

ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG

Else Kröner Fresenius Preis für Medizinische Forschung 2017

Die biologischen Ursachen psychischer Erkrankungen



Liebe Leser, liebe Freunde und Partner der Else Kröner-Fresenius-Stiftung,

etwa 20 Prozent der Menschen in Europa leiden an psychischen Erkrankungen. Das stellt enorme Belastungen für die Patienten und ihre Angehörigen dar, zumal die therapeutischen Möglichkeiten nach wie vor eingeschränkt und oft weit von einer kausalen Behandlung entfernt sind. In den vergangenen Jahren haben sich jedoch die Hinweise gemehrt, dass viele psychische Leiden ihre Ursachen in biologisch fassbaren Veränderungen im Gehirn haben könnten. Die Konsequenzen aus dieser Erkenntnis werden gewaltig sein und vor allem die Therapie revolutionieren.

Mit dem Else Kröner Fresenius Preis für Medizinische Forschung soll dem jeweils international führenden Wissenschaftler eines wichtigen Fachgebiets der Medizin die Möglichkeit gegeben werden, seine Forschungen zu intensivieren und Durchbrüche zu schaffen. Zudem soll er den wissenschaftlichen Nachwuchs für das Forschungsgebiet gewinnen. Erstmals wurde der Preis 2013 anlässlich des 25. Todestages von Else Kröner vergeben. Er ging an Prof. Dr. Ruslan Medzhitov von der Yale University auf dem Gebiet der Immunologie. Der Preis wird in vierjährigem Abstand ausgeschrieben und ist mit vier Millionen Euro der höchstdotierte medizinische Forschungspreis.

Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung gratuliert dem Preisträger Prof. Dr. Karl Deisseroth und bedankt sich bei der Preisjury für ihre sorgfältige und kompetente Arbeit. Unsere Hoffnung ist, mit dem Preis die Grundlagen für Durchbrüche in Diagnostik und Therapie psychischer Erkrankungen geschaffen zu haben.

Prof. Dr. Michael Madeja
Mitglied des Vorstands der Else Kröner-Fresenius-Stiftung



Liebe Leserinnen und Leser,

seit Jahrhunderten suchen Menschen nach den Ursachen psychischer Erkrankungen. Erst im 19. Jahrhundert wurde deutlich, dass sie durch Schädigungen des Gehirns ausgelöst werden können. Heute erkennt die moderne Psychiatrie, dass psychische Störungen durch viele Einflüsse bedingt werden.

Psychische Vorgänge basieren auf biologischen Grundlagen, etwa den Interaktionen von Nervenzellen oder der Wirkung von Hormonen. Um diese Prozesse besser zu verstehen, müssen modernste Forschungszweige und Methoden kombiniert werden. Genau das hat Herr Prof. Dr. Karl Deisseroth in herausragender Weise gemacht.

Ich freue mich, dass mit ihm ein großartiger Wissenschaftler mit dem hochdotierten Forschungspreis für Medizin der Else Kröner-Fresenius-Stiftung ausgezeichnet wird. Seine wissenschaftliche Arbeit bringt die Erforschung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen weltweit voran.

Prof. Dr. Johanna Wanka
Bundesministerin für Bildung und Forschung



Else Kröner

»Wer, wenn nicht wir?«

Else Kröner (1925 – 1988) war eine der erfolgreichsten Unternehmerinnen Deutschlands. Sie legte nicht nur die Grundlagen des weltweit tätigen Gesundheitskonzerns Fresenius mit heute rund 260 000 Mitarbeitern. Sie übertrug auch ihr gesamtes Vermögen der Else Kröner-Fresenius-Stiftung, die heute zu den größten gemeinnützigen Stiftungen in Deutschland zählt.

Die Stifterin wurde als Else Fernau am 15. Mai 1925 in Frankfurt am Main geboren. Im Alter von drei Jahren verlor sie ihren Vater. Nach seinem Tod lebte sie mit ihrer Mutter im Hause des Frankfurter Apothekers Dr. Eduard Fresenius, Inhaber der Hirsch-Apotheke und Gründer der Firma Fresenius in Bad Homburg. Der Apotheker, dessen Ehe kinderlos blieb, kümmerte sich um Else Fernau wie um eine eigene Tochter. 1944 trat Else Fernau als Praktikantin in die Hirsch-Apotheke

ein und entschloss sich zum Pharmazie-Studium. Wenig später – noch vor Abschluss des Studiums – starb Dr. Fresenius. Else Kröner erbte sowohl die Hirsch-Apotheke als auch die vom Krieg weitgehend zerstörte Firma Fresenius mit damals nur noch wenigen Mitarbeitern.

Mit gerade einmal 21 Jahren übernahm Else Fernau die Verantwortung für Apotheke und Firma – obwohl das Unternehmen Fresenius völlig überschuldet war. Von den ursprünglich 400 Mitarbeitern mussten bis auf 30 alle entlassen werden. Doch Else Kröner gelang es, den Betrieb gemeinsam mit ihrem späteren Ehemann Dr. Hans Kröner neu aufzubauen. Bis ins Jahr 1981 hatte Else Kröner die Geschäftsleitung inne. Nach der Umwandlung des Unternehmens in eine Aktiengesellschaft war Else Kröner bis zu ihrem Tod am 5. Juni 1988 Vorsitzende des Aufsichtsrats.

Else Kröner Fresenius Preis für Medizinische Forschung 2017

Die Frage »Wer, wenn nicht wir?« von Else Kröner steht sinnbildlich für ihr soziales Engagement. Sie hat eine Vielzahl von humanitären Initiativen unterstützt und im Jahr 1983 die Else Kröner-Fresenius-Stiftung gegründet, deren Ziel die Förderung medizinischer Forschung und die Unterstützung notleidender Menschen ist. Nach dem Tod der Stifterin ging ihr gesamtes Vermögen in die Stiftung über.

Der mit vier Millionen Euro dotierte Else Kröner Fresenius Preis für Medizinische Forschung wird seit 2013 alle vier Jahre verliehen. Im Jahr 2017 wird der Else Kröner Fresenius Preis für Medizinische Forschung auf dem Gebiet der biologischen Grundlagen psychischer Erkrankungen vergeben und geht an:

Karl Deisseroth, MD, PhD
D. H. Chen Professor of Bioengineering and of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University; Investigator, Howard Hughes Medical Institute

für seine Entdeckungen in der Optogenetik und der Hydrogel-Gewebe-Chemie sowie für weiterführende Forschung zu neuronalen Schaltkreisen bei Depression.

Der bisherige Preisträger:

2013 – Immunologie: Ruslan M. Medzhitov, PhD, Sterling Professor of Immunobiology, Yale University; Investigator, Howard Hughes Medical Institute



Der Preisträger Karl Deisseroth

Brilliant, kreativ, furchtlos

Das Laborgebäude von Karl Deisseroth liegt neben einem Weinberg in den Hügeln von Palo Alto, einige Kilometer vom Hauptcampus der Stanford University entfernt. Am Hauptcampus ist Laborplatz Mangelware, aber hier stehen Deisseroth mit seinem interdisziplinären Team zwei Stockwerke zur Verfügung. Wie arbeitet er, wie kommt er zu seinen Ideen, was plant er in der Zukunft? Wir haben uns bei Menschen, die ihn gut kennen, umgehört und ihn in seinem Labor besucht.

Pünktlich zur vereinbarten Zeit, um neun Uhr morgens, öffnet der Neurowissenschaftler und Psychiater die Tür zu seinem Büro: Ein vielleicht acht Quadratmeter großer Raum, ohne Fenster, heruntergelassene Jalousien an der Glastür, auf den Tischen stapeln sich Fachjournale und Papiere. Hier schreibt der 45-Jährige an seinen Publikationen, entwirft Projekte und stellt die Anträge auf Forschungsgelder, mit deren Hilfe er das Gehirn mit seinen komplexen Verschaltungen erforschen will. Mit seinem Team ist er auf der Suche nach neuen Methoden, die uns endlich verstehen lassen, was im Gehirn passiert, wenn ein Mensch Symptome einer psychischen Erkrankung hat.

Zwei solcher visionärer Methoden hat er der Welt bereits präsentiert: Deisseroth ist einer der Pioniere auf dem Gebiet der Optogenetik, einem Verfahren, mit dem sich Nervenzellen mit Hilfe von Licht »an- und ausschalten« lassen (siehe S. 9). Seit einer seiner wegweisenden Veröffentlichungen im Jahr 2005 in *Nature Neuroscience* wird die Optogenetik inzwischen in tausenden Laboren weltweit angewendet. Sie dient unter anderem der Erforschung von Krankheiten wie Schizophrenie, Angststörungen, Depressionen und Parkinson. Vor vier Jahren schaffte Deisseroth mit der Entwicklung einer Gewebetechnik auf Basis von sogenannten Hydrogelen einen weiteren Durchbruch. Eines dieser Verfahren ist CLARITY. Die Forscher bereiten Gehirnpräparate von Säugetieren dabei so auf, dass sie transparent und die Netzwerke der Nervenzellen

untereinander sichtbar gemacht werden können, sogar im gesamten Gehirn (siehe S. 10).

