

Personalisierte Therapie der Depression – Eine Herausforderung für die Grundlagenforschung

Rede anlässlich der Verleihung des K.J. Zülch-Preises 2009

Sehr geehrte Familie Zülch, verehrte Festversammlung,

das Kuratorium hat mit seiner Entscheidung, mich heuer mit dem K.J. Zülch-Preis auszuzeichnen, eine Entscheidung getroffen, von der, so hoffe ich, ein Signal ausgehen wird, wirkt sie doch der aus meiner Sicht wenig glückhaften Trennung der beiden klinischen neurowissenschaftlichen Fächer, Psychiatrie und Neurologie, entgegen. Die Methoden der psychiatrischen und neurologischen Forschung haben sich in den vergangenen 20 Jahren rasant aufeinander zu bewegt. Heute sind die gemeinsamen Schnittmengen schon so groß, dass eine formale Trennung in zwei Fächer nicht mehr sinnvoll erscheint. Dass man im Sinne einer Arbeitsteilung bei der Behandlung Kranker die klinischen Neurowissenschaften in Krankheitsgruppen aufteilt, deren eine sich mehr mit Befinden und Verhalten befasst, die andere dagegen sich mehr den verschiedenen, vom Nervensystem gesteuerten Körperfunktionen widmet, ist aufgrund der Komplexität des Gesamtgebietes eine pragmatische Lösung. Die oft geübte Unterscheidung in „Psychisches“ gegenüber „Organischem“ ist allerdings auf der Grundlage der Ergebnisse heutiger Forschung ein Anachronismus, den wir nur als Spätausläufer des Leib-/Seele-Dualismus eines René Descartes verstehen müssen.

Nach allem, was ich von dem großen Neuropathologen Zülch gehört habe, glaube ich, er wäre mit Ihrer Wahl einverstanden. Damit auch das Kuratorium und vor allem Sie, verehrte Gäste dieser Festversammlung, auch der Meinung sind, dass eine gute und kluge Wahl getroffen wurde, wollte ich Ihnen einen mehrstündigen Vortrag halten, was sich aber verbietet, da mir nur 20 Minuten zugestanden wurden.

Ich will mich daher rasch meinem Hauptarbeitsgebiet, der Entstehung und Behandlung der Depression zuwenden, einer Krankheit, die, wie Sie wissen, eine der größten gesundheitsökonomischen Belastungen weltweit geworden ist. Die Depression ist nicht nur eine der Hauptursachen für krankheitsbedingte Beeinträchtigung im sozialen und beruflichen Leben, sie ist auch ein Risikofaktor für viele andere Erkrankungsformen, wie z.B. Herz-Kreislaufkrankungen, Krebs, oder Diabetes Mellitus. Vor allem aber ist sie für den Einzelnen eine unsäglich leidvolle Erkrankung, so schwer zu ertragen, dass allein in Deutschland, die Dunkelziffer miteingerechnet, pro Jahr etwa 20.000 Menschen ihrem Leben durch Suizid ein Ende setzen. Die Depression ist eine Erkrankung, die, seitdem die Menschheit soziokulturelle Dokumentation betreibt, nachweisbar vor niemanden halt macht. Sie trifft Künstler ebenso wie Politiker und Aristokraten oder Fußballspieler und Unternehmer.



Die typischen klinischen Symptome, wie traurige Stimmung, Antriebslosigkeit, Schlafstörung, Angst, Hoffnungslosigkeit und Suizidgedanken sind allerdings – und hieraus ergeben sich die vielen Missverständnisse in unserem Fach – keine objektivierbaren Kenngrößen. Jeder von uns schläft einmal schlecht, hat eine pessimistische Grundeinstellung oder einfach keinen Schwung bei den täglichen Aktivitäten.

Wir sind bei der Zuordnung eines Symptommusters zu einer klinischen Erkrankung ausschließlich auf verbal-zugängliche Information angewiesen und hierin besteht der fundamentale Unterschied zu anderen klinischen Fächern. Diese Unschärfe erklärt die Angreifbarkeit der Psychiatrie, die sich von Distanzierung auf philosophischer Grundlage über die Alternativmedizin oder Homöopathie bis hin zur puren Polemik erstreckt. Ich habe mich, nachdem mich mein Weg aus der Quantenchemie über die Biochemie hin zur Psychiatrie geführt hat, immer wieder gefragt, wie kann ich die auf reinen Konventionen aufgebauten psychiatrischen Diagnosen durch Hinzuziehung objektivierbarer Laboruntersuchungsergebnisse neu ordnen? Ganz im Sinne des großen holländischen Physikers Kamerlingh Onnes aus Leiden, dessen Leitmotiv lautete: „Door meten tot weten“, durch Messen erzeugt man Wissen. Mir kam vor mehr als 25 Jahren dabei zugute, dass es erste Untersuchungen gab, die bei Patienten mit Depression eine Erhöhung der Stresshormone nachwiesen und gleichzeitig der Schweizer Psychiater Manfred Bleuler in seinen Untersuchungen zeigte, dass Patienten mit Tumoren, die extrem große Mengen an Stresshormonen freisetzen, bei den betroffenen Patienten zu einer Vielzahl psychischer Symptome führen. Mit meinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern begann ich daher, zuerst in München, dann in Mainz, später in Freiburg und schließlich wieder in München, verschiedenartige Hormontests, vor allem solche, die auf die Stresshormonregulation gerichtet waren, bei Patienten mit Depression zu entwickeln. Wir gingen auch der Frage nach, ob sich die von einer sehr großen Zahl depressiver Patienten berichteten Schlafstörungen ebenfalls objektivieren ließen. Wir begannen bei diesen Patienten, während des Schlafs die Hirnstromtätigkeit, das sogenannte Schlaf-

Enzephalogramm zu registrieren. Schließlich kombinierten wir die Verfahren und bestimmten während des Schlafs die Hormonaktivität. Im Laufe der folgenden Jahre sind immer mehr Laboruntersuchungen hinzugekommen, vor allem die bildgebenden Verfahren, mit Hilfe derer wir nicht nur Veränderungen in der Feinstruktur des Gehirns messen können, sondern auch unter Ruhebedingungen oder beim Lösen von Aufgaben nachweisen können, in welchen Hirnarealen sich Nervenzell-Aktivitäts-Änderungen ereignen. Gerade das Messen von Hirnaktivitäts-Veränderungen, während wir denken, übt nicht nur in der wissenschaftlichen Welt große Faszination aus, vor allem, weil sie den Leib-/Seele-Dualismus zurückweist.

