

## PSYCHIATRIE HEUTE

Seelische Störungen erkennen, verstehen, verhindern, behandeln

---

Prof. Dr. med. Volker Faust

*Arbeitsgemeinschaft Psychosoziale Gesundheit*

## PSYCHIATRIE HEUTE

### Aktuelle wissenschaftliche Entwicklung und mögliche Konsequenzen bei psychischen Störungen im stationären Bereich

Seelische Störungen und ihre psychosozialen Folgen rücken immer mehr in das Zentrum allgemeinen Interesses. Und damit das Fach *Psychiatrie*, dem man früher wenig Aufmerksamkeit widmete. Das hat sich inzwischen geändert, notgedrungen. Nachfolgend deshalb eine aktuelle Übersicht (Stand: Anfang 2015) zu organischen Störungen, insbesondere Demenz, zu Sucht-Erkrankungen, schizophrenen Störungen, Depressionen, Angst-, neurotischen und Belastungsstörungen sowie Persönlichkeitsstörungen.

#### Erwähnte Fachbegriffe:

Psychiatrie heute – psychische Störungen – psychiatrische Forschung – psychiatrische Planung – Neues aus der Psychiatrie – Versorgungsforschung – psychiatrische strategische Planung – psychiatrische wissenschaftliche Erkenntnisse – genetische Forschung heute – Epigenetik – genetische Risikokonstellationen – Gen-Netzwerke – personalisierte Medizin – psychiatrische Epidemiologie – Psychotherapie heute – psychiatrische Therapie-Forschung heute – organische psychische Störungen – Demenz – Demenz-Diagnostik – Demenz-Therapie – Demenz-Forschung – Suchterkrankungen – Suchtforschung – Alkoholabhängigkeit – Tabakabhängigkeit – nicht-stoffgebundene Abhängigkeiten – schizophrene Störungen – Schizophrenie-Therapie – Schizophrenie-Forschung – Schizophrenie-Früherkennung – affektive Störungen – bipolare Störungen – unipolare Depression – Depressions-Forschung – invasive Therapieansätze bei Depressionen – Angststörungen – Belastungsstörungen – Krisenintervention – Persönlichkeitsstörungen – posttraumatische Belastungsstörungen – u.a.m.

Entgegen der Berichte von Krankenkassen, Rentenversicherungsträgern und auch Medien nehmen seelische Störungen nicht kontinuierlich zu, wie immer wieder diskutiert wird. Sie sind aber trotzdem häufig, belasten, verunsichern, beeinträchtigen in Partnerschaft, Familie, Freundeskreis und Beruf und können so nachhaltig quälen, dass nicht wenige sogar lebensmüde werden, mit allen Konsequenzen. Entsprechende Untersuchungen sprechen für das neue Jahrtausend von mehr als jedem Vierten. Oder konkret: Eine von drei Frauen bzw. einer von vier Männern, die in jedem Jahr – zumindest vorübergehend – eine psychische Störung zu erdulden haben.

Dabei muss man allerdings einräumen, dass sich statistisch zwar keine Zunahme objektivieren lässt, wohl aber ein Krankheits-Anstieg in der Wahrnehmung der Bevölkerung, was seelische Probleme und psychosoziale Konsequenzen anbelangt. Das entsprechende Wissen nimmt zu und – wenn auch recht langsam – die Inanspruchnahme professioneller Diagnose- und Behandlungsangebote, die ebenfalls immer mehr werden.

So gerät ein medizinisches Fach zunehmend in das allgemeine Interessenspektrum, dem man früher wenig Beachtung schenkte, das auch in der medizinischen Fachwelt keine große Reputation erzielte und in der Allgemeinheit sogar eine gewisse Zurückweisung verkraften musste. Und damit nicht nur seine Mitarbeiter, nämlich Ärzte, Psychologen, Schwestern, Pfleger, Sozialarbeiter u. a., sondern – vor allem – die betroffenen Kranken.

Das beginnt sich langsam zu ändern. Die Psychiatrie wird aus der gesellschaftlichen und schließlich psychopathologischen Entwicklung unserer Zeit heraus zu einem Kernfach der Medizin. Schließlich muss sie sogar regelrechte „Volkskrankheiten“ betreuen, wie sie ansonsten nur die Internisten und Orthopäden zu versorgen haben (Depressionen und – sicher weitgehend ausgeblendet – die häufigsten seelischen Krankheiten, nämlich die Angststörungen, von den Suchtkrankheiten ganz zu schweigen).

Aus diesem Grunde muss sich insbesondere die psychiatrische Forschung ständig fortentwickeln, neue Erkenntnisse generieren, was Häufigkeit, Geschlecht, Alter, generell Ursachen und Hintergründe und schließlich Diagnose und Therapie anbelangt, zunehmend auch die so wichtige Vorbeugung. Deshalb müssen sich seine wissenschaftlichen und klinischen Exponenten fortwährend informieren, welche neuen Möglichkeiten (aber leider auch Grenzen, ja Gefahren) sich auftun, was Epidemiologie, Ätiopathogenese, Psycho-, Sozio- und Pharmakotherapie, Versorgungsforschung usw. betrifft.

Nachfolgend deshalb eine solche Übersicht, wie sie beispielsweise Professor Dr. Tilman Steinert im Rahmen seiner jährlichen Fachbeurteilung vorstellt als Ärztlicher Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Weissenau am Zentrum für Psychiatrie - ZfP Südwürttemberg, Abteilung Psychiatrie I der Universität Ulm in Ravensburg und gleichzeitig Leiter der Abteilung Psychiatrische Versorgungsforschung. Berichtet wird in Zusammenarbeit mit den je-

weiligen Chefarzten und Experten der Weissenau über die Diagnose-Hauptgruppen auf der Basis der Erkenntnisse einschlägiger Kongresse und der Lektüre der maßgeblichen Fachzeitschriften, die wichtigsten Erkenntnisse betreffend. Im Einzelnen (Stand: Anfang 2015):

## ALLGEMEINE ASPEKTE

Als Erstes geht es um die Frage, welche maßgeblichen Entwicklungen in der Forschung können Einfluss auf die Versorgungsgestaltung und die strategische Planung der psychiatrischen Kliniken haben. Dabei sind grundsätzlich die nachfolgend genannten Möglichkeiten zu berücksichtigen:

1. Neue Erkenntnisse, die dazu führen, dass Krankheitsbilder sehr viel einfacher und effektiver als bisher behandelt werden können. Die typischen historischen Beispiele sind die Einführung des Penicillins zur Behandlung der Lues und die Behandlung von Magenerkrankungen durch die Helicobacter-Eradikationstherapie. Ersteres hat zu einem praktisch vollständigen Verschwinden der betreffenden Patienten aus psychiatrischen Kliniken geführt, wo sie vor hundert Jahren noch einen großen Teil der Anstaltspopulation darstellten. Die Entdeckung von Helicobacter pylori hat einen großen Teil der Magen Chirurgie überflüssig gemacht.
2. Gute Wirksamkeitsnachweise für technisch sehr aufwändige Verfahren. Dies hätte zur Konsequenz, dass derartige Verfahren nur an spezialisierten Zentren angeboten werden könnten und die psychiatrische Versorgung damit definitiv mehrstufig wird. Während in der somatischen Medizin die mehrstufige Versorgungsnotwendigkeit (Städtische Kliniken/Kreis-kliniken/Universitätskliniken) gut etabliert und unbestritten notwendig ist, ist dies in der Psychiatrie bis jetzt umstritten und wird uneinheitlich bewertet. Die Einführung entsprechend aufwändiger, aber effektiver Therapieverfahren wäre im Pauschalierenden Entgeltsystem für Psychiatrie und Psychotherapie (PEPP) sogar ohne Weiteres darstellbar. Bisher zeichnet sich dies aber nicht ab. Die psychiatrischen Kliniken sind eher den Weg der Regionalisierung als einer weiteren Spezialisierung gegangen, was in Anbetracht des Versorgungsauftrags auch sinnvoll ist. Es gibt Beispiele, dass mit spezialisierten Angeboten für bestimmte Patientengruppen Leistungen angeboten werden können, die die psychiatrischen Kliniken in dieser Weise nicht bieten können (z. B. Schön-Kliniken), dies jedoch nur als überregionales Angebot ohne Versorgungsverpflichtung. Es erscheint grundsätzlich möglich, dass neue Therapieverfahren wie störungsspezifische Psychotherapien für manche Störungen ein nicht unerhebliches Segment des Gesundheitsmarkts für psychische Störungen verstärkt abdecken werden. In erster Linie dürfte der Bereich Psychotherapie/ Psychosomatik betroffen sein.

