

tische Empfehlungen. Tom Bschor trifft mit seinem Beitrag den Kern der aktuellen Diskussion um Mythen und Fakten der Antidepressiva. Dem Alltag der nicht immer leitlinienkonformen Verordnung von Neuroleptika in längerfristigen Wohneinrichtungen stellt sich Wolfgang Becker nach seiner Untersuchung auch mit der Frage einer angemessenen zukünftigen Orientierung des Vorgehens. Nicht zuletzt wird dieses Heft durch einen Briefwechsel zwischen den Professoren Gunther Kruse und Hans-Jürgen Möller angereichert, der dem Problem nachgeht wie Interessenskonflikte z. B. durch pharmagesponserte Förderung der Autoren wissenschaftlicher Beiträge transparent gemacht werden können. Wir sind neugierig auf die Resonanz unserer Leser im Bewusstsein, dass wir hier nur einen Diskurs aus ärztlich-professioneller Sicht wiedergegeben haben. Weshalb wir besonders auch auf die Schilderungen der Betroffenen eingegangen sind.

Für die Redaktion
Helmut Haselbeck und Dyrk Zedlick

Der Zeitgeist ist nicht doppelblind Über die wechselhafte Bewertung von Psychopharmakawirkungen in fünf Jahrzehnten

Asmus Finzen

Was ihr den Geist der Zeiten heißt,
das ist im Grund der Herren eigener Geist.
(Faust I)

Der Zeitgeist ist blind; doppelblind ist er nicht. Aus der Perspektive des Zeitgeistes sehen wir allzu oft, was wir sehen wollen und nicht, was wir auch noch sehen könnten: »Was ihr den Geist der Zeiten heißt, das ist im Grund der Herren eigener Geist«, lesen wir in Goethes Faust. Über »die geistige Situation unserer Zeit« belehrt uns Jaspers. »Alles hat seine Zeit«, heißt es in den Predigern in einem der schönsten Texte des Alten Testaments. Der Zeitgeist ist ubiquitär. Zeitgeist ist herrschende Meinung, genauer derzeit herrschende Meinung. Zeitgeist ist Mode, die wir als Konvention normativ ausgestalten wollen, die wir als denkhaft gültig durchsetzen wollen. So zeigt er sich mit Goethe als »im Grund der Herren eigener Geist«.

Was hat das alles nun mit uns zu tun – hier und jetzt und heute? Was mit Psychopharmakotherapie? Nur dies: Unser psychopharmakologisches Denken ist ebenso zeitgeistgebunden wie etwa die Philosophie. Unsere Ziele und unsere Bewertungen der Arzneimitteltherapie und Arzneimittelwirkungen haben sich in den Jahrzehnten seit der Entdeckung des Chlorpromazin mehrfach grundlegend verändert und zwar in einem solchen Maße, dass es lohnt, diese Entwicklung nachzuvollziehen, um unsere gegenwärtige zeitgebundene Voreingenommenheit zu überwinden, die psychopharmakologischen Balken in unseren Augen zu überwinden (wenn Sie mir diese zugegebenermaßen etwas hölzerne Metapher erlauben).

Ich will versuchen herauszuarbeiten, was den Zeitgeist in der Pharmakopsychiatrie bestimmt hat. Betrachtet man die Veränderung der Ziele und Methoden der Neuroleptikabehandlung seit Einführung des Chlorpromazins in den Jahren 1952/53, so lassen sich einige Phasen mehr oder weniger deutlich (oft eher weniger) beschreiben und voneinander abgrenzen.

1. Zu Beginn war das Hauptziel die Herstellung von innerer und äußerer Ruhe, die Bekämpfung von akuter psychotischer Erregung.

Es folgten

2. die Bekämpfung akuter produktiver Symptome;
3. Ansätze der Rückfallprophylaxe;
4. Ansätze zur Behandlung therapieresistenter schizophrener Psychosen.;

5. die Vermeidung von Spätdyskinesien;
 6. die Behandlung von Negativsymptomen bzw. kognitiven Störungen;
 7. abzusehen ist für dieses Jahrzehnt: Die Vermeidung von Gewichtszunahmen, Typ-II-Diabetes und anderer Stoffwechselstörungen.
- Bei den Methoden stand am Anfang die »Kur«. Es folgen Ansätze zur Dauermedikation. Zuerst oral, dann durch Depotneuroleptika, die Hochdosierung, die Entwicklung und Einführung der sogenannten atypischen Neuroleptika. Aus dem Zusammenspiel von Ziel und Methode entwickelten sich dann Behandlungsstrategien, Dosierungsrichtlinien und Kriterien, welche Wirkungen erwünscht und welche unerwünscht waren – und welche auf keinen Fall in Kauf genommen werden durften und die waren in den 60er-Jahren anders als in den 80er-Jahren. Sie sind heute anders als vor zehn Jahren.

