

„Patienten in den Mittelpunkt“

Der Chemiker und Psychiater Florian Holsboer über Fehler der akademischen Forschung, Irrwege bei der Behandlung von Depressionen und Ansätze für neue Diagnoseverfahren

INTERVIEW: PATRICK ILLINGER
UND CHRISTIAN WEBER

Maximilianstraße 34, eine der besten Adressen Münchens. Das ist der Sitz der Holsboer Maschmeyer Neurochemie GmbH. Geschäftsführer ist seit diesem Monat Florian Holsboer, der zuvor Direktor des Münchner Max-Planck-Instituts für Psychiatrie war. Der gelernte Arzt und Chemiker will seine psychiatrische Forschung nun außerhalb der akademischen Institutionen fortsetzen.

Florian Holsboer studierte zunächst Chemie und Medizin in München. Nach seiner Weiterbildung als Facharzt für Nervenheilkunde erhielt er einen Ruf an die Universität Freiburg, wo er die psychiatrische Klinik leitete. 1989 wurde er Direktor des Münchner Max-Planck-Instituts für Psychiatrie. 2010 gründete Holsboer mit dem Finanzunternehmer Carsten Maschmeyer die Holsboer Maschmeyer Neurochemie (HMNC), die er seit diesem Monat als Geschäftsführer leitet.

SZ: Professor Holsboer, Ihre Büros sehen ja sehr schick aus. Aber wo sind die Labore?

Holsboer: Wir haben keine Labore. Sie machen Genetik, erforschen Moleküle, aber ohne Labore? Das macht man heute so, jedenfalls wenn man viele ganz unterschiedliche Projekte entwickelt. Wir mieten die Infrastruktur und die Kompetenz von Fall zu Fall. Tierexperimente lassen wir in einem Zentrum in der Nähe von Helsinki machen. Dort wird eine Substanz getestet, die wir in Berlin synthetisieren ließen. Ein anderes Produkt lassen wir in Dortmund herstellen, Genanalysen werden in Bonn durchgeführt. Wir wenden uns immer dorthin, wo eine Fragestellung am besten bearbeitet wird. Das ist günstiger, als alles selbst zu machen. Stellen Sie sich vor, wir bräuchten gelegentlich ein Massenspektrometer. Das kann eine Million Euro und mehr kosten. Dazu bräuchten wir Chemiker und Techniker. Dieser Aufwand lohnt sich für ein kleines Unternehmen nicht.

Vermissen Sie nicht die umfangreichen Möglichkeiten, die Sie als Direktor des ehrwürdigen Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München hatten, der Sie 25 Jahre lang waren?



Der ehemalige Max-Planck-Direktor in seinen neuen Arbeitsräumen

FOTO: STEPHAN RUMPF

Natürlich sind die Möglichkeiten eines Max-Planck-Instituts traumhaft. Mich hat jedoch der Aspekt, unternehmerisch denken zu müssen, so gereizt, dass ich sogar vor Ende meiner Amtszeit in die Privatwirtschaft gewechselt bin. Hier können wir uns auf Hauptziele konzentrieren und müssen uns nicht zwischen akademischen Karrierereizen und Bürokratie verzetteln.

In Ihrem Fachgebiet, der Psychiatrie, kamen allerdings neue Ansätze in den vergangenen Jahren eher aus dem akademischen Bereich.

Die akademischen Einrichtungen sind in der Tat die Ideenschmieden. Aber sie machen zu wenig daraus. Da wird etwas erforscht, vielleicht sogar patentiert – und dann im Regal abgestellt, wo es verstaubt. Das ist unverantwortlich gegenüber den Steuerzahlern, die das Geld für diese Forschung geben, und gegenüber Patienten, die auf bessere Therapien hoffen. Ein normaler Investor würde fragen: Where is my return? Diese Frage werden Steuerzahler in Zukunft vermehrt an die öffentliche Forschung richten.

Viele pharmazeutische Unternehmen haben in den vergangenen Jahren die Entwicklung von Psychopharmaka komplett gestoppt, oft aus Kostengründen.

Das stimmt. In vielen Firmen werden Labore für Psychopharmaka-Forschung geschlossen, die Wissenschaftler haben nichts mehr zu tun und werden mit dem Goldenen Handschlag verabschiedet. Die pharmazeutische Industrie hat die Antidepressiva in den letzten Jahren zwar perfektioniert und die Nebenwirkungen reduziert, aber nichts wesentlich Neues gefunden. Wenn man noch immer jährlich 20 Milliarden Umsatz mit klassischen Medikamenten macht, scheut man Investitionen in riskantere Projekte.

