

Auf dem Weg zur personalisierten Medizin - Beispiel Depression –

**Vortrag von Florian Holsboer, gehalten während der 181. Sitzung des
Senats der Max-Planck-Gesellschaft am 17. Juni 2010 in Hannover**

Wenn Sie heute einem gestandenen Arzt sagen, die ganz große Innovation sei die personalisierte Medizin, wird er Ihnen sagen, das mache er doch schon immer: Der Patient beschreibt seine Symptome, wird untersucht, Labortests werden durchgeführt und darauf basierend wird eine Diagnose gestellt, und eine auf die individuelle Situation des Patienten abgestimmte Behandlung vorgeschlagen.

Mit personalisierter Medizin meint man etwas grundsätzlich anderes, wenn auch nicht immer dasselbe.

In der heutigen Definition, die ich vertrete, bezieht die personalisierte Medizin Ergebnisse der Molekular- und Systembiologie in die Charakterisierung jedes einzelnen Patienten ein. Hierdurch werden diagnostische Grenzen aufgebrochen und Patientengruppen definiert, die sich hinsichtlich des krankheitsverursachenden Mechanismus gleichen. Dies erlaubt uns gezielt, ganz spezifische auf diese Mechanismen gerichtete Therapien anzuwenden. Durch diese Vorgehensweise schaffen wir die Voraussetzung, eine bessere Ergebnisqualität von Therapieverfahren zu erzielen.

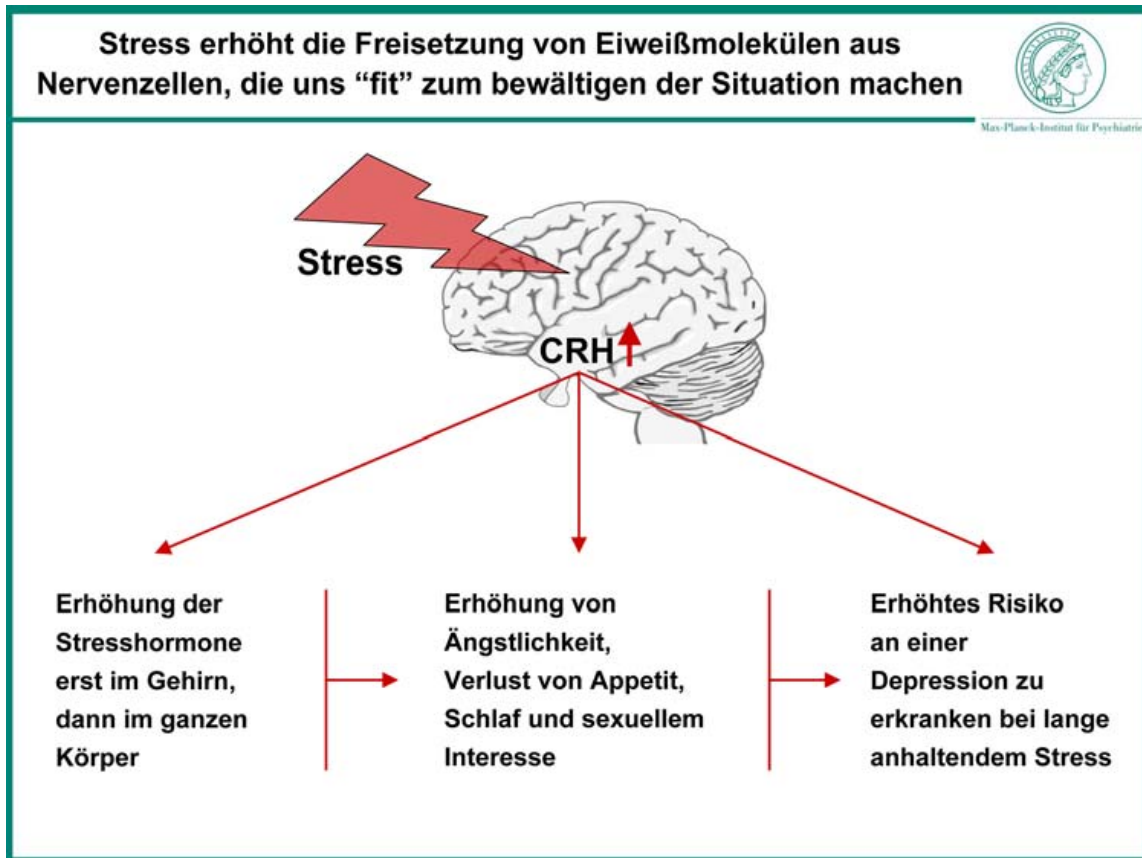
Die personalisierte Medizin wird die Gesundheitsverwaltung und -politik, die Versicherungsindustrie, aber auch das Geschäftsmodell der Pharmaindustrie von Grund auf verändern.

Hierüber will ich Ihnen in aller Kürze berichten.

