

## **Antidepressiva**

Wie man sie richtig anwendet  
und wer sie nicht nehmen sollte



Prof. Dr. Tom Bschor

## **Antidepressiva**

Wie man sie richtig anwendet  
und wer sie nicht nehmen sollte

**südwest**

# Inhalt

Vorwort 8

Teil 1: Was Sie über Antidepressiva wissen sollten 10

Wie alles begann 10

Das psychopharmakologische Gründerjahrzehnt 11

Die Zeit danach 16

Gründe für den heutigen Stillstand 18

Was ist eine Depression? 22

Symptome 23

Depressives Syndrom 24

Diagnose 26

Entstehung 27

Häufigkeit und Verlauf 30

Schweregrade 33

Gemeinsamkeiten heutiger Antidepressiva 36

Die Sicherheitslücke im Nervensystem: Der synaptische Spalt 39

Die einzelnen Antidepressiva und ihre Untergruppen 41

Trizyklische Antidepressiva (TZA) 43

Tetrazyklische Antidepressiva 47

SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) 48

SNRI (selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) 50

Autorezeptor-Blocker 51

MAO-Hemmer 53

Weitere Antidepressiva 57

Pflanzliche Antidepressiva: Johanniskraut 59

## **Verordnung von Antidepressiva 61**

Schwangerschaft und Stillzeit 62

Antidepressiva im Vergleich 63

## **Vom Reagenzglas zur Patientenbehandlung 65**

Ablauf einer typischen RCT 69

## **Wie wirksam sind Antidepressiva? 75**

Wirksamkeit von Antidepressiva in Studien 77

Sind Antidepressiva besser als Placebo? 79

Der Placeboeffekt 82

Warum die Antidepressivawirkung in Studien überschätzt wird 84

Fazit: Zweifel an der Wirksamkeit von Antidepressiva 89

Das Märchen vom Serotoninmangel 89

## **Der Einsatz von Antidepressiva für andere psychische Erkrankungen 91**

Angsterkrankungen 94

Zwangserkrankungen 96

Schlafstörungen 98

Schmerzen 98

Weitere Krankheiten und Beschwerden 99

## **Suizide und Suizidversuche: Schützen Antidepressiva oder erhöhen sie das Risiko? 100**

## **Unerwünschte Wirkungen und Probleme beim Absetzen 110**

Nebenwirkungen 111

Überdosierungsphänomene 111

Entzugssymptome 112

Abhängigkeit von Antidepressiva 114

Wiederkehr der Krankheit 116

Rebound 117

## **Der Antidepressiva-Verschreibungsboom 123**

Wie teuer sind Antidepressiva? 123

Anstieg der Antidepressiva-Verordnungen 123

## **Teil 2: Wie Sie Antidepressiva richtig anwenden und wann Sie sie nicht nehmen sollten 131**

### **Ist es überhaupt eine Depression? 131**

Selbsttest 132

### **Wie schwer ist die Depression und zu welchem Verlaufstyp gehört sie? 135**

Ermittlung des Schweregrads 137

Verlaufsform 138

### **Die alles entscheidende Frage: Ist ein Antidepressivum zu empfehlen? 139**

Individuelle Argumente 140

Allgemeine Argumente 141

## **Zusätzliche Maßnahmen und Alternativen zu Antidepressiva 146**

Psychoedukation und Beratung 147

Tagesstrukturierung, Entlastung und Tag-Nacht-Rhythmus 149

Schlafhygiene 151

Wachtherapie 154

Selbsthilfe 157

Lichttherapie 157

Sport und Bewegung 159

Psychotherapie 160

<b>Wie beginnt eine Antidepressivabehandlung richtig?</b>	<b>175</b>
Dokumentation der Symptome vor Behandlungsbeginn	175
Auswahl eines Antidepressivums	176
Genetische Bluttests zur Auswahl des richtigen Antidepressivums	179
Dosierung und zeitlicher Ablauf	181

<b>Wie geht es weiter, wenn das Antidepressivum hilft?</b>	<b>185</b>
--	------------

<b>Was tun, wenn das Antidepressivum nicht hilft?</b>	<b>188</b>
---	------------

Beendigung der Medikation	189
Dosis erhöhen	189
Kontrolle des Antidepressivum-Blutspiegels	191
Wechsel auf ein neues Antidepressivum	194
Kombination zweier Antidepressiva	198
Lithiumaugmentation	201
Augmentation mit Antipsychotika	206
Was gibt es noch für Möglichkeiten?	207

