

Personalisierte Medizin

Göttinger Literaturherbst, am 17. Oktober 2009 in der Paulinerkirche,

Vortrag gehalten von Florian Holsboer

Sehr geehrte Damen und Herren,

es ist das „erste Mal“: Ich habe noch nie bei einer Literaturveranstaltung gesprochen, ja, um ehrlich zu sein, ich habe bislang noch nie an einem solchen Ereignis teilgenommen.

Beim „ersten Mal“ denkt man vielleicht gerne an eines der zentralen Themen des Jugendmagazins „BRAVO“, bestimmt denkt man dabei aber nicht an den Auftritt als reifer Herr in der berühmten Paulinerkirche anlässlich des Göttinger Literaturherbstes. Für den Wissenschaftler allerdings ist das „erste Mal“ ein lebenslanges Ziel, denn sein Auftrag und sein Streben dienen der Erweiterung des Wissens durch Forschung, der Schaffung neuer Erkenntnisse. Diesen Schritt kann man nur „das erste Mal“ gehen, man kann neues Wissen nur einmal – das erste Mal eben – hervorbringen.

Mein Buch, das mich heute nach Göttingen führte, ist für mich auch ein „erstes Mal“. Ich habe zwar an über 800 wissenschaftlichen Publikationen und einigen Fachbüchern mitgewirkt – ein Buch für eine allgemeine Leserschaft habe ich noch nie geschrieben - und ich wage es nicht, die vornehme Gesellschaft des Göttinger Literaturherbstes zu fragen, ob ich es damit auch bewenden lassen soll.

Mich ermunterte vor etlichen Jahren der bewunderungswürdige Verleger Wolfgang Beck persönlich, ein Buch über die von mir auf den Weg gebrachte Denkstil-Änderung in der Psychiatrie zu schreiben. Er hätte sich erkundigt, ich stamme ja aus einer unkonventionellen Familie und hätte Lebensstationen durchlaufen, die alles andere als geradlinig in die klinischen Neurowissenschaften führten. Nun sind Sie ja hier in Göttingen, in der Stadt mit der wohl höchsten Bevölkerungsdichte an Wissenschaftlern in Deutschland und entweder aus Selbsterleben oder aus Beobachtung wohl vertraut damit, dass wir Wissenschaftler eitel sind. Wir suchen nach Anerkennung, ersehnen uns wissenschaftliche Ehren und sind beleidigt, wenn wir von Fachkollegen nicht zitiert werden. Als Entschuldigung für unsere Eitelkeit führen wir an, es gäbe zumindest kurzfristig keine wirklich objektiven Messgrößen für wissenschaftliche Leistung. Würde man etwas herstellen, was verkauft wird, dann bräuhete man keine Fremd- und Selbstlobhudelei, dann gäbe es Umsätze, Renditen und Bonuszahlungen.

Also bei mir ist es – ich bekenne es freimütig – auch so: ich habe mich sehr geschmeichelt gefühlt, als Wolfgang Beck mich ermutigte, ein Buch über meine wissenschaftliche Forschung und meinen Werdegang zu schreiben, willigte ein und plötzlich saß ich da vor einem Stapel leeren Papiers und fragte mich: Was tust du da eigentlich?

Schließlich sagte ich mir: Jetzt musst du Wort halten, da musst du durch. Und außerdem ist es vielleicht doch eine schöne Gelegenheit, verschiedene Dinge über Wissenschaft und Wissenschaftler aufzuschreiben, in der frommen Hoffnung, es würde eine größere Öffentlichkeit erreichen.

Schließlich fand ich Gefallen an der Idee, meinen Weg in die Depressionsforschung aufzuzeigen, um vielleicht den einen oder anderen jungen begabten Menschen für die Wissenschaft an diesem Fachgebiet zu interessieren.

Dabei habe ich mich vor allem davon leiten lassen, was ich meinen Patienten mit Depression immer und immer wieder sage: „Das, worunter Sie leiden, ist das Ergebnis einer Stoffwechselstörung in den Zellen Ihres Gehirns.“ Dieser ganz einfache Satz, der manchem Anthropologen und Sozialphilosophen, aber auch einer besonderen Gruppe von Psychologen und „Neuroethikern“ wie eine Ohrfeige klingt, ist für Patienten mit Depression oft eine Erlösung, weil das, worunter sie leiden eben etwas ganz „Normales“ ist. Etwas, das einen trifft, so wie ein anderer eine Stoffwechselstörung in der Bauchspeicheldrüse hat und Diabetiker wird oder noch ein anderer auf bestimmte Stoffe aus der Umwelt eine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems zeigt und Allergiker ist.

Ich will es gleich vorweg sagen, mein Ansatz, mithilfe biologischer, chemischer und physikalischer Methoden Hirnfunktion so gut zu verstehen, dass wir Krankheiten des Gehirns behandeln und in Zukunft sogar verhindern können, folgt dem klar definierten medizinischen Auftrag der Erhaltung der bestmöglichen Gesundheit unter Anwendung des bestehenden Wissens.

Dieser wissenschaftliche Ansatz beansprucht nicht, Liebe, Genuss, Leid und Glück zu verstehen. Ja ich bezweifle auch, ob es der auf naturwissenschaftlicher Grundlage basierenden Hirnforschung gelingen kann, das Menschsein zu erklären oder auch nur Teilaspekte wie Ästhetik, Moral oder Schuldempfinden. Es stellt sich grundsätzlich die Frage, ob wir überhaupt einmal in der Lage sein werden, das Gehirn in seiner funktionalen Ganzheit zu verstehen. Oder, überspitzt gefragt: Wie sollen denn die etwa 1,3 Kilogramm Gehirn mit tausenden von Milliarden Zellen und Zellverknüpfungen, die derart komplex miteinander verschaltet sind, dass dagegen die Komplexität der Sternensysteme gering zu sein scheint, sich selbst verstehen?