Für die Entwicklung der Unterschiede in der Bewertung der Neuroleptika und ihrer Wirkung waren vielfältige, z. T. sehr unterschiedliche Faktoren von Bedeutung, die manchmal neue Impulse vermittelten, manchmal aber neue Entwicklungen auch erst ermöglichten. Ich nenne

- die Psychiatriereform mit dem Wandel der traditionellen kustodialen zur gegenwärtigen therapeutisch-rehabilitativen Psychiatrie,
- die Entdeckung des Chlorpromazins und die Entwicklung zahlreicher anderer Phenothiazine bis Ende der 50er-Jahre,
- die Entwicklung des nicht – bzw. wenig – sedierenden Haloperidols 1957/58,
- die Einführung der Depotneuroleptika seit 1965,
- die Einführung des Clozapins 1973/74 in Mitteleuropa,
- die Clozapinkrise nach Beschreibung von Todesfällen bei Clozapinbehandlung 1975,
- die Zulassung des Clozapins 1990 in den USA (und vor allem die vorausgegangene Forschung),
- den harschen Wettbewerb zwischen den Anbietern neuer Neuroleptika bei gleichzeitiger Ächtung der konventionellen Substanzen,
- die Einbeziehung von Lebensqualität in die Beurteilung neuer Medikamente durch die FDA.

Am Rande seien hier auch die Folgen der Ächtung der Tranquilizer vom Benzodiazepintyp genannt, die nicht nur zu einer vorübergehenden Renaissance der niederpotenten sedierenden Neuroleptika in der Psychiatrie führten, sondern auch zu

einer Ausbreitung des Einsatzes von Neuroleptika weit über die ursprünglichen Indikationsgebiete hinaus in die Allgemeinmedizin (bekanntestes Beispiel: Das Kurzzeitdepotneuroleptikum Imap als »Tranquilizer in der Hand des Arztes« in der damaligen Bundesrepublik).

Es sprengt den Rahmen dieses Aufsatzes, auf alle diese Faktoren in gleicher Ausführlichkeit einzugehen. Ich will deshalb einige Teilaspekte herausgreifen, die mir beispielhaft für die Entwicklung scheinen. Bevor ich das tue noch eine Anmerkung, ein Memento: Die Einführung der gesamten ersten Generation der Neuroleptika – und Antidepressiva – einschließlich der frühen Untersuchungen zum Clozapin erfolgte ohne kontrollierte klinische Studien, insbesondere ohne placebokontrollierte Doppelblindstudien.

Das war damals auch in anderen Bereichen der Medizin nicht üblich. Erst im Gefolge der Contergan-Katastrophe Anfang der 60er-Jahre setzte die amerikanische Food and Drug Administration Regularien durch, die kontrollierte Studien an einer ausreichenden Zahl von Probanden zur unabdingbaren Voraussetzung für die Zulassung neuer Medikamente machte (Healy 2002).

Für die Psychiatrie war das zunächst von minderer Bedeutung, weil die großen Innovationen der Pharmakopsychiatrie – einschließlich der frühen klinischen Erprobungen von Clozapin – zu Anfang der 60er-Jahre abgeschlossen waren, und ein neuer Innovationsschub mit der Entwicklung grundlegend neuer Antidepressiva und Neuroleptika fast 30 Jahre auf sich warten ließ. Die Frage, warum dies auf einem so wichtigen (und umsatzträchtigen) Marktsegment der Pharmakotherapie möglich war, ist unbeantwortet. Kann es sein, dass dies unter anderem auch mit dem mehr oder weniger regelmäßigen Perspektivenwechsel der Psychiatrie beim Einsatz ihres Arzneimittelarsenals zusammenhängt?

Das »Wunder der Ruhe«

Am Anfang stand das »Wunder der Ruhe« im Gefolge des frühen Einsatzes von Chlorpromazin. Die Euphorie zahlreicher Behandler der 50er-Jahre spricht für sich. Max Müller, der Pionier der Insulinbehandlung aus Münsingen und Bern schreibt in seiner Erinnerungen (1982) über die Zeit davor: »Es war die Hölle.« Danach war sie es nicht mehr. Wie erleichtert das erlebt wurde, schlägt sich, wie Verena Ruf (1993) berichtet darin nieder, dass einzelne Kliniker und Forscher sich anheischig machten, die Wirksamkeit der neuen Behandlung durch Messung des Lärmpegels auf den Stationen vor und nach Chlorpromazinbehandlung zu demonstrieren.

