

# Die Zukunft der Depressionsforschung

**Festveranstaltung  
200 Jahre akademische Psychiatrie des Abendlandes  
aus Anlass der Begründung des ersten Lehrstuhls für „Psychische Therapie“  
am 21. Oktober 1811 an der Universität Leipzig**

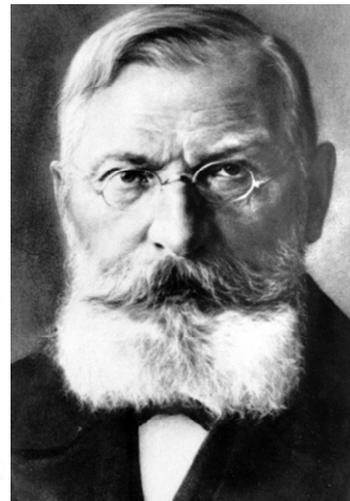
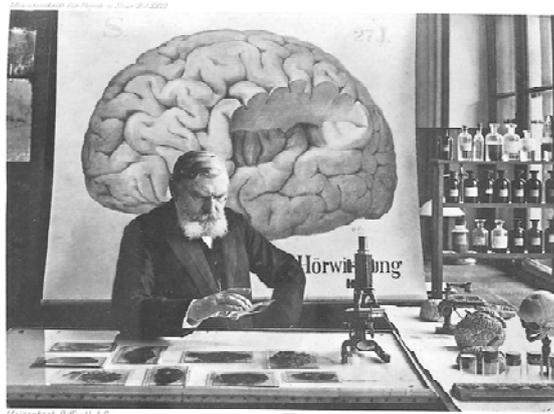
**Festvortrag, gehalten am 21. Oktober 2011 in Leipzig  
von Florian Holsboer, Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie**

Ich danke Ihnen sehr herzlich für die ehrenvolle Einladung, heute an diesem geschichtlich besonderen Tag zu Ihnen sprechen zu dürfen. Übermorgen vor 129 Jahren, also am 23. Oktober 1882 hielt Emil Kraepelin hier in Leipzig seinen Probevortrag, der zur Habilitation führen sollte. Sein Thema hieß: „Über die psychologischen Symptome der Dementia paralytica“.

## Paul Emil Flechsig



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



geboren: 29.06.1847 in Zwickau  
gestorben: 22.07.1929 in Leipzig

Dies wurde erst auf Intervention des Sächsischen Kultusministeriums möglich, denn es war Monate vorher zum Bruch zwischen Paul Flechsig, dem Leiter der neu errichteten Universitäts-Irrenanstalt – wie man damals sagte – und seinem Assistenten Kraepelin gekommen. Flechsig veranlasste die unehrenhafte Entlassung Kraepelins, weil er ihn für unfähig hielt, ihn bei Abwesenheit des Klinikdirektors zu vertreten.

Wir wissen heute nicht, was geschehen wäre, wenn die depressive Verstimmung Kraepelins, die er ob dieses Ereignisses in seinem Brief an seinen Schweizer Kollegen Forel beschreibt, dazu geführt hätte, „hinzuschmeißen“ und seine wissenschaftliche Laufbahn zu beenden. Ohne das Eintreten des Kultusministeriums und Kraepelins Mentor Wilhelm Wundt hätte es vielleicht die von Kraepelin gegründete Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, das

spätere Max-Planck-Institut für Psychiatrie, gar nicht gegeben. Folglich könnte ich denn heute auch nicht als 7. Nachfolger im Amte Kraepelins zu Ihnen sprechen. Somit verdanke ich der sächsischen Kultusbehörde mein Amt, das mich seit über 20 Jahren ausfüllt.

## Aus der Vergangenheit für die Zukunft lernen



### Depression ist

#### - erblich



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

#### - mit Laborveränderungen verbunden, z.B.

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

#### - wirksam behandelbar mit Antidepressiva



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

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

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

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

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

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

In meinem Vortrag will ich Sie davon überzeugen, warum ich nach anfänglicher Zurückhaltung der festen Meinung bin, dass genetische Forschung, die Entwicklung von Biomarkern und vertieftes Verständnis derjenigen Mechanismen, wegen derer Antidepressiva wirken, auch in Zukunft das Fundament für den Fortschritt in der Depressionsforschung sein

werden. Manchmal frage ich mich, ob Kraepelin mit der Art und Weise, wie ich psychiatrische Forschung betreibe, einverstanden wäre, vor allem wegen meiner Kritik am diagnostischen Vorgehen.

---

## Kraepelin – der Klassifizierer

---



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Emil Kraepelin, etwa 1871



Albrecht Dürer, 1503

---

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

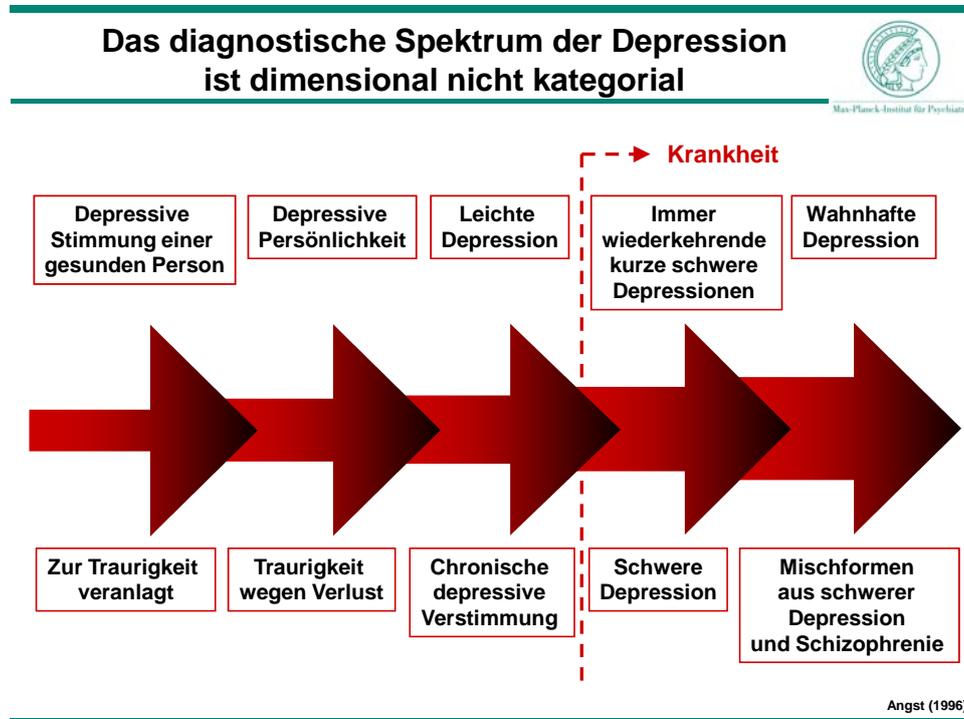
Ich vermute, dass es diese frühe Erfahrung war, die ihm half, Ordnung in das diagnostische Durcheinander seiner Zeit zu bringen. Als ein ambitionierter Klassifizierer schuf er diejenigen diagnostischen Einheiten, die noch heute so einflussreich sind.

Zur gleichen Zeit allerdings – und das darf man nicht übersehen – war er der festen Überzeugung, dass die Ursachen für psychiatrische Erkrankungen durch nichts anderes als durch die Methoden der Naturwissenschaften aufgeklärt werden könnten. Konsequenterweise schuf er in seinem Forschungsinstitut - neben anderen Abteilungen – eine für die Erbforschung, eine für experimentelle Psychologie und eine weitere für das, was wir heute Neurochemie nennen.

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

Es gab und gibt aber noch ein anderes Hemmnis: Blicken wir auf Kraepelins Werk zurück, dann müssen wir sagen, dass mit der Konstruktion diagnostischer Einheiten als Ausgangspunkt Kraepelin auch die Grundlage für etwas geschaffen hat, das aus heutiger Sicht die Kausalforschung eher belastet. Denn der Gedanke, dass Patienten, die man unter einer vorgegebenen diagnostischen Kategorie zusammenfasst, würden auch die gleiche Pathogenese oder zumindest die gleiche genetische Ausstattung besitzen, war irreführend.

Tatsächlich ist unser Forschungsgebiet bis zum heutigen Tag belastet durch die Abwesenheit objektiver diagnostischer Tests, die uns helfen könnten, validere Diagnosen zu schaffen als solche, die man allein durch verbal kommunizierte Information schaffen kann. Es sei daran erinnert, dass Kraepelin in der neunten Auflage seines Lehrbuchs auf diesen Sachverhalt deutlich hingewiesen hat.



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

Diagnosen sind in Wirklichkeit ein Kunstprodukt, das in Konferenzräumen entstanden ist und weder im Labor noch in der Praxis Bestätigung findet. Einige Ergebnisse aus der genetischen Forschung stellen die von vielen vor allem in den Vereinigten Staaten geradezu dogmatisch verteidigte Auftrennung in unipolare Depression versus bipolare Störung und Schizophrenie nachdrücklich in Frage.