Der amerikanische Physiker Emerson Pugh hat dies lapidar so formuliert: „Wenn das menschliche Gehirn so einfach wäre, dass wir es verstehen könnten, wären wir so einfach, dass wir es nicht könnten.“

Viele Menschen sind dennoch nach eigener Einschätzung sehr wohl in der Lage, die Ursachen von Erkrankungen des Gehirns, die sich in psychischen Symptomen äußern, zu erklären. Sie kennen das alle: An der Depression ist natürlich die Lebenssituation schuld, die hohen Erwartungen, denen der Einzelne nicht gerecht wird oder das Mobbing am Arbeitsplatz, nicht zu vergessen, die legendären Beziehungskrisen in der Familie oder einfach nur der Chef.

Ich habe die Kompetenz der Öffentlichkeit in der Kausalforschung der Depression besonders eindrucksvoll im Falle des Fußballspielers Sebastian Deisler erlebt. Der damals 23jährige junge Mann galt als das Jahrhunderttalent, ihm wurde eine glanzvolle internationale Karriere vorausgesagt, er hatte eine junge Familie und

verdiente sehr, sehr viel Geld. Plötzlich wurde er schwer depressiv, begab sich in die Behandlung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie und musste wegen der Schwere der Erkrankung über zwei Monate stationär behandelt werden.

Er wurde geheilt entlassen, spielte wieder großartig, bis er sich im Training erneut schwer verletzte, nicht an der Weltmeisterschaft teilnehmen konnte und schließlich mit nur 27 Jahren beschloss, sich vom Profifußball zurückzuziehen. Die Medien waren voll von Meldungen und Interpretationen.

Im Mittelpunkt einer an sich recht vernünftigen Berichterstattung stand, er sei zu sensibel für das raue Geschäft des bezahlten Fußballs, ihm fehle es an der nötigen Härte.

Kürzlich erschien sein Buch mit dem Titel „Zurück ins Leben!“. Ich will es vorweg sagen, mir ist Sebastian Deisler in den fünf Jahren, die ich ihn kenne, immer als außerordentlich sympathischer und intelligenter Mensch begegnet. Nur – nicht im Leben gewesen sein ist seine Interpretation, die ich mit ihm nie teilte. Das, worin er sich befand, das war das Leben, das war sein Leben. Das am 1. Oktober 2009 in der Wochenzeitschrift „DIE ZEIT“ veröffentlichte Interview mit ihm ist überschrieben „Man muss härter sein als ich“. Was heißt es hart und widerstandsfähig zu sein oder anfällig und weich? Und in welcher Beziehung stehen diese Persönlichkeitsmerkmale zur Entstehung der Depression?

Wir können aus Sebastian Deislers kurzer, aber eindrucksvoller Biographie Verschiedenes lernen. Das Wichtigste vielleicht zuerst: Eine Depression ist eine Erkrankung, die jeden treffen kann. Dies ist zu allen Zeiten so gewesen. Persönlichkeiten aus allen Berufsgruppen haben sich zu ihrer Krankheit geäußert. Wir wissen von Albrecht Dürer nicht nur, dass er an Depressionen litt, sondern, dass er großen Wert darauf legte, als Mensch mit Melancholie erkannt zu werden. Das hatte einen klaren sozialen Hintergrund im 15. Jahrhundert.

Dürer stammte nämlich aus einer Goldschmiedefamilie, gehörte also dem Stand der Handwerker an. In dieser sozialen Schicht war eine Melancholie, wie man das damals nannte, nicht akzeptiert. Er wollte aber als Künstler angesehen werden, die durften das haben, unterstrich daher seine Depression, um durch die öffentliche Kenntnisnahme seiner Krankheit kundzutun, dass er eben kein Handwerker sei, sondern ein Künstler. Auf einem Selbstbildnis deutet Dürer auf einen Fleck etwa auf der Höhe der Milz, von der sich nach damaliger Sicht die Depression auf den Körper ausbreitete. Er schreibt auf dieses Selbstbildnis: „Da, wo der gelbe Fleck ist und worauf ich mit dem Finger deute, da tut es mir weh.“ Von Stigmatisierung kann hier keine Rede sein, im Gegenteil, Dürer nutzte seine Krankheit um seinen Sozialstatus als Künstler zu festigen. Sein Kupferstich „Melancholie“ ist bis heute eine der herausragendsten Darstellungen dieser Krankheit.

Unternehmer wie der Vorstandsvorsitzende Turner von CNN, Königinnen, Kaiserinnen, Schlagersängerinnen und Dichter bleiben davon nicht verschont. Auch Wissenschaftler und Ärzte nicht. Die Depression ist keine Modekrankheit, sie ist auch nicht das Ergebnis des modernen Lebensstils mit seinen Annehmlichkeiten aber auch seinen belastenden Anforderungen.

