

Individualisierte Psychopharmakologie

Interview mit Prof. Dr. med. Ion-George Anghelescu, Chefarzt am Mental Health Institute in Berlin

Karl Studer: In der postmodernen Zeit erhält die Individualität der Menschen eine zunehmende Bedeutung. Die Behandlung von psychisch kranken Menschen sollte deshalb vom kollektiven Klinik-Denken auf eine gezielte individuelle, eher ambulante Therapie und damit auch auf eine gezielte Psychopharmakotherapie übergehen. Wo steht die Forschung dazu heute?

Ion-George Anghelescu: Die Kunst in der pharmakologischen Behandlung psychischer Erkrankungen besteht genau darin, allgemein erhobene Daten, also am Kollektiv einer Patientenpopulation in Rahmen der doppelblind, randomisierten, mindestens plazebokontrollierten Zulassungsstudien, auf den Einzelfall «herunterzuberechnen», um für das Individuum das bestmögliche Therapieergebnis zu erzielen. Dabei spielen sogenannte «patient-related» bzw. «patient-reported outcomes» eine große Rolle. Darunter versteht man eine über die syndromale symptomatische Besserung hinausgehende funktionale positive Beeinflussung der Krankheit, die sich in einer Zunahme z.B. der Arbeitsfähigkeit und Lebenszufriedenheit äußert.

Um eine individualisierte bzw. personalisierte Behandlung im Sinne der Somatik durchführen zu können, müsste zum einen die Pathophysiologie der Erkrankung bekannt sein und zum anderen beim einzelnen Patienten die mit einem Medikament zu korrigierende neurobiologisch-pathologische Veränderung. In der Psychiatrie sind Diagnosen jedoch meist nur Symptomcluster, die eine bestimmte Dauer und Ausprägung erfüllen müssen, also Modelle von Erkrankungen. Die Pathophysiologie dahinter wird zwar immer besser verstanden, ist jedoch bei weitem noch nicht geklärt.

KS: Wie werden heute Klinik, Neuroradiologie, Neurobiochemie und Psychologie dazu vernetzt?

IGA: Versuche, gleichzeitig, also idealerweise bei ein und demselben Patienten, verschiedene Biomarker und psychologische Marker zu verwenden, gibt es vergleichsweise selten, da in ihren wissenschaftlichen Untersuchungen häufig Spezialisten auf jeweils einem Gebiet eigene patientennahe Studien durchführen. Bislang ist die Forschung deshalb fragmentiert und ihre Ergebnisse können nur selten zwanglos zusammengeführt werden. Eine Vernetzung wäre theoretisch zwar wünschenswert, wird praktisch jedoch kaum umgesetzt.

Die flächendeckende Verfügbarkeit z.B. von funktioneller Bildgebung wie fMRT oder PET ist außerdem (noch)

eingeschränkt und trägt zusätzlich zum limitierten Einsatz bei.

KS: Bisher war es eher ein «blindes Suchen» nach der Wirkung, besonders bei den Antidepressiva, wo eher nach den Nebenwirkungen wie Schlafförderung und Angstlösung die Medikamente ausgesucht wurden. Was bräuhete es für eine gezielte individuelle wirksame Therapie?

IGA: Wie bereits ausgeführt, kennt man die Pathophysiologie der psychischen Erkrankungen nicht im Detail, was bei der Komplexität, Stichwort «psycho-bio-soziale Bedingungen», auch kaum möglich erscheint.

Untergruppen depressiver Patient*innen könnten allerdings durch zugrunde liegende inflammatorische Prozesse, einer gesteigerten Aktivität des HPA-Systems und von Mikroglia-Neuropeptid-Veränderungen oder alterierten Neurotrophinen und der adulten Neurogenese definiert werden. Dafür könnte man Marker im Blut oder Liquor bestimmen. Dies könnte dann wiederum zu spezifischeren Therapien führen, die allerdings von einer tatsächlichen individualisierten Pharmakotherapie weit entfernt sind.

In der Praxis wird häufig neben zu erwartenden Effekten auf prädominante depressive Symptome und auf eine vermutete oder bereits bestätigte individuelle Anfälligkeit für bestimmte unerwünschte Wirkungen auf Komorbiditäten geachtet. So wird eine depressive Episode bei einem Patienten mit gleichzeitigem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom eher Bupropion mit noradrenerger und dopaminerger Komponente oder ein SNRI als ein SSRI gewählt.

KS: Roland Kuhn, der Entdecker der Antidepressiva versuchte am Schluss seiner Karriere die Metaboliten der Transmittersubstanzen (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin etc.) im Serum und Urin in Korrelation zur antidepressiven Wirkung zu erfassen. Ist dieser Weg noch aktuell oder gibt es andere Wirksamkeitsindikatoren?

IGA: Die Arbeit von Kuhn bzgl. der klinischen Wirksamkeit von Imipramin ist auch über 60 Jahre nach ihrem Erscheinen immer noch beeindruckend aufgrund der präzisen und klaren klinischen Beobachtung auch des zeitlichen Verlaufs einer antidepressiven Wirkung. Der eigentliche Wirkmechanismus von Antidepressiva ist allerdings nach wie vor unbekannt. Es scheinen für diese klinische Wirkung vielfältige Prozesse verantwortlich zu sein, die auf Rezeptorebene ablaufen und somit verschiedene Transmittersysteme beeinflussen. Intrazelluläre Second-Messengersysteme werden aktiviert oder inhibiert und damit die Genexpression im Sinne einer Neuroplastizität beeinflusst. Prä- und postsynaptische glutamaterge Mechanismen spielen wahrscheinlich auch eine wichtige Rolle.