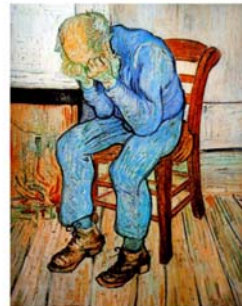
Charakteristika der Depression



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

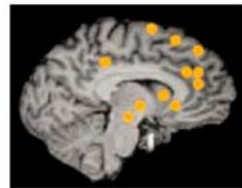
Klinische Symptome

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



Laboruntersuchungen

- Hormonuntersuchung
- Schlaflabor
- Bildgebende Verfahren, „Kernspin“
- Proteinbiomarker
- Genaktivitätsmessungen
- Genvarianten



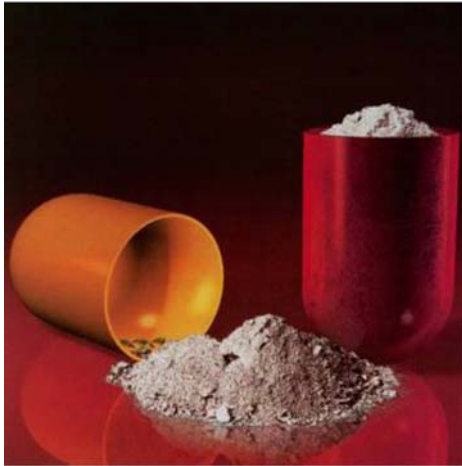
Holsboer, 2009

Während wir uns durch Laboruntersuchungen an die Entstehungsmechanismen der Depression herangetastet haben, ist eines allerdings bis heute erstaunlich geblieben: Wir verfügen seit der Beobachtung scharfsinniger Schweizer Psychiater, wonach eine bestimmte chemische Substanzklasse antidepressive Wirkung besitzt, relativ gute Medikamente zur Behandlung der Depression. Bei schwerer Depression gibt es keine Alternative; dies, obwohl es nicht leicht fällt, zu akzeptieren, ein komplexes Leiden mit einer chemischen Substanz heilen zu können. Vergleichen wir die Depressionstherapie mit Antidepressiva mit den Erfolgen der Bluthochdruckbehandlung mit Antihypertensiva, dann nehmen sich die Erfolgszahlen der Antidepressiva gar nicht schlecht aus. Auf keinen Fall aber dürfen wir mit den heute zur Verfügung stehenden Antidepressiva zufrieden sein. Es dauert zu lange, bis sie wirken, der Patient muss oft 6-12 Wochen, ja manchmal sogar ein halbes Jahr warten, bis die Wirkung einsetzt. Die Medikamente wirken bei zu wenigen Patienten und sie haben immer noch zu viele Nebenwirkungen, auch wenn gerade in diesem Bereich durch die Forschung in der pharmazeutischen Industrie Fortschritte erreicht worden sind.

Antidepressiva sind das Mittel der Wahl zur Depressionsbehandlung

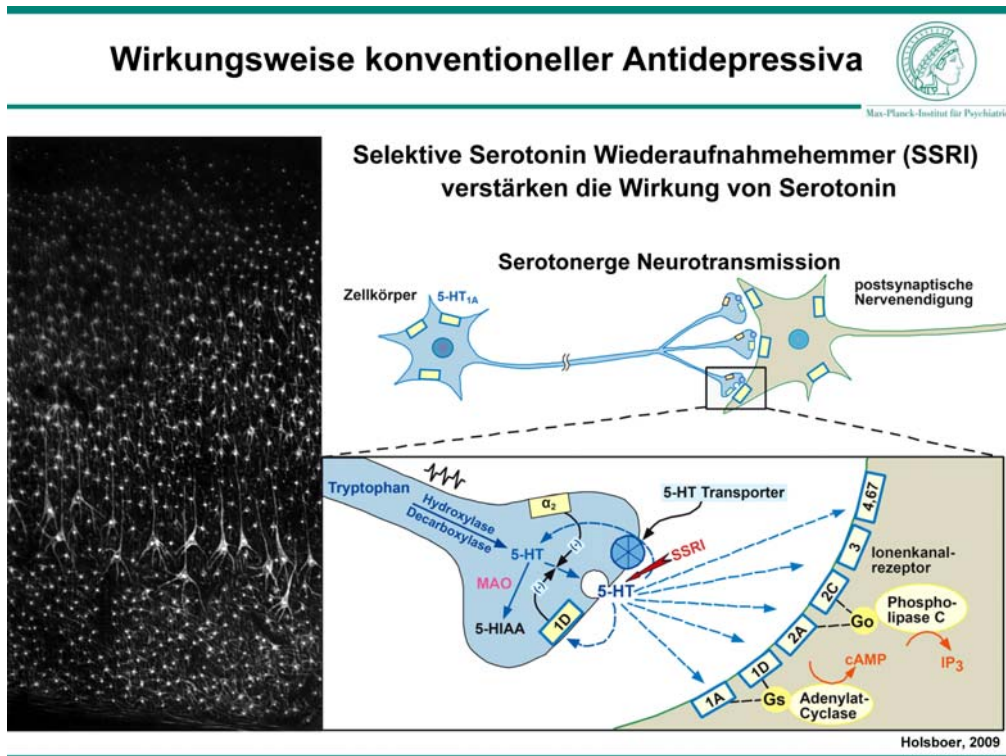


Max-Planck-Institut für Psychiatrie



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

Wir müssen dennoch eingestehen, dass wirklich große Innovationen in der Antidepressiva-Entwicklung bislang ausgeblieben sind, sie wirken auch heute noch nach dem in den 1950er Jahren in der Schweiz entdeckten Wirkprinzip. Ich will Ihnen dies am Beispiel des Botenstoffs Serotonin beschreiben: Wir besitzen in unserem Gehirn weit mehr als 100 Milliarden Nervenzellen, die auf höchst komplexe Weise miteinander verknüpft sind. Die Ausbreitung von Nervenzellaktivität von einer Zelle zur anderen geschieht, indem ein Botenstoff, z.B. das Serotonin, freigesetzt wird, an der benachbarten Nervenzelle bindet, in dieser eine Signalkette aktiviert und hierdurch wieder den Botenstoff Serotonin an die nächste benachbarte Nervenzelle weitergibt. Diese Nervenzellkreisläufe bestehen aus Tausenden von Milliarden kleiner Verknüpfungspunkte, zwischen denen der Botenstoff Serotonin diese Weiterleitungsfunktion ausübt. Es finden sich einige Hinweise dafür, dass bei Patienten mit Depression die Aktivitätsweiterleitung mithilfe des Botenstoffs Serotonin zu gering ausgeprägt ist. Antidepressiva, die auf diesen Serotonin-Mechanismus gerichtet sind, können die Aktivität in diesen Nervenzellkreisläufen verstärken. Es gibt neben dem Serotonin natürlich noch viele andere Botenstoffe, so dass ein unvorstellbar kompliziertes Netzwerk aus Nervenzellverbänden entsteht, die durch unterschiedliche Botenstoffe in ganz unterschiedlicher Weise aktiviert oder deaktiviert werden können. Nach diesem die Aktivierung verstärkendem Prinzip durch Botenstoffe vom Typ des Serotonins funktionieren bis zum heutigen Tag sämtliche Antidepressiva, die wir in der Klinik anwenden können.



