

Die Zukunft der Depressionsforschung

Plenarvortrag am Donnerstag, den 25.11.2010

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Berlin

Gehalten von Florian Holsboer, Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Wenn wir zurückblicken, auf welche Grundlagen unsere heutige Wissensbasis zur Depressionsentstehung gestützt ist, können wir drei Hauptpfeiler identifizieren: Die Depression ist eine Erkrankung mit hoher erblicher Belastung, sie ist mit einer Vielfalt unterschiedlicher Veränderungen in Laborbefunden verknüpft und sie kann wirksam mit Antidepressiva behandelt werden.

Aus der Vergangenheit für die Zukunft lernen



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Depression ist

- erblich



Arvid Carlsson Seymour Kety Roland Kuhn Julius Axelrod Norbert Matussek Jules Angst

- mit Laborveränderungen verbunden, z.B.

- Stresshormone
- Biogene Amine und ihre Metaboliten
- Elektroenzephalographie während des Schlafs
- Bildinformation (z.B. „Kernspin“)

- wirksam behandelbar mit Antidepressiva



Alec Coppen Paul A.J. Janssen Joseph Schildkraut Alfred Pleischer Merton Sandler Fridolin Sulser Herman M. van Praag Malcolm Lader Bernard B. Brodie

Die großen Forscherpersönlichkeiten, die dieses Fundament geschaffen haben, hatten zum Ziel, die Pathophysiologie, die der Depression zugrunde liegt, zu verstehen und auf diesem Wissen aufbauend Therapien zu entwickeln.

Heute müssen wir zugeben, dass die Depressionsforschung im letzten Jahrhundert einen anderen Verlauf genommen hat:

Die Ursache für Depression ist nach wie vor nicht bekannt, die Antidepressiva wurden durch intelligente Verknüpfung von Einzelbeobachtungen in den 1950er Jahren in der Schweiz entdeckt und es ist ungewiss geblieben, ob die pharmakologischen Mechanismen, die wir kennen und nach denen wir die Antidepressiva einteilen, auch diejenigen sind, wegen derer diese Medikamente wirken.

An dieser Stelle ist die Frage gerechtfertigt, ob die wissenschaftliche Vorgehensweise, die wir in der Vergangenheit angewandt haben, grundsätzlich auch für die Zukunft beibehalten werden soll und welche Anpassungen notwendig sind, damit wir zum Ziel kommen.

In meinem Vortrag will ich Sie davon überzeugen, warum ich nach anfänglicher Zurückhaltung der festen Meinung bin, dass genetische Forschung, die Entwicklung von Biomarkern und vertieftes Verständnis derjenigen Mechanismen, wegen derer Antidepressiva wirken, auch in Zukunft das Fundament für den Fortschritt in der Depressionsforschung sein werden. Ich bin nun seit mehr als 20 Jahren Direktor eines Instituts, das vor fast 100 Jahren von Emil Kraepelin gegründet wurde und manchmal frage ich mich, ob Kraepelin mit der Art und Weise, wie ich psychiatrische Forschung betreibt, einverstanden wäre, vor allem wegen meiner Kritik am diagnostischen Vorgehen.

Kraepelin – der Klassifizierer



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Emil Kraepelin, etwa 1871



Albrecht Dürer, 1503

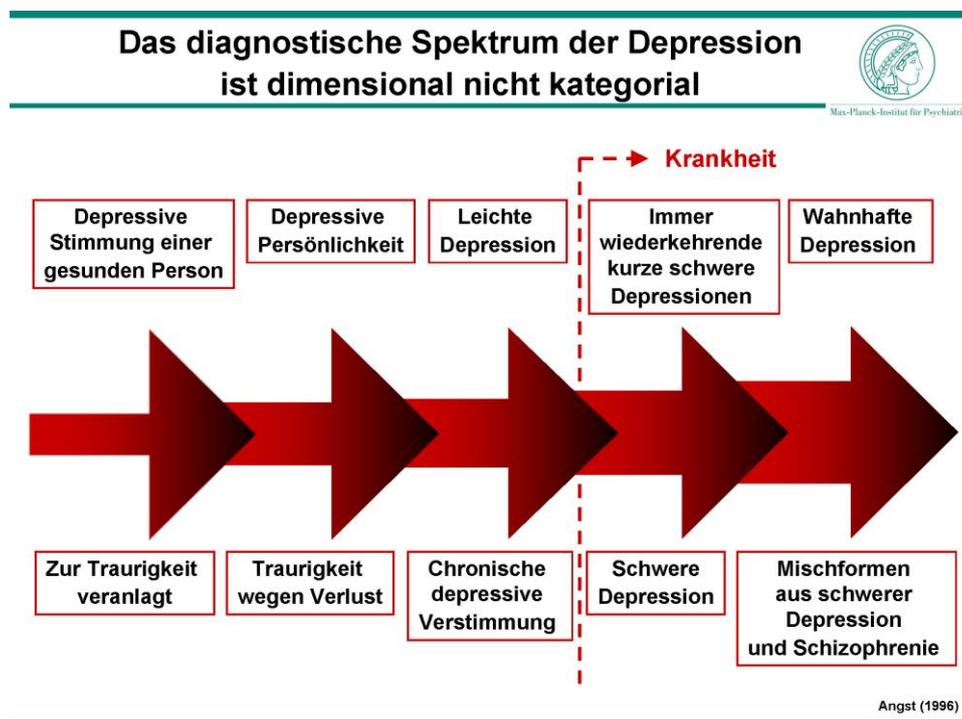
Zunächst müssen wir uns ins Gedächtnis rufen, dass zu der Zeit, als Kraepelin zur dominierenden Figur der deutschsprachigen Psychiatrie wurde, valide nosologische Einheiten fehlten und wir müssen uns auch daran erinnern, dass er als Teenager mit großer Begeisterung die Flora seiner Heimat Neustrelitz klassifizierte.

Ich vermute, dass es diese frühe Erfahrung war, die ihm half, Ordnung in das diagnostische Durcheinander dieser Zeit zu bringen und als ein ambitionierter Klassifizierer schuf er diejenigen diagnostischen Einheiten, die noch heute so einflussreich sind. Zur gleichen Zeit allerdings – und das darf man nicht übersehen – war er der festen Überzeugung, dass die Ursache für psychiatrische Erkrankungen durch nichts anderes als durch die Methoden der Naturwissenschaften aufgeklärt werden könnte. Konsequenterweise schuf er in seinem

Forschungsinstitut - neben anderen Abteilungen – eine für die Erbforschung, eine für experimentelle Psychologie und eine weitere für das, was wir heute Neurochemie nennen.

Kraepelins Mut ist aus heutiger Sicht bewundernswert, die von ihm angetretene Reise konnte in nützlicher Frist aber nicht zum Erfolg führen, waren doch die technischen Möglichkeiten der Neurowissenschaften zu dieser Zeit außerordentlich begrenzt.

Es gab und gibt aber noch ein anderes Hemmnis: Blicken wir auf Kraepelins Werk zurück, dann müssen wir sagen, dass mit der Konstruktion diagnostischer Einheiten als Ausgangspunkt Kraepelin auch die Grundlage für etwas geschaffen hat, das aus heutiger Sicht die Kausalforschung eher belastet, denn der Gedanke, dass Patienten, die man unter einer vorgegebenen diagnostischen Kategorie zusammenfasst, würden auch die gleiche Pathogenese oder zumindest die gleiche genetische Ausstattung besitzen, war irreführend. Tatsächlich ist unser Forschungsgebiet bis zum heutigen Tag belastet durch die Abwesenheit diagnostischer Tests, die uns helfen könnten, validere Diagnosen zu schaffen als solche, die man allein durch verbal kommunizierte Information schaffen kann. Es sei daran erinnert, dass Kraepelin in der neunten Auflage seines Lehrbuchs auf diesen Sachverhalt deutlich hingewiesen hat.



In der Depressionsforschung haben wir es doch in Wirklichkeit nicht mit Kategorien, sondern mit einem Kontinuum psychiatrischer Syndrome zu tun, wie dies von Jules Angst immer wieder betont wurde. Es bleibt zu hoffen, dass der Abschied von Kategorien und ihr Ersatz durch dimensionale Diagnosen in nicht zu ferner Zukunft stattfinden wird und ich hoffe ferner, dass es bald diagnostische Schemata gibt, die Ergebnisse aus den Neurowissenschaften integrieren. Der Sinn der Diagnostik besteht doch darin, dem Arzt eine Entscheidungshilfe bei der Therapieplanung an die Hand zu geben, die Prognose einschätzen zu können und einen Bezug zur Pathophysiologie herzustellen. Alle drei Kriterien werden von heutigen psychiatrischen Diagnosen nicht befriedigend erfüllt. Auch die Validität der Diagnosen ist Wirklichkeit ein Kunstprodukt, das in Konferenzräumen entstanden ist und weder im Labor noch in der Praxis Bestätigung findet. Einige neuere Ergebnisse aus der genetischen

Forschung stellen die von vielen geradezu dogmatisch verteidigte Auftrennung in unipolare Depression versus bipolare Störung und Schizophrenie nachdrücklich in Frage.

Humangenetische Befunde stellen die Validität diagnostischer Kategorien in Frage: Biomarker sind erforderlich



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- *P2RX7* kodiert einen purinergen Ionenkanal und ist mit **unipolarer** und **bipolarer Depression** assoziiert

Lucae et al. 2006,
Barden et al. 2006
 - **Schizophrenie** und **bipolare Depression** haben gemeinsame genetische Determinanten in schwedischen Familien

Liljensten et al. 2009
 - Gen *CACNA1C* ist mit **bipolarer Depression**, mit **unipolarer (major) Depression** und mit **Schizophrenie** assoziiert

Green et al. 2009
 - Eine Metaanalyse genomweiter Assoziationsstudien hat für **bipolare** und **unipolare (major) Depression** gemeinsame genetische Sequenzvarianten in 13.600 Personen identifiziert

McMahon et al. 2010
 - Die Konversionsrate von **unipolarer zu bipolarer Depression** ist über die gesamte Lebensspanne hinweg konstant 1.25 % p.a.

Angst et al. 2006
-

Ein besonders eindrucksvolles Argument, das die Separation der unipolaren von der bipolaren Depression in Frage stellt, erscheint mir die in der Zürich-Studie von Jules Angst gezeigte Konversion von unipolarer zu bipolarer Depression zu sein, die eine konstante Konversionsrate von 1,25 Prozent pro Jahr über die gesamte Lebensspanne hinweg aufweist. Mit anderen Worten, wenn unipolar depressive Patienten nur lange genug leben, dann werden sie alle zu bipolar depressiven Patienten.

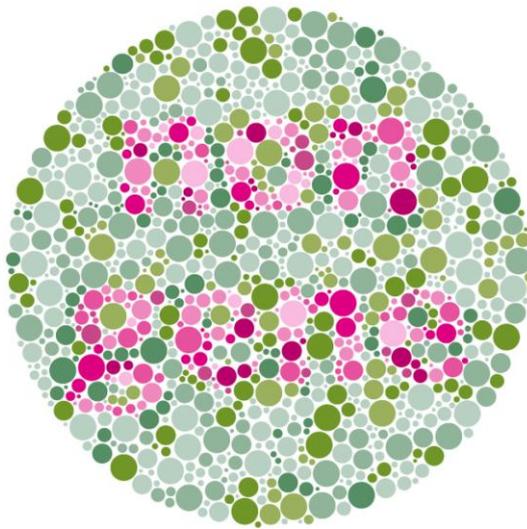
Der Lösung, welche genetischen Gemeinsamkeiten den in einer diagnostischen Umrahmung versammelten Patienten zugrunde liegen und wie sich diese DNA-Sequenzvariationen von denen bei anderen diagnostischen Entitäten unterscheiden, schien man einen Riesenschritt näher kommen zu können, als es möglich wurde, mithilfe von Genchips zunächst in einigen Kandidatengenomen und dann genomweit nach Polymorphismen zu suchen.

