

# **Die klinische Forschung im Zentrum psychiatrischer Innovationen**

Florian Holsboer

**Festansprache zum 90. Geburtstag**

von

**Jules Angst**

am 15. Dezember 2016

Psychiatrische Klinik der Universität Zürich, Burghölzli

Lieber Jules,

Hochverehrte Festversammlung,

Wenn wir heute zusammen gekommen sind, um Dich lieber Jules an Deinem ganz besonderen Geburtstag zu ehren, dann tun wir dies auch mit Blick auf den Einfluss den Dein Lebenswerk auf unsere eigene Entwicklung genommen hat. Das geht auch gar nicht anders, denn egal, ob Du wie in meinem Fall, mein wichtigster Mentor warst, oder ob es Deine Schüler sind, die Dich heute ehren, die meisten von uns sind ja auch schon in Pension. Und wenn man in Pension ist, dann fragt man sich, was habe ich eigentlich die ganze Zeit gemacht, war es das Richtige und habe ich es gut und richtig gemacht?

Bei einem unserer ersten Gespräche vor mehr als 30 Jahren hier im Burghölzli, als wir über die Zukunft der Psychiatrie sprachen und die Hoffnung, die wir in die aufblühenden Neurowissenschaften setzten, kamen wir fast beiläufig auf ein damals aktuelles Thema zu sprechen: ich erwähnte die sich in den USA durchsetzende Meinung, durch Antidepressiva würden manische Episoden im Anschluss an depressive Episoden provoziert. Mir kam das damals doch stark vereinfacht vor, denn unser Gehirn ist doch viel zu kompliziert, als dass die Analogie mit einem hydraulischen Prinzip gerechtfertigt schiene.

Der Gedanke, man presse gleichsam auf der einen Seite eines Apparats ein Antidepressivum so fest gegen den Depressionsmechanismus, bis auf der anderen Seite die Manie herausspritzt, kam mir naiv vor. Und gefährlich, denn als Konsequenz wurde damals in den Vereinigten Staaten Patienten mit bipolarer Störung in ihren depressiven Episoden die Behandlung mit Antidepressiva vorenthalten, nur um eine anschließende Manie zu vermeiden.

Jules Angst lächelte mich in seiner ihm typischen Art an und zeigte auf einen Stoß Krankenblätter, die speziell für das Burghölzli angefertigt waren.

Dabei sagte er: "die handschriftlichen Aufzeichnungen weisen eindeutig nach, die hypomane Nachschwankung und die manischen Episoden in nahem Abstand zur depressiven Episode, hat es immer schon gegeben. „Mit einer durch Antidepressiva hervorgerufenen Symptom-Provokation können die aufgezeichneten Befunde nichts zu tun haben. Antidepressiva gab es zur Zeit der Aufzeichnungen noch gar nicht.“

Es folgten für mich erhellende Gespräche, die mir immer wieder die Notwendigkeit aufzeigten, klinische Diagnosen müssen mit objektivierbaren Laborergebnissen verbunden werden.

Jules Angst war es, der diesen Wunsch vor allem auch dadurch nährte, indem er durch eine auf der Welt bis heute einmalige prospektive Studie nachwies, dass die manischen Syndrome eklatant übersehen werden. Ja, wo soll man auf Hypomanieskalen den Eichstrich ziehen, wann ist jemand auf dem Kontinuum noch gesund oder schon krank? Und kann sich jemand im Rahmen einer epidemiologischen Befragung überhaupt noch an manische Symptome erinnern? Mag er sich überhaupt noch erinnern?

Und wie soll eine rein verbal zugängliche Information in der psychopathologischen Abklärung objektiviert werden?

Stellen Sie sich vor, es ist Herbst und ein norwegischer Psychiater kommt im Rahmen eines Austauschprogramms zum ersten Mal im Leben nach Neapel. Er muss doch denken, es herrscht dort eine Epidemie manischer Krankheit. Umgekehrt wird der neapolitanische Austauschkollege in Oslo eher den Eindruck gewinnen, es herrsche dort eine Depressions-Epidemie.

