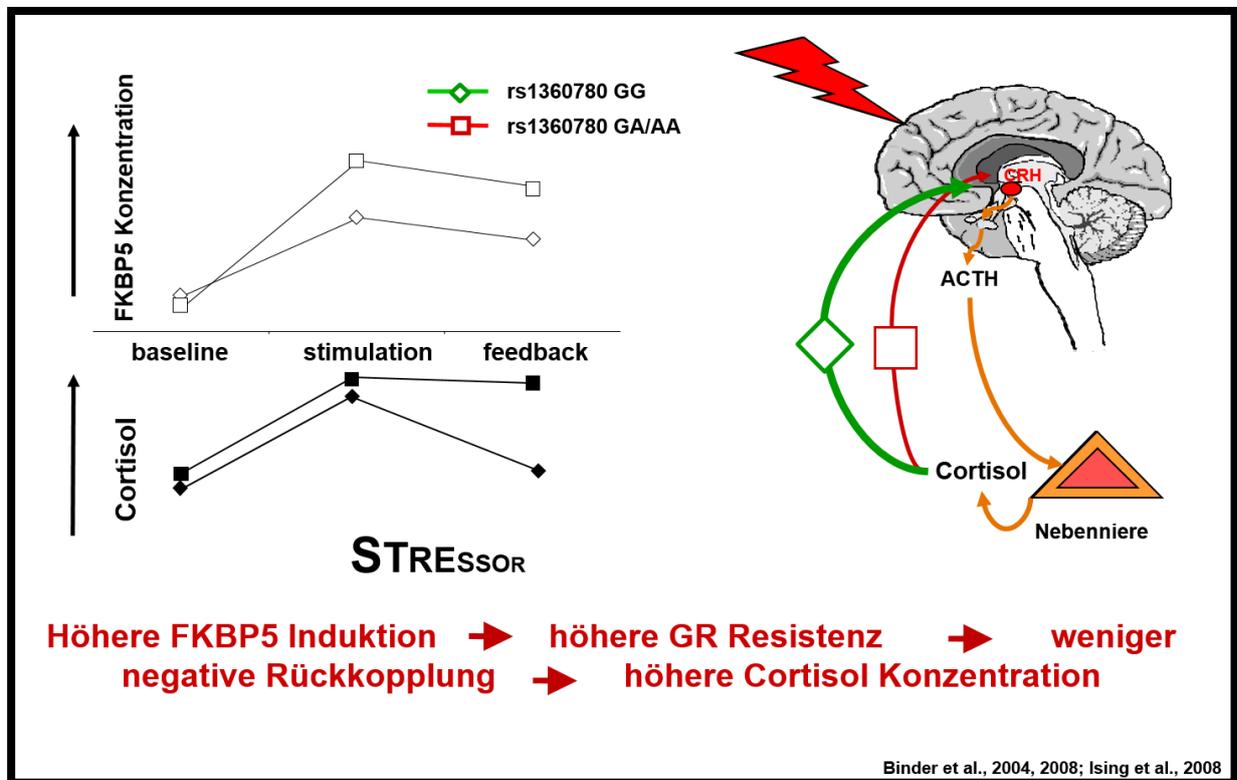


Abbildung 32 Aktivität der HPA-Achse wird durch negative Rückkopplung vom FKBP5 Genotyp beeinflusst

Marcus Ising vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie hat bei gesunden Probanden eine kontrollierte psychosoziale Stresssituation experimentell hervorgerufen, den sogenannten Trier Social Stress Test, und eine interessante Entdeckung gemacht: durch den psychosozialen Stressor wird Cortisol bei allen Probanden erhöht. Die Rückführung auf den Ausgangswert ist aber bei einem bestimmten FKBP 5 Genotyp erheblich verzögert.