Man mag sich nun fragen, wenn diese Antidepressiva doch unspezifisch sind, zu lange brauchen, bis sie wirken, bei zu wenigen Patienten wirken und zu viele Nebenwirkungen haben, warum gibt es bis heute keine grundlegenden Verbesserungen gegenüber den Medikamenten, die in den 1950er Jahren entdeckt wurden? Diese Frage ist besonders drängend, wenn man bedenkt, wie viele Milliarden Euro jedes Jahr weltweit in die neurowissenschaftliche Forschung gesteckt werden.

Hemmnisse für Innovation in der Antidepressivaforschung



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

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

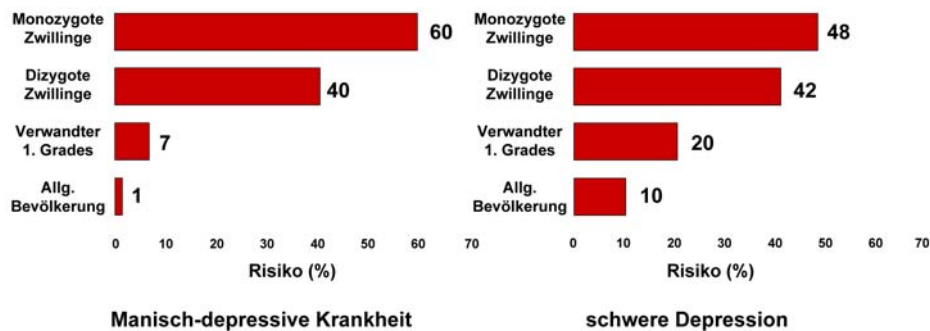
Das Hemmnis für Innovation in der Antidepressiva-Forschung ist tatsächlich der wirtschaftliche Erfolg dieser Medikamente; immerhin betrug im Jahr 2005 der Gesamtumsatz von Antidepressiva etwa 20 Milliarden Euro. Da wird sich die pharmazeutische Industrie natürlich sehr genau überlegen, ob sie das Risiko eingeht, sich von dem „Blockbuster-Modell“ zu lösen. Dies vor allem auch deswegen, weil es eine der Pharmaindustrie gewogene epidemiologische Forschung versteht, die Zahlen der Erkrankten und potentiell mit Psychopharmaka zu behandelnden Patienten in Größenordnungen zu transportieren, die mir nicht immer nachvollziehbar sind. Die größte Schwierigkeit aber ist, dass wir – und hierunter leidet die Epidemiologie bis heute – nicht in der Lage sind, eine Diagnose mit entsprechenden Laboruntersuchungen zu untermauern.

Als mich die Max-Planck-Gesellschaft vor 20 Jahren zum Wissenschaftlichen Mitglied und Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie berief, fragte ich mich, wie kann denn die Expertise der neurobiologischen Grundlagenforschung, die in allen Bereichen zur Weltspitze zählt, dazu beitragen, diese dringenden Fragen, denen sich die klinische Forschung stellen muss, zu lösen? Ich habe Ihnen versichert, dass Antidepressiva, wenn auch nicht unter allen Gesichtspunkten befriedigend, aber doch wissenschaftlich abgesichert, wirksame Medikamente sind. Wenn man genau wüsste, wie sie ihre klinische Wirkung entfalten, dann wäre dies ein geeigneter Ansatzpunkt für die Grundlagenforschung zur Entdeckung neuer geeigneter Zielstrukturen für Medikamente.

Ein anderes „hartes“ Forschungsergebnis kommt aus der Humangenetik. So wenig fassbar die Diagnose einer Depression auch sein mag, eines können wir heute mit Gewissheit sagen: Das Risiko, an einer Depression zu erkranken, besitzt eine hohe erbliche Komponente.

Dies mögen folgende Zusammenhänge verständlich machen: Das Risiko für eine schwere Depression beträgt in der Allgemeinbevölkerung, konservativ berechnet, 10%. Wenn Sie ein eineiiger Zwilling sind und ein Zwillingsgeschwister haben, das an einer schweren Depression erkrankt ist, dann erhöht sich Ihr persönliches Risiko auf fast 50%. Da es sich aber „nur“ um 50% handelt, wird verdeutlicht, dass wir es hier nicht mit einer reinen Erberkrankung zu tun haben, sondern dass es auch äußerer Umstände bedarf, die das genetisch bedingte Erkrankungsrisiko zur Entfaltung bringen können. Hier hat sich in jahrzehntelanger Forschungsarbeit recht eindeutig zeigen lassen, dass diejenigen Menschen, die ein erhöhtes Risiko besitzen und unter chronischer Stressbelastung stehen, mit größerer Wahrscheinlichkeit an einer Depression erkranken werden, als Menschen, die dieses genetische Risiko nicht in sich tragen. Es gibt natürlich auch Genvarianten, die uns besonders widerstandsfähig gegenüber andauernden Stresssituationen machen.

Das Risiko für unipolare, schwere Depression und für manisch-depressive Krankheit hängt vom Verwandtschaftsgrad ab

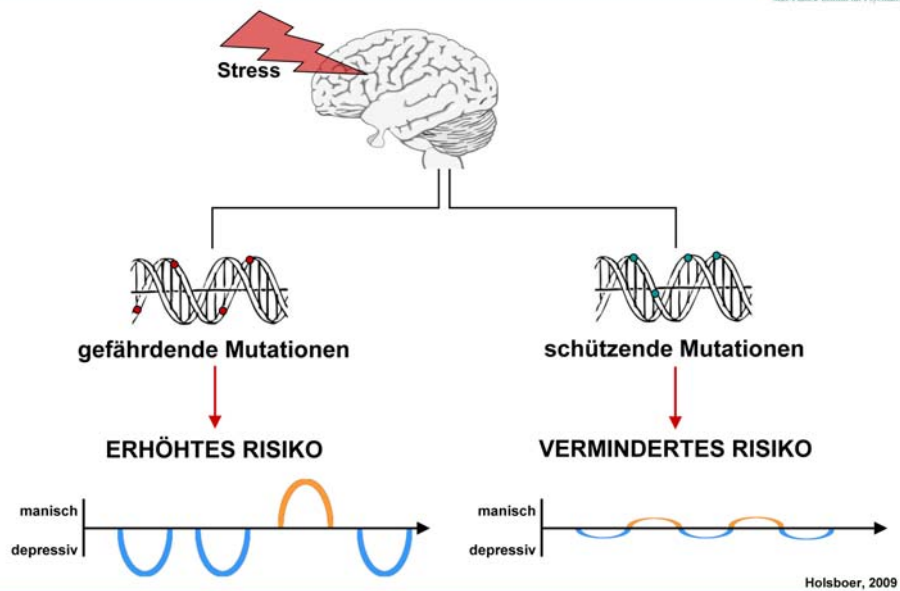


➔ **Das Erkrankungsrisiko ist genetisch bedingt**

NIMH, 1998; Maier et al. (2000)

Wir haben uns, nachdem dieser Zusammenhang aufgeklärt war, gefragt, zu welchen stofflichen Veränderungen es denn im Gehirn bei einem Menschen kommt, der ein Erkrankungsrisiko in sich trägt und aufgrund äußerer Lebensumstände, z.B. chronischem Stress an einer Depression erkrankt.

