

Gene im Dialog mit der Umwelt:

Zur Entstehung von Depression und deren Heilung

Vortrag an der Katholischen Akademie in Bayern,

gehalten am 13. Dezember 2011 in München

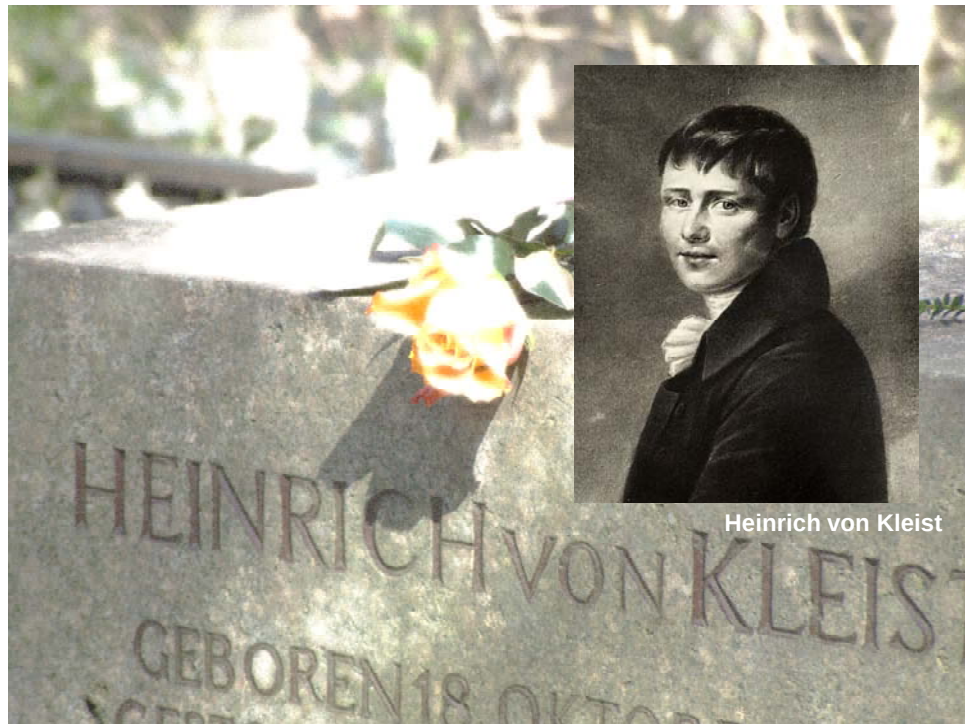
von Florian Holsboer, Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie

Die schwere Krankheit Depression kommt uns immer näher:



Wir erfahren von bewunderten Künstlern, von Wissenschaftlern, Topmanagern und in den letzten Jahren auch von Fußballspielern, von Trainern und Schiedsrichtern, dass diese Krankheit vor niemandem halt macht, sie kann jeden treffen.

In den letzten Wochen hat sich die Welt der Literatur und Kunst des 200. Todestags des großen deutschen Dichters Heinrich von Kleist erinnert. Kleist war ein hochsensibler Mensch, der nicht in die preußisch-militärische Ordnung, in die er hineingeboren wurde, passen wollte. Er war ein Antennenmensch, vor allem war, wie er selbst sagte, „seine seltsam gespannte Seele stets unruhig bewegt“.



Im Winter 1811, vor genau 200 Jahren also, nahm er sich in Potsdam das Leben, weil ihm, wie er in seinen Abschiedsbriefen schrieb, „auf Erden nicht zu helfen war“. Kleist blieb zu Lebzeiten die Anerkennung versagt – wohl wegen seiner radikalen Modernität – so wertete Goethe ihn als einen „bedeutenden, aber unerfreulichen Meteor eines neuen Literaturhimmels“ ab. Auch seine wirtschaftliche Situation war angespannt.

All dies darf uns aber nicht den Blick davor versperren, dass es sich bei Kleist um eine schwere Erkrankung handelte, die tödlich endete. Unzählige andere Menschen haben ebenfalls ein belastendes Schicksal und drohen, von der Last ihrer Probleme erdrückt zu werden. Krank werden sie aber nicht.

Depression – eine potenziell tödliche Krankheit



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



2009

**31832 Verletzungen,
Vergiftungen und
andere Folgen äußerer
Ursachen**

darunter:

**9571 Suizide
8492 Tote durch Sturz
4468 Verkehrstote**

É. Manet, 1881

Die Depression ist eine potentiell tödliche Erkrankung, am Suizid sterben im Jahr in Deutschland etwa 12.000-15.000 Menschen, mit anderen Worten, pro Tag nehmen sich in unserem Lande um die 35 Menschen das Leben. In den Stunden, während derer wir heute Abend hier beieinander sind, sterben in Deutschland drei bis vier Menschen durch Suizid.

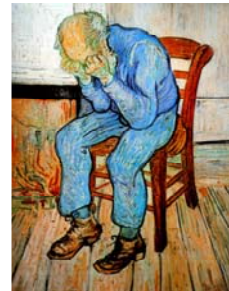
Klinische Charakteristika der Depression



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

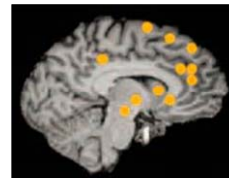
Klinische Symptome

- Extrem traurige Stimmung
- Denkstörungen
- Antriebslosigkeit
- Schlafstörung
- Angst
- Hoffnungslosigkeit
- Suizidgedanken



Laboruntersuchungen

- Hormonuntersuchung
- Schlaflabor
- Bildgebende Verfahren, „Kernspin“
- Metabolitenprofile
- Proteinbiomarker
- Genaktivitätsmessungen (mRNA)
- Genvarianten



Die klinische Situation hat van Gogh, der selbst unter schweren Depressionen litt, in mehreren Gemälden porträtiert. Der Kliniker orientiert sich an den typischen Symptomen.

Depression als Wegbereiter altersabhängiger Erkrankungen



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Depression in der Lebensmitte erhöht das Risiko für

- | | | |
|----------------|----------|--------|
| • M. Alzheimer | 2.0-fach | (100%) |
| • M. Parkinson | 2.0-fach | (100%) |
| • Diabetes | 1.5-fach | (50%) |

Prävalenz für Depression verdoppelt sich bei Patienten mit Diabetes und neurodegenerative Erkrankungen

➔ Depression ist ein unabhängiger Risikofaktor für Diabetes, Demenzen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Depression ist aber auch ein Risikofaktor für viele andere Erkrankungen, die immer häufiger werden, wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Demenz.

Die Häufigkeit der schweren Depression

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Häufigkeit:

Punktprävalenz (4 Wochen): 5 Prozent (m: 4%; f: 6%)

Lebenszeitprävalenz: ca. 10 Prozent (m: 9%; f: 15%)

Konsequenz:

- Depression ist im Jahr 2030 die zweitwichtigste Belastung der Weltgesundheit, nach HIV/AIDS
- Depression ist 2030 in den Industrieländern die häufigste Erkrankung
- Im Jahr 2030 ist die Depression die wichtigste Belastung für die Gesundheit in Industrienationen (Europa, USA, Japan, Australien)

(WHO, Mathers & Loncar, 2006)

Derzeit stellen sich die Öffentlichkeit, alle Berufsgruppen des Gesundheitssystems und auch die akademische Forschung die Frage, ob die Depression heute häufiger geworden ist, etwa eine Zeiterscheinung, und dem Stress unserer Zeit geschuldet sei. Es wird hier Vieles diskutiert, das plausibel klingt. Etwa, dass die moderne Welt Leistung in immer kürzeren Taktfrequenzen verlange, die Anforderungen nur durch „Multitasking“ zu bewältigen seien, das wiederum immer mehr Stress für das Gehirn bedeute.

Depression ist keine Zeiterscheinung. Es hat sie immer gegeben. Die Beschreibung der Elias-Müdigkeit im Ersten Buch der Könige des Alten Testaments belegt dies. Nach seinem Wunderwirken flüchtete der Prophet Elias in die Wüste und stürzte in tiefe Leere und Antriebslosigkeit, in eine Erschöpfungsdepression, heute würde man vielleicht sagen in einen „Burnout“.

Ob die Krankheit wirklich zugenommen hat oder ob die vermeintliche Zunahme auf den offeneren Umgang mit dieser Krankheit zurückzuführen ist – ich kann Ihnen hierauf keine umfassende Antwort geben.

Die epidemiologische Forschung in der Psychiatrie ist nämlich allein auf verbal kommunizierte Information angewiesen.

Sie kann nicht objektiv messen, so wie es bei der Zuckerkrankheit, also dem Diabetes, dem Bluthochdruck oder einer Herzerkrankung möglich ist. Die Bereitschaft der Patienten, über ihre Krankheit korrekte Aussagen zu machen, ist in epidemiologischen Studien immer relativ und die Schwelle, ob nun eine Depression vorliegt oder nicht, ist willkürlich. Daher müssen die Ergebnisse der psychiatrischen Epidemiologie mit Vorsicht betrachtet werden.

Fakten aus der klinischen Forschung



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- **Die Depression ist eine Krankheit mit hoher Erbllichkeit**
- **Sie wird durch Gen-Umwelt-Wechselwirkung ausgelöst**
- **Die Kombination aus Medikamenten und Psychotherapie ist bei den meisten Patienten wirksam**

Einige Tatsachen allerdings bleiben unbestritten und vor allem darüber werde ich mit Ihnen heute diskutieren.

1. Die Depression ist eine Krankheit mit hoher Erbllichkeit
2. Sie wird durch Gen-Umwelt-Wechselwirkung ausgelöst
3. Die Kombination aus Medikamenten und Psychotherapie ist bei den meisten Patienten wirksam.

Lassen Sie mich kurz über die Erbllichkeit berichten. Wir haben auf unserer Erbsubstanz der DNA etwa 25.000 Gene. Diese machen nur etwa fünf Prozent der gesamten Erbsubstanz aus, die gleich einer gewundenen Strickleiter strukturiert ist.

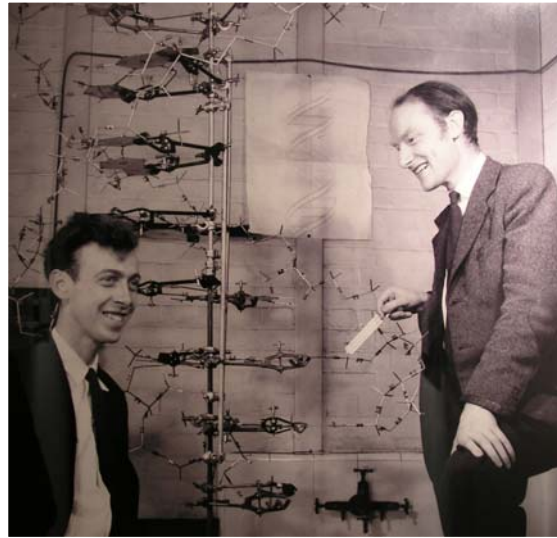
Struktur der Erbsubstanz: DNA



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



DNA



Crick

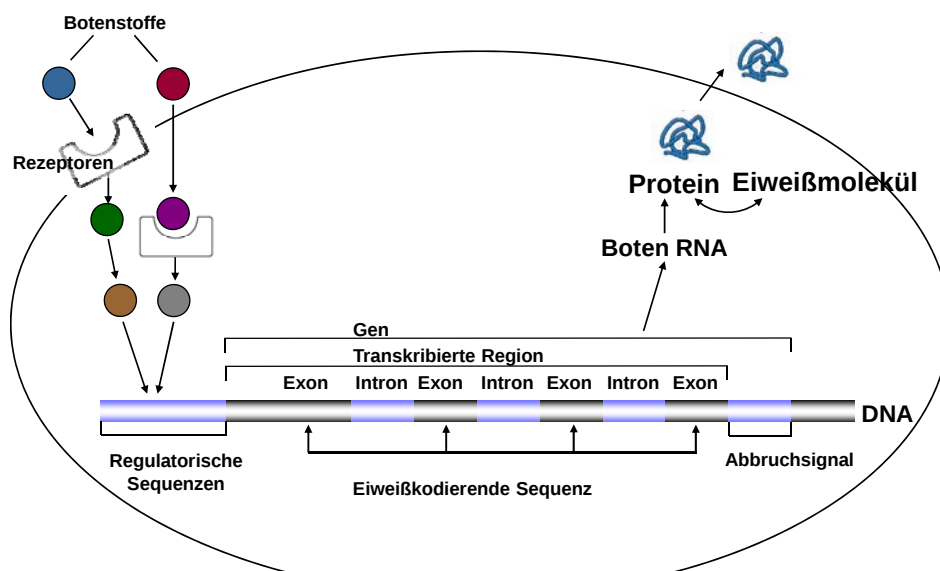
Watson

In der Schule haben Sie gelernt, dass ein Gen die Erbinformation für Proteine, die Eiweißmoleküle, enthält.