3. Erkenntnisse, die mäßige Effekte bei höherem finanziellem (Medikamente, Technik) oder personellem Aufwand zeigen. Derartige Erkenntnisse werden erfahrungsgemäß nach einigen Jahren zu Leitlinienempfehlungen ohne Auswirkungen auf die Refinanzierung durch Kostenträger (Beispiel: CT bei psychogenen Erkrankungen, Acamprosat zur Anti-Craving Behandlung).
4. Wissenschaftlicher Nachweis, dass bisher durchgeführte Therapieverfahren unwirksam sind. Ein historisches Beispiel dafür in der Psychiatrie ist die Insulinkomatherapie. Erhebliche Auswirkungen auf die Behandlungspraxis und ggf. auch Finanzierung von Leistungen sind denkbar. Allerdings sind die Krankenkassen bisher in Bezug auf die Gestaltung der Krankenhausbehandlung erfreulicherweise nicht strikt Evidenz-orientiert. Sonst stünden manche bewährte Elemente unserer Therapie in der kritischen Diskussion (z. B. Bewegungstherapie bei Depression).
5. Erkenntnisse über eine veränderte Inzidenz und Prävalenz psychischer Erkrankungen oder Veränderungen des Inanspruchnahmeverhaltens, z. B. auf Grund von demographischen Entwicklungen oder realen Änderungen der Prävalenz. Dies betrifft nach derzeitiger Erkenntnislage in erster Linie die dementiellen Erkrankungen, die erwartungsgemäß stetig zunehmen, allerdings vorwiegend mit Auswirkungen für den ambulanten und komplementären Bereich. Demographische Entwicklungen sind innerhalb Deutschlands sehr unterschiedlich, weshalb sie jeweils regional zu beurteilen sind.

Insgesamt kommt man deshalb 2014 zu einer optimistischeren Sicht des medizinischen Fortschritts als in den vorangegangenen Jahren, der allerdings eine keineswegs optimistische Sicht bezüglich der künftigen Finanzierung psychiatrischer Leistungen im deutschen Gesundheitswesen gegenübersteht. Letztere Aspekte sind aber nicht Gegenstand dieser Ausführungen.

Generell war in den letzten Jahren der Eindruck einer ausgeprägten Krise der psychiatrischen (neurobiologischen) Grundlagenforschung entstanden: Trotz mehrerer „Decades of the Brain“ monieren Kritiker zunehmend lauter, dass in der Patientenversorgung bisher entgegen aller Ankündigungen noch nahezu keine praktisch relevanten Erkenntnisse angekommen sind. Während etwa der klinisch tätige Onkologe die Erkenntnisse aus dem Labor direkt in der Tumorbehandlung anwenden kann, ist dies in der Psychiatrie bislang Fiktion. Es hat aber seit Jahrzehnten dazu geführt, dass Ärzte an psychiatrischen Universitätskliniken parallel zur Krankenversorgung neurobiologische Grundlagenforschung betreiben, die keinen Bezug zu dieser Versorgung hat. Dafür wurde und wird dennoch ein Großteil der in Deutschland verfügbaren Forschungsgelder verwendet. Ob es sinnvoller wäre, die neurobiologische Grundlagenforschung von der psychiatrischen Versorgung und der psychiatrischen Forschung einstweilen abzukoppeln, kann durchaus diskutiert werden.

## Genetische Forschung heute

Dennoch zeichneten sich 2014 einige von vielen schon nicht mehr erwartete Durchbrüche in der vor allem genetischen Forschung ab. Während nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms zunächst einmal Ernüchterung einkehrte, weil die erwartete Aufklärung der genetischen Basis der wichtigsten psychiatrischen Erkrankungen auch damit nicht gelungen war, sind nun doch viele Dinge klarer geworden. Die wesentliche Grundlage dafür ist, dass die Gentympisierung inzwischen sehr viel billiger geworden ist und inzwischen wirklich große Stichproben aus vielen Populationen weltweit vorliegen. Damit sind viele Fragen der seit Jahrzehnten zum Teil erbittert geführten nature vs. nurture – Diskussion inzwischen einigermaßen geklärt.

Zwar ist unbestritten, dass bei nahezu allen psychischen Erkrankungen – auch etwa der posttraumatischen Belastungsstörung – die Heredität eine erhebliche Rolle spielt, um 50%. Doch ebenso unbestritten ist, dass Umweltfaktoren gleichermaßen relevant sind, dass Gen-Umwelt-Interaktionen für die Manifestation psychischer Erkrankungen eine entscheidende Rolle zukommt und dass viele Personen mit „Risikogenen“ lebenslang gesund bleiben.

Zusätzlich ist nun klar geworden, dass es einige seltene genetische Varianten gibt, die einen starken Einfluss auf die Manifestation psychischer Erkrankungen haben. Diese Risikogene sind inzwischen zunehmend genauer identifiziert und bestimmbar, was als ein wesentlicher Fortschritt bzw. sogar Durchbruch gilt. Allerdings ist inzwischen auch klar geworden, dass die genetischen Konstellationen sich nicht nach den gültigen Klassifikationssystemen richten. Erstaunlicherweise finden sich für viele der großen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolare affektive Störungen, Autismus oder Epilepsie überlappende genetische Risikokonstellationen. Welche Erkrankung sich manifestiert bzw. ob überhaupt eine Erkrankung in Erscheinung tritt, hängt also wesentlich von noch unbekanntem weiteren Faktoren, u. a. Umweltfaktoren ab. Epigenetischen Mechanismen zeichnen sich immer klarer als Mediator zwischen Umweltfaktoren und genetischer Konstellation ab. Die lange Jahre geäußerte Vorstellung, die diagnostischen Klassifikationssysteme seien in absehbarer Zeit auf Grund der Erkenntnisse der Genetik völlig neu zu fassen und nach Genotypen zu bestimmen, kann deshalb als überholt gelten.

Erstmals sind jetzt auch ernstzunehmende Hinweise vorhanden, dass sich diese Erkenntnisse tatsächlich in therapeutische Handlungsoptionen umsetzen können. So ließen sich mit Hilfe bioinformatischer Methoden „Gen-Netzwerken“ ableiten, die für neuronale zelluläre pathways kodieren und mit neu entwickelten, aber auch schon bekannten (in anderer Indikation verwendeten) Medikamenten beeinflussbar sein müssten. Das ist in ersten Versuchen auch gelungen, was als „Proof of Concept“ gewertet wird.

## Die Bestimmung biologischer Merkmale und ihre Auswirkungen auf Psychiatrie und Psychotherapie

Damit werden auch die Visionen einer „personalisierten Medizin“ in der Psychiatrie etwas realistischer. Seit einigen Jahren wird immer wieder in Aussicht gestellt, dass es künftig möglich sein müsste, mit der Bestimmung biologischer Merkmale wie Gentypisierung in Verbindung mit bildgebenden Verfahren vorab zu bestimmen, ob ein Patient von einer Behandlung mit einem bestimmten Medikament, aber auch mit Psychotherapie (!) profitieren wird. Schließlich erhält derzeit ein beträchtlicher Teil der Patienten diese Therapien vergeblich, aber zu einem hohen Preis im Hinblick auf Ressourcen und Nebenwirkungen.

Unmittelbar bevorstehend und klinisch erprobt ist dies noch nicht. Sollte aber eine derartige Entwicklung tatsächlich kommen, hätte dies weitreichende Auswirkungen auf die Psychiatrie und die Psychotherapie. Die Diagnostik würde deutlich biologischer und es würde ein neuer Markt für deren Durchführung entstehen; bei Medikamenten wäre die Zeit der „Blockbuster“ womöglich zu Ende. Die Medikamentenpalette würde sich möglicherweise weiter diversifizieren, die Umsatzzahlen der einzelnen Substanzen sinken. Neuentwicklungen wären für die Industrie nur noch von Interesse, wenn erheblich höhere Preise erzielt werden könnten.

## Zunahme psychischer Erkrankungen?

Eine stete Frage seit Beginn der modernen Psychiatrie ist die nach der Zunahme psychischer Erkrankungen. 2011 wurde ein neuer Gesundheitssurvey in Deutschland durchgeführt. Sowohl dessen Ergebnisse als auch die einer neuen Literaturübersicht zeigen, dass es weltweit keine belastbaren Hinweise auf eine Zunahme psychischer Störungen in den letzten Jahrzehnten gibt.

Sehr interessant sind allerdings die inzwischen recht guten Belege dafür, dass die Inzidenz von Demenzen bezogen auf Altersgruppen abnimmt. Hochrechnungen bezüglich der Zahlen von Demenzen 2050 bei der bekannten demographischen Entwicklung müssen deshalb bereits korrigiert werden.

Vermutlich hält sich jedoch die Zu- und Abnahme von bedingenden Faktoren bei psychischen Erkrankungen insgesamt in etwa die Waage. Ein gesünderer Lebensstil, mehr soziale Gleichheit und gesicherte soziale Verhältnisse und Standards in manchen Teilen der Welt wirken sich günstig aus. Traumatisierungen durch Bürgerkriege, Naturkatastrophen etc. bedingen dagegen eine Zunahme psychischer Störungen aller Art, die sich auch hier mit Migrationsbewegungen verstärkt bemerkbar machen werden. Unbestritten gibt es aber eine bisher nicht sicher abflachende *Zunahme der Inanspruchnahme* bei depressiven Störungen und Suchterkrankungen, die sich auch in den psychiatrischen Kliniken psychiatrischen Kliniken abbildet.