Die Erkenntnis, wonach der Patient Ausgangspunkt aller Überlegungen sein muss, die Diagnosen aber nicht unverrückbare Wahrheiten sein dürfen, also keine in Stein gemeißelten Kategorien, sondern dimensional betrachtet werden müssen, war zu Beginn von Jules Angst's Arbeit alles andere als Mainstream. Im Falle der bipolaren Störung hat Jules Angst die Fachwelt damit provoziert, indem er sagte, die Major Depression sei extrem überdiagnostiziert und dies zu Lasten der bipolaren Störung. Tatsächlich sollte die Unterschätzung der Lebenszeitprävalenz für bipolar II je nach verwendeten Kriterien zwischen 25 und 50% liegen. Um das Ganze noch auf die Spitze zu treiben, hat Jules Angst mehr als 400 Patienten über einen Zeitraum von 20 Jahren beobachtet und zeigen können, dass die Konversionsraten von unipolar zu bipolar I 1% pro Jahr, die zu bipolar II 0.5% pro Jahr betragen. Überspitzt könnte man also sagen, wenn ein Patient mit unipolarer Depression nur lange genug lebt, irgendwann wird er bipolar. Es hängt alles von der Methodik ab.

Heisenberg hat dies aus der Sicht des Kernphysikers auf den Punkt gebracht: "Die Naturwissenschaft beschreibt und erklärt die Natur nicht einfach so wie sie "an sich" ist. Sie ist viel mehr Teil eines Wechselspiels zwischen Natur und uns selbst".

Heute haben sich die Jules Angst's Klarsicht zu verdankenden Thesen zur Hypomanie und Manie durchgesetzt und unsere US-Kollegen behandeln depressive Episoden wieder mit Antidepressiva. Die Patienten danken dafür.

Das Problem haben jetzt die Humangenetiker. Während die klinische Forschung sich dank Jules Angst anschickt, die unipolar versus bipolar Dichotomie zu verlassen, rücken die Genetiker die bipolaren Störungen immer näher an die Schizophrenie.

Dies, weil sich in großen genomweiten Assoziationsstudien gemeinsame DNA-Varianten fanden, die das Risiko für beide Erkrankungen, die Bipolare Störung und die Schizophrenie erhöhen. Offenbar ist auch eine strikte Dichotomisierung - so wie sie Emil Kraepelin vertrat - zumindest aus Sicht der psychiatrischen Genetik nicht aufrecht zu halten. Das psychiatrische Genomik-Konsortium hat von über 30.000 Patienten und etwa gleich vielen Kontrollen, die durch genomweite Genotypisierung erhaltenen Daten analysiert und gezeigt, dass für Major Depression, bipolare Störung, Schizophrenie, Autismus und ADHD gemeinsame genetische Risikofaktoren existieren.

Bemerkenswert war vor allem die Überlappung zwischen Schizophrenie und der bipolaren Störung, aber auch zwischen bipolarer Störung und Major Depression. Das Fehlen überzeugender genetischer Ergebnisse bis zum heutigen Tag mag, wie das Konsortium feststellt, auch mit der diagnostischen Methode zu tun haben. Die von Jules Angst geforderte Flexibilität ist auch hier wieder oberstes Gebot. Es kann ja sein, dass die gemeinsamen Risiko-Genotypen über verschiedene diagnostische Kategorien hinweg lediglich eine allgemeine Risikobereitschaft für psychisches Erkranken darstellen. Erst durch weitere genomische Modifizierungen, die durch schwerwiegende biographische Ereignisse, etwa Traumata, entstehen, entscheidet sich dann, welche psychische Erkrankung tatsächlich hervortritt.

Letztendlich sind Diagnosen nicht für sich selbst da. Wir verlangen von einer Diagnose eine Entscheidungshilfe für die Therapieplanung. Auch hier ist die auf Symptom- und genetischer Ebene beschriebene Überlappung zwischen diagnostischen Kategorien sehr erheblich. Antidepressiva werden bei jeder Form von depressiver Verstimmung verschrieben, solange die Symptomschwere dies erfordert.

Antipsychotika, vor allem die der neueren Generation zugehörenden, werden bei Depression, Bipolarer Störung, Manie und Schizophrenie gleichermaßen eingesetzt. Der Therapiepragmatismus hat sich von diagnostischen Kategorien längst verabschiedet.

