

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM 

# Negative Langzeitfolgen psychopharmakologischer Therapien und der Einfluss der Industrie

Jürgen Margraf  
Fakultät für Psychologie, Ruhr-Universität Bochum

 Alexander von Humboldt  
Stiftung Foundation

FORSCHUNGS UND  
BEHANDLUNGSZENTRUM FÜR  
PSYCHISCHE GESUNDHEIT 



# DER GROSSE WIDERSPRUCH

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide 2



## Die Erfolgsgeschichte



- Wirksam
- Sicher
- Wirtschaftlich

- Vorher keine angemessene Therapie, heute alles viel besser
- Heute biologisches Verständnis psychischer Störungen

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide3



## Einführung der Psychopharmaka

1951	Chlorpromazine
1958	Haloperidol / Butyrophenone
1960	Librium
1963	Valium
1980er	Xanax / Tafil
1985	Bupropion (USA)
1987	Erstes SSRI (Fluoxetine USA)
1991-2002	restliche SSRIs
1993	SNRIs (Venlafaxine)
1994	Nefazodone
1996	Mirtazapine
2004	SSNRI (Duloxetine)
2008	SNRI (Desvenlafaxine)



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide4

\*Quellen:



## Anfängliche Skepsis weicht



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide5



## Ungleichgewicht im Gehirn

DIFFERENT CHEMICALS HAVE BEEN ASSOCIATED WITH A VARIETY OF MENTAL DISORDERS:

Chemical	Association
ACETYLCHOLINE	Too much: Depression Too little in the Hippocampus: Dementia
DOPAMINE	Too much: Schizophrenia Too little: Some forms of depression, muscular rigidity and tremors found in Parkinson's disease
SEROTONIN	Too little: Depression and some anxiety disorders, especially obsessive-compulsive disorder. Some antidepressant medications increase the availability of serotonin at receptor sites.
GABA (GAMMA-AMINO BUTYRIC ACID)	Too little: Anxiety and anxiety disorders. Some anti-anxiety medication increases GABA at receptor sites.
NOREPINEPHRINE	Too much: Schizophrenia Too little: Depression
ADRENALINE	Too much: Anxiety and anxiety disorders
EPINEPHRINE	Too little: Depression

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide6

FBZ

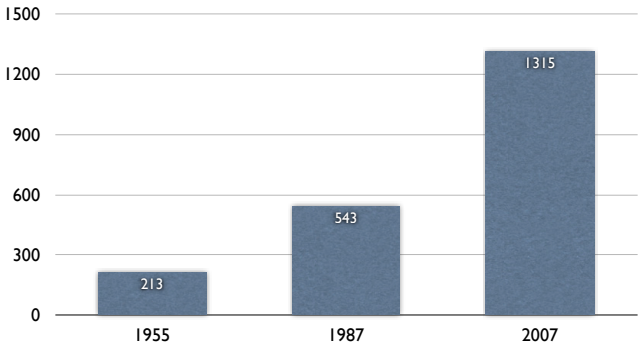
## Künftige Diagnostik?



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide7

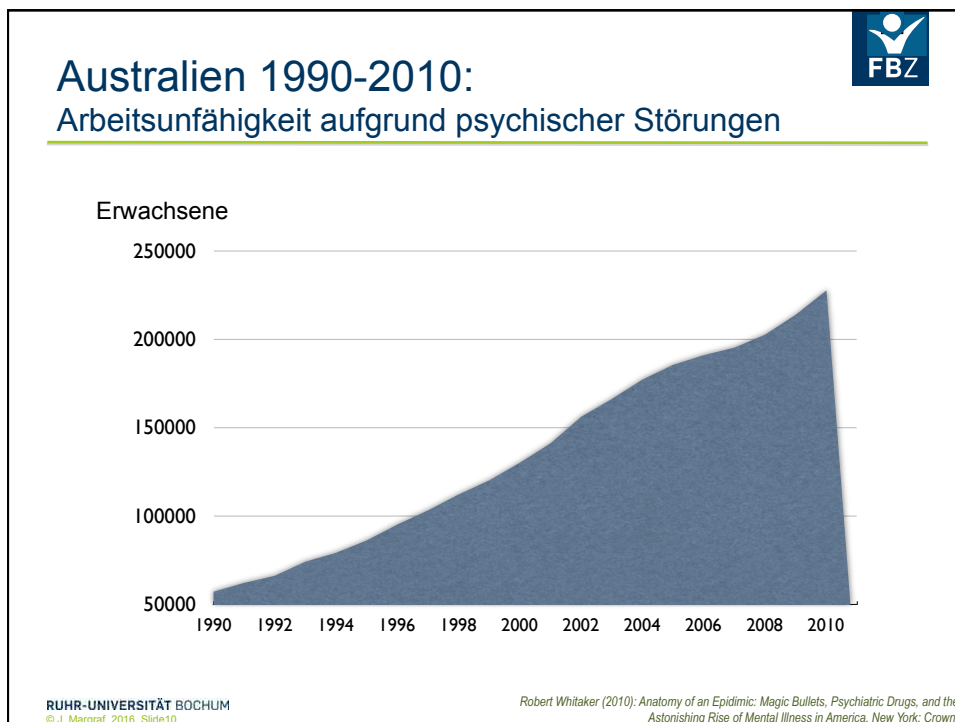
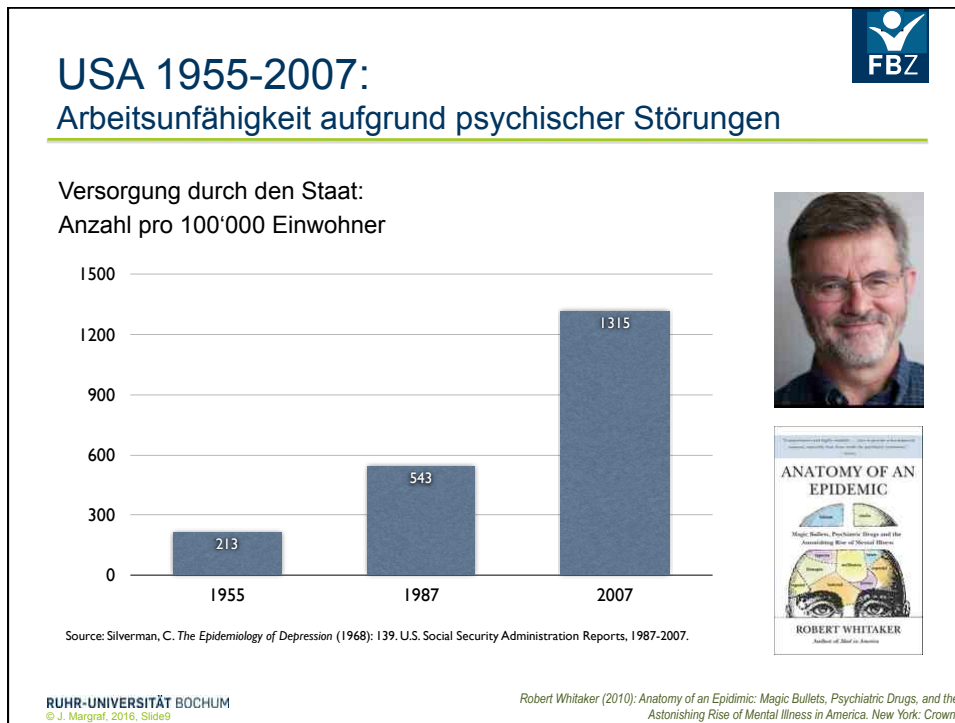
FBZ

