

Antidepressiva: Wie wird die Forschung die Zukunft gestalten?

Florian Holsboer

Forschung und Entwicklung von Antidepressiva: vom Triumph zum Stillstand

Fachkunde und Intuition der Schweizer Psychiater Roland Kuhn und Jules Angst, verdanken wir die Entdeckung der Antidepressiva in den 1950er Jahren. Tatsächlich war das trizyklische Imipramin der Basler Firma Geigy als Nachahmung des in Frankreich entdeckten Antipsychotikums Megaphen konzipiert. Sorgfältige klinische Beobachtungen der psychotropen Effekte des Imipramins führten schließlich zu der Erkenntnis, Imipramin wirke gegen depressive Zustände besser, als gegen Psychosen. Erst als Imipramin in den Markt eingeführt war und klinisch angewandt wurde, schickte sich die Grundlagenforschung an genauer zu verstehen, welchem pharmakologischen Mechanismus die klinische Wirkung der Antidepressiva zu verdanken sei. Es fanden sich die heute geläufigen Zusammenhänge: Aus präsynaptischen Vesikeln werden biogene Amine, vor allem Serotonin und Noradrenalin freigesetzt, die an eine Vielzahl prä- und postsynaptischer Rezeptoren binden. Durch spezifische Transportmoleküle erfolgt die Wiederaufnahme freigesetzter Amine in die präsynaptische Nervenendigung. Dieser Mechanismus wird durch Imipramin und fast alle heute gebräuchlichen Antidepressiva blockiert und damit die Signalweitergabe von Nervenzelle zu Nervenzelle verstärkt. Weil Antidepressiva diesen pharmakologischen Effekt haben und klinisch gegen Depression wirksam sind, wurde die Hypothese aufgestellt, die Depression sei eine Erkrankung, die durch einen Mangel an Neurotransmission mittels biogener Amine entsteht. Diese „Aminmangel-Hypothese“ hat bis zum heutigen Tag die Antidepressivaforschung bestimmt und das mit beachtlichem Ergebnis. Tatsächlich steht die Entdeckung der Antidepressiva für einen der großen Erfolge des medizinischen Fortschritts. Erstmals konnte Patienten mit Depression gezielt ein Medikament mit guter Aussicht auf Therapieerfolg angeboten werden. Seither sanken auch die Suizidraten dramatisch.

Die typischen trizyklischen Antidepressiva der ersten Generation besitzen allerdings zahlreiche Nebenwirkungen, die ihre Anwendung einschränken. Als die gravierendste ist die Wirkung auf das Herz zu nennen, denn die Überdosis eines trizyklischen Antidepressivums kann zu Herzversagen führen. Konkret bedeutet dies: Ein Patient kann sich mit dem Medikament, das seine Depression bekämpfen soll das Leben nehmen. Bei einer Suizidrate von 15% der von mit dieser Erkrankung Betroffenen, ist dies ein schwerwiegendes Risiko. Dies und andere Nachteile haben

zur Entwicklung neuer Moleküle geführt, die besser waren, allerdings nur auf der Ebene der Nebenwirkungen. Die klinische Wirksamkeit der ersten Generation der Antidepressiva, steht der jetzt im Einsatz befindlichen in nichts nach. Weil die neuen Antidepressiva nach heutiger Lehrmeinung alle genauso wie die der ersten Generation, die Neurotransmission von Noradrenalin und Serotonin verstärken, ist dies auch nicht erstaunlich. Die Antidepressiva sind gut wirksam und wie in einer Metaanalyse gezeigt werden konnte, keineswegs schlechter als Medikamente anderer Fachrichtungen. Antidepressiva waren auch wirtschaftlich erfolgreich. Jährliche Umsätze bewegten sich im zweifachen Milliarden Euro Bereich. Dies hat nicht zu großen Innovationen angespornt. Wer will einem Erfolgsmodell Konkurrenz machen?

