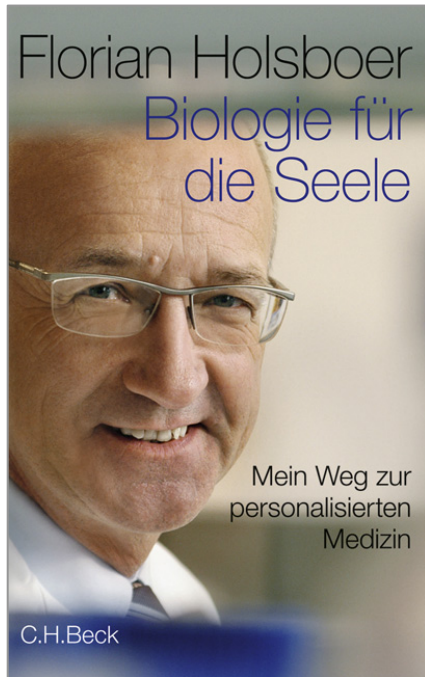


Unverkäufliche Leseprobe



Florian Holsboer
Biologie für die Seele
Mein Weg zur personalisierten Medizin

304 Seiten, Gebunden
ISBN: 978-3-406-58360-5

11 Medikamente nach Maß

Ich bin nicht besonders schicksalsgläubig, doch ein Ereignis der jüngsten Zeit hat auch mein Verständnis für die Auswirkungen «geschichtlicher Vorgänge» nachhaltig beeinflusst: ich meine den 11. September 2001. Während ich gerade im Hotelzimmer in New York meinen Koffer für die Heimreise packte, fiel mir ein riesiges Loch in einem der beiden Türme des World Trade Centers auf, aus dem Rauchschwaden stiegen. Von der Straße her tönten Sirenen von Polizei- und Feuerwehrfahrzeugen. Ich hielt beim Packen inne und verfolgte erstaunt ein Passagierflugzeug, das sich von Norden her kommend den Türmen näherte. Alles schien ganz unwirklich, ich hatte noch nie ein großes Flugzeug über Manhattan gesehen, und wo kam das Loch im Turm her? Während mir dies durch den Kopf schoss, flog die Maschine auf den etwas weiter entfernten südlichen Turm zu und prallte gegen ihn, ja es schien, als würde sie sich durch ihn hindurchbohren. Eine gewaltige Explosion erzeugte einen Feuerkranz rund um die Stelle, an der das Flugzeug eingedrungen war. Ich stand am Fenster meines Hotelzimmers und sah aus ziemlicher Nähe dieses Unglaubliche geschehen. Später habe ich mich nach Art der Journalisten gefragt: Was hast du dabei empfunden? Offen gestanden, ich weiß es nicht mehr genau. Als Kind meiner Zeit schaltete ich den Fernseher im Zimmer an. Dort erfuhr ich wenige Minuten nach der Katastrophe, dass die Terroristengruppe Al Quaida und ihr Anführer Osama Bin Laden Drahtzieher des Attentats seien. Ich hörte, auch auf das Pentagon in Washington sei ein Angriff erfolgt. Unklar blieb, ob es jetzt mit den Flugzeugangriffen auf Manhattan

so weiterginge, UN-Gebäude, Chrysler- und Empire State Building standen immerhin noch. Jeglicher Telefonkontakt nach draußen, um Angehörige und Bekannte zu informieren, war unmöglich. Im Fernsehen wuch die dramatische Berichterstattung zahlreichen Politiker-Interviews, deren zur Schau gestellte Ruhe und Besonnenheit völlig unrealistisch erschienen. Die Senatorin von New York, Hillary Clinton, und der Bürgermeister, Rudolph Giuliani, machten dabei eine gute Figur, Präsident Bush weniger. Kurze Zeit später brach der zuletzt getroffene Turm in sich zusammen und bald darauf auch der andere; ein Wahrzeichen von New York war verschwunden. Eine unglaublich unangenehm riechende Staubwolke zog zunächst Richtung Norden, Staub und Gestank wurden von den Klimaanlageanlagen aufgesogen. Später drehte der Wind erst in Richtung Brooklyn, dann wieder nach Manhattan. Der zum Husten reizende Geruch war für jeden unerträglich, für einen Allergiker wie mich in besonderem Maße. Die Klimaanlage ließ sich nicht mehr anstellen, weil sie nicht auf eine so hohe Staubbelastung ausgelegt war. Im Fernsehen erfuhr man, im World Trade Center befänden sich um diese Zeit über 20 000 Angestellte und man müsse annehmen, mindestens die Hälfte sei in den Trümmern begraben. Erst Tage später hörte man, es seien glücklicherweise wesentlich weniger Opfer zu beklagen.

Ich war unfähig, zu begreifen, was ich gerade erlebt hatte, und kann auch nicht nachträglich deuten, weshalb ich etwa vier Stunden nach der Katastrophe zum Friseur ging. Vielleicht wollte ich einfach nur mit jemandem sprechen. Keiner der Menschen, die sich in Manhattan aufhielten, konnte die Insel verlassen, Brücken und Tunneln waren gesperrt. Da erreichte mich überraschend ein Anruf der Generalsekretärin der Max-Planck-Gesellschaft, Dr. Barbara Bludau, die sich nach mir erkundigte und mir Hilfe anbot, mich «da herauszuholen». Die Max-Planck-Gesellschaft kümmerte sich um ihre Mitglieder, das tat in dieser Situation gut, auch wenn das Angebot wohl nicht realisierbar gewesen wäre.