Vom Signal zum Protein



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Diese Proteine sind die Bausteine des Lebens, sie sind aus Aminosäuren zusammengesetzt und Variationen in Genen unserer Erbsubstanz können zu Veränderungen der Aminosäuresequenz und damit auch zur Veränderung der Funktion der Proteine führen. Oder auch zur Veränderung der Aktivierbarkeit von Genen.

Sind derartige Variationen unserer Erbsubstanz gravierend und führen sie dazu, dass eine Spezies nicht in der Lage ist, sich an die Umweltverhältnisse anzupassen, sind die Zukunftschancen dieser Spezies sehr limitiert. Sie fallen den Prinzipien der Evolution zum Opfer.

Bei Menschen, die an einer so komplexen Erkrankung wie der Depression leiden, gibt es nicht ein oder zwei Gene, die Veränderungen aufweisen, wegen derer die Erkrankung entsteht und das Risiko zu erkranken an Nachkommen weitergegeben wird.

Vielmehr sind es viele kleine Veränderungen auf unserer Erbsubstanz, die von Patient zu Patient erheblich variieren können. Das führt dazu, dass zwei Patienten, die sich in ihrem klinischen Erscheinungsbild vollkommen gleichen, dennoch ganz unterschiedliche krankheitsverursachende Mechanismen aufweisen können.

Es können aber auch, wie bei allen psychischen Erkrankungen, so auch bei der Depression immer neue, selten vorkommende Variationen auf der Erbsubstanz entstehen.

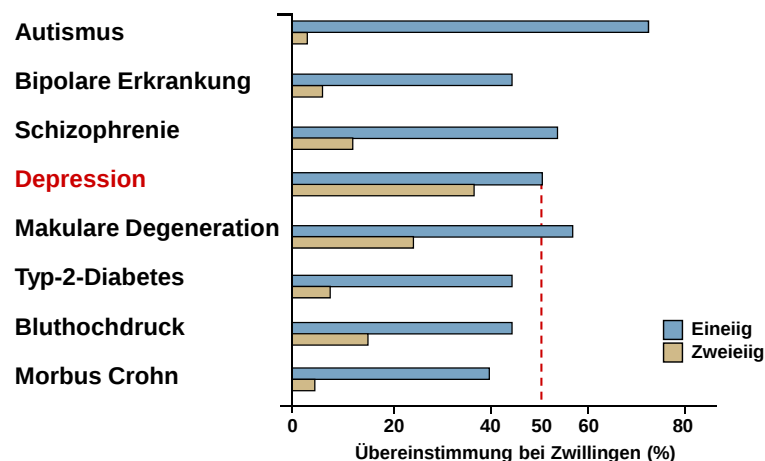
Andernfalls bliebe ungeklärt, weshalb die Häufigkeit psychischer Erkrankungen im Laufe der Geschichte konstant geblieben ist, ja vielleicht sogar zugenommen hat, obwohl die Fortpflanzungsrate bei den betroffenen Menschen deutlich niedriger ist als in der sogenannten Normalbevölkerung.

Heute aber will ich darauf nur am Rande eingehen und Ihnen lieber veranschaulichen, wie geringfügige genetische Variationen und Umwelteinflüsse in Wechselwirkung treten, um das klinische Erscheinungsbild zu prägen.

Genetisches Risiko: Übereinstimmung der Erkrankung bei Zwillingsgeschwistern



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Die Hauptbotschaft hieraus ist folgende: Wenn Sie ein eineiiges Zwillingsgeschwister haben, das an Depression erkrankt ist, dann ist ihr persönliches Erkrankungsrisiko, nicht etwa 10% wie in der Normalbevölkerung, sondern 50%.

Dies, obwohl sie eine völlig identische Erbsubstanz haben. Mit anderen Worten, ihr Erkrankungsrisiko ist zwar fünfmal höher als in der Normalbevölkerung, aber eben nur 50% und nicht 100%. Die Gene spielen also eine sehr wichtige Rolle, aber doch nicht die einzige. Die anderen 50% Ihres Risikos kommen durch Wechselwirkung aus genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren zustande.



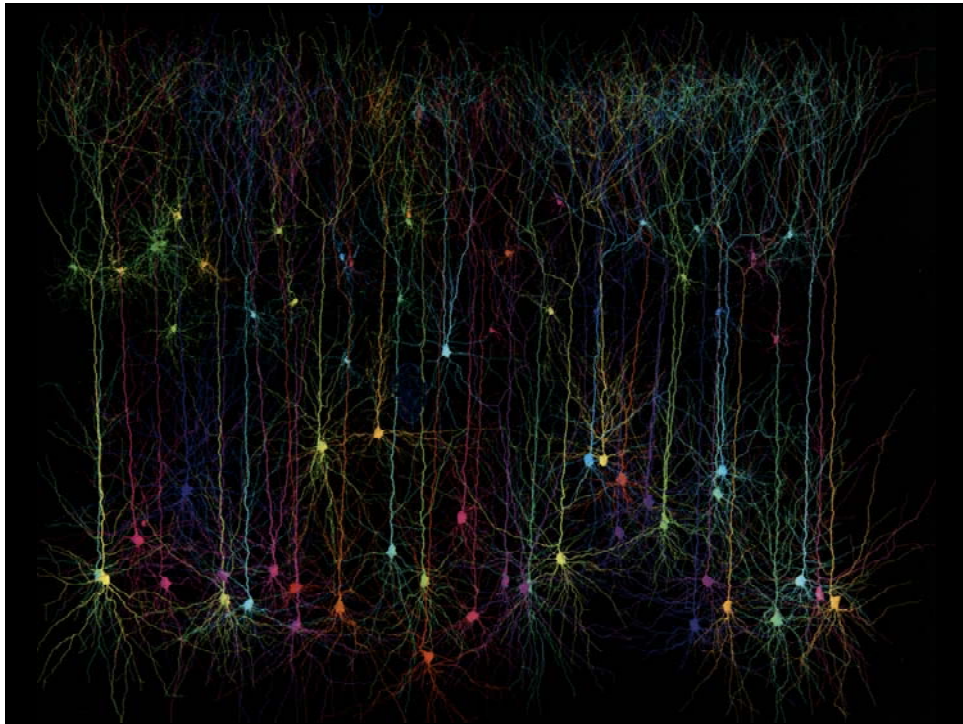
Auch eineiige Zwillinge können, obwohl ihre Erbsubstanz identisch ist, eine unterschiedliche Entwicklung haben, vor allem, wenn sie in verschiedener Umgebung aufwachsen.

Heute führt man epidemiologische Langzeituntersuchungen durch, bei denen weit über 1000 junge Menschen nach frühkindlicher Entwicklung, Familienanamnese und medizinischem Status in Abständen von mehreren Jahren immer wieder untersucht werden. Auf diese Art und Weise konnten wir folgende Ergebnisse erhalten:

1. Akute oder längerfristige psychische Stressbelastung – sogenannte „Life-Events“ können Depressionen auslösen. Aber auch hier ist festzuhalten, dass nur bei denjenigen Menschen die Erkrankung entsteht, die hierfür eine Disposition besitzen.
2. Frühkindliche Traumatisierung erhöht ebenfalls das Risiko, später im Leben an einer Depression zu erkranken. Natürlich bekommt nicht jeder, der als Kind misshandelt wurde, später eine Depression. Und nicht jeder, der eine Depression hat, ist zwangsläufig als Kind misshandelt worden. Es verschieben sich lediglich die statistisch erfassbaren Risiken oder die Disposition, zu erkranken.

Wichtig ist hier, zu verstehen, dass eine scharfe Trennung zwischen genetischem und erworbenem Risiko zur Depression nicht möglich ist. Die Wahrscheinlichkeit, sich in eine Situation zu begeben, die mit erhöhtem Risiko für eine Traumatisierung verbunden ist, wird durch unsere Persönlichkeit vorgegeben.

Diese ist wesentlich bestimmt durch unsere genetische Ausstattung, ererbt von den Eltern und geformt durch äußere Einflüsse.



Die Vernetzung der Billionen Hirnzellen des Menschen ist so komplex, dass uns das Weltall übersichtlich erscheinen muss. Diese Komplexität schenkt jedem Menschen aber auch seine eigene Persönlichkeit, seine Individualität, auf die er so stolz ist.

Bevor ich fortfahre, Ihnen neurowissenschaftliche Zusammenhänge der Wechselwirkung von Genen und Umwelt näher zu bringen, lassen Sie mich schon hier festhalten, dass ich mir des Reduktionismus der vorgetragenen Sichtweise durchaus bewusst bin.

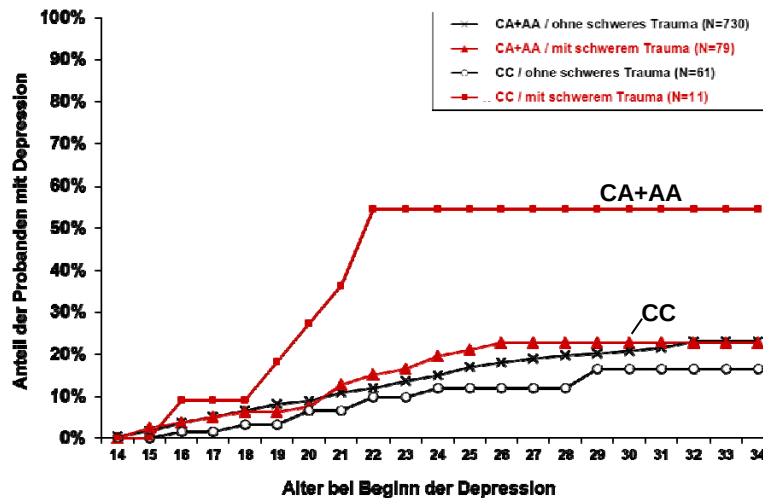
Wenn der Wissenschaftler noch so genau sagen kann, in welcher Hirnregion die Nervenzellaktivität im Augenblick eines Angstanfalls entgleist, er weiß nicht, wie sich diese Angst beim Betroffenen anfühlt. Kurz: Ein „WO“ und „WAS“ erläutert noch nicht das „WIE“.

Forschung, die sich wie im Falle des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, das ich leite, nicht als Selbstzweck versteht, nicht als Kulturübung sozusagen, sondern Wege sucht, Erkrankungen zu verhindern und wenn sie schon einmal da sind, zu heilen, muss den hier aufgezeigten Weg gehen.

Depression in Abhängigkeit vom FKBP5-Gen und schwerem Trauma



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



FKBP5 ist ein Gen, das ein Schlüsselmolekül der Stresshormonachse kodiert

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unseres Instituts haben entdeckt, dass die Gene durch welche wichtige Bausteine der Stresshormonachse kodiert werden, geringfügige Mutationen aufweisen können. In einer Langzeituntersuchung an unserem Institut konnten wir zeigen, wie minimale Variationen in solchen Schlüsselgenen das Erkrankungsrisiko erhöhen.

Umgekehrt fand eine Mitarbeiterin unseres Instituts gemeinsam mit amerikanischen Kollegen in durch Kindsmisbrauch hochtraumatisierten Amerikanern aus der Innenstadt von Atlanta, dass kleine Abweichungen der Nukleinbasensequenz eines für die Stressreaktion besonders wichtigen Gens die Spätfolgen des Traumas abmildern kann. Genetische Varianten können also auch die Widerstandskräfte verstärken.