Die Optogenetik wurde bislang hauptsächlich bei Tieren eingesetzt und die Hydrogel-Gewebe-Chemie an postmortalem Gewebe von Tieren und Menschen. Doch die gewonnenen Einsichten leiten Mediziner schon heute bei der klinischen Arbeit. »Karl Deisseroth demonstriert, dass man Erkenntnisse aus der Forschung an Gehirnen von Nagetieren durchaus auf das menschliche Gehirn übertragen kann«, sagt einer seiner Mentoren, der Stanford-Professor Robert Malenka. »Die Ergebnisse sind unglaublich wichtig für die Psychiatrie und werden schließlich zu besseren Ansätzen in der Diagnose und Behandlung führen«, ist er überzeugt.

Dass Karl Deisseroth diesen Weg einschlagen würde, war nicht von Anfang an sicher, auch wenn er aus einem Wissenschaftler-Haushalt kommt. Sein Vater ist Onkologe, seine Mutter Chemikerin. »Eigentlich wollte ich Schriftsteller werden. Mich begeistert, wie Worte und ihr Rhythmus Gefühle auslösen können.« So belegte er an der Harvard University Kurse im kreativen Schreiben und schrieb Kurzgeschichten und Gedichte, entschied sich aber zugleich, seinem naturwissenschaftlichen Interesse zu folgen, und studierte schließlich

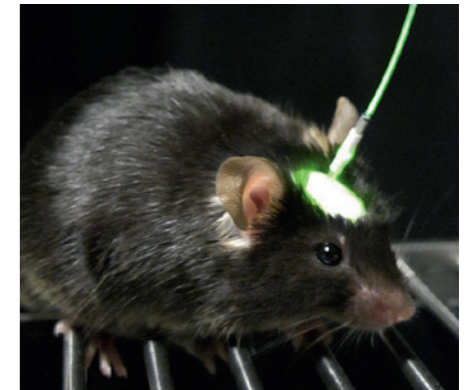


Biochemie. In den Neurowissenschaften hat er eine Lösung gefunden, wie er sagt, seine Interessen zu kombinieren: »Wenn ich das Gehirn erforsche, geht es ja darum: Wie entstehen komplexe Gefühle aus einfachen chemischen Komponenten?«

Es geht darum, das Gehirn zu verstehen

Im Jahr 1992 wechselte er nach Stanford, um Medizin zu studieren; er promovierte dort später in Neurowissenschaften und startete 2004 sein eigenes Labor. Seit 2012 ist er Professor für Biotechnologie und Psychiatrie in Stanford sowie Mitglied der renommierten National Academy of Sciences. Im Jahr 2014 wurde er Investigator am Howard Hughes Medical Institute und in die Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften in Deutschland – aufgenommen. *Nature Methods*, eine führende Fachzeitschrift in den Naturwissenschaften, erklärte das von ihm »Optogenetik« genannte Verfahren der optischen Nervenstimulation zur »Forschungsmethode des Jahres 2010«. Er ist einer der Köpfe hinter der milliardenschweren U.S.-BRAIN Initiative (Brain Activity Map Project), die 2013 von einer kleinen Gruppe von Neurowissenschaftlern und der Obama-Regierung ins Leben gerufen wurde. Ihr Ziel: Techniken zu entwickeln und anzuwenden, um alle Nervensysteme zu verstehen, sowohl die einfachsten als auch das komplexeste von allen – das menschliche Gehirn.

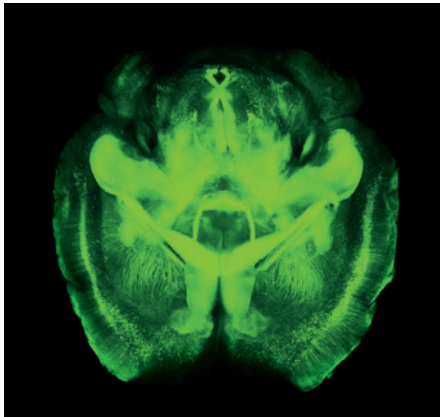
Jeder Erfolg ist für Deisseroth Antrieb für neue Ideen. Als »brilliant, kreativ, ambitioniert und visionär« bezeichnet ihn Robert Malenka, stellvertretender Direktor am Stanford Neurosciences Institute. In dessen Labor forschte Deisseroth von 2000 an als Postdoc, bevor er 2004 sein eigenes Labor in Stanford gründen konnte. »Mir war sofort klar, wie außergewöhnlich Karl war, und ich bot ihm alles, was er brauchte«, sagt Malenka. Diese Möglichkeiten nutzte Deisseroth etwa für ein anspruchsvolles Projekt zu Stammzellen, aus denen sich Nervenzellen entwickeln. Er arbeitete mit Methoden, die für Malenkas Labor neu waren, brachte seine Ergebnisse 2004 im renommierten neurowissenschaftlichen Fachjournal *Neuron*



Optogenetik

Mit optogenetischen Verfahren können Forscher die Aktivität von Zellen im Gehirn lebender Organismen untersuchen. Dabei werden in die Zellmembranen von Neuronen Eiweiß-basierte Ionenkanäle eingeschleust, die auf Lichtimpulse reagieren. Diese Proteine wirken nun wie Schalter und können mit einem in die betreffende Hirnregion eingeführten Glasfaserkabel aktiviert oder deaktiviert werden – und so Nervenzellen an- oder ausschalten. Auf diese Weise bietet die Optogenetik ein bisher ungeahntes Verständnis, welche Ursachen der Funktionsweise des Gehirns zugrunde liegen. Schon vor rund zehn Jahren demonstrierte das Team von Karl Deisseroth, wie eine Maus – gesteuert mit Hilfe von Lichtimpulsen – im Kreis herumlief, stoppte und wieder loslief.

Mehr zur Geschichte der Optogenetik: Deisseroth, K.: Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nature Neuroscience* **18**, 1213–1225 (2015), doi:10.1038/nn.4091



Gehirn einer ausgewachsenen Maus

Hydrogel-Gewebe-Chemie

Weil die Hüllen der Nervenzellen von einer Fettschicht umgeben sind, ist die mikroskopische Untersuchung von Hirngewebe aufwendig: Bislang müssen Forscher das Gewebe präparieren, in hauchdünne Scheiben schneiden und abfotografieren. Diese Bilder können sie dann im Computer zu einem dreidimensionalen Modell zusammensetzen. Karl Deisseroth und seinem Team gelang es, das Fett aus dem Gewebe auszuwaschen, nachdem sie das Gehirn in ein chemisches Hybrid aus Hydrogel-Gewebe umgebaut hatten. Dies ermöglicht es, die Fette zu entfernen, ohne dass das Gehirn zerfällt. Die Präparate werden durchsichtig, und eine der Versionen wird auch als CLARITY (Klarheit) bezeichnet, weil das »aufgeklärte« Gehirn in seiner Gesamtheit angeschaut werden kann. Mit Hilfe verschiedener Einfärbungen lassen sich feinste Vernetzungen identifizieren, die beispielsweise bei der Ausbildung von psychischen Erkrankungen eine Rolle spielen.

unter – und das, obwohl er bis zu drei Viertel seiner offiziellen Arbeitszeit als Assistenzarzt in der Psychiatrie arbeitete.

Malenka erinnert sich vor allem an Deisseroths hohe Frustrationstoleranz. »Wenn Experimente nicht funktionierten, arbeitete er härter als zuvor und versuchte herauszufinden, was schiefgelaufen war. Er akzeptierte, dass Scheitern dazu gehört, wenn man wirklich gute Wissenschaft machen will.« Der Psychiater ist überzeugt, dass diese Eigenschaften entscheidend dafür waren, dass es Deisseroth und seinem Team schließlich gelang, die Optogenetik nicht nur bei Nervenzellen in der Petrischale sondern bei Tieren anzuwenden und den Nutzen der Technik deutlich zu machen. »Die meisten anderen Forscher hätten aufgegeben«, sagt Malenka. Deisseroth hingegen sei »furchtlos«. »Das ist wahrscheinlich das beste Wort, um ihn zu beschreiben.«

»Abends holen wir die Laptops heraus«

Während seiner Postdoc-Zeit lernte Deisseroth seine Ehefrau Michelle Monje kennen. Sie ist heute eine erfolgreiche Wissenschaftlerin mit eigenem Labor in Stanford, spezialisiert auf die Forschung an Hirntumoren bei Kindern. »Die Arbeit mit meinen Patienten treibt mich an, denn für viele gibt es keine guten Therapien.« Wenn sie über ihren Mann spricht, dann beschreibt sie ihn als ungemein ausdauernden Arbeiter, der fast jeden Tag erst in den frühen Morgenstunden zu Bett geht.

