

**Therapie
Innovation**

11



Zurück ins Leben

Fortschritte bei der Heilung
von Depressionen



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.



Ohne Medikamente wäre die Geschichte der Medizin eine Kurzgeschichte. Innovative Arzneimittel waren und sind Meilensteine des therapeutischen Fortschritts. Aber längst sind nicht alle Krankheiten besiegt. Millionen Patienten warten auf Heilung. Die forschenden Arzneimittelhersteller forschen für das Leben.

Die forschenden Arzneimittelhersteller wollen weiterhin mit innovativen Arzneimitteln den therapeutischen Fortschritt vorantreiben. Dazu brauchen sie verlässliche Rahmenbedingungen am Standort Deutschland und ein zukunftsfähiges Gesundheitswesen, das den Wettbewerb um die beste Qualität stimuliert.

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) vertritt die Interessen der weltweit führenden forschenden Arzneimittelhersteller in Deutschland. Er repräsentiert eine wettbewerbsfähige High-Tech-Branche und sucht den Dialog mit der Öffentlichkeit sowie allen Verantwortlichen in Politik und Gesellschaft. Denn gerade Innovationen brauchen gesellschaftliche Akzeptanz.

Zurück ins Leben

Fortschritte bei der Heilung
von Depressionen



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.



Inhalt

- Wege der Medizin
4 | **Eine überraschende Nebenwirkung**
- Die Krankheit
5 | **Wenn jede Empfindung zur Missempfindung wird**
- Therapiefortschritt
8 | **Wege aus dem Gefängnis von Schwermut und Dunkelheit**
- Perspektiven für zukünftige Therapien
14 | **Sofort helfen können**
- 15 | **Glossar**
- Agenda
16 | **Die Chancen innovativer Arzneimittel nutzen und fördern**

Zum Thema

„Der Geist des Herrn aber wich von Saul, und ein böser Geist vom Herrn ängstigte ihn“ – wohl kaum eine Beschreibung vermittelt das Wesen einer Depression so prägnant wie dieser Bibelvers über den ersten König Israels. Der hatte immerhin Glück im Unglück: Einer Eingebung folgend befahl er nämlich seinen Knechten „dass sie einen Mann suchen, der auf der Harfe gut spielen kann“. Dieser Mann war David, der nicht nur den Goliath bezwang, sondern auch das erforderliche musikalische Talent mitbrachte. „Sooft nun der böse Geist von Gott über Saul kam, nahm David die Harfe und spielte darauf mit seiner Hand. So wurde es Saul leichter, und es ward besser mit ihm, und der böse Geist wich von ihm.“



David spielt Harfe vor Saul –
Gemälde von
Rembrandt van Rijn (1658)

Ob diese Passage wirklich den ersten erfolgreichen Einsatz der Musiktherapie gegen Depressionen beschreibt, wie manche Medizinhistoriker glauben, sei dahingestellt. Tatsache ist, dass heute in Deutschland etwa sieben Prozent aller Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren an einer behandlungsbedürftigen Depression leiden und nur ein Bruchteil von ihnen die erforderliche Behandlung erhält, zu der neben nicht-medikamentösen Therapieelementen auch obligatorisch ein Antidepressivum gehört. Dank umfassender Arzneimittelforschung können Ärzte heute aus einer Palette unterschiedlicher Präparate das für ihren Patienten verträglichste herausfinden und ihm so aus dem Gefängnis seiner Krankheit heraus helfen. Nicht zuletzt dank dieser Präparate gehört Depression heute für die meisten Patienten zu den heilbaren Krankheiten.

Die vorliegende Broschüre zeichnet den Weg zu den modernen Antidepressiva nach und erläutert, wie Arzneimittelforscher künftig eine noch bessere, vor allem raschere Hilfe erzielen wollen. Sie stützt sich dabei zu einem wesentlichen Teil auf die Studie „Die Bedeutung von innovativen Arzneimitteln für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland“ des Berliner Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH.* Sie wurde im Auftrage des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. erstellt und im Juni 2002 veröffentlicht. Die Reihe TherapieInnovation veranschaulicht an ausgewählten Krankheitsgebieten den therapeutischen Fortschritt durch Arzneimittel. Eine zusammenfassende Übersicht über elf Krankheitsgebiete findet sich in Band 1.

* Die Studie kann beim
Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.
angefordert werden.
Sie steht auch unter
www.vfa.de/innovationsstudie
zum Herunterladen zur
Verfügung.

Eine überraschende Nebenwirkung

Etwas stimmt nicht an dem Foto aus dem Jahr 1953. Es zeigt die Insassen des Tuberkulose-Sanatoriums „Sea View“ auf Staten Island bei New York, doch das Gebaren der Patientinnen wirkt alles andere als kränklich: Im Halbkreis versammelt sehen wir eine Gruppe attraktiver Frauen – bester Laune, lächelnd und händeklatschend. Zwei von ihnen scheinen sogar den „Jitterbug“ zu üben – jenen überschwänglichen Tanz, den die amerikanische Soldaten nach dem Zweiten Weltkrieg rund um den Globus verbreiteten. „Noch vor wenigen Monaten war hier nur das Husten der Tuberkulose-Opfer zu hören“, lautet die Bildunterschrift. Was war passiert?



Sie alle waren mit einem Medikament behandelt worden, das Iproniazid enthielt, einen Wirkstoff, der gegen die Tuberkulose verursachenden Mykobakterien entwickelt worden war. Das Präparat hatte aber nicht nur die Bakterien dezimiert, sondern auch den Appetit der Patientinnen gefördert, ihnen frische Energie verliehen und schließlich zu dem völlig unerwarteten Ausbruch von Lebensfreude geführt. Nur wenig später untersuchte der Psychiater Nathan Kline die „energietisierende“ Wirkung des Iproniazid auf das Gefühlsleben und theoretisierte im Jargon der damals vorherrschenden

Theorie der Psychoanalyse, der Überfluss an Energie des „Es“ sei auf das „Ich“ übersprungen. „Solch eine Situation sollte sich in einem Gefühl der Heiterkeit und des Optimismus ausdrücken“, schloss er.

Die Herstellerfirma von Iproniazid zeigte sich wenig beeindruckt. Sie interessierte sich vorrangig für die Tuberkulose. Die Patientinnen des Sea View Sanatoriums waren fast schon wieder vergessen, als die New York Times im April 1957 über einen Fachkongress in Syracuse, USA, berichtete, bei dem in mehreren Vorträgen über Erfolge mit Iproniazid bei der Behandlung depressiver Patienten berichtet wurde. Erst jetzt erkannte der Hersteller das gewaltige Potential dieses Arzneimittels. Binnen eines Jahres wurden nun annähernd 400.000 depressive Patienten behandelt.

„Vermutlich fand kein anderes Medikament jemals so schnell eine so große Verbreitung gegen eine spezifische Krankheit“, schrieb der Psychiater Nathan Kline im Rückblick auf jene zufällige Entdeckung, die das Zeitalter der modernen stimmungsaufhellenden Arzneien, der Antidepressiva, einleiten sollte. Der Bedarf und der Leidensdruck waren offenbar so immens, dass die Ärzte begeistert waren, endlich eine akzeptable Behandlung anbieten zu können.