Neue Zürcher Zeitung

FORSCHUNG UND TECHNIK

Mittwoch, 4. März 2009 · Nr. 52 9

Frühkindliche Erlebnisse hinterlassen Spuren auf der DNA

Kindsmisbrauch scheint epigenetische Veränderungen hervorzurufen

Eltern prägen die emotionale Entwicklung ihrer Kinder. Wie Studien an Ratten und Menschen zeigen, geschieht dies auch über Veränderungen der Gen-Aktivität. Diese können ein Leben lang anhalten. Ob sie auch an die Enkel weitergegeben werden, ist aber noch offen.

Frühkindliche Erfahrungen legen laut der Entwicklungspsychologie den Grundstein für die emotionale Entwicklung eines Menschen. Sind Kleinkinder körperlicher Betätigung oder Mitleid ausgesetzt, kann dies später im Leben zu starken psychischen Leiden wie Depressionen führen. Aber nicht nur extreme Formen frühkindlicher Erlebnisse hinterlassen Spuren: Andauernde Stränge oder emotionale Kälte ziehen nicht selten eine erhöhte Stressanfälligkeit oder spätere Angstzustände nach sich. Wegen ihrer dauerhaften Wirkung geht man in der Forschung davon aus, dass frühe Erlebnisse stabile molekulare Veränderungen im Gehirn hervorrufen, welche die Gefühlswelt nachhaltig beeinflussen. Vor einigen Jahren haben Forscher an Ratten gezeigt, dass dies auch über Mechanismen geschieht, welche dauerhaft die Aktivität der Gene verändern. Nun weisen neue Studien auf ähnliche Mechanismen beim Menschen hin.

Fürsorge beeinflusst die Stressreaktion
Seit 1997 zeigten Michael Meaney und seine Kollegen von der McGill-Universität in kanadischen Montreal in mehreren Studien, dass Ratten, welche in den ersten Lebenswochen in den Gemäsen von vermehrter mütterlicher Fürsorge gekommen waren, später besonders häufig gewandt und abgeleckt wurden, später gewinnener in Stresssituationen reagierten als Artgenossen, welche in der



Frühe Erlebnisse prägen die emotionale Entwicklung von Kindern und wirken sich bis auf die Gene aus. (m. a. n. / n. a. n.)

Proteine, welche das Gen ablesen, und zitierten wurden mehr der Rezeptoren hergestellt. Dies erklärt den entspannteren Umgang mit stressigen Situationen bei den gut umsorgten Rattenkindern.

Untersuchungen an Leichen

Solche epigenetischen Veränderungen scheint es auch beim Menschen zu geben. Um dies zu zeigen, untersuchten Meaney und seine Kollegen in einer kürzlich veröffentlichten Studie Suizidopfer und deren psychische Krankengeschichte zu Lebzeiten. Retrospektiv gelang es den Forschern, über Interviews mit Verwandten und engen Freunden Aufschluss über die frühkindliche Beziehung zwischen den Verstorbenen und ihren Eltern zu gewinnen. So wurden die Toten in zwei Gruppen eingeteilt: Während die eine Hälfte in der Kindheit unter sexuellem Missbrauch, körperlicher Misshandlung oder starker Vernachlässigung

gelebt hatte, wurde die andere Hälfte als gut umsorgt eingestuft. Die Forscher zeigten, dass die DNA der Suizidopfer im Vergleich zu den Kontrollen eine erhöhte Aktivität des FKBP5-Gens aufwies. Dieses Gen ist ein Schlüsselmolekül der Stresshormonachse und kodiert für ein Protein, welches die Wirkung von Stresshormonen im Gehirn reguliert.

Einfluss der Eltern vor der Geburt
Dennoch deutet die neue Studie gemeinsam mit den Untersuchungen an Ratten darauf hin, dass frühkindliche Erfahrungen epigenetische Veränderungen auslösen können, die das ganze Leben beeinflussen. Wie Psychologen und Kinderärzte

Pullman, USA. Er setzte schwangere Ratten Giftstoffen aus, welche ihren Geschlechtshormonhaushalt durchschießen. Zusätzlich verursachten die Giftstoffe in den Keimzellen des männlichen Nachwuchses DNA-Methylierungen an verschiedenen Genen und eine verminderte Schwimmschwanzlänge der Spermien. Kreuzte man die männlichen Nachkommen dieser Mütter in der Folge mit unbeeinträchtigten Weibchen, wurde zum Erstaunen der Forscher sowohl das Methylierungsprofil als auch die reduzierte Spermienmobilität bis in die vierte Generation weitervererbt. Die Bedingungen im Mutterleib der ersten Generation prägten den Nachwuchs also noch über mehrere Generationen hinweg. Wie mehrere Studien von Emma Whitelaw von der University of Sydney in Australien zudem zeigen, ist so eine generationsübergreifende Vererbung epigenetischer Veränderungen nicht nur auf die mütterlichen Keimzellen beschränkt, sondern kann auch über Eizellen stattfinden.

Vererbung erworbener Eigenschaften

Wäre es möglich, dass auch die durch frühkindliche Erfahrungen hervorgerufenen epigenetischen Markierungen über mehrere Generationen vererbt werden? Dazu müsste nicht nur die DNA in Keimzellen, sondern auch jene in den Keimzellen geprägt werden. Bis heute gibt es dazu keine Untersuchungen. Meaney zeigte sich auf Anfrage aber wenig überzeugt davon, seien doch die Keimzellen von den übrigen Körperzellen völlig verschieden. Eine Vererbung von erworbenen Eigenschaften haben jedoch bereits Jean-Baptiste Lamarck und Charles Darwin erwogen. Darwin spekulierte, dass das Gehirn als Antwort auf Umwelteinflüsse undefinierte Moleküle, sogenannte «Gemmas», ausschütten könne, welche durch den Körper wanderten und letztlich, wenn in den Geschlechtszellen vererbbar, Veränderungen vornehmen. Mit der Entdeckung der Gene wurde die Vererbung erworbener Eigenschaften in der modernen Genetik jedoch erst einmal ausgelassen. Vielleicht erlebt sie nun im wachsenden Feld der Epigenetik bald ein Comeback. Sollte dies geschehen, könnte es das Verständnis der Tragweite von Eltern-Kind-Beziehungen radikal verändern.

Johannes Graff

Nicht nur extreme Formen frühkindlichen Erlebens wie Kindesmissbrauch, auch andauernd übertriebene Strenge oder emotionale Kälte erhöhen das Risiko, später eine Depression oder Angsterkrankung zu erleiden. Ist die Mutter depressiv, kann die Depression der Mutter zu stabilen molekularen Veränderungen im Gehirn des Kindes führen. Solche Prägungen finden mitunter schon im Mutterleib statt.

So weiß man, dass Mütter, die während der Schwangerschaft an Depression erkrankt waren, Kinder zur Welt bringen können, die mit drei Monaten bereits erhöhte Stresshormonwerte aufweisen.

Gleichmaßen spannend wie beunruhigend ist ein weiterer Befund: Durch lang währende psychische und körperliche Belastung können nicht nur bei den Betroffenen dauerhafte psychische Veränderungen entstehen, sondern sie werden an die Nachkommen weitergegeben. Dies deutet darauf hin, dass die molekularen Änderungen, die durch das Trauma ausgelöst werden, auch die weiblichen Keimzellen, also die Eizellen erreicht. Diese werden bereits vor der Geburt angelegt, können demnach durch molekularbiologische Einwirkung verändert werden. Diese Veränderungen bleiben nach der Reifung der Eizellen in der Pubertät und natürlich darüber hinaus erhalten. So könnte man zumindest verstehen, wie es zur Weitergabe der Folgen eines Traumas von der Mutter auf das Kind kommt.

Unverständlich war bis vor kurzem, wie gravierende Erfahrungen, ein psychisches Trauma, eine Hungersnot oder auch schwere Erkrankungen generationsübergreifend vererbt werden. Wir können erklären, wie ein Trauma von der Mutter auf das Kind weitergegeben wird. Wie die Erfahrung der Großmutter auf die Enkel weitergegeben wird, bleibt unklar.

Epigenetische Modifikation kann vererbt werden



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



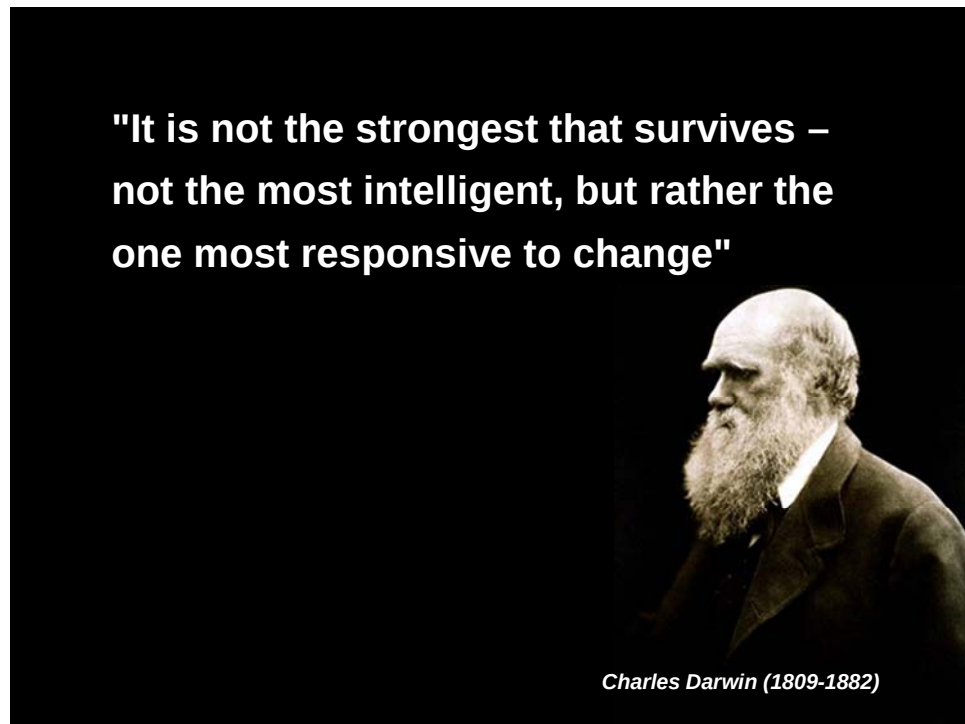
Epigenetische Markierungen können vererbt werden.

Das hat Jean-Baptiste de Lamarck im 18. Jahrhundert schon behauptet, als er die Evolution teleologisch interpretierte.

Beispiel:

Giraffen müssen ihren Hals strecken, da es wegen der Dürre nur Futter auf hohen Bäumen gibt. Der längere Hals wurde an die Nachkommen vererbt.

Der französische Biologe Jean Baptiste Lamarck, ein Zeitgenosse von Charles Darwin, postulierte die Eigenschaften einer Spezies würden durch die Notwendigkeit der Anpassung bestimmt. Im Falle der Giraffe sei der Hals immer länger geworden, damit sie die Blätter der Bäume in der kargen Savanne erreichen könne.



Das Darwin'sche Konzept, wonach die Quelle der erblichen Variation die Entsendung unsichtbarer Partikel, die Gemmulae, seien, die jedem Zelltyp zu eigen seien, widerspricht der Hypothese Lamarcks nicht vollständig. Diese Partikel können auch in die Keimzellen, also die weibliche Eizelle und männliche Spermien eindringen und dort vererbare Veränderungen hervorrufen. Darwin spekulierte, diese Partikel könnten durch Umwelteinflüsse modifiziert werden und somit würden Umwelteinflüsse auf die Erbsubstanz einwirken. Von Genen wusste Darwin noch nichts, ihre Entdeckung hatte die Möglichkeit der Vererbung erworbener Eigenschaften erst einmal ausgeschlossen.

Heute ist dies anders, wir beginnen mit der Entschlüsselung der molekularen Konsequenzen traumatisierender Erlebnisse und wie diese auf Folgegenerationen weitergegeben wird.