Der Schock war für viele Menschen, die dieses Trauma überlebt haben, weil sie sich, noch bevor die Türme zusammenbrachen, retten konnten und nicht von den umherfliegenden Stein- und Metall-

trümmern getroffen wurden, ein äußerst einschneidendes Erlebnis, von dem sich viele bis zum heutigen Tage nicht erholt haben. Bei einer großen Zahl von Menschen, die diese Katastrophe überstanden haben, hinterließen die Ereignisse so ausgeprägte Veränderungen in ihrem Nervensystem, dass sie krank wurden. Diese Veränderungen führen zu einer Reihe von Symptomen, die erhebliche Konsequenzen haben können: Dazu gehört ein unwillkürliches Wiedererleben des Ereignisses, das ohne unmittelbaren äußeren Bezug erfolgt. Bei diesen Patienten kommt es oft zu emotionaler Abstumpfung, chronischer Angst, Schlafstörungen und Alpträumen. Einige sind schnell beunruhigt, aggressiv und vermeiden Situationen, die sie an das Ereignis erinnern, etwa Flugreisen. Bei manchen Patienten klingt die Symptomatik nach Monaten wieder ab, viele hingegen werden chronisch krank. Man nennt dieses Leiden posttraumatische Stresserkrankung (PTSD). Ihre typischen Symptome wurden in anderem Zusammenhang und unter anderer Bezeichnung bereits vor geraumer Zeit beschrieben, u. a. von Sigmund Freud. Bei vielen Kriegsveteranen sowie Überlebenden von Konzentrationslagern, aber auch bei Menschen, die körperlich attackiert wurden, vor allem bei Vergewaltigungsopfern, findet sich die PTSD.

Mit einer Kollegin, Rachel Yehuda, von der jüdischen Eliteuniversität, der Mount Sinai School of Medicine in New York, habe ich mich nach dem Terroranschlag vom 11. September 2001 zusammengesetzt und überlegt, wie wir herausfinden könnten, worin sich jene Menschen, die noch Jahre später an dieser Krankheit leiden, hinsichtlich ihrer biologischen Regelmechanismen von denjenigen unterscheiden, die den Anschlag zwar nicht vergessen haben, aber davon nicht mehr im Sinne einer psychischen Krankheit belastet sind. Sicher gibt es genetische Faktoren, die bei einigen Menschen zur Entwicklung einer solchen Krankheit führen. Aber wie können wir auf molekulargenetischer Ebene herausfinden, worin die Veränderungen, die durch die Katastrophe herbeigeführt wurden, tatsächlich bestehen? Wenn es uns gelänge, diesen Mechanismus aufzuklären, hätten wir – das war die Hoffnung – einen Weg gefunden, den Einfluss von Lebensereignissen oder Umweltfaktoren auf unsere bio-

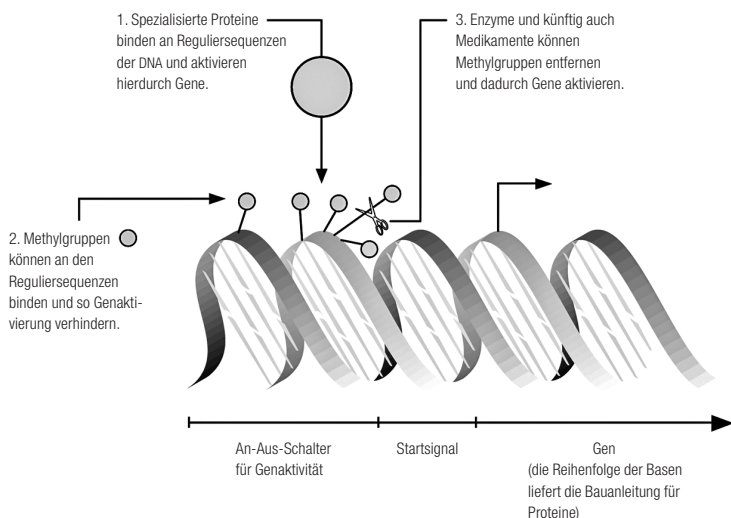
logische Regulation zu verstehen. Wir könnten dann genetische Konsequenzen, aber auch solche aufgrund äußerer Einflüsse, für unsere Gesundheit sowie für die Behandlung unserer Krankheiten erkennen.

Wie einschneidende Erfahrungen uns krank machen können

Auch hier hat die tierexperimentelle Forschung erste Einblicke geliefert. So konnten Wissenschaftler in Kanada und in den USA zeigen, dass Rattenbabys, die von ihrer Mutter liebevoll behandelt und vor allem als Neugeborene intensiv und ausdauernd geleckt werden, zeitlebens weniger ängstlich und stressanfällig sind. Hinweise darauf hatte man schon durch die Arbeiten von Seymour Levine erhalten, einem Pionier der Stressforschung, der diesen Zusammenhang in den 1960er Jahren beschrieben hat. Zu enträtseln, was durch solche frühkindlichen Erfahrungen, denen die Tiefenpsychologie seit Sigmund Freud so große Bedeutung beigemessen hat, genau mit unserer Erbsubstanz passiert, ist eine der großen Zukunftsaufgaben der Molekularbiologie und Biochemie.

Um die posttraumatische Stresserkrankung besser behandeln zu können, müssen wir herausfinden, welche molekularen Veränderungen ein Trauma in den Nervenzellen betroffener Patienten hervorruft. Hier haben sich der Molekularbiologie großartige neue Möglichkeiten eröffnet. Die Erbsubstanz, kurz DNA, bleibt in ihrer Grundstruktur erhalten, aber die Aktivität, mit der Gene «abgeschrieben» werden, um Eiweißmoleküle hervorzubringen, kann durch ein Trauma für immer verändert werden.

