

Neue Chancen für eine individualisierte Therapie

Professor Florian Holsboer (<http://holsboer.de>) ist seit 1989 Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie.

Der gebürtige Münchner schloss sein Chemiestudium mit einer Doktorarbeit in Physikalischer Chemie ab und studierte anschließend Medizin mit dem Ziel, naturwissenschaftliche Methodik in der klinischen Forschung anzuwenden. Er ist unter anderem Honorarprofessor an der Ludwig-Maximilians-Universität München und Ehrendoktor der Universität Leiden.



Definition und Epidemiologie

Unter der klinischen Diagnose „Depression“ werden diejenigen Patienten zusammengefasst, bei denen Symptome wie inadäquate traurige Stimmung, Antriebslosigkeit, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Angst, Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigung, Appetitlosigkeit, nihilistische Denkweise bis hin zu Lebensüberdruß und Suizidhandlungen sowie eine Reihe vegetativer Störungen auftreten. Selten können auch depressiv getönte Wahnhinhalte wie Versündigungsideen, Schuld und Verarmungswahn oder die unkorrigierbare Meinung, an einer schweren, zum Tode führenden Krankheit zu leiden, das klinische Bild prägen. In diesem Falle ist das Suizidrisiko besonders hoch.

Die Depression ist eine häufige Erkrankung. Selbst sehr konservative, auf große epidemiologische Studie gestützte Schätzungen beziffern das Risiko des Einzelnen, zumindest einmal im Leben an einer Depression zu erkranken, mit 10-15 Prozent. Je nach Definition schwanken die Zahlen sehr. Dies hängt mit der Art und Weise zusammen, wie Erkrankungsfälle definiert werden. Die Epidemiologie ist noch heute ausschließlich auf die Identifikation von Fällen durch mündliche und schriftliche Befragung angewiesen. Es gibt noch keine Biomarker, mithilfe derer das Vorliegen dieser Erkrankung abgesichert werden könnte, wie dies etwa in der Inneren Medizin möglich ist. Die Fallzahlen bei Diabetes mellitus wären tatsächlich sehr ungenau, stünden zu Definition nicht Laborwerte wie Blutzuckeranalysen, z.B. der HbA_{1c}-Wert (Langzeitblutzuckerwert) zur Verfügung.

Eine weitere Besonderheit bei der Depressionsdiagnostik ist die Vielfalt der verschiedenen diagnostischen Bezeichnungen, durch die Depression in Untergruppen aufgeteilt wird. Ergebnisse dieser eher semantischen Bemühungen sind Bezeichnungen wie Dysthymie (offiziell vorgeschriebene Kriterien für Depression sind nicht erfüllt), somatoforme Störungen (im Vordergrund stehen körperliche Beschwerden) oder neuerdings das „Burnout-Syndrom“. Letzteres erfreut sich großer medialer Beliebtheit, suggeriert es doch, durch Aufopferung und Perfektionismus hätte der Betroffene so viel für andere geleistet, dass er nun krank sei. Die Schuldzuweisung erfolgt an einzelne Personen, die Familie oder das berufliche Umfeld. Früher unterschied man Diagnosen wie neurotische oder endogene Depression, die Involutionsdepression älterer Menschen oder – wortschöpferisch – die endoreaktive Dysthymie. All diese diagnostischen Klassifikationen waren nie nachweisbar mit biologischen Kausalfaktoren der Depression verknüpft.

