Medizinische Hochschule Hannover

Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie in der Medizin

Die Therapiegeschichte der Depression und die Einführung der antidepressiven medikamentösen Therapie in der BRD im Zeitraum von 1945-1970

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanbiologie
- Doctor rerum biologicarum humanarum -
(Dr. rer. biol. hum.)

vorgelegt von

Peter Ansari

aus Hamburg

Hannover 2013

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover am 23.06.2014

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident:	Prof. Dr. med. Christopher Baum
Betreuer:	Prof. ’in Dr. rer. nat. Brigitte Lohff
Referent:	Prof. ’in Dr. rer. nat. Brigitte Lohff
Korreferent:	PD Dr. med. Anke Bramesfeld
Korreferent:	Prof. Dr. med. Detlef Dietrich

Tag der mündlichen Prüfung vor der Prüfungskommission: 23.06.2014

Prof. Dr. Dipl.-Psych. Uwe Hartmann

Prof. ’in Dr. rer. nat. Brigitte Lohff

PD Dr. med. Anke Bramesfeld

Prof. Dr. med. Detlef Dietrich

Für meine liebe Frau Sabine Ansari. Für ihre Ermutigung, Beratung, Geduld und ihre Bereitschaft sich einzuschränken.

„Zart Gedicht, wie Regenbogen,

wird nur auf dunklen Grund gezogen;

Darum behagt dem Dichtergenie

Das Element der Melancholie.“

J. W. Goethe (1815) Sammlung Sprichwörtlich

Inhaltsverzeichnis

Widmung. iii

1. Zusammenfassung 1

2. Material und Methoden 5

2.1 Aufbau der Akten 7

2.2 Parameter der Auswertung 7

2.3 Die operationalisierten Parameter der Untersuchung 8

2.3.1 Diagnosen: 8

2.3.2 Suizidversuche, Suizide und Todesfälle 9

2.3.3 Akut und Langzeitbereich 9

2.3.4 Intervention / Medikamente 9

2.3.5 Vorgehen bei der statistischen Auswertung 10

3. Historische Einleitung 11

3.1 Antike Theorien der Melancholie - Ursprung der Melancholie 11

3.1.1 Die Melancholie im Corpus Hippocratricum 12

3.1.2 Antike Autoren bis 200 nach Christus 17

3.1.3 Antike Therapien der Melancholie 21

3.1.4 Die erste philosophische Aufwertung der Melancholie (Antike) 23

3.2 Melancholie im Mittelalter 25

3.2.1 Die zweite philosophische Aufwertung der Melancholie in der Frührenaissance und Renaissance 29

3.2.1.1 Der Kupferstich Melencolia I von Albrecht Dürer (1514) 30

3.2.2 Therapien im Mittelalter 32

3.3 Die Melancholie in der frühen Neuzeit (ab 1500) 34

3.3.1 Anfänge eines neuen medizinischen Erklärungsmodells für psychische Erkrankungen in Deutschland 38

3.3.2 Ein neuer Mechanismus für die Erklärung psychischer Erkrankungen in Schottland 39

3.3.3 Ein neuer Mechanismus für die Entstehung psychischer Erkrankungen. 40

3.3.4 Der Ursprung des Begriffs „Depression“ 45

3.4 Psychiatrie um 1800 50

3.4.1 Somatiker und Psychiker in Deutschland 56

3.4.2 Therapien und Diagnose der Melancholien ab 1800: 57

3.4.3 Die Akademisierung der Psychiatrie 58

3.4.4 Therapien bei den „Somatikern“ Nasse und Jacobi 63

3.4.5 Die Veränderung des medizinischen Konzepts der Melancholie (von der Melancholie zur Depression) 68

3.4.6 Das manisch-depressive Irresein von Emil Kraepelin 76
3.4.7 Die Auflösung des Begriffs Melancholie im Werk von Kraepelin..... 79
3.5 Das Zeitalter der Sedierung (1870 – 1913) 84
3.5.1 Die Opiumkur (der melancholisch Erkrankten)..... 87
3.5.2 Johanniskraut 89
3.5.3 Hyoscyamin und Scopolamin 90
3.5.4 Bromkalium [heute: Kaliumbromid] 91
3.5.5 Chloralhydrat (das erste vollsynthetische Beruhigungsmittel)..... 94
3.5.6 Paraldehyd (Paracetaldehyd) 95
3.5.7 Dauerbäder..... 96
3.5.8 Barbiturate 98
3.6 Psychiatrische Patienten im ersten Weltkrieg: Vorläufer der Schocktherapien .. 99
3.6.1 Neurolues, Paralyse..... 99
3.6.2 Fiebertherapien..... 100
3.6.3 Schlafkuren..... 102
3.6.4 Schock-Therapien..... 104
3.6.4.1 Insulinkoma 105
Ausweitung der Indikation auf depressive Patienten:..... 110
3.6.4.2 Cardiazol-Schock..... 111
Ausweitung der Cardiazol-Schock-Indikation auf depressive Patienten..... 114
Urheberschaftsstreit zwischen Sakel und Meduna 114
Kombination von Cardiazolschock und Insulinbehandlung..... 116
3.6.4.3 Elektrokrampftherapie (EKT) 117
Ausweitung der Indikation der EKT 123
3.6.4.4 Überprüfung der Schockverfahren..... 124
3.7 Zweiter Weltkrieg 126
3.8 Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen: Das Triadische System:
Endogen – Exogen - Psychogen 127
3.8.1 Endogene Erkrankungen 127
3.8.2 Exogene Störungen 130
3.8.3 Psychogene Krankheitsformen (psychoreaktiv, atypische Psychose).... 132
3.8.4 Die reaktive Depression..... 133
3.8.5 Die psychogene Depression 134
3.9 Diagnosesysteme für depressive Störungen nach dem zweiten Weltkrieg 134
3.10 Psychopharmakologie ab 1950 140
3.10.1 Historische Einleitung: Die Entwicklung der Psychopharmakologie..... 141
3.10.2 Chlorpromazin und Reserpin 143
Chlorpromazin und Reserpin bei depressiven Patienten 146
3.11 Die ersten Antidepressiva: Iproniazid (Marsilid) und Imipramin (Tofranil)..... 148

3.11.1 MAOs – Iproniazid (Marsilid) und die Nachfolgepräparate 149
Nathan S. Kline (1916-1983) 154
3.11.2 Trizyklische Antidepressiva 156
Roland Kuhn (1912 - 2005) 157
3.11.3 Imipramin (Tofranil) 160
Chronologie der Entdeckung der antidepressiven Eigenschaften von Imipramin (Handelsname: Tofranil) 160
Prioritätsstreit: Die Behandlung von depressiven Patienten mit Imipramin 162
3.12 Antidepressiva nach 1957 164
3.12.1 Iproniazid (Marsilid) und MAOs nach 1957 166
3.12.2 Iproniazid (Marsilid) in Deutschland 168
3.12.3 MAO-Nachfolgepräparate 171
3.12.4 Imipramin nach 1957 177
3.12.5 Imipramin – die weitere Entwicklung bis 1970 218
3.12.6 Antidepressiva in den USA und Großbritannien 225
3.12.7 Biochemische Theorien der Depression 231

4. Ergebnisse: 234

4.1 Verteilung der Patienten auf die Kliniken 234
4.2 Zusammensetzung der Patienten 235
4.2.1 Verteilung der Geschlechter der Patienten 235
4.2.2 Berufsgruppe 235
4.2.3 Familienstand der Patienten 236
4.2.4 Alter der Patienten 237
4.2.5 Krankheitsstatus der Patienten bei Entlassung (Outcome) 239
4.2.6 Zeitliche Verteilung der stationären Aufnahmen 240
4.2.7 Suizidversuche 241
4.2.8 Todesfälle in der Klinik 242
4.2.9 Diagnosen der Patienten 243
4.2.10 Phasenhäufigkeit der depressiven Patienten 245
4.2.11 Aufenthaltsdauer der Patienten 245
4.3 Behandlungen / Intervention der Patienten 247
4.3.1 Darstellung der Therapieformen über den Beobachtungszeitraum 247
4.3.2 Elektrokrampftherapien (EKT) 249
4.3.3 Insulinkoma-Therapien 250
4.3.4 Therapien mit Neuroleptika 251
4.3.5 Therapien mit Antidepressiva 251
4.3.6 Andere Therapieformen 252
4.3.7 Patienten ohne medikamentöse und somatische Therapie 253
4.3.8 Anwendung von medikamentösen Therapieformen 253

4.3.9 Anwendung von Antidepressiva 254
4.4 Fragestellungen der Arbeit und Auswertungsstrategien 256
4.4.1 Wahl der Population 256
4.5 Klinikvergleich LKH Wunstorf und Wahrendorffsche Anstalten 261
4.5.1 Vergleich der demografischen Merkmale der Patienten der Kliniken .. 262
4.5.2 Vergleich der Aufenthaltsdauer der Patienten innerhalb der Kliniken. 262
4.5.3 Status bei Entlassung (Outcome) der Patienten 265

5. Diskussion: 268

5.1 Patienten der Untersuchung mit der Diagnose depressive Störung. 268
5.2 Phasenhäufigkeit. 269
5.3 Suizidversuche 270
5.4 Status bei Entlassung (Outcome) 271
5.5 Chronologie der Aufenthalte der Patienten 271
5.6 Dauer der Behandlung 272
5.7 Veränderungen der Therapien über die Zeit 273
5.8 Die Fragestellungen der Untersuchung 274
5.9 Wiederkehr der Erkrankung (Rezidiv) 278
5.10 Molekularbiologie und moderne bildgebende Verfahren 278
5.11 Einschätzung der pharmakologischen Möglichkeiten 279

6. Quellen 284

6.1 Archivalien 284
6.2 Literatur 285

7. Anhang 327

7.1 Wertelabels der SPSS Datei für die Auswertung der Patientenakten 327
7.2 Ausführlichere Zitate 330

8. Lebenslauf 340

9. Danksagung 341

10. Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nrn. 5 und 6 der Promotionsordnung 342

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Helleborus niger (die Christrose). 21

Abbildung 2: Pieter Bruegel der Ältere (1525/30-1569) Sieben Laster: Die Trägheit (Disidia) Kupferstich (1558) 28

Abbildung 3: Melencolia I (1514) Kupferstich von Albrecht Dürer (1471-1528). 30

Abbildung 4: Robert Burton: The Anatomy of Melancholy. Titelillustration von Jacob Christoph Le Blon (1670-1741) 35

Abbildung 5: Ankettung eines psychisch Erkrankten (Esquirol 1838) 50

Abbildung 6: Zwangsmaßnahmen für Geisteskranke nach Chiarugi (Zweiter Theil Fig. 1-7) 52

Abbildung 7 Pinel befreit die Kranken von den Ketten. Gemälde von Charles-Louis Mullet von 1793 .. 53

Abbildung 8: J. C. A. Heinroth (1773-1843) 58

Abbildung 9: Maximilian Jacobi (1775-1858) im Jahr 1850 64

Abbildung 10: Schwing- Drehmaschine nach Horn 1818. 66

Abbildung 11: Abbildung Sturzbad nach Horn 1818. 67

Abbildung 12: Manfred Sakel (1900 – 1957) 105

Abbildung 13: Ladislaus J. Meduna (1896-1964) 111

Abbildung 14 Bini kontrolliert den Sitz des Mundschutz vor einer EKT Anwendung 1948 119

Abbildung 15 Acroagonine von Cerletti in einem Behälter, daneben eine Spritze 120

Abbildung 16: Nosologische Einordnung der depressiven Störungen (nach Kielholz 1963, 1582) 138

Abbildung 17: Die Hydrolyse von Isoniazid. 150

Abbildung 18: Iproniazid 150

Abbildung 19: Eine Schwester wiegt ein sehr glückliche Tuberkulose-Patientin (1952) 152

Abbildung 20: Nathan S. Kline (1916-1983) 154

Abbildung 21: Roland Kuhn (1912-2005) 157

Abbildung 22: Degkwitz: Imipraminwirkung bei Depressionen (1962) 211

Abbildung 23: Imipramin (links) und Desipramin 219

Abbildung 24: Jules Angsts Versuche zur Dauermedikation im Jahr 1969 223

Abbildung 25: Antidepressiva - Evaluation in Großbritannien 1965. 229

Abbildung 26: Die chemische Synapse 232

Abbildung 27 Verteilung der stationären Aufenthalte auf die einzelnen Kliniken 234

Abbildung 28: Geschlecht der Patienten 235

Abbildung 29 Berufe der Patienten 236

Abbildung 30 Familienstand der Patienten 237

Abbildung 31 Alter der Patienten zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme 238

Abbildung 32 Krankheitsstatus bei Entlassung in Prozent der ausgewerteten Fälle. 239

Abbildung 33 Chronologie der Aufenthalte der Patienten 240

Abbildung 34 Suizidversuche pro Aufnahme 241

Abbildung 35 Todesfälle in der Klinik 242

Abbildung 36 Diagnosen der stationär aufgenommenen Fälle 244

Abbildung 37 Anzahl der stationären Aufenthalte pro Patient 245

Abbildung 38 Aufenthaltsdauer der Patienten 246

Abbildung 39: Veränderung der Therapiemethoden für depressive Patienten im Beobachtungszeitraum von 1945-1970 247

Abbildung 40: Veränderungen der Monotherapien 248

Abbildung 41: Anwendung einer medikamentösen Therapie pro Fall 254

Abbildung 42 Antidepressivabehandlung der stationären Fälle 255

Abbildung 43: Deskriptive Darstellung der stationären Aufenthalte über die Jahre des ersten Aufenthalts ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Abbildung 44: Status bei Entlassung (Outcome) im LKH Wunstorf 265

Abbildung 45: Status bei Entlassung (Outcome) in Wahrendorff 266

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
APA	American Psychiatric Association
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
EEG	Elektroenzaphalogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
MAO	Monoaminooxidase
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
NIMH	National Institut of mental health
ICD-10	Internationale Klassifikation psychiatrischer Störungen 10.Fassung
SD	Standardabweichung
SNRI	Selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer
TCA	trizyklisches Antidepressivum
u.a.	und andere
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

1. Zusammenfassung

"Denkt man an andere Therapien in der Medizin, so muß es erstaunlich anmuten, daß die Meinungen über die somatischen Behandlungen in der Psychiatrie trotz langjähriger, reicher klinischer Erfahrung so wenig Übereinstimmung zeigen." (Freyhan 1960, 113)

In der vorliegenden Studie ist geprüft worden, in welcher Form die neue Medikamentenklasse der Antidepressiva die Behandlung von depressiven Patienten verändert hat. Antidepressiva waren ab 1957 verfügbar. Der Zeitraum dieser Untersuchung beinhaltete die Jahre 1945 bis 1970. Für Studie wurden die Krankheitsverläufe von depressiven Patienten aus niedersächsischen psychiatrischen Kliniken retrospektiv untersucht und statistisch ausgewertet. Der Untersuchungszeitraum ist durch das Weltkriegsende im Jahr 1945 und dem Jahr 1970, in dem die Vorbereitungen zur Psychiatrieenquête[1] begannen, eingegrenzt.

Vorrangig wurden Patientenakten aus dem Landeskrankenhaus Wunstorf (bis 1952 Heil- und Pflegeanstalt Wunstorf) und den Wahrendorff'schen Anstalten[2] in Ilten ausgewertet. Die beiden Anstalten befinden sich im Umkreis von Hannover. Insgesamt wurden für die Untersuchung 535 stationäre Aufnahmen von 356 Patienten berücksichtigt[3].

Die Auswertung zeigt, dass sich durch die Verfügbarkeit und den Einsatz der Antidepressiva die Prognose des Arztes nicht veränderte, die Dauer des stationären Aufenthalts nicht verkürzt wurde und auch das Auftreten von Rezidiven nicht verhindert werden konnte. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Dauer des stationären Aufenthalts zeigte sich nur beim Vergleich der Kliniken. Der Aufenthalt der Patienten in der Privatklinik in Ilten war durchschnittlich um 26 Prozent verlängert (Median bei 58 Tagen, statt 46 Tagen).

Die Untersuchung zeigt, dass die Behandlung von Depressionen bereits vor dem Aufkommen der Psychopharmaka – als vorrangig mit der EKT therapiert wurde - nur sieben bis acht Wochen dauerte. Dies steht im Gegensatz zu einer zentralen Aussage in der S3 Leitlinie unipolare Depression, der zufolge vor

---

[1] Die Psychiatrie-Enquête war ein Bericht über die Lage der Psychiatrie in der BRD, der vom Bundestag in Auftrag gegeben wurde und 1975 fertiggestellt wurde (vgl. DGPPN 1975).

[2] Die Wahrendorffschen Anstalten gehören zu den ältesten privatwirtschaftlichen Einrichtungen für psychisch erkrankte Menschen in Europa. Ihre Gründung erfolgte im Jahr 1862 durch Ferdinand Wahrendorff (1826-1898). In den 70er Jahren zählte diese Psychiatrie zu den größten privatwirtschaftlichen Nervenanstalten Europas. Sie findet in Edward Shorters Geschichte der Psychiatrie eine namentliche Erwähnung (vgl. Shorter 2003, 230)

[3] Mehrere depressive Patienten hatten mehr als eine Aufnahme.

dem Aufkommen der Psychopharmaka eine Depression sechs bis acht Monate andauerte, wohingegen heutzutage eine behandelte Depression 16 Wochen andauern würde[4].

Es wird zudem gezeigt, dass die Einführung der Neuroleptika ab 1953/4 die Behandlung von depressiven Patienten nachhaltiger beeinflusste, als die antidepressive Therapie. Es wird gezeigt, dass die neuroleptischen Medikamente die vorherigen Schocktherapien verdrängten und dass die Antidepressiva diesen Prozess kaum beeinflussten.

In der Untersuchung wird gezeigt, dass Antidepressiva im gesamten Untersuchungszeitraum eine nur selten angewendete Behandlungsoption blieben. Neuroleptika wurden sogar 10 Jahre nach dem Aufkommen der Antidepressiva fünf Mal häufiger als Monotherapeutikum bei depressiven Patienten angewendet als Antidepressiva in der Monotherapie.

Die Auswertung der Fachliteratur zeigt zudem, dass sich mit der Einführung der antidepressiven Medikation der therapeutischen Erfolg bei depressiven Patienten verschlechterte. Vor der Verfügbarkeit von Antidepressiva war die EKT die Therapie der Wahl bei Depressionen. Auf diese Methode sprachen 80 bis 85 Prozent aller depressiven Patienten an[5]. Auf die antidepressive Medikation reagierte hingegen nur eine speziell ausgewählte Gruppe innerhalb der depressiv Erkrankten, die als „endogen[6]" depressiv Erkrankte bezeichnet wurde. Innerhalb dieser Gruppe wurden zudem die agitierten Patienten von der Medikation ausgeschlossen. Das Ansprechverhalten in dieser besonders selektierten Gruppe von depressiven Patienten lag bei 50 bis 60 Prozent[7,8].

Es wird zusätzlich wird gezeigt, dass sämtliche Psychiater im Untersuchungszeitraum, eine dauerhafte, prophylaktische Gabe von Antidepressiva zur Verhinderung von Rezidiven[9] ablehnten. Eine mögliche Erklärung für diese Praxis fand sich in zwei Studien[10], bei denen gesunde Probanden eine antidepressive Medikation erhielten. Dabei wurde beschrieben, dass die Medikation eine einschränkende Wirkung auf das Denken und Fühlen der Probanden bewirkte und ihre Arbeitsfähigkeit einschränkte. In weiteren Studien beschrieben die Forscher zudem, dass sich bei einer antidepressiven Dauermedikation die Anzahl der Rezidive erhöhte[11].

---

[4] (vgl. DGPPN 2012, 55)
[5] (vgl. Arnold 1960)
[6] Der Begriff der Endogenität einer psychischen Erkrankung wurde in den 80er Jahren aufgegeben (siehe Kapitel 3.8.1f)
[7] (vgl. Degkwitz 1962)
[8] (vgl. Hippius und Jantz 1959)
[9] Mit dem Begriff Rezidiv werden wiederkehrende depressive Episoden bezeichnet.
[10] (vgl. Grünthal 1958; Degkwitz 1962)
[11] (vgl. Hippius und Angst 1969)

In der historischen Untersuchung zur Geschichte der Depression ist herausgearbeitet worden, dass bereits die frühesten Darstellungen der Melancholie eine Verbindung zur Raserei (Manie) beschrieben.

Es wird zudem die Erstbeschreibung der manisch-depressiven Erkrankung durch Falret im Jahr 1854 in Frage gestellt, da bereits im Jahr 1784 der schottische Arzt William Cullen (1710-1790) einen Mechanismus vorgeschlagen hat, der die beiden Krankheitspole miteinander verband.

Es ist eine Textstelle identifiziert worden, die die erste Verwendung des Begriffs Depression für die Beschreibung des melancholischen Krankheitsbilds markiert. Dabei handelt es sich um eine Schrift des deutschen Psychiaters Johann A. Heinroth (1773-1843) aus dem Jahr 1818.

Die historische Analyse der Therapien gegen Depressionen zeigt, dass sich körperlich stark fordernde Therapien immer wieder mit sanften, auf Zureden basierten Verfahren abwechselten. Innerhalb der Theoriebildung zur Depression nimmt die systematische Arbeit von Emil Kraepelin (1856-1926) eine Sonderstellung ein. Kraepelin führte als Krankheitsbezeichnung das manisch-depressive Irresein ein, das sämtliche depressiven Zustände beinhaltete und beendete damit die Verwendung des Begriffs Melancholie für den klinischen Gebrauch.

In der Arbeit wird gezeigt, dass sich die psychiatrisch tätigen Ärzte nach dem ersten Weltkrieg von den sanft zuredenden und beruhigenden Methoden abwendeten und Methoden entwickelten, mit denen sie ihre Patienten – wie in der Frühzeit der Psychiatrie - bis an die Grenze zum Tod trieben. Diese therapeutischen Verfahren, für depressive Patienten, die Ärzte damals als „eindrucksvollste[n] und überzeugendste[n] Leistungen der modernen Therapie in der Psychiatrie[12]“ bezeichneten, wurden jedoch 20 Jahre später überhaupt nicht mehr angewendet.

Es wird zudem gezeigt, dass im Jahr 1969, also 12 Jahre nach der Verfügbarkeit von antidepressiven Medikamente, keine Einigkeit über die Bewertung der Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode bestand. Während im deutschsprachigen Umfeld Hanns Hippius (*1925) und Jules Angst (*1926) beschrieben, dass „die medikamentöse Behandlung depressiver Syndrome zu einem der befriedigendsten Gebiete der modernen psychiatrischen Therapie geworden[13]“ ist, resümierte eine amerikanische Meta-Analyse des

[12] Anton von Braunmühl (1907-1957) beschrieb mit diesen Worten die kombinierte Insulinkoma- Cardiazolschock-Anwendung (von Braunmühl 1941, 436)

[13] (Hippius und Angst 1969, 199)

NIMH, die auf der Auswertung von knapp 2000 Fachartikeln basierte, dass eine Placebo-Medikation etwa genauso effizient wäre, wie eine Antidepressiva-Medikation[14].

In grundsätzlicher Hinsicht zeigt sich in den historische Arbeiten ein starker Gegensatz zur aktuellen Wahrnehmung von depressiven Erkrankungen. Derzeit gelten psychische Erkrankungen als schwere[15], wenn nicht gar schwerste Erkrankung[16] überhaupt, die dringend einer Behandlung bedürfen[17]. Als volkswirtschaftlich bedeutend wird zudem gewertet, dass psychische Erkrankungen aktuell die Hauptursache von Frühberentungen darstellen[18].

In den historischen Arbeiten zeigt sich eine abweichende Einschätzung der Erkrankung. Kraepelin bescheinigte jedem depressiv Erkrankten eine vollständige Gesundung[19]; Jakob Wyrsch[20] (1892-1980) schrieb 1955, dass Depressionen noch nicht einmal von einem Arzt behandelt werden müssten[21], Jules Angst berechnete[22] 1969, dass die meisten monopolar depressiv Erkrankte „nur" zwei Krankheitsphasen innerhalb von 10 Jahren erleiden.

---

[14] (vgl. Smith, Traganza, und Harrison 1969, 19)
[15] Die WHO schrieb aktuell in ihrem Bericht über die Ursachen von Krankheit und Verletzung: „Depression is the leading cause among young adult women." (Mathers et al. 2008, 46)
[16] (Scott und Dickey 2003)
[17] (sun 2011; AG 2011; Robert-Koch-Institut und Bundesamt 2010; Spinney 2009)
[18] (vgl. Dowideit und Wisdorff 2012)
[19] (Kraepelin 1913, 1346)
[20] Der Psychiater Jakob Wyrsch (1892-1980) war Professor an der Universität Bern und schrieb eine frühe klinisch basierte Monographie über Depressionen (vgl. Wyrsch 1958).
[21] (Wyrsch 1955, 776)
[22] (Angst und Weis 1969, 7)

2. Material und Methoden

Für die Untersuchung sind Krankheitsverläufe von depressiven Patienten aus niedersächsischen psychiatrischen Kliniken ausgewertet worden. Der Untersuchungszeitraum bezieht sich auf den Zeitraum 1945 bis 1970.

Vorrangig wurden Patientenakten[23] aus dem Landeskrankenhaus Wunstorf (bis 1952 Heil- und Pflegeanstalt Wunstorf) und den Wahrendorffschen Anstalten[24] in Ilten ausgewertet. Die beiden Anstalten befinden sich im Umkreis von Hannover. Insgesamt wurden für die Untersuchung 535 stationäre Aufnahmen von 356 Patienten berücksichtigt. Der Gesamtbestand an Patientenakten aus Ilten mit einer Laufzeit von 1862-1975 beträgt 80.000 Patientenakten. Von dem Landeskrankenhaus Wunstorf befinden sich im Staatsarchiv Niedersachsen derzeit 14.250 Patientenakten mit einer Laufzeit von 1896-1976.

Die Patientenakten der Wahrendorff'schen Anstalten wurden vor Ort im Archiv, welches sich im Keller der Anstalt befindet, ausgewertet[25]. Die Suche nach passenden Patientenakten erfolgte über die Aufnahmebücher, in denen die Eingangsdiagnose notiert wurde.

Dazu wurden sämtliche Diagnosen, die zum depressiven Formenkreis gehören, gesammelt. Diese waren „Depression", „Melancholie", „endogene Depression", „Involutionsdepression", „Depression im Rückbildungsalter", „reaktive Depression", in seltenen Fällen auch „Cyclothymie", „Zyklothymie" und „Bipolare Erkrankung". In den meisten Krankenakten fanden sich jedoch nur Einträge in Form von „Depression" oder „depressive Störung". Zusätzlich zu den depressiven Erkrankungen wurden Krankheitsbilder wie „Manie", „manisch-depressives Irresein" oder „manische Phase" als Untersuchungsrelevant bewertet und in die Untersuchung mit aufgenommen. Sofern innerhalb der Patientenakte bei der Ausgangsdiagnose eine Änderung erfolgte, wurde diese Diagnose, die nosologisch meist genauer war, notiert. Für eine systematische Auswertung ist der Anteil an nosologisch spezifischen

[23] Der Wunstorfer Bestand trägt die Nummer: Nds.330 Acc.2006/087, der Wahrendorff'sche Bestand trägt die Nummer: Dep.136 Acc. 2010/037. Die Bestände lagern im Hauptstaatsarchiv Hannover.

[24] Die Wahrendorffschen Anstalten gehören zu den ältesten privatwirschaftlichen Einrichtungen von Europa. Ihre Gründung erfolgte im Jahr 1862 durch Ferdinand Wahrendorff (1826-1898). In den 70er Jahren zählte sie zu den größten privatwirtschaftliche Nervenanstalten Europas. Sie findet in Edward Shorters Geschichte der Psychiatrie eine namentliche Erwähnung (vgl. Shorter 2003, 230)

[25] Aktuell befinden sich die Patientenakten der Wahrendorffschen Anstalten im Hauptstaatsarchiv (=HStA Niedersachsen). Die Akten wurden von der Anstalt ausgelagert und an die Außenstelle des Staatsarchivs in Pattensen übergeben.

Diagnosen jedoch zu selten angewendet[26] worden, daher wurden die ausgewählten Fälle zur Diagnose „Depression allgemein" zusammengeführt.

Patientenakten, in denen die Diagnose nach mehrfachen Aufenthalten geändert wurde, verblieben in der Auswertung. Grundsätzlich ist dabei eine Änderung der ursprünglich depressiven Symptomatik in eine Schizophrenie /schizophrener Defektzustand erfolgt[27].

Patientenakten in denen eine Depression als Eingangsdiagnose beschrieben wurde, jedoch bereits in der Ausgangsdiagnose in eine Schizophrenie oder einem „Defektzustand" (Demenz) geändert wurde, wurden in der Untersuchung nicht berücksichtigt.

Es wurden keine Patientenakte mit der Eingangsdiagnose Schizophrenie oder Suchterkrankung[28] mit in die Stichprobe aufgenommen. Es wurden lediglich Patientenakten ausgewertet, in denen eine depressive Erkrankung als Haupterkrankung beschrieben wurde.

Die Patientenakten des Landeskrankenhaus Wunstorf (bis 1952 Heil- und Pflegeanstalt Wunstorf[29]) wurden in der Außenstelle Pattensen des Hauptstaatsarchivs Niedersachsen ausgewertet. Dabei konnte auf eine bereits erfolgte elektronische Datenaufnahme zurückgegriffen werden. Die Auswahl der Patientenakten erfolgte über das Programm AIDA. Das Programm AIDA verwaltet unterschiedliche Bestände von Patientenakten. Für die Untersuchung der Wunstorfer Akten ist der Bestand NDS 330 ausgewertet worden. In diesem Bestand waren die folgenden fünf Parameter von den Aktendeckeln der Patientenakten erfasst: Name, Geburtsdatum, Diagnose, Aufenthaltsanfang und Aufenthaltsende.

Analog zum Vorgehen bei den Akten der Wahrendorff'schen Anstalten wurde gezielt nach Patienten gesucht, die eine depressive Störung als Eingangsdiagnose erhalten hatten. Auch in diesem Bestand wurden zunächst Subtypen von depressiven Störungen aufgenommen. Jedoch reichte auch in diesem Bestand die Anzahl an depressiven Diagnosen nicht aus, um eine Zufallsstichprobe zu ziehen.

In den Krankenakten fanden sich auch Informationen über vorherige stationäre Aufenthalte einzelner Patienten. Die Daten dieser Aufenthalte sind ebenfalls aufgenommen worden. Nicht alle Aufenthalte

---

[26] Einige Ärzte haben zu bestimmten Zeiten, eine sorgfältigere Diagnostik in Anlehnung an verschiedene Klassifikationssysteme angewendet. Jedoch ist dies nach kurzer Zeit stets wieder eingestellt worden.

[27] Die Änderung der Diagnose erfolgte jedoch nur selten. Sie erfolgte bei fünf (Langzeit-)Patienten.

[28] Die Behandlung von Suchterkrankungen hat in den Wahrendorffschen Anstalten im Beobachtungszeitraum eine wichtige wirtschaftliche Bedeutung gehabt. Sofern eine Suchterkrankung im Vordergrund stand, wurden die Patienten auf einer gesonderten Station untergebracht. Wenn sich in den Patientenakten ein Hinweis auf die Unterbringung in dieser Station fand, wurden diese Patientenakten in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt.

[29] (vgl. Wittrock 2005)

fanden in derselben Klinik statt. Daher finden sich in der Auswertung auch stationäre Aufnahmen von anderen Kliniken.

In seltenen Fällen fehlten Krankenblätter in den Patientenakten. Diese Patientenakten wurden der Auswertung in keiner Form zugeführt.

Für die Ziehung der Akten wurde kein Zufallsgenerator verwendet. Dafür waren gemäß den angesetzten Auswahlkriterien zu wenig geeignete Akten vorhanden. Als limitierender Faktor erwies sich grundsätzlich die Diagnose. Deshalb ist grundsätzlich jede Akte die eine passende Diagnose aufwies ausgewertet worden, um eine aussagefähige Fallanzahl zu erhalten.

2.1 Aufbau der Akten

In den Krankenakten befanden sich in der Regel mit Schreibmaschine beschriebene Bögen. Nur in sehr frühen Akten waren diese Eintragungen handschriftlich. In manchen Akten fanden sich Fotos der Patienten, häufig waren Briefe der Patienten abgeheftet. Ab 1960 fanden sich zunehmend Briefe (Arztbrief) an den weiterbehandelnden Allgemeinarzt der Patienten in den Akten. In diesen fand sich neben einer kurzen Notiz über den Krankheitsverlauf häufig ein Hinweis auf eine empfohlene weitere Medikation der Patienten.

Der Aufbau der Akten ist nicht standardisiert. Die verabreichte Medikation musste jeweils an unterschiedlichen Stellen aus den Krankenakten entnommen werden; die Eintragungen erfolgten zumeist nur in Form von Abkürzungen. Es zeigte sich jedoch, dass in jeder Klinik stets nur ein begrenztes Repertoire an Medikamenten zur Verfügung stand. Dieses war leicht zu identifizieren, obwohl einzelne Medikamente unter verschiedenen Abkürzungen eingesetzt wurden. Angaben über die Verwendung von standardisierten Tests (beispielsweise den ab 1960 verfügbaren Hamilton-Test[30] zur Bestimmung der Schwere der Depression) fanden sich in keiner Akte des Untersuchungszeitraums.

2.2 Parameter der Auswertung

Zur Beantwortung der Fragestellung[31] wurde ein Auswertungsbogen mit SPSS entwickelt, der insgesamt 59 Variablen umfasste. Mit den Variablen wurden die demografischen Merkmale der Patienten erfasst,

[30] (vgl. Hamilton 1960)
[31] Die Fragestellung ist unter anderem als Punkt 4.4, sowie 5.8. zu finden.

die Dauer des stationären Aufenthaltes, die Diagnosen, die Therapien, der Behandlungsstatus bei Entlassung sowie Informationen aus dem Arztbrief.

Ein Großteil der Variablen (n=23) wurde zur Beschreibung der verordneten Medikamente eingesetzt. Dabei wurden die Medikamente nach Substanzgruppe (Antidepressiva, Barbiturate, Benzodiazepine, etc.) getrennt voneinander erfasst und innerhalb dieser Gruppen mit Handelsnamen erfasst.

Antidepressiva waren seit 1958 in Deutschland verfügbar[32] und wurden seit 1959 regelmäßig in den untersuchten Kliniken eingesetzt.

Die Dauer des Aufenthalts wurde stets durch das Datum der Einlieferung und dem Datum der Entlassung definiert.

2.3 Die operationalisierten Parameter der Untersuchung

Die Variablen für den Familienstatus waren: ledig, verheiratet, geschieden oder verwitwet oder wieder verheiratet. Diese Angaben konnten dem Anamnesebogen entnommen werden. Dabei konnte auch zuverlässig von Männern der Familienstand entnommen werden, so dass der Status in keinem Fall unbekannt bleiben musste.

2.3.1 Diagnosen:

Wie bereits zuvor beschrieben, wurde für die Identifizierung von Patientenakten aus Ilten die passenden Eingangsdiagnosen aus den Aufnahmebüchern entnommen. Die in der Untersuchung verwendeten Diagnosen waren jedoch die Ausgangsdiagnosen, die in den Akten vermerkt waren. Bei den Patienten aus Wunstorf gab es diesbezüglich keine Unterschiede, da in der Datenbank AIDA die Daten auf den Deckeln der Patientenakten indiziert waren, die stets die Ausgangsdiagnose beschrieben.

Für die Auswertung wurden, wie zuvor beschrieben, sämtliche Diagnosen, die zum depressiven Formenkreis gehören, gesammelt.

[32] Seit 1957 waren Antidepressiva in der Schweiz und in den USA verfügbar.

2.3.2 Suizidversuche, Suizide und Todesfälle

Innerhalb der Krankenakten ist zudem gezielt nach Hinweisen auf Suizidversuche gesucht worden. In den meisten Fällen fanden sich etwaige Hinweise in dem Anamnese-Bogen. Die Suizidversuche sind sowohl nach ihrer Art erfasst worden (Aufhängen, Tabletten, Wasser, Sprünge, etc.) als auch in binärer Form[33], der dem nachfolgen Aufenthalt vorangestellt wurde. In die Auswertung ist nur der binäre Wert übernommen worden, d. h. selbst wenn ein Patient vor seiner Aufnahme drei Suizidversuche unternommen hat, so wurde dies nur als ein Suizidversuch vor der Aufnahme gewertet.

Einige Patienten sind während ihres Aufenthalts in der Klinik verstorben. Die Informationen über die Todesfälle fanden sich in den Patientenakten, dabei ist auch stets die Todesursache vermerkt worden. Diese Fälle wurden in der Auswertung ausführlich untersucht.

2.3.3 Akut und Langzeitbereich

Eine Trennung der Patienten in Akut- und Langzeitbereich ist nicht untersucht worden, da sich keine Hinweise auf eine derartige Trennung in den Akten fanden. In den allermeisten Fällen sind depressive Patienten keine Langzeitpatienten gewesen.

2.3.4 Intervention / Medikamente

Das Hauptmerk der Untersuchung lag auf der therapeutischen Intervention der depressiven Patienten. Dabei standen folgende zeitgenössische Behandlungsmethoden zur Auswahl:

- Fiebertherapie
- Insulinkoma-Therapie
- Elektroschocktherapie
- Medikamentöse Therapie
- Leukotomie[34]

---

[33] In binärer Form wurde aufgenommen: Ist ein Suizidversuch erfolgt? Ja oder nein.

[34] Mit dem Begriff Leukotomie (auch Leukotonie oder Lobotomie) wurde ein operatives Verfahren bezeichnet bei dem psychisch Erkrankten mit einem Messer (durch Bohrlöcher oder durch die Augenhöhle) in die Gehirnsubstanz geschnitten wurde. Für die Entwicklung des Verfahrens erhielt der Portugiese António Egas Moniz (1874-1955) im Jahr 1949 den Nobelpreis für Medizin. In Deutschland wurde das Verfahren - nach den Erfahrungen des zweiten Weltkriegs - jedoch nur selten angewendet.

Soweit den Akten zu entnehmen, ist die medikamentöse Therapie detailliert in der vorliegenden Untersuchung dokumentiert worden. Die Medikamente wurden nach Typ und Handelsnamen einzeln erfasst. Zusätzlich wurde die zeitliche Chronologie der Darreichung notiert, also ob die Medikamente einzeln, nacheinander oder gleichzeitig mit anderen verabreicht wurden. Aus dem Arztbrief wurde – sofern vorhanden – die Information entnommen, ob eine dauerhafte medikamentöse Therapie empfohlen wurde.

Bei der Aufnahme der therapeutischen Intervention zeigte sich, dass mehrere Patienten weder eine medikamentöse Therapie, noch eine somatische Behandlung (Fieberkur, Elektroschock- oder Insulinkoma-Behandlung) erhielten. Diese Patienten wurden als Patienten ohne dokumentierte Therapie bezeichnet, obwohl es in der Zeit durchaus üblich war, Arbeitstherapie, wie zum Beispiel Arbeit in der Küche und im Garten als Therapieform einzusetzen[35].

In den Patientenakten ist zudem stets ein Krankheitsstatus bei Entlassung notiert worden. In späteren Akten fand sich dieser Hinweis im Arztbrief, in früheren Akten fand sich dieser Satz in der Rubrik „Prognose". Die möglichen Variablen dieses Krankheitsstatus waren: „Unverändert", „gebessert", „vollständige Remission" (geheilt) und „tot".

2.3.5 Vorgehen bei der statistischen Auswertung

Die aufgenommenen Daten wurden mithilfe verschiedener statistischer Verfahren in SPSS ausgewertet. Für die Beantwortung der Fragestellung reichten die Möglichkeiten dieses Statistik-Programms jedoch nicht aus. Es erfolgte[36] dafür eine gesonderte Programmierung in SAS.

---

[35] (vgl. Fangerau und Nolte 2006)

[36] Frau Stefanie Ernst vom Institut für Biometrie der MH Hannover führte die komplexen mathematischen Berechnungen mit SAS 9.3 durch.

3. Historische Einleitung

3.1 Antike Theorien der Melancholie - Ursprung der Melancholie

„Wenn Furcht und Kleinmuth lange anhalten, so ist dies ein Anzeichen der Melancholie." (Lilienhain und Grimm 1837, 136)

„Es ist böse, wenn Kranke, welche in Folge schwarzer Galle rasend und in hohem Grade geistesverwirrt sind, von Zittern befallen werden." (Lilienhain und Grimm 1837, 348)

[Anmerkung: Die zwei oberen Zitate sind dem dem Corpus Hippocraticum (5. Jahrhundert vor bis 2. Jahrhundert nach Christus) entnommen. Die deutschen Übersetzungen dieser altgriechischen Zitate stammen aus dem 1837.]

Die Melancholie[37] gehört wahrscheinlich zu den ältesten beschriebenen Erkrankungen. Bereits im Alten Testament findet sich in der Geschichte des Hiob[38] eine Beschreibung, in der zahlreiche Symptome der Erkrankung erwähnt werden - ohne dass dieser krankhafte Zustand einen Namen erhalten hat. Als weiterer „berühmter" Depressiver des Alten Testaments gilt König Saul[39]. Im Ilias von Homer[40] findet sich in der Geschichte des Bellerophon[41] ein Hinweis auf eine depressive Verstimmung des Helden.

Über die antike Beschreibung der Melancholie hat der Altphilologe Helmut Flashar[42] eine ausführliche Übersicht verfasst. Die Veränderungen des Melancholiebegriffs[43] hat der Psychiater Michael Schmidt-Degenhard in seiner Dissertation von 1977[44] sowie seiner Veröffentlichung von 1983[45] untersucht, jedoch

---

[37] Die wörtliche Übersetzung leitet sich von „Melan" von griechisch „schwarz" und „cholie" von griechisch „Galle" ab. Als deutsche Übersetzung ist dafür häufig der Begriff der „Schwarzgalligkeit" verwendet worden.

38 „Ausgelöscht sei der Tag, an dem ich geboren bin, die Nacht, die sprach: Ein Mann ist empfangen. Jener Tag werde Finsternis …" Das Buch Ijob 3,1-13 in Die Bibel, Einheitsübersetzung (Die Bibel : Altes und Neues Testament ; Einheitsübersetzung 1999). Das ausführliche Zitat ist im Anhang zu finden.

39 Über König Saul heißt es, dass er durch das Zitherspiel von David therapiert wurde. Siehe Anhang.

40 Marneros beschreibt als früheste Diagnostiker einer psychischen Erkrankung die Ärzte Podaleiros und Machaon im Ilias (Marneros 2004). In Sophokles Tragödie „Aies" (Ajax) behandelt der Arzt Podaleiros den Titelhelden, der von der Göttin Athene in den Wahnsinn getrieben wurde und sich nach der Gesundung vom Wahn aus Scham in sein Schwert stürzt (Flashar 2010, 43).

41 Homer, Ilias 6. Gesang (Vers 200-203): „Aber nachdem auch jener den Himmlischen allen verhaßt ward; Irrt' er umher einsam, sein Herz abzehrend in Kummer, durch die aleische Flur, der sterblichen Pfade vermeidend." (Voß 1806, 152).

[42] (Flashar 1966)

[43] Die Veränderungen des Melancholiebegriffs enden bei Schmidt-Degenhard mit der Einführung der endogenen Depression, eines Konzepts, das in den 80er Jahren aufgegeben wurde. Es wurde von einem symptombasierten System ersetzt (siehe Kapitel Triadisches System).

[44] (Schmidt-Degenhard 1977)

[45] (Schmidt-Degenhard 1983)

erscheinen seine Arbeiten von einem psychoanalytischen Gesichtspunkt geprägt und historisch nicht immer fundiert[46]. Eine besondere Erwähnung bedarf Andreas Marneros, der praktisch und historisch über zahlreiche psychiatrische Erkrankungen, insbesondere die bipolare Erkrankung publiziert[47] hat. Weitere wissenschaftliche Arbeiten zur Geschichte der Depression stammen von Stanley W. Jackson[48], Jean Starobinski[49], Esther Fischer-Homberger[50], Hubertus Tellenbach[51] sowie Axel Student[52]. Über Depressionen im 20. Jahrhundert haben David Healy und Edward Shorter in den vergangenen Jahren, teilweise gemeinsam, ausführliche und maßgebliche Bücher geschrieben[53].

Zur Einführung in die Thematik sollen die wichtigsten historischen Konzepte über Depressionen dargestellt werden. Dabei wird aus den frühesten Quellen ausführlich zitiert, da sich von diesen ausgehend Krankheitskonzepte entwickelten, die über mehrere Tausend Jahre ihre Gültigkeit behielten.

3.1.1 Die Melancholie im Corpus Hippocratricum[54]

Die erste schriftliche Erwähnung der Melancholie findet sich im Corpus Hippocraticum. In der darin befindlichen Schrift „Über Luft, Wasser und Ortslagen", deren Entstehungszeit auf 430 bis 410 vor Christus datiert wird[55] schreibt der Autor[56] :

> „Wenn auf einen rauhen und im Zeichen des Nordwindes stehenden Sommer ein ebenfalls im Zeichen des Nordwindes stehender und trockener Herbst folgt, so ist dies nützlich für die Schleimtypen und die feuchten Naturen, aber sehr schädlich für die Galletypen, denn diese werden zu stark ausgetrocknet, bekommen trockene Augenentzündungen, heftige und langwierige Fieber, einige sogar Melancholien." (Flashar 1966, 21).

---

[46] Schmidt Degenhard beschränkt sich zum Großteil auf den deutschsprachigen Raum und den Zeitraum von der Romantik bis zur Ausformulierung der endogenen Depression. Innerhalb dieses Zeitraums erscheint die fremdsprachige Entwicklung des Melancholiebegriffs überarbeitungsbedürftig, dazu zählt insbesondere der Abschnitt über William Cullen (1710-1790), der für die Begriffsbildung der Depression von entscheidender Bedeutung erscheint. Die französische Entwicklung durch Esquirol fehlt bei Degenhard vollständig. Die Wandlung der Begriffe bei Kraepelin ist hingegen fundiert dargestellt.

[47] (Marneros und Angst 1999; Marneros, Akiskal, und Angst 2004; Marneros und Pillmann 2005).

[48] (Jackson 1986)

[49] (Starobinski 1960)

[50] (Fischer-Homberger 1970)

[51] (Tellenbach 1976)

[52] (Student und Hartmann 1986)

[53] (Healy 1997, 2002, 2004; Shorter und Healy 2007; Shorter 1999, 2009; Shorter und Fink 2010)

[54] Das Corpus Hippocraticum ist eine Sammlung antiker medizinischer Texte, die zwischen dem 5. und 2. Jahrhundert v. Chr. entstanden.

[55] (vgl. Flashar 1966, 21)

[56] Es ist ungeklärt, ob Hippokrates von Kos (460-370) der Verfasser dieser Schrift ist. Obwohl die Schrift zu den ältesten im Corpus Hippocraticum gehört, wird über die Urheberschaft gestritten. Eine Diskussion findet sich bei Flashar (Flashar 1966, 21)

Von dem Autor dieser antiken Schrift wird angenommen, dass die Krankheit durch Eindickung der Galle und Entwässerung der feuchten Bestandteile ausgelöst wird[57].

Eine zweite frühe Erwähnung findet sich im 3. Epidemienbuch[58] des Corpus Hippocraticum. Dort wird erstmals ein „melancholischer Typ" beschrieben:

> „Der Typ der Schwindsüchtigen erwies sich als: glatthäutig, weißlich, sommersprossig, rötlich, mit glänzendem Auge, durch weißen Schleim gedunsen, mit herausstechenden Schulterblättern. Bei den Frauen war es ebenso. Der sowohl melancholische als auch blutreiche (Typ): Brennfieber, Hirnentzündungen (Phrenitis), und Ruhranfälle (Dysenterien) befielen diese. Krämpfe stellten sich ein bei jugendlichen Phlegmatypen. Langwierige Durchfälle und scharfer, fetter Stuhl bei den Bittergalligen." (zitiert nach Flashar 1966, 32f).

Es zeigt sich, dass in diesen frühesten Belegstellen, die schwarze Galle nicht als die Ursache einer bestimmten Erkrankung beschrieben wird, sondern dass lediglich beschrieben wird, dass sich bei bestimmten „Typen[59]" aus unterschiedlichen Ursachen der Körpersaft Galle schwarz färbt.

Das Aufeinanderfolgen der Wörter „schwarz" und „Galle" liefert zu diesem Zeitpunkt noch keinen Hinweis auf den Körpersaft, bzw. das Konzept „schwarze Galle"[60]. Das Fehlen eines derartigen Konzepts, zeigt sich auch in der Beschreibung der elften Kranken im ersten Buch der Epidemien:

> „Die Nach hindurch schlief sie nicht. Sie phantasierte am vierten Tage. Dabei blieb sie furchtsam und mißmuthig, das rechte Auge war verdreht. Am Kopfe schwitzte sie wenig und kalt; ihre äußeren Theile waren ebenfalls kalt. Am fünften Tag verschlimmerte sich alles. Sie sprach sehr viel irre; kam aber unverhofft wieder zur Vernunft. Durst, Schlaflosigkeit, die ganze Krankheit hindurch. Durchfall mit häufigen, lauteren nichts helfenden Abgange; dünner, sparsamer, schwärzlicher Urin. Die äußeren Glieder blieben kalt und bläulich. Am sechsten derselbe Zustand. Am siebenten starb sie rasend." (Lilienhain und Grimm 1837, 50).

Zahlreiche Symptome erinnern hier an eine depressive Symptomatik, ohne das eine Verbindung zur schwarzen Galle hergestellt wird. In dem nachfolgenden Zitat aus dem dritten Epidemienbuch wird

---

[57] Das zugehörige Krankheitsbild wird an dieser Stelle nicht weiter erläutert.

[58] Flashar schreibt, dass das dritte Epidemienbuch „vielleicht etwas jünger als das 1. Buch ist" (Flashar 1966, 32).

[59] Die hier aufgeführten Typen sind nicht identisch mit den später bei Galenos, bzw. im Mittelalter, postulierten Typen. Zwar werden an dieser Stelle auch vier Typen unterschieden, jedoch sind diese: 1. Der Schwindsüchtige, 2. Der Typ, der zugleich schwarzgallig und blutreich ist, 3. Der Phlegmatyp und 4. Der Bittergallige (vgl. Flashar 1966, 34).

[60] (vgl. Flashar 1966, 35)

erstmals eine Krankheit namens Melancholie beschrieben[61]. Das Zitat ist etwas ausführlicher, um aufzuzeigen, dass sich hier kein Hinweis auf die Substanz „schwarze Galle" findet:

> „Die Krankheit des Phonic verlief auf folgende Weise. Er glaubte Blitze vor dem rechten Auge zu sehen. Nicht lange nachher setzte sich bei ihm ein Schmerz in dem rechten Schlafe fest und er fühlte hinten in den Halswirbeln eine Steifigkeit, und eine Härte um die Zähne, welche er mit steifem Nacken von einander zu entfernen versuchte. Stellte sich Erbrechen ein, so beseitigte es die erwähnten Schmerzen. Ein Aderlaß aber war dem Kranken heilsam, und ein Trank aus weißem Elleborus [sic!] entleerte Feuchtigkeiten jeglicher Art, besonders aber lauchgrüne Massen. Parmenistos gab sich vorher der Verzweiflung und dem Lebensüberdrusse hin. Bisweilen aber war er auch guten Muthes. Die Anwärterin des Konon verlor nach vorrangegangem Kopfschmerz ihr Bewußtsein. Sie schrie, heulte viel, war selten ruhig und starb um den vierzigsten Tag. Als sie verschied hatte sie zehn Tage sprachlos und in Krämpfen gelegen. … . Auf dieselbe Weise und um dieselben Tag starb der Diener des Timocharis, an eben denselben und an eben so bedeutenden Zufällen[62] der Melancholie litt." (Lilienhain und Grimm 1837, 279).

Demnach wurden bereits zu diesem frühen Zeitpunkt Symptome wie Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit und Mutlosigkeit der Melancholie zugeordnet, welche auch heute noch als Anzeichen einer depressiven Verstimmung gewertet werden, womit eine beeindruckende Kontinuität zu verzeichnen ist.