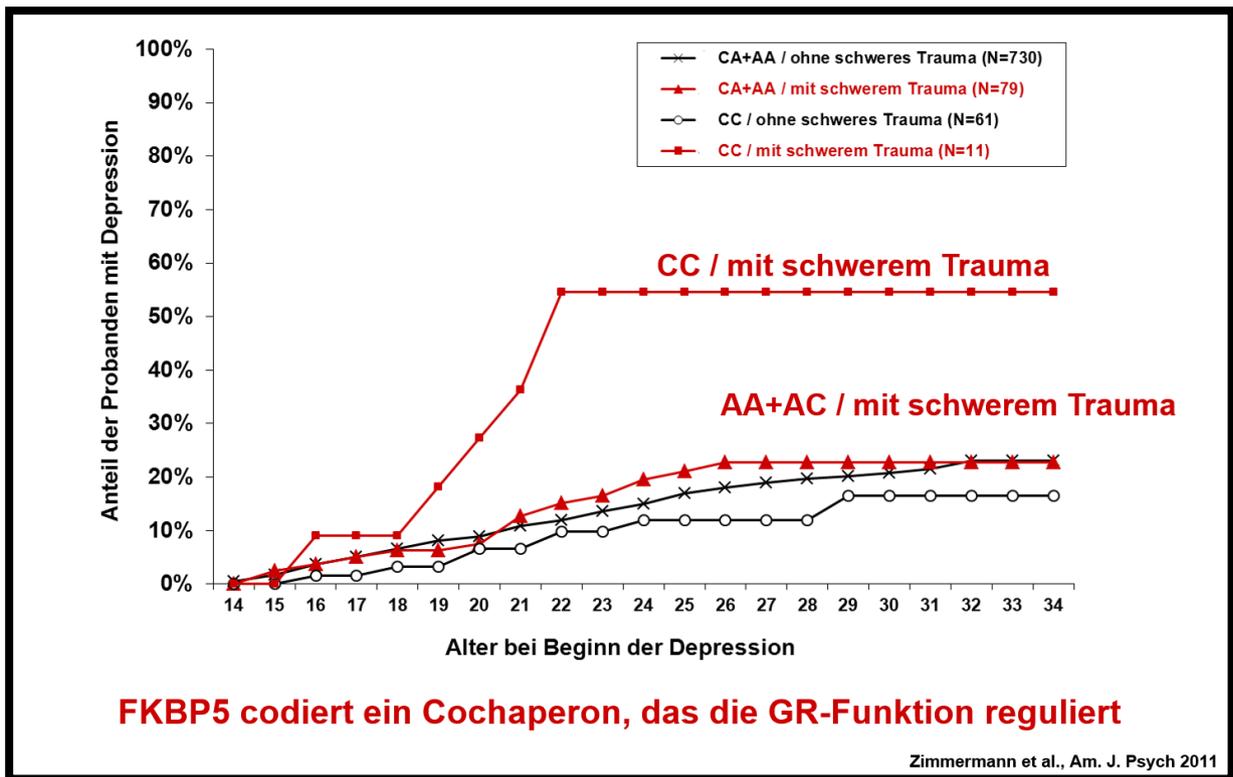


Abbildung 33 Beginn der Depression wird durch den FKBP5-Genotyp und frühkindliches Trauma bestimmt.

Die Bedeutung des FKBP5-Genotyps konnte die gleiche Forschergruppe noch in einer anderen Studie zeigen. Im Rahmen einer epidemiologischen Verlaufsstudie wurde der Zusammenhang zwischen Traumaerfahrung und Genotyp erforscht. Es ist bekannt, wie sehr frühkindliche Traumatisierung das Risiko, später an Depression zu erkranken erhöht. Tatsächlich hatten über die Hälfte derjenigen Patienten, die als Kinder traumatisiert wurden bereits zwischen 20 und 21 eine Depression. Dies aber nur, wenn ein bestimmter FKBP5-Genotyp vorlag. Der gleiche Genotyp hatte dagegen keinen Einfluss auf den Erkrankungsbeginn oder die Lebenszeitprävalenz, wenn keine frühkindliche Traumatisierung festgestellt werden konnte.