---

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

---



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

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

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

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

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

Angst et al. 2006
- 

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

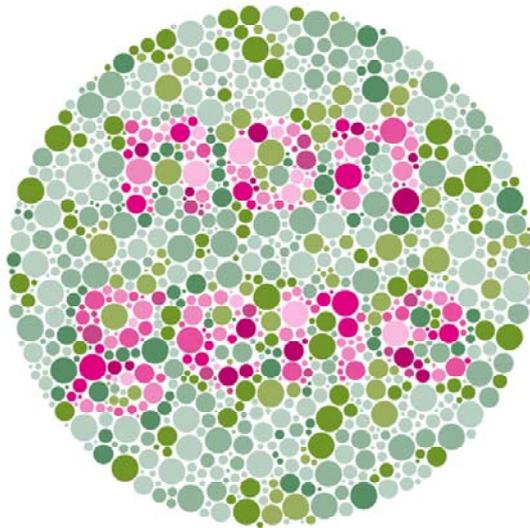
Der Lösung, welche genetischen Gemeinsamkeiten den in einer diagnostischen Umrahmung versammelten Patienten zugrunde liegen und wie sich diese DNA-Sequenzvariationen von denen bei anderen diagnostischen Entitäten unterscheiden, schien man einen Riesenschritt näher kommen zu können, als es möglich wurde,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

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

## Das schwer fassbare Gen



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



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

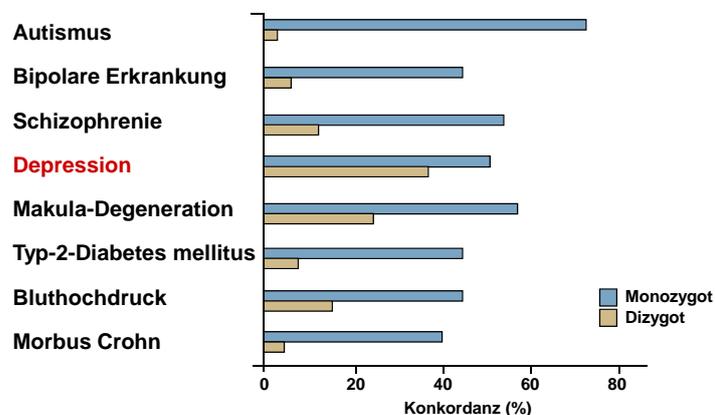
Eine der Beobachtungen dabei war, dass sich ungefähr 90 Prozent der mit den verschiedenen Krankheitseinheiten assoziierten DNA-Sequenzvarianten außerhalb derjenigen Regionen befanden, die wir für kodierende Sequenzen halten. Tatsächlich stellte sich heraus, dass Variationen in den nicht kodierenden Regionen für die Erbllichkeit komplexer Erkrankungen im Allgemeinen viel wichtiger zu sein scheinen, als dies zunächst vermutet wurde. Ich werde später anhand eines aktuellen Beispiels davon berichten.

Darüber hinaus mussten wir lernen, dass proteinkodierende Sequenzen keinen klar definierten Anfang haben, dass eine große Menge der Information durch RNA-Moleküle weitergegeben wird und dass das humane Genom auch eine Menge nicht kodierender RNA produziert, deren Funktion uns noch nicht in allen Einzelheiten klar ist.

## Konkordanzraten für häufige komplexe Erkrankungen bei monozygoten und dizygoten Zwillingen



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Wenn wir uns die Konkordanzraten von monozygoten und dizygoten Zwillingen für häufige komplexe Erkrankungen ansehen, dann müssen wir feststellen, dass der Diabetes Mellitus Typ II und der Bluthochdruck eine niedrigere Erblichkeit haben als die Depression. Und wir müssen auch mit einigem Neid auf die vielen Genorte blicken, die mit diesen sogenannten Volkskrankheiten assoziiert sind. Tatsächlich ist der gegenwärtige Status der genomweiten Assoziationsstudien bei Depression etwas enttäuschend. Die Befunde helfen weder dem Individuum sein persönliches Risiko einzuschätzen, an einer Depression zu erkranken, geschweige denn Empfehlungen über Anpassungen des Lebensstils anstellen zu können, die helfen, den Krankheitsausbruch zu verhindern. Hier ist die Situation, auch wenn man sie nicht überschätzen darf, für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen besser.

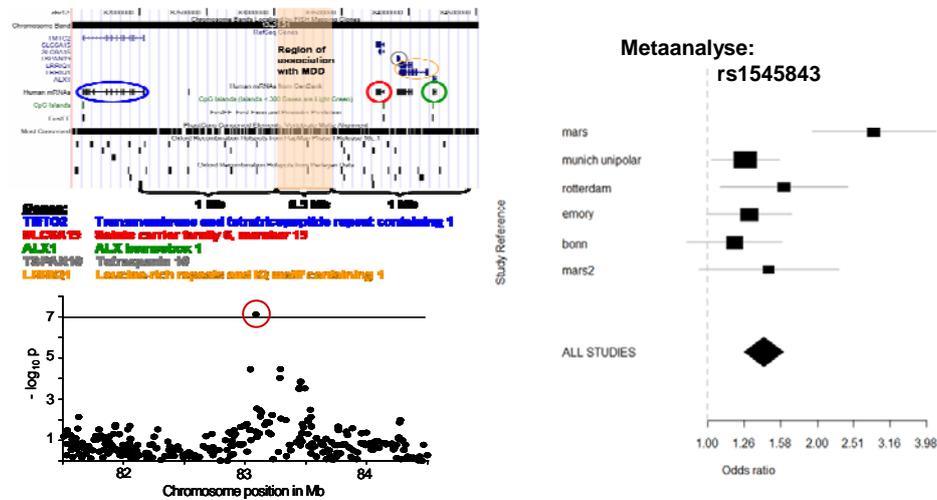
Auch hier hat es in letzter Zeit Rückschläge gegeben, auch hier haben Genetiker erfahren müssen, dass man DNA-Sequenzvarianten nicht isoliert, quasi in einem Vakuum betrachten darf. Die Familienanamnese, die Eigenanamnese der untersuchten Person wie auch der aktuelle Allgemeinzustand spielen neben den genetischen Befunden eine lange Zeit unterschätzte Rolle. Dennoch bezweifle ich, dass die Diabetesgenetik heute schon dort wäre, wo sie steht, gäbe es nicht die Möglichkeit, Glukose zu messen oder Hb1AC zu bestimmen. Um die Crux der Depressionsgenetik beim Namen zu nennen: Wir können nichts objektiv messen oder trauen uns noch nicht, das was wir messen können, einzubeziehen.

Durch die neuen Methoden der DNA-Sequenzierung können wir seltene DNA-Sequenzvarianten und Strukturvarianten entdecken und wir können mit der gleichen Technik auch Genaktivitäten durch RNA Sequenzierung quantifizieren.

Allerdings müssen wir berücksichtigen, dass die unglaubliche Datenflut erhebliche Anstrengungen im Bereich der Bioinformatik nach sich zieht. Es scheint so, als ob die Bioinformatik ganz allmählich zum zentralen Forschungsgebiet in den Lebenswissenschaften wird. Für Biologen und Physiologen bleibt allerdings ein Trost:

Wenn wir eine genetische Variante identifiziert haben, stellt sich die Frage, die auch Bioinformatiker nicht lösen können, nämlich die, welche biologische Bedeutung dies haben kann und in welchem Zusammenhang der genetische Befund mit dem erhöhten Erkrankungsrisiko steht. Gefordert ist eine sorgfältige Validierung des genetischen Befundes, um abschätzen zu können, was dies physiologisch bedeutet und ob es sich lohnt, eine entdeckte Zielstruktur weiter zu erforschen. Eventuell sogar bis hin zur Medikamentenentwicklung.

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

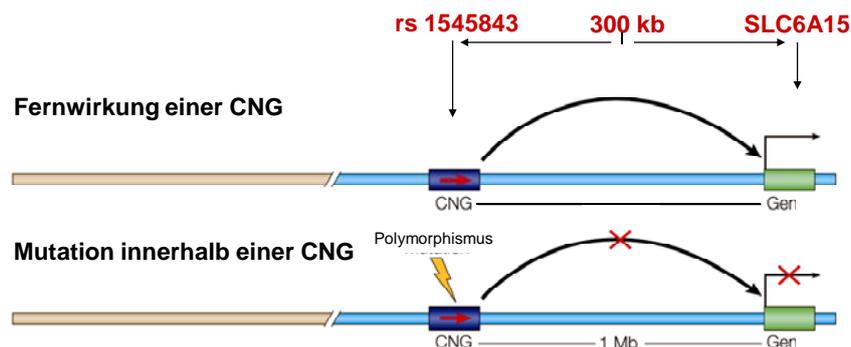


➔ Ein Genort auf Chromosom 12 ist in sechs Stichproben mit insgesamt 15000 Personen signifikant ( $p = 2,34 \times 10^{-8}$ ) mit Depression assoziiert

Kohli et al., Neuron (2011)

Ich will Ihnen dies anhand einer kürzlich am Max-Planck-Institut unter der Leitung von Elisabeth Binder durchgeführten Studie zeigen, in der wir bei über 15.000 Individuen die Assoziation eines Polymorphismus mit der Depression identifiziert haben und sich dabei ein genomweites Signifikanzniveau von  $10^{-8}$  fand. Dieser Polymorphismus wurde in einer Meta-Analyse bestätigt.