Genetischer Hintergrund

Dieser Exkurs war nötig, um zu verstehen, weshalb die psychiatrische Genetik trotz einiger Aufsehen erregender Zwischenerfolge noch nicht gut replizierte Genvarianten finden konnte, zumindest nicht solche, die man biologisch für die Kausalgenese heranziehen könnte. Dies, obwohl die Erblichkeit der Depression eine nicht anzweifelbare wissenschaftliche Tatsache ist: Das Risiko, an einer Depression zu erkranken, ist in der Normalbevölkerung – wie gesagt – zumindest 10 Prozent. Hat man einen eineiigen Bruder oder eine eineiige Schwester mit Depression, dann steigt das eigene Erkrankungsrisiko auf über 50 Prozent. Hieraus können wir folgern: Unsere Erbsubstanz hat erheblichen Anteil an unserem Risiko, an einer Depression zu erkranken. Aber es gibt einen genauso großen Anteil von nicht genetischen Faktoren, die darüber bestimmen, ob wir in unserem Leben in klinisch relevantem Ausmaß depressiv werden. Bei einer so erheblichen Erblichkeit hätte man erwarten können, dass die rasante Entwicklung im Bereich der Biotechnologie, die seit kurzem Möglichkeiten zur nahezu erschöpfenden Genanalyse bietet, die für die Depressionsgenese verantwortlichen Varianten aufdeckt. Dies war bisher nicht der Fall, wofür es einige nahe liegende Erklärungen gibt: Auf der klinischen Seite ist das oben dargelegte Fehlen homogener Patientengruppen, die man mit einer Normalpopulation vergleichen könnte, nicht möglich, weil es keine ausreichend sensitiven und spezifischen Biomarker gibt, um das hinsichtlich ihrer

Kausalmechanismen höchst heterogene Patientenkollektiv, das man der Diagnose Depression zuordnet, zu stratifizieren. Die Meinung, man könnte durch umfangreiche klinische Datenerhebungen homogene Untergruppen schaffen, ist nicht begründet. Bei zwei auf allen klinischen Beschreibungsebenen identischen Patienten können sehr wohl unterschiedliche genetische Varianten vorliegen. Umgekehrt – das weiß man aus der Zwillingsforschung – ist der klinische Phänotyp und die Reaktion auf Psychopharmaka eineiiger Zwillinge oft verschieden, obwohl sie sich definitionsgemäß genetisch nicht unterscheiden. Auf der Seite der Genetik zeichnet sich ab, dass sich die Erwartungen nicht erfüllen werden, durch Messung von 10-20 Einzelnukleotid Polymorphismen pro Gen mit ausreichender Sicherheit genetische Varianten finden zu können, die eine Assoziation mit komplexen klinischen Zuständen erlauben. Die molekulargenetische Methode, die auf dieser Chiptechnologie basiert, erlaubt nicht, seltene oder spontan auftretende Mutationen und zahlenmäßig variable Genkopien zu entdecken. Diese Variationen können mit dafür verantwortlich sein, dass die Prävalenz der Depression seit jeher konstant ist, in manchen Studien sogar anzusteigen scheint, obwohl die Fertilität der von dieser Erkrankung Betroffenen geringer als in der Normalbevölkerung ist. Die bisherigen genetischen Studien, sowohl solche, die sich auf Kandidatengene stützen, also auf Gene, die man aufgrund bestehender Hypothesen für relevant hält, als auch genomweite Analysen haben noch keine Zielstrukturen geliefert, die durch Entwicklung neuartiger Medikamente therapeutisch genutzt werden könnten.

Klassische Antidepressiva

Wir sind bis heute auf den neben der Erbllichkeit zweiten sicheren Befund der Depressionsforschung angewiesen: Der wissenschaftlich zweifelsfrei belegte Nachweis, wonach Antidepressiva klinisch wirksam seien. Durch das Zusammentreffen einiger glücklicher Umstände und vor allem scharfsinniger klinischer Analysen wurden Mitte des letzten Jahrhunderts in der Schweiz die antidepressiv wirksamen Medikamente entdeckt und viele Jahre später eine pharmakologische Eigenschaft aufgeklärt, die nahezu allen der auf dem Markt befindlichen Antidepressiva in der einen oder anderen Weise zu eigen ist. Diese Substanzen verstärken die Signalweiterleitung von Nervenzelle zu Nervenzelle. Dies geschieht durch Blockade der Wiederaufnahme der aus der Nervenzellenendigung freigesetzten biogenen Amine, vor allem Noradrenalin und Serotonin. Durch diese Wiederaufnahmehemmung kommen an der benachbarten

Nervenendigung, die nur 10-20 Nanometer entfernt ist, eine größere Menge Neurotransmitter an, so dass die Signalweiterleitung verstärkt ist. Dieses pharmakologische Prinzip hat sowohl die Kausalforschung der Depression wie auch die Antidepressiva-Entwicklung bis zum heutigen Tag geprägt. Dennoch gibt es nur marginale Hinweise, wonach die Ursache der Depression auf verminderte Neurotransmission durch Serotonin oder Noradrenalin zurückzuführen sei. Auch auf der Seite der Antidepressiva-Wirkung sind Zweifel angebracht. Die Wiederaufnahmehemmung von biogenen Aminen durch Antidepressiva erfolgt innerhalb von Stunden. Auf den Eintritt der klinischen Wirkung muss man dagegen oft Wochen warten. Eine weitgehende Reduktion der initialen Symptomatik dauert oft Wochen und Monate und ein vollständiges Verschwinden aller Symptome ist oft erst nach mehreren Monaten zu beobachten, manchmal bleibt es ganz aus.