Es schlug sich aber auch in der Begrifflichkeit nieder. Delay und Deniker, die Entdecker der neuroleptischen Wirkung des Chlorpromazins beschrieben seine erwünschten Wirkungen als in »psychomotorische Dämpfung, emotionale Ausgeglichenheit und affektive Indifferenz«. Verena Ruf (1993) hat in der frühen Literatur im Übrigen eine weitere Charakterisierung der Neuroleptika-Wirkungen gefunden: Sie wurden als »vegetative Stabilisatoren« bezeichnet.

Wenn damals von »chemischer Zwangsjacke« gesprochen wurde, von »chemischer Lobotomie«, von künstlichem Stammhirnsyndrom oder hirnlokalem Psychosyndrom als Wirkungsprinzip der Phenotiazine so war dies keineswegs negativ oder gar psychiatriekritisch gemeint. Man war im Gegenteil glücklich, auf die wirkliche Zwangsjacke, auf die reale Lobotomie verzichten zu können.

Allerdings regte sich bereits früh Kritik. Manfred Bleuler bewahrte lange skeptische Zurückhaltung und Walter Schulte (1960) stellte im Sinne von zu viel des Guten fest: »Geht man heute durch die Abteilungen einer Anstalt, so ist eigentlich nicht mehr die Unruhe das Problem, sondern diese geradezu beunruhigende Ruhe der Erstarrung, Lähmung und Abstumpfung.«

Die Kur

Die Methode der neuen Therapie war die der Schlaf- und der Insulinkur nachempfundene Chlorpromazin-Kur (Largactil- bzw. Megaphen-Kur). Es wurde in aufsteigender Dosis injiziert (dreimal täglich), in Zürich bis 200 (maximal 300 mg), in Basel und Wien bis maximal 400 mg. Die Kuren dauerten 20–90 Tage und hatten das Anfangsziel, beim Kranken einen »schlafreichen Zustand bei erhaltener Weckbarkeit« zu erreichen (Bleuler). Erst im Verlauf von Wochen wurde bis zum Abschluss der Kur auf orale Medikation umgestellt. In Lehrbüchern, Zeitschriften und Aufsätzen finden sich damals zahlreiche Behandlungsschemata, die aus heutiger Sicht eine bemerkenswerte Ritualisierung des Kurcharakters aufweisen. So legen einzelne Autoren besonderen Wert darauf, das die Injektionen exakt alle acht Stunden erfolgen. Eine Fortführung der Medikation über das Ende der Kur hinaus ist zunächst unüblich. Gegen Felix Labhards frühe Empfehlungen, im Einzelfall eine Dauermedikation durchzuführen, erhob Manfred Bleuler im Einklang mit der damals herrschenden Meinung wegen der ungewissen Spätwirkungen der Substanzen Bedenken (Ruf 1993).

Thrombosen, Embolien und Pneumonien

Die Gewichtung der Nebenwirkungen dieser ersten Phase der Behandlung mit Chlorpromazin und seinen Verwandten (bis Ende der 50er-Jahre standen 15 zugelassene Medikamente zur Verfügung), erwuchs aus der Methode der Anwendung, nicht so sehr aus den Eigenschaften der Substanzen selbst. Während der Kur war Bettruhe einzuhalten. Die Folge waren Kreislaufprobleme, Stürze, Pneumonien, Thrombosen und nicht ganz selten tödliche Embolien. Lüllmann beispielsweise beschreibt in der ersten Auflage seines Lehrbuchs der Pharmakologie (1964) im Zusammenhang mit dem Levopromazin (Neurocil, Nozinan) ein spezifisches Sludge-Phänomen, das Thrombozytenaggregationen begünstigt. In den 60er-Jahren befasste sich eine reichhaltige Literatur mit den thromb-embolischen Komplikationen bei Neuroleptikabehandlung, ohne dass zunächst die Kur an sich infrage gestellt wurde.

Die Injektionskur mit Chlorpromazin wurden vor allem auch wegen der hochallergisierenden Wirkung der Substanz bald verlassen. Aber Reste der damit verbundenen Behandlungskultur wurden in den Wachsälen zahlreicher psychiatrischer Kliniken bis in die 70er-, z. T. sogar bis in die 80er-Jahre fortgeführt, vor allem durch Bettruhe in den ersten Tagen nach der Aufnahme unter Herbeiführung eines schlafähnlichen Zustandes durch hohe Dosen niederpotenter Neuroleptika.