Gemeinsam haben die beiden vier Kinder im Alter von einem bis acht Jahren und teilen sich Haushalt und Kindererziehung. Deisseroth hat noch ein fünftes Kind, einen 20 Jahre alten Sohn, aus seiner Doktorandenzeit. Den Alltag der Familie beschreibt er so: »Ich stehe früh auf und bereite Frühstück und Lunchpakete für die Kinder vor. Danach setze ich die Kinder nacheinander in ihren Kindergärten und der Schule ab und bin gegen neun Uhr im Labor«, sagt Deisseroth. »Nachmittags holt meistens meine Frau die Kinder ab, später treffen wir uns alle zu Hause. Und wenn die Kinder im Bett sind, dann holen wir die Laptops heraus.« Die beiden arbei-

ten nicht an gemeinsamen Projekten, tauschen aber immer wieder Ideen aus.

Ihr Ehemann schätze und fördere Kreativität und unabhängiges Denken bei seinen jungen Mitarbeitern, erzählt Michelle Monje. Das sei das Erfolgsgeheimnis seines Labors. Robert Malenka beschreibt Deisseroths Labor als einen »Spielplatz für Kreativität mit fantastischen Ressourcen, der die besten und intelligentesten jungen Talente anzieht«. Für viele ist die Arbeit mit Karl Deisseroth ein Sprungbrett: Feng Zhang und Edward Boyden, beide als Doktoranden entscheidend beteiligt an den frühen Optogenetik-Versuchen, leiten mittlerweile eigene Labore am Massachusetts Institute of Technology in Boston. Zhang ist zudem für seine Publikationen zum Genom-Editing bekannt. Kwanghun Chung und Viviana Gradinaru, die als Postdocs die Gewebeverfahren mit Hydrogel vorantrieben, leiten heute Labore am MIT beziehungsweise am California Institute for Technology.

Wenn Karl Deisseroth vom Alltag im Labor spricht, erläutert er genau, was seine Mitarbeiter beitragen. Mit jedem Wort ist spürbar, wie sehr er jeden Einzelnen schätzt. Ailey Crow, Expertin für Informatik und optische Technologie, beschreibt ihren Chef als einen Menschen, der selbst bescheiden ist. »Für jemanden in seiner Position betreibt er regelrecht Understatement«, sagt Ailey Crow. Einen Schlüssel für den Erfolg des Labors sieht sie darin, wie sorgfältig Deisseroth neue Kollegen auswähle und dann führe. »Er hat es geschafft, eine Gruppe von intelligenten, ehrgeizigen und kooperativen Wissenschaftlern zu versammeln und führt das Team so, dass alle Projekte darauf fokussiert sind, das Gehirn besser zu verstehen, wenn es um die Entwicklung von neuen Technologien geht.«

Der Molekularbiologe Li Ye sieht Karl Deisseroth als jemanden, der immer das »große Ganze« sieht und stark auf Interdisziplinarität achtet. So arbeiten unter dem Dach des Labors 35 Menschen mit unterschiedlichstem Hintergrund: Neurowissenschaftler, Biologen, optische und IT-Ingenieure, Chemiker. »Karl hat eine kristallklare Vision, in welche

Richtung sich das Forschungsfeld und Labor entwickeln«, sagt Li Ye. »Er will jeden aus seiner Komfortzone locken und steckt ihn deshalb mit Kollegen zusammen, die einen komplett anderen Hintergrund haben.«

Deisseroth ist stolz auf den wissenschaftlichen Output seiner Gruppe, sowohl auf die Ergebnisse aus der Grundlagenforschung als auch auf die technischen Innovationen. Nun hat er der Else Kröner-Fresenius-Stiftung einen Forschungsplan vorgelegt, der nach seinen eigenen Worten ehrgeiziger ist als alles, was sein Team zuvor gemacht hat. Er möchte neue Techniken entwickeln und sie gleichzeitig nutzen und einsetzen, um die Abläufe im Gehirn bei depressiven Symptomen zu untersuchen. Die Verfahren basieren sowohl auf der Optogenetik als auch auf Hydrogel-Gewebe-Chemie. Sein Fokus liegt dabei auf den Schaltkreisen im Gehirn (siehe Interview S. 13).

Die Rastlosigkeit bei seinen Forschungsaktivitäten steht in starkem Kontrast zu der Gelassenheit, die Deisseroth im

»Karls Labor ist ein Spielplatz für Kreativität mit fantastischen Ressourcen, der die besten und intelligentesten jungen Talente anzieht«

Robert Malenka



Karl Deisseroth mag den direkten Gedankenaustausch – hier mit seiner Mitarbeiterin Ailey Crow.

Gespräch ausstrahlt – als hätte er alle Zeit der Welt für sein Gegenüber. Doch wie kommt er eigentlich zu seinen Ideen? An seinem Schreibtisch, sagt er. Wenn er absolute Ruhe hat, wenn er lesen und denken kann und nichts von außen eindringt. »Daher sind auch die Jalousien geschlossen. Es ist fast wie eine Art Meditation, bei der plötzlich alle Fäden zusammenlaufen.« Andere Menschen hätten die besten Ideen, wenn sie sich bewegen, beim Joggen zum Beispiel. »Ich fühle mich dann nur abgelenkt.«

Input holt er sich auch durch die Gespräche mit seinen Forschern. »Ich versuche, nicht zu viele formelle Meetings einzuberufen, liebe es aber, mich mit jedem regelmäßig auszutauschen und zu sehen, woran das Team arbeitet.« So spricht er an diesem Morgen mit Ailey Crow über eine Präsentation, die sie für einen Vortrag vorbereitet. Darin geht es unter anderem um die Forschung am Nervensystem von Zebrafischen: Welche Zellen sind

aktiv, wenn die Fische ein bestimmtes Verhalten zeigen? Dies will das Team mit seinen optischen Methoden herausfinden.

Wenn Karl Deisseroth morgens in sein Labor fährt, fährt er auch ins Herz des Silicon Valley mit seinen unzähligen Hightech-Unternehmen, von denen viele durch Absolventen der renommierten Stanford University gegründet wurden. Ständig entstehen neue Start-ups – gerade auch solche im Bereich Biotechnologien. »Dieses Umfeld ist natürlich extrem stimulierend«, sagt der Forscher. Er selbst war an der Gründung zweier Firmen beteiligt, die er weiterhin wissenschaftlich berät. »Das Geschäftemachen ist aber nicht meine Welt. Ich gehöre hierhin, hier in dieses Forschungslabor.«

Mehr Informationen zu der Arbeit von Karl Deisseroth:
<http://web.stanford.edu/group/dlab/>

Karl Deisseroth im Gespräch

»Das Verständnis von Ursachen kann jede Behandlung wirksamer machen«

»Cracking the Neural Code«, so heißt das Labor von Karl Deisseroth. In seiner Arbeit als Neurowissenschaftler profitiert er von seinen Erfahrungen als Psychiater und den Begegnungen mit seinen Patienten: Wie kann diesen besser geholfen werden?

Was spornt Sie bei Ihrer täglichen Arbeit im Labor an?

Das Gehirn an sich ist einfach faszinierend. Aber auch meine ersten Begegnungen mit Patienten, die an Autismus, behandlungs-resistenter Depression, schizoaffektiven Störungen oder Magersucht litten, weckten mein Forschungsinteresse an den neuronalen Schaltkreisen. Die Wirksamkeit der heute verfügbaren Medikamente oder Gesprächstherapien ist bei diesen Patienten oft nicht befriedigend – und ich möchte verstehen, wie wir ihnen besser helfen können.

Behandeln Sie weiterhin Patienten?

Ja. Ich übernehme einmal pro Jahr für eine Woche Nacht- und Wochenenddienste in einer Klinik und betreue auch die Notaufnahme. Außerdem leite ich eine ambulante Sprechstunde, die ganzjährig einen halben Tag pro Woche geöffnet ist. Einige dieser Patienten leiden an Autismus, am häufigsten behandle ich aber Patienten mit schweren Depressionen. Diese sind besonders schwierig zu verstehen, denn das Gehirn dieser Patienten scheint physisch und strukturell intakt. Dennoch fühlen sie, neben weiteren Symptomen, eine tiefe Hoffungslosigkeit. Sie können sich nicht vorstellen, dass ihr Handeln positive oder sinnvolle Konsequenzen haben könnte. Darüber hinaus sind sie kaum in der Lage, Belohnung, Freude oder Motivation zu verspüren – sie leiden unter dem quälenden Gemütszustand der Anhedonie.

Wie behandeln Sie diese Menschen?

Ich verschreibe Medikamente und wende Techniken aus der kognitiven Verhaltenstherapie an. Bei einigen Patienten ver-



Für Karl Deisseroth ist das Verständnis neuronaler Netzwerke die Grundlage zukünftiger Therapien.

suche ich es mit der Stimulation bestimmter Hirnareale. Eine dieser Methoden ist die transkranielle magnetische Stimulation (TMS). Dabei generieren wir mit Hilfe von Spulen auf dem Kopf des Patienten magnetische Felder und regen so darunterliegende Hirnzellen an. Das Verfahren gibt es schon eine ganze Weile, und ich war einer der behandelnden Ärzte der Studie, die in den USA zu einer Zulassung dieser Therapie für Depressionen führte. Aus meiner klinischen Erfahrung und auch auf Basis der veröffentlichten Ergebnisse muss man allerdings sagen, dass die Wirkung bezogen auf die Gesamtpopulation der Patienten noch sehr gering ist. Da müssen wir noch besser werden.