Dennoch zählen Antidepressiva neben lipidsenkenden Medikamenten und Schmerzmitteln zu den wirtschaftlich erfolgreichsten Pharmaka weltweit. Nach Ablauf des Patentschutzes eines Antidepressivums werden nur noch inkrementale Fortschritte zur Optimierung seiner pharmakologischen Eigenschaften erzielt. Hierzu zählt zunächst die Verbesserung des Nebenwirkungsspektrums. Die klinische Effizienz des ersten auf den Markt gebrachten Antidepressivums unterscheidet sich von neu entwickelten Präparaten, die heute angewandt werden, nicht wesentlich. Lediglich die Verträglichkeit ist wesentlich besser geworden.

Neue therapeutische Strategien

Die Strategie, das Prinzip der verstärkten Neurotransmission von Monoaminen immer weiter zu optimieren, ist ausgereizt. Aktuelle Neuentwicklungen weisen gegenüber vorhandenen Medikamenten, auch denen, die keinen Patentschutz mehr haben, nur marginale Vorteile auf. Die viel höheren Preise rechtfertigen ihre bevorzugte Verschreibung nur in Sonderfällen. Angesichts der politischen Situation im Gesundheitswesen in Europa und den USA kann das Beibehalten des Preisdiktats durch Pharmaunternehmen in der Zukunft ausgeschlossen werden. Wenn aber nicht mehr hohe Gewinne bei Neuentwicklungen für „Blockbuster“ erzielt werden können, muss das bisherige Geschäftsmodell der Pharmazeutischen Industrie neu konzipiert werden. Hier werden die neuen Erkenntnisse der molekularen und systemischen Depressionsforschung eine zentrale Rolle bei der Entwicklung innovativer Therapieformen spielen.

Viele Patienten mit Depression zeigen in Laboruntersuchung Veränderungen der Stresshormonaktivität, die von zentralen neuronalen Schaltkreisen, vor allem im limbischen System reguliert werden. Bekannte neuroendokrine Tests sind hierbei die engmaschige Messung des Cortisolsekretionsmusters und die Suppression der hypophysären Corticotropin (ACTH)-Freisetzung durch das synthetische Corticosteroid Dexamethason. Als empfindlichster Labortest hat sich der kombinierte Dexamethason/CRH-Test erwiesen. Hierbei wird zuerst die ACTH Sekretion durch Dexamethason unterdrückt und nachfolgend Corticotropin freisetzendes Hormon (CRH) injiziert.

Durch Dexamethason wird auf dem Wege der ACTH-Blockade auch die Cortisolsekretion unterdrückt und hierdurch den zentralen Regulatoren signalisiert, die Stresshormonsekretion müsse stimuliert werden. Die beiden wichtigsten Neuropeptide, die diese Aktivierung im ZNS regulieren, sind CRH und Vasopressin. Diese beiden Substanzen verstärken sich in ihrer ACTH stimulierenden Wirkung gegenseitig. Daher sind nach Suppression der ACTH-Freisetzung durch Dexamethason diese beiden Neuropeptide, vor allem aber das Vasopressin, aktiviert. Injiziert man nun CRH bei diesen mit Dexamethason vorbehandelten Patienten, dann kann dieses Neuropeptid das vermehrt freigesetzte Vasopressin in seiner Wirkung verstärken und den ACTH suppressiven Effekt von Dexamethason durchbrechen.