Auch Politiker können an Depressionen erkranken. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel ist die Geschichte des englischen Politikers Winston Churchill, der von seinem „schwarzen Hund“ sprach, der ihn immer wieder angefallen hätte, wenn er eine erneute depressive Episode erlitt. Einen für unsere heutige Forschung ganz wesentlichen Zusammenhang können wir der Familie Churchills entnehmen: dort kommt die manisch-depressive Krankheit bis in das späte Mittelalter immer wieder vor. Sie hat also eine familiäre Häufung.

Auch die Familienbiografie des amerikanischen Schriftstellers Ernest Hemingway, der ebenso wie sein Vater an dieser Erkrankung litt, zeigt dies. Ernest Hemingway beging, als seine Depression nicht mehr geheilt werden konnte, Suizid. Auch sein Vater nahm sich das Leben. Den meisten als Schauspielerin und Fotomodell in guter Erinnerung ist seine wunderschöne Tochter Margaux Hemingway, die ebenfalls im Rahmen einer Depression an Suizid starb. Fünf Familienmitglieder der Hemingways in drei Generationen nahmen sich wegen ihrer Depression das Leben. Die Depression ist tatsächlich eine potentiell tödliche Krankheit. Sie ist oft für den Einzelnen so schwer zu ertragen, dass allein in Deutschland, die Dunkelziffer mit eingerechnet, pro Jahr etwa 20.000 Menschen ihrem Leben durch Suizid ein Ende setzen. Weltweit sind es über eine Million Opfer.

Wir können aus den beiden Beispielen – Churchill und Hemingway – aber noch etwas anderes lernen: Die Depression ist erblich. Dazu ein Zahlenbeispiel: Die Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu erkranken und zwar in einer Form, die in ihrer klinischen Ausprägung so erheblich ist, dass sie behandelt werden muss, beträgt in der Bevölkerung etwa 10 Prozent.

Sind Sie dagegen ein eineiiger Zwilling, und ist Ihr Geschwister an einer Depression erkrankt, dann ist Ihr persönliches Risiko, ebenfalls eine Depression zu bekommen, fünfmal größer, nämlich über 50 Prozent.

Daraus können wir zwei Dinge lernen: Einmal, genetische Varianten spielen eine wichtige Rolle, aber eben nicht die alleinige, sonst wäre das Risiko für genetisch identische Zwillinge, an einer Depression zu leiden, nicht 50 Prozent sondern 100 Prozent. Es bedarf offenbar äußerer Umstände, um das genetisch bedingte Erkrankungsrisiko zur Entfaltung bringen zu können und diese Umstände sind es, die wir bei der Interpretation, warum jemand an einer Depression erkrankt, immer heranziehen. Und völlig falsch sind diese Interpretationen auch nicht. Es stimmt schon, dass jemand, der unter andauerndem Stress steht, sich überfordert fühlt und wenig Freude an seinen Lebensumständen hat, eher an einer Depression erkrankt als jemand, der ein ruhiges beschauliches Leben in Zufriedenheit führt. Nur, nicht jeder, der unter hoher Stressbelastung steht, wird tatsächlich krank, es bedarf einer Veranlagung.

Wenn wir uns der Thematik, wie wir Veranlagung messen können, nähern, dann denken wir logischerweise zunächst an die Genetik. Wir haben auf unseren Chromosomen etwa 20.000 Gene, die weniger als fünf Prozent aller Bausteine unserer Erbsubstanz, der DNA ausmachen. Diese Erbsubstanz ist aus drei Milliarden Einzelbausteinen, den sogenannten Nukleinbasen, aufgebaut, die der Zelle buchstabieren, wie die wichtigsten Bausteine des Lebens, die Eiweißmoleküle oder Proteine zusammengesetzt sein sollen. Die Erbsubstanz selbst ist ein nahezu passives Molekül, durch das Wirken hochkomplexer Moleküle, den sogenannten

Ribosomen werden die auf der Erbsubstanz niedergelegten Baupläne umgesetzt und Proteine hergestellt.

Für bahnbrechende Erkenntnisse zur Struktur und Funktion der Ribosomen wurde heuer der Nobelpreis für Chemie verliehen. Übrigens wurde für diese Entdeckung auch die Technologie von Max-Planck-Instituten und des Paul-Scherrer-Instituts in der Schweiz genutzt. Diese Proteine, die mithilfe von Ribosomen aus Aminosäuren aufgebaut werden, können nun aufgrund einer geringfügigen Variation unserer Erbsubstanz kleine Veränderungen in ihrer Struktur enthalten, mit der Folge, dass sie etwas anders funktionieren als dies unserer Gesundheit zuträglich wäre. Es ist aber nicht nur der in den Genen enthaltene Bauplan wichtig, sondern das Signal für den Umfang der Aktivierung der Gene und folglich der Menge der Proteine, die hergestellt werden sollen.

Für die meisten komplexen Erkrankungen wie Diabetes, Gelenkentzündungen, Herzinfarkt oder Multiple Sklerose sind diese eher quantitativen Betrachtungen besonders wichtig. Wir müssen bei unserer genetischen Ursachenforschung den Blick vor allem auch auf die mengenmäßige Regulation der Gene richten.

Warum erzähle ich Ihnen das alles?

Ich will Ihnen aufzeigen, dass Veränderungen unserer Erbsubstanz sicher eine wichtige Rolle für die Entstehung der Depression, Angsterkrankung, Schizophrenie, der Multiplen Sklerose und der Demenzen spielen. Aber wenn wir von Veränderungen unserer Erbsubstanz sprechen, dann handelt es sich eben nicht nur um kleine Veränderungen von Bausteinen, den Nukleinbasen, in unseren Genen und denjenigen Abschnitten, welche die Gene regulieren.