## **Möglichkeiten und Grenzen der Psychotherapie heute**

Bezüglich psychotherapeutischer Leistungen gibt es generell eine ständig steigende Inanspruchnahme. Die Wirksamkeit von Psychotherapie ist inzwischen unbestritten. Große Meta-Analysen zeigen, dass die Wirkstärke von Psychotherapie und Medikamenten ungefähr gleich ist, wenngleich mit unterschiedlicher Gewichtung bei einzelnen Störungsbildern.

Allerdings ist auch schon ganz klar, dass trotz der hohen Zahl von Psychotherapeuten die Kapazitäten mit Sicherheit nicht ausreichen, die Nachfrage zu befriedigen. Zum Beispiel findet in den neuen Bundesländern eine ambulante psychotherapeutische Versorgung praktisch nicht statt. Es wird in Zukunft also sicher entscheidend darum gehen, eine limitiert vorhandene Ressource effektiv und gerecht zu verteilen, was bisher nicht der Fall ist.

Dazu wird es notwendig sein, dass diejenigen Menschen Psychotherapie erhalten, bei denen sie indiziert, vermutlich wirksam im Sinne der Krankenbehandlung und notwendig, d. h. nicht durch eine weniger aufwändige Maßnahme zu ersetzen ist.

Eine verbesserte Prädiktion der Wirkung im Einzelfall könnte dazu beitragen, auch die dringend geforderte Reform des ambulanten Gutachterverfahrens, eine ausreichende Personalallokation im stationären/teilstationären Bereich, ein partieller Umbau des Versorgungssystems weg von vollstationären kostenintensiven Vorhalteangeboten und hin zu teilstationärer und ambulanter Versorgung; und nicht zuletzt, womöglich sogar vordringlich und realisierbar, die flächendeckende Einführung von Psychotherapiemöglichkeiten über Video.

Dass eine solche Video-Entwicklung eine erhebliche Relevanz auch im Hinblick auf das Marktgeschehen hat, ist offensichtlich. Psychotherapeuten könnten weiterhin an attraktiven Großstadtstandorten arbeiten und dennoch Patienten im ländlichen Raum behandeln und dabei nach Indikation und nicht nach Wohnortnähe und Erreichbarkeit priorisieren.

### **DIE WICHTIGSTEN DIAGNOSE-HAUPTGRUPPEN**

Die nachfolgende Übersicht folgt den Diagnose-Hauptgruppen gemäß der ICD-10. Sie wurde unter Hinzuziehung von diversen Experten aus dem jeweiligen Fachgebiet auf der Basis der Erkenntnisse aus dem Besuch einschlägiger Kongresse und der Lektüre der maßgeblichen Fachzeitschriften erstellt. Selbstverständlich besteht die Gefahr einer selektiven Auswahl. Das Ziel war die allgemeinverständliche Darstellung, nicht eine Übersichtsarbeit, die wissenschaftlichen Gütekriterien genügt. Auf Literaturzitationen wurde deshalb auch verzichtet.

- **ORGANISCHE PSYCHISCHE STÖRUNGEN**

**Demenzerkrankungen** gelten als eine der ganz großen gesundheitlichen Herausforderungen der Zukunft. Besonders im Bereich der Alzheimer-Demenz wurden die Forschungsanstrengungen im letzten Jahrzehnt weltweit sehr intensiviert. Nach verbreiteter Einschätzung würde ein wirklicher Durchbruch einen Nobelpreis nach sich ziehen. In Deutschland wurden in den letzten Jahren zunehmend Lehrstühle mit Alzheimer-Experten besetzt und Professuren für damit assoziierte Spezialgebiete geschaffen. Das Deutsche Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und das Kompetenznetz Demenzen beschäftigen sich mit Psychopathologie und neuropsychologischer Diagnostik, insbesondere Früherkennung, neurochemischer Demenzdiagnostik und Bildgebung der Alzheimer-Krankheit.

Ein wirklicher Durchbruch in der Forschung ist allerdings bisher in Bezug auf eine kausal wirksame Therapie nicht gelungen. Man kennt die Strukturveränderungen, die in den Nervenzellen stattfinden, bevor sie absterben gut (Amyloidbildung, Neurofibrillen), weiß aber noch nicht, wodurch sie verursacht sind und ob sie die eigentliche Krankheit oder nur ein Ausdruck eines an anderer Stelle stattfindenden Krankheitsprozesses sind. Dies ist derzeit eine der zentralen noch ungelösten Fragen der Alzheimer-Forschung.

Die meisten Therapieansätze richten sich derzeit auf die Eliminierung von Beta-Amyloid oder die Verhinderung von dessen Entstehung. Fehlgeschlagene Therapiestudien haben aber Zweifel verstärkt, ob dieser Ansatzpunkt überhaupt richtig ist. Auch ist unklar, wann die Krankheit beginnt und wie früh folglich eine wirksame Therapie beginnen müsste. Dies möglicherweise schon Jahrzehnte bevor die Nervenzellen so mit den schädlichen „Abfallprodukten“ überladen sind, dass sie ihre Funktion zunehmend einbüßen und schließlich absterben.

Deshalb richten sich jetzt auch wieder Forschungsansätze auf die Prävention bzw. Frühintervention. Dazu sollen genetisch determinierte Hochrisikopatienten untersucht werden, die eine hohe Amyloidlast aufweisen, aber noch keine klinischen Symptome. Es wird diskutiert, ob das Fehlschlagen der Studien mit monoklonalen Antikörpern auch darauf beruhen könnte, dass sie in einem viel zu späten Krankheitsstadium eingesetzt wurden (vergleichbar der Gabe von Cholesterinsenkern bei bereits bestehender arterieller Verschlusskrankheit).

Immerhin wird zunehmend klarer, wie der genaue molekulare Wirkmechanismus des Amyloids, eines pathologisch gefalteten Proteins, funktioniert und wie er mit dem ebenfalls relevanten Tau-Protein zusammenspielt. Dabei scheint es eine Art „Ansteckungseffekt“ pathologischer Proteine auf noch gesunde zu geben. Faszinierend erscheinen die Ergebnisse von Versuchen an Mäusen, bei denen man ein pathologisches Tau-Gen mittels spezieller Enzyme an-

wieder abschalten konnte und damit eine bereits eingetretene Demenz mit Orientierungsstörungen wieder vollständig zurückbilden konnte.

### **Zur Therapie-Forschung heute: Möglichkeiten, Grenzen, Risiken**

Eine große Hoffnung in den letzten Jahren war die Idee einer aktiven Impfung gegen Amyloid (ein Eiweiß, gegen das der menschliche Körper auch Antikörper bilden kann). Nach zahlreichen Tierexperimenten hatte eine vielbeachtete erste Studie an Menschen zunächst ermutigende Resultate gezeigt, musste dann aber wegen Auftreten von Meningoencephaliden (Gehirnentzündungen) bei einem Teil der Geimpften abgebrochen werden. Auch Versuche mit einer passiven Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern erfüllten bisher nicht die Erwartungen. Die Substanz Bapineuzumab (Johnson & Johnson u. Pfizer) zeigte in zwei großen klinischen Studien keine Wirksamkeit, aber Nebenwirkungen. Die Entwicklung wurde nach den enttäuschenden Ergebnissen 2012 weitgehend eingestellt. Auch die Substanz Solanezumab (Eli Lilly) zeigte keine signifikanten Erfolge in Bezug auf den kognitiven Abbau, scheint aber Hinweise für die Bestätigung der Amyloidhypothese zu liefern.

Eine weitere Enttäuschung war Tarenflurbil, ein Modulator der sog. Gamma-Sekretase, die eine zentrale Rolle in der Entstehung des Amyloids spielen soll. Dieser Ansatz galt neben der Impfung als am vielversprechendsten. In einer großen multizentrischen Phase III-Studie in den USA zeigte sich keine klinische Wirksamkeit, so dass die erhoffte Markteinführung in der letzten Phase gestoppt werden musste.

Kürzlich wurde mit ADAM10 eine Sekretase gefunden, die potenziell in der Lage ist, das Amyloid-Precursor-Protein (APP) zu spalten und damit die Aggregation zu Amyloid zu verhindern. Erste Studien verliefen aber ebenfalls negativ und zeigten teilweise sogar eine Verschlechterung der Patienten. Es wird vermutet, dass die Sekretase neben ihrer Funktion in der Entstehung von Amyloid auch weitere bisher nicht bekannte wichtige Funktionen hat, deren Hemmung für die Nervenzellen schädlich ist. Trotz dieser zahlreichen Misserfolge gibt es zahlreiche weitere laufende Studien in unterschiedlichen Phasen zur aktiven und passiven Immunisierung. Hoffnungen werden auf die Verbesserung der eingeschlossenen Zielpopulationen mittels Biomarkern und Interventionen in früheren Krankheitsstadien gesetzt.