Die Corticoidrezeptoren-Hypothese

Dieses Phänomen findet sich aber nur bei Patienten mit akuter Depression und – in geringerer Ausprägung – auch bei solchen, die ein ererbtes (Familie mit Depression) oder erworbenes (z.B. frühkindliches Trauma) Risiko für Depression haben. Da sich die Normalisierung initial pathologischer Testergebnisse nahezu immer vor der klinischen Verbesserung finden und umgekehrt bei einem symptomfreien Patienten das Wiederauftreten pathologischer Dex-/CRH-Testergebnisse das Risiko eines Rückfalls anzeigt, hat man einen Kausalzusammenhang zwischen dem Stresshormonsystem und der Depressionsgenese vermutet. Durch jahrzehntelange Forschung ist es gelungen, zu zeigen, dass Erkrankungsrisiko und Verlauf einer einmal aufgetretenen depressiven Erkrankung mit der Funktion der Corticosteroidrezeptoren (Glucocorticoid- und Mineralocorticoidrezeptor; GR, MR) in Zusammenhang steht.

Der *Corticosteroidrezeptor-Hypothese* zufolge ist bei erhöhtem Erkrankungsrisiko für Depression die Funktion der Corticosteroidrezeptoren eingeschränkt. Die Folge ist eine verminderte negative Rückkopplung durch Cortisol (oder das synthetische Steroid Dexamethason). Dadurch kommt es zur Erhöhung der CRH- und Vasopressin-Konzentrationen im limbischen System und der Hypophyse.

Diese beiden Neuropeptide haben aber nicht nur aktivierende Wirkung auf die Stresshormonachse, sondern auch auf die Entstehung von Depression und Angst. An Mäusen, bei denen durch einen gentechnischen Eingriff in Nervenzellen des Gehirns nach Stressexposition wesentlich mehr CRH produziert wurde, fanden sich viele depressionstypische Symptome, die von erhöhter Ängstlichkeit, über kognitive Einschränkungen bis zur charakteristischen Schlafstörungen (gemessen im Schlaf-EEG-Labor für Mäuse) reichten.

Widersprüchliche Studienergebnisse

Die hormonellen und verhaltensbiologischen Effekte von CRH werden durch einen speziellen Rezeptor-Typ – den CRHR1 Rezeptor vermittelt. Transgene Mäuse, bei denen dieser CRHR1-Rezeptor in denjenigen Hirnregionen fehlte, die für die Genese der Depression für besonders relevant gehalten werden, waren wesentlich weniger ängstlich. Nachdem die skizzierten Grundlagenexperimente bekannt wurden, bemühten sich nahezu alle pharmazeutischen Unternehmen, CRH R1 Rezeptorantagonisten zu entwickeln. Diese erwiesen sich im Tierexperiment als wirksam und konnten die Effekte der CRH-Überproduktion unterdrücken.

Eine erste explorative klinische Studie an schwer kranken Patienten mit Depression deutete tatsächlich an, dass sich hier ein neuer Therapieweg eröffnet. In großen kontrollierten Therapiestudien bei Depression und Angsterkrankungen konnte aber kein Erfolg von CRH R1 Antagonisten gezeigt werden, im Gegenteil, der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Paroxetin schien bei Depression und Angststörungen überlegen zu sein.

Dies weist auf die generelle Problematik bei Medikamenten hin, die einen spezifischen Wirkmechanismus haben: Die heute verordneten Antidepressiva sind unspezifisch, sie lassen sich mit Breitspektrum-Antibiotika bei bakteriellen Infektionserkrankungen vergleichen. Letztere gibt man immer dann, wenn man den spezifischen Erreger nicht kennt und nimmt oft Nebenwirkungen in Kauf.

Kennt man den Krankheitserreger, wird man ein spezifisches, auf den Erreger gerichtetes Antibiotikum vorziehen.

Diese Analogie trifft auch auf die CRH R1 Antagonisten zu, die spezifisch nur bei Patienten wirken, bei denen die Überproduktion von CRH im Gehirn Krankheitsursache ist. Wie ausgeführt ist nicht nur die genetische Architektur der Depression multigenetisch und heterogen, auch die nachfolgenden physiologischen Prozesse konvergieren zu einigen wenigen Kausalmechanismen.