Wir können nur einen Teil der Veränderung von Befinden und Verhalten bis hin zu manifesten Erkrankungen auf der Ebene der ausgetauschten Nukleinbasen unserer Erbsubstanz verstehen.

Ich will Ihnen hierzu ein Beispiel erzählen:

Am 11. September 2001 befand ich mich in einem Hotel in New York mit Blick auf das World Trade Center und beobachtete aus etwa 400 Metern Entfernung, wie die von Terroristen gelenkten Flugzeuge in den beiden Türmen explodierten. Viele Menschen, die persönlich oder durch das Schicksal nahestehender Menschen an diesem Tage ein schweres psychisches Trauma erlitten hatten, sind heute noch krank, sie haben eine sogenannte posttraumatische Stresserkrankung, abgekürzt PTSD. Diese Menschen sind nicht mehr die, die sie einmal waren, sie nehmen sich selbst als emotional abgestumpft wahr, können keine Freude mehr empfinden und schlafen schlecht. Vor allem leiden sie darunter, in ihrer Erinnerung das Trauma immer wieder neu zu erleben. Diese sich aufdrängenden Erinnerungen im Wachen oder während des Schlafs sind unwillkürlich, sie sind nicht steuerbar und können nicht unterdrückt werden. Wir haben in Zusammenarbeit mit der Mount Sinai School of Medicine in New York Menschen, die in gleicher Weise dem Terrorangriff ausgesetzt waren, untersucht und eine Gruppe identifiziert, die unter einer solchen posttraumatischen Stresserkrankung litt. Wir haben bei ihnen die Aktivierbarkeit aller ihrer Gene untersucht und das gleiche Experiment bei einer Gruppe wiederholt, die ebenfalls durch das Ereignis am 11. September 2001 traumatisiert war, aber

psychisch gesund geblieben war. Wir fanden, dass zahlreiche Gene, die mit der Stressreaktion in Zusammenhang stehen, bei den Erkrankten anders reguliert waren als in der Vergleichsgruppe.

Höchstwahrscheinlich hat das Trauma etwas auf der Erbsubstanz bewirkt, das die Aktivierbarkeit vieler Gene bleibend verändert hat. Wir können natürlich nicht ausschließen, dass es zur Entstehung einer solchen posttraumatischen Stresserkrankung bereits einer besonderen genetischen Veranlagung bedarf.

Nur durch große Kohorten gesunder junger Menschen, die man über viele Jahre hinweg immer wieder erneut untersucht und herausarbeitet, wie genetische Variation im Wechselspiel mit von außen einwirkenden Ereignissen steht, wird das Rätsel der Gen-Umweltinteraktion gelöst werden. Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie haben wir seit mehr als 10 Jahren eine solche Kohorte von weit über 3.000 Individuen und untersuchen diese alle paar Jahre, um die Determinanten für die Entstehung psychischer Erkrankungen zu entdecken.

Die Frage, auf die alles bisher Gesagte zuläuft, ist folgende: Führt Erlebtes zu vorübergehenden oder bleibenden Veränderungen auf unserer Erbsubstanz und ist, wenn wir von Veranlagung sprechen, nicht von zwei verschiedenen Dingen die Rede: nämlich der ererbten und der erworbenen Veranlagung. Wir werden uns ferner fragen müssen, ob ererbte und erworbene Kodierungen überhaupt voneinander gut abgrenzbar sind.

Solche Fragestellungen können wir nur mit Hilfe von Tiermodellen bearbeiten. Eines davon will ich Ihnen nun kurz beschreiben.

Die epidemiologische Forschung lässt wenig Zweifel daran, dass die Misshandlung von Kindern in frühen Lebensjahren das Risiko erhöht, im späteren Leben eine Depression zu erleiden.

Wir haben das an einem Mausmodell untersucht, in dem wir die neugeborenen Mäuse vorübergehend von ihrer Mutter getrennt haben. Auch für Mäusebabys ist dies eine durchaus traumatisierende Erfahrung. Diese Mäuse werden lebenslang Verhaltensauffälligkeiten zeigen, vor allem haben sie mehr Angst und erhöhte Stresshormone, wie das auch bei Patienten mit Depression bekannt ist.

In jahrelanger wissenschaftlicher Kleinarbeit ist es nun meinen Mitarbeitern gelungen zu zeigen, wie die Regulation eines Gens, das die Information für ein Protein enthält, das Vasopressin heißt und Angstverhalten und Stresshormone steuert, sich dynamisch verändert. Was genau passiert ist, ist Folgendes: Damit ein von außen in die Zelle gesendetes Signal im Zellkern Gene aktivieren kann, müssen viele verschiedene Proteine in Aktion treten. Nun sind die Gene nicht leicht zugänglich, würde man alle Chromosomen längs ausgestreckt aneinanderhängen, käme man auf eine Länge von etwa zwei Metern. Der Zellkern hat aber einen Durchmesser von nur einem zehntausendstel eines Meters, die Erbsubstanz ist also außerordentlich dicht gepackt. Durch eine sehr starke Auslenkung des Milieus innerhalb der Zelle und zwischen den Zellen, so wie dies bei einem Trauma der Fall ist, werden zusätzliche kleine chemische Atomanordnungen, sogenannte Methylgruppen, an die Erbsubstanz gebunden und hierdurch die Aktivierbarkeit benachbarter Gene verändert. Wir konnten nunmehr zeigen, wie durch das Trauma Methylgruppen

reduziert wurden und das angstausslösende Eiweißmolekül Vasopressin in viel höherer Konzentration bei den traumatisierten Mäusen produziert wird. Bei den nicht-traumatisierten Mäusen, die nicht von der Mutter getrennt wurden, waren an den bestimmten Stellen der Erbsubstanz mehr Methylgruppen, Vasopressin war normal und das Verhalten und die Hormone auch.