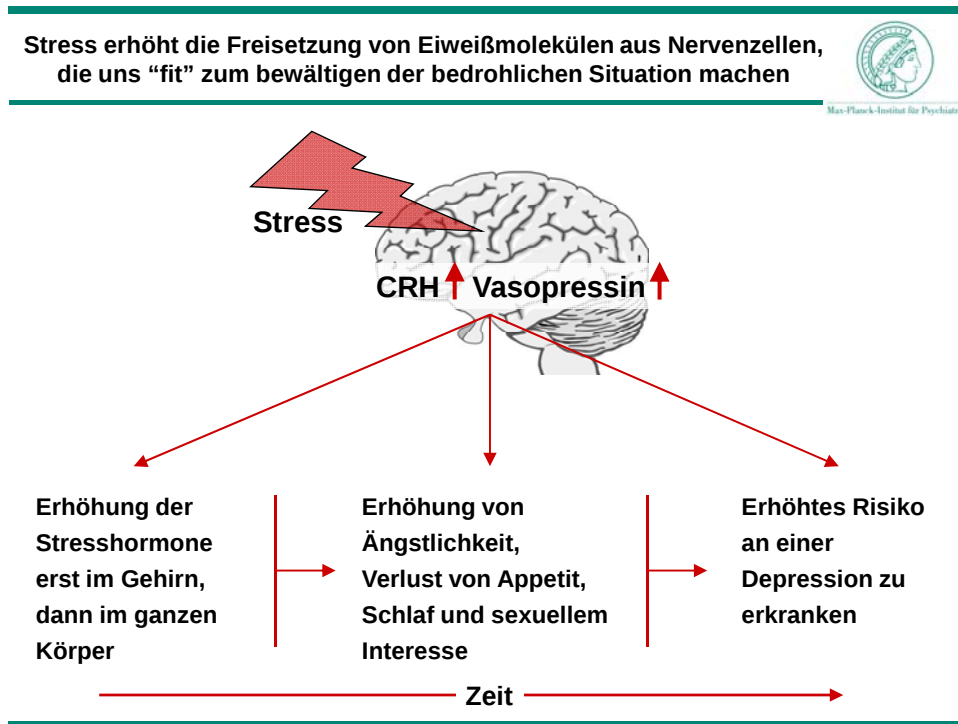
Wenn diese Weitergabe von Erfahrungen durch Vererbung tatsächlich existiert – und die Irrtumswahrscheinlichkeit ist hier gering – dann müssen wir uns natürlich fragen, ob solche generationenübergreifenden Veränderungen tatsächlich auf einzelne Familien beschränkt sind, oder ob dies nicht auch zu kollektiven Veränderungen einer sozialen Schicht, einer Region oder einer ganzen Nation führen kann.

Ich habe in einem Vortrag im Frühjahr in München darüber spekuliert, ob die schrecklichen Erfahrungen mehrerer großer Kriege seit Mitte des 19. Jahrhunderts in den Menschen unseres Landes übertriebene Ängstlichkeit verankert hat. Die German Angst also. Im Jahre 1983 gab es eine erregte Debatte über die Vernichtung der natürlichen Lebensgrundlagen in Deutschland, die NATO-Nachrüstung und manches mehr.

Die mit großer emotionaler Anspannung geführte Auseinandersetzung veranlasste Helmut Schmidt, den damaligen Kanzler, zu der Feststellung, es gebe eine „zunehmende Angst im Lande“, sie sitze „in unserer Seele, rational sei sie nicht“.

Und sie ist, das müssen wir heute ergänzend sagen, generationenübergreifend.

Oder wie soll man verstehen, dass nach dem Unfall im 10.000 km entfernten Atomkraftwerk Fukushima bei uns die Geigerzähler ausverkauft waren und vor dem Genuss japanischen Grüntees gewarnt wurde. Da hat an der Küste einer Insel, an der über 50 Atomkraftwerke stehen, das größte Erdbeben und die größte Flutwelle der Geschichte einen ernsten, aber überschaubaren Schaden angerichtet und was passiert bei uns? Wir haben Angst, das könnte bei uns auch passieren und schon schalten wir ab, ohne die wirtschaftlichen und ökologischen Konsequenzen im Auge zu behalten. Angst ist ein schlechter Ratgeber, Angst stört beim Denken. Ist die erworbene Angst vererbbar? Und wenn ja, wie?



Ich werde Ihnen jetzt zeigen, was die Grundlagenforschung hier vermag, um derartige Zusammenhänge auf molekularer Ebene aufzuklären. In einer akuten Stress-Situation werden in hierfür geeigneten Schaltkreisen unter anderem die Eiweißmoleküle CRH und Vasopressin vermehrt produziert. Diese organisieren das Verhaltensrepertoire, das wir brauchen, um eine bedrohliche Situation zu meistern.

Es entstehen Verhaltensweisen, die uns helfen, mit der Situation auch dann fertig zu werden, wenn sie länger anhält. Bei denjenigen Menschen allerdings, die eine Disposition zur Depression besitzen, kann langanhaltender Stress tatsächlich zum Ausbruch der Krankheit führen. Man fand bei Patienten mit Depression erhöhte Konzentration von Vasopressin im Gehirn.

Ähnliches fand man auch bei Menschen, die ein psychisches Trauma erlebt hatten. Offenbar ist hier durch das Trauma eine Veränderung der Aktivität desjenigen Gens eingetreten, das den Code für Vasopressin enthält. Genetische Veranlagung und Traumatisierung, die beide zu erhöhtem Risiko für Depression führen können, haben also eine gemeinsame Endstrecke. Wir wissen auch aus der tierexperimentellen Forschung, dass erhöhtes Vasopressin im Gehirn zu verstärkter Angst führt.

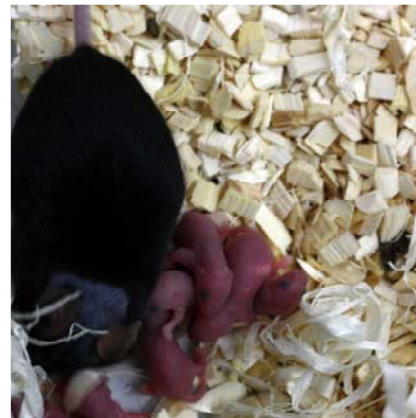
Frühes Trauma verändert das Epigenom



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



früher Stress



Kontrolle

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

Um zu verstehen, wie es durch ein Trauma zur bleibenden Vaspressinerhöhung kommen kann, haben wir an unserem Institut neugeborene Mäuse zehn Tage lang jeweils drei Stunden von der Mutter getrennt.

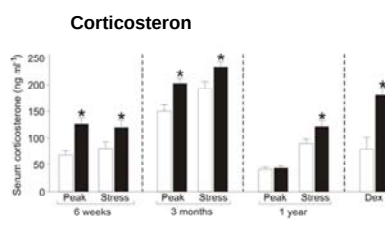
Dies ist ein Modell für ein frühkindliches Trauma. Wir haben die Tiere über ein Jahr lang beobachtet, ihr Verhalten dokumentiert und sie molekularbiologisch und physiologisch analysiert.

Reprogrammierung der Stresshormonachse und des Verhaltens

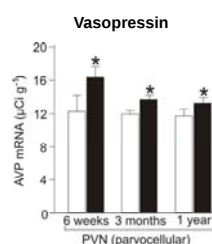


Max-Planck-Institut für Psychiatrie

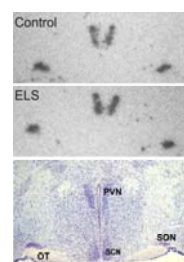
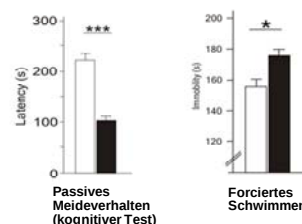
Stresshormone:



Kontrollen Stress



Verhalten:



Wir fanden, dass diese Mäuse im Vergleich zu Kontrollmäusen, die mit der Mutter aufwuchsen, erhöhte Stresshormone produzierten. Nun beobachteten wir die Tiere über ein

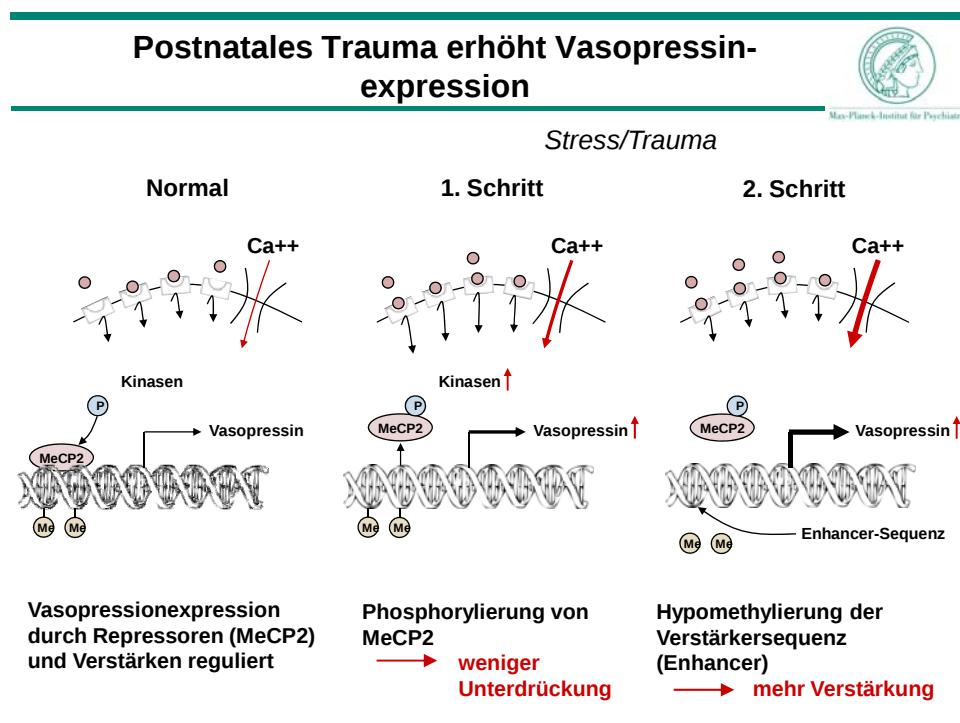
Jahr hinweg und waren erstaunt, dass sie trotz eines normalen Lebens als „Labormaus“, in Verhaltensexperimenten vermehrt angst- und depressionsähnliche Änderungen zeigten.

Ihre kognitive Leistungsfähigkeit war reduziert, ebenso ihre Fähigkeit, sich Stresssituationen anzupassen. Diese Veränderungen waren auf erhöhtes Vasopressin im Gehirn zurückzuführen.

Offenbar war durch das Trauma ein „Schalter“ in den Vasopressin produzierenden Zellen umgelegt worden, was zur ständigen Erhöhung von Vasopressin im Gehirn führte.

Dabei ist wichtig, daran zu denken, dass wir zwar in allen Zellen die gleichen Gene haben, aber die „Schalter“ werden in unterschiedlichen Geweben in verschiedener Weise aktiviert.

Nun wollten wir es ganz genau wissen. Wir untersuchten in der Erbsubstanz der Mäuse speziell denjenigen Bereich, in dem der genetische Bauplan für Vasopressin niedergelegt ist.



Nun müssen Sie sich vorstellen, dass Gene ja nicht ununterbrochen aktiv sind, sie müssen durch äußere, das heißt auf die Zelle einwirkende Ereignisse aktiviert oder aber unterdrückt werden können.

Was nun beim psychischen Trauma passiert, ist folgendes:

Durch eine extrem hohe Aktivierung zahlreicher Nervenzellen im Rahmen der Stressreaktion, werden auch Signalketten im Inneren der Zelle gravierend verändert. Ein Ergebnis ist eine Aktivierung von Transkriptionsfaktoren. Das sind Eiweißmoleküle, die durch Anlagerung an die Erbsubstanz oder durch Trennung von ihr die Aktivität von Genen verändern.

In unserem Fall kann sich dabei ein solches Molekül von seiner Bindung an der DNA lösen und dadurch die Aktivität des Vasopressin-Gens erhöhen.