Vorübergehendes Interesse fand eine Studie mit intravenösen Immunglobulinen, gepoolten Antikörpern aus menschlichem Blutserum. Auch diese erwiesen sich als nicht wirksam. Ansonsten werden verschiedene bekannte (Simvastatin, Cholesterinsenker; Pirenzepin) und neue Substanzen auf ihre Wirkung als Antidementiva untersucht, wobei hier wahrscheinlich eher geringe Effekte wie bei den bereits verfügbaren Cholinesterasehemmern zu erwarten sind.

## **Demenz-Diagnostik heute**

Bezüglich der Diagnostik wird auf Testverfahren gesetzt, die mittels einer Kombination von verschiedenen genetischen und Stoffwechsellmarkern eine möglichst spezifische Diagnose und Prognose in möglichst frühen oder noch asymptomatischen Krankheitsstadien erlauben. Zumindest für die Liquordiagnostik gibt es inzwischen eine Kombination von Markern mit hinreichend guter Sensibilität und Spezifität. Damit können unter Patienten mit einer leichten kognitiven Störung diejenigen recht sicher identifiziert werden, die in absehbarer Zeit in eine Alzheimer-Demenz übergehen werden. Weil dies aber bisher keine Therapieoption nach sich zieht, wird eine solche Diagnostik in Leitlinien bisher nicht empfohlen. Der Wert dieser Diagnostik erschöpft sich bisher weitgehend in der Verwendung zur Identifizierung geeigneter Probanden in Therapiestudien. Angestrebt wird eine einfachere Diagnostik mit Serum- statt Liquormarkern.

Ein Durchbruch mit den erhofften dramatischen Konsequenzen bezüglich der Behandelbarkeit und Prävention der Alzheimer-Demenz und anderer Demenzformen scheint also in den nächsten Jahren nicht zu erwarten, dementsprechend auch keine gravierenden Konsequenzen für die Versorgung und deren Institutionen. Eine diskutierte mögliche negative Konsequenz könnte sein, dass die forschende Pharmaindustrie sich angesichts der bisherigen Fehlschläge und verlorenen Investitionen weitgehend aus diesem Gebiet zurückzieht, weil die Pathophysiologie des Krankheitsbildes zu komplex ist und praktikable therapeutische Ansätze in absehbarer Zeit nicht erreichbar scheinen. Eine Hoffnung ist, dass es gelingt, praktikable Surrogatmarker zu entwickeln, anhand derer sich die Wirksamkeit einer Substanz sehr viel schneller (und damit kostengünstiger) beurteilen lässt als mit über viele Jahre laufenden klinischen Studien, die die tatsächliche kognitive Verschlechterung messen.

## **Schlussfolgerung**

Etwas bescheidener und pragmatischer sind derzeit ebenfalls vielfach betriebene Ansätze der Forschung, durch möglichst sichere Früherkennung der Alzheimer-Erkrankung frühzeitig mit pharmakologischen und übenden Therapien zu beginnen, um den Krankheitsverlauf zumindest auf der Symptomebene zu modifizieren. Dies könnte dazu führen, dass ein wesentlich größerer Personenkreis als bisher für derartige Behandlungen, die ggf. auch im Rahmen einer Psychiatrischen Instituts-Ambulanz (PIA) angeboten werden können, in Frage kommt.

Auf der Versorgungsebene wird weiter von einer steigenden Zahl von Demenzen angesichts der demographischen Entwicklung und einem zunehmenden Mangel potenzieller Pflegepersonen ausgegangen. Derzeit zeichnet sich ab, dass eine steigender Bedarf an stationären Betten trotz steigender Prävalenz und Inzidenz eher nicht zu erwarten ist, während der steigende Bedarf in der

Psychiatrischen Instituts-Ambulanz und im komplementären Bereich (Pflegeheime) deutlich wird.

Forschung zu geeigneten Pflegekonzepten, der Einbeziehung bürgerschaftlichen Engagements und der besseren Abstimmung von Behandlung, Versorgung und Angehörigenarbeit wird eine zunehmende Rolle spielen. Hier praktikable und menschliche Lösungen vorzuhalten und weiterzuentwickeln, wird weiter eine Aufgabe der psychiatrischen Kliniken sein, so Professor Steinert.

## • SUCHT-ERKRANKUNGEN

Die **Suchtforschung** in Deutschland hat sich in den letzten 20 Jahren langsam etabliert. Weltweit dominierend ist aber nach wie vor die Suchtforschung in den USA, die seit Jahrzehnten über immense Mittel verfügt, allerdings voraussichtlich wie die ganze Forschung in den USA derzeit politisch motivierten Kürzungen unterliegt (Senkung der Staatsausgaben).

Nach wie vor ist die zentrale Idee der biologischen Suchtforschung die, die im Gehirn durch Suchtmittel entstandenen Veränderungen, die im Vergleich zum gesunden Gehirn zu einem abhängigen Reaktionsmuster geführt haben („Suchtgedächtnis“) durch therapeutische Eingriffe zu revidieren. Falls dies möglich werden sollte, würde dies eine grundsätzliche Veränderung der gesamten Suchtmedizin zur Folge haben. Allerdings waren alle bisherigen optimistischen Ankündigungen in dieser Hinsicht stets Enttäuschungen und eine klinische Anwendung ist noch nicht einmal am Horizont zu erahnen. Nachdem zunächst die Forschung zu den verschiedensten Aspekten der Alkoholabhängigkeit und der Drogenabhängigkeit im Vordergrund stand, hat sich das Forschungsinteresse mittlerweile verbreitert.

Weiterhin wird intensiv nach den Ursachen der stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen, den Möglichkeiten der Intervention und nach Verlaufsprädiktoren geforscht. Nach vielen Jahren wurde jetzt wieder eine Substanz zur Behandlung bei *Alkoholabhängigkeit* zugelassen (Nalmefene), eine an den Opioidrezeptoren wirksame Substanz, welche die positive Wirkung von Alkohol zu vermindern scheint und so zu einer Reduktion des Alkoholkonsums führen soll. Die Wirksamkeit ist nach vorliegenden Studien mäßig und im Einzelfall schwer verifizierbar. Weder ein sehr breiter Einsatz noch epidemiologisch relevante Effekte werden erwartet.

Die *Tabakabhängigkeit* wird aus allen Blickwinkeln beleuchtet, von der Epidemiologie über die Entwicklung von Folgeerkrankungen, der Effektivität von Behandlungsansätzen bis hin zur detaillierten Untersuchung der Marktstrategien der Zigarettenindustrie oder neuen Ansätzen der Prävention wie dem Projekt „rauchfreie Krankenhäuser“. Die Datenlage zu all diesen Aspekten hierzu ist recht günstig, die Verbreitung therapeutischer Ansätze nimmt langsam zu. Für

die psychiatrischen Kliniken ist bedeutsam, dass die Behandlung der Ko-Morbidität Tabakabhängigkeit angesichts der deletären Folgen für die Betroffenen und häufig der gleichartigen Folgewirkungen mit den verordneten Medikamenten (Herz-Kreislauf-Erkrankungen) als genuine Behandlungsaufgabe zunehmend erkannt und akzeptiert wird.

Einen zweiten Schwerpunkt bilden derzeit die nicht-stoffgebundenen Abhängigkeiten, worunter in der Regel *Glückspielabhängigkeit, Internet- und Computerspielsucht* sowie, z. T. umstritten, *Kaufsucht, Sex-Sucht und andere Verhaltensabweichungen* gefasst werden. Während Glücksspielsucht recht gut untersucht ist und aus einer Tradition therapeutischer Maßnahmen auch die Kenntnis von Behandlungsverläufen vorliegt, hat in den letzten Jahren nun auch viel Forschung zu anderen nicht-stoffgebundenen Süchten wie Computer- und Internetspielsucht stattgefunden. Mit welchen Maßnahmen am ehesten erfolgreich behandelt werden kann, ist derzeit noch unklar.

### **Schlussfolgerung**

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Suchtforschung therapeutisch breiter geworden ist und neue Themen in den Blick nimmt, ohne dass für die alltägliche Arbeit in der Suchtkrankenbehandlung grundsätzlich neue Erkenntnisse zu verzeichnen wären.

Verstärkte Aufmerksamkeit benötigt in den nächsten Jahren sicher die Wirkung des Settings in all den Formen der Suchtkrankenbehandlung. Das Dogma der stationären Behandlungsbedürftigkeit von insbesondere stoffgebundenen Abhängigkeiten hält einer wissenschaftlichen Überprüfung wohl nicht stand. Zudem muss, wie oben bereits erwähnt, das in Deutschland noch vorherrschende Abstinenzdogma als alleiniges Therapieziel überdacht werden, wenn es gelingen soll, der breiten Masse der Suchtmittelabhängigen zu helfen und nicht nur einen Bruchteil der Betroffenen zu erreichen. Studien zu den Themen Konsumreduktion und entsprechenden Behandlungssettings wären hilfreich und notwendig.