Was wird der Fokus Ihrer zukünftigen Arbeit sein – wie nutzen Sie den Preis?

Mein Team und ich werden das Preisgeld gezielt für die Erforschung der Depression und depressionsähnlicher Symptome einsetzen. Wir werden dazu im Tiermodell eine Reihe neuer Techniken erproben. Diese basieren auf unseren neuen Entwicklungen im Bereich optischer Technologien sowie der Methoden der Optogenetik und CLARITY. Damit können wir bereits dynamische Prozesse im gesamten Gehirn erfassen. Interaktionen in vielen verschiedenen Hirnregionen lassen sich in Echtzeit analysieren – während das Gehirn aktiv ist. Seit verganginem Jahr können wir uns mit solchen Fragen befassen. Was passiert in Region A, und wichtiger noch: Wie arbeiten Regionen A und B und C zusammen? Was passiert in Regionen B und C, wenn ich Region A stimuliere?

»Wir behaupten gar nicht, dass Tiere eine Depression genauso erleben wie Menschen. Aber wir können bei ihnen definierte Symptome hervorrufen, die denen depressiver Menschen ähneln«

Karl Deisseroth

Der Ansatz, die neuronalen Schaltkreise zu verstehen, ist extrem wirkungsvoll. Mit den neuen Technologien können wir bei Nagetieren beobachten, dass bestimmten Hirnleistungs- und Aktionsmustern eine hochspezifische und schnelle Regulierung von Schaltkreisen zugrunde liegt, beispielsweise bei Angst, hedonistischen Verhaltensweisen oder sozialen Interaktionen.

Helfen die Erkenntnisse an Mäusen wirklich, komplexe psychische Erkrankungen wie eine Depression zu verstehen?

Wir behaupten gar nicht, dass Tiere eine Depression genauso erleben wie Menschen. Aber wir können bei ihnen definierte Symptome hervorrufen, die denen depressiver Menschen ähneln. Zum Beispiel Anhedonie: Gesunde Mäuse mögen Belohnungen, so wie Menschen auch. So bevorzugen sie süßes Wasser gegenüber normalem Wasser. Wenn wir sie jedoch mäßigem chronischem Stress aussetzen, verlieren sie diese Präferenz und werden gleichgültig. Oder ein anderes Beispiel: Hoffnungslosigkeit. Wir können Nagetiere in herausfordernde und anstrengende Situationen bringen. Gestresste Tiere oder solche mit depressionsähnlichem Verhalten werden sich nicht so sehr anstrengen wie gesunde und früher aufgeben. Wir haben dynamische Prozesse in Schaltkreisen entdeckt, die diese Verhaltensmuster auslösen oder korrigieren können.

Mit Hilfe der Optogenetik können Sie bei Mäusen bestimmte Verhaltensweisen auslösen. Verstehen Sie, dass viele Menschen Angst davor haben und ethische Bedenken äußern?

Selbstverständlich. Ich würde auch nicht wollen, dass irgendwas oder irgendjemand die Kontrolle über mein Gehirn übernimmt. Daher verstehe ich diese Ängste und möchte die ethischen Aspekte keineswegs ausblenden. Aber bis zur Anwendung der Optogenetik bei Menschen ist es noch ein weiter Weg. Im Tierversuch schleusen wir ja Opsin-Gene von Mikroben mit viralen Vektoren in das Gehirn und setzen

fiberoptische Fasern auf die Nervenzellen. Bevor wir diese Methode beim Menschen anwenden, werden wir viel mehr über ihre Sicherheit wissen müssen.

Für manche Menschen ist die Optogenetik deshalb so beunruhigend, weil sie präziser und zielgerichteter ist als alle anderen derzeit verfügbaren Interventionsansätze, etwa Medikamente oder gewöhnliche Stimulanzien wie Koffein. Aber wir planen solch ein Vorgehen auch gar nicht. Gleichwohl können wir die Ergebnisse und Beobachtungen aus unseren optogenetischen Experimenten nutzen, um das Gehirn besser zu verstehen. Und das hat bereits zu neuen Ideen und Hypothesen für klinische Studien geführt.

Gibt es schon klinische Studien, die die Ergebnisse »vom Labor zum Patientenbett« bringen?

Ja, im vergangenen Jahr erschien die erste klinische Studie auf der Basis von tierexperimentellen optogenetischen Ergebnissen. Sie zeigte, dass der Einsatz von TMS bei Kokain-Abhängigen sicher und wirksam ist und dem Verlangen nach Kokain entgegensteuern kann, wenn man die Spule über einer Region im vorderen Bereich des Stirnlappens anlegt. Obwohl dies eine relativ kurze Studie war, hat sie doch einen wichtigen Beleg dafür geliefert, dass man Ergebnisse aus optogenetischen Versuchen an Tieren nutzen kann, um psychische und Suchterkrankungen zu behandeln (siehe Grafik S. 26 / 27).

Werden Sie selbst auch klinische Studien durchführen?

Ich persönlich werde keine klinischen Studien leiten. Dafür gibt es Spezialisten, die das sehr gut beherrschen. Ich bin zwar Psychiater, aber in erster Linie bin ich Grundlagenforscher. Mein wichtigster Beitrag für die Patienten besteht darin, meine Grundlagenforschung voranzutreiben und dabei zu helfen, dass wir mehr verstehen. Ich bin mir sicher – und eigentlich wissen wir das auch schon – dass das Verständnis der Ursachen jede Behandlung wirksamer macht. Wir werden beispielsweise Pharmakotherapien mit Methoden



der Hirnstimulation so kombinieren, dass sie bei jeweils unterschiedlichen Patienten präziser und wirksamer sind.

Was bedeutet dieser Preis für Sie und Ihr Labor?

Mit dem Preisgeld können wir unser Arbeitsfeld ausdehnen und ein ungemein wichtiges, aber mit einem hohen wissenschaftlichen Risiko verbundenes Projekt umsetzen, das anders nicht möglich wäre. Ich möchte neue technologische Methoden entwickeln und mit ihnen eine besonders komplexe Erkrankung ergründen, die Depression. Bisher habe ich mich bei meinen Anträgen auf sehr einfache, gut nachvollziehbare Tests oder Nachweise konzentriert, wie etwa die Bewegung eines Tieres. Und andersherum: Wenn ich sehr komplexe Verhaltensmuster erforscht habe, etwa im Zusammenhang mit Angst oder Depressionen, waren die Techniken schon besser etabliert als jetzt. Die Kombination aus neu zu entwickelnden Techniken und der zeitgleichen Erforschung von Verhaltensweisen mit diesen Verfahren bedeutet eine große Herausforderung und Verantwortung.

Laudatio für Karl Deisseroth

Das Gehirn »in Aktion« beobachten zu wollen ist mutig und visionär

Bahnbrechende Leistungen und kühne Visionen: Beides würdigt der Else Kröner Fresenius Preis für Medizinische Forschung 2017. Prof. em. Dr. Peter McGuffin war Vorsitzender der Jury, die die lange Liste der Bewerbungen sichtete. »Am Ende waren wir zehn Jurymitglieder uns einig, dass Karl Deisseroth unser Preisträger ist«, sagt der Psychiater und Genforscher.

Wenn in populären Medien von prominenten Menschen die Rede ist, fällt allzu oft das Wort »Genie«. Dass ein Wissenschaftler diesen Begriff benutzt, wenn er die Arbeit eines Zeitgenossen kritisch begutachten soll, habe ich jedoch noch nie erlebt. Doch dann, als die Jury Experten aufforderte, Karl Deisseroths Bewerbung für den Else Kröner Fresenius Preis für Medizinische Forschung zu kommentieren, bezeichnete einer der Gutachter ihn tatsächlich als Genie – die anderen lobten ihn in ihren ausführlichen Stellungnahmen genauso überschwänglich. Es war eine schwierige Aufgabe, die lange Liste der Nominierungen für den Preis auf eine Shortlist zu kürzen – alle Kandidaten auf dieser Shortlist waren wirklich herausragend. Doch am Ende waren wir zehn Jurymitglieder uns einig, dass Karl Deisseroth unser Preisträger ist.

