

Molekulare und systemische Depressionsforschung

Wege zur individualisierten Therapie

Schwere Depressionen entstehen im Wechselspiel zwischen Genen und äußeren Lebensumständen. Neue Forschungsergebnisse weisen den Weg für die Entwicklung spezifischer Medikamente, die das Individuum stärker berücksichtigen als herkömmliche „Breitband-Antidepressiva“.

Unter der klinischen Diagnose Depression werden Krankheitsbilder zusammengefasst, bei denen Symptome wie inadäquat traurige Stimmung, Angst, Schlafstörungen, Unruhe, Appetit- und Antriebslosigkeit, nihilistische Denkweise bis hin zu Selbstmordgedanken sowie eine Reihe vegetativer Störungen auftreten. Selten können auch depressive Wahninhalte 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 Häufigkeitsangaben der Epidemiologen schwanken je nach Definition stark, denn sie basieren ausschließlich auf mündlichen und schriftlichen Befragungen. Noch gibt es keine Labortests (Biomarker), die das Vorliegen einer Depression absichern könnten wie etwa in der Inneren Medizin; die Fallzahlen bei Diabetes mellitus wären wohl sehr ungenau, stünden für die Definition keine Laborwerte wie Blutzucker und HbA1c zur Verfügung.

Eine weitere Besonderheit der Diagnose „Depression“ sind die eher semantischen Bemühungen, Untergruppen zu identifizieren, zum Beispiel *Dysthymie* (vorgeschriebene Kriterien für Depression nicht erfüllt), *somatoforme Störungen* (körperliche Beschwerden im Vordergrund) oder neuerdings das *Burnout-Syndrom*. Es erfreut sich besonders 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 aber nie nachweisbar mit biologischen Kausalfaktoren der Depression verknüpft.

Immerhin steht die Erbllichkeit der Krankheit außer Zweifel, denn das Risiko ihres Auftretens liegt in der Normalbevölkerung bei 10 bis 15 Prozent, bei eineiigen Zwi-

Hormontests für Ursachenforschung und Diagnostik

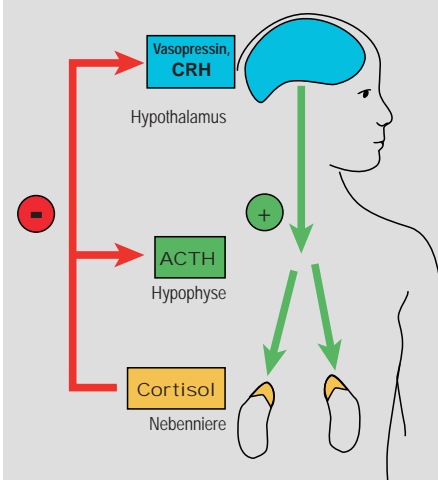
Gesichert sind zwei biochemische Beobachtungen: Viele depressive Patienten weisen sowohl einen erhöhten Spiegel des Stresshormons Cortisol im Blut als auch zu hohe Konzentrationen von CRH in der Hirnflüssigkeit auf. Die ursächlichen Zusammenhänge zwischen depressiver Symptomatik und erhöhten Hormonspiegeln erklärt die Corticosteroid-Rezeptor-Hypothese. Sie besagt, dass bei schwer depressiven Patienten die Empfindlichkeit der Rezeptoren für Cortisol im Gehirn gestört ist (im Bild rot). Deshalb funktioniert die negative Rückkopplung des Stresshormonsystems nicht mehr richtig, es kommt zum „biochemischen Dauerstress“.

Dexamethason/CRH-Test

Zur Überprüfung der gestörten hormonellen Rückkopplung aufgrund eines Rezeptordefekts wird zunächst Dexamethason als künstliches Cortisol-Analogon eingenommen. Bei normaler Rückkopplung sinkt der ACTH-Spiegel ab, bei einer Störung ist dieser Effekt vermindert. Die Abnahme des Cortisol-Spiegels bewirkt eine bei Depressiven überschießende CRH- und Vasopressin-Produktion im Gehirn, die aber nicht routinemäßig gemessen werden kann. Deshalb führt man einen Funktionstest durch: Man injiziert dem mit Dexamethason vorbehandelten Patienten CRH und findet höhere ACTH- und Cortisol-Spiegel als bei Gesunden.