Spezifische Biomarker gesucht

Wenden wir spezifischer wirkende Medikamente an, müssen wir sicher sein, dass bei dem individuellen Patient auch die entsprechenden pathologischen Faktoren vorliegen. Medikament und Krankheitsmechanismus müssen wie Schloss und Schlüssel zusammenpassen. Die Diagnose oder auch weiterführende, rein auf verbaler Kommunikation basierenden psychopathologischen Beschreibungen helfen hier nicht weiter. Wir benötigen Biomarker, das sind Labortests, die durch exakte Messgrößen den aktuellen Kausalmechanismus reflektieren.

Im Falle der CRH R1-Antagonisten wäre nun ein Biomarker wünschenswert, der uns diejenigen Patienten anzeigt, bei denen CRH Überproduktion im Gehirn vorliegt. Zunächst glaubte man, diese Zuordnung durch Messung peripherer Stresshormone treffen zu können. Dies hat sich nicht bestätigen lassen.

Die erwähnte Messung des Schlaf-EEGs bei transgenen Mäusen, die nach Stressexposition vermehrt CRH produzieren, hat hier eine neue, unerwartete Möglichkeit eröffnet: Es fand sich bei diesen Mäusen eine Vermehrung eines Schlafstadiums, das Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf genannt wird, weil es mit vermehrten Augenbewegungen verbunden ist. Andere Charakteristika dieses Schlafstadiums sind geringer Muskeltonus und erhöhte Traumaktivität, weshalb es oft auch Traumschlafstadium genannt wird. Bei diesen Mäusen normalisierte sich nach Anwendung des CRH R1-Antagonisten die REM-Schlaf-Überaktivität. Auch bei Patienten mit Depression, die eine besonders ausgeprägte Steigerung der REM-Schlafaktivität zeigten, wirkten die CRH R1-Antagonisten in der genannten Pilotstudie besonders gut.

Noch sind die Fallzahlen zu gering, um hier eine allgemein gültige Aussage treffen zu können. Die Ergebnisse zeigen aber, wie wichtig die Erforschung von Biomarkern ist, wenn wir spezifischere Medikamente anwenden wollen, um in

kürzerer Zeit bessere klinische Ergebnisse zu erzielen und damit einen Schritt in Richtung personalisierte oder individualisierte Depressionstherapie zu gehen.

Dieses Ziel ist, wie ein aktuelles Beispiel aus der Forschung zeigt, nicht mehr in ferner Zukunft: Damit ein Antidepressivum wirken kann, muss es in das Hirngewebe eindringen. So genannte P-Glykoproteine erschweren den Übertritt aus den Blutgefäßen in das Hirngewebe, in dem sie nach Eintritt in die Zellen der Bluthirnschranke die Antidepressiva in die Zirkulation zurückpumpen. Diese P-Glykoproteine werden vom ABCB1 Gen kodiert, wobei es genetische Varianten gibt, die diese Pumpenfunktion schwächen.

Genvarianten als prädiktive Biomarker

Die „Wächterfunktion“ der P-Glykoproteine richtet sich nicht auf alle Antidepressiva. Behandelt man einen Patienten mit einem Medikament, das ein Substrat des ABCB1 kodierten P-Glykoproteins ist, dann hängt sein Übertritt in das Hirngewebe vom Genotyp des ABCB1 Gens ab. Es konnte gezeigt werden, dass diejenigen Patienten, die mit einem Substrat des P-Glykoproteins behandelt wurden, dann besser auf das Medikament ansprachen, wenn sie eine Genvariante aufwiesen, die mit geschwächter Pumpenfunktion einherging. Heute wird an mehreren Kliniken die Messung des ABCB1 Genotyps als Entscheidungshilfe bei der Wahl des Medikaments und seiner Dosierung genutzt.

Ein anderes Beispiel, wie der Genotyp mit der Wirkung einer Antidepressiva-Therapie assoziiert sein kann, ergibt sich aus der Corticosteroid-Rezeptor-Hypothese: Durch Antidepressiva wird die Effizienz der GR-Signalweiterleitung gesteigert, dies ist der Hauptgrund, weshalb im Gehirn CRH und Vasopressin durch die Medikamenteneinwirkung weniger hoch exprimiert werden und sich in der Peripherie der Dexamethason/CRH-Test normalisiert.