Die Beeinflussung der produktiven Symptome

Die zweite Phase der Neuroleptikabehandlung ließ nicht lange auf sich warten. Das Chlorpromazin und seine Verwandten bewirkten zunächst Ruhe. Sie sedierten. Sie nahmen der akuten Erregung die Spitze, sie lösten die Angst; aber im Lauf von Wochen drängten sie auch die produktiven Psychosymptome zurück, die Halluzinationen zuerst, dann den Wahn. Sie erlaubten jenseits der »Anstaltssozialisation« als Ziel der traditionellen kustodialen Psychiatrie die baldige Entlassung, die Rückkehr nach Hause. Gewiss sind die »antipsychotischen Wirkungen« den Therapeuten nicht durchweg entgangen. Aber die Ruhe als Neuroleptikawirkung war ihnen zunächst wichtiger.

Felix Labhardt der, wie uns vor einigen Jahren eine Patientin erzählte, 1953 »die Pille in seinem Koffer aus Paris (nach Basel) mitgebracht hatte« und sie mit Stähelin und Kielholz als Erster im deutschsprachigen Raum einsetzte, gehört auch zu den Ersten, die die Bedeutung der spezifisch antipsychotischen Wirkung erkannt und mit Macht vorangetrieben haben. Die »Frühentlassungspolitik«, die daraus folgte, ging Hand in Hand mit den frühen Bemühungen in die Anstalts- und Psychiatriereform, zunächst in England, dann in den USA und schließlich auf dem europäischen Kontinent. Mit dieser Strategieänderung wurde die Sedierung jenseits der Akutphase plötzlich von einer erwünschten zu unerwünschten Wirkung. Das wiederum war die Stunde des 1958 eingeführten Haloperidols.

Drehtürpsychiatrie

Die »Drehtürpsychiatrie« ging mit der »Frühentlassungspolitik« Hand in Hand. Sie waren gleichsam die zentrale Nebenwirkung der neuen Behandlungsstrategie. So konnte es nicht ausbleiben, dass der Begriff Drehtürpsychiatrie rasch zum Schimpfwort wurde, zum radikalen Vorwurf gegen die Unzulänglichkeiten psychiatrischer Behandlung. Dabei wurde übersehen, dass sie zunächst Ausdruck eines unvollkommenen Fortschritts war. Die regelmäßige Entlassung der Schizophreniekranken war, anders als in den Zeiten zuvor, möglich geworden.

Nicht die Frühentlassung war falsch, auch nicht die Neuroleptikabehandlung erfolglos. Unzulänglich waren die Methoden des Neuroleptikaeinsatzes als zeitlich fest begrenzte Intervention, als Kur. Felix Labharts frühe Empfehlung, Neuroleptika bei rezidivierenden psychotischen Störungen auch

als Dauermedikation zu verabreichen, setzte sich trotz der Ungewissheit über mögliche Spätwirkungen der Neuroleptika allmählich durch.

Rückfallprophylaxe

Die dritte Phase der Neuroleptikabehandlung, die der Rückfallprophylaxe wurde nun zur Stunde der Entwicklung der Depotneuroleptika, die Buchform von ausnahmslos mehr oder weniger EPS-trächtigen Substanzen. Diese gewinnen im Lauf der 60er-Jahre immer mehr an Boden. Die Entwicklung bildet sich in der Literatur ab, die von zwei Themen beherrscht wird: Vom Segen der Dauermedikation und vom Problem der Compliance.

Maßstab für den Erfolg der Dauermedikation ist die Wiederaufnahmerate in psychiatrische Kliniken, ist die Anzahl der Krankenhaustage pro Jahr. Dafür gab es damals in den späten 60er-Jahren gute Gründe. Die psychiatrischen Krankenhäuser, die Anstalten, befanden sich überall in der Welt in beklagenswertem Zustand. »Lieber gar keine Psychiatrie als solche Psychiatrie«, ist das Fanal der Psychiatriereformer vom England der 40er- bis zum Italien der 70er-Jahre. Daraus folgt aber auch die Logik, dass man zur Vermeidung der Krankenhausaufnahme einiges in Kauf nehmen darf, bzw. dass die Kranken einiges in Kauf nehmen müssen.

So entstehen ab Ende der 60er-Jahre allenthalben, angegliedert an Kliniken, Tageskliniken, Polikliniken und Spezialambulanzen Nachsorgeangebote für Psychosekranken, die inhaltlich folgerichtig Depotsprechstunden heißen. Diese erlangen innerhalb der »therapeutischen Ketten«, wie man die zunehmend komplexen Rehabilitations- und Indikationsangebote der aufstrebenden Sozialpsychiatrie damals wenig sprachsensibel nannte, ein solches Gewicht, dass Dagmar Zimmer und Ambros Uchtenhagen (1979) in der Psychiatrischen Praxis festhalten konnten, dass es von allen Teildisziplinen der Psychiatrie ausgerechnet die Sozialpsychiatrie sei, die am häufigsten und mengenmäßig am umfanglichsten Neuroleptika einsetze.