Karl Deisseroths bisherige Verdienste

Ein fundamentales Problem bei der Erforschung der biologischen Grundlagen psychischer Erkrankungen ist, dass das Gehirn nicht nur unser kompliziertestes Organ ist, sondern auch das am schwersten zugängliche. Eine von Deisseroths bedeutenden Errungenschaften ist die Entwicklung der Opto-

genetik, mit deren Hilfe man die Hirnfunktionen bei lebenden, sich frei bewegenden Tieren detailliert untersuchen kann. Dabei werden Gene einzelliger Organismen wie Bakterien oder Algen auf Säugetiere übertragen, beispielsweise Mäuse, so dass sie in den Nervenzellen ihrer Gehirne aktiv werden. Diese Gene tragen den Code für eine Klasse lichtempfindlicher Eiweiße, den Opsinen. In die Nervenzellen eingeschleust, machen sich die Opsine auf den Weg zu den Zellmembranen, den Oberflächen, wo die Neuronen untereinander kommunizieren. Das bedeutet, dass Forscher mit bestimmten Lichtquellen wie Lasern gezielt Teile des Gehirns aktivieren oder »ausschalten« können, um deren Funktionen zu untersuchen. Seit den Anfängen der Optogenetik vor mehr als zehn Jahren hat Deisseroth in sehr großzügiger Weise hunderte von Neurowissenschaftlern weltweit dabei unterstützt, diese revolutionären Techniken in ihren Laboren anzuwenden.

»Die Gutachter lobten ihn überschwänglich – einer bezeichnete ihn als Genie«

Peter McGuffin

Als ob das nicht genug wäre, entwickelte Deisseroth ein weiteres experimentelles Verfahren namens CLARITY. Ein grundlegendes Problem für Forscher, die ein Gehirn unter dem Mikroskop untersuchen möchten, ist die Undurchsichtigkeit von Lipiden (Fetten), die lebenswichtige Bestandteile der Zellmembranen sind. Daher muss das Gehirn in sehr dünne Scheiben geschnitten werden, um es untersuchen zu können. Das schränkt die Möglichkeiten ein, die Verbindungen der Nervenzellen im Gehirn sichtbar zu machen. CLARITY ändert das. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich große Teile oder komplette Gehirne in ein auf Wasser basiertes Gel einbetten. So werden die Fette ausgewaschen, während der innere Aufbau intakt bleibt. CLARITY ist also eine großartige Ergänzung, um die Anatomie derjenigen funktionellen Hirnverbindungen zu erkunden, die durch die Optogenetik aufgedeckt wurden.

Die zukünftigen Pläne

Deisseroths zukünftige Forschungsvorhaben, die er mit dem Preisgeld umsetzen möchte, können als risikoreich angesehen werden. Vielleicht sogar zu risikoreich, um bei herkömmlichen Vergabeverfahren für Forschungsmittel erfolgreich zu sein, wie er im Interview sagt (S. 13). Doch von einem der Gutachter wurden die Vorhaben als »mutig und visionär« bezeichnet, und die Jury stimmte diesem Urteil zu. Er möchte das Gehirn »in Aktion« beobachten und die Funktionen von großräumigen neuronalen Oszillationen entschlüsseln, also den gemeinsamen Rhythmen von Nervenzellverbänden oder den »Geistesblitzen«, wie man auch sagen könnte. Heutige Technologien haben zeitliche oder räumliche Grenzen, und uns fehlen gute Methoden, um neuronale dynamische Prozesse beim Menschen nicht-invasiv untersuchen zu können.

Deisseroths preisgekrönter Antrag stellt drei Innovationen mit großem Potenzial vor. Mit der Optoencephalographie (OEG) könnte es gelingen, dynamische Prozesse von große-

ren Nervenzellverbänden in der Großhirnrinde aufzuzeichnen, und das mit zellulärer und genetischer Spezifität. Ein weiteres Vorgehen namens Frame-Projected Independent-Fiber Photometry (FIP) könnte die OEG auch für tiefe Hirnregionen zugänglich machen. Die beiden Methoden sollen mit CAPTURE, einem auf CLARITY basierenden Verfahren, kombiniert werden. Auf diesem Weg könnte die anatomische Vernetzung des Gehirns schnell erfasst werden, indem funktionelle Befunde mit dem Wissen über anatomische Schaltkreise kombiniert werden.

Kombiniert könnten diese Techniken völlig neue Wege bahnen, um spezifische Hypothesen über elementare Schaltkreise und oszillatorische Phänomene zu überprüfen, die bei komplexen Verhaltensweisen eine Rolle spielen. Unser Verständnis der Biologie psychischer Erkrankungen würde sich deutlich verbessern.



Seit den 1970er Jahren befasst sich Prof. em. Dr. Peter McGuffin mit den erblichen Komponenten von Krankheiten wie Schizophrenie. Der Nordire forschte in Wales und ging später an das renommierte King's College in London. Der klinische Psychiater ist Verfasser zahlreicher Publikationen, seit 2013 emeritiert und weiter in der Forschung aktiv. McGuffin war Vorsitzender der Jury des Else Kröner Fresenius Preises für Medizinische Forschung 2017.

Die Jury

Nach einem aufwendigen Verfahren der Themenfindung verkündete die Else Kröner-Fresenius-Stiftung im Herbst 2015: Ihr Preis für Medizinische Forschung 2017 sollte auf dem Gebiet der biologischen Grundlagen von psychischen Erkrankungen vergeben werden.

»Die atemberaubenden Fortschritte im Verständnis der Zellbiologie und der Vernetzung von Nervenzellen sowie in der Bildung des zentralen Nervensystems werden neue Möglichkeiten für die Diagnostik und Therapie psychischer Erkrankungen eröffnen«, sagt Prof. Dr. Stefan Endres, Vorsitzender der Wissenschaftskommission der Stiftung. »Dies sichtbar zu machen und zu fördern ist die Intention des Preises.«

Als Jury konnte die Stiftung zehn renommierte Wissenschaftler und Kliniker aus fünf Ländern gewinnen. Die Leitung übernahm Peter McGuffin, emeritierter Professor für Psychiatric Genetics am King`s College (London). Die Wissenschaftskommission der Else Kröner-Fresenius-Stiftung begleitete den mehrstufigen Auswahlprozess und wurde durch ihre Vorsitzenden, Prof. Dr. Hans-Peter Schuster und

Prof. Dr. Stefan Endres (Vorsitzender ab Januar 2017), sowie Frau Prof. Dr. Christine Klein vertreten.

Nach der Ausschreibung des Preises gingen vierzig Bewerbungen ein. Selbstnominierungen von Wissenschaftlern waren möglich, wenn sie von zwei Empfehlungsschreibern international führender Forscher aus unterschiedlichen Ländern begleitet wurden. Im ersten Stadium beschränkten sich die Vorschläge auf einen Überblick der wichtigsten Beiträge der Kandidaten zum Ausschreibungsthema und zum erwarteten Potenzial ihrer Forschung.

Nach einer formellen Prüfung der Bewerbungen durch die Else Kröner-Fresenius-Stiftung traf sich die Jury erstmals im März 2016, um einige Kandidaten in die engere Auswahl zu nehmen. Die entscheidenden Kriterien waren (1) der bisherige Beitrag bahnbrechender Entdeckungen sowie (2) das eindeutige Potenzial, auch künftig bedeutende Arbeit zu leisten.

Die Jury forderte daraufhin sieben Kandidaten auf, detaillierte Bewerbungen auszuarbeiten. Diese Vollanträge umfassten unter anderem einen ausführlichen Arbeitsplan für das zu fördernde Forschungsprogramm in den kommenden fünf Jahren.

Weitere Experten aus der Psychiatrie und den Neurowissenschaften unterstützten die Jury bei der Auswahl des Preisträgers. Pro Kandidat wurden jeweils drei Gutachten erstellt. Die Stiftung leitete diese in Auszügen und anonymisierter Form an die Bewerber weiter. Alle nutzten die Möglichkeit, inhaltliche Rückfragen zu beantworten und, in mehreren Fällen, ihr Forschungsprogramm noch weiter auszufeilen.

Im November 2016 traf sich die Jury ein weiteres Mal. Eine lebhafte Diskussion unter der klugen Moderation des Juryvorsitzenden ergab, dass mehrere der Finalisten für den Preis qualifiziert waren. In dieser Gruppe stach Karl Deisseroth jedoch an Einzigartigkeit seiner bisherigen Entdeckungen und der Ziele seines Forschungsprogramms heraus. Die Nominierung des Wissenschaftlers durch die Jury wurde vom Stiftungsrat der Else Kröner-Fresenius-Stiftung erfreut und einstimmig angenommen.

»Entscheidend sind bahnbrechende Entdeckungen sowie das eindeutige Potenzial, auch künftig bedeutende Arbeit zu leisten«

Stefan Endres

Robert Freedman erforscht seit vielen Jahren die Grundlagen und Möglichkeiten von Medikamenten zur Vorbeugung und Behandlung von Schizophrenie. Zugleich arbeitet er psychotherapeutisch, um Patienten zu helfen. »Viele Jahre lang verlief zwischen Psycho- und Pharmakotherapie eine Grenze: Man gehörte entweder zum einen oder dem anderen Lager. Für die meisten Psychiater trifft das heute nicht mehr zu«, sagt Freedman. Die psychiatrische Forschung und die Suche nach den Ursachen der Krankheiten gewinne für die Medizin an großer Bedeutung. »Wir wissen, dass rund 30 Prozent der Patienten, die zu einem Allgemeinarzt kommen, psychische Beschwerden haben.« Für viele seiner Patienten sei es enorm wichtig, dass er ihnen erkläre, wie die biologischen Grundlagen ihres Leidens seien, was sich in ihrem Gehirn abspiele und wie er ihnen helfen könne.