Stress induziert Depression nur wenn Disposition besteht

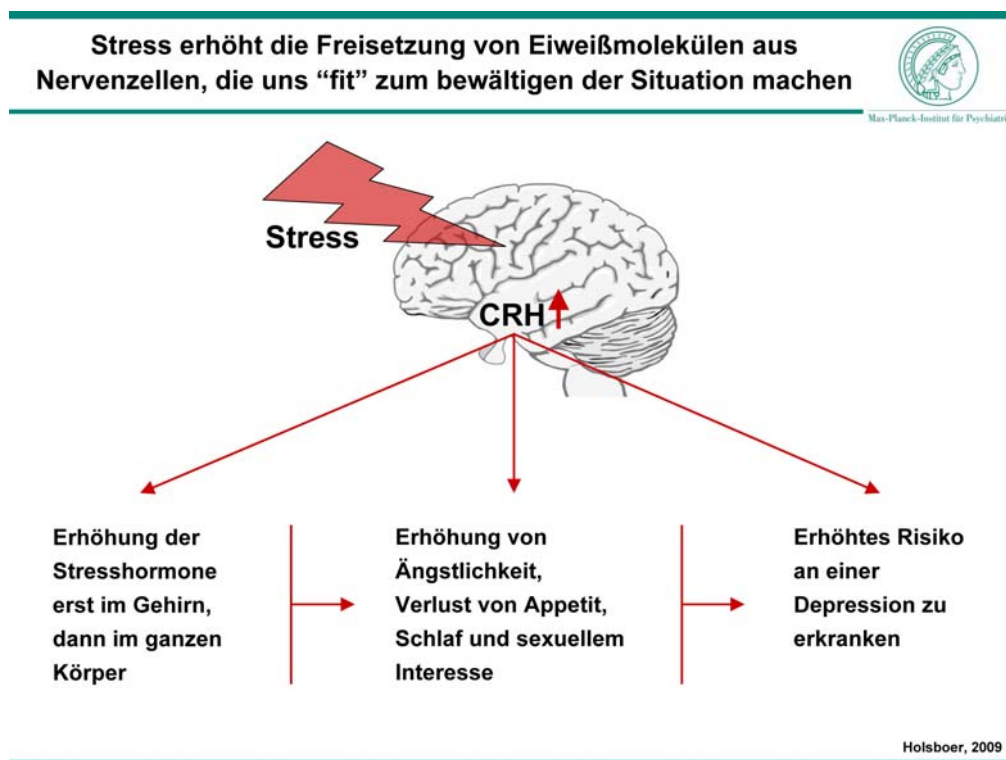


Holsboer, 2009

Hier kam uns entgegen, dass Anfang der 1980er Jahre am Salk-Institut in San Diego ein Eiweißmolekül aus Nervenzellen isoliert und charakterisiert wurde, das im Falle einer Stressbelastung dazu führt, dass die Konzentration der Stresshormone in unseren Blutgefäßen zunimmt. Dieses Eiweißmolekül, das wir CRH (Corticotrophin Releasing Hormone) abkürzen, ist aber, wie wir später herausfinden konnten, nicht nur für die stressinduzierte Regulation der Hormone zuständig, sondern kann,

hiervon unabhängig, eine ganze Reihe depressionstypischer Verhaltensänderungen im Tierexperiment auslösen.

Hierzu zählen erhöhte Ängstlichkeit, erhöhte Pulsrate, Appetitverlust, Schlaflosigkeit und sexuelles Desinteresse. Dies sind alles Veränderungen im Befinden und Verhalten, die kurzfristig durchaus nützlich sind, um einer Stressreaktion gegenüber mit voller Aufmerksamkeit gewappnet zu sein. Wenn allerdings diese Stressreaktion über längere Zeit fortbesteht und das CRH in einigen für die Depression relevanten Hirnarealen fortdauernd erhöht bleibt, dann wird der Patient an einer Depression erkranken.

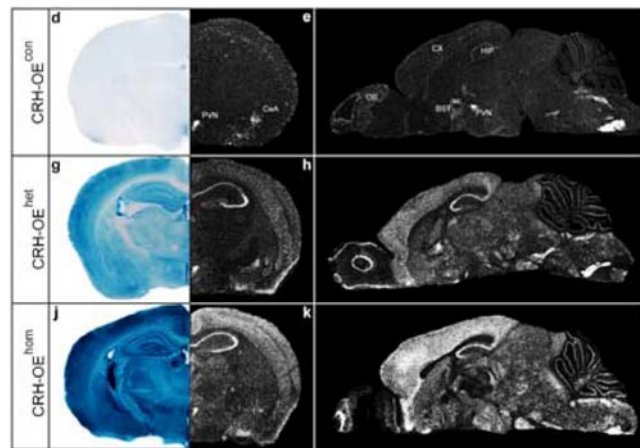


Wie können wir diese Beobachtungen, bei denen wir sowohl klinische Forschungsarbeiten, aber auch tierexperimentelle Untersuchungen durchführen, mit Hilfe der Max-Planck-Kompetenzen besser verstehen? Zunächst haben wir ein Tiermodell generiert, bei dem unter Stressbedingungen in Nervenzellen vermehrt CRH produziert wird und konnten bei diesen Tieren Verhaltensänderungen registrieren, die sich objektiv quantifizieren ließen und die zugleich auch bei Menschen unter klinischen Bedingungen quantifizierbar sind. Hierzu haben wir ein überzähliges, für das Eiweißmolekül CRH kodierendes Gen in das Mausgenom eingeschleust und zwar in einer Art und Weise, die es ermöglicht, die Überaktivität dieses Gens auf bestimmte Hirnareale im Mäusegehirn bzw. auf bestimmte Zelltypen im Mäusegehirn zu beschränken.

Entwicklung einer transgenen Maus, die nur im Gehirn erhöht CRH freisetzt



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Konditionale Überexpression von CRH in einzelnen Hirnarealen gestattet die Erforschung der Wirkung von CRH auf Befinden und Verhalten.