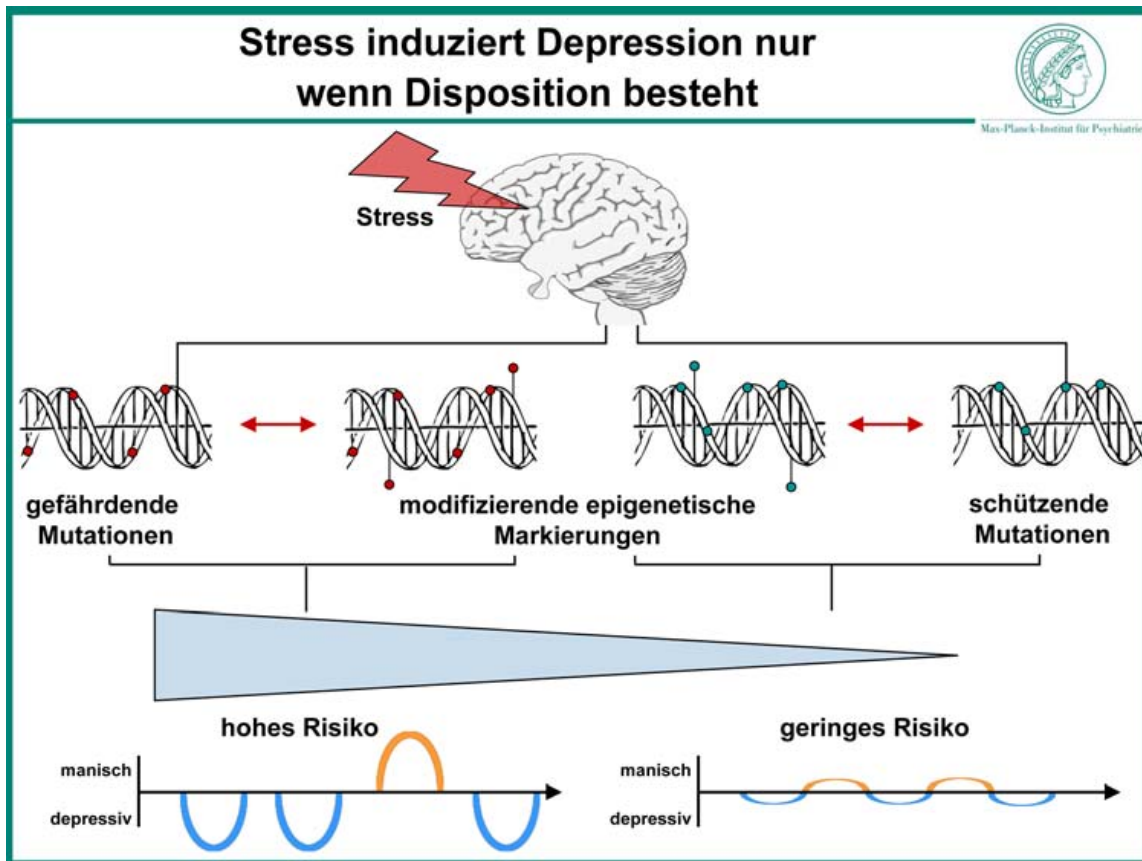


Die Hauptbotschaft der personalisierten Medizin nehme ich aber schon vorweg: „Krankheit ist keine kollektive Normabweichung.“

Die Depression ist vielleicht das komplexeste Krankheitsbild, das es gibt, es ist aber hinsichtlich der Primär- und Sekundärkosten auch das teuerste für unser Gesundheitssystem. Ich verwende es hier als Modell, weil die Depression im Mittelpunkt unserer Forschungsarbeiten am Max-Planck-Institut für Psychiatrie steht.



Vor etwa 20 Jahren entdeckten wir, dass ein Eiweißmolekül in unserem Gehirn nicht nur für die Anpassung an Stress-Situationen wichtig ist. Dieses Eiweißmolekül, das wir mit CRH abkürzen, kann bei lange andauerndem Stress auch Depressionen auslösen.