Prof. Dr. Robert Freedman
Department of Psychiatry,
University of Colorado Denver, USA



Prof. em. Dr. Dr. Fritz Henn
Icahn School of Medicine at
Mount Sinai, New York; Brookhaven
National Laboratory, USA

Fritz Henns Schwerpunkt liegt im Bereich der neurobiologischen Grundlagen von Depressionen. Zusammen mit seiner Arbeitsgruppe entdeckte er unlängst einen Schaltkreis von Nervenzellen, der im Gehirn wesentlich an der Ausprägung von Depressionen beteiligt ist und mit Hilfe bildgebender Verfahren (fMRT, PET) sichtbar gemacht werden kann. Die Forscher hoffen, dass sich depressive Symptome eines Tages durch eine Stimulation dieser Zellen lindern lassen. »Ich denke, wir sind jetzt an dem Punkt, an dem wir solche Schaltkreise im Gehirn verstehen«, sagt der ehemalige Direktor des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim. »Wenn es uns nun gelingt, die genetischen Prozesse hinter den Veränderungen dieser Schaltkreise zu entschlüsseln, werden wir gezielte Therapien entwickeln können.«

Für Thomas Insel ist die Früherkennung von psychischen Leiden entscheidend, die er als fortschreitende Krankheiten des Gehirns betrachtet. »Das äußerlich wahrnehmbare Verhalten verändert sich meist erst zuletzt«, sagt der ehemalige Direktor der National Institute of Mental Health in den USA. »Im Gehirn sind diese Entwicklungen aber schon zehn Jahre oder länger im Gange.« Je früher man diese erkenne, desto wirksamer könne man gegensteuern und umfassende Behandlungspläne entwickeln. Revolutionäre Neuerungen in der Medizin erwartet Insel vom sogenannten »Machine Learning«. Spezielle Computerprogramme könnten so trainiert werden, dass mit ihrer Hilfe Krankheitsmuster früher erkannt werden. Und somit könnten die Behandlungsergebnisse von Patienten mit unterschiedlichsten Krankheiten des Gehirns verbessert werden.



Dr. Thomas Insel
Verily Life Sciences (Alphabet),
USA

Seit vielen Jahren beschäftigt sich Marion Leboyer mit der Bedeutung des Immunsystems für die Entwicklung psychischer Erkrankungen. Gerade im Bereich der Immunopsychiatrie erwarten Wissenschaftler die Entdeckung neuer Mechanismen und Biomarker, mit denen sie Diagnosen und Therapien verbessern können. »Erst seit kurzem wissen wir, wie die genetischen Faktoren des Immunsystems die Art und Weise steuern, wie Menschen auf psychischen Stress oder Infektionen reagieren«, sagt Leboyer. »Wir reagieren darauf sehr individuell. Und das heißt: Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Mensch eine psychische Erkrankung entwickelt, hängt auch von seiner oder ihrer genetischen Disposition ab.« Erkenntnisse dazu gebe es zum Beispiel für Autismus, bipolare Störungen, Depressionen oder Schizophrenie.



Prof. Dr. Marion Leboyer
Professorin für Psychiatrie an der
Universität Paris-Est; Inserm, Frankreich

Wie hängen Gene, neuropsychologische Symptome und Umwelteinflüsse bei der Entstehung von psychischen Erkrankungen zusammen? Das untersucht die Psychologin Terrie Moffitt. Im Rahmen einer Studie beobachtet sie die Entwicklung von Probanden von deren Geburt bis ins mittlere Lebensalter. »Nahezu jeder Mensch erlebt irgendwann Anzeichen einer psychischen Störung – das können Ängste und Depressionen sein oder auch übermäßiger Gebrauch von Drogen.« Neue Technologien führten derzeit zu einem besseren Verständnis von psychischen Erkrankungen und seien der Hauptantrieb in der Forschung. »Der Else Kröner Fresenius Preis für Medizinische Forschung vergibt wichtige Fördermittel an ein Labor, aus dem bereits viele Entdeckungen kommen. Die Chancen für einen Durchbruch werden dadurch größer.«



Prof. Dr. Terrie Moffitt
Duke University, Durham, USA;
King's College, London,
Großbritannien



Prof. Dr. Wolfgang Maier
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie, Universitäts-
klinikum Bonn, Deutschland

Wolfgang Maiers Forschungsschwerpunkt liegt auf den genetischen Grundlagen von Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolaren Störungen und zuletzt auch Alzheimer. Er hofft, dass der Else Kröner Fresenius Preis für Medizinische Forschung hilft, die Stigmatisierung von Menschen mit psychischen Erkrankungen zu beenden. »Diese Erkrankungen wurden in der Vergangenheit entweder nicht richtig verstanden oder sogar als Ausdruck eines schlechten Charakters angesehen.« Heute sei weithin bekannt, dass genetische und psychosoziale Einflüsse ebenso wie die individuelle Biografie eines Menschen zur Entstehung von psychischen Leiden beitragen. »Der Preis wird große Durchbrüche in diesem Forschungsfeld für die Öffentlichkeit sichtbar machen.«

Patrick McGorry ist Spezialist für Jugendpsychiatrie und forscht an der Früherkennung psychischer Erkrankungen, von denen rund drei Viertel bereits vor dem 25. Lebensjahr auftreten. »Psychosen beginnen fast nie über Nacht, sondern machen sich schon Monate oder Jahre vor den Halluzinationen oder Wahnvorstellungen bemerkbar.« Warnzeichen wie Beziehungsprobleme, starke Stimmungsschwankungen und berufliche Schwierigkeiten können erste Vorläufer schwerer und anhaltender psychischer Erkrankungen sein. Diese Zeichen können bereits früh erkannt und die Behandlungsergebnisse für diese Patienten verbessert werden. McGorry ist überzeugt, dass die Einteilung in Stadien – ähnlich wie es die Onkologen tun – helfen kann, Therapien besser anzupassen und so besonders schwere Verläufe der Krankheit zu verhindern.



Patrick McGorry, MD, PhD, FAA,
FASSA, FRCP, FRANZCP, Professor am
Center of Youth Mental Health,
University of Melbourne; Orygen, the
National Centre of Excellence
in Youth Mental Health, Australia



Prof. Dr. Barbara J. Sahakian
Professorin für Klinische Neuro-
psychologie an der University of
Cambridge, Großbritannien

Barbara Sahakian interessiert sich für die Auswirkungen von neurodegenerativen und psychischen Krankheiten auf die kognitiven Fähigkeiten eines Menschen. Bei der Schizophrenie etwa kommt es neben den psychotischen Symptomen wie Halluzinationen oder Wahnvorstellungen oft auch zu Einschränkungen der Motivation, Konzentrationsstörungen sowie Problemen beim Lernen und mit dem Gedächtnis. Dies könne schwerwiegende Folgen haben: »Patienten erleben es häufig, dass sie ihre Ausbildung aufgrund dieser kognitiven Probleme nicht weitermachen und ihren Lebensunterhalt nicht selbst bestreiten können«, sagt die klinische Neuropsychologin. Sie untersucht, wie kognitivitätssteigernde Medikamente und Computerspiele an mobilen Geräten Menschen mit Schizophrenie und Depression helfen können, ihren Alltag besser zu bewältigen.

Rund 30 Jahre lang begleiteten Myrna Weissman und ihr Team Familien über drei Generationen hinweg, um die Ursachen und verschiedenartigen Entwicklungen von Depressionen zu erforschen. »In Familien, in denen die Großmutter unter Depressionen litt, ist das Risiko, diese Krankheit auch zu bekommen, für Kinder und Enkel um das Zwei- bis Sechsfache erhöht.« Dabei zeigte sich stets ein Zusammenspiel von Veranlagung und konkreten Auslösern wie Todesfällen oder Konflikten mit Familienmitgliedern. Am Else Kröner Fresenius Preis für Medizinische Forschung schätzt sie besonders, dass der Preisträger in der Mitte seiner Karriere steht, aktiv wissenschaftlichen Nachwuchs ausbildet und schon sehr erfolgreich ist. »Mit dem Preisgeld wird er in der Lage sein, ausgezeichnete junge Leute für seine Forschung zu gewinnen.«



Dr. Myrna Weissman
Diane Goldman Kemper Family Profes-
sor of Epidemiology and Psychiatry,
Columbia University College of Phy-
sicians and Surgeons New York; New
York State Psychiatric Institute, USA

Die Zukunft der Psychiatrie

Sieben brennende Fragen, auf die wir Antworten suchen

Früherkennung

Wie lange vor dem Auftreten eindeutiger Symptome beginnt eine psychische Erkrankung?