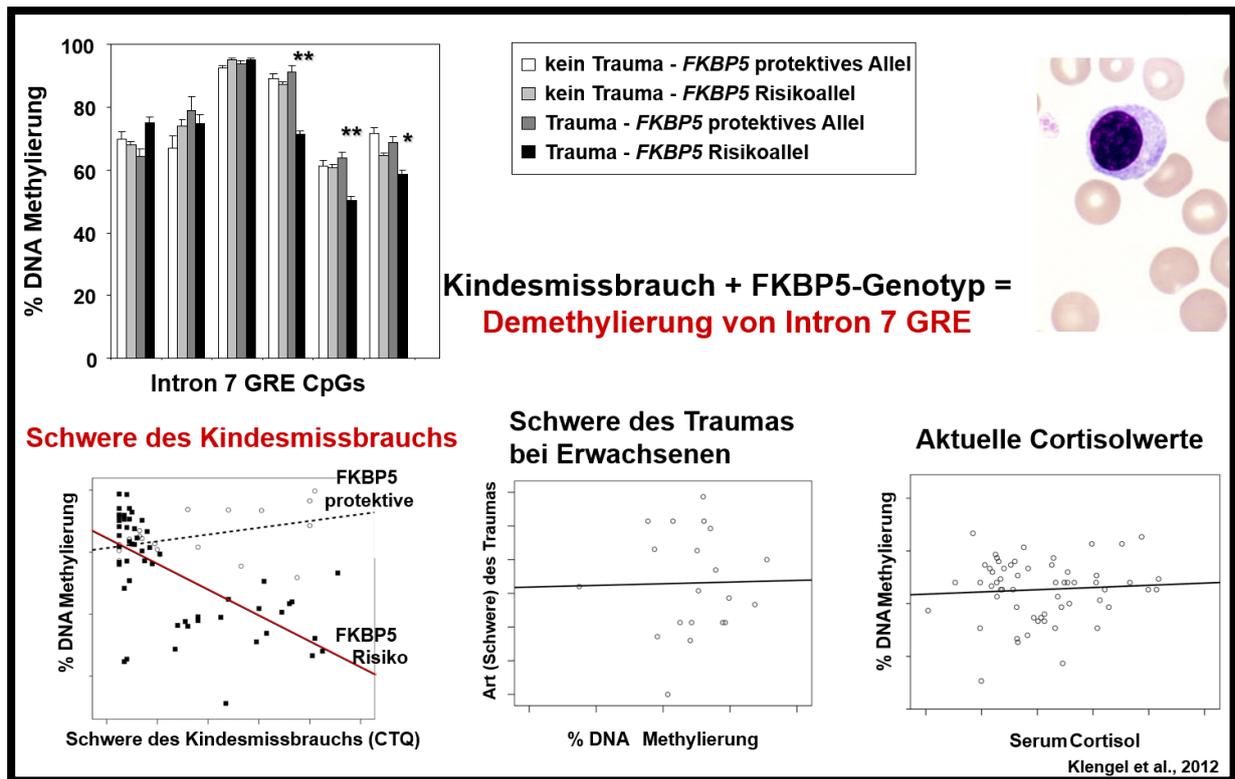


Abbildung 34 Der FKBP5 Risikogenotyp und Kindesmissbrauch = Demethylierung von Intron 7 des GRE im FKBP5 Gen.

Meine frühere Mitarbeiterin Elisabeth Binder, die nunmehr Direktorin des MPI für Psychiatrie ist, hat in einer damit verwandten Studie, gemeinsam mit Kollegen der Emory University in Atlanta, die zugrundeliegenden molekularen Zusammenhänge genauer untersucht. Sie hat gefunden, dass ein bestimmter Risikogenotyp vorliegen muss, damit durch ein frühkindliches Trauma eine epigenetische Modifikation stattfinden kann. In dieser Studie war es die Demethylierung, d.h. die Entfernung von an der DNA gebundenen Methylgruppen einer speziellen Sequenz des Glukokortikoid-Rezeptors. Die Folge dieser winzigen Veränderung ist das erhöhte Risiko als Erwachsener eine Depression, eine manisch-depressive Krankheit, eine post-traumatische Belastungsstörung, zu bekommen oder suizidal zu werden. Was bewirkt nun diese epigenetische Modifikation? Die Forscher am MPI fanden tatsächlich heraus, wie die traumabedingte Entfernung von Methylgruppen vom Glukokortikoid-Rezeptor nur bei denjenigen die das Risikogen trugen, zu einer erhöhten Biosynthese von FKBP5 führte. Die Entfernung der Methylgruppen an derjenigen Sequenz des FKBP5-Gens an welcher der durch Cortisol aktivierte Glukokortikoid Rezeptor bindet, hat wichtige Konsequenzen für die Aktivität dieses Gens. Wie zuvor erklärt, können durch Demethylierung Gene angeschaltet, durch Methylierung ausgeschaltet werden.