Für den behandelnden Arzt und seinen Patienten ist diese Situation dagegen weniger befriedigend: Antidepressiva brauchen zu lange bis sie wirken, oft muss 8 bis 12 Wochen gewartet werden, bis ein befriedigendes Ergebnis erzielt wird. Zu wenige Patienten erreichen volle Beschwerdefreiheit, und etwa jeder fünfte Patient spricht nur mäßig oder gar nicht an. Die Nebenwirkungen sind heute zwar nicht mehr so bedrohlich wie bei der ersten Generation der Antidepressiva, aber für viele Patienten doch sehr belastend. Hier sind vor allem innere Unruhe, schlechter Schlaf, Sexualstörungen und Gewichtszunahme zu nennen.

Ein rascher Wirkungseintritt, mehr Patienten die auf die Medikamente ansprechen und weniger Nebenwirkungen sind sehr konkrete Anforderungen, die Patienten und Ärzte zu Recht an die Medikamentenforschung stellen. Gelänge einem Pharmaunternehmen eine große Innovation die diese Wünsche erfüllt, wäre ihm enormer wirtschaftlicher Erfolg beschieden. Tatsächlich herrscht in der Industrie aber die Meinung, die heute noch möglichen Verbesserungen seien zu geringfügig, als dass sich der Investitionsaufwand wirtschaftlich lohnen würde. Das Ergebnis dieser Haltung ist, trotz des Marktwachstums wegen zunehmender Akzeptanz psychischer Erkrankungen, ein Absinken der Umsatzerlöse, weil der Markt sich mit Generika sättigt. Den Erfolg pflegen und sich bei Rückschlägen entmutigt vom Streben nach Innovation zu distanzieren, ist aber für die Industrie ebenso gefährlich wie für die Gesundheitsökonomie und Volksgesundheit.

Welchen Weg müssen akademische und industrielle Forschung gehen, um Innovationen hervor zu bringen, die zu grundlegenden Verbesserungen der Pharmakotherapie von Depressionen führen?

Heutige Diagnosen sind gut für die Kommunikation aber schlecht für die Forschung

Im Gegensatz zu allen anderen medizinischen Fachrichtungen, werden in der Psychiatrie ärztliche Entscheidungen nicht auf objektive Laboruntersuchungen gestützt. Lediglich verbal kommunizierte Informationen und subjektive Einschätzung

des Befindens, etwa durch Veränderungen der Psychomotorik oder Physiognomie, führen zur Diagnose. Diese bietet dann auch weder Hinweise auf den Mechanismus der zur Krankheit führt, noch hilft sie bei der Wahl des Medikaments oder Einschätzung der Prognose. Somit verfehlen psychiatrische Diagnosen ihren Hauptzweck. Sie helfen der Administration zur Kategorisierung, schaffen Ordnung und geben den Ärzten die Möglichkeit einer groben Orientierung, die für den Informationsaustausch nützlich ist. Beim Betrachten epidemiologischer Forschungsergebnisse, können wir die Beliebigkeit einer nicht auf objektiven Daten beruhenden Erhebung erkennen: Große Studien in Europa beispielsweise, fanden für die Lebenszeitprävalenz der „major depression“ bei einem Mittelwert von 13,2% eine Schwankungsbreite von 7,8-21,0%. In Japan dagegen, war der Mittelwert 4,2% mit einer Schwankungsbreite von 2,9-6,6%. Bedenkt man, dass die Suizidrate in Japan fast doppelt so hoch ist wie zum Beispiel in Deutschland, kann man sich nicht vorstellen, in Deutschland käme die Depression tatsächlich dreimal so häufig vor als in Japan.

In den 1980er Jahren gab es den Versuch, vorgegebene Diagnosen mit Labortests zu sichern. Prominentestes Beispiel war die Assoziation der damals noch diagnostizierten endogenen Depression mit der Fehlregulation der Stresshormonachse. Diejenigen Patienten, denen die Unterdrückung der erhöhten Cortisolsekretion durch das synthetische Corticosteroid Dexamethason nicht vollständig gelang, erhielten die Diagnose endogene Depression und sollten vorzugsweise einer medikamentösen Therapie zugeführt werden. Diejenigen Patienten bei denen sich Cortisol im sogenannten Dexamethason Suppressionstest unterdrücken ließ, sollten eher aus einer Psychotherapie Nutzen ziehen. Leider waren die ersten dieser klinischen Studien durch eine gewisse Voreingenommenheit der Untersucher methodisch belastet, so dass kontrollierte Studien diese diagnostische Spezifität widerlegen mussten. Nur, was widerlegten diese eigentlich? Doch lediglich, dass der Cortisolwert nach Dexamethason auch bei anderen psychiatrischen Diagnosen, v.a. den affektiven Störungen, erhöht war. Die richtige Schlussfolgerung wäre gewesen: Die fehlregulierte Stresshormonsekretion ist ein objektivierbares Laborergebnis, das bei vielen offiziellen Diagnosen zu finden ist. Daher müssen diese Laborbefunde auf hierfür zu erstellenden Achsen in den diagnostischen Prozess integriert werden. Von der Biologie des Erkrankten kann man nicht erwarten sich an die gerade gültigen Diagnoseschemata zu halten. In der Zwischenzeit wurde die Unterscheidung zwischen endogener und neurotischer Depression ohnehin fallengelassen.