Wir haben aber noch einen zweiten Mechanismus entdeckt: Kleine Atomanordnungen, sogenannte Methylgruppen werden durch die vom Trauma ausgelösten biochemischen

Prozesse von wichtigen DNA-Abschnitten entfernt. Diese DNA-Abschnitte haben eine verstärkende Wirkung auf die Aktivität benachbarter Gene. Methylgruppen bremsen diese Aktivität.

Werden diese Methylgruppen durch die biochemischen Konsequenzen des Traumas entfernt, ist die Verstärkerwirkung größer und die Aktivität des Vasopressin-Gens wird gesteigert.

Wie ich Ihnen ausführte, ist über längere Zeit im Gehirn überproduziertes Vasopressin ein Risikofaktor für Depression. Nun können wir erstmals auf molekularer Grundlage verstehen, weshalb durch ein frühkindliches Trauma das Depressionsrisiko gesteigert wird. Wir können aber nicht nur punktgenau sagen, was passiert ist, wir können nun auch gezielt therapeutisch eingreifen. Medikamente, durch die Vasopressin blockiert wird, machen dies möglich. Im Tierversuch an den traumatisierten Mäusen konnte dies gezeigt werden.

Schwere Traumata können bleibende Veränderungen der Genregulation hervorrufen



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



Wir benötigen neben der genetischen Information auch eine biologische Momentaufnahme

Solche durch psychische Traumata bedingten Veränderungen des Denkens und Fühlens, der Gemütsverfassung und der sozialen Umgangsformen sind aber nicht auf frühkindliche Entwicklungsstadien beschränkt.

Wir haben uns daher auch der Frage zugewandt, ob es bei Jugendlichen oder Erwachsenen ebenfalls solche „molekulare Narben“ nach einem psychischen Trauma gibt:

Sie alle haben von der Posttraumatischen Stresserkrankung, der PTSD gehört. Es kommt dabei zu unwillkürlichem Wiedererleben des traumatisierenden Ereignisses in Form von belastenden Erinnerungen, Bildern, Szenen oder Träumen, in denen beharrlich das Ereignis immer wieder erlebt wird.

In der Folge ändert sich das Verhalten der Betroffenen, sie ziehen sich zurück, vermeiden Situationen, die Erinnerungen auslösen können, entfremden sich und werden teilnahmslos. Neben Schlafstörungen kommt es zum Nachlassen der Konzentration, aber auch der sozialen

Feinfühligkeit. Verlust des Arbeitsplatzes, frühzeitige Verrentung und Depression sind häufige Spätfolgen.

In früheren Kriegen kamen viele Soldaten mit einer solchen Erkrankung in die Heimat zurück, man nannte sie „Kriegszitterer“. Auch heute sind Soldaten schweren psychischen Belastungen mit entsprechenden Folgen ausgesetzt. Von den Soldaten der amerikanischen Armee in Afghanistan begeht alle 36 Stunden einer Suizid. Das sind mehr Todesfälle als durch körperliche Verwundung unter Feindeinwirkung.

Auch von den deutschen Soldaten, die für uns in Afghanistan sind, sterben ebenso viele an Suizid wie im Kampfeinsatz.

Nicht übersehen dürfen wir dabei auch die psychischen Erkrankungen bei der durch viele Jahre hindurch schwerbelasteten Bevölkerung Afghanistans, die nahezu ohne medizinische Hilfe mit ihren Problemen fertig werden muss.

Was kann man tun?

Im Mittelpunkt der Behandlung von Depression und generell den Stresserkrankungen stehen die Antidepressiva. Diese Medikamente sind ein Segen, seit ihrer Einführung haben sich depressionsbedingte Todesfälle drastisch vermindert. Dennoch gibt es eine starke Strömung, die offen Psychiatriehetze betreibt.



In der Grundlagenwissenschaft gilt oft die Aussage von Max Planck: „Dem Anwenden muss das Erkennen vorausgehen.“ In der Praxis sieht es oft ganz anders aus und die Entdeckung der Psychopharmaka ist hier keine Ausnahme.

Bevor ich Ihnen erzähle, wie sich das im Falle der Antidepressiva abspielte und Ihnen Überlegungen vortrage, wie ich mir die Zukunft vorstelle, ist es angebracht, generell auf die Erforschung psychischer Befindlichkeit mit naturwissenschaftlicher Methodik einzugehen und deren Abgrenzung zu kommentieren.

„Die Seele ist ein weites Land“, befand der Schriftsteller und Arzt Arthur Schnitzler. Dieses weite Land ist schwer zu fassen, Dichtung, Philosophie, Religion und Medizin und mit ihr die Psychologie ordnen ihr ganz verschiedene Betrachtungsebenen zu.

Wohin führt es, wenn man dieses weite Land mit den Methoden der Naturwissenschaft erkunden will - oder – überspitzt gefragt: Woher nimmt ein Molekulargenetiker, Chemiker oder Biophysiker überhaupt die Legitimation, Seelenkunde zu betreiben?

Wohl alle Menschen, die im christlichen Glauben erzogen sind, machen sich irgendwann im Leben Gedanken über die Seele. Was ist sie überhaupt? Ist sie wirklich materiellos? Warum kann ich sie dann mit stofflichen Medikamenten beeinflussen? Voltaire hat entmutigend definiert „Seele nennen wir das, was mit Leben erfüllt. Mehr wissen wir, weil unser Verstand beschränkt ist, leider nicht.“ Daran hat sich nichts geändert.

Und ist es nicht so, dass wir gar nicht erwarten dürfen, wir könnten mit unserem Gehirn das Gehirn verstehen?

Sie sollen nicht das Gefühl haben, da hat sich ein Chemiker in die Psychiatrie eingeschlichen und will nun Geist und Seele – Liebe und Schönheit oder Angst und Glück – auf den Verkehr von Botenstoffen, Nervenzellgeknatter und Stoffwechselvorgängen in unserem Gehirn reduzieren.

Aber wie sollen wir Hirnforscher und Nervenärzte auf die von Bennett und Hacker in ihrem berühmten Buch „Die philosophische Grundlage der Neurowissenschaften“ aufgestellte Behauptung reagieren, der Geist sei weder eine vom Gehirn verschiedene, noch eine mit dem Gehirn identische Substanz. Das Gehirn habe keine psychologischen Eigenschaften, sondern nur der ganze Mensch.

Während ich als Wissenschaftler hier schlechtweg ratlos bin, hakt der Nervenarzt in mir hier schon ein: Dieser Mensch nämlich hat immer dann, wenn sein Gehirn erkrankt – egal ob dies ein Schlaganfall, eine Hirnentzündung, eine Depression oder ein Hirntumor ist – die Fähigkeit eingebüßt, uneingeschränkt zu denken. Welche geistigen Qualitäten im Krankheitsfall verlorengegangen sind, hängt von der Lokalisation und der Art der Erkrankung ab.

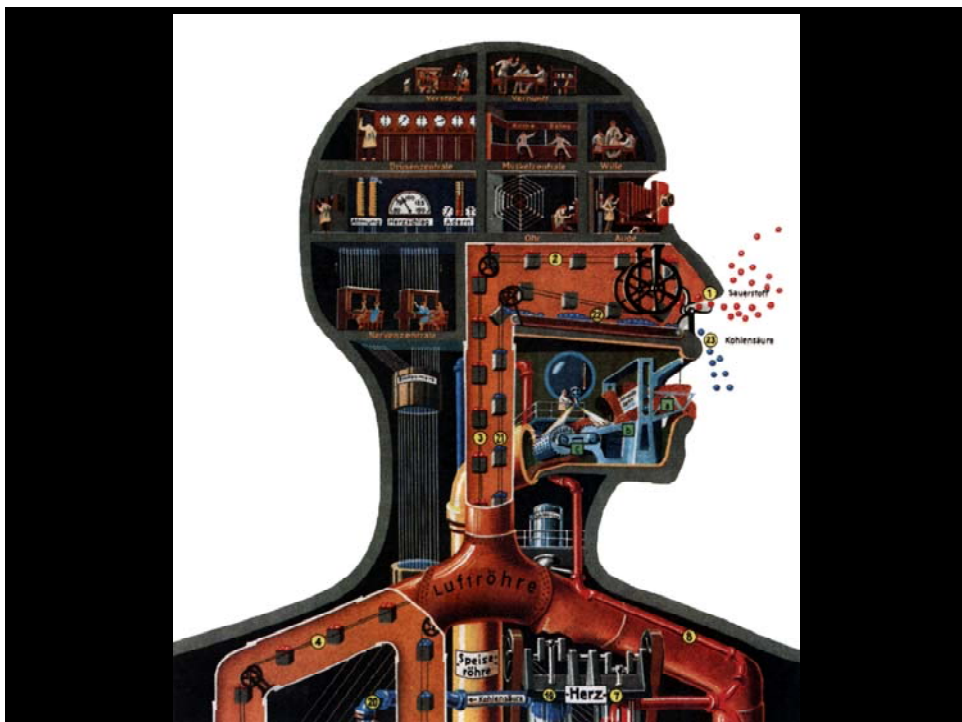
Ganz neu ist dieser Diskurs nicht. Aristoteles hat dreieinhalb Jahrhunderte vor Christus in seiner Abhandlung über die Seele zu bedenken gegeben: „Die Seele gerate in Zorn“ und es sei „wohl besser nicht zu sagen, die Seele habe Mitleid oder lerne oder denke nach, sondern der Mensch mittels der Seele“. Aus der Seele ist in über 2300 Jahren das Gehirn geworden. Aber in welcher Beziehung steht es zum Menschen? Denkt das Gehirn oder der Mensch? Und ist der Mensch ein verkörpertes Gehirn?



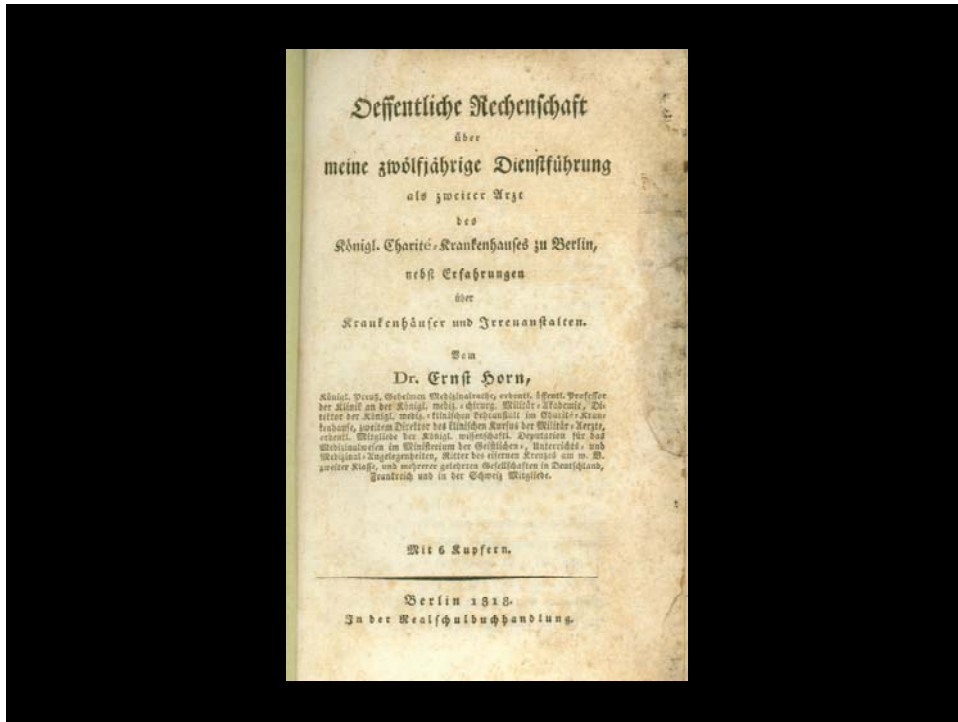
René Descartes, 1596 - 1650

In seinen Meditationen entwickelt Descartes einen Gedanken, der diesen Dualismus bis zum heutigen Tag in unserem Denken verankert hat: Was man sich klar und deutlich vorstellen kann, ist zumindest prinzipiell möglich.

