

**THERAPIE** Die Ursachen von Depression und Burnout sind vielfältig. Neurobiologische Erkenntnisse helfen, verschiedene Patientengruppen zu definieren, und ebnen den Weg zur individualisierten Medizin.

## Behandlung nach Maß

VON MARTIN KECK UND  
FLORIAN HOLSBOER

**C**laudia Gruber\* kann sich noch gut an den Tag erinnern, als sie in ein seelisches Loch stürzte. Ihre vierjährige Tochter Charlotte hatte voller Stolz ein selbst gemaltes Bild aus dem Kindergarten mitgebracht. Mit ihrem Kunstwerk in den kleinen Händen stürzte sie auf die Mutter zu und rief: »Mama, Mama, ich hab dich lieb!« Welche Mutter würde da nicht vor Rührung dahinschmelzen? Doch Claudia Gruber spürte nur eine tiefe innere Leere. Es war, als hätte man ihr das Herz aus dem Leib gerissen. Zwei Tage danach konnte sie morgens nicht mehr aufstehen, das Leben erschien ihr unerträglich. Sie wollte nur noch sterben.

Bereits Wochen zuvor war die 37-Jährige erschöpft und unkonzentriert. Ihre Glieder schmerzten und waren schwer wie Blei. Der Alltag mit zwei Kindern und einer Halbtagsstelle als Ärztin in einer gut gehenden Gemeinschaftspraxis wurde zu einer fast unerträglichen Last. Sie konnte sich über nichts mehr freuen, wurde vergesslich und grübelte nachts stundenlang über Banalitäten. Sie glaubte zu versagen und verspürte gegenüber Kindern, Ehemann und Patienten starke Schuldgefühle.

Eine derartige Depression, vermutlich hervorgegangen aus einem Burnout, ist weit mehr als nur eine große Traurigkeit. Wie Claudia Gruber erfahren musste, be-