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

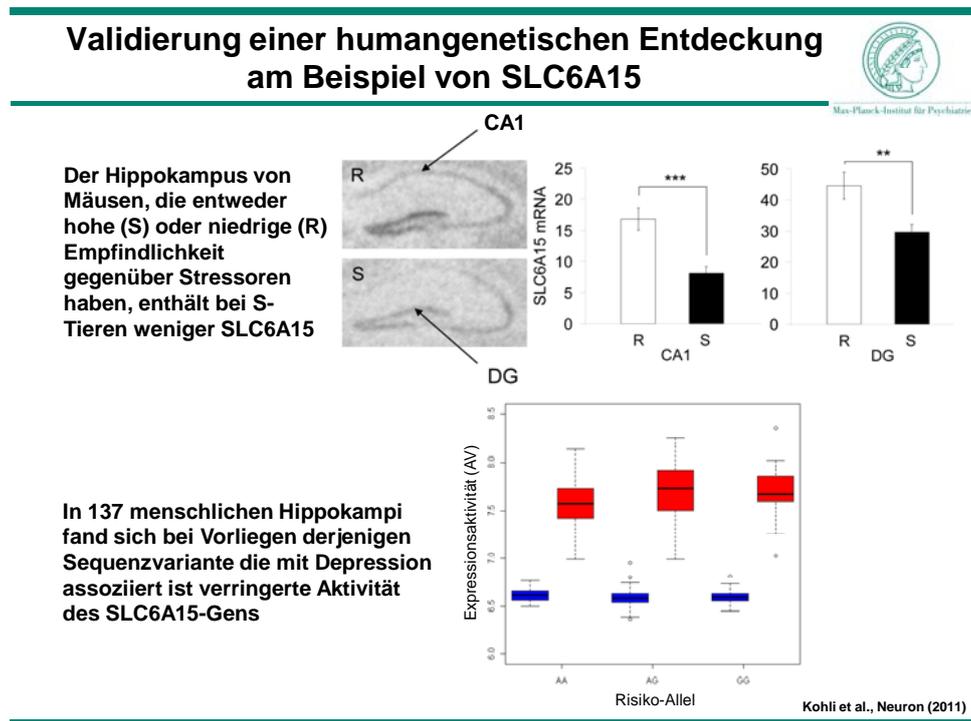


**FRAGE:** Was hat eine Sequenzvariation (SNP) in der „DNA-Wüste“ mit Depression zu tun?

Kohli et al., Neuron (2011)

Wie ich Ihnen schon andeutete, ist auch hier die Situation, dass dieser Polymorphismus weit außerhalb einer bekannten Gengrenze liegt. Tatsächlich ist er 300 Kilobasen außerhalb eines Gens, das SLC6A15 kodiert, einem vor allem im Hippokampus exprimierten Aminosäuretransporter. Wir haben es hier mit einer Situation zu tun, die wir immer häufiger

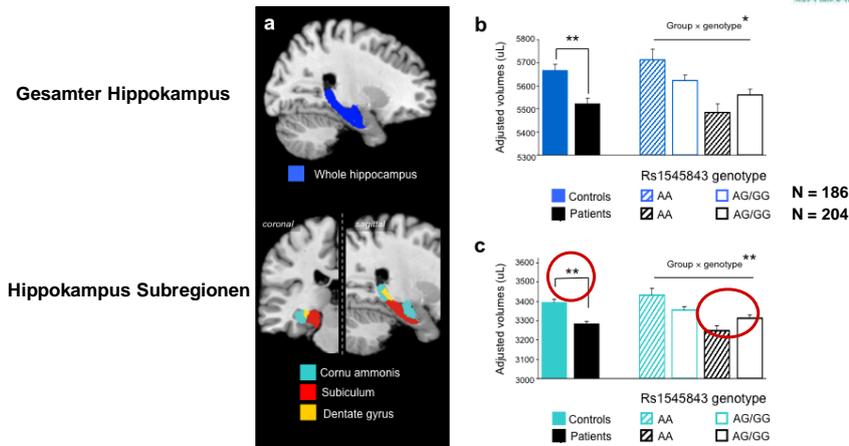
finden, nämlich, dass in konservierten Regionen durch Ferneffekte die Genaktivität beeinflusst wird.



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

Tatsächlich fand sich bei denjenigen Mäusen, die eine erhöhte Stressreaktivität hatten, erniedrigtes SLC6A15. Dies war zunächst einmal beruhigend, deutet dies doch darauf hin, dass dieser Aminosäuretransporter etwas mit Stress zu tun hat. Im nächsten Schritt überprüften wir, ob Menschen, die denjenigen Genotyp besitzen, den wir mit Depression assoziiert fanden, ebenfalls veränderte Genaktivität für SLC6A15 im Hippokampus besitzen. Zu diesem Zweck wurden 137 menschliche Hippokampi hinsichtlich ihrer Expressionsaktivität für SLC6A15 untersucht und es fand sich, dass diejenigen, die den Risikogenotyp trugen, auch weniger SLC6A15 exprimierten. Bei Mäusen, die stressempfindlich sind, war dies genauso, sie exprimierten vermindert SLC6A15.

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



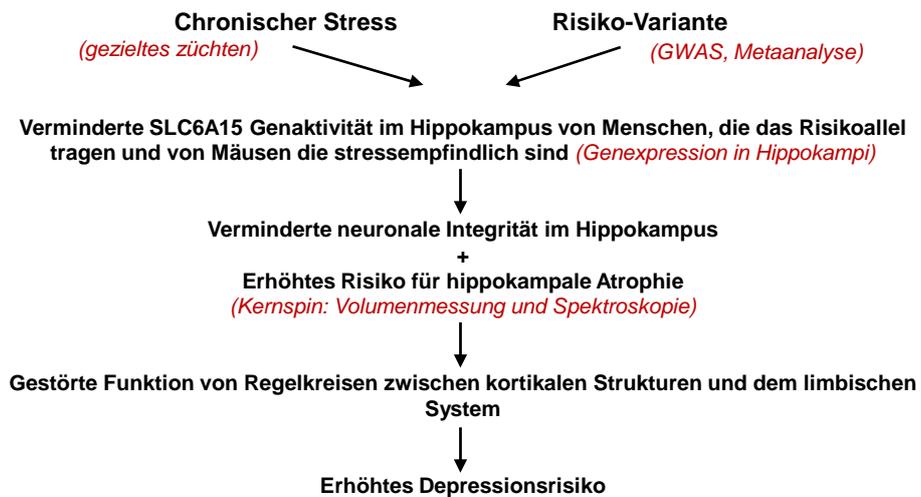
**Risiko-Allelträger** → **erhöhte hippocampale Volumenminderung (MRI)**  
 → **verminderte neuronale Integrität bei Kontrollpersonen (NMR-Protonenspektroskopie)**

Kohli, Sämann, Neuron (2010)

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

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

**Hypothese: Wie die SLC6A15 Sequenzvariante die Entstehung der Depression begünstigt**



→ **SLC6A15 eine potentielle Zielstruktur für Medikamente**

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

Moleküle können nun identifiziert werden, die diese recht unerwartete Zielstruktur aktivieren. Ich habe aber Zweifel daran, dass ein auf diese hochspezialisierte Zielstruktur gerichtetes Medikament bei allen Patienten mit Depression klinischen Nutzen haben wird.

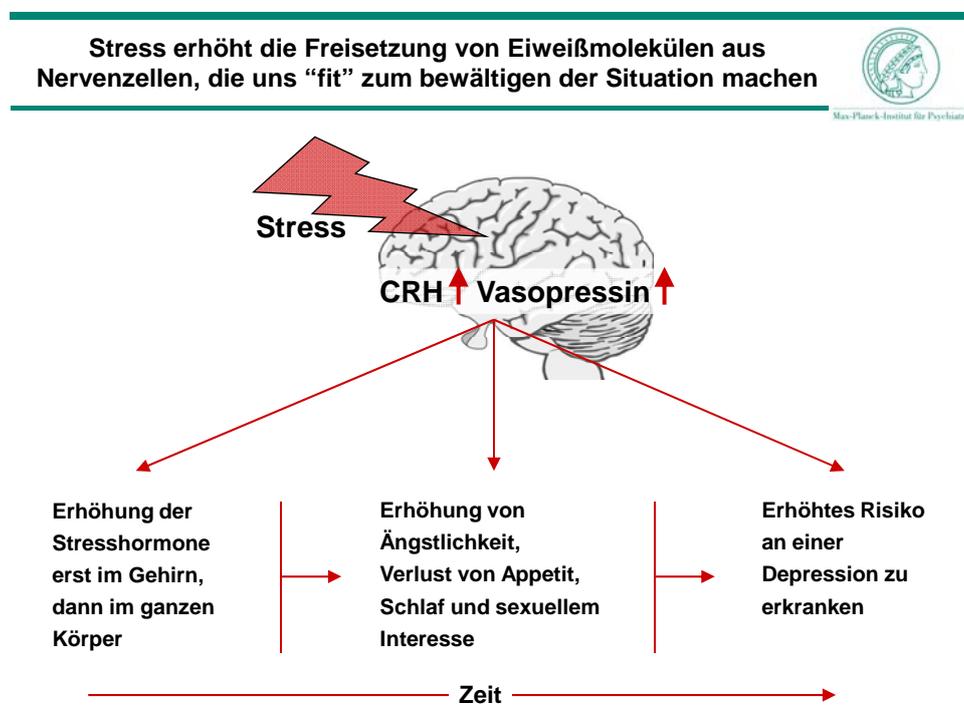
Es wird vielmehr nur bei denjenigen wirken, die diese Genvariante tragen und die komplementären biologischen Veränderungen aufweisen.