<b>Stufenpläne zur Depressionsbehandlung</b>	<b>211</b>
--	------------

<b>Schlusswort</b>	<b>214</b>
--------------------	------------

<b>Literatur</b>	<b>216</b>
------------------	------------

<b>Register</b>	<b>220</b>
-----------------	------------

<b>Impressum</b>	<b>223</b>
------------------	------------

## Vorwort

Die Beschäftigung mit Antidepressiva lohnt sich. Seit 1995 hat sich die Verschreibung verfünffacht, und sie steigt von Jahr zu Jahr weiter an. Die Einnahme von Antidepressiva ist zum Massenphänomen geworden und es fällt schwer, diese Entwicklung zu verstehen. Antidepressiva sind keine besonders effektiven Medikamente. Es gibt sogar Zweifel an ihrer Wirksamkeit. Ihre enorme Verbreitung hat auch nicht dazu geführt, dass Depressionen weniger geworden wären. Im Gegenteil: Krankenschreibungen und Frühberentungen aufgrund von Depressionen sind im gleichen Zeitraum stark gestiegen.

Bei meiner Arbeit als Arzt in einer großen psychiatrischen Krankenhausabteilung habe ich täglich mit Patienten zu tun, die seit Jahren Antidepressiva einnehmen, ohne dass es ihnen besser geht. Zunehmend kommen auch Menschen in die Klinik, denen es nicht gelingt, eine langjährige Antidepressivamedikation zu beenden, weil sie unmittelbar schwere depressive Rückfälle erleiden. Gleichzeitig sehe ich im Behandlungsalltag aber auch regelmäßig klare Erfolge in der Therapie mit Antidepressiva.

Die angesprochenen Misserfolge beruhen häufig auf einer ungünstigen Durchführung der medikamentösen Therapie. Das war der Ansporn für mich, dieses Buch zu schreiben, denn ich hoffe, dass Sie durch die Lektüre selbst zu einem Antidepressiva-Experten werden. Im ersten Teil des Buchs habe ich Fakten und Hintergrundinformationen über Antidepressiva zusammengefasst. Der zweite Teil des Buchs ist der Ratgeber-Teil. Er soll eine Anleitung für Sie sein, wann und wie Antidepressiva so eingesetzt werden können, dass sie auch tatsächlich helfen. Sie erfahren außerdem, wann besser auf Antidepressiva verzichtet werden sollte und welche Alternativen es gibt.

Sollten Sie selbst oder ein Nahestehender an einer Depression erkrankt sein, wünsche ich von Herzen gute Besserung und baldige Genesung.

The image shows a handwritten signature in black ink. The signature is written in a cursive, flowing style and reads "Bschor". The letters are connected, with a prominent loop at the end of the word.

Prof. Dr. med. Tom Bschor  
Berlin, im August 2018

Danken möchte ich dem Südwest Verlag für die exzellente Betreuung sowie Anja Lucht für ihre fleißige, gründliche und sehr hilfreiche Durchsicht des Manuskripts. Dem Team meiner Klinik möchte ich Danke sagen für die exzellente und hochprofessionelle Zusammenarbeit, die mir jeden Tag große Freude bereitet.

Der besseren Lesbarkeit halber wird für Personen überwiegend die männliche Form verwendet. Es sind aber grundsätzlich alle Geschlechter gemeint.

# Teil 1

## Was Sie über Antidepressiva wissen sollten

### Wie alles begann

Depressive Phasen gibt es vermutlich seit Anbeginn der Menschheit. Für die zunächst rätselhaft wirkenden Zustände von schwer gedrückter Stimmung, Verzweiflung und Antriebslosigkeit wechselten im Verlaufe der Jahrhunderte die Erklärungen und damit auch die Behandlungsansätze. Vorstellungen von Besessenheit und Dämonen führten zu Exorzismus und zum Teil grausamen Teufelsaustreibungen; Vorstellungen von moralischen Verfehlungen zu religiösen Bußpraktiken. Anfang des 20. Jahrhunderts dominierten in der westlichen Welt psychoanalytische Überzeugungen, wonach in der Kindheit entstandene ungelöste innerseelische Konflikte beim Erwachsenen zu depressiven Zuständen führen. Die Behandlung war dementsprechend eine Domäne der Psychotherapie, insbesondere der Psychoanalyse. Heute gilt es zwar als allgemein akzeptiert, dass schwerwiegende Belastungen während der Kindheit seelische Folgen im Erwachsenenalter haben können. Das wird jedoch nicht mehr als vorrangige oder alleinige Ursache aller psychischen Erkrankungen angesehen.