Achtzig bis neunzig Prozent aller Wissenschaftler, die je gelebt haben, leben heute. Jedes Jahr fahren unzählige Forscher aus Klinik und Wissenschaft auf neurowissenschaftliche Kongresse, hunderte Millionen Euro Forschungsmittel werden jährlich weltweit investiert, um krankheitsverursachende Mechanismen zu entdecken. Die Ergebnisse können sich sehen lassen: Patienten mit affektiven Störungen und Angsterkrankungen haben Veränderungen in der Hormonregulation,

der Hirnstromtätigkeit im Schlaf und in bildgebenden Verfahren wie der Kernmagnetresonanz Tomographie (MRI). Weshalb das neue Diagnostikmanual, DSM-V, die Integration neurobiologischer Befunde nicht gewagt hat, erschließt sich dem klinischen Forscher nicht. Diese Halbherzigkeit bringt die Forschung nicht weiter. Man hätte es ja versuchen, und wenn es sich nicht bewährt, in einer späteren Ausgabe korrigieren können. Früher wurden auch die Involutionen Depression, das prämenstruelle Syndrom und die Homosexualität offiziell diagnostiziert. Später wurden diese Diagnosen vernünftigerweise wieder abgeschafft.

Die für künftige Entscheidungen wichtige Erkenntnis ist: Depressionen und Angststörungen sind pathophysiologisch heterogene Erkrankungen. Zwei, auf allen erdenkbaren Skalen mit identischen Resultaten charakterisierte Patienten, können dennoch wegen vollkommen verschiedener pathologischer Mechanismen erkrankt sein und werden daher auch von unterschiedlichen Therapieinterventionen profitieren.

Stratifizierung von Diagnosegruppen mit Biomarkern

Genetische und systembiologische Forschung werden in Zukunft eine Biosignatur des einzelnen Patienten generieren, die – komplementär zur Psychopathologie – dem Arzt wichtige Entscheidungshilfen an die Hand gibt. Dies betrifft zunächst die optimierte Anwendung bestehender Antidepressiva und Antipsychotika. In Zukunft aber auch die klinische Entwicklung neuartiger aber sehr viel spezifischer wirkender Medikamente, die in klinischen Studien zu vermeintlich negativen Ergebnissen geführt hatten, in Wirklichkeit aber wegen des Studienprotokolls missglückt waren.

An einigen Beispielen wird im Folgenden das große Potential einer auf Stratifizierung durch Biosignaturen basierenden personalisierten Depressionstherapie dargestellt. Dabei wird zwischen Gentestergebnissen, die ein konstantes Merkmal (trait) darstellen und Biomarkern (state) unterschieden. Letztere sind zustandsabhängige, an die depressive Episode assoziierte Charakteristika, die möglichst den krankheitsverursachenden Prozess abbilden, zumindest aber nicht weit davon entfernt sind.

Ein „Wächtermolekül“ in der Bluthirnschranke bestimmt das Eindringen von Antidepressiva in das Gehirn

Das Gehirn ist - von unbedeutenden Ausnahmen abgesehen - ein postmitotisches Organ, das von Substanzen, die seine Zellen gefährden könnten geschützt ist. Postmitotisch heißt, es können keine neuen Nervenzellen gebildet werden, was abgestorben ist wird nicht ersetzt. In den Gefäßwänden des umfassenden Netzes von über 500 Kilometern Blutkapillaren die unser Gehirn durchziehen, um ihm bedarfsgerecht Nahrung zuzuführen, befinden sich Wächtermoleküle. Diese heißen P-Glykoproteine.