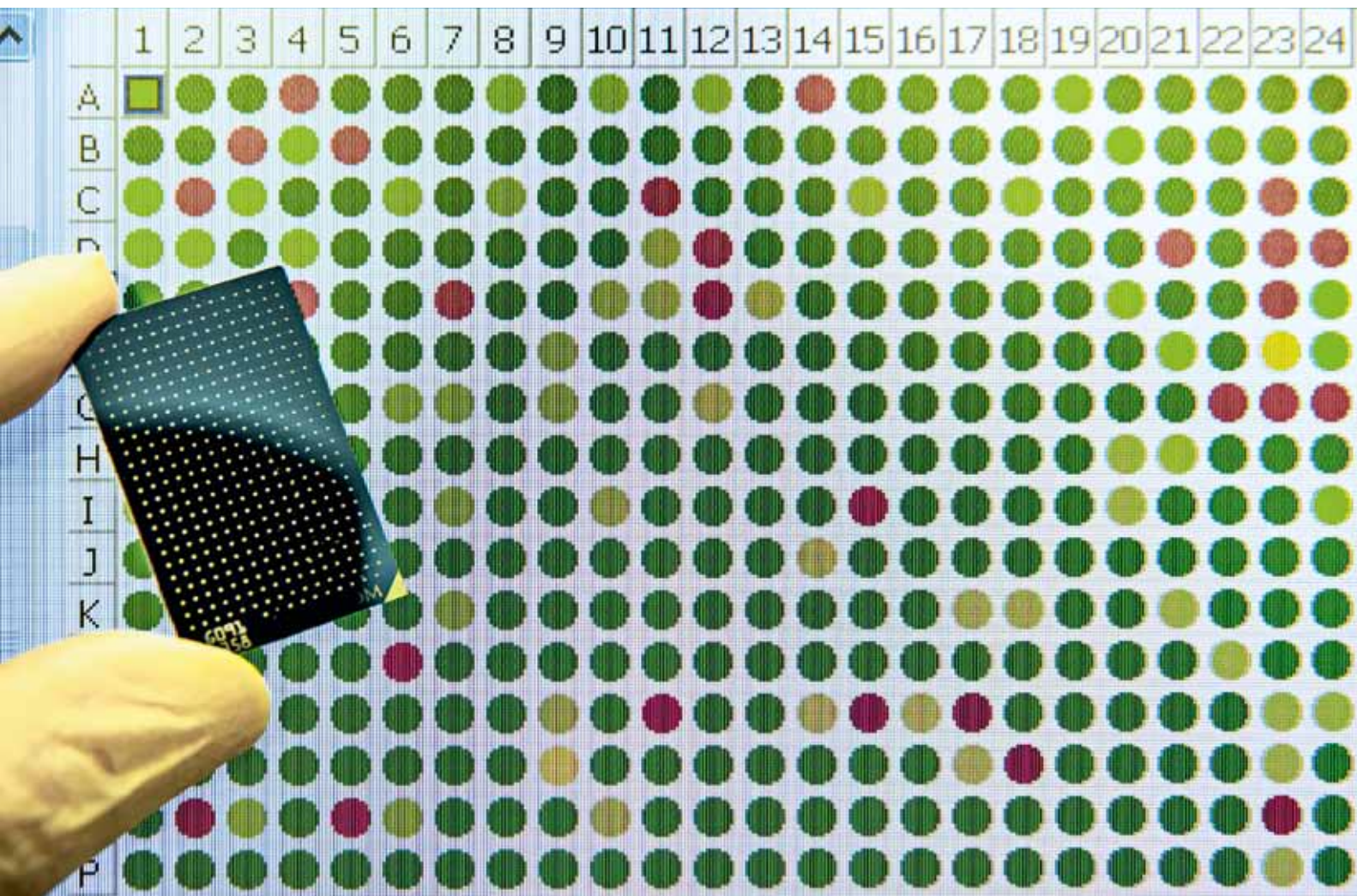
einträchtigt sie das gesamte Leben: das Denken und Fühlen, den Körper, die sozialen Beziehungen und die Arbeitsfähigkeit. Eine unbehandelte Depression kann die Lebenserwartung verkürzen und sogar direkt zum Tod führen: In der Altersgruppe bis 40 Jahre stellt Suizid die zweithäufigste Todesursache dar. Täglich nehmen sich in Deutschland 30 bis 40 Menschen das Leben. Das sind mehr, als bei Verkehrsunfällen sterben.

### Häufig – aber selten richtig behandelt

Die Weltgesundheitsorganisation WHO geht davon aus, dass die Depression bis zum Jahr 2030 die häufigste Krankheit in den Industrienationen sein wird, noch vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bereits heute gilt sie als Hauptursache für Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung. Trotz ihrer enormen Bedeutung für den Einzelnen, aber auch für die Gesellschaft wird Depression zu selten richtig erkannt und behandelt. Lediglich ein Zehntel der Betroffenen erhält eine adäquate, das heißt wissenschaftlich fundierte Therapie. Und selbst nach ersten, fachgerecht durchgeführten Maßnahmen gilt lediglich ein Drittel der Patienten als geheilt. Die Mehrzahl der Betroffenen braucht direkt im Anschluss weitere Behandlungen.

Diese Schieflage wurzelt größtenteils in der Tatsache, dass Depression nicht gleich Depression ist. Vielmehr

\* Name von der Redaktion geändert



DAIMLER UND BENZ STIFTUNG / OESTERGAARD

**Molekularbiologische Genanalysen ermöglichen eine individuell auf den Patienten zugeschnittene Therapie.**

#### UNSERE EXPERTEN



*Martin Keck* ist Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Neurologie des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München. Er lehrt an der Ludwig-Maximilians-Universität München und ist Gründungsmitglied des Forschungsverbunds »Kompetenznetz Depression, Suizidalität«.



*Florian Holsboer* ist Emeritus am Max-Planck-Institut für Psychiatrie und seit 2014 Vorsitzender der Geschäftsführung des Pharmaunternehmens HMNC Brain Health in München (siehe auch das Interview ab S. 72).

### *Auf einen Blick:* Auf dem Weg zur personalisierten Medizin

**1** Hinter der Diagnose Depression verbirgt sich eine Vielzahl seelischer Erkrankungen mit unterschiedlichen Ursachen wie Stress, Traumata und genetischer Veranlagung.