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

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

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

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



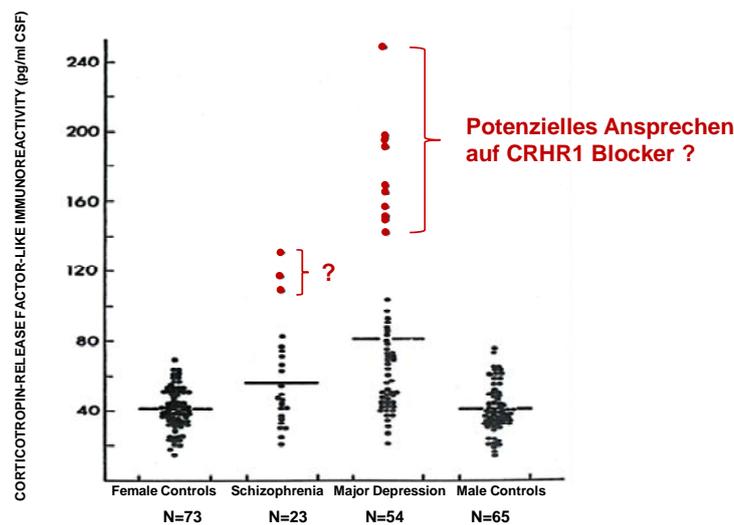
Sie wissen auch, dass bei vielen Patienten mit Depression die Anpassung an Stresssituationen gestört ist. Es kommt zur Erhöhung der Stresshormone und der Entwicklung psychopathologischer Symptome.

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

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



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Nemeroff et al., Science (1984)

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

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



Es ist leicht vorauszusagen, dass jede klinische Studie, in der ein Medikament, das spezifisch interveniert und mit einem unspezifischen Medikament verglichen wird, zu Lasten des spezifischen Medikaments ausgehen wird. Das ist wie mit einem Antibiotikum.

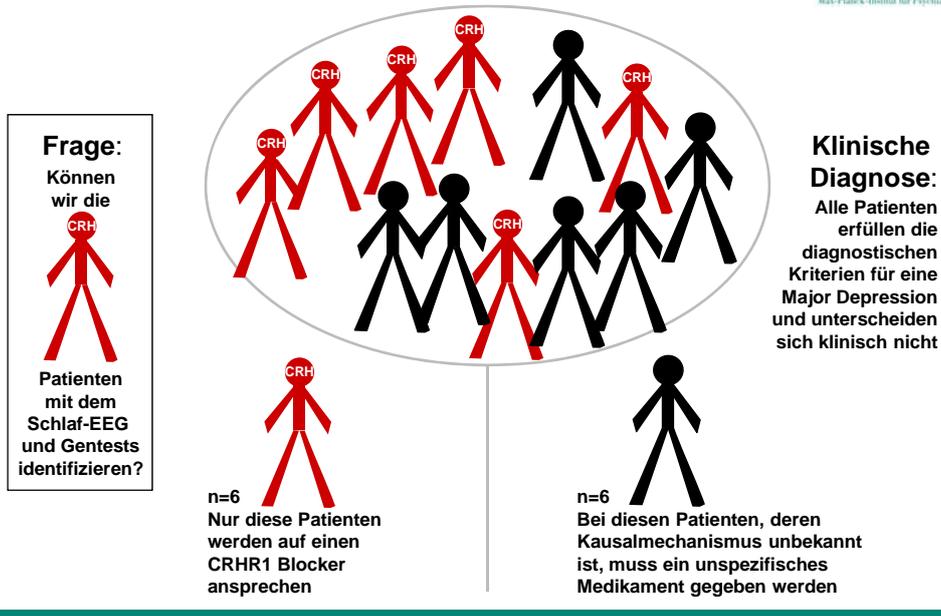
Wenn ich in einer Patientengruppe, bei der eine bakterielle Infektion vorliegt, ohne mikrobiologische Untersuchungen ein Breitbandantibiotikum gegen ein spezifisches Antibiotikum prüfe, wird das spezifische Medikament schlechter abschneiden. So ist es auch mit den CRH-Rezeptorblocker-Studien. Es hat ja nur eine Untergruppe von Patienten tatsächlich erhöhtes CRH im zentralen Nervensystem. Nur 20-30 Prozent der von Heuser und Nemeroff untersuchten Patienten mit Depression hatten tatsächlich erhöhte CRH-Werte in der Zerebrospinalflüssigkeit. Die meisten anderen Patienten wiesen nahezu normale Werte auf. Wieso soll ein CRH-Rezeptorblocker eine klinische Wirkung zeigen, wenn bei dem Patienten gar kein CRH-Problem vorliegt?

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

**Je spezifischer man interveniert, desto mehr muss man von dem Patienten wissen**



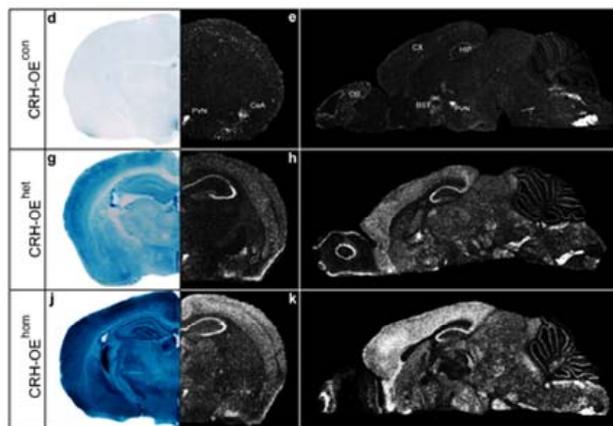
Max-Planck-Institut für Psychiatrie



**Durch Gentechnologie wird im Mausgenom das depressionsauslösende CRH überaktiviert**



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



**→ Die CRH Überexpression ist auf das zentrale Nervensystem beschränkt**

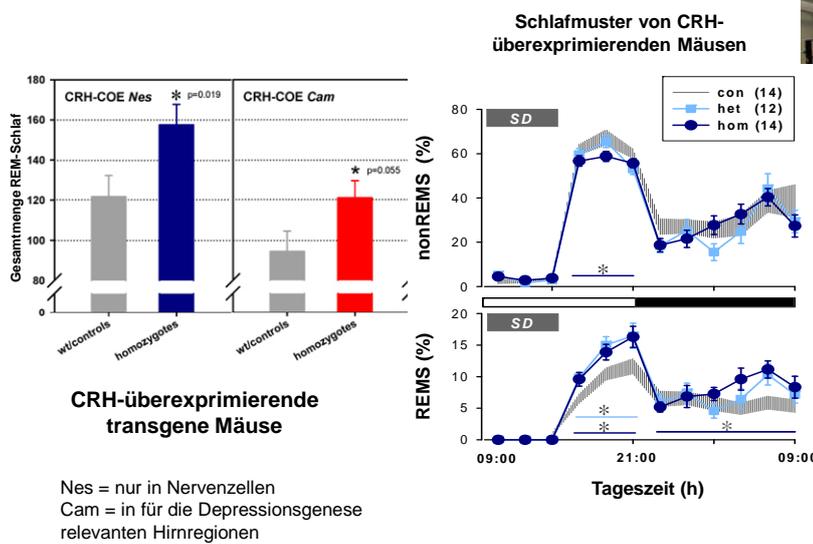
Lu et al., Mol. Psych. (2009)

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

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



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



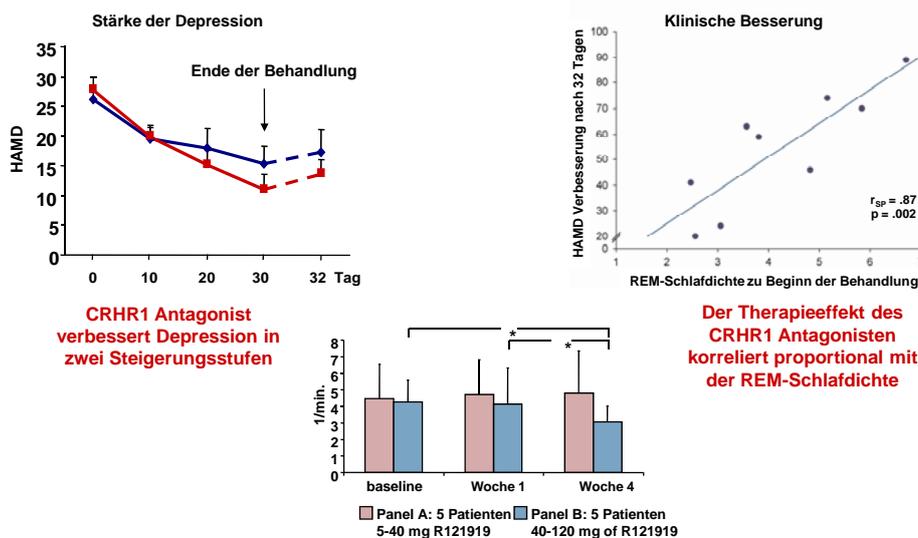
Kimura et al., Mol. Psych. (2010)

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

## CRHR1 Antagonist und REM-Schlafdichte



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



CRHR1 Antagonist vermindert die REM-Schlafdichte

Holsboer, Ising, Annu. Rev. Psychol. (2010)

Wir waren in der glücklichen Lage, bei einer kleinen Gruppe von Patienten einen CRH-Rezeptor-Antagonisten klinisch testen zu können und hatten bei diesen Patienten auch das

Schlaf-EEG abgeleitet. Innerhalb der Grenzen einer explorativen Studie hatten wir gute klinische Ergebnisse erzielt.