Die Depression war damals ebenso wenig eine Modeerscheinung wie heute. Auch wenn die Behandlungsmöglichkeiten über die letzten 50 Jahre enorm verbessert wurden, so bleibt die Depression doch eine ebenso schwere wie weit verbreitete Krankheit.



Die Krankheit

Wenn jede Empfindung zur Missempfindung wird

Michelangelo und Luther, Goethe und Mozart, Marx und Sartre, Marie Curie und Virginia Woolf – die Depression hat ein lange Liste prominenter Opfer. Für Betroffene ist das ein schwacher Trost, zählt die Krankheit doch laut Weltgesundheitsorganisation zu den belastendsten überhaupt. Und zu den vergleichsweise häufigen: Allein in Deutschland leiden etwa sieben Prozent aller Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren an einer behandlungsbedürftigen Depression.

Über das individuelle Leid hinaus, das Depressionen für Patienten und Angehörige bedeuten, führen sie auch zu erheblichen volkswirtschaftlichen Belastungen. So gingen im Jahr 2002 immerhin 18 Millionen Fehltag an deutschen Arbeitsplätzen auf die Diagnose „depressive Störungen“ zurück, wie das Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung (ISEG) in Hannover hochgerechnet hat. Frauen fielen dabei doppelt so häufig aus wie Männer. Mit durchschnittlich fünfzig Tagen Krankschreibung pro Patient waren die Arbeitsausfälle, verglichen mit anderen Erkrankungen, auch außergewöhnlich lang. Was aber bedeutet es, an einer Depression zu leiden? Von normalen Formen der Traurigkeit oder depressiven Verstimmung unterscheiden sich Depressionen durch eine ganze Reihe eindeutig definierter Merkmale. „Jede Empfindung wird zur Missempfindung“, beschreibt Professor Ulrich Hegerl von der Psychiatrischen Klinik der Universität München das Phänomen.

Leitsymptome für eine „Depressive Episode“

(nach der International Classification of Diseases der Weltgesundheitsorganisation WHO, ICD-10)

- *Verstimmung und Verminderung des Antriebs*
- *verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit*
- *vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen*
- *Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit*
- *negative und pessimistische Zukunftsperspektiven*
- *Neigung zu Selbstverletzungen und Suizidhandlungen*
- *Schlafstörungen und verminderter Appetit*

Leichte depressive Episode: Zwei bis drei Symptome aus der Liste und Fortführung der meisten normalen Aktivitäten des täglichen Lebens.

Mäßige depressive Episode: Vier oder mehr Symptome aus der Liste und Schwierigkeiten beim Aufrechterhalten normaler Aktivitäten.

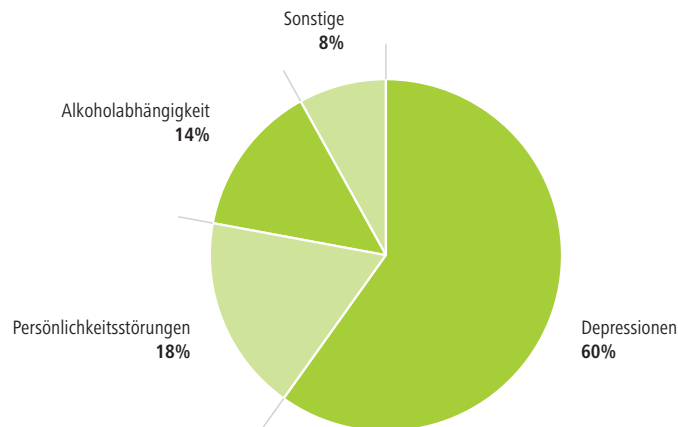
Schwere depressive Episode: Leiden an mehreren Symptomen einschließlich Gedanken an Selbstverletzung und Selbstmordhandlungen.

Bei manchen Depressionen gibt es zwar einen konkreten Anlass, wie etwa den Verlust eines geliebten Menschen, doch gehen Leiden und Schmerz weit über das normale Maß hinaus. Bei anderen Depressionen ist kein Anlass erkennbar. Von den „depressiven Tagen“ des normalen menschlichen Lebens unterscheidet sich die Krankheit unter anderem darin, dass die depressive Stimmung nicht binnen zwei Wochen von alleine wieder abklingt. Zu den Krankheitszeichen der Depression gehören ständiges Niedergedrücktsein, vermindertes Interesse und schnelle Erschöpfung. Oft kommen Schlafstörungen und Appetitlosigkeit hinzu, außerdem Schuldgefühle und Antriebslosigkeit bis hin zur völligen Erstarrung. Schwer Depressive schaffen es nicht, aus eigenem Antrieb aufzustehen oder ein Zimmer zu verlassen! Bei anderen Patienten kann sich die Depression aber auch in Agitiertheit äußern, d.h. einer ziellosen Unruhe, oder in Symptomen körperlichen Missempfindens wie Gliederschmerzen. Vor kurzem wurde an der

Universität Jena entdeckt, dass an Depression Erkrankte auch ein verändertes Zeitgefühl haben: Sie erleben alles in Zeitlupe. Das bedeutet beispielsweise, dass sie auch eine kurze Verspätung als endlose Wartezeit erfahren. Ein weltweit gültiger Katalog, die International Classification of Diseases der Weltgesundheitsorganisation WHO, listet die unterschiedlichen Depressionsformen auf und hilft dem Arzt bei der Diagnose und der Wahl der Therapie.

Ursachen für Selbsttötung in Deutschland

Anteile



Quelle: Gesundheitsbericht für Deutschland 1998

Zeigt sich die Krankheit, scheinen die Betroffenen häufig vernünftigen Argumenten nicht mehr zugänglich. Sie kapseln sich ab und leiden oft ohne ersichtlichen Grund. Welche „vernünftigen“ Gründe gibt es schon für einen erfolgreichen Geschäftsmann mit intaktem Familienleben und vielen Freunden, sich aufzuhängen? Und doch geschehen jährlich in Deutschland etwa 7.000 Tragödien dieser Art: 60 Prozent aller Selbstmörder hierzulande sind schwer depressive Menschen.

Wichtig für die Art der Behandlung und die Verlaufskontrolle ist es, die Schwere der Erkrankung zu kennen. Anhand spezieller psychologischer Tests unterscheiden Ärzte leichte, mittelschwere und schwere Depressionen.