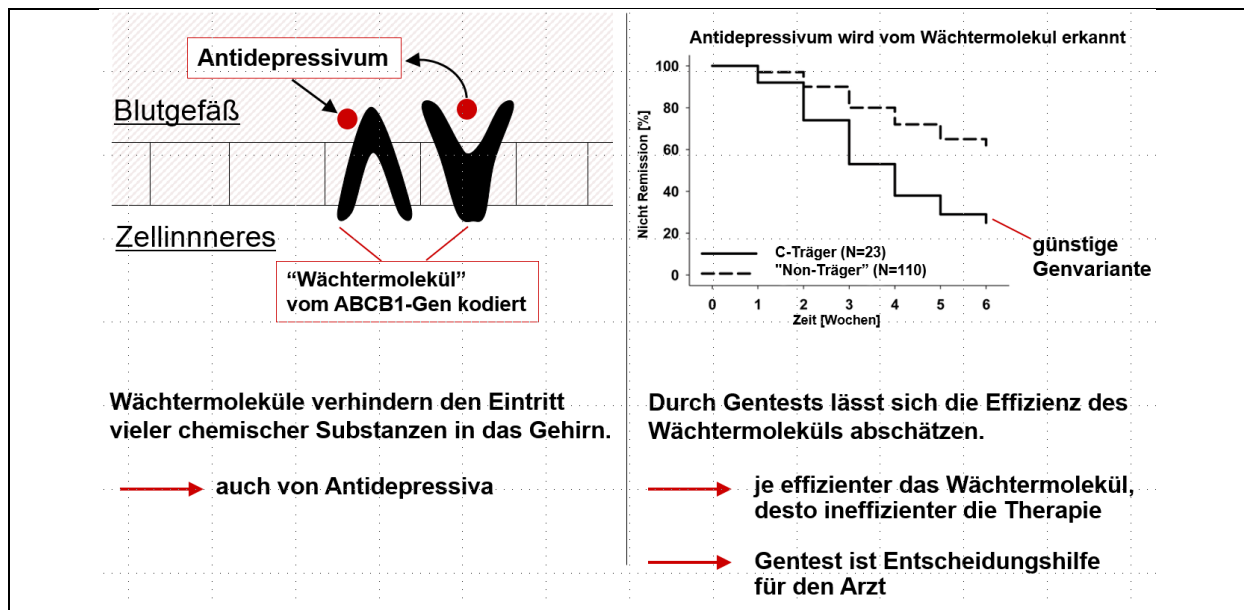


Abbildung 1 Die genetisch festgelegte Effizienz des P-Glykoproteins („Wächtermolekül“) bestimmt die klinische Wirkung des Antidepressivums, vorausgesetzt es ist ein Substrat des P-Glykoproteins

Diese Moleküle erkennen etwa 70% aller Antidepressiva als Substrat, d.h. die Medikamente gehen mit diesen Proteinen Bindungen ein. Nach Erkennen und Binden des Medikaments an einer Moleküldomäne, die sich in den Blutgefäßraum erstreckt, ändert sich die Struktur des P-Glykoproteins. Hierdurch kann der in das Zellinnere ragende Teil des P-Glykoproteins, ein energielieferndes Molekül (ATP) binden. Diese Energiezufuhr nützt das P-Glykoprotein um seine Struktur so zu ändern, dass die Antidepressivamoleküle wieder in die blutführenden Gefäße abgegeben werden. Wird ein Antidepressivum am P-Glykoprotein gebunden, ist es ein Substrat. Das P-Glykoprotein wird beim Menschen von einem Gen, abgekürzt ABCB1, kodiert. Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Psychiatrie fanden eine beachtliche Variabilität in der DNA-Sequenz dieses Gens und prüften, ob unterschiedliche Varianten das Therapieergebnis beeinflussen können. Die Überraschung war groß: Tatsächlich gibt es DNA-Sequenzvarianten, die mit erheblich besserem Ansprechen auf gängige Antidepressiva verbunden sind. Mithilfe transgener Mäuse, bei denen die dem ABCB1 des Menschen entsprechenden DNA-Abschnitte auf der Erbsubstanz fehlen („knock-out Mäuse“), kann durch Messung der Antidepressiva-Konzentration in Blut und Hirngewebe berechnet werden, ob ein Antidepressivum ein Substrat des P-Glykoproteins ist. Je nach Genotyp reagiert ein Patient sehr gut auf die medikamentöse Standardbehandlung oder muss bezüglich Dosierung, Zusatzmedikation und Einsatz von Psychotherapie aufwendiger behandelt werden. Im letzteren Fall kann man auch auf eines der wenigen Antidepressiva zugreifen, die nicht Substrate des P-Glykoproteins sind. Dabei müssen oft unerwünschte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden, was nicht selten zu verlängerter Krankheitsbehandlungsdauer führt.