Wurden nicht generell die Komplexität des Gehirns und die Möglichkeiten seiner Behandlung unterschätzt?

Das ist richtig. Als Francis Collins und Craig Venter im Juni 2000 die erste Skizze des menschlichen Genoms vorstellten, dachten wir: Nun geht's los, bald ist alles geklärt. Mittlerweile wissen wir, und wen wundert es, das Genom ist viel komplexer als gedacht. Außerdem haben wir rund eine Million verschiedene Proteine, die ständig ihre Konzentration ändern und außerordentlich schwierig zu analysieren sind. Wir beginnen erst allmählich die Epigenetik (Umwelteinflüsse – d. Red.) zu verstehen. Der Hype um das Genom ähnelte einem Goldrausch: Zuerst haben diejenigen Geld verdient, die Siebe verkaufen und nicht die Goldsucher. Von der Genomik haben Geräte- und Chemikalienhändler profitiert, nicht die medizinischen Anwender.

Scheitern nicht zugleich die Versuche, Wirkstoffe von Tierversuchen auf Menschen zu übertragen?

Das ist leider so, und das sage ich als jemand, der vor 25 Jahren als einer der Ersten die Maus in die psychiatrische Forschung eingeführt hat. Unsere Idee war, verschiedene DNA-Varianten in Mäusen zu testen und dann zu prüfen, welche Effekte Depressionen auslösen könnten. Bedauerlicherweise mussten wir feststellen, dass kein Tiermodell die menschliche Depression spiegelt. Es kann nicht einmal die Wirkung neuer Wirkstoffe vorhergesagt werden. Auch sind beim kranken Menschen klinisch wirksame Psychopharmaka in vielen Tiermodellen unwirksam. Umgekehrt gibt es gegen Alzheimer in der Maus viele Medikamente, für den Men-

schens keines. Wenn Sie einer Maus klassische trizyklische Antidepressiva geben, dann paddelt sie etwas länger in einem Becherglas mit Wasser. Aber hat das Herumschwimmen einer Maus mit einer Depression tun? Mein Fazit: Wir können die Depression nicht im Reagenzglas oder einer einzelnen Nervenzelle, leider auch nicht in der Fruchtfliege, dem Fisch, dem Wurm oder in der Maus erforschen, wir können sie nur beim Menschen zu verstehen lernen.

Haben die forschenden Psychiaterjahrelang den Schlüssel dort gesucht, wo zu häufig eine Laterne leuchtete?

Das gilt generell für die Neurowissenschaft: Wenn man ein schönes Tiermodell hat, möchte man möglichst viel damit erklären. Dieses Modell hat aber ein Problem: Die Realität, aber besser überschaubar.

Bedeutet das, dass jahrzehntelang Milliarden Euro Forschungsmittel in die falsche Richtung gelenkt wurden?

Das ist zu hart formuliert, aber es fällt uns Wissenschaftlern schon schwer, ein gut etabliertes, lieb gewonnenes Forschungskonzept aufzugeben, auch wenn deutlich wird, dass es nicht zum Ziel führt.

Da scheinen doch jene Fachkollegen von Ihnen recht zu bekommen, die sagen: Wahre Fortschritte bringt nur die Psychotherapie.

Ich halte viel von Psychotherapie. An der Klinik des Instituts, an dem ich gearbeitet habe, legte ich sehr großen Wert auf eine angemessene psychotherapeutische Begleitung der Patienten. Da muss man keinen künstlichen Streit zwischen den Ansätzen schüren. Auch Psychotherapie wirkt über die Sinnesorgane irgendwo im Gehirn, indem sie zwischen den Nerven Veränderungen anstößt, die heilsam sind. Aber ich bin nun mal ein Institut berufen worden, weil ich Chemiker und Neurologe bin. Eine Schwierigkeit der Psychotherapie-Forschung ist, dass man keine placebokontrollierten Studien machen kann. Das ist mit einem chemischen Molekül leichter. Die Psychotherapie fängt sozusagen am komplizierteren Ende an.

Das Logo Ihrer neuen Firma ist ein chemisches Molekül. Mit welcher Substanz wollen Sie in Zukunft Geld verdienen?

Wir versuchen zum Beispiel aus Wirkstoffen, welche die Industrie entwickelt, aber im Regal abgelegt hat, doch noch marktfähige Produkte zu machen. Hier nutzen wir meine guten Kontakte zu Pharmafirmen, und vor allem zu akademischen Einrichtungen wie den Max-Planck-Instituten.

Heißt das, die Max-Planck-Gesellschaft subventioniert Ihre neue Firma?