Den ersten Hinweis auf „schwarze Galle" als eigenständigen Körpersaft und mögliche Ursache einer Erkrankung, findet sich in der um 400 vor Christus entstandenen Schrift: „Über die Natur des Menschen"[63] im Corpus Hippocraticum, die den Beginn der sogenannten „Viersäftelehre[64]" der Antike markiert.

Die schwarze Galle ist in diesem System für die dunkle Verfärbung von Erbrochenen, Stuhl und Urin verantwortlich. Wenn zu viel schwarze Galle vorhanden ist, soll die Erkrankung Melancholie entstehen. Es gibt zwei Mechanismen, nach denen zu viel schwarze Galle entstehen kann. Wenn die Galle eindickt

---

[61] Flashar schreibt, dass an dieser Stelle das erste Mal ein gestörter Geisteszustand als „melancholisch" bezeichnet wird und zum ersten Mal von einem melancholischen Typ die Rede ist (Flashar 1966, 35).

[62] Es ist möglich, dass anstelle von „Zufälle" der Term „Zustände" die bessere Wortwahl gewesen wäre (Anmerkung von P.A.).

[63] Starobinski ordnet die zugehörige Schrift Polybos, dem Schwiegersohn des Hippokrates zu (vgl. Starobinski 1960, 14).

[64] Die vier Säfte, die in Analogie zu den vier Elementen Erde, Feuer, Wasser und Luft gewählt wurden und dem Einfluss der vier Jahreszeiten unterliegen, sind: Schleim (Winter), Blut (Frühling), gelbe Galle (Sommer) und schwarze Galle (Herbst). Die zugehörige Lehre (Humoralpathologie) postuliert, dass ein Mensch gesund ist, wenn die vier Säfte in seinem Inneren in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander vorliegen. Krankheit (Dyskrasie) entsteht der Theorie zufolge, wenn von einem der Säfte zu viel oder zu wenig vorliegt oder ein Saft verdorben ist (vgl. Eleftheriadis 1991, 33). Umgekehrt bedeutet das, dass auch in einem gesunden Menschen schwarze Galle vorhanden sein muss – natürlich im richtigen (harmonischen) Verhältnis.

und/oder wenn die feuchtwässrigen Bestandteile der schwarzen Galle austrocknen. Eine Heilung erfolgt, wenn es gelingt die schwarze Galle auszuleiten.

> „Denjenigen, die an Melancholie leiden, soll man Mittel geben, durch die die schwarze Galle gereinigt wird." (zitiert nach Flashar 1966, 45).

Als Symptome der Erkrankung werden körperliche Leiden wie Krämpfe und schlaganfallähnliche Zustände oder seelische[65] Leiden, die (unspezifischen) Wahnsinn auslösen, beschrieben. Welche dieser Leiden entsteht, soll von der „Richtung" der schwarzen Galle bestimmt sein:

> „Die meisten Melancholischen werden gewöhnlich von Epilepsie[66] befallen, und die an Epilepsie Leidenden werden gewöhnlich melancholisch. Eins von Beiden tritt um so eher ein, je nachdem sich die Krankheit nach einem von beiden Theilen hinzieht. Trifft die Krankheit mehr den Körper, so entsteht Epilepsie, trifft sie aber mehr die geistige Sphäre, so bildet sich Melancholie aus."(Lilienhain und Grimm 1837, 306)[67].

Interessant ist an dieser Auffassung, dass hier psychische Auffälligkeiten entweder in Beziehung zu einem körperlichen oder einem seelischen Phänomen gesetzt werden. Erst 2300 Jahre später fand eine Trennung von Psychiatrie und Neurologie statt[68].

Ein Anliegen dieser historischen Aufarbeitung der Geschichte der Depression besteht darin aufzuzeigen, dass bei dieser Krankheit sehr häufig eine Verbindung zwischen Manie (Raserei) und Depression (Melancholie) hergestellt wurde und ebenso häufig wieder vergessen wurde[69]. Die früheste Angabe dieser Verbindung findet sich im Corpus Hippocraticum.[70]

> „Es zeigt bösartige Krankheit an, wenn diejenigen, welche unter den erwähnten Zufällen, in Folge schwarzer Galle rasend und in hohem Grade geistesverwirrt werden, Zittern bekommen. […]. Es

---

[65] Als seelische Leiden können Appetitlosigkeit, Mutlosigkeit, Schlaflosigkeit sowie Erregungen gewertet werden (vgl. Flashar 1966, 35).

[66] Die Krankheitsmodelle im Corpus Hippocraticum sind jedoch nicht einheitlich. In der Schrift: „Die heilige Krankheit" heißt es über die Epilepsie, dass sie durch eine Störung des Schleims und des Blutes verursacht wird, wobei der kalte Schleim in das warme Blut hineinfließt, das Blut abkühlt und zum Stillstand bringt (vgl. Eleftheriadis 1991, 72).

[67] Das Zitat befindet sich im achten Abschnitt des Epidemien-Buchs (auch bekannt als Buch der Landseuchen). Flashar schreibt, dass die Darstellung der Epilelepsie hier gegensätzlich zur Schrift *Die heilige Krankheit* dargestellt wird, in der postuliert wird, dass „die heilige Krankheit" (Epilepsie) ausschließlich bei Phlegmatypen auftrete. (vgl. Flashar 1966, 23; 46).

[68] (vgl. Holdorff und Winau 2001, 159)

[69] Marneros beschreibt das Erkennen und Vergessen dieser Verbindung von 1676 bis 1851, ohne jedoch auf die schottische Entwicklung einzugehen (vgl. Marneros 2004, 8f)

[70] Da andere Autoren die hier aufgeführten Stellen nicht zitieren, sind die folgenden drei Zitate etwas ausführlicher geraten.

ist böse, wenn Kranke, welche in Folge schwarzer Galle rasend, und in hohem Grade geistesverwirrt sind, Zittern bekommen. Es steht zu befürchten, daß sich bei den in Folge schwarzer Galle Rasenden, wenn sie zittern und oft spucken, Phrenitis ausbildet." (Lilienhain und Grimm 1837, 366f)

Die Verbindung von Melancholie und Manie wird auch in mehreren Patientengeschichten thematisiert:

„Timokrates in Helis trank viel, wurde in Folge schwarzer Galle rasend, nahm Abführmittel, führte darauf ab, und entleerte dabei den ganzen Tag viel Schleim und schwarze Galle. Gegen Abend ließen die Ausleerungen nach; während des Abführens hatte der Kranke häufige Schmerzen. Nachdem er einen Brei aus feinem gerösteten Gerstenmehle (Polenta) genossen hatte, bekam er Schlaf, und schlief die ganze Nacht hindurch, bis es tagte." [Anschließend genas der Kranke.] (Lilienhain und Grimm 1837, 261).

„Parmeniskos gab sich früher der Verzweiflung hin, so daß er sich den Tod wünschte; bisweilen aber war er wiederum gutes Muthes. Einmal aber lag er im Herbste in Olynthos sprachlos, ruhig, versuchte es kaum auch nur sehr wenig zu sprechen; hatte er aber auch schon Etwas gesprochen, so verlor er gleich wieder die Stimme; er hatte Schlaf, konnte aber bisweilen nicht schlafen, warf sich ohne zu sprechen, rastlos und von Beängstigungen gequält hin und her, fuhr mit seiner rechten Hand nach den Präkordien[71], als wenn er daselbst Schmerzen empfände, kehrte aber bisweilen den Rücken zu und lag ganz ruhig. Das Fieber aber war immer anhaltend, die Respiration ging leicht von Statten. Endlich sagte der Kranke, daß er die Herankommenden kenne, bisweilen weigerte er sich den ganzen Tag und die Nacht, wenn ihm ein Getränk gereicht wurde, zu trinken, bisweilen nahm er plötzlich den Krug und trank das ganze Wasser aus. Sein Urin war dick, wie Lastthierharn. Um den vierzehnten Tage aber ließ die Krankheit nach. Die Magd des Konon bekam zuerst Kopfweh, gerieth dann außer sich, schrie, heulte viel, war selten ruhig, und starb gegen den vierzigsten Tag. Einige Tage vor ihrem Ende hatte sie die Stimme verloren und Krämpfe bekommen. Auf dieselbe Weise und dieselben Tage starb der Diener des Timocharis, welcher, dem Anscheine nach an eben derselben, von schwarzer Galle herrührenden, Geistesverwirrungen litt." (Lilienhain und Grimm 1837, 337)

[71] Mit dem Begriff Präkordien bezeichnete man früher die Herzgefäße [P. A.].

Es zeigt sich, dass bereits die antiken Ärzte die Verbindung zwischen den Polen Depression und Manie kannten. Hellsichtig erscheint dabei die Feststellung, dass es für die Prognose der Melancholie abträglich ist, wenn der Umschlag in die „Raserei" erfolgt.

Allerdings soll an dieser Stelle nicht der Anschein geweckt werden, dass bereits zu Zeiten des Corpus Hippocraticum ein manisch-depressives Krankheitsbild[72] etabliert wurde. Der Krankheitsbegriff ist in den frühen Schriften wesentlich breiter und umfassender dargestellt worden[73]. Tatsächlich finden sich in den oben aufgeführten Patientengeschichten ebenfalls Textstellen, die beschreiben, dass die schwarze Galle krampf- und schlaganfallähnliche Ereignisse auslösen kann.

In der heutigen Zeit werden Depressionen als Krankheit beschrieben, die vorwiegend bei Frauen auftreten[74]. Die historische Analyse zeigt, dass dies nicht immer so gewesen ist. Im Corpus Hippocraticum findet sich in einem Abschnitt über Kopfschmerzen der folgende Hinweis:

> „Nächstdem wird das Kopfweh bei dem weiblichen Geschlechte von denselben Symptomen begleitet, wie beim männlichen Geschlechte, doch ist ersteres beim Stechen und Jucken im Gesichte und den aus schwarzer Galle entstehenden Krankheiten weniger unterworfen, als die Männer; es sei denn, daß die Frauen ihre Menstruation gänzlich verloren haben" (Lilienhain und Grimm 1837, 105f).

Die Melancholie ist demnach in der Antike bei Männern häufiger aufgetreten, als bei Frauen. Allerdings wird in dem Abschnitt auch über eine Altersabhängigkeit berichtet. Demnach waren Frauen in den Wechseljahren häufiger von der Melancholie betroffen, als gleichalte Männer.

3.1.2 Antike Autoren bis 200 nach Christus

In den antiken Schriften wurden Melancholiker häufig mit Blähsüchtigen gleichgesetzt. Urheber dieser Theorie war vermutlich Diokles von Karystos (4. Jahrhundert vor Christus)[75]. Er beschrieb[76], dass die Melancholie besonders häufig nach dem Genuss schwer verdaulicher Nahrung auftreten und sich dann

---

[72] Das manisch-depressive Krankheitsbild etablierte Emil Kraepelin (1856-1926) in der fünften Auflage seines Lehrbuchs von 1896 (siehe Kapitel Klinische Beschreibung der Depression).
[73] Marneros weist darauf hin, dass die antiken Ärzte dennoch nichts grundsätzlich anderes definierten (vgl. Marneros 2004, 7)
[74] (vgl. Ustun et al. 2004)
[75] Flashar schreibt, dass Galenos Diokles über weite Strecken wörtlich zitiert (vgl. Flashar 1966, 50)
[76] Diokles: Leiden, Ursache, Behandlung in Galen De locis affecti (zitiert nach Flashar 1966, 50f).

in feuchtem und häufigen Auswurf zeigen soll. Weitere Begleiterscheinungen wären saures Aufstoßen, Blähungen und Brennen an den Eingeweiden.

Diokles erklärte diese Symptome mit einem Übermaß an Wärme. Seiner Theorie zufolge soll sich die Wärme in den vom Magen kommenden Adern bilden, wo die die Nahrung aufgenommen wird. Dies soll zu einer Verdickung des Blutes führen. Dadurch soll es zu einer Sperrung der Adern kommen, wodurch der Körper keine Nahrung mehr aufnehmen kann. Die Nahrung bleibt demnach unbearbeitet im Magen liegen, was zu Erbrechen und Blähung führen soll[77]. Über die Verbindung von depressiven Syndromen und Verdauungsbeschwerden, wie Verstopfungen, wird auch in der heutigen Zeit berichtet[78]. Allerdings geht man heute von unregelmäßiger Nahrungsaufnahme und erhöhten Stresswerten aus.

In der Schrift „Über Ursachen und Anzeichen chronischer Leiden" von Aretäus von Kappadokien (ca. 50 nach Christus[79]), die auf dem Krankheitskonzepts der schwarzen Galle basiert, erweitert Aretäus die Beschreibung um eine psychische Komponente:

> „Bei anderen aber treten weder Blähungen noch schwarze Galle in Erscheinung, sondern unbändiger Zorn, Betrübnis und fürchterliche Niedergeschlagenheit. Jedoch auch diese Menschen nennen wir Melancholiker, insofern als der Zorn durch das Wort ‚Galle' zum Ausdruck gebracht wird, heftiger und wilder Zorn aber durch das Wort ‚schwarze Galle'." (zitiert nach Flashar 1966, 76)

Aretäus Definition der Melancholie als „Mutlosigkeit hinsichtlich einer bestimmten Einbildung, ohne Fieber"[80] ist von mehreren Arztgenerationen häufig zitiert worden[81]. Als besondere Leistung gilt seine Erkenntnis einer Verbindung[82] zwischen der Melancholie und der Manie. Er bezeichnete die Manie als die erregte Form des Wahnsinns und die Melancholie als dessen gedämpfte (depressive) Form. Das

---

[77] (vgl. Flashar 1966, 51).
[78] (vgl. Garvey, Noyes, und Yates 1990)
[79] Es gibt unterschiedliche Schreibweisen von Aretäus. Häufig wird er Aretaios geschrieben. Hier ist auf die Übersetzung von Marneros zurückgegriffen worden. Unklar sind zudem seine Lebensdaten. Er ist zuvor meist in das 2. Jahrhundert datiert worden. F. Kudlien datierte ihn 1963 in das 1. Jahrhundert (vgl. dazu die Diskussion in Flashar, 1966, S. 76). Marneros datiert ihn von 80-138 (Marneros 2004).
[80] (zitiert nach Flashar 1966, 77)
[81] (vgl. Kudlien 1964)
[82] Er beschreibt die Melancholie als Anfang und Teil der Manie. Der Sitz der Melancholie soll in den Präkordien sein. Wenn der Kopf in Mitleidenschaft gezogen wird, soll Manie entstehen. Diese soll bei Männern häufiger auftreten als bei Frauen, bei letzteren jedoch heftiger ausfallen (vgl. Heinroth 1818, 84).

Umschlagen zwischen den Phasen verstand er als Steigerung der Krankheit, die er in drei Stufen als aufsteigende Verschlimmerung darstellte[83].

Einige Forscher[84] bezeichnen Aretäus daher als Erstbeschreiber[85] der Bipolaren Erkrankung[86].

Obwohl die Viersäftelehre bis ins Zeitalter der Renaissance ihre Gültigkeit[87] behielt, gab es bereits in der Antike abweichende Erklärungsmodelle.

Soranus von Ephesus[88], dessen Schriften auf 100 nach Christus datiert werden, lehnte es beispielsweise ab, die Säfte als Ursache von Krankheiten anzusehen. Er beschrieb die Melancholie als einen Zustand in dem Niedergeschlagenheit, Stummheit und Todessehnsucht vorherrschen[89].

Als Ursache vermutete er eine abnorme Erschlaffung des Gewebes, die durch einen kontinuierlichen Wechsel von Erschlaffung und Anspannung des Gewebes ausgelöst wurde[90]. Dies bezog er vor allem auf die Speiseröhre[91]. Die Schule von Soranus hatte jedoch nur wenige Anhänger.

Der antike Arzt Rufus von Ephesos verfasste (um 100 nach Christus) die Schrift „Über die Melancholie", die in zwei Büchern vorlag und bis ins Mittelalter bekannt[92] war. Heute gilt sie als verloren[93].

---

[83] 1. Stufe: Die Kranken sind träge, traurig, niedergeschlagen – dann aber missmutig, zornig und unruhig im Schlaf.
2. Stufe: Furcht tritt auf, mit Träumen, in denen die Patienten viele Schrecken erleiden müssen – dabei sollen die Patienten dann mal sehr knauserig und dann verschwenderisch sein.
3. Stufe: Hass tritt auf und Menschenflucht, sowie inhaltsleere Klagen. Ein Verachten des Lebens und ein Herbeisehnen des Todes. Dabei sollen auch körperliche Leiden wie eine dunkelgelbe Färbung des Körpers und ein Darmverschluss auftreten (vgl. Flashar 1966, 77).

[84] (vgl. Angst und Marneros 2001)

[85] Marneros führt als weitere Belege die folgenden Aretäus-Zitate auf: „ … ich meine, dass die Melancholie Anfang und Teil der Manie ist. […]. … die Entwicklung einer Manie ist vielmehr eine Zunahme der Krankheit (der Melancholie) als ein Wechsel in eine andere Krankheit. […]. … bei den meisten klingt die Freudlosigkeit nach unterschiedlich langer Zeit ab und es entsteht eine Hedonie; bei den Betroffenen kommt es zu einer Manie." (Marneros 2004, 3)

[86] Für gewöhnlich gilt der französische Arzt und Psychiater Jean-Pierre Falret (1794-1870), der im Jahr 1854 „la folie circulaire" beschrieb als Entdecker der Bipolaren Krankheit (vgl. Schott und Tölle 2006, 334; vgl. Shorter 2003, 162).

[87] Robert Burtons The Anatomy of Melancholy erschien 1652 in fünfter Auflage und führte als alleinige Ursache der Melancholie die Theorie der schwarzen Galle auf (vgl. Burton 1652; Fox 1976).

[88] (vgl. Schmidt-Degenhard 1977, 12)

[89] (vgl. Flashar 1966, 83)

[90] (vgl. Starobinski 1960, 24).

[91] Flashar geht hier von einem Übersetzungsfehler von Starobinski aus. Seiner Ansicht nach ist mit „Stomachus" der Magen gemeint (vgl. Flashar 1966, 81).

[92] Galenos, sowie der afrikanische Arzt Ishâq Ibn Imran, schrieben Rufus hätte am „besten" über Melancholie geschrieben (vgl. Flashar 1966, 84; Starobinski 1960, 26).

[93] Eine Rekonstruktion von Teilen der Schrift ist durch den Vergleich verschiedener Manuskripte gelungen, in denen die Autoren Rufus teilweise wörtlich wiedergegeben haben sollen (vgl. Flashar 1966, 84f).

Rufus beschrieb[94] die schwarze Verfärbung des Körpersafts als Ursache der Melancholie. Für die Verfärbung wäre eine übermäßige Erhitzung oder eine übermäßige Abkühlung verantwortlich. Er nutzte dafür einen Vergleich mit brennender Kohle, die nach dem Verlöschen der Flamme eine schwarze Farbe annimmt (Abkühlung). Die übermäßige Erhitzung verglich er mit der Sonne, die Früchte (z. B. Weintrauben) beim Austrocknen schwarz färbt; gleiches sollte sich beim Austrocknen der Körpersäfte ereignen.

Rufus unterschied zwischen einer frühen und einer voll eingetretenen Melancholie. Er riet die Melancholie gleich bei den ersten Anzeichen zu bekämpfen, da die spätere Therapie schwierig wäre.

Zu den Symptomen eines frühen Zustandes zählte er in psychischer Hinsicht: Furchtsamkeit, Zögern, grundloses Grübeln, Ekel vor irgendeiner Speise oder einem Getränk, Hass gegen irgendeine Tiergattung und die Sucht vom Tode zu reden[95]. Als körperliche Merkmale führt er starre Augen, rauhe Lippen, sowie eine braune Hautfarbe auf.

In epidemiologischer Hinsicht beschrieb er, dass die Erkrankung bei Männern häufiger wäre, als bei Frauen, im Kindesalter überhaupt nicht vorkomme, in der Jugend nur selten, im Mannesalter häufiger und im Greisenalter am häufigsten[96].

Galenos von Pergamon (130–200) erweiterte das Krankheitskonzept der schwarzen Galle um die spezifischen Qualitäten[97] nass und kalt. Er unterschied drei Formen der Melancholie, die gleichzeitig eine stufenweise Steigerung darstellen[98]. Das Konzept ist ausführlicher dargestellt, da Galenos bis in die Renaissance zu den meistzitierten Ärzten gehörte.

- Die Melancholie beginnt mit Magenblähungen. Ein krankheitsrelevanter Prozess ist jedoch erst erreicht, wenn das in der Magengegend angesammelte dicke und schwarzgallige Blut durch eine Entzündung in Form von ruß- oder rauchartigen Ausdünstung in das Gehirn aufsteigt[99].
- Es befindet sich schwarzgalliges Blut im Gehirn.
- Das Blut des ganzen Körpers ist schwarzgallig geworden.

---

[94] (vgl. Flashar 1966, 95f).
[95] (vgl. Flashar 1966, 95)
[96] Die aktuelle Epidemiologie beschreibt bezüglich der Geschlechterverteilung einen gegenteiligen Zustand. Demnach leiden Frauen zwei bis dreimal so häufig unter Depressionen als Männer. Die Daten über die Altersverteilung sind hingegen ähnlich (vgl. Wittchen und Jacobi 2006).
[97] Galenos führte in die Viersäftetheorie die Gegensätze kalt-warm sowie trocken-feucht ein und entwarf die Grundzüge einer Temperamentlehre, aus der im Mittelalter eine Charakterlehre (Cholerika, Melancholiker, Sanguiniker und Phlegmatiker abgeleitet wurde (vgl. Eckart 2009, 45).
[98] (vgl. Flashar 1966, 105)
[99] (vgl. Flashar 1966, 106)

3.1.3 Antike Therapien der Melancholie

Ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die empirische Analyse von spezifischen Medikamenten gegen Depressionen, die Antidepressiva genannt werden, zum Zeitpunkt ihrer Einführung ab 1957. Da die Erkrankung bereits in der Antike bekannt war, sollen an dieser Stelle die Methoden und Heilmittel zusammengefasst werden, die zu diesem Zeitpunkt angewendet wurden.

Die Heilmethoden im Corpus Hippocraticum beschränken sich größtenteils auf entleerende Maßnahmen. Am häufigsten wurde beschrieben, dass die Patienten als Abführmittel Helleborus[100] erhalten und sich anschließend entleeren oder erbrechen[101]; als Therapie wird zudem die Reizung mit einer Feder beschrieben, ein darauf folgendes Erbrechen und eine anschließende Behandlung mit einem Klistier, sowie die darauffolgenden Entleerung[102].

Abbildung 1: Helleborus niger (die Christrose) gehört zu den frühesten Blühpflanzen des Jahres. Die Pflanze kann durch Schnee wachsen. In der Antike nutzte man die Wurzeln dieser Pflanze, um Melancholien zu behandeln.

[100] Pflanzen der Gattung Helleborus sind besser unter dem Namen Nieswurz bekannt. Als Heilmittel wurden die Wurzeln dieser Pflanze pulverisiert und über die Nase eingeatmet oder in wässriger Lösung getrunken. Das Pulver löst einen kräftigen Niesreiz aus, oder führt bei oraler Einnahme zu Erbrechen und/oder starkem Durchfall.
[101] (vgl. Lilienhain und Grimm 1837, 170; 268; 305)
[102] (vgl. Lilienhain und Grimm 1837, 271f)

Als weitere Mittel, um Erbrechen herbeizuführen, wird „Honigwasser[103]“ und Bilsenkraut[104] beschrieben.

Unter besonderen Umständen wurde der Aderlass empfohlen:

> „Den an schwarzer Galle und an Nierenschmerzen (Phrenitis) Leidenden ist die goldene Ader heilsam. Bei denen, welche von Raserei befallen werden, aber durch die Hilfe der Natur allein von Krankheiten genesen sind, hebt ein sich in den Füssen, oder in der Brust einfindender Schmerz, oder ein eintretender Husten die Raserei. Hebt sich die Raserei, ohne daß einer dieser Zufälle eintritt, so folgt Blindheit nach.“ (Lilienhain und Grimm 1837, 432)

Diokles von Karystos empfahl kalte Speisen zu konsumieren, um die innere Hitze abzukühlen und zum Verlöschen zu bringen[105].

Aretäus von Kappadokien machte in therapeutischer Hinsicht keinen Unterschied zwischen psychisch[106] erkrankten Patienten und an schwarzer Galle erkrankten Patienten. Er empfahl typische Diätvorschriften, ableitende Maßnahmen und Massagen.

Soranus von Ephesus, der die Viersäftelehre ablehnte, empfahl als Mittel gegen Schlaflosigkeit und eine Beschäftigungs- und Bewegungstherapie. Diese umfasste unter anderem den Besuch des Theaters, sowie Vorträge und Musikdarbietungen[107]. Als Mittel zur Linderung der körperlichen Beschwerden empfahl er Breiumschläge um Hals und Oberkörper, mit denen die Speiseröhre beruhigt werden sollte[108].

Rufus von Ephesos empfahl vor allem auf die Verdauung zu achten. Nach den Regeln einer speziellen Diätetik sollten Speisen und Getränke gemäß ihrer Zu- oder Abträglichkeit für die Erkrankung eingenommen oder vermieden werden. Zusätzlich empfahl er Thymian[109] und Aloe.

---

[103] Honigwasser ist in der Antike in vielfältiger Weise eingesetzt worden, unter anderem als Schwangerschaftstest: „Wer wissen will, ob eine Frau schwanger ist, der gebe ihr beim Schlafengehen (wenn sie nicht zur Nacht gegessen hat) Honigwasser zu trinken. Bekommt sie daraufhin Leibschmerzen, so ist sie schwanger, wenn nicht, so ist sie nicht schwanger.“ (Lilienhain und Grimm 1837, 131).

[104] (vgl. Lilienhain und Grimm 1837, 171; 311)

[105] (vgl. Flashar 1966, 50f)

[106] Lediglich ein Patient von Aretaios erfuhr eine andere Form der Heilung. Als die Ärzte ihn bereits aufgegeben hatten, gelang es dem melancholischen Patienten das Herz des umworbenen Mädchens zu gewinnen. Seine Gemütsverfassung war daraufhin wiederhergestellt „durch Liebe als Arzt“ (Flashar 1966, 79).

[107] (vgl. Starobinski 1960, 24)

[108] (vgl. Starobinski 1960, 24).

[109] Thymian wirkt als Gewürz appetitsteigernd. Auch in der heutigen Zeit ist Appetitlosigkeit als Symptom einer Depression bekannt. Es ist möglich, dass in früheren Zeiten, in denen Nahrung nicht im Überfluss vorhanden war, der Verlust des Appetits in kurzer Zeit schwerwiegendere Folgen hatte.

In seltenen Fällen sollten Aderlasse und Erbrechen hilfreich sein. Zusätzlich empfahl Rufus Wein und Geschlechtsverkehr. Rufus ging davon aus, dass Koitus besänftigend auf Melancholiker wirkte[110].

Seine besondere Empfehlung galt jedoch dem „Hiera[111]“, einem Medikament nach spezieller Rezeptur, das täglich eingenommen werden sollte und den Magen sowie den Kopf von schädlichen Stoffen befreien sollte.

Galenos empfahl in Anlehnung an Rufus ebenfalls zunächst Speisen zu vermeiden, die das Blut schwarzgallig machen. Dazu zählte er vor allem dunkle und scharfe Nahrungsmittel, verschiedene Fleisch- und Fischsorten, dunkle und dicke Weine, sowie alten Käse[112].

Beim Erreichen der zweiten Stufe empfahl er Bäder[113] und eine Fortführung der Diätetik. Wenn die dritte Stufe erreicht war, in der ganze Körper mit schwarzer Galle angefüllt war, sollte Aderlass helfen.

3.1.4 Die erste philosophische Aufwertung der Melancholie (Antike)

Bereits in der griechischen Antike wird die Melancholie nicht nur als Krankheit aufgefasst, sondern zugleich positiv aufgewertet[114].

In der Schrift Problemata Physica von Aristoteles (384 – 322 v. Chr.), ist zu lesen:

> „Warum erweisen sich alle außergewöhnlichen Männer in Philosophie oder Politik oder Dichtung oder in den Künsten als Melancholiker; und zwar ein Teil von ihnen so stark, daß sie sogar von krankhaften Erscheinungen, die von der schwarzen Galle ausgehen, ergriffen werden [...]
>
> Diejenigen aber, bei denen (die schwarze Galle) hinsichtlich ihrer allzu großen Wärme auf das Mittelmaß gemildert ist, sind zwar noch Melancholiker, aber vernünftiger und weniger abnorm. In

---

[110] Rufus führt als Vergleich wilde Tiere auf, die nach dem Geschlechtsverkehr sanft werden (vgl. Flashar 1966, 102).
[111] Das ausführliche Rezept zu Hiera findet sich im Anhang 2.
[112] (vgl. Flashar 1966, 107).
[113] Die auf Bädern basierende Heilmethode sollte später in modifizierter Form von Kraepelin wieder aufgenommen werden (siehe Kapitel Kraepelin).
[114] Eine weitere Krankheit, die in früheren Zeiten positiv gedeutet wurde, ist die Epilepsie. Im Corpus Hippocraticum ist dieser Erkrankung das Buchs „Über die heilige Krankheit“ (De morbus sacro) gewidmet. Die Schrift stellt jedoch keinen Versuch dar, die Erkrankung zu „vergöttlichen“, sondern stellt die Erkrankung als menschliche Erkrankung mit natürlicher Ursache dar.

> vielen Dingen überragen sie die anderen, die einen durch ihre Bildung, die anderen durch künstlerisches Können, andere durch politische Wirksamkeit. […]
>
> […] deshalb sind alle Melancholiker außergewöhnlich, nicht infolge von Krankheit, sondern infolge ihrer Naturanlage."[115] (Flashar 1962, 250ff).

In dieser Passage wird erstmals das Überwiegen von schwarzer Galle positiv gedeutet. Es wird beschrieben, dass sich die betroffenen Menschen – unter bestimmten Umständen[116] – von den durchschnittlichen Menschen abheben. Es ist jedoch ungeklärt, ob der Text von Aristoteles stammt. Flashar, der diesen Band der Aristoteles Gesamtausgabe übersetzte, ordnet die Textstelle Theophrast, einem Schüler von Aristoteles, zu[117]. Aristoteles soll sich hingegen nur wenig für Krankheiten interessiert haben[118] und nur selten Melancholiker thematisiert haben.

Der Text hatte jedoch großen Einfluss auf die spätere Deutung der Melancholie und das Verständnis von Genialität (und Wahnsinn), das bis in die Gegenwart reicht[119].

Spätere Autoren gingen sogar über diese Deutung hinaus und beschrieben Melancholiker als „Helden":

Aulus Gellius (ca. 130-180) schrieb:

> „Die Melancholie tritt nicht bei kleinen und niedrigen Geistern auf, sie ist vielmehr geradezu ein heroisches Leiden und die von ihr Befallenen sagen meist tapfer die Wahrheit, jedoch ohne Rücksicht auf Zeit und Maß." (zitiert nach Flashar 1962, 715).

Die Melancholie erhielt durch diese Beschreibungen eine besondere Stellung in der Wahrnehmung der Menschen. Dies zeigte sich nicht nur in den zahlreichen, bisweilen sehr unterschiedlichen

---

[115] Eine ausführlichere Version dieses Zitats findet sich im Anhang.

[116] Wenn die Temperatur der schwarzen Galle ein mittleres Maß hat, sollen die Personen „Außergewöhnliches" erreichen.

[117] „Die berühmte Abhandlung über Melancholie und Melancholiker, die sich in den unter dem Namen Aristoteles überlieferten Problemata findet (XXX 1), stammt, wie wir mit einiger Wahrscheinlichkeit behaupten dürfen, von dem Nachfolger des Aristoteles, von Theophrast. Theophrast ist der erste gewesen, der ein Buch mit dem Titel *Über Melancholie* geschrieben hat, aus dem ein großes Exzerpt, gelegentlich etwas gekürzt und überarbeitet, in die vermutlich um die Mitte des 3. Jh. in der Schule des Aristoteles zusammengestellten Problemata Physica aufgenommen wurde. Es ist nur locker in das für die Literaturgattung „Problemata" charakteristische Frage- und Antwortschema eingefügt, denn die Frage: „Warum sind alle außergewöhnlichen Männer Melancholiker?" enthält selbst schon die entscheidende Behauptung und die in diesem Werk sonst stereotype Antwortformel („Doch wohl, weil …") fehlt hier überhaupt." (Flashar 1966, 61).

118 Aristoteles beschrieb lediglich, dass Melancholiker häufig eine überstürzte Unbeherrschtheit zeigen würden und trotzdem dabei gelegentlich das Richtige ansteuern würden (vgl. Flashar 1966, 60). Er scheint dabei, wie andere zuvor, die Verbindung zur Manie anzusprechen. In grundsätzlicher Hinsicht zeigte Aristoteles eher ein Interesse an der Beschreibung von psychopathologischen Auffälligkeiten, als an der detaillierten Darstellung von Erkrankungen.

[119] (Fichtner 1980; Jütte 2000; Radestock 1884; Leprohon 1990; Nasar 2002; Eichhorn et al. 2006)

Therapievorschlägen. Auch die Angehörigen von melancholisch Erkrankten wurden durch diese Einordnung stärker ermutigt, sich um die Erkrankten zu kümmern.

3.2 Melancholie im Mittelalter

Die Säftelehre (Humoralpathologie) blieb bis weit ins 17. Jahrhundert[120] hinein das Leitkonzept der professionellen Medizin[121].

Innerhalb der arabisch-islamischen Medizin war das Werk „Abhandlung über die Melancholie" des Arabers Hunain ibn Ishâq (809–873) häufig diskutiert worden. Die Melancholie wird darin als „psychosomatische"[122] Erkrankung beschrieben. Leute mit einer bestimmten Veranlagung[123] seien davon betroffen. Im Gegensatz zur philosophischen Aufwertung von Aristoteles und Gelius, wurde die Erkrankung jedoch ausschließlich negativ dargestellt, Ishâq sah in ihr ein Hindernis für die Erlangung von „Beweisklarheit":

> „So nämlich, wie die Gesundheit der Seele die Weisheit ist und die Erreichung letzter Beweisklarheit sowie die Erkenntnis der Torheit als solcher, genauso besteht ihre Krankheit darin, daß sie der Erkenntnis der ewigen Wahrheit und der letzten Beweisklarheit sowie der Erlangung des absoluten Wissens und seiner Erhabenheit verschlossen bleibt und daß sie verfällt in die Niedrigkeit des Unverstandes, in ihre Verworfenheit und ihr bloßes Tatverhalten; wie denn nach den Worten des Galen die Schönheit der Seele sich ausdrückt in der Gerechtigkeit und ihre Häßlichkeit im ungerechten Übergriff."(Garbers 1977, 17).

Ishâq unterscheidet drei Arten[124] von Melancholie[125] und folgt dabei konsequent Galenos Stufen, sowie der Theorie des aufsteigenden Rauchs (siehe Kapitel 3.1.2.).

---

[120] Für manche Autoren galt die Säftelehre sogar noch bis ins 19. Jahrhundert als maßgeblich (vgl. Gruithuisen 1814).
[121] (vgl. Eckart 2009, 111).
[122] „Da sich bei der Melancholiekrankheit der Schaden auf die Seele und den Körper zugleich auszubreiten pflegt, …" (Garbers 1977, 8).
[123] Die Veranlagung zur Melancholie basiert auf der Beschreibung in den Epidemien-Büchern im Corpus Hippokratikum.
[124] Ishâq unterscheidet eine Melancholie, die vom Magen ausgeht und zwei Formen, die das Gehirn betreffen (vgl. Garbers 1977, 22).
[125] Ishâqs Melancholiebegriff ist äußerst breit gefasst. So beschreibt unter anderem einen Mann als melancholisch, der sich einbildete, er habe keinen Kopf. Die Therapie bestand darin ihm einen bleiernen Hut aufzusetzen. „Alsbald stand für ihn fest, daß er einen Kopf habe." (Garbers 1977, 27). An anderer Stelle beschreibt er einen Mann, der sich einbildet, dass ihm der Himmel auf den Kopf fallen könnte, weil „Gott, der den Himmel festhält, könne der Kraft ermangeln und ihn [den Himmel] auf den Boden fallen lassen, so daß die [Weltbewohner] umkommen" (Garbers 1977, 28). Die zweite Beschreibung beruht jedoch nicht auf einer Beobachtung, sondern stammt aus einer antiken Schrift, die Ishâq übersetzt hat.

Als Ursache nahm er verdorbene oder ungeeignete Nahrung an; eine weitere Ursache sollte die „Unterlassung der Reinigung des Körpers“ sein[126]. Die Melancholie gelange demnach von außen in den Körper:

> „[…], daß sie [die Melancholie] eine Krankheit ist, die in den Körper eindringt, deren Symptome und Schäden aber der Seele anhaften. Ihre körperliche Entwicklung findet entweder im Magenmund statt, und zwar entweder als die epigastrische Art von ihr, oder in der Gehirnsubstanz selbst bei ihren andern Arten. Ihre seelischen Symptome sind Angst und Kummer (Garbers 1977, 2).

In grundsätzlicher Form zeigt Ishâq keine Abweichung von den antiken Konzepten[127].

Die Schrift von Ishâq gelangte durch die Übersetzung von Constantinus africanus (1018-1087), in den europäischen Kulturraum. Dabei ist zu beachten, dass Constantinus die Schrift unter seinem eigenen Namen[128] herausgab.

Aus dem Mittelalter sind nur sehr wenige Schriften von Frauen überliefert. Hildegard von Bingen (1098-1178) gehört zu den berühmten Ausnahmen. Ein abweichender, weiblicher Blickwinkel[129] ist in ihren Zeilen jedoch nicht erkennbar.

Sie beschreibt die Erkrankung als ursächlich männlich, die sie zudem mit dem Genuss des Apfels vom Baum der Erkenntnis in Verbindung brachte:

> „Als Adam das Gute erkannte und durch den Genuß des Apfels doch das Böse tat, da erhob sich im Wechsel dieser Umwandlung in seinem Organismus die Schwarzgalle, die ohne die teuflische

---

[126] (vgl. Garbers 1977, 2)

[127] Es findet sich überraschenderweise in der Schrift kein Hinweis auf eine Verbindung des Melancholikers mit dem Planeten Saturn. Flashar hatte die Vermutung geäußert, dass eine ersten Fixierung der Planetologie in Ishâqs Schriften erfolgt wäre (Flashar (vgl. Flashar 1966, 116; 136).

[128] Der Übersetzer Karl Garbers schreibt: „Der arabische Text [von Ishâq] ist umfangreicher als der lateinische [von Constantinus], und, von drei unbedeutenden Kleinigkeiten auf … [es folgen die Seitenangaben] … enthält der lateinische Text nichts, was nicht auch im arabischen Text stände, …“ (Garbers 1977, XXXII).

[129] Hildegard von Bingen definiert die Rolle der Frau sehr traditionell: „Sie schaut zum Manne auf und erweist sich als Gehilfin jeder Art: Die Frau ist das Wesen, das Antwort gibt.“ (Schipperges 1995, 53).

In ihrem Werk Causae et Curare schreibt von Bingen über das Geschlechterverhältnis: „Als nämlich Adam Eva zum ersten mal erblickte, war er ganz von Weisheit erfüllt, da er in ihr die Mutter seiner Kinder erkannte. Als aber Eva den Adam ansah, schaute sie ihn an, als blicke sie in den Himmel hinein und als richte sie ihre Seele empor, die den Himmel ersehnt - : war doch ihre ganze Hoffnung gerichtet auf den Mann. Und darum wird eine einzige Liebe sein, und nur so sollte es sein in der Liebe zwischen Mann und Frau und nicht anders.“ (Schipperges 1995, 51).

> Verführung[130] nicht im Menschen wäre, weder im Wachen noch im Schlafen. Traurigkeit und Verzweiflung aber erwachsen erst aus dieser Melancholie, die Adam bei seiner Übertretung empfand. … denn der Teufel blies bei Adams Fall die Melancholie in ihm zusammen, durch die er den Menschen bisweilen so zweifelsüchtig und wankelmütig macht." (Schulz und Sauerbruch 1985, 220f).

Als Neuerung findet sich bei Hildegard von Bingen eine Abwertung der schwarzen Galle aus theologischen Gründen (vergleiche dazu auch die Acedia). Die schwarze Galle wird zum körperlichen Pendant des Göttlichen im Menschen:

> „[…] das, was jetzt im Menschen als Schwarzgalle ist, leuchtete in ihm auf wie die Morgenröte und hatte in sich das Wissen und die Vollkommenheit aller guten Werke." (Schulz und Sauerbruch 1985, 222).

> „Von jenem Essen an hat sich die Schwarzgalle in Adam und seinem ganzen Geschlecht entwickelt und ist eine Ursache jeder schweren Krankheit des Menschen." Zitiert nach (Student und Hartmann 1986, 20).

Die monastische Medizin entfernte sich damit vom antiken Säfteschema, das für den Gesundheitszustand des Menschen ein Gleichgewicht der Säfte postulierte und daher keinen der Säfte „verteufelte".

Diese theologische Neubewertung der schwarzen Galle fand ihren Beginn in den frühen Darstellungen[131] der sieben Hauptlaster[132] (Todsünden). Dabei lässt sich die Acedia, die meist als „Trägheit des Herzens" übersetzt wird, als melancholie-ähnlicher[133] Zustand deuten[134].

---

[130] In der Übersetzung von Student und Hartmann ist der aktive Beitrag der Schlange (des Teufels) noch deutlicher herausgearbeitet: „Es ist wie zäher Schleim, der sich wie Gummi lang auszieht und die schwarze Galle entstehen läßt, welche durch den Atem der Schlange im Anfang aus Adams Samen geworden ist, weil Adam deren Absicht durch sein Essen zur Ausführung brachte." Zitiert nach (Student und Hartmann 1986, 20).

[131] Als Entstehungszeit der Hauptsünden gilt das 5. Jahrhundert nach Christus. In den ersten Versionen fehlte die Acedia, an ihrer Stelle stand die Tristitia (Verzweiflung). Im Spätmittelalters und der Neuzeit ist die Acedia dann zum Sinnbild der physischen Faulheit geworden. „Lang ausgestreckt ruht ein träger Kleriker auf seinem Bett. Wie in der Literatur der Zeit ist auch hier der Hinweis auf die geistigen Ursprünge der Faulheit gegeben. Neben der Gestalt liegt unberührt ein Rosenkranz als deutliches Zeichen seiner vernachlässigten Pflicht." (Blöcker 1993, 89).

[132] Die Sieben Hauptlaster oder auch die Sieben Todsünden sind: Geiz (Avaritia), Trägheit/Acedia (Disidia), Unmäßigkeit (Gula), Neid (Invidia), Zorn (Ira), Stolz (Superbia) und die Unkeuschheit bzw. auch Wollust oder Genusssucht (Luxuria).

[133] Zu den „Töchtern" der Acedia zählte Thomas von Aquin (1225-1274) unter anderem die Verzweiflung und die stumpfe Gleichgültigkeit.

[134] (vgl. Jackson 1986, 65f).

Starobinski erklärt die Acedia als Schwere und Benommenheit, als Brachliegen der Entschlusskraft, als völliges Unvermögen, sich aufzuraffen und der Verzweiflung am eigenen Seelenheil[135].

Abbildung 2: Pieter Bruegel der Ältere (1525/30-1569) Sieben Laster: Die Trägheit (Disidia) Kupferstich (1558)[136]

Ähnlich der Melancholie-Beschreibung von Ishâq, fehlt auch in der Beschreibung der Acedia jeglicher positiver Aufwertungsaspekt. Diese negative Sicht auf diese Krankheit zeigt sich auch in der Zuordnung von Rind und Esel[137]. Wilhelm von Conches (1080/90 – 1154) wählte diese Tiere zur Charakterisierung eines „Melancholiker“[138] in seiner Schrift „De philosophia mundi“ in der ersten Hälfte des zwölften Jahrhunderts,

---

[135] (vgl. Starobinski 1960, 34).

[136] Darstellungen von Pieter Bruegel, herausgegeben von Hieronymus Cock. Die Serie ist durch das Schlussblatt des Jüngsten Gerichtes ergänzt. Kupferstich, 22,5 × 29,5 cm. Bruegel hat zwischen 1561 und 1562 auch die sieben Tugenden als Kupferstiche dargestellt.

[137] Die Acedia wird in der Comburg von einer Eselsstatue dargestellt. Die Comburg ist ein ehemaliges Kloster der Benediktiner. Sie liegt heute auf dem Gebiet der Stadt Schwäbisch Hall im nördlichen Baden-Württemberg.

[138] In der Schrift „De philosphophia mundi“ werden dem melancholischen Temperament das Rind und der Esel, dem cholerischen Temperament der Löwe und dem phlegmatischen Temperament das Schwein zugeordnet. Das sanguinische Temperament wird darin nicht genannt (vgl. Flashar 1966, 115).

3.2.1 Die zweite philosophische Aufwertung der Melancholie in der Frührenaissance und Renaissance

In der Schrift *Quodlibeta* von Heinrich von Gent (1217 – 1293) findet sich mehrere Jahrhunderte nach Aristoteles erneut eine positive Darstellung des Melancholikers. Heinrich von Gent lobte die besonderen mathematischen Fähigkeiten der Melancholiker:

> „Was immer sie [die Melancholiker] denken, ist etwas Räumliches (Quantum), oder besitzt doch einen Ort im Raume wie der Punkt. Daher sind solche Leute melancholisch und werden die besten Mathematiker, aber die schlechtesten[139] Metaphysiker." (zitiert nach Ribi 2011, 72).

Heinrich von Gent beschrieb Melancholiker als die besten Mathematiker. Dies wurde als Erklärung für die mathematische Symbolik in Dürers Kupferstich Melencolia I von 1514 gewertet.[140].

---

[139] Heinrich von Gent schreibt, dass Melancholiker schlechte Metaphysiker sind, weil sie ihren Geist nicht über die starren Begrenzungen des mathematischen Bereichs erheben können (vgl. Flashar 1966, 137).

[140] (vgl. Flashar 1966, 137)

3.2.1.1 Der Kupferstich Melencolia I von Albrecht Dürer (1514)

Abbildung 3: Melencolia I (1514) Kupferstich von Albrecht Dürer (1471-1528). Das Original hängt im British Museum in London.

Im Jahr 1514 fertigte Albrecht Dürer (1471 – 1528) einen Kupferstich an, den er Melencolia I nannte. Bereits zu Dürers Lebzeiten wurde das Motiv häufig vervielfältigt und kann daher als zeitgenössische Aussage zur Melancholie gewertet werden.

Der Stich ist durch seine Verbreitung nicht nur in ästhetischer Form bemerkenswert, da er die von theologischer Seite über mehrere Jahrhunderte gewachsene negative Einstellung zur Melancholie in Frage stellte[141] und dieser einen „Geniekult"[142] gegenüberstellte.

Der Kunsthistoriker Erwin Panofsky erklärt Dürers veränderte Einstellung mit dessen Nähe zu den Florentiner Neuplatonikern[143]. Dort war um den Philosophen Marsilio Ficino (1433- 1499) ein Kreis von Gelehrten entstanden, der antike Texte neu deutete.

Ficino, der Dürer persönlich bekannt war, hatte Platons Theorie vom „göttlichem Wahnsinn" [144] und die Aristoteles zugeordnete Schrift Problemata Physica zusammengeführt und die Melancholie zur Basis eines Schaffens gemacht, das die gewohnten Normen überwinden konnte.

Panofsky beschreibt die erneute Aufwertung der Melancholie in der Renaissance folgendermaßen:

> „Was ein Elend und in der mildesten Form noch sehr abträglich gewesen war, wurde ein zwar noch gefahrvolles, aber darum um so höheres Privilegium: das Privilegium des Genies. Sobald diese – dem Mittelalter, wo Menschen Heilige werden konnten, aber nicht „göttliche" Philosophen oder Dichter, ganz und gar fremde – Idee unter der vereinigten Schirmherrschaft von Aristoteles und Plato wiedergeboren war, wurde die bis dahin verunglimpfte Melancholie mit dem Strahlenschein des Erhabenen umgeben. Hervorragende Werke trugen ihrem Urheber von selbst den Ruf der Melancholie ein – selbst von Raphael wurde gesagt, er sei „malinconico come tutti gli huomini die

---

[141] Der Kunsthistoriker Heinrich Wölfflin (1864-1945) schrieb: „Kurzum, ich kann nicht sehn, dass irgendwo auf besonders schwierige Aufgaben hingewiesen wäre. Noch weniger möchte der Sinn des Blattes getroffen sein mit dem Satze, dass das Forschen und Grübeln überhaupt niemanden glücklich mache, weil es zu keinem Ende führe. Das Preisgeben der weltlichen Forschung widerspräche der ganzen geistigen Tendenz Dürers, der eine Wissensfreudigkeit besaß wie Lionardo [sic]und der im unablässigen Suchen und Beobachten gerade das verehrte, was uns Gott näherbringe."(Wölfflin 1926, 247).

[142] (vgl. Eichhorn et al. 2006)

[143] (vgl. Panofsky und Möller 1977, 220).

[144] Das Zitat aus Platons Phaidros lautet: „… nun aber entstehen uns die größten Güter aus einem Wahnsinn, der jedoch durch göttliche Gunst verliehen wird. Denn die Prophetin zu Delphi und die Priesterinnen zu Dodone haben im Wahnsinn vieles Gute in besonderen und öffentlichen Angelegenheiten unserer Hellas zugewendet, bei Verstande aber kümmerliches oder gar nichts." (Hülser 1991, 53).

questa eccelenza“ - und bald wurde die aristotelische Meinung, daß alle Melancholiker große Männer seien, zu der Behauptung, daß alle Melancholiker große Männer wären: „Malencolia significa ingegno“ („Melancholie bedeutet Genie“), um aus einem Traktat zu zitieren, der die Größe der Malerei durch die Feststellung zu erweisen sucht, daß die bessere Klasse von Malern ebenso melancholisch sei, wie Poeten oder Philosophen. Kein Wunder, daß Personen mit gesellschaftlichem Ehrgeiz damals so bestrebt waren, „zu lernen, wie man melancholisch ist“, um Ben Johnson's Stephen zu zitieren, wie die heutigen, Tennis oder Bridge zu lernen. Der Höhepunkt der Verfeinerungen ist in Shakespeares Jaques erreicht, der die Maske eines Melancholikers à la mode benutzt, um zu verbergen, daß er wirklich ein Melancholiker ist.“ (Panofsky und Möller 1977, 221f).

Aus heutiger Sicht fällt es schwer die zitierten Strömungen und deren Präsenz im gesellschaftlichen Leben einzuordnen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Einführung positiver Aspekte die Einstellung der Angehörigen verbesserte, sowie das gesellschaftliche Umfeld entsprechend formte. Die Erkrankten dürften von dieser verbesserten Akzeptanz profitiert haben.

In künstlerischer Hinsicht ist erwähnenswert, dass es nach Dürer kaum einem Künstler gelungen ist, das typische Grübeln einer depressiv Erkrankten ästhetischer darzustellen.

3.2.2 Therapien im Mittelalter

Vonseiten der Ärzte wurde im Mittelalter der Begriff Melancholie für die verschiedensten Krankheiten und Krankheitszustände verwendet. Je nach Autor wurden damit Magenverstimmungen, das Temperament einer Person, der Zustand trauriger Verstimmung oder jedwede Form von Wahnsinn oder Hindernisse bei der religiösen Wahrheitssuche bezeichnet[145].

Die Therapien der Erkrankung blieben davon jedoch nahezu unbeeinflusst. Der arabische Arzt Ishâq entfernte sich bei der Empfehlung von Heilmitteln nicht von den antiken Vorgaben. Er empfahl, in Anlehnung an Galenos, die sechs Grundfunktionen wiederherzustellen[146] und wiederholte dessen antike Diätethik, sowie 29 Rezepte für Tränke, Pillen und Öle.

---

[145] (vgl. Jackson 1986, 76)

[146] „… Bewegung und Ruhe, Schlafen und Wachen, Entleerung und Enthaltsamkeit, Essen und Trinken, Ein- und Ausatmen der Luft sowie die seelischen Vorgänge.“ (Garbers 1977, 5).

Zusätzlich empfahl er Bäder in warmem Süßwasser, das Waschen des frisch rasierten Kopfs mit warmer Milch (wahlweise Frauen-, Esels- oder Ziegenmilch) das Injizieren von Heilölen mithilfe eines Klistiers sowie die Zubereitung heilender Einschnupfmittel[147].