Als Folge der Entdeckung antidepressiv wirksamer Medikamente in den 1950er-Jahren nahm man an, dass Depressionen biologische Ursachen haben. Hierunter werden zumeist Ungleichgewichte der Nervenbotenstoffe (Neurotransmitter wie zum Beispiel Serotonin oder Noradrenalin), Abweichungen des Gehirnstoffwechsels oder genetische Besonderheiten verstanden. Heutzutage wird für die meisten psychischen Erkrankungen einschließlich der Depression

eine sogenannte multifaktorielle Verursachung angenommen. Das bedeutet, dass Krankheiten entstehen, wenn Risiken aus verschiedenen Bereichen zusammenkommen: zum Beispiel eine erbliche Veranlagung mit dem frühen Verlust einer wichtigen Bezugsperson in der Kindheit (zum Beispiel die Mutter) und aktuellen zwischenmenschlichen Belastungen wie ein Arbeitsplatz- oder Ehekonflikt. Dennoch gibt es auch Depressionen ohne erkennbare Ursachen. Die Wissenschaft muss zugeben, dass sie bezüglich der Entstehung von Depressionen noch ziemlich im Dunkeln tappt, und trotzdem gab es in den letzten Jahrzehnten in der psychiatrischen Forschung und Lehre eine Dominanz dieses biologischen Modells. Bevor es um die möglichen Gründe für eine Depression gehen soll, sehen wir uns zunächst genauer an, wie es im Zuge des psychopharmakologischen Gründerjahrzehnts<sup>1</sup> überhaupt zur Entdeckung von Antidepressiva kam.

### Das psychopharmakologische Gründerjahrzehnt

Die Geschichte der Antidepressiva begann über einen Umweg. Die Tuberkulose war seit dem 17. Jahrhundert in Europa ein verheerendes gesundheitliches Problem. Erst Mitte des 20. Jahrhunderts wurden Antibiotika gegen die Tuberkelbakterien entwickelt. Eines der ersten war Iproniazid. 1952 fiel aufmerksamen Ärzten auf, dass einige der hiermit behandelten Patienten unerwartete psychische Veränderungen entwickelten, selbst wenn sich ihre Tuberkulose nicht besserte. Ihre Stimmung hob sich, der Antrieb verbesserte sich, Appetit und Körpergewicht nahmen zu, die Patienten schliefen besser und waren kontaktfreudiger. Selbst motorische Erregung und gesteigerte Sexualität wurden beobachtet. Die Antidepressiva waren geboren, auch wenn sie erst später so genannt wurden. 1958 wurde Iproniazid unter dem Handelsnamen Marsilid® dann zur Behandlung von Depressionen zugelassen. Die Zulassung wurde aufgrund von Leberschädigungen allerdings bereits 1961 wieder zurückgezogen. Iproniazid wird innerhalb der Antidepressiva der Untergruppe der MAO-Hemmer zugeordnet. Auf die Antidepressiva-Untergruppen kommen wir später genauer zu sprechen (siehe ab Seite 41).

Ebenfalls bereits 1958 wurde ein zweites Antidepressivum zugelassen: Imipramin (erster Handelsname: Tofranil®). Es ist das erste der sogenannten trizyklischen Antidepressiva und bis heute im Handel erhältlich. Auch Imipramin war nicht gezielt zur Behandlung von Depressionen entwickelt worden, denn man zielte ursprünglich darauf ab, Psychosen zu therapieren.

Sowohl MAO-Hemmer als auch trizyklische Antidepressiva wie auch nahezu alle in den folgenden Jahrzehnten entwickelten Antidepressiva erhöhen im Gehirn die Konzentration der Nervenbotenstoffe Serotonin und Noradrenalin. Das wesentliche pharmakologische Prinzip der Depressionsbehandlung war somit bereits in den 1950er-Jahren entdeckt worden und hat sich seitdem nicht relevant weiterentwickelt. Bemerkenswert ist, dass das auch für fast alle anderen Medikamente zur Behandlung psychischer Erkrankungen gilt. Für die allermeisten der heute verwendeten Psychopharmaka wurden die grundlegenden Entdeckungen im sogenannten psychopharmakologischen Gründerjahrzehnt zwischen 1949 und 1960 gemacht.

Im Jahr 1949 begann mit der Entdeckung der Lithiumwirkung gegen Manien ein Jahrzehnt, in dem in kurzer Folge bahnbrechende neue Entdeckungen und Entwicklungen von Psychopharmaka gemacht wurden. Diese kamen einer Revolution der bis dahin vorhandenen psychiatrischen Therapien gleich und lösten eine große Euphorie bei Forschern und Ärzten aus. Es entstand die Hoffnung und Erwartung, in absehbarer Zeit jedes psychische Leiden durch geeignete Medikamente kurieren zu können. Was war geschehen?