Zwei der meistbenutzten Tests sind die Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD) und die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), bei denen ein Interviewer den Patienten gezielt befragt. Die Skalen sind auch wichtig, um die Leistungsfähigkeit verschiedener antidepressiver Behandlungen vergleichen zu können

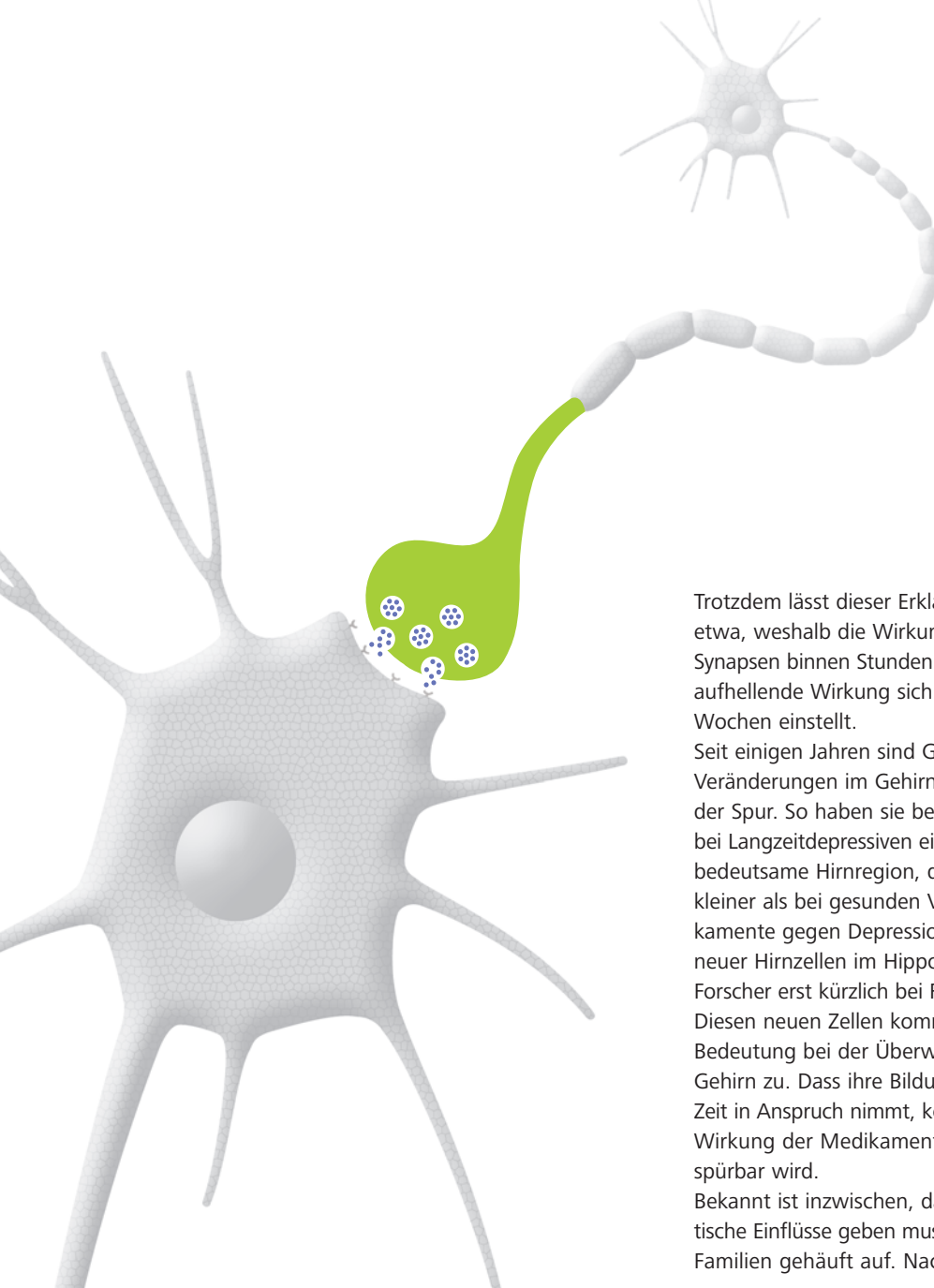
Wie kommt es zu Depressionen?

Auch nach Jahrzehnten psychiatrischer Forschung ist weitgehend ungeklärt, was bei Depressionen wirklich vor sich geht und wie es zu ihnen kommt. Keine Theorie kann bisher alles, was Ärzte bei dieser Krankheit beobachten, befriedigend erklären. Trotzdem kennt man mittlerweile viele Teilaspekte der Krankheit. Sicher ist: Depression ist nicht nur eine „Krankheit der Gedankenwelt“, sondern geht mit messbaren Veränderungen im Gehirn einher – wobei eine Trennung zwischen Gedanken und Gehirnzellen ohnehin künstlich ist, sind doch Denkprozesse aller Art unweigerlich mit Veränderungen in der Hirnarchitektur und im Gehirnstoffwechsel verbunden.

Die bislang vorherrschende Theorie geht davon aus, dass Störungen in der Signalübertragung von Zelle zu Zelle im Gehirn im Zentrum der Krankheit stehen. Betroffen sind demnach insbesondere Synapsen, das heißt Nervenschaltstellen, die zur Übertragung die Botenstoffe (Neurotransmitter) Serotonin oder Noradrenalin benutzen (siehe Kasten: Synapsen). Serotonin, so ist bekannt, ist ein bevorzugter Neurotransmitter von Nervenzellen, die Emotionen verarbeiten. Hinweise darauf wurden vor allem in den 60er Jahren an den US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) erarbeitet. Sie wurde zu einer fruchtbaren Grundlage für die Entwicklung wirksamer Antidepressiva, also von Medikamenten gegen Depressionen.

Bipolare Störung

Ein von Depressionen zu unterscheidendes Leiden, das in dieser Broschüre nicht weiter besprochen werden kann, ist die so genannte bipolare Störung oder auch manisch-depressive Krankheit. Bei ihr wechseln sich beim Patienten im Laufe von Monaten depressive Phasen mit Zeiten übertrieben positiver Stimmung und übersteigerten Selbstvertrauens ab. Die Krankheit hat andere Ursachen und muss anders behandelt werden als Depressionen.



Zwei Nervenzellen sind durch eine Synapse verbunden. Neurotransmittermoleküle aus dem Synapsenkopf (grün, im Querschnitt und vergrößert gezeichnet) überwinden den Spalt und aktivieren die vordere Zelle.

Synapsen

Zwischen Nervenzellen gibt es Schaltstellen, so genannte Synapsen. An diesen berühren sich die Zellen fast – nur ein kleiner Spalt trennt sie noch. Gelangt ein Nachrichtensignal, das den Ausläufer einer Nervenzelle entlang gewandert ist, an eine solche Synapse, kann es die Lücke zur zweiten Zelle nicht überspringen. Um das Signal dennoch weiterzugeben, schüttet die erste Zelle aus Vorratsbehältern kleine Portionen eines Botenstoffes (Neurotransmitter) aus, der sich im Spalt verbreitet und Empfangsantennen auf der dem Spalt zugewandten Seite der zweiten Zelle erreicht, die Rezeptoren. Die zweite Zelle reagiert daraufhin ihrerseits mit einem elektrischen Signal. Die erste Zelle nimmt sodann den ausgeschütteten Neurotransmitter wieder auf und ist bereit, das nächste Signal zu übertragen.

Nervenzellen benutzen unterschiedliche Neurotransmitter. Um die 60 verschiedene sind bekannt, unter ihnen Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin und Dopamin.

Antidepressiva „tunen“ behutsam die Signalübertragung in bestimmten Synapsen, beispielsweise dadurch, dass sie die Wiederaufnahme ausgeschütteter Neurotransmitter in die Nervenzellen etwas bremsen.

Trotzdem lässt dieser Erklärungsansatz manches offen, etwa, weshalb die Wirkung der Antidepressiva auf die Synapsen binnen Stunden messbar ist, die stimmungsaufhellende Wirkung sich jedoch frühestens nach zwei Wochen einstellt.