Lu et al., Molecular Psych. (2008)

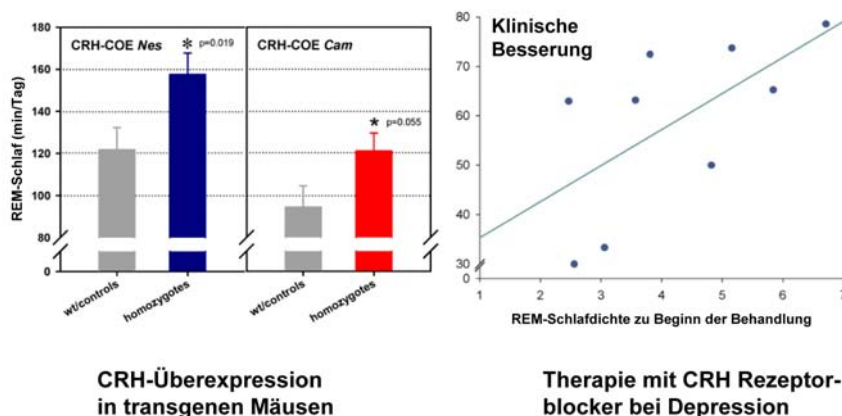
In unserem Bemühen objektive Labormarker zur Charakterisierung depressiver Patienten zu finden, haben wir die Hirnstromaktivität im Schlaf mithilfe des Schlafenzephalogramms – kurz Schlaf-EEG - analysiert und konnten charakteristische Veränderungen finden. Wir versuchten, bei den CRH überproduzierenden transgenen Mäusen ebenfalls die Hirnstromtätigkeit zu messen. Es bedurfte raffinierter Techniken, bis uns dies gelang, das Ergebnis war aber sehr interessant. Wir fanden, dass diese CRH-überproduzierenden Mäuse ähnliche Veränderungen der Schlafstruktur aufweisen wie viele an Depression erkrankte Menschen. Diese im Schlaf-EEG zu beobachteten Veränderungen sind vor allem durch die Dominanz eines besonderen Schlafstadiums charakterisiert. In diesem Schlafstadium ist die Hirnstromaktivität relativ gering, wir machen dabei aber unwillkürlich rasche Augenbewegungen (englisch: Rapid Eye Movements (REM)), daher nennen wir dieses Schlafstadium REM-Schlaf. Während dieses Stadiums träumen wir auch. Wir haben diesen Mäusen ein Versuchspräparat gegeben, das in der Lage ist, die Wirkung des CRH an seinem Rezeptor zu blockieren. Tatsächlich bewirkte dieser CRH-Blocker einige Verhaltensauffälligkeiten bei den CRH überproduzierenden transgenen Mäusen, vor allem aber wird der REM-Schlaf auf das normale Maß unterdrückt.

Warum dies für die Erfindung eines neuen, auf CRH basierenden Wirkprinzips so wichtig ist, trifft ein Kernproblem der personalisierten Medizin: Für einen Patienten, dessen Depression durch kontinuierliche CRH-Überproduktion im Gehirn entstanden ist, wäre die Anwendung eines CRH-Blockers die optimale Therapie. Nur, wie erkenne ich diesen Patienten? Weder bildgebende Verfahren, noch klinisch-chemische Untersuchungen im Blut helfen hier weiter. So lange man nicht objektiv feststellen kann, bei welchem Patienten ein spezifischer Mechanismus zur Krankheit geführt hat, ist der Einsatz eines auf einen spezifischen Mechanismus gerichteten Medikaments fragwürdig. Im direkten Vergleich würde ein unspezifisches Antidepressivum, trotz der vielen Nachteile, statistisch besser abschneiden als ein spezifisch wirkender CRH-Blocker.

CRH-induzierter REM-Schlaf (“Traumschlaf”) korreliert mit klinischer Besserung



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Kimura, Ising et al. (2009)

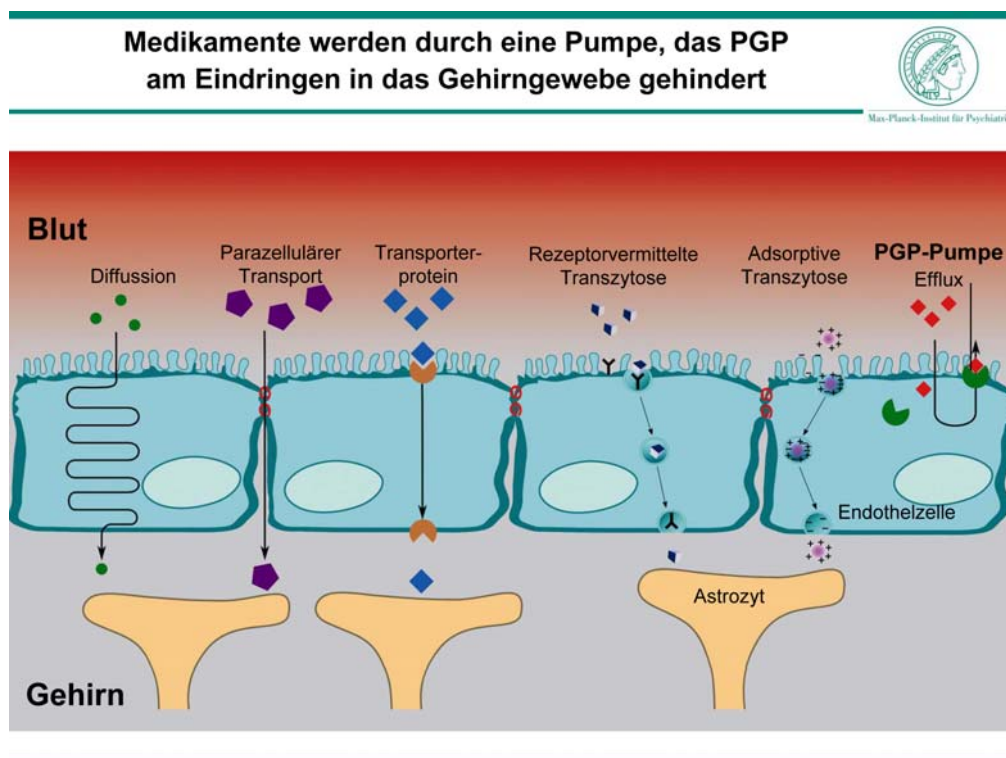
Die beschriebenen Schlaf-EEG-Untersuchungen bei den CRH-überproduzierenden Mäusen weisen uns den Weg, wie man Biomarker entdecken kann, die uns helfen, das richtige Medikament dem richtigen Patienten zu geben. Wenn nämlich CRH-Erhöhung im Gehirn von Mäusen zur Vermehrung von REM-Schlaf führt und dies durch einen CRH-Blocker unterdrückbar ist und ferner auch viele Depressive REM-Schlaf-Vermehrung haben, dann könnte der REM-Schlaf vielleicht ein Biomarker für erhöhtes CRH beim Menschen sein.