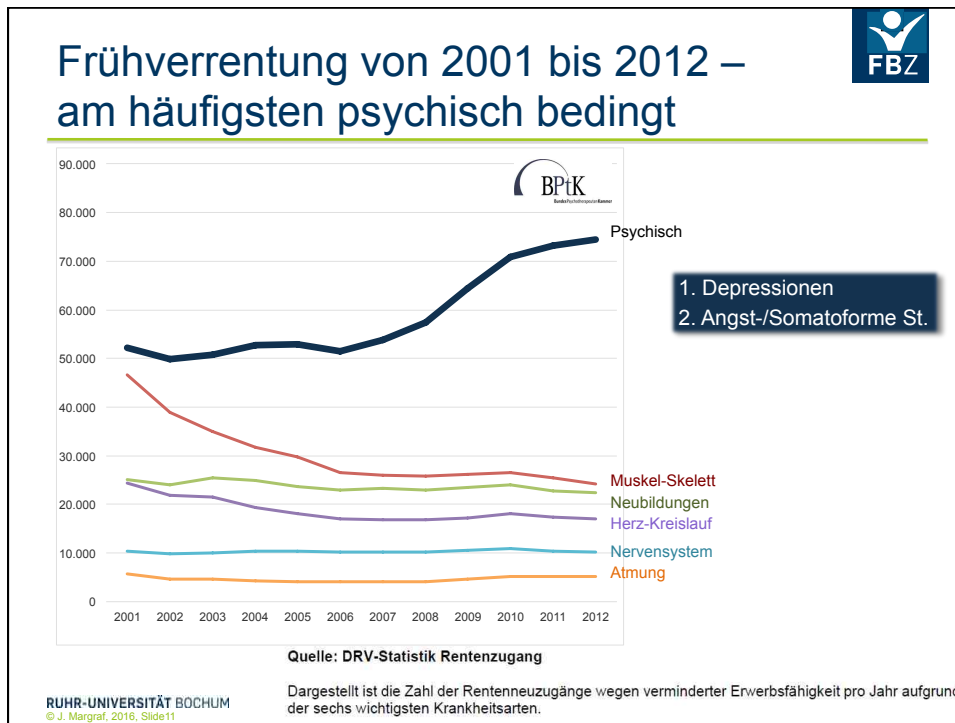
## Die Epidemie



Jahr	Anzahl
1955	213
1987	543
2007	1315

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide8





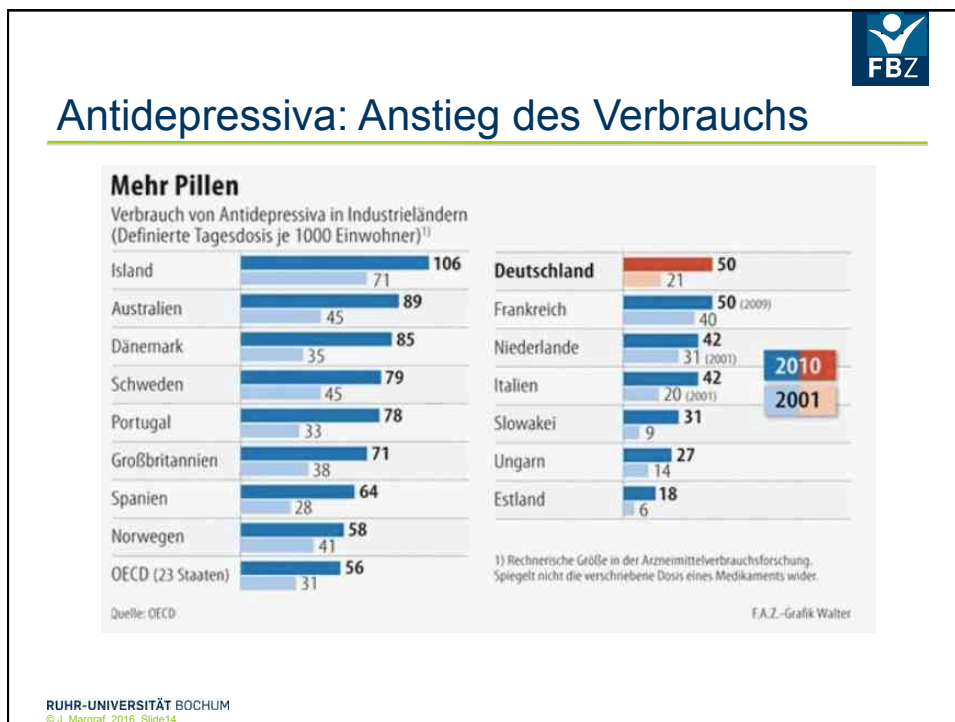
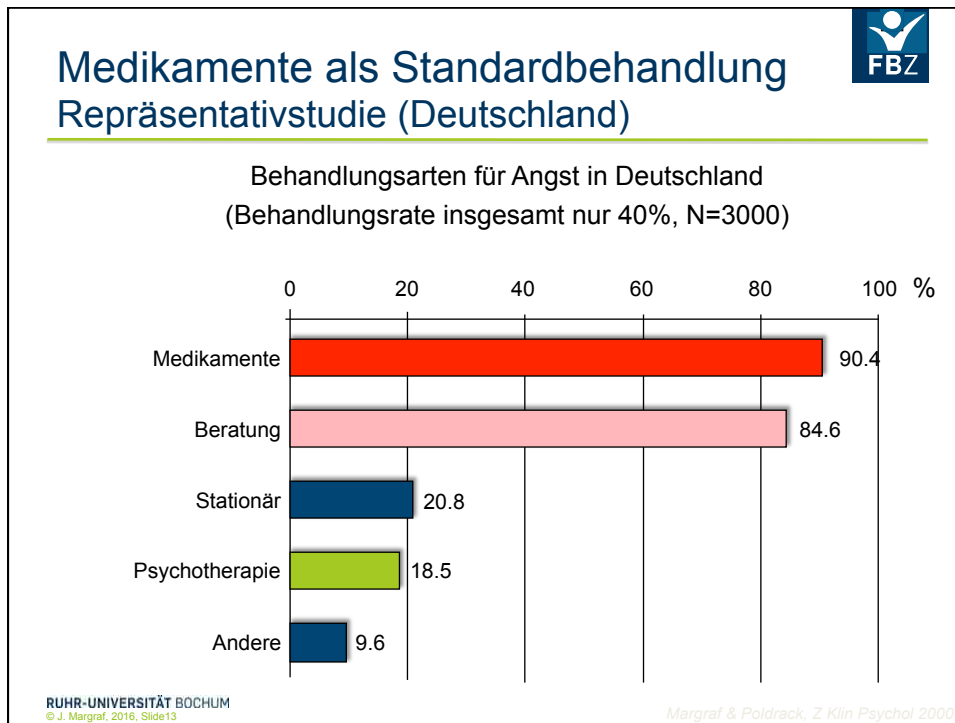
RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide 11

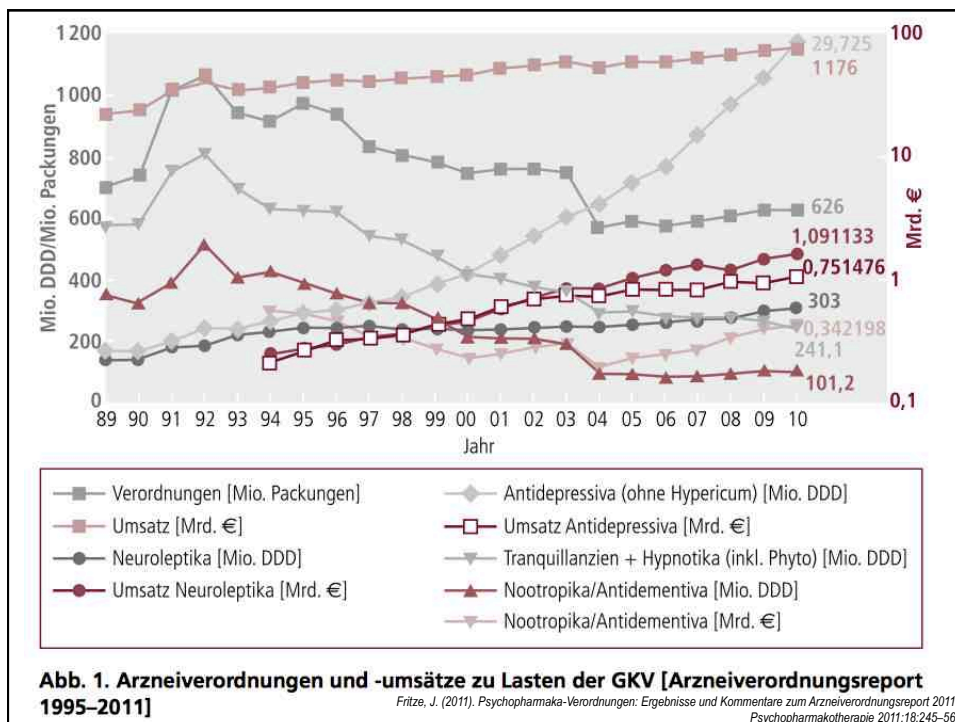
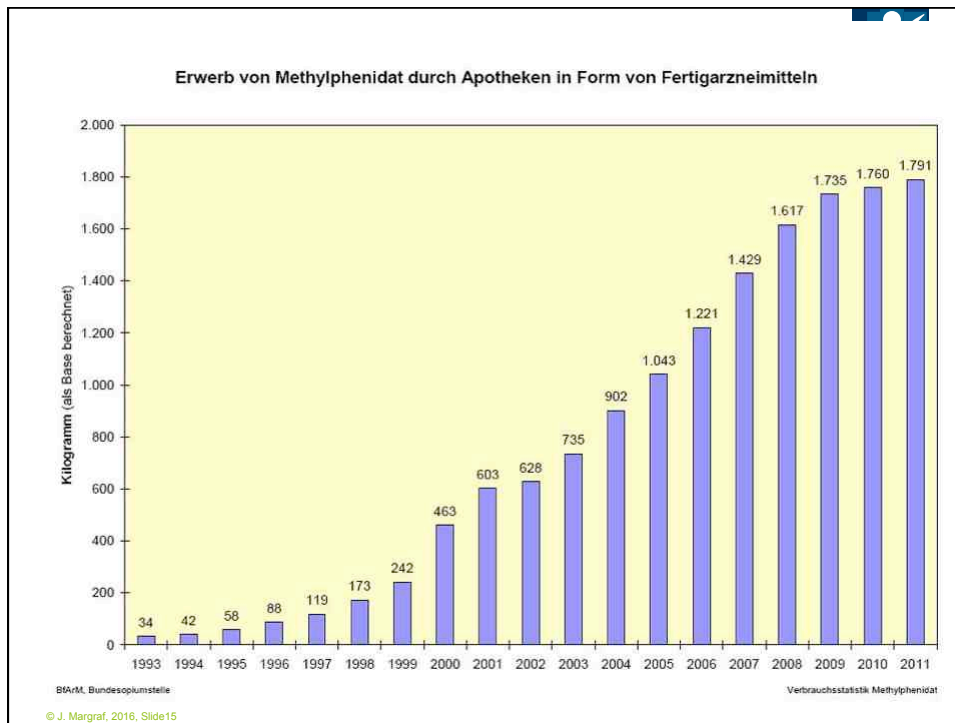
# WARUM?

Mögliche Erklärungen:

- Zu wenig medikamentöse Behandlungen?
- Therapeutische Fortschritt kleiner als behauptet?
- Schlechtere Krankheitsverläufe?
- Falsches Konzept von Störungen und Behandlungen?

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide 12

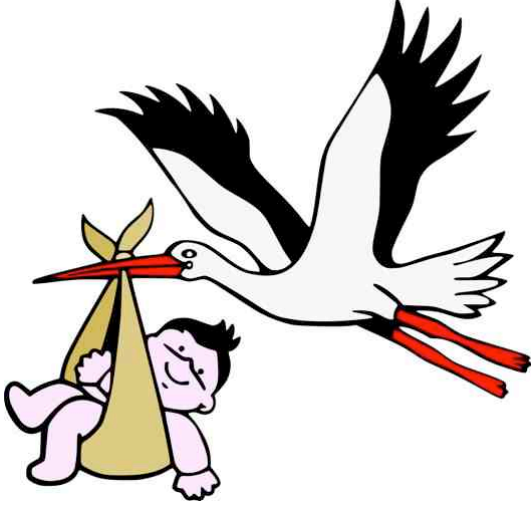









## Korrelation $\neq$ Kausalzusammenhang



Oder doch?

