

Press release**Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg****Blandina Mangelkramer**

06/17/2013

<http://idw-online.de/en/news538994>Research results
Biology, Medicine, Nutrition / healthcare / nursing, Psychology
transregional, national**FAU: Durchbruch in der Depressionsbehandlung****Bisher unbeachtete Wirkung gängiger Antidepressiva als eigentlicher Haupteffekt identifiziert**

Als wichtigste Ursache für Depressionen galt bisher, dass die Signalübertragung im Gehirn durch Botenstoffe wie Serotonin oder Noradrenalin an den Kontaktstellen zwischen Neuronen reduziert ist. Die stimmungsaufhellende Wirkung der gängigen Medikamente wurde einer Blockade des Wiederaufnahme-Vorgangs zugeschrieben, die an den Kontaktstellen die Konzentration der Botenstoffe erhöht. Inzwischen mehren sich die Indizien dafür, dass bei depressiven Patienten die neuronale Plastizität – also die Neubildung von Neuronen im Gehirn – vermindert ist. Ein Forscherteam um Prof. Dr. Erich Gulbins, Institut für Molekularbiologie des Universitätsklinikum der Universität Duisburg-Essen, und Prof. Dr. Johannes Kornhuber, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik am Universitätsklinikum der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), hat nun einen neuen zellbiologischen Mechanismus entschlüsselt, der diese Auffassung stützt, vor allem aber eine bislang unbeachtete Wirkung marktüblicher Antidepressiva als den eigentlichen Haupteffekt identifiziert. Ihre Erkenntnisse haben die Forscher jetzt in „Nature Medicine“ veröffentlicht.*

Bis zu zehn Prozent der Bevölkerung leiden einmal oder häufiger im Leben an dieser psychischen Erkrankung. Zwar lassen sich die Symptome mit Hilfe von Antidepressiva oft erfolgreich behandeln, bei einem nicht geringen Prozentsatz der Betroffenen schlagen die vorhandenen Therapien jedoch nicht ausreichend an.

Da die Wirkungsweise dieser Medikamente bislang nur unzureichend bekannt ist, war die Wissenschaft bis heute um Lösungen verlegen. Die Wiederaufnahme-Blockade an den Synapsen des Gehirns reichte als Erklärung nicht aus. In Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus Potsdam, Tübingen, Basel und Zürich haben die Teams um Erich Gulbins und Johannes Kornhuber jetzt die Rolle bestimmter Lipide, so genannter Ceramide, bei der Zellneubildung im Gehirn unter die Lupe genommen – und sind zu überraschenden Ergebnissen gelangt.

Lipide sind wasserunlösliche Naturstoffe, zu denen beispielweise Fette und Öle zählen. Ceramid entsteht aus dem Lipid Sphingomyelin, wenn ein Enzym mit der Bezeichnung sauren Sphingomyelinase (ASM) aktiv wird. Je höher der Ceramid-Spiegel, so die Erkenntnis der Forscher, desto stärker ist die Neubildung von Neuronen im Gehirn beeinträchtigt. Sind Depressionen nun auf mangelnde Zellneubildung zurückzuführen, spielt eine erhöhte Aktivität der ASM und die daraus resultierende zelluläre Anreicherung von Ceramid bei der Entstehung der Krankheit also eine entscheidende Rolle.

Die Forscher gingen von der Beobachtung aus, dass die Aktivität der sauren Sphingomyelinase bei depressiven Patienten erhöht zu sein scheint. Dementsprechend wurden Mäuse genetisch so verändert, dass ein erhöhter Ceramid-Spiegel entsteht. Dabei zeigte sich, dass zu viel Ceramid im Gehirn bei Mäusen zu depressionsähnlichem Verhalten führt. Zugleich konnten die Wissenschaftler zeigen, dass viele der bereits bekannten Antidepressiva die saure Sphingomyelinase hemmen und so die Ceramid-Spiegel im Gehirn der Mäuse reduzieren können. Diese Wirkungen haben keinen direkten Zusammenhang mit der pharmakologischen Regulation der Hirn-Botenstoffe und wurden daher bisher wenig beachtet.

Substanzen, die die Aktivität der ASM hemmen oder die Ceramid-Konzentration im Gehirn auf andere Weise verringern, wirken demnach antidepressiv – ein Erkenntnis, die auch eines der großen Rätsel erklären könnte, die gängige Antidepressiva den Forschern aufgaben: die Latenzzeit. Oft verstreichen mehrere Wochen, bis die stimmungsaufhellende Wirkung eintritt, obwohl die Wiederaufnahmeblockade sofort erfolgt. Die Erhöhung der zellulären Vitalität im Gehirn durch ASM-Hemmung dagegen ist ein Prozess, der durchaus Wochen in Anspruch nehmen kann. Gleichzeitig würden die Forschungsergebnisse des Teams bedeuten, dass die Hemmung der ASM – bisher als wenig beachtete Wirkung gängiger Antidepressiva gesehen – die eigentlich antidepressive Wirkung dieser Substanzen vermittelt.

Die Arbeitsgruppen um Johannes Kornhuber und Erich Gulbins haben in der Vergangenheit bereits eine große Anzahl weiterer Substanzen identifizieren können, die zu einer Hemmung der Aktivität der sauren Sphingomyelinase führen. Zusammen mit den neuen Erkenntnissen erhoffen sich die Forscher die gezielte Entwicklung von effektiveren, spezifischeren und schneller wirkenden Therapien der Depression bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen.

* Nature Medicine: “Acid sphingomyelinase–ceramide system mediates effects of antidepressant drugs”, Erich Gulbins^{1,2}, Monica Palmada¹, Martin Reichel³, Anja Lüth⁴, Christoph Böhrer¹, Davide Amato³, Christian P Müller³, Carsten H Tischbirek³, Teja W Groemer³, Ghazaleh Tabatabai^{5,6}, Katrin A Becker¹, Philipp Tripal³, Sven Staedtler³, Teresa F Ackermann⁷, Johannes van Brederode⁸, Christian Alzheimer⁸, Michael Weller⁵, Undine E Lang⁹, Burkhard Kleuser⁴, Heike Grassmé¹ & Johannes Kornhuber³, doi: 10.1038/nm.3214