Wir haben daher unseren Patienten in einer explorativen Studie CRH-Rezeptorblocker als Therapie gegeben und beobachtet, dass diejenigen Patienten, die am besten auf den CRH-Blocker ansprachen, auch diejenigen waren, die die höchste REM-Schlaf-Dichte zu Beginn der Behandlung hatten. Wir haben also, unterstützt durch elektrophysiologische Untersuchungen an einer transgenen Maus, die Hypothese ableiten können, dass man aus dem Schlaf-EEG-Profil auf das Ausmaß der CRH-Produktion schließen kann. In einer ersten sogenannten „Proof-of-Concept“-Studie konnten wir zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf CRH-Rezeptor-Antagonisten und dem REM-Schlaf des an Depression erkrankten Menschen besteht. Dies waren unsere ersten Schritte in Richtung Loslösung von einer klinischen Mentalität, die zunächst versucht, Patienten aufgrund verbal zugänglicher Information in möglichst weit gefassten diagnostischen Kategorien zu versammeln und diesen Patienten dann im Sinne einer „One-Size-Fits-All“-Strategie ein Blockbuster-Medikament zu geben.

Wie gesagt, wir sind unser Leben lang stolz auf unser „Ganz-Besonders-Sein“, auf unsere Individualität und es ist schwer verständlich, warum wir uns, wenn wir krank werden, dieser Individualität entledigen sollten. Krankheit ist keine kollektive Normabweichung: Wir sollten uns vielmehr bemühen, unsere Autonomie als Kranke aufrecht zu erhalten und auf eine „maßgeschneiderte“ personalisierte Medizin dringen.

Ich will Ihnen an einem weiteren Beispiel zeigen, was die personalisierte Medizin heute bereits zu leisten vermag: Wenn Sie ein Antidepressivum einnehmen, dann hat es eine schwierige Reise vor sich. Zuerst muss es ihm gelingen, den Säureangriff des Magens zu überstehen, sodann ist es im Darm vielen Mikroben ausgesetzt, die die Passage durch die Darmwand in die Blutbahn verhindern können. Die Hauptgefahr aber liegt in der Leber, dort ist die wichtigste Stelle für den Abbau von Medikamenten. Die Kapazität der Leber, Medikamente abzubauen, unterliegt ebenfalls genetischer Kontrolle und variiert von Mensch zu Mensch erheblich.

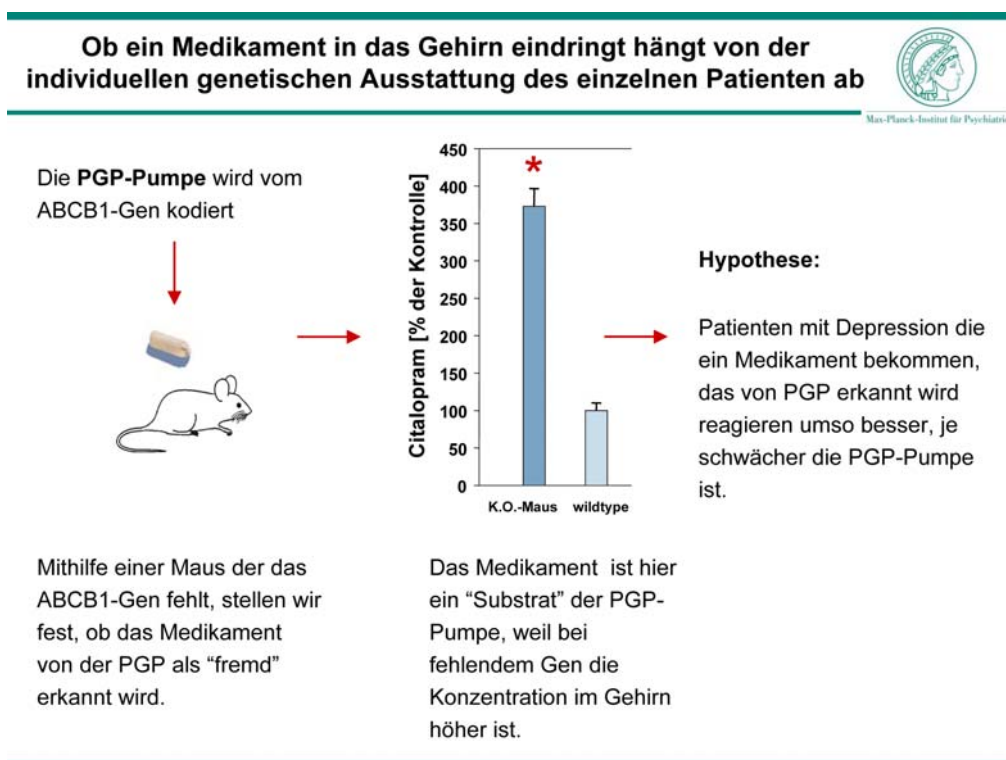
Für Psychopharmaka gibt es aber noch eine weitere Hürde, die besonders kritisch ist: die Passage der Bluthirnschranke. Dies ist ein Zellverband rund um die vielen kleinen Blutgefäße, die unser Hirn versorgen. Durch diesen Zellverband wird unser wertvollstes und kompliziertestes Organ davor geschützt, dass körperfremde Substanzen eindringen können. Zu diesen körperfremden Substanzen gehören natürlich auch Medikamente und die Bluthirnschranke vermag nicht zu entscheiden, ob die körperfremde Substanz für das Gehirn schädlich ist oder ihm Gutes tut. In dieser Bluthirn-Schranke befinden sich viele kleine Eiweißmoleküle, deren ganzer Zweck darin besteht, diese körperfremden Substanzen, sobald sie versuchen, in die Hirnsubstanz einzudringen, wieder zurück in die Blutgefäße zu pumpen. Diese Pumpen, abgekürzt PGP, haben eine Art Wächterfunktion und werden, wie alle Eiweißmoleküle, von Genen unserer Erbsubstanz kodiert.