Und ich kann mir – so Descartes – klar und deutlich vorstellen, dass Geist ohne Materie existiert. Wenn es also prinzipiell möglich ist, dass Geist frei von Materie existiert, müssen Geist und Materie verschiedene Entitäten sein. Das heißt, der Dualismus von Leib und Seele ist wahr. Seine Überlegungen gipfeln in einem der berühmtesten Sätze der Philosophiegeschichte: „Cogito ergo sum“ oder „Ich denke, also bin ich“.



Descartes hält Denken für eine Tätigkeit, die sich völlig losgelöst vom Körper vollzieht, er trennt die „denkende Substanz“, die „res cogitans“ von dem nicht-denkenden Körper, der Ausdehnung besitzt und über mechanische Teile verfügt, die „res extensa“. Der Geist sei etwas wie die Luft, die man mithilfe von Ventilen in die Orgelpfeifen, also den Körper, blasen kann. Drückt man auf eine Taste, dringt der Geist in die Mechanik der Menschmaschine und das Denken setzt ein.



Vor diesem Hintergrund sind die frühen, recht martialischen Behandlungsweisen zu verstehen, die unter anderem von dem Militärchirurgen und Irrenarzt - so hieß unsere Zunft damals - Ernst Horn an der Charité in Berlin als Rechtfertigungsschrift veröffentlicht wurden. Zunächst konstatiert Horn „Alle Geisteskrankheiten sind auch zugleich körperliche Krankheiten“



Horn ließ verschiedene Arten von Bädern anwenden, lauwarme Sitzbäder, mit und ohne kalte Duschen oder kalte Duschen auf den Kopf. Sturzbäder mit bis zu 200 Eimern kalten Wassers flossen auf die Köpfe der Patienten.

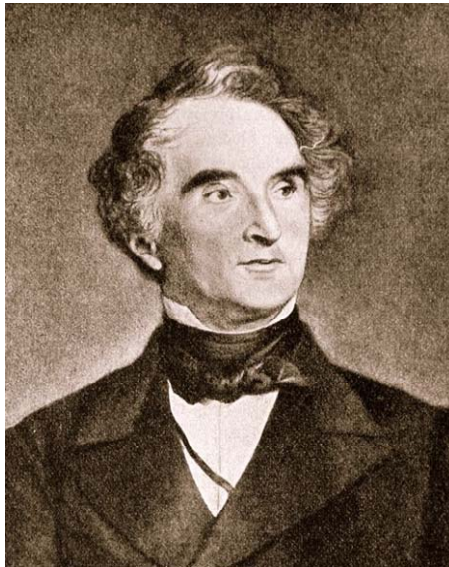
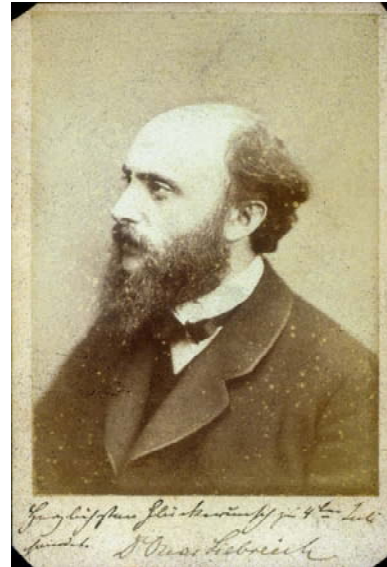


Der Gebrauch der Drehmaschine, entwickelt in England, wurde von Horn in Berlin eingeführt. In diesem Apparat mussten die Patienten sitzen bis ihnen übel wurde.

Chloralhydrat: Durch chemische Synthese entdeckt - Als Schlafmittel klinisch entwickelt. Ein Modellfall für erfolgreiche F&E



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

**Justus von Liebig (*1803 - †1873)****Oscar Liebreich (*1839 - †1903)**

Die Synthese von Chloralhydrat durch den deutschen Chemiker Justus von Liebig im Jahr 1832 und die Entdeckung der Eignung dieser Substanz als Schlafmittel durch Oscar Liebreich 1869 stellte einen Durchbruch dar. Der naturwissenschaftliche Denkstil hatte in der Medizin seinen Platz gefunden.

Dass die postulierte Eignung des Chloralhydrats auf einer falschen Annahme beruhte, nämlich dass durch ihre Einnahme im Körper Chloroform entstünde, dessen narkotisierende Wirkung schon länger bekannt war, tut dieser genialen Entdeckung keinen Abbruch.

Wir werden im Folgenden sehen, auf welch unsicherem Erkenntnisstand durch Wagemut und intelligentes Verknüpfen von Beobachtungen in der Tat Großes entdeckt wurde.

Man hatte nun zwar mit dem Chloralhydrat neben der Bädertherapie sedierende Medikamente zur Verfügung. Spezifisch auf psychische Symptomkomplexe einwirkende Medikamente waren auch in der Wende vom 19. auf das 20. Jahrhundert nicht vorstellbar.

Die Ära der Barbiturate



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Joseph von Mering (*1849 - †1908)
Emil Fischer (*1852 - †1919)

- Diethylbarbitursäure
Veronal® (1903)
- Antiepileptikum:
Pharmakotherapie ist
erfolgreich möglich
- Ausweitung der Indikation
auch: schwere Depression
- Einführung trotz Kenntnis
der „Giftigkeit“
- „Lifestyle“ 1920er Jahre

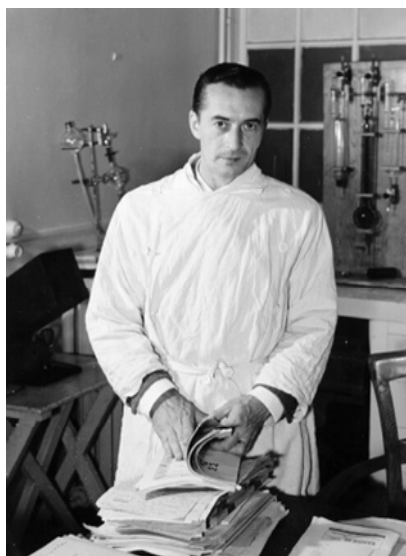
Auch die Ära der Barbiturate ändert daran nichts. Berühmt sind die Substanzen Phanodorm und vor allem das Veronal geworden. Letzteres hat, Anekdoten zufolge, seinen Namen von seinen Entdeckern, den Doktoren von Mering sowie Emil Fischer. Letzterer schickte von Mering ein Telegramm, wonach die Synthese der gesuchten Substanz gelungen sei. Von Mering erhielt das Telegramm in Verona und nannte das neue Medikament Veronal.

Diese Verbindungen verhalfen weder zu erquickendem Schlaf, wie die Werbung versprach, noch waren sie gesund. Vielmehr wurde Veronal zur meist verbreiteten Chemikalie für Suizidhandlungen. Der mit Veronal verübte Suizid von Arthur Schnitzlers Fräulein Else ist vielleicht das bekannteste Literaturbeispiel für diesen Zusammenhang.

Modellfunktion der Anästhesie und Militärchirurgie



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Henri Laborit (*1914 - †1995)



Eine völlig neue Zeit brach an, als der französische Militäarchirurg Henri Laborit in den späten 1940er Jahren nach Substanzen suchen ließ, die ihm helfen sollten, die Narkose seiner Patienten zu verbessern – er wollte einen künstlichen Winterschlaf.

Um es kurz zu machen: Wissenschaftlern der französischen Firma Rhône-Poulenc war es gelungen, den Wunsch Laborits zu erfüllen. Sie hatten tatsächlich eine Substanz entdeckt, die Chlorpromazin hieß, Largactil genannt wurde und die Narkose, z.B. mit Opiaten, wirksam verstärkte. Man fand aber auch, dass dieses Medikament Erregungszustände aller Art, seien sie im Rahmen einer Manie oder einer Psychose aufgetreten, wirksam unterdrückt.

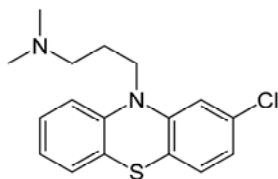
Die in Basel ansässige Schweizer Firma Geigy – heute mit Ciba und Sandoz im Pharmakonzern Novartis zusammengeschlossen – ärgerte sich über den Erfolg der französischen Konkurrenz sehr, hatte man doch eine ähnliche Struktur bereits früher in Händen, wollte sie aber damals nicht weiterentwickeln.

Um an dem französischen Patent vorbeizukommen, nahmen die Chemiker von Geigy kleine Veränderungen am Molekül von Chlorpromazin vor, nannten die neue Substanz Imipramin und verteilten dieses Konkurrenzpräparat mit dem Namen Tofranil an verschiedene Schweizer psychiatrische Kliniken, um es an Patienten erproben zu lassen.

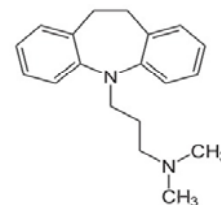
Imipramin – Unerwarteter Erfolg einer Imitation



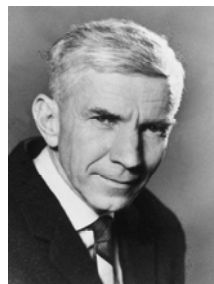
Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Chlorpromazin



Imipramin



Roland Kuhn (*1912 - †2005)



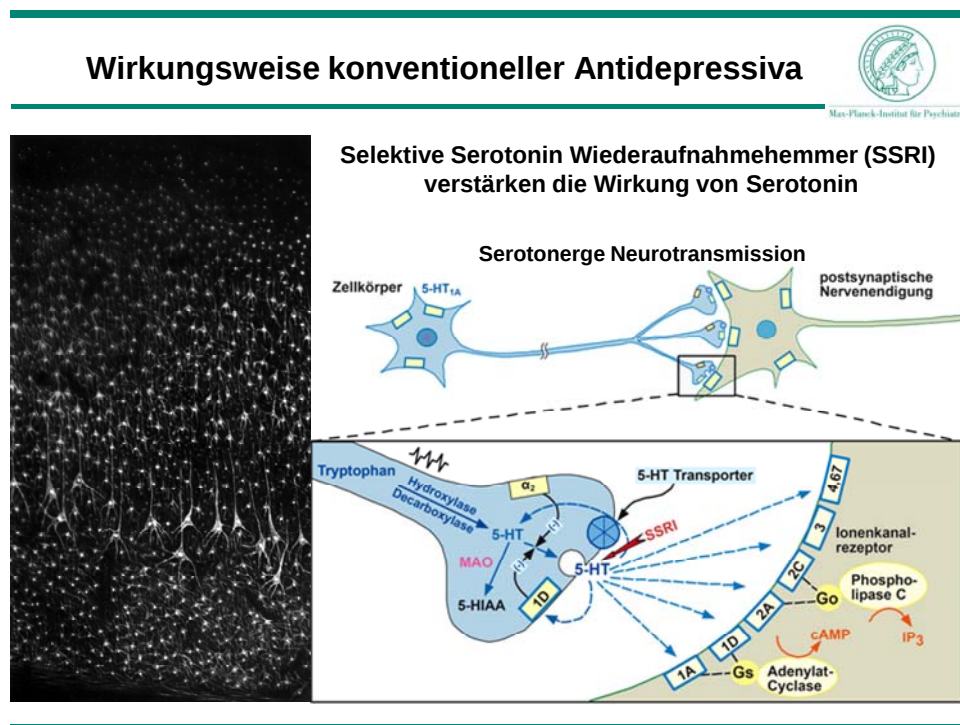
Jules Angst (*1926)

Wie es dann ganz genau war, als man die antidepressive Wirkung der neuen Substanz entdeckte, weiß niemand: Auf alle Fälle wurde das ursprünglich als Nachahmung gedachte Medikament zunächst Patienten mit schizophrenen Psychosen gegeben, allerdings ohne Erfolg. Wer dann auf die Idee kam, das Medikament probeweise Patienten mit Depression zu geben und dadurch zu heilen, ist umstritten. Allerdings sah der Klinikdirektor Roland Kuhn als Erster, dass hier ein spezifisch auf depressionstypische Symptome einwirkendes Medikament gefunden war. Dies wurde durch systematische Untersuchungen von Jules Angst an der Zürcher Universitätsklinik bestätigt.

Das erste Antidepressivum war entdeckt – ohne jede Kenntnis über dessen Wirkungsweise und ohne jede Kenntnis über die Kausalmechanismen der Depression.