Dazu muss man sich zunächst vorstellen, wie eng unsere Erbsubstanz gepackt ist. Die drei Milliarden Bausteine, die Nukleinsäuren, würden, wären sie nebeneinander aufgereiht, die Länge von zwei Metern einnehmen. Tatsächlich ist unsere Erbsubstanz aber extrem eng als Knäuel von wenigen Tausendstel eines Millimeters im Zellkern untergebracht. Gelangt nun ein Signal mit Hilfe eines Botenstoffs in eine Zelle mit dem Ziel, Gene zu aktivieren oder stillzulegen, muss es erst einmal die richtige Stelle der Erbsubstanz tref-



Die Regulation der 20 000–25 000 Gene des Menschen wird auch von epigenetischen Vorgängen bestimmt. Durch ein einschneidendes Erlebnis (Trauma) können chemische Veränderungen (z. B. Methylierung) erfolgen und die Aktivierbarkeit eines Gens reduzieren. Künftige Medikamente sind in der Lage, hier entgegenzuwirken.

fen. Ob die Maschinerie zur Regulierung der Gene funktioniert, hängt ganz entscheidend davon ab, ob die Signale, denen diese Aufgabe von der Natur zugedacht ist, das DNA-Knäuel lockern können, um Zugang zu finden. Zwei Mechanismen erleichtern oder erschweren das Zurücklegen dieses Weges. Einer davon ist die chemische Verknüpfung der DNA mit Methylgruppen an den dafür vorgesehenen Stellen der Erbsubstanz.

Durch Methylierung von Nukleinbasen wird der Zugang zur Genregulation erschwert, das Gen wird inaktiviert. Ein Mechanismus, der die Regulierung der Erbsubstanz indirekt bestimmt, ergibt sich aus der Sonderaufgabe, die denjenigen Eiweißmolekülen zukommt, um die unsere DNA ganz eng gewickelt ist. An diese Eiweißmoleküle – Histone genannt – können als Folge traumatischer Erlebnisse ebenfalls verschiedene kleine chemische Molekülgruppen gebunden werden. In diesem Falle lockert sich das enge Knäuel et-

was und die Regulatoren aus dem Zellinneren können leichter ihre Signalwirkung auf die Aktivität derjenigen Gene ausüben, die in der Nähe dieser Modifikation lokalisiert sind.

Die Gesamtheit der Modifikationen unserer Erbsubstanz, die sich als Folge von Erfahrungen ergibt – insbesondere solcher, die als Trauma empfunden wurden –, nennen wir das Epigenom. Es ist vor allem deshalb besonders schwierig, epigenetische Prozesse beim Menschen zu erforschen, weil diese nicht in jeder Zelle ein und desselben Individuums gleich sind. Einen Gentest können wir grundsätzlich in jeder beliebigen Körperzelle vornehmen, weil die DNA überall dieselbe Nukleinbasen-Sequenz hat. Ob die epigenetische Modifikation, die wir als Folge einer akuten Stressbelastung etwa in Zellen des Immunsystems finden, die gleiche ist wie in Zellen der Mandelkerne oder anderen Strukturen des Gehirns, ist jedoch zweifelhaft.

An unserem Institut haben wir neugeborene Mäuse unmittelbar nach ihrer Geburt kurze Zeit von der Mutter getrennt, und als sie älter waren, die Stresshormonregulation im Gehirn biochemisch analysiert. Parallel dazu haben wir ihr Verhalten studiert und bei den Mäusen, die von ihrer Mutter getrennt worden waren, größere Ängstlichkeit nachweisen können. Das war nicht überraschend; völlig neu ist aber, dass unsere Wissenschaftler aufklären konnten, welcher epigenetische Mechanismus der durch das frühkindliche Trauma hervorgerufenen Veränderung des Verhaltens und der Stresshormonregulation zugrunde liegt. Auf diese Weise hoffen wir nun, Mechanismen zu entdecken, die auch ein therapeutisches Einschreiten erlauben. Im Prinzip scheint das zu funktionieren; Wissenschaftler in den USA haben Ratten in einem Käfig leichte elektrische Schläge gegeben, worauf sie eine Art Angststarre einnahmen. Wurden sie später wieder in den gleichen Käfig gesetzt, nahmen sie auch dann vor Angst eine starre Haltung ein, wenn sie unbehelligt blieben. Anscheinend hatten sie sich in dem Käfig an die elektrischen Schläge, die sie früher dort erhielten, erinnert. Bekamen die gleichen Tiere jedoch in ihren Hippokampus, eine Hirnregion, die für die Gedächtnisbildung besonders wichtig ist, eine Substanz injiziert,

durch die sich die Methylierung des Genoms verhindern lässt, bewegten sie sich im Käfig völlig normal. Die Mäuse konnten sich offenbar nicht mehr an die unangenehmen elektrischen Schläge erinnern. Die Konditionierung – ein auf der Erinnerung an ein Ereignis basierendes Verhalten – findet offenbar nicht mehr statt, wenn die Methylierung durch eine chemische Substanz verhindert wird. Auch an unserem Institut erforschen wir seit langem, ob und auf welche Art und Weise traumatisierende Lebenserfahrungen im Erwachsenenalter zu Veränderungen von Verhalten und von biochemischen Funktionsabläufen im Gehirn führen können.

Wie so oft beginnen wir auch bei diesen Untersuchungen mit der Maus als Modell. Durch gezieltes Züchten versuchen wir, wie ich es am Beispiel der besonders ängstlichen Maus beschrieben habe, einen Mäusestamm hervorzubringen, der nach einer traumatisierenden Erfahrung Symptome entwickelt, die denjenigen des Menschen mit einer posttraumatischen Stresserkrankung (PTSD) ähneln. Dabei wird ein elektrischer Fußreiz immer mit einem akustischen Signal verbunden. Wir wissen natürlich nicht, ob diese Tiere sich an den Fußreiz erinnern, wenn sie auf ein akustisches Signal besonders ängstlich reagieren. Aber die vielfältigen Verhaltensexperimente, die wir durchgeführt haben, lassen doch den Schluss zu, dass die Erinnerung an die unangenehme Erfahrung zu generalisierter Ängstlichkeit und entsprechendem Vermeidungsverhalten führt. Interessanterweise lassen sich durch Medikamente, vor allem wenn sie rasch nach dem Trauma eingesetzt werden, die Symptome allmählich vermindern.