Nachdem wir die Ergebnisse mit den transgenen Mäusen gesehen hatten, analysierten wir die alten Daten und fanden, dass diejenigen Patienten, bei denen sich im Schlaf-EEG eine REM-Schlaf-Enthemmung fand, auch diejenigen waren, die auf den CRH-Antagonisten am besten ansprachen. Gibt man diesen Patienten mit REM-Schlaf-Erhöhung einen CRH-Rezeptor-Antagonisten, dann wird die REM-Dichte-Erhöhung wieder normalisiert.

---

**Identifikation derjenigen Patienten, die von CRHR1 Antagonisten profitieren, erfordert Gentests und Biomarker**

---



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- Gentests:** Genotypisierung und „Next Generation Sequencing“ hilft uns, DNA-Sequenzvarianten zu entdecken, die zu erhöhtem „CRH/CRHR1-Signaling“ führen
- Biomarker:** Patienten mit erhöhter REM-Dichte sprechen besser auf CRHR1 Antagonisten an:

**→ je spezifischer man interveniert, desto mehr muss man von seinen Patienten wissen**

---

Daraus ergibt sich die klinisch prüfbare Hypothese, dass die REM-Dichtemessung erlaubt, diejenigen Patienten zu identifizieren, die gut auf einen CRH-Blocker ansprechen werden. Diese Voraussage kann noch verstärkt werden, wenn es mit humangenetischen Methoden gelingt, DNA-Sequenzvarianten zu identifizieren, die auf erhöhte CRH/CRHR1-Signaltransduktion hindeuten.

Wenn wir uns darüber verständigen, dass die Depression eine Erkrankung ist, die sich graduell entwickelt, dann ist die nächste Frage: Gibt es Instrumente, die uns helfen, den Beginn eines Krankheitsprozesses zu identifizieren.

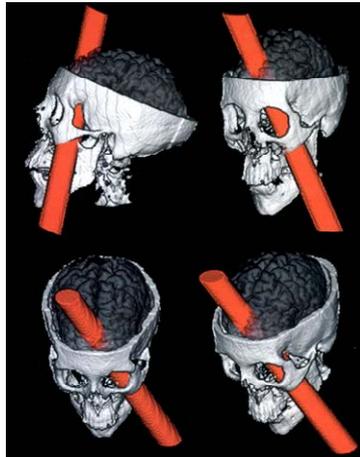
Wir wissen, dass die Neuropathologie der Demenz mehr als 10 Jahre in Gang gekommen ist, bevor kognitive Einbußen bemerkt werden und dass 80 Prozent der dopaminergen Neurone abgestorben sein müssen, bevor extrapyramidal-motorische Symptome bei einem Patienten mit Parkinson'scher Krankheit auftreten. Wir wissen aber jetzt leider noch gar nichts über die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Neuropathologie der Depression und der Entstehung der Erkrankung.

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

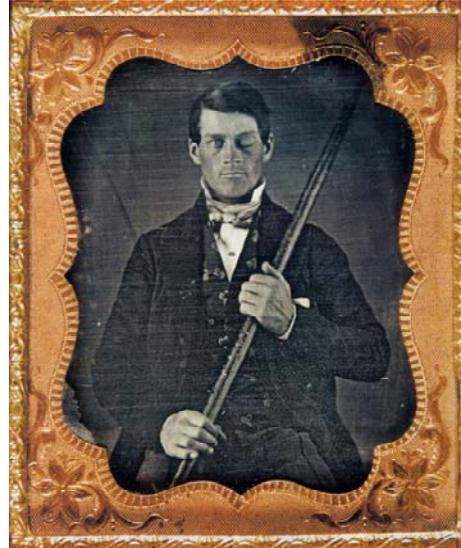
## Phineas Gage - Frontalhirnsyndrom



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



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



Phineas Gage 1823 - 1860

Wie ein rein physisches Trauma unser Denken, unser Fühlen, unsere höchst menschlichen Begabungen beeinträchtigen kann, zeigt das berühmte Beispiel des Phineas Gage, dem bei Sprengarbeiten eine Eisenstange ein Stück des Frontallappens herausgestanzt hatte. Nach der Wundheilung hatte Gage keine Schwierigkeiten mit Artikulation und Sprache, konnte auf einem Auge sehen und seine Motorik war unverändert.

Dennoch war er nach dem Trauma nicht mehr derjenige, der er einmal war. Er war nicht mehr der verantwortungsvolle besonnene Vorarbeiter, sondern umtriebig, gewalttätig, aufbrausend und derb. Das Trauma hatte ihn derjenigen Teile des Gehirns beraubt, die für persönliche und soziale Dimensionen zuständig sind. Dies ist alles schlüssig, das mechanische Trauma ist offensichtlich, die dazugehörige Neuropathologie ist es hier auch.

## Schwere psychische Traumata können bleibende Veränderungen der Genregulation hervorrufen



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



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



➔ Wir benötigen neben der genetischen Information auch eine biologische Momentaufnahme

Die psychischen Traumata sind im Gegensatz zu demjenigen, das Phineas Gage erfuhr, im Verborgenen, sie lösen nicht so leicht nachweisbare molekularbiologische Verletzungen aus, die sich aber letztendlich in ihrer psychopathologischen Konsequenz nicht prinzipiell von den mechanischen Traumata unterscheiden.



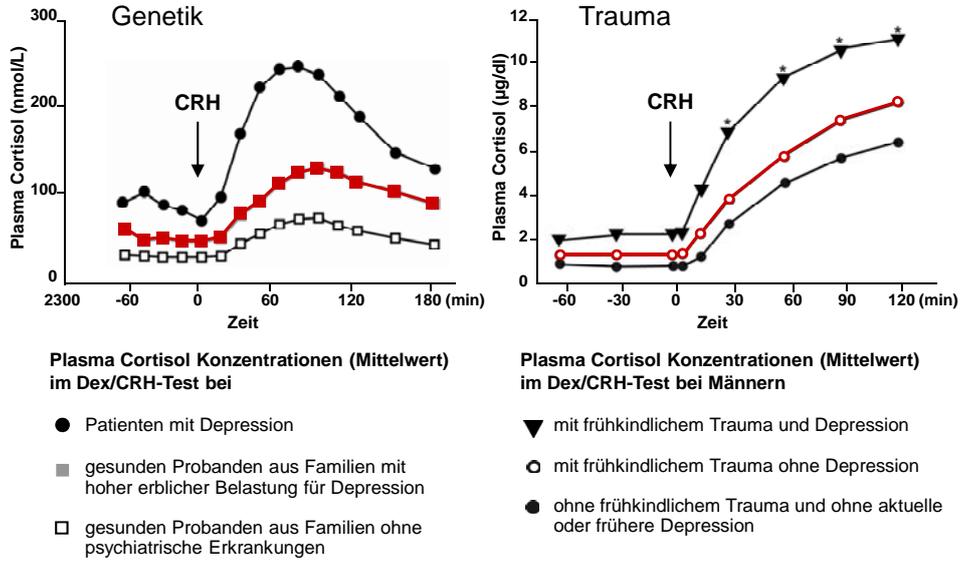
Dies zu akzeptieren ist schwer. Noch immer sind Denkweise weiter Teile der Öffentlichkeit, aber auch der psychiatrischen Berufswelt vom Cartesianischen Leib-Seele Dualismus geprägt. Auch der Begriff Psychosomatik, der auf Heinroth, den ersten Inhaber des Lehrstuhls hier in Leipzig, zurückgeht, spiegelt den Leib-Seele-Irrtum wieder.