Seit einigen Jahren sind Gehirnforscher noch weiteren Veränderungen im Gehirn depressiver Patienten auf der Spur. So haben sie beispielsweise festgestellt, dass bei Langzeitdepressiven eine für Lernen und Gedächtnis bedeutsame Hirnregion, der Hippocampus, deutlich kleiner als bei gesunden Vergleichspersonen ist. Medikamente gegen Depressionen können das Wachstum neuer Hirnzellen im Hippocampus fördern, wie US-Forscher erst kürzlich bei Ratten herausgefunden haben. Diesen neuen Zellen kommt möglicherweise eine große Bedeutung bei der Überwindung der Depression im Gehirn zu. Dass ihre Bildung durch Zellteilungen einige Zeit in Anspruch nimmt, könnte erklären, warum die Wirkung der Medikamente erst nach zwei Wochen spürbar wird.

Bekannt ist inzwischen, dass es für Depressionen genetische Einflüsse geben muss, denn sie treten in manchen Familien gehäuft auf. Nach neuesten Erkenntnissen

scheinen mindestens 19 verschiedene Gene je nach ihrer Ausprägung das Risiko, an Depression zu erkranken, günstig oder ungünstig zu beeinflussen. Im Wechselspiel mit Umwelteinflüssen wie dem sozialen Umfeld, Stress und Schicksalsschlägen könnten diese und weitere, noch unentdeckte Anlagen den Ausschlag geben, wenn jemand „auf der Kippe“ steht. Ein Gen hingegen, das unweigerlich Depression auslöst, gibt es nicht.

Therapiefortschritt

Wege aus dem Gefängnis von Schwermut und Dunkelheit

Der Gedanke, dass es Mittel gegen die Düsternis der Seele geben könnte, findet sich bereits um 750 v. Chr. in Homers Odyssee. Dort preist der griechische Dichter „Nepenthes“ an, um „Kummer zu scheuchen und jeglichen Leides Gedächtnis“. Medizinhistoriker vermuten, dass Nepenthes Erfahrungen mit Opium reflektiert, über das Ärzte vom Altertum bis in die Neuzeit immer wieder begeistert berichteten; etwa um 1800 der deutsche Arzt Johann Christian Reil, der dieses Harz des Schlafmohns gegen Leiden empfahl, „in deren Wahnsinn sich Trübsinn mischt“. Opium kann damit als erstes Medikament gegen Depressionen – als Antidepressivum – gelten. Glücklicherweise gibt es heute unbedenklichere Alternativen.



Melancholische Gedanken –
Detail aus dem Kupferstich
'Melencolia' von
Albrecht Dürer (1514)

Noch eine andere Pflanze machte seit der frühen Neuzeit als Antidepressivum von sich reden: das Johanniskraut. So wurde es etwa Mitte des 17. Jahrhunderts von dem Erfurter Medizin- und Botanikprofessor Johann Hieronymus Kniphof als Mittel gegen die „fürchterlichen melancholischen Gedanken“ beschrieben.

Seit 1886 weiß man, dass auch Lithiumsalze depressiven Episoden vorbeugen können; doch erst ab Mitte des 20. Jahrhunderts kam diese Erkenntnis einer größeren Zahl von Patienten zugute. Wenn andere Mittel versagen, gibt man noch heute bei lang anhaltenden (chronischen) bzw. wiederkehrenden Depressionen Lithiumcarbonat, doch muss der Arzt dabei für jeden Patienten die optimale Dosis individuell herausfinden und häufig überprüfen.

Das Tor zur Therapie mit modernen Antidepressiva öffnete sich Mitte der 1950er Jahre. Seither brachten Arzneimittelhersteller im Schnitt alle zehn Jahre eine neue Klasse von Antidepressiva hervor. Man unterscheidet heute insbesondere:

- nicht-selektive irreversible Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer),
- selektive reversible Monoaminoxidase -A- Hemmer (RIMA),
- trizyklische Antidepressiva (TZA) und tetrazyklische Antidepressiva (TeZA),
- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI),
- „atypische“ Antidepressiva mit unterschiedlichen chemischen Strukturen und Angriffspunkten, die vorwiegend in den 1990er Jahren entwickelt wurden (NaRIs, DSA, SNaRIs, NaSSAs).



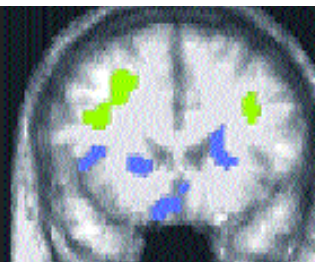
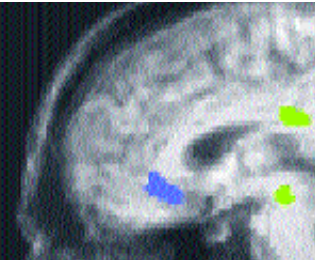
MAO-Hemmer und RIMA

In den fünfziger Jahren war die Entwicklung der ersten modernen Antidepressiva vor allem aufmerksamen Ärzten zu verdanken. So wurde Iproniazid ab 1952 entwickelt, weil man beobachtet hatte, dass das chemisch eng verwandte Tuberkulosemittel Isoniazid die Stimmung der meist niedergeschlagenen Patienten merklich besserte (siehe S.4). Iproniazid kam 1958 auf den Markt, ihm folgten bis Mitte der 1960er Jahre etliche weitere MAO-Hemmer. Die Abkürzung MAO steht für Monoaminoxidase und damit für ein Enzym, das im Gehirn an der Arbeit der Synapsen beteiligt ist und durch dessen Hemmung die Funktion von Synapsen mit Übertragungsstörungen verbessert werden kann.

Die hemmungslösenden und antriebssteigernden MAO-Hemmer waren zweifellos ein Durchbruch. Bei gut 60 Prozent der Patienten erwiesen sie sich als wirksam – weit mehr, als jedes andere Heilmittel erreichte. Als Preis mussten die Patienten allerdings eine strenge Diät einhalten. MAO-Hemmer verhindern nämlich den Abbau des in Käse, Bier, Wein und anderen Lebensmitteln enthaltenen Tyramins, was den Blutdruck bedenklich steigern kann. Inzwischen sind die meisten MAO-Hemmer alten Typs wieder vom Markt verschwunden, da nebenwirkungsärmere Medikamente entwickelt worden sind.

Die neueren Medikamente sind der Entdeckung des Wirkmechanismus der MAO-Hemmer durch den Schweizer Pharmakologen E. Albert Zeller zu verdanken. Zeller fand heraus, dass die MAO-Hemmer eigentlich nicht nur ein, sondern zwei verwandte Enzyme ausschalten, die Monoaminoxidasen A und B. Jahrzehnte später schufen Arzneimittelforscher mit Moclobemid den Prototyp eines „sanfteren“ MAO-Hemmers, der allein die Monoaminoxidase A hemmt und nur kurzzeitig wirkt. In der Fachsprache heißen Moclobemid und seine Abkömmlinge „selektiv reversible Monoaminoxidase-A-Hemmer“ (RIMA).