Aus unseren bisherigen Studien an Menschen, die seit dem Erleben des Terrorangriffs auf das World Trade Center an einer posttraumatischen Stresserkrankung leiden, haben wir ebenfalls Hinweise auf derartige, durch epigenetische Mechanismen hervorgerufene Veränderungen bei der Aktivierung solcher Gene gefunden, die mit der Stressregulation in Zusammenhang stehen. Wir können natürlich nur spekulieren, ob bei Menschen, die Zeugen einer Katastrophe wie der vom 11. September 2001 in New York waren, ähnliche Prozesse im Gehirn stattfinden wie bei unseren Tiermodellen. Und

natürlich hätte man nicht allen direkt oder mittelbar Betroffenen ein Medikament geben können, um die Entwicklung einer posttraumatischen Stresserkrankung zu verhindern. Denkt man aber an die 25 Prozent aller Menschen, die nach einem schweren Trauma an einer posttraumatischen Stresserkrankung leiden, würde man sich einen Test wünschen, der hilft, diejenigen zu identifizieren, bei denen man nach dem Trauma mit einer solchen Krankheit rechnen muss. So könnte man helfen, den Krankheitsprozess zu stoppen, ehe die Krankheit für den Patienten spürbar wird. Man müsste bei positivem Testergebnis mit einer Therapie beginnen, noch bevor die ersten klinischen Symptome einsetzen. Das trifft besonders auf Vergewaltigungsopfer zu, bei denen sich in weit über der Hälfte der Fälle eine posttraumatische Stresserkrankung entwickelt, aus der später auch schwere Depressionen werden können. Ob sich nach einem so schrecklichen Erlebnis wie einer Vergewaltigung eine PTSD-Erkrankung entwickelt, hängt natürlich in besonderer Weise von der psychotherapeutischen Fürsorge ab. Aber nicht nur: Damit eine biochemische Verankerung des Traumas auf die Erbsubstanz erfolgen kann, müssen bestimmte Konstellationen von Nukleinsäuren vorhanden sein. Diese können von Individuum zu Individuum, wie bei jeder Genvariante, verschieden sein. Anders ausgedrückt: Auch das Risiko nach einem Trauma, sei es in früher Kindheit oder im späteren Leben, eine posttraumatische Stresserkrankung zu erleiden, ist auf unserer Erbsubstanz verankert.

Wie wichtig Überlegungen sind, mit geeigneten Therapien tatkräftig die Entwicklung traumabedingter Erkrankungen zu verhindern, ergibt sich aus einigen Beobachtungen, die wir noch gar nicht verstehen. Anfang des 19. Jahrhunderts gab es einen französischen Wissenschaftler, Jean Baptiste Lamarck, der die Idee hatte, Lebewesen würden ihre durch Gebrauch oder durch Erfahrung erworbenen Merkmale an ihre Nachfahren vererben. Hierfür hatte er ein besonders bildhaftes Beispiel herangezogen, nämlich den Giraffenhals. Dieser sei so muskulös und lang, weil die Giraffe in der Dürre lebe und die zur Nahrung dienenden Blätter nur auf hohen Bäumen zu finden seien. Durch das fortwährende Strecken des Halses sei

über Generationen hinweg der Hals immer länger und muskulöser geworden. Die von Lamarck vertretene zielgerichtete Evolutionstheorie wurde von der bis heute gültigen Theorie Charles Darwins widerlegt. Nach Darwin ist die Anpassung der Lebewesen an äußere Verhältnisse, also die Genmutation und nachfolgende Selektion, rein zufallsgesteuert. Ohne Zweifel stellt die Darwin'sche Evolutionstheorie einen der Wendepunkte der Biologie dar, hat sie doch die naturwissenschaftliche Erklärung für die Artenvielfalt geliefert. Wie neue Untersuchungen zeigen, lag Lamarck aber nicht vollständig falsch. Besonders ein fürchterliches Kriegseignis lässt seine Hypothese in neuem Licht erscheinen: Gegen Ende des Zweiten Weltkrieges schnitt die deutsche Wehrmacht einen Teil des dicht besiedelten Westteils Hollands von Lebensmittellieferungen ab. Die Menschen hungerten einen langen kalten Winter, und 30 000 von ihnen sollen dabei ums Leben gekommen sein. Es ist nicht verwunderlich, dass in der ersten Generation der Nachkommen die Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft so bitteren Hunger leiden mussten, nicht nur ein geringeres Geburtsgewicht hatten, sondern auch ein erhöhtes Risiko für Stoffwechselerkrankungen, vor allem Diabetes, für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ja sogar für Krebs aufwiesen. Schließlich waren aufgrund der Hungersnot die schwangeren Frauen nicht in der Lage, die notwendigen Nahrungsstoffe aufzunehmen und sie an das ungeborene Kind weiterzugeben. Nicht so einfach zu erklären ist allerdings, weshalb die Töchter dieser Mütter das erhöhte Erkrankungsrisiko an ihre eigenen Kinder weitervererbten, obwohl sie ja selbst keine Hungersnot mehr erleiden mussten. Wenn tatsächlich Erfahrungen vererbt werden können, dann fällt auch das Dogma, wonach epigenetische Modifikation durch den Zellteilungsprozess wieder verloren geht. Demnach ist Epigenetik eine vererbte Genfunktion, die nicht auf Veränderungen der Erbsubstanz beruht. Es ist natürlich auch denkbar, dass es sich hierbei um eine erhöhte Rate an Spontanmutationen handelt. Besonders einschneidende Erfahrungen sind auf die eine oder andere Weise also potentiell vererbbar. Lamarck lag demnach doch nicht ganz falsch.