Hildegard von Bingen empfahl zur Bekämpfung der Melancholie vor allem Nahrungsmittel, die auf die schwarze Galle Einfluss nehmen sollten. Sie schrieb über die Wilde Malve (Malva sylvestris), die früher als Kulturpflanze angebaut wurde, dass sie von „mäßiger Kälte" sei und gekocht verzehrt werden sollte[148]. Als weitere Heilpflanze empfahl sie den Gefleckten Aaronstab (Arum maculatum). Dieser sollte Schleim aus dem Magen vertreiben und dadurch verhindern, dass Melancholie aus Trauer entsteht[149]. Obwohl von Bingen von der Pflanze „begeistert gewesen sein soll"[150], bedarf diese Empfehlung eine Warnung. Der Gefleckte Aaronstab gilt heute in allen Pflanzenteilen als sehr stark giftig.

[147] (vgl. Garbers 1977, 41; 76; 79; 81).
[148] (vgl. Mayer, Goehl, und Odo 2003, 158).
[149] (vgl. Mayer, Goehl, und Odo 2003, S. 154).
[150] (Mayer, Goehl, und Odo 2003, 154)

3.3 Die Melancholie in der frühen Neuzeit (ab 1500)

In der frühen Neuzeit begann die kritische Auseinandersetzung mit antiken Autoren, die letzten Endes zu einer Widerlegung der Säftelehre (Humoralpathologie) führte[151]. Es zeigt sich, dass dies jedoch über mehrere Jahrhunderte keinen Einfluss auf die Therapie oder das Krankheitskonzept der Melancholie hatte.

In den frühen medizinischen Sammelwerken der Neuzeit finden sich ausschließlich antike Erklärungskonzepte. Der frühe[152] „psychiatrische" Systematiker Felix Platter (1536-1614), Professor an der Basler Universität, beschreibt in seinem Werk Praxeos medicae opus (1602), die schwarze Galle als Ursache der Melancholie, die die „Vorstellungskraft und das Urteilsvermögen derart pervertieren, dass die Leidenden ohne eine Ursache sehr traurig und ängstlich sind" (zitiert nach Jackson 1986, 91).

Zu den vermutlich meistgelesenen Büchern über Melancholie im 17 Jahrhundert gehört das 1621 erstmals[153] erschienene Werk „The Anatomy of Melancholy" des englischen Mönchs und Gelehrten Robert Burton[154] (1557-1640). Burton widmet sich darin in englischer Sprache, auf knapp 1300 Seiten und in drei Bänden der melancholischen Erkrankung.

---

[151] (vgl. Vetter und Kudlien 1966; vgl. Eckart 2009, 132)

[152] Fischer-Homberger bezeichnet Platter als den „ersten psychiatrischen Systematiker". (Fischer-Homberger 1970, 43).

[153] Das Buch erschien zu Lebzeiten von Burton in fünf Auflagen. Die ergänzten leicht veränderten Auflagen der Anatomy erschienen 1624, 1628, 1632, 1638. Die sechste Ausgabe erschien posthum im Jahr 1651 (Fox 1976, 6). Der Verleger soll ein Vermögen mit dem Werk verdient haben. Burton soll daran jedoch kein Interesse gezeigt haben. Zwar arbeitete er mit Eifer an den nachfolgenden Auflagen, schrieb jedoch in die späteren Auflagen eine Schmährede auf die „Unsterblichen", deren Bücher und Körper letztendlich doch zu Staub verfielen. (vgl. Burton 1990, 334f).

[154] Robert Burton führte ein „nach außen wenig ereignisreiches Leben am Christ Church College der Universität Oxford" (Burton 1990, Klappentext).

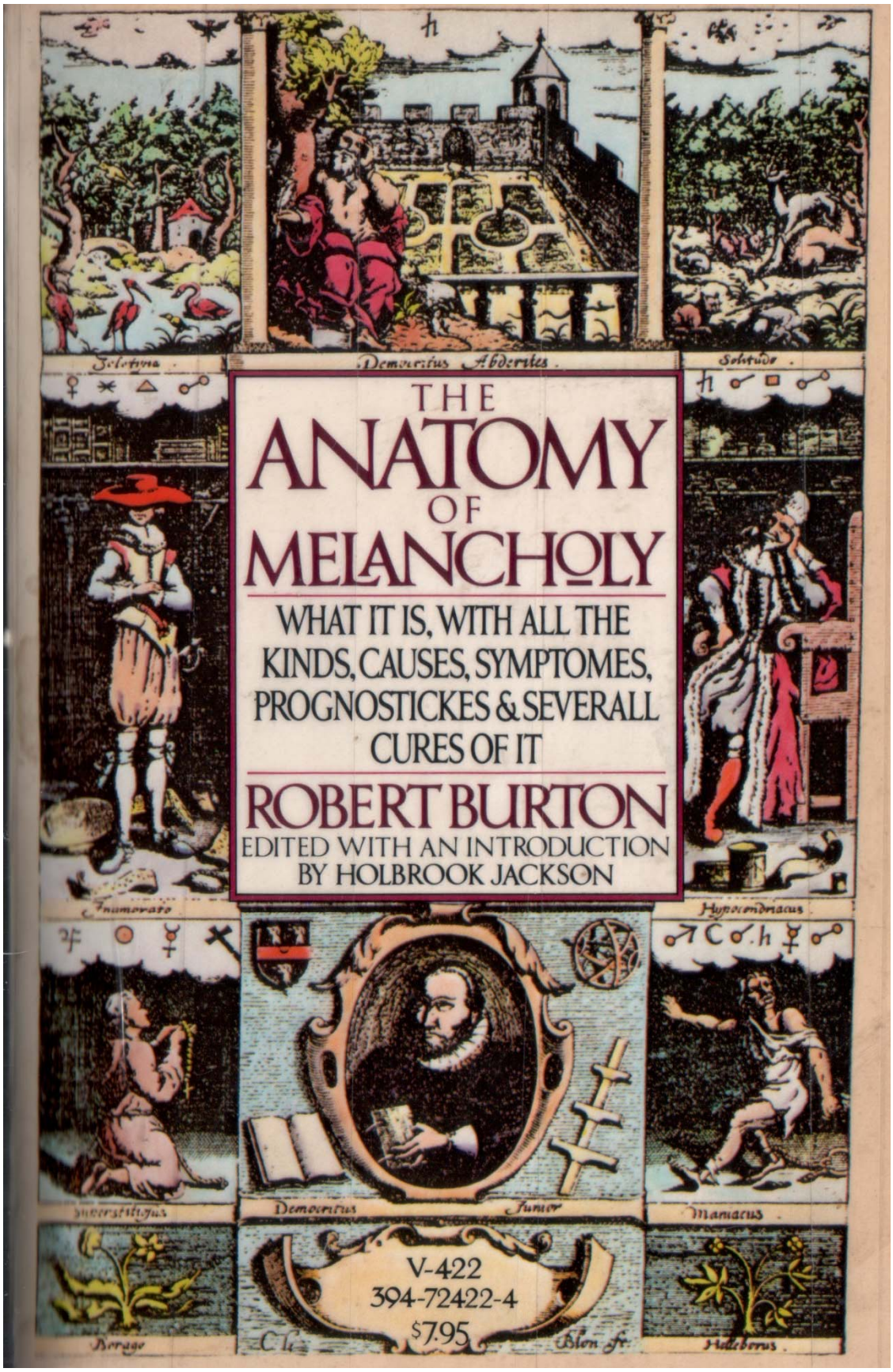

Abbildung 4: Robert Burton: The Anatomy of Melancholy. Titelillustration von Jacob Christoph Le Blon (1670-1741).

„Ich komme, falls das zugestanden ist, zu dem Ergebnis, daß die ganze Welt melancholisch, verrückt und aus dem Häuschen ist, und zwar in allen Teilen." (Burton 1990, 128).

Burton beschreibt jedoch kein neues medizinisches Konzept[155], sondern bereitet in enzyklopädischer Form das vorhandene Wissen auf[156]. Es finden sich in dem Werk über 1250 Zitate, die vor allem von antiken Autoren[157] stammen (Fox 1976, 18).

Es ist jedoch keinesfalls Burtons Anliegen gewesen, eine medizinische Erklärung der Melancholie zu schreiben. Er erklärte dazu in seiner Einleitung (Preface):

„My purpose and endeavour is, in the following discourse to anatomize this humour of melancholy, through all its parts and species, […] to do good, it being a disease so frequent, as Mercurialis observes, "in these our days; so often happening," saith Laurentius, "in our miserable times," as few there are that feel not the smart of it." [158] (Burton 1652, 111)

Burtons schreibt, dass die Erkrankung so häufig wäre, dass nur wenige die melancholischen Qualen nicht spürten.

Als Ursache der Erkrankung machte Burton, ähnlich wie bereits fünf Jahrhunderte zuvor Hildegard von Bingen, die Entfernung des Menschen zu Gott (den Sündenfall) verantwortlich. Burton beschreibt eine Utopie, in der der Mensch als ursprünglich vollkommene Kreatur, in einer harmonischen Welt lebte:

„Man the most excellent and noble creature of the world, "the principal and mighty work of God, wonder of Nature," as Zoroaster calls him; audacis naturae miraculum, "the marvel of marvels,"

---

[155] Im Textbook of Comprehensive Psychiatry findet sich dazu: "The concept of affective disorder endorsed by Burton was rather broad (as it always has been in the United Kingdom), embracing mood disorders and many disorders today considered somatoform disorders, including hypochondriasis. Although he described "causeless" melancholias, Burton also categorized the various forms of love melancholy and grief." (Akiskal 2000, 1000).

[156] Die amerikanische Historikerin Ruth Fox schreibt: „ … the Anatomy of Melancholy contains a scientific discourse treating a medical subject by means of traditional methodology in a traditional schema. And unlike other Renaissence studies of melancholy – Timothy Bright's for example – the Anatomy has always been accepted less for what it says about a particular disease than for what it is, a pleasing and useful encyclopedia of human ideas." (Fox 1976, 1f).

[157] Strabinski beklagt, dass sich Burton in therapeutischer Hinsicht peinlich genau an die von Galenos vorgeschlagenen Einteilungen hält (vgl. Starobinski 1960, 28).

[158] „Meine Absicht und mein Unterfangen in der folgenden Untersuchung ist es, das melancholische Temperament in all seinen Ausformungen und Teilen genauestens zu untersuchen […] Veranlaßt wurde ich dazu durch den Wunsch Gutes zu tun, wie durch die Allgegenwart der Schwermut. Sie ist heutzutage, wie Mercurialis bemerkt, ein weitverbreitetes Leiden und tritt nach Laurentius in unseren elenden Zeiten so häufig auf, daß es nur wenige gibt, denen sie keine Schmerzen bereitet." (Burton 1990, 128f).

> as Plato […] created to God's own image, to that immortal and incorporeal substance [...] was at first pure, divine, perfect, happy …"[159] (Burton 1652, 123)

Nach dem Sündenfall mutierte dieses Wesen jedoch zu einer erkrankten Person in einer chaotischen Welt:

> "But this most noble creature … is fallen from that he was … become miserabilis homuncio, a castaway, a caitiff, one of the most miserable creatures of the world … .How much altered from that he was; before blessed and happy, now miserable and accursed;"[160] (Burton 1652, 124)

Die britische Forscherin Mary Ann Lund erklärt den großen Erfolg von Burtons Werk mit den zahlreichen, teilweise sehr unkonventionellen, Therapievorschläge von Burton. Ihrer Ansicht nach wurde die „Anatomy" von Betroffene und ihren Angehörigen vor allem als Selbsthilferatgeber genutzt[161]. Dementsprechend sind die große Anzahl „erbauender" Schriften, sowie Burtons zahlreiche anderen Therapievorschläge[162] als konkrete Hilfestellungen zu deuten.

Es ist nicht geklärt ob Burton persönlich unter Melancholie gelitten hat[163]. Uwe Horstmann, der deutsche Übersetzer der „Anatomy", zitiert Robert Burton aus einer anderen Quelle mit den Worten: „Ich habe über die Melancholie geschrieben, um sie mir mit dieser Unternehmung vom Leibe zu halten" (Burton 1990, 335).

---

[159] "Der Mensch gilt als das vortrefflichste und edelste Geschöpf, als vornehmstes, gewaltiges Gotteswerk und Wunder der Natur, wie Zoroaster formuliert; Platon heißt ihn das Wunder aller Wunder […]Ins Leben gerufen wurde er nach Gottes Ebenbild und mit all den Fähigkeiten und Kräften, die dessen unsterblicher und unkörperlicher Substanz innewohnen; so war es anfangs rein, göttlich, vollkommen, glücklich ..." (Burton 1652, 135).

[160] „Aber dieses edelste Geschöpf ist … von dem abgefallen, was es einmal war … ist ein Ausgestoßener, ein Lump, eine der elendsten Kreaturen dieser Welt geworden … .Wie sehr hat er sich gewandelt: früher selig und im Glück, jetzt elendig und verflucht." (Burton 1990, 135).

[161] Lund erklärt dazu: "However, the limitations of seeing the Anatomy simply as a medical text are obvious. A chief way in which Burton goes beyond the boundaries of medical writing is in the extended nature of his focus on other forms of therapy. Whereas medical writers recommend treatments based on moral philosophy, they rarely supply them themselves in their books.Many early modern physicians would agree with Burton that 'good counsell, comfortable speeches, persuasion, how necessarily they are required to the cure of a discontented or troubled minde, how present a remedy they yield, and many times a sole sufficient cure of themselves' (II , 125). However, they would not go on to 'collect and gleane a few remedies, and comfortable speeches' to that purpose, as Burton does in his long 'Consolatory Digression'."(Lund 2010, 94)

[162] Lund bewertete die Therapien als ordnendes Prinzip bei Burton: "The fact that Burton begins many Subsections on cure by citing medical authorities suggests that medical literature is a prime organizing influence for him. Yet the quotations also show how much further Burton goes than his medical sources." (Lund 2010, 95).

[163] Burton erklärte seine Motivation über die Melancholie zu schreiben, folgendermaßen: "Being then a disease so grievous, so common, I know not wherein to do a more general service, and spend my time better, than to prescribe means how to prevent and cure so universal a malady, an epidemical disease, that so often, so much crucifies the body and mind." (Burton 1652, 111). [Übersetzung]: „Weil sie [die Melancholie] also ein so schweres und verbreitetes Leiden darstellt, denke ich meine Zeit am besten zu nutzen und der Allgemeinheit den größten Dienst zu erweisen, wenn ich Mittel verordne, mit deren Hilfe man gegen diese Seuche, dieses Martyrium für Körper und Geist Vorsorge treffen und es heilen kann." (Burton 1990, 129).

3.3.1 Anfänge eines neuen medizinischen Erklärungsmodells für psychische Erkrankungen in Deutschland

Im frühen 18. Jahrhundert suchten Mediziner nach Konzepten, die das lebendige Prinzip innerhalb der mechanistischen, umkehrbaren Welt, erklären konnten. Dazu leistete der Arzt und Chemiker Georg Ernst Stahl (1660-1734), der als Professor für Medizin an der Universität Halle tätig war, einen wichtigen Beitrag.

Stahl ging davon aus, dass eine Erklärung von physikalisch-chemischen Prozessen nicht ausreicht, um lebendige Prozesse hervorzubringen oder aufrecht zu erhalten. Er führte dafür die Seele (Anima) als entscheidenden Wirkfaktor ein, der die physikalisch-chemischen Prozesse in eine bestimmte Richtung bewegen sollte. Krankheit verstand Stahl als eine von der Anima angeordnete Bewegung, um schädliche Materie aus dem Körper zu entfernen und das gestörte Gleichgewicht wiederherzustellen[164].

Stahl beschäftigte sich nicht ausgiebig mit psychiatrischen Fragen[165], schrieb jedoch über die Melancholie, dass ihre Ursache in einer Störung des Zusammenspiels der Nerven läge, das eine Störung der Fantasie auslöst[166]. Ein weiterer wichtiger Wegbereiter auf dem Weg zu somatischen Konzepten in der Psychiatrie war der Göttinger Professor Albrecht von Haller (1708-1777). Er führte die Reizbarkeit als Eigenschaft ein, die von den Nerven ausging[167].

Damit beendete er Spekulationen, die besagten, dass Nerven hohl wären und das ein „Geist“ [168] (spiritus animalis) oder eine Flüssigkeit (Succus nervosus) in ihnen fließe, die von der Seele geleitetet wurde oder ihr entsprechen würde[169].

---

[164] „Aus dieser mechanistischen Beschreibung von Krankheit (in der allein die Seele heilt) leitet Stahl für den tätigen Arzt ab, dass er die zu aktiven Bewegungen der Seele mäßigen soll und die zu trägen Bewegungen erwecken soll.“ (Friedreich 1830, 251) (vgl. Lohff 1997b)

[165] Stahl gilt jedoch als Wegbereiter neuerer psychiatrische Konzepte, die zwischen Erkrankungen auftreten, die auf Organleiden basieren und Geisteskrankheiten, die nicht auf Organleiden basieren (vgl. Ribi 2011, 35; vgl. Hoff 2008, 6).

[166] (vgl. Friedreich 1830, 248).

[167] (vgl. Lohff 1981)

[168] Neben Stahl hatte auch dessen Hallenser Kollege Friedrich Hoffmann ein Konzept der Seele entwickelt. Hoffmann verstand die Seele als materielle Substanz oder Nervenflüssigkeit, die vom Gehirn abgesondert und in das verlängerte Mark und die Nerven getrieben wurde (vgl. Bock 1842, 33).

[169] In einem Vortrag in der königlichen Gesellschaft der Wissenschaft zu Göttingen erklärte er 1752 über seinen (hypothetisch) abgeschnittenen Finger: „Denn mein Willen, mein Gedächtnis, meine Einbildungskraft, mein Vermögen zu urtheilen bleibt, nachdem dieser Finger abgeschnitten worden ist, noch vollkommen, es ist nichts von den Kräften der Seele mit ihm abgegangen; dieser unverstümmelte Willen aber kann nun nicht mehr in diesem Finger wirken: und gleichwohl bleibt dieser Finger reizbar. Die Reizbarkeit hängt also weder von dem Willen, noch von der Seele ab." (Haller 1772, 58f)

Albrecht von Haller nutzte seine Theorie der Reizbarkeit auch zur Erklärung die Melancholie. Das melancholische Verhalten entsprach demnach einer Lähmung der Nervenaktivität. Die Heilung beschrieb er als langwierig:

> „Es dauert lange, ehe die Muskeln der phlegmatisch, melancholischen Leute, wenn sie auch stark gereizt werden, in Bewegung gerathen, und nur langsam vollführen sie sie." (Haller et al. 1788, 104).

In den letzten vier Jahren seines Lebens litt Albrecht von Haller selber unter starken Depressionen, die er mit Opium behandelte (siehe Kapitel Opiumkur). Seine Zeitgenossen beschrieben, dass er sich dadurch veränderte:

> "Haller, der den Ruhm bis an seinen Tod liebte, der groß war so lange er seine Wissenschaften trieb, fiel in seinen letzten Lebensjahren, wenn er nicht acht Gran[170] Opium im Leibe hatte, tiefer in Kleinmuth als der kleinste Mensch. Seine melancholischen Gefühle öffneten Abgründe vor seinen Augen, aus denen er immer hyperorthodorere Gespenster aufsteigen sah, die ihm durch ihre Theologie alles Licht des aufgeklärten (zimmermannschen)[171] Christenthums ausbliesen." (Heinzmann 1787, XI)

3.3.2 Ein neuer Mechanismus für die Erklärung psychischer Erkrankungen in Schottland

Basierend auf den Lehren von Stahl und von Haller entstand im Schottland des frühen 18. Jahrhunderts eine umfangreiche Theorie der Nerventätigkeit. Ein wichtiger Vertreter dieser Richtung war der schottische Arzt Robert Whytt (1717-1766), der an Muskeln forschte und unter anderem den Pupillenreflex auf Licht beschrieb. Whytt korrespondierte mit vielen Gelehrten, unter anderem mit von Haller und gehörte zu Lebzeiten zu den gesellschaftlich bedeutenden Schotten. Er war Leibarzt von George III von Schottland und Präsident des Royal College of Physicians of Edinburgh.

In seiner Schrift *Observations on the nature* (1765) verwendete Whytt erstmals[172] den Begriff der Neurose. Er beschreibt damit eine nervöse Störung, die als Folge einer pathologischen Veränderung entsteht, die die Beziehung der Organe untereinander verändert. Seine Definition wurde allerdings nur wenig

---

[170] Acht Gran entsprechen etwa 0,5 Gramm. Das Opium wurde damals nicht gespritzt sondern verzehrt.
[171] Zum hannoveraner Hofarzt Johann Georg Zimmermann (vgl. Lohff 1997a)
[172] Häufig wird Cullen als „Erfinder" des Neurose Begriffs beschrieben, Whytt verwendet den Begriff jedoch bereits zwei Jahre zuvor (vgl. Ribi 2011, 41).

diskutiert. In Whytts Schrift findet sich ebenfalls erstmals der Terminus „Depression“[173], allerdings bezeichnet er damit nicht die später etablierte Krankheit, er nutzte den Begriff stattdessen im Sinne seiner vorherigen theologischen Verwendung als „depression of mind“ verbunden mit dem Gefühl des „being low in spirits“ (den Glauben verloren zu haben).

Whytts Nerventheorie ist – wie Ribi schreibt - ein mechanistisches Konstrukt. Er verstand das Nervensystem als ein Netzwerk, das in Form von Tauen organisiert ist. Er postulierte, dass manche gesunde Menschen einen ungewöhnlich schwächlichen Nervenapparat hätten, wodurch sie zu Zucken, Ohnmacht, Krampfanfälle, Angst, Trauer und Erschrecken neigen würden[174].

Zusätzlich zu den zuvor bekannten psychischen Krankheiten Hysterie und Hypochondrie führte Whytt die „nervöse Störung“ ein. Diese Erkrankung soll aufgrund von Whytts großer Popularität zu einer Modediagnose[175] geworden sein, die auch später in Deutschland als „nervöse Störung“ oder „Neurasthenie“ im 19. Jahrhundert häufig diagnostiziert wurde[176].

3.3.3 Ein neuer Mechanismus für die Entstehung psychischer Erkrankungen

Whytts Schüler William Cullen[177] (1710-1790) schrieb die populärste Nerventheorie dieser Zeit. Im Jahr 1769 veröffentlichte er seine medizinische Systematik *Synopsis Nosologiae methodicae.* Darin reduzierte er sämtliche Krankheiten auf vier Krankheitsklassen[178]:

- fiebrige Pyrexien
- Neurosen
- Kachexien
- lokale Krankheiten

---

[173] (vgl. Shorter 2005, 79)
[174] (vgl. Ribi 2011, 42).
[175] Die Häufung der Diagnose „Nervöse Störung“ erinnert an die Einleitung zu Burtons Anatomy (vergleiche Kapitel: Anatomy of Melancholy).
[176] (Ribi 2011, 41) (Vortrag: Doris Kaufmann, Psychiatrie im Alltag: Neurasthenie und „sexuelle" Frage im Kaiserreich am 17. Februar 2011 im Leibnizhaus, Hannover) in (Wolters, Beyer, und Lohff 2013)
[177] Cullen war Professor an der University of Glasgow und wurde als Nachfolger von Whytt Präsident des Royal College of Physicians in Edinburgh.
[178] (nach Eckart und Jütte 2007, 326)

Er definierte die Neurose als neurologische Erkrankung, die auf einer gestörten Erregbarkeit des Nervensystems beruht. Weiterhin postulierte er, dass nahezu sämtliche Krankheiten durch äußere Einflüsse ausgelöst würden, die sich individuell unterschiedlich manifestierten. Eckart und Jütte beschreiben Cullens System als „eine trockene, starre dem Linnéschen System vergleichbare Klassifizierung" (Eckart und Jütte 2007, 326).

Cullens System wird hier ausführlicher dargestellt werden, da seine Überlegungen nicht nur die Theorie, sondern auch die Therapie von psychiatrischen Erkrankungen stark beeinflussten. Der Begriff Depression, der später die Bezeichnung Melancholie ablöste, basiert auf seinen Überlegungen.

Im Zentrum von Cullens Nerventheorie befand sich ein mehr oder weniger gut beweglicher Nervensaft, bzw. eine Nervenkraft[179] ("vis nervosa"). Dieser Nervensaft sollte im Stadium einer hohen Beweglichkeit, eine hohe Reizbarkeit aufweisen und dadurch eine allgemeine Erregung (excitement) verursachen. Wenn der Nervensaft hingegen in seiner Beweglichkeit eingeschränkt ist, sollte daraus ein Kollaps („collapse") entstehen. Dieser Kollaps verursachte einen Zustand der Traurigkeit, Furchtsamkeit und Trägheit[180]. Cullen schrieb, dass der „Collapse" nicht nur durch eine verminderte Reizbarkeit, sondern vor allem durch einen veränderten Tonus gekennzeichnet wäre.

> "… that the nervous fluid in the brain is truly capable of different states or degrees of mobility, which we shall call its states of EXCITEMENT and COLLAPSE" (Cullen 1785, 97f).

Tonus und Reizbarkeit spielten im System von Cullen eine zentrale Rolle. Über diese Mechanismen sollten Eigenschaften vom Nervensystem auf das Gewebe übertragen werden. Das Nervensystem wurde in Culllens Modell zur Grundlage des Körpers und des Lebens[181]:

Mit diesem System erklärte Cullen auch die melancholische Erkrankung. Der melancholische Zustand wird demnach von erschlafften Hirngefäßen (Venen[182]) und eingetrockneter Marksubstanz des Gehirns

---

[179] Das Konzept einer Nervenkraft, die sich nicht nur auf Muskeln beschränkt, stammt von Johann August Unzer (1727–1799). Aufbauend auf den Lehren von Stahl und Haller postulierte er, dass sich die Nervenkraft von der Seele unterscheidet (Schuster 2010, 54). Unzer schrieb über die Nervenkraft, dass sie die „eigenthümlichen Säfte aus ihrer natürlichen Mischung sezen [können]" und dadurch psychische Krankheiten verursachen (Unzer 1782, 457).

[180] (vgl. Schmidt-Degenhard 1983, 13)

[181] "To this purpose, I think it evident, that the nervous power, in the whole as well as in the several parts of the nervous system, and particularly in the brain, is at different times in different degrees of mobility and force. To these different states, I beg leave to apply the terms of Excitement and Collapse. To that state in which the mobility and force are sufficient for the exercise of the functions, or when these states are any way preternaturally increased, I give the name of Excitement; and to that state in which the mobility and force are not sufficient for the ordinary exercise of the functions, or when they are diminished from the state in which they had been before, I give the name of Collapse. " (Cullen und Rotheram 1796, 135)

[182] Eine Unterscheidung zwischen Venen und Arterien erfolgte erst später.

hervorgerufen, wodurch eine gewisse Starrheit entsteht, die die Spannung/ Elastizität der Nervenkraft herabsetzt (verminderter Tonus=Atonie).

Cullens mechanistische Erklärung der Melancholie findet sich in der zweiten Ausgabe seines Werks The First Lines of the Practice of Physic (1784) [183]. Das Zitat fällt etwas ausführlicher aus, da Cullen im zweiten Absatz einen bislang von der Forschung übersehenen Mechanismus beschreibt:

> "… It will therefore be proper to consider in what this melancholic temperament especially consists […] I will however venture to say, that it is probable the melancholic temperament of mind depends upon a drier and firmer texture in the medullary substance of the brain; and that this perhaps proceeds from a certain want of fluid in that substance, which appears from its being of a lesser specific gravity than usual. That this state of brain in melancholia does actually exist I conclude, first, from the general rigidity of the whole habit;
>
> and, secondly from the directions, showing such a state of the brain to have taken place in mania, which is often no other than a higher degree of melancholia. It does not appear to me anywise difficult to suppose, that the same state of brain may in a moderate degree give melancholia; and in a higher, that mania which melancholia so often passes into; especially, if I shall be allowed further to suppose, that either a greater degree of firmness in the substance of the brain may render it susceptible of a higher degree of excitement, or that one portion of the brain may be liable acquire a greater firmness than others, and consequently give occasion to that inequality of excitement upon which mania so often depends." (Cullen und Rotheram 1796, 190f).

Cullen beschreibt in dem zweiten Absatz einen Mechanismus, der die beiden Krankheitspole der Bipolaren Erkrankung auf ein und dieselbe Ursache zurückführt. Das ist bedeutsam, da bislang die Franzosen Falret und Baillarger mit ihren Veröffentlichung von 1854 über die „folie circulaire" als Erstbeschreiber der Bipolaren Erkrankung gelten[184].

Cullens Schriften sind einer breiten Öffentlichkeit bekannt gewesen. Mehrere seiner Werke wurden ins Deutsche übertragen[185], in zeitgenössischen Werken finden sich seine therapeutischen Vorschläge zur

---

[183] Cullens "First Lines of Physic"ist erstmals 1777. die überarbeitete zweite Auflage ist 1784 erschienen (Cullen 1784)

[184] (vgl. Shorter 2003, 162; vgl. Schott und Tölle 2006, 334; 413)

[185] Cullen übersetzte Albrecht von Hallers Primae lineae physiologiae (1747) als "First lines of physiology: by the celebrated Baron Albertus Haller" (1779). Deutsche Übersetzungen von Cullens Werken sind unter anderem (Cullen und Fritsch 1786; Cullen und Rotheram 1800)

Behandlung der Melancholie wieder. So heißt es beispielsweise in einem Übersichtsartikel „Ueber die Anzeige für den Gebrauch des Opiums im Irresein“:

> „Cullen räth es [das Opium] nur dann in der Melancholie anzuwenden, wenn sie [die Melancholie] sich der Tobsucht annähere.“ (Alber 1856, 333).

Da Cullen die Melancholie, als Krankheit definierte, die auf einem mechanistisch veränderten Nervensystem basiert, ordnete er diese Erkrankung bei den Neurosen ein. Er trennte damit die Melancholie von der Hypochondrie und der Hysterie, die er auf psychische Ursachen zurückführte.

In manchen Werken[186] wird Cullen als Urheber des Begriffs Depression bezeichnet. Tatsächlich findet sich in seiner Synopsis von 1769 der lateinische Begriff „deprimere“ (lat. = niederdrücken). Es zeigt sich, dass Cullen diesen Begriff verwendete, um eine Erkrankung zu beschreiben. Allerdings beschrieb er damit nicht die Melancholie, sondern verwendete den Begriff bei seiner Beschreibung der Katalepsie[187] (Catalepsy), die er als "sensus et motus depressi, cum pulsi imminuti[188]“ darstellte .

In medizinischer Hinsicht ist das in mehrfacher Hinsicht erstaunlich. Nicht nur weil Cullen die Katalepsie innerhalb der Apoplexie (Schlaganfälle) einordnet, obwohl die beiden Erkrankungen kaum Gemeinsamkeiten haben, sondern weil der Begriff Depression hier für die Beschreibung einer Krankheit verwendet wurde, die als Begleiterscheinung der Schizophrenie auftritt, jedoch bei depressiv Erkrankten (nach heutigen Maßstäben) keine Rolle spielt.

Cullen kann dennoch als „Vater“ des modernen Depressionsbegriffs bezeichnet werden, da der von ihm vorgeschlagene Mechanismus des „Collapse“ eine bedeutende Rolle bei der Entstehung des Depressionsbegriffs einnahm. Jedoch wendete Cullen den Begriff „Depression“ in seiner modernen Form nicht an.

Während William Cullen als Vordenker der modernen Psychiatrie gilt, ist für die Verbreitung seiner Lehre durch eine vereinfachte Version sein Schüler John Brown (1735 – 1788) ebenso wichtig gewesen[189].

---

[186] (vgl. Andrews 2010, 241; Schmidt-Degenhard 1977, 16)

[187] Mit Katalepsie werden Zustände beschrieben, die dadurch gekennzeichnet sind, dass eine bestimmte Körperhaltung übermäßig lange eingenommen wird. Katalepsie wird manchmal auch als Stupor vigilans bezeichnet und tritt vor allem bei schizophrenen Erkrankungen auf.

[188] "Herabdrückung aller Empfindungen und Bewegungen mit vermindertem Puls" in der Übersetzung von Caspar Fritsch (Cullen und Fritsch 1786, 252).

[189] (Schott und Tölle 2006, 330)

Brown verfasste 1780 sein Werk Elementa medicinae (1780), in dem er den cullenschen Begriff der Erregung (excitement) vereinfachte und als Prinzip des Reizes (Stimulus) auf das gesamte Leben[190] ausdehnte:

"The whole phenomena of life, health as well as disease, consist in stimulus[191] and nothing else" schreibt die Encyclopedia Britannica von 1902 über Cullen (Payne 1902). Browns deutscher Übersetzer August Röschlaub übersetzt Stimulus mit „Erregbarkeit":

> „Da, so lange das Leben dauert, stets einige, sey es auch, noch so geringe Erregbarkeit, vorhanden ist, und da es nie an, es sey kräftigerer oder schwächerer erregender Thätigkeit fehlt; so ist denselben ohne Ausnahme ein, es sey größere oder geringere, zu große, gehörige oder im Abnehmen stehende reizende Kraft zuzuschreiben." (Brown und Röschlaub 1806, 10).

Brown ging davon aus, dass Reizbarkeit eine Grundeigenschaft des Lebendigen ist. Seine Theorie postuliert, dass Menschen durch die Intensität von Reizen und ihrer individuellen Anregbarkeit in Erregung (Excitement) gebracht werden[192]. Dabei sollen zu starke Reize zu Erschöpfung führen; zu schwache Reize sollen jedoch ebenfalls eine Schwächung hervorrufen[193]. Er unterschied darauf basierend zwei Krankheitsgruppen:

- Die asthenischen Krankheiten (zu denen er unter anderem die Nervenschwäche zählte), die durch einen Stimulus (Reiz) geheilt werden sollten. Zu diesen sollten 97 Prozent der Erkrankungen zählen (Payne 1902).
- Die sthenischen Krankheiten (zu denen er die Phrenitis[194] oder andere Hirnentzündungen zählte), die durch zu starke Erregung gekennzeichnet waren und eine Beruhigung erforderten.

Dieses einfache System, das eine Auflistung sämtlicher psychiatrischer Erkrankungen auf einer Skala der Erregung ermöglichte, scheint den Nerv der damaligen Zeit getroffen zu haben. Schott schreibt, dass das Brownsche Heilsystem „wie kein anderes vor allem die Praxis der frühen Psychiatrie beeinflusste" (Schott und Tölle 2006, 330).

---

[190] Unter dem gesamten Leben (einschließlich seiner Krankheiten) verstand Brown die Sinne, die Bewegungen, den Verstand und die Leidenschaften (Payne 1902).
[191] Stimulus (engl.) Stimulus, Reiz, Anregung, Anreiz.
[192] (vgl. Trenckmann 1988, 84)
[193] (vgl. Schott und Tölle 2006, 331)
[194] Die Phrenitis ist eine nicht mehr gebräuchliche Diagnose. Meist wurde damit anhaltendes Delirium mit Fieber bezeichnet, später Wahnsinn. Aufgrund des Fiebers ist es möglich, dass die Diagnose Phrenitis nach heutigen Maßstäben häufig eine Meningitis gewesen ist.

Browns vereinfachtes Erklärungskonzept verzichtete konsequent auf den Verweis einer „göttlichen" Kraft. Die nachfolgenden Psychiatergenerationen erhielten somit eine rein mechanistische Theorie, die ihre - bisweilen drastischen Maßnahmen[195] - rechtfertigte und sie als quasi kausale Methoden für die Herbeiführung einer „Gesundung" der Patienten erscheinen ließ[196].

Zu den wichtigsten deutschen Fürsprechern der Brownschen Theorie gehörte der Psychiater Johann Christian August Heinroth (1773–1843). Heinroth lobte Brown für die Herausarbeitung[197] des Gegensatzpaars Aufregung und Unterdrückung. Dabei beschrieb er auch die praktische Anwendung der Theorie, die er in den häufigsten Fällen als Zuführung von „Reizen" an den Patienten verstand:

> „…, daß kein Leben ohne Erregbarkeit, und keine Erregung ohne Reize stattfände: so wäre es thörigt [sic], anzunehmen, daß alles was Reiz , und äußerer Reiz heißt, auch böse sey." (Heinroth 1818, 219).

Mit dieser, fast beiläufig formulierten Erklärung, über „äußere Reize", zeigt Heinroth, dass ihm bewusst war, dass Außenstehende seine Methoden zur Behandlung von Patienten mit seelischen Problemen (siehe Anhang Heinroths anregende Therapien) als „böse" empfanden. Gleichzeitig stellt er jedoch klar, dass er seine Methoden nur in rein kurativer Absicht anwendete.

Bevor auf die neuen Maßnahmen im Detail eingegangen wird, wird die Entstehung des Begriffs „Depression" und der vorherige Forschungsstand beschrieben.

3.3.4 Der Ursprung des Begriffs „Depression"

Im vorherigen Kapitel wurde beschrieben, dass weder Robert Whytt noch William Cullen das Wort Depression für die Beschreibung einer psychischen Erkrankung genutzt haben, die der Melancholie ähnelt. Eine systematische Textanalyse zeigt, dass Whytt den Begriff „depression" auf den Seiten 556, 561, 563, 571, 657 (Whytt 1768) einsetzte. Jedoch verwendete Whytt den Begriff ausschließlich als „depression of spirits", was sich sinngemäß als „fehlende Kraft, um zu Glauben" übersetzt lässt. Es ist dann untersucht worden, wie Cullens Schüler John Brown (1735 – 1788) den Terminus Depression einsetzte[198]. Dabei

---

[195] Siehe dazu das Kapitel über Psychiatrie nach 1800 mit Schwing-, Drehmaschinen und „drastischen" Reizen.

[196] Die Psychiater mussten keine Rücksicht mehr auf einen irgendwie zu bewahrenden und unantastbaren Kern (Seele) nehmen. Es ist möglich, dass dies eine Erklärung für die Methoden der frühen Psychiatrie (siehe Kapitel Psychiatrie ab 1800) lieferte, die Ähnlichkeiten zu der "Peinlichen Befragung" der Inquisition zeigte.

[197] (vgl. Heinroth 1818, 122)

[198] Schmidt-Degenhard, der zwei Arbeiten über „Melancholie und Depression" verfasste, schrieb das William Cullen die Begriffe Melancholie und Depression parallel nebeneinander verwendete (Schmidt-Degenhard 1977, 16; 1983, 13). Im Kapitel über Cullen ist gezeigt worden, dass dies nicht zutrifft.

zeigte sich, dass Brown sich an dem cullenschen Begriffe des excitement orientierte und lediglich den stimulus (Reiz) hinzufügte.

Es erscheint daher ungeklärt, zu welchem Zeitpunkt der Begriff „Depression" erstmals für die Beschreibung eines psychischen Zustands verwendet wurde. Dies zeigt auch die Untersuchung aktueller psychiatriehistorischer Veröffentlichungen.

In der Encyclopaedia of Depression heißt es über das Aufkommen des Begriffs: "a term that first appeared in 19th-century physiology" (Berrios 2009, 319).

Der Psychiater Uwe Peters (*1930) unterscheidet in seinem psychiatrischen Wörterbuch 33 historische Depressionsarten (Peters 1999, 115f) erklärt jedoch nicht die historische Entwicklung des Begriffs.

Schott und Tolle schreiben: „Der Begriff „Depression" hingegen kam viel später, anscheinend um 1800 auf. Er soll auf eine Anregung des schottischen Arztes William Cullen zurückgehen" (Schott und Tölle 2006, 412).

Der Historiker Stanley Jackson (1921-2000) führt die Anfänge des Depressionsbegriffs ins 17. Jahrhundert zurück (Jackson 2007). Seine Fundstellen beziehen sich jedoch ausschließlich auf theologisch inspirierte Bücher, in denen der Begriff „depressed of spirits" im Sinne von „to be low in spirits" oder „to bring down in spirits" eingesetzt wird. Auch weitere von Jackson aufgeführte Beispiele, wie die Schriften von Richard Blackmore aus dem Jahre 1725 legen nahe, dass der Terminus Depression in England vor 1850[199] stets im Sinne der ursprünglichen theologischen Bezeichnung eingesetzt wurde.

Shorter beschreibt die Depressionen als „uralte Geißel der Menschheit" (Shorter 2003, 103), untersucht aber die Verwendung des Wortes Depression in seiner Geschichte der Psychiatrie nicht weiter. In seinem historischen Wörterbuch der Psychiatrie, beschreibt Shorter die Verwendung des Begriffs durch Whytt im Jahr 1765 (siehe vorheriges Kapitel). Er zitiert zudem Benjamin Rush aus dem Jahr 1812: „Depression of mind may be induced by causes that are forgotten"[200]. Anschließend führt er Heinroths Lehrbuch von 1818 (Heinroth 1818) auf, kennzeichnet darin jedoch keine besondere Stelle und gibt an, dass ihm von dem Lehrbuch nur eine Übersetzung vorlag.

---

[199] Jackson schreibt, dass im Jahr 1850 der Begriff Depression in England erstmals im Sinne eines medizinischen Ausdrucks verwendet wurde (vgl. Jackson 2007)

[200] Benjamin Rush (1812) Medical Inquiries and Observations upon the Diseases of Mind (zitiert nach Shorter 2005, 79)

Die früheste Verwendung des Begriffs „Depression" zur Beschreibung von klinischen Fällen fand Shorter in Jacobis Lehrbuch von 1844[201]. Shorters Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass die Neudeutung des Begriffs Depression in einem nicht-englischsprachigen Gebiet erfolgte.

In dieser Arbeit wird davon ausgegangen, dass sich die erste Verwendung des Begriffs Depression zur Beschreibung der melancholischen Erkrankung im Lehrbuch von Johann Christian August Heinroth (1773 - 1843) aus dem Jahr 1818 befindet. Dabei wird die Herkunft und Herleitung des Terminus Depression neuinterpretiert.

Auf Seite 122 übersetzt Heinroth die Lehre von Cullen folgendermaßen:

> „Die Gemüthsbewegungen von Zorn oder Furcht (Manie und Melancholie) läßt er [Cullen] erst aus jenen kranken Vorstellungen, also aus ihrer Quelle hervorgehen. Den Ursprung der kranken Vorstellungen selbst führt er auf übermäßige Aufregung (excitement) oder Depression (collapse) der Hirnthätigkeit, oder von ihm sogenannten Nervenkraft, zurück, und gründet herauf die Behandlung der Manie und Melancholie, als der beyden Hauptspecies von Insanity;" (Heinroth 1818, 122)

Heinroth übersetzt in diesem Absatz den „Collapse" von Cullen mit dem Wort „Depression", obwohl das Wort Zusammenbruch[202] die richtige Übersetzung für „Collapse" darstellt. Dies verdeutlicht auch die folgende Textstelle bei Heinroth:

> „Der Gegensatz von Aufregung und Unterdrückung der Hirnthätigkeit bleibt auch in diesem Gebiet Cullen's Haupverdienst[203], dem namentlich der Beobachter Perfect huldigt; […]." (Heinroth 1818, 122).

Die beiden Zitate zeigen das Heinroth das Wort „Depression" erstmals in seinem modernen Sinn verwendete, als er versuchte dem Begriff Aufregung (Excitement) ein Gegenteil zu zuordnen. Dies ist eine

---

[201] (vgl. Jacobi 1844, 121).

[202] Ein Zusammenbruch der Hirntätigkeit ist im Übrigen deutlich schwerwiegender einzuschätzen, als ein Herunterdrücken der Hirntätigkeit.

[203] An anderer Stelle findet sich eine fast schon schwärmerische Huldigung von Heinroth an Cullen: „Ueberhaupt hat Cullen die Nosologie der Seelenstörungen gefördert, und ist in diesem Geschäft wie überhaupt in seiner ganzen Verfahrungsweise, rücksichtlich [sic] seiner Bescheidenheit und Behutsamkeit musterhaft, indem er in allen seinen Bestimmungen und Erklärungen sich hütet, weiter zu gehen, als ihn eine sichere Beobachtung führt, und sich entweder mit dem Einfachen begnügt, oder lieber Lücken läßt, wo ihm ein dunkles Mannichfaltiges entgegen kommt." Band 1 § 132 (Heinroth 1818, 122).

überraschende Entdeckung, da dies bedeutet, dass die moderne Benennung der Erkrankung auf einem Übersetzungsfehler beruht[204].

Es erscheint dennoch folgerichtig, dass dieses Leiden in Deutschland seinen Namen erhalten hat, da im frühen 19. Jahrhundert die meisten Theorien zu psychischen Erkrankungen und deren Therapie in Deutschland entstanden sind.

Erstaunlich ist zudem, dass das Wort Depression sehr präzise die Symptomatik der Erkrankten beschreibt. So konnte sogar eine lateinische Herleitung des Begriffs entstehen, die in der aktuellen Definition der Depression folgendermaßen lautet:

> „Depression (lat. Deprimere, depressus niederdrücken, herabziehen) f: affektive Störung*, die insbes. Durch gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Antriebslosigkeit u. verminderte Leistungsfähigkeit gekennzeichnet ist; […]" (Pschyrembel und Dornblüth 2007)

Jedoch konnte hier jedoch gezeigt werden, dass diese lateinische Herleitung erst nachträglich entstand ist und bei der ersten Verwendung des Begriffs nicht relevant war. Der Übersetzer Heinroth hatte lediglich einen Text vorliegen, in dem ein „Collapse", also ein Zusammenbruch beschrieben wurde und kein „Deprimere", „depressus" oder „niederdrücken".

Ein weiterer Hinweis auf einen Übersetzungsfehler liefert Heinroths eigener Umgang mit dem Begriff Depression. Es findet sich bei ihm kein Versuch, diesen Begriff als neuen Krankheitsnamen zu etablieren. Zwar verwendete er den Begriff „Depression" an 25 Stellen in seinem Lehrbuch, in keinem Fall jedoch als Ersatz für die Melancholie, sondern ausschließlich als Ersatz für den „Collapse".

Heinroth schrieb der Melancholie und der Depression unterschiedliche Ursachen zu. Er unterschied die drei Obergruppen: Tiefsinn (Melancholie), Blödsinn (Geistesdepression) und Willensdepression. Dabei konnten Mischformen auftreten wie die „Unfreyheit des Gemüths mit Depression der Empfindungen und der Phantasie"[205] oder eine „Willenlosigkeit mit allgemeiner psychischer Depression"[206] jedoch blieben die Konzepte deutlich voneinander getrennt.

---

[204] Eine vergleichbarer Geschichte schreibender Übersetzungsfehler erfolgte im Zusammenhang mit Darwins Begriff des „survival of the fittest" in der deutschen Übersetzung durch Bronn mit „Überleben des Stärksten" (vgl. Lohff 2002)
[205] (vgl. Heinroth 1818, 254)
[206] (vgl. Heinroth 1818, 121)

Die Schüler von Heinroth gaben diese Unterscheidung jedoch frühzeitig auf. Jacobi beschrieb z. B. bereits 1844 melancholisch Erkrankte mit dem Begriff Depression[207].

[207] (vgl. Jacobi 1844, 121)

3.4 Psychiatrie um 1800

Vor dem 19. Jahrhundert wurden Menschen mit geistigen Erkrankungen normalerweise nicht behandelt[208]. In der Medizin gab es keinen Bereich, der sich traditionell um Geisteskranke kümmerte[209]. Im Normalfall hatte sich deren Familie zu kümmern[210] oder ein „Verrückter" wurde in öffentliche Narren- oder Tollhäuser eingewiesen, in denen jedoch lediglich eine Verwahrung der Kranken stattfand. An manchen Orten kümmerten sich auch Klöster um diese Personengruppe.

Abbildung 5: Ankettung eines psychisch Erkrankten (Esquirol 1838)

Die „Therapie der Irren" bestand aus sogenannten „somatischen" Behandlungsmethoden. Was nichts anderes heißt, als das Ketten, Peitschen und Zwangsmaßnahmen den Alltag in diesen Einrichtungen[211] bestimmten. Der Arzt Johann Christian Reil (1759-1813) beschreibt die „Therapie" der Irren in seinen „Rhapsodien über die Anwendung der psychischen Curmethode auf Geisteszerrüttungen" (1803) folgendermaßen:

„Wir sperren diese unglücklichen Geschöpfe gleich Verbrechern in Tollkoben, ausgestorbene Gefängnisse, neben den Schlupflöchern der Eulen in öde Klüfte über den Stadttoren, oder in die feuchten Kellergeschosse der Zuchthäuser ein, wo kein mitleidiger Blick des Menschenfreundes dringt, und lassen sie daselbst, angeschmiedet in Ketten, in ihrem eigenen Unrat verfaulen. Ihre Fesseln haben ihr Fleisch bis auf die Knochen abgerieben, und ihre hohlen und bleichen Gesichter harren des nahen Grabes, das ihren Jammer und unsere Schande zudeckt. Man gibt sie der Neugierde des Pöbels preis, und der gewinnsüchtige Wärter zerrt sie, wie seltene Bestien, um den müßigen Zuschauer zu belustigen." (Reil 1803, 14).

---

[208] Der Psychiatriehistoriker Edward Shorter beginnt seine „Geschichte der Psychiatrie" mit den Worten: „Vor dem Ende des 18. Jahrhunderts gab es keine Psychiatrie".(Shorter 2003, 13)

[209] (vgl. Porter 2000, 495f)

[210] „Kranke werden in ihren Häusern curiert und nur dann in öffentliche Spitäler aufgenommen, wenn Sie kein Haus, oder wenigstens in demselben keine Pflege haben. Bloss die Geisteszerrüttungen sind von jeher Ausnahmen von dieser Regel gewesen." (Reil 1803, 28).

[211] Häufig waren Geisteskranke auch in Armenhäusern oder Gefängnissen untergebracht (vgl. Shorter 2003, 23).

Obwohl psychische Erkrankungen seit langem bekannt waren, zeigten sich Ärzte nur selten bereit oder in der Lage, diese zu behandeln.

Erst gegen Ende des 18. Jahrhunderts kam erstmals die Idee auf, dass:

> „die Anstalten selbst imstande waren, eine Heilfunktion zu übernehmen, daß bereits ein Aufenthalt dort zur Genesung der Patienten beitragen konnte und nicht nur dazu dienen mußte, der verdrossenen Familie oder den besorgten Dorfältesten Ärger vom Hals zu schaffen" (Shorter 2003, 23).

Im Folgenden werden ausgewählte frühe Lehrbücher der neuen Wissenschaft über „Geistesstörungen" besprochen.

William Battie (1703-1776), Leiter der Londoner Anstalt Bethlem Royal Hospital[212], veröffentlichte 1758 den „Treatise on Madness" eine Schrift, die praktische Ratschläge[213] zur Führung einer Anstalt enthielt. Er gilt damit als erster Arzt[i], der sich für eine Verbesserung der Situation von psychisch Erkrankten einsetzte. Abgesehen von praktischen Tipps zeigt sich jedoch kein neuer Blick auf die erkrankten Individuen. Battie gehörte der Oberschicht an, war Präsident des Royal College of Physicians und leitete mehrere Krankenhäuser. In die Anstalten wurden jedoch vorrangig „arme Irren" eingewiesen.

Gegen Ende des 18. Jahrhunderts schrieb der Florentiner Vincenzio Chiarugi (1759-1820) ein dreibändiges Werk „Über den Wahnsinn"[214] (1793 und 1794), das als erste Klassifikation[215] des neuen Fachgebiets gilt[216]. Chiarugi beschrieb darin Reformen, die die Lage der psychisch Erkrankten verbessern sollten[217]. Sein Werk hatte großen Einfluss auf spätere Psychiater. Bereits 1795 erfolgte eine deutsche Übersetzung des Werks[218]

---

[212] Das Bethlem Royal Hospital zählt zu den ältesten Einrichtungen für psychisch Erkrankte. Seit 1357 wurden dort Menschen aufgenommen, die ab 1700 als Patienten bezeichnet wurden.

[213] Battie empfahl darin unter anderem eine Isolationstherapie, in der Patienten über einen bestimmten Zeitraum nur die Pfleger aus dem Asyl sehen sollten (vgl. Shorter 1999, 25). Die Neuerungen sollten in der neu gegründeten Anstalt St. Lukes's Hospital angewendet werden.

[214] Der Originaltitel lautet: Chiarugi: Della Pazzia in genere e in spezie (1793/4)

[215] Der dritte Band beschäftigt sich ausschließlich mit der „Nosologie des Wahnsinns".