**„Seelengewitter“ –
Öl auf neuen Leinwänden
von Katja Hermann
(2002)**



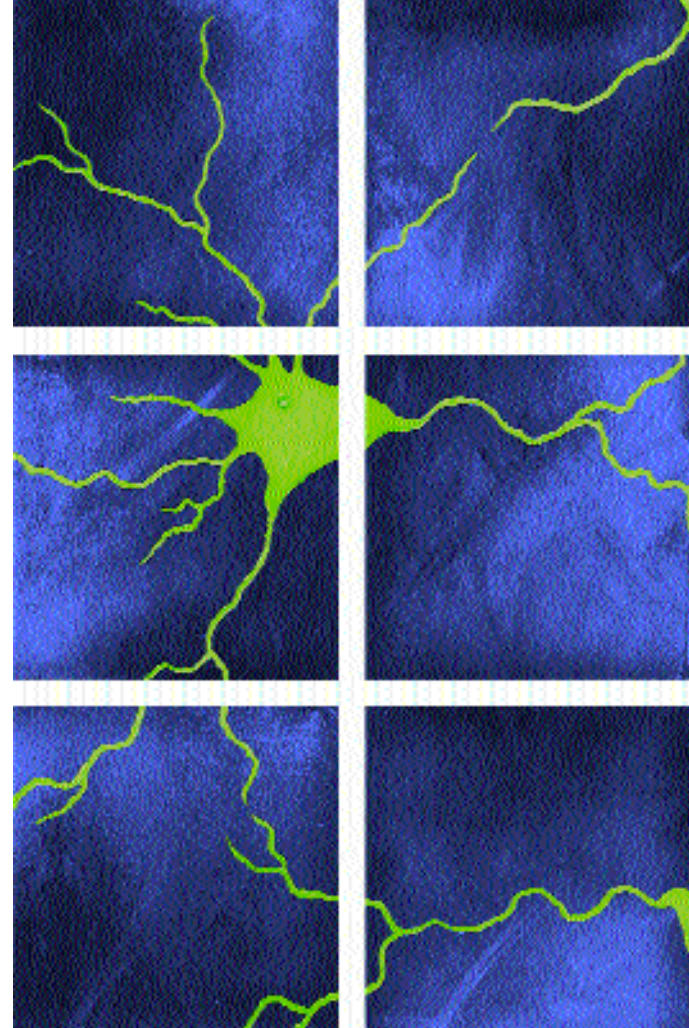
Antidepressiva führen zu Veränderungen in der Gehirnaktivität. Grün: Gesteigerte Aktivität; violett: gedämpfte Aktivität; sechs Wochen nach Therapiebeginn mit einem SSRI. Gehirnschnittbilder aufgenommen mit einem Kernspintomographen.

Tri- und Tetrazyklika

Ab Ende der 1950er Jahre hielt eine weitere Gruppe von Antidepressiva Einzug in die Praxis, die Trizyklika. Sie sind nach ihrer chemischen Struktur benannt, deren wesentliches Bauelement stets drei zusammenhängende Ringe sind. Wieder waren es Nebenwirkungen anderer Arzneimitteln, die die Arzneimittelforscher auf die Spur brachten. Es war der Schweizer Psychiater Roland Kuhn, der 1956 erstmals über die antidepressive Wirkung eines Trizyklikums, des Imipramins, berichtete. Dessen chemische Verwandte waren zuvor als Anti-Malariamittel, gegen Allergien und zur Dämpfung der Wahnvorstellungen schizophrener Patienten erfolgreich erprobt worden.

In den pharmazeutischen Unternehmen variierten Chemiker nun die Struktur des Dreierings, indem sie an drei verschiedenen Stellen jeweils weitere Molekülteile anhängten. Dem 1958 eingeführten und noch heute gebräuchlichen Imipramin folgte so binnen weniger Jahre ein gutes Dutzend Trizyklika mit jeweils unterschiedlichen Eigenschaften. Schließlich schufen Chemiker in den späten sechziger Jahren auch noch Tetrazyklika, die nicht aus drei, sondern aus vier Ringen bestehen, aber in ihrer Wirkung den Trizyklika ähnlich sind.

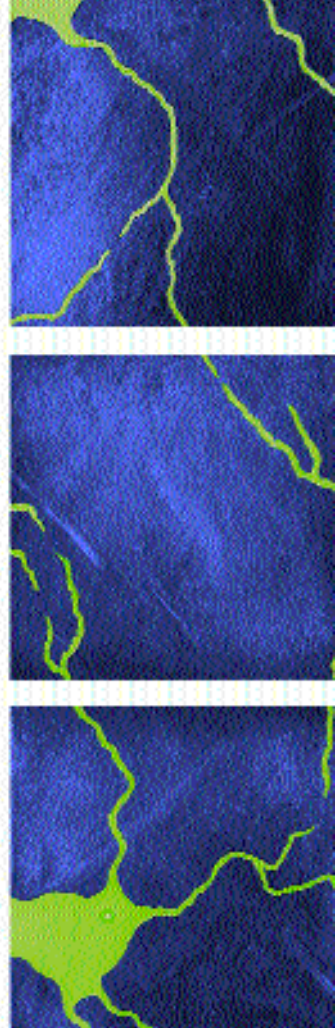
All diese Substanzen, so fand man heraus, beeinflussen Synapsen des Gehirns, die mit den Neurotransmittern Serotonin oder Noradrenalin arbeiten. Sie tun dies, indem sie die Rückführung des Neurotransmitters in die Nervenzellen nach erfolgter Signalübertragung ein wenig verlangsamen. Allerdings stören sie auch den Gehirnstoffwechsel des Neurotransmitters Acetylcholin und des hormonartigen Histamins. Dies führt bei vielen Patienten zu Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Sehstörungen, Schwindel oder Verstopfung; bei längerem Gebrauch kann auch das Gewicht deutlich zunehmen. Ein Problem ist auch die geringe therapeutische Breite dieser Substanzen: Nimmt ein Patient das Fünf- bis Siebenfache der Dosis ein, die der Arzt verschrieben hat, kann ein Trizyklikum tödlich sein.



Die SSRI

All diese Einschränkungen hofften Arzneimittelforscher mit Wirkstoffen zu überwinden, die sich so zielgenau wie möglich auf nur einen einzigen Synapsentyp fokussieren. Ein Ergebnis der Entwicklungsarbeit war eine ab den 1980er Jahren eingeführte neue Klasse von Antidepressiva, die meist mit dem Kürzel SSRI bezeichnet wird. Die Abkürzung steht für „selective serotonin reuptake inhibitor“, zu deutsch „selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer“; damit beschreiben Arzneimittelforscher das Wirkprinzip, durch das diese Medikamente die Übertragung bei defizienten Serotoninsynapsen des Gehirns verbessern.

Die SSRI stellten nach Meinung vieler Experten eine Revolution dar, zeigten sie doch deutlich weniger Nebenwirkungen und waren auch bei Überdosierung unproblematisch, so dass sie von Patienten wie Ärzten viel besser akzeptiert wurden. „Plötzlich waren die Ärzte williger, Antidepressiva zu verschreiben und die Patienten waren eher bereit, diese Medikamente auf Dauer einzunehmen“, erinnert sich Professor David Kupfer, der an der Universität Pittsburgh eines der größten psychiatrischen Forschungszentren der USA leitet.