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide17

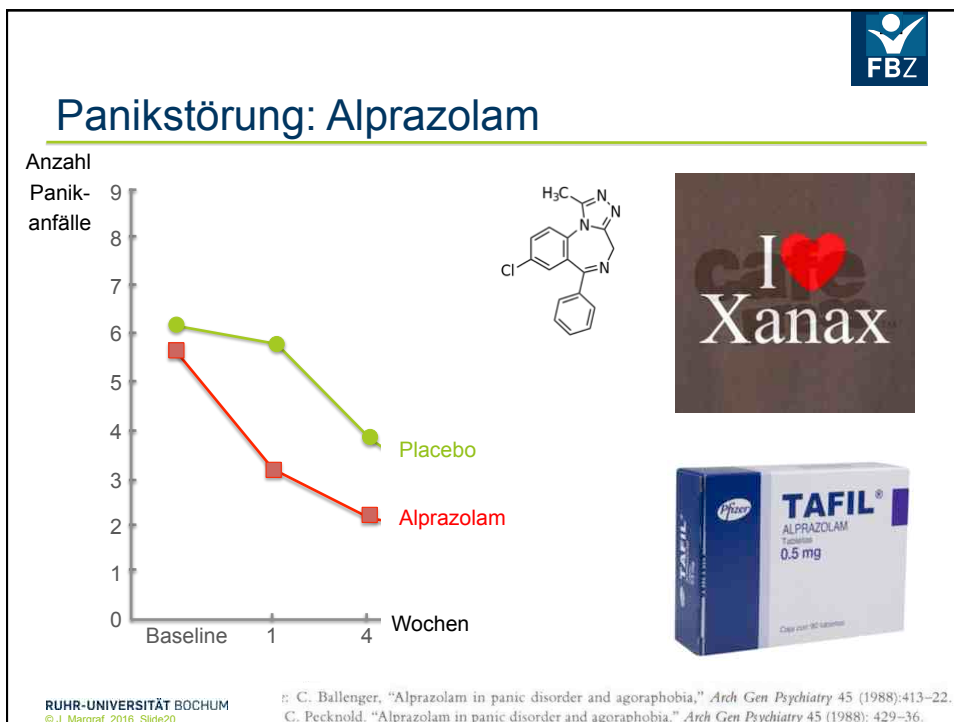
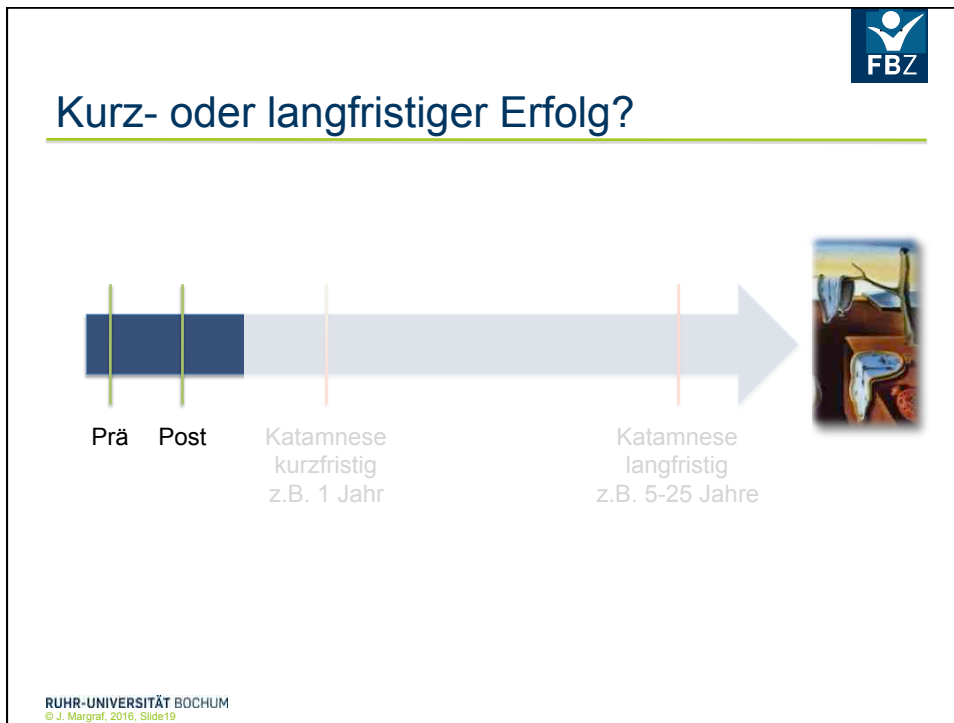


# WARUM?


Mögliche Erklärungen:

- Zu wenig medikamentöse Behandlungen
- ➔ Therapeutische Fortschritt kleiner als behauptet!
- Schlechtere Krankheitsverläufe!
- Falsches Konzept von Störungen und Behandlungen!

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide18



## Pharmakologische vs. psychologische Behandlung: Überblick zur Effektivität

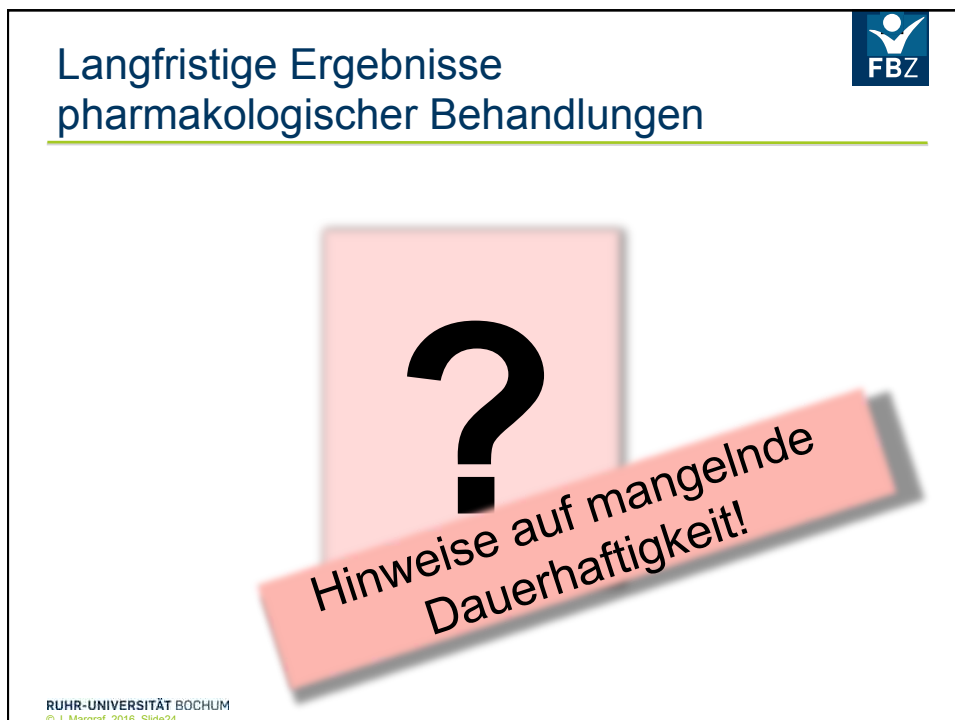
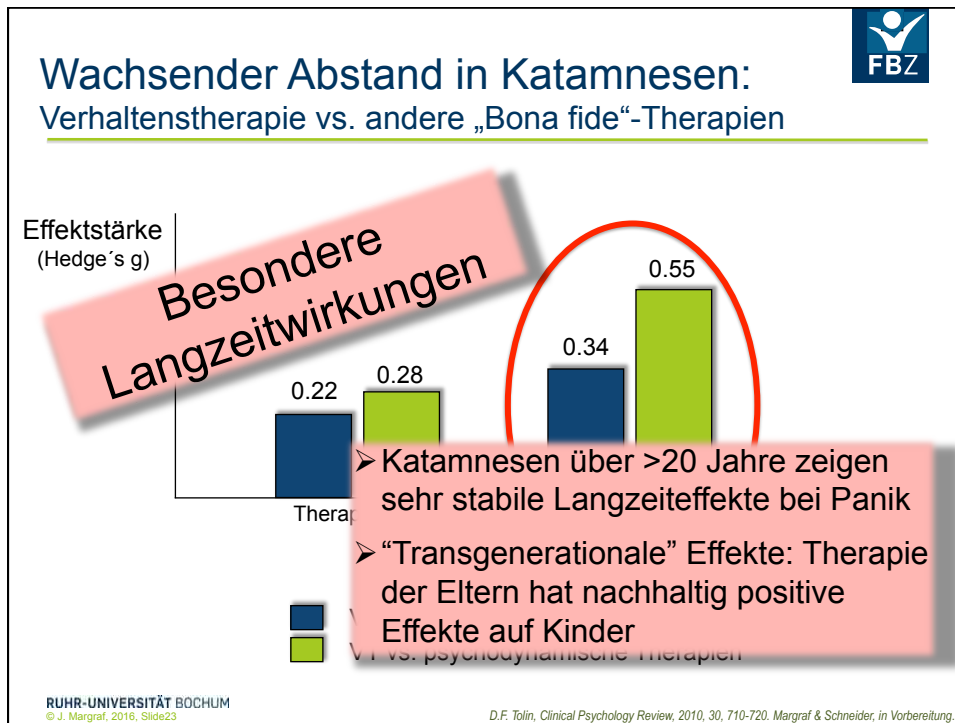