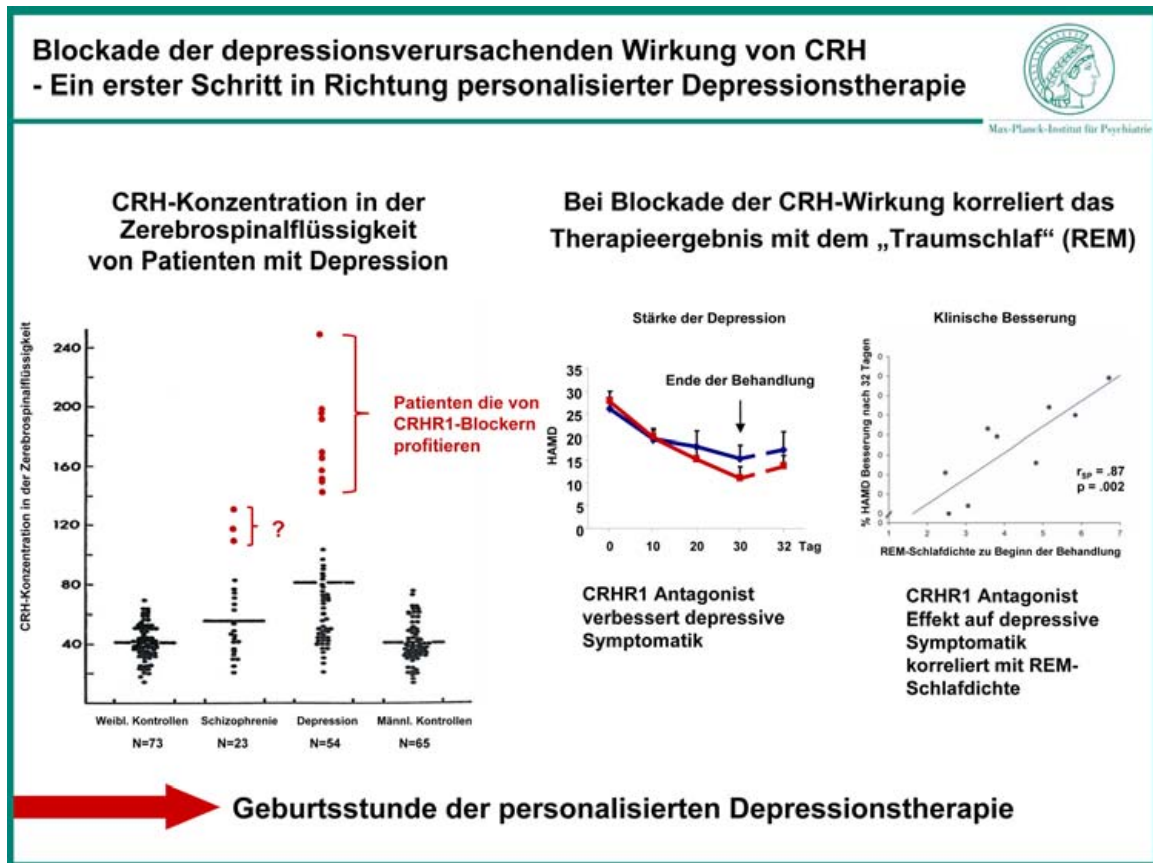


Dies trifft aber nur dann zu, wenn eine entsprechende Veranlagung besteht. Solche Veranlagungen können ererbt sein. So ist das Erkrankungsrisiko für Depression eines eineiigen Zwillings, dessen Geschwister eine Depression hat, fünfmal größer als in der Normalbevölkerung.

Die Veranlagung für Depression kann aber auch erworben sein, etwa durch ein frühkindliches Trauma. Wie wir von Gewaltopfern wissen, können solche Traumatisierungen sogar in späterem Lebensalter stattfinden.

Einen Mechanismus, wie diese „erworbene“ Veranlagung verursacht wird, haben wir durch Untersuchungen an Trauma-Opfern des Terrorangriffs vom 11. September 2001 in New York, aber auch an Soldaten, die in Afghanistan im Einsatz waren, aufgeklärt. Wesentlich für den Erfolg war aber auch hier, dass wir tierexperimentelle Untersuchungen an Mäusen durchführten. Wir konnten zeigen, dass durch ein Trauma das biologische Gleichgewicht in Nervenzellen stark ausgelenkt wird und dabei kleine Atomanordnungen an der Erbsubstanz chemisch gebunden werden. Diese Atomordnungen wirken wie Schalter, durch die einzelne Gene stärker oder schwächer aktiviert werden. Hierdurch unterscheiden sich Genetik und Epigenetik: Genetische Varianten sind fast immer ererbt und können Genaktivität oder Aufbau der Eiweißmoleküle beeinflussen. Epigenetische Varianten sind entweder erworben oder ererbt, sie wirken als Schalter, die unsere Genaktivität bestimmen.

Unsere Gene, aber auch biographische Ereignisse, können unsere Anfälligkeit gegenüber Dauerstress nicht nur erhöhen, sie können uns auch widerstandsfähiger machen. Letzteres nennt man Resilienz. Wir wissen, dass unser Risiko, an Depression, Herz-Kreislaufkrankung, Diabetes oder Krebs zu erkranken, nahezu immer das Ergebnis einer komplexen Wechselwirkung zwischen Genen und Umwelt ist.



Wir fanden vor mehr als 20 Jahren, dass das besagte Molekül CRH im Gehirn zahlreicher depressiver Patienten erhöht ist und die Depressionsentstehung verursachen kann.

Wir fanden ferner, wie hier pharmakologisch interveniert werden muss, nämlich durch Blockade der CRH-Wirkung im Gehirn. Schließlich bemühten sich zahlreiche Pharmaunternehmen, solche „CRH-Blocker“ zu entwickeln. Derartige Medikamente sollten wesentlich rascher und nebenwirkungsärmer als herkömmliche Antidepressiva wirken. Das Problem war nur: Woher weiß ich, welcher Patient ein „CRH-Problem“ in seinem Gehirn hat? Hier kam uns recht überraschend die Schlafforschung entgegen. Mit deren Hilfe konnten wir zunächst in transgenen Tiermodellen einen Zusammenhang zwischen einem speziellen Schlafstadium, das man durch Frequenzanalysen bestimmen kann und der CRH-Erhöhung im Gehirn feststellen. Unsere Patientendaten bestätigten dies: Je intensiver dieses Schlafstadium auftritt, das beim Menschen das Stadium ist, in dem wir träumen, desto besser sprachen die Patienten auf den CRH-Blocker an.

Weshalb wurde dieser vielversprechende Weg nicht weitergegangen?