Tatsächlich aber haben die Einzelbasenpolymorphismen, die wir mit diesen Werkzeugen untersuchen konnten, nur einen kleinen Beitrag der genetischen Komponente abbilden können und die Frage bleibt unbeantwortet, wo in und auf der Erbsubstanz denn die Erbllichkeit der Depression nun eigentlich lokalisiert sei.

Das schwer fassbare Gen



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



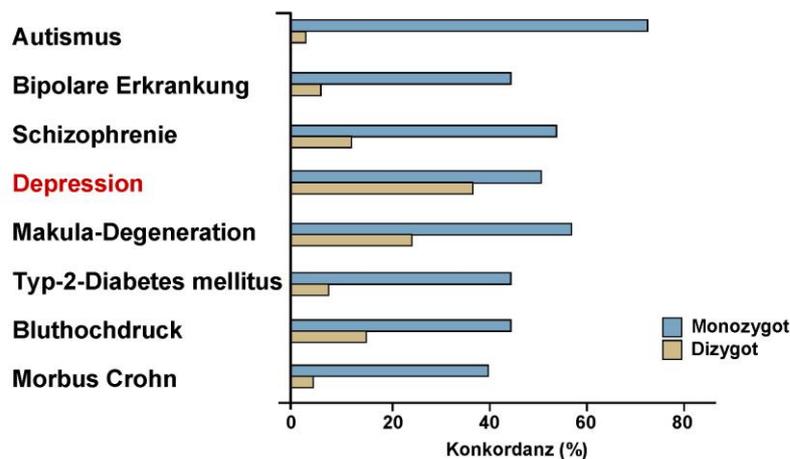
- Protein-kodierende Sequenzen haben keinen klar definierten Beginn
- Ein großer Informationsteil wird durch RNA vermittelt
- Es gibt ein Transkriptions-Kontinuum
- Zellen produzieren große Mengen nichtkodierender RNA

Eine der beschwerlichsten Beobachtungen dabei war, dass sich ungefähr 90 Prozent der mit den verschiedenen Krankheitseinheiten assoziierten DNA-Sequenzvarianten außerhalb der Regionen befanden, die wir für kodierende Sequenzen halten. Tatsächlich stellte sich heraus, dass Variationen in den nicht kodierenden Regionen für die Erblichkeit komplexer Erkrankungen im Allgemeinen viel wichtiger zu sein scheinen, als dies zunächst vermutet wurde. Darüber hinaus mussten wir lernen, dass proteinkodierende Sequenzen keinen klar definierten Anfang haben, dass eine Menge der Information durch RNA-Moleküle weitergegeben wird und dass das humane Genom auch eine Menge nicht kodierender RNA produziert, deren Funktion uns noch nicht in allen Einzelheiten klar ist.

Konkordanzraten für häufige komplexe Erkrankungen bei monozygoten und dizygoten Zwillingen



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Wenn wir uns die Konkordanzraten von monozygoten und dizygoten Zwillingen für häufige komplexe Erkrankungen ansehen, dann müssen wir feststellen, dass der Diabetes Mellitus Typ II und der Bluthochdruck eine niedrigere Erbllichkeit haben als die Depression. Und wir müssen auch mit einigem Neid auf die vielen Gen-Orte blicken, die mit diesen Erkrankungen assoziiert sind. Tatsächlich ist der gegenwärtige Status der genomweiten Assoziationsstudien bei Depression etwas enttäuschend. Die Befunde helfen weder dem Individuum sein persönliches Risiko einzuschätzen, an einer Depression zu erkranken, geschweige denn Empfehlungen über Anpassungen des Lebensstils anstellen zu können, die helfen, den Krankheitsausbruch zu verhindern. Hier ist die Situation, auch wenn man sie nicht überschätzen darf, für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen besser. Auch hier hat es in letzter Zeit Rückschläge gegeben, auch hier haben Genetiker erfahren müssen, dass man DNA-Sequenzvarianten nicht isoliert, quasi in einem Vakuum betrachten darf. Die Familienanamnese, die Eigenanamnese der untersuchten Person wie auch der aktuelle Allgemeinzustand spielen neben den genetischen Befunden eine lange Zeit unterschätzte Rolle. Dennoch bezweifle ich, dass die Diabetesgenetik auch dort wäre, wo sie steht, gäbe es nicht die Möglichkeit, Glukose zu messen oder HB1AC zu bestimmen. Um die Crux der Depressionsgenetik beim Namen zu nennen: Wir können nichts objektiv messen oder trauen uns noch nicht, das was wir messen können, einzubeziehen.

Tatsächlich können wir durch neue hocheffiziente Techniken, die unter dem Begriff „Next Generation Sequencing“ zusammengefasst werden, viele Nachteile der heutigen Methoden überwinden.

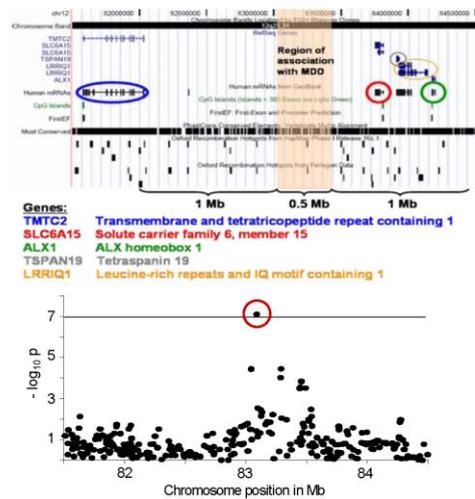
Durch DNA-Sequenzierung können wir seltene DNA-Sequenzvarianten und Strukturvarianten entdecken und wir können mit der gleichen Technik auch Genaktivitäten quantifizieren.

Allerdings müssen wir einschränken, dass die unglaubliche Datenflut erhebliche Anstrengungen im Bereich der Bioinformatik nach sich zieht. Es scheint so, als ob die Bioinformatik ganz allmählich zum zentralen Forschungsgebiet in den Lebenswissenschaften wird. Für Biologen und Physiologen bleibt allerdings ein Trost: Wenn wir eine genetische Variante identifiziert haben, stellt sich die Frage, die auch Bioinformatiker nicht lösen können, nämlich die, welche biologische Bedeutung dies haben kann und in welchem Zusammenhang der genetische Befund mit dem erhöhten Erkrankungsrisiko steht. Gefordert ist eine sorgfältige Validierung des genetischen Befundes, um abschätzen zu können, was dies physiologisch bedeutet und ob es sich lohnt, eine entdeckte Zielstruktur weiter zu erforschen. Eventuell sogar bis hin zur Medikamentenentwicklung.

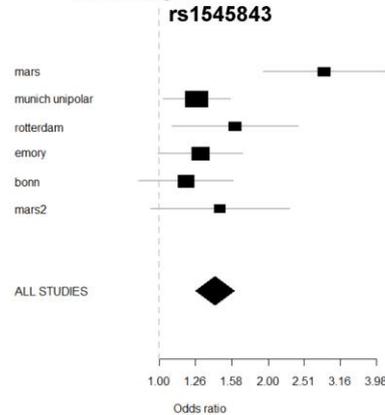
Eine genomweite Assoziationsstudie zeigt erhöhtes Depressionsrisiko bei Vorliegen eines Polymorphismus außerhalb der Gen-Grenzen an



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Metaanalyse:



➔ Ein Genort auf Chromosom 12 ist in sechs Stichproben mit insgesamt 8000 Personen signifikant ($p = 2,34 \times 10^{-8}$) mit Depression assoziiert

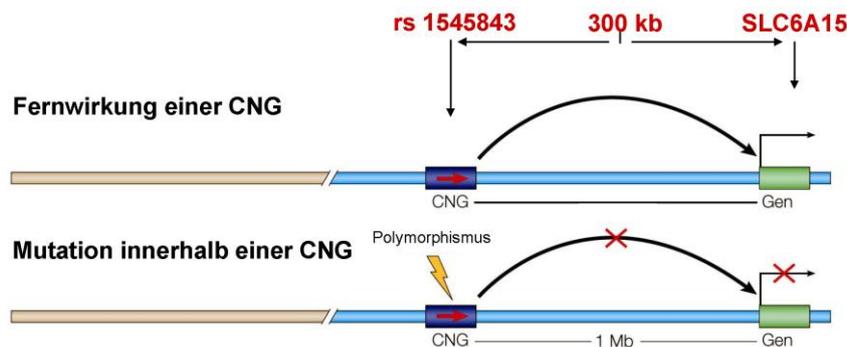
Kohli et al., 2010

Ich will Ihnen dies anhand einer kürzlich am Max-Planck-Institut unter der Leitung von Elisabeth Binder durchgeführten Studie zeigen, in der wir bei über 8.000 Individuen die Assoziation eines Polymorphismus mit der Depression identifiziert haben und sich dabei ein genomweites Signifikanzniveau von 10^{-8} fand. Dieser Polymorphismus wurde in einer Meta-Analyse bestätigt.

Fernregulation konservierter nicht-genischer (CNG) Sequenzen und die Effekte einer nicht-genischen Sequenzvariante



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



FRAGE: Was hat eine Sequenzvariation (SNP) in der „DNA-Wüste“ mit Depression zu tun?

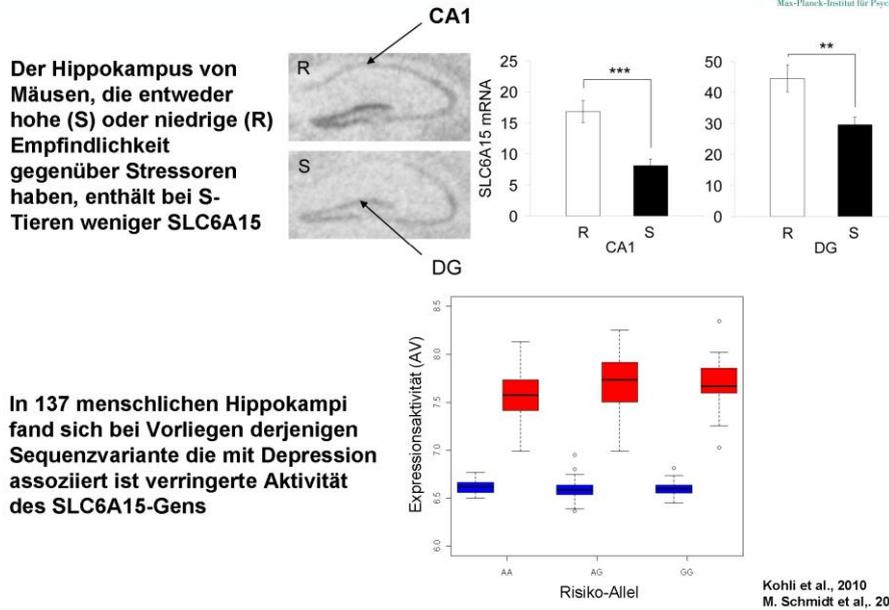
Kohli et al., 2010
 Dermitzakis et al., 2005

Wie ich Ihnen schon andeutete, ist auch hier die Situation, dass dieser Polymorphismus weit außerhalb einer bekannten Gengrenze liegt. Tatsächlich ist er 300 Kilobasen außerhalb eines Gens, das SLC6A15 kodiert, ein vor allem im Hippokampus exprimierter Aminosäuretransporter. Wir haben es hier mit einer Situation zu tun, die wir immer häufiger finden, nämlich, dass in konservierten Regionen durch Ferneffekte die Genaktivität beeinflusst wird.

Validierung einer humangenetischen Entdeckung am Beispiel von SLC6A15



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Wir haben daher als erstes nachgesehen, ob in einem Mausmodell, bei dem durch selektives Züchten eine erhöhte Stress-Suszeptibilität hervorgerufen wurde, SLC6A15 höher oder niedriger exprimiert wird, als bei Mäusen, die auf erhöhte Stress-Resilienz gezüchtet waren.