Lithium ist ein natürlich vorkommendes Element, das im Urknall entstanden ist. Der australische Psychiater John Cade untersuchte 1949 bei Meerschweinchen die Auswirkungen von Harnsäure-Injektionen, da er die (inzwischen widerlegte) These prüfte, ob Harnsäure bei Menschen im Sinne einer Selbstvergiftung die manisch-depressive Erkrankung auslöse. Da reine Harnsäure sich schlecht für eine Injektion auflösen lässt, verwendete Cade bei einem Teil der Tiere eine

Lithium-gebundene Form der Harnsäure. Erstaunt bemerkte er, dass die mit Lithium behandelten Meerschweinchen ruhiger wurden und sich nicht mehr so aggressiv gegen seine recht tierquälerischen Versuche wehrten. Dies brachte Cade auf die Idee, auch den manischen Patienten in seiner Klinik Lithium zu verabreichen – mit Erfolg.

Eine Manie wird manchmal als eine Art Gegenteil von Depressionen bezeichnet. Sie ist typischerweise ein für einige Wochen oder wenige Monate anhaltender Zustand deutlich euphorischer oder gereizter Stimmung mit gesteigertem Antrieb, vermindertem Schlafbedürfnis und erhöhtem Rede- und Kontaktzweck. Manche Patienten neigen zu problematischem oder gefährlichem Verhalten, zum Beispiel zu unkontrollierten Geldausgaben, mangelnder Vorsicht im Straßenverkehr oder leichtfertigen Beginn von Streitigkeiten. Manien kommen typischerweise in Abwechslung mit depressiven und gesunden Phasen im Verlauf von bipolar-affektiven Erkrankungen (manisch-depressive Krankheit) vor.

Auch wenn Cades Versuche der psychiatrischen Behandlung einen großen, unverändert gültigen Fortschritt gebracht haben, müssen sie aus heutiger Sicht als unethisch bezeichnet werden. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Lithium war nicht ausreichend untersucht, um es unmittelbar Menschen zu verabreichen. Vermutlich hatten John Cades Patienten auch keine freie Wahl, an dem Versuch teilzunehmen. Zu Cades Rechtfertigung muss erwähnt werden, dass das medizinisch-ethische Bewusstsein 1949 weltweit noch unzureichend entwickelt war und dass Cade zunächst Selbstversuche mit Lithium unternahm, bevor er damit seine Patienten behandelte.

Tatsächlich kam es bei den von Cade behandelten Patienten rasch zu einem Rückgang der manischen Erregung, ohne dass die Patienten schläfrig wurden. Cade hatte zum ersten Mal eine Möglichkeit entdeckt, eine manische Phase zum Abklingen zu bringen, sodass die Behandlung manischer Patienten nicht mehr lediglich im Einsperren auf geschlossenen Stationen und dem Abwarten auf das natür-

liche Phasenende bestand. Heute ist die antimanische Wirkung von Lithium durch zahlreiche sorgfältig und in Übereinstimmung mit ethischen Prinzipien durchgeführte klinische Untersuchungen gut belegt. Neben alternativ zur Verfügung stehenden Medikamenten wird Lithium unverändert zur Behandlung von Manien in Leitlinien empfohlen.<sup>2</sup>

Lange nach Cades Entdeckung erst fragten sich Kollegen, wie denn Lithium seinerzeit bei den Meerschweinchen, die ja gar nicht unter einer Manie litten, eine antimanische Wirkung hatte entfalten können. Heute wird angenommen, dass Cades arme Meerschweinchen aufgrund einer Lithiumvergiftung schläfrig und apathisch waren – ein Zustand, der im Falle einer deutlichen Überdosierung auch bei Menschen auftreten kann. John Cade hatte also aufgrund einer irrtümlichen Interpretation seinen manischen Patienten Lithium gegeben, und hiermit dennoch eine wirksame Therapie entdeckt. Dies ist kein Einzelfall, denn die Medizingeschichte ist voll von Beispielen, in denen Zufälle oder Irrtümer zur Entdeckung neuer Therapien führten. Voraussetzung dafür waren aufmerksame Ärzte, die unerwartete Effekte und Begleiterscheinungen sorgfältig wahrnahmen. Dies galt auch für die weiteren Entdeckungen im psychopharmakologischen Gründerjahrzehnt.

Nur drei Jahre später, 1952, wurde mit Chlorpromazin erstmals ein Medikament mit einer Wirkung gegen psychotische Symptome gefunden: die Antipsychotika, auch Neuroleptika genannt, waren entdeckt. Die chemische Entwicklung war auch hier durch genaue Beobachtung von unerwarteten Nebeneffekten erfolgt: Chemikalien der Firma BASF, die ursprünglich als Farbstoffe verwendet werden sollten, waren zu Malaria Mitteln entwickelt worden, die zu Beruhigungsmitteln und schließlich zum ersten Antipsychotikum weiter verändert worden waren. Psychosen sind eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen es vorübergehend zu einer Beeinträchtigung des Realitätsbezugs kommt. Die Schizophrenie ist eine häufige und wichtige Erkrankung innerhalb der Gruppe von Psychosen.