Hemmnisse für Innovation Beispiel: Antidepressivaforschung

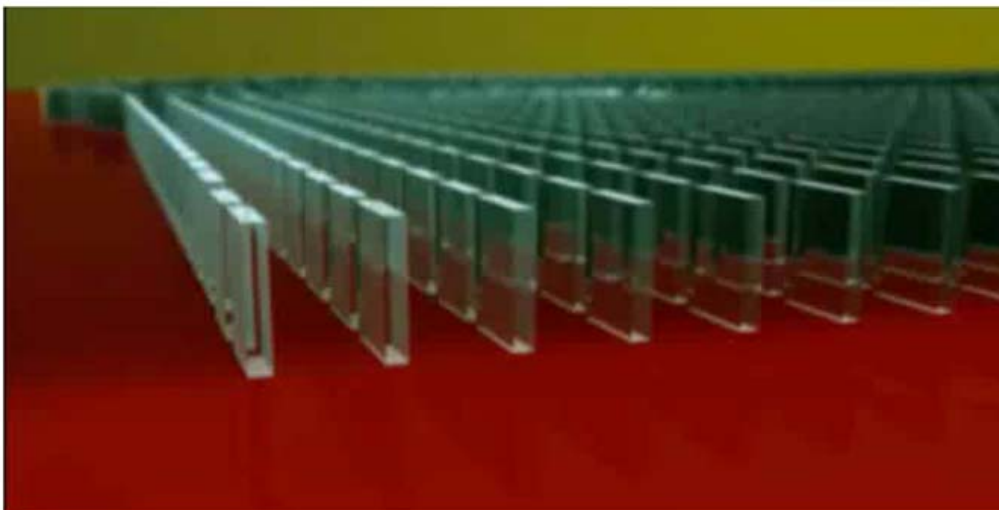


Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- **Der wirtschaftliche Erfolg:**
2005 war der Gesamtumsatz von Antidepressiva etwa 20 Milliarden Euro. Das hat Risikoscheu hervorgerufen
→ Blockbuster
- **Der diagnostische Ansatz:**
Diagnosen nur auf verbal kommunizierte Information gestützt
→ Diagnosen sind unspezifisch
- **Der therapeutische Ansatz:**
Depression (allgemein: Krankheit) als kollektive Normabweichung
Baseballmützen-Strategie: „one-size-fits-all“
→ Antidepressiva sind unspezifisch

Zu groß war der wirtschaftliche Erfolg auf der Etablierung unspezifischer Diagnosen basierend, unspezifische Arzneimittel auf den Markt zu bringen, die dem „Blockbuster“-Konzept entsprechen.

Antidepressiver Wirkmechanismus: "It's Domino Day"



Wir kennen heute zwar zahlreiche Mechanismen von Antidepressiva, wir wissen aber nicht, ob diese Mechanismen auch diejenigen sind, weshalb diese Medikamente klinische Wirkung haben. Heutige Antidepressiva sind von ihrer Konzeption her mit Breitband-Antibiotika zu vergleichen. Wenn wir nicht wissen, welcher Erreger zur Infektion geführt hat, geben wir ein Breitband-Antibiotikum, das alle Erreger abtötet und nehmen die klinischen Nachteile in Kauf.

Wir sprechen heute beispielsweise Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bei Antidepressiva, lassen aber all die anderen pharmakologischen Eigenschaften außer Acht. Erst diese zusätzlichen Mechanismen sind es aber, die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zum „Blockbuster“ machen.

Viele bisher unbekannte Mechanismen von Antidepressiva beginnen wir erst jetzt zu verstehen, obwohl diese Medikamente seit mehr als 50 Jahren angewandt werden. Ein Projekt an unserem Institut macht große Fortschritte beim Auffinden all der vielen anderen pharmakologischen Eigenschaften der Medikamente. Das Ziel ist, einen Weg aufzuzeigen, wie die Pharmaindustrie vorgehen muss, wenn sie einen großen Schritt in Richtung innovativer Therapie gehen will. Sie wird diesen Schritt tun müssen, denn mittlerweile sind die Fortschritte in der Entwicklung neuer Medikamente so klein, dass sich die Entwicklungskosten einfach nicht mehr lohnen.

Von Skeptikern wird häufig eingewandt, wenn man für jeden entdeckten Krankheitsmechanismus ein neues Medikament entwickeln muss, dann sei das nicht bezahlbar. Daher sei, ökonomisch gesehen, das Konzept des für alle geeigneten Einheitsmedikaments schon richtig.