Mit dem ABCB1-Gentest steht dem Arzt ein auf Genomforschung basierter Labortest zur Verfügung, der ihm eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Auswahl und Dosierung des Antidepressivums bietet. Derzeit ist der ABCB1-Gentest auf dem Sprung in die komplexen Zulassungsverfahren. Wir hoffen, dies dauert nicht allzu lange. Große Studien auch anderer klinischer Forscher haben die Befunde bestätigt, ferner untermauert eine Metaanalyse das Ergebnis. Abgesehen von dem großen Gewinn für Patient und Arzt sind die gesundheitsökonomischen Vorteile offensichtlich. Immer wenn der behandelnde Arzt oder Ärztin den ABCB1-Gentest eingesetzt hatte, war der stationäre Aufenthalt am Max-Planck-Institut für Psychiatrie etwa 10 Prozent kürzer als bei anderen Patienten. Das Institut für Wirtschaftsforschung (IWF) hat errechnet, dass eine Verkürzung der stationären Behandlungszeit von Patienten mit schwerer Depression nur um 10%, d.h. 4 Tage dem Gesundheitssystem 300 Millionen Euro im Jahr einsparen würde.

Biomarker und Gentests helfen bei der Repositionierung spezifisch wirkender Antidepressiva

Der Befund, erhöhter Stresshormonfreisetzung bei einer Untergruppe von Patienten mit affektiven Störungen, wurde schon erwähnt. Das wichtigste Stresshormon im peripheren Blutkreislauf ist Cortisol, im Gehirn spielt ein komplementäres Stresshormon das Corticotropin-freisetzende Hormon (CRH) eine zentrale Rolle. Leider geht die Komplementarität nicht soweit, dass man aus der Blutkonzentration von Cortisol auf diejenige von CRH in relevanten Hirnregionen schließen könnte. Dies wäre sehr hilfreich, denn man hat seit den 1980er Jahren viel Wissen erarbeitet aus dem man schließen darf, dass CRH wichtige Verhaltenseffekte auslöst, die uns helfen Stresssituation zu bewältigen. So bewirkt erhöhtes CRH im Gehirn bei Versuchstieren, Wachheit, vermindertes Schlafbedürfnis, vermehrte Aufmerksamkeit, Ängstlichkeit, Appetitlosigkeit und vermindertes sexuelles Interesse. Dies sind alles Verhaltensanpassungen, die in bedrohlichen Situationen sinnvoll sind. Von vielen depressiven Patienten wissen wir, dass ihre Erkrankung im Zusammenhang mit erhöhter Stressbelastung entstanden ist. Dabei scheint es nach Stressexposition nicht zur Rückkehr der Stresshormonaktivität auf Normalwerte gekommen zu sein, sondern CRH blieb dauerhaft erhöht. Die Ursache hierfür ist eine – genetisch bedingte oder erworbene – Fehlfunktion der negativen Rückkoppelungsreaktion via Corticosteroidrezeptoren. Der Corticosteroidrezeptorhypothese zufolge, ist dieser Rückkopplungsmechanismus bei Patienten oft gestört und kann durch Antidepressiva verbessert werden. Dies dauert, wie wir wissen lange und funktioniert nicht bei jedem. Daher scheint die unmittelbare Blockade von CRH an seinem Rezeptor eine wesentlich effizientere Intervention zu sein. Tierexperimentelle Untersuchungen, vor allem an Mäusen, bei denen der für die Weiterleitung des CRH-Signals relevante CRHR1-Rezeptor fehlte, bestätigten diese Hypothese. Diese Mäuse hatten weder Angst, noch Schlafstörungen oder andere Effekte, die auf CRH