Sie werden sich allmählich fragen, was erzählt er uns da, wir wollten doch etwas über personalisierte Medizin hören!

Ich musste Ihnen von diesen Beispielen berichten, illustrieren sie doch, auf welchem Wege wir uns weiter bewegen müssen, damit der Begriff personalisierte Medizin nicht zu einem bald verbrauchten Modebegriff wird.

Personalisierte Medizin, so wird Ihnen mancher erfahrene Arzt zu Recht sagen, hat es immer schon gegeben. Man hat immer schon die individuellen Beschwerden wahrgenommen, objektivierbare Befunde erhoben und Labortests durchgeführt und dann einen persönlichen Therapieplan erarbeitet.

Wenn wir heute von personalisierter Medizin als Zukunftsvision sprechen, dann meinen wir etwas anderes und man muss es deutlich sagen, wir meinen auch hier alle paar Jahre wieder etwas anderes:

Der ursprüngliche Gedanke der neuen personalisierten Medizin war fast ausschließlich auf genetische Variation gerichtet. Man hoffte, durch die Identifikation genetischer Varianten Entscheidungshilfen für die Wahl des Medikaments und der nötigen Dosierung zu finden. Tatsächlich gibt es hierfür einige Erfolgsbeispiele: Ein Medikament zur Verhinderung von Blutgerinnseln wird heute auf der Grundlage von Gentests dosiert. Besonders große Erfolge hat die auf genetischer Typisierung basierte Therapie in der Onkologie, der Behandlung von Krebserkrankungen. So kann man durch molekulargenetische Untersuchungen, zum Beispiel von Brustkrebsgewebe, Voraussagen treffen, ob ein bestimmtes Medikament wirksam sein wird oder nicht.

Unter dem Mikroskop sehen die verschiedenen Tumore oft gleich aus, erst durch ihre genetische Charakterisierung können wir die klinisch so wichtige Zuordnung treffen und damit die Therapie individualisieren.

In der Psychiatrie haben wir zunächst einen ganz pragmatischen Ansatz gewählt, der versucht, die genetischen Bedingungen für gutes Ansprechen auf Psychopharmaka zu ergründen.

Hier vermag die personalisierte Medizin bereits heute Einiges zu leisten. Ein Beispiel: Wenn Sie ein Medikament einnehmen, dann hat es eine schwierige Reise vor sich: Zuerst muss es gelingen, den Säureangriff des Magens zu überstehen, dann ist es im Darm vielen Mikroben ausgesetzt, die die Passage durch die Darmwand erschweren können. Die Hauptgefahr liegt aber in der Leber, dort ist die wichtigste Stelle für den Abbau von Medikamenten. Die Fähigkeit, bestimmte Medikamente leicht oder schwer abzubauen, unterliegt ebenfalls genetischer Kontrolle, die wir durch Gentests vorhersagen können. Wir können stattdessen natürlich auch den Wirkstoff direkt im Blut messen. Das allerkritischste Hindernis ist aber die Bluthirnschranke. Dies ist ein Zellverband rund um die vielen kleinen Blutgefäße, die

unser Hirn versorgen. Durch diesen Zellverband wird unser wertvollstes und kompliziertestes Organ davor geschützt, dass körperfremde Substanzen eindringen. Aber diese Schranke weiß leider nicht, wie günstig die Durchlässigkeit für ein Medikament wäre, mit dem wir die Depression bekämpfen wollen. Auch die Elemente der Bluthirnschranke werden aus Eiweißmolekülen oder genauer Proteinen aufgebaut, unterliegen also genetischer Kontrolle.

Mit Hilfe von transgenen Mäusen haben wir herausgefunden, dass je nach genetischer Konstellation mehr oder weniger der verschiedenen Antidepressiva in das Gehirn eindringen können. Wir fanden zu unserer eigenen Überraschung, aber großen Freude, dass diejenigen Patienten, die eine Genmutation besaßen, durch die die Schranke geschwächt wird, besser auf das gegebene Antidepressivum reagieren. Deshalb ist dieser Gentest am Max-Planck-Institut für Psychiatrie ein wichtiges Routineinstrument für die Auswahl des richtigen Medikaments für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt in der richtigen Dosierung. Der erste Sieg für die personalisierte Depressionstherapie war errungen.

Wenn wir heute in der Psychiatrie genetische Studien durchführen, dann sind wir darauf angewiesen, zunächst nach verbal zugänglichen Informationen diagnostische Zuordnungen zu treffen. Die psychiatrischen Diagnosen entstanden aber leider nicht in Laboratorien, sondern in Konferenzräumen. Seit der ersten Version des offiziellen Diagnosemanuals hat sich die Anzahl der psychiatrischen Diagnosen vervierfacht. Dass diese keine biologisch homogenen Kategorien abbilden können, ist klar. Wir versuchen heute, über die Diagnose hinaus möglichst viele Informationen zu erhalten, vor allem durch bildgebende Verfahren, Blutuntersuchungen und die Elektrophysiologie. Das Problem, keine Bluttests zu haben, um den Phänotyp – das Erscheinungsbild einer Krankheit – festmachen zu können, ist das größte Problem in der psychiatrischen Genetik.