Vor allem in den USA schlug die anfangs zögerliche Haltung in den 1990er Jahren in Begeisterung um. Schlagzeilen machte dort einer der SSRI unter dem Handelsnamen Prozac. Viele Patienten wollten nach dem Ende der medizinisch angezeigten Anwendungszeit das Arzneimittel weiter einnehmen, weil sie sich davon mehr Elan, Kreativität und Durchsetzungsvermögen versprachen. Auch viele Menschen ohne Depressionen nahmen das Medikament mit dem gleichen Ziel ein. Schon bald diskutierte man in Bestsellern, ob das Medi-

kament das Wesen der Anwender verändert. Kritiker prägten den Begriff der „Glückspille“. In Deutschland blieben die SSRI derweilen auf die antidepressive Therapien beschränkt. Einem freien Gebrauch stand und steht die Rezeptpflicht der SSRI (wie fast aller Antidepressiva) entgegen. Zudem sind auch die SSRI nicht frei von Nebenwirkungen, etwa Übelkeit, Schlaf- und Orgasmusstörungen, was ihre Attraktivität für Gesunde einschränkt.

Atypische Antidepressiva

Immer komplizierter wurden über die Jahre die Vorstellungen davon, wie Antidepressiva die Schaltkreise des Gehirns und andere Bereiche des Nervensystems beeinflussen. In Reaktion darauf wurden weitere Antidepressiva entwickelt, die gelegentlich als „atypische

Antidepressiva“ zusammengefasst werden, obwohl sie eigentlich unterschiedliche Wirkungsweisen haben. Einige konzentrieren ihre Wirksamkeit auf Noradrenalin-Synapsen (die NaRIs¹) oder Serotonin-Synapsen (die DSA²), andere beeinflussen beide Arten von Synapsen (SNaRIs³, NaSSAs⁴). Im Unterschied zu den Trizyklika, die das ebenfalls tun, zeigen die neuen Antidepressiva jedoch keinen unerwünschten Effekt auf Acetylcholin-Synapsen. Auch erzielen sie ihre Wirkung auf die Noradrenalin- oder Serotoninsynapsen z.T. auf biochemisch andere Weise als die Trizyklika oder SSRI. In ihrer Wirksamkeit mit vielen älteren Antidepressiva vergleichbar, zeichnen sie sich insbesondere durch andere Nebenwirkungsspektren aus, was es erleichtert, ein Mittel zu finden, das für den jeweiligen Patienten möglichst wenig belastend ist.

Johanniskraut

In den 1980er Jahren nahm auch das Interesse an Johanniskrautextrakten wieder zu. Ihre Wirksamkeit wurde nun in klinischen Studien geprüft. Dabei erwiesen sich einige Extrakte bei milden bis moderaten Formen der Depression in der Tat als wirksam, wenn sie in standardisierter, hochkonzentrierter Form als Pille oder Kapsel geschluckt wurden. Bei schweren Depressionen hingegen bewährten sie sich nicht. Untersuchungen zeigen, dass die Extrakte wie die Trizyklika die Wiederaufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin hemmen, zusätzlich auch die des Neurotransmitters Dopamin. Welcher Inhaltsstoff oder welche Kombination von Inhaltsstoffen dies bewirkt, ist aber noch ungeklärt. Das macht die Herstellung von Präparaten gleichbleibender Wirksamkeit sehr schwierig, ändert sich doch die stoffliche Zusammensetzung der Pflanzen von Ernte zu Ernte.

Auch Johanniskrautextrakte haben Nebenwirkungen: Besonders hellhäutige Menschen müssen nach der Einnahme mit einer Überempfindlichkeit der Haut gegen Licht rechnen. Außerdem schwächt Johanniskraut die Wirkung einiger anderer Arzneimittel ab, darunter solchen, die von HIV-Infizierten, Organempfängern und Herzpatienten eingenommen werden.



Blüten des Johanniskrauts

¹ selective noradrenaline reuptake inhibitors = selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer

² dual serotonergic antidepressant = duale serotonerge Antidepressiva

³ serotonine noradrenergic reuptake inhibitors = Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer

⁴ noradrenergic and specific serotonergic antidepressant = Antidepressivum mit noradrenerger und spezifischer serotonerger Wirkung



Lichttherapie wird erfolgreich gegen saisonale Depressionen eingesetzt.

Nicht-medikamentöse Therapien

Die Überwindung einer Depression ist nicht nur eine Frage des richtigen Arzneimittels. Zugleich gibt es nicht-medikamentöse Therapien, die gerade in Deutschland einen hohen Stellenwert in den Kliniken haben. Dazu zählen vor allem Psychotherapien, aber auch Schlafentzug und – in besonders schweren Fällen – die Elektrokrampftherapie.

Psychotherapeutische Verfahren setzen auf Gespräche zwischen Patient und Therapeut im Zeitraum von Monaten bis Jahren als Mittel der Veränderung. Verschiedene Therapieformen werden bei Depression angewendet: Die Kognitive Verhaltenstherapie unterstützt den Patienten dabei, seine erlernten negativen Denkmuster und Verhaltensweisen zu erkennen und durch positive Muster zu ersetzen. Die Interpersonelle Psychotherapie konzentriert sich auf die Bearbeitung gestörter zwischenmenschlicher Beziehungen, die zu einer Depression beitragen können und hilft dem Patienten, seine Beziehungen anders zu führen. Die tiefenpsychologisch fundierte

Psychotherapie und die psychoanalytische Therapie führen den Patienten dahin, unbewusste emotionale Konflikte in sich zu entdecken, die zur Entwicklung einer depressiven Symptomatik geführt haben. Dabei wird die Beziehung zum Therapeuten diagnostisch und therapeutisch nutzbar gemacht.

Rasch antidepressiv wirkt Schlafentzug. Die Gründe dafür sind noch ungeklärt. Manche psychiatrischen Kliniken organisieren für ihre Patienten Skatturniere, um ihnen das erzwungene Wachbleiben erträglich zu gestalten. Die Wirkung ist allerdings nicht sehr nachhaltig.

Bei der Elektrokrampftherapie, die bei schweren, behandlungsresistenten Formen von Depression erfolgreich eingesetzt wird, werden unter Vollnarkose durch Stromstöße kurzfristig Krämpfe ausgelöst. Die antidepressive Wirkung ist ausgeprägt; worauf sie zurück zu führen ist, ist jedoch unbekannt.

Schließlich wird gegen regelmäßig im Herbst und Winter auftretende ‚saisonale Depressionen‘ seit 1983 erfolgreich eine Lichttherapie eingesetzt. Dabei schauen Patienten mehrere Tage lang jeweils eine Dreiviertelstunde in helles weißes Licht. Für andere Formen der Depression ist diese Behandlung aber nicht geeignet.

Die meisten Fachleute sind sich darin einig, dass nicht-medikamentöse Verfahren fester Bestandteil einer modernen Behandlungsstrategie sein sollten. Sie können aber außer bei leichteren Störungen die medikamentöse Therapie nicht ersetzen.

Durch Skatspielen halten sich Patienten bei einer Schlafentzugstherapie (Situation nachgestellt).