Diesen epidemiologischen Untersuchungsergebnissen wurde zunächst in Tierexperimenten weiter nachgegangen. Ein eindrucksvolles Beispiel, wie durch äußere Einflüsse das Erscheinungsbild verändert werden kann, ist erst seit kurzer Zeit bekannt. In der Erbsubstanz einer ganz besonderen Maus, der sogenannten Agoutimaus, existiert eine Genmutation, die zu einem bestimmten Zeitpunkt des Haarwachstums die Haare dazu anregt, ein gelbes Pigment zu produzieren. Darüber hinaus kommt es aufgrund der Mutation bei diesen Mäusen auch zu Fettleibigkeit und zu Diabetes. Der sensationelle Befund aber war das Ergebnis der gezielten Fütterung trächtiger Mäuse mit verschiedenen Substanzen, die auf die epigenetische Modifikation, speziell die Methylierung einwirken können. Die Nachkommen dieser Mäuse hatten ein dunkles Fell und waren gesund. Offenbar ist durch die Methylierung das «Agoutigen» epigenetisch verändert worden. Welche Konsequenzen das für unsere Ess- und Trinkgewohnheiten haben wird, ist nicht klar. An der Tatsache, dass auch die Erbsubstanz des Menschen zeitlebens epigenetischen Veränderungen unterworfen ist, lässt sich allerdings nicht mehr zweifeln. Die Schwierigkeit, diesen Vorgang zu untersuchen, besteht in der unterschiedlichen, vom jeweiligen Gewebe abhängigen epigenetischen Veränderung. Untersucht man Zwillinge mit identischer Erbsubstanz – also eineiige Zwillinge – hinsichtlich ihrer epigenetischen Veränderungen in Blutzellen, so findet man einen interessanten Zusammenhang: Bei denjenigen Zwillingspaaren, die ein gemeinsames Leben geführt haben, bleiben die epigenetischen Veränderungen zeitlebens sehr ähnlich. Trennen sich die Zwillinge dagegen in früher Jugend und unterscheiden sich in ihrer Biographie erheblich, so sind auch ihre epigenetischen Spuren auf dem Genom ganz verschieden. Nur, können wir dies auch auf psychische Erfahrungen übertragen? Wieso soll sich ein seelisches Trauma auf die Modifikation der Erbsubstanz in Blutzellen auswirken?

Wie sich menschliche Erfahrungen auf Dauer in Form biochemischer Reaktionen auf unserer Erbsubstanz in Gehirnzellen niederschlagen, haben kanadische Wissenschaftler herausgefunden. Sie analysierten die Gehirne von Menschen, die an Suizid verstorben

waren. Dabei bestimmten sie die Aktivität von Genen im Hippokampus, einer Hirnregion, die für Gedächtnis und Lernprozesse besonders wichtig ist. Bei Menschen, die in ihrer Kindheit misshandelt worden waren, beobachtete man, dass zahlreiche Gene im Hippokampus weniger aktiv waren als bei Menschen, die von einer solchen Erfahrung verschont blieben. Offenbar wird durch das frühkindliche Trauma eine Vielzahl epigenetischer Veränderungen hervorgerufen. Dadurch hat sich die Zusammensetzung der Eiweißmoleküle, der wichtigsten Lebensbausteine unseres Körpers, bleibend verändert. Dies hat natürlich Konsequenzen für alle körperlichen Funktionen, einschließlich der des Gehirns, und zwar nicht nur im Jugend-, sondern auch im Erwachsenenalter. Sigmund Freud wäre von diesen Befunden sicherlich begeistert gewesen, liefern sie doch das biochemische Fundament der von ihm so intensiv erforschten Folgen frühkindlicher Prägung.

Unsere Individualität, mit anderen Worten die Tatsache, dass kein Mensch dem anderen gleicht, ist das Resultat des Zusammenwirkens persönlicher Erfahrungen und unserer Erbsubstanz. Weil wir aber ständig neue Erfahrungen machen und älter werden, ist unsere Individualität nicht statisch, sondern befindet sich stets im Wandel. Um bessere Therapieformen entwickeln zu können, müssen wir den Zusammenhang zwischen traumatischen Erlebnissen, dem Lebensalter, der individuellen genetischen Veranlagung und den Risikofaktoren sowie die epigenetischen Anpassungsprozesse verstehen lernen.

Erste Erfolge der personalisierten Depressionstherapie

Wir sind außerordentlich stolz darauf, ganz einzigartig, niemand anderem in Aussehen und Wesen gleich zu sein. Einzige Ausnahme davon sind eineiige Zwillinge, allerdings auch nur unter der Voraussetzung, dass sie ihre Lebenszeit unter identischen Umständen verbracht haben. Wenn wir aber so stolz darauf sind, in all unseren Eigenschaften ein Unikat zu sein, dann muss es doch immer wieder verwundern, weshalb wir bereit sind, diese Individualität beim Kranksein aufzugeben.

Jeder Einzelne der etwa 1,5 Millionen Menschen, die in Deutschland, wie bereits erwähnt, jedes Jahr erstmals an einer Depression erkranken, verliert dabei seine Individualität nicht, im Gegenteil – auch seine Erkrankung trägt höchst persönliche Merkmale. Es ist daher ein Irrtum, alle Menschen, die an einer Depression leiden, so zu betrachten, als sei ihre Erkrankung eine kollektive Normabweichung. Folgerichtig müsste das Kollektiv der Erkrankten ja auch ein Einheitsmedikament bekommen. Die Unsinnigkeit dieser Sichtweise ergibt sich aus den Therapiestudien, in denen neue Medikamente gegen Depression zur Überprüfung ihrer Wirksamkeit mit anderen Antidepressiva, die bereits etabliert sind, oder Placebopillen verglichen werden. Auch hier beobachtet man, was jeder klinisch tätige Arzt weiß, wie vielfältig die Reaktionsmuster bei einzelnen Patienten sein können. Das gilt für die erhoffte antidepressive Wirkung, die oft genug ausbleibt. Es gilt aber auch für die unerwünschten Nebeneffekte. Natürlich gibt es für die großen Krankheitsgruppen generelle Empfehlungen zur Therapie und Anhaltspunkte für die Prognose. Aber all diese Richtlinien orientieren sich an statistischen Durchschnittswerten, die im Einzelfall nicht von Bedeutung sein müssen. Die Idee, bei einer bestimmten Diagnose müsse eine Art Einheitsmedikament gegeben werden, ist in erster Linie dem Wunsch der pharmazeutischen Industrie entsprungen, den von ihr entwickelten Wirkstoff einer möglichst großen Patientenzahl verschreiben zu lassen – als könnte man eine so komplexe Erkrankung wie die Depression nach dem Prinzip der Hersteller von Baseballmützen «one size fits all» behandeln. So lautet übrigens auch der Titel eines berühmten Albums einer Rockband, mit dem in diesem Zusammenhang beziehungsreichen Namen «Mothers of Invention» («Mütter der Erfindung»). Um beim Vergleich mit der Baseballmütze zu bleiben: Der Wunsch der Industrie ist die medikamentöse Baseballmütze, die allen passt, und die Dosierung entspricht der Lochleiste, mit der man sie der Kopfgröße anpassen kann. Die große Angst der Industrie vor der personalisierten Medizin ist verständlich: Gäbe es nicht mehr einige Dutzend in ihrem Wirkprofil kaum unterschiedliche Antidepressiva, von denen jedes von sich behauptet, besonders