Natürlich nicht. Es geht um Entwicklungen und Patente des MPI, für die wir Lizenzen erworben haben. Bei etwaigen Gewinnen werden beide beteiligt. Das ist die perfekte Win-win-Situation.

Um welche Entwicklungen oder Wirkstoffe geht es?

Wir haben uns von der Idee verabschiedet, dass ein Medikament bei allen Patienten mit einer Depression wirken muss, so wie Aspirin gegen alles, was wehtut. Im Wechselspiel mit äußeren Einflüssen können wegen unterschiedlicher genetischer Vorbelastung verschiedene Krankheitsmechanismen zur Depression führen. Die Symptome können aber dennoch ganz ähnlich sein. Wir sortieren die Patienten mit Genests und Biomarkern in Gruppen, bei denen jeweils der gleiche Mechanismus krankheitsverursachend ist. Für diese Un-

tergruppen spezifische Wirkstoffe zu entwickeln, das ist die Zukunft.

Der Einstieg in die personalisierte Medizin?

Ja. Im Jahr 2000 haben wir die erste richtungweisende Studie publiziert. Wir konnten mithilfe gentechnisch veränderter Mäuse nachweisen, dass ein Peptid namens CRH Symptome hervorrufen kann, die eine gewisse Analogie zur Depression zeigen. Wir haben ferner entdeckt, dass diese Tiere im Schlaf ihre Hirnstromtätigkeit in einer Weise verändern, die ebenfalls oft bei Depression vorkommt. Als wir dann den CRH-Rezeptor ausgeschaltet haben, waren viele dieser Symptome weg. Auch beim Menschen kann man diesen Rezeptor blockieren. Daraufhin hat die Pharmaindustrie auf Basis unserer Erkenntnisse eine Reihe CRH-Blocker entwickelt.

... die in klinischen Studien alle gescheitert sind.

Sie sind gescheitert, weil ein Grundfehler gemacht wurde: Alle Patienten wurden über einen Kamm geschert. Wenn Sie einer großen Gruppe Depressiver ein Medikament geben, das nur bei einer Teilgruppe wirkt, dann wird ein möglicher Effekt natürlich verwischt. Ein CRH-Blocker sollte nur bei Patienten getestet werden, deren Depression auch tatsächlich auf CRH-Überschuss beruht.

Ihre Firma entwickelt also keinen neuen Wirkstoff, sondern ein Testverfahren?

Stimmt. Und wir haben noch eine weitere Entwicklung in der Pipeline. Wir haben einen Test dafür entwickelt, ob Antidepressiva beim jeweiligen Patienten die Blut-Hirnschranke leicht überwinden und ins Hirngewebe eindringen. Mit einem solchen Test kann der behandelnde Arzt die erforderliche Dosis besser abschätzen oder ein passenderes Medikament einsetzen.

Es gibt andere Ansätze, die depressiven Patienten zumindest vorübergehend helfen, auch wenn man den molekularen Mechanismus nicht verstanden hat: Schlafentzug zum Beispiel oder Elektrokrampftherapie. Wie steht es damit?

Schlafentzug kann helfen, wobei er wie die Medikamente nicht bei allen wirkt. Aber Elektroshocks hassen ich wie die Pest. Das ist mir zu unübersichtlich, plötzliche so viel Strom durchs Gehirn zu jagen, da ändert sich zu viel. Auch epigenetische Veränderungen kann die Elektrokrampftherapie auslösen, die man nicht mehr rückgängig machen kann. Ich möchte lieber genau wissen, warum etwas wirkt. Da kommt bei mir der Chemiker durch.

Wie könnte man in Zukunft zu neuen Wirkstoffen kommen?

Man sollte daran erinnern, dass die ersten Antidepressiva 1957 entdeckt wurden, weil scharfsinnige Schweizer Psychiater ihre Patienten sehr genau im Blick hatten. Vom Stoffwechsel der Botenstoffe wussten diese Pioniere damals nichts. Erst kam die Anwendung dann die Erkenntnis, warum es funktioniert. Die heute so übliche *from-bench-to-bed*-Philosophie hat Lieferprobleme und muss überdacht werden. Die Signale müssen aus der Klinik kommen. Daher ist es dringend nötig, dass Ärzte in wissenschaftlichem Denken geübt sind und Möglichkeiten wie Grenzen der Forschung kennen. Nur dann können Patienten an Forschungsergebnissen teilhaben, und nur dann lassen sich Erkenntnisse aus der Klinik in Experimente der Grundlagenforschung übertragen. Die klinische Forschung ist der Mittelpunkt.