Focus EPS

So paradox es scheinen mag, erst mit der Realisierung der Gemeindeorientierung, die die konsequente Rückfallprophylaxe einschloss, gerieten die extrapyramidalen Nebenwirkungen (EPS) der Neuroleptika voll ins Blickfeld der Psychiatrie – und der Psychiatriekritik. Anfangs war es die Frühdyskinesie, die in der Akutbehandlung beeindruckt und ängstigte. Parkinsonoid und Akathisie waren angesichts der Bevorzugung von sedierenden niederpotenten Neuroleptika eher selten oder fielen angesichts der Sedierung der Kranken nicht auf, oder wurden als vorübergehend in Kauf genommen.

Aber im ambulanten Rahmen, wurde das Parkinsonoid zum Erkennungsmerkmal des entlassenen Schizophrenen, wurde die Akathisie zum Compliancehindernis ersten Ranges, wurde die Spätdyskinesie, zunächst als Möglichkeit, einige Jahre spä-

ter als ernst zu nehmendes Risiko wahrgenommen. Das galt auch, weil die Depotbehandlung den Kranken die Möglichkeit der Selbsthilfe gegen die unerwünschten Wirkungen durch Manipulation der Dosis durch schlichtes Absetzen genommen war. So wundert es wenig, dass die Depotmedikation im berühmten Spiegel-Artikel von 1980 (der sanfte Mord) eine zentrale Angriffsfläche bot.

Es gilt aber festzuhalten, dass die Ergebnisse der Dauerbehandlung mit Depotneuroleptika, gemessen am Kriterium der Hospitalisierungsvermeidung und Verminderung der Krankenhaustage, über die Maßen überzeugend waren. Zahlreiche – mittlerweile kontrollierte – klinische Studien belegen das; und zwar waren die Ergebnisse umso besser, je höher die Depots dosiert wurden. Der Begriff der Lebensqualität spielte damals in der klinischen Forschung noch keine Rolle. Deshalb dauerte es bis Ende der 70er-Jahre, bis Nachdenken darüber einsetzte, ob die Vermeidung von Rehospitalisierungen wirklich alles ist. Bedenklich stimmten damals beispielsweise die Ergebnisse einer Studie von Peter Müller (Göttingen 1977), nach der mehr Patienten wegen Suizidversuchen wieder aufgenommen wurden als wegen des Wiederauftretens von Psychosymptomen.

Damals wurden zunächst zaghaft Alternativstrategien entwickelt, zunächst in den Vereinigten Staaten und dann auch bei uns, sie versuchten mit niedrig dosierten Depots auszukommen (2,5–12,5 mg Fluphenazin-Decanoat 14-tägig) bzw. bei enger ambulanter Überwachung nach erfolgter Remission im Intervall ganz auf Medikamente zu verzichten, um diese erst bei einem beginnenden Rückfall wieder einzusetzen.

Hochdosierung

Bereits Mitte der 50er-Jahre hatte es Versuche mit extrem hohen Dosierungen von Chlorpromazin (bis 4800 mg; Ruf 1993) gegeben. Damals blieb es jedoch bei Extremen, die rasch verworfen wurden. Die eigentliche Hochdosierungsära, die ihren Höhepunkt mit Haloperidoldosen bis zu 1000 mg/d und mehr Ende der 70er-Jahre erlebte, war nicht nur, und nicht einmal entscheidend, Ausschluss der Aktivitäten losgelassener Therapiefanatiker unter den Psychiatern. Sie wurde, vor allem in den USA, zur Verzweiflungsmaßnahme, die angesichts der radikalen und rücksichtslosen Auflösung der State Hospitals, speziell in Kalifornien und New York, fast unausweichlich schien. Es ging um Therapie um jeden Preis. Die zur Entlassung verurteilten Patienten mussten »gemeindefähig« gemacht werden. Das musste scheitern, zumal nicht zur Kenntnis genommen wurde, dass die Hochdosierung – jenseits einer Sedierung durch eigentlich nicht sedierende Substanzen – gerade bei chronisch psychotischen Kranken nur ausnahmsweise mehr brachte (und bringen konnte), als die Behandlung mit mittleren und niedrigen Dosen.