Bei der Würdigung des wissenschaftlichen Werkes von Jules Angst wird man ihm aber nicht gerecht, würde man sich auf seine großen Leistungen für die Epidemiologie und Nosologie beschränken.

Als in den 1950er Jahren Roland Kuhn in der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat, dem Imipramin der Firma Geigy berichten konnte, war es Jules Angst, der sich mit der ihm gegebenen Klarsicht und Risikobereitschaft daran machte, eine Prüfmethode zu entwickeln, die bestens geeignet war, eine Einschätzung zu ermöglichen, ob ein neues Präparat klinisch effektiv ist oder nicht: 18 Monate lang wurde allen 200 Patienten, die im Burghölzli mit einer Depression aufgenommen wurden, das Geigy-Präparat Imipramin verabreicht. Dabei wurde sorgfältig vermieden, dass Studienpatienten speziell ausgewählt wurden und dadurch eine Sonderbehandlung und folglich eine Verzerrung, ein Bias, entstehen konnte. So wertvoll eine solch großangelegte offene Studie mit einer beträchtlichen Patientenzahl ist, heute könnte sie leider nicht mehr durchgeführt werden. Das ist bedauerlich.

Diese Therapiestudie hat viele faszinierende Aspekte. Sie zeigte ein positives Therapieergebnis bei etwa zwei Drittel der Patienten, 16% waren vollständig remittiert. Die Therapiedauer war, man höre und staune, auf zwei Wochen beschränkt, und zwar dann, wenn keine Besserung eingetreten war. Die maximale Behandlungsdauer war 4-8 Wochen. Bereits in dieser Studie wurde die über Jahrzehnte beibehaltene effektive Dosis von 150 mg/pro Tag festgestellt.

Der klinische Wirksamkeitsnachweis für Imipramin war erbracht. Für die Patienten ein großes Glück, die Suizidraten sanken rapide ab. Für die Medizin eine Sternstunde. In zahlreichen randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien ist später auch nichts anderes herausgekommen.

Seit mehr als 25 Jahren ist es mein Anliegen herauszufinden, ob wir außerhalb der Psychopathologie mit all ihren Unsicherheiten bei der Befunderhebung, auch die Labordiagnostik zur Unterstützung von Therapieentscheidungen heranziehen können. Die häufig zu beobachtenden Veränderungen der Hormonaktivität oder im Schlaf- EEG, so schien mir, enthalten doch zusätzliche klinische Informationen, die im Einzelfall für den individuellen Patienten die Therapieplanung gezielt günstig beeinflussen können. So richtig an Tempo hat diese Entwicklung unter der Bezeichnung „Personalisierte Depressionstherapie“ gewonnen, seitdem wir einfach und kostengünstig genetische Varianten identifizieren können.

Mittlerweile sind wir schon so weit, mit Hilfe eines einfachen Gentests Informationen darüber zu erhalten, ob das verordnete Antidepressivum bei dem individuellen Patienten überhaupt in der Lage ist, in ausreichendem Maße die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dieser sogenannte ABCB1- Test ist ein erster wichtiger Schritt auf dem Wege zur personalisierten Depressionstherapie und in der Schweiz bereits auf dem Markt.

Mein Stolz einer der Ersten gewesen zu sein, der den Zusammenhang zwischen Genetik und Therapieverlauf der Depression erkannt hat und einer breiten Anwendung zugänglich machen konnte, erhielt vor einigen Jahren einen schweren Dämpfer, als ich eine Arbeit von Jules Angst aus den 1960er Jahren mit dem Titel entdeckte:

"Antidepressiver Effekt und genetische Faktoren"

Dort beschreibt Jules Angst, dass endogen depressive Blutsverwandte auf Antidepressiva gleichsinnig ansprechen. Offenbar wird unser Therapieansprechen auch von unseren im Einzelfall vorliegenden Genvarianten bestimmt. Unsere eigenen in den 1980er und 1990er Jahren gemachten Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen Stresshormonregulation und dem Therapieverlauf sind vielfach bestätigt. Auch der Zusammenhang zwischen Genvarianten und Therapieverlauf wird nunmehr immer wieder mit verbesserter Methodik repliziert. Ihren Ursprung aber haben diese Forschungsergebnisse in den Arbeiten von Jules Angst vor mehr als 50 Jahren. All diesen Studien ist eines gemeinsam: Sie stellen den erkrankten Patienten in den Mittelpunkt. Und sie fokussieren auf longitudinale Studien, weil nur sie und nicht die Querschnittsbetrachtung zu Ergebnissen führen, die uns in der psychiatrischen klinischen Forschung weiterbringen. Inspiriert von der legendären Zürich- Studie hatten wir am Max-Planck-Institut die EDSP-Studie begonnen. Diese umfasst eine große gesunde Kohorte, die mittlerweile über vier Erhebungswellen und über 20 Jahre verfolgt wurde.