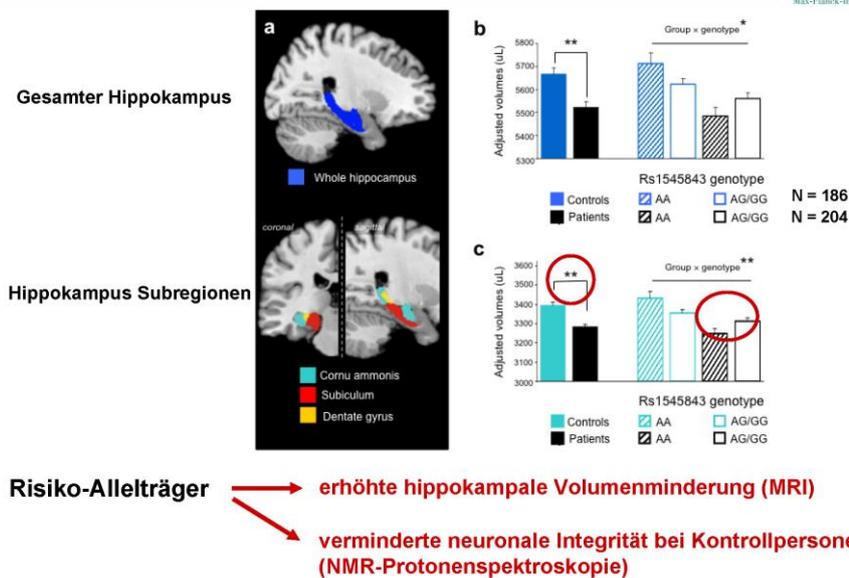
Tatsächlich fand sich bei denjenigen Mäusen, die eine erhöhte Stressreaktivität hatten, erniedrigtes SLC6A15. Dies war zunächst einmal beruhigend, deutet dies doch darauf hin, dass dieser Aminosäuretransporter etwas mit Stress zu tun hat. Im nächsten Schritt überprüften wir, ob Menschen, die denjenigen Genotyp besitzen, den wir mit Depression assoziiert fanden, ebenfalls veränderte Genaktivität für SLC6A15 im Hippokampus besitzen.

Zu diesem Zweck wurden 137 menschliche Hippokampi hinsichtlich ihrer Expressionsaktivität für SLC6A15 untersucht und es fand sich, dass diejenigen, die den Risikogenotyp trugen, auch weniger SLC6A15 exprimierten, ähnlich wie Mäuse, die stressempfindlich sind, vermindert SLC6A15 exprimieren.

Kernspin-Untersuchungen zeigen Veränderungen des Hippokampus-Volumens bei Vorliegen der Risiko-Sequenzvariante



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Kohli, Sämann, 2010

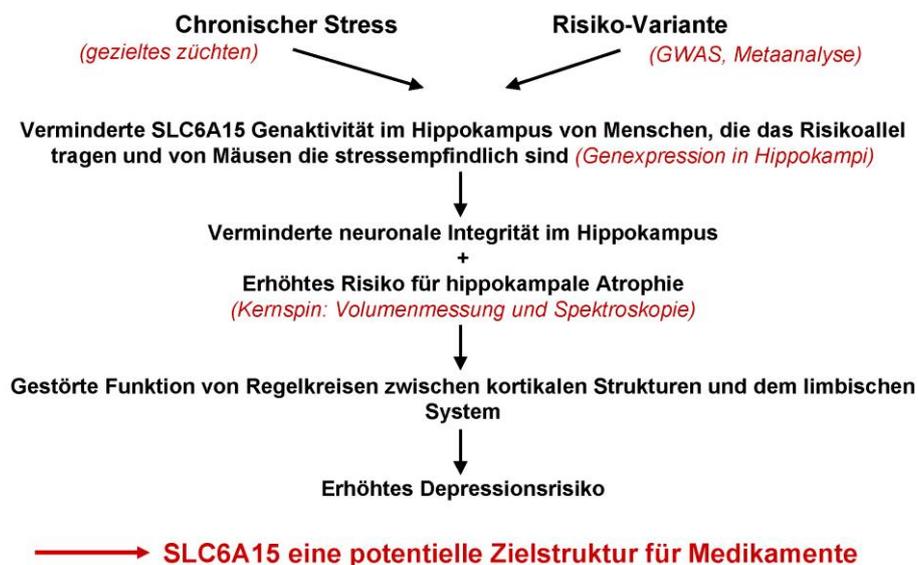
Auf der Suche nach einem Biomarker, der die funktionalen Konsequenzen des Risiko-Allelstatus identifizieren hilft, wurden Kernspinuntersuchungen durchgeführt. Dabei fand sich ebenfalls eine Assoziation zwischen dem Depressionsrisikoallel-Status und Volumenreduktionen in bestimmten hippocampalen Arealen.

Ferner führten wir protonenspektroskopische Untersuchungen durch und fanden im Hippokampus verminderte Konzentration von N-Acetylaspartat, was ebenfalls auf neuronalen Zellverlust hinweist.

Hypothese: Wie die SLC6A15 Sequenzvariante die Entstehung der Depression begünstigt



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Wir können also, ausgehend von einer genomweiten Assoziationsstudie, Untersuchungen im Mausmodell und Genexpressionsstudien in menschlichen Hippokampi feststellen, dass ein Polymorphismus 300 Kilobasen außerhalb der Gengrenze für SLC6A15 zu einer verminderten Genexpression in Nervenzellen führt. Dies in Verbindung mit reduzierter neuronaler Integrität im Hippokampus und damit höchstwahrscheinlich zu einer verminderten Funktion von neuronalen Regelkreisen zwischen Cortex und limbischen System.

Das Faszinierende an diesem Befund ist, dass dieser Aminosäuretransporter in der Zellmembran von Nervenzellen sitzt und damit eine geeignete Zielstruktur für pharmakologische Interventionen sein kann.

Das Rennen ist nun eröffnet, Moleküle zu identifizieren, die diese recht unerwartete Zielstruktur aktivieren. Ich habe aber Zweifel daran, dass ein auf diese hochspezialisierte Zielstruktur gerichtetes Medikament bei allen Patienten mit Depression klinisch wirken wird.

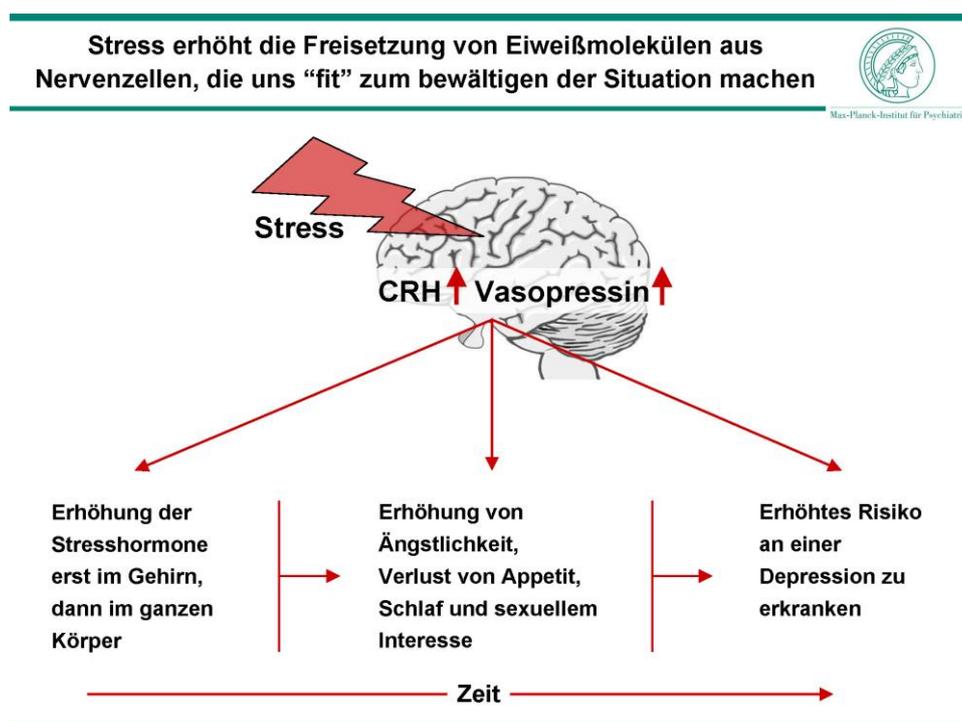
Es wird vielmehr nur bei denjenigen wirken, die diese Genvariante und die komplementären biologischen Veränderungen aufweisen.

Die hier geschilderte Beobachtung berührt eine grundsätzlich schwierige Situation, denn je spezifischer wir mit unseren Interventionen werden, umso mehr müssen wir von unseren Patienten wissen.

Andernfalls verfehlen wir das Ziel, andernfalls wird personalisierte Medizin nicht in der Depressionstherapie ankommen.

Ich will Ihnen dies aus einem Gebiet demonstrieren, in dem wir seit fast drei Jahrzehnten aktiv sind.

Sie sind alle vertraut mit einem der robustesten Befunde der Depressionsforschung, nämlich der gestörten Regulation der Stresshormone.



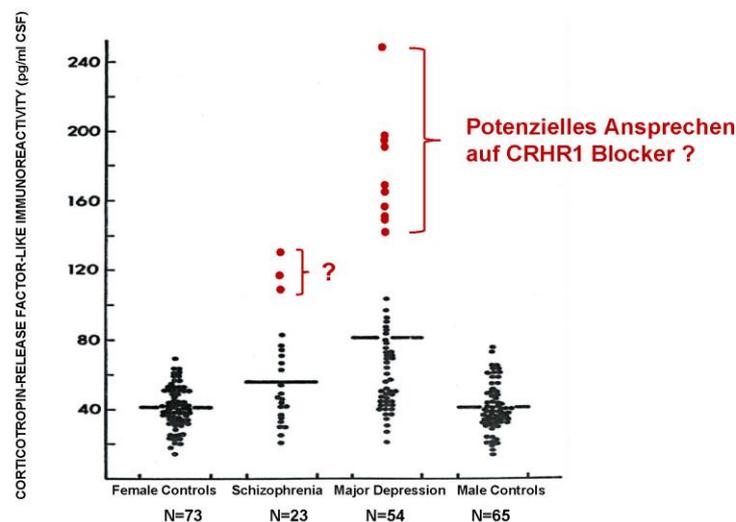
Sie wissen, dass bei vielen Patienten mit Depression die Anpassung an Stresssituationen gestört ist. Es kommt unter anderem deswegen auch zur Erhöhung der Stresshormone und der Entwicklung psychopathologischer Symptome.

Die treibenden Kräfte hinter diesem Phänomen sind die zentrale Hypersekretion von Vasopressin und dem Corticotropin-freisetzendem Hormon, dem CRH. Diese beiden Neuropeptide haben aber nicht nur stimulierende Wirkung auf die Stresshormone, sie induzieren auch eine Vielzahl solcher Symptome in solchen Tiermodellen, die Analogie zur Depression des Menschen aufweisen.

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



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Nemeroff et al., 1984

Neuroendokrinologische Studien aus unseren Labors unter Leitung von Isabella Heuser und dem von Charles Nemeroff in den USA zeigten in den 1980er Jahren, dass CRH bei Patienten mit Depression erhöht ist. Daraufhin stürzten sich nahezu alle pharmazeutischen Firmen auf dieses Thema und entwickelten Substanzen, die die Wirkung von CRH am CRH R1-Rezeptor blockierten. Keine dieser Substanzen hat es bis heute in die klinische Anwendung geschafft. Was ist hier schief gelaufen?

Ein CRH R1-Antagonist ist ein sehr spezifisches Medikament und – wie schon gesagt – die Diagnose einer Depression ist sehr unspezifisch in Bezug auf den krankheitsverursachenden Mechanismus.