[216] (vgl. Schott und Tölle 2006, 328)

[217] Chiarugi leitete als 26-jähriger Arzt eine Anstalt in Florenz, in der er bereits 1786 die Ketten der Patienten entfernte (vgl. Schott und Tölle 2006, 244).

[218] (Chiarugi 1795).

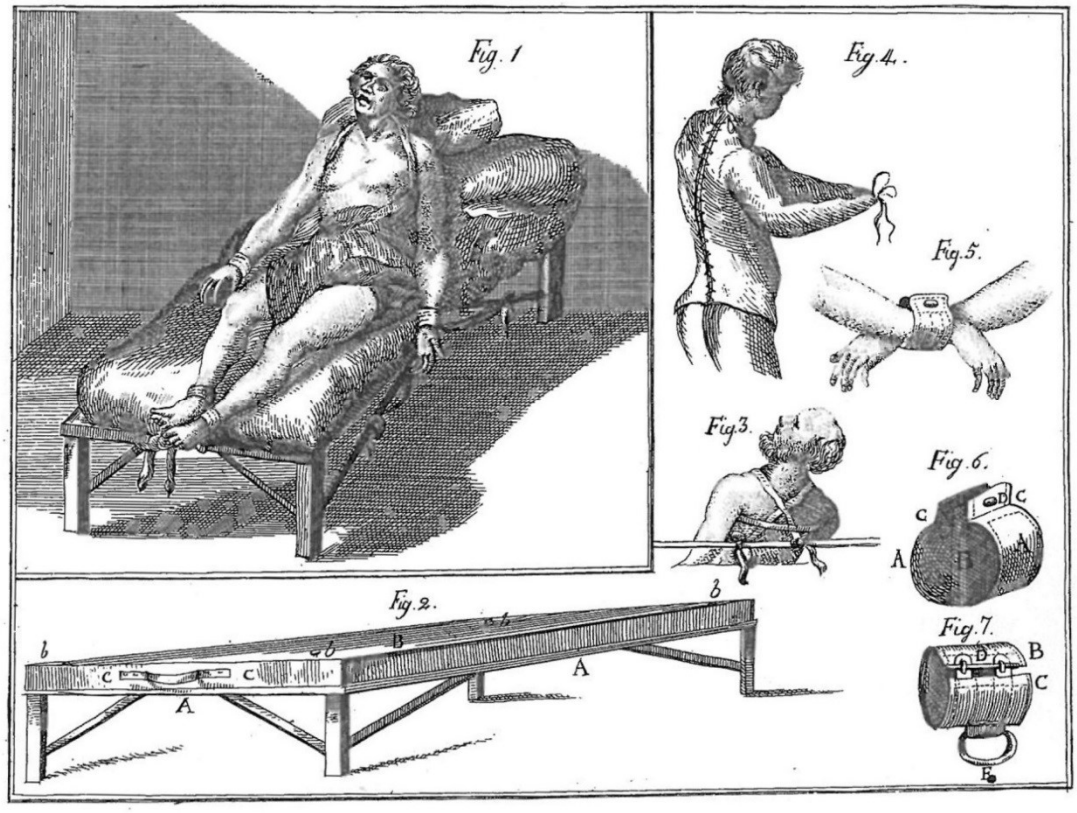

Abbildung 6: Zwangsmaßnahmen für Geisteskranke nach Chiarugi (Zweiter Theil Fig. 1-7)

Fig. 1 Ein Tobsüchtiger, wie er im Bette gefesselt liegt.. Fig. 2 Ein Bette für Tobsüchtige. Fig. 3 La stola. Fig. 4 Die enge Weste der Engländer. Fig. 5 Das doppelte Armband. Fig. 6 Der Bau des doppelten Armbandes. Fig. 7 Das einfache Armband) (Chiarugi 1795, 444)

Weitere wichtige Personen, in der Geschichte der Psychiatrie, waren der Franzose Philippe Pinel (1745-1826), über den es heißt, er hätte 1793 im Bicêtre[219] die Irren von ihren Ketten befreit[220]. Einen vermutlich nachhaltigeren Eindruck als diese Geste hatten Pinels Lehrbücher[221]. Er führte darin aus:

> "Die ausschweifenden Wahnsinnigen immer eingesperrt zu halten, sie ohne Schutz, unter dem Vorwand von Gefahren, in die sie kommen können, der Brutalität der Dienstleute preiszugeben; mit einem Worte die mit eiserner Ruthe zu leiten, um gleichsam das Ende eines Daseyns, das man für beweinenswerth hält, zu beschleunigen, ist ohne Zweifel eine sehr bequeme Art von Aufsicht,

[219] Das Bicêtre ist ein ehemaliges Schloss und war zum damaligen Zeitpunkt ein Irrenhaus. Es befindet sich im heutigen Le Kremlin-Bicêtre in der Nähe von Paris.

[220] Tatsächlich soll der Krankenhausdirektor Jean-Baptiste Pussin diese Anordnung gegeben haben. Allerdings hat Pinel 1795 die Kranken in der Salpêtrière von den Ketten befreit (und sie gegen Zwangsjacken eingetauscht, schrieb Shorter (Shorter 2003, 28). In Deutschland befreite Johann Gottfried Langermann (1768-1832) in Bayreuth als erster psychisch Erkranke von ihren Ketten. Langermann war seit 1797 in Bayreuth tätig. Im Jahr 1805 funktionierte er die Anstalt in eine Heilanstalt um (vgl. Marneros und Pillmann 2005, 67).

[221] (Pinel 1798b, 1798a)

aber auch der Jahrhunderte der Unwissenheit und der Barbarey würdig." (Pinel und Wagner 1801, 201)

Pinel empfahl stattdessen Gespräche und einen Arzt, der das Leiden der Kranken ernst nimmt:

„… um den Patienten wieder Hoffnung zu geben" und das Irrenhaus therapeutisch zu nutzen, gilt es „ihr Vertrauen zu gewinnen". (zitiert nach Shorter 2003, 43).

„Und vollends unübersehbar war, dass alle Patienten positiv auf die Tröstungen des gesprochenen Wortes und ärztlicher Anteilnahme reagierten" (Shorter 2003, 44)

Abbildung 7 Pinel befreit die Kranken von den Ketten. Gemälde von Charles-Louis Mullet von 1793

Pinel hatte großen Einfluss auf die nachfolgenden Psychiatergenerationen[222].

Der Hallesche Arzt Johann Christian Reil folgte in seinen Äußerungen Chiarugi und Pinel und publizierte, wie bereits erwähnt, 1803 das in Deutschland einflussreiche Werk „Rhapsodieen über die Anwendung der psychischen Curmethode auf Geisteszerrütungen".

Reil gilt als Erfinder des Wortes Psychiatrie[223], dass er erstmals 1808 als „Psychiaterie" verwendete und 1816 zu Psychiatrie verkürzte (Mechler 1963; Marneros und Pillmann 2005, 19f). In theoretischer Hinsicht basierten seine Ideen auf der Reizbarkeitslehre von Cullen.

[222] Seiner Schule in Frankreich entstammten berühmte Schüler wie Jean Etienne Dominique Esquirol (1772–1840).
[223] Marneros merkt an, dass der philologisch und etymologisch korrektere Name „Psychiatriké" (Psychiatrik) gewesen wäre (vgl. Marneros und Pillmann 2005, 31)

„Die Seele wirkt wie der Körper, gezwungen durch Erregungsmittel, die ich Reitze nenne, sofern alle Erregungsmittel, im medicinischen Sinn, unter diesem Namen begriffen sind." (Reil 1803, 167)

Er beschrieb in seinen Rhapsodien eine Utopie der Heilbehandlung für Geisteskranke. Seine therapeutischen Ideen wurden jedoch von den zeitgenössischen Ärzten nicht weiter aufgegriffen. Zu realitätsfremd und aufwendig muteten seine Therapievorschläge an, die unter anderem die Errichtung eines Theaters[224] im „Tollhaus" vorsahen und häufig sexuell anzüglich waren.

Zur Therapie der Melancholie machte Reil überraschende Vorschläge:

"Das stärkste und angenehmste körperliche Gefühl bewirkt der Genuß des Beischlafs. Chiarugi trägt kein Bedenken, ihn den Verrückten zu verstatten [sic] und glaubt, daß er vorzüglich zur Heilung der Melancholie beitragen könne. Männern kann man durch eine öffentliche Dirne, Weibern schwerer genügen, weil sie schwanger werden, und ihr Uebel auf die Frucht forterben[225] kann." (Reil 1803, 185f)

Während die obige Therapieempfehlung von Chiarugi stammt, sind Reils persönliche „Therapieempfehlungen", beispielsweise für „Platoniker[226]", auf einer ähnlichen Ebene angesiedelt:

"Man gebe dem weltdummen Platoniker, der den Funken eines höheren Wesens in den Tugenden des weiblichen Geschlechts ahndet, und darüber zum Narren ward, eine Bordell-Nymphe zur Gesellschaft: ich zweifle nicht, sie wird ihn von seinem Wahn bekehren," (Reil 1803, 187)

---

[224] „Ich bemerke bloß im Allgemeinen, daß jedes Tollhaus zum Behuf ihrer imposanten Anwendung und Zusammenstellung ein für diese Zwecke besonders eingerichtetes, durchaus praktikabeles Theater haben könnte," darin sollten die "Hausofficianten" die Rollen des "Richters, Scharfrichters, Arztes, vom Himmel kommender Engel, und aus den Gräbern wiederkehrender Todten [sic], nach den jedesmaligen Bedürfnissen des Kranken" spielen. „Ein solches Theater könnte zu Gefängnissen und Löwengruben, zu Richtplätzen und Operationssälen formirt werden." (sämtliche Zitate Reil 1803, 209f). Die Zitate belegen, dass Reil mit seiner Idee eines Theater nicht an eine schöngeistige Belustigung der Patienten dachte, sondern ihnen mit den verwendeten Mitteln (Löwengrube, Scharfrichter, Operationssälen) Angst machen wollte.

[225] Für gewöhnlich gelten der Franzose Augustin Morel (1809–1873) und der Deutsche Paul Julius Möbius (1853-1907) als Erfinder der degenerativen Entartungstheorie. Es wird hier gezeigt, dass sich Vorläufer dieser Theorie bereits in der Schrift von Reil finden. Bezüglich Reils Logik der Vererbung erscheint allerdings unklar, warum das „Uebel" nicht auch beim Geschlechtsverkehr der psychisch erkrankten Männer mit „öffentlichen Dirnen" an Kinder weiter gegeben werden kann.

[226] Ein Platoniker kann ein Fachphilosoph, ein Dichter oder ein Intellektueller sein, der in seiner Anschauung mit den Konzepten des Platonismus übereinstimmt. Reil scheint weniger feingeistig orientiert zu sein und bewertet diese Lebenseinstellung mit einem vorangestellten Adjektiv.

Reils Therapieempfehlungen basierten auf einer straffen, autoritären Führung, die jedwedes angsteinflößende[227] Mittel guthieß und es als Aufgabe betrachtete, die Patienten in Unfreiheit[228] zu halten:

> „Diese und andere Körperreize, welche direct durchs Gemeingefühl allerhand Arten des Schmerzes erregen, passen vorzüglich zum Anfang der Cur und für die erste Periode der Krankheit. Durch sie wird der Irrende unterjocht, zum unbedingten Gehorsam genöthigt und zur Cur vorbereitet."(Reil 1803, 194)

Im Gegensatz zu Chiarugi und Pinel hatte Reil jedoch nur selten Kontakt zu psychisch schwer Erkrankten[229] und dementsprechend nur geringe Therapieerfahrungen[230]. Seine Äußerungen hatten deshalb wahrscheinlich nur einen geringen Einfluss auf die zeitgenössischen Ärzte.

Nachhaltigere Impulse gingen von den neugegründeten Anstalten aus, die keine reinen Verwahrhäuser mehr sein wollten, sondern Heilanstalten[231]. Schott führt als „mustergültige Anstalten[232]" die 1811 in Sachsen gegründete Anstalt Sonnenstein auf, die Ernst Gottlob Pienitz[233] (1777-1853) leitete. Weitere Musteranstalten waren die im Jahr 1825 gegründete Siegburg[234] im Rheinland, die Maximilian Jacobi (1775–1858) leitete, sowie die 1842 gegründete Anstalt Illenau bei Achern in Baden, die Christian Friedrich Wilhelm Roller (1802–1878) leitete.

---

[227] Reil empfahl unter anderem: „„Man ziehe ihn [den Kranken] mit einem Flaschenzug an ein hohes Gewölbe auf, dass er wie Absolom zwischen Himmel und Erde schwebt, löse Kanonen neben ihm, nahe sich ihm unter schreckenden Anstalten mit glühenden Eisen, stürze ihn in reißende Ströme, gebe ihn scheinbar wilden Thieren, den Neckereien der Popanze und Unholde Preis, oder lasse ihn auf feuerspeienden Drachen durch die Lüfte segeln." (Reil 1803, 236) . Reil beschreibt zudem detailliert Wasseranwendungen: „Das Stürzen ins Wasser erregt Furcht und Kleinmuth, macht den Halsstarrigen geschmeidig und den Wütherich zahm. […] Es ist ein Hauptmittel, sagt Boerhave, die Wahnsinnigen ins Meer zu stürzen und sie so lange unterzutauchen, als sie es aushalten können. […] In der Nähe des Tollhauses müssen also Flüsse und Seen und in demselben Anstalten Douchen und Traufen, Plongirbäder, Kähne, die auf dem Wasser zerfallen, und sonst zur bequemen Anwendung dieses Mittels nöthig ist, vorhanden seyn." (Reil 1803, 192f)

[228] Reils hypothetische Anstalt erscheint wie ein Ort des Schreckens und dementsprechend ungeeignet um mentale Krankheiten zu heilen. Es überrascht daher, dass Marneros Reil dennoch als „Philanthrop" oder sogar „deutschen Pinel" bezeichnet (vgl. Marneros und Pillmann 2005, 33)

[229] In einem Brief von 1811 schrieb Reil: „Ich hätte mir freilich mehr Erfahrung zu dieser Arbeit gewünscht, als ich wirklich habe, da ich nicht einmal einem gewöhnlichen Irrenhaus, sondern bloß dem dumpfen Gewölbe eines Zuchthauses vorstand, das zur Aufbewahrung der Irrenden bestimmt war." (zitiert nach Marneros und Pillmann 2005, 39). Beim Lesen dieser Zeilen fragt man sich, welchen Einfluss die Architektur des Gefängnisses auf die Fantasie von Reil hatte.

[230] Es ist jedoch bekannt, dass Reil mehrfach Goethe behandelte, der anlässlich von Reils Totenfeier ein Vorspiel für die Wiedereröffnung des Theaters von Halle verfasste (vgl. Marneros und Pillmann 2005, 18).

[231] Siehe dazu auch Salina Brauns umfangreiche Arbeit über die Anstalten Hofheim und Siegburg (Braun 2009).

[232] (Schott und Tölle 2006, 259f).

[233] Pienitz hatte gemeinsam mit Esquirol bei Pinel in Paris studiert.

[234] Siehe dazu „das Siegburger Siegel" auf Seite 63.

3.4.1 Somatiker und Psychiker in Deutschland

Die frühe Phase der Psychiatrie zeigte unterschiedliche Erklärungsmodelle für die Entstehung psychischer Erkrankungen[235]. Häufig wurde die Kontroverse[236] verkürzt als Streit zwischen Psychikern und Somatikern dargestellt.

Dieser Unterscheidung zufolge sollen Psychiker, die Ursache einer psychischen Störung in der Seele des Individuums lokalisieren und für die Heilung „pädagogische Maßnahmen" empfehlen. Darauf basierend entstand eine „moralische" Behandlung, die viele Formen der Züchtigungen und andere Grausamkeiten beinhaltete[237].

Die Somatiker sollen hingegen die Ursache psychischer Erkrankungen in körperlichen Erscheinungen vermutet haben, was von einigen Autoren als Vorwegnahme einer naturwissenschaftlich-orientierten Psychiatrie gedeutete wurde.

Eine zentrale Aussage stammt von Jacobi (1844):

> „Nothwendig aber führen diese Tatsachen zugleich auf den Grundsatz zurück, daß alle krankhaften psychischen Erscheinungen, so wie nicht minder eine ganze Reihe somatischer, welche zugleich mit ihnen aus dem secundairen Leiden des Gehirns und Nervensystems hervorgehen, nur als symptomatische, nur als Begleiterinnen anderweitig gebildeter und sich bildender Krankheitszustände des Organismus betrachtet werden können; ein Grundsatz, der als der wichtigste für die gesammte Psychiatrie gelten darf ..." (zitiert nach Weber 1999, 44)

Trotz dieser Unterscheidung zeigte sich eine große Übereinstimmung in der Wahl der Therapien der beiden Schulen[238]. Bereits mehrfach haben Autoren zudem gezeigt, dass die Zweiteilung in Somatiker und Psychiker nicht haltbar ist. Volker Roelcke schrieb:

> „Grundlegend für *beide* Standpunkte in der historischen Kontroverse war nämlich die Prämisse, daß die Seele eine vom Körper unabhängige Existenz haben müsse." (Roelcke 1999, 49).

---

[235] (vgl. Braun 2009, 55f).
[236] Die Verkürzung des „Streits" wird im allgemeinen auf Friedreich zurückgeführt (Friedreich 1830).
[237] Vgl. Kapitel Heinroth S. XXf.
[238] Sowohl Somatiker, als auch Psychiker wählten vorrangig „stimulierende" Mittel, deren Anwendung auf der Theorie von Brown basierte.

Die Teilung in Psychiker und Somatiker hat dennoch eine breite Rezeption erfahren. Als wichtigster Psychiker galt Johann Christian Heinroth[239] (1773-1843) und als wichtigste Somatiker galten zunächst Christian Friedrich Nasse (1778-1851) und Maximilian Jacobi (1775-1858), spätere Darstellungen stellten Wilhelm Griesinger (1817–1868) als wichtigsten Somatiker dar.

3.4.2 Therapien und Diagnose der Melancholien ab 1800:

Berrios wies daraufhin, dass vor dem 19. Jahrhundert mit Melancholie auch sämtliche Krankheiten bezeichnet wurden, die man heute dem schizophrenen Formenkreis zuordnet[240]. Das berühmte Zitat aus Robert Burtons The Anatomy of Melancholy[241] erhält dadurch eine andere Lesart:

> "The Tower of Babel never yielded such confusion of tongues as this chaos of melancholy doth variety of symptoms." (Burton 1652, 569).

Reil beschreibt die „Sorgfalt" der zeitgenössischen Ärzte[242] bei der Diagnose folgendermaßen:

> „Man gebe dem Kranken, an dessen Gemüthszustand man zweifelt, Brechweinstein, …, diese Feuerprobe entscheidet gewiss, besteht er Sie ohne zu brechen, so ist er melancholisch." (Reil 1803, 310).

Es muss daher bezweifelt werden, dass damals melancholische Patienten anders oder besser behandelt wurden, als die übrigen Patienten.

> „So kommt es, daß die Heilmittel, die im Lauf der Jahrhunderte für die Melancholie vorgeschlagen wurden, sich weder gegen die gleiche Krankheit noch gegen dieselben Ursachen richten." (Starobinski 1960, 9)

---

[239] In der Vorrede seines Lehrbuchs schreibt Heinroth eine Ablehnung körperlicher Erklärungsmodelle: „Auch lassen sich, nach der Ansicht des Verfassers, die Seelenstörungen aus Leichenöffnungen weder erklären, noch heilen; wovon dieses Lehrbuch selbst den Beweis führen wird." (Heinroth 1818, VII).

[240] (vgl. Berrios 1996, 299)

[241] (Burton 1652)

[242] Reil beschreibt hier die Methode seines Kollegen Wichmann (vgl. Reil 1803, 310).

3.4.3 Die Akademisierung der Psychiatrie

Im Jahr 1811[243] wurde Johann Christian Heinroth zum außerordentlichen Professor[244] der Medizin für das Fach „psychische Therapie" in Leipzig berufen[245]. Damit begann die wissenschaftliche Aufwertung der Psychiatrie innerhalb des Fachbereichs Medizin. Deutschland zeigte dabei europaweit eine herausgehobene Stellung, die die spätere Entwicklung des Fachs nachhaltig prägte[246].

Abbildung 8: J. C. A. Heinroth (1773-1843)

Heinroth lehrte, schrieb und übersetzte bis zu seinem Tod im Jahr 1843 Werke[247] für das Fach „Seelenheilkunde[248]". Zwar gelang es ihm in dieser Zeit nicht die außerordentliche Professur für das Fach

[243] Heinroth hielt seine erste Vorlesung jedoch bereits am 20. Mai 1806 in einem dunklen Keller (vgl. Angermeyer und Steinberg 2005, V)

[244] Heinroth hielt seine Antrittsvorlesung am 10. April und leistet seinen Diensteid am 20. April 1811 (vgl. Steinberg 2005, 9)

[245] In der Weisung des Kirchenrates und des Ober-Consistoriums von 1811 wird die Professur „der psychischen Therapie" beschrieben (vgl. Steinberg 2005, 12)

[246] Shorter beschreibt den Zeitraum von 1800 bis 1900 als „Ein deutsches Jahrhundert" und schreibt „…, daß die Deutschen dieses Gebiet [die Psychiatrie] absolut dominierten." (Shorter 2003, 116).

[247] Heinroth ist jedoch keinesfalls der einzige deutsche Psychiater, der in dieser Zeit ein Lehrbuch verfasste. Weber zitiert ausführlich aus dem philosophisch orientiertem 1811 erschienen Werk „Versuch einer Pathologie und Therapie der Geistes- und Gemüthskrankheiten" von Alexander Haindorf in dem Arzneimittel als „zufällige" Beigabe zur Behandlung von Geistesstörungen auftreten (vgl. Weber 1999, 38f).

[248] In grundsätzlicher Hinsicht definierte Heinroth eine Seelenstörungen als Zustand, in dem die Vernunft und das freie Handeln auf Dauer gestört sind (vgl. Heinroth 1818, 40).

„psychische Therapie" in ein Ordinariat umzuwandeln[249], im Jahr 1819 wurde er jedoch zum ordentlichen Professor für Medizin ernannt.

Heinroth wurde Zeit seines Lebens- trotz seiner systematischen Arbeiten - ambivalent wahrgenommen[250]. Viele Psychiater waren nicht bereit, seinem theologischen Überbau der „Geisteskrankheiten" zu folgen. Heinroth interpretierte Seelenstörungen,als Hinweis dafür, dass Menschen ihren von Gott zugewiesen Weg verlassen.

> „Der Mensch ist, ohne es zu wissen, der Gottheit geweiht, so wie er die Welt betritt; und das Bewußtseyn, die Vernunft, will ihn zur Gottheit führen. Daß dies so selten geschieht, ist seine Schuld; und aus der Schuld entspringen alle seine Uebel, auch die Störungen des Seelenlebens;" (Heinroth 1818, 179).

Seine Zeitgenossen kritisierten, dass Heinroth an keiner Stelle erklärte, weshalb so viele fromme Menschen an Melancholie erkrankten, wohingegen die meisten Kriminellen gesund blieben[251]. Auf die „Schuld" der Erkrankten soll an späterer Stelle eingegangen werden, zunächst soll Heinroths Einteilung[252] der psychischen Erkrankungen, in dem er der Melancholie eine besondere Stellung zuweist, dargestellt werden.

Heinroth entwarf ein System, das organisch verursachte Störungen von psychisch verursachten Störungen trennte, die er als das eigentliche Gebiet der Seelenstörungen betrachtete und klassifizierte. Er unterschied zwischen Vernunft und Gemüt und trennte „primäre" von „sekundären" Seelenstörungen:

---

[249] „Denn wir erkennen zwar einerseits die Wichtigkeit der psychischen Medizin in vollem Maase an, sind aber dennoch auch mit Recht weit davon entfernt, diese Doctrin für den Schlußstein und die höchste Stufe der Medizin zu halten," heißt es im ablehnenden Gutachten der Kollegen (Medizinische Fakultät) aus Dresden (Steinberg 2005, 18).

[250] Paul Julius Möbius (1853–1907)schrieb 1898 über ihn: „Fast Niemand liest seine Werke mehr und wenn sein Name genannt wird, so geschieht es nur, um an seinen Irrthum zu erinnern. ... In Wirklichkeit aber ist Heinroth gar nicht so schlimm." (zitiert nach Angermeyer und Steinberg 2005, 28).

[251] Friedrich Groos (1768–1852) stellte 1822 unter anderem die Frage, wie es denn sein könne, dass ein christlich-ethisch Denkender und Handelnder an einer Seelenstörung leide, sittlich Verwerfliche aber gesund blieben (vgl. Steinberg 2005, 37).

[252] Zuvor hatte bereits Reil eine Klassifikation vorgenommen, die jedoch maßgeblich auf Pinels System basierte. Chiarugi hatte sehr grob in Melancholie, Manie und Blödsinn unterteilt (vgl. Trenckmann 1988, 96).

Tabelle 1: Heinroths Einteilung der Seelenstörungen (nach Steinberg 2005, 51)

Gestörtes seelisches Vermögen	**Primär exaltiert, daraus resultierende Seelenstörung**	**Sekundär exaltiert, daraus resultierende Seelenstörung**	**Sekundär deprimiert, daraus resultierende Seelenstörung**
Gemüt	Leidenschaft	Wahnsinn	Melancholie
Geist/Verstand	Wahn	Verrücktheit	Blödsinn
Wille	Laster	Tollheit	Willenlosigkeit

Die Melancholie definierte Heinroth in seinem System als reine Affekterkrankung:

> "Und dies ist eben, unserer Meinung nach, der Irrthum, der so viele Jahrhunderte lang statt gefunden hat, und statt findet, daß man den Grund der falschen Vorstellungen bey Melancholien, die nur dieß sind, und nichts anders, im Verstande sucht. Der Verstand hat hier nichts gefehlt, hat nicht ausgeschweift, hat sich nicht in Meditationen und Speculationen verloren. Es ist das Gemüth, welches ursprünglich von irgend einer deprimierten Leidenschaft ergriffen ist, und, dieser zu Folge, weil sie die herrschende Empfindung ist, den Verstand zur Festhaltung bestimmter Vorstellungen und Begriffe nöthigt. Nicht diese letztern demnach sind es, welche Wesen und Form der Krankheit bestimmen; die Krankheit ist wegen der fixen Idee keine Verstandeskrankheit; der Verstand ist nur im Dienst des kranken Gemüths; und so ist jene Definition der Melancholie ganz falsch, welche will, daß das Wesen derselben in der fixen Idee beruhe."(Heinroth 1818, 333)

Das „Gemüth" erklärt er in einer Fußnote auf derselben Seite folgendermaßen:

> „Ist denn dieser Ausdruck zu provinziell, oder zu vag und zu abstract, oder überhaupt unnatürlich und erkünstelt, daß man ihn nicht mehr gleichbedeutend mit dem bildlichen Worte: Herz, gelten lassen mag? Also Kummer und Gram, wie Freude und Hoffnung, sie sollen nicht mehr ihren Sitz im Gemüth haben? Wo denn sonst?" (Heinroth 1818, 313).

Heinroth erfasste damit überraschend hellsichtig, dass eine vernunftbasierte (intellektuelle) Therapie ungeeignet ist, um eine melancholische Störung zu therapieren. Die reine Melancholie (Melancholia simplex) beschrieb er als:

> „Gemüthslähmung, d. h. Unfreyheit des Gemüths mit Niedergeschlagenheit, Insichversunkenheit, und Brüten über irgend einen Gegenstand des Verlustes, der Trauer, des Schmerzes, der Verzweiflung. Unruhige, ängstliche, hastige Beweglichkeit, oder bewegungsloses Hinstarren mit Unempfindlichkeit gegen jedes andere Interesse als das des befangenen Gemüths, unter Seufzen, Weinen und Wehklagen." (Heinroth 1818, 330)

Heinroth Einteilung der Krankheiten basieren auf eine präzisen Beobachtung[253], seine Heilvorschläge erscheinen jedoch nur gering differenziert. Sein Krankheitskonzept fußte auf der Brownschen Theorie der Erregbarkeit. Dort entstand die Idee der „moralischen Behandlung" (moral treatment), die sich bis auf Battie zurückführen lässt, der jedoch nur wenige therapeutische Grundgedanken zusammenfasste. Einflussreichere Ideen formulierten[254] William Tuke (1732-1822) und sein Enkel Samuel Tuke (1784-1857) in ihrem Werk „The Retreat" (Tuke 1813).

Heinroth reduziert diese Gedanken auf Erziehung[255]- und Unterordnung:

> „… man versteht unter moralischer Behandlung: humane Behandlung, […] Beschränkung ist es auch, durch welche der aus Form und Ordnung getretene Mensch zu derselben, d. h. zur Vernunft zurückgeführt wird. […] Kurz, so lange solche und ähnliche Kranke einen Willen haben, ist auch nichts mit ihnen auszurichten." (Heinroth 1818, 8)

Die therapeutischen „Reizmittel" gliederte er in Umstimmungsmittel, Ermunterungsmittel, Berichtigungsmittel, Richtungsmittel und „Unterarten der Mittel formeller Behandlung"[256]. In der letzten Rubrik empfiehlt er:

---

[253] Roback lobte Heinroth für dessen „scharfsinnige[n] Schlüsse aus seinen klinischen Beobachtungen" (Roback 1970, 220)

[254] Die Tukes waren von ihrem Glauben (Quäker) motiviert, der besagte, dass das innere, göttliche Licht eines Menschen durch nichts auslöschbar war, auch nicht durch eine psychische Erkrankung. Der Besuch einer örtlichen Anstalt motivierte sie eine eigene Anstalt im Jahr 1796 zu Gründen. In dieser sollten die Erkrankte durch Erziehung, Erholung und menschliche Güte genesen (vgl. Neukirsch 2011). In Deutschland wurde die „moralische" Behandlung erstmals von Johann Christian Bolten 1751 angewendet (vgl. Trenckmann 1988, 105).

[255] „.., daß die Heilung seelengestörter Individuen gleichsam eine Zurückerziehung sey." (Heinroth 1818, 45) [jedoch in das Aufgabengebiet eines psychischen Arztes falle und nicht in das eines Geistlichen]

[256] (Heinroth 1818, 135f).

> „Wir fügen den Rath hinzu: den Kranken im Finstern Schläge aus electrischen, galvanischen Batterien zu geben" (Heinroth 1818, 140).

Im Anhang befindet sich eine ausführliche Beschreibung der Therapie der Melancholie nach Vorgabe des Lehrbuchs von 1818. An dieser Stelle sollen Heinroths Therapievorschläge der „Melancholia simplex" lediglich kurz zusammengefasst werden[257].

Heinroth beschreibt als Hauptaufgabe die „Umstimmung" des Patienten. Diese soll durch eine Trennung und Entfernung der Elemente geschehen, auf denen die Melancholie basiert. Da Heinroth das psychiatrische Modell von Brown übernahm, galt es für ihn den geeigneten Reiz zu wählen. Er beschreibt einen dreistufigen Prozess, der mit freundlicher Teilnahme und Zuspruch begann. Wenn sich dadurch kein Erfolg einstellte, sollen „Ermunterungs-Mittel" eingesetzt werden. Dazu gehörten sowohl Licht, Luft, Gesellschaft und Spiele, als auch das Anlegen einer Zwangsweste, die Einwirkung der Furcht oder der Schreck. Bereits auf dieser Stufe befürwortete er eine Reizung der Haut mit rotmachenden und blasenziehenden Mitteln, Blutegel am After, künstliche Geschwüre und dergleichen. Er schlug vor, das „alles was psychisch aufregt"[258] zum Einsatz kommen solle.

In der dritten Stufe empfahl er ableitende Mittel wie die Einnahme von Helleborus und Gratiola (Gnadenkräuter).

Heinroth therapierte jedoch nur selten. Er war – genau wie Reil - ein Gefängnisarzt, der nur gelegentlich Kontakt zu psychisch Erkrankten hatte[259]. Eine Universitätspsychiatrie existierte zu diesem Zeitpunkt nicht.

Wie bereits zuvor beschrieben, stellte Heinroths „Schuld" der Erkrankten seine vermutlich eigenwilligste Idee dar. Er unterstellte jedem psychisch Erkrankten, dass dieser freiwillig[260] die mentale Erkrankung gesucht zu haben.

> „Jede Übertretung ihres [der Seele] Lebensgesetzes ist eine freiwillige" (zitiert nach Steinberg 2005, 43).

Er behauptete, dass sich die Erkrankten dem Teufel angedient hätten:

---

[257] (vgl. Heinroth 1818, 214)
[258] (Heinroth 1818, 138)
[259] (vgl. Shorter 2003, 117)
[260] Wohingegen der Leib „stets ohne seine Schuld" erkranke (zitiert nach Steinberg 2005, 43)

> „Man sage, was man wolle, aber ohne gänzlichen Abfall von Gott gibt es keine Seelenstörung. Wo Gott ist, ist Kraft, Licht, Liebe und Leben; wo Satan ist, Ohnmacht, Dunkel, Haß, und überall Zerstörung. Ein böser Geist also wohnt in den Seelengestörten; sie sind die wahrhaft Besessenen." (Heinroth 1818, 378f).

Die psychisch Erkrankten haben sich demzufolge bewusst von Gott abgewendet und dem Teufel angedient. Diese Überzeugung findet sich auch in Heinroths Schlussbemerkung:

> „Ist es dem Verfasser gelungen, den Blick des Beobachters auf das Eine, was hier Roth ist, auf die psychische Verderbnis zu heften, und alles Uebrige als die Folgen derselben zu betrachten: So hat er vor der Hand nach seinen Kräften genug gethan."(Heinroth 1818, 396)

In diesem Sinne markiert Heinroths Lehrbuch einen historischen Tiefpunkt[261] in der Darstellung der Melancholie[262]. Im Laufe der Geschichte hat bis Anfang des 19. Jahrhunderts die Erkrankung eine erstaunliche Transformation erfahren, in der sie von einer „normalen Krankheit" über die Grundlage von Genie und Größe bis hin zu einer Kraft des Teufels gedeutet wurde. Heinroth fügte jedoch hinzu, dass die Erkrankten „selber Schuld" an der Erkrankung tragen und diese „freiwillig" angenommen haben. Damit erschwerte er Angehörigen und Ärzten Mitgefühl zu entwickeln und freundliche oder tröstende Worte für die Erkrankten zu finden. Es erscheint grundsätzlich fragwürdig, wie Patienten unter einem solchen Blickwinkel gesunden können.

3.4.4 Therapien bei den „Somatikern" Nasse und Jacobi

Während Heinroth die Ursache der psychischen Erkrankungen in der Seele vermutete, galt für die somatisch orientierten Ärzte der Zeit ein leicht verändertes Konzept. Friedrich Nasse lokalisierte beispielsweise psychische Störungen in einer der drei „Haupthöhlen" des Körpers (Gehirn, Brust und Unterleib) ohne dass dieses jedoch einen Einfluss auf seine Therapien hatte[263]

---

[261] Bereits Friedreich verspottete Heinroths Ansatz als die „Heinrothsche Beischlaftheorie" Er verkürzte das System auf den Satan, der sich der Seele nähert und diese „afficiert" (Friedreich 1830, 24).

[262] In grundsätzlicher Hinsicht gilt die NS-Zeit als Tiefpunkt der Psychiatrie. Bezüglich der Einschätzung von Melancholikern gab es jedoch keine entsprechende Theorie. Den Tötungsanlagen wurden damals keine Melancholiker zugeführt (Roelcke 2010).

[263] (vgl. Braun 2009, 273).

Insgesamt zeigten die Therapien[264] der „Somatiker" keinen Unterschied zu den von Heinroth beschriebenen Methoden[265]. Beide basierten bezüglich der therapeutischen Anwendung von Mitteln auf der Brownschen Erregungslehre. Beispielhaft soll dies anhand des Siegburger Siegels gezeigt werden.

Abbildung 9: Maximilian Jacobi (1775-1858) im Jahr 1850

In der Heilanstalt Siegburg einwickelte der „Somatiker" Maximilian Jacobi (1775-1858) eine Methode, die als „Siegburger Siegel" bezeichnet wurde. Dabei wurde auf dem Hinterkopf der Patienten eine Entzündung[266] induziert, die sich bis zu den Augen ausbreiteten sollte. Braun beschreibt die Anwendung folgendermaßen:

> „Dabei wurde die Brechweinsteinsalbe den Betroffenen morgens und abends eine viertel Stunde lang auf eine talergroße Fläche des geschorenen Hinterhaupts gepinselt. Die davon hervorgerufene Entzündung begann mit Pusteln auf der eingeriebenen Fläche, und sie bereitete sich von dort über die Stirn aus. Bevor sie die Augen erreichte, wurde mit der Einreibung aufgehört und die eitrige Stelle auf der Kopfhaut mit beruhigenden Breiumschlägen behandelt. … Die Schmerzen waren, wie die Stärke der Eiterung, Hinweise darauf, dass die Einwirkung auf das Gehirn den erwünschten Effekt erreicht hatte." (Braun 2009, 324f)

[264] Im frühen 18. Jahrhundert bezeichneten Anstaltsärzte ihre Therapien häufig als „heroische Kur", da sie von ihren Patienten erwarteten den Schmerz überstehen zu können (vgl. Kaufmann 1996).

[265] Das Präsentieren von „Gegenständen der Verehrung des Glaubens" könnte jedoch eine Eigenart von Heinroth gewesen sein (Heinroth 1818, 136).

[266] Weber schreibt hingegen, dass Jacobi hautreizende Mittel zur „äußeren Ableitung" ablehnte (vgl. Weber 1999, 44)

Die Behandlung sollte nur dann „erfolgreich“ sein, wenn noch eine „Hirnreizung“ möglich war und nicht bereits eine „Hirnschwächung“ vorlag. Bei 10 bis 15 Prozent der Behandelten sollte dadurch eine „Unheilbarkeit“ abgewendet und eine Besserung erfolgt sein.

Grundsätzlich wurden mit der Methode Patienten mit ungünstiger Prognose behandelt. Der Name „Siegburger Siegel“ entstand, weil die „unheilbaren Patienten“ dadurch auch für Außenstehende deutlich gekennzeichnet erschienen. Die Behandlung wurde von 1826 bis zu Jacobis Tod 1858 regelmäßig durchgeführt[267].

Der Berliner Arzt Ernst Horn (1774–1848), entwickelte ein Therapieverfahren, das auf „preußischen Sekundärtugenden“ aufbaute und als Vorläufer der Arbeitstherapie gedeutet werden kann. Horn schrieb:

> "Alle diese verkehrten Bestrebungen und Neigungen werden gesteigert durch Geschäftslosigkeit. Sie ist die Wurzel dieser Uebel. Bei ihrer Fortdauer ist höchst selten eine gründliche Heilung möglich. Dies gilt von der Behandlung dieser Geisteskranken in der bürgerlichen Praxis, wie in der Irrenanstalt. Man sorge deshalb für hinreichende Beschäftigung und Arbeit. Dann werden die meisten dieser verderblichen Richtungen der Geisteskranken von selbst aufhören." (Horn 1818b, 244f)

Horn verzichtete dennoch nicht auf die anderen „zeitgemäßen“ Methoden der Psychiatrie wie Drehmaschine und Sturzbad.

[267] Braun entdeckte bei ihrer Untersuchung von 100 Krankenakten der Siegburg, dass die Behandlung bei elf Patienten vorgenommen wurde. Bei drei Patienten, wurde die Einreibung sogar mehrfach durchgeführt (vgl. Braun 2009, 327)

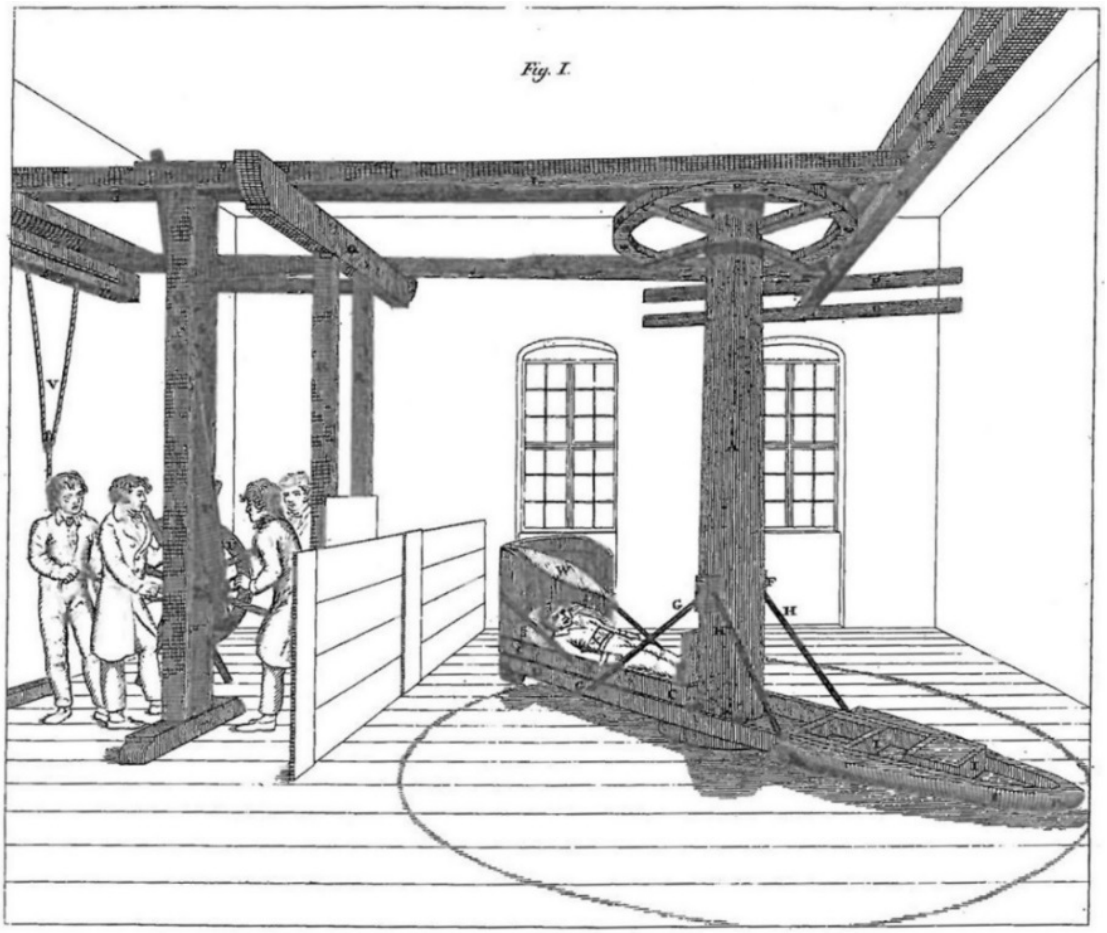

Abbildung 10: Schwing- Drehmaschine nach Horn 1818[268].

[268] Horn erklärte 1818: „Die Wirkung dieser Drehmaschine ist zusammengesetzt. Der auf derselben so befestigte Kranke, daß er darin aufrecht sitzt oder horizontal liegt, wird in schnellen Schwingungen um seine Axe gedreht, wobei der Kopf den peripherischen, die Füße den Centralkreis umschreiben. Ein gesundes Individuum, welches den Wirkungen dieser Maschine sich aussetzt, kann nicht länger, wie einige Minuten, das höchst unangenehme Gefühl ertragen, welches durch diese eigenthümliche Bewegung hervorgebracht wird. Man glaubt, den Athem ganz zu verlieren; man wird beklommen, angst; das Reden wird schwer; es entsteht die Empfindung, als wenn der Hals zusammen geschnürt, und der Kopf mit Gewalt hinaufgezogen würde. Hierzu kommt die Erweckung der Furcht, durch die Heftigkeit der Schwingungen fortgeschleudert zu werden; dann das unangenehme Gefühl von einer eigenthümlichen Leere im Innern des Kopfs, was Manche so beschreiben: es sei ihnen, als wenn alles Blut aus dem Kopf abgeflossen sei." (Horn 1818a, 219f) (zitiert nach Fichtner 1980).

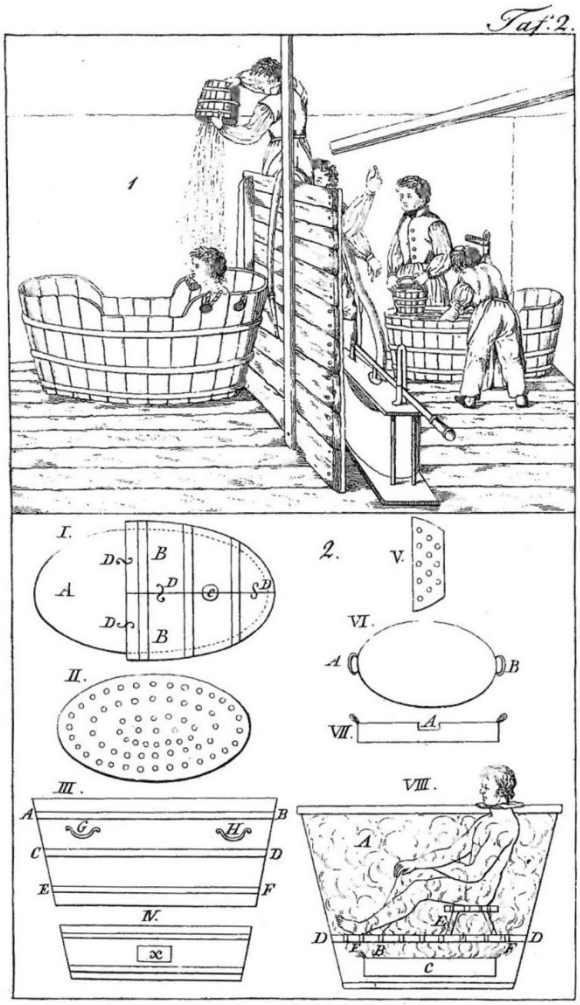

Abbildung 11: Abbildung Sturzbad nach Horn 1818. Dem Erkrankten wird fortwährend kaltes Wasser über den Kopf geschüttet. Durch eine mechanische Vorkehrung ist der Erkrankte daran gehindert, den Badetrog zu verlassen.

Trenckmann fasste die Mittel der Zeit folgendermaßen zusammen:

Beschränkende Mittel:

Zwangsstuhl, Zwangsjacke, Zwangsriemen, Zwangsschrank, Zwangsstehen, der Sack[269], Aderlässe[270], Klistiere, Opium, Isolierzellen mit „stummen Wärtern", Nahrungsentzug

Anregende Mittel:

Peitschen, Drehmaschine, Schlagen mit Brennnesseln, kalte Duschen, Dauertropfbäder auf den glattrasierten Schädel[271], Sturzbäder[272], Kanonendonner, Brechmittel[273], Haarseile (die dem Patienten unter die rasierte Kopfhaut gezogen wurden und extremen Juckreiz auslösten), Brenneisen, sowie als leicht anregende Mittel Arbeit, Sport und Geselligkeit[274].

[269] Bei dem Sack handelte es sich um einen lichtdichten Sack, der den Patienten übergestülpt wurde. Er soll nur bei Ernst Horn in der Charité angewendet worden sein und nach dem Tod einer Patientin im Jahr 1818 nicht mehr verwendet worden sein (vgl. Trenckmann 1988, 104).

[270] Die Aderlässe wurden häufig bereits vor der Einweisung in eine Heil- und Pflegeanstalt vorgenommen (vgl. Braun 2009, 447).

[271] Gemäß der Theorie: Stetes Tropfen höhlt den Stein (Gutta cavat lapidem).

[272] Sturzbäder wurden auch außerhalb von Anstalten als Heilmethode genutzt. Jütte beschreibt, dass Heinrich Heine im Jahr 1823 als Student schwer angeschlagen war und Sturzbadbehandlungen erhielt. Diese waren jedoch wenig erfolgreich. Heine schrieb darüber später: „Meine Sturzbäder habe ich eingestellt, haben mir nichts geholfen und unmenschliches Geld gekostet." (Jutte 2006)

[273] Auch bei den „Somatikern" fand sich die von der Ausleitung der schwarzen Galle bekannten Brechkur wieder. Braun ist es gelungen einzelne Begründungen für diese Therapie in Patientenakten der Siegburg zu finden. Sie zitiert aus der Akte eines Patienten von 1842-43: „Sein Gehirn, so der zweite Arzt Willing, befinde sich in einem Zustand ‚erhöhter Reizbarkeit', es sei durch die ‚bedeutenden Störungen in den Unterleibsfunktionen in den Kreis des Krankseins gezogen'. So lag es nahe, die Störung durch den Unterleib zu behandeln." (Braun 2009, 309; vgl. auch Schott und Tölle 2006, 429f)

[274] (vgl. Trenckmann 1988, 104f)

3.4.5 Die Veränderung des medizinischen Konzepts der Melancholie (von der Melancholie zur Depression)

Anfang des 19. Jahrhunderts befassten sich die Ärzte mit genaueren Krankheitsdefinitionen, was sich in Bezug auf die Melancholie als schwierig erwies.

> „Das Wort Melancholie, welches in der gewöhnlichen Sprache einen immerwährenden Zustand von Traurigkeit einiger Individuen bezeichnet, mag Moralisten und Dichtern gelassen werden, die ihre Ausdrücke nicht so streng zu wählen brauchen, als die Ärzte." (Esquirol und Bernhard 1838, 235)

Anstelle der alten Bezeichnung schlug Esquirol die Verwendung der Begriffe Monomanie und Lypemanie[275] vor[276]. Wobei die Monomanie an die philosophisch aufgewertete Melancholie erinnert. Esquirol schreibt, dass „die Krankheit häufig in directer Verbindung mit der Entwicklung der intellektuellen Fähigkeiten [steht]. Je mehr die Intelligenz entwickelt, je mehr das Gehirn in Thätigkeit gebracht ist, je mehr ist die Monomanie zu befürchten" (Esquirol und Bernhard 1838, 235). Gleichzeitig zeigt die Monomanie Anklänge an die später etablierte manisch-depressive Erkrankung[277], da Esquirol einen häufigen Umschwung in manische Phasen beschreibt.

Lypemanie beschreibt Esquirol hingegen als „Melancholie der Alten, der Tristimanie, der Melancholie mit Delirium Pinell's" und führt weiter aus:

> „Ich glaube sie gut zu definieren, wenn ich sage, dass die Krankheit Melancholie[278] mit Delirium oder die Lypemanie eine Gehirnkrankheit ist, die sich durch ein partielles, chronisches Delirium ohne Fieber characterisirt, und die durch eine traurige, schwächende oder unterdrückende Leidenschaft unterhalten wird." (Esquirol und Bernhard 1838, 239)

---

[275] Das Wort „Lýpē" leitet sich von dem altgriechischem Wort „Traurigkeit" ab.

[276] Die Zweiteilung von Esquirols erscheint bisweilen als Vorwegnahme der in den 1960er Jahren erfolgten Unterscheidung zwischen unipolarer und bipolarer Depression (Angst 1966).

[277] „die eigentliche Monomanie, die als characteristisches Zeichen ein partielles Delirium und eine excitierende oder heitere Leidenschaft hat, und in Monomanie eingetheilt, die sich durch ein partielles Delirium und eine traurige Leidenschaft characterisiert." (Esquirol und Bernhard 1838, 238)

[278] Esquirol hat sich jedoch nicht vollständig von den alten Konzepten gelöst. Bei der Unterscheidung von Melancholie und Hypochondrie erklärt er: „Die Melancholie ist häufiger erblich. Die Melancholischen werden mit einer eigenthümlichen Gemüthsstimmung, dem melancholischen Temperament, welches sie zur Melancholie geneigt macht, geboren." (Esquirol und Bernhard 1838, 239)

Ähnlich Esquirol, lehnte Carl Friedrich Flemming den Melancholiebegriff ab und führte 1844 den Namen Dysthymia[279] ein, den er in Dysthymia atra und Dysthymia candida unterteilte (vgl. Schmidt-Degenhard 1983, 39). Dabei entsprachen die Dysthymia atra der Lypomanie und die Dysthymia candida erinnerte stark an die Monomanie. Als Bindeglied sollte eine Dysthymia mutabilis fungieren, die den Wechsel zwischen der atra-Form und der candida-Form einleitete. Jedoch gab Flemming den Dysthymia Begriff auf und verwendete später den zuvor abgelehnten Melancholie-Begriff sowie die „Gefühls-oder Gemüths-Depression"[280]. In seinem 1859 erschienen Lehrbuch findet sich der Dysthemia-Begriff nur noch bei der Beschreibung eines Fallbeispiels[281]

1851 beschrieben die Franzosen Jean-Pierre Falret (1794-1870) und Jules Gabriel François Baillarger (1809-1890) unabhängig voneinander den Wechsel von Manie und Melancholie als „folie circulaire" (Falret) und als "folie a double formes" (Baillarger). In der Folge gab es eine erbitterte Auseinandersetzung zwischen den beiden Ärzten, in der sich vor allem Baillarger bemühte Falret, dessen Veröffentlichung früher erschien, zu diskreditieren[282].