Interpretation

Eine beeinträchtigte Empfindlichkeit der Corticosteroid-Rezeptoren im Gehirn führt also zur ungebremsten Ausschüttung von CRH, Vasopressin und ACTH. Der Nachweis der mangelhaften Rückkopplung im Dexamethason-/CRH-Test lässt auf ein überaktiviertes Stresshormonsystem bei depressiven Patienten schließen. Der Dexamethason/CRH-Test gilt als das empfindlichste Verfahren, um die Regulation dieses Systems zu prüfen, weil er sowohl die Rückkopplung zwischen Nebennierenrinde und Hypophyse (Cortisol, ACTH) als auch die Stimulation beider Systeme durch den Hypothalamus (CRH, Vasopressin) überprüft.



Die Hormonachse der Stressverarbeitung

lingsgeschwistern depressiver Patienten dagegen bei über 50 Prozent. Also sollte man angesichts der rasanten Entwicklung der Genomanalytik erwarten, dass die verantwortlichen genetischen Varianten längst aufgedeckt wären – doch dies ist keineswegs der Fall. Zum einen liegt das am dargelegten Fehlen homogener Fallgruppen mit eindeutigen Biomarkern: Zwei auf rein klinischen Beschreibungsebenen identische Patienten können sehr wohl unterschiedliche genetische Varianten aufweisen. Umgekehrt sind Krankheitsverlauf und Reaktion auf Psychopharmaka eineiiger Zwillinge oft verschieden, obwohl diese sich definitionsgemäß genetisch nicht unterscheiden.

Zum anderen erlauben es die derzeitigen molekulargenetischen Verfahren noch nicht, seltene oder spontan auftretende Mutationen sowie Variationen der Genkopienzahl mit ausreichender Sicherheit zu erkennen. Weder Studien, die gezielt erfolgversprechende Kandidatengene untersuchten, noch genomweite Analysen lieferten bisher molekulare Zielstrukturen für erfolgreiche neue Medikamente.

Durch das Zusammentreffen glücklicher Umstände und scharfsinniger klinischer Analysen wurden aber bereits Mitte des letzten Jahrhunderts in der Schweiz antidepressiv wirksame Medikamente entdeckt, die – so fand man Jahre später heraus – die Signalweiterleitung von Nervenzel-

le zu Nervenzelle (Neurotransmission) verstärken. Das gelingt ihnen, indem sie Nervenzellendigungen daran hindern, ausgeschüttete Signalstoffe, vor allem Noradrenalin und Serotonin, wieder aufzunehmen. Durch die „Wiederaufnahmemhemmung“ kommen an der benachbarten Nervenzelle mehr Signalstoffe an.

Dieses pharmakologische Prinzip hat sowohl die Kausalforschung der Depression als auch die Antidepressiva-Entwicklung bis zum heutigen Tag geprägt. Eine schlüssige Klärung, ob die verminderte Neurotransmission durch Serotonin oder Noradrenalin wirklich die Ursache der Depression ist, steht aber aus. Auch auf der Seite der Antidepressiva-Wirkung sind Zweifel angebracht, denn die Wiederaufnahmemhemmung von biogenen Aminen durch Antidepressiva erfolgt innerhalb von Stunden, auf den Eintritt der klinischen Wirkung muss man dagegen oft viele Wochen warten, und manchmal bleibt sie ganz aus.

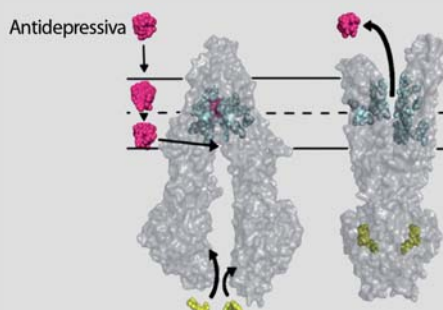
Die Strategie, die verstärkte Neurotransmission durch „Breitband-Antidepressiva“ immer weiter zu optimieren, ist jedenfalls ausgereizt; Neuentwicklungen weisen gegenüber vorhandenen Medikamenten, auch denen, die keinen Patentschutz mehr haben, nur marginale Vorteile auf. Die viel höheren Preise rechtfertigen ihre bevorzugte Verschreibung nur in Sonderfällen. Bei der Entwicklung innovativer Therapieformen werden künftig vor allem neue Erkenntnisse der molekularen und systemischen Depressionsforschung eine zentrale Rolle spielen.