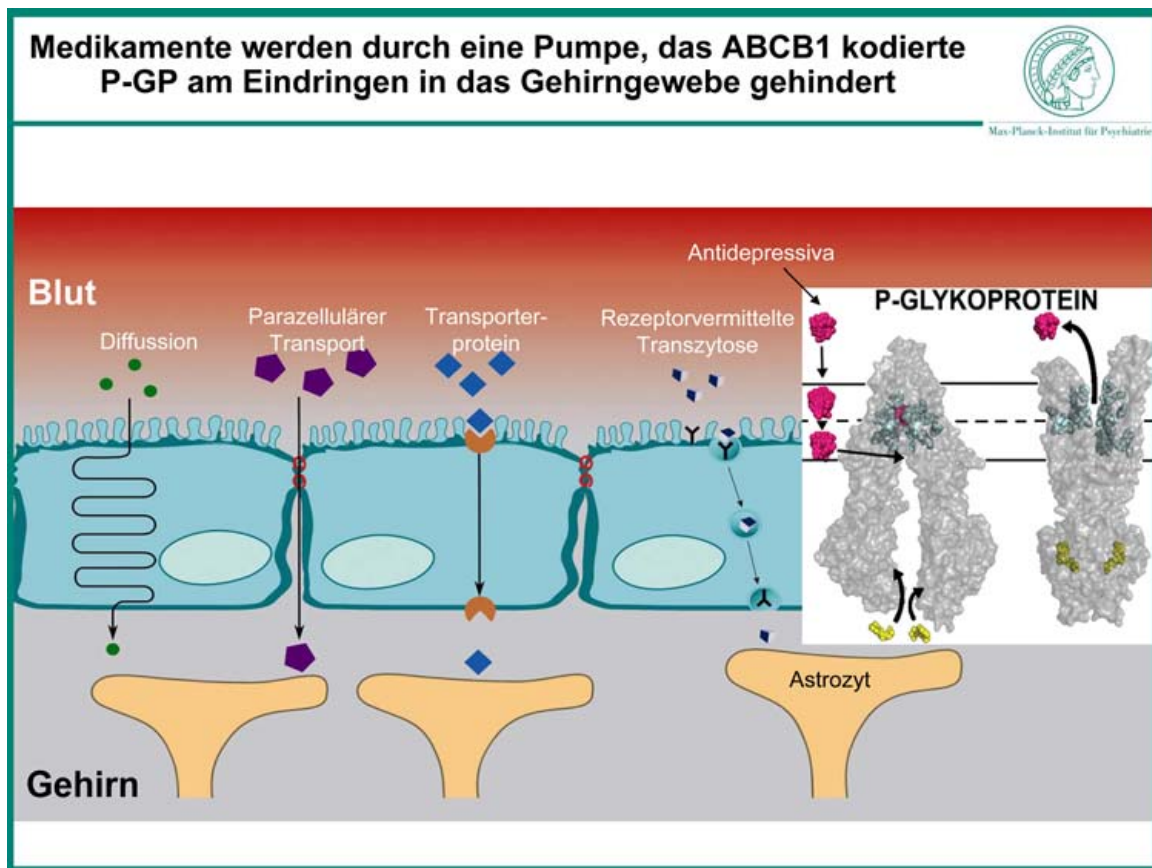
Dem ist entgegenzuhalten, dass die wesentlichen Kostentreiber bei der Medikamentenentwicklung die Wirksamkeitsstudien und die Sicherheitstoxikologie sind. Die Kosten für diese Bereiche können aber mit Hilfe der personalisierten Medizin besonders wirksam reduziert werden. Hat man eine Untergruppe definiert, deren Erkrankung durch einen ganz speziellen Mechanismus zustande gekommen ist, dann muss ein auf diesen Mechanismus gerichtetes Medikament bei all diesen Patienten auch wirken. Das heißt, wenn in einer klinischen Studie an Patienten mit dem gleichen krankheitsverursachenden Mechanismus das hierauf gezielt gerichtete Medikament nicht bei fast allen Betroffenen wirkt, ist das Ziel der personalisierten Medizin verfehlt. Eine Stichprobe von 10-20 Patienten reicht hier, um eine klare Aussage zu treffen. Anders bei dem Einheitsmedikament, dem erhofften „Blockbuster“. Hier müssen Studien an Tausenden von Patienten in verschiedenen Dosierungen durchgeführt werden, um zu einem Wirksamkeitsnachweis zu gelangen, der die Marktzulassung rechtfertigt. Die Kosteneinsparung durch personalisierte Medizin ist offensichtlich.

Das trifft auch für die Sicherheitstoxikologie zu. Wir werden anhand von Biomarkern und Gentests in die Lage versetzt, Laborkonstellationen zu identifizieren, die uns helfen, diejenigen Patienten von der Therapie auszuschließen, bei denen mit unakzeptablen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Dieser Weg ist für gerinnungshemmende Substanzen, HIV- und Krebstherapien bereits erfolgreich beschritten worden. Neuerdings ist dieser Weg auch für Erkrankungen des Nervensystem interessant geworden: Wir haben einen Gentest entwickelt, mit dessen Hilfe wir voraussagen können, bei welchen an Multipler Sklerose erkrankten Patienten die Therapie mit Interferon zu Nebenwirkungen führt, die das Medikament unwirksam machen.

Es gibt also schon viele Beweise aus verschiedenen Krankheitsgebieten, dass die Methodik der personalisierten Medizin die Kosten für die Sicherheitstoxikologie erheblich senken werden.