Diese Studie und die MARS-Studie, in der seit über zehn Jahren etwa 2000 Patienten mit Depression hinsichtlich Biomarkern, genomischen Analysen sowie psychopathologischen Befunden und Therapieergebnissen begleitet wurden, haben beide ein enormes Potenzial, das Wissen aus der Zürich-Studie zu erweitern und zu ihr komplementäre Ergebnisse hervorvorzubringen.

All diese Erfolge klinischer Forschung kontrastieren mit den bis zum heutigen Tag enttäuschenden Fortschritten bei der Entdeckung neuer Wirksubstanzen. Seit dem Entdeckerjahrzehnt, zwischen 1949 und 1960 gibt es keinen durchschlagenden Erfolg in der Psychopharmakologie.

1949 beschrieb der Australier John Cade die antimanische Wirkung von Lithium, später wurde der phasenprophylaktische Effekt von Lithiumsalzen erkannt. 1952 wurde durch Delay und Deniker mit Chlorpromazin das erste Neuroleptikum entdeckt, es folgten 1957 die Beobachtung der antidepressiven Wirkung von Imipramin, das zunächst als Neuroleptikum entwickelt worden war, sowie der erste Monoaminoxidase-Hemmer. Schließlich wurde 1960 das erste Benzodiazepin Librium, ebenfalls in der Schweiz entdeckt und zur Behandlung von Angsterkrankungen und Schlafstörungen eingeführt. Mit Ausnahme von Clozapin, einem Neuroleptikum das keine extrapyramidalmotorischen Symptome verursacht und den Serotoninwiederaufnahmehemmern, die wesentlich sicherer aber klinisch nicht wirkungsvoller als Medikamente der ersten Generation sind, ist nichts Besonderes mehr passiert.

Die gegenwärtige Reaktivierung von Partydrogen wie dem Ketamin kommt erfahrenen Klinikern da wie eine Verzweiflungstat vor. Wobei ich nicht in Abrede stellen möchte, dass durch die hierbei angestoßenen Studien Wirkmechanismen entdeckt werden können, die neue Möglichkeiten eröffnen. Wieder wird es die klinische Forschung sein, die entscheidende Anregungen für die Weiterentwicklung dieses therapeutischen Konzepts liefert.

Wir erleben eine geradezu explosionsartige Zunahme an neurowissenschaftlichen Aktivitäten, von der Massenwanderung zu dem jährlichen Neuroscience Kongress, den vielen Publikationen, die im 5-Minuten Takt erscheinen, bis hin zu Studienmonstern wie dem häufig diskutierten europäischen Human Brain Project. Es leben am heutigen Tag mehr Wissenschaftler als es in der Menschheitsgeschichte insgesamt gegeben hat. Dennoch gibt es bis heute keine greifbaren Verbesserungen unserer Therapieoptionen. Dies hat viele Gründe. Ich will Ihnen Einige nahelegen, die ich für besonders wichtig halte.

Kurz und akzentuiert gesagt lassen sich die Fehlentwicklungen, die zur Ergebnisarmut in der Wirkstoffforschung geführt haben, auf den abgegriffenen Slogan "from bench to bed" zurückführen. Überlässt man nämlich den Grundlagenforschern alleine die Entdeckung von Lösungen für die Klinik, werden die Patienten sehr lange warten müssen.

Zu schnell verselbstständigt sich die Arbeit in den Grundlagenlaboren, man strebt nach lösbaeren Fragestellungen und steht nicht unter dem Handlungszwang des Klinikers. Dann wird die Depression in Fliegen, Fischen und Würmern erforscht, weil diese Spezies halt doch übersichtlicher sind.