Es ist leicht vorauszusagen, dass jede klinische Studie, in der ein Medikament, das spezifisch interveniert und mit einem unspezifischen Medikament verglichen wird, zu Lasten des spezifischen Medikaments ausgehen wird. Das ist wie mit einem Antibiotikum. Wenn ich in einer Patientengruppe, die eine bakterielle Infektion hat, ohne mikrobiologische Untersuchungen ein Breitbandantibiotikum gegen ein spezifisches Antibiotikum prüfe, wird das spezifische Medikament schlechter abschneiden. So ist es auch mit den CRH-Rezeptorblocker-Studien. Es hat ja nur eine Untergruppe von Patienten tatsächlich erhöhtes CRH im zentralen Nervensystem. Nur einige der von Heuser und Nemeroff untersuchten Patienten mit Depression hatten tatsächlich erhöhte CRH-Werte in der Zerebrospinalflüssigkeit. Die meisten anderen Patienten wiesen nahezu normale Werte auf.

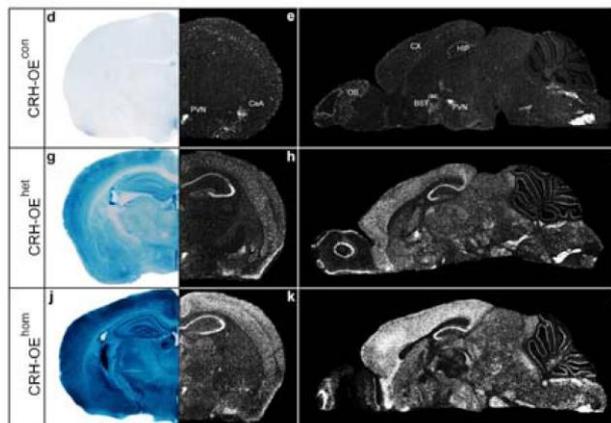
Wieso soll ein CRH-Rezeptorblocker eine klinische Wirkung zeigen, wenn bei dem Patienten gar kein CRH-Problem vorliegt?

Und was ist mit den Patienten mit Schizophrenie? Hier gibt es ebenfalls einige, bei denen CRH erhöht ist. Warum sollten diese nicht auch auf einen CRH-Rezeptor-Antagonisten positiv reagieren? Das Problem ist also, nach Methoden zu suchen, die uns helfen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die eine zentrale CRH-Hypersekretion aufweisen, weil nur diese auf einen CRH-Rezeptor-Antagonisten positiv ansprechen werden.

Durch Gentechnologie wird im Mausgenom das depressionsauslösende CRH überaktiviert



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



→ Die CRH Überexpression ist auf das zentrale Nervensystem beschränkt

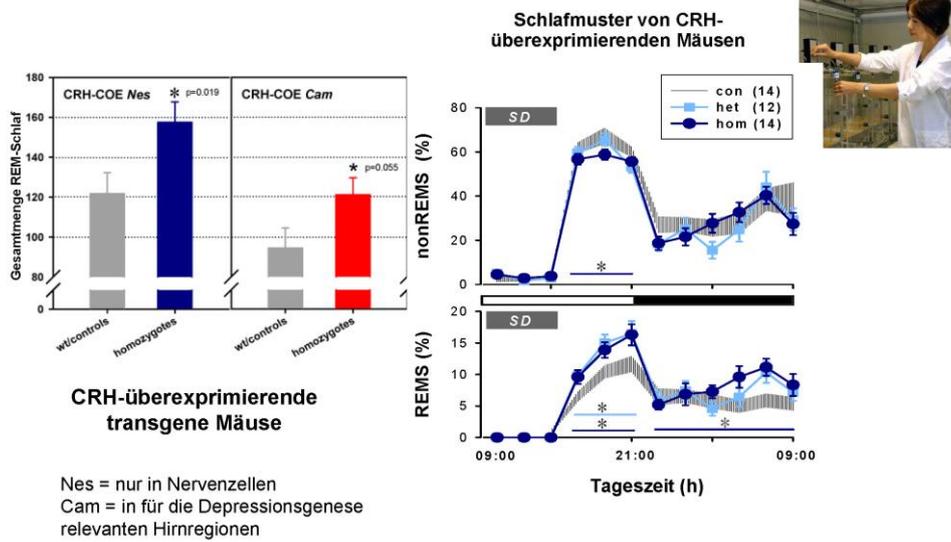
Lu et al., 2009

Zur Lösung dieses Problems haben wir einen typisch neurowissenschaftlichen Weg beschritten und zunächst ein Mausmodell generiert, bei dem die stressinduzierte CRH-Überexpression auf Zellen des zentralen Nervensystems bzw. bestimmte Hirnareale beschränkt war.

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



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



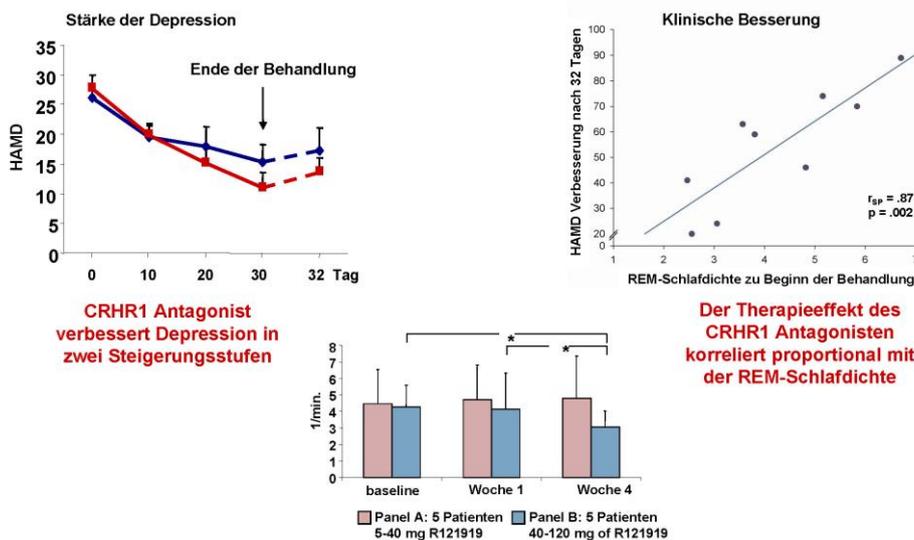
Kimura et al., 2010

Da wir der festen Überzeugung sind, dass das Schlaf-EEG ein wertvolles Instrument ist, um Biomarker zu entwickeln, hat Mayumi Kimura in ihrer Gruppe am MPI diese unter Stress CRH-überexprimierenden Mäuse im Schlaf-EEG-Labor untersucht. Dabei fand sie, dass hier eine erhöhte REM-Disinhibition vorliegt, ein Befund, der uns aus den 1980er Jahren durch Arbeiten von Mathias Berger in Deutschland und später von Thomas Pollmächer in Deutschland und von David Kupfer in den Vereinigten Staaten in guter Erinnerung ist.

CRHR1 Antagonist und REM-Schlafdichte



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



CRHR1 Antagonist vermindert die REM-Schlafdichte

Holsboer, Ising, 2010

Wir waren in der glücklichen Lage, bei einer kleinen Gruppe von Patienten einen CRH-Rezeptor-Antagonisten klinisch testen zu können und hatten bei diesen Patienten auch das Schlaf-EEG abgeleitet. Innerhalb der Grenzen einer explorativen Studie hatten wir gute

klinische Ergebnisse erzielt. Nachdem wir die Ergebnisse mit den transgenen Mäusen gesehen hatten, analysierten wir die alten Daten und fanden, dass diejenigen Patienten, bei denen sich im Schlaf-EEG eine REM-Schlaf-Enthemmung fand, auch diejenigen waren, die auf den CRH-Antagonisten am besten ansprachen. Gibt man diesen Patienten mit REM-Schlaf-Erhöhung einen CRH-Rezeptor-Antagonisten, dann wird die REM-Dichte-Erhöhung wieder normalisiert. Daraus ergibt sich die klinisch prüfbare Hypothese, dass die REM-Dichtemessung erlaubt, diejenigen Patienten zu identifizieren, die gut auf einen CRH-Blocker ansprechen werden.

Warum ich dies alles erzähle, hat zwei Gründe: Zum einen zeigt das Ergebnis, dass altbewährte Techniken wie die Messung des Schlaf-EEGs ein erhebliches Potential für das Auffinden solcher klinisch hochwertiger Information ist, die uns helfen, die personalisierte Medizin voran zu bringen. Ich erzähle Ihnen dies aber auch, weil ich glaube, dass die Schlaf-EEG-Forschung derzeit nicht die angemessene Aufmerksamkeit in der Depressionsforschung erhält.

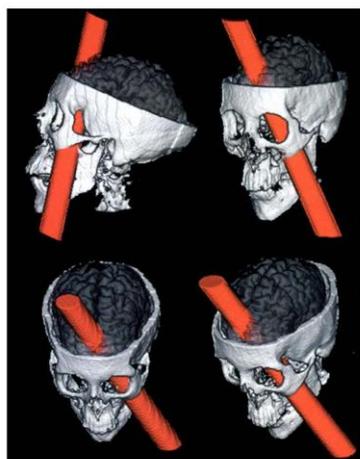
Wenn wir uns darüber verständigen, dass die Depression eine Erkrankung ist, die sich graduell entwickelt, dann ist die nächste Frage: Gibt es Instrumente, die uns helfen, den Beginn eines Krankheitsprozesses zu identifizieren. Wir wissen, dass die Neuropathologie der Demenz mehr als 10 Jahre in Gang gekommen ist, bevor kognitive Einbußen bemerkt werden und dass 80 Prozent der dopaminergen Neurone abgestorben sein müssen, bevor extrapyramidalmotorische Symptome bei einem Patienten mit Parkinson'scher Krankheit auftreten. Wir wissen aber jetzt leider noch gar nichts über die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Neuropathologie der Depression und der Entstehung der Erkrankung.

Und selbst die raffiniertesten genetischen Tests werden diese Frage nicht beantworten, weil, wie ich Ihnen schon sagte, das Risiko, an einer Depression zu erkranken, wie bei anderen Volkskrankheiten auch, das Ergebnis einer Gen-Umwelt-Interaktion ist.

Phineas Gage - Frontalhirnsyndrom



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Läsion im orbitofrontalen und präfrontalen Cortex durch eine 1,10 Meter lange und 3 Zentimeter dicke Eisenstange.



Phineas Gage 1823 - 1860

Wie ein rein physisches Trauma unser Denken, unser Fühlen, unsere höchst menschlichen Begabungen beeinträchtigen kann, zeigt das berühmte Beispiel des Phineas Gage, dem bei

Sprengarbeiten eine Eisenstange ein Stück des Frontallappens herausgestanzt hatte. Nach der Wundheilung hatte Gage keine Schwierigkeiten mit Artikulation und Sprache, konnte auf einem Auge sehen und seine Motorik war unverändert. Dennoch war er nach dem Trauma nicht mehr derjenige, der er einmal war. Er war nicht mehr der verantwortungsvolle besonnene Vorarbeiter, sondern umtriebig, gewalttätig, aufbrausend und derb. Das Trauma hatte ihn derjenigen Teile des Gehirns beraubt, die für persönliche und soziale Dimensionen zuständig sind. Dies ist alles schlüssig, das mechanische Trauma ist offensichtlich, die dazugehörige Neuropathologie ist es hier auch.