Psychische Erkrankungen fallen auf, wenn sich das Verhalten, die Gefühlswelt oder die Wahrnehmung der Patienten unübersehbar verändert. Dann jedoch können schon Veränderungen in den Hirnstrukturen vorliegen, die den Symptomen Jahre vorausgegangen sind. Wann haben sie ihren Anfang? Wie verlässlich kann man sie mit Hilfe bildgebender Verfahren erkennen? Und wie könnte man diese Erkenntnisse für die Früherkennung und Vermeidung schwerer Krankheitsverläufe nutzen?

Diagnose

Wird es für psychische Krankheiten künftig einfache Bluttests geben?

Bluthochdruck oder Diabetes kann ein Arzt mit einer Manschette oder einem Blutzuckermessgerät leicht erkennen. In der Diagnostik von seelischen Leiden fehlen solche einfachen Verfahren, und die Herausforderung, sie zu finden, ist riesig, denn mit einigen wenigen Ausnahmen haben psychische Krankheiten multifaktorielle Ursachen. Aber die Forscher suchen nach Molekülen, die als sogenannte Biomarker dienen könnten, um psychische Erkrankungen über Bluttests zu diagnostizieren.

Pharmakotherapien

Wie finden wir neue Medikamente, die gezielter wirken?

Heute verfügbare Medikamente zur Behandlung von Depressionen oder Schizophrenie greifen ganz generell in den Stoffwechsel von Botenstoffen im Gehirn ein. Diese Psychopharmaka gibt es seit Jahrzehnten, sie helfen vielen Patienten, aber nicht allen. Und sie haben oft Nebenwirkungen, etwa weil sie mehrere Regionen im Gehirn gleichzeitig beeinflussen. Forscher sind daher auf der Suche nach neuen, spezifischeren Wirkstoffen und nach Tests, um zu klären, bei welchen Patienten welche Mittel wirken.

Psychotherapien

Wie wirken Psychotherapien auf die biologischen Ursachen der psychischen Erkrankungen?

Mit Hilfe von Psychotherapien können Patienten nicht nur lernen, besser mit ihrem Leiden umzugehen, sondern sie können auch die Krankheitssymptome positiv beeinflussen und Krankheiten heilen. Inzwischen ist bekannt, dass seelische Traumata die Regulation von Genen beeinflussen können, die bei Stress eine Rolle spielen. Können Psychotherapien diese molekularen Vorgänge messbar verändern? Und können wir so verstehen, warum bei manchen Patienten Psychotherapien nicht oder besonders gut helfen?

Klassifikation

Müssen wir die Krankheitsbilder in Kenntnis der biologischen Ursachen neu einteilen?

Die WHO überarbeitet derzeit ihren Diagnoseschlüssel für psychische Krankheiten. Die ICD-11 soll 2018 verabschiedet werden und Definitionen festlegen, die unter anderem als Grundlagen für Forschung und Therapien dienen sollen. Bislang werden die Leiden vor allem nach Symptomen eingeteilt. Um das neue Werk wird heftig gerungen, da sich auf der Basis neuer Erkenntnisse aus Genetik oder Bildgebung andere Gruppierungen als bislang anbieten.

Gesellschaftliche Akzeptanz

Was kann gegen die Stigmatisierung von Patienten getan werden?

»Es ist immer noch einfacher ›ich habe Krebs‹ zu sagen, als ›ich leide an Schizophrenie‹«, sagt Myrna Weissman vom Columbia University College of Physicians and Surgeons in New York. Die Epidemiologin mit Schwerpunkt Psychiatrie spricht aus, was viele Patienten mit seelischen Leiden erleben. Ein gängiges Vorurteil: Ihre Symptome werden auf einen schwierigen Charakter zurückgeführt und nicht auf eine Krankheit. In vielen Ländern gibt es Bündnisse, die gegen dieses Stigma kämpfen. Die Hoffnung: Wenn sich die biologischen Ursachen der Leiden besser erklären ließen, würde dieser Kampf einfacher.

Impressum

Herausgeber Else Kröner-Fresenius-Stiftung **Verantwortlich für den Inhalt** Rudolf Herfurth (V.i.S.d.P.) **Texte** Christiane Löll **Dokumentation** Christian Schwan **Kontakt** Else Kröner-Fresenius-Stiftung, Postfach 1852, 61288 Bad Homburg v. d. H., Telefon: +49 6172 8975-0, Telefax: +49 6172 8975-15, kontakt@ekfs.de, www.ekfs.de **Verlag** TEMPUS CORPORATE GmbH – Ein Unternehmen des ZEIT Verlags, Askanischer Platz 3, 10963 Berlin **Geschäftsführer** Jan Hawerkamp **Projektleitung** Dr. Joachim Schüring **Layout** Jessica Sturm-Stammberger **Bildredaktion** Beatrice Jansen **Lektorat** Wiebke Hensle **Herstellung** Dirk Woschei **Druck** G. Peschke Druckerei GmbH, München **Foto / Illustration** S. 2: Else Kröner-Fresenius-Stiftung; S. 3: Presse- und Informationsamt der Bundesregierung; S. 4, 5, 26, 27: Skizzomat / Marie Emmerman; S. 6, 8, 12, 13, 15: Bernd Effenberger; S. 9: NSF, Inbal Goshen, Karl Deisseroth; S. 10: 1993 - 2008, Bitplane AG; S. 17: Stephanie Mackrill; S. 19 (Freedman, Insel): Mihály Baas / Baas Film GmbH; S. 19, 20, 21: Heinrich Voelkel / Agentur Ostkreuz; S. 24, 25 Basti Arlt **Erscheinungstermin** Mai 2017

Epidemiologie

Steigt die Häufigkeit psychischer Erkrankungen in den Industrienationen?

Studien aus Europa und den USA zeigen, dass etwa ein Fünftel der Bevölkerung an einer seelischen Erkrankung leidet. Tendenz steigend, ist oft zu hören. So melden Krankenkassen einen Anstieg an Krankmeldungen aufgrund von Depressionen, Angst- oder Schlafstörungen. Doch steigen die Zahlen der psychisch Erkrankten tatsächlich? Oder zeigt das nicht, dass Aufklärungskampagnen wirken, Ärzte die Krankheiten schneller erkennen und Betroffene mehr Hilfe suchen?

Forschungskolleg »Translationale Psychiatrie«

Von Fliegen und Menschen

Jungen Medizinern die Möglichkeiten und Zeit für herausragende Forschung zu bieten, ist ein Ziel der Nachwuchsförderung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung. In diesem Jahr geht das Forschungskolleg »Translationale Psychiatrie« in München an den Start. Es soll dazu beitragen, Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung möglichst rasch in die klinische Praxis zu überführen. Wir stellen zwei junge Talente vor.

David Popovic (28),

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU München

»Seit ich als Praktikant mit psychisch kranken alten Menschen gearbeitet habe, frage ich mich, warum diese Krankheiten bei den einen ausbrechen und bei den anderen nicht. Es mag sich seltsam anhören, aber es könnte sein, dass ausgerechnet kleine Fliegen uns helfen, Antworten auf solche Fragen zu finden.

Nach meinem Physikstudium verbrachte ich einige Zeit an der Harvard Medical School, wo Prof. Edward Kravitz in seinem Labor den »Fruit Fly Fight Club« unterhält. Ich wollte wissen,



wie sich Fruchtfliegen entwickeln, wenn sie im Kampf um Nahrung permanent unterlegen sind. Dazu ließ ich zunächst »normale« Fliegen viele Male gegen eine spezielle Art hochaggressiver Artgenossen antreten. Die »normalen« Fliegen verloren alle ihre Kämpfe, sodass wir eine Gruppe an »chronischen Verlierern« erhielten. Diese zeigten ein auffälliges Verhalten, das wir als depressionsähnlich beschrieben. In Testkämpfen gegen »normale« Fliegen gaben sie sehr früh auf und verloren 70 Prozent dieser Kämpfe. Außerdem mochten sie keine süße Nahrung, was sehr untypisch für Fruchtfliegen ist.

Im nächsten Schritt veränderten wir bei den Fruchtfliegen ein Gen, das auch bei Menschen mit antidepressiven Effekten in Verbindung gebracht wird. Diese Fliegen erschienen nun resistenter zu sein und zeigten nach all den Niederlagen gegen die hochaggressiven Gegner keine Veränderung in ihrem Kampfverhalten und auch keine Abneigung gegen Süßes.

Natürlich lassen sich diese Beobachtungen nicht unmittelbar auf uns Menschen übertragen. Gleichwohl produzieren auch die Fliegen Botenstoffe wie Serotonin oder Dopamin und verfügen über ein System, das dem von Menschen ähnelt.

Derzeit befasse ich mich vor allem mit Schizophrenie. Ich arbeite als Assistenzarzt mit Jugendlichen, von denen ein großer Teil erste Symptome einer psychotischen Erkrankung zeigt – das können kognitive Störungen sein oder erste Veränderungen in der Wahrnehmung.