Für die damaligen Ärztinnen und Ärzte war es eine schier unglaubliche Entdeckung, dass mithilfe von Medikamenten psychotische Symptome wie Halluzinationen oder Wahnüberzeugungen zum Verschwinden gebracht werden konnten. Beides sind typische Symptome von Psychosen, die eine vorübergehende Beeinträchtigung des Realitätsbezugs beinhalten. Bei Halluzinationen beispielsweise wird auf einem der fünf Sinnesgebiete etwas wahrgenommen, das nicht tatsächlich existiert, wie Stimmen hören oder optische Erscheinungen. Als Wahn wird die unverrückbare Überzeugung von Dingen bezeichnet, die einer Realitätsprüfung nicht standhalten, zum Beispiel verfolgt zu werden.

Methylphenidat, das unter dem Handelsnamen Ritalin® in den letzten Jahren aufgrund stark steigender Verordnungszahlen für Kinder und Jugendliche mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) viele Diskussionen ausgelöst hatte, war ebenfalls bereits 1954 entdeckt worden. Bei Gesunden wirkt es wie Amphetamine als Stimulans, das Aufmerksamkeit, Durchhaltevermögen und Antrieb verbessert und zu Abhängigkeit führen kann.

1958 war es dann so weit, dass die beiden bereits genannten ersten Antidepressiva zugelassen wurden: Iproniazid als erster Vertreter der Untergruppe der MAO-Hemmer, das ursprünglich als Tuberkulosemittel gedacht war, und Imipramin als erster Vertreter der Untergruppe der trizyklischen Antidepressiva, das zunächst, wie das 1952 entdeckte Chlorpromazin, als Antipsychotikum Verwendung finden sollte.

Nachdem ebenfalls im Jahr 1958 mit Haloperidol ein bis heute vielfach verwendetes Standard-Antipsychotikum entwickelt worden war, schloss das Gründerjahrzehnt (nach genau genommen elf Jahren) mit der Entdeckung der Benzodiazepine ab. Diese werden auch Tranquilizer genannt. Chlordiazepoxid kam auf den Markt, mit einer phänomenalen Wirkung auf Ängste, Unruhe und Schlafstörungen. Die Euphorie der psychopharmakologischen Forscher und weiter Teil

le der Gesellschaft über die neuen pharmakologischen Möglichkeiten kannte fast keine Grenzen. Mit einigem Abstand wurde 1972 mit Clozapin das erste sogenannte atypische Antipsychotikum (Neuroleptikum) zugelassen, das sich dadurch auszeichnete, dass ihm typische Nebenwirkungen der bisherigen Antipsychotika auf die Beweglichkeit und die Muskulatur fehlten.

### Die Zeit danach

Die durch den Boom des Gründerjahrzehnts geweckten Hoffnungen in die Psychopharmakologie haben sich zu großen Teilen nicht erfüllt. Nach 1960 bzw. 1972 gab es keine derart einschneidenden Neuentdeckungen mehr, obwohl sehr viele neue Medikamente auf den Markt kamen. Diese stellten aber im Wesentlichen Abwandlungen der bereits entdeckten Medikamente dar – oft ohne Vorteile gegenüber den bereits verfügbaren Pharmaka. Zum Teil hatten sie wenigstens geringere oder zumindest andere Nebenwirkungen. Tatsächlich beruhen die wesentlichen Psychopharmaka für die großen psychiatrischen Erkrankungen auch heute noch allesamt auf den bereits in den 1950er-Jahren entdeckten Grundprinzipien. Im deutschsprachigen Raum sind derzeit etwa 30 verschiedene Antidepressiva verfügbar. Zu diesen kommen wir gleich. Der Vollständigkeit halber aber zunächst ein kurzer Überblick, wie es mit den anderen Entdeckungen des Gründerjahrzehnts weiterging.

Lithium ist unverändert ein wichtiges Medikament zur Behandlung akuter Manien, allerdings gibt es inzwischen mehrere gleichwertig empfohlene Alternativen. Da die bipolar affektive Erkrankung, in deren Rahmen Manien auftreten, eine Rückfallkrankheit ist, wurde noch in den 1960er-Jahren erkannt, dass eine Langzeitmedikation mit Lithium eine effektive Prophylaxe von neuen manischen oder depressiven Phasen darstellt. Für dieses Anwendungsgebiet ist das 1949 entdeckte Lithium unverändert das einzige uneingeschränkt zugelassene Medikament und das einzige, das mit einer sogenannten A-Empfehlung von der nationalen Bipolar-Leitlinie<sup>2</sup> empfohlen wird.