gut zu sein, ja das Beste, sondern die gleiche Zahl in ihrem Wirkmechanismus ganz unterschiedliche Präparate, hätte dies für die Firmen den gravierenden Nachteil, dass der Markt fragmentiert würde. Darüber hinaus, so jedenfalls ein beliebtes Argument der Industrie, bestünde aber auch das Risiko, nicht zu wissen, welches der höchst unterschiedlichen Antidepressiva das Richtige für den einzelnen Patienten sei. Und schließlich – so die Industrie weiter – sei die Entwicklung einer großen Zahl unterschiedlicher Medikamente angesichts der Kosten wirtschaftlich nicht vertretbar. Mit diesen auf den ersten Blick sehr stichhaltigen Argumenten haben sich die Pharmafirmen das Thema «Medikamente nach Maß» oder «Personalisierte Medizin» lange Zeit vom Hals halten können.

Die Antwort der Wissenschaft auf diese Herausforderung war jedoch von hoher Durchschlagskraft und lässt sich mittlerweile nicht länger ignorieren. Der erste Impuls kam dabei von recht unerwarteter Seite. Bei einer Substanz, Warfarin genannt, die vor allem zur Blutverdünnung eingesetzt wird, also die Blutgerinnung herabsetzt, um Herzinfarkte und Schlaganfälle zu verhindern, fand man, dass eine Variation auf zwei Genen die Reaktion des einzelnen Patienten auf entscheidende Weise beeinflussen kann. Die Dosierung ist bei diesem Medikament äußerst wichtig. Gibt man zu wenig Warfarin, wird der vorbeugende Effekt für Herzinfarkt und Schlaganfall verfehlt. Gibt man zu viel, kann es zu Blutungen kommen. Tatsächlich führt die Gabe von Warfarin neben der von Insulin häufig dazu, dass Patienten aufgrund schwerer Nebenwirkungen auf einer Intensivstation aufgenommen werden müssen. Nun bauen ein Drittel aller Patienten, die mit Warfarin behandelt werden müssen, das Medikament in ihrer Leber in einer ganz anderen Art und Weise ab als die anderen mit Warfarin therapierten Menschen. Die beiden Gene bestimmen Abbaugeschwindigkeit und Ausmaß der Blutgerinnungshemmung durch Warfarin. Je nachdem, welche Genvariante ein Mensch trägt, benötigt man mehr oder weniger Warfarin, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Interessanterweise war es die amerikanische Food and Drug Administration, FDA, die wichtigste Zulassungsbehörde der Welt, die sich erstmals für die Einfüh-

rung von Gentests als Entscheidungshilfe für die Warfarin-Dosierung aussprach.

Natürlich ist es von der Messung der Blutgerinnung, die mit Hilfe von Blutuntersuchungen im klinisch-chemischen Labor genau und routinemäßig bestimmt werden kann, bis hin zu den Aufgaben der Psychopharmakologie ein Riesenschritt. Trotzdem ist es Wissenschaftlern des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie gelungen, auch hier voranzukommen. Zunächst bewegten wir uns in sicherem Fahrwasser und blieben bei unserer Hypothese, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem guten Ansprechen auf ein Antidepressivum und der Normalisierung der Stresshormone postuliert. Wir hatten über viele Jahre hinweg Daten von unseren Patienten mit Depression gesammelt, jede Woche den Verlauf der Erkrankung, ihre klinischen Symptome und die Medikamente dokumentiert, wiederholt Hormontests durchgeführt und Proben zur Isolierung der Erbsubstanz entnommen. Die Studie nannten wir Munich-Antidepressant-Response-Signature-(MARS-)Project (auf Deutsch hieße das etwas umständlich «Münchener Kennlinienprojekt für das Ansprechen auf Antidepressiva»). Mittlerweile ist die Bezeichnung MARS-Projekt auch international gut eingeführt. Die aus dieser Studie gewonnenen Daten haben wir in der weltweit ersten genetischen Studie verwendet, die sich dem Zusammenhang zwischen Stresshormonen und dem Ansprechen auf Therapie widmete. Wir haben alle Gene durchsucht, von denen wir uns vorstellen konnten, dass die von ihnen aufgebauten Proteine etwas mit der Aktion von Stresshormonen, speziell dem Cortisol, zu tun haben können, und uns dabei auf solche Genvariationen konzentriert, die lediglich im Austausch einzelner Nukleinbasen in der DNA bestehen. Man nennt derartige Mutationen auch SNPs, oder im Labor-Jargon «Snips». Wir beobachteten bei über 400 Patienten, die mit den unterschiedlichsten Kombinationen antidepressiv wirkender Medikamente behandelt wurden, einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem klinischen Ergebnis und der Genetik. Bei einem der von uns ausgewählten Gene beobachteten wir eine Variation, einen «Snip», der uns voraussagte, ob ein Patient auf eine antidepressive Therapie gut