zurückgeführt werden konnten. In der Folge haben viele große Pharmaunternehmen CRHR1-Antagonisten entwickelt und klinisch erprobt. Allerdings wurden die Studien so konzipiert, als handele es sich bei CRHR1-Blockern um Nachfolgepräparate der heutigen, auf der Grundlage biogener Amine basierenden Medikamente. Hier muss betont werden, dass die uns heute zur Verfügung stehenden Antidepressiva zwar beispielsweise als selektive Serotonin-, Noradrenalin-, oder Dopamin-Wiederaufnahmehemmer vermarktet werden. In Wirklichkeit aber haben sie noch eine Vielzahl anderer Mechanismen. Es ist gar nicht überspitzt, wenn wir sagen: Wir wissen heute noch nicht, ob die uns bekannten pharmakologischen Effekte der Substanzklassen beginnend mit Imipramin, dem Fluoxetin bis hin zum Venlafaxin, Citalopram oder Vortioxetin, auch diejenigen sind, denen wir die klinische Wirksamkeit verdanken. Schließlich erfolgt die Wiederaufnahmehemmung biogener Amine in Minuten bis Stunden, die klinische Wirkung braucht Wochen bis Monate.

Wenn man nun eine neue Substanz wie einen CRHR1-Blocker gegen Placebo und ein etabliertes Antidepressivum prüft, muss man also folgendes bedenken: Auch als selektiv wirksam vermarktete Antidepressiva haben viele andere Effekte, die ihre Selektivität im strengen Sinne bezweifeln lassen. In Wirklichkeit sind es „Breitbandantidepressiva“. Ferner, ein CRHR1-Blocker ist gegen einen Neuropeptidrezeptor gerichtet und Neuropeptide, also in Nervenzellen synthetisierte Eiweißmoleküle sind nur unter besonderen Umständen erhöht. Hierdurch unterscheiden sich Neuropeptide von biogenen Aminen. Letztere sind fortwährend in Aktion, Neuropeptide nur unter spezifischen Anforderungen, etwa bei hoher Stressbelastung oder einer speziellen Form der Depression. Wenn also eine Wirkung durch einen CRHR1-Blocker getestet werden soll, kann dies nur gelingen wenn ein „CRH-Problem“ also eine Erhöhung von CRH in den relevanten Hirnarealen vorliegt. Außer der ersten CRHR1-Blockerstudie am Max Planck Institut für Psychiatrie, wurden alle klinischen Prüfungen bei ambulanten Patienten durchgeführt. Wir schätzen, dass hier nur bei 20% der Patienten eine krankheitsverursachende CRH-Überproduktion vorlag. In einer Prüfgruppe in der bei 80% der Patienten schon wegen fehlender CRH-Erhöhung ein hochselektiver CRHR1-Antagonist gar nicht wirken kann, wird die neue Substanz gegenüber der Prüfgruppe unter Placebo kaum besser abschneiden. Die Prüfgruppe mit einem pharmakologisch wesentlich weniger spezifischen Antidepressivum etwa Citalopram oder Venlafaxin dagegen, hat bessere Chancen eine höhere Responderrate zu erzielen. Was kann die Forschung hier leisten?