Die Wirkung des ersten Antipsychotikums Chlorpromazin von 1952 beruht auf einer pharmakologischen Blockade sogenannter Dopaminrezeptoren. Ein Übermaß des Nervenbotenstoffs Dopamin löst psychotische Symptome aus. Werden die Rezeptoren des Dopamins durch Antipsychotika blockiert, gehen die psychotischen Symptome wieder zurück. Alle bis heute entwickelten Antipsychotika teilen dieses Wirkprinzip. In den letzten 30 Jahren wurden im Bereich der Antipsychotika vor allem weitere sogenannte atypische Antipsychotika entwickelt. Bis zum heutigen Tag ist aber keines so wirksam wie das zuerst 1972 entwickelte Clozapin, das darüber hinaus als einziges Antipsychotikum die Zahl der Suizide und die Sterblichkeit der Patienten reduziert.<sup>3-5</sup>

Die Benzodiazepine (Tranquilizer), zu denen auch das 1963 entdeckte Diazepam (Valium®) gehört, sind bis heute unerreicht in ihrer angstlösenden, beruhigenden und schlaffördernden Wirkung. Nach dem ersten Benzodiazepin Chlordiazepoxid von 1960 wurden weitere Benzodiazepine zugelassen. Der einzige bedeutsame Unterschied zwischen den verschiedenen Präparaten besteht in ihrer Wirkdauer. Für die ärztliche Behandlung genügt je ein Benzodiazepin mit einer kurzen, mit einer mittellangen und mit einer langen Wirkdauer. Dennoch sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz ca. 30 verschiedene Benzodiazepine zugelassen. Warum ist das so? Die Antwort ist im ökonomischen Interesse der pharmazeutischen Firmen zu finden. Neu entdeckte Wirkstoffe sind nach der Entwicklungs- und Zulassungsphase noch für etwa zehn Jahre patentgeschützt, sodass sie in dieser Zeit nicht von Konkurrenzfirmen auf den Markt gebracht werden dürfen. Bei Verkaufsschlägern wie Benzodiazepinen sind die Herstellerfirmen daher bestrebt, eigene Medikamente zu entwickeln, die sie selbst patentieren können. Für die Patienten bringen diese neu entwickelten Medikamente aber keine Vorteile, man spricht von sogenannten Nachahmer- oder Me-too-Präparaten. Pharmakologische Neuentwicklungen bedeuten daher keinesfalls grundsätzlich einen medizinischen Fortschritt. Im Gegenteil, der Großteil neu auf den Markt kommender Medikamente ist ohne Vorteile für Patienten und

Ärzte, sondern nur für die herstellenden Firmen. Dies gilt nicht nur für die 30 verschiedenen Benzodiazepine, sondern für Psychopharmaka insgesamt und darüber hinaus auch für die Medikamente anderer medizinischer Bereiche. 2011 wurde in Deutschland ein Gesetz namens AMNOG eingeführt (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz), das dazu beitragen soll, dass neu entwickelte und neu zugelassene Medikamente tatsächlich auch einen medizinischen Fortschritt bringen (Seite 21). Leider ist es bislang nicht gelungen, Medikamente zu entwickeln, die genauso effektiv sind wie Benzodiazepine, aber nicht wie diese abhängig machen.

Heutzutage sind psychische Erkrankungen zu Volkskrankheiten geworden. Die Zahl der Fehltage von Arbeitnehmern aufgrund von depressiven Erkrankungen ist seit dem Jahr 2000 um 70 Prozent gestiegen. Psychiatrische Diagnosen, von denen wiederum depressive Erkrankungen den Hauptteil darstellen, sind inzwischen mit Abstand der häufigste Grund für vorzeitige Berentungen. Das zeigt, dass die Wirksamkeit der Depressionsbehandlung weiterhin begrenzt ist.

### Gründe für den heutigen Stillstand

Der erstaunliche Verlauf seit dem Ende des Zweiten Weltkriegs soll Anlass sein, die Gründe für die unterschiedliche Dynamik der psychopharmakologischen Entwicklung darzulegen. Warum gab es eine gut zehn Jahre andauernde revolutionäre Phase bahnbrechender, spektakulärer Neuentwicklungen, die dann von einer nunmehr bereits fast 60 Jahre anhaltenden Phase eines relativen Stillstands abgelöst wurde?