ansprechen würde. Das Gen trägt die wenig aussagekräftige Bezeichnung FKBP5 (eine Abkürzung seiner biologischen Funktion) und enthält den Bauplan für ein Protein, also ein Eiweißmolekül in der Zelle, das dem Stresshormon Cortisol hilft, das Signal an den Zellkern weiterzuleiten. Es ist ein äußerst wichtiger Transporteur des Stresssignals im Zellinnern. Diejenigen 15 Prozent der depressiven Patienten, die eine ganz bestimmte Variation in diesem FKBP5-Gen haben, reagieren auf jedes beliebige Antidepressivum viel besser und schneller als diejenigen, bei denen dies nicht der Fall ist. Mit diesem Ergebnis haben wir die grundsätzliche Möglichkeit aufgezeigt, mit Hilfe von Analysen derjenigen Gene, die für die Stresshormonregulation wichtig sind, Voraussagen über das Therapieergebnis machen zu können. Dieses Beispiel macht einmal mehr deutlich, weshalb ich nie etwas von klinischen Diagnosen in der Psychiatrie gehalten habe. Eine Diagnose sollte für den Arzt vor allem zwei Dinge leisten können: die Therapie festlegen und die Prognose abschätzen helfen. Unser Gentest kann offensichtlich beides besser. Solange aber genetische und andere neurobiologische Daten nicht in die Diagnoseschemata integriert werden, wird es nicht gelingen, die beiden für die Patientenbehandlung wichtigsten Aufgaben, Therapieauswahl und Prognose, zu erfüllen.

Unsere Beobachtung, durch einen Gentest vorhersagen zu können, ob ein Patient auf ein beliebiges Antidepressivum gut ansprechen wird, ist von der Fachwelt mit großem Interesse, aber auch mit einer gewissen Unruhe aufgenommen worden. Dies vor allem, weil man von jetzt an bei Studien, in denen man die Wirkung zweier Antidepressiva vergleicht, darauf achten muss, in allen Vergleichsgruppen gleich viele Patienten mit der «günstigen» Genvariante aufzunehmen. Man stelle sich vor, eine Pharmafirma hat ein neues Medikament entwickelt und benötigt noch einige klinische Studien, um von der Gesundheitsbehörde die Erlaubnis zu erhalten, das Medikament auf den Markt zu bringen. Ein raffinierter Prüfungsleiter bemüht sich nun, eine überproportional große Zahl von Patienten mit der «günstigen» Genvariante in diejenige Gruppe aufzunehmen, die mit dem neuen Medikament behandelt wird. Es ist aufgrund un-

serer Ergebnisse leicht vorherzusagen, dass in diesem Fall das neue Medikament gegenüber den Vergleichspräparaten viel besser abschneiden wird. Doch würde man in diesem Fall nicht mehr zwei Medikamente miteinander vergleichen, sondern hinsichtlich ihrer Prognose ungleiche Patientengruppen, ohne dass sich die Ungleichheit in den offiziellen Diagnosen widerspiegeln würde. Und dies ist nur ein Beispiel dafür, welche unerwartete Probleme sich bei Pharmastudien auftun können.

Im Laufe unserer Forschungsarbeiten haben wir immer mehr interessante Eigenschaften des FKBP5-Moleküls entdeckt. Unter gut standardisierten Bedingungen haben wir gesunde Versuchspersonen einer Stresssituation ausgesetzt, die in einer kurzen Rede vor Publikum sowie lautem Kopfrechnen besteht. Wird dieser Test korrekt durchgeführt, steigt bei vier von fünf Kontrollpersonen das Stresshormon Cortisol stark an, und zwar in Abhängigkeit von Variationen im FKBP5-Gen. Die wichtige Rolle des FKBP5-Moleküls nicht nur bei der Vorhersage des Ergebnisses einer Depressionstherapie, sondern auch zum Verständnis der Wechselwirkung von genetischer Disposition und äußeren Faktoren, wurde nach unserer Veröffentlichung von mehreren Forschergruppen in Europa und den USA bestätigt. Auch bei unserer Studie mit Patienten, die infolge der Ereignisse vom 11. September 2001 in New York an einer posttraumatischen Stresserkrankung leiden, haben wir wieder einen Zusammenhang mit dem FKBP5-Gen beobachten können. Offenbar verändert die Mutation des FKBP5-Gens den Bauplan für das Eiweißmolekül in einer besonderen Art und Weise. Wir haben uns daher gefragt, welche biologische Wirkung diese Veränderung haben könnte, und studieren nun Mäuse, bei denen das FKBP5-Gen ebenfalls verändert ist. Wir haben uns auch überlegt, ob man die durch die Genvariante veränderten Eigenschaften des FKBP5-Moleküls auch bei jenen Patienten hervorrufen könnte, die dieses «günstige» genetische Merkmal nicht haben. In einer solchen Situation müsste man ein Medikament finden, das an das FKBP5-Molekül bindet und dadurch dessen Eigenschaften so verändert, wie sie bei Patienten mit der «günstigen» Genvariante von Natur aus vorliegen.

Um derartigen Fragestellungen nachgehen zu können, haben wir eine neue Forschungsrichtung am Institut etabliert, die sich «Chemische Genomik» nennt. Ihr Ziel besteht darin, die Eigenschaften von Proteinen durch kleine chemische Moleküle, aus denen einmal Medikamente werden können, zu modifizieren. Dabei konzentrieren wir uns auf diejenigen Proteine, die wir aufgrund unserer genetischen Analysen für «hochverdächtig» halten, eine wichtige Rolle bei der Entstehung von psychischen Krankheiten und ihrer medikamentösen Therapie zu spielen. Tatsächlich fanden wir im FKBP5-Molekül eine Bindungsstelle für solche kleinen chemischen Substanzen und haben ein Verfahren entwickelt, das es gestattet, große Substanzbibliotheken vollautomatisch nach Medikamentenkandidaten zu durchsuchen. Wir hoffen, ein chemisches Molekül zu entwickeln, durch das auch diejenigen Patienten, die nicht die «günstige» FKBP5-Genvariante aufweisen, gut auf Antidepressiva ansprechen können. Diesen Schritt der Medikamentenentdeckung unternehmen wir auf eigene Faust, gemeinsam mit anderen Wissenschaftlern der Max-Planck-Gesellschaft. Auf die Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie haben wir hier verzichtet. Sicher hätten wir nur zu hören bekommen, dem Management sei es noch zu früh, jetzt schon einzusteigen. Wenn wir Glück haben, wird es in ein paar Jahren dafür zu spät sein, und wir können das Medikament selbst entwickeln.