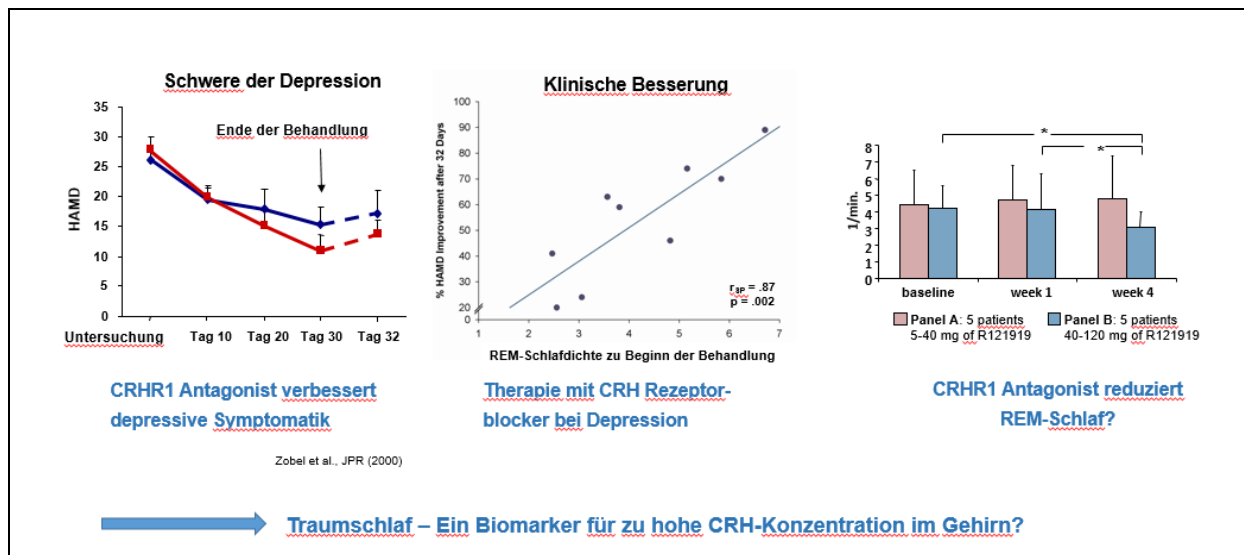


Abbildung 2 Die REM-Schlafsdichte korreliert mit klinischer Besserung bei Behandlung mit einem CRHR1-Rezeptorblocker. Tierexperimentell wurde der Zusammenhang zwischen CRH-Sekretion und REM-(oder Traum-) Schlaf gezeigt

Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Psychiatrie haben das Schlaf-EEG bei Patienten vor Therapie mit einem CRHR1-Blocker gemessen und gefunden, dass diejenigen Patienten, bei denen der Traumschlaf (REM-Schlaf) besonders intensiv war, besser auf die Therapie ansprachen. Die Frage war, ob diese im EEG quantifizierbare Entzügelung des REM-Schlafs etwas mit CRH-Aktivität im Gehirn zu tun hat. Klinische Untersuchungen an Menschen in den 1980er Jahren sprachen dafür. An transgenen Mäusen, bei denen die CRH-Aktivität in Nervenzellen des Gehirns durch einen gentechnischen Eingriff erhöht war, konnte dies bestätigt werden. Diese Mäuse hatten ebenfalls eine Entzügelung der dem REM-Schlaf analogen Hirnstromaktivität. Und – dies ist entscheidend – dieses Phänomen verschwand nach Gabe eines CRHR1-Antagonisten. Da diese Substanzen ausschließlich am CRHR1-Rezeptor „andocken“, darf man schließen, CRH-Überaktivität erzeugt eine Verstärkung des REM-Schlafs. Somit steht mit der Quantifizierung des REM-Schlafs im EEG ein Biomarker zur Verfügung der anzeigt, ob CRH-Überaktivität vorliegt und somit gutes Ansprechen auf einen CRHR1-Blocker zu erwarten ist. Dies und die Einbeziehung der zahlreichen Varianten, in denjenigen Genen, die Moleküle kodieren, die etwas mit der Stressadaption im Gehirn zu tun haben, werden eine Stratifizierung erlauben mit deren Hilfe diejenigen Patienten identifiziert werden können, die auf einen CRHR1-Antagonisten ansprechen.

Diese Voraussagen weisen den Weg, wie bereits existierende Medikamente, die wegen missglückter Studien nicht weiter entwickelt wurden, doch noch zum Wohle der Patienten auf den Markt kommen. Man muss eben herausfinden, mit welchen diagnostischen Laboruntersuchungen das richtige Medikament für den richtigen Patienten identifiziert werden kann.