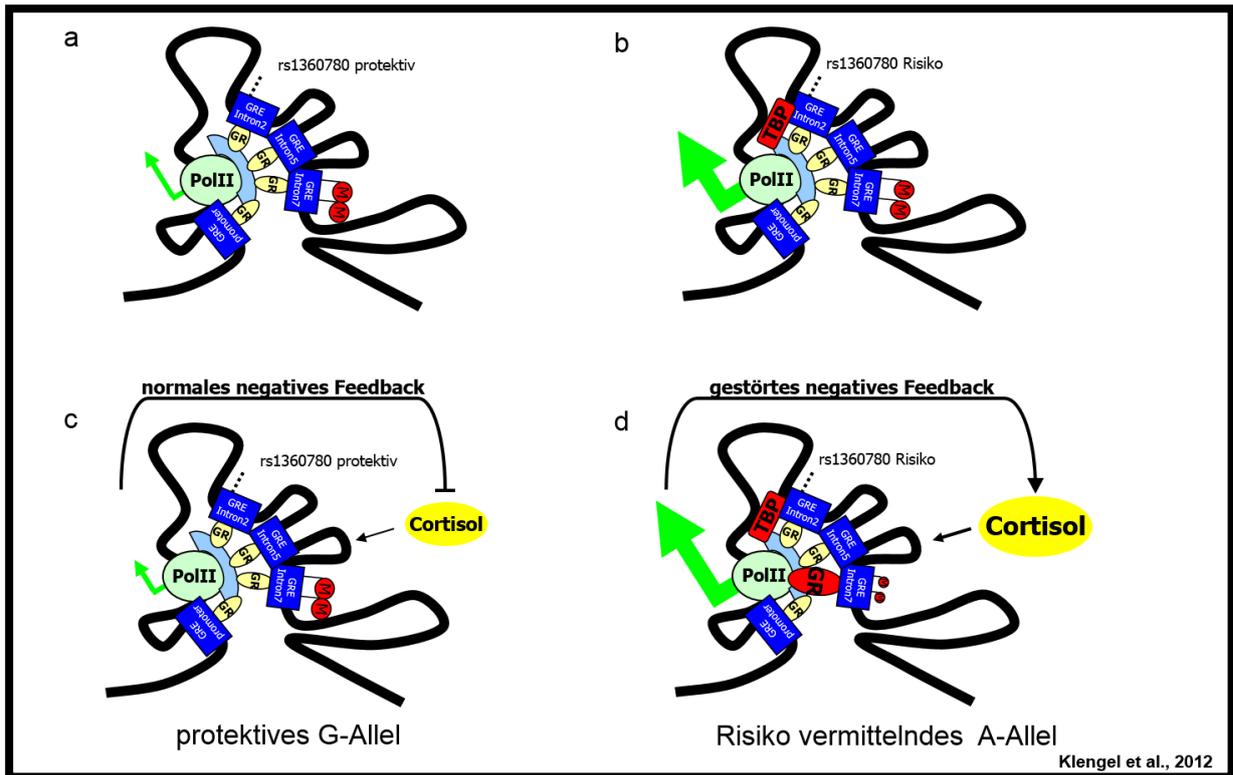


Abbildung 35 Fernwirkung des „Glucocorticoid Response Elements“ (GRE) im FKBP5 Gen und epigenetischer Mechanismus der Trauma induzierten Demethylierung.

Das ist auch hier so: die traumabedingte Entfernung von Methylgruppen führt zur Erhöhung der FKBP5 Gen-Aktivität. Dies inhibiert wiederum die Wirkung des Glukokortikoid-Rezeptors und damit auch die Unterdrückung derjenigen Neuropeptide im Gehirn, denen eine kausale Rolle bei der Depressionsentstehung zugeschrieben wird, zum Beispiel dem CRH oder auch dem Vasopressin.

Sicher sind hier noch etliche Experimente nötig, um diese Hypothese zu erhärten. Eines ist aber sicher. Diejenigen Risikogenträger, die traumatisiert wurden produzieren zu viel FKBP5 und stören hierdurch die Glukokortikoid-Rezeptor-Funktion, so wie dies zuvor in der Corticosteroid Rezeptor-Hypothese postuliert wurde.

Was ich Ihnen hier berichten darf ist das Ergebnis jahrzehntelanger Forschung vieler Wissenschaftler. Für den Steuerzahler, der all das finanziert hat, stellt sich hier aber die berechnigte Frage: Wie kann ich denn diese Erkenntnisse therapeutisch umsetzen. Was nutzt mir all das mit meiner finanziellen Unterstützung geschaffene Wissen, wenn ich krank werde?