### • **SCHIZOPHRENE STÖRUNGEN**

In **medikamentöser Hinsicht** erwiesen sich die Neuroleptika der zweiten Generation durchweg als etwas weniger effektiv und nebenwirkungsreicher als zunächst angenommen. Versuche, Substanzen mit grundsätzlich anderer Wirkungsweise zu etablieren (Glutamat-Rezeptor-Antagonisten, Aminosäuren, Fettsäuren und Zytostatika-Analoga für Negativsymptomatik) zeigten bisher weniger therapeutische Erfolge als erwartet, wenn nicht gar völlig unwirksam.

Erstaunlicherweise ist auch nach wie vor nicht geklärt, welche Rezeptorwirkungen für die antipsychotische Wirkung verantwortlich sind. Die dies-

bezüglichen pharmakologischen Fachdiskussionen scheinen seit der Einführung der zweiten Generation von Neuroleptika Mitte der 90er Jahre nicht wesentlich vorangekommen zu sein. Nachdem noch 2010 u. a. in „Nature“ zu lesen war, die Pharmaindustrie ziehe sich ganz aus der weiteren Schizophrenieforschung zurück (Biologie der Erkrankung noch zu wenig verstanden, keine aussichtsreichen Präparate in der Pipeline), sind nun doch diverse Präparate vor der Markteinführung oder in Phase II-Studien.

Doch die Hoffnungen, endlich eine neue wirksame Substanzklasse jenseits der D2-Rezeptoren blockierenden Neuroleptika zu etablieren, erhielten im August 2012 einen empfindlichen Dämpfer. Die Firma Eli Lilly brach eine Studie mit der Substanz Pomaglumetad Methionil, die die glutamaterge Neurotransmission moduliert, während der klinischen Erprobung wegen Wirkungslosigkeit ab. Interessant ist aber eine Anfang 2014 veröffentlichte Studie mit Benzoat (bekannt als Konservierungsmittel für Lebensmittel), das geeignet ist, die NMDA-Rezeptoren im Sinne einer Hemmung des abbauenden Enzyms von Glutamat zu beeinflussen. Starke Effekte auf Positivsymptomatik und Negativsymptomatik und etwas schwächere auf die kognitiven Funktionen wurden berichtet. Es bleibt abzuwarten, ob diese Befunde repliziert werden können.

Weitere Hoffnungen liegen auf der Entwicklung von Medikamenten gegen die bei Schizophrenie so entscheidenden kognitiven Defizite. Bisher vorliegende Studien zeigen jedoch eher begrenzte Effekte, an deren klinischer Relevanz gezweifelt werden kann. Dennoch gibt es ein großes Interesse an der Entwicklung solcher Substanzen, weil diese vermutlich „gute Kandidaten“ für ein sogenanntes kognitives Enhancement („Neuro-Doping“) auch bei Gesunden sind.

Seitens der Pharmaindustrie gibt es weitere Substanzen „in der Pipeline“, die aber vermutlich eher in Richtung „me too“-Präparate einzuordnen sind. Die Entwicklungskosten und Risiken sind so hoch, dass die Risikobereitschaft der Industrie bezüglich Innovationen gesunken ist. Es wird erwartet, dass die Entwicklungen der nächsten Jahre eher in Richtung einer weiteren Optimierung des bereits Bekannten gehen. Dies betrifft z. B. die systematische Erforschung sinnvoller Medikamentenkombinationen. Aktuell steht vermutlich die Einführung weiterer Depotpräparate bevor, wobei z. B. auch Präparate mit wöchentlicher, dreimonatiger oder halbjährlicher Wirksamkeit getestet werden.

Seit etwa 10 Jahren gibt es auch eine sehr interessante Pilotstudie über die Substanz Cannabidiol, Bestandteil von Marihuana, partieller Antagonist von Tetra-Hydro-Cannabinol (THC), das sich in einem kleinen RCT als gleichermaßen wirksam wie Amisulprid, aber praktisch nebenwirkungsfrei erwiesen hatte. Der Wirkmechanismus geht über Cannabinoidrezeptoren, wäre also tatsächlich ein neuartiges Prinzip. Nachdem lange in dieser Sache nichts voranzugehen schien, läuft jetzt tatsächlich eine EU-geförderte große Studie am ZI Mannheim. Das Interesse von Patientenseite ist sehr groß. Ein Problem wird sein, dass es auch bei positiven Studienergebnissen nur schwer zu einer

Markteinführung kommen wird, weil die Substanz (natürliches Produkt) nicht patentierbar und die Herstellung als Reinsubstanz dennoch sehr teuer ist.

## **Psychosoziale Interventionen**

In Deutschland (wie in vielen anderen Ländern) besteht eine Diskrepanz zwischen der Kenntnis evidenzbasierter Interventionen, die überwiegend bereits Bestandteile von Leitlinien sind und deren praktischer Verfügbarkeit. Dies betrifft insbesondere kognitive Verhaltenstherapie, Familieninterventionen, kognitive Rehabilitation und psychotherapeutische Interventionen bei komorbider Suchterkrankung. Die Implementation eines geeigneten Versorgungsmodells steht in Deutschland trotz einiger Ansätze in der Integrierten Versorgung bisher aus.

Traditionell werden derartige Angebote am ehesten in Kliniken vorgehalten, wegen der abnehmenden Verweildauer jedoch in eher sinkender Tendenz. Die Klinik-Zentrierung solcher Angebote kann kritisch hinterfragt werden, nicht nur wegen der abnehmenden Verweildauer und begrenzter personeller Ressourcen, sondern auch weil diese Interventionen vermutlich weniger wirksam sind, wenn sie ausgerechnet dann angeboten werden, wenn sich die Patienten in einem besonders schlechten psychischen Zustand befinden. Für eine ambulante Implementierung fehlt den Institutsambulanzen und Nervenarztpraxen weitgehend die Finanzierung, psychologische Psychotherapeuten in eigener Praxis behandeln diese Patienten eher selten und die Finanzierung wird durch die Gutachter der Krankenkassen in der Regel abgelehnt.

Geeignete Versorgungsmodelle zu etablieren, wozu IV-Projekte oder Regionalbudgets derzeit die sinnvollsten Ansätze sind, wird eine Aufgabe der nächsten Jahre sein. Allerdings sind entsprechende Ansätze mit der Einführung der PEPP, die diesbezüglich eindeutig kontraproduktiv sind, auf absehbare Zeit erheblich eingegrenzt worden. 2012 erschien die DGPPN S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien“, die die Evidenz aller psychosozialen Therapien systematisch bewertet. Obwohl daraus hervorgeht, dass anders strukturierte Versorgungsangebote möglicherweise wirksamer und kosteneffektiver wären, ist einer Realisierung mit der Einführung der stationären Pauschalfinanzierung via PEPP zumindest teilweise ein Riegel vorgeschoben.

Bezüglich „Ambulantisierung“ der psychiatrischen Behandlung sind inzwischen diverse Meta-Analysen über die zahlreichen veröffentlichten Studien verfügbar, die allerdings ganz überwiegend aus England kommen. Generell werden, wie seit langem bekannt, verschiedene günstige Effekte und kaum Nachteile beschrieben. Die Ergebnisse für das „assertive community treatment“, d. h. die besonders intensive aufsuchende Behandlung, sind dabei aber zumindest für Großbritannien eher enttäuschend (dies hat allerdings die Niederlande nicht davon abgehalten, mit großem Aufwand eine derartige Versorgung neu aufzubauen). Vorteile gegenüber einer niederfrequenteren ambulanten Behandlung

mit einem wesentlich höheren case-load beim case management waren weder bezüglich Hospitalisierung noch bezüglich klinischer Ergebnisse verifizierbar.

Eine andere Übersicht kommt zu dem Schluss, dass intensivere ambulante Behandlungsformen am ehesten dann Krankenhaustage einsparen können, wenn diese auf einem vergleichsweise hohen Niveau liegen. Bei entsprechend niedriger Inanspruchnahme von Krankenhausleistungen sei eine weitere Senkung kaum realisierbar.

Bezüglich Akut-Tageskliniken gibt es seit einer vor mehreren Jahren in diversen europäischen Ländern, auch in Deutschland, durchgeführten multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie eine gute Evidenzlage, dass tagesklinische Behandlung mindestens gleich gute Ergebnisse wie vollstationäre Behandlung bei freiwillig behandelten Patienten erbringt.

### **Sonstige Therapie-Aspekte**

In England und Wales wurde 2009 die Möglichkeit ambulanter Behandlungsaufgaben (häufig als ambulanten Zwangsbehandlung bezeichnet, was nicht ganz zutreffend ist) eingeführt, bald breit angewendet und in einem sehr aufwändigen RCT erforscht. Dabei zeigten sich keine der erwarteten positiven Effekte. Die Studie wird allerdings auch kritisch diskutiert. Ob eine Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse gegeben wäre, ist natürlich offen. Dennoch dürfte vor diesem Hintergrund das Thema „ambulante Zwangsbehandlung“ einstweilen erledigt sein (dessen ungeachtet führen die Niederlande sie ein, in der Schweiz wird sie in diversen Kantonen praktiziert).