**2** Individuelle Unterschiede erschweren die Behandlung. Was dem eine Patienten hilft, versagt beim anderen.

**3** Eine moderne Diagnostik mit biochemischen, genetischen und neurobiologischen Methoden könnte dazu beitragen, individuelle Krankheitsmechanismen zu unterscheiden und so besser zu behandeln.

verbirgt sich hinter dieser Diagnose ein ganzes Sammelsurium an seelischen und körperlichen Symptomen, Ursachen und Krankheitsverläufen.

Sicher ist: Bei einer Depression ist die Kommunikation der Nervenzellen im Gehirn gestört. Rund 100 Milliarden Neurone arbeiten im Denkorgan in komplexen Netzwerken zusammen. Jede einzelne kommuniziert dabei über ihre Kontaktstellen, die Synapsen, mit bis zu 10 000 anderen Neuronen. Wie dies im Detail vonstattegeht, ist jedoch noch lange nicht geklärt.

## Hinter der Diagnose Depression verbirgt sich ein ganzes Sammelsurium an seelischen und körperlichen Symptomen, Ursachen und Krankheitsverläufen

Wie wir heute immerhin schon wissen, sind bei Depressiven die Botenstoffe Serotonin, Noradrenalin und Dopamin aus der Balance geraten. Sie liegen entweder in zu hoher oder zu niedriger Konzentration vor, oder der Transmitterhaushalt funktioniert nicht mehr richtig. In der Folge leidet die Signalweiterleitung zwischen den Nervenzellen, was sich nach und nach auch auf die Gefühle und Gedanken auswirkt und Symptome wie fehlenden Antrieb, Appetit- und Schlaflosigkeit oder Konzentrationsschwierigkeiten nach sich zieht. Antidepressiv wirkende Medikamente setzen an dieser Stelle an

und sollen den Hirnstoffwechsel wieder ins Lot bringen. Dasselbe kann auch eine Psychotherapie leisten. Hinter dem Ungleichgewicht im Denkorgan stecken meist mehrere Ursachen. So kann Stress etwa durch steigende Leistungsanforderungen im Beruf ebenso eine Rolle spielen wie schwere Schicksalsschläge oder traumatische Erlebnisse (siehe Grafik rechts). Aber auch genetische Faktoren mischen hier mit. In der Regel löst keiner dieser Risikofaktoren allein eine Depression aus: Für sich gestellt müssen weder Trauer noch Druck bei der Arbeit zwangsläufig in eine Depression münden. Vielmehr beeinflussen sich Umweltfaktoren und körperliche Veranlagung gegenseitig. Eine ausgewachsene Depression entsteht erst, wenn ungünstige Einflüsse wie Stress oder Trauer auf eine angeborene Anfälligkeit für die Erkrankung treffen.

Wenn schon der Weg zur Krankheitsentstehung so vielfältig ist, liegt es auf der Hand, dass auch das neurobiologische Chaos im Kopf bei jedem Betroffenen ein wenig anders aussieht. Kein Wunder also, wenn eine Therapieform, die bei einem Patienten gut anschlägt, bei einem anderen wenig Wirkung zeigt (siehe »Psychotherapie: Was hilft wem?«, unten).

Im krassen Gegensatz zu der Vielzahl an Ursachen und Symptomen steht die pharmakologische Therapie. Alle derzeit verfügbaren Medikamente basieren auf ein und demselben Wirkprinzip. Bereits vor mehr als 60 Jahren entdeckte der Schweizer Psychiater Roland Kuhn (1912–2005), dass das Arzneimittel Imipramin – eigentlich zur Behandlung von Schizophrenie entwickelt – Depression lindert. Wie sich später herausstellte, hemmt die Substanz die Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin von den Nervenendigungen, die diese Botenstoffe zuvor freigesetzt haben. Hierdurch können sie stärker wirken.