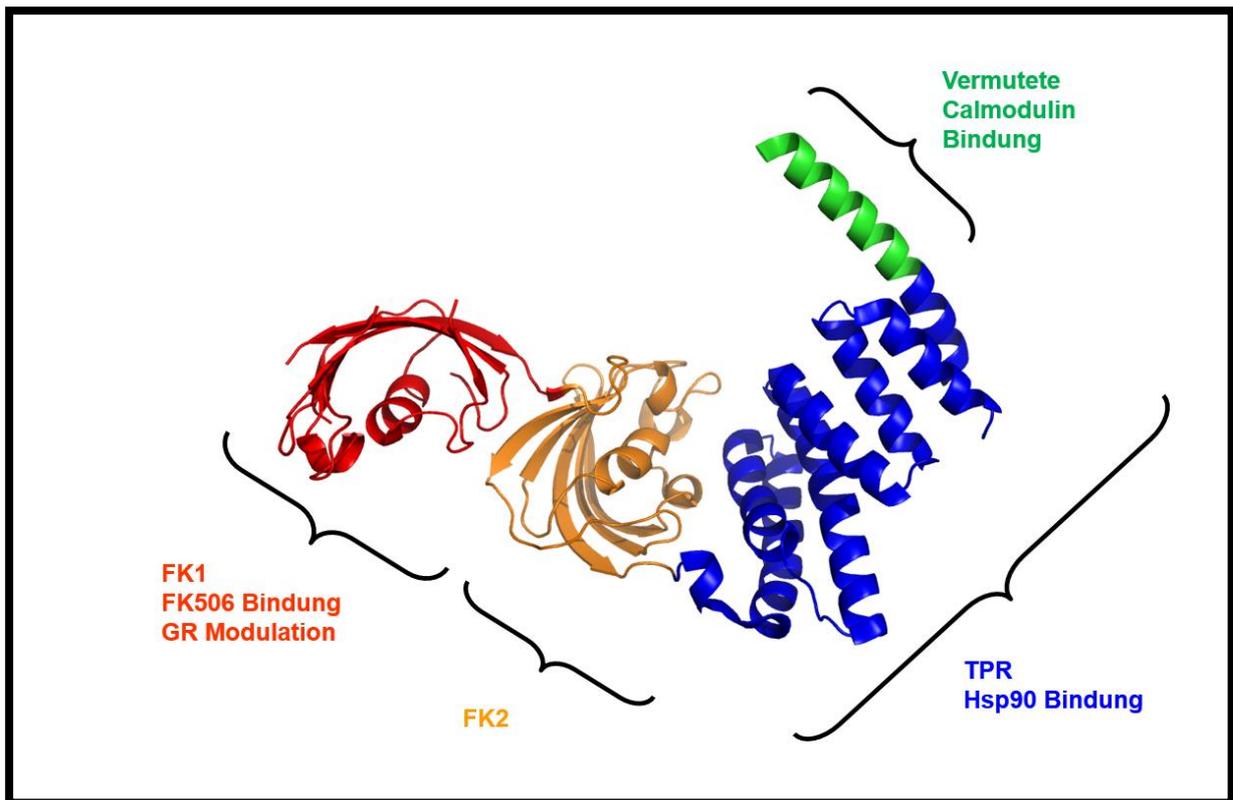


Abbildung 36 Die Perspektive von FKBP51 als Zielstruktur für Medikamente.

Werfen wir zunächst einen Blick auf das FKPB5 Molekül und die Möglichkeit hier die Funktion des, in den genannten Fällen, im Übermaß produzierten FKPB5 zu unterdrücken. Wie die Darstellung zeigt, besitzt die FK1-Domäne des FKPB5 Moleküls Bindungsstellen für Medikamente wie zum Beispiel das immunsuppressive Rapamycin und Tacrolimus. Damit ist sie grundsätzlich für pharmakologische Interventionen zugänglich.