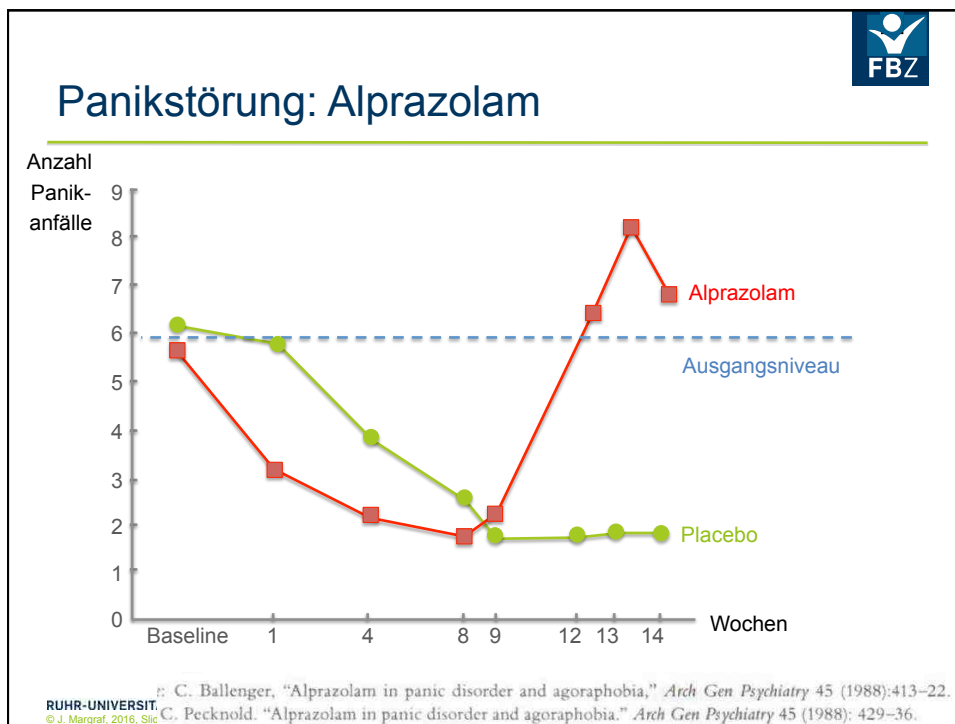
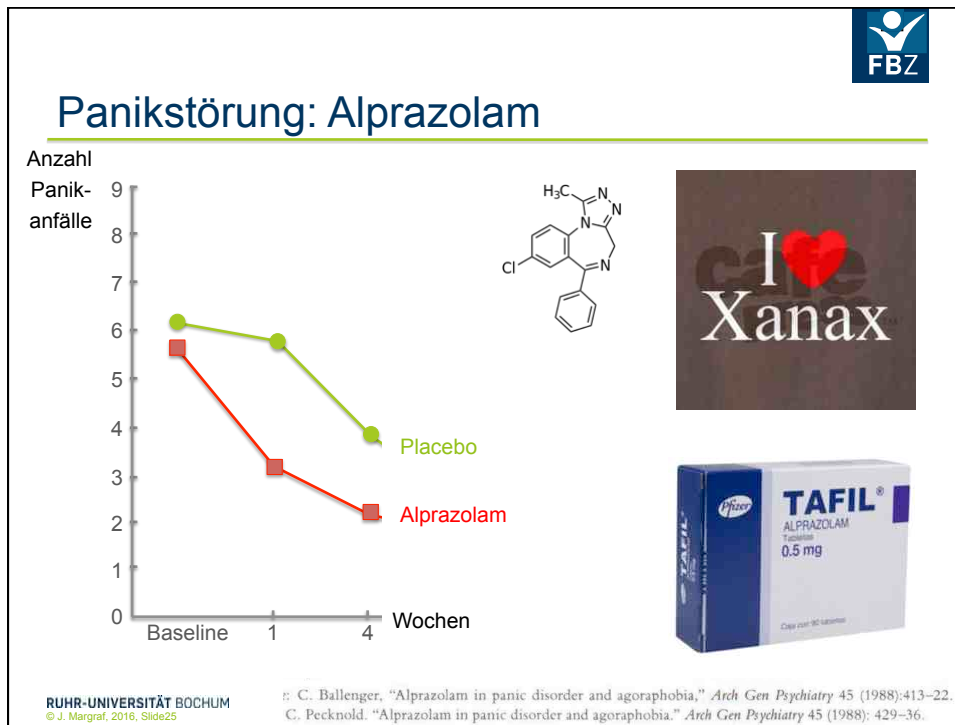
	Angst- störungen	Depression	ADHS	Psychotische Störungen
<b>Kurzfristiger Erfolg</b>	KVT* > Med*	PT* ≈ Med	KVT, Med begrenzt wirksam	Med > PT
<b>Langfristiger Erfolg</b>				
<b>Negative Wirkungen</b>				

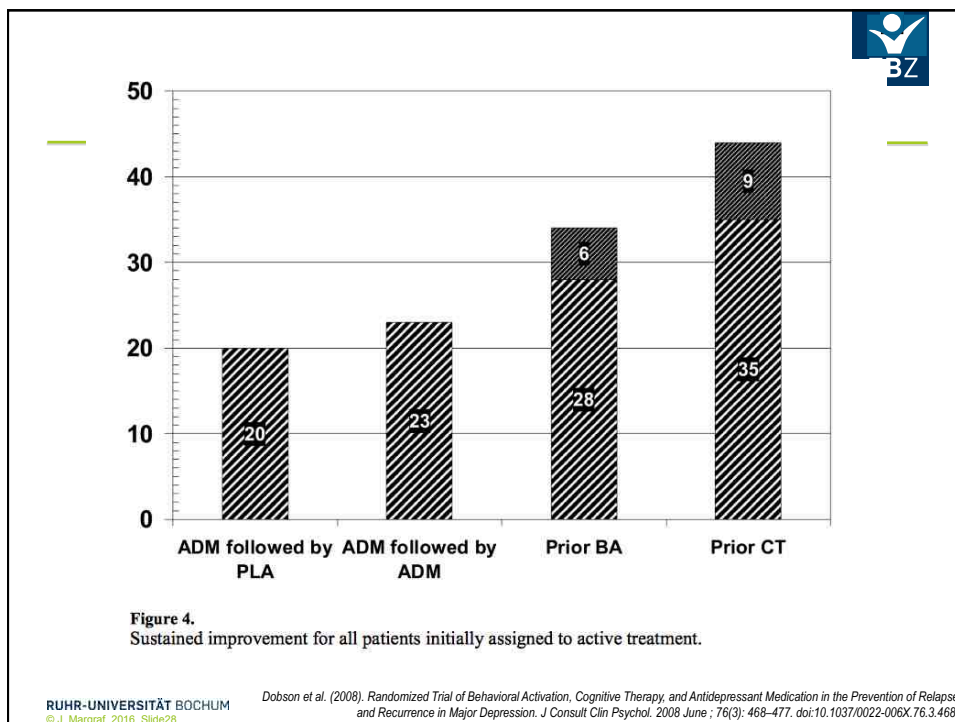
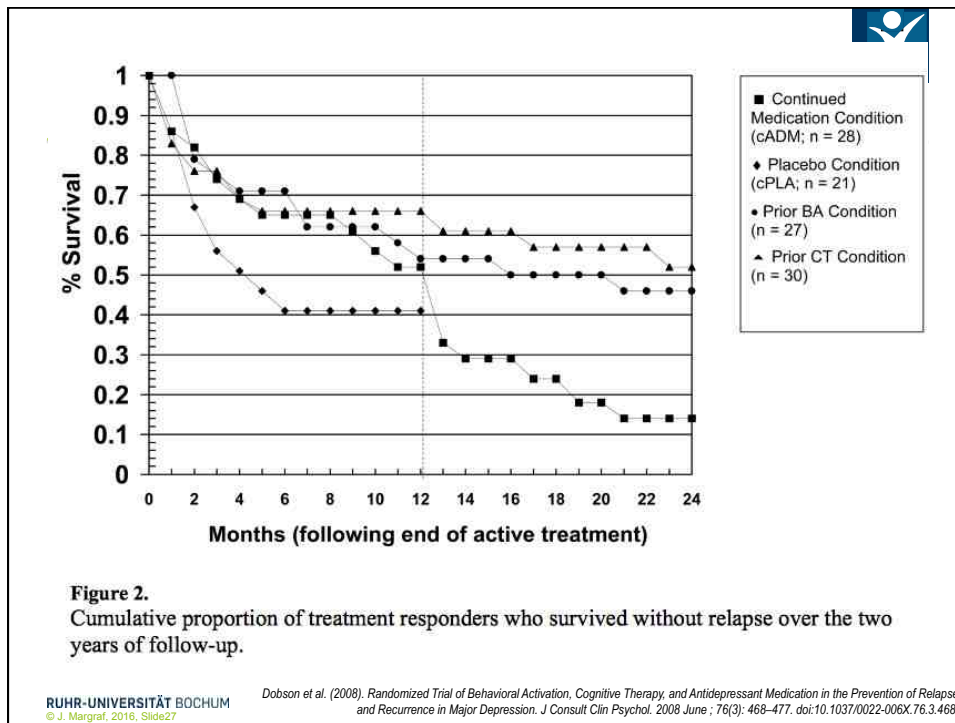
\*KVT: kognitive Verhaltenstherapie, Med: Psychopharmaka, PT: Psychotherapie

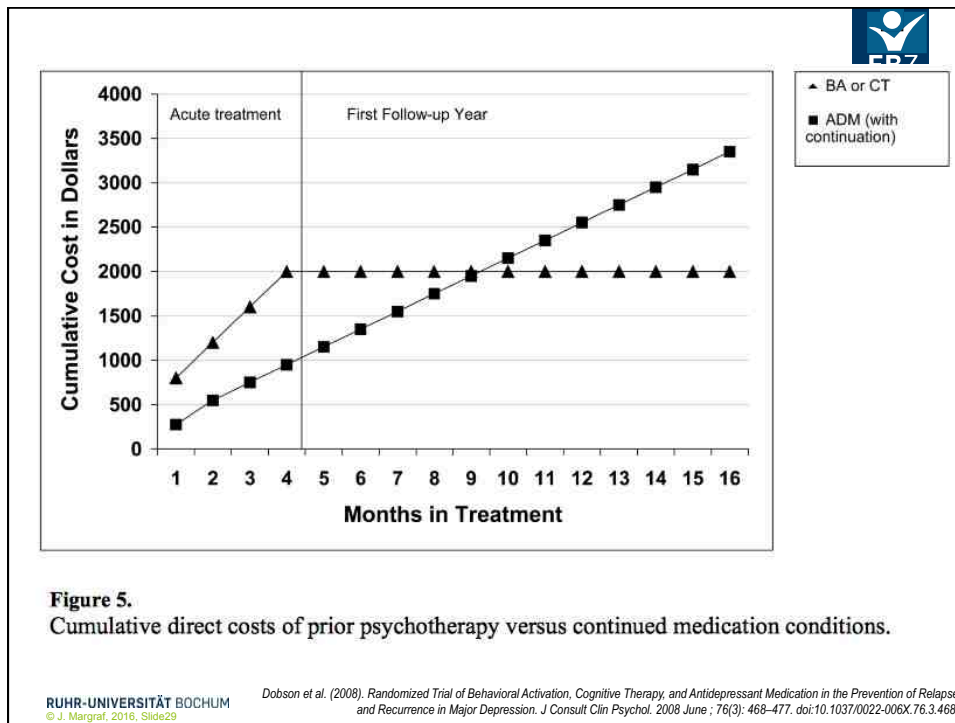
RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide21














## Pharmakologische vs. psychologische Behandlung: Überblick zur Effektivität

---

	Angst- störungen	Depression	ADHS	Psychotische Störungen
<b>Kurzfristiger Erfolg</b>	KVT* > Med*	PT* ≈ Med	KVT, Med begrenzt wirksam	Med > PT
<b>Langfristiger Erfolg</b>	KVT ✓ Med	KVT ✓ Med	KVT ✓ Med	KVT ✓ Med
<b>Negative Wirkungen</b>				

\*KVT: kognitive Verhaltenstherapie, Med: Psychopharmaka, PT: Psychotherapie

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide31



## Behandlung mit Antidepressiva


---

- **Depression**
  - Placebo-Effekt: Feldforschung:
    - Bei 30% (bei 40% Reaktion auf Antidepressiva)
    - Effektgröße der Antidepressiva = 0.30
  - Placebo-Effekt: Klinische Realität:
    - Keine klinische Signifikanz der medikamentösen Behandlung!
  - Nach der Beendigung der Behandlung:
    - **Rückfallquote** von durchschnittlich **60%**
      - Nach psychotherapeutischer Behandlung (KVT):  
durchschnittlich 30%!