Dabei liegt es mir fern, die großen Verdienste Heinroths in seiner Zeit zu schmälern. Im Gegenteil, seine Überlegungen in der Kindheit die Weichen für solch eine Lebensführung zu stellen, die psychisches Krankwerden verhindert, sind durchaus visionär. Psychische Krankheiten als solche der Seele zu verstehen und nicht aufgrund körperlicher Störungen war ganz im Geiste der Zeit Heinroths und existiert in vielen Quartieren noch heute. Dass solche mit Eifer geführten Diskussionen um Leib und Seele für unsere Patienten unfruchtbar sind, muss ich hier an diesem Ort nicht verteidigen. Wie durch genetische und exogene Faktoren gleichermaßen erhöhte Krankheitsdispositionen ausgelöst werden können, will ich kurz konkretisieren:

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



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

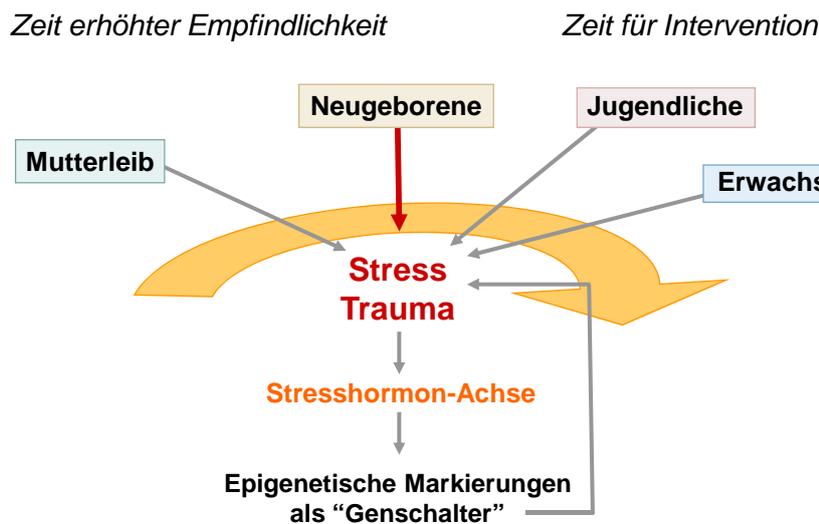


Wir wissen aus der Epidemiologie: Menschen, die ein frühkindliches Trauma erlebt haben, werden eher eine Depression im späteren Leben bekommen als solche, denen diese negativen Erfahrungen erspart blieben. Diese frühkindlich traumatisierten Menschen haben ein neuroendokrines Profil der Stresshormonfreisetzung das demjenigen ähnelt, das wir bei solchen bislang noch nicht erkrankten gesunden Menschen gefunden haben, in deren Familie Depression häufig vorkommt. Also Menschen mit genetischer Belastung für Depression.

## Epigenetische Programmierung der Reaktion auf Stress



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Almeida et al. (2009)

Wir sind heute in der glücklichen Lage, diejenigen chemischen Mechanismen auf unserer Erbsubstanz zu analysieren, die im Rahmen einer Traumaexposition wirksam werden. Auf zellulärer Ebene machen uns diese Mechanismen zu anderen Menschen als diejenigen, die wir

vor dem Trauma waren. Ein gutes Beispiel hierfür ist die posttraumatische Stresserkrankung, beispielsweise bei Soldaten im Kriegseinsatz. Ein anderes ist der Kindsmisbrauch. Derartige Traumata können Langzeitveränderungen auf unserer Erbsubstanz hervorrufen, die zur Veränderung der Genaktivität und in Konsequenz zu verminderter oder erhöhter Proteinsynthese führt.

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

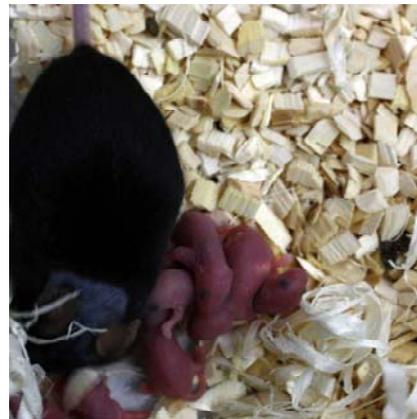
### Frühes Trauma verändert das Epigenom



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



früher Stress



Kontrolle

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

Murgatroyd et al., Nat. Neurosci. (2009)

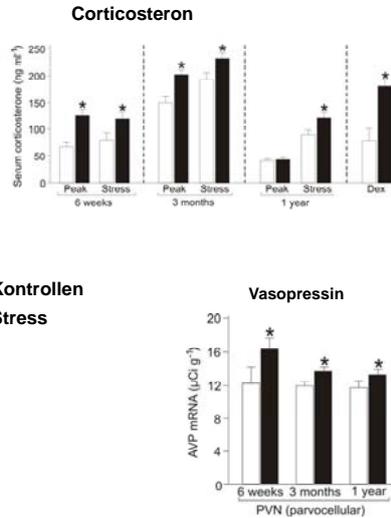
Wir haben neugeborene Mäuse für die Dauer von drei Stunden über zehn Tage hinweg von ihrer Mutter getrennt und den Effekt dieses frühkindlichen Stressors auf die Stresshormonregulation, aber auch auf das Verhalten analysiert.

## Reprogrammierung der Stresshormonachse und des Verhaltens

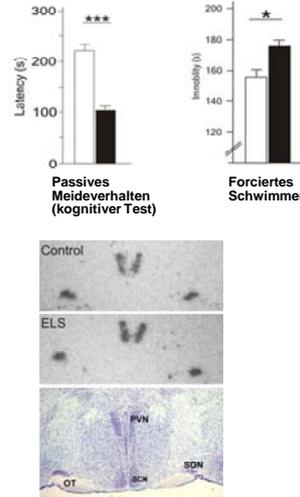


Max-Planck-Institut für Psychiatrie

### Stresshormone:



### Verhalten:



Murgatroyd et al., Nat. Neurosci. (2009)

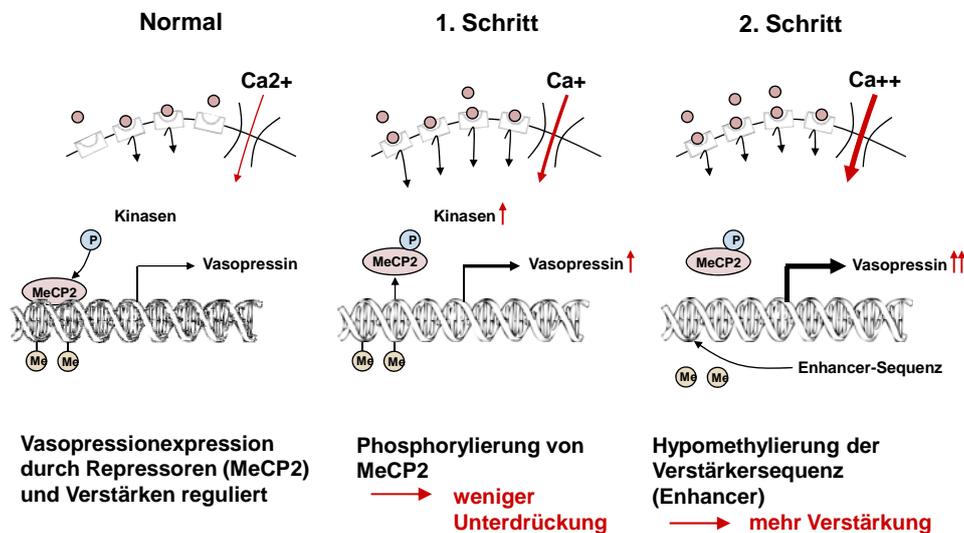
Als Folge dieser frühkindlichen Traumatisierung zeigen diese Mäuse eine vermehrte Synthese von Vasopressin im Hypothalamus und erhöhtes Corticosteron in der Peripherie. Wir wissen aus unseren eigenen Arbeiten, vor allem von Rainer Landgraf bei uns am Institut, dass Vasopressin zu denjenigen Neuropeptiden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

## Postnatales Trauma erhöht Vasopressin-expression



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

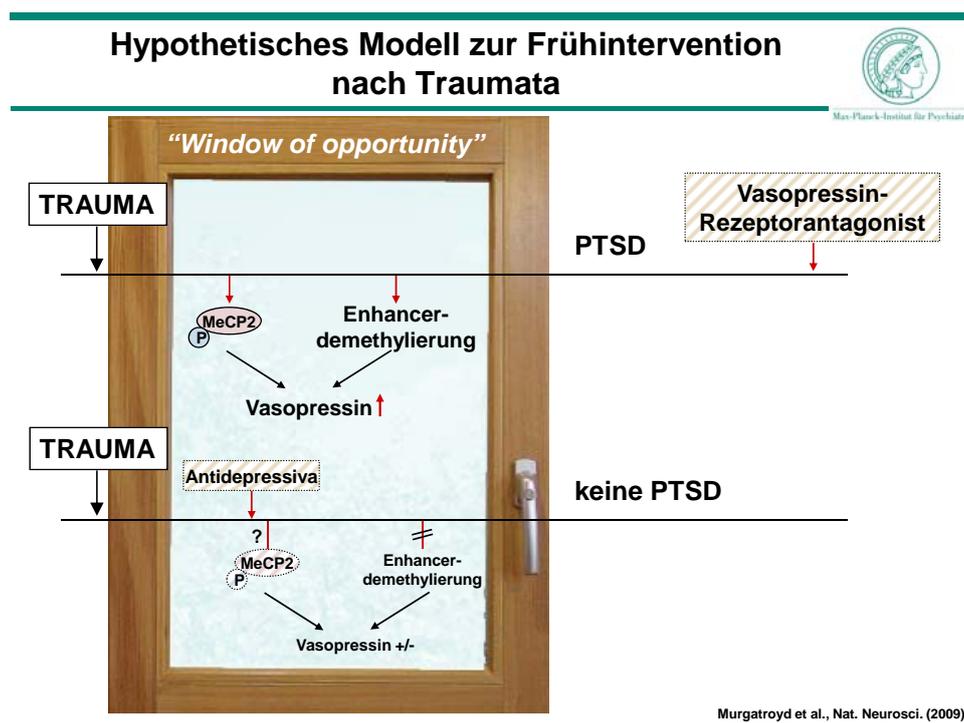
### Stress/Trauma



Murgatroyd et al., Nat. Neurosci. (2009)

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

Ich bin sicher, Sie stimmen mit mir überein, dass die Möglichkeiten, die Mechanismen von Gen-Umweltinteraktionen auf biochemischer Grundlage zu verstehen, die Entwicklung künftiger psychopharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten beflügeln wird. Auch für die akademische Psychologie ergeben sich hier bisher ungeahnte Möglichkeiten.