Obwohl beide eine ähnliche Erkrankung beschrieben, interpretierten sie diese sehr unterschiedlich. Während Baillargers Konzept deutliche Anklänge an das seines Lehrers Esquirol zeigte, in dem er lediglich den Übergang von Manie zu Melancholie thematisierte und diesem Unterbrechungen zufügte[283], basierte Falrets Konzept auf einem neuartigen Krankheitskonzept[284]. Zwar beschreibt Falret ebenfalls den Wechsel von Manie und Melancholie, jedoch postulierte er darin ein längeres oder kürzeres „lucides Intervall" (Zustand seelischer Gesundheit), dass er zum Kennzeichen der Erkrankung macht[285].

In grober Hinsicht erinnert die „folie circulaire" an das später von Kraepelin formulierte manisch-depressive Irresein. Falret ging jedoch von einer sehr ungünstigen Prognose aus; er hielt die Erkrankung für schrecklich und unheilbar[286].

---

[279] (vgl. Brieger und Marneros 1995)
[280] (Flemming 1859, 66)
[281] (vgl. Flemming 1859, 303)
[282] (vgl. Pichot 1995)
[283] (vgl. Schmidt-Degenhard 1983, 53)
[284] Seit der Beschreibung von Gehirnveränderungen bei Paralytikern im Jahr 1822 durch den Franzosen Antoine Laurent Jessé Bayle (1799-1858) konnte angenommen werden, dass neurologische und psychische Störungen Ausdruck von nur einer Erkrankung waren (vgl. Schott und Tölle 2006, 81).
[285] (vgl. Marneros 2004)
[286] (vgl. Bourgeois und Marneros 2002)

Der deutsche Psychiater Heinrich Neumann[287] (1814-1884) schlug im Jahr 1859 als neue Bezeichnung für die Erkrankung „Ametamorphose" vor und erklärte dazu:

> „Nach unserer Auffassung der Dinge erscheint aber das, was wir Stumpfsinn nennen, ein Theil dessen, was alle Welt Melancholie nennt, dasselbe was Esquirol Lypémanie nannte, ein Theil dessen was man jetzt mélancotie avec stupeur nennt und schliesslich auch die "Ekstase" der Schriftsteller als ein und dasselbe Krankheitselement. Wir nennen es: die Ametamorphose[288]." (Neumann 1859, 91)

Neumanns Begriff stieß jedoch auf wenig Resonanz. Bemerkenswert erscheint jedoch seine Umschreibung der Erkrankung als „Ekstase der Schriftsteller".

Wilhelm Griesinger (1817-1868), der als Begründer der modernen, naturwissenschaftlich geprägten Psychiatrie gilt, hatte nur geringen Einfluss[289] auf die Neuklassifizierung der Melancholie[290]. Er unterteilte Depressionszustände in Hypochondrie und verschiedene Melancholiezustände[291]. Als Ursache der Melancholiezustände vermutete er eine „nervöse Reizung des Gehirns[292]" eine „Gemüthsreizung[293]" „einen Zustand lebhafter Reizung, oder einen Zustand von Torpor und [der] von Erschöpfung der Gehirnthätigkeiten[294]" oder ganz allgemein eine „Gehirnhyperämie oder Gehirnreizung"[295] [296].

Griesinger referierte jedoch keinesfalls nur ältere Konzepte. Über die länger andauernde Melancholie bemerkte er „Die Prognose ist im Allgemeinen günstig und die meisten dieser Kranken kommen nicht in die Irrenhäuser."(Griesinger 1861, 190). Dies erinnert an die später von Kraepelin ausgesprochene positive Prognose, von der sich Griesinger jedoch unterscheidet, da er mehreren depressiven Unterformen, eine ungünstige Prognose zuordnet.

---

[287] Heinrich Neumann war „Director der Privat-Irren-Anstalt zu Pöpelwitz und Privatdocent[en] für Psychiatrie an der Königlichen Universität zu Breslau"(Neumann 1859).

[288] Neumann beschreibt die Ametamorphose als Krankheit der Alten. Zur Illustration erzählt er ein Fallbeispiel, von einem Mann, der an Verarmungswahn leidet (vgl. Neumann 1859, 174).

[289] Dennoch hat Griesinger einen großen Einfluss auf die Behandlung von jedweder psychischen Störung. Der Satz: „Geisteskrankheiten sind Gehirnkrankheiten" (der in ähnlicher Form in seinem Lehrbuch steht) (Griesinger 1861, 1), bildet das Fundament aller Therapien und Theorien, die psychische Erkrankungen als Stoffwechselstörung auffassen.

[290] (vgl. Schmidt-Degenhard 1983, 48).

[291] Diese Melancholiezustände sind bei Griesinger sehr vielfältig, unter anderem finden sich bei ihm Beschreibungen von katatonen Zuständen und akustischen Halluzinationen.

[292] (Griesinger 1861, 116)

[293] (Griesinger 1861, 122)

[294] (Griesinger 1861, 130)

[295] (Griesinger 1861, 511)

[296] (vgl. auchGriesinger 1861, 329; 227f; 54f).

Bemerkenswert erscheint sein Ansatz, Trauer von Melancholie zu unterscheiden[297]:

> „Viel leichter gestaltet sich in der Regel die Beurtheilung, wenn sich gar keine solche äussere, veranlassende Ursachen zu dem verdächtigen Zustande, zu der erfolgten Umänderung des Wesens des Kranken auffinden lassen - dieselbe also keinenfalls [sic] als normale Reactionsweise gegen äussere Ereignisse zu betrachten ist (….), und daneben doch vorbereitende oder disponirende Momente, namentlich Heredität, sich finden. Hier tritt gerade eines der wesentlichsten Criterien des Irreseins, die anomale Reactionsweise a u s i n n e r e n G r ü n d e n, aus einer abnormen psychischen Beschaffenheit des Individuums selbst, am deutlichsten hervor." (Griesinger 1861, 120)

Der Absatz über die „inneren Gründe[n]" legt die Vermutung nahe, dass Griesinger bereits 1861 das Konzept der Endogenität[298] formuliert hat, dessen Idee sonst Möbius zugesprochen wird (siehe Kapitel triadisches System).

Dabei überrascht an der Fundstelle nicht nur das Fehlen einer Entartungstheorie, sondern auch, das Griesinger dieses Konzept allein auf die Klassifizierung der „Melancholischen" bezog, wohingegen Möbius und Kraepelin ihr Endogenitäts-Konzept auf sämtliche Psychosen ausweiteten.

Ein weiterer Erneuerer der psychiatrischen Systematik war Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899). Er erstellte 1863 eine der frühesten modernen Systematiken in der Psychiatrie, die auf Patientenbeobachtungen basierte[299]. Über die Melancholie schrieb er:

> „Man denke nur an das gebräuchlichste Wort, die Melancholie! Bei Nasse bedeutet es die Störung des Vorstellungsvermögens, des Verstandes, der Intelligenz im Gegensatz zu Störungen des Gefühls, während es bei Anderen, wie bei Diez z. B. gerade die Verstimmung der Gefühlssphäre bezeichnet und bei noch Anderen, wie bei Lorry u. A. die Seelenstörung ohne Unterschied der Form überhaupt begreift." (Kahlbaum 1863, 40)

> „Vielleicht schon wegen dieser Differenzen musste es wünschenswerth erscheinen, das Wort Melancholie als Krankheitsnamen zu vermeiden." (Kahlbaum 1863, 97)

---

[297] „… dieser Unterschied ist als praktisch-diagnostisches Criterium kaum je recht zu verwenden." (Griesinger 1861, 120)
[298] Griesinger hat zwar das Wort „Endogenität" nicht verwendet, jedoch haben seine „inneren Gründe" dieselbe Bedeutung.
[299] (vgl. Schott und Tölle 2006, 118)

Er fasste die Störungen des „Gemüthslebens" unter dem Begriff Vecordia dysthymia zusammen, und führt als neuen Begriff die „Meläna[300]" ein, die er von der „Dysthymia atra" in der Beschreibung von Flemming, ableitete[301] Überraschenderweise verzichtet er trotz der oben aufgeführten Unzufriedenheit nicht auf den Begriff Melancholie. Die Erkrankung untergliederte er gemäß der Schwere ihrer Verlaufsform in Melancholie simplex, Melancholie lenis und Melancholie gravis[302]. Diese Systematik erinnert an das heute eingesetzte System, das ebenfalls zwischen leichter, mittelgradiger und schwerer Form der Depressionen unterscheidet[303].

Obwohl Kahlbaums Systematik schlüssig erscheint, konnte sich sein System nicht durchsetzen. Der Psychiatriehistoriker Wolfgang de Boor vermutete, dass Kahlbaum zu viele neue Begriffe einführte, und zu wenige Krankheitsgeschichten verwendete, um diese zu veranschaulichen[304]. Hier wird hingegen die Ansicht vertreten, dass Kahlbaums Ansatz, der tatsächlich eine Vielzahl von Fallbeispielen präsentierte, dem Nerv der Zeit zuwiderlief. Seine Zeitgenossen erwarteten eine Klärung der Nosologie aus dem somatischen Bereich.

Eine zeitgenössische Autorität auf dem Gebiet der Gehirnanatomie war der deutsch-österreichische Psychiater Richard von Krafft-Ebing (1840–1902). Krafft-Ebing war Gerichtsmediziner in Wien und auf Obduktionen spezialisiert. Er verfasste im Jahr 1874 eine 69-seitige klinische Studie mit dem Titel „Melancholie". Darin beschrieb er die Melancholie als „psychische[n] Neuralgie, als Neurose der sensorischen Centren der Corticalis des Grosshirns" (Krafft-Ebing 1874, 1). Über die Ursache der Melancholie schrieb er:

> „Die Ursache liegt wesentlich in der Intermittenz-, Zu- oder Abnahme der die Psychoneurose bedingenden anatomischen Veränderungen im Gehirn, sie kann aber auch in äusseren und inneren Reizmomenten beruhen." (Krafft-Ebing 1874, 4)

Für die Studie untersuchte er die Gehirne von verstorbenen Melancholikern, die er mit den Gehirnen von „normal" Verstorbenen verglich. Krafft-Ebing beschrieb in seinem Text detailliert zahlreiche psychopathologische Veränderungen der Erkrankten, suchte jedoch ausschließlich nach anatomisch sichtbaren Veränderungen, die er jedoch nicht fand.

---

[300] Kahlbaum definierte Meläna als das unheimliche, erschauernde, düstere, dunkle – oder einfach „Schwarze" und versteht darunter eine dauerhafte Trübung der Stimmung (vgl. Kahlbaum 1863, 100)
[301] (vgl. Kahlbaum 1863, 100).
[302] (vgl. Kahlbaum 1863, 159).
[303] (Information 2009).
[304] (vgl. Boor 1954, 5)

Er beendete seine Studie, daher mit der Spekulation „…, dass alle klinischen Symptome nur die Folge von Ernährungsstörungen der Rindenschicht des Grosshirns sein können," (Krafft-Ebing 1874, 64) die jedoch mit den aktuellen Mitteln[305] der Zeit nicht weiter untersucht[306] werden könnten.

Emil Kraepelin (1856–1926) gilt als der Vater der modernen Psychiatrie. Mit seinen Lehrbücher und seiner Zweiteilung der psychiatrischen Diagnosen in „Dementia praecox" (Schizophrenie) und „manisch-depressives Irresein" hat er die Systematik der Psychiatrie der gesamten Welt beeinflusst.

Noch heute bildet seine Systematik, die Basis der psychiatrischen Krankheitseinteilungen. Im Gegensatz zu vorherigen Psychiatern, beobachtete er nicht nur aktuelle Krankheitssymptome, sondern kombinierte diese mit Beobachtungen über den Krankheitsverlauf und den Krankheitsausgangs. Zusätzlich setzte er statistische Methoden[307] ein. Gehirnpathologische Veränderungen[308] waren für seine Einteilung nicht relevant[309].

Als Hauptwerk gilt sein Lehrbuch der Psychiatrie[310], das innerhalb von 44 Jahren in neun Auflagen erschien. Mit dieser Arbeit wollte Kraepelin „natürliche Krankheitseinheiten" finden. Er ging davon aus, dass seelische Erkrankungen einheitliche Merkmale ausbilden würden, so wie dies von Pflanzen bekannt war. Er war überzeugt mit seiner Methode, die erstmals auch psychologische Mittel[311] einsetzte, diese Krankheitseinheiten finden zu können[312]. Sein Ziel war die Darstellung eines natürlichen Systems der Geisteskrankheiten[313].

---

[305] Krafft-Ebing standen für seine Untersuchung nur Lichtmikroskope zur Verfügung. Dennoch gelangte er damit zu Ergebnissen: „Alle Umstände sprechen dafür, dass der Entstehungsort der Praecordialangst das Herznervengeflecht ist."(Krafft-Ebing 1874)

[306] (vgl. Krafft-Ebing 1874, 21)

[307] Kraepelin statistische Methoden erscheinen überraschend modern. Obwohl es zu seiner Zeit weder Computer, noch Taschenrechner gab, logarithmierte die Zwischenergebnisse und konnte dadurch „Ausreißer" in seinen Messreihen bändigen (Kraepelin 1913, 1325).

[308] Kraepelin besaß eine ausgeprägte anatomische Ausbildung und war vier Jahre lang Assistent bei Bernhard von Gudden (1824–1886). Jedoch hatte Kraepelin in dieser Zeit keine anatomische Arbeit publiziert (vgl. Hippius et al. 2005, 74).

[309] Kraepelin ging jedoch davon aus, das mit fortschreitender Technik eine klassisch, naturwissenschaftliche Basis der Psychiatrie entstehen würde.

[310] Die erste Ausgabe des Lehrbuchs trägt einen abweichenden Titel und ist aus einer finanziellen Notsituation entstanden. Kraepelin hatte im Februar 1882 eine Habilitationsstelle bei Paul Flechsig (1847-1929) in Leipzig angetreten. Dort sollte er in der geplanten psychiatrischen Klinik arbeiten und das geplante psychologische Labor aufbauen. Nur fünf Wochen nach der Kliniköffnung zerstritten sich jedoch Flechsig und Kraepelin derartig, dass Kraepelin die Klinik verlassen musste und ohne Einkommen dastand. Um etwas Geld zu verdienen, plante Kraepelin ein kriminalpsychologisches Werk zu schreiben. Sein Freund und Förderer Wilhelm Wundt (1832-1920) riet ihm jedoch zu einem psychiatrischen Lehrbuch (vgl. Hippius et al. 2005, 74f).

[311] Kraepelin nutzte, unter anderem, standardisierte psychologische Fragebogenkataloge, die er während seiner Leipziger Zeit bei dem Psychologen Wilhelm Wundt (1832-1920) kennengelernt hatte.

[312] (vgl. Weber, Engstrom, und Burgmair 2006).

[313] (vgl. Klosterkötter 2008)

In diesem System sollten Entitäten der Krankheiten beschrieben werden, die „größer" waren als der jeweilige psychopathologische Zustand des Erkrankten[314]. Jedoch zeigten sich dabei große Schwierigkeiten. Kraepelin formulierte fortwährend neue Hypothesen, erweiterte sie oder verwarf sie. Als Prüfstein diente ihm der erkrankte Patient in seinem Anstaltsbett. Insgesamt zeigte Kraepelin einen sehr selbstkritischen Umgang mit der eigenen Arbeit.

Kurz vor seinem Lebensende schrieb Kraepelin über sein Lehrbuch: „So sind dessen einzelne Auflagen in der Hauptsache ein Ausdruck meiner persönlichen wissenschaftlichen Entwicklung geworden." (Kraepelin und Lange 1927, 22).

Tabelle 2: Ausgaben des Psychiatrielehrbuchs von Emil Kraepelin (1856-1926)

Auflage	Jahr	Bände	Titel	Seiten	Seiten (insg.)
	1883	1	Compendium der Psychiatrie : zum Gebrauche für Studirende und Aerzte	384	384
2.	1887	1	Psychiatrie : ein kurzes Lehrbuch für Studirende und Aerzte	540	540
3.	1889	1	Psychiatrie : ein kurzes Lehrbuch für Studirende und Aerzte	584	584
4.	1893	1	Psychiatrie : ein kurzes Lehrbuch für Studirende und Aerzte	702	702
5.	1896	1	Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studirende und Aerzte	825	825
6.	1899	2	Allgemeine Psychiatrie	362	969
	1899		Klinische Psychiatrie	607	
	1903	2	Allgemeine Psychiatrie	478	1370

[314] (vgl. Porter 2005, 178).

7.	1904		Klinische Psychiatrie	892	
8.	1909	4	Allgemeine Psychiatrie	676	3048
	1910		Klinische Psychiatrie. Teil 1	666	
	1913		Klinische Psychiatrie. Teil 2	727	
	1915		Klinische Psychiatrie. Teil 3	974	
9.	1927	2	Allgemeine Psychiatrie	954	2425
	1927		Klinische Psychiatrie. Teil 1	1471	
	Die 9. Auflage des Lehrbuchs sollte vier Bände umfassen. Als Co-Autor ist Johannes Lange aufgeführt. Nach Kraepelins Tod im Jahr 1926[315] wurde die Serie nicht fortgesetzt.				

Die Auflistung der Auflagen zeigt, dass die achte Auflage die letzte vollständig von Kraepelin erstellte Fassung seines Lehrbuchs darstellt[316].

Einen folgenreichen Schritt vollzog Kraepelin in der fünften Auflage von 1896. Er schrieb, dass er jetzt: „den letzten entscheidenden Schritt von der symptomatischen zur klinischen Betrachtungsweise des Irreseins" (Kraepelin 1896, V) vollzogen hätte, was sich darin zeigen sollte, dass er sich verstärkt bemühen wollte, den Erkrankten und ihren Angehörigen eine Prognose[317] über den Krankheitsverlauf mitzuteilen.

[315] Kraepelin wurde 1922 in München emeritiert.

[316] Die achte Auflage gilt daher als „Vermächtnis" von Kraepelin. Sofern keine Herleitungen oder Entwicklungen aufgezeigt werden sollen, wird aus diesem Grund aus dieser Ausgabe zitiert.

[317] In der sechsten Auflage von 1899 schrieb Kraepelin: "Was man mit Recht vom Arzte verlangt, ist die Vorhersage des Kommenden. Sobald wir im Stande sind, aus dem gegenwärtigen Zustande eines Kranken die weitere Entwicklung seines Leidens mit Wahrscheinlichkeit vorauszubestimmen, ist der erste wichtige Schritt zu einer wissenschaftlichen und praktischen Beherrschung des Krankheitsbildes geschehen. Wir werden daher gut tun, dieser Aufgabe zunächst unsere volle Aufmerksamkeit zu widmen. Die meisten übrigen Zweige der Heilkunde haben mit derselben im Wesentlichen bereits abgeschlossen. Wir wissen recht genau, wie ein Typhus oder ein Beinbruch verlaufen wird, und kennen alle die Zwischenfälle, die den Heilvorgang durchkreuzen können. In der Psychiatrie besitzen wir höchstens die ersten Ansätze zu einer derartigen Kenntnis."(Kraepelin 1899b, 3)

3.4.6 Das manisch-depressive Irresein von Emil Kraepelin

Kraepelins Festlegung der Krankheitsbezeichnung manisch-depressives Irreseins[318] in der sechsten Auflage von 1899 markierte einen Wendepunkt in der Geschichte der Melancholie. Zuvor hatte er stets über das „circuläre Irresein" nach Falret geschrieben, dass er von weiteren Formen trennte. Im Jahr 1899 beschrieb er jedoch einen abweichenden grundlegenden Krankheitsmechanismus[319], der keinen Unterschied zwischen der „periodischen Manie" und der Manie des „circulären Irresein" zeigte. Kraepelin integrierte in diese Krankheitseinheit fortlaufend weitere „melancholische Zustände"[320]. In der achten Auflage beschrieb er das manisch-depressive Irresein wie folgt:

> „Das manisch-depressive Irresein, wie es in diesem Abschnitte geschildert werden soll, umfaßt einerseits das ganze Gebiet des sogenannten periodischen und zirkulären Irreseins, andererseits die einfache Manie, den größten Teil der als "Melancholie" bezeichneten Krankheitsbilder und auch eine nicht unerhebliche Anzahl von Amentiafällen." (Kraepelin 1913, 1183)

Eine Ursache für die Erkrankung fand er nicht, jedoch ging er von einer Störung in den drei Bereichen Denken, Stimmung und Willen aus. Kennzeichnend für die Manie waren demnach Ideenflucht, gehobene Stimmung und spontane Handlungen, wohingegen in der Depression Denkhemmung, Traurigkeit und Entschlussunfähigkeit ausgeprägt waren[321]. Das Alternieren der Formen wertete er als Ausdruck einer einzigen Krankheitseinheit[322].

Depressive Patienten profitierten von der Krankheitsbeschreibung[323], da Kraepelin ihnen eine vollständige Gesundung zusicherte:

---

[318] Kraepelin beschrieb, dass 10-15 Prozent der Patienten in der Münchener Universitätsklinik von der Krankheit betroffen waren (vgl. Kraepelin 1913, 1353).

[319] Bereits zum Zeitpunkt der ersten Erwähnung umfasste das manisch-depressive Irresein 60 Seiten und war damit nur 10 Seiten kürzer, als die bereits vorher etablierte Dementia praecox (vgl. Feldmann 2005, 22).

[320] Kraepelins konsequente Eingliederung vorher getrennt wahrgenommener „melancholischer Zustände" wirkt wie eine Vorwegnahme der amerikanischen DSM-Systematik. Das DSM-III Handbuch (1980) verzichtete auf eine ätiologische Unterscheidbarkeit von depressiven Zuständen und wurde heftig kritisiert (Maier et al. 1986).

[321] (vgl. Marneros 2004)

[322] Nach Ansicht von Marneros hat Kraepelin damit einen „Rückschritt" vollzogen, da er die zuvor erfolgte Unterscheidung von zuvor näherungsweise beschriebener „unipolarer" und „bipolarer" Depression zurückgenommen hat (vgl. Marneros 2004). In dieser Arbeit wird jedoch der Standpunkt vertreten, dass die Einheitlichkeit kein Rückschritt darstellte und spätere Arbeiten zeigten, dass sich aus unipolaren Depressionen sehr häufig biopolare Störungen entwickeln (vgl. Angst et al. 2005).

[323] Die Krankheitsbeschreibungen von Kraepelin waren hilfreich, an den von ihm gewählten Krankheitsnamen zweifelten jedoch bereits seine Zeitgenossen. Die Bezeichnung Dementia Praecox (vorzeitige Verblödung) wurde frühzeitig ersetzt. Das „Irresein" des manisch-depressiv Erkrankten wurde später häufig weggelassen.

„Die Prognose des manisch-depressiven Irreseins für den einzelnen Anfall ist eine günstige. Seit langer Zeit gelten namentlich die Heilungsaussichten bei manischer Erregung als recht gute; (…). In der Tat kann man auch nach sehr langer Dauer der Erregung oder Verstimmung bei zuverlässiger Diagnose noch mit großer Wahrscheinlichkeit auf völlige Wiederherstellung hoffen." (Kraepelin 1913, 1346f)

Dies galt sogar für lang andauernde Verstimmungszustände über die Kraepelin schrieb:

„ … daß die Anfälle des manisch-depressiven Irreseins in der hier versuchten Umgrenzung niemals zu tiefer Verblödung[324] führen, selbst dann nicht, wenn sie das ganze Leben fast ohne Unterbrechung ausfüllen. Gewöhnlich pflegen sogar alle Krankheitserscheinungen völlig zu verschwinden." (Kraepelin 1913, 1184f)

Kraepelins Einschätzung der Erkrankung nahm den Betroffenen die Angst vor bleibenden Veränderungen (Defekten) und ermutigte Ärzte und Angehörige auf die Gesundung der Kranken zu warten und sie bis dahin zu pflegen.

Im historischen Rückblick erscheint Kraepelins Einschätzung der Erkrankung als positiver Höhepunkt in der Bewertung von depressiven Störungen. Er erkannte den (häufigen) Zusammenhang mit der Manie, zeigte dennoch keine Tendenzen die Krankheit zu überhöhen oder Geniales von den Kranken in ihren gesunden Phasen zu erwarten. Seine klinische Erfahrung zeigte ihm zudem, dass die zuvor häufig beschriebenen ungünstigen Verläufe (siehe Falrets „folie ciruclaire") bei angemessener Behandlung ausblieben. Zusätzlich beschrieb er, dass die Kranken vollständig gesunden konnten.

Kraepelin gehörte vermutlich zu den Psychiatern, die am meisten Kontakt zu manisch-depressiven Patienten hatten, dennoch blieb es für ihn zeitlebens unklar, auf welche Weise die Erkrankten gesundeten. Er schrieb:

"Eine ursächliche Behandlung des manisch-depressiven, tief in der Persönlichkeit wurzelnden Irreseins gibt es nicht." (Kraepelin 1913, 1391)

Ebenso wenig gelang es ihm eine Ursache der Erkrankung zu finden:

[324] Unter „tiefer Verblödung" ist eine Demenz zu verstehen [P. A.].

„Über das Wesen des manisch-depressiven Irreseins sind war noch gänzlich im Unklaren. Sowohl die häufige Wiederkehr der Anfälle wie der eigentümliche Wechsel zwischen Erregung und Hemmung sind durchaus rätselhafte Tatsachen." (Kraepelin 1913, 1370)

Jedoch entdeckte er Möglichkeiten den Patienten zu helfen. Er beschrieb, dass Patienten auf beruhigende Therapien ansprachen. Seine Behandlungen basierten auf Dauerbädern (siehe Kapitel Dauerbäder) und andere beruhigende Maßnahmen. Er empfahl:

„Bromsalze, gelegentliche Schlafmittel, ferner abendliche Bäder mit kühlen Überrieselungen … bei lebhafterer Angst … Opium mit oder ohne Verbindung mit Brom." (Kraepelin 1913, 1393)

Eine Dauermedikation oder prophylaktische Behandlung lehnte er ab. Er diskutierte lediglich die mehrtägige Gabe von Brom vor einem sich anbahnenden manischen Anfall[325].

Großen Wert legte er auf die psychologische Führung durch die Pfleger. Bei manischen Zustandsformen empfahl er:

„Ruhige Freundlichkeit, im geeigneten Augenblicke mehr scherzhaftes Eingehen auf seine heitere Stimmung, vorsichtiges, geduldiges Lavieren erleichtern den Verkehr ungemein und machen oft den in ungeschickten Händen gefährlichen und widerspenstigen Kranken lenksam und gutmütig" (Kraepelin 1913, 1393).

Bei depressiven Patienten empfahl er:

"Immerhin ist das Bewußtsein, sich dem Arzte gegenüber aussprechen und namentlich in seine Hände alle täglichen kleinen Entscheidungen legen zu können, für manche Kranke sehr beruhigend; auch die stets wiederholte Versicherung, daß alle Selbstquälereien krankhaft seien und volle Genesung eintreten werde, wird in dem Andrang von Befürchtungen und Zweifeln oft als Trost empfunden." (Kraepelin 1913, 1394)

Zur Vorbeugung empfahl er:

„eine sehr gleichmäßige Lebensweise in geschützten Verhältnissen, namentlich auch unter Vermeidung von Alkohol, bei gefährdeten Menschen eine gewisse vorbeugende Wirkung haben kann, darf im Hinblicke auf den vielfach zweifellosen Einfluß äußerer Schädigungen als

[325] Kraepelin empfahl in diesen Fällen die Verabreichung von 12-15 Gramm Brom (vgl. Kraepelin 1913, 1391).

> wahrscheinlich angesehen werden. Auch in dem ruhigen Anstaltsleben sieht man oft die Anfälle verhältnismäßig milde verlaufen." (Kraepelin 1913, 1391)

Dennoch wusste Kraepelin, dass alle Vorsichtsmaßnahmen keinen sicheren Schutz vor einem Rückfall boten. Aufgrund seiner Erfahrung konnte er jedoch berichten, dass 20 % der Fälle ein krankheitsfreies Intervall von „10 Jahre[n] und darüber"[326] zeigten.

Selbstkritisch merkte er darüber hinaus an, dass sein professioneller, klinischer Blick Fehleinschätzungen begünstigte, „da sich die nur einmal Erkrankten vielfach der weiteren Nachforschung entziehen, während die vielfach Rückfälligen eine sehr auffallende Erscheinung im Anstaltsleben darstellen, liegt die Vermutung nahe, daß wir im allgemeinen geneigt sind, die Gefahr der Wiedererkrankung zu überschätzen." (Kraepelin 1913, 1347)

3.4.7 Die Auflösung des Begriffs Melancholie im Werk von Kraepelin

Im Jahr 1899[327] schrieb Kraepelin einen Aufsatz mit dem Titel „Die klinische Stellung der Melancholie":

> "Aus den vorliegenden Erörterungen ist leicht erkennbar, dass die Frage der Melancholie, obgleich so alt wie die Psychiatrie überhaupt, auch heute weit davon entfernt ist, gelöst zu sein. Dieses Krankheitsbild, das wir uns gewöhnt haben, als eines der am besten gekennzeichneten unter allen Geistesstörungen anzusehen, erweist sich bei genauer Betrachtung als ein Gemisch ganz verschiedenartiger Zustände, deren Scheidung in wirkliche Krankheitsvorgänge vom wissenschaftlichen, wie vom praktischen Standpunkte aus die allergrößten Schwierigkeiten darbietet." (Kraepelin 1899a, 334).

Im Folgenden soll die Veränderung des Begriffs Melancholie, der von Kraepelin durch den Begriff des manisch-depressiven Irreseins ersetzt wurde, anhand der von ihm veröffentlichten Lehrbücher nachgezeichnet werden[328].

Das Compendium von 1883 erschien noch wenig ambitioniert und wenig eigenständig geordnet. Kraepelin reiht die Melancholie gleichzeitig bei den Depressions-, und den Exaltationszuständen

---

[326] (Kraepelin 1913, 1348).
[327] Kraepelin hatte im Jahr 1899 in seinem Lehrbuch die Krankheitsbeschreibung „manisch-depressives Irresein" festgelegt.
[328] (vgl. Schmidt-Degenhard 1983, 86f).

(Erregungszuständen) ein. Die periodische Melancholie wurde bei den Periodischen Psychosen, die Melancholia simplex bei den Depressionszuständen ausgeführt und die Melancholie mit Wahnvorstellungen in Zusammenhang gebracht..

In der zweiten Auflage von 1887 ist die Melancholie ein eigenständiges Krankheitsbild geworden, dass die Unterformen Melancholia simplex, activa und attonita vereint. Gleichzeitig findet sich der „depressive Wahnsinn" an einer anderen Stelle im Lehrbuch.

In der dritten Auflage von 1889 ist das „cirkuläre Irresein" auf derselben systematischen Ebene wie die Periodischen Psychosen angeordnet, was Kraepelin mit dem Erscheinen der 4. Auflage wieder zurückgenommen hat. Hier ordnet er das zirkuläre Irresein als Untergruppe den periodischen Psychosen zu. Die Melancholie wird in simplex, agitata und attonita untergliedert, wobei die ersten beiden Formen bei Menschen im höherem Lebensalter auftreten soll, lediglich die Melancholie attonita soll auch jüngere Menschen treffen.

Kraepelin verwendet in den ersten vier Auflagen seines Lehrbuchs vorrangig den Begriff Melancholie und setzt den Begriff Depression lediglich zur Beschreibung des „depressiven Wahnsinns" ein.

In der fünften Auflage von 1896 erschienen die Begriffe Melancholie und Depression weiterhin nebeneinander, waren jedoch durch eine unterschiedliche Ätiologie[329] getrennt. Krapelin vertrat die Auffassung, dass sich die beiden Krankheitsformen differenzialdiagnostisch voneinander unterscheiden[330] lassen. In dieser Auflage deutete sich eine Veränderung an, da Kraepelin die „endogene periodische Depression" einrichtete, die die periodische Melancholie ersetzen sollte. In grundsätzlicher Form verwendet Kraepelin den Begriff Depression für die sich wiederholenden Krankheitsfälle (periodische Depression), wohingegen er den Begriff Melancholie für das „Irresein im Rückbildungsalter" nutzt[331]. Die Melancholie attonita integriert er in die Krankheitsgruppe Dementia praecox.

---

[329] Die Unterschiedlichkeit der Ätiologie ergibt sich durch die Sortierung in die Hauptgruppe der „Erworbenen Geistesstörungen" (Depression) und in die Hauptgruppe der „Geistesstörungen aus krankhafter Veranlagung" (Melancholie).

[330] Kraepelin bescheibt darin als trennendes Element von Melancholie und Depression die psychomotorische Hemmung. Demnach sollen bei Depression Handlungen „objektiv" gehemmt sein, was durch experimentelle Versuche (Schreibwaage) nachgewiesen werden könne, wohingegen die Melancholie eine innere Hemmung („subjektive Hemmung") aufweise, die nicht objektiviert werden könne. Als weiteren Unterschied im Verlauf beschreibt Kraepelin die langsame Entwicklung der Melancholie, ihre lange Dauer und ihre (zu diesem Zeitpunkt noch) ungünstige Prognose (vgl. Schmidt-Degenhard 1983, 94; vgl. Schmidt-Degenhard 1977, 49f).

[331] Das „Irresein im Rückbildungsalter" ist in der Hauptgruppe der „Erworbenen Geistesstörungen" eingeordnet.

In der 6. Auflage von 1899 definierte Kraepelin erstmals das manisch-depressive Irresein, das in seiner ersten Fassung[332] sämtliche Formen des periodischen Irreseins beinhaltete. Kraepelins Zeitgenossen Specht und Bechterew merkten an, dass die historisch-korrekte Bezeichnung manisch-melancholisches Irresein gewesen wäre[333]. Kraepelin entschied sich in dieser Ausgabe jedoch, den Begriff Melancholie weiterhin für Patienten im höheren Lebensalter zu verwenden.

In der 7. Auflage des Lehrbuchs verwendet Kraepelin den Begriff Melancholie als „Depression der Alten". Er definierte die Erkrankung folgendermaßen:

> „Mit dem Namen der Melancholie bezeichnen wir alle krankhaften ängstlichen Verstimmungen der höheren Lebensalter, welche nicht Verlaufsabschnitte anderer Formen der höheren Lebensabschnitte sind. Ausser der Gemütsstörung gehören zum Krankheitsbilde der Melancholie regelmäßig noch Wahnbildungen , namentlich Versündigungswahn, aber auch Verfolgungsideen und hypochondrische Vorstellungen. Die Entwicklung der Krankheit vollzieht sich allmählich, nachdem Monate, bisweilen selbst Jahre lang allerlei unbestimmte Anzeichen vorausgegangen sind, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit ... . Die Kranken werden niedergeschlagen, verzagt, weinerlich, ängstlich. Wüste Gedanken steigen in ihnen auf, Sorgen, Befürchtungen, Zweifel, Selbstquälereien. Sie fühlen sich schwer krank, dumm im Kopf, sind zerstreut vergeßlich, bringen nichts mehr fertig, jammern und wehklagen." (Kraepelin 1903, 441f)

Der Däne Sophus Thalbitzer kritisierte Kraepelins Einordnung der Melancholie inseiner Dissertationsschrift von 1902[334] :

> „In der letzten (7.) Ausgabe seiner Psychiatrie (1904) bespricht und bekämpft Kraepelin meine abweichende Meinung, was mich veranlasst hat, meinen Standpunkt zu dieser Frage in einem Aufsatz "Melancholie und Depression" ausführlich darzustellen und zu begründen. Ich weise hier nach, dass Kraepelin in seine Melancholiegruppe Krankheiten aufgenommen hat, die diesen

---

[332] Das manisch-depressive Irresein bildet ein eigenes Kapitel im Band der Speziellen Psychiatrie und ist mit ca. 60 Seiten schon bei der ersten Erwähnung durch Kraepelin nur ungefähr zehn Seiten kürzer als die schon etabliertere Dementia praecox. Kraepelin unterteilte das manisch-depressive Irresein in rein manische und rein depressive Zustände sowie Mischformen und zirkuläre Formen, wo beide Erscheinungsformen sich abwechseln (vgl. Feldmann 2005, 22).

[333] (vgl. Schmidt-Degenhard 1983, 90).

[334] Thalbitzers Dissertationsschrift ist im Jahr 1902 in dänischer Sprache erschienen und zu diesem Zeitpunkt in Deutschland kaum beachtet worden. Erst als sie in leicht veränderter, aktualisierter Form im Jahr 1907 in deutscher Übersetzung im Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten erschien, wurde sie von den Psychiatern und Ärzten diskutiert. Für das chronologische Verständnis scheint es jedoch wichtig darauf hinzuweisen, dass die Arbeit „Melancholie und Depression" (1905) von Thalbitzer erst nach seiner Arbeit „Die manio-depressive Psychose" (1902) entstanden ist.

Namen nicht mit Recht tragen, indem sie keine wirklichen Stimmungspsychosen sind."(Thalbitzer 1907, 1076)

Die 8. Auflage von 1909 markierte schließlich die endgültige Abkehr vom Begriff der Melancholie. Dafür trafen mehrere Ereignisse zusammen. Thalbitzer hatte nach 1902 im Jahr 1905 erneut Kraepelins Melancholiesystematik in seiner Arbeit „Melancholie und Depression" angegriffen[335]. Eine weitere wichtige[336] Kritik mit dem Titel „Die Melancholie, ein Zustandsbild des manisch-depressiven Irreseins" hatte Georges Louis Dreyfus im Jahr 1907 verfasst. In der Studie berichtete Dreyfus, dass er Kraepelins Heidelberger Patienten, die die Diagnose Melancholie erhalten hatten, erneut untersucht[337] hatte und dabei vorwiegend manisch-depressive Merkmale[338] diagnostiziert hatte. Kraepelinverfasste das Vorwort[339] zu der Studie und bestätigte darin Dreyfus:

„Das alte klinische Bild der Melancholie, gewiß eines der ältesten in der Psychiatrie [wird] … voraussichtlich als Krankheitsform gänzlich verschwinden, da es eben in der Hauptsache manisch-depressive Züge umfaßt." (Dreyfus 1907, IV)

In der darauf folgenden achten Auflage seines Lehrbuchs von 1909 notierte[340] Kraepelin:

„Unter den Zustandsbildern des Irreseins stehen die Melancholie und die Tobsucht als altbekannte Formen an erster Stelle. Als Melancholie bezeichnet man die traurige oder ängstliche Verstimmung, zu der sich in der Regel auch Wahnbildungen im Sinne der Versündigung oder der Verfolgung hinzugesellen. … die überwiegende Mehrzahl der so gekennzeichneten Fälle wird, wie wir heute wissen, vom manisch-depressiven Irresein umfasst; ein weiterer Teil gehört zur Dementia praecox, noch andere Fälle zur Paralyse, vereinzelte zur Epilepsie, zur Arteriosklerose, zum

---

[335] Thalbitzer schrieb: "Kraepelins jetziger Standpunkt in dieser Frage scheint mir halb und unhaltbar. [...]. Ich müßte kein sterblicher Mensch sein, wenn ich der Versuchung widerstände, Kraepelins Worte gegen ihn selbst zu kehren und – mutatis mutandis – auszurufen: Bis auf den heutigen Tag hat man sich immer wieder abgemüht, die Melancholie und die zirkuläre Depression aus den Krankheitszeichen selbst voneinander abzugrenzen, aber stets vergebens, weil diese Grenze eine künstliche ist, von der die Natur nichts weiß. Wie ich 1902 schrieb, ist Kraepelins Motiv, eine eigene Melancholie aus der großen Gruppe von Stimmungsgeistes-krankheiten auszuscheiden, schwer verständlich."(Thalbitzer 1905, 775)

[336] Neben Thalbitzer hatten Hübner („klinische Studien über die Melancholie", 1907), Fauser, Soutzo und andere Kraepelins System kritisiert, eine Übersicht findet sich bei (Palm 2006).

[337] In praktischer Hinsicht ist es sicherlich bedeutsam, dass fast alle Patienten, die von Kraepelin die Diagnose Melancholie erhalten hatten, gesundet waren. Nur acht Prozent der Patienten zeigten das Bild eines „defekten Endzustand(es)".

[338] Dreyfus entdeckte bei den Patienten Stimmungsschwankungen, verschiedene Intensitäten der Erregbarkeit, Exaltationsphänomene, Hemmungssymptome sowie „Abortivfälle" (rein depressive Zustandsbilder, „unipolarer" Natur) (Schmidt-Degenhard 1983)

[339] Kraepelin schrieb das Vorwort zu Dreyfus Studie, was erneut seine Bereitschaft demonstriert, mit fundierter Kritik umzugehen.

[340] Dieses Zitat findet sich nicht bei Schmidt-Degenhard, obwohl es die entscheidende Passage für die Abkehr vom Melancholiebegriff enthält.

> Entartungsirresein. Nachdem auch gewisse Depressionszustände der Rückbildungsjahre, denen ich noch Selbstständigkeit zugestehen zu müssen glaubte, wahrscheinlich den uns sonst bekannten Erkrankungen einzuordnen sind, soweit heute überhaupt ein klinisches Verständnis möglich ist, hat die Melancholie ihre Berechtigung als Krankheitsform verloren und wird nur noch als Zustandsbild zu gelten haben." (Kraepelin 1909a, 516f)

Im klinischen Teil der 8. Auflage nahm Kraepelin die die Melancholie in die Gruppe des manisch-depressiven Irreseins auf:

> „Das manisch-depressive Irresein, wie es in diesem Abschnitte geschildert werden soll, umfaßt einerseits das ganze Gebiet des sogenannten periodischen und zirkulären Irreseins, andererseits die einfache Manie, den größten Teil der als "Melancholie" bezeichneten Krankheitsbilder und auch eine nicht unerhebliche Anzahl von Amentiafällen.
>
> Endlich rechnen wir hierher gewisse leichte und leichteste, teils periodische, teils dauernde krankhafte Stimmungsfärbungen, die einerseits als Vorstufe schwererer Störungen anzusehen sind, andererseits ohne scharfe Grenze in das Gebiet der persönlichen Veranlagungen übergehen. Im Laufe der Jahre habe ich mich mehr und mehr davon überzeugt, daß alle die genannten Bilder nur Erscheinungsformen eines einzigen Krankheitsvorganges darstellen." (Kraepelin 1913, 1183)

Das Zitat belegt, dass Kraepelins manisch-depressives Irresein eine Neubildung darstellt, die mehr beinhaltet, als eine Neuauflage von Falret „folie circulaire" oder Bailargers „folie a double form". Kraepelin hatte eine Krankheitskategorie erschaffen, die deutlich mehr Krankheitsformen beinhaltete, als er zunächst selber zusammenführen wollte.

Der Begriff Melancholie hätte nach dem Erscheinen der 8. Auflage von Kraepelins Lehrbuch abgelöst worden sein. Manche Autoren haben dies so beschrieben[341], unter anderem galt dies für den Psychiater Kurt Schneider (1887-1967). Die meisten anderen Psychiater waren jedoch zu diesem Schritt nicht bereit.

Kraepelins Schüler Johannes Lange (1891-1938), der die neunte Auflage des Psychiatrielehrbuchs gemeinsam mit Kraepelin erarbeitete, nannte einen seiner Aufsätze im Jahr 1926 „Über Melancholie"[342].

---

[341] Schmidt-Degenhard schrieb: „Das Erscheinen der 8. Auflage des Kraepelinschen Lehrbuches markiert also das endgültige Ausscheiden des alten Melancholiebegriffes aus dem offiziellen Sprachgebrauch der Psychiatrie" (Schmidt-Degenhard 1977, 60; 1983, 97)

[342] In diesem Aufsatz verwendete Lange den Begriff „endogene Melancholie", der er die psychogene Depression gegenüberstellte (Lange 1926).

Die psychoanalytische Schule blieb von der Diskussion unbeeinflusst und behielt den alten Begriff bei[343], was zur Folge hatte, dass ihn jeder Autor stets neu definieren musste, wie er den Begriff Melancholie verstand.

3.5 Das Zeitalter der Sedierung (1870 – 1913)

Ab der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts bemerkten Anstaltsärzte, dass die aufwendigen Therapieverfahren nicht die erwünschten Wirkungen zeigten. Heinrich Naumann (1814-1884) fasste seine Erkenntnisse 1859 folgendermaßen zusammen:

> „Der Wahnsinn ist ein alienierter[344] Seelenzustand, bedingt durch einen alienierten Körperzustand. Der Letztere hat nichts Specifisches. Es giebt [sic] keine bekannte Körperveränderung, welche nothwendig den Wahnsinn in ihrem Gefolge hätte; es giebt keine Form des Wahnsinns, welche nothwendig eine bestimmte Körperveränderung voraussetzte. Folgerichtig giebt es auch keine specifische somatische Therapie des Wahnsinns und jeder Versuch, hierüber Regeln zu geben, ist ein dogmatisches Spielwerk." (Neumann 1859, 194)

Da zum damaligen Zeitpunkt keine neuen und effektiven Maßnahmen zur Verfügung standen soll nach Ansicht der Schweizer Forscher um Jacob Tanner in dieser Zeit der „therapeutische Nihilismus[345]" dominiert haben (vgl. Braun 2009, 303; Meier, Hürlimann, und Tanner 2007, 187). Dagegen sprechen jedoch zahlreiche Fakten.

Zunächst zeigt sich, dass bereits in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts das „therapeutische" Abwarten propagiert wurde. Christian Friedrich Wilhelm Roller (1802–1878) schrieb 1831:

> "Esquirol sagt, die Irrenanstalt ist allein ein Mittel zu Heilung und, fügen wir hinzu, wohl das größte und wichtigste, sobald nämlich alle Kräfte ihres innern Lebens darunter begriffen werden. Eine neue und fremde Umgebung macht tiefen Eindruck; schädliche Einflüsse werden entfernt gehalten; der Sinn und das Gefühl für Reinlichkeit, für Maaß, Ordnung, Gerechtigkeit, für Gehorsam, Sittlichkeit und Religiosität wird geweckt und belebt; die Begriffe werden geläutert, der Wille geleitet und

---

[343] (vgl. Tellenbach 1967, 1983)

[344] Das Wort „alieniert" soll die Entfremdung des Erkrankten von seinem vorherigen Seelenzustand beschreiben. In Frankreich und England nannten sich die frühen Psychiater in diesem Sinne Alienists.

[345] Meier schreibt, dass die Phase des therapeutischen Nihilismus im Jahr 1870 begann und bis zum ersten Weltkrieg andauerte (vgl. Meier, Hürlimann, und Tanner 2007, 103).

gestärkt. Darauf ist die ganze innere und äußere Einrichtung der Anstalt berechnet und dieß ist der weiteste Begriff der Hausordnung."(Roller 1831, 156)

In England setzte sich Robert Gardiner Hill für die Abschaffung sämtlicher Zwangsmaßnahmen ein. Er schrieb 1839:

„… wie ersetzt man Zwang? Die Antwort läßt sich in wenigen Worten zusammenfassen, nämlich: Klassifizierung, wachsame und ununterbrochene Aufmerksamkeit bei Tag und Nacht, Freundlichkeit, Beschäftigung und besonderes Augenmerk auf Gesundheit, Reinlichkeit und Wohlbefinden, sowie vollständige Abwesenheit anderer Beschäftigungen der Wärter." Aus: Total abolition of personal restraint in the treatment of the insane (zitiert nach Porter 2005, 112f)

In grundsätzlicher Hinsicht sollte sich zudem der postulierte Paradigmenwechsel der Ärzte ab 1870 in den Patientenakten zeigen. Braun fand bei ihrer Auswertung von Akten der Anstalten Siegburg und Hofheim, dass nach 1860 weniger Abführ- und Brechmittel verabreicht wurden[346]. Jedoch rechtfertigt die Verringerung von ab- und ausleitenden Maßnahmen noch nicht das Postulieren eines Nihilismus.

Es scheint eher eine Verlagerung der ärztlichen Tätigkeit stattgefunden zu haben. Die Ärzte haben demnach seltener die „heroischen Kuren" angewendet und haben stattdessen die neuen, chemischen Sedierungsmittel der Zeit eingesetzt. Mit der Opiumkur stand zudem ein seit längerer Zeit (vgl. von Hallers Bekämpfung seiner Depressionen) wirksames Sedierungsmittel zur Verfügung, das nach Engelkens Rezept-Veröffentlichung von 1844[347] eine zunehmende Verbreitung erfahren hatte.

In grundsätzlicher Form erscheint es schwierig die Ära des therapeutischen Nihilismus einzugrenzen. Weber beschreibt die Zeitspanne vor dem Aufkommen der Salvarsan-Kur[348] im Jahr 1910 als „therapeutischen Nihilismus"[349]. Schuster beschreibt in ihrer Habilitationsschrift die 20er Jahre des 20. Jahrhunderts als Zeitraum des therapeutischen Nihilismus[350]. Tatsächlich finden sich in historischen

---

[346] (vgl. Braun 2009, 448)

[347] (vgl. Balz 2010, 60)

[348] Die Salvarsan-Kur basierte auf einem arsenhaltigen Präparat, das Paul Ehrlich im Frühjahr 1910 zur Bekämpfung des Erregers der progressiven Paralyse auf den Markt brachte. Das Präparat hatte jedoch zahlreiche Nebenwirkungen und führte nicht immer zum Behandlungserfolg (vgl.Weber 1999, 122f).

[349] (vgl. Weber 1999, 123) .

[350] Schuster schrieb: "Da dieser therapeutische Nihilismus letztendlich aus Entwicklungen der 20er Jahre in Deutschland resultiert, sei diese hier kurz in Grundzügen skizziert: Zwar zeichnen sich die 20er Jahre durch einen Ausbau des Wohlfahrtsstaates und z. T. eine reformfreudige Psychiatrie aus: so durch das Konzept der offenen Fürsorge und der aktiveren Krankenbehandlung durch Hermann Simon (statt der sich im letzten Drittel des 19. Jahrhunderts durchsetzenden Bettbehandlung), doch leiten verstärkt die arbeitstherapeutischen Maßnahmen eine letztlich kontraproduktive Entwicklung ein, da sie Psychiatriepatienten verstärkt nach dem Grad der Arbeitsfähigkeit bemisst und unterteilt."(Schuster 2010, 407)

Dokumenten der dreißiger Jahre Hinweise auf eine entsprechende rückblickende Bewertung der Zwanziger Jahre. Der Psychiater August Staerke erklärte auf einem Kongress in Amsterdam von 1938:

> „Der epileptische Anfall des Kranken ist nicht nur für ihn, sondern auch für den Arzt und für die Pflegerin eine Entladung. Wir empfinden diese Therapie als eine Befreiung von dem Alp des therapeutischen Nihilismus." (zitiert nach Linde 1988, 112).

Die Passage legt den Verdacht nahe, dass ein „therapeutischer Nihilismus" zu keinem Zeitpunkt entsprechend wahrgenommen wurde und nur im Rückblick als solcher beschrieben wurde.

Es erscheint daher angebrachter, ab dem Jahr 1918 von dem „Zeitalter des tatkräftigen Psychiaters" zu sprechen, der nicht mehr bereit war auf ein Abklingen der Erkrankung zu warten. Den Beginn dieser Entwicklung markiert Wagner-Jaureggs in diesem Jahr erstmals initiierte Fiebertherapie.

Die französische Psychiaterin Constance Pascal (1877-1937) erinnerte 1926 daran, dass Ärzte zuvor kein Mittel zur Verfügung hatten, mit dem Psychosen aufgehalten werden konnten[351].

In wissenschaftsgeschichtlicher Hinsicht lag vor der Ära des „tatkräftigen Psychiaters" die erste Hochphase der chemischen Industrie in der Schweiz und in Deutschland. Zahlreiche neuartige Medikamente und Wirkstoffe wurden damals entdeckt[352]. In den Psychiatrien wurden vorrangig Sedierungs- und Schlafmittel eingesetzt. Eine besondere Rolle nahmen die Pharmaka der Firma Merck ein, die ab 1827 begann die Alkaloide Morphin, Narcotin und Strychnin[353] industriell zu produzieren.