Selbst die transgene Maus, die heilige Kuh der Grundlagenforschung, ist für die Kausalforschung der Depression - vorsichtig gesagt - nur bedingt tauglich. Das Gehirn des Menschen wiegt 1,5 kg, das der Maus nur 400 mg. Das Menschenhirn ist also viel größer als das der Maus und enthält geschätzte 100 Milliarden Nervenzellen, das der Maus nur 70 Millionen. Wir haben heute viele gute Argumente, dass psychiatrische Krankheiten etwas mit Störungen der neuronalen Konnektivität zu tun haben, die Bildgebung hat hierfür viel geleistet.

Die Möglichkeiten, Nervenzellen zu verknüpfen, also Konnektivitäten zu erzeugen, sind beim Menschen unvorstellbar viel größer als bei der Maus. Pathologische Konnektivitätsänderungen wie sie bei psychischen Erkrankungen vorzuliegen scheinen, können sich „mangels Masse“ im Mäusehirn gar nicht ereignen.

Die Erforschung von Mausmutanten ist dennoch äußerst wertvoll, wenn es darum geht die systemischen Effekte einzelner Gene oder ihrer Varianten, die man bei Patienten gefunden hat, zu studieren. Für die Kausalforschung dagegen müssen wir unsere Erwartungen bescheiden halten.

Auch bei der Prüfung, ob neue chemische Verbindungen das Potenzial für Medikamente gegen Depression oder Schizophrenie besitzen, hat man immer wieder erleben müssen, dass unsere Tiermodelle untauglich sind und die Versuchsanordnungen ebenso. Ob eine Maus depressiv ist, Sinnestäuschungen oder Suizidgedanken hat, und vielleicht unter Versündigungswahn leidet, werden wir nie herausfinden.

Es bleibt dabei was uns Protagoras vor 2500 Jahren mitgegeben hat: "Der Mensch ist das Maß aller Dinge". Und in unserem Fall der Patient.

Daher muss es statt "from bench to bed" richtig heißen: "from bed to bench" und wenn es gelungen ist, die klinische Fragestellung so zu formulieren, dass sie in Grundlagenlaboren in eine Versuchsanordnung umgesetzt werden konnte, die schließlich zur klinischen Anwendung führt, dann darf es heißen: "from bed to bench and back".

Auch die Ermahnung von Max Planck „dem Anwenden muss das Erkennen vorausgehen“ wird gerne missverstanden. Für sich betrachtet kann dieses Zitat so interpretiert werden, als müsste man immer erst verstehen wie eine Sache funktioniert bevor man sie anwendet. Da gäbe es heute noch keine Anwendung für Lithiumsalze, Neuroleptika und Antidepressiva hätten es auch schwer. Denn wir wissen nicht, ob die Wirkmechanismen die wir kennen, auch diejenigen sind wegen derer sie klinisch wirken.

Natürlich soll sich die Forschung im Labor auch Themen zuwenden, die nicht offensichtlich und ausschließlich der Lösung des aktuellen psychiatrischen Problems dienen.

Die Grundlagenforschung hat auch für sich genommen ihren Wert. Abraham Flexner hat hierüber einen großartigen Artikel in Harpers Magazine im Jahre 1939 geschrieben. Sein Titel sagt alles und bedarf keiner Kommentierung: "The usefulness of useless knowledge".

Nur aus dem Auge verlieren darf die Grundlagenforschung die Nöte der Patienten nicht, dort warten kranke Menschen, die mit ihren Steuern die Forschung finanzieren und uns Wissenschaftlern ein privilegiertes Leben ermöglichen. Diese erwarten zu recht, dass die Forschung Ihnen Hilfe bietet, wenn Sie krank sind.

Die derzeit oft sarkastisch geführte Diskussion über mangelnde Reproduzierbarkeit neurowissenschaftlicher Forschungsergebnisse sollte uns ein Warnschuss oder besser ein Weckruf sein. Der amerikanische Medizinstatistiker John Ioannidis schlussfolgerte völlig überspitzt, die meisten biomedizinischen Forschungsergebnisse seien falsch. Das ist natürlich ebenso falsch. Aber: Je komplexer das Thema - und was könnte komplexer sein als die Erforschung von Befinden und Verhalten - desto größer das Fehlerrisiko.