Schwere psychische Traumata können bleibende Veränderungen der Genregulation hervorrufen



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



- Plazentastörungen
- Frühkindliche Misshandlungen
- Schwere Erkrankungen
- Unterernährung
- Vergewaltigung
- Kriegserfahrungen
- Gefangenschaft
- Zeugnis von Katastrophen
- Terroranschlägen



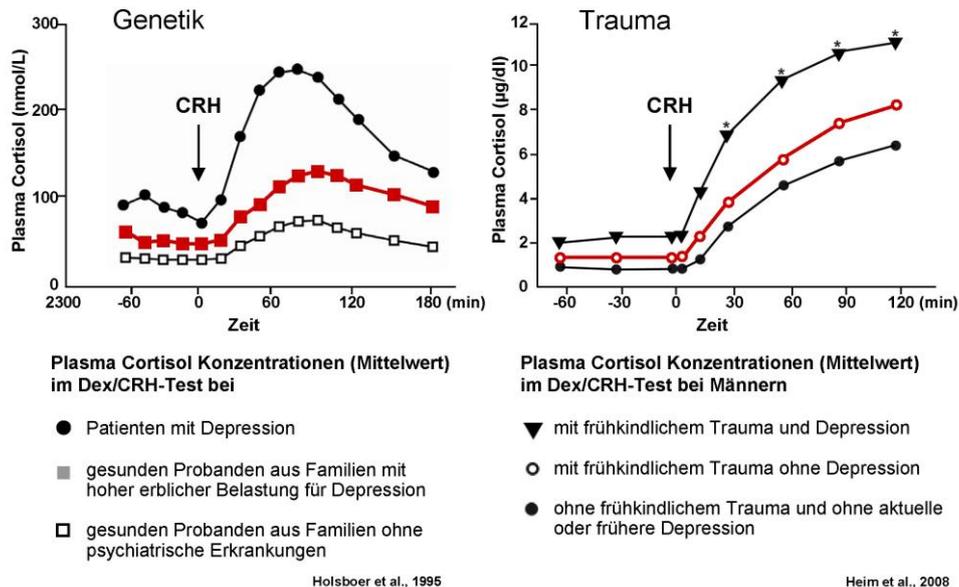
Wir benötigen neben der genetischen Information auch eine biologische Momentaufnahme

Die psychischen Traumata haben es dagegen in ihrer Akzeptanz schwerer, sie sind im Verborgenen, sie lösen nicht leicht sichtbare molekularbiologische Verletzungen aus, die sich aber letztendlich in ihrer psychopathologischen Konsequenz nicht prinzipiell von den mechanischen Traumata unterscheiden.

Genetische Belastung und frühkindliches Trauma führen zu erhöhter HPA-Aktivität im Dex/CRH-Test



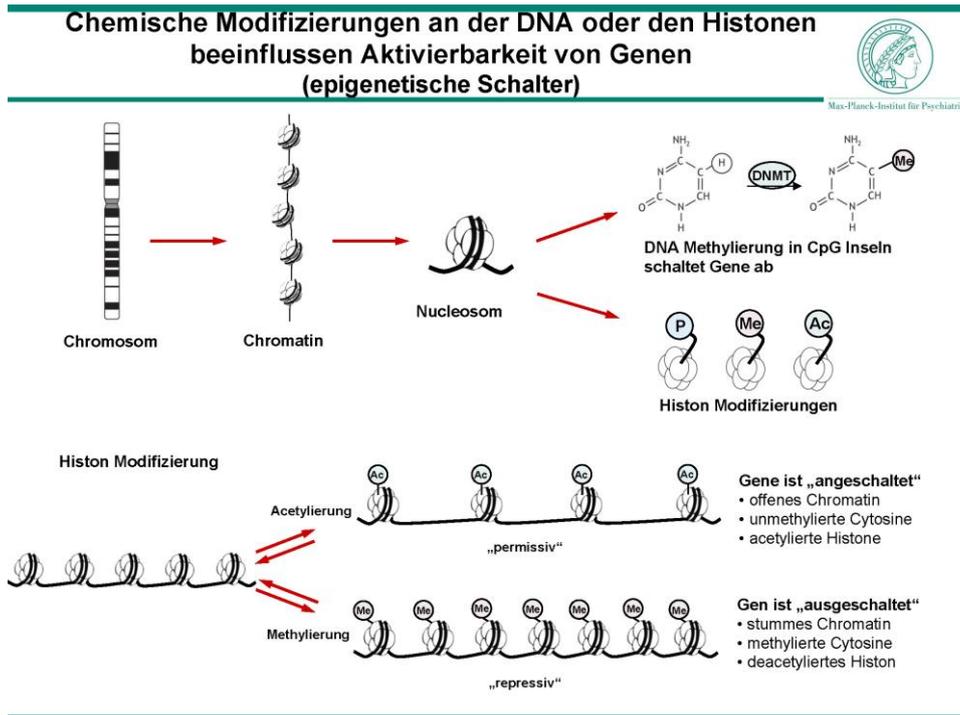
Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Wie wir aus der Epidemiologie wissen, werden Menschen, die ein frühkindliches Trauma erlebt haben, eher eine Depression im späteren Leben bekommen.

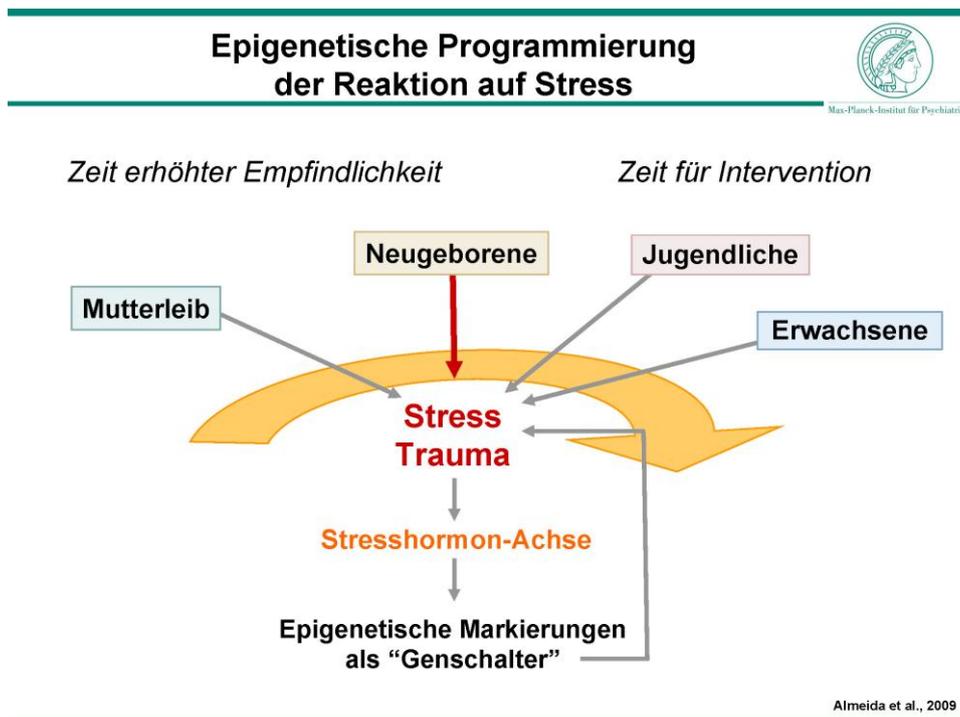
Diese frühkindlich traumatisierten Menschen haben im Dex/CRH-Test ein neuroendokrines Profil das demjenigen ähnelt, das wir bei bislang noch nicht erkrankten gesunden Menschen gefunden haben, in deren Familie Depression häufig vorkommt.

Wir sind heute in der glücklichen Lage, diejenigen chemischen Mechanismen auf unserer Erbsubstanz zu analysieren, die im Rahmen einer Traumaexposition wirksam werden. Auf zellulärer Ebene machen uns diese Mechanismen zu anderen Menschen als diejenigen, die wir vor dem Trauma waren. Ein gutes Beispiel hierfür ist die posttraumatische Stresserkrankung, beispielsweise bei Soldaten im Kriegseinsatz. Ein anderes ist der Kindsmisbrauch. Derartige Traumata können Langzeitveränderungen auf unserer Erbsubstanz hervorrufen, die zur Veränderung der Genaktivität und in Konsequenz zu verminderter oder erhöhter Proteinsynthese führt.



Diese Prozesse umfassen die Substitution eines Wasserstoffatoms am Cytosin durch eine Methylgruppe in sogenannten „CpG-Islands“. Das Ergebnis einer solchen chemischen Modulation ist eine veränderte Aktivierung eines Gens.

Alternativ können Histone methyliert werden, was zu einer höheren Dichte der DNA-Packung führt und damit die Gen-Aktivierung verhindert. Auf der anderen Seite kann die Acetylierung die Chromatinstruktur auflockern und damit die Bindung von Transkriptionsfaktoren erhöhen, wodurch das Gen im Falle eines entsprechenden Signals stärker aktiviert wird.



Das Studium solcher Mechanismen ist nicht mehr das Privileg von Zellbiologen, sondern wir können in der grundlagengetriebenen psychiatrischen Forschung den Einfluss von Traumatisierung auf Verhalten durch epigenetische Programmierung ebenfalls untersuchen.

Frühes Trauma verändert das Epigenom



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



früher Stress



Kontrolle

Neugeborene Mäuse wurden von ihrer Mutter zehn Tage lang drei Stunden pro Tag getrennt

Murgatroyd et al. 2009

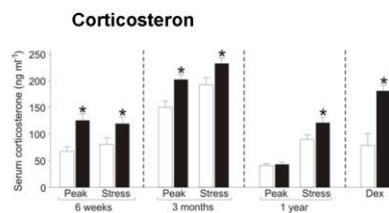
Wir haben neugeborene Mäuse für die Dauer von drei Stunden über zehn Tage hinweg von ihrer Mutter getrennt und den Effekt dieses frühkindlichen Stressors auf die Stresshormonregulation, aber auch auf das Verhalten analysiert.

Reprogrammierung der Stresshormonachse und des Verhaltens

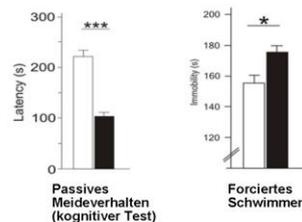


Max-Planck-Institut für Psychiatrie

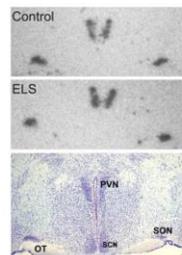
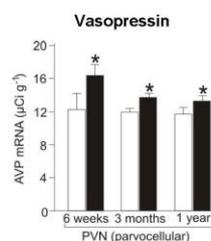
Stresshormone:



Verhalten:



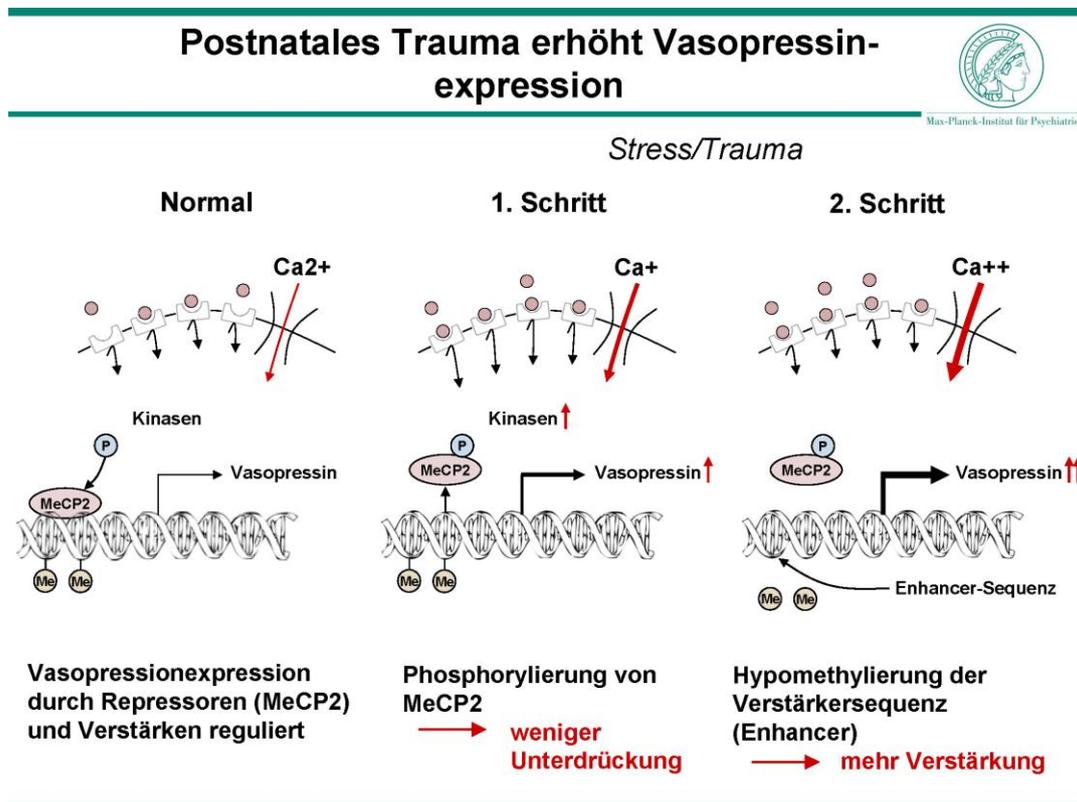
□ Kontrollen
■ Stress



Murgatroyd et al. 2009

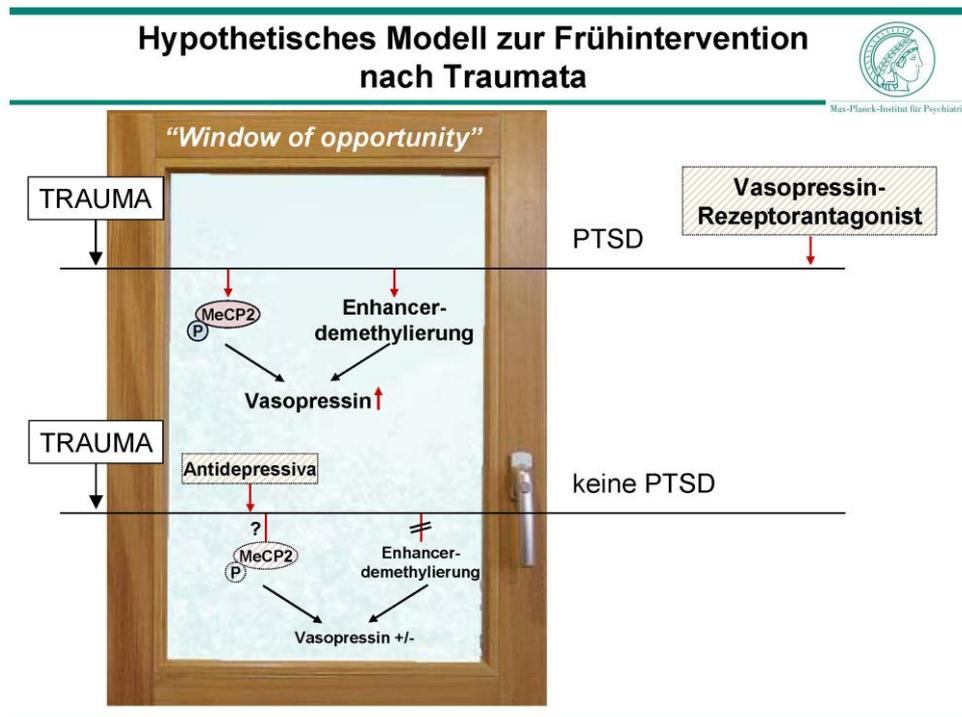
Als Folge dieser frühkindlichen Traumatisierung zeigen diese Mäuse eine vermehrte Synthese von Vasopressin im Hypothalamus und erhöhtes Corticosteron in der Peripherie. Wir wissen

aus unseren eigenen Arbeiten, vor allem von Rainer Landgraf bei uns am Institut, dass Vasopressin zu denjenigen Neuropeptiden zählt, die bei vielen Menschen mit Depression erhöht sind. Ferner wissen wir aus der tierexperimentellen Forschung, dass Vasopressin neben anderen Verhaltenseffekten auch angst- und depressionsähnliche Symptome auslösen kann. Die Gruppe von Dietmar Spengler an unserem Institut konnte den Mechanismus, der zu dieser konstanten Vasopressin-Erhöhung verbunden mit Verhaltensänderung im Sinne von depressions- und angstähnlichen Symptomen führt, aufklären:



Es finden zwei Prozesse nacheinander statt: Durch die extreme Stressbedingung, die Trennung von der Mutter, werden alle Alarmsysteme aktiviert, Neurotransmitter binden an ihren zellmembranständigen Rezeptoren und aktivieren im Innern der Zelle zahlreiche Signalketten, die zur Aktivierung von Kinasen führen. Diese Kinasen katalysieren die Phosphorylierung von vieler Faktoren im Zellinnern einschließlich des Repressors MeCP2, der daraufhin weniger gut an die DNA binden kann. Im zweiten Schritt kommt es zum Verlust von Methylgruppen mit der Folge, dass die Verstärkersequenz nicht mehr unterdrückt wird. Wir haben also zunächst eine Verminderung der Unterdrückung des Vasopressin-Gens durch den Repressor MeCP2 und im zweiten Schritt eine Verhinderung der Unterdrückung der Verstärkersequenz durch Verlust der Methylgruppen, wodurch die Expression des Vasopressin-Gens ebenfalls erleichtert wird. Erinnern wir uns bitte daran, dass dem Phänomen der abnormal erhöhten HPA-Aktivität im Rahmen des kombinierten Dex-/CRH-Tests eine vermehrte zentrale Aktivität von Vasopressin zugrunde liegt. Und erinnern Sie sich bitte auch daran, dass Untersuchungen bei Menschen, die als Kind ein Trauma erlitten, die Dex-/CRH induzierte ACTH und Cortisol Sekretion ebenso erhöht war wie bei gesunden Probanden aus Familien mit hohem genetischen Risiko für Depression.

Ich bin sicher, Sie stimmen mit mir überein, dass die Möglichkeiten, die Mechanismen von Gen-Umweltinteraktionen auf biochemischer Grundlage zu verstehen, die Entwicklung künftiger psychopharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten beflügeln wird.



Eines Tages werden wir in der Lage sein, Antidepressiva anzuwenden, die es ermöglichen, epigenetische Markierungen zu verhindern und somit den pathologischen Prozess, der zu Depression führen könnte, aufzuhalten. Studien aus unserem Institut unter der Leitung von Theo Rein zeigten bereits, dass einige Antidepressiva, wenn wir sie frühzeitig nach dem Trauma anwenden, Effekte auf die Chromatinstruktur ausüben. Hierdurch wird die DNA-Demethylierung und Histon-Modifizierung beeinflusst.

Es ist vorstellbar, dass ein Soldat, der im Afghanistan-Krieg im Einsatz ist und dabei schwer psychisch traumatisiert wurde oder eine Frau, die körperlich angegriffen wurde, von einer sofortigen Behandlung mit solch einem Medikament, das epigenetische Modifikationen verhindert oder rückgängig macht, profitieren würden.

Tatsächlich konnten wir bereits solche Antidepressiva identifizieren, die in den Methylierungsprozess eingreifen können. Im Experiment mit Mäusen konnten traumabedingte Spätfolgen auf Hormone und Verhalten durch derartige Antidepressiva verhindert werden.

Auf diese Weise könnte der Entwicklung einer posttraumatischen Stresserkrankung entgegengewirkt werden. Was wir auch hier brauchen, sind Gentests und Biomarker, die uns erlauben, festzustellen, ob eine traumatisierte Person das Risiko hat, eine posttraumatische Stresserkrankung zu bekommen und später depressiv zu werden. Ein solches Traumaopfer zählt damit zu denjenigen, die man behandeln sollte, noch bevor die ersten klinischen Symptome auftreten und bevor sich das Fenster geschlossen hat.

Falls Sie mir den ganzen Zusammenhang, den ich Ihnen geschildert habe, von der postnatalen Stressexposition neugeborener Mäuse bis hin zur permanenten Hyperaktivität der Stresshormonachse und dem ängstlich depressiven Verhalten der Mäuse in Folge permanenter Vasopressin Hypersekretion im Hypothalamus nicht glauben, dann muss ich Ihnen sagen, dass die Effekte, die Sie hier gesehen haben, bei Anwendung eines Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten rückgängig gemacht werden können. Aber in diesem Fall ist das Fenster

geschlossen, die Krankheit nimmt ihren Lauf, wir können nicht mehr Prävention betreiben, sondern nur noch Reparaturmedizin.

Dies führt mich zu einem anderen Thema, bei dem ich glaube, dass wir ebenfalls einen Neubeginn wagen sollten. Ich meine die verschiedenen Mechanismen von Antidepressiva, die neben den gebetsmühlenartig wiederholten Effekten auf biogene Amine ebenfalls auftreten.

Diese Effekte variieren von Medikament zu Medikament erheblich und können uns helfen, bei sinnvoller Anwendung, höchst individuelle pharmakologische Profile zu gestalten.

Während wir über Jahrzehnte mit immer neuen noch selektiveren und noch spezifischeren Serotonin-, Noradrenalin- und/oder Dopamin-Wiederaufnahmehemmern beglückt wurden, fehlt uns die Erklärung, warum es so lange dauern muss, bis die klinischen Effekte sichtbar werden.

Antidepressiva stimulieren nicht nur die Neurotransmission durch Monoamine



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- 1** Sie erhöhen die Zahl und Funktion von Corticosteroidrezeptoren im Gehirn und wirken besser bei Vorliegen einer FKBP5-Sequenzvariante (Binder et al. 2004, Holsboer 2000)
- 2** Sie erhöhen BDNF vermittelte Signale (Pittinger und Duman 2008) und induzieren Neurogenese (Santarelli et al. 2009)
- 3** Sie wirken an Glutamat- und NMDA-Rezeptoren (Skolnick et al. 2009)
- 4** Sie induzieren Autophagie-Marker (Rossi et al. 2009)
- 5** Sie erhöhen die Zahl neuronaler Vorläuferzellen im humanen Hippokampus (Boldrini et al. 2009)
- 6** Sie beeinflussen DNA Methylierung durch Inhibition der DNA Methyltransferase (Perisic et al. 2010)
- 7** Sie wirken an Ionenkanälen (z.B. GABA-, Ca⁺⁺-, TREK-1 K⁺-, HERK/EAG-, 5-HT₃ etc.) (Eisensamer et al. 2005; Bianchi 2007)
- 8** Sie modifizieren Neurosteroidsynthese (Rupprecht et al. 2009)
- 9** Sie verhindern Akkumulation von Gsa-Protein in Cholesterin-Mikrodomänen der Zellmembran (Donati et al. 2008; Nothdurfter et al. 2010)

Fast im Verborgenen ist eine Vielzahl anderer Mechanismen entdeckt worden und es würde eine weitere Stunde dauern, sie alle zu nennen. Dennoch betone ich, dass eine substantielle Zahl von Befunden das Gebiet inspiriert hat und auch weiterhin inspirieren wird.

Hier eine kleine Auswahl:

Antidepressiva erhöhen die Zahl und Funktion von Stresshormon-Rezeptoren im Gehirn und haben bessere klinische Effekte in der Gegenwart eines speziellen Polymorphismus des Chaperons FKBP5, das eine wesentliche Rolle in der Glukocortikoid-Rezeptor-Signalkette spielt.

Antidepressiva erhöhen die Signalstärke von neurotrophen Faktoren, vor allem von BDNF und viele von ihnen induzieren Neurogenese.

Antidepressiva interferieren mit dem Glutamatsystem und induzieren die Akkumulation von Autophagiemarkern.

Antidepressiva erhöhen die Zahl von neuronalen Vorläuferzellen im Hippokampus.