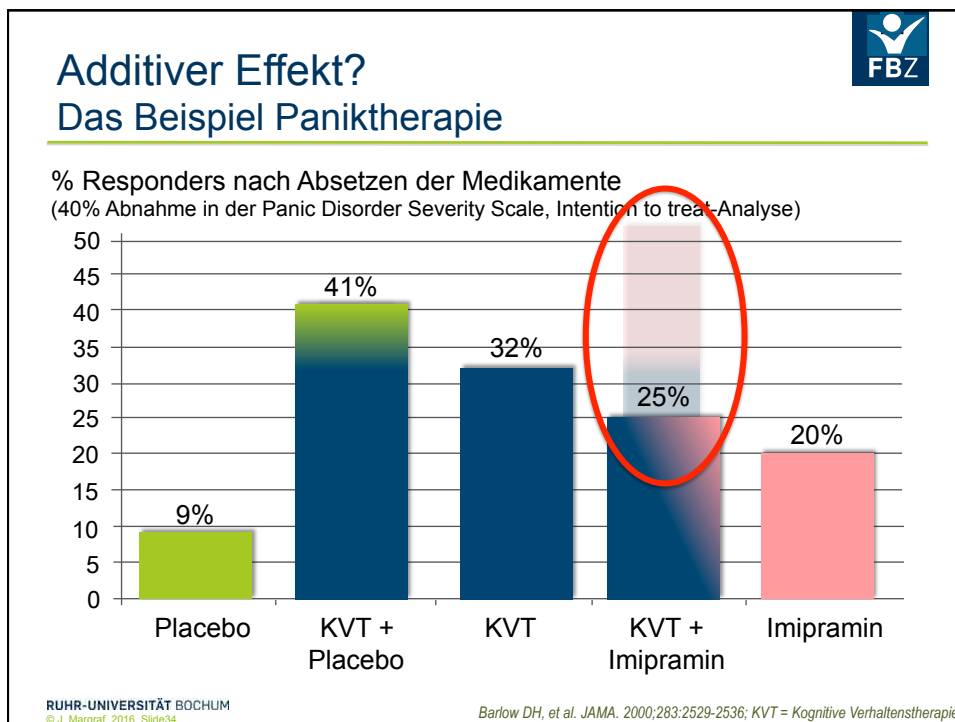
## Kombinationstherapien (Med + PT)

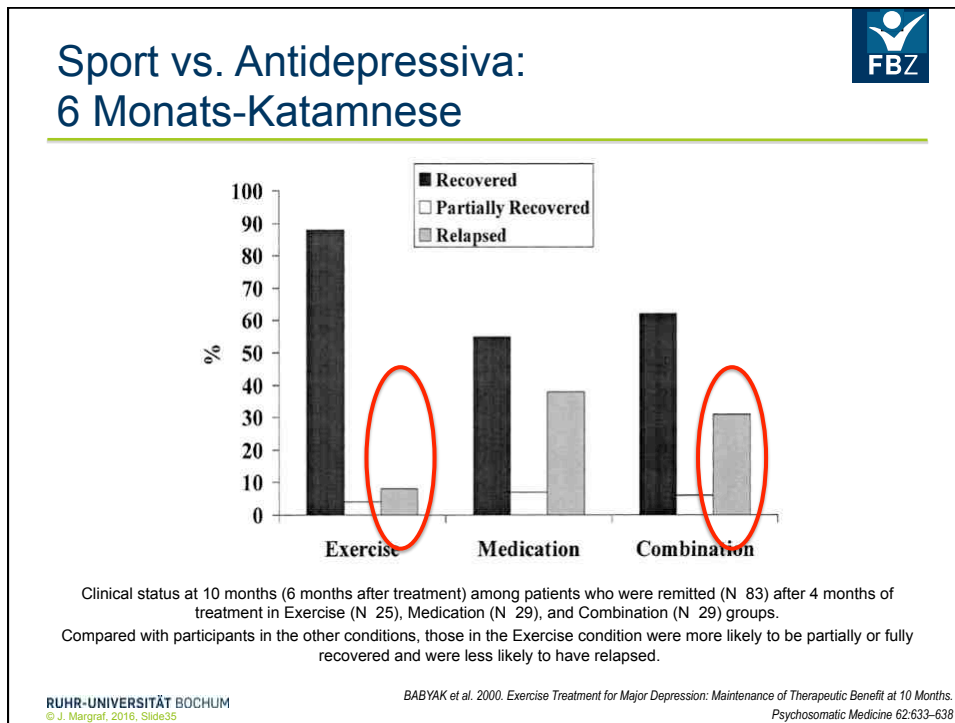
• Simple Heuristik: „mehr = besser“



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide33

FBZ





- ### Angststörungen: Behandlung mit Antidepressiva
- Placebo-Effekt:
    - Annähernd gleich wie Antidepressiva-Effekt
  - Nach Psychotherapie:
    - langfristige Verbesserung!
- Hinzufügen von Psychotherapie zu Antidepressiva zur → langfristig bessere Ergebnisse
  - Hinzufügen von Antidepressiva zu Psychotherapie → keine besseren langfristigen Ergebnisse
- RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM © J. Margraf, 2016, Slide36

## Kombinationstherapien: Keine Lösung!



Optimale Therapie ist wie gute Küche:  
Mehr ist nicht gleich besser!

Die besten Ergebnisse erreicht man nicht durch  
möglichst viele Zutaten und langes Kochen,  
sondern durch optimale Kombination einer  
begrenzten Zahl aufeinander abgestimmter  
Zutaten, die auf die Minute genau zubereitet  
werden



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide37


# WARUM?



### Mögliche Erklärungen:

- Zu wenig medikamentöse Behandlungen
- Therapeutische Fortschritt kleiner als behauptet!
- ➔ Schlechtere Krankheitsverläufe!
- Falsches Konzept von Störungen und Behandlungen!

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide38



## Auf die Balance kommt es an!

---



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide39



## Negative Langzeitfolgen psychopharmakologischer Therapien

---

- Abhängigkeit (2,3 Millionen Medikamentenabhängige in Deutschland)
- Veränderung des Störungsverlaufs
- Veränderung des Selbstbildes
- D<sub>2</sub>-Supersensitivität
- Übergang von uni- zu bipolarer Störung
- Beeinträchtigte Sexualität
- Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Tremor und extrapyramidale Wirkungen
- Stürze
- Agitiertheit (Akathisia)
- Krampfanfälle
- ...



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide40



## Achtung: Junge Frauen und Kinder

- Erstes Drittel der Schwangerschaft!
- Entwickelndes Gehirn!

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide41



## Kardiovaskuläre Wirkungen von Trizyklika

0271-074990/1002-0112832.0000  
Journal of Clinical Psychopharmacology  
Copyright © 1990 by Williams & Wilkins

Vol. 10, No. 2  
Printed in U.S.A.


### Cardiovascular and Symptomatic Reduction Effects of Alprazolam and Imipramine in Patients with Panic Disorder: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

C. BARR TAYLOR, MD, CHRIS HAYWARD, MD, MPH, ROY KING, MD, PhD, ANKE EHLERS, PhD,\*  
JÜRGEN MARGRAF, PhD,\* RICHARD MADDOCK, MD,† DUNCAN CLARK, MD, PhD,‡  
WALTON T. ROTH, MD, AND W. STEWART AGRAS, MD

- Massive Effekte auf Herzfrequenz (+15 bpm) und Blutdruck!
- Erhöhung des kardiovaskulären Risikos wie:



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide42



## Negative Auswirkungen der medikamentösen Behandlung\*

Antidepressiva	Benzodiazepine	Neuroleptiker
<ul style="list-style-type: none"> <li>Erhöhte Gefahr der Chronifizierung</li> <li>Erhöhte Rückfallquoten</li> <li>Risiko des möglichen Übergangs von unipolarer zu bipolarer Störung</li> <li>Entwicklung von Behandlungsresistenz</li> <li>Suizidalität (Kinder + Jugendliche)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Höchste Suchtgefahr</li> <li>Moderate bis starke Entzugssyndrome</li> <li>Zunahme der Angstzustände</li> <li>Funktionale und kognitive Einschränkungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dopaminerge Supersensitivität</li> <li>Verkleinerung des Frontallappens</li> <li>Progressiver Verlust der weißen Substanz im Frontallappen</li> <li>Vergrößerung der Basalganglien</li> <li>Funktionale und kognitive Einschränkungen</li> </ul>


\* Bei längerer Verabreichung

**RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM**  
© J. Margraf, 2016, Slide43

Fava, G. (2003): "Can long-term treatment with antidepressants drugs worsen the course of depression?", *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 123-133

Andrews et al., (2012): "Primum non nocere: an evolutionary analysis of whether antidepressants do more harm than good", *Front Psychol* 3: 117

Whitaker, R. (2010)