In den 1950er-Jahren waren verschiedene Voraussetzungen für die sprunghafte Entwicklung der Psychopharmakologie gegeben: Nach dem Ende des Zweiten Weltkriegs gab es eine Abwendung der gesellschaftlichen, wissenschaftlichen und ökonomischen Kräfte vom Militärischen und ein Bedürfnis, endlich wieder in zivilen Bereichen wie der Gesundheit Fortschritte zu erzielen. Die anatomischen, physiologischen, biochemischen und chemisch-pharmakologischen Voraus-

setzungen für die Entwicklung von Psychopharmaka waren bereits vor dem Zweiten Weltkrieg gelegt worden. Zugleich fehlten wirksame Therapien gegen die großen psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, manisch-depressive Krankheit oder Depression, sodass ein hoher Bedarf für neue therapeutische Entwicklungen gegeben war. In den psychiatrischen Krankenhäusern wurden im Vergleich zu heute überwiegend extrem schwer kranke Patienten behandelt. Bei schwer ausgeprägten Krankheiten ist es einfacher, die Wirksamkeit einer neuen Behandlung zu erkennen, was es den experimentierfreudigen Ärzten der damaligen Zeit erleichterte, neue Therapieansätze zu entwickeln.

Für die Entwicklung von Medikamenten und für Heilversuche mit Patienten gab es kaum rechtliche, administrative und ethische Vorgaben – eine zumindest aus heutiger Sicht höchst problematische Situation. Sie ermöglichte es zwar, dass rasch und in großer Zahl neue Substanzen an Patienten ausprobiert werden konnten. Die Patienten hatten aber kaum Mitspracherechte bei den Therapievorsuchen und wurden nicht vertretbaren Risiken ausgesetzt. Das Bewusstsein, dass Medikamente Risiken beinhalten, war noch gering ausgeprägt. Das alles führte zu zahlreichen Zufallsentdeckungen, die wiederum unter den Forschern eine Art Goldgräberstimmung auslösten, sodass sich immer neue Wissenschaftler auf die Suche nach weiteren spektakulären Entdeckungen machten.

Dies änderte sich mit dem Ende des Gründerjahrzehnts. 1961 und 1962 weckte der Contergan-Skandal die Erkenntnis, dass Pharmakotherapie mit verheerenden Risiken verbunden sein kann. Das Schlaf- und Beruhigungsmittel Thalidomid (Handelsname: Contergan®) war im großen Stil auch für Schwangere angepriesen worden. Es brauchte einige Zeit, bis bemerkt wurde, dass eine Vielzahl von Frauen, die in der Schwangerschaft Thalidomid eingenommen hatten, Kinder mit verkürzten und verstümmelten Gliedmaßen oder anderen Missbildungen zur Welt brachten. In der Folge wurden die Regeln und gesetzlichen Vorgaben für die Zulassung neuer Arzneimittel sehr viel

schärfer gefasst. Die Arzneimittelentwicklung ist heutzutage als eines der am strengsten regulierten und kontrollierten Felder zu bezeichnen und die Sicherheit neu zugelassener Medikamente kann insgesamt als sehr hoch eingeschätzt werden.

Die strengen Vorgaben beinhalten unter anderem, dass in einem sich über viele Jahre hinziehenden mehrphasigen Entwicklungsprozess Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit eines neuen Medikamentes zunächst im Labor, dann an Versuchstieren, dann an gesunden Freiwilligen und schließlich unter strengen Sicherheitsauflagen in klinischen Studien mit Patienten getestet werden müssen. Dies führte dazu, dass die Neuentwicklung und Zulassung eines Medikaments sehr aufwändig und teuer wurde. Das wiederum hatte zur Konsequenz, dass die medikamentöse Forschung heute nahezu ausschließlich in der Hand großer, zumeist internationaler pharmazeutischer Firmen liegt, die über das erforderliche Kapital verfügen. Im Gründerjahrzehnt waren es noch einzelne Ärzte oder kleine Forschergruppen, die aus ihrer täglichen Arbeit mit den Patienten den Bedarf für neue Therapien ableiteten. In großen Konzernen, die primär Wirtschaftsunternehmen sind, folgt die Entwicklungsstrategie hingegen ökonomischen Prinzipien, das heißt der Frage, welche Forschung am zielgerichtetsten und mit dem vergleichsweise geringsten Aufwand die Zulassung eines neuen, patentgeschützten Medikamentes verspricht. Die Frage, ob hiermit für die Patientinnen und Patienten ein medizinischer Fortschritt verbunden ist, ist dabei nachrangig.