Shorter interpretierte die gesamte zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts als „alkalische Periode" (alkaloid era)[354], jedoch begann ab 1869 die Ära vollsynthetischen Hypnotika. Das erste Mittel dieser Art war das Chloralhydrats[355], das in den Psychiatrien sehr häufig angewendet wurde. Zeitgleich wurden Brompräparate eingesetzt und ab 1903 verkaufte Bayer das Barbiturat Veronal[356], das bis in die 60er Jahre eine wichtige und häufig angewendete Arznei blieb.

---

[351] (vgl. Shorter und Healy 2007, 10)
[352] In dieser Zeit etablierte sich die Pharmakologie als eigenständige Disziplin an den deutschen Hochschulen (vgl. Weber 1999, 112f).
[353] (vgl. Weber 1999, 83)
[354] (vgl. Shorter 2003, 299)
[355] Die Entwicklung und Einführung von Chloralhydrat ist sehr detailliert und quellenreich in der Habilitationsschrift von Matthias Weber dargestellt (Weber 1999)
[356] Veronal ist Diethylbarbitursäure und wurde von Bayer und E. Merck gemeinsam verkauft, die sich hierfür zu einer Kooperation zusammenschlossen (vgl. Weber 1999, 108).

Da sich alkalische und vollsynthetische Medikamente nicht voneinander trennen lassen wird in dieser Arbeit die Zeitspanne von 1870 bis zum ersten Weltkrieg als Zeitalter der Betäubung oder Sedierung benannt.

Die Sedierungsmedikamente zeigten eine große Verbreitung in den Psychiatrien und vermutlich wäre ohne diese Medikamente die drastische Überfüllung[357] der Anstalten gegen Ende des 19. Jahrhunderts gar nicht möglich gewesen. Während im Jahr 1852 in Deutschland nur einer von 5300 Einwohnern in einer Anstalt lebte, stieg diese Rate im Jahr 1911 auf eins zu 500 an[358].

Im Folgenden sollen diese Sedierungsmittel, die zur Behandlung von melancholischen Patienten verabreicht wurden und somit die Vorläufer der heutigen antidepressiven Medikamente darstellen, in chronologischer Reihenfolge aufgeführt werden.

Die Auswertung der Patientenakten zeigte, dass viele dieser Präparate noch bis in die sechziger Jahre verschrieben wurden.

3.5.1 Die Opiumkur (der melancholisch Erkrankten)

Friedrich Engelken sen. (1744-1815) unternahm in seinen Jugendjahren eine ausgedehnte Seereise. Dabei beobachtete er auf der Insel Java Ärzte, die Fiebererkrankungen mit Opium therapierten[359]. Nach seiner Rückkehr nach Deutschland und einem Studium zum „Chirurgus" begann er im Jahr 1764 mit der systematischen Anwendung von Opium[360] bei psychiatrischen Patienten auf dem elterlichen Hof in Rockwinkel bei Bremen. Sein Enkel und Nachfolger Friedrich Engelken jun. (1806-1858) entwickelte die Therapie weiter und veröffentlichte 1844 und 1851 Fachaufsätze[361] über die Methode[362].

Demnach begann eine typische Opiumkur mit einer Tagesdosis von 0,013 Gramm[363], die wöchentlich um etwa dieselbe Menge gesteigert wurde, bis Symptomfreiheit eintrat. Die Maximaldosis sollte dabei

---

[357] Die Überfüllung der Anstalten führte zu einem Betreuungsschlüssel von einem Arzt auf 350 Patienten oder mehr. Shorter zitiert einen britischen Arzt mit den Worten: „Falls Heilbehandlungen und auf Heilung ausgerichtete Methoden als Pflicht eines Anstaltsarztes betrachtet wurden, so kann ich nur sagen, daß ich während meiner gesamten Dienstzeit keinen Hinweis darauf erhalten habe. … Staatliche Anstalten dienen im Wesentlichen nur noch dazu, Irre zu verwahren, nicht, sie zu heilen." Montagu Lomax, The Experience of an Asylum Doctor, London 1921 zitiert nach (Shorter 2003, 81)

[358] (vgl. Shorter 2003, 80).

[359] {Weber, 1987 #3521}

[360] Engelken sen. verheimlichte die Verwendung von Opium und sprach von dem „Engelkenschen Pulver". Erst 1844 veröffentlichte sein Enkel die Bestandteile des Pulvers (vgl. Balz 2010, 60).

[361] (Engelken 1851)

[362] (vgl. Weber 1999, 45f).

[363] Die ursprüngliche Beschreibung ist in Gran notiert (1 Gran entspricht etwa 0,065 Gramm). Die Umrechnung von Rohopium in Morphin basiert auf dem durchschnittlichen Gehalt von 10 Prozent Morphin in Rohopium (vgl. Weber 1999, 46).

unterhalb von 1,04 Gramm bleiben, um schwere Nebenwirkungen zu vermeiden. Begleitende Mittel gegen Verstopfung und Übelkeit waren dennoch Bestandteil der Therapie[364].

Die Basis dieser Methode bildete das Morphin, das der deutsche Apotheker Friedrich Sertürner (1783-1841) im Jahr 1803/4 aus Opium isolierte. Sertürner[365] benannte den Stoff nach Morpheus, dem griechischen Gott der Träume. Ab 1823 stand Morphin als Fabrikerzeugnis zur Verfügung[366]. Eine neue Phase in der Anwendung des Opiums begann 1855 als der Edinburgher Arzt Alexander Wood erstmals einer Patientin das Mittel mit einer Spritze unter die Haut injizierte[367].

Knapp zweihundert Jahre lang, also bis zur Ära der modernen Antidepressiva, blieb die Opiumkur - bei der das Mittel stets oral eingenommen wurde - ein anerkanntes Verfahren für die Behandlung schwer depressiver Symptome[368].

In den für die Arbeit untersuchten Veröffentlichungen fanden sich bei Kunz[369] und Kielholz[370] Hinweise auf Opiumtherapien, die zum Veröffentlichungszeitpunkt durchgeführt wurden. Während die Opiumgabe bei Kunz in Kombination mit anderen Medikamenten erfolgte, berichtet Kielholz über Versuche mit 28 agitierten Kranken, deren Symptome „durch die Kur gedämpft" wurden. Die Behandlungsdauer blieb davon jedoch unbeeinflusst. Kielholz schrieb: „In keinem Falle ließ sich eine phasenverkürzende Wirkung der Opiumkur nachweisen." (Kielholz 1959, 52)

In Bezug auf die Suchtproblematik, die zu diesem Zeitpunkt allgemein bekannt war, erscheint dies bemerkenswert, jedoch hatte bereits 1851 Engelken geschrieben, dass das Opium „in der Hand eines umsichtigen, gewissenhaften Arztes" keinen Schaden anrichtet (zitiert nach Weber 1999, 46). Der Behandlungserfolg der Opiumkur fußte auf keinem theoretischen Konzept, sondern führte lediglich durch Dosisanpassungen zum Erfolg, die sich nach dem individuellen Zustand der Patienten richteten[371].

---

[364] (vgl. Weber 1999, 46)

[365] Sertürner behandelte mit der Droge seine depressiven Phasen und entwickelte dabei eine Sucht (vgl. Schott, Müller, und Bleker 2000, 148).

[366] (vgl. Weber 2008, 83)

[367] Er beobachtete daraufhin nicht nur eine stark schmerzlindernde Wirkung, sondern gleichzeitig auch einen sehr tiefen Schlaf (vgl. Shorter 2003, 298f). In Deutschland verbreitete sich die Methode unter dem Namen „hypodermatische" Injektion von Arzneimitteln, die Albert Eulenberg in einer Publikation von 1865 vorstellte (vgl. Weber 1999, 84).

[368] (vgl. Kuhn 1988, 16; vgl. Balz 2010, 61)

[369] (Kunz 1959)

[370] (Kielholz 1959)

[371] Weber hebt hervor, dass diese pragmatische Ausrichtung der Opiumkur von Engelken eine Ausnahmeerscheinung in der Romantischen Psychiatrie gewesen ist. Er führt dies nicht zuletzt auf die privatwirtschaftliche Orientierung der Klinik zurück. Typischerweise ist die Romantische Psychiatrie eher dadurch gekennzeichnet, dass die Heilmittel aus ihrer weltanschaulichen Sichtweise erklärt werden und nicht aufgrund der biologisch-chemischen Beschaffenheit ihrer Stoffe (vgl. Weber 1999, 47f).

In der heutigen Zeit werden Depressive nicht mehr mit Opium behandelt. Das Mittel wird nur noch zur Schmerzlinderung oder gegen starke Übelkeit eingesetzt. In Freyes Lehrbuch „Opioide in der Medizin[372]“ findet sich kein Hinweis auf die bis in die 60er Jahre häufig angewendete Therapie.

3.5.2 Johanniskraut

Das Johanniskraut (Hypericum perforatum) wurde bereits in der Antike als Arznei bei Hautverletzungen eingesetzt. Die früheste Erwähnung findet sich bei Plinius, dem Älteren (23-79 n. Chr.) in dessen „Historia Naturalis“. Die psychotrope Wirkung der Pflanze ist hingegen erst deutlich später entdeckt worden. Im 17. Jahrhundertwurden Extrakte der Pflanze bei Exorzismen eingesetzt[373].

Zu diesem Zeitpunkt lässt sich die Verwendung vor allem auf den Namen[374] der Pflanze zurückführen, der an Johannes dem Täufer erinnert. Diese frühe Form der Verehrung ist im gälisch-keltischen Raum entstanden und über schottische und irische Mönche nach Mitteleuropa gekommen. In Irland ist „St. John‘s Wort“ als Name der Pflanze seit dem 6. Jahrhundert belegt. Bestimmte Missionare sollen zur Verehrung von Johannes immer einen Spross bei sich getragen haben. Im deutschsprachigen Raum finden sich hingegen keine frühen Belege für eine Verwendung als Arzneipflanze. Hildegard von Bingen schrieb: „[Es] taugt für das Vieh. Für die Medizin taugt es nicht viel, weil es ein verwildertes und vernachlässigtes Kräutlein ist[375]“. Der althochdeutsche Name „Hartheu“ beschreibt die Pflanze als hartes, unbeliebtes Viehfutter.

Ab dem frühen 16. Jahrhundert finden sich zahlreiche Hinweise[376], die das Johanniskraut als Abwehrmittel von Dämonen und Bösem beschreiben (Apotropaikum). Demnach soll der Teufel persönlich das Kraut vor Wut mehrfach durchstochen[377] haben, weil es so wundertätig ist[378]. Ab dem 17. Jahrhundert wird die Pflanze als Zutat für Rezepte und Tränke zur Teufelsaustreibung genutzt. Czygan fand den frühesten Hinweis auf eine Anwendung bei Melancholien[379] in einer Schrift von Kniphof (1704-1763) aus

---

[372] (Freye 2008)
[373] (Übersicht bei Czygan 2003).
[374] Der Name Johanniskraut basiert auf zwei Aspekten. Es blüht am Namenstag von Johannes dem Täufer (24. Juni), zum anderen soll der durch Naphthodianthrone blutrot gefärbte Saft in den Blüten und Knospen des Krauts an das Blut von Johannes und dessen Märtyrertod erinnern (vgl. Ernst, Pittler, und Eisenberg 2004, 136).
[375] (zitiert nach Czygan 2003)
[376] Paracelsus (1493-1541), Hieronymus Bock (1498-1554) und andere schätzten das Kraut, dem sie eine starke Unheil abwendende Wirkung zuschrieben (vgl. Czygan 2003).
[377] Die „Zerstochenheit“ des Johanniskraut, die sich auch in dem Namenszusatz „perforatum“ findet, lässt sich auf die mit ätherischen Ölen gefüllten Blätter der Pflanze zurückführen, die im Gegenlicht durchscheinend wirken.
[378] (vgl. Kronfeld 1898, 33).
[379] Johan Kniphof schrieb in seinem Kräuterbuch „Botanica in Originali“ das Johanniskraut hilft gegen den Schwindel und gegen die „fürchterlichen melancholischen Gedanken“ (zitiert nach Czygan 2003).

dem frühen 17. Jahrhundert. In den meisten Fällen scheint es jedoch zur Abwehr von bösen Geistern genutzt worden zu sein oder zur Abwehr von Gewittern.

Die wissenschaftlich, systematische Anwendung von Johanniskrautextrakten gegen depressive Verstimmungen ist erst in der jüngsten Zeit erfolgt. Sie hat ihren Anfang in Deutschland genommen. Eine initiale Rolle spielte dabei eine im Jahr 1984 im Bundesanzeiger erschienene Monografie namens „Hyperici herba (Johanneskraut)“[380] von der Kommission E des damaligen Bundesgesundheitsamts. In dieser wird dem Gesamtextrakt der Pflanze eine antidepressive Wirkung zugesprochen.

Diese Wirkung ist in der Folgezeit an den für die Depressionsforschung etablierten Tiermodellen überprüft worden[381], anschließend folgten klinische (Doppelblind-)Studien mit Patienten[382].

3.5.3 Hyoscyamin und Scopolamin

Ein weiteres pflanzliches Mittel, das in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhundert in den Psychiatrien häufig eingesetzt wurde, war das Alkaloid[383] Hyoscyamin[384]. Es wurde 1867 erstmals aus dem Bilsenkraut[385], einem Nachtschattengewächs, von Chemikern der Firma Merck isoliert und zunächst mit einer nichtpsychiatrischen Indikation vermarktet[386]. Nachdem der Wiener Pharmakologe Karl Schroff die schlaffördernde und beruhigende Wirkung der Substanz beschrieben hatte, verabreichten viele Anstaltsärzte das Mittel an erregte Patienten. Ab 1880 war die Anwendung von Hyoszyamin-Cocktails in allen Anstalten gebräuchlich.

---

[380] (BGA, 1984)
[381] (Okpanyi 1987)
[382] (Hänsgen et al. 1993)
[383] Als Alkaloide wurden alkalische, stickstoffhaltige organische Verbindungen bezeichnet, die aus Rohpflanzen durch besondere Vakuum- oder Benzolextraktionen isoliert wurden. Der Begriff „Alkaloide“ wurde 1819 von Carl Friedrich Wilhelm Meissner eingeführt. Zu den zeitgenössischen Alkaloiden gehörten das Morphin, das Hysocyamin, das Kokain, das Coffein usw. Eine herausragende Stellung hatte die in Darmstadt ansässige Firma E. Merck inne, die 1827 die „fabrikmäßige Herstellung von Alkaloiden“ ankündigte und insgesamt mehr als 30 zuvor unbekannte Alkaloide isolierte (vgl. Weber 1999, 83).
[384] Hyoscyamin wurde auch unter den Namen Daturin und Duboisin verkauft (vgl. Weber 1999, 83). Shorter beschreibt Hyoscyamin als das „bei weitem beliebteste unter den unzähligen alkalischen Sedativa“ der Zeit (Shorter 2003, 299).
[385] Das Bilsenkraut ist ein Nachtschattengewächs. Die Gewinnung von Schmerzmitteln aus diversen Nachtschattengewächsen ist bereits in der Antike bekannt gewesen. Im Mittelalter wurde das schwarze Bilsenkraut (Hyoscyamus niger) als Rauschmittel genutzt und war Bestandteil mehrerer „Hexensalben“ (vgl. Schott und Tölle 2006, 353)
[386] (vgl. Shorter 2003, 299).

Das chemisch dem Hyoscyamin sehr ähnliche[387] Scopolamin ist 1881 zunächst ebenfalls aus Bilsenkraut isoliert worden. Ab 1888 wurde es aus Scopola japonica hergestellt[388]. Scopolamin unterscheidet sich strukturell nur geringfügig von Hyoscyamin, durchdringt jedoch die Blut-Hirnschranke schneller und besitzt dadurch eine stärkere zentralnervöse Wirkung[389].

Shorter schreibt[390], dass Scopolamin noch bis in die dreißiger Jahre in den Psychiatrien eingesetzt wurde. Die Auswertung von Originalarbeiten zeigte jedoch, dass das teure[391] Scopolamin bis weit in die fünfziger Jahre angewendet wurde.

Der Psychiater Binswanger schrieb in seinem Lehrbuch der Psychiatrie:

> „Das souveräne Mittel zur raschen Bekämpfung schwerer tobsüchtiger Erregung, das auch in der Hand des praktischen Arztes bei der Einlieferung von Geisteskranken in die Irrenanstalten unentbehrlich ist, ist das Scopolamin. Es versagt fast nie. Wenn ja, so liegt der Fehler gewöhnlich daran, dass zu kleine Dosen injiziert werden." (Binswanger et al. 1923)

Nur wenige Psychiater bewerteten das Scopalamin abweichend. Karl Jaspers beschrieb es als den „Nachfolger der Ketten" (zitiert nach Weber 1999, 85).

3.5.4 Bromkalium [heute: Kaliumbromid]

Brompräparate wurden bis weit in die zwanziger Jahre als Beruhigungs- und Schlafmittel angewendet[392]. Das Element Brom[393] ist im Jahr 1826 aus Meeresalgen von dem französischen Chemiker Antoine Jéròme Balard (1802-1876) isoliert worden[394]. Ab 1830 wurde der Stoff in Großbritannien zur Behandlung von Ekzemen eingesetzt. Dabei bemerkten mehrere Ärzte, dass die Patienten häufig ein höheres Schlafbedürfnis zeigten. Der britische Gynäkologe Sir Charles Lockott (1799-1875) leitete von dieser

---

[387] Scopolamin wurde Anfangs als l-Hyoscinamin beschrieben und vermarktet, erst 1894 bewies der Chemiker Ernst Albert Schmidt, dass es identisch mit l-Scopolamin ist (vgl. Weber 1999, 83).
[388] (vgl. Weber 1999, 83).
[389] (vgl. Sauer und Weilemann 2001, 50)
[390] (vgl. Shorter 2003, 299)
[391] Scopolamin gehörte wegen einer schwierigen Rohstoffversorgung zu den teuersten Arzneimitteln, dennoch war es eines der erfolgreichsten Produkte der Firma E. Merck, die im Jahr 1897 aus 28 t Rohpflanzen Scopolamin herstellte (vgl. Weber 1999, 83).
[392] 1928 wurden in den USA 20 Prozent aller Rezepte für bromhaltige Mittel ausgestellt (vgl. Bangen 1992, 22)
[393] Der Name Brom (griechisch: Gestank) wurde aufgrund des stechenden Gestanks der Substanz gewählt (vgl. Weber 1999, 77).
[394] (vgl. Weber 1999, 77).

Beobachtung ausgehend im Jahr 1857 eine Theorie ab, in der er Sexualität, Hysterie und Epilepsie miteinander verband[395]. Woraufhin mit dem Mittel Epileptiker in den psychiatrischen Einrichtungen von ganz Europa behandelt wurden. Nur wenig später wurde der Patientenkreis auf Neurastheniker, depressiv Agitierte und Nymphomaninnen ausgedehnt. Die Tagesdosen betrugen bis zu acht Gramm[396].

Da Uneinigkeit über die Wirkung des Broms herrschte[397], wurde die Wirkung des Broms auch von deutschen Forschern untersucht. In der Dissertationsschrift von Tobias Friedrich Katz[398] aus dem Jahr 1871 (Katz 1871) beschreibt Katz die historische Entwicklung der Anwendung von Brompräparaten:

> „Die Litteratur über die Anwendung und Wirkung des Bromkalium ist, obgleich dasselbe vor vier Decennien als Heilmittel kaum eine Beachtung fand, in so grossem Maasse angehäuft, wie kaum über ein anderes Mittel der Medicin." (Katz 1871, 3)

Eine spezifische Wirkungsweise scheint das Brom jedoch nicht aufgewiesen zu haben. Die Anwendung in den Psychiatrien demonstriert vielmehr die therapeutische Hilflosigkeit der Ärzte:

> „Man gab es, ferner in jenen Krankheiten, wo uns die Arzneimittel meistens im Stiche lassen, oder wo nach Anwendung der verschiedensten Mittel des Arzneischatzes eine Linderung nicht eintrat. Es ist somit nicht zu verwundern, wenn das Bromkalium in allen Zuständen der Neuropathologie die ausgedehnteste Anwendung fand … " (Katz 1871, 8)

Katz beschrieb eine sedierende Wirkung des Bromkaliums. Schwere Nebenwirkungen[399] bemerkte er erst ab einer Gabe von 15 Löffeln täglich und diese sollen nach dem Absetzen des Mittels nach kurzer Zeit nicht mehr aufgetreten sein[400]. Weber beschreibt hingegen:

---

[395] (vgl. Weber 1999, 78).

[396] Bromkalium war relativ preiswert und kostete 3,5 bis 4 Mark pro 1 kg (*Meyers Hand-Lexikon des allgemeinen Wissens Hälfte 1 A - Kyzikos* 1888). D.h. nach heutigem Wert (Jahr 2013) ca. 45 Euro (Historischer Kaufkraftrechner: http://fredriks.de/HVV/kaufkraft_calc.php)

[397] Zwei Forscher kamen 1869 und 1872 zu dem Schluss, dass Brom keine einschläfernde Wirkung besitzt (vgl. Bangen 1992, 24)

[398] Die Dissertation heißt: „Ein Beitrag zur Würdigung der Wirkung des Bromkalium". Katz beschreibt darin Tier- und Patientenversuchen. Zusätzlich berichtet er, dass er selber „bei vollem körperlichen Wohlbefinden" über einen Zeitraum von neun Tagen täglich 4 Löffel Bromkalium eingenommen hat (Katz 1871, 14)

[399] Katz beschreibt diese mit „Eingenommenbeit des Kopfes, erschwertes Denken, Schlafsucht, Störungen der Motilität etc." (Katz 1871, 31)

[400] (vgl. Katz 1871, 31)

„Die Patienten beklagten eine massive Akne mit nachfolgenden Sekundärinfektionen der Haut, unangenehme gastrointestinale Beschwerden mit Erbrechen und Gewichtsverlust." (Weber 1999, 80)

Obwohl diese Hinweise den Verdacht auf eine Bromvergiftung nahe legen, wurden die verschiedensten Brompräparate bis weit in die zwanziger Jahre erfolgreich auf dem Markt verkauft.

Emil Kraepelin beschrieb in seinem Lehrbuch die erfolgreiche Anwendung von Brompräparaten bei leichten Depressionen[401]. Den größten wirtschaftlichen Erfolg zeigte ein mit Harnstoff substituiertes Bromderivat, das die Firma Bayer im Jahr 1910 unter dem Namen Adalin auf den Markt brachte[402]. Ein weiteres sehr erfolgreiches Brompräparat war das „Sedobrol", dass die Firmen Maggi und Roche gemeinsam als Bouillon entwickelt hatten[403] und das von Patienten in Suppe gegessen wurde[404].

In der heutigen Zeit gilt Brom, sofern es in elementarer Form vorliegt, als giftig und ätzend[405]. In großen Mengen wird Bromkalium derzeit noch in der Landwirtschaft als Dünger oder im Labor zur Gewinnung verschiedener Kaliumverbindungen eingesetzt.

Allerdings gibt es auch heute noch eine Indikation zur Anwendung von Bromkalium als Arzneimittel. Es wird als Dibro-Be mono zur Behandlung einer frühkindlichen grandmal-Epilepsie eingesetzt. Damit ist es das älteste Antiepileptikum. Eine Verwendung als Beruhigungsmittel ist hingegen nicht mehr üblich[406].

---

[401] „Sehr ausgedehnte Anwendung finden die Bromsalze ferner bei jenen mannigfachen Zuständen, die unter dem Namen der Neurasthenie zusammengefasst zu werden pflegen, und bei der sie oft begleitenden nervösen Schlaflosigkeit; die Beseitigung der inneren Spannung genügt hier oft, um eine dauernde Beruhigung und Erholung zustande kommen zu lassen. In Verbindung mit Opium leistet das Brom auch bei leichteren Depressionszuständen mit innerer Unruhe gute Dienste."(Kraepelin 1909b, 571)

[402] (vgl. Weber 1999, 81)

[403] Sedobrol basierte auf der Arbeit des Schweizer Psychiaters Alfred Ulrich (1869-1944) der ab 1907 eine Bromtherapie entwickelte, die bei seinen epileptischen Patienten zusätzlich eine kochsalzarme Diät vorsah. Sedobrol kombinierte diese Therapie, in dem hier das Kochsalz (NaCl) durch Natriumbromid (NaBr) ersetzt war (vgl. Ulrich 2006).

[404] (vgl. Gruhle 1922, 148)

[405] Siehe GESTIS-Stoffdatenbank des IFA (http://gestis.itrust.de)

[406] In der heutigen Zeit werden immer noch unspezifisch wirkende Salze in hohen Konzentrationen zu Beruhigungszwecken eingesetzt. Das prominenteste Beispiel stellen die Lithiumsalze dar, mit denen manisch-depressiv Erkrankten behandelt werden. Der Wirkmechanismus ist zwar immer noch unklar und ein neurochemischer Ansatzpunkt wurde nicht entdeckt (vgl. Bschor et al. 2007). Dennoch werden die Salze nicht nur zur Behandlung von akuten Manien eingesetzt, sondern sogar in hohen Konzentrationen an Patienten in gesunden Phasen verabreicht, da die Salze eine prophylaktische Wirkung besitzen sollen (vgl. Angst, Grof, und Schou 1969). Die Wirkung ist jedoch unter Fachleuten umstritten. Aktuellen Untersuchungen zufolge soll Lithium helfen die Anzahl wiederkehrender Manien zu verringern, bietet den manisch-depressiv Erkrankten jedoch keinen Schutz vor den wiederkehrenden Depressionen (Geddes et al. 2004).

3.5.5 Chloralhydrat (das erste vollsynthetische Beruhigungsmittel)

1869 erfolgte in Deutschland die Markteinführung von Chloralhydrat. Dabei handelte es sich um das erste vollsynthetische Mittel, das in großem Umfang in der Psychiatrie eingesetzt wurde. Die Substanz wurde von Justus von Liebig (1803-1873) im Jahr 1832 erstmals[407] synthetisiert. Es dauerte jedoch über 30 Jahre, bis Oscar Liebreich (1839-1908) die schlaffördernde Wirkung der Substanz entdeckte. Liebreich vermutete, dass Chloralhydrat im Blut Chloroform[408] freisetzen würde[409], welches dann eine betäubende Wirkung entfalten würde[410]. Liebreich experimentierte dafür zunächst mit Fröschen und Kaninchen, bevor er Versuche an Menschen, in der „Irrenabteilung" der Charité, durchführte[411].

Er bemerkte, dass Chloralhydrat sicher Schlaf herbeiführte, ohne schädliche Nebenwirkungen[412] zu haben. Das Medikament wurde in den Anstalten umfangreich angewendet und weltweit verkauft[413]. Nach kurzer Zeit häuften sich jedoch die Einsichten, dass das Medikament zwar sedierend wirkte, aber keinen therapeutischen Einfluss auf den Geisteszustand der Patienten zeigte. Die Patienten erwachten aus dem „Chloral-Schlaf" mit denselben Symptomen, mit denen sie eingeschlafen waren. Hinzu kamen auffällige Nebenwirkungen wie vasomotorische Störungen, Haut- und Schleimhautreizungen, gastrointestinale Unverträglichkeiten und Todesfälle[414]. Dennoch wurde das Medikament weltweit weiterhin angewandt. Vermutlich lässt sich dies auch auf das Fehlen von alternativen schlaffördernden Substanzen zurückführen.

---

[407] Chloralhydrat ist eine einfach herzustellende Substanz. Liebig ließ Chlorkalk auf Ethanol einwirken und hatte damit die Substanz Chloralhydrat synthetisiert (vgl. Weber 1999, 62).

[408] Die betäubende Wirkung des Chloroforms war bereits seit 1842 bekannt. Anfangs wurde das Mittel nicht nur bei Operationen verwendet, sondern auch in Psychiatrien. Wilhelm Griesinger beschreibt die ernüchternden Resultate folgendermaßen: „Große Erwartungen hegte man von der Aether- und Chloroform-Narcose in der ersten Zeit, wo sie bekannt wurde und es sollen in der That schon einzelne Fälle wirklicher schneller Heilung in frischen Fällen aufgeregter Melancholie vorgekommen sein. Allein zahlreiche Beobachtungen ergaben, dass zwar öfters (keineswegs constant) ein vorübergehender Nachlass der Melancholie und Manie nach dem Erwachen aus der Chloroformnarcose hier und da selbst ein völliges lucidum intervalium eintrat, bald aber der frühere Krankheitszustand zurückkehrte und mit jeder Anwendung oder Inhalation selbst die vorübergehende Remission kürzer ward und bald ganz ausblieb." (Griesinger 1867, 489)

[409] Chloralhydrat setzt jedoch kein Chloroform im Blut frei. Der aktive Metabolit im Chloralhydrat ist das Trichlorethanol, dass eine barbiturähnliche Wirkung an $GABA_A$-Rezeptoren entfaltet (vgl. Weber 1999, 66)

[410] Linde schrieb: „Hier führte die falsche Vorstellung über den Metabolismus einer Substanz zu einem brauchbaren Arzneimittel. Umgekehrt gilt für die Arzneimittelforschung allgemein, daß logische Schlußfolgerungen aus Reagensglasversuchen noch lange nicht zu wertvollen Arzneien führen müssen." (Linde 1988, 60)

[411] (vgl. Weber 1999, 67).

[412] Liebig störte sich lediglich am schlechten Geschmack der Substanz, den er mit „Corrigentia" überdecken wollte (vgl. Weber 1999, 68).

[413] Die Kliniken beklagten zunächst lediglich den hohen Preis (vgl. Weber 1999, 68). Durch Veränderungen in der Herstellung, insbesondere durch den Apotheker E. Schering (1824-1889), gelang es jedoch innerhalb von wenigen Monaten nach Einführung den Preis auf 1/12 des ursprünglichen Preises zu senken. Schering produzierte demnach 500 Kg Chloralhydrat pro Woche (vgl. Linde 1988, 64).

[414] (vgl. Weber 1999, 69).

Als das Präparat aufgrund industrieller Verfahrensänderungen kostengünstiger hergestellt und verkauft werden konnte, zog die weltweite Nachfrage[415] noch weiter an.

Das Präparat wurde bei allen psychiatrischen Erscheinungen eingesetzt. Lediglich „hysterische[n] und melancholische[n] Frauen" sollten das Präparat nicht verabreicht werden, da bei Ihnen ein „schnell eintretendes heftiges Verlangen" einsetzen würde, was bereits 1880 als Gegenindikation notiert wurde[416].

3.5.6 Paraldehyd (Paracetaldehyd)

Nach der Einführung von Chloralhydrat wurde weltweit nach weiteren vollsynthetischen Mitteln gesucht, die sedierend wirkten. Unterschiedliche Wirkkombinationen wurden nur kurzzeitig eingesetzt, da deren Wirkung nicht zuverlässig erfolgte oder schwere Nebenwirkungen auftraten.

Eines der wenigen erfolgreichen Mittel aus dieser Zeit war das vollsynthetische Paraldehyd, das erstmals 1838[417] als Verbindung synthetisiert und in Italien über systematische Tierversuche von Vincenzo Cervello (1854-1919) zur Marktreife gebracht wurde. Seit 1882 wurde es in Psychiatrien als Tagessedativum und Schlafmittel verabreicht[418].

Paraldehyd ist vergleichsweise nebenwirkungsarm und zeigt keine toxischen Wirkungen auf das Herzkreislauf- und Lungensystem. Es beeinträchtigte in manchen Fällen das Verdauungssystem und ab 1902 wurde beschrieben, dass eine Suchtproblematik entstehen kann („Paraldehydismus")[419]. Jedoch zeigten alternative Mittel stärkere Nebenwirkungen, weshalb das Paraldehyd bis in die 1970er Jahre angewendet wurde[420]. Als unangenehm beschrieben Kliniker die durch Paraldehyd veränderte Atemluft der Patienten, die unnatürlich süßlich roch[421].

Kraepelin nutzte[422] Paraldehyd zur Behandlung von depressiv-agitierten und manischen Erregungszuständen[423].

---

[415] In England wurden 18 Monate nach der Einführung von Chloralhydrat 17 Millionen Einzeldosen verbraucht (vgl. Bangen 1992, 22)
[416] (vgl. Weber 1999, 70)
[417] 1838 synthetisierte Hermann Christian von Fehling (1812-1885) Paraldehyd aus Acetaldehyd. August Kekulé (1829-1896) gelang 1872 die Herstellung der Substanz durch Polymerisation mit anorganischen Säuren (vgl. Weber 1999, 72).
[418] (vgl. Schott und Tölle 2006, 483)
[419] (vgl. Linde 1988, 66).
[420] (vgl. Schott und Tölle 2006, 483)
[421] (vgl. Weber 1999, 72) (vgl. Weber 1999, 72)
[422] Kraepelin war durch seine Beziehung zu italienischen Kollegen auf die Substanz aufmerksam geworden (vgl. Weber 1999, 72).
[423] (vgl. Weber 1999, 72)

Paraldehyd dient heute nicht mehr zu Sedierung von Patienten. Es ist dennoch als Arzneimittel weiterhin gebräuchlich und zur Behandlung von Epilepsien (vorrangig bei Kindern), da es im Gegensatz zu Benzodiazepinen die Atmung nicht lähmt[424].

3.5.7 Dauerbäder

Nahezu sämtliche in der Zeit von 1850 bis 1950 entwickelt Strategien, die zur Beruhigung der Patienten beitragen sollen und basierten auf dem Einsatz von Medikamenten. Eine Sonderstellung nehmen die Dauerbäder und die - bei besonders schwer erregten Patienten - zusätzlich vorgenommenen „feuchten Einwicklungen" ein.

Emil Kraepelin (1856–1926) stellte die Methode erstmals auf einem Kongress in Emmendingen[425] 1892 vor. Im Gegensatz zu früheren Methoden, bei denen Patienten mit Zwangsmitteln[426] am Verlassen der Wanne gehindert wurden, stellte Kraepelin klar, dass seine Form des Dauerbadens nur mit Zustimmung des Patienten erfolgte:

> „Die Kranken durch irgendwelche Anwendung von Gewalt im Bade festzuhalten ist, wie ich glaube, verfehlt, weil dadurch der wesentliche Zweck des Bades, die Beruhigung, vereitelt wird. Man lasst daher die zahlreichen Kranken, die nicht im Bade bleiben wollen, zunächst ruhig gewahren, erneuert aber den Versuch, sie ins Bad zu bringen, in kurzen Phasen immer wieder." (Kraepelin 1904, 579f)

Die Erkrankten wurden bei der Behandlung tage- oder sogar wochenlang in einer Badewanne gelagert. Viele Anstalten[427] bedienten sich dieser Methode bis zum zweiten Weltkrieg. Binswanger schrieb in seinem Lehrbuch, dass die Dauerbäder „zur Bekämpfung von Erregungszuständen geradezu unschätzbare Dienste leisteten" (Binswanger et al. 1923).

Kraepelin bewertete das Dauerbad als seine wichtigste psychiatrische Methode[428]:

---

[424] (Townend und Mackway-Jones 2002)

[425] Auf dem gleichen Kongress soll auch ein Psychiater namens Feldbausch das Dauerbaden als Methode vorgestellt haben (vgl. Richter 2004, 350).

[426] Bei den früheren Formen des Dauerbadens hinderten Holzdeckel oder Segeltücher die Patienten am Verlassen der Badewanne.

[427] In der Universitäts-Nervenklinik Münster wurden zwischen 1928 und 1940 etwa 10,5 Prozent der Patienten mit Dauerbädern behandelt (vgl. Leygraf 2006, 45).

[428] "Es hat sich unzweifelhaft ergeben, daß die Behandlung erregter Kranker im warmen Dauerbade jedem anderen bisher bekannten Verfahren unvergleichlich überlegen ist. Namentlich manische und paralytische, aber auch katatonische Erregungszustände, ebenso das Delirium tremens, eignen sich vorzüglich dafür; weniger trifft das für die ängstlichen Erregungen der Epileptiker und Melancholischen zu, doch hat uns auch hier das Bad oft sehr gute Dienste geleistet. Alle

Vor dem Dauerbad behandelte er seine Patienten häufig mit sedierenden Medikamenten wie Trional, Veronal oder Hyoscin[429]. Anschließend verblieben die Patienten frei von jedweden Pharmaka in den Steingutwannen, in denen die Wassertemperatur auf konstant 35 °C gehalten wurde. Die Patienten aßen und schliefen in der Wanne[430]. Als technisch wichtigste Hürde für die Dauerbadtherapie beschrieb Kraepelin eine „reichliche und stetige Versorgung mit warmem Wasser[431]". Die Dauerbäder beruhigten die Erkrankten und verhinderten das Schmieren mit Exkrementen und jegliche Form der Zerstörungssucht der Patienten[432]. In theoretischer Hinsicht ging Kraepelin von der Beendigung einer Hirnanämie aus, die durch verengte Kapillargefäße entstanden war[433].

Falls die Patienten jedoch sehr stark erregt waren und ein sanfter Zuspruch nicht ausreichte, um sie zum Dauerbaden zu bewegen, wendete Kraepelin sogenannte „feuchtwarme Einpackungen" an, die er als „vorzügliche Ergänzung" (der Dauerbäder) bezeichnete[434]. Die Einpackungen bestanden aus einem warmen, feuchtem Leinentuch und einer großen Wolldecke, die um den Patienten gewickelt wurde. Um Hitzschläge („Wärmestauung") zu vermeiden mussten sie alle zwei Stunden geöffnet und gewechselt werden. Aus heutiger Sicht erscheint es überraschend, dass Kraepelin mit diesen einfachen Hilfsmitteln - bereits zur Jahrhundertwende 1900 - alle Mittel[435] beisammen hatte, die er zur Beruhigung von „schwerst" erregten Patienten benötigte:

„Dieses ganze, planmäßig ausgebildete Verfahren, die Verbindung von Bettruhe, Bad und Packung, hat sich mir im Laufe der Jahre so vorzüglich bewährt, daß die Erregungszustände unserer Kranken an Schrecken für uns wesentlich verloren haben." (Kraepelin 1909a, 614)

Kraepelin hatte über die Jahre eine erstaunliche Zuversicht entwickelt, auch mit schwersten akuten Störungen umgehen zu können. Gegen Ende verzichtete er vollständig auf Isolierungen und setzte

---

diese Kranken werden im Bade ruhiger, essen und schlafen besser, sind weniger in Gefahr, sich zu verletzen. Da keinerlei Gewalt gegen sie angewendet wird und das warme Wasser für sie ein behaglicher, ihre Freiheit nicht beengender Aufenthalt ist, den sie schon wegen des rasch auftretenden Frostgefühls nur ungern verlassen, geraten die Kranken mit ihrer Umgebung nicht in Zwiespalt und werden weit weniger gereizt und gewalttätig."(Kraepelin 1904, 579)

[429] (Kraepelin 1910, 613)

[430] Die Badewannen waren komfortabel ausgestattet, mit Tischchen, Luftkissen zum Auflegen des Kopfes und gespannten Tüchern zur besseren Lagerung (vgl. Kraep, 1904, S. 413)

[431] (Kraepelin 1909a, 581)

[432] Kraepelin sprach dabei von „erfreulichen" Nebenwirkungen. Sein Nachfolger Nissl beklagte hingegen als nicht erwünschte Nebenwirkungen der Dauerbäder Ausschläge, Mittelohrentzündungen, Pilzerkrankungen und anderes (vgl. Ankele 2009, 109)

[433] (vgl. Kraepelin 1901)

[434] (Kraepelin 1904, 415)

[435] Er erklärt, dass er „bei der unerträglichsten Überfüllung der Anstalt" bis zu 12 Bäder brauchte, dazu nachts bis zu sieben oder acht Wachleute. Bei normaler Belegung benötigte er sieben bis acht Bäder (vgl. Kraepelin 1901, 714).

Beruhigungsmittel nur in geringem Umfang ein[436]. Diese psychiatrische Zuversicht scheint den späteren Psychiatern verloren gegangen zu sein. Das Aufkommen der Schocktherapien markierte das vorläufige Ende[437] einer auf Beruhigung ausgerichteten Psychiatrie auf der Basis von Dauerbädern.

3.5.8 Barbiturate[438]

Das Schlafmittel Veronal[439] war das wirtschaftlich erfolgreichste Sedierungsmittel des frühen zwanzigsten Jahrhunderts. Es wurde intensiv in den Heil- und Pflegeanstalten eingesetzt, gleichzeitig war es ein sehr beliebtes Schlafmittel für „normale" Bürger[440]. Erstmals wurde die Substanz im Jahr 1902 von Emil Fischer und seinem Assistenten Joseph von Mering in Berlin synthetisiert. Das Molekül galt aufgrund seines Aufbaus von Anfang an als pharmakologisch effektiv, obwohl zu dem damaligen Zeitpunkt noch kein Modell für dessen physiologische Wirkung vorlag[441]. Die sedierende Wirkung wurde zunächst im Tierversuch und anschließend in Krankenhäusern getestet. Nach überwiegend positiven Rückmeldungen wurde es im Jahr 1903 in einer extra dafür gegründeten Kooperation von Bayer und Merck auf den Markt gebracht. Die Indikationen beschrieb die Firma Bayer in einer Hausmitteilung folgendermaßen:

> "nervöse Agrypnie bei Neurasthenie, Hysterie, Hypochondrie, Katatonie, Melancholie, senile und periodische Depressionszustände, Angstempfinden, Paranoia , maniakalische Erregung, Tobsuchtsanfälle der Paralytiker, Imbecillen und Idioten, epileptische Erkrankungen, chronischer Alkoholismus, Delirium tremens" (zitiert nach Weber 1999, 108)

Das Unternehmen E. Merck erzielte im Geschäftsjahr 1904/5 ein Drittel seines Geschäftsgewinns mit dem Verkauf von Veronal[442]. Obwohl bereits in den ersten Jahren zahlreiche Veröffentlichungen über die Nebenwirkungen, die häufigen Suizide und die Suchtgefahr thematisiert wurden, gehörten die Barbiturate

---

[436] (Kraepelin 1909a, 639)

[437] Dauerbäder wurden nach dem Aufkommen der Schocktherapie seltener angewendet und konnten im zweiten Weltkrieg nicht mehr betrieben werden. Das endgültige „Aus" markierte das Aufkommen von Chlorpromazin.

[438] Die Verbindungsklasse der Barbiturate erhielt ihren Namen von einer „Barbara", die eine Bekannte von Adolf von Baeyer (1835-1917) gewesen sein soll. Adolf von Baeyer entdeckte 1864 die Barbitursäure und beschrieb sie in chemischer Hinsicht (vgl. Weber 1999, 108).

[439] Der Name Veronal soll auf eine Zugreise nach Verona zurückgehen, die die Chemiker Josef von Mering (1849-1908) und Emil Fischer (1852-1919) gemeinsam unternahmen. Auf dieser Zugreise nahmen sie gemeinsam das Mittel im Selbstversuch ein.

[440] Weber hat die Entdeckungsgeschichte dieser Arznei minutiös aufgearbeitet und ideengeschichtlich dargestellt (vgl. Weber 1999, 101f).

[441] (vgl. Weber 1999, 107).

[442] Der Umsatz mit Veronal betrug 437.152,20 Mark, der Gewinn 160.213,99 Mark. Mehr als sieben Prozent des Umsatzes wurde für „Veronal-Reklame" ausgegeben (vgl. Weber 1999, 110)

– nicht zuletzt aufgrund ihrer therapeutischen Effektivität (und dem Fehlen nebenwirkungsärmerer Präparate) – zu den weltweit wichtigsten Psychopharmaka der Zeit.

Neben Veronal zeigte das 1912 ebenfalls von Bayer eingeführte Barbiturat Luminal eine ähnliche wirtschaftliche Erfolgsgeschichte. Luminal wurde jedoch nicht nur als Sedierungsmittel entwickelt, sondern erhielt zusätzlich eine Indikation als Antiepileptikum[443].

3.6 Psychiatrische Patienten im ersten Weltkrieg: Vorläufer der Schocktherapien

Während des ersten Weltkriegs wurden keine neuen Arzneimittel erprobt. In den Psychiatrien, die häufig in Kriegslazarette umfunktioniert wurden, führte jedoch der kriegsbedingte Mangel an Lebensmitteln zu einem qualvollen „Hungersterben" vieler Patienten.

Faulstich zeigte umfassend, dass bereits im ersten Weltkrieg 70.000 Patienten an den Folgen unzureichender Ernährung starben[444]. Es ist unwahrscheinlich, dass das massenhafte Verhungern von Patienten ohne Folgen auf die betreuenden Ärzte blieb[445].

3.6.1 Neurolues, Paralyse

Die Psychiatrien waren zu Beginn des 20. Jahrhunderts zum Großteil mit Patienten belegt, die nach heutigem Maßstab nicht psychiatrisch erkrankt waren. Schätzungen zufolge litten 30-50 Prozent[446] der Psychiatriepatienten an Neurolues[447], einer neurologischen Folgeerkrankung der Syphylisinfektion.

Die Ärzte waren zum damaligen Zeitpunkt gegen diese Erkrankung machtlos. Es gab kein Gegenmittel und auch keine Möglichkeit die Erkrankung zu verlangsamen. Es blieb nichts anderes übrig, als

---

[443] (vgl. Weber 1999, 111).
[444] (vgl. Faulstich 1998, 25f).
[445] Hans-Walter Schmuhl geht davon aus, dass die Idee der Tötung von Patienten in der NS-Zeit entstehen konnte, weil die Psychiater bereits im ersten Weltkrieg miterlebt hatten, das ein großer Teil ihrer Patienten verhungerte (Diskussion nach dem Vortrag von Schmuhl am 15.11.2011 in Hannover). An dieser Stelle wird davon ausgegangen, dass vor der gezielten Tötung von Patienten zunächst - quasi als Zwischenschritt - die Etablierung der Schocktherapien notwendig war, bei denen die Patienten durch ärztliche Therapien in todesähnliche Zustände versetzt wurden. Es wird weiterhin vermutet, dass die Bereitschaft solche Therapien anzuwenden erst entstehen konnte, nachdem die Ärzte ihre Patienten in großem Umfang verhungern sahen. Im Angesicht dieses Leids dürften die Schocktherapien „vertretbar" gewirkt haben.
[446] (vgl. Bangen 1992, 32; vgl. Linde 1988, 85; vgl. Shorter 2003, 96f; vgl. Weber 1999, 122).
[447] Neurolues ist der Name für das Tertiärstadiums der Syphilis. Nicht jeder Syphilis-Erkrankte war davon betroffen. Der Erreger der Krankheit ist das Bakterium Treponema Palidum.

abzuwarten, bis die Patienten, die von den Ärzten aufgrund der Lähmungserscheinungen „Paralytiker" genannt wurden, schwächer wurden und starben.

Zwar gab es seit 1906 mit dem Wassermanntest einen diagnostischen Test, der den Erreger zuverlässig identifizierte. Jedoch war erst nach der Entdeckung des Penicillins im Jahr 1944 ein allgemein anwendbares Therapeutikum verfügbar[448].

In der Zwischenzeit kamen die „Schock"-Therapien auf, die als direkte Nachfolger der Fieberkur angesehen werden können. Zu den Schocktherapien zählte der Elektroschock, der noch heute bei schweren Depressionen angewendet wird. Aufgrund dieser Ableitung werden an dieser Stelle die Fiebertherapien besprochen, die ursprünglich zur Bekämpfung der Paralyse angewendet wurden.

Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass noch vor dem Aufkommen der Fiebertherapien im Jahr 1910[449] das Salvarsan[450] entdeckt wurde. Ein Mittel, das spezifisch gegen den Erreger der Paralyse wirkte. Die Handhabung der stark toxischen Substanz erwies sich jedoch als schwierig. Mehrere mit Salvarsan behandelte Patienten starben. Zudem zeigte das Mittel die besten Ergebnisse bei frischen Fällen[451] von Lues.

3.6.2 Fiebertherapien

Mit der Fiebertherapie[452] wurden ursprünglich „Paralytiker" behandelt, nach den ersten Erfolgen wurde die Indikation jedoch auch auf andere Erkrankungen, wie Schizophrenie oder Depressionen[453] ausgeweitet.

---

[448] (vgl. Shorter 1999, 296)

[449] Salvarsan wurde im Dezember 1910 von Hoechst auf den Markt gebracht. Die klinische Prüfung erfolgte im selben Jahr. Bis August 1910 wurden mit dem Mittel über 3000 Patienten weitgehend erfolgreich behandelt (Heimstädter 2010).

[450] Salvarsan wurde von Paul Ehrlich (1854-1915) und Sahachiro Hata (1873-1938) entdeckt (Sepkowitz 2011; Heimstädter 2010). Als 606stes Laborpräparat, das bei einer systematischen Versuchsreihe gegen den Erreger eingesetzt wurde, zeigte es eine toxische Wirkung auf den Syphilis-Erreger, ließ hingegen den Wirtsorganismus am Leben. Hata hatte aus Japan die Technik mitgebracht, Kaninchen mit Syphilis zu infizieren. Er untersuchte damit sämtliche Substanzen, die Ehrlich und sein Mitarbeiter Alfred Bertheim (1879-1914) hergestellt hatten (Heimstädter 2010).

[451] Die Psychiatriepatienten litten in den meisten Fällen an Neurolues. Es bleibt dennoch die Frage, ob die systematische Anwendung von Salvarsan – insbesondere nach der Synthese des besser löslichen Neosalvarsans – eine bessere Heilmethode für Paralytiker gewesen wäre, als die späteren Fieberkuren, die nur sehr unspezifisch gegen den Erreger wirkten. In diesem Sinne könnte man die Schocktherapien als Missverständnis deuten, die durch eine unsachgemäße Anwendung von Salvarsan aufkommen konnten.

[452] Die Fiebertherapie von Julius Wagner-Jauregg (1857-1940) ist die erste Therapiemethode gewesen, die in einer Psychiatrie entwickelt und weltweit wahrgenommen wurde (vgl. Weber 1999, 123). Wie bereits beschrieben, ist sie im eigentlichen Sinne keine psychiatrische Behandlung gewesen, da sie gegen eine bakterielle Infektionskrankheit gerichtet war

[453] Aufgrund der Gefährlichkeit der Kur wurden anfangs nur wenige depressive Patienten behandelt. Erst nach dem Aufkommen von Variationen, bei denen anstelle der Viren Schwefelöl oder Eiweißstoffe von Bakterien gespritzt wurden nahm die Verbreitung unter depressiven Patienten zu (vgl. Leygraf 2006, 5; vgl. Nobbe 1933).

Da bereits mehrfach über die Fiebertherapien und Wagner-Jauregg, der dafür im Jahr 1927 den Nobelpreis für Medizin erhielt, geschrieben wurde,[454] werden an dieser Stelle nur die wichtigsten Stationen zusammengefasst.

Die Anfänge der Fiebertherapie lassen sich bis ins Jahr 1887 zurückführen, in dem Wagner-Jauregg eine Literaturarbeit[455] ausarbeitete. In den folgenden 30 Jahren experimentierte Wagner-Jauregg mit unterschiedlichen fieberauslösenden Mitteln, wie Erysipelkulturen[456], die er von Erkrankten überimpfte, mit Tuberkulin[457], sowie mit abgetöteten Streptokokken- und Typhuserregern. Er erreichte jedoch in keinem Fall zufriedenstellende Ergebnisse.

Im Juni 1917 schließlich entnahm er, während des ersten Weltkriegs, einem an Malaria tertiana erkrankten Soldaten Blut und spritzte davon neun seiner paralytischen Patienten jeweils 1 ml unter die Rückenhaut[458]. Sämtliche Patienten zeigten eine Besserung[459]. Über diese Ergebnisse publizierte er 1918.

Obwohl die Methode nicht bei allen Patienten wirkte und sich häufig Todesfälle[460] bei der Behandlung ereigneten, veränderten die Fieberkuren die Situation in den Anstalten dramatisch. Es gelang die Anzahl der Paralytiker in den Anstalten drastisch zu senken und die Aussicht auf Heilung einer seit Jahrhunderten als unheilbar angesehenen Erkrankung, veränderte das Ansehen und Selbstverständnis der Psychiatrieärzte nachhaltig.

In therapeutischer Hinsicht zeigte die Fiebertherapie einen Wandel in dem Therapieverständnis zur frühen Psychiatrie. Die Ärzte führten gezielt eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten herbei und erhofften sich davon eine spätere Gesundung[461].