Nun sind nicht alle Gene bei jedem Menschen genau gleich aufgebaut. Es existieren Millionen Varianten, die oft völlig unbedeutend, manchmal aber einen wesentlichen Einfluss auf die Funktion des Eiweißmoleküls haben. Das trifft auch auf die PGP-Pumpen in unserer Bluthirnschranke zu. Wenn eine solche Pumpe ein Medikament, in unserem Fall ein Antidepressivum, erkennt – der Biochemiker sagt, wenn das Medikament ein Substrat für diese Pumpe ist – dann hängt es von der Effizienz dieser Pumpe ab, ob das Medikament in das Gehirn eindringen kann oder nicht. Liegen bei einem Menschen in diesem „Pumpen-Gen“ Veränderungen vor, die zur

Schwächung der Pumpenfunktion führen, dann wird das Medikament leichter in das Gehirn eindringen können. In diesem Fall gelingt es der Pumpe nicht, alle Medikamentenmoleküle am Eintritt in das Gehirn zu hindern.

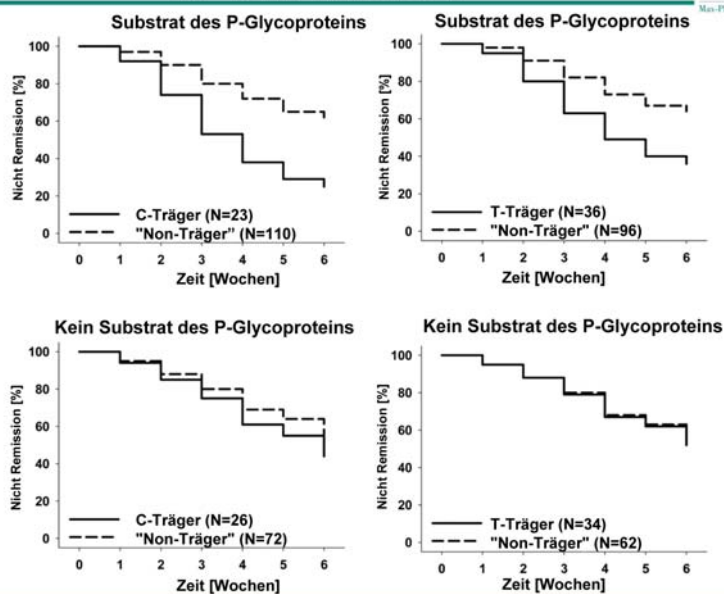
Bei der Aufklärung dieser Zusammenhänge sind uns wieder die transgenen Mäuse eine große Hilfe gewesen: Wir wählten eine Maus, bei der eines der Gene, die für eine der „Bluthirnschranken-Pumpen“ kodiert, ausgeschaltet war – Genetiker nennen das knockout (ko)-Maus. Wird die Pumpe, die das hier verwendete Antidepressivum, Cipramil[®], erkennen würde, durch einen Gentrück ausgeschaltet, dann kann das Medikament leicht in die Hirnsubstanz eindringen. Ist das Gen vorhanden, dann ist die Pumpe intakt und die gleiche Menge Antidepressivum führt zu einer wesentlich geringeren Konzentration im Gehirn.



Nachdem wir diese Zusammenhänge verstanden hatten, stellten wir die Hypothese auf, dass bei Patienten, die ein Medikament erhalten, das von dieser Pumpe erkannt wird, dieses Medikament dann klinisch besser wirkt, wenn aufgrund von Genvarianten die Pumpenfunktion geschwächt ist.

Seit vielen Jahren bauen wir am Max-Planck-Institut für Psychiatrie eine Datenbank auf, bei der wir die Verläufe von Antidepressiva-Therapien bei Patienten mit Depression dokumentieren und gleichzeitig eine Vielzahl verschiedener Biomarker und genetische Untersuchungen durchführen. Das Projekt, an dem auch Partnerkliniken in Bayern und der Schweiz beteiligt sind, heißt Munich Antidepressant Response Signature (MARS)-Projekt (www.MARS-depression.de).

Der ABCB1-Genotyp des einzelnen Patienten sagt voraus, ob er gut auf ein Medikament ansprechen wird, das von der PGP-Pumpe als "fremd" erkannt wird



Wir haben tatsächlich feststellen können, dass diejenigen Patienten, die ein Substrat für die PGP-Pumpe eines Medikaments erhalten, dann besser ansprechen, wenn sie aufgrund von Genvarianten eine weniger effiziente Pumpe in ihrer Bluthirnschranke aufweisen. Bei denjenigen Patienten, die ein Medikament erhielten, das kein Substrat für die Pumpe war, konnte kein Unterschied in der klinischen Wirkung gefunden werden. Es ist dies der erste Schritt in Richtung personalisierter Therapie der Depression gewesen und bereits heute ist die Anwendung dieses Gentests in der Klinik des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie ein wichtiger Schritt bei der Auswahl des richtigen Medikaments für den richtigen Patienten zum gegebenen Zeitpunkt. Die unterschiedliche Wirkung in Abhängigkeit vom Genotyp beweist auch, wie unsinnig die Behauptung Psychiatrie-feindlicher Zirkel ist, Antidepressiva seien klinisch unwirksame und wegen ihrer Nebenwirkungen gefährliche Medikamente. Wären diese Medikamente unwirksam, dann würde man die klinische Wirkung in Abhängigkeit vom Genotyp der Bluthirnschranken-Pumpe nicht beobachten.

Das Gesagte darf allerdings nicht zu der Annahme verleiten, man könnte die personalisierte Medizin auf die Analyse von genetischen Varianten, den sogenannten Genotyp reduzieren. Ein Beispiel hierfür ist jedem Kliniker geläufig: Ein Patient, bei dem in einer früheren Krankheitsphase ein Medikament gute klinische Wirkung zeigte, wird bei einer erneuten depressiven Episode unter Umständen auf das gleiche Medikament weniger gut ansprechen. An der Veränderung seiner Genetik wird dies sicherlich nicht liegen. Auch im Extremfall, den an Depression erkrankten eineiigen Zwillingen, sehen wir, dass sie oft nicht auf das gleiche Medikament ansprechen, obwohl sie das gleiche Genom besitzen. Was wir auch berücksichtigen müssen, ist, dass nur etwa die Hälfte des Risikos aus der Genetik erklärt werden kann. Die andere Hälfte ergibt sich aus der Gen-Umwelt-Interaktion, zum Beispiel durch frühkindliche Traumata, aber auch durch schwere traumatische Erlebnisse im Erwachsenenalter, die zu bleibenden Veränderungen führen. Diese Prägungen haben ebenfalls etwas mit unserer Erbsubstanz zu tun. Wenn ein Signal von außen auf die Zellen unseres Gehirns einwirkt, etwa auf dem Wege unserer Sinnesorgane, dann führt dies zur Aktivierung von Regelkreisen in unserem Gehirn.

Schwere 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.