Auch wenn sich die derzeitige öffentliche Kritik gerade auf die funktionale Bildgebung eingeschossen hat, die Grundlagenforschung steht ebenso in der Kritik und ist ebenso risikobehaftet. Es erstaunt gar nicht mehr, wenn ein potentielles Antidepressivum in der klinischen Prüfung enttäuscht, obwohl die Grundlagenforschung alle Signale in Richtung therapeutischen Durchbruch geschaltet hatte.

Vielleicht müssen wir in der Medizin viel bescheidener werden und uns an Goethes Faust erinnern wenn er sagt: "Der Geist der Medizin ist leicht zu fassen, er durchstudiert die kleine und die große Welt, um es am Ende gehen zu lassen, wie es Gott gefällt".

Das Wichtigste ist auch hier die Einstellung und auch hier ist uns Jules Angst ein Vorbild: Er glaubt nur was er empirisch zweifelsfrei belegen kann.

Zum Thema Glauben und Wissen eine Anekdote, die mich noch heute nachdenklich stimmt: Als ich nach Abschluss meiner Promotion in Chemie und gegen Ende des Medizinstudiums kundtat, ich wolle nun Psychiater werden, da wurde mir entgegnet: "Wir dachten du wirst Laborarzt, oder wenigstens Internist, aber Psychiater? Da kannst du ja gleich Pfarrer werden."

Als sei die Psychiatrie eine der Religion vergleichbare Welterklärung, die diametral zur Wissenschaft stünde. Weil es in der Religion und im Glauben also um etwas Subjektives ginge, die Wissenschaft dagegen auf dem Fundament des Objektivierbaren stünde. Seien wir ehrlich, auch in der Wissenschaft glauben wir Vieles, das sich nicht auf naturwissenschaftliche Fakten basiertes Wissen stützen kann. In der Biomedizin spielt Glaube ebenfalls eine zentrale Rolle. Der Wunsch, dass bestimmte Theorien wahrhaftig sind führt dazu, dass genau das, was man glaubt, tatsächlich zu unumstößlichem Wissen wird.

Das allgemein akzeptierte Wissen um die Existenz Gottes war in früheren Zeiten unumstößlich, obwohl es doch nur Glaube war. Auch in der Forschung werden allgemein akzeptierte Theorien so lange geglaubt, bis sie fast unbemerkt zu Wissen werden. Sie sind dann Mainstream und Wissenschaftler, die abweichende Hypothesen prüfen, haben Mühe bei der Eingabe von Gesuchen für Forschungsmittel und dem Platzieren von Veröffentlichungen.

Chemiker des 17. Jahrhunderts wussten, dass alle brennbaren Materialien das Phlogiston enthielten, das ihnen ihre Brennbarkeit verleiht. Erst Ende des 18. Jahrhunderts wurde dieses Wissen als falsch erkannt, als Irrglauben.

Auch wir können nicht ausschließen, dass sich Vieles von dem was wir heute wissen, in 100 Jahren ebenfalls als Irrglaube erweisen wird.

Bedenkt man aber zu welch großartigen Forschungsarbeiten die Phlogiston-Theorie über zwei Jahrhunderte hinweg Forscher inspiriert hat, müssen wir nichts fürchten, wenn wir uns besorgt fragen, ob Vieles, das wir zu wissen glauben, am Ende nicht standhält.

Was auf alle Fälle bleiben wird ist die Denkstiländerung, mit der Du lieber Jules, unser Fach befruchtet hast, Deine rigorose, unbestechliche Objektivität und Dein Mut, Dich eben gegen den Mainstream, den Sog der Massen zu stemmen, hat uns alle beflügelt und motiviert. Jeder von uns, der zufrieden auf seine berufliche Lebensleistung blickt, soll einen Ausspruch nicht vergessen, der Isaac Newton zugeordnet wird: "Wenn ich weiter als andere gesehen habe, dann nur, weil ich auf den Schultern eines Giganten stand."

Wir kennen Dich, lieber Jules, und wissen, dass Du Dich nicht gern als Gigant empfindest, überhaupt löst Dauerlob bei Dir Ungeduld aus. Das musst Du heute aber bitte ertragen.

Ich danke Dir für Alles, was Du mir auf meinen Berufsweg mitgegeben hast.