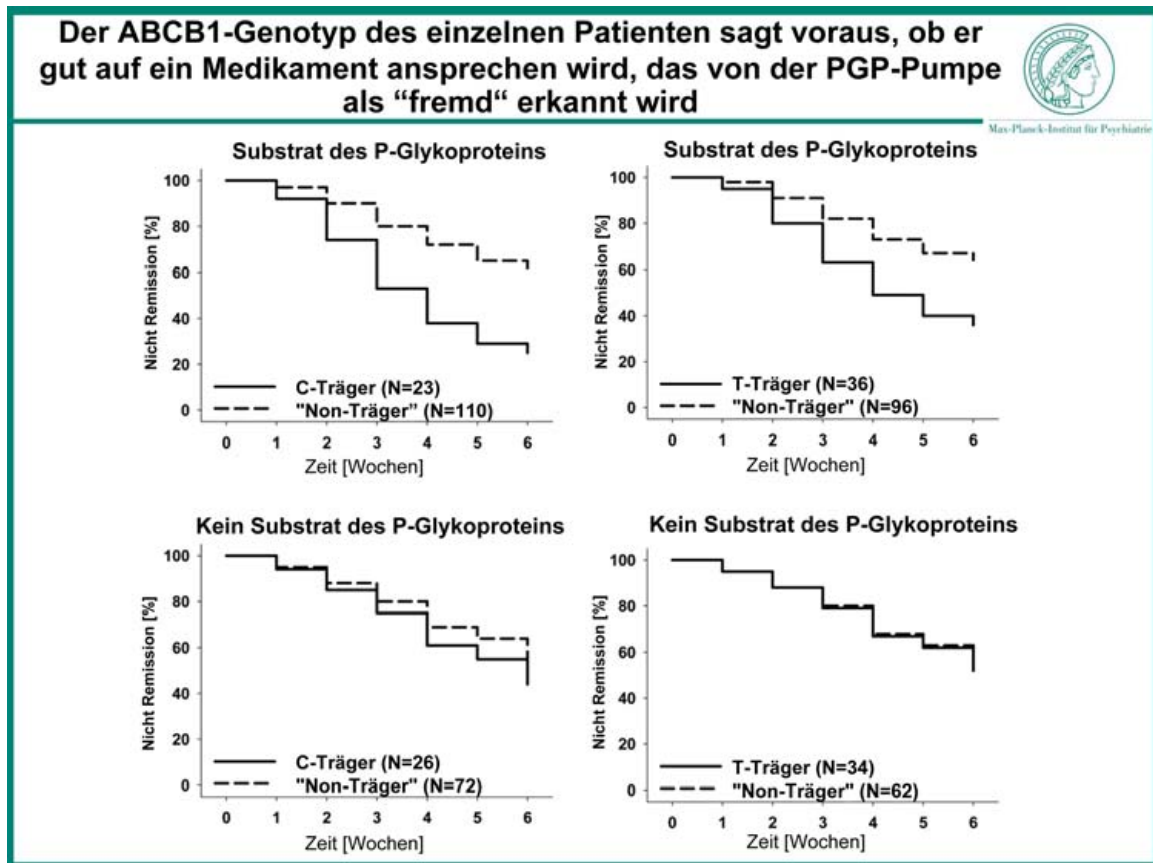
Der von uns aufgezeigte Weg der personalisierten Medizin gestützt auf Gentests und Biomarker wird auch die Depressionstherapie neu gestalten.

Diese Vorgehensweise ist nicht mehr utopisch, wie ich Ihnen an einem Beispiel zeigen möchte.