### Psychotherapie: Was hilft wem?

Bei der Behandlung einer Depression werden oft verschiedene Psychotherapieansätze kombiniert. Dabei schneidert der Therapeut das Programm möglichst auf die Bedürfnisse des Einzelnen zu. Aktuell am besten untersucht und in ihrer Wirksamkeit belegt sind die Verhaltenstherapie und die interpersonelle Psychotherapie. Bei diesen Therapieverfahren liegt der Behandlungsschwerpunkt vor allem darin, Lösungen zu finden und Ressourcen zu mobilisieren, statt in alten Konflikten und Defiziten zu wühlen. Beide Methoden führen zu guten Behandlungsergebnissen und

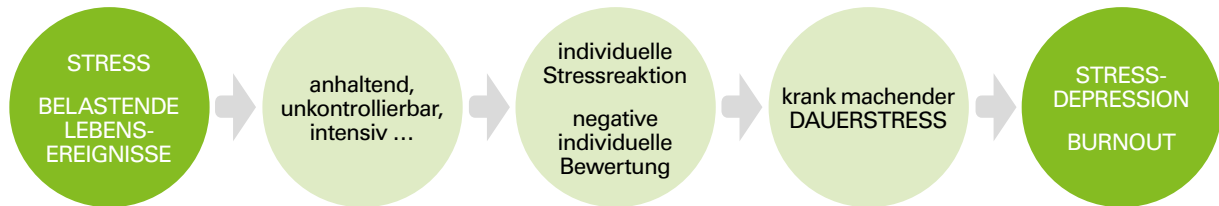
reduzieren zudem langfristig das Rückfallrisiko.

Allerdings: Genau wie bei den Medikamenten wissen wir noch zu wenig darüber, welche Therapieform welchem Patienten am besten hilft. Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München versuchen wir die molekulargenetischen und biochemischen Mechanismen zu verstehen, die einer Psychotherapie zu Grunde liegen. Was geschieht im Körper während einer Psychotherapie, und wie macht sich das im Gehirn bemerkbar? Welche Vorhersagemarker für eine wirksame Therapie lassen sich identi-

fizieren? Und welche Untergruppe von Patienten profitiert wovon am meisten?

Erste viel versprechende Ergebnisse zeigen, dass zum Beispiel im Schlaf gemessene Hirnströme, also ein nächtliches Elektroenzephalogramm (EEG), bei bestimmten Patienten sehr gut erkennen lassen, welche Psychotherapie Erfolg versprechend ist und welche nicht. Bereits nach zwei Wochen lässt sich mit dieser Methode entscheiden, ob die Behandlung fortgesetzt werden sollte oder ob es sinnvoller ist, auf eine andere Therapieform umzusteigen. *mk, fh*

## Stress tritt auf, wenn innere oder äußere Belastungen die persönlichen Reaktionsmöglichkeiten überfordern und zu stark werden



**Negative Erfahrungen im Leben wie berufliche Probleme, Arbeitsplatzverlust, familiäre Konflikte, ein Todesfall oder auch ein Umzug führen zu Stress. Insbesondere wenn mehrere dieser belastenden Ereignisse zusammentreffen, länger andauern und auf Grund persönlicher Veranlagung als unkontrollierbar wahrgenommen werden, kann dies die individuelle Stressverarbeitung überfordern: Der Betroffene leidet an einer Stressdepression oder Burnout.**

Seither hat man neue Substanzen entdeckt, die zum selben Ergebnis führen, aber weniger Nebenwirkungen haben. Das stellt zwar eine Verbesserung dar, doch der Angriffspunkt bleibt bei allen Wirkstoffen gleich. Das ist so, als stünde für die Behandlung schwerer bakterieller Infektionen nur ein einziges Antibiotikum zur Verfügung, völlig unabhängig vom Erreger oder eventuellen Resistenzen gegen das Medikament.

