

„5. The Hunt for Chemical Imbalances“ Seite 67

- Whitaker beschreibt den ganz basalen Aufbau des Gehirns bis zur Synapse
- für unsere Fragestellung interessant:
 - o Serotonerger Pfad für Depressionen (Theorie von Schildkraut: Depressive leiden an einem Serotoninmangel) – Serotonin spielt bei der Steuerung ganz basaler biologischer Prozesse eine große Rolle
 - o Dopaminerger Pfad für Schizophrenien (Theorie von Van Rossum: Schizophrene weisen zu viel Dopamin auf) – Dopamin hat viel mit Wahrnehmungsprozessen zu tun
- Möglichkeit der Überprüfung dieser Thesen: Man kann den Gehalt bestimmter Transmitter in cerebrospinaler Flüssigkeit nachweisen

THE SEROTONIN HYPOTHESIS PUT TO THE TEST – Seite 71

Auflistung mehrerer Studien, die die Serotoninhypothese untersucht haben:

- 1969: An acht PatientInnen untersucht – Serotoninlevel der Depressiven waren geringer, das aber nicht signifikant
- 1971: Es konnte auch kein signifikant verschiedenes Level gefunden werden, außerdem konnte man keinen Zusammenhang zwischen Schwere der Depression und Serotoninlevel finden
- 1974: Bei PatientInnen, die keine Antidepressiva nahmen, konnten keine ungewöhnlichen Serotoninlevel gefunden werden
- 1974: Mendels und Frazer gehen zurück zu Schildkrauts Entdeckung und seinen Daten („Reserpin senkt Serotoninlevel und macht Menschen depressiv“) → konnte nicht bestätigt werden → Grundlage für Serotoninhypothese entzogen
- 1975: Marie Asberg findet bei 20 von 68 depressiven Menschen geringere Serotoninlevel – diese sind auch suizidaler
→ es stellt sich dir Frage: Gibt es eine Subgruppe, für die die Serotoninhypothese gilt?
! Whitaker hält das für Wunschdenken, denn in der Kontrollgruppe hatten auch 25% niedrigere Serotoninlevel → Man kann also vielleicht einfach von einer Normalverteilung des Serotoninpegels in der Bevölkerung ausgehen
- 1984: Die Subgruppe der Patienten mit niedrigem Serotoninlevel reagieren auch nicht besonders gut auf Serotoninwiederaufnahmehemmer (SRI) – auch hier hat man insgesamt eine große Varianz der Serotoninlevel gefunden
- 1988: Prozac (Fluoxetin) als SRI eingeführt (? Gibt es hier Studien, die die Wirkung belegen sollen?)

Am Ende zitiert Whitaker viele Forscher aus dem Gebiet, die nach langer Beschäftigung mit der Serotoninhypothese sagen müssen, dass sie nie einen Beleg dafür finden konnten

DOPAMIN DEJA VU – Seite 75

- Van Rossum hat schon beim Aufstellen der Dopaminhypothese weitere Forschung zum Effekt von Dopamin gefordert
- 1975: Snyder und Seeman entdecken zwei Dopaminrezeptoren (D1 und D2) → Antipsychotika blockieren 70 bis 90% der D2-Rezeptoren – z.B. die NY-Times habe daraus „chemische Ungleichgewichte werden ausgeglichen“ gemacht

- ca. 1975 + Nachfolgestudie: Bowers findet bei Schizophrenen ohne Medikation keine Auffälligkeiten in den Dopaminlevels
- 1982: Haracz (UCLA): Man könne nicht von veränderten Dopaminlevels ausgehen
→ neue Idee: Vielleicht haben Schizophrene ja einfach zu viele Rezeptoren für Dopamin!
- 1978: Seeman hatte Hinweise auf eine erhöhte Zahl der Dopaminrezeptoren bei Schizophrenen gefunden - !Aber alle Untersuchten waren auf Neuroleptika!
- Bei Ratten konnte man nachweisen, dass mit der Gabe von Neuroleptika die Anzahl der Dopaminrezeptoren stieg → Ist vielleicht eher als Kompensationsmechanismus zu verstehen
- 1982: Bei Autopsien hat man nur bei Menschen eine größere D-Rezeptorendichte finden können, die zuvor mit Neuroleptika behandelt worden waren
Ergebnisse wurden durch ähnliche Studie aus Deutschland und PET-Studie von 1990 gestützt
- Trotzdem hält sich die „Wie Insulin für Diabetiker“-Metapher hartnäckig!

REQUIEM FOR A THEORY – Seite 77

- Die Serotonin- und die Dopaminhypothese waren die Pfeiler auf denen das Paradigma der chemischen Ungleichgewichte als Grund für psychische Erkrankungen aufgebaut wurde
- Die Theorie hat sich auch auf andere Störungsbilder ausgeweitet (Whitaker bringt das Beispiel ADHS)
- Diese Theorien speisten sich aber immer nur aus der Erkenntnis, was die Medikamente machen – nicht daraus, was an neurologischen/biochemischen Besonderheiten bei Erkrankten gefunden wurde
- Whitaker zitiert wieder einige Forscher, die bekräftigen, wie haltlos die Hypothesen zum chemischen Ungleichgewicht sind
- Psychiater hätten diese Thesen aber gerne beibehalten, weil sie sie zu „richtigen Ärzten“ gemacht hätten (andere Ärzte haben ihre Antibiotika – Psychiater haben jetzt auch Pillen gegen die Krankheiten, mit denen sie sich befassen)
- offene Frage: Wenn also Psychopharmaka keine Ungleichgewichte ausgleichen, was machen sie dann im Gehirn?