Wie erwähnt, haben einige unserer Antidepressiva die Fähigkeit, dasjenige Enzym zu hemmen, das die DNA-Methylierung ermöglicht. Darin kann ihre Fähigkeit begründet sein, epigenetische Markierungen zu unterdrücken.

Wie Rainer Rupprecht zeigen konnte sind Antidepressiva nicht nur an der Neurosteroidsynthese beteiligt, sondern sie beeinflussen die Ionenleitfähigkeit zahlreicher zellmembran-ständiger Kanäle und verhindern deren Akkumulation in lipidreichen Zellmembran-Abschnitten.

Um es kurz zu sagen: Alle unsere Medikamente sind wesentlich promisküöser als wir gedacht haben und selbst der selektivste Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ist eine chemische Substanz mit polypharmazeutischer Wirkung.

Außerhalb der Monoamine: Differentielle Wechselwirkungen von Antidepressiva



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 ... n |
|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| AD 1 | ● | ● | ○ | ○ | ● | ○ | ○ | ● | ○ |
| AD 2 | ○ | ● | ● | ○ | ● | ● | ○ | ○ | ● |
| AD 3 | ● | ○ | ○ | ● | ● | ○ | ● | ○ | ● |
| AD 4 | ● | ● | ○ | ● | ○ | ● | ○ | ○ | ○ |
| AD 5 | ● | ● | ● | ● | ○ | ○ | ○ | ● | ● |
| AD 6 | ● | ○ | ● | ○ | ○ | ● | ○ | ○ | ○ |



Wir können dies nicht nutzen, weil wir nicht wissen, welche Kombination für welchen Patienten optimal ist

Was wir aus diesen Daten lernen, ist, dass es schier unmöglich ist, eine vereinheitlichende Hypothese für die Wirkung aller Antidepressiva zu formulieren. Der einzige gemeinsame Nenner ist die Verstärkung monoaminergener Neurotransmission. Wir müssen aber zur Kenntnis nehmen, dass trotz all der verschiedenen pharmakologischen Aktivitäten massenstatistisch betrachtet alle Medikamente eine relativ ähnliche klinische Wirkung aufweisen und dass sie alle die gleichen Nachteile haben: Es dauert zu lange, bis sie wirken, sie haben zu viele Nebeneffekte und sie wirken bei zu wenigen Patienten.



Als ich zum ersten Mal im Fernsehen eine Aufzeichnung des „Domino Day“ sah, dachte ich mir, das ist genau das Problem unserer Antidepressiva.

Wir lösen etwas aus, wissen aber nicht, ob diejenigen Mechanismen, die wir kennen, auch diejenigen sind, die wirksam sind.

Dies mag wenig optimistisch klingen, ist aber nicht so gemeint. Im Gegenteil, ich möchte die jüngeren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ermutigen, pragmatisch zu sein und nicht vor der Größe des Problems zurückzuschrecken. Kraepelin tat dies auch nicht.

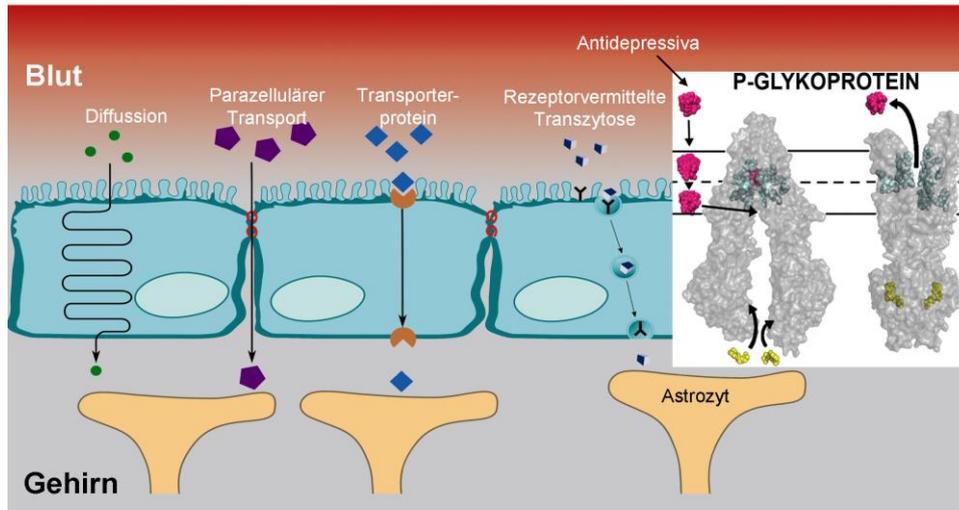
Im Gegenteil, das Tempo des technologischen Fortschritts gibt uns Sicherheit, dass keine der wissenschaftlichen Fragestellungen unüberwindbar bleibt, solange wir selbst dies wollen und vorantreiben.

Ich will Ihnen dies an einem Beispiel aus unserer Forschung demonstrieren:

Medikamente werden durch eine Pumpe, das ABCB1 kodierte P-GP am Eindringen in das Gehirngewebe gehindert



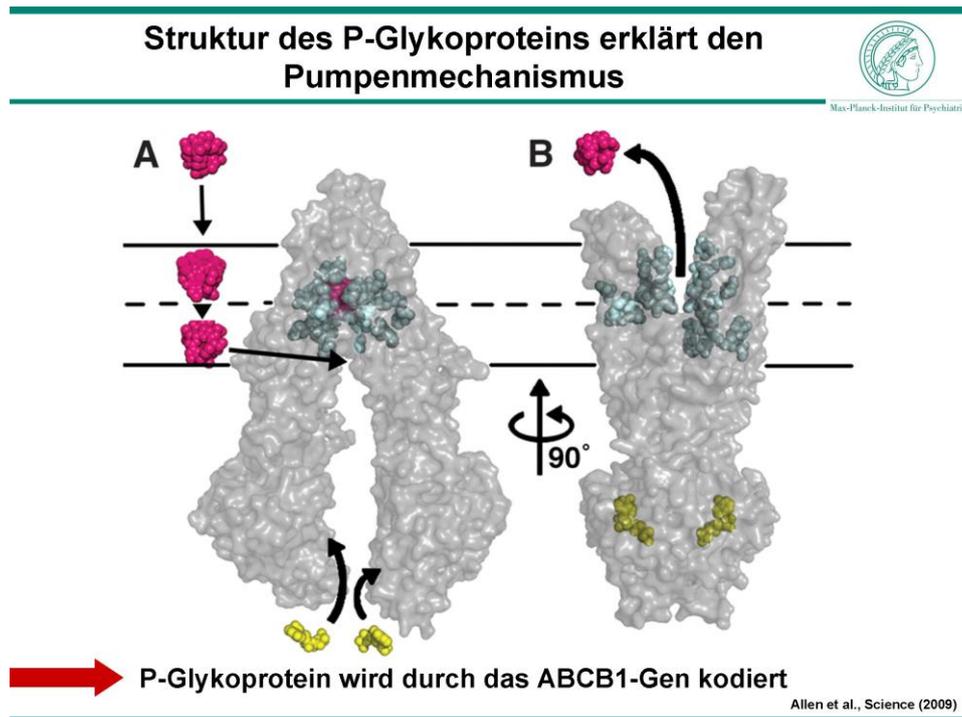
Max-Planck-Institut für Psychiatrie



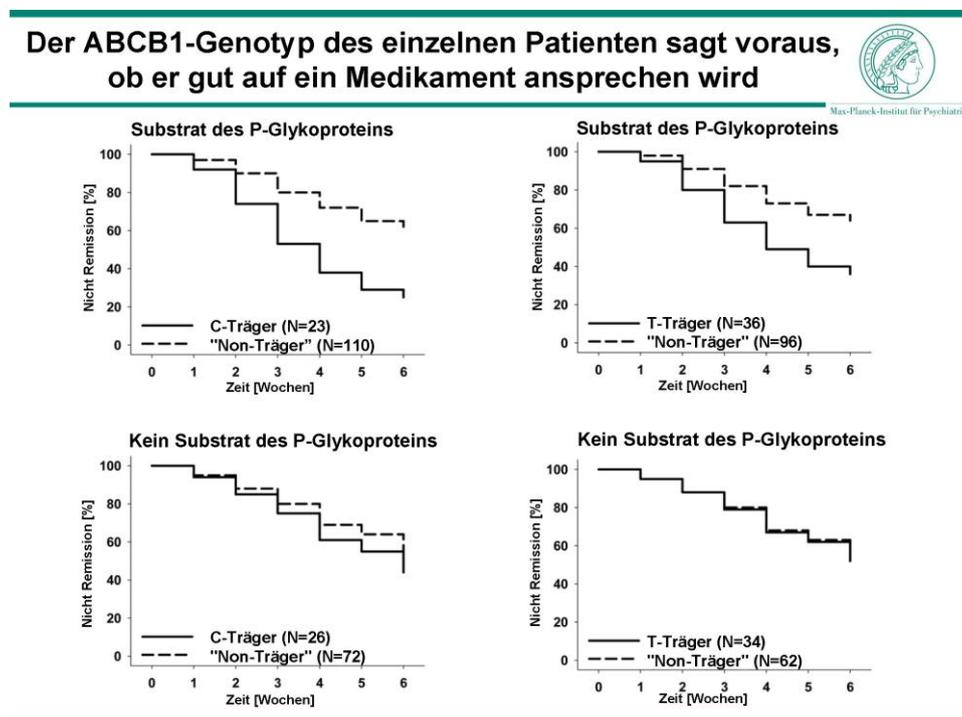
Die Wirksamkeit jedes Antidepressivums hängt von seiner physischen Präsenz im Gehirn ab, aber bis es dorthin gelangt, hat es viele Hindernisse zu überwinden. Sie kennen das Thema der Aufnahme aus dem Magen-/Darmtrakt in das Blut und die Überwindung der substanzabbauenden Enzyme in der Leber.

Die schwierigste Hürde ist wohl die Überwindung der Bluthirnschranke und hier ist Manfred Uhr am Max-Planck-Institut ein Durchbruch gelungen:

Das Gehirn, unser kostbarstes Organ, ist von Natur aus vor sogenannten xenobiotischen, also körperfremden Verbindungen geschützt. Die Moleküle, die gleichsam als „Wächtermoleküle“ in der Bluthirnschranke sitzen und den Eintritt der Fremdstoffe in das Gehirn verhindern sollen, sind P-Glycoproteine.



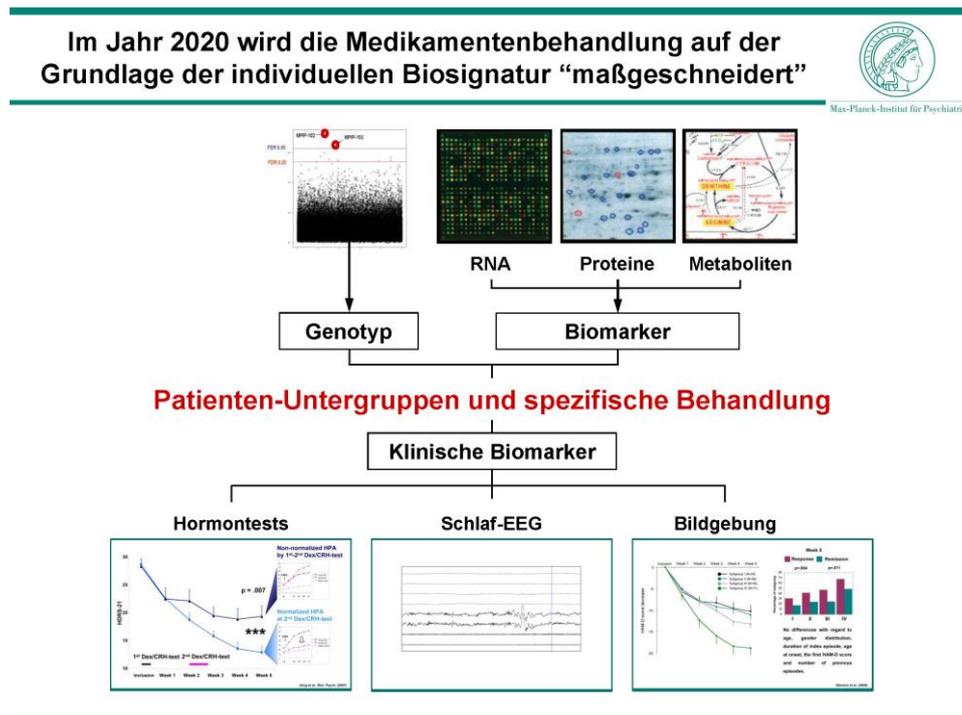
Diese werden von dem ABCB1-Gen kodiert und können Mutationen tragen, die sie mehr oder weniger wirksam werden lassen. Wir haben mit Hilfe eigens hierfür hergestellter transgener Mäuse geprüft, welche Antidepressiva von diesen P-Glycoproteinen erkannt werden und welche nicht. Ferner haben wir geprüft, welche Mutationen zur Stärkung oder zur Schwächung der P-Glycoproteine führen. Schließlich haben wir untersucht, welchen Einfluss die stärkenden bzw. schwächenden Mutationen auf das Therapieergebnis haben können.