### **Früherkennung und Frühintervention**

Früherkennung und -intervention sind seit Jahren ein großes Thema. Der Forschungsstand entwickelt sich zunehmend in die Richtung, dass intensive (vorwiegend psychosoziale) Interventionsprogramme bei Risikopersonen den Übergang in manifeste Psychosen verhindern können – ob vorübergehend oder dauerhaft, wird sich noch zeigen müssen.

Ein bekanntes Problem ist, dass die betreffenden Personen über die üblichen psychiatrisch-psychotherapeutischen Institutionen nur bedingt erreicht werden können. Und dass das Problem einer möglichen Stigmatisierung bisher nicht erkrankter Personen ethisch ungeklärte Fragen aufwirft. Ein praktikables Modell zur Integration in die Routineversorgung existiert bisher ebenso wenig wie eine gesicherte Finanzierung. Im Bereich der psychiatrischen Kliniken dürfte die spezialisierte Versorgung dieser Personengruppe sicher noch verbesserungsbedürftig sein. Möglicherweise bieten sich dafür aber zunächst einmal eher ambulante oder teilstationäre als vollstationäre Behandlungsformen an, so Professor Steinert.

## • AFFEKTIVE STÖRUNGEN

### Bipolare Störungen

Bipolare Störungen haben sich in den Vorstellungen zu Verursachung, Therapie und Verlauf in den letzten Jahren mehr den schizophrenen Störungen angenähert. Bezüglich zu erwartender Erkenntnisfortschritte und Therapieoptionen gilt Ähnliches wie für die schizophrenen Störungen ausgeführt. Grundsätzlich noch nicht wirklich verstanden ist die zugrunde liegende Störung der Biorhythmen. Therapie- oder versorgungsrelevante Ergebnisse zeichnen sich jedoch derzeit nicht ab. Die S3 Leitlinie Bipolare Störungen bietet eine gute Basis für die Behandlung, lässt aber trotz ihres Umfangs noch viele Fragen offen. Z. B. gibt es derzeit keine verlässlichen Erkenntnisse, wie groß das künftige Morbiditätsrisiko nach einer ersten manischen Episode behandelt und unbehandelt ist.

### Unipolare Depression

Seit 2009 existieren die S3-Versorgungsleitlinien „Unipolare Depression“. Die Depressionsforschung war in den vergangenen Jahren insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung neuer Medikamentenklassen enttäuschend. Erhebliche Hoffnungen hatte man auf sog. CRH-Antagonisten gesetzt, Medikamente, die auf einer übergeordneten Steuerungsebene in den Cortisolstoffwechsel eingreifen. Dass dieser bei schwer depressiven Patienten im Sinne eines dauerhaften „Stressstoffwechsels“ mit vielen schädlichen Sekundärfolgen wie kognitiven Störungen verändert ist, ist seit vielen Jahren bekannt. Die entsprechenden Medikamente, die in der vermuteten Ursachenkette früher und kausaler als die bisher verfügbaren Antidepressiva eingreifen sollten, erwiesen sich aber leider als klinisch nicht wirksam.

Eine interessante Entwicklung zeichnet sich mit dem altbekannten Medikament Ketamin ab, eine Substanz, die in der Anästhesie verwendet wird, häufig bei Kindern. Besserungen bei schwersten Depressionen innerhalb von Stunden werden bei etwa der Hälfte der Fälle beobachtet. Eine größere randomisierte kontrollierte Studie in den USA konnte die Effekte inzwischen bestätigen.

Jetzt wurde der molekulare Wirkungsmechanismus auch weitgehend aufgeklärt: Es findet eine intensive Neubildung von Synapsen statt, eben jener, die durch chronischen Stress degenerieren.

Inzwischen sind tatsächlich einige Zentren bereits zur Anwendung übergegangen und in entsprechend gelagerten Fällen wäre dies auch in den psychiatrischen Kliniken zu diskutieren. Allerdings ist das Risiko einer Suchtentwicklung im Auge zu behalten, Langzeiteffekte sind bisher noch völlig unklar. Nasale

Applikationsformen wurden entwickelt. In der Forschung läuft die Suche nach Analoga.

Einen offensichtlich ganz anderen Wirkungsmechanismus hat die Injektion von Botulinustoxin in die Glabella (Stirnfalte), die in einer Studie ebenfalls eine überraschend gute Wirkung gegen Depression zeigte; weitere Forschung ist auch hier abzuwarten.

Enttäuschend war das Ergebnis einer großen Studie an ambulanten Patienten zu körperlichem Training. Bisher galt auf Grund diverser Studien als weitgehend gesichert, dass regelmäßige körperliche Aktivität Depressionen bessern kann. Die genannte Studie fand keinerlei Effekte.

Zwischen Experten unterschiedlicher Provenienz – von genetischen Forschern bis zu Psychotherapeuten – besteht inzwischen weitgehende Übereinstimmung, dass die „Volkskrankheit Depression“ eine äußerst heterogene Mischung sehr verschiedenartiger Störungen ist. Die Therapieoptionen haben sich in den letzten Jahren nicht wesentlich gebessert. Die Kenntnis pathophysiologischer Prozesse dysfunktionaler neuronaler Netzwerke und Neurotransmittersysteme ist unzureichend. Die zweifellos existierenden genetischen Faktoren sind nicht aufgeklärt. Die ätiologische Heterogenität, von Einzelbasenpolymorphismen bis zu epigenetischen Mechanismen und biographischen Traumata, wird durch das Erscheinungsbild der weit gefassten Diagnose „Depression“ nach den vorhandenen kategorialen Diagnoseschemata nicht erfasst.

Obwohl sowohl biologische Forscher als auch Psychotherapeuten sich seit Jahrzehnten um die Abgrenzung sinnvoller Untergruppen bemühen, ist dies bisher noch nicht überzeugend gelungen, weshalb die Klassifikationssysteme bisher auch nur die sehr pragmatische Einteilung nach Schweregrad vorsehen. Die Identifikation von Untergruppen ist deshalb so wichtig, weil davon ausgegangen wird, dass die relativ bescheidenen Therapieergebnisse, insbesondere bei der Pharmakotherapie, wesentlich dadurch bedingt sind, dass nur ein Teil der Patienten die wirklich passende Therapie erhält. Deren positives Ansprechen auf die Therapie geht dann gruppenstatistisch weitgehend unter. Die Leitidee der Forschung ist die sog. „Personalisierte Medizin“, für die im Depressionsbereich derzeit die besten Chancen gesehen werden.

Von Seiten der genetischen Forschung wird als Erwartung formuliert, in den nächsten Jahren auf der Basis von Gentests und spezifischen Biomarkern Patientengruppen identifizieren zu können, die von bestimmten Therapieformen profitieren. Gleichmaßen soll damit eine präklinische Risikoabschätzung möglich werden. Ansätze von Therapiepersonalisierung sind bereits vorhanden. Beispielsweise wurde mit der Bestimmung homozygoter Träger einer bestimmten Genvariante für das Ansprechen auf Lithium-Augmentation ein genotypbasierter Responseprädiktor gefunden.

Allerdings stellt sich die Frage, ob hier wirklich in absehbarer Zeit Ergebnisse von klinischer Relevanz zu erwarten sind oder ob es sich (wieder einmal) um eine Marketingstrategie zur Einwerbung von weiteren Forschungsgeldern handelt. Ob die Genetik für das Ansprechen auf Therapie tatsächlich so entscheidend ist, ist nicht unumstritten. Psychotherapeuten können ebenfalls auf bekannte Prädiktoren für das Ansprechen auf Therapie verweisen, die aber gänzlich anderer Art sind.

Eine weitere Debatte betrifft die Rolle künftiger Entwicklungen der Pharmaindustrie in einer zunehmend personalisierten Medizin. Die Entwicklung spezifischer Medikamente für immer kleinere Untergruppen von Patienten anstelle von „Blockbustern“ könnte wirtschaftlich unlohnend sein und einem weiteren Fortschritt entgegenstehen. Dem wird als Argument entgegengehalten, dass für Zulassungsstudien möglicherweise viel kleinere Fallzahlen erforderlich sind, wenn das Präparat tatsächlich bei allen behandelten Patienten und nicht nur bei einem kleinen Teil Wirkung entfaltet.

Wie sich der Markt, die Behandlungsmöglichkeiten und -kosten in den nächsten Jahren entwickeln werden, ist schwer zu prognostizieren. In der Vergangenheit kamen Umwälzungen allerdings immer viel langsamer, als dies optimistisch angekündigt wurde. Deutlich ist bereits jetzt, dass quantitativ der Anteil von Depressionen bei alten und multimorbiden Menschen zunehmen wird, die Forschungsaktivitäten bei dieser Klientel sind jedoch weiterhin gering.