Meilensteine in der medikamentösen Behandlung von Depressionen

- 90er Jahre Antidepressiva mit neuen molekularen Angriffspunkten
- 1991 Erstes Antidepressivum vom Typ RIMA in Deutschland zugelassen
- 1984 Erstes Antidepressivum aus der Klasse SSRI, das keine gravierende Nebenwirkungen hat, in Deutschland zugelassen.
- 1958 Imipramin, das erste trizyklische Antidepressivum, in USA eingeführt.
- 1950-1952 Entdeckung der MAO-Hemmer
- ab 1948 Wissenschaftliche Beschäftigung mit Lithium als Antidepressivum

Placeboeffekt

Zur Heilung trägt nicht allein der Wirkstoff bei. Auch die Behandlung selbst und der Glaube daran, dass das Medikament helfen wird, leisten einen wesentlichen Beitrag. Dieser so genannte Placeboeffekt lässt sich auf vielen medizinischen Gebieten feststellen. Bei Depressionen ist er aber besonders ausgeprägt: Patienten, die beispielsweise in einer klinischen Studie als Vergleich zum wirklichen Antidepressivum zeitlich begrenzt ein Placebo bekommen – d.h. einer Nachbildung des Medikaments ohne Wirkstoff –, erleben zu 40 Prozent eine Besserung.

Die nahe liegende Vermutung, dass in diesen Fällen die Krankheit einfach ohne ärztliche Hilfe wieder verschwunden ist, reicht zur Erklärung nicht aus. Denn fast immer finden sich eindeutig messbare körperliche Anzeichen für die Krankheit, und diese Messwerte bessern sich im Verlaufe der Behandlung eben auch unter Placebo. Kürzlich zeigte eine Studie amerikanischer Wissenschaftler, dass alleine die vermehrte Zuwendung und Aufmerksamkeit im Rahmen einer klinischen Studie die Hirnfunktion Depressiver verbessern, wenn auch diese Veränderungen weniger ausgeprägt sind als mit einem echten Antidepressivum.

Von Herstellern wird im Rahmen des Zulassungsverfahrens verlangt, dass sie für ihr Antidepressivum nachgewiesen haben, dass es besser wirkt als ein Placebo.

Depression – eine heilbare Krankheit

Der Wunsch nach einem wirksamen Antidepressivum ohne jede Nebenwirkung wird wohl für immer Illusion bleiben. Dennoch sind die Fortschritte auf diesem Bereich in den letzten 50 Jahren beeindruckend. Von einer Medikamentengeneration zur nächsten wurden die Antidepressiva immer besser verträglich. Auch die neuesten Präparate bereiten gelegentlich Unannehmlichkeiten; die breite Palette an verfügbaren Arzneien erlaubt es dem Arzt jedoch, auf den einzelnen Patienten einzugehen: Je nachdem, was ihn am meisten belasten würde, ob innere Unruhe oder Müdigkeit, Schlaf- oder Potenzstörungen, Mundtrockenheit oder Gewichtszunahme lässt sich ein möglichst verträgliches Präparat auswählen. Deshalb sind Dutzende verschiedener zugelassener Antidepressiva kein überflüssiger Luxus, sondern eine wesentliche Voraussetzung, um der individuellen Situation der Kranken gerecht zu werden.

In der Praxis können heute über 80 Prozent aller depressiven Patienten erfolgreich behandelt werden, wobei ein Klinikaufenthalt nur noch in den seltensten Fällen vonnöten ist. Wenn die Patienten ihre Medikamente

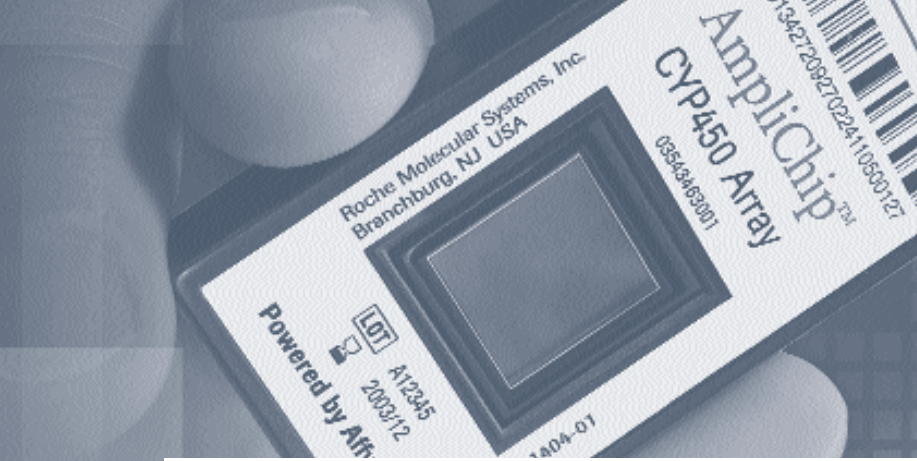
auch nach dem Verschwinden der Krankheitszeichen noch für ein halbes Jahr einnehmen, sinkt die Gefahr eines Rückfalls erheblich. Immerhin die Hälfte aller Betroffenen kann nach solch einer Behandlung als dauerhaft geheilt gelten und muss keine weiteren Medikamente einnehmen – ein Ergebnis, wie es trotz aller medizinischen Fortschritte bei kaum einer anderen chronischen Krankheit erzielt wird.



Erfolgreich behandelt können Menschen wieder am Leben teilhaben und sich neue Ziele setzen.



Jedes Antidepressivum muss in Studien beweisen, dass es besser wirkt als ein Placebo.



Perspektiven für künftige Therapien

Sofort helfen können

Bei den bislang zugelassenen Antidepressiva beträgt die Zeit, bis eine Stimmungsaufhellung eintritt, immer noch zwei Wochen, bei manchen Patienten sogar vier. Die Nebenwirkungen hingegen sind meist von Anfang an zu spüren. Kein Wunder also, dass die ohnehin krankheitsbedingt schlecht motivierten Patienten häufig die Therapie abbrechen und nicht bereit sind, ein zweites oder drittes Präparat zu versuchen, wenn das erste keine Linderung brachte. Als „Heiliger Gral“ der Antidepressivaforschung gilt vielen Experten daher eine sofort einsetzende therapeutische Wirkung und eine Verkürzung der Suche nach dem bestgeeigneten Präparat.

Prototyp
eines
Chips für
Gentests

Arzneiforscher verfolgen deshalb zwei verschiedene Strategien: Zum einen wollen sie die menschlichen Erbanlagen nach Hinweisen durchforsten, wie man die Wirkung von Antidepressiva anhand der speziellen genetischen Konstitution des Patienten besser vorhersehen kann. Der Arzt würde nach der Diagnose Depression einen Gentest durchführen und innerhalb weniger Minuten erfahren, ob der Patient beispielsweise bestimmte Präparate so schnell abbaut, dass sie ihre Wirkung nicht entfalten. Vielleicht könnte der Abgleich einiger im Test ermittelten Erbmerkmale mit einer Datenbank sogar zeigen, welches Antidepressivum bei diesem Patienten die größten Erfolgchancen hat. Der Patient würde dann im ersten Anlauf das bei ihm wirksamste Medikament erhalten – das quälende Durchtesten mehrerer Präparate bliebe ihm erspart. Bei einigen Krebserkrankungen sind derartige Vorhersagen heute bereits möglich; bei Depressionen werden sie allerdings noch etliche Jahre auf sich warten lassen.

Die zweite Strategie besteht in der Entwicklung von Wirkstoffen, die an anderen Stellen im Krankheitsprozess ansetzen als bisherige. Verschiedene Enzyme und molekulare Empfangsantennen für Botenstoffe im Gehirn sind als Angriffspunkte für neuartige Antidepressiva ausgemacht; Projekte zur Entwicklung entsprechender Arzneimittel sind bereits angelaufen.