Viele Patienten mit Depression zeigen bei der Laboruntersuchung Veränderungen der Stresshormonaktivität, die von neuronalen Schaltkreisen, vor allem im limbischen System, reguliert werden. Mit speziellen Tests (siehe Kasten S. 82) lässt sich bei diesen Patienten ein vermindertes Ansprechen zentraler Rezeptoren im Gehirn auf das Stresshormon Cortisol nachweisen. Neben

Genests für eine personalisierte Depressionsbehandlung

Antidepressiva wirken nicht bei allen Patienten gleich gut. Eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg spielen offenbar bestimmte Gene. Zwei Beispiele aus der aktuellen Forschung sollen dies belegen.

Damit ein Antidepressivum wirken kann, muss es aus dem Blut in das Gehirn gelangen. Doch an der „Bluthirnschranke“ verwehren unter anderem die P-Glykoproteine vielen Fremdstoffen den Zutritt, indem sie diese in die Zirkulation zurückpumpen.



Medikamentenpumpe P-Glykoprotein

Wenn nun ein Patient ein Antidepressivum erhält, das von seinem P-Glykoprotein besonders gut aus dem Gehirn transportiert wird, dann wirkt dieses Medikament besonders schlecht. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten besser auf das Medikament ansprechen, wenn sie eine Genvariante aufweisen, die mit geschwächter Pumpenfunktion einhergeht.

Heute wird bereits an mehreren Kliniken ein entsprechender Gentest (ABCB1-Genotyp) als Entscheidungshilfe bei der Wahl des Medikaments und seiner Dosierung genutzt.

Ein anderes Beispiel ergibt sich aus der Corticosteroid-Rezeptor-Hypothese. Bei depressiven Patienten besteht demnach eine verminderte Effizienz der Corticosteroid-Rezeptoren im Gehirn. Dadurch steigen die Konzentrationen von depressionsförderndem CRH und Vasopressin. Durch Antidepressiva wird möglicherweise die Effizienz der Rezeptor-Signalweiterleitung gesteigert, so dass sich die überhöhten Spiegel von CRH (und Vasopressin) normalisieren.

Physiologischerweise wird die Rezeptoreffizienz durch körpereigene Substanzen (*Chaperone*) reguliert. Dazu gehört ein kleines Protein namens FKBP5, das in unterschiedlichen Genvarianten vorkommt. Eine bestimmte Variante geht mit besserem, vor allem aber rascherem Ansprechen auf jedwedes Antidepressivum einher.

Derzeit sind Bemühungen im Gange, niedermolekulare Substanzen zu finden, die ein „schwaches“ FKBP5 unterstützen könnten. Es ist denkbar, dass solche Moleküle in Zukunft aufgrund eines Gentests als Komedikation gegeben werden, wenn Antidepressiva deshalb nicht wirken, weil der Patient eine ungünstige FKBP5-Variante aufweist. Dies wäre ein Schritt in Richtung „personalisierte Depressionsbehandlung mit herkömmlichen Antidepressiva“.

Cortisol, ACTH und CRH zeigen noch weitere Hormone Auffälligkeiten, insbesondere das Vasopressin, das die Wirkung von CRH auf die ACTH-Ausschüttung verstärkt. Die mit dem Test erfasste Störung findet sich nur bei Patienten mit akuter Depression und – in geringerer Ausprägung – auch bei solchen, die ein erbtes (Familie mit Depression) oder erworbenes (z. B. frühkindliches Trauma) Risiko für Depression haben.

Der womöglich interessanteste Befund aber ist: Die Laboregebnisse normalisieren sich immer, bevor die klinische Besserung eintritt, und umgekehrt weist eine Verschlechterung bei einem symptomfreien Patienten auf einen bevorstehenden Rückfall hin. Deshalb haben wir nach jahrzehntelanger Forschung einen Kausalzusammenhang zwischen dem gestörten Regelkreis der Stresshormone und der Entstehung einer Depression postuliert, der als *Corticosteroid-Rezeptor-Hypothese* in die Literatur eingegangen ist.

Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass die Neuropeptide CRH und Vasopressin nicht nur die Ausschüttung von Stresshormonen aktivieren, sondern auch Ängstlichkeit, Appetitmangel, Schlafstörungen und andere Depressionssymptome auslösen. Genauere biochemische Zusammenhänge ließen sich an gentechnisch veränderten Mäusen näher untersuchen. Offenbar werden depressionsfördernde Effekte von CRH durch den Rezeptor-Typ CRHR1 vermittelt. Sein Fehlen in bestimmten Hirnregionen macht transgene Mäuse wesentlich weniger ängstlich.