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

Es ist vorstellbar, dass ein Soldat, der im Afghanistan-Krieg im Einsatz ist und dabei schwer psychisch traumatisiert wurde oder eine Frau, die körperlich angegriffen wurde, von einer

sofortigen Behandlung mit solch einem Medikament, das epigenetische Modifikationen verhindert oder rückgängig macht, profitieren würden.

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

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

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

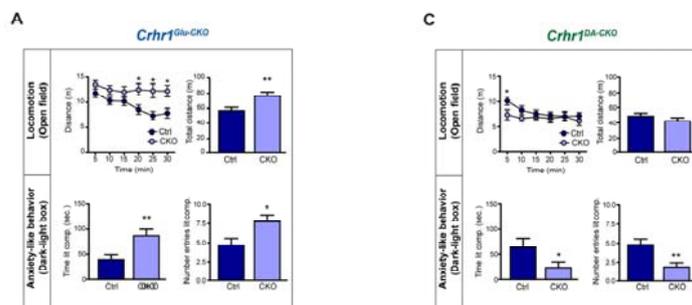
Aber in diesem Fall ist das Fenster leider schon geschlossen, die Krankheit nimmt ihren Lauf, wir können nicht mehr Prävention betreiben, sondern nur noch Reparaturmedizin.

Was Sie meinen bisherigen Ausführungen entnehmen können, ist ein Plädoyer für das Umdenken in Bezug auf krankheitsverursachende Prozesse. Die Symptome, unter denen der einzelne Patient leidet, sind immer das Ergebnis einer Gen-Umwelt-Interaktion. Es gibt genetische Varianten, die uns resistenter gegenüber depressionsfördernden Umweltfaktoren machen, andere Varianten erhöhen das Risiko. So kann durch permanenten Stress, bei dem, wie Sie wissen, das Neuropeptid CRH im Gehirn eine zentrale Rolle spielt, sowohl angstunterdrückende wie auch angstausslösende Verhaltenseffekte hervorrufen. Das Yin und Yang der Stressreaktion, wie die Redakteure eine Arbeit aus dem Max-Planck-Institut im Magazin SCIENCE kommentierten, ist zukunftsweisend.

**Glutamaterge und dopaminerge Neurone vermitteln anxiogene und anxiolytische Effekte von CRHR1**



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



**Wird Crhr1 in Glu Neuronen ausgeschaltet, nimmt angsthähnliches Verhalten ab**

**Wird Crhr1 in DA Neuronen ausgeschaltet, nimmt angstähnliches Verhalten zu**

**CRH bestimmt anxiogenes und anxiolytisches Verhalten via CRHR1 in glutamatergen (präfrontal) und dopaminergen (VTA, substantia nigra) Neuronen**

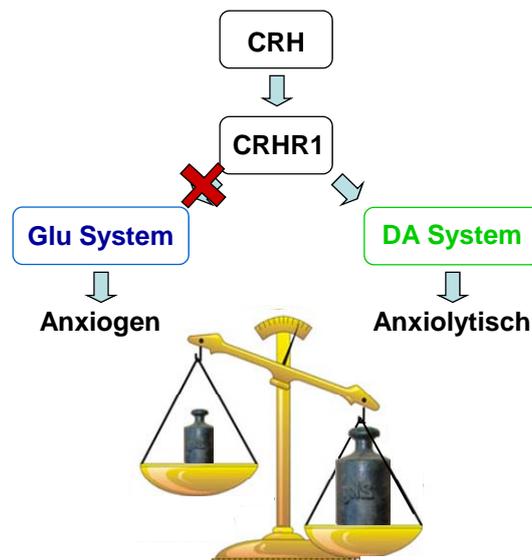
Refojo et al., Science (2011)

Damian Refojo und Jan Deussing zeigten, dass gezieltes Ausschalten des CRH R1-Rezeptors in glutamatergen Neuronen Angstverhalten in Mäusen unterdrückt. Wird das Gen des CRH R1-Rezeptors dagegen gezielt in dopaminergen Neuronen ausgeschaltet, verstärkt CRH via CRH R1 Rezeptoren die Angst.

### Pharmakologisches Modell: Kombinierte Wirkung glutamaterger und dopaminergereffekte von CRHR1 Antagonisten



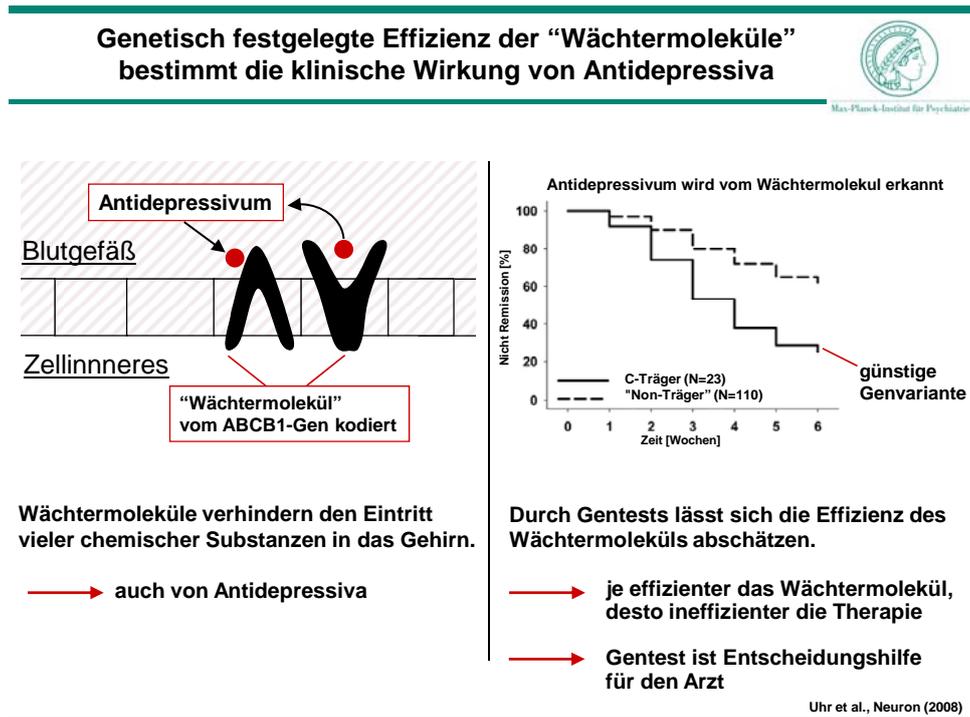
Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Refojo et al., Science (2011)

Daraus folgt: Bei anhaltendem Stress sollte bei denjenigen Patienten mit Depression, bei denen erhöhtes CRH eine kausale Rolle spielt, die Kombination eines CRH-Rezeptorblockers mit einer antiglutamatergen Substanz die Therapie der Wahl sein. Dies weist den Weg zur personalisierten Therapie der Depression. Wichtig ist dabei zu erkennen, dass ein solcher Kausalfaktor dem Patienten durch keinerlei psychopathologische oder sonstige Befragung zu entlocken ist. Zwei Patienten können sich bis ins letzte Detail hinsichtlich klinisch-psychopathologischer Merkmale gleichen und dennoch können ihrer Erkrankung höchst unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen. Die Kunst wird also darin bestehen, mithilfe von Gentests und Biomarkern diese Untergruppen zu identifizieren und sie dann einer gezielten maßgeschneiderten Therapie zuzuführen.

Die personalisierte Depressionstherapie ist heute keine Utopie mehr. Hier ein Beispiel aus unserer Forschung:



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

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

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

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

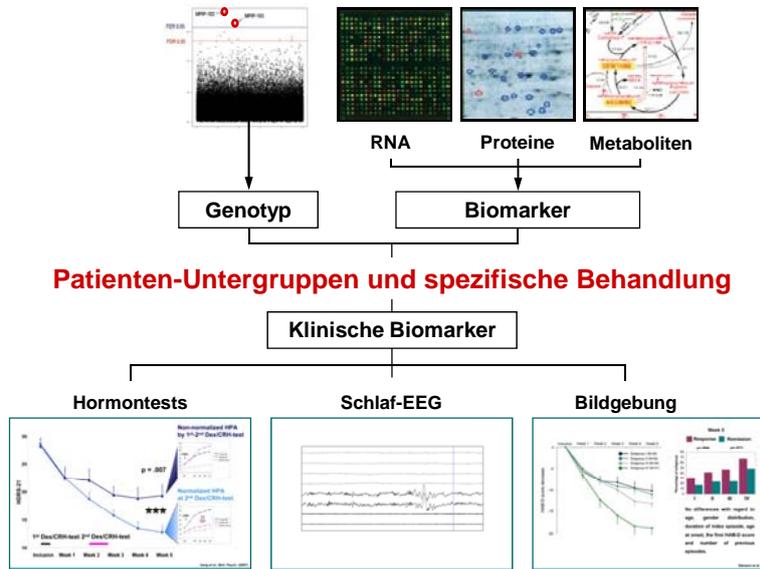
Wir konnten zeigen, dass diejenigen Patienten, die einen Genotyp besitzen, der das P-Glykoprotein schwächt, besser auf Antidepressiva reagieren, als solche, bei denen der Genotyp eine normale oder stärkende Funktion auf das P-Glykoprotein ausübt. Wir können also mithilfe der Genotypisierung des ABCB1-Gens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