Dass allerdings in jenen Jahren, die Repräsentanten der großen Hersteller hochpotenter Neuroleptika und nicht wenige Kliniker und Wissenschaftler, die es eigentlich hätten besser wissen sollen, mit der Weisheit herumliefen, Haloperidol oder

Fluphenazin hätten in hoher Dosierung weniger Nebenwirkungen als in niedriger, gehört zu jenen Zeitgeistphänomenen, die uns eine Mahnung sein sollten. Es ist richtig, die Früh-dyskinesie wurde unterdrückt, die Akathisie war nicht mehr sichtbar, weil die Patienten steif waren wie ein Brett (dafür aber die Unruhe umso intensiver spürten). Und auch die Spätdyskinesie verschwand hinter dem Parkinsonoid – zumindest so lange, bis die Dosis auf ein »normales« Niveau gesenkt wurde.

Die Hochdosierungsära verschwand so rasch wie sie gekommen war. Aber sie hatte Folgen. Über lange Zeit war das Gefühl für die »adäquate individuelle Dosierung«, die die Hochdosierungsprotagonisten für sich in Anspruch genommen hatten, verloren gegangen. Haloperidoldosierungen von 40, 60, ja von 90 mg täglich galten in vielen Kliniken über längere Zeit »good clinical judgement«. Ich kann mich erinnern, dass sich Anfang der 80er-Jahre in Wunstorf unter meinen Oberärztinnen und Oberärzten kein Konsens darüber erreichen ließ, dass Haldoldosen von mehr als 30 mg pro Tag der Genehmigungspflicht durch die leitenden Ärzte unterliegen sollten.

Die Vermeidung der Spätdyskinesie

Plötzlich ging es darum, die Spätdyskinesie (und bald auch alle anderen extrapyramidalen Nebenwirkungen) um jeden Preis zu vermeiden. Die Niedrigdosierung wurde wiederentdeckt. Interventionsstrategien mit Intervallbehandlung wurden erprobt. Zugleich war dies das Startsignal für neue intensive Anstrengungen zur Entwicklung neuer Neuroleptika, die vor allem keine extrapyramidalen Nebenwirkungen haben sollten. Und es wurde zur Stunde des Leponex, das sich in Deutschland und in der Schweiz nach dem Schock von 1975 nicht nur behauptet, sondern sich als Reservemedikament, bei »Unverträglichkeiten« aller Art und bei Therapieresistenz eine wichtige Stellung erobert hat.

EPS und Agranulozytose-Risiko waren im Visier der Hersteller der neuen Neuroleptika. Andere unerwünschte Wirkungen scheinen weniger beachtet gewesen zu sein. Dabei mag es nur eine Randnotiz der Geschichte der Neuroleptika-Entwicklung sein, dass bei der Titanenschlacht um die Zulassung des Ziprasidon in den Vereinigten Staaten ausgerechnet das Melleril wegen seiner bekannten QT-Zeitverlängerung auf der Strecke blieb.

Nur ganz allmählich kristallisierte sich heraus, dass hinsichtlich der Wirksamkeit der neuen Substanzen insbesondere ihre angeblichen Wirkungen auf Negativsymptome und kognitive Störungen ein kontrollierter Vergleich mit der üblichen Haloperidol-Dosierung der 60er-Jahre angemessener wäre als mit jener der frühen 90er-Jahre und dass ihre Wirkung auf produktive Symptome auch im Vergleich zu niedrigen Haloperidoldosierungen so überwältigend auch nicht ist und dass die Gewichtszunahme und Typ-II-Diabetes dabei sind, die EPS als Problem der Neuroleptika abzulösen.

Auf diesem Hintergrund muss die Frage erlaubt sein, welche Medikamentenwirkungen bei der Schizophreniebehandlung erwünscht und welche unerwünscht sind, welche in Kauf genommen werden dürfen und welche nicht – und welche mit den herkömmlichen Wirkungsprinzipien des Angriffs über den Rezeptor überhaupt Chancen haben, etwa auf primäre Negativsymptome und kognitive Störungen einzuwirken. Vielleicht ist es eine verklärende Erinnerung aus den späten 60er- und den 70er-Jahren, dass wir damals geduldiger waren, dass wir der Wirkung des eingesetzten Neuroleptikums bzw. der kliniküblichen Kombination von Haldol und Melleril mit mehr Langmut vertrauten und nicht immer noch ein Medikament gegen immer noch ein Symptom einsetzten.

Die Stunde des Leponex und die Antipsychotika der zweiten Generation

Seit Anfang der 90er-Jahre ist alles anders. Seither ist nach dreißig Jahren Stagnation ein ungeahnter Innovationsschub über uns hereingebrochen. Neun neue sogenannte atypische Neuroleptika wurden zugelassen (ich zähle Solian widerwillig mit). Zwei davon wurden nach kurzer Zeit wegen gefährlicher Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen. Die Entwicklung ist so neu, dass sie sich der historischen Betrachtung entzieht. Bewerten kann man sie dennoch. Was war damals los? Wo liegt die Initialzündung für diese Entwicklung: Im Scheitern der Hochdosierungsstrategie? In der neuen Bewertung der Spätdyskinesie? In der Zulassung des Clozapins (und der damit verbundenen Forschung) in den USA? Oder hängt das alles irgendwie miteinander zusammen?