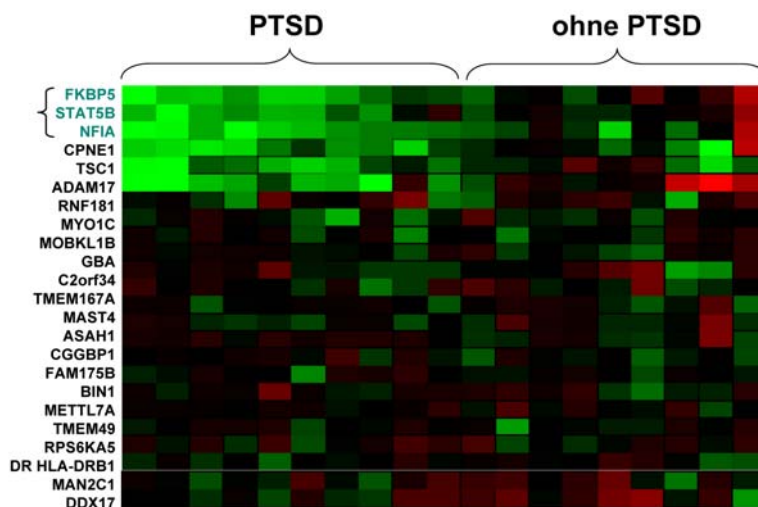
Diese Aktivierung ist, wie wir alle wissen, von früheren Erfahrungen abhängig. Es ist uns kürzlich gelungen, zu zeigen, wie ein frühkindliches Trauma, nämlich die Trennung einer neugeborenen Maus von der Mutter, zu lebenslangen Veränderungen sowohl der Stresshormonaktivierung bei Stress als auch des Verhaltens unter angsteinflößenden Bedingungen zu verstehen ist. Wir konnten zeigen, dass das frühkindliche Trauma chemische Modifikationen auf unserer Erbsubstanz auslöst, die zu einer lebenslangen Veränderung der Aktivierbarkeit stressinduzierter Gene führen kann. Wir können also heute das, was dem griechischen Philosophen Heraklit zugeschrieben wird: „Pantha rhei“ – „Alles ist im Fluss“ – auf molekularbiologischem Wege bis auf die Modifikationen unserer Erbsubstanz verfolgen und biochemisch erklären, wie es zur lebenslangen Erhöhung der Stresshormone und Ängstlichkeit kommen konnte.

Nun hoffe ich, in der Zukunft durch gezielte pharmakologische Intervention nach einem Trauma der Entstehung einer traumabedingten Erkrankung entgegenwirken zu können. Im Tierexperiment ist uns das schon gelungen. Auch bei Menschen ist dies nicht utopisch, wie folgendes Beispiel zeigt: Wir haben in Kooperation mit der Mount Sinai School of Medicine in New York Menschen, die unmittelbar von der Terrorattacke auf das World Trade Center am 11. September 2001 betroffen waren, untersucht und entdeckt, dass diejenigen, die fünf Jahre nach dem Erlebnis an einer posttraumatischen Stresserkrankung litten, sich hinsichtlich der Aktivierungsmuster vieler Gene deutlich von denjenigen unterschieden, die ebenfalls Zeuge der Terrorattacke waren, aber gesund geblieben waren. Am deutlichsten waren diese Änderungen der Genaktivierungsmuster im Bereich der Gene, die mit der Anpassung an Stresssituationen verbunden waren.

Durch Messung der Genaktivität in einzelnen Zellen erhalten wir einen "molekularen Schnappschuss" wie sich durch ein Umweltereignis die Reaktionsweise des Genoms ändert



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Diejenigen Menschen, die nach dem Erleben der Terrorattacke auf das World Trade Center eine Posttraumatische Stresserkrankung (PTSD) bekamen unterscheiden sich in der Aktivität einiger Gene

Yehuda et al. (2009)

Diese Entdeckung hat weitreichende Konsequenzen für die personalisierte Medizin. Sie beweist, dass die Aktivierbarkeit von Genen unser Leben lang veränderbar ist. Dies hat natürlich auch Folgen für die zur Depression führenden Entstehungsmechanismen, die von einer Krankheitsepisode zur nächsten ebenfalls variieren können. Für die klinische Forschung bedeutet dies, neben genetischen Determinanten auch Biomarker entwickeln zu müssen, um von unseren Patienten die jeweils gültige biochemische Signatur oder „Formel“ zu erhalten, die entscheidet, welches Medikament wir dem Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt geben sollen. Diese Biomarker sind aber auch deshalb wichtig, weil sie uns in Kombination mit genetischen Ergebnissen erlauben, Krankheiten auf ihrer zeitlichen Entwicklungslinie zu entdecken, bevor Symptome auftreten. Wenn uns dies gelänge, könnten wir in den Entstehungsprozess therapeutisch eingreifen, bevor die Krankheitssymptome auftreten. Dies wäre die ideale Prävention und könnte uns helfen, die Zeit, die wir bei guter Gesundheit verbringen, an die immer länger werdende Lebensspanne anzunähern.

Wir leben in einer großartigen Zeit, zumindest, was die Möglichkeiten der Wissenschaft betrifft und hier ist die medizinische Forschung keine Ausnahme. Wir sind heute dank der Erfolge der Biologie, Biochemie und den sie unterstützenden Technologien in der Lage, so komplexe Zusammenhänge wie das Wechselspiel lebensgeschichtlicher Ereignisse und genetischer Veranlagung auf chemischer Ebene zu analysieren. Dies bedeutet aber nicht, dass wir alle Möglichkeiten, die uns das Hirn bietet, etwa Kategorien wie Liebe und Moral, auf chemische Vorgänge reduzieren können. Worum es mir ging und weitergehen wird, ist, in diejenigen krankmachenden Prozesse einzugreifen, die uns gerade daran hindern, die Vielfalt unseres Gehirns zu nutzen. Wir sind uns darüber im Klaren, dass fast jede Erkrankung, lang bevor Symptome ausbrechen, in Gang gekommen ist. Den Prozess in einem frühen Stadium zu erkennen und Einhalt zu bieten, ist die Zukunftsperspektive der Medizin.

Hierzu müssen wir den individuellen Veränderungen der Biologie des Einzelnen Rechnung tragen, die heutigen Ansätze der personalisierten Medizin in den verschiedenen medizinischen Fachrichtungen berechtigen zu großen Hoffnungen. Wenn uns die Gesundheitspolitik keinen Strich durch die Rechnung macht, dann stehen die Chancen gut, in den kommenden Jahrzehnten eine neue, pragmatische und humane Medizin zu schaffen, die am Ende wesentlich geringere Kosten für die Gesellschaft und weniger Leid für die Betroffenen bedeutet. Die Grundlagenforschung hat uns Möglichkeiten an die Hand gegeben, die hochkomplexen Fragestellungen mit guter Erfolgsaussicht zu bearbeiten. Diese Möglichkeiten zu nutzen, ist eine Verpflichtung, dies nicht zu tun, unterlassene Hilfeleistung und durch nichts zu rechtfertigen.