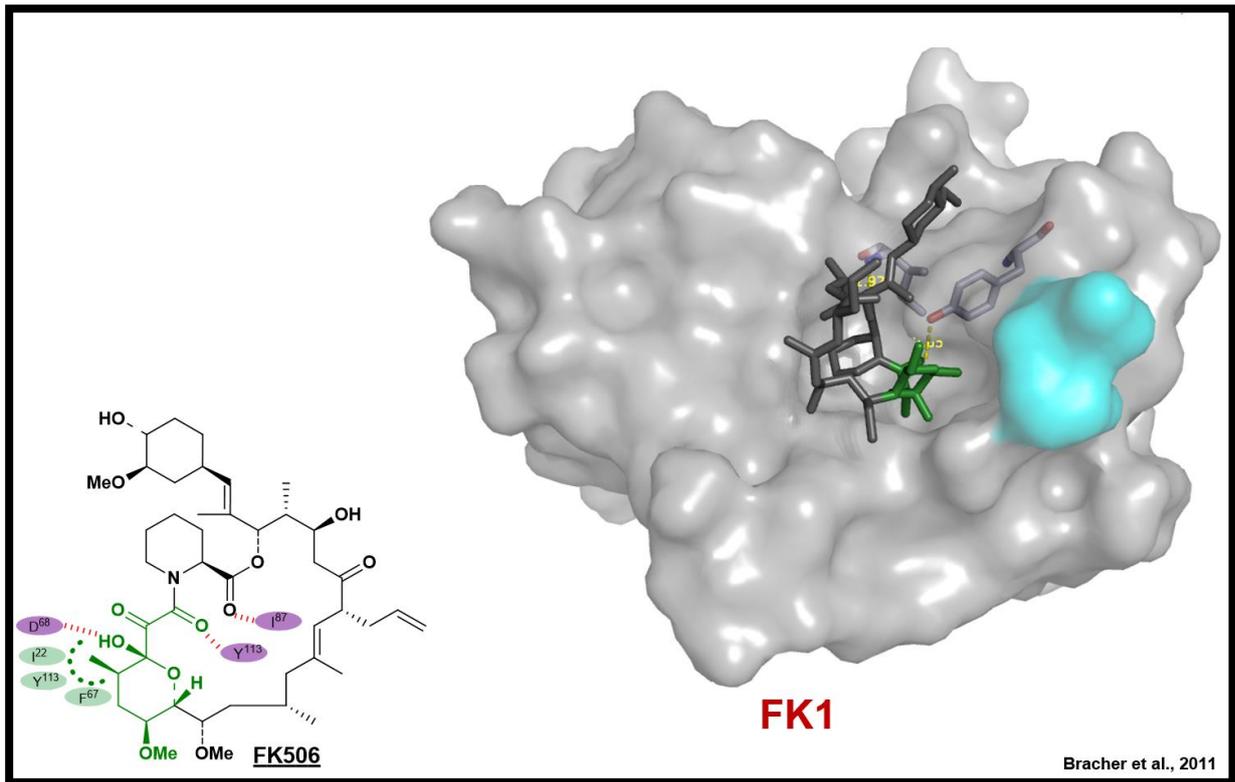


Abbildung 37 Ko-Kristallstruktur von FK506 mit der FK1-Domäne von FKBP5

In Zusammenarbeit mit dem MPI für Biochemie wurde die Kristallstruktur der FK1-Domäne, an die Rapamycin gebunden war, bestimmt. Hierdurch konnten wir feststellen, welche Strukturanteile des Pharmakons in der Bindungstasche elektrostatisch gebunden werden. Es ist gut zu erkennen, dass sich nur der obere Teil des FK506 Moleküls in die Bindungstasche der FK1-Domäne einfügt. Hierauf basierend, ist es einem Post-Doktoranden aus Indien in der Forschergruppe von Felix Hausch am MPI für Psychiatrie gelungen, eine Leitstruktur eines Medikamentenkandidaten zu entwickeln. Derzeit prüft das Pharmaunternehmen Böhlinger Ingelheim, ob sich hier ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm als lohend erweist.

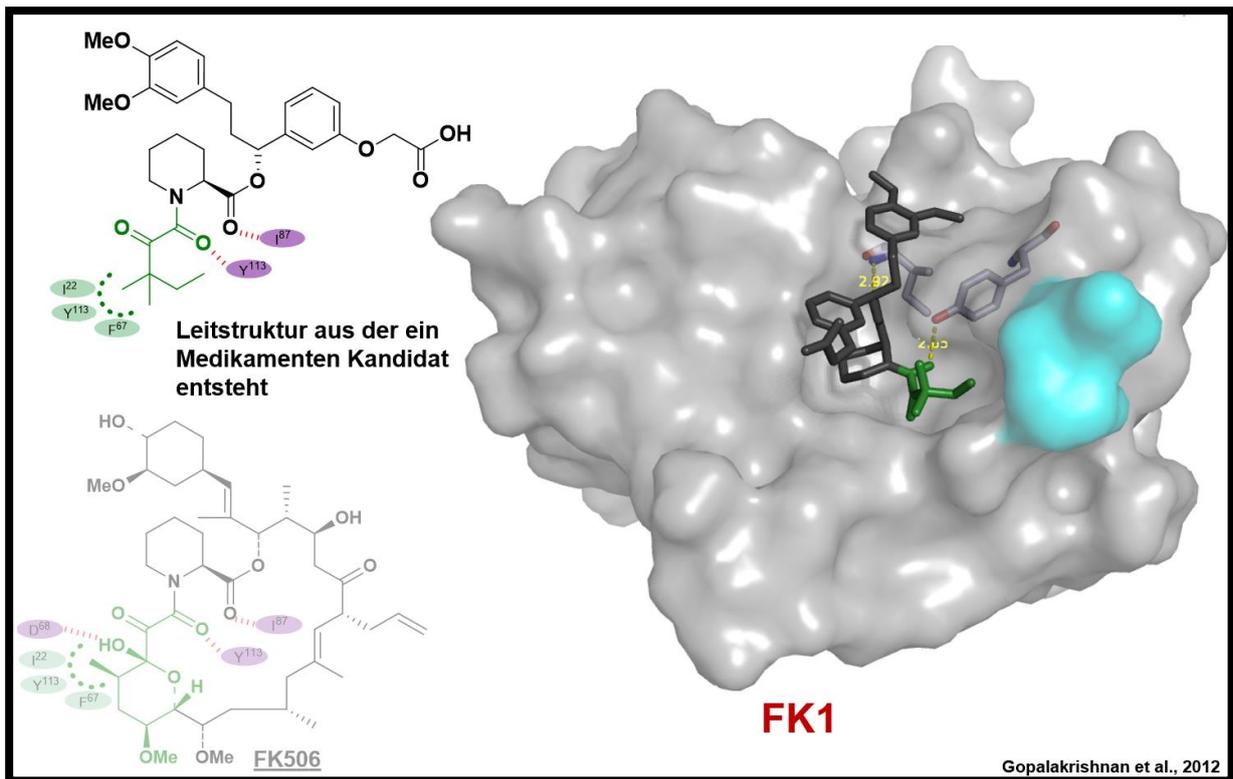
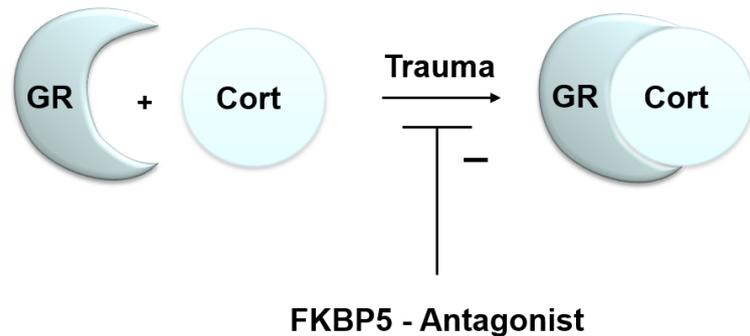