Marder und van Putten (1988) meinen, die bloße Tatsache, dass das Clozapin trotz seines Agranulozytoserisikos wieder belebt worden sei, besage etwas Wichtiges über den gegenwärtigen Stand der Schizophreniebehandlung. Für manche Patienten sei das Elend, das die Begleitwirkungen der Neuroleptikabehandlung über sie gebracht hätte, ebenso groß wie die Krankheit selbst. Andere sprechen auf die verfügbaren Medikamente nur unzureichend an. Bei manchen blieben äußerst quälende Symptome ohne Linderung. Schizophrenie könne einen so schwerwiegenden Verlauf nehmen, dass man in Kauf nehmen müsse, dass die Therapie nicht so sicher sei wie man das gerne hätte.

Damit fassen sie die Ausgangssituation für die Entwicklung des vergangenen Jahrzehnts meines Erachtens recht gut zusammen. Die Pharmakopsychiatrie der späten 80er-Jahre war desillusioniert. Die Situation der amerikanischen Kolleginnen und Kollegen war dadurch akzentuiert, dass sie keinen Zugang auf Clozapin hatten und dadurch, dass die Verweildauer in den verbliebenen amerikanischen psychiatrischen Kliniken sich so drastisch verkürzt hatte, dass eine ausreichende Stabilisierung während eines stationären Aufenthaltes nicht mehr erreicht werden konnte, sodass die Kooperationsbereitschaft der Kranken nach der Entlassung zum Entscheidungskriterium bei Erfolg oder Misserfolg der Behandlung wurde. Das

bedeutet auch, dass die kurzfristige subjektive Verträglichkeit eines Neuroleptikums zu einem Auswahlkriterium ersten Ranges werden musste.

Das Clozapin übernahm hier mit seiner Wirkung auf therapieresistente Psychosen eine Pionierrolle. Seine immer noch mehr oder weniger gültigen Anwendungseinschränkungen – Therapieresistenz und Unverträglichkeit anderer Neuroleptika – gerieten zum Markenzeichen: Wenn man anders nicht weiterkommt, hat man immer noch Clozapin. Das gilt bemerkenswerterweise auch noch im Zeichen der neuen atypischen Antipsychotika, die beanspruchen, wie Clozapin kein EPS zu machen, in ähnlicher Weise wie Haloperidol auf positive Symptome zu wirken, Negativsymptome und kognitive Störungen günstig zu beeinflussen und anders als Clozapin, das weiße Blutbild nicht zu schädigen.

Die Frage stellt sich, ob diese Hoffnungen in Erfüllung gegangen sind – und ob die neuen Substanzen nicht neue unerwünschte Wirkungen gebracht haben, die uns am Ende zum Nachdenken darüber zwingen, ob wir nicht den Teufel mit dem Beelzebub ausgetrieben haben. Deshalb ist es keineswegs nebensächlich, dass zwei der neuen Neuroleptika kurz nach der Markteinführung zurückgezogen werden mussten – und warum das geschah: Remoxiprit wegen hämatologischer Schädigungen, Sertindol wegen Störungen der Reizleitung am Herzen. Es ist auch nicht ohne Bedeutung, dass eine weitere, nämlich das Amisulprid nicht wirklich neu ist; dazu ist es dem Sulprid zu ähnlich; und das Risperidon bereits bei mittlerer Dosierung bei zahlreichen Kranken für das gesamte Spektrum der EPS gut ist; das Quetiapin bei zahlreichen Kranken auch in hohen Dosen nicht ausreichend wirksam ist. Es bleiben also das Ziprasidon, das es eine QT-Zeitverlängerung bewirkt, das Aripiprazol und das Olanzapin. Wenigstens zwei unproblematische neue Neuroleptika also? Und die Gewichtszunahme? Der Diabetes?

Und wie steht es mit den Wirkungen? Sind die neuen atypischen Neuroleptika wirklich wirksamer als äquivalente Dosen der konventionellen Substanzen? Wirken sie wirklich besser auf die primäre Negativsymptomatik und auf kognitive Symptome? In neueren Untersuchungen kristallisiert sich ganz allmählich heraus, dass es mit der überlegenen Wirksamkeit nicht weit her ist, weder auf produktive noch auf negative Symptome. Es bleibt also die bessere subjektive Verträglichkeit. Ich erlaube mir aber ganz leise Zweifel daran, ob diese wirklich so viel besser ist, wenn wir ehrliche Äquivalenzdosen verabreichen. Ehrliche, das sind sehr viel niedrigere Dosen konventioneller Neuroleptika als sie in den klinischen Prüfungen der neuen Substanzen eingesetzt worden sind.