Warum erzähle ich Ihnen das alles? Ich will Ihnen zeigen, wie Wissenschaft oft in Wirklichkeit funktioniert: Es sind viele Detailkenntnisse, deren Erwerb eine hohe Wissenschaftsleistung darstellt, und die ohne technologischen Fortschritt nicht möglich gewesen wäre. Das Entscheidende aber ist die Befähigung, die Methoden zu nutzen und die Einzelbeobachtungen intelligent zu verknüpfen, wie dies im Falle der Entdeckung des ersten Antidepressivums geschehen ist.

Wo stehen wir heute? Nachdem die klinische Wirkung des ersten Antidepressivums entdeckt war, machten sich Chemiker und Pharmakologen daran, herauszufinden, auf welchen Mechanismus die antidepressive Wirkung des Tofranils wohl beruhen möge. Man fand Folgendes heraus: Hier muss ich Sie erst noch einmal mit einigen naturwissenschaftlichen Fakten konfrontieren:



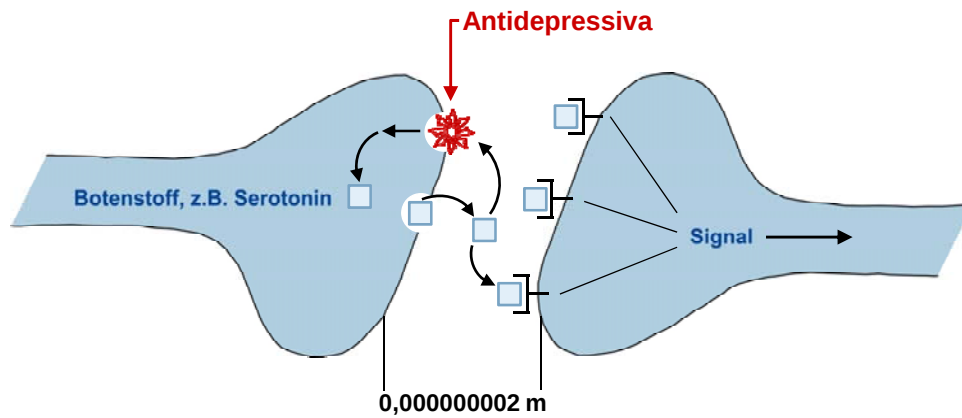
Wenn ein Signal von einer der Milliarden Nervenzellen zur nächsten weitergegeben wird, geschieht das zumeist durch Botenstoffe wie dem Noradrenalin oder dem Serotonin. Diese Botenstoffe werden von der Nervenzelle freigesetzt, um in einen winzigen Spalt zu gelangen, der nur 20 Nanometer breit ist.

Von dort aus erreichen die Botenstoffe geeignete Andockstellen der benachbarten Nervenzelle und binden dort. Hierdurch wird das Signal in das Innere der Nachbarzelle weitergeleitet. Nun kommt der Mechanismus der Antidepressiva: Ist der Botenstoff freigesetzt, kann er nicht nur den die Zelle trennenden Spalt überwinden, es besteht für den Botenstoff außerdem die Möglichkeit, durch eine Transportpumpe aus dem Spalt herausgefischt zu werden und in die Zelle zurückzukehren, aus der er gekommen war.

Antidepressiva blockieren den Wiederaufnahmetransport von Botenstoffen



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Dieses Transportermolekül wird durch Antidepressiva gehemmt. Dem Botenstoff bleibt also gar nichts anderes übrig, als an der Nachbarzelle zu wirken.

Nach diesem Prinzip sind seither über 50 Medikamente entdeckt und entwickelt worden, die alle das Gleiche bewirken, nämlich die Wiederaufnahme eines einmal in den synaptischen Spalt freigesetzten Moleküls zu hemmen. Wir haben als Folge zahlreiche Antidepressiva zur Hand, die sich hinsichtlich der klinischen Wirkung und dem pharmakologischen Wirkmechanismus nicht wesentlich unterscheiden.

Wir kennen aber neben der Wiederaufnahmehemmung von Botenstoffen wie dem Serotonin auch viele andere Effekte. Wir wissen aber nicht, ob diejenigen pharmakologischen Mechanismen, die wir kennen, auch diejenigen sind, wegen derer diese Medikamente wirken.



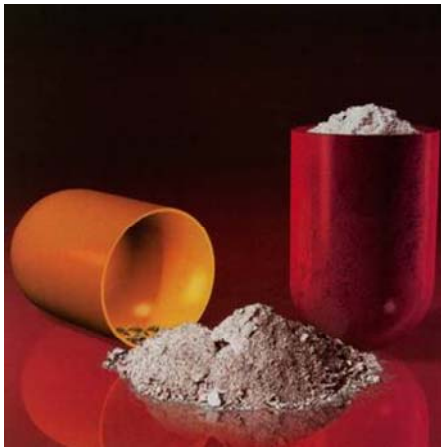
Nun wird immer mal wieder behauptet – und viele Medien, darunter auch diejenigen, die wir für seriös halten, greifen dies begierig auf –, Antidepressiva würden gar nicht wirken. Das ist falsch. Richtig ist, dass im Vergleich von Medikamenten gegen Herz-Kreislauf-erkrankungen oder Diabetes die Effektstärke von Antidepressiva schlechter zu sein scheint.

Aber diese Betrachtung ist nur oberflächlich, wenn man wie bei der Depression, die Veränderung des kompletten Krankheitsbilds als Bezugsgröße für die Wirkung heranzieht und in anderen Fällen ganz konkrete Parameter wie den Zuckergehalt des Bluts, das Cholesterin oder den Blutdruck misst. Würde man die Verhinderung der klinischen Konsequenzen einer Fehlsteuerung des Fett- oder Zuckerstoffwechsels als Bezugspunkt wählen, sähe die Sache anders aus. Dann wären die Antidepressiva genauso wirkungsvoll wie Medikamente, die Cholesterin oder den Blutzucker senken.

Antidepressiva sind das Mittel der Wahl zur Depressionsbehandlung



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



- **Es fällt vielen Patienten schwer zu akzeptieren:**
Antidepressiva führen bei optimaler Auswahl, Kombination und Dosierung bei 70% der Patienten zur Heilung
- **Aber:**
 - Es dauert **ZU** lange bis sie wirken
 - Sie wirken bei **ZU** wenigen
 - Sie haben **ZU** viele Nebenwirkungen
- **Und:**
Sie unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus nur gering

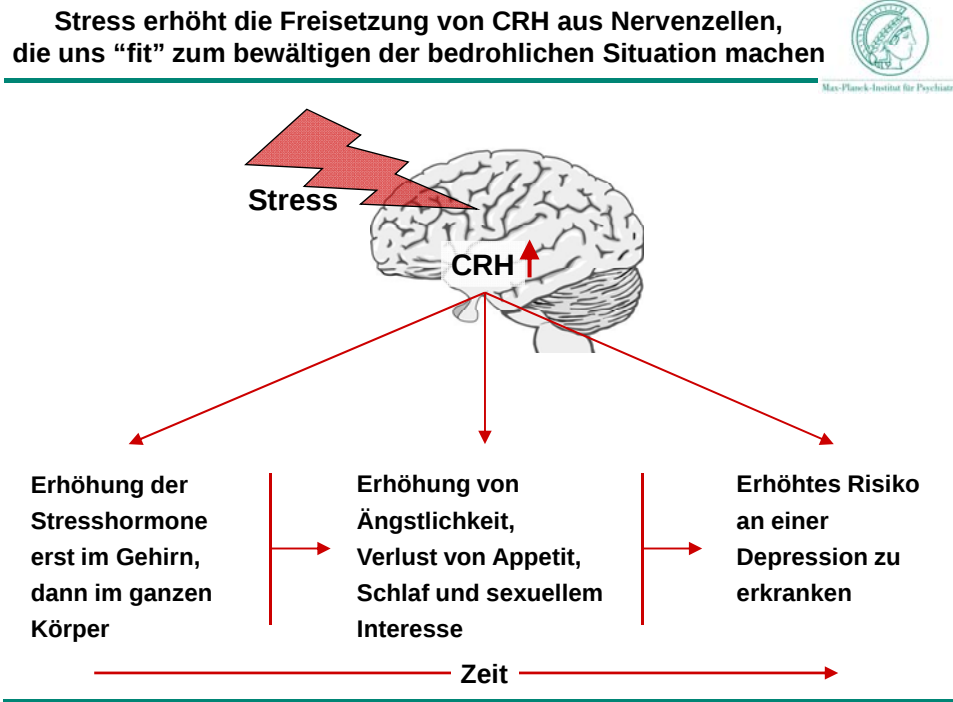
Ein anderer Aspekt ist aber viel ernster: Die Medikamente, mit denen wir heute unsere Patienten mit Depression behandeln, wirken innerhalb von sechs bis acht Wochen nur bei 60-70% der Patienten, sie brauchen also zu lange, bis sie wirken und sie wirken bei zu wenigen und haben zu viele Nebenwirkungen.

Bisher beschränkte sich die Pharmaindustrie darauf, ihre Verbesserungen auf die Reduzierung von Nebenwirkungen zu fokussieren.

Mittlerweile sind die Verbesserungen eines neuen Medikaments gegenüber einem nicht mehr durch Patente geschützten und mithin viel billigerem Präparat leider so gering, dass sich unter den heute so angespannten Bedingungen die Verordnung des teuren neuen Medikaments nicht mehr rechtfertigen lässt.

Wie geht es also weiter, damit unsere Patienten nicht zuletzt Opfer der mangelnden Innovationskraft werden und sich die Pharmaindustrie aus Angst vor der Innovationsfalle von der Entwicklung neuer Wirkprinzipien zurückzieht?

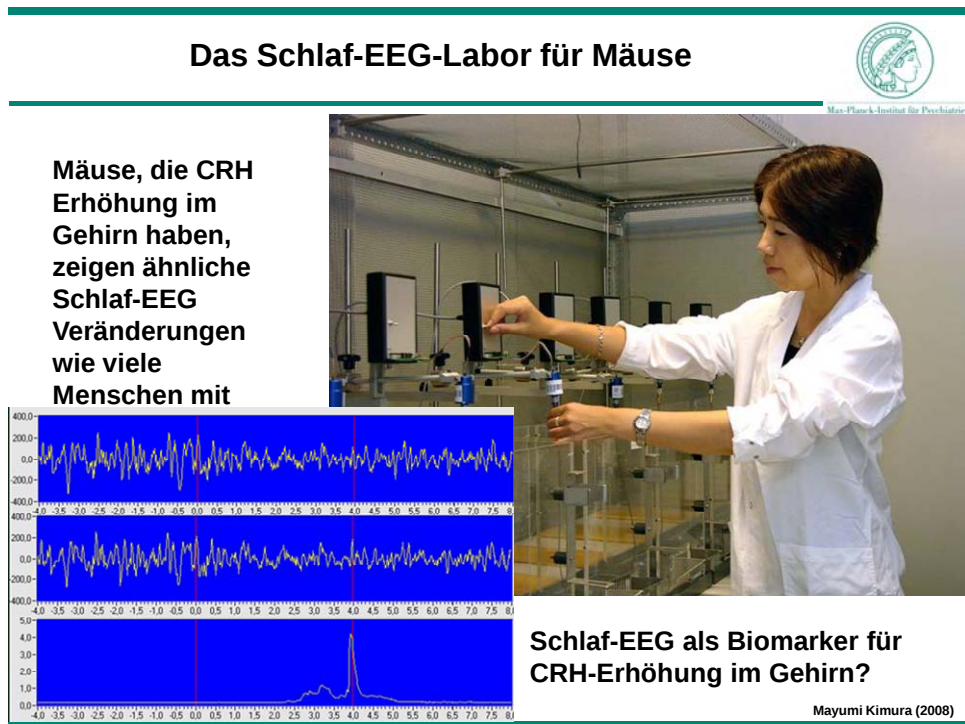
Ich will Ihnen aufzeigen, welchen Weg ich mir vorstelle. Er ist eng verbunden mit dem Begriff der Personalisierten Medizin, für den sich heute so viele einsetzen, ohne zu wissen, wie sie ihn mit Inhalt füllen sollen.