Für die personalisierte Therapie der Depression ergibt sich aus dem Gesagten, dass wir nicht nur auf Genvarianten achten, sondern überprüfen müssen, ob diese Genvarianten in sinnhaftem Zusammenhang mit den Entstehungsmechanismen der Krankheit oder den Wirkmechanismen der Medikamente stehen.

Das Portfolio dieser Validierung erstreckt sich von der Herstellung transgener Mausmodelle zu zell- und elektrophysiologischen Experimenten, der Analyse von Genaktivität, der Proteine und der Stoffwechselmetaboliten.

Zugleich müssen wir uns aber vor Augen führen, dass sich der Mensch auf einem Zeitstrahl bewegt, nie der gleiche ist, der er noch vor einigen wenigen Augenblicken war – oder wie es Heraklit von Ephesus ein halbes Jahrhundert vor Christi Geburt gesagt haben soll: „panta rhei“ – „alles fließt“, ein Gedanke, der bei Aristoteles Widerhall findet und Philosophie und Religion bis heute wesentlich beeinflusst hat.

In der Sprache der Hirnforschung würde man die platonische Umdeutung des Heraklit-Zitats „Man steigt nicht zweimal in den gleichen Fluss“ weniger aufwendig Neuroplastizität nennen. Auch alle hier Anwesenden werden von diesem Phänomen nicht verschont. Je nachdem, wie nachhaltig meine Ausführungen Ihnen in Erinnerung bleiben, Sie werden nach Verlassen der Paulinerkirche nicht mehr die Gleichen sein, die Sie waren, als Sie dieses wunderschöne Gebäude betraten.

Wie wichtig die Kenntnis der Veränderung wesentlicher biologischer Funktionen unseres Gehirns für die Medizin sein kann, ist im klinischen Alltag zu erkennen:

Man mag ja damit einverstanden sein, dass verschiedene Patienten selbst dann, wenn sie hinsichtlich ihrer klinischen Symptome keine Unterschiede zeigen, doch an biologisch verschiedenartigen Ursachen erkrankt sind. Folglich sollten sie auch auf das gleiche Medikament unterschiedlich ansprechen.

Man mag dies Varianten des Genotyps in Verbindung mit unterschiedlichen äußeren Faktoren zuschreiben. Es ist aber auch bekannt, dass der gleiche Patient nicht in jeder depressiven Erkrankungsepisode auf das gleiche Medikament in der gleichen Weise reagiert. An der Genetik kann dies nicht liegen. Am Alter allein kann es auch nicht liegen, denn auch eineiige, also genetisch identische Zwillinge reagieren auf das gleiche Medikament sehr oft in höchst unterschiedlicher Weise.

Es treten nämlich genau die Mechanismen in Kraft, die ich Ihnen an Beispielen beschrieb, nämlich dem der Traumatisierung Erwachsener, die dem Terrorangriff auf das World Trade Center ausgesetzt waren und der neugeborenen Mäuse, die von ihrer Mutter getrennt wurden. Beide haben sich in ihrer Biologie einschließlich ihrem Befinden und Verhalten und ihrer Emotionalität für immer verändert. Das trifft natürlich auch in besonderem Maße durch das Erleben einer Erkrankung zu. Wir sind nach einer depressiven Episode oder einem schizophrenen Schub nicht mehr die Gleichen wie zuvor. In letzter Konsequenz bedeutet dies, der Krankheitsmechanismus ist stets im Wandel, die Gene können diesen Wandel zwar beeinflussen, aber sie spiegeln ihn nicht wider. Folglich greift eine ausschließlich auf Gentests fußende Individualisierung der Depressionstherapie zu kurz.

Was ist zu tun?

Wir sind heute in der Lage, mithilfe sogenannter Biomarker eine Art „biologischen Schnapsschuss“ eines Erkrankten zu einem gegebenen Zeitpunkt zu schießen.

Dieser Schnapsschuss, d.h. seine „Biosignatur“, setzt sich aus genetischer Information, Messungen der Genaktivität der Proteine sowie der Stoffwechselmetaboliten – aber auch aus klinischen Laboruntersuchungen zusammen. Diese klinischen Untersuchungen umfassen bildgebende Verfahren, Messung der Hirnstromtätigkeit und der Hormonsekretion.

Wir haben an einer über 200 Patienten mit Depression durchgeführten Untersuchung, in der die Patienten nach klinischer Einschätzung des Arztes die für sie beste Therapie erhielten, überprüft, ob sich durch die skizzierte Vorgehensweise das Therapieergebnis voraussagen lässt. Hierzu haben wir zunächst genetische Informationen hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft geprüft und dann nachgerechnet, ob die Vorhersage durch Hinzunahme zusätzlicher Untersuchungsergebnisse, etwa der Hormontests oder der Bildgebung, besser wird.

Tatsächlich konnten wir eine Formel entwickeln, die aus einer Kombination von Gentests und Biomarkern eine erstaunlich gute Prädiktion zuließ.

Nun habe ich Sie lange genug von der Dynamik der für Krankheit und Therapie zuständigen Signalwege überzeugt und davon, dass wir aus einer Kombination von

Gentests und Biomarkern die große Gruppe der Patienten, die sich unter der Diagnose Depression versammeln, in viele kleine Untergruppen aufteilen können. Diese Untergruppen sind hinsichtlich der zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen viel homogener.