Wichtig für die Zukunft: Aus Fehlern lernen

Befördert man eine Maus in ein halbgefülltes Becherglas, beginnt sie sofort mit Schwimmbewegungen, die Maus versucht der misslichen Lage zu enttrinnen. Nach einiger Zeit erkennt sie die Sinnlosigkeit und lässt sich auf dem Wasser treiben. Dies ist ökonomischer. Gibt man der Maus ein Antidepressivum verlängert sich die Dauer der Schwimmbewegungen. Diesem Verhaltenstest liegt die Annahme zugrunde, der Wechsel vom aktiven Schwimmen zum „sich-treiben-lassen“, charakterisiere den Übergang zur Depressivität, die durch das Antidepressivum vermieden oder deren Eintritt zumindest verzögert wurde. Nach diesem Modell, dem „forcierten Schwimmtest“, wurden unzählige Antidepressiva-Kandidaten untersucht, für entwicklungsfähig befunden oder verworfen. Tatsächlich war es mit diesem Test möglich Medikamente zu identifizieren, die dem gleichen Wirkmechanismus, nämlich der Verstärkung der Neurotransmission durch biogene Amine folgen. Mit der Depression als Krankheitsmodell hat dies nichts zu tun. Prüft man Medikamentenkandidaten, die neuartige Mechanismen haben, wird man vergeblich auf die von Standard-Antidepressiva bekannten Verhaltenseffekte warten. Die CRH überexprimierende Maus, zum Beispiel schwimmt länger als eine normale Maus und gibt man ihr einen CRHR1-Blocker, schwimmt sie kürzer. Wäre also der vielgeübte Schwimmtest allgemein gültig, müsste ein CRHR1-Blocker eher als depressionsfördernd eingestuft werden.

Experimente mit Tieren sind in der biomedizinischen Forschung unverzichtbar. Aber wir können nicht damit rechnen, eines Tages Tiermodelle für etwas so komplexes wie psychiatrische Syndrome zu erhalten. Einige Symptome wie Angst- oder Schlafstörungen lassen sich abbilden, die Depression als Ganzes wohl nie.

Bei Depression ist nicht nur die Genregulation in speziellen Hirnarealen verändert, sondern auch die Konnektivität von Nervenschaltkreisen. Gerade letztere haben eine quantitative Dimension. Das Gehirn des Menschen enthält rund 90 Milliarden Nervenzellen und wiegt etwa 1.500g, die 70 Millionen Nervenzellen der Maus wiegen zusammen nur 0,4g. Allein dieser Zahlenvergleich lässt ahnen, wieviel umfassender die Möglichkeiten des Menschen sind, komplexe Veränderungen von Befinden und Verhalten zu entwickeln. Aber auch auf genomischer Ebene sind die bei der Maus gemachten Beobachtungen nicht in dem Maße auf den Menschen übertragbar, wie wir dies gehofft hatten. Dies betrifft nicht nur die Psychiatrie. So fanden sich bei Entzündungen im menschlichen Gewebe im Vergleich zu dem der Maus, recht unterschiedliche Genexpressionsmuster. Das heißt, der gleiche Entzündungsreiz aktiviert im Menschen und in Mäusen relevante Gene in unterschiedlicher Weise.

Die wichtigste Lehre hieraus ist: Tiermodelle dürfen nicht überstrapaziert werden. Das Signal für die Forschung muss aus der Klinik kommen und die Hypothesen aus der Forschung sollen auf schnellstem Wege am Menschen geprüft werden. Hierzu müssen auf hochspezialisierten klinischen Forschungsstationen, Ärzte verschiedener

Disziplinen zusammenarbeiten. Dazu braucht es Ärzte, die im wissenschaftlichen Denken geübt sind, damit sie ihre am Humanmodell gemachten Beobachtungen so an die Grundlagenforschung weitergeben können, dass hieraus zielführende Versuchsanordnungen entstehen. Profunde Kenntnisse der künftigen Ärztegeneration über Arbeitsweisen und Möglichkeiten der biomedizinischen Forschung, ist wesentliche Voraussetzung für Innovation der Depressionstherapie. Auch aus ethischen Gründen ist die solide Kenntnis der biomedizinischen Wissenschaftsmethodik wichtig, denn nur der hierin versierte Arzt kann seine Patienten am Forschungsfortschritt verantwortungsvoll teilhaben lassen. Der Patient muss wieder in den Mittelpunkt der Forschung rücken.