Hierbei spielen Chaperonmoleküle eine große Rolle, in dem sie die dreidimensionale Struktur des GR-Proteinmoleküls und damit seine Affinität gegenüber den Steroidliganden kontrollieren. Es fanden sich genetische Varianten im Gen eines dieser Chaperonmoleküle, dem FKBP5, die mit besserem, vor allem aber rascheren Ansprechen auf jedwedem Antidepressivum verbunden waren. Diese Beobachtung haben nun schon mehrere Labors gemacht und es stellte sich die Frage, wie die biologische Funktion des FKBP5-Moleküls durch die gemessene Genvariante so verändert sein kann, dass Patienten besser auf Antidepressiva ansprechen.

Da sich am FKBP5 Bindungsstellen für kleine chemische Moleküle fanden, sind derzeit Bemühungen im Gange, chemische Strukturen zu identifizieren, die auch denjenigen Patienten klinisch günstige FKBP5-Eigenschaften vermitteln, die nicht von Natur aus mit der vorteilhaften Genvariante ausgestattet sind. Es ist denkbar, dass solche Moleküle in Zukunft als Komedikation zu Antidepressiva all denjenigen Patienten gegeben werden, die den ungünstigen FKBP5-Genotyp aufweisen. Auch dies ist ein Schritt in Richtung personalisierte Medizin.

Epigenetische Biomarker

Dabei darf nicht der Eindruck entstehen, man könnte die personalisierte Medizin allein auf die Grundlage von Gentests stellen, die nur statische Informationen liefern. Ebenso wichtig sind Biomarker, die über das Leben hinweg immer die biologische Signatur im Augenblick ihrer Messung liefern. Ein besonders eindrucksvoller Zusammenhang ergibt sich aus der Erkenntnis, dass Menschen mit genetischer Veranlagung im Falle eines frühkindlichen Traumas mit höherer Wahrscheinlichkeit erkranken als solche, die nicht traumatisiert waren.

Kürzlich konnte in einer der humanklinischen Situation komplementären Untersuchung an Mäusen der Mechanismus für diesen Zusammenhang aufgeklärt werden: Werden neugeborene Mäuse an mehreren aufeinander folgenden Tagen für einige Stunden von ihrer Mutter getrennt, so ist dies ein traumatisierendes Erlebnis. Diese Tiere weisen lebenslang depressionsähnliches Verhalten in den hierfür üblichen Tests auf und produzieren vermehrt Vasopressin, das Neuropeptid, von dem wir wissen, dass es auch bei vielen depressiven Patienten im Gehirn erhöht ist.

Als molekulare Ursache für dieses Trauma-induzierte depressionsähnliche Verhalten fand sich eine Veränderung der Methylierung in einer wichtigen regulatorischen Sequenz, den sogenannten CpG-Islands. Dies sind DNA-Regionen, an denen Methylgruppen binden und dadurch den Zugang von Proteinen erschweren, die an der Aktivierung oder Unterdrückung von Genen beteiligt sind. Durch die Trauma-induzierte Verringerung der Methylierung in dieser Region wird die Aktivität des Vasopressin-Gens erhöht, weil ein Enhancer, das ist ein Molekül, das ein benachbartes Gen aktiviert, besser binden kann.

Die Relevanz dieses Mechanismus auf der Verhaltensebene ergibt sich durch die Beobachtung, wonach ein Vasopressin V1b Rezeptor-Antagonist den durch das Trauma induzierten Phänotyp teilweise normalisieren kann. Dies ist ein Beispiel,

wie Gen-Umweltinteraktionen heute auf molekulargenetischer Grundlage entschlüsselt werden können, und hieraus ergeben sich auch therapeutische Konsequenzen. Die Frage bleibt offen, ob Antidepressiva neben ihren bekannten pharmakologischen Wirkmechanismen auch in epigenetische Prozesse eingreifen, ohne dass wir dies bisher wissen. Umgekehrt muss man fragen, ob in die epigenetische Modifikation in postmitotischen Nervenzellen nicht durch spezifische Medikamente, z.B. die Methylierung verhindernde oder begünstigende Substanzen eingegriffen werden kann.