Ein wichtiges Ziel heutiger Depressionsforschung ist daher, die derzeit viel zu groben Diagnosekriterien aufzubrechen. Statt medizinischer Befunde, die lediglich auf klinischer Beobachtung und Selbstauskunft des Patienten beruhen, braucht es eine differenzierte Diagnostik, die alle wissenschaftlichen Möglichkeiten ausschöpft. Dazu gehören etwa molekularbiologische und genetische Kriterien sowie bildgebende Verfahren, Daten zum Hormonstoffwechsel des Patienten oder zur elektrischen Aktivität seines Gehirns im Schlaf. So könnte man die aktuell sehr pauschale Diagnose »Depression« in neurobiologisch begründete Untergruppen einteilen – was wiederum eine individuellere und gezieltere Therapie ermöglichen würde. Anders gesagt: Wir sollten weg von der Standardbehandlung für alle und hin zur personalisierten Medizin mit individuell abgestimmten Therapiekonzepten (siehe »Medikamentenwirkung: Eine individuelle Angelegenheit«, S. 70).

Nehmen wir zum Beispiel die Depression als Folge von übermäßigem Stress. Diese Form der Erkrankung wird heute als Zustand von chronischer Überlastung

verstanden. Genau wie Claudia Gruber fühlen sich die Betroffenen von vielfältigen und übermäßigen Anforderungen bei der Arbeit und im Alltag überfordert. Das führt zu einer dauerhaften Aktivierung des Stresshormonsystems, und auch die Amygdala, eines der wichtigsten emotionalen Zentren im Gehirn, reagiert besonders stark. Diese Hirnstruktur regt sich, wenn wir neue Informationen bewerten und sie mit Gefühlen verknüpfen. Hier analysiert das Gehirn beispielsweise das Gefahrenpotenzial, das in einer bestimmten Situation steckt. Wird eine übermäßige Belastung als bedrohlich empfunden, sorgt die Amygdala dafür, dass im Hypothalamus Stresshormone freigesetzt werden – und puscht das System zusätzlich. Der Körper ist in ständiger Alarmbereitschaft, der Betreffende wittert irgendwann in jeder Situation eine Gefahr.

### Verschiedene Konzentrationen von Stresshormonen

Eine solche Verschiebung spiegelt sich in einer erhöhten Konzentration von Stresshormonen im Blut wider und lässt sich somit medizinisch leicht nachweisen. Die hiervon betroffene Untergruppe von depressiven Patienten profitiert meist von Medikamenten, welche die Regulation der Stressantwort im Gehirn wieder in normale Bahnen lenken. Bei anderen Patienten dagegen kann die Konzentration der Stresshormone völlig normal sein. Ganz offensichtlich brauchen sie eine andere Behandlung.

Seit geraumer Zeit weiß man, dass Depression eine genetische Komponente besitzt (siehe Artikel ab S. 43). Sind Familienmitglieder erkrankt, steigt auch das eigene Risiko – und zwar mit dem Verwandtschaftsgrad: Geschwister und Kinder von Betroffenen werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 bis 20 Prozent ebenfalls depressiv. Dabei wird aber nicht das psychische Leiden selbst vererbt, sondern das Risiko, auf Belastungen mit einer Depression zu reagieren, weil das Stresshormonsystem und der Hirnstoffwechsel dieser Personen bei Stress eher entgleisen.

Das bedeutet für die Betroffenen jedoch nicht, dass sie tatenlos zusehen müssen, ob die Depression zuschlägt oder nicht. Entscheidend ist: Genetisch vorbelastete Menschen erkranken zumeist erst dann, wenn das System überfordert ist. Dies geschieht umso eher, je schwieriger die Umweltbedingungen sind. Dazu zählen etwa Kindheit, Familienstruktur, Erziehung, berufliche Situation, aufreibende Lebensereignisse oder ein ungesunder Lebenswandel.

Das Wissen um die erhöhte Anfälligkeit lässt sich vorbeugend nutzen. So können betroffene Personen gezielt lernen, besser mit Stress umzugehen, oder in schwierigen Lebenssituationen frühzeitig therapeutische Hilfe in Anspruch nehmen, bevor Stresshormone und Gefühlschaos eskalieren.