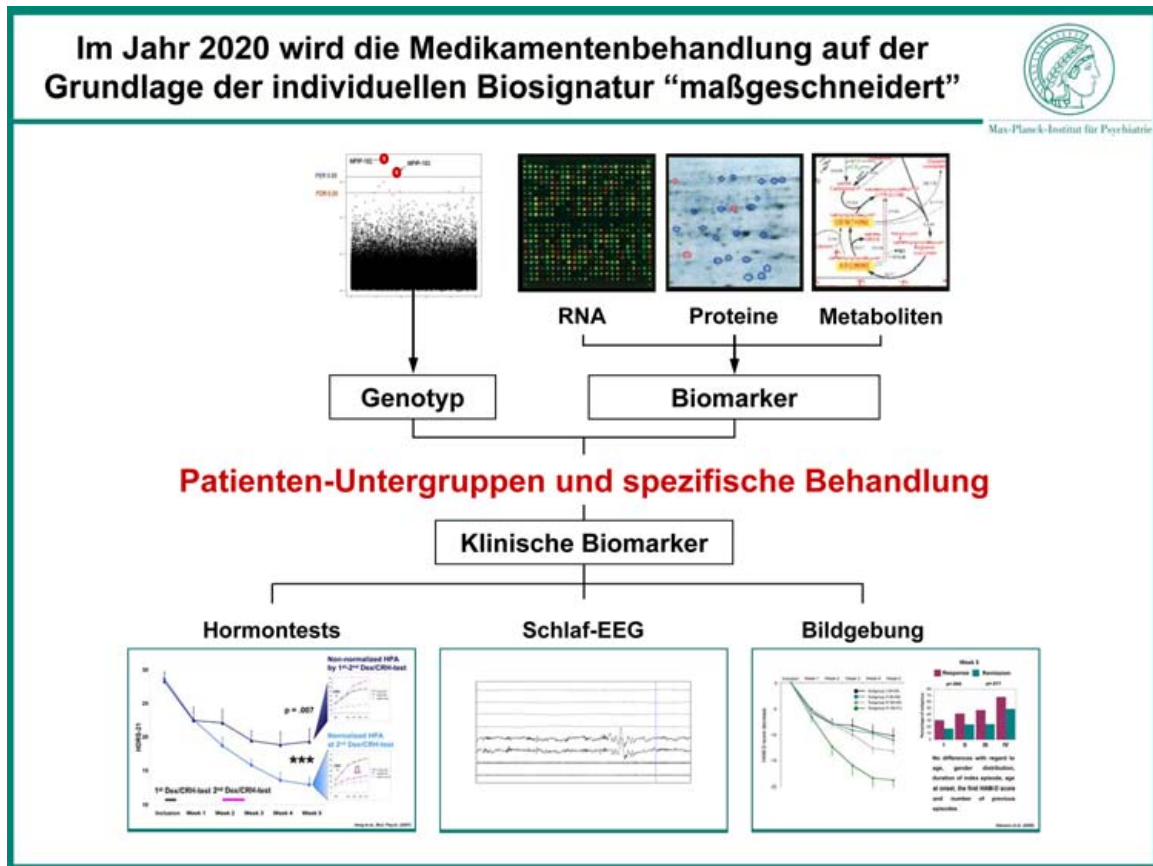


Damit ein Medikament im Gehirn seine Wirkung entfaltet, muss es in das Gehirngewebe eindringen können. Da unser Gehirn ein besonders komplexes, aber auch empfindliches Organ ist, hat die Natur die vielen kleinen Blutgefäße, die unser Gehirn durchdringen, mit einer Besonderheit ausgestattet. Es soll verhindert werden, dass körperfremde Substanzen, also auch Medikamente, in das Gehirn eindringen. Hierzu dient die sogenannte Blut-Hirn-Schranke. Es handelt sich dabei um Eiweißmoleküle unmittelbar an der Grenze zwischen Hirngefäßen und Hirngewebe, die ein Medikament, das in das Gehirn eindringen will, auffangen und durch einen besonderen Mechanismus wieder in die Blutbahn zurücktransportieren. Diese Moleküle agieren als „Wächter“. In jahrelanger Kleinarbeit haben wir all diese Mechanismen aufgeklärt und gefunden, dass die Zusammensetzung dieser Eiweißmoleküle durch Gene bestimmt wird, das beim Menschen eine Vielzahl von Mutationen tragen kann. Diese Mutationen stärken oder schwächen die Funktion dieser „Wächtermoleküle“. Eines dieser „Wächtermoleküle“, abgekürzt ABCB1, haben wir uns ganz genau angesehen.

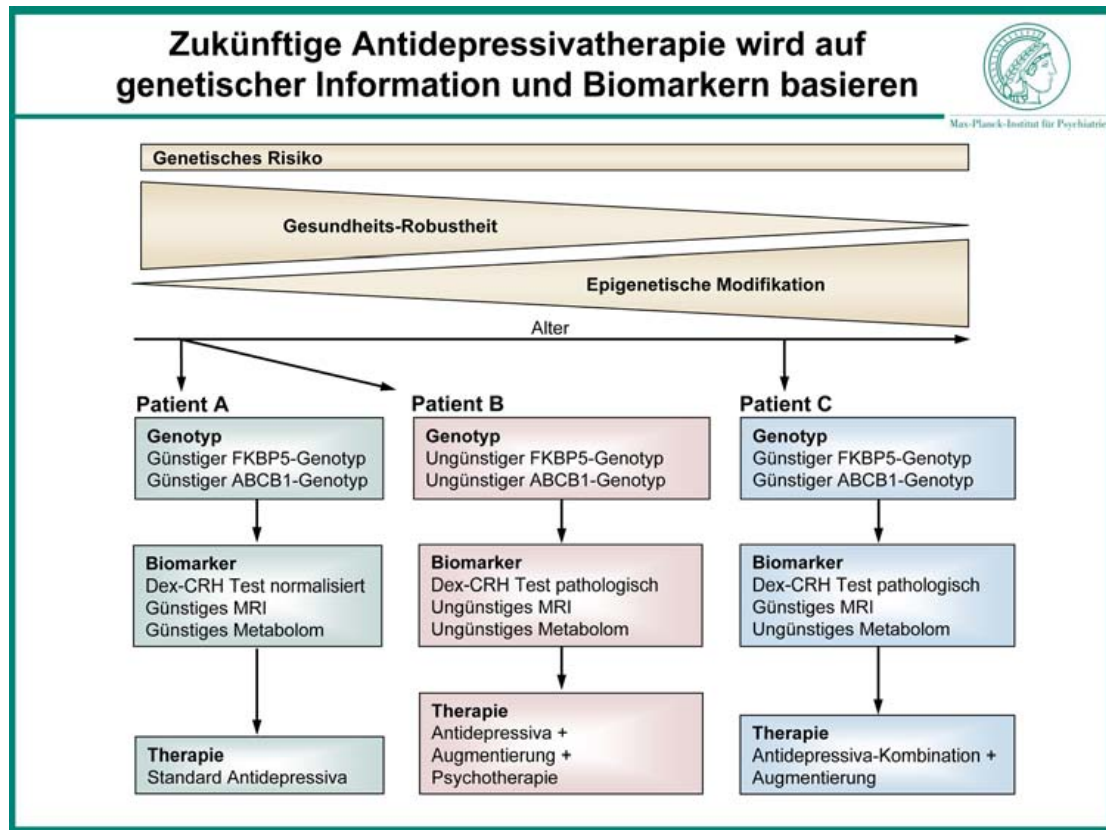
Wenn durch eine Mutation dieses „Wächtermolekül“ geschwächt wird, kann das Antidepressivum leichter in das Gehirn eindringen. Anhand großer Patientenstichproben, über die wir am Institut verfügen, konnten wir zeigen, dass diejenigen Patienten, die ein schwaches „Wächtermolekül“ hatten, auf das Antidepressivum besser reagierten. Die Erklärung ist plausibel: das Antidepressiva konnte leichter in das Gehirn eindringen.