Neue Studienkriterien – neue Geschäftsmodelle

Solange wir keine Gentests oder andere Biomarker haben, die uns erlauben, die spezifischen Kausalmechanismen des individuellen Patienten zu identifizieren, wird die Übersetzung der Grundlagenforschung in die klinische Praxis zwar erschwert, aber das darf uns nicht davon abhalten, Pharmaka gegen molekulare Zielstrukturen zu entwickeln, die im Zusammenhang mit der individuellen Biosignatur des einzelnen Patienten relevant sind.

Heute wird die Frage nach der Wirksamkeit eines Antidepressivums - etwa vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – meistens noch so beantwortet: „Dass Menschen mit Depression vom Wirkstoff XY profitieren, ist wissenschaftlich nicht nachgewiesen.“ Die Frage ist nur, welche wissenschaftlichen Instrumente sind es, die zu einem solchen Urteil führen.

Die klinischen Ergebnisse der unter der Depressionsdiagnose zusammengeführten Erkrankten und das Antidepressivum XY erhielten, werden mit denjenigen eines Scheinmedikaments oder einer etablierten Substanz massenstatistisch verglichen. Bei dieser Methode bleibt die individuelle Besonderheit des Einzelnen unberücksichtigt, so als sei die Erkrankung Depression eine kollektive Abweichung von einer genormten Befindens- und Verhaltensqualität.

Im Einzelfall weiß man nicht, welcher Patient von welcher der gewählten Intervention profitiert hätte. Statistisch gesehen sind zwei Medikamente gleich gut oder schlecht, die bei jeweils 50 Prozent einer Stichprobe Erkrankter wirksam waren. Allerdings wissen wir nicht, ob die 50 Prozent, die in der einen Gruppe auf die Therapie angesprochen haben, auch zu den 50 Prozent gezählt hätten, die in der anderen Gruppe auf das andere Medikament angesprochen hatten.

Die personalisierte Medizin wird trotz dieser Einschränkungen kommen, nicht zuletzt, weil das bisherige Geschäftsmodell der Pharmaindustrie nach dem Motto „More-Of-The-Same“ wegen des wegfallenden Preisdiktats und der immer geringer werdenden Vorzüge neuer Präparate gegenüber den nicht mehr patentgeschützten Medikamenten keine Gewinne mehr abwirft.

Als Argument gegen die personalisierte Medizin werden oft die zu hohen Entwicklungskosten genannt. Hier muss man entgegenhalten, dass der Hauptkostenfaktor dabei die klinischen Studien sind, die, wann immer ein „Blockbuster“ nach dem „One-Size-Fits-All“-Prinzip entwickelt werden soll, horrend großer Fallzahlen bedürfen. Bei spezifischen Medikamenten braucht man dagegen nur sehr kleine Fallzahlen und Labortests, die für die Identifikation des richtigen Medikaments für den richtigen Patienten nötig sind.

Hierdurch fallen die Entwicklungskosten drastisch und es besteht die Option, neben dem Medikament auch noch den dazu gehörigen Labortest vermarkten zu können. Mit Gentests und Biomarkern kann die Entstehung eines zur Krankheit führenden Prozesses abgebildet werden, lange bevor es zu subjektiv wahrnehmbaren Symptomen kommt. Dies erlaubt die Intervention an klinisch noch symptomfreien Menschen und erhält ihm seine Gesundheit oder zögert den Krankheitsbeginn heraus. Hierdurch kann die Gesundheitsspanne an die immer länger ausgedehnte Lebensspanne herangeführt werden. Es ist offensichtlich, dass dieser Weg zu enormen Einsparpotentialen führt, die weit über das hinausgehen, was in der Gesundheitspolitik derzeit diskutiert wird.

Fazit und Ausblick

Wissenschaft und Wirtschaft haben eine klare Rollenzuweisung. Die Patienten – oder besser gesagt, die Gesunden, die nicht Patienten werden wollen – werden in Zukunft sehr viel mehr Selbstverantwortung tragen müssen, denn das Spektrum der Früherkennung und Prävention wird sich erheblich verbreitern. Es ist zu erwarten, dass angesichts der Gesundheitskostenentwicklung in einer alternden und damit zunehmend krankheitsanfälligen Gesellschaft der Druck auf den Einzelnen wachsen wird, aus Verantwortung gegenüber sich selbst, aber auch gegenüber der Solidargemeinschaft von den Möglichkeiten einer individualisierten Risikoerkennung und Frühintervention Gebrauch zu machen.