Wie können wir dies für die personalisierte Therapie der Depression nutzen? Und wer will dies überhaupt? Die Patienten, die Ärzte, die Pharmaindustrie?

Lassen Sie mich mit den Patienten beginnen. Die heute angewandten Antidepressiva wirken bei etwa zwei Drittel der Erkrankten in einem Zeitraum von acht Wochen recht gut. Dennoch haben viele Patienten großen Widerstand gegenüber ihrer Einnahme. Die höchsten Absatzzahlen finden sich für angeblich antidepressiv wirksame Kräuterextrakte und hinsichtlich ihrer Wirkung dubiose, oft sogar gefährliche Psychotherapien erfreuen sich großen Zuspruchs.

Das Paradoxe an der Situation ist, dass wir zwar unser Leben lang stolz auf unser „Ganz-Besonders-Sein“, auf unsere Individualität sind. Sind wir aber krank, versammeln wir uns bereitwillig unter einer Diagnosenglocke und lassen uns, wenn überhaupt, ein Medikament verordnen, das, rein statistisch betrachtet, infolge großer kontrollierter Studien wirksam sein müsste.

Wir verhalten uns so, als sei eine Krankheit eine kollektive Normabweichung, als scheuten wir uns in der Krankheit freiheitlich und autonom zu reagieren; ja, als sei die kulturelle Erfindung des Individuums im Krankheitsfalle nicht mehr gültig. Hier steht Individualismus gegenüber Kollektivismus, die Autonomie des einzelnen Kranken gegenüber der Gemeinschaft der unter einem beliebigen Diagnosenetikett versammelten Patienten.

Ich wage die Voraussage, dass die Aussicht für den Patienten höchstspezifisch, sozusagen „nach Maß“ behandelt zu werden und nicht mehr die Beweiskraft des angewandten Medikaments für die Therapiewirkung aus der Statistik herleiten zu müssen, die Ambivalenz des Einzelnen gegenüber Medikamenten überwinden hilft. Individualisierung erfordert Autonomie und damit auch Verantwortung für die Konsequenzen. Dies kann nur im Arzt-/Patient-Dialog geschehen. Lassen Sie mich dies illustrieren: Im Infektionsfall mit einem Bakterium ist es am sichersten, ein möglichst alle erdenklichen Erreger auslöschendes Breitbandantibiotikum zu verwenden. Kenne ich den Erreger aber ganz genau, dann ist es wegen der geringen Nebenwirkungen viel besser, ein spezifisch gegen diesen speziellen Keim gerichtetes Medikament einzusetzen. Dies gilt im übertragenen Sinne auch für die Depressionstherapie. Solange ich den Krankheitsmechanismus nicht kenne, gebe ich besser ein Medikament das – gleich einem Breitbandantibiotikum – unspezifisch und bei möglichst vielen Patienten wirkt. Ob es bei mir wirkt, kann ich nicht vorhersagen.

Je spezifischer aber der Wirkmechanismus eines neuartigen Medikaments ist, umso genauer muss ich wissen, ob dieser Mechanismus für den speziellen Patienten auch der Richtige ist.

Dies kann der Nervenarzt mit den ihm heute zur Verfügung stehenden Untersuchungsinstrumenten nicht entscheiden. Erst die von mir erwähnte „Formel“,

in die genetische Analysen, Biomarker und klinische Daten eingehen, kann solche Entscheidungen des Arztes unterstützen.

Noch stehen diese Instrumente nicht zur Verfügung und außer dem von mir beschriebenen Gentest zur Bestimmung der Bluthirnschrankendurchlässigkeit gibt es noch keine neuen Hilfsmittel in Richtung personalisierter Depressionstherapie. Dies liegt nun in erster Linie daran, dass die Medikamente, die uns zur Verfügung stehen, alle nach ein und demselben Wirkprinzip arbeiten, der Verstärkung der Signalwirkung durch biogene Amine, den Botenstoffen, mithilfe derer sich die Aktivität zwischen den Nervenzellen ausbreitet.

Dieser, Mitte der 1950er Jahre in der Schweiz entdeckte Mechanismus, hat zu einer Palette von antidepressiv wirkenden Medikamenten geführt, die der pharmazeutischen Industrie Jahr für Jahr Umsätze in der Größenordnung von 20 Milliarden Euro bescheren. Bei solchen wirtschaftlichen Erfolgen ist die Sehnsucht nach Innovation gering und das Risiko, Einbußen zu erleiden, dagegen groß.

Erst in den letzten Jahren zeichnet sich eine neue Situation ab: Die in den vergangenen Jahrzehnten an den antidepressiv wirkenden Molekülen vorgenommenen chemischen Verbesserungen waren kleinschrittig und haben sich erschöpft. Der inkrementale Forschungsansatz der Industrie hat dazu geführt, dass die neuen Präparate gegenüber den nicht mehr patentgeschützten Substanzen keinen großen Vorteil aufweisen, zumindest keinen, der den viel höheren Preis rechtfertigen würde.

Es zeichnet sich nun ab, dass die pharmazeutische Industrie ihr Geschäftsmodell der neuen Situation anpasst.

Die Gewinnaussichten für personalisierte Therapieverfahren sind nämlich aus einer Reihe von Gründen gar nicht schlecht: Medikamente, die schnell wirken und sicherer sind, haben auf die Dauer bessere Marktchancen, auch wenn dieser Markt fragmentiert ist.