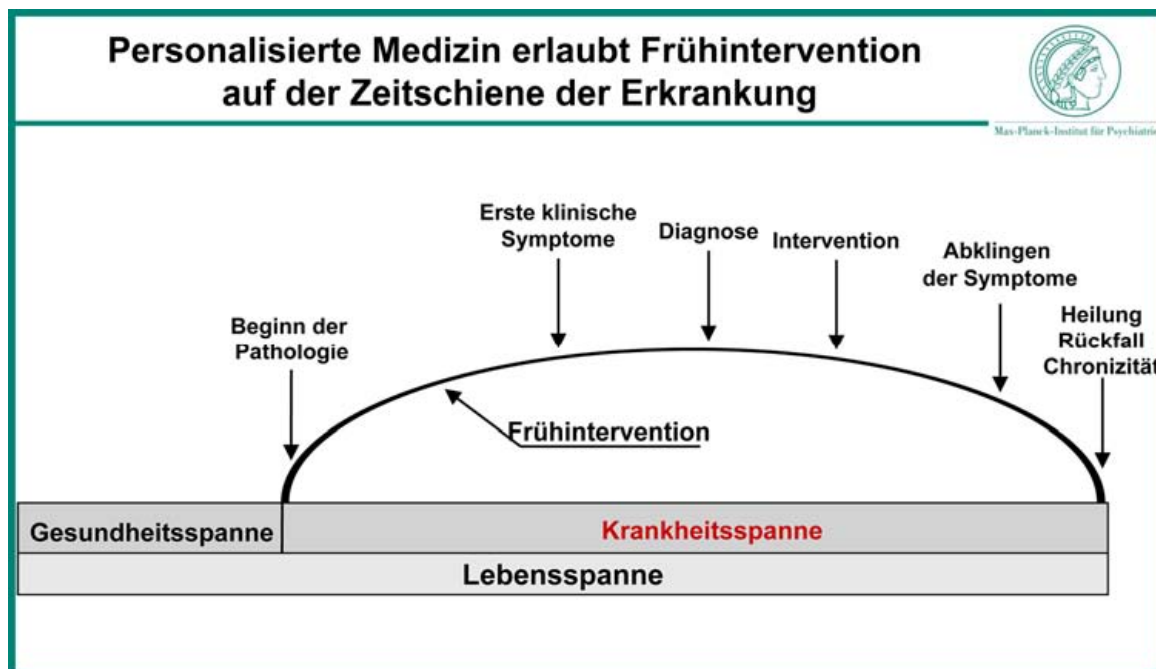
Wir verfügen mittlerweile über Datensätze von weit über 1.500 Patienten und bauen dies durch internationale Kooperationen im Rahmen des Munich Antidepressant Signature (MARS)-Projekts (www.MARS-depression.de) weiter aus.



Diese Datensätze umfassen neben Gentests das Spektrum von Genaktivitätsmessungen, der qualitativen und mengenmäßigen Bestimmung von Einweißmolekülen und der Stoffwechselprodukte. Aber auch klinische Daten werden in Charakterisierungen einfließen. Dazu zählen Hormonuntersuchungen, Hirnstromtätigkeit und Bildinformation. Auf dieser Basis werden Untergruppen gebildet, für die sowohl aus bereits vorhandenen Medikamenten, aber auch aus innovativen Pharmaentwicklung optimale Therapieoptionen gewählt werden.



In Zukunft wird der Arzt seine Therapieentscheidung von einem Datenspektrum abhängig machen, das aus Gentests, Biomarkern und natürlich auch klinischen Untersuchungsergebnissen besteht.



Das Potential der personalisierten Medizin ist kurzfristig in der zielgerichteten Behandlung Erkrankter zu sehen. In Zukunft wird die Medizin dank Gentests und Biomarkern in der Lage sein, den Beginn eines krankheitsverursachenden Prozesses zu erkennen, lange bevor es zur subjektiven Wahrnehmung von Symptomen kommt, wegen derer wir dann zum Arzt gehen. Der Wandel von der Reparaturmedizin zur Präventionsmedizin steht noch bevor. Der medizinische Fortschritt hat

uns ein längeres Leben beschert. Der Preis ist die verlängerte Krankheitsspanne, weil wir nicht parallel zum höheren Alter länger gesund bleiben. Durch die personalisierte Medizin eröffnet sich die Chance, die Gesundheitsspanne zu verlängern und sie der Lebensspanne anzunähern. Die Verlängerung der Lebenserwartung haben wir dem medizinischen Fortschritt zu verdanken. Nun müssen wir die Erkenntnisse der biomedizinischen Grundlagenforschung nutzen, um auch die Gesundheitsspanne zu verlängern.

Da zunehmendes Alter der Hauptrisikofaktor für Erkrankung ist und die Gesellschaft ohnehin älter wird, sollte die personalisierte Medizin hohe Priorität in der Gesundheitspolitik haben.

Die hier skizzierte Denkstil-Änderung war nur möglich, weil wir durch eine konsequente Verknüpfung von klinischer Forschung und Grundlagenforschung in das Epizentrum aller medizinischen Überlegungen nicht mehr die klinische Diagnose gestellt haben, sondern die Ergebnisse der Neurowissenschaften.