---

[454] (Wagner-Jauregg, Schönbauer, und Jantsch 1950; Whitrow und Wagner-Jauregg 1993),

[455] Wagners Monographie trug den Titel „Über die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen". Er schrieb darin, dass in der Vergangenheit sehr häufig psychiatrische Erkrankungen spontan ausheilten, nach dem die Kranken hohe Fieberschübe durchlitten"(vgl. Linde 1988, 83f).

[456] Erysipel sind bakterielle Infektionen der oberen Hautschichten und Lymphwege und zeigen sich als scharf begrenzte starke Rötung.

[457] Ab 1891 impfte Wagner-Jauregg Tuberkulin, von dem bereits zum damaligen Zeitpunkt bekannt war, dass es für viele Todesfälle verantwortlich war. Die Wiener Presse bezeichnete ihn daraufhin als „Bestie im Doktorhut" (vgl. Weber 1999, 124).

[458] (vgl. Shorter 2003, 292)

[459] Zum damaligen Zeitpunkt waren die Ergebnisse ein Meilenstein in der Psychiatrie, da es erstmals einem psychiatrischen Arzt gelungen war, die weltweit gefürchtete Erkrankung Paralyse zu „heilen". Eine echte Heilung ist damals natürlich nicht erfolgt, heute weiß man, dass eine erhöhte Temperatur lediglich eine Wachstumshemmung bei Treponemen, den Erregern der Syphyllis, bewirkt (vgl. Schneider 2012, 478)

[460] Etwa 4 Prozent der Behandelten starben trotz fiebersenkender Mittel (Chinin) an den Folgen der Behandlung. Durchschnittlich zeigte die Hälfte der Behandelten eine Voll- oder eine Teilremission (vgl. Weber 1999, 125).

[461] Frank Schneider erklärt die (wenigen) erfolgten Heilungen von schizophrenen Patienten, mit einer „Ausbalancierung der bei akut schizophrenen Erkrankten reduzierten Typ-1-Immunantwort" (Schneider 2012, 478).

Als Neuheit zeigte sich ein sich wiederholender, erregerspezifischer Verlauf[462], der von den späteren Schockmethoden imitiert wurde. Wie häufig die Therapie angewendet werden sollte beschrieb Wagner-Jauregg im Jahr 1934:

> „Nach welcher Zahl von Anfällen soll man die Malaria coupieren? An der Wiener Klinik ist man zur Überzeugung gekommen, daß es wünschenswert ist, 8 Anfälle zu erreichen; nur bei besonders guter Verträglichkeit wird auf 9-10 Anfälle gestiegen." (Wagner-Jauregg 1934, 1028)

3.6.3 Schlafkuren

1896 entstand die Idee einer Schlafkur[463] in Shanghai. Der britische Arzt Neil Macleod versuchte eine Frau von ihrer Morphiumsucht[464] zu befreien und behandelte sie mit Bromnatrium. Die Frau fiel in einen unvorhergesehenen tiefen Schlaf und war anschließend von ihrer Sucht befreit[465]. Bei späteren Therapien verlängerte Macleod die Schlafdauer auf fünf bis neun Tage, in denen die Patienten zur Stärkung ausschließlich Milch erhielten. Insgesamt behandelte Macleod auf diese Weise neun Patienten, von denen einer starb, und publizierte seine Ergebnisse in drei Veröffentlichungen des British Medical Journals[466]. Macleod nannte seine Behandlungsmethode „bromide sleep", sie wurde international diskutiert[467] und zur Behandlung von Suchterkrankungen eingesetzt. Macleod vertrat in Merck's Archiv trotz seiner eingeschränkten Indikation von einer breiten Einsatzmöglichkeit[468] die Auffassung:

---

[462] Die Malariaerkrankung ist durch wiederkehrende Fieberschübe gekennzeichnet. Die Patienten durchleiden während der Infektion durchschnittlich 8–12 (bis zu 25) sogenannte Malariaanfällen, in denen die Patienten starke Fieberschübe entwickeln. Diese Fieberschübe sollten auch während der „Fieberkur" auftreten. Im Durchschnitt sollte die Anzahl der Fieberstunden 150–200 Fieberstunden pro Kur betragen (vgl. Panfilova 2005, 26). Die häufige Wiederholung einer körperlich stark fordernden Therapie wurde zum gemeinsamen Kennzeichen sämtlicher später etablierter Schocktherapien.

[463] Linde berichtet über jahrtausendalte Tempelschlafkuren von ägyptischen Priestern mit Schlafmohn, sowie Schlafkuren bei den Asklepiden im antiken Griechenland (vgl. Linde 1988, 74).

[464] Shorter beschreibt die Frau als 48-jährige Engländerin mit Wohnsitz in Shanghai die an einer manischen Phase litt. Macleod erhielt den Auftrag sie nach Japan zu ihrer Familie zu bringen. Dazu verabreichte er ihr eine große Menge Bromsalz, woraufhin sie in einen Tiefschlaf fiel. Macleod verfrachtete sie darauf in eine Hängematte in einem Schiff und reiste mit ihr mehrere Tage lang, insgesamt 500 Seemeilen. Jedes Mal, wenn sie erwachte, erhielt sie erneut Bromnatrium, bis sie schließlich bei der Ankunft symptomfrei das Schiff verließ (vgl. Shorter 2003, 303f).

[465] (vgl. Chiang 2009).

[466] Die Veröffentlichungen erschienen 1897, 1899 und 1900. Demnach gelang es Macleod bei acht seiner Patienten die Morphinsucht durch die Schlaftherapie zu beenden. Eine Patientin verstarb während der Behandlung (Chiang 2009).

[467] Macleods Artikel aus dem BMJ erschienen später im JAMA und im Canadian Journal of Medicine and Surgery. Für Merck's Archiv schrieb Macleod zudem einen Übersichtsartikel. Chiang berichtet außerdem über Patientenversuche in Toronto, Chicago und Jamaika (Chiang 2009). Zusätzlich zu den von Chiang entdeckten Veröffentlichungen existiert für den deutschsprachigen Bereich eine Veröffentlichung in der Berliner klinischen Wochenschrift, 1900, Nr. 48, S. 1085.

[468] Trotz der weltweiten Diskussion nur bei vereinzelten Anwendungen, möglicherweise war dafür auch das gewählte Sedierungsmittels Bromnatrium verantwortlich, vermutete Weber (vgl. Weber 1999, 132)

> "If future experience goes to show that this bromide sleep can be induced without or with little danger, it ought to prove a powerful and effective means of dealing with all maladies of the nervous system in the treatment of which there is need for deep sleep and a profound and prolonged rest of the higher centers." (zitiert nach Chiang 2009)

Eine Schlafkur mit Barbituraten wurde erstmals in Italien 1913 durchgeführt[469]. Den Durchbruch erfuhr die Methode jedoch erst ab 1920, als der Schweizer Psychiater Jakob Klaesi (1883-1980) ein systematisches Therapieschema für die Dauernarkose, bzw. „Schlafkur" für schizophrene Patienten etablierte[470]. Die Patienten erhielten das Barbiturat Somnifen[471] und wurden in einen etwa 8 Stunden andauernden Dauerschlaf versetzt. Die Kur dauerte acht bis zwölf Tage. Klaesi schrieb:

> „(...) dass die Dauernarkose mittels Somnifen bei einem Drittel bis Viertel unserer Kranken eine so weitgehende Besserung erzielte, dass diese für längere Zeit z.T. bis jetzt dauernd nach Hause entlassen oder wenigstens auf ruhigere Abteilungen verlegt werden konnten, obschon Fälle mitgezählt worden sind, bei denen die Kur vorzeitig abgebrochen werden musste und andere, welche trotz offensichtlich ungünstiger Prognose nur Probe halber zu den Untersuchungen zugezogen worden waren." (zitiert nach Leygraf 2006, 4)

Klaesi beabsichtigte durch die Gabe des Mittels keine direkte Heilung, sondern versprach sich von der erzwungenen Ruhe und dem Schlaf eine Heilwirkung. Er ging davon aus, dass die Schwächung der Patienten ein Gefühl der Hilfebedürftigkeit herstellen würde, dass sie für weitere Therapieformen öffnen würde[472]. Jedoch betrug die Sterberate knapp fünf Prozent[473]. Hinzu kamen Schwierigkeiten bei der Replikation von Klaesis Ergebnissen[474]. Die Methode wurde daher frühzeitig aufgegeben[475].

---

[469] Die Veröffentlichung des Psychiaters G. Epifanio erfolgte 1913 in italienischer Sprache in einer wenig beachteten Fachzeitschrift und hatte daher nur geringe Auswirkungen (vgl. Weber 1999, 132).

[470] (vgl. Weber 1999, 132)

[471] Zu Beginn erhielten die Patienten häufig zusätzlich Morphium und Scopolamin, da Somnifen Übelkeit und Unruhe auslöst.

[472] (vgl. Panfilova 2005, 41).

[473] Bei Klaesis erster Versuchsreihe verstarben drei von 26 Patienten, also 11,5 Prozent der Behandelten (vgl. Bangen 1992, 39)

[474] Max Müller kam nach sorgfältiger Sichtung von 17 Publikationen auf 311 dokumentierte Fälle (davon 15 Todesfälle), mit bescheidenen Erfolgen und häufigen Komplikationen (vgl. Linde 1988, 74).

[475] In den Dreißigern wurde die Methode nur noch vereinzelt angewendet. Lediglich im Burghölzi bei Zürich wurde sie bis in die fünfziger Jahre in modifizierter Form angewendet. Zum Einsatz kam eine ungefährlichere Mischung der Firma Cloetta, bestehend aus Chloralhydrat, Isopropylallylbarbitursäure und anderen Substanzen. Das Mittel wurde rektal verabreicht (vgl. Panfilova 2005, 43).

3.6.4 Schock-Therapien

> „Weshalb ein bis zu unkontrollierten Krämpfen führender Hirnschock Psychotiker in einen besseren Zustand versetzen kann, weiß man bis heute nicht." (Shorter 2003, 313).

Das Wort Schock-Therapie wurde bereits 1926[476] von der Französin Constance Pascal (1877-1937) in die Psychiatrie eingeführt[477]. Allerdings beschrieb Pascal[478] in ihrer Monographie jede psychiatrische Erkrankunge als eine mentale anaphylaktische[479] Reaktion und war davon überzeugt, dass diese durch das Erzeugen eines Schockzustandes wieder ausheilen würde.

Einen Schock beschrieb sie in klassisch internistischer Betrachtungsweise als Erniedrigung der Körpertemperatur und des Blutdrucks[480]. Für die Herbeiführung dieses Schock-Zustands schlug Pascal Behandlungen vor, bei denen flüssiges Gold, Milch oder Vakzine injiziert werden sollten.

Wahlweise sollte auch Fieber, in Form der Therapie von Wagner-Jauregg, diesen Zustand induzieren können. Keinesfalls sah sie in ihrer Definition jedoch vor, dass dabei epileptische Krämpfe ausgelöst werden. Womit sich ihr Verständnis von Schock-Therapien deutlich von denjenigen Zuständen unterschied, die die nachfolgenden männlichen Psychiater später unter diesen Namen etablierten.

Obwohl Pascal zum damaligen Zeitpunkt viele Forscher beeinflusst hat und über 40 psychiatrische Veröffentlichungen schrieb, ist ihre Arbeit in Vergessenheit geraten und erst 1997 wieder entdeckt worden.

---

[476] Pascal, Constance et Davesne, J. (1926): Le Traitement des maladies mentales par les chocs (Paris : Masson)
[477] (vgl. Barbier, Serra, und Loas 1999)
[478] Pascal wendete sich ab der Mitte der dreißiger Jahre der Psychoanalyse zu und setzte die heute unter dem Namen „Schock-Therapie" bekannten Verfahren nicht ein (vgl. Gordon 2006).
[479] Eine Anaphylaxie ist eine Überreaktion des erworbenen Immunsystems.
[480] (vgl. Shorter und Healy 2007, 9f)

3.6.4.1 Insulinkoma

Abbildung 12: Manfred Sakel (1900 – 1957)

Mit der Insulinkoma-Methode wurden bis in die sechziger Jahre depressive Patienten behandelt. Die Methode ist als erste der Schocktherapien entstanden und hatte einen großen Einfluss auf die späteren Methoden, was insbesondere für die Elektroschocktherapie (EKT) gilt, die noch heute gebräuchlich ist. Die Entstehungsgeschichte der Methode soll aus diesem Grund genauer dargestellt werden.

Insulin 1916 wurde erstmals von dem rumänischen Arzt Nicole Paulescu aus dem Pankreas eines Rinds isoliert. Es handelt sich um ein Hormon, das die Konzentration von Glukose (Zucker) im Blut reguliert. Es wurde daher zunächst für die Behandlung von Diabetikern eingesetzt. Im Jahr 1923 erhielten kanadischen Ärzten um Frederick Banting den Nobelpreis für Medizin, da sie durch Insulingabe das Leben eines zuckerkranken Kindes retteten[481]. In Europa stellte die Firma Hoechst[482] ab 1923 Insulin aus Rinder- und Kälberbauchspeicheldrüsen her[483]. Die Gewinnung des Insulins war eine aufwendige Angelegenheit die große Tierproduktionsstätten erforderte[484].

---

[481] (vgl. Schott, Müller, und Bleker 2000, 229f).
[482] (hoc 1998)
[483] Von 1923 bis in die 1980er wurde Insulin aus den Zellen der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) von Rindern und Kälbern, ab 1967 auch von Schweinen gewonnen. Der Bedarf war Anfang der 30er Jahre so groß, dass sogar Sonntagsarbeit eingeführt werden musste. Dabei schwankte die Insulinausbeuten so erheblich, dass aus den USA und Russland zusätzliche Drüsen gekauft werden mussten. Erst 1998 erfolgte in Deutschland die Umstellung auf eine biotechnologische Herstellung mithilfe von Bakterien(Sanofi 2012).
[484] (vgl. Dilg 2001)

Noch vor der Etablierung der eigentlichen Insulinkur führten mehrere andere Psychiater Versuche mit Insulin durch[485]. Erste Experimente[486] lassen sich bis ins Jahr 1923 in den USA zurückführen, Ende der 20er Jahre experimentierten in Budapest, der Schweiz und anderen Ländern Psychiater mit dem Zustandsbild des Insulinkomas[487] Im Handbuch für Geisteskrankheiten von 1928 werden ebenfalls Insulinkomata beschrieben[488].

Trotz dieser frühen Versuche ist die Insulinkomamethode untrennbar mit dem Mediziner Manfred Sakel (1900-1957) verbunden, der gegen Ende der 20er Jahre eigene Versuche anstellte und sich sehr stark für eine Verbreitung seiner Methode einsetzte. Sakel, der diese Methode Insulin-Hypoglykämie nannte, entwickelte diese Therapie und sorgte für ihre Verbreitung in Europa und den USA. Der polnisch-jüdische Manfred Sakel wurde in Polen geboren und studierte in Wien Medizin. Nach seiner Promotion verließ er die Stadt aufgrund der dortigen antisemitischen Stimmung. Er zog nach Berlin und trat dort eine Stelle als Assistenzarzt in dem exklusivem Privatsanatorium in Lichterfelde an[489] Seine Hauptklientel bestand aus morphiumsüchtigen Schauspielern und Ärzten[490], denen als Methode gegen die Entzugserscheinungen Insulin gespritzt wurde[491].

Dabei beobachtete Sakel mehrfach hypoglykämische Komata, die entstehen, wenn dem Körper zu viel Glukose entzogen wird[492]. Der Patient fällt dabei in ein lebensbedrohliches Koma, aus dem er durch eine Gabe von Glukose gerettet werden muss.

Gegen Ende der zwanziger Jahre beobachtete Sakel, dass eine „schwierige" Patientin, nach einem dieser Komas, kein Verlangen mehr nach Morphium zeigte und zugleich ruhig und zugänglich wurde. Diese Erfahrung brachte ihn auf die Idee, die Wirkung der Insulinkomas bei mehreren Patienten zu untersuchen.

---

[485] Therese Walther schreibt in Bezug auf die ursprüngliche Funktion und Herkunft des Insulins aus der Bauchspeicheldrüse: „Unter diesem Gesichtspunkt erscheint die Idee, eine Substanz wie Insulin als Heilmittel für "Schizophrenie" zu verwenden, eher fernliegend. Es fragt sich auch, wieso sich ein Ansatz, der mit seiner risikoreichen Krankheitszufügung gewissermassen einen Widerspruch zum ärztlichen Anspruch auf Heilung und Schadensvermeidung - des "nihil nocere" - darstellt, so großer Beliebtheit erfreuen konnte." (Walther 2004, 10)

[486] Die frühesten Experimente mit Insulin an psychiatrischen Patienten erfolgten jedoch bereits 1923 und 1924 von den Amerikanern Cowie, Parsons und Raphael, die depressive Patienten mit Störungen der Blutzuckerkurve durch die Gabe von 2-10 Einheiten Insulin (vgl. Bangen 1992, 43) behandelten. In der Arbeit schrieben die Forscher, dass ein Koma zu vermeiden sei. Es wird davon ausgegangen, dass Sakel diese Arbeit nicht kannte (vgl. Panfilova 2005, 10; vgl. Shorter 2003, 314).

[487] (vgl. Shorter und Healy 2007, 11)

[488] In dem Handbuch werden im siebten Band Zustandsänderungen und Komata durch eine erhöhte Gabe von Insulin berichtet, es wird jedoch keine Therapiemethode beschrieben (vgl. Bumke 1928, 104).

[489] (vgl. Shorter 2003, 314).

[490] Kraepelin schrieb 1899: „Man kann rechnen, dass 75 % der Morphinisten Männer sind und von diesen wieder mindestens die Hälfte Ärzte sind." (Kraepelin 1899c, 107)

[491] (vgl. Schott und Tölle 2006, 473)

[492] Die Gabe von Insulin führt zu einer Senkung der Blutzuckerkonzentration. Wenn das Glukoseniveau unterhalb von 0,5 bis 0,2 g/L sinkt, ereignet sich ein Insulinkoma (hypoglykämischer Schock) (vgl. Schmidt und Schmidt 1997, 401).

Im Jahr 1933 berichtete er erstmals[493] in der Arbeit „Neue Behandlung der Morphinsucht" über die Methode, die er als „Kausaltherapie der Abstinenzerscheinungen" beschrieb (Sakel 1933, 506).

Nach der Machtübernahme der Nazis kehrte Sakel im Jahr 1933 nach Wien zurück. Dort überzeugte er Otto Pötzl (1877-1962), den damaligen Leiter der Universitätsklinik Wien, mit der Methode schizophrene Patienten zu behandeln. Da Schizophrenie zum damaligen Zeitpunkt als Erbkrankheit galt, für die es keine Behandlung gab, war dies keine einfache Aufgabe. Zusätzlich gab es Bedenken von Internisten, die „es für unmöglich hielten, 100 und mehr Einheiten Insulin zu spritzen, ohne einen Menschen damit zu töten" (Müller 1982, 149). Die Behandlungen begannen dennoch ab Oktober 1933.

Sakels Insulinkur bestand aus 4 Phasen:

- 1. Phase: dreimal täglich geringe Insulindosen, bis ein somatisch sichtbarer hypoglykämischer Zustand erreicht ist
- 2. Phase: Steigerung der täglichen Insulindosen, bis zum Eintreten eines schweren hypoglykämischen Schocks
- 3. Phase: Schonungsphase, Ruhephase
- 4. Phase: entspricht Phase 1 (nach Sakel 1934, 1212)

Mit der Methode sollte ein fünf bis sechsstündiges hypoglykämisches Koma erzeugt werden. Diese Therapie sollte bis zu fünfzig Mal angewendet werden[494]. In manchen Kliniken wurde die zweite Phase sogar täglich wiederholt.

In der ersten Veröffentlichung von 1934 berichtete Sakel, dass von 50 Patienten, die erstmals einen schizophrenen Schub entwickelt hatten, 70 Prozent nach der Behandlung eine vollständige Remission zeigten. 18 Prozent der Patienten zeigten eine „soziale" Remission (Sakel 1934). In einer großen Übersichtsarbeit gab der Psychiater Max Müller[495] (1894-1980) im Jahr 1936 die Anzahl der Vollremissionen und Besserungen mit 72 Prozent, die Mortalitätsrate mit 1,3 Prozent an[496] (Müller 1936).

---

[493] Sakel schreibt jedoch in der Arbeit, dass er in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift bereits zwei Jahre zuvor eine kurze Notiz veröffentlichte, dabei jedoch die Methode nicht detailliert erklärte (vgl. Sakel 1933, 506).

[494] (vgl.Shorter 2003, 322; vgl. Shorter und Healy 2007, 29)

[495] Müller baute die Schweizerische Kantonale Heil- und Pflegeanstalt Münsingen bei Bern ab 1935 zu einer Spezialklinik für die Insulinkoma-behandlung um. Dafür hatte er Sakels wichtigsten Mitarbeiter Karl Dussik für zwei Monate an seine Klinik geholt (vgl. Müller 1936).

[496] Schott beschreibt eine Sterblichkeit von drei Prozent (vgl. Schott und Tölle 2006, 474).

Die Ergebnisse stießen jedoch auf ein geteiltes Echo. Viele Mediziner[497] wollten nicht glauben, dass eine so schwerwiegende erbliche Erkrankung wie die Schizophrenie durch eine einfache Therapie geheilt werden könnte[498] Andere Forscher berichteten 1939, dass sie die hohe Prozentzahl an Heilungen (und Besserungen) von Sakel und Müller nicht replizieren konnten[499].

Grotjahn fasste seine Zweifel an der Methode im Jahr 1939 folgendermaßen zusammen:

> „ […] erstens ist die Insulinbehandlung der Schizophrenie in keiner Weise zu vergleichen mit der Fieberbehandlung der Paralyse; und zweitens scheint es sich wirklich um eine „Schock"therapie im wahrsten Sinne des Wortes zu handeln. Die Jahrhunderte alte Erfahrung, daß eine strenge Bestrafung (auch wenn es eine Sterilisation sein sollte) selbst bei Psychotikern nicht immer ohne Folgen bleibt, scheint eine Bestätigung zu finden." (Grotjahn 1939, 199)

In Ermangelung alternativer Therapien und setzte sich die gefährliche und personalintensive[500] Therapie dennoch in Deutschland, der Schweiz und dem angelsächsischen Raum durch. Nicht zuletzt durch Sakels Emigration in die Vereinigten Staaten gelangte die Methode auch nach Amerika. Sakel traf 1936 in New York ein, um eine Privatpatientin zu behandeln und blieb aufgrund der antisemitischen NS-Politik dort[501]. Sakel hielt sich vom akademischen Betrieb[502] fern und betrieb eine wirtschaftlich sehr erfolgreiche[503] Privatpraxis in New York.

Bis zur Einführung der modernen Psychopharmaka wurde die Insulinkoma-Methode häufig angewendet[504].

Rückblickend erklärte Max Müller über die Methode:

> „Während wir von den ersten chronischen Fällen therapeutisch nichts erwartet hatten und eher erstaunt waren, doch hie und da deutliche, wenn auch vorübergehende Veränderungen des

---

[497] In Wien war Sakels einflussreichster Gegner Wagner-Jauregg. In Deutschland lehnten Weygand und Bumke die Therapie ab (vgl. Bangen 1992, 48).

[498] (vgl. Shorter und Healy 2007, 21).

[499] k (vgl. Shorter und Healy 2007, 29)

[500] Der Zeitpunkt, zu dem sich ein Koma manifestierte, war nicht vorhersehbar, daher mussten die Kranken intensiv beobachtet werden und gegebenenfalls sehr schnell lebensrettende Maßnahmen erhalten.

[501] (vgl. Shorter 2003, 316).

[502] Sakel erhielt einen Ruf an das Albany Medical College, den er jedoch ablehnte. In akademischen Kreisen galt er als arrogant und habgierig (vgl. Shorter und Healy 2007, 56).

[503] Sakel behandelte viele Patienten kostenlos, die reichen New Yorker mussten jedoch hohe Preise zahlen. Als er im Jahr 1957 starb, hinterließ er eine wohlhabende private Stiftung und vermachte seiner Partnerin Marianne Englander ein Vermögen in Höhe von zwei Millionen Dollar (vgl. Shorter und Healy 2007, 56).

[504] „Aber dann musste man feststellen, daß das Insulinkoma auf lange Sicht keine höhere Erfolgsrate hatte als der Barbiturschlaf." (Shorter 2003, 322)

> Zustandes im Anschluß an die Hypoglykämie zu sehen, so wurde es anders, als wir dazu übergingen, nun auch die wenigen akuten Schizophrenien, die während der zweimonatigen Anwesenheit Dussiks in die Anstalt eintraten, zu behandeln. Soweit ich mich erinnere, waren es zwei Fälle, die mir und auch allen Ärzten, die sie verfolgen konnten, einen erheblichen Eindruck machten, unsere negativen Vorurteile überwanden und annehmen ließen, das Insulin vermöge tatsächlich etwas Besonderes zu leisten. Heute bin ich nicht mehr ganz sicher, ob wir damals den kausalen Zusammenhang zwischen unserer Behandlung und der eingetretenen Vollremission nicht überschätzten." (Müller 1982, 149f)

Die Insulintherapie hat auf viele Ärzte überzeugend gewirkt. In den niedersächsischen Wahrendorff'schen Anstalten, die Gegenstand dieser Arbeit sind, wurde sogar noch in den 50er Jahren eine spezielle Insulinstation in Betrieb genommen und mit dieser Therapie bis 1961 depressive Patienten behandelt[505].

Obwohl die Behandlung später mit den anderen Schockbehandlungen zusammengefasst wurde, ist die Insulinkomabehandlung keine eigentliche Schocktherapie gewesen. Sakels Absicht war nicht die Herbeiführung eines Hirnschocks mit nachfolgenden Krämpfen, sondern die Herbeiführung einer Hypoglykämie mit nachfolgendem Koma. Sakel sprach sich stets gegen das Herbeiführen von Krämpfen während der Behandlung aus, da diese einen lebensbedrohlichen Zustand des Patienten andeuteten:

> „Bei der Insulingrenzdosentherapie sollte der Krampfanfall bei ungewollter Insulinüberdosierung vermieden werden." (Sakel 1937, 1277)

Krämpfe konnten bei der Behandlungsmethode auftreten, wenn das Gehirn durch die mangelnde Versorgung mit Glukose einen Hirnschock erlitt. Gerty Gross-May zeigte in einer Untersuchung von 1938 jedoch, dass zwischen besonders niedrigen Blutzuckerwerten und dem Auslösen[506] von Krampfanfällen kein Zusammenhang vorlag[507]. In Analogie zu Sakel beschrieb sie Krämpfen[508] während der Insulinkomatherapie als nicht wünschenswert und empfahl – sofern Krämpfe für die Behandlung vorgesehen waren – eine zusätzliche Behandlung mit dem Mittel Cardiazol.

---

[505] Nach 1960 wurden noch 5 Insulinkuren bei depressiven Patienten in Wahrendorff durchgeführt.

[506] Gross-May beklagte, dass sich Krämpfe bei der Insulinkoma-Behandlung nicht zeitlich steuern ließen und auch nicht zuverlässig erfolgten. Sakel hatte bereits 1937 berichtet: "Es haben jedoch nicht alle Patienten und auch nicht dieselben Patienten in jeder Hypoglykämie mit einem epileptischen Anfall reagiert." (Sakel 1937)

[507] (Gross-May 1938)

[508] Gross-May beschreibt zudem einen veränderten epileptischen Anfall im Vergleich zu Cardiazol-induzierten Krämpfen: „Fehlen der Aura, Seltenheit des initialen Schreies, des Urin- und Stuhlabganges, ausgesprochenes Vorwiegen des tonischen Krampfes, meist in Opistotonusstellung, Zurücktreten der klonischen Komponente, postparoxysmales Fehlen der Schlafsucht und der Schwerbesinnlichkeit." (Gross-May 1938)

Das Provozieren von Anfällen scheint jedoch regionalen Schwankungen unterlegen zu haben. Shorter berichtet, dass in einer Klinik in Kanada die Insulindosis solange erhöht wurde, bis die Patienten in ein Koma mit gelegentlichen Krämpfen fielen[509].

Ausweitung der Indikation auf depressive Patienten:

Sakel und Dussik gaben in ihrer umfassenden Arbeit von 1936 nur zwei Fälle an, in denen sie depressive Patienten behandelten. Beide Patienten hatten zuvor die Diagnose Schizophrenie erhalten, die später in eine depressive Störung geändert wurde (Dussik und Sakel 1936, 373; 395).

Die Erweiterung der Indikation auf depressive Patienten muss daher von anderen Forscher initiiert worden sein. Es lässt sich nachweisen, dass Adolf von Braunmühl dabei eine wichtige Rolle einnahm. Er fasste 1941 die Ergebnisse der kombinierten Insulin- und Cardiazolbehandlung (Summationsmethode) nach einer fünfjährigen Beobachtungsphase an seiner Anstalt zusammen. Ursprünglich hatte er ausschließlich schizophrene Patienten behandelt, dann weitete er die Indikation aus und behandelte 40 depressive Patientinnen.

> „Im übrigen gehören Behandlungsgang und Behandlungsergebnisse bei den klimakterischen Depressionen zu den eindrucksvollsten und überzeugendsten Leistungen der modernen Therapie in der Psychiatrie, ich stehe nicht an zu sagen, in der Medizin überhaupt." (von Braunmühl 1941, 436)

Braunmühl konstatierte lediglich als Nebenwirkungen[510] der Therapie in „10 Prozent der Fälle komplikationslose Kompressionsfrakturen an der Wirbelsäule". Seinen Entschluss die Methode auch bei depressiv Erkrankten einzusetzen begründete er folgendermaßen:

> „Wenn man indes sieht, wie solch qualvolle Depressionen durch Jahre und Jahrzehnte in ihrer Eintönigkeit und Hoffnungslosigkeit fortbestehen, kann und muß man nach meinem Dafürhalten in besonders gelagerten Fällen die Verantwortung für ein das Leben tatsächlich gefährdendes Heilverfahren übernehmen." (von Braunmühl 1941, 435)

---

[509] (vgl. Shorter 2003, 322).

[510] Gegen die Einwände der Internisten schrieb von Braunmühl: „Internisten können uns dabei beraten; helfen müssen wir den Kranken."(von Braunmühl 1941, 436)

3.6.4.2 Cardiazol-Schock

Abbildung 13: Ladislaus J. Meduna (1896-1964)

Die Idee mithilfe von epileptischen Krampfanfällen psychiatrische Erkrankungen zu heilen, ist in Budapest entstanden. Obwohl man aus der historischen Perspektive vermuten könnte, dass diese Methode – wie die Insulinkoma-Methode zuvor – auf der Grundlage einer Beobachtung entstanden ist, basierte die Entwicklung des Cardiazol-Schocks auf theoretischen Annahmen und systematischen Versuchen.

Die Anfänge lassen sich bis ins die zwanziger Jahre des 20. Jahrhunderts zurückführen. Der Budapester Psychiater Ladislaus von Meduna (1896-1964) untersuchte Hirnschnittpräparate von psychiatrischen Patienten. Dabei faszinierte ihn die gegensätzliche Ausprägung der Gliazellen[511] bei Epileptikern und schizophrenen Patienten[512]. Bei epileptischen Patienten beobachtete Meduna ein exzessives Wachstum der Gliazellen, bei schizophrenen Patienten bemerkte er hingegen ein stark reduziertes Wachstum. Das Gliazellsystem der Epileptiker erschien ihm „träge"[513]. Als Meduna dann im Jahr 1931[514] las Meduna in einer Veröffentlichung des Schweizer Psychiaters Alfred Gaus, dass Schizophrenie und Epilepsie nicht gleichzeitig auftreten würden, sondern – sofern beide Krankheiten bei einem Patienten gemeinsam vorlagen – abwechselnd in Erscheinung treten würden oder dass Schizophrenien nach einem erfolgten epileptischen Anfall sogar verschwänden[515] Daraus leitete er seine therapeutische Überlegung ab, das Krämpfe eine Schizophrenie heilen könnten.

Zur Prüfung dieser Hypothese suchte er nach einem Mittel, das epileptische Anfälle auslösen konnte. Ein Kollege empfahl ihm auf einem Kongress Bromkampfer. Aufgrund der geringeren Toxizität entschied sich Meduna für Kampfer[516] und begann erste Versuchsreihen mit Meerschweinchen[517]. Dabei beobachtete

---

[511] Gliazellen sind Stütz- und Ernährungzellen von Nervenzellen.

[512] Sein Kollege Béla Hechst schrieb 1931 in der Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie: „Im allgemeinen zeigt die Glia gegen die schizophrenen Veränderungen eine relative Insuffizienz: sie ist nicht imstande, die durch den Prozess verursachten Zellausfälle mit ihrer Wucherung zu ersetzen" (zitiert nach Shorter und Healy 2007, 304)

[513] (vgl. Shorter und Healy 2007, 24). Die gewählte Bezeichnung „träge" erinnert an die Stimulus-Lehre von Cullen/ Brown.

[514] In seiner Veröffentlichung von 1935 zitiert er als Ideengeber des „derart auffallende[n] Antagonismus" „zwischen den zwei Krankheiten" ungarische Forscher, die 1929 ihre Ergebnisse publizierten (Meduna 1935, 236) S. 236

[515] (vgl. Shorter und Healy 2007, 26)

[516] Die Benutzung von Kampfer zur Behandlung von psychiatrisch Erkrankten lässt sich auf Leopoldus von Auenbrugger (1772-1809) zurückführen. Der Wiener Arzt gab seinen Patienten alle zwei Stunden eine Kampfermixtur, die einen tiefen Schlaf und starkes Schwitzen auslöste. Ein Kollege von Auenbrugger schlussfolgerte später, dass das Schwitzen die „Stenie herabsetzt" (vgl. Linde 1988, 106).

[517] (Meduna 1934). Meduna widmete die Arbeit seinem Lehrer Karl Schaffer zum 70. Geburtstag. Allerdings reagierte Schaffer unerwartet heftig. Er beschimpfte Meduna als Schwindler und drohte ihn zu entlassen, wenn er das Manuskript veröffentlichen würde (Linde 1988, 107).

er, dass Krämpfe („Campherepilepsie") ausgelöst wurden, das Blutbild jedoch unverändert erschien und keine anderen Organe beschädigt wurden. Er schlussfolgerte daraus, dass die Substanz ausschließlich im Gehirn wirkte.

Am 23. Januar 1934 injizierte Meduna erstmals einem katatonen schizophrenen Patienten 40 ml Kampferöl in den Gesäßmuskel[518]. Nach 45 Minuten entwickelte der Patient einen epileptischen Anfall, der sechzig Sekunden andauerte[519]. Anschließend lag der Patient, der seit bereits vier Jahren Patient der Anstalt war, jedoch weiterhin in seinem Bett. Meduna wiederholte die Injektion fünfmal, dann stellte sich zwei Tage später eine Veränderung ein. Der Patient stand auf, zog sich ohne Hilfe an und fragte die Pfleger, wie lange er bereits in der Klinik war. Er redete mit den Pflegern und mit Meduna und verhielt sich zwei Tage lang normal, bis er erneut in einen Zustand der Katatonie verfiel. Durch erneute Behandlungen erholte sich der Patient erneut. Meduna behandelte mit seiner Methode fünf weitere Patienten, von denen jeder eine Heilung zeigte.

In technischer Hinsicht gestaltete sich die Injektion großer Mengen des sehr zähflüssigen Kampferöls als schwierig. Es traten zudem zahlreiche Nebenwirkungen auf und die Auslösung des epileptischen Anfalls war zeitlich nicht vorhersehbar. Meduna suchte daher nach Alternativen und fand diese im Cardiazol[520], einer seit 1926 verfügbaren vollsynthetisch hergestellten Substanz. Von dieser reichten 6-10 ml Lösung aus, um einen zeitnahen Anfall zu provozieren[521]. Diese Menge musste intravenös (!) und „innerhalb kürzester Zeit" gespritzt werden, was häufig zu Venenthrombosen führte[522].

Im Jahr 1935 publizierte Meduna, dass von 110 schizophrenen Patienten, die er auf diese Weise behandelt hatte, 80 Prozent eine Remission erreicht hätten[523].

Trotz dieser eindrucksvollen Zahl, hatte Meduna mit mehreren Problemen zu kämpfen. Auf der einen Seite zweifelten zahlreiche Wissenschaftler[524], dass Schizophrenie geheilt werden könne. Auf der anderen Seite beklagten die Patienten, dass sie nach der Injektion und unmittelbar vor der Auslösung des Anfalls eine

---

[518] (vgl. Linde 1988, 107)

[519] Das Auslösen des Anfalls hatte auch auf Meduna starke Auswirkungen. Er fiel in Ohnmacht und musste von zwei Pflegern in seine Wohnung gebracht werden berichtete er in seiner Autobiographie (vgl. Shorter und Healy 2007, 27).

[520] Cardiazol ist der Handelsname von Pentetrazol, einem bicyclisches Tetrazol-Derivat. In den Vereinigten Staaten wurde Pentetrazol unter dem Namen Metrazol verkauft, daher findet sich in amerikanischen Publikationen eine abweichende Benennung dieses Schockverfahrens (vgl. Shorter und Healy 2007, 28).

[521] (vgl. Linde 1988, 107)

[522] Panfilova berichtet, dass Ärzte in Jena die Menge durch eine höhere Konzentration der Substanz verringern wollten, was „noch schwerere Venenthrombosen zur Folge hatte" (Panfilova 2005, 18).

[523] (Meduna 1935)

[524] Medunas Professor Karl Schaffer nannte ihn einen Schwindler und drohte ihn zu enterben, wenn er das Manuskript veröffentlichen würde (vgl. Shorter und Healy 2007, 28)

starke Vernichtungsangst spürten[525]. Die Todesangst[526] der Patienten zeigte dabei eine so starke Ausprägung[527], dass beispielsweise Max Müller in Münsingen den Cardiazolschock nach ersten Versuchen nicht weiter anwendete[528].

Wie sich zeigte, nahmen die Angsterlebnisse der Patienten vor jedem erneuten Schock an Intensität zu. Die Patienten versuchten sich mit „Drohen, Bitten, Betteln, bis zu dem fast tierisch entsetzt-wortlosen Winden der Kataton-stuporösen“[529] gegen eine Fortführung der Behandlung zu wehren.

Jedoch änderte dies nichts an den „erforderlichen“ Wiederholungen der Schockanwendung. Schulte berichtete 1939, dass durchschnittlich 13 Schockanwendungen bei jedem Patienten durchgeführt wurden[530].

Die Auslösung des Krampfanfalls bedeutete für den Patienten und die Pfleger ein dramatisches Geschehen[531]. Nach einer ausgeprägten Gähn-Attacke folgte ein initialer Schrei, heftige Krämpfe, mit um sich schlagenden Patienten[532] sowie häufiger Stuhl- und Urinabgang.

Auf welche Weise die Methode dabei auf die Psychose des Patienten einwirkte blieb unklar. Robert Bak vermutete:

> „[dass]… der Schock als eine äußerst starke Einwirkung der Außenwelt die Berücksichtigung der Umwelt dem Kranken aufdrängt und so seinen Autismus lockert. Der Schock bringt im Allgemeinen infantile Züge auf die Oberfläche und provoziert ein gesteigertes Kontaktbedürfnis, was dann das Bild der hilfsbedürftigen Zuwendung zeigt.“ (Bak 1939, 448)

---

[525] Diese Angst soll der „Aura“, die einem epileptischen Anfall vorausgeht, ähnlich sein und war gekennzeichnet durch starke Angst, Wahrnehmungsanomalien, Levitationszustände, u. ä. (vgl. Linde 1988, 108)

[526] Bak erklärte 1939: „Der Hauptinhalt der Angst ist das Gefühl der vitalen Gefährdung, das sich bis zur ausdrücklichen Todesangst steigert“ (Bak 1939, 446f).

[527] Die Patienten weigerten sich häufig gegen eine Wiederholung der Behandlung. Shorter zitiert einen britischen Psychiater, der es in der Rückschau als „unerhörte und tragische Posse“ bezeichnete, als er versuchte, einen sich heftig sträubenden Patienten, der von „einem riesigen Aufgebot an Schwestern gejagt wurde“, eine Spritze in den Hintern zu injizieren (vgl. Shorter 1999, 325).

[528] (vgl. Shorter 2003, 324)

[529] (Bak 1939, 447)

[530] (Schulte 1939)

[531] (vgl. Panfilova 2005, 82)

[532] Linde beschreibt „mobile spanische Wände“, die mittels eigens konstruierten Blechhülsen an den Betten der Patienten befestigt wurden. Diese Wände sollten nicht nur vor Verletzungen schützen, sondern auch als Sichtschutz für andere Patienten dienen (vgl. Linde 1988, 108).

Demnach löste der Schock ein Gefühl der Hilflosigkeit aus, was die Patienten dazu bewegte, sich ihrem Arzt zu öffnen. Dies erinnert an das Ziel, das Klaesi mit seiner Schlafkur erreichen wollte (vgl. Kapitel Schlafkuren).

Neben der Angst bereiteten die heftigen Krämpfe der Patienten, die häufig Knochenbrüche zur Folge hatten, weitere Schwierigkeiten. Zudem benötigte jeder Patient, bei dem ein Krampfanfall ausgelöst wurde, einen Pfleger, der ihm bei dem beginnenden Krampfanfall einen Beißschutz in den Mund schob. Neben retrograder Amnesie zeigte sich als Nebenwirkung eine anterograde Amnesie, mit erschwertem Denkvermögen, Verminderung der Merkfähigkeit und Wortfindungsschwierigkeiten[533].

Technische Probleme erschwerten die Durchführung. Die Forscher Walter und Schulte beklagten 1939 im Nervenarzt, dass „die große Neigung zu Venenverödung und Thrombenbildung, die vielfach die Fortsetzung einer Behandlung unmöglich machen, … einen der größten Nachteile der Cardiazolbehandlung dar[stellen]“ (Schulte 1939, 191).

Ausweitung der Cardiazol-Schock-Indikation auf depressive Patienten

1937 empfahl der belgische Arzt Piet Verstraeten, die Anwendung des Cardiazolschocks auch bei depressiven Patienten. Allerdings empfahl er die Methode nur als Ultima Ratio, wenn sich zuvor Opium, Eigenblut, Fieberbehandlung und Photodyn als unwirksam erwiesen hätten[534].

Shorter schreibt, dass der Cardiazolschock nach Beginn des Zweiten Weltkriegs nicht mehr häufig in Europa angewendet wurde, wohingegen die Methode in den Vereinigten Staaten noch bis in die frühen vierziger Jahre eingesetzt wurde[535].

Urheberschaftsstreit zwischen Sakel und Meduna

Obwohl sich Sakel gegen die Auslösung von epileptischen Anfällen ausgesprochen hatte und den Behandlungserfolg vollständig an das Insulin und die dadurch erzeugte Hypoglykämie koppelte[536], beschuldigte er Meduna auf einem Kongress im Jahr 1950 seine Methode gestohlen zu haben[537].

---

[533] (vgl. Panfilova 2005, 14)
[534] (vgl. Cook und Ogden 1938, 885; Übersicht bei Kennedy 1940, 54)
[535] (vgl. Shorter 2003, 326)
[536] (vgl. Sakel 1937, 1277) S. 1277
[537] Sakel beschuldigte 1950 auf dem Welt Kongress der Psychiatrie in Paris nicht nur den anwesenden Meduna, sondern auch Cerletti, seine Idee gestohlen zu haben. Meduna weigerte sich daraufhin ihm auf dem Podium zur Begrüßung die Hand zu geben (vgl. Shorter und Healy 2007, 17; vgl. Bangen 1992, 49; Meyendorf und Neundörfer 2004). Meyendorf s. 6

Im Gegensatz zu Sakel zeigte Meduna keine Präferenz für eine bestimmte schockauslösende Substanz. Viele Forscher versuchten daher mit eigenen Substanzen Krämpfe auszulösen. 1938 berichteten[538] Mayer-Gross und Walk über Versuche mit Cyclohexyl-Ethyl-Triazol, einer Substanz, die unter dem Handelsnamen Azoman[539] erhältlich war. Die Substanz musste, wie das Cardiazol, intravenös[540] injiziert werden, jedoch reichten hier 2 ml Lösung für die Auslösung eines Anfalls aus[541]. In Italien behandelten Psychiater ihre Patienten mit Ammoniumchlorid und Acetylcholin[542].

Meduna, der 1939 in die USA auswanderte[543], experimentierte später mit 30 prozentigen Kohlendioxidmischungen. Die Patienten mussten das Kohlendioxid-Sauerstoffgemisch einatmen und verloren dabei das Bewusstsein. Nach 20 bis 150 Wiederholungen sollen 68 Prozent der Patienten geheilt worden sein[544]. Für seine spätere klinische Arbeit bevorzugte er jedoch die Elektrokrampftherapie, die er in einem privaten Brief von 1947 insbesondere wegen der einfachen Anwendung lobte[545]. Gegen Ende der 50er Jahre wurden in den USA erneut Schockbehandlungen mit einer krampfauslösenden Substanz namens Indoklon (Hexafluorodiethyl Ether) durchgeführt[546].

Medunas anfängliche[547] Euphorie für die Schocktherapie wich in den fünfziger Jahren einer nachdenklichen Haltung. Während er noch 1938 schrieb:

> „Praktisch gesehen ist die Lage jetzt so, daß jeder frische Fall von Schizophrenie diesen Behandlungsweisen zuzuführen ist, hierbei handelt es sich heute nicht mehr um einen erlaubten Versuch, sondern um eine ärztliche Verpflichtung." (zitiert nach Linde 1988, 108)

Bewertete er die Methode 1954 folgendermaßen:

---

[538] (Mayer-Gross und Walk 1938)

[539] Azoman ist ein Triazol und daher chemisch entfernt verwandt Substanz mit Cardiazols. Die Substanzen haben nahezu identische Nebenwirkungen.

[540] Schulte berichtete, dass Azoman auch nach intramuskulöser Injektion einen Krampfanfall auslösen könnte (bei Verdoppelung der Dosis) warnte jedoch gleichzeitig vor dieser Anwendung, da das Zeitintervall zwischen Injektion und Auslösung des Krampfanfalls größer wäre (bis zu 15 Minuten) und zudem die Auslösung des Anfalls nicht sichergestellt sei (Schulte 1939, 193)

[541] (Schulte 1939) S. 193

[542] (vgl. Linde 1988, 109)

[543] In Ungarn übernahm zu dem damaligen Zeitpunkt ein autoritäres Regime die Macht. Meduna verließ Ungarn jedoch vor allem, weil er unter dem Widerstand der etablierten Forscher zu leiden hatte, die ihn als Scharlatan beschimpften und auf Nebenposten auslagerten (vgl. Shorter und Healy 2007, 30).

[544] (vgl. Bangen 1992, 55).

[545] (vgl. Shorter und Healy 2007, 62)

[546] Kalinowsky berichtet, dass die Indoklon-Therapie nicht weiter fortgeführt werden konnte, da der Verkauf der Arznei für den Hersteller wirtschaftlich nicht zufriedenstellend lief und die Produktion eingestellt wurde (vgl. Kalinowsky 1986, 3).

[547] Meduna schrieb, dass er mit seiner Methode eine gute Remission in 50 Prozent aller Fälle erreichen würde (vgl. Shorter und Healy 2007, 29).

„Weit davon entfernt, die Konvulsionstherapie als den einzig möglichen Weg zur Heilung der Schizophrenie anzusehen, halte ich sie lediglich für den ersten Schritt auf dem noch ungewohnten biologischen Weg. Es ist notwendig, nach andern Substanzen zu suchen sowie nach dem Faktor zu forschen, welcher durch die Konvulsion mobilisiert wird und ihre günstige Wirkung verursacht. Auf diesem Weg wird es vielleicht möglich werden, die Konvulsion auszuschalten und lediglich ihre sekundären Wirkungen anzuwenden." (zitiert nach Linde 1988, 108)

Kombination von Cardiazolschock und Insulinbehandlung

Obwohl die Patienten weder die Insulinkoma- und noch die Cardiazolschock-behandlung schätzten, kombinierten viele Psychiater gegen Ende der dreißiger Jahre die Methoden. Je nach Behandlungsablauf erhielten die Kombination, die vor allem bei „therapieresistenten" Patienten angewendet wurde, unterschiedliche Namen. Adolf von Braunmühl nannte seine Methode[548] die „Blockmethode"[549]. Meduna empfahl eine „Kreuz-Methode" [550], F. Georgi empfahl eine Kombination als „Summations-Methode"[551].

Die Schockbehandlungen waren körperlich stark fordernde Maßnahmen, bei denen gelegentlich Todesfällen auftraten. Der Cardiazol-Schock galt mit einer Todesrate von 0,22 Prozent[552] als relativ sicher, wohingegen 2 bis 10 Prozent der Insulinkoma-Patienten unter der Behandlung verstarben.

Im weiteren Vergleich zeigte der Cardiazolschock eine kürzere Behandlungsdauer, da diese Methode „nur" 10 bis 15 Mal wiederholt[553], wohingegen das Insulinkoma bis zu 50 Mal wiederholt wurde[554]. Aufgrund der Verwendung von „teurem" Insulin, war die Insulinkomabehandlung viermal so teuer wie die Cardiazolbehandlung[555].

---

[548] Von Braunmühls Summationsmethode sah eine drei bis vierwöchige Therapiedauer vor, in der an zwei Tagen pro Woche (samstags und montags) Cardiazolbehandlungen anstanden und in der Woche Insulinkomata erfolgten (von Braunmühl 1941).

[549] (vgl. Braunmühl 1939)

[550] Bei der Kreuz-Methode sollte die zweite Therapie in voller Länge angewendet werden, sofern bei der ersten Methode keine Besserung erfolgte. Die Summations-Methode beschrieb die das Nacheinander von mehreren Insulinkomabehandlungen mit einer darauffolgenden Anzahl von mehreren Cardiazolschocks. Bei der Wechsel-Methode sollte eine Insulinkoma-Behandlung durchgeführt werden, die an zwei bis drei Tagen pro Woche von Cardiazolschock-Behandlungen unterbrochen werden sollte (vgl. Linde 1988, 109f)

[551] (vgl. Linde 1988, 109)

[552] Meduna berichtete 1939: „Im August 1938 waren in Europa bei 1751 Fällen 23% Remissionen und 35% Besserungen erreicht, außerhalb Europas remittierten 29% von 2326 Fällen, bei frisch Erkrankten sogar 52%. Die Mortalität betrug 0,22%." (zitiert nach Panfilova 2005, 62).

[553] Die Insulinkoma-Methode wurde häufig 40 bis 50 Mal wiederholt. Der Cardiazolschock wurde hingegen meist nur 10 bis 15 Mal wiederholt (vgl. Shorter und Healy 2007, 29)

[554] (vgl. Shorter und Healy 2007, 29)

[555] Die Berechnung stammt von italienischen Kongressteilnehmern aus dem Jahr 1937 (vgl. Linde 1988, 109).

3.6.4.3 Elektrokrampftherapie (EKT)

Die EKT ist die einzige Therapieform aus der Epoche der Schocktherapien, die noch heute zur Behandlung von depressiven Patienten angewendet wird. Trotz dieser langen Kontinuität sind bislang nur wenige umfangreiche Arbeiten[556] über die Geschichte der EKT in deutscher Sprache verfasst worden.

Als Beginn der modernen Elektrokrampftherapie wird zumeist das Jahr 1936 angegeben. Damals begannen der italienische Neurologe Ugo Cerletti (1877-1963) und seine Assistenten Lucio Bini, Ferdinando Accornero und Lamberto Longhi Experimente mit Wechselstrom an Hunden und Schweinen durchzuführen.

Cerlettis Versuche lassen sich jedoch noch weiter zurückführen. Bereits im Jahr 1903 experimentierte er mit elektrischem Strom. Als Assistent von Batalli, zeigte er, dass Strom bei Versuchstieren einen epileptischen Krampfanfall auslösen konnte[557]. Eine therapeutische Anwendung wurde damals jedoch nicht verfolgt.

Nach diesen Experimenten spezialisierte sich Cerletti auf Neuropathologie und Gewebeforschung. Im Jahr 1935 nahm er einen Ruf an die Universität von Rom an und begann die von Meduna und Sakel initiierten Schockzustände zu untersuchen. Cerletti ging davon aus, dass die Besserung bei den Patienten nicht durch Insulin oder Cardiazol herbeigeführt wurde, sondern durch den Schock[558].