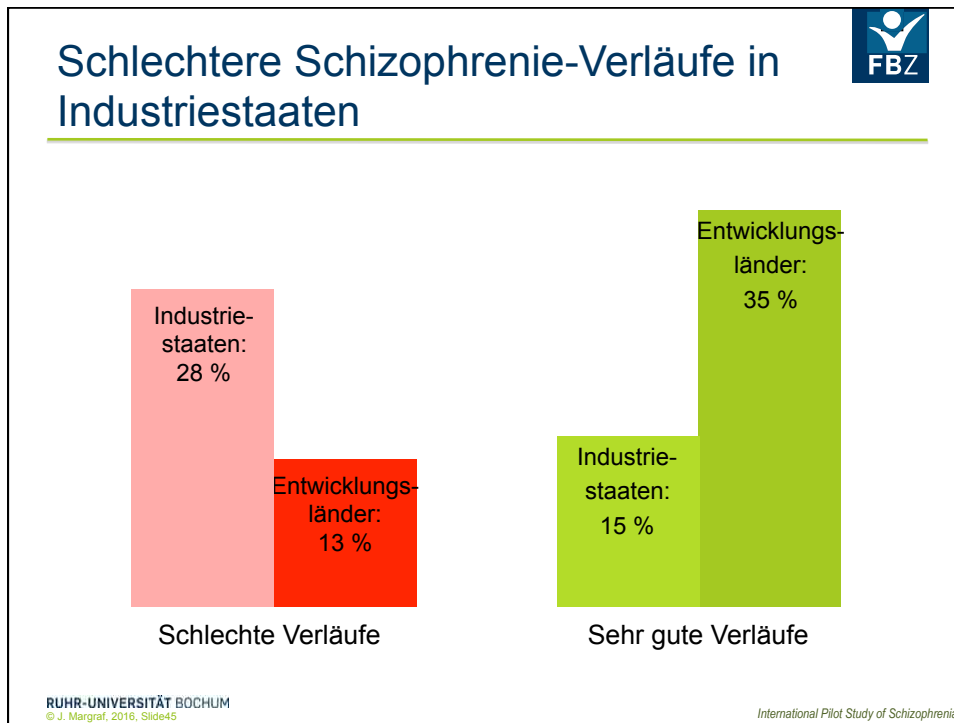


## Besondere Gefahren für junge Patienten

- Die meisten psychischen Störungen
  - Beginn vor dem 14. Lebensjahr (Gehirnentwicklung bis in die frühen 20er)
    - Erhöhte Anfälligkeit für negative Auswirkungen der medikamentösen Behandlung (Veränderung der Gehirnchemie)
- Tierforschung
  - Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten
    - Erhöhtes Erkrankungsrisiko für Depressionen, Angststörungen und Bewegungsstörungen im Erwachsenenalter
- Humanforschung
  - Erhöhte Suizidgefahr nach SSRI-Behandlung, mehr bipolare Störungen bei Kindern

**RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM**  
© J. Margraf, 2016, Slide44

De Santis M., Lian J., Huang X., Deng C., (2016): "Early antipsychotic treatment in childhood/adolescent period has long-term effects on depressive-like, anxiety-like and locomotor behavior in adult rats". *Journal Psychopharmacol* 30: 204-214



### Transkulturelle WHO-Studien (1970/80er)

- Schlussfolgerungen:
  - Über 2 bzw. 5 Jahre hatten Patienten in den drei untersuchten Entwicklungsländern deutlich besseren Verlauf („*being in a developed country was a strong predictor of not attaining a complete remission*“)
  - Entwicklungsländer: „*an exceptionally good social outcome*“
- 15- bis 20-Jahre Katamnese
  - Bessere Verläufe in den Entwicklungsländern blieben bzgl. klinischem Allgemeinzustand, Symptomatik, Beeinträchtigung und sozialem Funktionsniveau erhalten
  - In Entwicklungsländern waren 53% der Patienten „*never psychotic*“ und 73% hatten einen Arbeitsplatz

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide46

Jablensky (1992). Schizophrenia. Manifestations, incidence and course in different cultures. Psychological Medicine, 20 (monograph), 1-95.  
Zitiert nach Robert Whitaker (2010): Anatomy of an Epidemic: Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America. New York: Crown.

## Transkulturelle Ergebnisse: Schlussfolgerung



- Bessere Verläufe in Entwicklungsländern (WHO-Studien der 70er und 80er)
- Dort nur 16% der Betroffenen mit Neuroleptika behandelt
- Im Gegensatz dazu zeigte eine aktuelle globale Studie von Ely Lilly, in der **alle Patienten neuroleptisch behandelt** wurden, **keine besseren** funktionellen Ergebnisse in Entwicklungsländern

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide47

Robert Whitaker (2010): *Anatomy of an Epidemic: Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America.* New York: Crown.

## Langzeit-Studie zu psychotischen Patienten: Stichprobe (Martin Harrow)

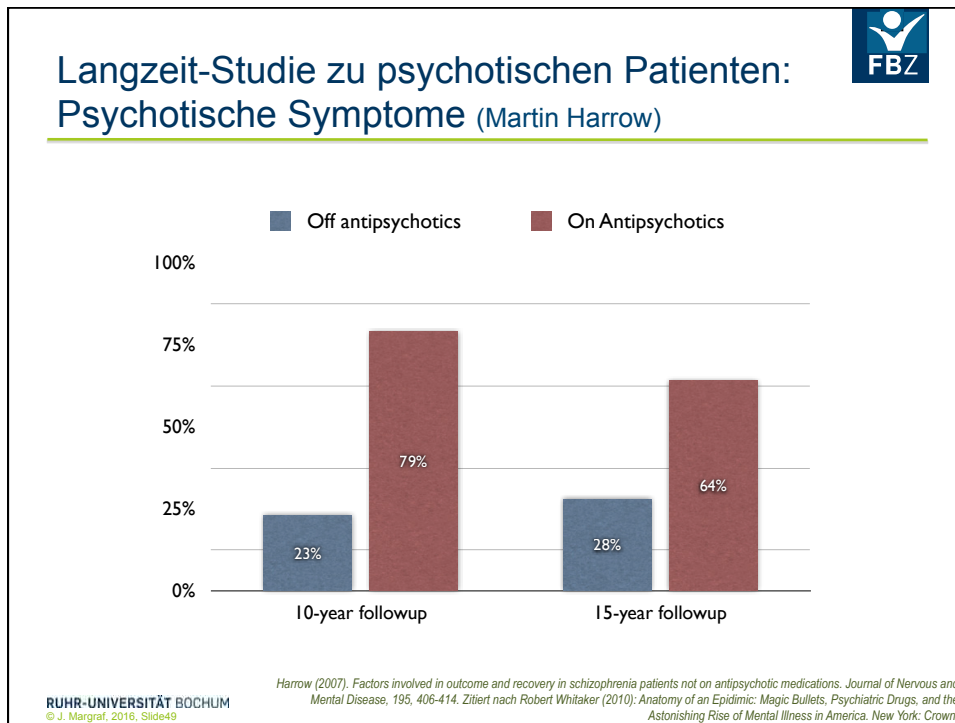


- 64 schizophrene Patienten
- 81 Patienten mit anderen Psychosen
  - 37 bipolar
  - 28 unipolar psychotisch
  - 16 andere mildere Psychosen
- Altersmedian 22.9 Jahre bei Index-Hospitalisierung
- Frühere stationäre Behandlungen:
  - 46% erste Hospitalisierung
  - 21% eine frühere Hospitalisierung
  - 33% ≥ 2 frühere Hospitalisierungen

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide48

Harrow (2007). Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 195, 406-414. Zitiert nach Robert Whitaker (2010): *Anatomy of an Epidemic: Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America.* New York: Crown.



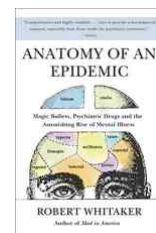


- ### Langzeit-Studie zu psychotischen Patienten: 20-Jahres-Katamnese (Martin Harrow)
- **Angst**
    - Mit Neuroleptika deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, an „high anxiety“ zu leiden, Differenz erstmals sichtbar zwischen 2- und 4.5-Jahres Katamnesen
  - **Kognitive Funktionen**
    - Bei 3 der 6 Katamnesen deutlich bessere kognitive Funktionen bei Patienten ohne Medikamente (bei den anderen 3 Katamnesen nicht-signifikanter Trend)
  - **Rückfallraten**
    - Höhere Rückfallrate bei Patienten mit Medikamenten zwischen den Untersuchungsphasen
    - Zwischen der 7.5- und der 15-Jahres-Katamnese keine Rückfälle in der Gruppe ohne Medikamente
  - **Recovery Rates**
    - Nur 17% derjenigen, die „medication compliant“ waren, hatten jemals eine „recovery period“
    - 87% derjenigen, die bis zum zweiten Jahr Medikamente dauerhaft absetzten, erlebten  $\geq 2$  „sustained recovery periods“
- RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide50
- Martin Harrow auf der tagung der American psychiatric Association 2008. Zitiert nach Robert Whitaker (2010): *Anatomy of an Epidemic: Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America*. New York: Crown.

## Bipolare Störungen: Veränderung des natürlichen Verlaufs?



- Drastischer Anstieg der Prävalenz?
- Deutlich schlechtere Langzeitergebnisse?
  - Mehr Rezidive?
  - Mehr residuale Depression zwischen den Phasen
  - Langfristig gutes Funktionsniveau nur bei 33% (70-85% in der Zeit vor Einführung der Psychopharmaka)
  - Kognitive Beeinträchtigungen (keine Berichte dazu in der Zeit vor Einführung der Psychopharmaka)
  - Somatische Nebenwirkungen der langfristigen Einnahme von Psychopharmaka



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide51

Robert Whitaker (2010): *Anatomy of an Epidemic: Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America*. New York: Crown.


## Pharmakologische vs. psychologische Behandlung: Überblick zur Effektivität



	Angststörungen	Depression	ADHS	Psychotische Störungen
<b>Kurzfristiger Erfolg</b>	KVT* > Med*	PT* ≈ Med	KVT, Med begrenzt wirksam	Med > PT
<b>Langfristiger Erfolg</b>	KVT ✓ Med	KVT ✓ Med	KVT ✓ Med	KVT ✓ Med
<b>Negative Wirkungen</b>	Med !!! KVT	Med !! KVT	Med !! KVT	Med !!! KVT

\*KVT: kognitive Verhaltenstherapie, Med: Psychopharmaka, PT: Psychotherapie

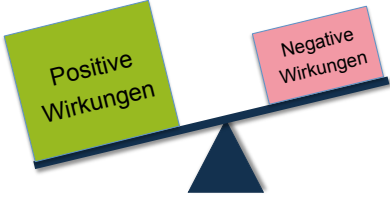
RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide52



## Auf die Balance kommt es an!

---


Anspruch



Realität?