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

**Im Jahr 2030 wird die Medikamentenbehandlung auf der Grundlage der individuellen Biosignatur "maßgeschneidert"**



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

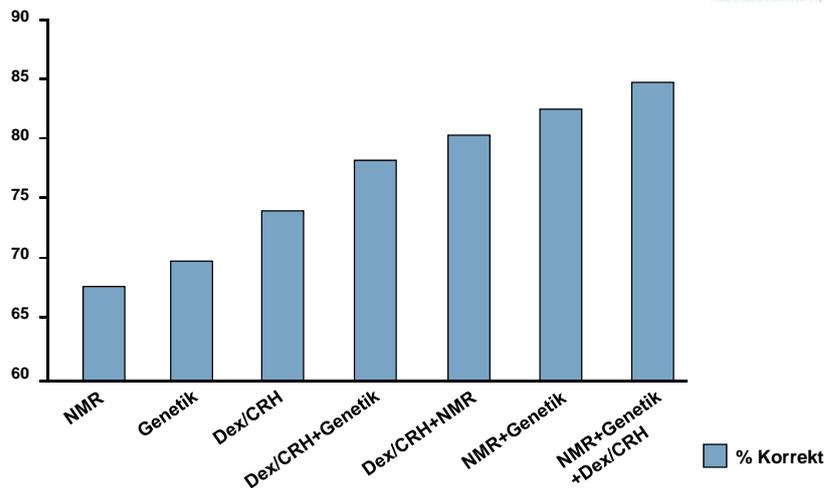


Ich sage voraus, in zehn Jahren wird die Therapie eines Menschen mit Depression neben klinischen Anhaltspunkten von seinem Genotyp- und Biomarkerprofil abhängen. Wir werden hierdurch die Krankheitsdauer verkürzen und auch viele stationäre Behandlungen vermeiden.

**Auf dem Weg zur Prädiktionsformel für Depressionstherapie**



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

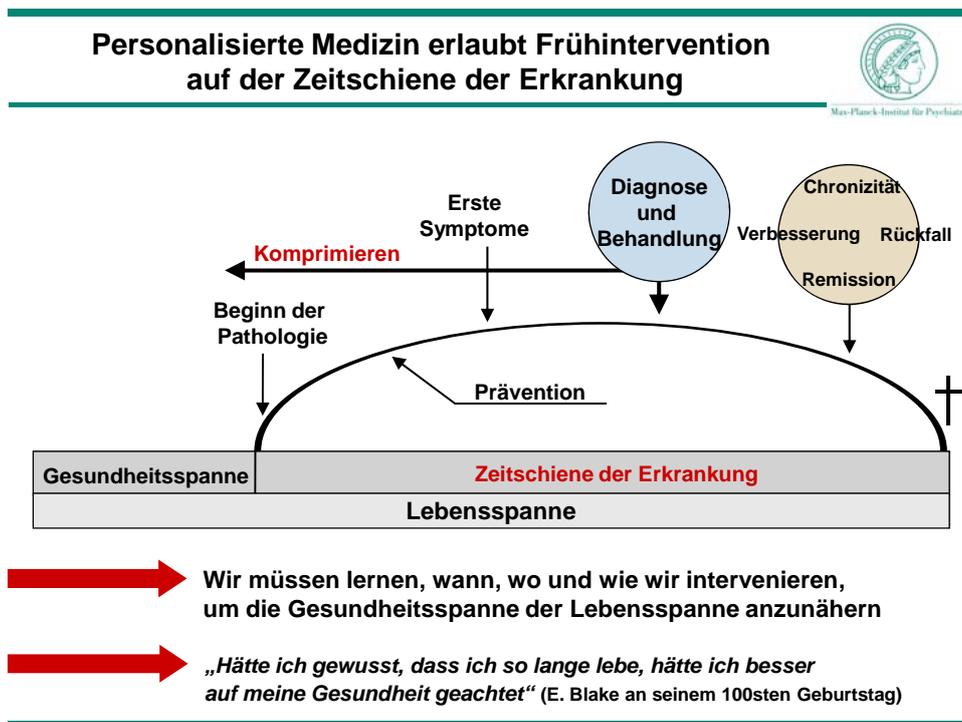


Die Prädiktionsformel ist aus logistischer Regression abgeleitet und zeigt wie sich durch schrittweise Hinzunahme von Genetests und Biomarkern die Ergebnisqualität der Vorhersage verbessert

Die Gruppe um den Bioinformatiker Bertram Müller-Myhsok am Max-Planck-Institut ist der Frage nachgegangen, ob kombinierte Berücksichtigung von Biomarkern, wie Bildinformation, Genetik und Physiologie der Betrachtung einer Einzelinformation überlegen ist. Er fand, dass die beste Vorhersage des Therapieergebnisses dann möglich ist, wenn alle drei,

Bildinformation, Genetik und Physiologie gemeinsam bewertet werden. Auf alle Fälle ist die kombinierte Berücksichtigung immer besser als die des Einzelwerts. Selbst wenn diese Formel noch nicht perfekt ist, signalisiert sie uns doch eines: Die Kombination aus Gentests und Biomarkern erlaubt uns, aus der gerade in unserem medizinischen Fach, der Psychiatrie, so populären Welt der Korrelationen herauszutreten und Vorhersagen machen zu können.

Dies ist außerordentlich befriedigend, denn Korrelationen haben mich immer gelangweilt. Ich wollte Vorhersagen treffen und dies scheint nun im Prinzip möglich zu sein.



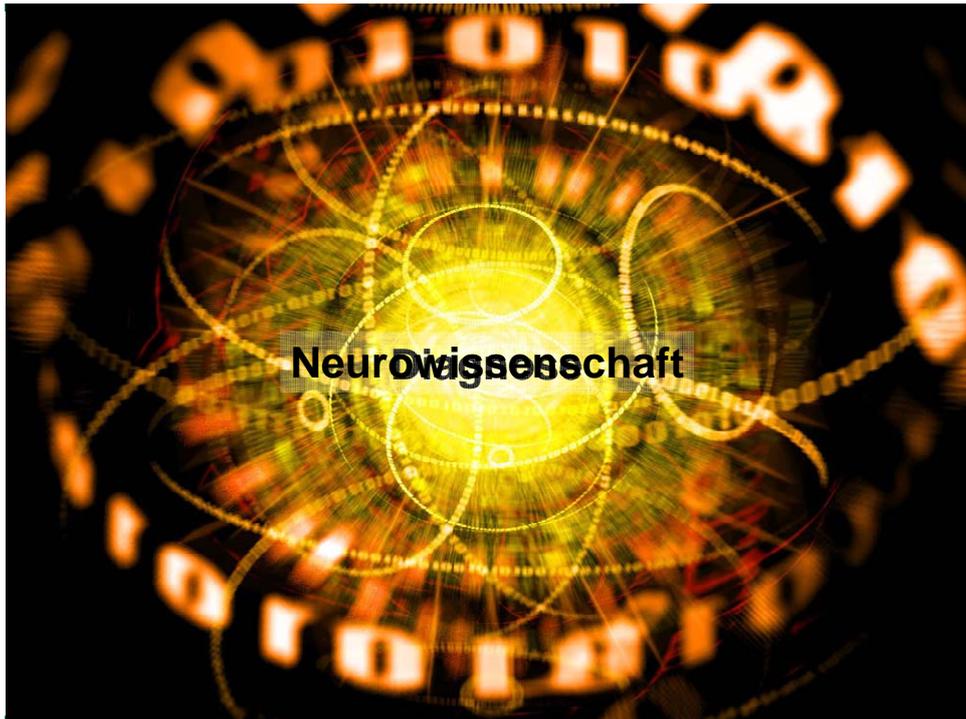
Wir sind heute stolz darauf, dass unsere Lebensspanne immer weiter verlängert werden konnte. Heute 20jährige werden im Schnitt neunzig Jahre alt.

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

Wenn wir das Ziel verfolgen wollen, mit Hilfe von Gentests und Biomarkern den krankheitsverursachenden Prozess zu einem Zeitpunkt aufzuhalten, an dem es noch nicht zu Krankheitssymptomen gekommen ist, müssen wir zwei Taten vollbringen.

1. Wir müssen uns von dem Dogma lösen, die rein auf verbaler Kommunikation basierenden Diagnosen könnten uns bei der Aufklärung krankheitsverursachender Mechanismen helfen.

2. Wir dürfen nicht auf die klinische Symptome warten, sondern müssen mithilfe Gentests und Biomarker den Beginn des pathologischen Prozesses aufspüren und therapeutisch präventiv intervenieren.



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

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

Viel zu lange waren wir angepasste Bittsteller für Forschungsmittel, um politisch aufgelegte Programme mit Inhalten zu füllen oder neuen Medikamenten den Weg auf den Markt zu ebnen.

Wir sind jetzt gefordert, klar und deutlich zu artikulieren, dass wir mit den Möglichkeiten einer grundlagengetriebenen psychiatrischen Forschung sehr wohl in der Lage sind, das große gesundheitspolitische und gesellschaftliche Problem Depression mit guter Erfolgsaussicht anzugehen.