Mit dem Wissen über die erbliche Komponente der Depression lassen sich zudem Diagnostik und Therapie verbessern. Anders als bei klassischen Erbkrankheiten

### Medikamentenwirkung: Eine individuelle Angelegenheit

Bei der personalisierten Medizin werden die individuellen Merkmale eines Patienten bei der Therapieplanung berücksichtigt. Das betrifft nicht nur die Diagnose und die Zuordnung zu bestimmten Untergruppen einer Erkrankung. Für einen möglichst guten Behandlungserfolg müssen Ärzte auch beachten, wie gut ein Medikament unter den gegebenen Voraussetzungen wirkt. Darauf nehmen viele Komponenten Einfluss: Wie wird der Wirkstoff im Körper verteilt? Kommt er überhaupt am Zielort an? Wie schnell baut die Leber die Substanz um oder ab? Wie schnell wird sie ausgeschieden?

Insbesondere die Abbauprozesse in der Leber sind höchst unterschiedlich. Das beeinflusst, wie gut ein Medikament wirkt und welche unerwünschten Nebeneffekte auftreten. Entsprechend kann die geeignete Dosierung von einem Patienten zum anderen beträchtlich schwanken. Ziel der personalisierten Medizin ist daher, nicht nur die Therapieform, sondern auch die Wirkstoffmengen maßgeschneidert an den Patienten anzupassen.



FOTOLIA / IRIKON

MEHR WISSEN AUF  
»SPEKTRUM.DE«

Hilfe für Betroffene und Angehörige finden Sie in unserer **Patienteninformation Depression:**

[www.spektrum.de/ratgeber/depression/986851](http://www.spektrum.de/ratgeber/depression/986851)

liegt hier kein gravierender Fehler im Genom vor. Vielmehr handelt es sich um genetische Varianten, die für sich genommen keinen Krankheitswert besitzen.

Tatsächlich liegen Gene bei unterschiedlichen Menschen oft in verschiedenen Versionen vor. Meist betreffen diese Unterschiede lediglich einen einzelnen Baustein des entsprechenden Abschnitts im Erbmolekül DNA – das aber mit teilweise enormer Wirkung: So entscheidet das Zusammenspiel winziger Genvarianten darüber, welche Haar- oder Augenfarbe wir haben oder wie groß wir werden können. Bei der Depression kennen wir erst wenige der minimalen Genveränderungen, welche die Anfälligkeit für die Krankheit erhöhen. Sie liegen, wenig überraschend, etwa in jenen Abschnitten

## Wir sollten weg von der Standardbehandlung für alle und hin zur personalisierten Medizin mit individuell abgestimmten Therapiekonzepten

des Erbguts, die für die Aktivität der Stresshormone mitverantwortlich sind.

Das Risiko muss jedoch nicht zwingend in der DNA selbst niedergeschrieben sein. Auch die so genannte Epigenetik spielt eine Rolle. Hierunter versteht man eine dem eigentlichen Genom übergeordnete Regulationsebene: So bestimmen Veränderungen an der DNA, zum Beispiel kleine Molekülgruppen, ob ein bestimmtes Gen aktiv ist, also häufig abgelesen wird, oder ob es »stummgeschaltet« ist. Wie wir inzwischen wissen, können Umwelteinflüsse, etwa frühkindlicher Stress, zu solchen epigenetischen Veränderungen führen (siehe Artikel ab S. 52).

Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München erforschen wir ein Molekül, bei dem dieses Wechselspiel zwischen Genen und Umwelt deutlich wird: Das Enzym FKBP5 gehört zum so genannten Stresshormon-Rezeptorkomplex, es beeinflusst die Reaktion auf Stress.

Von FKBP5 existiert eine Variante, die mit einem erhöhten Risiko für Depression einhergeht – allerdings nur, wenn das zugehörige Gen zusätzlich epigenetisch verändert ist. Wie unsere Untersuchungen ergaben, wird dieses Risikogen nur in der Kindheit epigenetisch modifiziert, und zwar nach einer Traumatisierung. Dabei muss es sich nicht zwingend um augenscheinlich dramatische seelische oder körperliche Misshandlungen handeln. Auch wenn ein Kind auf Grund ständig wechselnder Bezugspersonen keine stabile Bindung aufbauen kann oder wenn es Gewalt zwischen den Eltern miterlebt, kann das traumatisierend wirken.