Nachdem die skizzierten Grundlagenexperimente bekannt wurden, bemühten sich nahezu alle pharmazeutischen Unternehmen, CRHR1-Rezeptorantagonisten als Antidepressiva zu entwickeln. Diese erwiesen sich im Tierexperiment und ersten klinischen Versuchen als wirksam, aber in großen kontrollierten Therapiestudien waren sie den klassischen Antidepressiva wie

dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer *Paroxetin* unterlegen. Die Gültigkeit der Corticosteroid-Rezeptor-Hypothese wird dadurch jedoch nicht in Frage gestellt; ebenso gut könnte es sein, dass die Patientenkollektive wegen fehlender Biomarker nicht spezifisch genug auf CRH als Kausalfaktor eingengt waren, so dass unspezifische Antidepressiva nur rein statistisch besser abschnitten.

Wenden wir also sehr individuell wirkende Medikamente an, müssen wir sicher sein, dass bei dem individuellen Patienten auch die entsprechenden pathologischen Faktoren vorliegen. Medikament und Krankheitsmechanismus müssen wie Schloss und Schlüssel zusammenpassen,

„Spezifische Biomarker werden dringend benötigt.“

und deshalb werden spezifische Biomarker dringend benötigt. Im Falle der CRHR1-Antagonisten wäre beispielsweise ein Marker wünschenswert, der uns die Patienten anzeigt, bei denen eine CRH-Überproduktion im Gehirn vorliegt; andere können von einem Antagonisten nicht profitieren.

Auch hier brachten Untersuchungen an transgenen Mäusen einen ersten Erfolg: Bei ihnen fand sich im Elektroenzephalogramm, mit dem man Hirnstromaktivität misst, eine Vermehrung des Traumschlafs (sog. REM-Phase), die nach Anwendung des CRHR1-Antagonisten zurück ging. Auch bei Patienten mit Depression, die eine besonders ausgeprägte Steigerung der Biomarkers „REM-Schlafaktivität“ zeigten, wirkten die CRHR1-Antagonisten in einer Pilotstudie besonders gut. Noch sind die Fallzahlen zu gering. Die Ergebnisse zeigen aber, wie wichtig die Erforschung von Biomarkern ist, wenn man in klinischen Studien aussagekräftigere Ergebnisse erzielen will.

Die personalisierte Medizin darf man nicht allein auf die Grundlage angeborener

Genvarianten stellen. Ebenso wichtig sind Biomarker, die depressionsfördernde äußere Auslöser wie zum Beispiel frühkindliche Traumata anzeigen. Kürzlich wurde im Tiermodell ein interessantes „epigenetisches“ Phänomen entdeckt: Trennt man neugeborene Mäuse mehrere Tage lang für einige Stunden von ihrer Mutter, so löst dieses traumatisierende Erlebnis lebenslang depressionsähnliches Verhalten auf. Die Tiere produzieren vermehrt das Neuropeptid Vasopressin, das auch bei vielen depressiven Patienten im Gehirn erhöht ist.

Als molekulare Ursache fand sich eine chemische Veränderung (Demethylierung) an einer regulatorischen Gensequenz der Maus, die zur Aktivierung des Vasopressin-Gens führte. Die Relevanz dieses Befundes für eine spezifische Depressionsbehandlung der Zukunft ist hoch, denn ein Vasopressin-V1b-Rezeptor-Antagonist war tatsächlich in der Lage, den durch das Trauma induzierten Phänotyp teilweise zu normalisieren.

Dies ist ein gutes Beispiel, wie Gen-Umweltinteraktionen auf molekulargenetischer Grundlage künftig entschlüsselt und für die Entwicklung neuer Medikamente genutzt werden könnten. Interessant wird auch sein, ob eventuell klassische Antidepressiva neben ihren bekannten pharmakologischen Wirkmechanismen in solche epigenetische Prozesse eingreifen, ohne dass wir es bisher wussten. Es bleibt also für die systemische Depressionsforschung noch viel zu tun, um alte Fragen zu beantworten – und vermutlich noch viele neue zu stellen. ❁



Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Florian Holsboer
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
München