Abbildung 38 Ko-Kristallstruktur eines neu synthetisierten Liganden mit der FK1-Domäne von FKBP5

Nur ein kleiner Teil, etwa fünf bis sieben Prozent der Menschen, die im Erwachsenenalter traumatisiert werden, müssen damit rechnen, eine posttraumatische Belastungsstörung zu erleiden. Dies geschieht bei vielen, wenn auch nicht bei allen Patienten wegen der beschriebenen traumainduzierten Überaktivität, der FKBP5 Biosynthese und nachfolgender Schwächung der Glukokortikoid-Rezeptor Funktion. Bei diesen Patienten kann theoretisch die Folge der FKBP5-Überproduktion durch einen FKBP5-Antagonisten abgemildert werden. Durch den hier beschriebenen Ansatz eröffnet sich eine wichtige Zukunftsperspektive für all denjenigen Menschen, die den Risikogenotyp besitzen und traumatisiert wurden. Den krankheitsverursachenden Prozess sollte man durch einen FKBP5 Antagonisten, der an der FK1-Domäne bindet, aufhalten zu können,.

In der Gegenwart des Risiko (A-) Allels von rs1360780 wird Traumaexposition zu erhöhter FKBP5 Expression führen. Dies bewirkt DNA-Demethylierung in funktionalen Stellen des Glucocorticoid Response Elementes (GRE)



FKBP5-Antagonisten sind Medikamente zur Verhinderung stressassoziierter psychischer Erkrankungen, z.B. PTSB und Depression

Abbildung 39 Zukunft: Personalisierte Intervention unmittelbar nach Trauma um FKBP5 bei Risikoindividuen zu blockieren.

Seit Jahren findet eine Annäherung von Chemie und Biologie statt, die nun zu einer gegenseitigen Durchdringung führt, von der die nächste große „Innovation“ in unserem Fach zu erwarten ist.

- Die Untersuchung biologischer Vorgänge erfolgt heute sowohl auf systemischer (physiologischer) Ebene als auch in molekularer Dimension (Molekularbiologie)
- Die Chemie wendet sich immer größeren Molekülen und molekularen Systemen zu
- Die dimensionale Annäherung von Chemie und Biologie fördert ihre Durchdringung

Abbildung 40 Chemische Biologie: Der Weg zur „großen“ Innovation in der Depressionsforschung I.

- **Unter der Diagnose Depression zusammengefasste Patientenpopulationen unterscheiden sich hinsichtlich der krankheitsverursachenden Pathologie**
- **Biomarker und Gentests erlauben die Aufteilung einer Diagnosegruppe (Depression) in Untergruppen mit einheitlicher Pathologie**
- **Für spezifische Krankheitsmechanismen können spezifische Medikamente entwickelt werden.**
**Beispiel: Glutamat-
Stresshormonblocker
(CRHR1-Antagonisten)**

Abbildung 41 Chemische Biologie: Der Weg zur „großen“ Innovation in der Depressionsforschung II.

- **„The more specific you get with your drug (Industry) the more you need to know about the pathobiology of your patient (Academia)“**
- **Durch kleine chemische Moleküle kann in biologische Prozesse eingegriffen werden, um einen krankheitsverursachenden Mechanismus zu korrigieren**

Abbildung 42 Chemische Biologie: Der Weg zur „großen“ Innovation in der Depressionsforschung III.

Dieser Zukunftsweg wird ergänzt durch Fortschritte in Genetik und Genomik und natürlich bei der Verfeinerung von Biomarkern, die möglichst realitätsnah den krankheitsverursachenden Prozess abbilden. Das wichtigste aber wird sein, den krankverursachenden Prozess zu erkennen, bevor die klinischen Symptome in der Arztpraxis sichtbar werden. Dass diese auf Prävention und Vorhersage gerichteten Strategien auch in der Depressionsforschung möglich

sind und zu klinischen Ergebnissen führen, konnte in mehreren Studien am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München gezeigt werden.