Auch bei einem zweiten Beispiel aus unserer Forschung tritt der Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und pharmakologischer Wirkung eines Medikaments besonders plausibel in Erscheinung. Nehmen wir ein Medikament ein, das seine therapeutische Wirkung in unserem Hirn entfalten soll, dann hat es eine schwierige Reise vor sich, die ich bereits in Kapitel 3 beschrieben habe. Das Gehirn ist unser sensibelstes Organ. Damit kein Fremdstoff ins Hirngewebe eindringt, der dort nicht hingehört, befindet sich zwischen den Blutgefäßen und dem Hirngewebe eine Barriere – oder Blut-Hirn-Schranke –, die das Eindringen unerwünschter Substanzen durch einen besonderen Mechanismus verhindert. Sobald eine chemische Verbindung aus dem Inneren eines Blutgefäßes in die Gefäßwand eindringen will, um weiter ins Hirngewebe vorzustoßen,

wird es von Eiweißmolekülen erfasst, die den Eindringling wieder zurück in die Blutbahn pumpen. Dieser Pumpmechanismus ist sehr differenziert entwickelt. So gibt es ganze Familien unterschiedlicher Pumpen, von denen jede auf ganz besondere chemische Substanzgruppen spezialisiert ist. Wir haben uns immer wieder die Frage gestellt, ob bei denjenigen Patienten, bei denen wir trotz geduldigen Wartens auf therapeutischen Erfolg nicht zum Ziel kommen, vielleicht die Blut-Hirn-Schranke schuld sein könnte, weil sie dem Medikament den Zugang zum Gehirn verwehrt. Möglicherweise ist bei Depressiven, die nicht auf bestimmte Antidepressiva ansprechen, die Blut-Hirn-Schranke für das Medikament ein unüberwindliches Hindernis. Um dieser Frage weiter nachzugehen, haben wir wieder auf ein geeignetes Tiermodell zurückgegriffen. Wir haben uns dabei auf einen ganz speziellen Transportmechanismus konzentriert, für den wir bereits Hinweise erarbeitet hatten, dass er für Antidepressiva und deren Transport ins Gehirn besonders wichtig ist. Dieses Molekül wird durch ein Gen aufgebaut, das die Bezeichnung ABCB1 trägt. Bei Mäusen haben wir getestet, welche unserer zahlreichen Antidepressiva von solch einer Pumpe, deren Bauplan durch das ABCB1-Gen vorgegeben ist, am Übertritt ins Gehirn gehindert werden. Dazu haben wir sowohl normale Mäuse als auch solche verwendet, bei denen das ABCB1-Gen ausgeschaltet war. Wir haben also Mäuse, die über diese spezielle Transportpumpe verfügen, mit solchen verglichen, bei denen sie fehlte. Gibt man diesen Mäusen jeweils verschiedene Antidepressiva und misst im Gehirn deren Konzentration, kann man leicht feststellen, welche Medikamente von der ABCB1-Pumpe am Eindringen ins Gehirn gehindert werden und welche nicht. Immer dann, wenn die Konzentration des Medikaments im Gehirn der normalen Maus kleiner ist als bei der Maus, der das ABCB1-Gen fehlt, können wir annehmen, dass das Medikament zu denjenigen chemischen Substanzen gehört, denen von der ABCB1-Pumpe der Eintritt ins Gehirn verwehrt wird.

Nachdem wir mit Hilfe der genetisch veränderten Mäuse, die kein ABCB1-Gen hatten, und normalen Tieren alle gängigen Antidepressiva durchgetestet hatten, stellten wir Überlegungen zu dem

Zusammenhang bei Menschen mit Depression an. Das Ergebnis war in seiner Klarheit verblüffend: Bei Patienten, die mit solchen Antidepressiva behandelt wurden, die von der ABCB1-Pumpe am Eindringen ins Gehirn gehindert werden, fanden wir einen Zusammenhang zwischen gutem Therapieergebnis und Variationen im ABCB1-Gen. Präziser gesagt, die Patienten sprachen dann besser an, wenn ihr ABCB1-Gen eine Variante aufwies, die seine Pumpenfunktion schwächt. Dadurch konnte das Medikament leichter in das Gehirn eindringen und besser wirken. Während wir mit unseren ersten Experimenten, die auf FKBP5 gerichtet waren, nur vorauszusagen vermochten, ob ein Patient mit einem guten klinischen Ergebnis auf jede beliebige Therapie rechnen konnte, waren wir in diesem Fall mit unserer Voraussage schon sehr viel spezifischer. Konkret hatten wir den ersten Schritt in Richtung «Therapie nach Maß» gemacht, denn anhand der genetischen Konstellation im ABCB1-Gen waren wir imstande, vorauszusagen, welche Medikamentengruppe für den betreffenden Patienten die geeignete ist. Die Veröffentlichung dieser Arbeit hat erhebliches Interesse geweckt und wurde von der Presseagentur *Reuters* um die Welt geschickt. Wir sind also erstmals in der Lage, mit Hilfe eines Gentests die Eignung eines bestimmten Medikaments für den individuellen Patienten festzustellen, wie dies für den Blutgerinnungshemmer Warfarin schon seit einiger Zeit üblich ist. Es wird nicht mehr lange dauern, bis dieser Gentest zur psychiatrischen Routinediagnostik gehört. In unserer Klinik wenden wir ihn bereits regelmäßig an. Das Studienergebnis widerlegt auch all diejenigen, die meinen, Antidepressiva seien unwirksam. Wäre dies der Fall, hätte es nicht die geschilderten Unterschiede im Therapieergebnis gegeben.