Was bleibt, ist eine Erweiterung des Spektrums unserer Behandlungsmöglichkeiten. Das ist sehr viel. Ob das die Verbannung der konventionellen Neuroleptika rechtfertigt, wage ich ebenso zu bezweifeln wie die zehn- bis dreißigmal höheren Kosten der neuen Medikamente. Keine Zweifel hingegen habe ich daran, dass sich die Hexenjagd auf die alten Sub-

stanzen wegen der meines Erachtens kontrollierbaren Gefahr der Spätdyskinesie als vorübergehendes Zeitgeistphänomen erweisen wird.

Schlussbemerkung

Ich habe versucht, den Wandel der Pharmakopsychiatrie in fünf Jahrzehnten am Beispiel der Neuroleptikabehandlung schizophrener Psychosen nachzuzeichnen. Ich habe behauptet, dass zahlreiche Unterschiede von Behandlungszielen-, -strategien und -methoden, die Bewertung der Substanzen und ihrer erwünschten und unerwünschten Wirkungen und letzten Endes auch die Entwicklung neuer Substanzen in hohem Maße zeitgeistabhängig sind. Ich hoffe, das ist mir gelungen. Der Schriftsteller Sten Nadolny 1983 hat in seinem Roman »Die Entdeckung der Langsamkeit« unter anderem etwas sehr Kluges über den richtigen Zeitpunkt geschrieben. Man könne zu früh sein, oder zu spät oder eben genau recht. Mir drängt sich der unangenehme Eindruck auf, dass die Mehrzahl der Schizophreniekranken in den vergangenen Jahrzehnten nicht zum richtigen Zeitpunkt erkrankt, bzw. behandelt worden sind. Die scheinbar rational begründeten Behandlungsstrategien waren bei bis in die 90er-Jahre stabilem Behandlungsrepertoire so unterschiedlich, dass die Therapie im Sinne von Marder und van Putten für allzu viele Kranke zu einer zusätzlichen Last geworden ist.

Literatur

- BANDELOW, B., BLEICH, St., KROPP, St. Handbuch Psychopharmaka. Hogrefe: Göttingen/Bern/Toronto Seattle. 2002
- FINZEN, A. Medikamentenbehandlung bei psychischen Störungen. Leitlinien für den psychiatrischen Alltag. Psychiatrie-Verlag: Bonn. 1. Auflage 1979 – 15. Auflage 2007
- GELMAN, S. Medicating Schizophrenia. A History. Rutgers University Press. New Brunswick/New Jersey/London. 1999
- HEALY, D. The Creation of Psychopharmacology. Harvard University Press: Cambridge/Massachusetts/London/England. 2002
- KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Thieme: Stuttgart. 1964
- MARDER, St.R., VAN PUTTEN, Th. Who should Receive Clozapine? Arch. Gen. Psychiatry. 1988. 45: S. 865–867
- MÜLLER, M. Erinnerungen. Springer: Berlin, Heidelberg. 1982
- MÜLLER, P. u. a. Die neuroleptische Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen. Nervenarzt. 1977; 48: S. 560–561
- MÜLLER, P., NERENZ, H., SCHÄFER, E. Rehospitalisierungsrisiko unter atypischen Neuroleptika und typischen Depotneuroleptika – ein Beitrag zur Differentialindikation. Psych. Prax. 2002; 29: S. 388–391
- NADOLNY, S. Die Entdeckung der Langsamkeit. Piper Verlag: München. 1983
- PÖLDINGER, W. Kompendium der Psychopharmakotherapie. 1. Aufl. Editiones Roche, Basel. 1967
- RUF, V. Pharmakotherapie schizophrener Psychosen um 1960 aus heutiger Sicht. Med. Diss. Basel. 1993
- SCHULTE, W. Der chronisch Anstaltskranke als Problem für For-

schung und Therapie. In: Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie. Bd. 91, Heft 1, 1960. S. 190–200

SPIEGEL, R. Einführung in die Psychopharmakologie. Die heutigen Psychopharmaka. Huber: Bern/Stuttgart. 1988; S. 15–61

ZIMMER, D., UCHTENHAGEN, A. Sozialpsychiatrische Behandlungskombinationen im teilstationären und ambulanten Bereich: Definition und Vergleich. Psychiat. Prax. 1979; 6: S. 63–71

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. Asmus Finzen

Allmendweg 16

3653 Oberhofen am Thunersee

Schweiz

asmus.finzen@vtxmail.ch