Zudem haben Merck mit Vioxx und Eli Lilly mit Zyprexa in jüngster Vergangenheit gemerkt, wie vulnerabel ein Pharmaunternehmen ist, wenn es sich auf „Blockbuster“ stützt und wenn sie Patienten unter einer diagnostischen Einheitshaube zusammendrängt, um sie dann nach dem Motto des Baseballmützenmarketings „One-size-fits-all“ allesamt mit dem gleichen Medikament behandeln zu lassen.

Wenn mehr Patienten ein spezifisches Medikament einnehmen und dabei eine bessere Wirkung, schnelleren Therapieerfolg und weniger unerwünschte Nebenwirkungen erfahren, dann ist einsichtig, dass dies auch besser akzeptiert wird.

Höhere Akzeptanz führt natürlich auch zu besseren Marktaussichten. Dazu kommt noch die Ihnen durch meine Ausführungen nun schon geläufige Notwendigkeit nach Labortests, um das spezifische Medikament auch dem richtigen Patienten geben zu können. Diese Tests bekommen dann auch einen Markt.

Beides, sowohl die Entwicklung von Labortests als auch die neuen Medikamente kosten viel Geld. Daher die berechnete Frage, ist das Ganze dann überhaupt bezahlbar?

Und hier muss man kein Finanzmann sein, um ganz klar zu erkennen, dass die personalisierte Medizin und speziell die maßgeschneiderte Depressionstherapie sowohl privatwirtschaftlich als auch gesundheitsökonomisch ein „Riesengeschäft“ wird.

Der Grund ist recht einfach. Der Hauptkostentreiber bei der klinischen Entwicklung eines neuen Medikaments sind die groß angelegten kontrollierten Studien an Patienten, die wegen der Kleinheit der Wirkeffekte sehr umfangreiche Prüfpopulationen benötigen, damit überhaupt ein statistisch brauchbares Ergebnis erzielt wird. Eine auf Genetik und Biomarker gestützte personalisierte Medizin benötigt diese großvolumigen Studien aber nicht. Wenn Sie bei 20 Patienten einen spezifischen Mechanismus mithilfe einer Reihe von Labortests identifiziert haben und das in Entwicklung stehende Medikament nicht mindestens bei dreiviertel der Patienten wirkt, dann können Sie es getrost wieder aufs Regal stellen.

Die Entwicklungskosten werden wegen der geringen Kosten für Prüfstudien drastisch schrumpfen. Für die Gesundheitsökonomie ist der Gewinn riesengroß, wir wissen aus prospektiven Studien, dass die Depression bald eine der führenden finanziellen Belastungen, höchstens vergleichbar mit den Herzkreislauferkrankungen sein wird.

Das Hauptproblem für die Umsetzung alles von mir gesagten sehe ich eher in der ungleich verteilten Fähigkeit und Bereitschaft zur Innovation. Die Privatwirtschaft ist zu sehr an die kleinschrittigen Fortschritte gewöhnt und hat damit auch gut gelebt. Derzeit versucht die Großindustrie durch Kauf kleiner Pharmaunternehmen, Innovation zu akquirieren.

Ich habe meine Zweifel, ob das immer gelingen wird, denn die Kleinunternehmen sind mit einigen wenigen Ausnahmen bisher nicht durch große Innovationen aufgefallen. Das lag meist nicht an den Köpfen in den Firmen, sondern an den Finanzierungsmechanismen, die den Wissenschaftler, der für die große Innovation steht, argwöhnisch als Kostenfaktor betrachtet, den man loswerden muss. Dass man dabei auch die Innovation los wird, nimmt man billigend in Kauf.

Nach meiner Überzeugung muss man der Industrie auch weiter ihre inkrementalen Strategien überlassen, die großen Innovationen müssen, wie auch mehrheitlich in der Vergangenheit, aus der akademischen Forschung kommen. Die akademische Forschung wird öffentlich finanziert, daher sollte die öffentliche Hand in diese, bereits mittelfristig das Gesundheitssystem erheblich entlastende Strategie investieren. Ich kann mir gut vorstellen, dass so bahnbrechende Entdeckungen, wie sie unter Beteiligung von Forschung der Max-Planck-Gesellschaft in der Krebstherapie gelungen sind, in Zukunft auch in den viel komplexeren Erkrankungen durch vereinigte Bemühungen von Grundlagenforschern über Labor-, Instituts-, und Landesgrenzen hinweg möglich werden. Das Umdenken und die Ausrichtung der eigenen Forschung auf die großen Gesellschaftsaufgaben allerdings, ist hierfür eine wichtige Voraussetzung und muss von der Öffentlichkeit eingefordert werden. Das Umdenken wird die Medizin insgesamt erfassen.

Wenn wir nämlich Biomarker und Gentests haben, die uns ein Erkrankungsrisiko signalisieren, dann wird durch die personalisierte Medizin die Möglichkeit geschaffen, auf der Flugbahn einer Erkrankungsentstehung bereits dann zu intervenieren, wenn es weder subjektiv für den Patienten noch objektiv in klinischen Untersuchungen zur Bildung von Symptomen gekommen ist.

Die Zukunft der Medizin wird also mithilfe einer grundlagengesteuerten personalisierten Medizin darauf gerichtet sein, die Entstehung von Erkrankungen in einem so frühen Stadium zu erkennen und Interventionen bereit zu stellen, dass es gar nicht erst zur Symptombildung kommt.

Wir haben heute die technischen Möglichkeiten, diese große Aufgabe zu bewältigen – wir müssen es nur wagen.