Im Rahmen des Else Kröner-Forschungskollegs werde ich mich mit dem Zusammenhang zwischen psychosozialen Stress und erhöhtem Schizophrenie-Risiko befassen. Dazu werde ich auf MRT-Aufnahmen die Hirnstrukturen von Patienten erkunden und nach Hinweisen auf bestimmte Krankheitsmuster suchen.

Solche Vorhaben brauchen Zeit. Eine kreative Arbeit ist nur möglich, wenn man sie am Stück betreiben kann. Das Forschungskolleg der Else Kröner-Fresenius-Stiftung bietet mir diese im wahrsten Sinne des Wortes unbezahlbare Möglichkeit.«



Laura Albantakis (30),

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

»Am Anfang meines Studiums wollte ich Gefäßschirurgin werden. Doch irgendwann spürte ich, dass mir der intensive Kontakt zu den Patienten fehlte. Eine Reportage der BBC über Entwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen war für mich schließlich ein Schlüsselerlebnis. Darin ging es auch um Autismus, und ich dachte: Das ist es, was ich machen möchte.

Das Thema für meine Doktorarbeit fand ich in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Würzburg. Ich beschäftigte mich mit dem »Brain derived neurotrophic factor« (BDNF), einem Protein, das für das Nervenwachstum im Gehirn wichtig ist und eine Rolle bei der Entstehung von Autismus zu spielen scheint. Ich untersuchte, wie sich die BDNF-Konzentration im Blut über die Jahre entwickelt und ob sich Unterschiede zwischen gesunden und autistischen Kindern finden. Ich wollte wissen, ob jenes Eiweiß als Biomarker dienen und die Diagnose von Autismus erleichtern kann.

Ich kam zu dem Schluss, dass der BDNF-Wert im Blut autistischer Kinder etwa im Alter von vier bis sechs Jahren höher ist als bei gesunden Gleichaltrigen. Mit dem Einsetzen der Pubertät scheinen die BDNF-Spiegel wiederum bei autistischen Patienten niedriger zu sein als bei den gesunden Studienteilnehmern. Dies könnte durch die Bildung von Geschlechtshormonen bedingt sein.

Im Rahmen des Else Kröner-Forschungskollegs möchte ich herausfinden, wie sich die Konzentrationen des BDNF-Proteins bei erwachsenen, autistischen Patienten verändern. Das ständige Forschen ist mir wichtig, zugleich liebe ich in meinem Beruf als Ärztin den direkten Kontakt zu den Patienten.

Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München betreue ich eine Autismus-Sprechstunde. Auf der Station arbeite ich mit Patienten, die an den unterschiedlichsten psychischen Erkrankungen leiden. In Kürze werde ich in die Tagklinik für Störungen der sozialen Interaktion wechseln.

Psychische Erkrankungen sind eine große Belastung für die Patienten – und das Gesundheitssystem. Wenn wir mehr darüber wissen und die Behandlungen verbessern, nutzen wir der ganzen Gesellschaft.«

Für das dreijährige Forschungskolleg »Translationale Psychiatrie« stellt die Else Kröner-Fresenius-Stiftung insgesamt eine Million Euro zur Verfügung. Die jungen Ärztinnen und Ärzte werden auf ihrem Weg zum Clinician Scientist ein Jahr in Vollzeit und zwei weitere Jahre in Teilzeit von der klinischen Arbeit freigestellt, um auf diesem Gebiet zu forschen.

Die Ausbildung erfolgt in München, und zwar an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität und am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, in Zusammenarbeit mit der International Max Planck Research School for Translational Psychiatry. Eine enge Verzahnung zwischen Grundlagenforschung und der Arbeit an Patienten ist so gewährleistet.

Sprecher des Kollegs sind Prof. Dr. Peter Falkai (LMU) und Dr. Elisabeth Binder (MPI). Bisher wurden sieben Kollegiaten in das Programm aufgenommen. Die Kollegiaten schließen ihre translationale Forschung mit dem »PhD in Medical Research« ab.

Translation der Ergebnisse – translating the results

Vom Labor ans Patientenbett – From bench to bedside

Mit vollkommen neuartigen Methoden erforscht Karl Deisseroth die Arbeitsweise des Gehirns. Auf Basis seiner Ergebnisse laufen bereits erste klinische Studien mit Patienten. *Karl Deisseroth is researching how the brain works using completely new methods. The first clinical studies involving patients are based on his results and already underway.*

2005 *nature neurosciences* * Karl Deisseroth veröffentlicht 2005 seine ersten Publikationen zur Optogenetik. *Karl Deisseroth published his first articles on optogenetics in 2005.*

2007 Diverse lichtempfindliche Proteine reagieren jeweils auf verschiedenfarbiges Licht. 2007 zeigt Deisseroths Team, dass sich mit Hilfe optogenetischer Methoden bestimmte Verhaltensweisen von Nagetieren steuern lassen. *Various light-sensitive proteins react to different colored lights. In 2007, Deisseroth's team used optogenetic methods to control specific behavior patterns in mammals.*

Bereits in den 1970er Jahren forschen Wissenschaftler an lichtempfindlichen Eiweißen aus Mikroben. Dank neuer genetischer Methoden lassen sich solche Proteine 30 Jahre später in tierische Neurone einschleusen und diese so verändern, dass sie auf Lichtimpulse reagieren. Sie lassen sich »an- und ausschalten« und erlauben Einblicke in die Funktion neuronaler Netzwerke.

Researchers have been looking at light-sensitive microbial proteins since back in the 1970s. 30 years later, thanks to new genetic methods, these proteins could be implanted in animal neurons. The proteins altered the neurons, causing them to react to light impulses. They could be turned on and off, so to speak – giving researchers an inside view into how neural networks function.

2013 CLARITY *Karl Deisseroth made another breakthrough in 2013, when his team prepared postmortem brains in such a way that they became transparent. Using color stains, they made neural networks in the tissue visible.*

2013 gelingt Karl Deisseroth ein weiterer Durchbruch: Sein Team präpariert Gehirne post mortem so, dass sie transparent werden. Durch Anfärbungen können neuronale Netzwerke sichtbar gemacht werden.

Karl Deisseroth made another breakthrough in 2013, when his team prepared postmortem brains in such a way that they became transparent. Using color stains, they made neural networks in the tissue visible.

2013 Forscher stimulieren das Gehirn von Ratten mit optogenetischen Methoden. *Researchers stimulate rats' brains using optogenetic methods.*

2016 + *Ärzte behandeln Patienten mit transkranieller magnetischer Stimulation (TMS). Doctors treat patients using transcranial magnetic stimulation (TMS).*

Forscher weltweit nutzen die Optogenetik in Tiemodellen, um die Ursachen von psychischen Leiden zu ergründen. Karl Deisseroths Team erkennt, dass ein Hirnareal bei kokainsüchtigen Ratten weniger aktiv ist als bei anderen. Die Forscher stimulieren es und unterdrücken so das Verlangen der Tiere nach der Droge. Die Erkenntnisse ermöglichen eine klinische Studie: ein Team von Suchtforschern, das Deisseroths Erkenntnisse nutzt, regt das entsprechende Hirnareal bei Patienten an und zeigt, dass sie so der Kokainsucht entgegensteuern können.

Researchers the world over now use optogenetics to explore the causes of mental illnesses using animal models. Karl Deisseroth's team determined that one area of the brain in cocaine-addicted rats was less active than the same area in non-addicted rats. Researchers stimulated the area, thereby suppressing the animal's desire for the drug. The results made a clinical study possible: a team of addiction researchers using Deisseroth's tools stimulated the corresponding area of the brain in human patients, successfully counteracting cocaine's addictive pull.

2017 Drei neue Methoden / *Three new methods:*

- 1 Optoencephalography (OEG)
- 2 Frame-Projected Independent-Fiber Photometry (FP)
- 3 CAPTURE (basiert auf / based on CLARITY)

Zukunft Future *320 Millionen Menschen weltweit leiden laut der WHO an Depressionen. According to the WHO, 320 million individuals suffer from depression worldwide.*

Mit dem Preisgeld möchte Karl Deisseroth mehr über die neuronalen Netzwerke von Hirnregionen herausfinden, die bei Depressionen eine Rolle spielen. Er entwickelt dafür drei neue Methoden, die er kombinieren will. Die Hoffnung für die Zukunft: die Schaltkreise im Gehirn zu verstehen und zu beeinflussen – ob über Hirnstimulation, gezieltere Pharmakotherapien oder eine Kombination von beidem.

With the prize money, Karl Deisseroth hopes to learn more about neural networks in different regions of the brain that play a role in depression. To do so, he has developed three new methods which he hopes to combine. His hope for the future? That he will understand the brain's circuitry and ultimately learn how to influence it using brain stimulation, focused pharmacotherapies, or a combination of both.

* Illuminating next-generation brain therapies. Ferenczi, E. and Deisseroth, K.: Illuminating next-generation brain therapies. *Nature Neuroscience* 19, 414–416 (2016), doi:10.1038/nn.4232