Correspondence:

Dr. med. Karl Studer, Praxis im Klosterhof, Klosterhofstrasse 1, CH-8280 Kreuzlingen, karl.studer[at]blue-mail.ch

KS: Welche Rolle spielt die Entschlüsselung des Genoms und die Epigenetik bei den Überlegungen zu molekularen Behandlungsstrategien und zur individualisierten Pharmakotherapie?

IGA: Genetische Assoziationen oder polygenetische Risiko-Scores können zwar Risikokonstellationen im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität für bestimmte psychische Erkrankungen nahelegen, allerdings bislang kaum zu spezifischen Therapieformen beitragen. Epigenetische Veränderungen, die z.B. nach psychischen Traumata vorkommen, wären mit Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDAC-I) theoretisch behandelbar, die sich gegenwärtig in klinischen Studien befinden. Des Weiteren fanden sich Polymorphismen im Gen, das für FK-506-bindendes Protein 51 kodiert, überzufällig häufig bei Patient*innen mit Depression, die zu einer Zunahme des Genproduktes führen, sodass hierbei FK51-Inhibitoren eine mögliche Behandlungsstrategie darstellen könnten. In der Erforschung dieses Systems wurden auch neuropsychologische Tests mit der Genetik verknüpft, was zu einer Subtypisierung bestimmter Patientengruppen führen könnte und somit zumindest eher individualisierte Behandlungen als bisher erlauben würde.

Am weitesten fortgeschritten sind allerdings die Erkenntnisse auf dem Gebiet der pharmakokinetischen Genetik, z.B. «Gain» oder «Loss of Function». Polymorphismen in Genen, die für Cytochrom-P450-Isoenzymen in der Leber kodieren und somit den Metabolismus von Psychopharmaka beeinflussen. Solche Genvarianten finden sich auch im P-Glykoprotein-System, das für die Elimination von extern zugeführten Substanzen an der Blut-Hirn-Schranke verantwortlich ist.

Es gibt sowohl kommerzielle Anbieter, die diese Genotypisierung durchführen als auch solche, die Serum-Marker-Panels evaluieren und behaupten, damit die Diagnosestellung und Bestimmung der Pathophysiologie erleichtern zu helfen. Ob diese Erwartungen erfüllt werden, sollte auch von unabhängiger Stelle untersucht werden.

KS: In der Schweiz existiert das SPHN, das Swiss Personalized Healthcare Network. Gibt es in Deutschland ein ähnliches Netzwerk und werden hier die Erfahrungen der Psychopharmakotherapie ausgetauscht?

IGA: Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BmBF) fördert gezielt die Weiterentwicklung der person-

alisierten Medizin und die Implementierung in der Versorgung. Im Fokus stehe dabei die frühe Zusammenarbeit von Wissenschaft, Wirtschaft, Zulassungsbehörden, Ärzte- und Patientenschaft. Einen Schwerpunkt zum Erfahrungsaustausch der Psychopharmakotherapie gibt es dort m.E. allerdings nicht. Gegenwärtig befindet sich das «Deutsche Zentrum für psychische Gesundheit» im Aufbau, unter dessen Dach auch psychopharmakologische Untersuchungen in Verbänden stattfinden sollen.

KS: Wäre hier nicht ein internationales Datennetzwerk mit einer umfassenden Datenbank notwendig um Fortschritte zu ermöglichen?

IGA: Da die Möglichkeiten, auch sehr große, komplexe Datenmengen biostatistisch zu bewältigen, zunehmen, wäre ein solches internationales Netzwerk sinnvoll, wenn auch in der Praxis aus verschiedenen Gründen nur schwer umsetzbar. Außerdem sollte bedacht werden, dass die Validität der Rohdaten, die in diese Auswertungen einfließen, immer schwerer überprüfbar werden, je größer das Konsortium ist. Sind die Ursprungsdaten jedoch fehlerhaft, kann das Ergebnis auch bei noch so großer Fallzahl keinen brauchbaren Wissenszuwachs liefern.

KS: Wie wir wissen spielt die Arzt-Patient-Beziehung eine wichtige Rolle zum Erfolg jeglicher Behandlung. Gibt es molekularbiologisch eine Erklärung dazu?

IGA: Ja, dazu gibt es tatsächlich sehr robuste molekular- und neurobiologische Erklärungen. Die erhöhte Ausschüttung von Oxytocin als autochtones Entaktogen ist hierbei nur ein möglicher Ansatz. Außerdem wird die intrinsische Cortisol-Ausschüttung über eine Hemmung von CRH reduziert und die Neuroplastizität angeregt. Insofern trägt eine gelungene, wertschätzende, supportive Arzt-Patient-Beziehung zur Besserung psychischer Störungen bei. Weitere Effekte in diesem Zusammenhang ist die bessere Adhärenz bzw. zumindest offenere Diskussion von Problemen bei der Einnahme von Medikamenten.

Schließlich ist die Arzt-Patient-Beziehung auch dafür verantwortlich, dass eine personalisierte Therapie mit einer anderen Definition in der Psychotherapie bereits existiert. Hier wurden nämlich biographische, individuelle und spezifische Parameter schon immer in der Behandlung berücksichtigt!