Welcher Art die Traumatisierung auch immer ist: Die epigenetische Veränderung führt zu einer Überaktivierung von FKBP5 und damit zu einer dauerhaften Fehlregulation des Stresshormonsystems. Damit einher geht eine erhöhte Anfälligkeit für Depression.

### Die Barriere überwinden

Die ungünstige genetische Veranlagung wird in diesem Fall also erst in Kombination mit bestimmten Erfahrungen wie der Traumatisierung zum echten Risikofaktor. Dieses Wissen hoffen wir in Zukunft nutzen zu können, um Kinder, welche die entsprechende Genvariante tragen, frühzeitig zu behandeln. Außerdem können wir nun nach einem geeigneten Wirkstoff suchen, der an ebendieser Stelle angreift und das überschießende FKBP5 blockiert. So könnte man eine spezielle Therapie für diese Patientengruppe entwickeln.

Ein weiteres Beispiel aus unserem Labor, das bereits praktische Anwendung findet, ist das *ABCB1*-Gen, das die Blut-Hirn-Schranke beeinflusst. Die Barriere schützt das Gehirn vor Krankheitserregern und schädlichen Substanzen, die im Blut zirkulieren. Es gibt jedoch *ABCB1*-Varianten, die diese Wächterfunktion besser erfüllen als andere. Und genau dieser optimierte Schutz

kann zum Nachteil werden: Wenn Antidepressiva die Blut-Hirn-Schranke gar nicht erst passieren, gelangen die geschluckten oder gespritzten Medikamente nicht an ihren Wirkort und sind damit für den Betroffenen nutzlos.

Das war auch bei Claudia Gruber der Fall. Die erste medikamentöse Therapie schlug bei der Ärztin nicht an. Unsere Laboruntersuchungen brachten ans Licht, dass sie die spezielle Variante des *ABCB1*-Gens in ihrem Erbgut trägt. Mit diesem Wissen waren wir in der Lage, einen anderen Wirkstoff auszuwählen, der trotz des über-eifrigen Wächtermoleküls ins Gehirn gelangt. Zusammen mit einer geeigneten Psychotherapie hat ihr das Medikament schließlich geholfen.

Noch gibt es viel zu tun im Bereich der Depressionsforschung, doch es gibt Anlass zur Hoffnung, dass wir Patienten künftig gezielter, besser und schneller behandeln können. Das wäre ein riesiger Gewinn – für die Betroffenen selbst, aber auch für unser Gesundheitssystem. ★



AUS DEM GEHIRN&GEIST-ARCHIV

### Ängste und Depressionen

Der »Gehirn&Geist«-Ratgeber 2/2015 bündelt die wichtigsten »Gehirn&Geist«-Artikel zum Thema.

[www.spektrum.de/artikel/1323701](http://www.spektrum.de/artikel/1323701)

### QUELLEN

Breitenstein, B. et al.: Are there Meaningful Biomarkers of Treatment Response in Depression?  
*In: Drug Discovery Today* 19, S. 539–561, 2014

Holsboer, F.: How Can We Realize the Promise of Personalized Antidepressant Medicines?  
*In: Nature Reviews Neuroscience* 9, S. 638–646, 2008

Klengel, T. et al.: Allele-Specific FKBP5 DNA Demethylation Mediates Gene-Childhood Trauma Interactions.  
*In: Nature Neuroscience* 16, S. 33–41, 2013

### WEBLINKS

Die Stiftung Deutsche Depressionshilfe ist aus dem Großforschungsprojekt »Kompetenznetz Depression, Suizidalität« hervorgegangen. Ihr Ziel ist, Forschung anzustoßen, den Betroffenen schnell zu helfen und für mehr Akzeptanz in der Gesellschaft zu sorgen:

[www.deutsche-depressionshilfe.de](http://www.deutsche-depressionshilfe.de)

Ein Video des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie zur personalisierten Medizin finden Sie auf:

[www.spektrum.de/artikel/1376875](http://www.spektrum.de/artikel/1376875)