### **Invasive Therapieansätze**

Von allen innovativen invasiven Therapiemethoden erscheint die „*Tiefe Hirnstimulation*“, auch was die Datenlage betrifft, am ehesten erfolgversprechend. Nach wie vor handelt es sich aber bei der tiefen Hirnstimulation, die praktisch nur bei therapieresistenten Depressionen angewandt wird, um eine experimentelle Methode, die Einzelfalluntersuchungen und klinischen Studien vorbehalten ist. Ihr Wirkmechanismus ist nur unzureichend geklärt. Inzwischen zeigen erste Studien, dass sich für schwerst depressive und auch anorektische Patienten möglicherweise tatsächlich neue Therapieoptionen abzeichnen. Allerdings handelt es sich um Verfahren, die für die breite Masse der depressiven Patienten keine Indikation erlangen dürften. Die – vor allem psychischen – Nebenwirkungen sind jedoch nicht unerheblich und werden wegen „Persönlichkeitsveränderungen“ auch als ethisches Problem gesehen. Vorerst dürfte es sich um eine Restindikation für verzweifelte Fälle handeln.

Weniger invasiv ist das Verfahren der *transkraniellen Magnetstimulation*, das sich allerdings bisher als nicht ausreichend wirksam und der Elektrokrampftherapie deutlich unterlegen erwiesen hatte. Hier gibt es jetzt aber neue Ansätze in Verbindung mit einem „Brain mapping“ durch bildgebende Verfahren, so dass funktionell gestörte Regionen sehr gezielt stimuliert werden können.

Erste Studien mit positiven Ergebnissen werden berichtet. Auch hier handelt es sich freilich einstweilen noch um eine experimentelle Therapieform.

Bei der *Magnetokonvulsionstherapie* als weitere neue invasive Therapieform bei Depressionen gibt es mittlerweile Hinweise auf vergleichbare Wirksamkeit wie bei der Elektrokrampftherapie, was die „Krampfqualität“ betrifft, bei kaum vorhandenen kognitiven Störungen. Allerdings sind die Fallzahlen in den vorliegenden Untersuchungen noch sehr niedrig. Es ist möglich, dass diese Methode künftig einen Platz in der Routineversorgung finden wird. Die *Magnetstimulation* dagegen, ein Verfahren, das keine Krampfanfälle auslöst und wenig belastend ist, ist inzwischen recht gut untersucht. Das Verfahren ist sicher und in verschiedenen Indikationen auch wirksam, aber wohl weniger als die Elektrokrampftherapie.

### **Schlussfolgerung**

Insgesamt erscheint es gut denkbar, dass die Depressionsbehandlung innerhalb einiger Jahre auf der biologischen Seite vielfältiger, effektiver und aufwändiger wird. Aus heutiger Sicht ist am ehesten wahrscheinlich, dass schwere Depressionen besser behandelbar werden. Dass diese Methoden auch für die viel größere Zahl leichterer Depressionen mit vermutlich andersartiger Ursache relevant werden, ist unwahrscheinlich. Das hohe Interesse an Fortschritten der Therapie durch derartige invasive Verfahren spiegelt sich darin wieder, dass Lehrstühle mit einer derartigen Schwerpunktbildung ausgeschrieben werden, z. B. in Freiburg.

## **• ANGST, NEUROTISCHE UND BELASTUNGSSTÖRUNGEN**

### **Psychotherapieverfahren**

Weltweit und in Deutschland spielen verhaltenstherapeutische Techniken eine zunehmende Rolle. Therapien sind kürzer geworden, eine Untergrenze ist aber möglicherweise erreicht. Die starke Manual-Basierung, die in Veröffentlichungen dominiert, dürfte in erster Linie mit der Notwendigkeit objektiver Forschungsmethodik zusammenhängen; ein breiter Einzug solcher Manuale in die klinische Versorgung hat bisher nicht stattgefunden.

Erheblich zugenommen hat die Nachfrage nach "Traumatherapie" in den unterschiedlichsten Indikationen, beginnend bei posttraumatischen Belastungsstörungen, aber auch weit darüber hinausreichend mit Bezug auf Sucht, Depression, Borderline-Persönlichkeitsstörungen u. a.

Folgende Fragen sind ggf. relevant für die Organisation der Versorgung, bisher aber wissenschaftlich nicht schlüssig beantwortet bzw. sogar noch kaum untersucht:

- Ist es möglich, psychotherapeutische Behandlung in bestimmten Indikationen, basierend auf dann tatsächlich zu verwendenden Manualen, an andere Berufsgruppen außer ärztlichen und psychologischen Psychotherapeuten zu übertragen? Diese Fragestellung hat Relevanz nicht nur aus ökonomischen Gründen sondern auch aufgrund des zunehmenden Fachkräftemangels.
- Wann und in welchem Umfang ist eine spezifische "Traumatherapie" jenseits der typischen Indikation von posttraumatischen Belastungsstörungen indiziert? Gerade in diesem Feld sind medizinisch begründete Indikationsstellungen und Marketing-Aspekte teilweise schwer zu trennen.
- In welchem Umfang könnten stationäre Psychotherapien, die in Deutschland so häufig durchgeführt werden wie in vermutlich keinem anderen Land, durch teilstationäre oder ambulante ersetzt werden? Diese Fragestellung ließe sich nur durch randomisierte kontrollierte Studien beantworten, denen aber erhebliche organisatorische bzw. politische Hindernisse entgegenstehen.

Verbreitet wurden in der Psychotherapie in der letzten Jahren immer ausgefeiltere „störungsspezifische“ Therapieverfahren entwickelt, mehrheitlich auf der Basis verhaltenstherapeutischer Ansätze, mit teilweise sehr speziellen Programmen und Manualen. Derzeit lässt sich feststellen, dass diese sich „zu Tode siegen“. Das heißt, es gelingt meistens in den Begleitstudien, nachzuweisen, dass diese Therapieformen eine überlegene Wirkung gegenüber unspezifischerer Therapie bei einer Kontrollgruppe haben. Es gibt aber mittlerweile so viele dieser spezifischen Verfahren für immer spezifischere Patientengruppen, dass niemand in der Lage ist, eine größere Zahl davon zu beherrschen und sie in der Praxis außerhalb einiger darauf spezialisierter Zentren (in der Regel derjenigen, die sie entwickeln und beforschen) kaum angewendet werden.

## **Krisenintervention**

Erhebliche Bedeutung in der psychiatrischen Versorgung haben Aufnahmen nach Suizidversuch. Es ist bekannt, dass diese sich relativ häufig wiederholen. Im Zuge einer künftigen vermehrten Ambulantisierung ist von Interesse, wie diese Klientel (vorwiegend Krisen und Frauen mit Persönlichkeitsstörungen) am besten betreut werden kann. Entgegen ersten positiven Ergebnissen und allgemeiner Überzeugung fand 2012 eine große Studie aus Dänemark keine nachweisbaren Effekte einer intensivierten ambulanten Betreuung (assertive outreach) bezüglich der Häufigkeit künftiger Suizidversuche. Die intensiver betreuten Patienten hatten mehr stationäre Wiederaufnahmen wegen Suizidalität, in der Kontrollgruppe wurden allerdings in Eigenberichten entsprechende Ereignisse häufiger berichtet.

## Medikamente

Die Standardbehandlung von Angststörungen mit Serotonin-selektiven Reuptake-Hemmern (SSRI) ist bewährt, es gibt eine weitere Zulassung für die Substanz Pregabalin für generalisierte Angststörungen. Möglicherweise folgen noch Indikationserweiterungen.

Bereits jetzt zeichnet sich aber verbreitet eine manchmal missbräuchliche und zu unkritische Verwendung ab, sodass mit erheblich größeren Verordnungszahlen und vor allem größerem Nutzen künftig eher nicht zu rechnen ist. Wesentliche Neuentwicklungen auf diesem Gebiet sind kurzfristig nicht zu erwarten, mittelfristig gibt es allerdings hohe Erwartungen.

Großes Interesse in der Forschung findet seit einer aufsehenerregenden Veröffentlichung von 2006 die Substanz D-Cycloserin, eine altbekannte Substanz, die als Tuberkulostatikum eingesetzt wird. D-Cycloserin soll Lernvorgänge verbessern und hat daher für die Konsolidierung gelernter Verhaltensänderungen in der Verhaltenstherapie großes Interesse geweckt. Besonders gut untersucht (und untersuchbar) ist die Extinktion in der Behandlung von Phobien. Darüber wurde 2014 eine Meta-Analyse über 14 randomisierte kontrollierte Studien erstellt. Die Behandlung wurde als wirksam eingestuft (als Augmentation), allerdings waren die Effektstärken nur mäßig. Eine 2011 publizierte Studie bei Patienten mit Schizophrenie, bei denen die verhaltensändernden psychotherapeutischen Maßnahmen mit D-Cycloserin verstärkt werden sollten, brachte aber keinerlei nachweisbare Effekte. Bei Zwangsstörungen wurden günstige, bei posttraumatischen Belastungsstörungen partielle Effekte berichtet.