Bis 2011 wurde diese Entwicklung auch durch eine ungünstige Gesetzgebung befördert. Um zugelassen zu werden, muss ein neues Medikament lediglich verträglich und wirksam sein. Wirksamkeit bedeutete, dass es zum Beispiel gegen ein Scheinmedikament, ein sogenanntes Placebo, getestet wurde. Es kommt aber nicht darauf an, ob es auch besser ist als die bereits für eine bestimmte Krankheit verfügbaren Pharmaka. Bis zum neuen Gesetzeserlass konnte der Hersteller für neu zugelassene, patentgeschützte Medikamente in Deutschland nahezu frei einen Preis festlegen, den die Krankenkassen dann zu erstatten hat-

ten. Nachvollziehbarerweise stellte diese Situation für die Unternehmen einen Anreiz dar, lediglich auf geringfügige Abwandlungen von bereits vorhandenen Medikamenten zu setzen, indem zum Beispiel in den pharmakologischen Molekülen an unbedeutenden Stellen Atome ausgetauscht wurden. Hier war für die pharmazeutische Industrie die größte Sicherheit gegeben, dass sich das neue Medikament am Ende der langen Versuchsreihe tatsächlich als ebenfalls wirksam und verträglich herausstellte. Der Mut, auf ein vollkommen neues Wirkprinzip zu setzen, wurde nicht belohnt, da für ein solches neues Medikament kein höherer Preis verlangt werden konnte als für eine geringfügige Abwandlung bereits etablierter Pharmaka. Dieser Mut wäre mit dem hohen unternehmerischen Risiko behaftet, dass das Medikament schließlich aufgegeben werden muss, da es sich am Ende der Versuche als unwirksam oder unverträglich herausstellt.

2011 wurde in Deutschland das sogenannte AMNO-Gesetz verabschiedet (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz), um diesem Problem entgegenzusteuern. Neue Medikamente werden seither weiterhin zugelassen, wenn sie, etwa im Vergleich mit Placebo, wirksam und ausreichend verträglich sind. Der Preis, den ein Unternehmen verlangen darf, hängt seit dem AMNOG aber davon ab, wie groß der sogenannte Zusatznutzen im Vergleich zu den bereits etablierten Therapien für die jeweilige Krankheit ist. Ist ein neues Medikament in seiner Wirksamkeit oder seiner Verträglichkeit den bisher verfügbaren Pharmaka klar überlegen, kann das Unternehmen weiterhin nahezu frei den Preis selbst festlegen. Ist das neue Medikament jedoch lediglich gleich gut oder sogar schlechter als die schon vorhandenen Medikamente, darf es auch nicht relevant teurer sein als diese. Im Bereich der Psychopharmakotherapie hat das neue Gesetz bislang nicht dazu geführt, dass neue Wirkprinzipien oder Medikamente gegen bislang kaum behandelbare Krankheiten (wie zum Beispiel die Alzheimer-Demenz) entwickelt worden wären. Sehr wohl ist aber festzustellen, dass seit dem Inkrafttreten des AMNOG die Zahl der Scheininnovationen (Nachahmer- oder Me-too-Präparate) deutlich zurückgegangen ist.

Der Stillstand bei den Psychopharmaka hat sicherlich auch mit der Komplexität des Themas zu tun. Seelische Erkrankungen haben nicht bloß eine, klar identifizierbare Ursache, sondern entstehen, wenn sich vielfältige biologische, psychologische und soziale Problemkonstellationen mischen. Das Gehirn, von dem wir heute annehmen, dass es der Sitz der seelischen Vorgänge ist, ist das komplizierteste und am schwierigsten zu verstehende Organ des Menschen. Es besteht aus einem höchst komplexen dreidimensionalen Netzwerk von 10 bis 100 Milliarden Nervenzellen, dessen Arbeitsweise bislang nur in Ansätzen verstanden ist. Das Herz, mit allem Respekt vor der Kardiologie, ist im Vergleich hierzu lediglich ein primitiver Hohlmuskel, der ein Menschenleben lang die immer gleiche Bewegung vollführt.

Der weitgehende Stopp der psychopharmakologischen Entwicklung der letzten Jahrzehnte begründet sich jedenfalls nicht damit, dass die Behandlungsbedürfnisse bereits befriedigt wären. Ganz im Gegenteil: Es gibt einen großen Bedarf für eine verbesserte (Pharmako-)Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Mit Blick auf die Antidepressiva wären das Medikamente, die zuverlässiger wären, ausgeprägter und schneller helfen würden und einen gänzlich anderen Wirkansatz als die in den 1950er-Jahren entwickelten Antidepressiva hätten. Auch wären Antidepressiva, die vor Suizid (Selbsttötung) schützen, wünschenswert.

Bevor wir uns ab Seite 41 im Detail den heute verfügbaren Antidepressiva zuwenden, soll zunächst auf die Krankheit Depression selbst eingegangen werden, die damit behandelt wird.

## Was ist eine Depression?

Im Lateinischen bedeutet „depressio“ niederdrücken. Ein depressiv erkrankter Mensch leidet jedoch nicht nur unter niedergedrückter Stimmung, sondern auch unter einem Bündel psychischer und körperlicher Beschwerden. Wie sehen diese Symptome aus?