Ich komme auf das von mir in Zusammenhang mit der Stressreaktion genannte Beispiel der Erhöhung derjenigen Eiweißmoleküle zurück, die nicht nur dazu da sind, die Stresshormone im Körper zu erhöhen, sondern davon völlig unabhängig auch wesentliche Verhaltensweisen auslösen, die wir zur Anpassung an Stresssituationen brauchen. Hier ist das mit CRH abgekürzte Eiweißmolekül von entscheidender Bedeutung.

Dieses Molekül wird, wenn es zu lange überaktiv ist, bei vielen Patienten eine zentrale Rolle bei der Auslösung und dem Verlauf der Depression spielen. Sie haben richtig gehört, bei vielen Patienten, bei weitem nicht bei allen. Nun könnte man sich ja vorstellen, ein Medikament, das die Wirkung von CRH an seiner Andockstelle an der anderen Seite des Spalts zwischen zwei Nervenzellen blockiert, könnte auch antidepressiv wirken. Das ist richtig, aber eben nur bei denjenigen Patienten, bei denen im Gehirn eine Erhöhung von CRH vorliegt. Nur bei diesen Patienten kann ein CRH-Blocker wirken. Aber: Woher weiß ich denn, wer in der Schar meiner Patienten tatsächlich ein CRH-Problem hat?

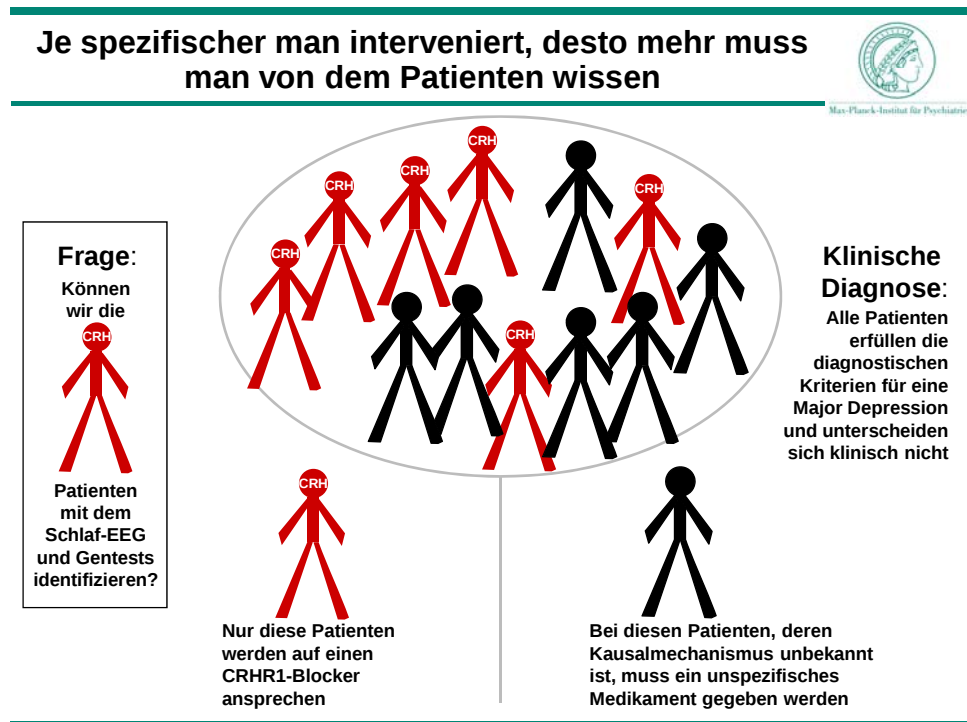
Jetzt zeige ich Ihnen an einem Beispiel aus unserer Forschung, wie verschlungen die Wege oft sind und wie die Erkenntnisse oft erst der Anwendung folgen. Wir haben eine Maus generiert, bei der die Erbsubstanz so verändert war, dass unter Stress vermehrt CRH produziert wird.



Wir sind an unserem Institut in der Lage, bei solchen kleinen Mäusen während des Schlafs die Hirnstromkurve oder – wie man sagt – das Schlaf-EEG zu messen.

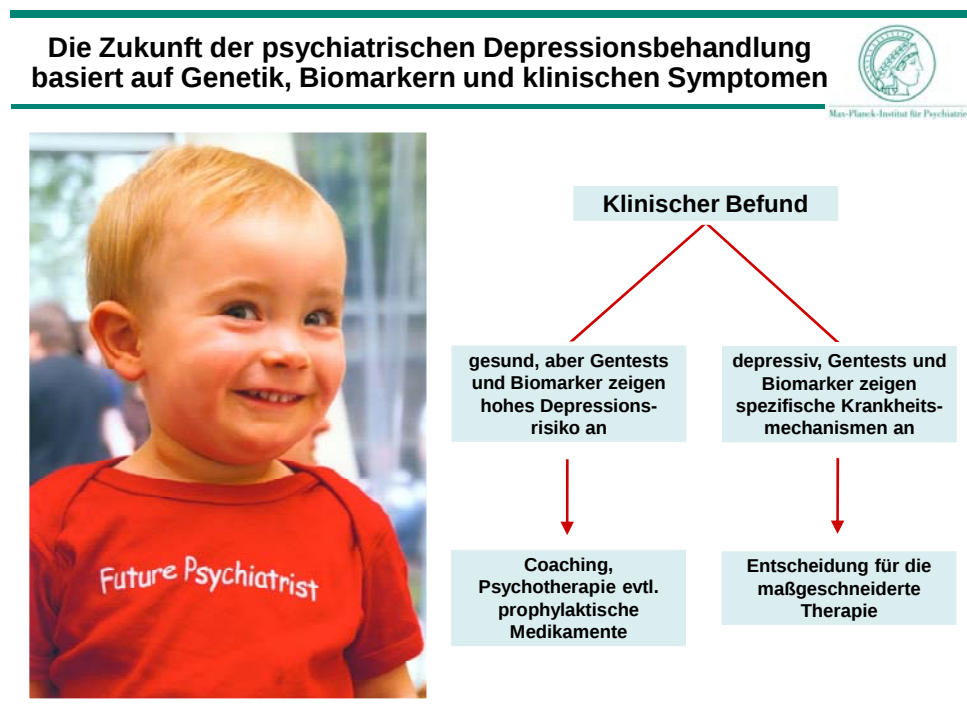
Wir fanden, dass bei diesen transgenen Mäusen eine bestimmte Veränderung der nächtlichen Hirnstromkurve hervorsteht, die derjenigen Schlaf-EEG-Änderung ähnelte, die man auch häufig bei Patienten mit Depression findet. Es handelt sich um die Schlafphasen, während der wir träumen. Bei denjenigen Patienten, die gut auf einen CRH-Blocker ansprechen, haben wir besonders ausgeprägte Veränderungen des Schlaf-EEGs festgestellt. Sie hatten vor der Therapie besonders intensive Traumschlafphasen.

Das ist schon überraschend: wir identifizieren mit Hilfe der Hirnstromkurve während des Schlafs diejenigen Patienten, die höchstwahrscheinlich gut auf einen CRH-Blocker ansprechen. Auf diese Anwendung der Schlaf-Analyse als Biomarker zur Identifikation von Patienten, die von CRH-Blockern profitieren, wäre ich ohne die Ergebnisse aus der Grundlagenforschung nicht gekommen.



Wenn wir die Aussagekraft dieses Biomarkers noch mit Gentests verstärken können, die uns Hinweise auf erhöhte Stresshormonaktivität im Gehirn anzeigen, sind wir plötzlich in der Lage zu wissen, bei wem ein CRH-Blocker wirken könnte.

Dies ist ein erster wichtiger Schritt, den großen Topf der an Depression Erkrankten in biologisch einheitliche Untergruppen aufzuteilen. Wir können nun eine Untergruppe identifizieren, die von einer spezifischen Therapie profitieren würde. Wenn dies gelingt, ist das die Geburtsstunde der maßgeschneiderten Therapie der Depression oder der Personalisierten Depressionstherapie.



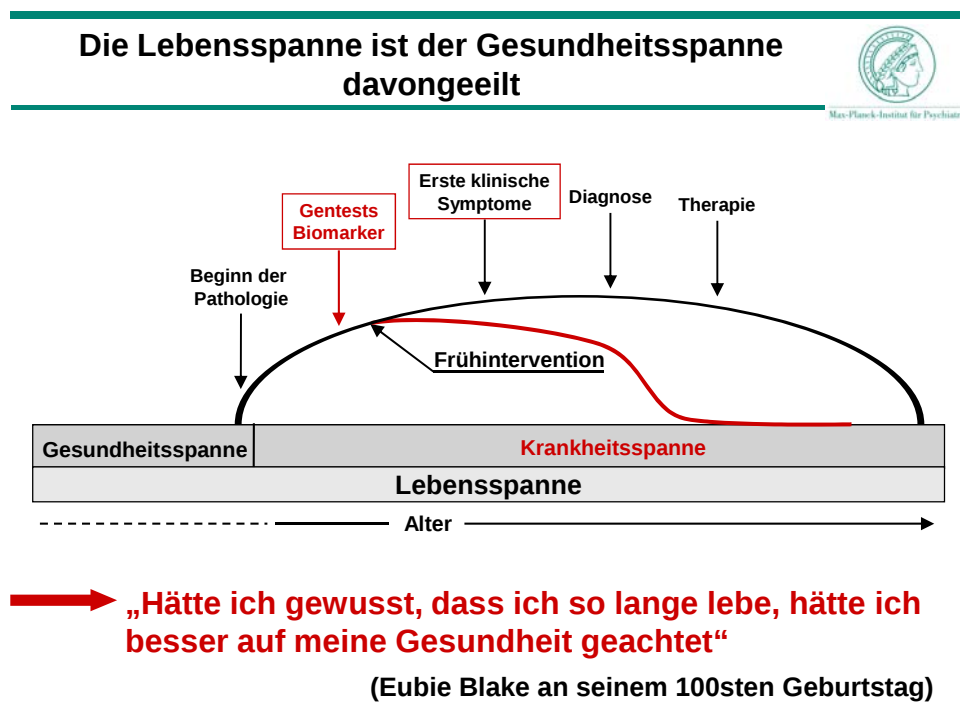
Ich will mich nun kurz fassen und eine Vorhersage wagen, die Zukunft der Depressionstherapie wird sich nicht mehr nur auf unspezifische Medikamente stützen, wie in Form der jetzigen Antidepressiva. Vielmehr werden wir die Gruppe der unter der Diagnose der Depression versammelten Patienten, mithilfe von Biomarkern und Gentests auftrennen und bei ihnen spezifische Medikamente oder Medikamenten-Kombinationen anwenden.

Das Zukunftsziel, das wir auf diesem Wege erreichen wollen, ist, mithilfe solcher Gentests und Biomarker, die ja objektive Informationen liefern und nicht an das Vorhandensein klinischer Symptome gekoppelt sind, Prävention zu betreiben.

Wir wollen intervenieren, bevor es zu subjektiv wahrnehmbaren klinischen Symptomen kommt.

Wir leben in einer Zeit massiver wirtschaftlicher Unsicherheit, zumindest, was die mittlere und längere Zukunft betrifft. Ein zentraler Faktor ist der demographische Wandel. Wir werden immer älter, jüngere Menschen können die Wirtschaftsleistung, die ihnen der Generationenvertrag abverlangt, nicht erbringen, also müssen wir länger arbeiten.

Da die Lebensspanne aber schneller wächst als die Gesundheitsspanne, verbringt fast jeder von uns relativ mehr Zeit in Krankheit als dies bei früheren Generationen der Fall war. Nur durch Prävention lässt sich diese Situation retten.



Treffend sagte der Jazzmusiker Eubie Blake an seinem 100. Geburtstag, geplagt von vielen Leiden: „Hätte ich gewusst, dass ich so lange lebe, hätte ich mehr auf meine Gesundheit geachtet.“

Ich wünsche Ihnen zum Abschluss von ganzem Herzen, dass Sie diese weise Erkenntnis spätestens ab der Silvesternacht oder dem Neujahrskonzert der Wiener Philharmoniker beherzigen werden.