Eine Beeinflussung von Lernvorgängen und Vorgängen der Gedächtniskonsolidierung scheint gegenwärtig eines der Forschungsgebiete mit dem größten Zukunftspotenzial zu sein. Es ist inzwischen hinreichend bekannt, dass das Gedächtnis nicht statisch ist, sondern mit jedem Abruf von Inhalten erneut aktualisiert, überformt und gespeichert wird. Damit scheinen diese Vorgänge prinzipiell beeinflussbar. Weitreichende Auswirkungen auf alle Formen von Erkrankungen auf Grund pathologischer oder pathogener Erinnerungsvorgänge, von den Suchterkrankungen bis zur posttraumatischen Belastungsstörung, sind vorstellbar.

Die Posttraumatische Belastungsstörung ist auch ein wesentliches Forschungsobjekt der Epigenetik. Es ist mittlerweile bis auf die molekulare Ebene recht gut aufgeklärt, wie traumatische Ereignisse zu dauerhaften Veränderungen der Gen-Expression führen, die ihrerseits chronische hormonelle Veränderung im Sinne einer Stressreaktion in Gang setzen. Hier richten sich künftige Hoffnungen sowohl auf eine mögliche psychotherapeutische Prävention nach traumatischen Ereignissen als auch auf mögliche pharmakologische Ansatzpunkte. Psychotherapeutische Verfahren erwiesen sich bisher jenseits von einfachen Verfahren der Psychoedukation und des Stressmanagements in dieser Phase als nicht wirksam.

Aufsehen erregte eine Doppelblindstudie mit der Verordnung von Cortisol nach schweren Verkehrsunfällen, das das Auftreten quälender posttraumatischer Erinnerung signifikant verminderte. Ob sich daraus ein praktikabler Präventionsansatz ergibt, werden Folgestudien zeigen müssen. Sicher scheint aber, dass dafür nur ein relativ schmales Zeitfenster („golden hours“) in Frage kommt. Besonders interessant scheint ersten Erkenntnissen und theoretischen Überlegungen folgend in dieser Indikation auch das Hormon Oxytocin zu sein.

Im Zusammenhang mit dem Human Genome-Projekt war eine wesentliche Fragestellung, ob dabei auch Gene identifiziert werden können, die Ansatzpunkte für therapeutische Beeinflussung bieten. Der Ansatz, neue Medikamente nicht mehr oder weniger zufällig experimentierend sondern auf Grund von Grundlagenerkenntnissen abzuleiten, wäre in der Tat revolutionär. Im Vordergrund des Interesses stand dabei in den neuesten Forschung ein zentraler Aspekt der Posttraumatischen Belastungsstörung: die Erinnerungsfähigkeit für unangenehme Gedächtnisinhalte. Diese wird tatsächlich genetisch kodiert und ist unabhängig vom Erinnerungsvermögen für neutrale und positive Gedächtnisinhalte.

Die Entwicklung neuartiger Medikamente dauert allerdings lange und kostet Beträge, die Universitäten nicht aufbringen können. Deshalb versuchte man auf Grund der gefundenen genetischen Konstellationen bereits bekannte Substanzen zu identifizieren, die in anderer Indikation verwendet werden und die damit geeignet sein könnten, negative Erinnerungen abzuschwächen. Als solche Substanz wurde Diphenhydramin (Antihistaminikum) identifiziert, das sich in einer Doppelblindstudie tatsächlich als wirksam erwies. Ob dieser aktuell als „Proof of concept“ und Durchbruch gefeierte Erfolg tatsächlich einen wesentlichen Meilenstein in einer ganz neuen Entwicklung darstellt, werden die nächsten Jahre zeigen müssen.

Bisher völlig unbefriedigend ist die pharmakologische Behandlung von chronifizierenden posttraumatischen Belastungsstörungen, die auch psychotherapeutisch nicht heilbar sind. Die Morbidität und die Inanspruchnahme des Versorgungssystems sind erheblich und vermutlich steigend. Ein Bedarf an wirksamen pharmakologischen Ansätzen ist dringend gegeben, verstärkte Forschung auf diesem Gebiet ist deshalb zu erwarten. Obgleich es dazu bisher erst wenige Studien gibt, sind höchst interessante Substanzen beispielsweise Oxytocin und Ketamin. Eine multizentrische randomisierte klinische Studie über die Anwendung von Oxytocin ist in den Niederlanden angelaufen.

Besonderes Interesse haben auch, besonders für den Bereich von depressiven und Angststörungen, jedoch auch für Suchterkrankungen, Computer-assistierte Therapieprogramme erlangt. Dies gilt besonders für die USA, wo viele Menschen kaum Zugang zu psychiatrischer und psychotherapeutischer Versorgung haben. Eine 2011 im American Journal of Psychiatry erschienene systematische Analyse der Wirksamkeit zeigte jedoch, dass die Belege für ei-

ne Wirksamkeit bisher sehr fraglich sind und warnte davor, derartige Techniken unreflektiert breit einzuführen. Wie in vielen anderen Bereichen der Medizin auch waren die Ergebnisse der untersuchten Therapieverfahren umso schlechter (bis hin zu schlechter als in der Kontrollgruppe), je besser die Studienqualität war.

## • **PERSÖNLICHKEITSSTÖRUNGEN**

Diese Störungsgruppe umfasst vorwiegend die Essstörungen und Sexualstörungen. Diese Störungen spielen im Versorgungsangebot der ZfP eine untergeordnete Rolle. Neue Erkenntnisse mit Indikationen für die Versorgung sind derzeit nicht in Sicht.

Persönlichkeitsstörungen haben eine zunehmende Bedeutung im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen auf verschiedensten Ebenen (stationär, teilstationär, rehabilitativ, ambulant, Leistungen des Gemeindepsychiatrischen Verbunds). Schon deshalb besteht hier ein besonderes Interesse.

### **Medikamente und andere biologische Behandlungsverfahren**

Hier werden im Wesentlichen die Medikamente eingesetzt, die auch zur Behandlung von Psychosen, affektiven und Angststörungen genutzt werden. Die Wirkung ist sowohl nach klinischer Erfahrung als auch nach allen vorliegenden Studien allenfalls mäßig. Wesentliche Ausweitungen der Verordnungspraxis sind hier nicht zu erwarten. Auch spezifische Neuentwicklungen für diese Störungsgruppe sind nicht in Sicht.

Von erheblichem Interesse wären antiaggressiv wirksame Substanzen, sog. "Serenika", deren Entwicklung aber bereits Ende des letzten Jahrtausends wegen nicht beherrschbarer Nebenwirkungen wieder aufgegeben wurde. Auch andere biologische Therapieverfahren stehen derzeit nicht zur Diskussion.

### **Psychotherapie**

In den letzten 10 Jahren wurden zunehmend spezifische Verfahren vorwiegend für Borderline-Persönlichkeitsstörungen entwickelt, die in Langzeitstudien recht gute Erfolge zeigen (dialektisch-behaviorale Therapie, Schematherapie, Übertragungs-fokussierte Therapie). Schwerpunktmäßig wurden diese Verfahren in den USA und in den Niederlanden (hier krankenkassenfinanziert!) erforscht. Dort wird die Behandlung allerdings überwiegend ambulant oder kombiniert ambulant-stationär angeboten.

In Deutschland existiert dafür kein Versorgungsmodell, weshalb die Behandlungen hier weit mehr als in anderen Ländern stationär stattfinden (so gibt es

in England und in den USA nahezu keine stationären Behandlungen für derartige Patienten).

Gegenwärtig scheint es unwahrscheinlich, dass die Erkenntnisse der Therapieforschung in absehbarer Zeit wesentliche Auswirkungen auf die Gestaltung des Versorgungsangebots haben werden. Es besteht eine erhebliche Nachfrage nach qualifizierten sowohl stationären als auch ambulanten Behandlungsangeboten, für deren Wirksamkeit es auch eine zunehmend bessere Evidenz gibt. Allerdings geben klinische Erfahrungen auch deutliche Hinweise, dass gerade unsere Behandlungsangebote, insbesondere die stationären, bei manchen Patienten zu katastrophalen Langzeitverläufen führen, die möglicherweise nicht trotz, sondern wegen unserer (in diesen Fällen meist außerordentlich zahlreichen) Behandlungen entstanden sind. Insofern sollte bei dieser Patientengruppe die Zukunft sicher in einem Ausbau der hinsichtlich der Kontextfaktoren und der Erhaltung der Autonomie möglichst wenig invasiven ambulanten Behandlungsformen liegen, so abschließend Professor Dr. T. Steinert, Leiter der Abteilung Psychiatrische Versorgungsforschung der Universität Psychiatrie I der Universität Ulm, ZfP Südwürttemberg in Ravensburg-Weissenau.

## LITERATUR

Allgemein-verständliche Darstellung des Themas auf der Basis maßgeblicher Fachzeitschriften und einschlägiger Kongresse (Stand: Anfang 2015). Konkrete Hinweise auf Anfrage bei Professor Dr. Tilman Steinert, ZfP Südwürttemberg, Abteilung Psychiatrie I der Universität Ulm, Weingartshofer Straße 2, 88214 Ravensburg-Weissenau, E-Mail: [tilman.steinert@zfp-zentrum.de](mailto:tilman.steinert@zfp-zentrum.de)