Mehrere Unternehmen setzen auch auf die Bekämpfung des Stresshormons CRH, das in der Hirnregion Hypothalamus gebildet wird. CRH wirkt als Schrittmacher für die Stressreaktion und fördert die Bildung von Cortisol – einem anderen bekannten Stresshormon. Zwar weiß man bereits seit den sechziger Jahren, dass viele Depressive ungewöhnlich hohe Konzentrationen von Cortisol in Blut und Rückenmarksflüssigkeit haben.

Doch erst jetzt erfährt dieser Befund neue Aufmerksamkeit, liefert er doch eine plausible Erklärung für das vermehrte Auftreten von körperlichen Begleiterkrankungen bei den Patienten: Ihr Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, ist beispielsweise doppelt bis drei Mal größer als bei gesunden Menschen. Hier scheint ein natürlicher Rückkopplungsmechanismus zu versagen, der bei Gesunden die CRH-Produktion drosselt, wenn im Körper zuviel Cortisol vorhanden ist. Bei Mäusen ist es bereits gelungen, mit einem neuen Wirkstoff überschüssige CRH-Moleküle an der Arbeit zu hindern, so dass stressbedingte Verhaltensänderungen ausblieben.

Diabetes, Knochenschwund (Osteoporose), Krebs, Parkinson, Epilepsie und Alzheimer sind weitere Leiden, bei denen Forscher in der jüngsten Zeit Verbindungen zur Depression aufgespürt haben. Eine Krankheit der Seele kann körperliche Leiden mit auslösen oder verschlimmern, lautet die Botschaft der Fachleute. Daraus leiten sie die gute Nachricht ab, dass Antidepressiva nicht nur die Stimmung aufhellen, sondern auch die Therapie zahlreicher „körperlicher“ Krankheiten unterstützen können. So gibt es mittlerweile eine ganze Reihe von Studien, wonach beispielsweise viele Alzheimer-, Parkinson- und Schlaganfallpatienten von Antidepressiva profitieren, weil sie deren Lebensqualität verbessern und sogar die Sterblichkeit senken. Ein erstes Präparat, das unter besonderer Berücksichtigung derartiger Effekte entwickelt und getestet wurde, könnte bereits 2004 auf den Markt kommen.

Arzneiforscher klären auf,
was bei Depression im Gehirn
geschieht.



Glossar

Antidepressiva (Sg. Antidepressivum)	Medikament gegen Depressionen		
atypische Antidepressiva	→Antidepressiva mit Wirkmechanismen, die sich von denen der bis in die 1980er-Jahren entwickelten Antidepressiva unterscheiden.		
Bipolare Störung	Ein psychiatrische Erkrankung, bei der sich Phasen schwerer Depression und übersteigert positiver Stimmung und übertriebenen Selbstwertgefühls abwechseln. Früher wurden Patienten mit dieser Krankheit „manisch-depressiv“ genannt.		
Dopamin	ein →Neurotransmitter		
Histamin	Ein Gewebshormon. Es bewirkt u.a. eine Senkung des Blutdrucks.		
Hypothalamus	Teil des Gehirns, der wesentlich an der Steuerung von Emotionen beteiligt ist.		
Manisch-depressive Krankheit	→Bipolare Störung.	SAD	Englische Abkürzung für „seasonal affective disorder“. Im Deutschen als Winterdepression bezeichnete Form der Depression, die jährlich wiederkommend in der dunklen Jahreszeit auftreten kann.
Monoaminoxidase(n) (MAO)	Enzyme im Gehirn, die Serotonin, Noradrenalin und verwandte Substanzen abbauen.	Serotonin	→Neurotransmitter, mit dem vor allem jene Nervenzellen kommunizieren, die Emotionen verarbeiten. Auch 5-Hydroxytryptamin (5-HT) genannt.
Neurotransmitter	Botenstoffe, mit denen Nervenzellen Nachrichten zur nächsten Zelle weitergeben. Jede Nervenzelle verwendet einen von etwa 60 verschiedenen N.	Synapsen	Schaltstellen zwischen Nervenzellen, die →Neurotransmitter zur Signalübertragung verwenden.
Noradrenalin	ein →Neurotransmitter		



Agenda

Die Chancen innovativer Arzneimittel nutzen und fördern

Auch wenn die akademische Forschung wichtige Beiträge liefert, steht und fällt die Erfindung und Entwicklung innovativer Arzneimittel mit dem Engagement der forschenden Arzneimittelhersteller. Sie allein verfügen über das erforderliche Know-how und die technischen und finanziellen Ressourcen, um Arzneimittel-Projekte über mehr als ein Jahrzehnt hinweg voranzutreiben und erfolgreich abzuschließen.

Für diese Innovationsleistung benötigen sie jedoch günstige Rahmenbedingungen, zu denen neben qualifiziertem wissenschaftlichen Nachwuchs und einer starken Grundlagenforschung insbesondere eine forschungsfreundliche Gesetzgebung sowie ein verlässlicher Patentschutz zählen. Deutschland hat in diesen Punkten erheblichen Nachholbedarf, wenn es wieder zu den in der Arzneimittelforschung führenden Ländern aufrücken will.

Auch bei der Versorgung der Patienten ist Deutschland im Rückstand: Nur in wenigen europäischen Ländern entfällt ein noch geringerer Anteil der Arzneimittelausgaben der Krankenkassen auf innovative patentgeschützte Arzneimittel als in Deutschland. Damit bleiben hierzulande viele Möglichkeiten einer modernen und effizienten Arzneimittelversorgung ungenutzt, etwa bei Bluthochdruck, Asthma, chronischen Schmerzen, psychiatrischen Erkrankungen und der Alzheimerschen Krankheit.

Trotz allem Fortschritt können heute erst ein Drittel der rund 30.000 bekannten Erkrankungen angemessen behandelt werden. Deshalb arbeiten die forschenden Arzneimittelhersteller an Tausenden von Projekten für neue und bessere Medikamente. Etliche von ihnen werden in den nächsten Jahren die Erfolgsgeschichte der Arzneimitteltherapie fortschreiben. Und diese Fortschritte müssen möglichst schnell möglichst vielen Patienten zugute kommen.

Impressum

Herausgeber
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin

Gestaltung
Adler & Schmidt Kommunikations-Design, Berlin

Bildnachweis
Adler & Schmidt 12
Amgen 14
Associated Press 2, 4
Botanik-Fotoarchiv r. spohn 11
Corbis 3
digitalvision Titel
Getty Images 2, 5, 9
Helen S. Mayberg, Emory University
School of Medicine, USA 10
Katja Hermann, Lüdinghausen 10
Mauritius U2, 13
Roche Deutschland Holding 14
SPL/Agentur Focus/Pascal Goetgheluck 12
Stiftung Preußischer Kulturbesitz 8
VFA/Hartwig Klappert 13, 16

Grafiken
Adler & Schmidt Kommunikations-Design

Wissenschaftliche Daten
Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (1998),
Gesundheitsbericht für Deutschland:
Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Stuttgart.

Druck
Ruksaldruck

Dezember 2003

Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de