PROZAC ON MY MIND – Seite 79

- Die Theorie der chemischen Ungleichgewichte rückte erst nach der Einführung von Prozac (1984) richtig ins öffentliche Bewusstsein
- Wie also funktioniert ein solcher Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer?
 - präsynaptisches Neuron gibt Serotonin in den synaptischen Spalt
 - dieses Serotonin muss schnell wieder aus dem synaptischen Spalt entfernt werden, damit das Signal beendet wird
 - ein Teil des Serotonins wird aufgespalten und abtransportiert
 - ein größerer Teil wird zurück ins präsynaptische Neuron gepumpt
 - das geht durch den SERT-Kanal (Serotonin Reuptake Transport)
 - Fluoxetin blockiert diesen Kanal
 - im synaptischen Spalt sammelt sich Serotonin an
 - ein Feedback-Mechanismus (Autorezeptoren am präsynaptischen Neuron) gibt Rückmeldung über das Serotoninlevel im synaptischen Spalt
 - sammelt sich Serotonin im synaptischen Spalt, weil Fluoxetin den SERT-Kanal blockiert, meldet der Autorezeptor „Stop! Kein Serotonin mehr ausschütten!“

- Es wird also zukünftig weniger Serotonin in den synaptischen Spalt ausgeschüttet/weniger Serotonin produziert
- der Feedbackmechanismus verändert auch das postsynaptische Neuron: Die Dichte der Rezeptoren sinkt um 25-50% → es kommt zur Desensitivierung des postsynaptischen Neurons (passiert innerhalb der ersten zwei Wochen)
- → man wollte also Serotoninlevel steigern – das Gehirn produziert aber nach Fluoxetinbehandlung weniger Serotonin und die Sensitivität für Serotonin sinkt
- ABER! Auch die Autorezeptoren werden weniger → Feedback-Mechanismus ist gestört → es wird wieder mehr Serotonin in den synaptischen Spalt entlassen (zumindest zwischenzeitlich) → es wurde argumentiert, dass dieser Prozess erst zu der Wirkung von Prozac führt (jetzt erst wird wirklich mehr Serotonin produziert und die Wiederaufnahme gleichzeitig gehemmt)
- es wird also klar, dass kein chemisches Ungleichgewicht behandelt wird – das Ungleichgewicht entsteht erst durch die Behandlung mit Fluoxetin (?)
- Aus dieser Erkenntnis heraus hat man in Tierversuchen versucht, die Rolle von Serotonin genauer zu erforschen (Ende der 70er)
- die Medikamente normalisieren den Hirnstoffwechsel nicht, sie verändern ihn hin zu einem als pathologisch beschreibbaren Zustand.
- Antipsychotika wirken sehr ähnlich

A PARADIGM FOR UNDERSTANDING PSYCHOTROPIC DRUGS – Seite 83

Studie von Steve Hyman (1996) über die grundsätzliche Wirkweise psychotroper Substanzen

- Psychopharmaka verursachen Störungen der Neurotransmitterfunktion
- wird ein Neurotransmitter blockiert (z.B. bei Antipsychotika), produziert das präsynaptische Neuron mehr davon und am postsynaptischen Neuron erhöht sich die Dichte der Rezeptoren
- erhöht ein Medikament das Level eines Neurotransmitters im synaptischen Spalt (z.B. bei Antidepressiva), reduziert sich die „Feuerrate“ des präsynaptischen Neurons und die Dichte der Rezeptoren am postsynaptischen Neuron nimmt ab
- das Gehirn versucht stets, die Wirkung des Medikaments aufzuheben (nach dem Prinzip der Homöostase)
- diese kompensatorischen Mechanismen können aber nicht auf Dauer aufrecht erhalten werden
- erst nach der Behandlung beginnt das Gehirn, in „abnormer“ Weise zu funktionieren

BACK TO THE BEGINNING – Seite 84

- Hyman's „Erkenntnis“ war eigentlich vorhersehbar, wenn man sich anschaut, wie die Medikamente entdeckt/entwickelt wurden: psychotrope Effekte waren eigentlich nur die Nebenwirkung von Betäubungsmitteln/„Magic Bullets“/etc.
 - z.B. Chlorpromazin galt als major tranquilizer und analog zur Lobotomie
 - z.B. Meprobamat (minor tranquilizer) galt als Mittel, das eine normale emotionale Reaktion auf äußere Stressoren unterbindet
 - Iproniazid ließ TB-Kranke tanzen – erzeugte also Zustände ähnlich der Manie
- erst anschließend wurden die Wirkstoffe als „Magic Bullets“ für psy. Krankheiten verstanden
- die These der chemischen Ungleichgewichte konnte nie belegt werden – der erste Eindruck war also der richtige
- ➔ Helfen diese Medikamente nun also oder schaden sie? Was sagt die Wissenschaft dazu?