Hierzu diente uns der Datensatz des MARS-Projekts, das seit zehn Jahren unter der Leitung von Susanne Lucae und Marcus Ising am Max-Planck-Institut für Psychiatrie gemeinsam mit Partnern in Bayern und der Schweiz durchgeführt wird. Wir konnten nämlich zeigen, dass

diejenigen, die einen Genotyp besitzen, der das P-Glycoprotein schwächt, besser auf Medikamente reagieren, als solche, bei denen der Genotyp eine normale oder stärkende Funktion ausübt. Wir können also mithilfe der Genotypisierung des ABCB1-Gens sagen, ob ein Patient auf gegebenes Medikament ansprechen wird.

Hat er einen eher ungünstigen Genotyp, also einen, der das „Wächtermolekül“ sehr effizient macht, muss die Dosierung entsprechend erhöht werden oder es muss auf ein anderes Medikament ausgewichen werden, das vom P-Glycoprotein nicht erkannt wird. Heute ist die Messung des ABCB1-Genotyps am Max-Planck-Institut für Psychiatrie Routine. Der erste Schritt in Richtung personalisierter Depressionstherapie ist getan.

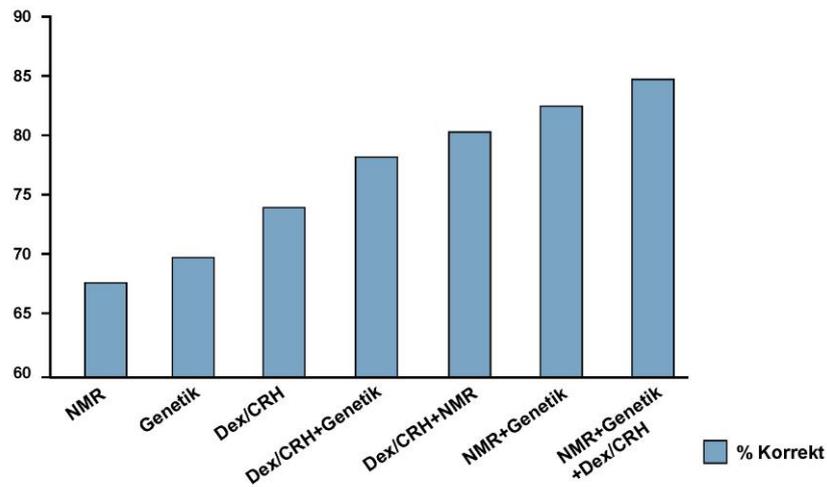


Ich sage voraus, in zehn Jahren wird die Therapie eines Menschen mit Depression neben klinischen Anhaltspunkten von seinem Genotyp- und Biomarkerprofil abhängen. Wir werden hierdurch die Krankheitsdauer verkürzen und auch viele stationäre Behandlungen vermeiden.

Auf dem Weg zur Prädiktionsformel für Depressionstherapie



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



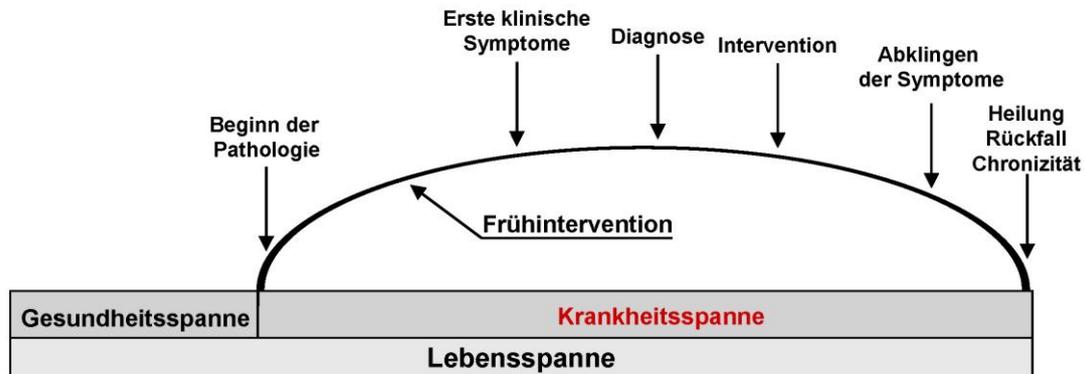
Die Prädiktionsformel ist aus logistischer Regression abgeleitet und zeigt wie sich durch schrittweise Hinzunahme von Gentests und Biomarkern die Ergebnisqualität der Vorhersage verbessert

Die Gruppe um Bertram Müller-Myhsok am Max-Planck-Institut ist der Frage nachgegangen, ob kombinierte Berücksichtigung von Biomarkern, wie Bildinformation, Genetik und Physiologie der Betrachtung einer Einzelinformation überlegen ist. Er fand, dass die beste Vorhersage des Therapieergebnisses dann möglich ist, wenn alle drei, Bildinformation, Genetik und Physiologie gemeinsam betrachtet werden. Auf alle Fälle ist die kombinierte Berücksichtigung immer besser als die des Einzelwerts. Selbst wenn diese Formel noch nicht perfekt ist, signalisiert sie uns doch eines: Die Kombination aus Gentests und Biomarkern erlaubt uns, aus der gerade in unserem medizinischen Fach, der Psychiatrie, so populären Welt der Korrelationen herauszutreten und Vorhersagen machen zu können. Dies ist außerordentlich befriedigend, denn Korrelationen haben mich immer gelangweilt. Ich wollte Vorhersagen treffen und dies scheint nun im Prinzip möglich zu sein.

Personalisierte Medizin erlaubt Frühintervention auf der Zeitschiene der Erkrankung



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



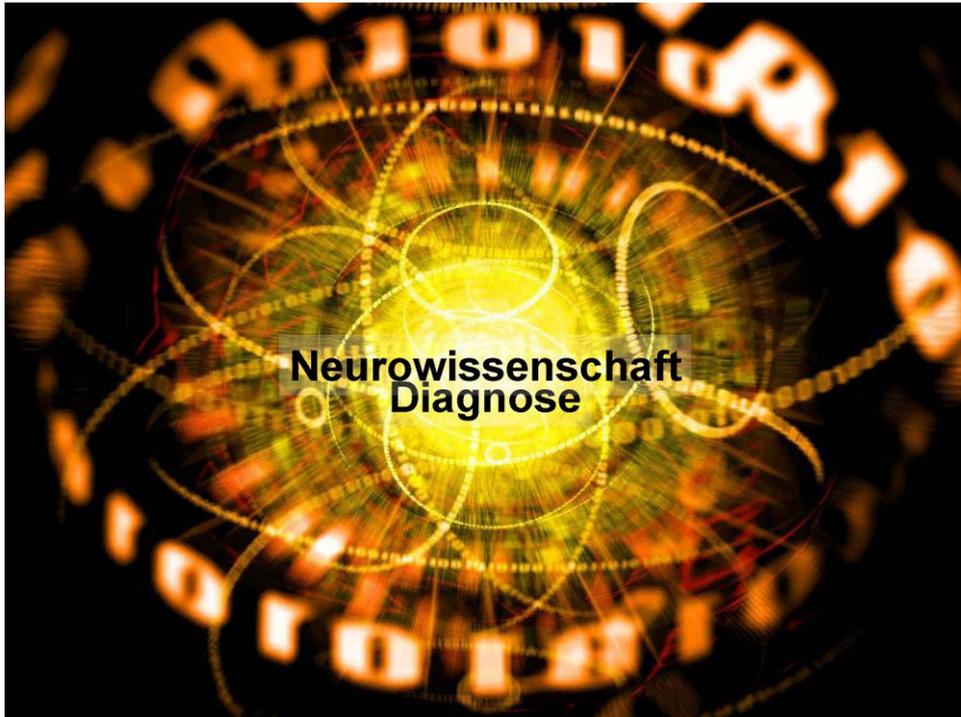
Wir müssen lernen, wann, wo und wie wir intervenieren, um die Gesundheitsspanne der Lebensspanne anzunähern

„Hätte ich gewusst, dass ich so lange lebe, hätte ich besser auf meine Gesundheit geachtet“ (E. Blake an seinem 100sten Geburtstag)

Wir sind heute stolz darauf, dass unsere Lebensspanne immer weiter verlängert werden konnte. Heute 20jährige werden im Schnitt neunzig Jahre alt.

Die Verlängerung der Lebensspanne ist der Gesundheitsspanne allerdings davongelaufen, mit dem Ergebnis, dass wir eine immer längere Zeit unseres Lebens mit Gesundheitsproblemen zu tun haben. Der amerikanische Jazzmusiker Blake hat es auf den Punkt gebracht. An seinem 100. Geburtstag sagte er: „Wenn ich gewusst hätte, wie alt ich werde, hätte ich besser auf meine Gesundheit geachtet.“

Wenn wir das Ziel verfolgen wollen, mit Hilfe von Gentests und Biomarkern den krankheitsverursachenden Prozess zu einem Zeitpunkt aufzuhalten, an dem es noch nicht zu Krankheitssymptomen gekommen ist, müssen wir zwei Taten vollbringen. Wir müssen uns von dem Dogma lösen, die rein auf verbaler Kommunikation basierenden Diagnosen könnten uns bei der Aufklärung krankheitsverursachender Mechanismen helfen. Wir dürfen nicht auf die klinische Symptome warten, sondern müssen mithilfe Gentests und Biomarker den Beginn des pathologischen Prozesses aufspüren und therapeutisch präventiv intervenieren.



Um es kurz auf den Punkt zu bringen, die Neurowissenschaften müssen in das Epizentrum der Depressionsforschung gebracht werden und gegenwärtig gebräuchliche diagnostische Algorithmen ersetzen.

Genauso wichtig ist aber noch etwas anderes: Angesichts der sehr langsamen Fortschritte der pharmazeutischen Industrie, ihrer Innovationsscheu und ihrer notgedrungenen Unterwerfung unter mediale Beobachtung und stimmungsdemokratische Reguliererei, sind wir, die akademische Forscher gefordert, die Initiative zu ergreifen.

Viel zu lange waren wir angepasste Bittsteller für Forschungsmittel, um politisch aufgelegte Programme mit Inhalten zu füllen oder neuen Medikamenten den Weg auf den Markt zu ebnen. Wir sind jetzt gefordert, klar und deutlich zu artikulieren, dass wir mit den Möglichkeiten einer grundlagengetriebenen psychiatrischen Forschung sehr wohl in der Lage sind, das große gesundheitspolitische und gesellschaftliche Problem Depression mit guter Erfolgsaussicht anzugehen.