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide53



## Wie kommt es zu dieser Kluft zwischen Marketing und Wissenschaft?

---

**Essay**

### Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature

**Jeffrey R. Lacasse, Jonathan Leo\***

www.plosmedicine.org  
December 2005 | Volume 2 | Issue 12 | e392

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide54




## Drei Helfer

---




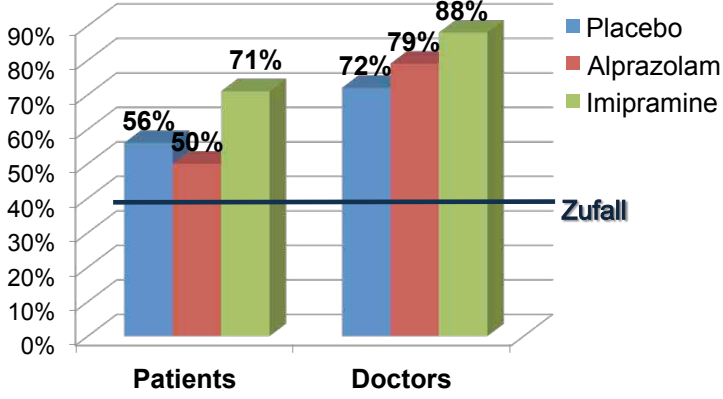
RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide55



## Doppel-Blind ist nicht blind genug

---





Group	Placebo	Alprazolam	Imipramine
Patients	56%	50%	71%
Doctors	72%	79%	88%

(Margraf et al., 1991)

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide56



## Nebenwirkungen sind wichtig

- Nebenwirkungen als zentraler Hinweis:
  - Bei aktives Placebos (Atropin/Scopolamin) ist Unterschied zu Antidepressiva nur 1,3 Punkte auf der Hamilton-Ratingskala
  - Klinisch relevant und subjektiv feststellbar: mindestens 5-6 Punkte
- Analoge Befunde zu Neuroleptika und Benzodiazepinen

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide57



## Der Einfluss des Studiendesigns

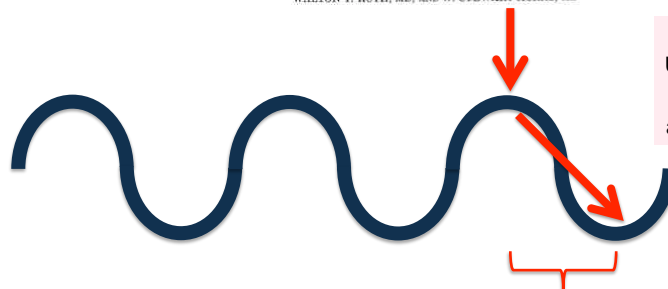


0271-347-0100 (toll-free) 0234-32-1000  
Journal of Clinical Psychopharmacology  
Copyright © 2006 by Williams & Wilkins

Vol. 26, No. 2  
Printed in U.S.A.

### Cardiovascular and Symptomatic Reduction Effects of Alprazolam and Imipramine in Patients with Panic Disorder: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

C. BARR TAYLOR, MD, CHRIS HAYWARD, MD, MPH, ROY KING, MD, PhD, ANKE EHLERS, PhD,\*  
JÜRGEN MARGRAF, PhD,\* RICHARD MADDOCK, MD,† DUNCAN CLARK, MD, PhD,‡  
WALTON T. ROTH, MD, AND W. STEWART AGRAS, MD



„Problem“:  
Unspezifischer Effekt  
(keine Bevorzugung  
aktives Medikament)

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide58



## Der Einfluss des Studiendesigns



- Ein Drug-Washout, z.B. 1-2 Wochen Placebo
- Steigerung:
  - Ausschluss aller Patienten, die auf Placebo ansprechen
  - Einschluss nur dann, wenn in „Probephase“ (z.B. 1 Woche) Ansprechen auf aktives Medikament
- Spezifischer Effekt (Bevorzugung aktives Medikament)!

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide59



## Verzerre Publikationspraxis (publication bias) als Erklärung?



- Hinweise auf Publikationsverzerrungen bei
  - Psychotherapie (publizierte > unpublizierte Studien) und
  - Pharmakotherapie (5 von 6 SSRIs nicht wirksamer als Placebo)

### **The Emperor's New Drugs: An Analysis of Antidepressant Medication Data Submitted to the U.S. Food and Drug Administration**

Irving Kirsch  
University of Connecticut

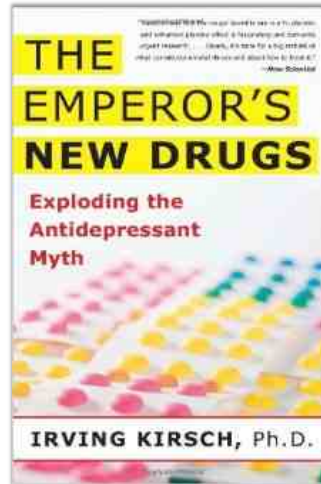
Thomas J. Moore  
The George Washington University School of Public Health and Health Services

Alan Scoboria and Sarah S. Nicholls  
University of Connecticut

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide60

Lipsey & Wilson 1993; Kirsch et al., *Prevention and Treatment*, 2002

## Kontroverse zum Nutzen von Antidepressiva



- Irving Kirsch
  - Professor der Psychologie an der Universität Hull, UK
  - Professor der Medizin an der Harvard Medical School

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide61



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

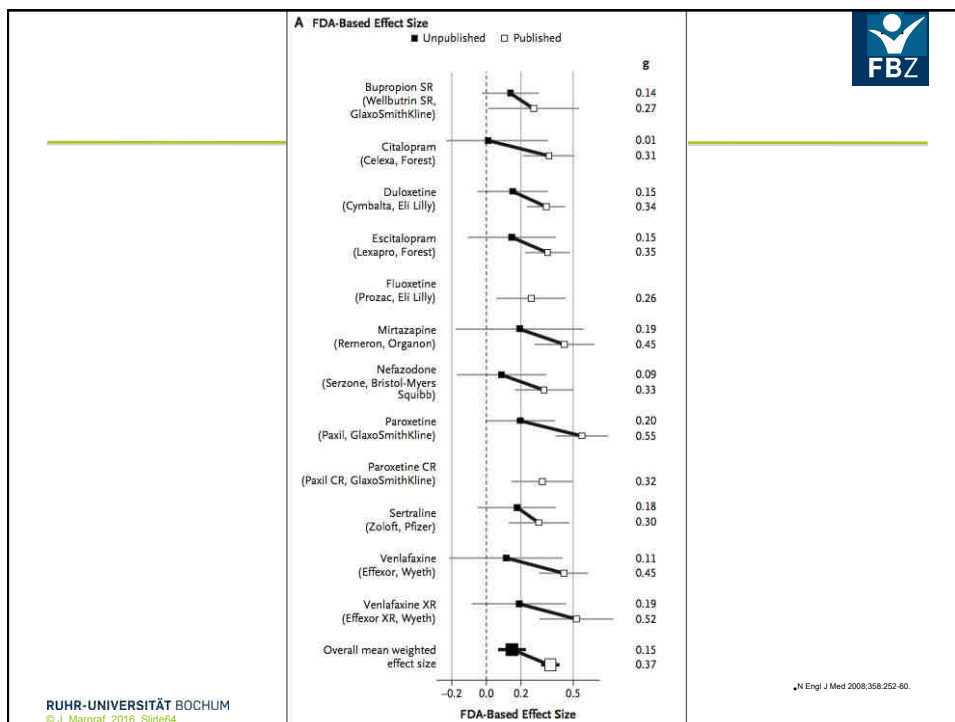
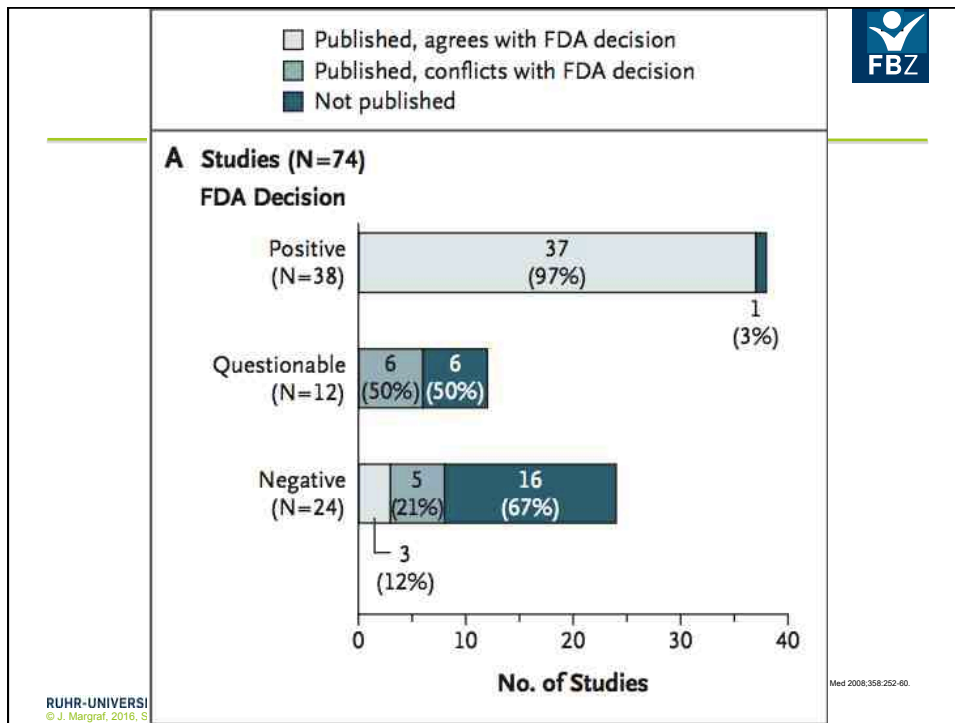
SPECIAL ARTICLE

### Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy


Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Eftihia Linardatos, B.S.,  
Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide62

N Engl J Med 2008;358:252-60.








# WARUM?

Mögliche Erklärungen:

- Zu wenig medikamentöse Behandlungen
- Therapeutische Fortschritt kleiner als behauptet!
- Schlechtere Krankheitsverläufe!
- ➔ Falsches Konzept von Störungen und Behandlungen!