Heute sind die Möglichkeiten viele tiefe Einblicke, nicht nur durch Messung der Genvarianten sondern auch der Genaktivität ihrer regulierenden Prozesse zu gewinnen, eine großartige Gelegenheit die Prävention der Depression und andere psychischer Erkrankungen voran zu bringen. Dazu zählen die Analytik, die Messung von Metaboliten des Kohlenhydrat-, Protein-, und Lipidstoffwechsels, bis hin zu Hormonuntersuchungen, Schlafenzephalographie und Bildgebung.

Die große Innovation wird aber nur stattfinden wenn der Mensch wieder in den Mittelpunkt aller Überlegungen gestellt wird. In Verlaufsuntersuchungen gesunder Menschen, werden wir Biosignaturen erkennen können, die Hinweise für frühzeitige Intervention liefern. Und das lange bevor der klinische Phänotyp sichtbar wird.



In der Depressionsforschung sind wir mit heutigen Tiermodellen an Grenzen gestoßen!

© wikimedia, www.pixabay.com

Abbildung 43 Depression bei Tieren I ?

Den Menschen wieder in den Mittelpunkt aller wissenschaftlichen Überlegungen zu stellen, ist die nächste große Herausforderung. Das sage ich als einer, der vor etwa 20 Jahren als einer der Ersten die transgenen Tiermodelle in einem psychiatrischen Forschungsinstitut etabliert

hat. Dies in der Hoffnung, die Relevanz genetischer Varianten besser zu verstehen. Heute kann ich sagen, dass wir zwar mit derartigen Tiermodellen sehr viele Erkenntnisse gewinnen konnten, aber an Grenzen gestoßen sind. Die Rolle von Genvarianten zu verstehen ist wichtig, aber entscheidend ist doch die individuelle Veränderung ihrer Regulation. Hier sind Unterschiede zwischen Tier und Mensch viel zu groß, um von den Erkenntnissen am Tier auf die Situation des psychisch kranken Menschen extrapolieren zu können. Selbst wenn wir die Physiognomie eines, um etwas Vermisstes trauernden Hundes oder eines traurig dreinschauenden großen Primaten, durchaus als depressionsähnlich einstufen mögen, ob es sich um Depressionen wie der des Menschen handelt, wir immer ungelöst bleiben.



Abbildung 44 Depression bei Tieren II?

Natürlich „menschelt“ es auch in der Wissenschaft. Da machen die Tierexperimentatoren keine Ausnahme. Ein Forscher möchte ein Problem lösen und man muss dafür Verständnis haben, dass er lieber lösbare Probleme anpackt. Die Bewegungsmuster von, in jeder Hinsicht gleichartigen transgenen Mäusen in einer Versuchsanordnung der Verhaltensforschung zu quantifizieren, erlaubt nun einmal mit einer gewissen Erfolgsaussicht, die Wirkung einer Genmutation zu erkennen. Und dies in nützlicher Frist, etwa im vorgegebenen Zeitrahmen einer Promotionsarbeit. Die Effekte einer Vielzahl geringer genetischer und epigenetischer

Varianten auf die Disposition einer so schwer erfassbaren Erkrankung wie der Depression und ihren Verlauf zu verstehen, erscheint im Vergleich zu Forschungen an Fliegen und Mäusen, wie sie François Jacob in seinem Buch „Die Maus, die Fliege und der Mensch“ beschrieben hat, aussichtslos.



Abbildung 45 Weisheit von Protagoras.

Dies darf aber nicht dazu verleiten bei der tierexperimentellen Forschung stehen zu bleiben, sie Selbstzweckwerden zu lassen und die „Humanpsychiatrie“ zu vernachlässigen. Um es etwas pathetisch mit Protagoras zu sagen „Der Mensch ist das Maß aller Dinge“.

Professor Florian Holsboer, Dr. rer. nat. Dr. med. Dr. h.c. mult. Diplom-Chemiker und Facharzt für Nervenheilkunde und Psychotherapie. Professor Holsboer war 25 Jahre Direktor des Max-Planck-Instituts bevor er seit Juli 2014 die Position des Vorsitzenden der Geschäftsführung, der HMNC GmbH übernahm. Professor Holsboer ist Honorarprofessor der medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität in München; Geschäftsführer der gemeinnützigen GmbH NeuroNova, Mitglied des medizinischen Beirats der Medical Park AG und des Verwaltungsrats der DJE Finanz AG, Schweiz.