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide65




## Mögliche Gründe für den Misserfolg der Pharmakotherapie psychischer Störungen

---


- Biologische Erklärung der psychischen Störungen unzutreffend
  - „Der Mythos des chemischen Ungleichgewichts“
    - Die, für eine Störung, angenommene Pathophysiologie sollte vor der Diagnose präsent sein
    - → keine signifikanten Befunde, im Gegensatz zu Befunden zu psychosozialen Faktoren
- Mangelnde Konstruktvalidität der Diagnosesysteme (ICD-10, DSM-5)
  - Reifikation von Konstrukten → falsche Akzeptanz der scharfen Trennung zwischen Normalität und Pathologie

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide66      Kirsch I. (2010): "The emperor's new drugs: exploding the antidepressant myth". New York, NY: Basic Books  
Lacasse J.R., Leo J., (2005): "Serotonin in depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature". PLoS Med 2: e392




## Probleme mit psychiatrischen Diagnosen

---



Psychische Störungen sind **Konstrukte**, nicht greifbare Erkrankungen (z.B. Tumor)


RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide67





## Der Mythos des chemischen Ungleichgewichtes

---

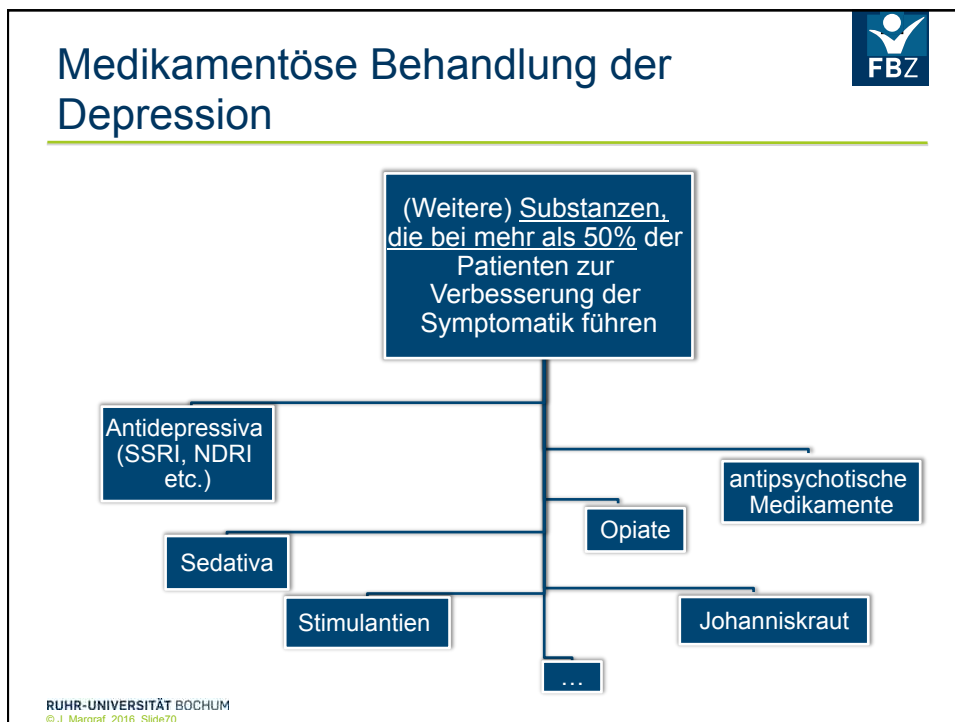
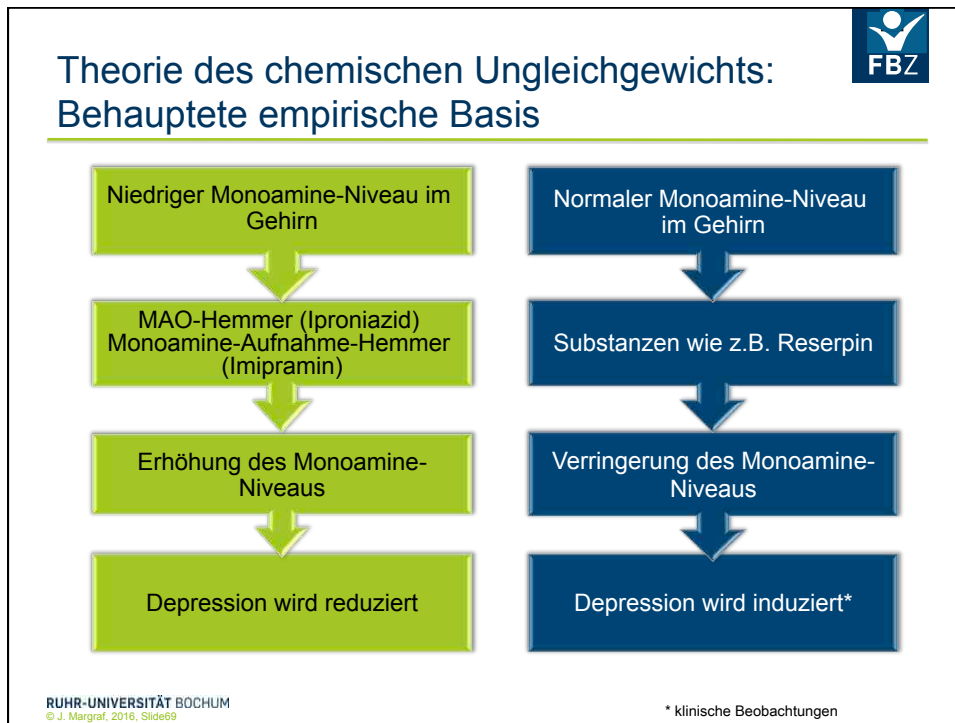
- US National Institute for Mental Health
  - „depressive illness are disorders of the brain“
  - „important neurotransmitters ... appear to be out of balance“
- PLoS (Public Library of Science)
  - „Depression is a serious medical illness caused by imbalances in the brain chemicals that regulate mood“

 Antidepressiva sollen dieses Ungleichgewicht korrigieren

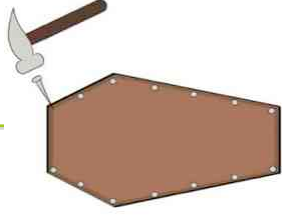




RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide68



## Selective Serotonin Re-Uptake Enhancer: Tianeptine



**Nach der Theorie des chemischen Ungleichgewichts:**

- Tianeptine sollte Depression induzieren
- Trizyklische Antidepressiva und SSRI sollten Depression reduzieren

**Empirische Daten: Verbesserung nach der Behandlung bei**

- Tianeptine 63%
- SSRIs 62%
- Trizyklika 65%


- Verschiedene Wirkmechanismen
- ABER: gleiche Effektivität

↓

- **Widerspruch zur Theorie des chemischen Ungleichgewichts**

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM © J. Margraf, 2016, Slide71

Wagstaff, Antona J., Douglas Ormrod and Caroline M. Spencer. "Tianeptine: A Review of Its Use in Depressive Disorders". CNS Drugs 15, no. 231-59 (2001)



## Depression und das Gehirn

- Alternative Erklärung:
  - Antidepressiva als aktives Placebo


Nebenwirkungen

Hypothese zur Behandlung\*

Erwartung der Verbesserung

**Fazit:**


Repräsentationen der Depression im Gehirn bedeuten nicht, dass die spezifische chemische Veränderung zur Heilung führen oder dass die unterliegenden Mechanismen nicht normal, also durch Erfahrungen geformt, sein könnten



\* Von dem Patienten

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM © J. Margraf, 2016, Slide72


Kirsch, Irving: "The Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth", 2010




# WARUM?

Welchen Einfluss hat die Industrie?

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide73



## Unzureichend informierte Ärzte




**Wolf-Dieter Ludwig**  
Der Vorstandsvorsitzende der  
Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft.

"Wir haben bei der Information  
der Ärzte weiterhin eine  
Dominanz des  
Pharmamarketings. Wir haben  
ein Monopol der Hersteller über  
die Information der Mediziner."


RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide74

Quelle: Die Welt vom 5. März 2015



# WAS TUN?


RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide75



## Maßnahmen zur Verbesserung

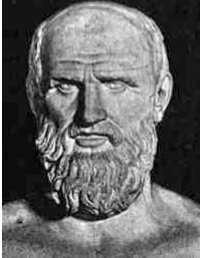
1. **Engere Verbindung** von ätiologischen und therapeutischen Forschungsstrategien und den bio-, psycho- und sozialen Analyseebenen
2. **Druck auf die Pharmaindustrie**, um ihre Marketing-Macht zu mindern
3. **Konzentration auf das Machbare** → Keine „magische Pillen“, sondern das Sicherstellen, dass geprüfte Behandlungsmaßnahmen mit langfristiger Effizienz die Zielgruppen erreicht
4. Im **konkreten Behandlungsfall: Koordination** aller Behandler, Meta-Botschaften bedenken, keine abrupten bzw. eigenmächtigen Änderungen

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide76




## Hippokrates


---



Primum non nocere

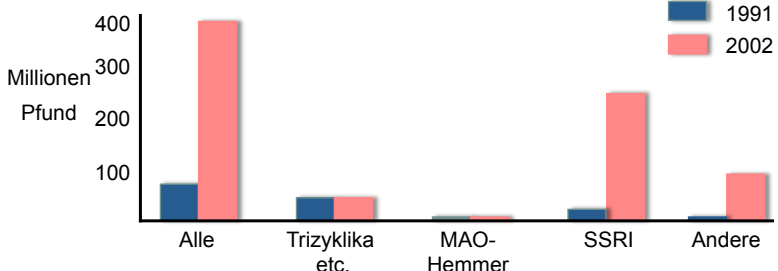


RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide77



## Antidepressiva: Kostenanstieg in England 1991 - 2002


---




Kategorie	1991	2002
Alle	~80	~400
Trizyklika etc.	~50	~60
MAO-Hemmer	~20	~30
SSRI	~40	~250
Andere	~20	~100

- Verschreibungen stiegen um das 2.8-fache
- Gesamtkosten stiegen um 310 Millionen Pfund
- Dies hätte gereicht für
  - 7700 Therapeuten, die pro Jahr
  - 1.54 Millionen Behandlungen à
  - 6 Sitzungen durchführen könnten.

**Eine Konsequenz:**



Improving Access to Psychological Therapies



**IAPT three-year report**


The first million patients

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide78

Hollinghurst et al., 2005



---



RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide79



Published online: September 12, 2016

*Opinion*



## From neuroleptics to neuroscience and from Pavlov to psychotherapy: more than just the “emperor’s new treatments” for mental illnesses?

Jürgen Margraf & Silvia Schneider

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM  
© J. Margraf, 2016, Slide80



RUB

## Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Forschungs- und Behandlungszentrum für psychische Gesundheit  
Ruhr-Universität Bochum, Germany



  
Alexander von Humboldt  
Stiftung/Foundation

FORSCHUNGS UND  
BEHANDLUNGSZENTRUM FÜR  
PSYCHISCHE GESUNDHEIT