Er verfolgte zunächst mehrere Ansätze und besuchte mit seinen Assistenten unter anderem Meduna und Max Müller. Sein erneutes Interesse für Elektrizität wurde durch den Besuch eines Schlachthauses ausgelöst. Dort beobachtete[559] Cerletti, dass Schweine mit Stromstößen betäubt wurden, bevor ihnen die Kehle durchschnitten wurde. Die Schweine zeigten zunächst starke Krampfanfälle, fielen dann zu Boden und waren dem Schlachter gegenüber wehrlos.

---

[556] Häufig wurden deutschsprachige Arbeiten von Klinikern verfasst und weisen eine selektive Geschichtsschreibung auf. Meyendorf verzichtet beispielsweise in seiner Arbeit auf die Herkunft der Methode vom Schlachthof hinzuweisen und verschweigt die anfängliche Ablehnung der Methode sowie das häufige Auftreten von Brüchen in der frühen Phase (Meyendorf und Neundörfer 2004). Eine umfangreiche Arbeit in englischer Sprache stammt von Shorter und Healy (Shorter und Healy 2007).

[557] (vgl. Schott 2003, 3)

[558] Cerletti untersuchte dennoch intensiv die Schockverfahren und fuhr im Jahr 1936 gemeinsam mit Bini und Lothar Kalinowski nach Wien, um sich Sakels Insulinkoma-Behandlung anzusehen (vgl. Shorter und Healy 2007, 35).

[559] Einer alternativen Version zufolge hatte Accornero die Beobachtung gemacht und Cerletti mitgeteilt (vgl. Shorter und Healy 2007, 36)

Cerletti erklärte später, dass er dabei die Idee entwickelte, einen Elektroschock zur Behandlung von psychisch erkrankten Menschen zu etablieren[560]. Die Beobachtung im Schlachthof[561] ist demnach der Ausgangspunkt der Methode, die auch heute noch angewendet wird. Zu Beginn zeigte die Methode jedoch eine massive tödliche Gefährdung beim Ansetzen des Wechselstroms, die vor einer Anwendung beim Menschen, ausgeschaltet werden musste.

Jedes zweite Tier, bei dem ein Anfall ausgelöst wurde, verstarb[562]. Das Team experimentierte lange mit der Stromstärke und der Platzierung der Elektroden. Der Durchbruch erfolgte, als Bini erkannte, dass die Tiere überlebten, wenn das Herz nicht im Stromfluss lag und die Elektroden an den beiden Schläfenseiten angebracht waren[563].

Vor dem ersten Menschenversuch berichtete Bini im Jahr 1937 auf einem Kongress in Münsingen, dass er einen Apparat konstruiert hätte, mit dem er bei Hunden und Schweinen Krämpfe auslösen konnte[564]. In einer privaten Unterhaltung fragte er den anwesenden Meduna, ob man mit dieser Methode auch schizophrene Patienten behandeln könnte. Meduna ermunterte ihn zu weiteren Versuchen und erklärte, dass es seiner Ansicht nach nicht auf das Mittel, sondern lediglich auf die Auslösung des Krampfanfalls ankäme[565].

Am 14. Mai 1938 behandelten Cerletti und Bini mit ihrer Methode zum ersten Mal einen Menschen[566]. Dabei handelte es sich um einen schizophrener Mechaniker, genannt Enrico X, der nach einer Serie von sieben Elektroschocks im Mai 1938 wieder mit dem Sprechen begann und dessen „Eifersuchtswahn" auf seine Ehefrau danach aufgehört haben soll[567].

Von einem Durchbruch war die Methode zu diesem Zeitpunkt jedoch noch weit entfernt. Obwohl die Methode einige Vorteile wie die günstige und dauerhafte Schockquelle, die Vermeidung toxischer

---

[560] Mit Elektroschocks wurden im späteren Verlauf nicht nur Schweine narkotisiert. Der Amerikaner Walter Freeman (1895–1972) setzte Elektroschocks ein, um psychisch erkrankte Patienten zu betäuben, bevor er ihnen im Rahmen seiner transorbitalen Lobotomieoperationen mit einem „Eispickel" (ice-pick) durch die Augenhöhle in das Gehirn schnitt (vgl. Jasper 1995)

[561] Das Team ging anschließend gemeinsam in das Schlachthaus, um die Beobachtung zu wiederholen (vgl. Shorter und Healy 2007, 37).

[562] Die Forschung von Bini zeigte dementsprechend einen hohen Tierbedarf. Zu Beginn wurde die tödliche Schockdosis und die Schockdosis, die zum Auslösen eines Anfalls erforderlich war anhand von Schweinen bestimmt. Später brachte der Wagen des städtischen Hundefängers einmal pro Monat neue Tiere. In der Anfangszeit starben die Tiere hauptsächlich aufgrund der Platzierung der Elektroden, die an Schnauze und After platziert waren und daher den Stromfluss durch das Herz leiteten (vgl. Shorter und Healy 2007, 34)

[563] (vgl. Schott 2003, 4)

[564] (vgl. Linde 1988, 110).

[565] (vgl. Shorter und Healy 2007, 35f)

[566] (vgl. Shorter und Healy 2007, 42)

[567] (vgl. Shorter und Healy 2007, 31)

Substanzen und die Unabhängigkeit vom Venenzustand der Patienten vereinte, dauerte es mehrere Jahre, bis sich die Methode durchsetze.

Bis zu einer häufigen Anwendung waren zahlreiche Modifikationen notwendig. In den frühen Tagen der Elektrokrampftherapie war die Herkunft vom Schlachthof noch unverkennbar. Die Patienten erlitten Wirbelsäulenbrüche, Brüche an den Gliedmaßen, Zahn- und Kieferschäden sowie schwere Gedächtnisstörungen. Zwar waren Gedächtnisstörungen bereits zuvor beim Cardiazolschock aufgetreten, beim Elekrokrampf waren sie jedoch schwerer „ und unvermeidlich“[568].

Abbildung 14 Bini kontrolliert den Sitz des Mundschutz 1948 (Shorter 2003)

electrodes immediately after inducing seizure while Bini looks on. (Above) Bini checks mouthguard in an unmodified grand mal seizure. *Tempo* (March 1948).

Positiv wurde hingegen wahrgenommen, dass der Schockzustand, direkt nach dem Einschalten des Stroms herbeigeführt wurde, was dazu führte, dass die Patienten nicht nur sofort das Bewusstsein, sondern auch jedwede Erinnerung an das Ereignis verloren.

Beim Cardiazolkrampf vergingen hingegen im Durchschnitt etwa „15 bis 20 unangenehme Minuten“ bevor der Krampfanfall eintrat[569].

Eine eindrucksvolle Schilderung des Ablaufs einer frühen EKT-Behandlung im englischen Horton Hospital findet sich bei Shorter. Demzufolge war die

[568] (vgl. Panfilova 2005, 115).
[569] (vgl. Kalinowsky 1986, 1)

EKT-Methode keinesfalls eine Erleichterung für das Krankenhauspersonal, sondern mit einem großen Mehraufwand verbunden

> "Eine [Krankenschwester] hielt seine Füße [des Patienten] zusammen, eine andere stemmte sich auf seine Hüfte, zwei weitere, eine auf jeder Seite, drückten mit einer Hand die Schulter und mit der anderen den Arm des Patienten herunter, und eine hielt mit einer Hand den Kopf des Patienten fest, während sie mit der anderen sein Kinn nach oben drückte." (Shorter 1999, 334)

Bei dieser Schilderung ist lediglich der halbminütige Atemstillstand nicht erwähnt, den die Patienten während der Behandlung erlitten. Der Elektroschock führte zwar nur selten zu Todesfällen, jedoch schien die Durchführung nur eine geringe Überzeugungskraft zu besitzen.

Sogar Cerletti überlegte, ob man den Patienten den Schock ersparen könnte. Er entwickelte dafür die Idee von „Acroagonine"[570]. Dies sollten Substanzen sein, die bei der Behandlung mit Elektrokrämpfen entstehen. In physiologischer Hinsicht sollte es sich dabei um Abwehrstoffe handeln, die die psychische Besserung einleiteten. Zur Überprüfung dieser Hypothese verabreichte Cerletti dafür Meerschweinchen eine Serie von Elektroschocks und entfernte ihnen anschließend die Gehirne. Aus den Gehirnen stellte er eine Emulsion her, die er manisch-depressiven Patienten injizierte[571], welche danach „gesundeten"[572]. In einem anderen Versuch berichtet Cerletti, dass er mit Acroagoninen, die er auf dieselbe Weise gewonnen hatte, Kaninchen von einer Infektion mit dem Lyssavirus heilen oder zumindest weniger schwer erkranken lassen konnte[573].

Abbildung 15 Acroagonine von Cerletti in einem Behälter, daneben eine Spritze. Aus dem „Museum of History of Medicine", der Universität Sapienza in Rom.(Aruta 2011)

[570] (vgl. Kalinowsky 1986, 2)

[571] Auch in Deutschland unternahmen Forscher in dieser Zeit ähnliche Versuche. Lemke berichtet über Hugo Graf von Keyserlink (1909-1980), dem späteren Leiter der Jenaer Nervenklinik, der in seiner Dissertation im Jahr 1945 ebenfalls die Acroagonin-Hypothese von Cerletti überprüfte (Lemke und Zimmermann 2004).

[572] Kalinowski berichtet, dass die Theorie später vor allem von Gegnern der EK-Therapie verbreitet wurde (Kalinowsky 1986, 3)S. 3

[573] (vgl. Schwarz 1949, 101)

Eine der wichtigsten Modifikationen der EK-Therapie war die Behandlung mit Muskelentspannungsmitteln. Als erstes Mittel dieser Art verwendete der amerikanische Psychiater A. E. Bennett Curare[574], ein Pfeilgift, das südamerikanische Indianer einsetzen, um ihre Beutetiere zu lähmen und lebendig zu fangen. Bennett spritzte dieses Gift 1940 seinen Patienten, entspannte damit Kopf und Nackenmuskulatur und vermied das Auftreten von Brüchen an der Wirbelsäule. Als Nebenwirkung traten bei dem sehr schwer dosierbaren Curare, jedoch Todesfälle durch Atem und Herzkomplikationen auf. Die Umstellung auf das vollsynthetische Mittel Suxamethoniumchlorid im Jahr 1952 erhöhte die Sicherheit der Methode. Eine weitere Verbesserung bestand in der Verwendung eines Trachealtubus (Gödel-Tubus), der eine permanente Sauerstoffversorgung während der atemlosen Phase gewährleistete. Kalinowsky beschrieb die so modifizierte EKT ab 1959 als "vorrangige Methode" zur Behandlung von Depressionen[575].

In Deutschland[576] wendete Adolf Bingel in Erlangen die Methode erstmals im Jahr 1940 an[577]. Er warnte vor der Einführung der Methode und begründete dies mit der Gefahr von Brüchen. Zahlreiche Mediziner warfen Bini und Cerletti zudem vor, die Methode würde schwere Hirnschädigungen hervorrufen.

Zur Bekämpfung der Vorwürfe veröffentlichten die Italiener im Jahr 1940 eine Studie, in der sie – anhand von Hundegehirnen – zeigten, dass nach einer Schockbehandlung keine Gewebeschädigungen auftraten[578].

Dennoch zeigten die Psychiater in den Anfangstagen der EKT nur eine geringe Bereitschaft die Methode anzuwenden. Der Göttinger Psychiater Gottfried Ewald verwendete für seine Versuchsreihe im Jahr 1942 nur geringe Ströme und vermied einen Vollkrampf[579]. Friedrich Ruttner vom Universitätsklinikum Innsbruck erhöhte zwar 1944 die Stromintensität bis zum Vollkrampf, behandelte jedoch nur 21 Patienten[580], was zum damaligen Zeitpunkt, bei dem häufig drei und vierstellige Patientenzahlen beschrieben wurden,

---

[574] Curare ist die Sammelbezeichnung für verschiedene alkaloide Nervengifte. Ursprünglich wurde es aus der Grieswurzel (Chondodendrum tomentosum) gewonnen.
[575] (vgl. Shorter 2003, 334f)
[576] Panfilova hat die Einführung der Methode in Deutschland anhand von Orginalarbeiten untersucht, die 1928-1947 in der Fachzeitschrift Der Nervenarzt erschienen sind (Panfilova 2005). Für einen besseren Überblick wurden weitere Arbeiten hinzugezogen (Ewald und Haddenbrock 1942; Baeyer und Grobe 1947; Ruttner 1944; Redhardt 1954; von Braunmühl 1941)
[577] (vgl. Shorter und Healy 2007, 125)
[578] (vgl. Shorter und Healy 2007, 131)
[579] (Ewald und Haddenbrock 1942)
[580] (Ruttner 1944)

fremd anmutete[581]. Walter von Baeyer vom Universitätsklinikum Heidelberg beschrieb die Methode im Jahr 1947 als exotisch und weit von einem etwaigen Durchbruch entfernt[582].

Raimund Redhardt untersuchte 1954 die Anwendung der Krampfbehandlung an der Frankfurter Nervenklinik von 1937 bis 1946[583]. Er beschreibt, dass die EKT in der Anfangszeit noch mit dem Cardiazolschock konkurrierte, der ein Drittel der Gesamtschocks ausmachte. Insgesamt nahm in dieser Zeit die Indikationsbreite der Krampfbehandlungen zu. Während Anfangs ausschließlich schizophrene Patienten behandelt wurden, die insgesamt fünf Prozent der Gesamtpatienten ausmachten, wurden im Jahr 1946 20 Prozent der Patienten „geschockt". Dabei zeigte sich, dass gleichbleibend viele Schizophrene behandelt wurden, der Prozentsatz der Schockbehandelten depressiven Patienten[584] hingegen kontinuierlich anstieg, da diese Patienten ein sehr gutes Ansprechverhalten zeigten:

> „Sehr gute Behandlungserfolge mit Abkürzung der Krankheitsdauer zeigten dagegen die phasischen Psychosen, insbesondere die Melancholien." (Redhardt 1954, 353)

Die durchschnittliche Anzahl an Schockbehandlungen betrug in Frankfurt 13–15 Schocks pro Patient und orientierte sich damit an den Erfahrungswerten des Cardiazolschocks. Die Schocks wurden meistens an zwei Tagen pro Woche verabreicht. Wenn die Schocks an aufeinander folgenden Tagen oder sogar an einem Tag verabreicht wurden, berichtete Paul Krauss aus der Privatklinik Christophsbad Göppingen im Jahr 1947, über eine hohe EKT zwar eine hohe Wirksamkeit der EKT, die jedoch zu irreversiblen Schädigungen des Gehirns führte, was deshalb nicht als empfehlenswert angesehen[585].

Im englischsprachigen Ausland setzte sich die EK-Behandlung ohne größere Widerstände durch. Mehrere Ärzte berichten, dass sie Frauen mit dem Schockverfahren auch bei fortgeschrittener Schwangerschaft behandelten[586]. Kent beschreibt, dass er drei schwangere Frauen geschockt habe, von denen eine im 4. Monat eine Fehlgeburt erlitt, was er jedoch nicht als Gegenindikation wertete[587].

---

[581] (vgl. Panfilova 2005, 61)
[582] Von Baeyer schrieb: "Im Falle der Bewährung dieser Methode - sie ist, soviel wir sehen, bisher noch nicht auf breiter Grundlage nachgeprüft - liefe es auch bei ihr auf einen nicht unerheblichen cerebral-organischen Eingriff hinaus." (Baeyer und Grobe 1947, 163)
[583] (Redhardt 1954)
[584] Redhards Beschreibung zufolge ließen sich dennoch keine Rezidive verhindern: „das Auftreten neuer Phasen blieb von der Krampfbehandlung unbeeinflußt" (Redhardt 1954)
[585] (vgl. Panfilova 2005, 110)
[586] (Simon 1948; Turner und Wright 1947; Doan und Huston 1948)
[587] (Kent 1947)

Ausweitung der Indikation der EKT

Im Jahr 2007 beschrieben Shorter und Healy den Elektroschock als „the penicillin of psychiatry“[588]. Die historische Analyse zeigt jedoch, dass die Methode zu allen Zeiten ambivalent wahrgenommen wurde.

Ursprünglich wurde die EKT für schizophrene Patienten entwickelt. Cerletti berichtete zwar bereits 1940 über gute Ergebnisse bei manisch-depressiven Patienten, die in ihrer depressiven Phase behandelt wurden[589]. In Deutschland versuchten Psychiater jedoch erst ab 1942 nicht-schizophrene Patienten zu behandeln.

Jakob Wyrsch (1892-1980)[590] berichtete als einer der ersten Psychiater im Jahr 1942 über EKT-Behandlungen mit depressiven Patienten in der Fachzeitschrift Der Nervenarzt. Die behandelten Patienten litten an „vitaler Störung“, Wyrsch bemerkte nach wenigen EKT-Anfällen, dass ein „endgültige[r] Stimmungsumschwung zur Norm oder zum Euphorischen“ eintrat[591] . Er erklärte diesen Umschwung folgendermaßen:

> „Es besteht eben die Möglichkeit, dass wir durch pathophysiologischen Vorgänge des Krampfanfalls die körpernahe, in der vitalen Schicht stattfindende seelische Störung, aus der nachher das ganze Krankheitsbild herauswächst, irgendwie erreichen und beeinflussen und dadurch den Stimmungsumschwung und die Heilung zugleich herbeiführen können.“(Wyrsch 1942, 121)

Johannes Cremerius und Richard Jung schrieben 1947, dass „Schock und Entladung des Krampfanfalls anschließend eine Erholung des Gehirns zu erneuter funktioneller Bereitschaft“ erzwingen (Cremerius und Jung 1947, 204).

Panfilova fand in den Arbeiten von Martiny (1944), Sands (1946) und Krauss (1947) weitere Hinweise auf die stimmungsstabilisierende Wirkung der EKT, bei klimakterischer und endogener Depression[592].

---

[588] Shorter und Healy begründen ihren Penicillin Vergleich mit der Beobachtung, dass eine Elektroschock-behandlung depressiven Patienten helfen kann, die nicht auf Medikamente ansprechen (Shorter und Healy 2007, 3). Ihrer Ansicht nach ist es ethisch nicht vertretbar, dass vielen Patienten diese Behandlungsform vorenthalten wird, nur weil der Mechanismus der Methode unbekannt ist (vgl. Shorter und Healy 2007, 7)

[589] (vgl. Shorter und Healy 2007, 95)

[590] Jakob Wyrsch (1892-1980) war ein Schweizer Psychiater (Universität Bern) und Schüler von Eugen Bleuler.

[591] (Wyrsch 1942, 120)

[592] (vgl. Panfilova 2005, 171)

Andere Psychiater kritisierten die Indikationsänderung der Methode scharf. Schwarz referierte 1948[593]:

> „Wenn bei endogenen Depressionen die Elektrokrampfmethode abkürzend auf die Phase zu wirken vermag, was sie von manchen Autoren als „Methode der Wahl" loben läßt, so wird dabei doch gar zu leicht die banale Tatsache der absolut günstigen Phasenprognose und vor allem der unangetasteten Persönlichkeit der Depressiven übersehen, der Therapieformen verbietet, die imstande sein könnten, exogene destruierende Schäden nach sich zu ziehen." (Schwarz 1949, 108)

Ebenso zeigte der Heidelberger Psychiater Kurt Schneider eine kritische Distanz zu der Methode. In einem Gespräch mit der Fachzeitschrift Der Nervenarzt im Jahr 1947 lobte er zwar die überzeugenden Erfolge der EKT[594], jedoch bestand er darauf dass man damit nur endogene Psychosen behandeln sollte und keine Schicksale. Seiner Ansicht zufolge wäre es existenzwidrig, auf ein „Schicksal, das stets Aufgabe ist und Sinn hat", derartig einzuwirken. Dieses galt für Schneider sogar, „wenn man damit einen Menschen aus einem Lebenskonflikt herausreißen könnte" (Schneider 1947, 529f).

Schneiders Nachfolger als Leiter des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, Florian Holsboer, zeigt sich von der Methode ebenfalls nach wie vor nicht überzeugt[595].

3.6.4.4 Überprüfung der Schockverfahren

Bereits im Jahr 1939 zeigten die Japaner Hayashi und Akimoto die Grenzen der Schock-Methoden auf[596]. Sie verglichen 547 Behandelte mit 565 unbehandelten Schizophreniekranken. Dabei beobachteten sie:

---

[593] Schwarz hielt sein Referat auf der Tagung der Neurologen und Psychiater in Berlin im Mai 1948. In schriftlicher Form erschien die Arbeit jedoch erst 1949.

[594] Schneider empfahl manisch-depressive Patienten „immer dann schockzubehandeln, wenn es sich um eine Phase handelt, die man psychologisch nicht oder kaum mehr leiten kann, und wenn der Kranke sehr leidet." (Schneider 1947, 530)

[595] Holsboer schrieb 2009: „So weiß man über die Langzeiteffekte auf die Feinstruktur viel zu wenig. Auch ist unklar, ob die im Rahmen einer Elektrokrampftherapie auftretenden Gedächtnisstörungen nicht auch ungünstige Wirkungen auf die geistige Leistungsfähigkeit lange nach der Behandlung haben können. […]. Auch ich stehe der Elektrokrampftherapie kritisch gegenüber, vor allem weil völlig unklar ist und wohl auch bleiben muss, was in all den aberhundert Millionen Gehirnzellen vor sich geht, wenn ein von außen angelegter Wechselstrom hindurchgeleitet wird. Selbst wenn wir mit den modernen Mitteln der Hirnpathologie als Folge von Elektrokrämpfen keine auffälligen Veränderungen in Hirnstrukturen nachweisen können, besteht doch ein erhebliches Risiko, das molekulare Prozesse in den Zellen des Gehirns und in der Signalweiterleitung zwischen diesen Zellen für immer verändert wird." (Holsboer 2009, 65)

[596] Im Nervenarzt von 1940 erschien eine deutschsprachige Zusammenfassung der japanischen Arbeit (vgl. Panfilova 2005, 61)

- Bei den Unbehandelten: 22% Vollremissionen, 17% mit Besserung.
- Bei den mit Insulin Behandelten: 31% Vollremissionen, 41% unvollkommene Remissionen und Besserungen.
- Bei den mit Cardiazol Behandelten: 30% Vollremissionen (keine Angabe über Besserungen).

Manfred Bleuler (1903-1994) äußerte sich 1941[597] skeptisch über die Wirkung der Schockkuren. Er untersuchte 89 Patienten ein bis fünf Jahre nach Therapieende und bemerkte keine Beeinflussung des Schockzustands auf den schizophrenen Prozess. Besonders gut sprachen demnach nur diejenigen Patienten auf die Therapieform an, die bereits spontan zu einem remittierenden Verlauf neigten. Seiner Ansicht nach führten Schocks lediglich „zur Abkürzung der Krankheitsschübe, zur Beruhigung der Kranken und Erleichterung der Pflege" (zitiert nach Panfilova 2005, 64)

Hans Schwarz fasste auf der Jahrestagung der Neurologen und Psychiater 1948 zusammen:

> „Man wird schon heute sagen dürfen, daß die günstigen Einwirkungen auf den schizophrenen Krankheitsablauf in Frühfällen zu enttäuschen beginnen. Die Besserungszahlen nähern sich allzu sehr den Zahlen der Spontanremissionen bei ersten und zweiten Schüben." (Schwarz 1949, 108)

Kurt Kolle (1898-1975) äußerte 1955: Bei der Insulinkur „liegt der Prozentsatz der Dauerremission um etwa 5-10 Prozent höher als der der Spontanheilungen" (Kolle 1955, 194) In einer Zusammenfassung für die DMW, in der er 334 Patienten von 408 Patienten, die zwischen 1937 und 1952 in München mit der Insulinkoma-Methode behandelt wurden, nachuntersuchte[598] stellte er fest:

> „[Es] ergibt sich für die Gesamtzahl der Pat. kaum eine wirkliche Dauerheilung durch Insulin, für die Frühfälle höchstens 10 Prozent zusätzliche Heilung." (Kolle und Ruckdeschel 1956, 90)

Somit hatte sich 20 Jahre nach Einführung der Methode der Erfolg als Trugschluss herausgestellt.

---

[597] Bleuler, M. (1941) Das Wesen der Schizophrenieremission nach Schockbehandlung. (zitiert nach Panfilova 2005, 64)

[598] Den Ergebnissen zufolge wurden in München in der Zeit 302 weibliche und 106 männliche Schizophreniekranke mit der Insulinkur behandelt (Kolle und Ruckdeschel 1956). Dies legt nahe, dass die Behandlungsmethode häufiger bei Frauen angewendet wurde, obwohl die Erkrankung Schizophrenie keine Geschlechtspräferenz zeigt.

3.7 Zweiter Weltkrieg

Im zweiten Weltkrieg wurden elektroschockähnliche Methoden auch für nichtmedizinische Zwecke verwendet. Unter dem Begriff „Pansen" wurde die „Behandlung" von so genannten „Kriegsneurotikern" zusammengefasst[599]. Diese erhielten Stromschläge aus Batterien (Gleichstrom), um sie wieder wehrfähig zu machen. Im Unterschied zum „Pansen" wurde jedoch bei der EK-Therapie Wechselstrom verwendet.

Während des zweiten Weltkriegs musste an sämtlichen Psychiatrien die Insulinkomabehandlung ausgesetzt werden, da der Reichsgesundheitsführer Dr. Leonardo Conti (1900-1945), der gleichzeitig der „Reichsbeauftragte für die Heil- und Pflegeanstalten" war, am 04.02.1942 in einem Erlass die Durchführung von Insulin-Kuren verbot. Als Ersatz wurde der Cardiazolkrampf oder die EK-Therapie empfohlen[600]. Das Verbot wurde mit der angespannten Versorgungslage begründet. Insulin sollten zu diesem Zeitpunkt nur noch Diabetiker erhalten. Trümmers berichtet, dass bereits 1940 das Oberkommando der Wehrmacht und das Reichsministerium für Wissenschaft die Behandlung mit Insulin in den Reservelazaretten untersagte[601].

Den Tiefpunkt[602] des medizinischen Handelns im zweiten Weltkrieg stellte jedoch zweifellos die organisierte Tötung von hilflosen Patienten durch Ärzte dar[603].

Nach dem zweiten Weltkrieg zeigte die deutsche Rechtsprechung eine kritische Distanz zur der EK-Therapie. In der August Ausgabe des Nervenarztes von 1955 berichtete[604] der noch junge Karl Peter Kisker (1926–1997) über ein Urteil des Bundesgerichtshofs (BGH) vom 10.07.54. Der BGH hatte einem Patienten Schadensersatz zugesprochen, der gegen die Stadtgemeinde Bremen geklagt hatte. Der 50-jährige Patient wurde vom 25.05.51 - 9.02.52 in der Nervenklinik Bremen wegen „involutiv-endogener

---

[599] (vgl. Klee 2005, 329)
[600] (vgl. Linde 1988, 102)
[601] (vgl. Trümmers 2010, 126)
[602] Die NS-Ideologie scheint innerhalb von kurzer Zeit die Grenze dessen, was Menschen anderen Menschen bereit waren anzutun, verschoben zu haben. Dies scheint sogar innerhalb von Familien geschehen zu sein, wie die Geschichte von Gerhard Mall, des späteren Direktors des psychiatrischen Pfalzklinikums Landeck in Klingenmünster zeigte. Der Arzt Gerhard Mall bat 1940 den Direktor der Landesheilanstalt Weissenau seinen schizophrenen Bruder Georg, einen ehemaligen Theologiestudenten, der Euthanasie zu zuführen. Dieser lehnte ab, riet ihm jedoch seinen Bruder einem der Transporte zur Vergasungsanstelle Grafeneck zu zuführen. Auf diesem Wege wurde der Bruder dann noch im selben Jahr in Grafeneck ermordet. Der andere Bruder, Gerhard Mall, wurde 1949 Professor in Tübingen und leitete ab 1952 das Pfalzklinikum Landeck in Klingenmünster als Direktor (vgl. Klee 2001, 258; Beyer 2009).
[603] (vgl. Aly 1989; Fuchs et al. 2004; Hohendorf et al. 2006; Roelcke, Hohendorf, und Rotzoll 2000; Rotzoll 2008; Rotzoll et al. 2010)
[604] (Kisker und Schmitt 1955, 344)

Depressionszustände"[605] behandelt. Bei der 3. Elektroschockbehandlung erlitt er eine "Fraktur des 12. BWK[606]" und musste anschließend sechs ein halb Monate im Gipsbett in der Klinik verbringen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Klinikpsychiater nach diesem Urteil die Methode seltener anwendeten[607].

3.8 Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen: Das Triadische System: Endogen – Exogen - Psychogen

Die psychiatrischen Erkrankungen wurden in Deutschland vom frühen 20. Jahrhundert bis in die 1970er Jahre in ein triadisches (dreigliedriges) System[608] eingeordnet. Dieses Modell unterschied endogene, exogene und psychogene Erkrankungen. Die darauf basierende Diagnose hatte Auswirkungen auf die Therapie. Ein depressiv Erkrankter mit der Diagnose „endogene Depression" wurde eher „schockbehandelt", als ein depressiv Erkrankter mit der Diagnose „psychogene Depression" (oder der später etablierten „reaktiven Depression"). Die Ursprünge des Modells und die genaueren Definitionen werden im Folgenden dargestellt.

3.8.1 Endogene Erkrankungen

In seiner ursprünglichen Form fasste der Begriff der „endogenen Erkrankungen" die schizophrenen, sowie die manischen und depressiven Psychosen zusammen[609]. Die Gruppe der „exogenen Erkrankungen" umfasste die „organischen" Psychosen, die eine körperliche Ursachen hatten (beispielsweise eine Alkoholvergiftung, eine Meningitis oder einen schwereren Schlag auf den Schädel[610]). Als psychogene Erkrankungen galten Störungen, die durch Lebens- und Erlebniseinflüsse ausgelöst wurden. Diese Störungen sollten grundsätzlich einen milderen Verlauf zeigen. Zu den psychogenen Störungen zählten Neurosen und Erlebnisreaktionen, aber kein ausgeprägter Wahn. Leichte Depressionen und Hypochondrie wurden häufig in diese Gruppe eingeordnet.

---

[605] Mit dem Begriff „Involution" wurden die Wechseljahre einer Frau bezeichnet. Später wurde der Begriff auch zur Bezeichnung von Depressionszuständen bei Männern im höheren Alter angewendet.
[606] BWK=Brustwirbelknochen [Anmerkung P. A.]
[607] (vgl. (Hippius 1961, 64f)
[608] (vgl. Schott und Tölle 2006, 335)
[609] Kraepelin ordnete ursprünglich auch die Epilepsie in die Gruppe der endogenen Erkrankungen.
[610] Häufig erlitten Soldaten während des Krieges schwere Schädeltrauma. In den Krankenakten fanden sich Hinweise, dass sich diese Verletzungen in der Kriegsgefangenschaft durch Gewehrkolben oder ähnlichem ereigneten.

Als Begründer des Modells galt – wie bereits ausgeführt Emil Kraepelin, der sich auf vorherige Arbeiten[611] von Karl Kahlbaum (1828-1899) stützte. Das System wurde von dem Heidelberger Psychiater Kurt Schneider[612] (1887-1967) weiterentwickelt, der auch die praktische Anwendung[613] vorantrieb.

Vorrangig diente das triadische System der Klassifizierung von seelisch Erkrankten in den Anstalten. Es basierte auf mehreren ätiologischen Annahmen. Aus diesem Grund ließen sich die drei Glieder nicht scharf voneinander trennen. Dennoch behielt das System im Untersuchungszeitraum seine Gültigkeit, weshalb es hier genauer dargestellt wird.

Kraepelin untergliederte die endogenen Psychosen im Jahr 1909 folgendermaßen:

IX. Endogene Verblödungen

- A. Dementia praecox
- B. Paranoide Verblödungen (Paraphrenien)

X. Epileptisches Irresein

XI. Manisch-depressives Irresein

Kraepelin, 8. Auflage (zitiert nach Klosterkötter 2008, 378)

Zahlreiche Autoren[614] berichten, dass der Neurologe Julius Möbius im Jahr 1892 als erster eine endogene Psychose beschrieb. Wie bereits gezeigt, hatte jedoch Griesinger bereits 1861 ein ähnliches Konzept vorgestellt (siehe dazu Griesingers „innere Gründe"). Möbius endogene Psychose ist davon jedoch unbeeinflusst. Er zeigte sich von der Degenerationslehre[615] des Franzosen Bénédict Augustin Morel (1809-

[611] (Kahlbaum 1863)

[612] Schneider beschäftigte sich intensiv mit psychopathologischen Beobachtungen, die er bis 1967 in insgesamt acht Auflagen seiner „Klinischen Psychopathologie" herausgab (Schneider 1973).

[613] Schneider hatte für Ärzte in psychiatrischen Anstalten das schmale Werk „Psychischer Befund und psychiatrische Diagnose" (32-seitig) geschrieben, das in die Kitteltasche passte und in drei Auflagen erschien (Schneider 1944) .

[614] (vgl. Shorter 2005, 81; vgl. Vetter 2007, 183; vgl. Schott und Tölle 2006, 103; 336)

[615] Die Degenerationstheorie besagte, dass sich nicht nur psychische Erkrankungen, sondern auch Persönlichkeitsmerkmale, wie Spielsucht, Alkoholismus, Homosexualität, Verbrechen usw. von einer Generation zur nächsten weitervererben und in der jeweils folgenden Generation sogar noch stärker ausgeprägt sein sollen. Dieses soll nicht nur den sozialen Niedergang von Familien, sondern den Niedergang ganzer Völkern zur Folge haben. Vor allem in Frankreich war diese Idee sehr populär (vgl. Peters 1999, 102)

1873) beeinflusst und entwickelte daraus eine eigene Theorie, die – ganz nach dem französischen Vorbild - einen Niedergang des Erkrankten prognostizierte[616]. Möbius schrieb 1900:

> „Dass einer an einer endogenen Krankheit leide, ist nur unter der Voraussetzung möglich, dass er entartet sei." Julius Möbius (zitiert nach Schott und Tölle 2006, 103)

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden Endogene Psychosen auch als Degenerationspsychosen bezeichnet oder als Entartungsirresein. Ab 1890, als die psychiatrische Erbforschung zunehmend an Bedeutung gewann, wurde endogen häufig mit „genetisch" oder vererbt übersetzt, allerdings ohne ein (körperliches/ genetisches) Konzept davon zu haben. Kraepelin verwarf[617] im Jahr 1896 die Idee einer Degenerationslehre, jedoch blieb der Begriff der Endogenität der Psychiatrie lange erhalten. Er veränderte im Verlauf häufig seine Bedeutung, verlor jedoch nie seine ursprüngliche negativ stigmatisierende Bedeutung.

Oswald Bumke (1877-1950) führte zur Klärung den Begriff der „Verstehbarkeit" ein[618]. Er postulierte, dass es bei endogenen Psychosen nicht möglich wäre, eine Ursache, also ein belastendes Ereignis, für die Auslösung der Psychose zu erkennen.

Tellenbach schrieb noch 1967 in einem Vortrag:

> „Das Endogene gilt eigentlich als ein noch nicht festgestelltes Somatogenes, und man hofft, das Dunkelfeld seiner Herkunft im Laufe der Zeit als somatisches Ursachenfeld ausweisen zu können. Bis dahin aber bleibt das Endogene das Kryptogene schlechthin." (Tellenbach 1967, 241)

Die umfassendste Systematik der endogenen Störung erarbeitete Karl Leonhard (1904-1988) mit seiner zu Lebzeiten in sechs Auflagen erschienenen Aufteilung der endogenen Psychosen[619]. Leonhard postulierte „klar unterscheidbare psychische Krankheitseinheiten", die durch Genese, familiäre Belastung, Symptomatik, Verlauf und Therapie scharf getrennt werden könnten. Allerdings fehlten ihm zeitlebens jedwede Hinweise auf körperliche Ursachen oder organische Prozesse.

---

[616] Beispiele für die praktische Anwendung der Degenerationslehre finden sich unter anderem in den Werken Les Misérables 1856) von Victor Hugo und Madame Bovary (1857) von Gustave Flaubert. Das Aufkommen der neuen Wissenschaft der Genetik beendete dann die Idee einer vorgegebenen „negativen" Richtung in der Entwicklung.

[617] (vgl. Shorter 2003, 164)

[618] (Bumke 1932, 116)

[619] (Leonhard 1980)

3.8.2 Exogene Störungen

Exogene Störungen waren gemäß der Einteilung von Kraepelin:

I. Irresein bei Hirnverletzungen

II. Irresein bei Hirnerkrankungen

III. Vergiftungen

1. Akute Vergiftungen

2. Chronische Vergiftungen

– A. Alkoholismus

– B. Morphinismus

– C. Kokainismus

IV. Infektiöses Irresein

– A. Fieberdelirien

– B. Infektionsdelirien

– C. akute Verwirrtheit (Amentia)

– D. infektiöse Schwächezustände

V. Syphilitische Geistesstörungen

VI. Dementia paralytica

VII. Seniles und präseniles Irresein

– A. Präseniles Irresein

– B. Arteriosklerotisches Irresein

– C. Altersblödsinn

VIII. Thyreogenes Irresein

– A. Psychische Störungen bei Morbus Basedow

– B. Myxödematöses Irresein

– C. Kretinismus

(nach Klosterkötter 2008, 378)

Die exogenen Psychosen galten als körperlich bedingt. Das heißt sie kamen von außen (in Form von Verletzungen oder Infektionen) oder von innen durch Stoffwechselerkrankungen. Zu den exogenen Erkrankungen zählten auch degenerative Erkrankungen, wie die Demenz und andere Formen bei denen Gehirnzellen sterben. Nach dem ersten und zweiten Weltkrieg erhielten viele Soldaten mit Kopfverletzungen diese Diagnose.

Die maßgebliche Ausarbeitung dieses Systems basierte auf Arbeiten von Karl Bonhoeffer (1868–1948)[620]. Bonhoeffer zeigte, dass bei exogenen Psychosen nur sechs psychopathologischen Zustandsbilder auftraten. Diese waren Delirium, Verwirrtheit, Amentia, Dämmerzustand, der amnestische Symptomenkomplex und hyperästhetisch-emotionelle Schwächezustände[621].

[620] Karl Bonhoeffer war von 1912–1938 Direktor der Klinik für psychische und Nervenkrankheiten an der Berliner Charité.
[621] (vgl. Klosterkötter 2008, 378).

3.8.3 Psychogene Krankheitsformen (psychoreaktiv, atypische Psychose)

XII. Psychogene Erkrankungen

1. Tätigkeitsneurosen (Ponopathien)

– A. Nervöse Erschöpfung

– B. Erwartungsneurose

2. Verkehrspsychosen (Homilopathien)

– C. Induziertes Irresein

– D. Verfolgungswahn der Schwerhörigen

3. Schicksalspsychosen (Symbantopathien)

– E. Unfallsneurosen

– F. Psychogene Geistesstörungen der Gefangenen

– G. Querulantenwahn

XIII. Hysterie

XIV. Verrückheit (Paranoia)

XV. Originäre Krankheitszustände

– A. Nervosität

– B. Zwangsneurose

– C. Impulsives Irresein

– D. Geschlechtliche Verirrungen

XVI. Psychopathische Persönlichkeiten

– A. die Erregbaren

– B. die Haltlosen

– C. die Triebmenschen

– D. die Verschrobenen

– E. die Lügner und Schwindler

– F. die Gesellschaftsfeinde (Antisozialen)

– G. die Streitsüchtigen

XVII. Allgemeine psychische Entwicklungshemmungen

(Oligophrenien)

Unter den psychogenen Krankheitsformen wurden Neurosen und Erlebnisreaktionen zusammengefasst. Diese Störungen sollten von Lebens- und Erlebniseinflüssen verursacht werden.

Aus heutiger Sicht erscheint die Einteilung seltsam, da kaum eine Psychose ohne spezifische Lebens- und Erlebniseinflüsse entsteht. Zum Zeitpunkt der Systementstehung glaubte man jedoch, dass jeder Begriff eine eigene monokausale Ätiologie besaß. Erst spätere Untersuchungen konnten zeigen, dass nicht eine Ursache zu einer psychischen Störung führt, sondern dass dafür stets das Zusammentreffen mehrerer Bedingungen notwendig ist[622].

Zahlreiche Forscher arbeiteten nach Kraepelins Basisarbeit die Systematik weiter aus. In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich die Veränderung der Klassifikation von depressiven Störungen weiterverfolgt.

3.8.4 Die reaktive Depression

In einem viel beachteten Aufsatz von 1920 unterteilte der damals 33-jährige Kurt Scheider die Depressionen in endogene und reaktive Depressionszustände[623].

Er schrieb, dass die beiden Depressionsformen in unterschiedlichen (emotionalen) Schichten[624] des Gehirns auftreten und eine unterschiedliche Symptomatik aufzeigen, welche zwar gleichzeitig auftreten könnten, sich jedoch nicht summieren würde.

Die endogenen Depressionen beschrieb Schneider als Störungen des Lebensgefühls (Vitalgefühl), das „ohne einen Ort zu besitzen" am „Gesamtausdehnungscharakters des Leibes" teilnimmt[625]. Dabei postulierte er die endogene Depression als „motivlos" und „jeglicher Willenskraft entzogen"[626]. Schneider schrieb, dass die Beklemmung der Patienten eine „vollkommen leere und inhaltslose Angst" zeige [627].

Die reaktive Depression sei hingegen eine Störung der seelischen Gefühle, die das „Ichgefühl" der Patienten beträfe und keine „unbestimmte Ausdehnung" hat.

Am deutlichsten, schrieb Schneider, zeige sich der Unterschied der beiden Depressionsformen bei der Trauer[628]. Während reaktiv Depressive eine „normale" Traurigkeit mit Dämpfung der Ichgefühle zeigten,

---

[622] (vgl. Schott und Tölle 2006, 337)
[623] (vgl. Schneider 1920, 283)
[624] Die systematische Komponente basierte auf Kraepelins Definition der Endogenität (achte Auflage), die philosophische Komponente stammte von Max Scheler (1874-1928) und basierte auf dessen Schichtenmodell (Schneider 1920, 281)
[625] (Schneider, 282)
[626] (Schneider 1920, 282)
[627] (Schneider 1920, 284)
[628] (Schneider 1920, 284f)

würden endogen Depressive eine „dumpfe, vitale Traurigkeit" zeigen, die „vage" und „ausgedehnt" erscheine. Der Unterschied solle sich am drastischsten in der Phase der Rekonvaleszenz zeigen.

3.8.5 Die psychogene Depression

Johannes Lange (1891-1938) führte 1926 den Begriff der „psychogenen Depression" ein[629]. In seinem Aufsatz „Über Melancholie" beschreibt er anhand von 31 weiblichen Krankheitsfällen[630] verschiedene Depressionsformen. Dabei unterscheidet er die „endogene Melancholie" aus der Gruppe der manisch-depressiven Erkrankungen von den psychogenen Depressionen „die mit dem manisch-depressiven Irresein nichts zu tun haben"[631].

Er beschreibt die psychogene Depression als ursprünglich „reaktiv", da sie keine Verzögerung des Denkens zeige und sich schnell bessere, sobald sich die Situation der Patienten besserte. Im Gegensatz zur endogenen Depression fehlten dabei tageszeitliche Stimmungsschwankungen, Verstopfungen und das Gefühl einer gesamtkörperlichen Betroffenheit; dagegen wären Müdigkeit, Reizbarkeit, die Unfähigkeit zur Arbeit zu gehen und Traurigkeit die Kernsymptome.

Ein Vergleich der Systeme „reaktiv" und „psychogen" zeigt jedoch kaum Unterschiede. Bemerkenswert erscheint lediglich, dass Lange in der Arbeit versucht, einige Depressionsformen aus der großen Gruppe des manisch-depressiven Irreseins zu lösen und in den Bereich der psychogenen Störungen zu überführen.

3.9 Diagnosesysteme für depressive Störungen nach dem zweiten Weltkrieg

Nach dem zweiten Weltkrieg zeigten sich zwei Entwicklungen. Einige Kliniker lehnten die systematische Anwendung von Diagnoseschemata ab, „weil der unheilvolle Mißbrauch psychiatrischer Diagnosestatistiken im Zusammenhang mit Gewaltmaßnahmen des Nationalismus noch gut in Erinnerung war" (Bochnik et al. 1970, 42). Andere Kliniken, die den Würzburger Schlüssel wegen dessen „Unzulänglichkeit" ablehnten, erarbeiteten klinikeigene Schlüssel, die jedoch einen Vergleich von psychiatrischen Diagnosen – sogar auf Bundeslandebene – verhinderten[632].

---

[629] (Lange 1926)

[630] Lange wollte exogene Ursachen ausschließen und erklärte: „Da ich mich streng an die eigene Erfahrung halten wollte, blieb ich auf weibliches Material beschränkt"(Lange 1926). S. 293

[631] (Lange 1926, 293)

[632] (Bochnik et al. 1970) S. 42. Bochniks Arbeit ist eine der zentralen Arbeiten, die den Übergang vom alten Klassifikationssystem hin zu einer neuen WHO-basierten Klassifizierung einleitet. An der Arbeit, waren 10 der renommiertesten Forscher Deutschlands beteiligt. 5630 Patienten wurden dabei untersucht.

Insgesamt zeigte sich, dass mehrere Forscher versuchten das Diagnoseschema für depressive Erkrankungen zu erweitern. Es ist jedoch in dieser Zeit nicht gelungen sich auf ein allgemein verbindliches Schema zu einigen.

Eines der einflussreichsten Systeme der depressiven Störungen in den 50ern erarbeitete Kurt Schneider. Er änderte seine Krankheitsbezeichnungen der „endogenen Depression" von 1920 in „zyklothyme Depression" (später auch cyclothyme Depression) und fügte die „Untergrunddepression" (Schneider 1955, 4) hinzu, die zwar nur selten ein „klinisches Ausmaß" erreiche, jedoch eine Störung der Vitalgefühle beinhalte und die aufgrund des abweichenden Verlaufs von der zyklothymen Depression abzugrenzen sei.

In Schneiders schriftliche Ausführungen finden sich kaum stichpunktartige Zusammenfassungen. Für ein Zusammentragen seiner Untergruppen ist daher auf eine Zusammenfassung von Psychiatern zurückgegriffen worden, die sich in der Veröffentlichung explizit auf Schneiders Systematik beriefen.

- direkte depressive Reaktionen,
- depressive Hintergrundreaktionen,
- persönlichkeitsdifferente depressive Hintergrundreaktionen (u. a. neurotische Depression),
- depressive Verstimmungen bei sog. psychopathischen Persönlichkeiten,
- Untergrunddepressionen,
- vitale cyclothyme Depressionen,
- seelische cyclothyme Depressionen, B. Kombinationen cyclothymer Depressionen mit neurotischen und psychopathischen Komponenten (u. a. Weitbrechts endoreaktive Dysthymie),
- Komplikationen cyclothymer Depressionen durch psychotische Ausformungen in Richtung schizophrener Symptomatik („Zwischenfälle" zwischen Cyclothymie und Schizophrenie),
- Komplikationen cyclothymer Depressionen durch Kombination mit hirnorganischen Störungen (Jammerdepressionen u. a.),
- symptomatische Depressionen anderer Art (z. B. schizophrene Depressionen, depressive Form der Paralyse, beginnende hirnatrophische Prozesse u. a.).

Schneiders Systematik der depressiven Störungen (nach Hippius und Jantz 1959, 471)

Eine einfachere Einteilung der Depressionszustände findet sich in der DMW von 1955[633]. In der Arbeit erklärt der Basler Psychiater Jakob Wyrsch (1882-1980) Hausärzten wie depressiven Patienten zu behandeln sein.

Er behält dabei den alten Melancholie-Begriff bei, setzt ihn jedoch synonym mit dem Begriff der endogenen Depression ein. Er unterscheidet im weiteren zwischen endogener Melancholie, für die er auch den Namen Schwermut gebraucht, und reaktiver Depression.

Er notierte, dass der reaktiv Depressive „wohl verstimmt [ist], aber im Grunde nicht schwermütig, sondern traurig"[634]. Es müsste beurteilt werden, ob „die Reaktion in einem einfühlbaren Zusammenhang und Ausmaß mit dem Motiv" steht. Über die „endogene Melancholie" meinte er hingegen:

> „Denn es gibt nun einmal die Krankheit der endogenen Melancholie, wo die Verstimmung als psychisch letztes auftritt, das nicht auf andere psychische Inhalte bezogen werden kann, das nur einen metaphysischen Sinn hat und nicht schon aus der augenblicklichen psychischen Lage des Kranken verstanden werden kann." (Wyrsch 1955, 775)

Seinen Ausführungen zufolge ist die Melancholie für Erklärungen nicht zugänglich. Die Prognose ist gut[635]: „… jeder weiß aus seinem Bekanntenkreis, daß Depressionen vorbeigehen[636] …".

Wyrsch bittet die praktischen Ärzte zu überprüfen, ob eine Suizidgefährdung besteht, bleibt ansonsten jedoch bezüglich der Therapie vage und schreibt, dass die einzigen wirksamen Mittel für einen schnellen Stimmungswandel der Elektroschock oder der medikamentöse Schock darstellen würden, die jedoch nicht ambulant verabreicht werden können. Er empfiehlt stattdessen Geduld und Psychotherapie, die er folgendermaßen definiert:

> „Die Hauptsache besteht aber in der Psychotherapie, die in zahlreichen Fällen auch vom praktischen Arzt angewendet werden kann. Sie ist zwar einfach und es bedarf keines besonderen Verfahrens, aber Zeit und Lust muß er dazu haben, denn mit dem auf-die-Schulter-klopfen und Schlafmittel verschreiben und einem kernigen Spruch ist es nicht getan. Der Arzt muß seelisch Anteil

---

[633] (Wyrsch 1955)

[634] (Wyrsch 1955, 776)

[635] Wyrsch führte dazu weiter aus: „… denn jeder Depressive hört es gerne, daß es keine beginnende Geisteskrankheit und kein schweres körperliches Leiden ist, was ihn plagt, sondern „nur" eine Depression."(Wyrsch 1955, 777)

[636] (Wyrsch 1955, 777). Wyrsch erklärte, dass reaktiv Depressive grundsätzlich keinen Arzt benötigen: „…, so bedarf dieser reaktiv Verstimmte nicht einmal eines Arztes, sondern ein verständnisvoller Freund, ein kluger Pfarrer oder Berater finden schon das rechte Wort, und die Zeit tut ein übriges. Erst wenn er verwahrlost oder Hand an sich legen will, …, ist der Arzt oder sogar der Analytiker vonnöten."(Wyrsch 1955, 776)

nehmen können, er muß zuhören können, er muß Interesse für die Lebensumstände des Kranken aufbringen, darf die Geduld nicht verlieren, muß vielleicht auch in der Familie oder am Arbeitsplatz sich einsetzen, und er vergesse dabei nie, daß ein reaktiv Deprimierter der Versuchung nicht immer widerstehen kann, sich selbst etwas anzutun oder gar seine Nächsten dabei mitzunehmen." (Wyrsch 1955, 775)

Im Jahr 1963 veröffentlichte Paul Kielholz (1916-1990) ein abweichendes System in der DMW zur Einordnung der Depressionszustände[637]. Es beruhte aus nosologischen Annahmen und unterschied die folgenden fünf Depressionsarten:

Nosologische Einordnung der Depressionszustände 1963 (Kielholz et al. 1963, 1582f)

1. Organische Depressionen (senil. arteriosklerotisch, posttraumatisch, epileptisch, oligophren u. a.)
2. Symptomatische Depressionen (postinfektiös, hämodynamisch, endokrin, toxisch, schizophren u.a.)
3. Involutionsdepressionen
4. Depressionen bei manisch-depressiven Psychosen (Endogene Depressionen)
5. Psychogene Depressionen
    a. Neurotische Depressionen
    b. Erschöpfungsdepressionen
    c. Reaktive Depressionen

[637] Kielholz beschrieb darin auch die Behandlungsdauer von depressiven Phasen, die er mit 6-14 Monaten angab. „Bei jeder zusätzlichen Depressionsphase nimmt in der Regel deren Dauer zu." (Kielholz et al. 1963, 1583)

Kielholz' Modell basierte auf unterschiedlichen Annahmen für eine körperliche (somatische) Komponente und unterschiedliche Annahmen für äußere Ereignisse die er auf einer Achse auftrug:

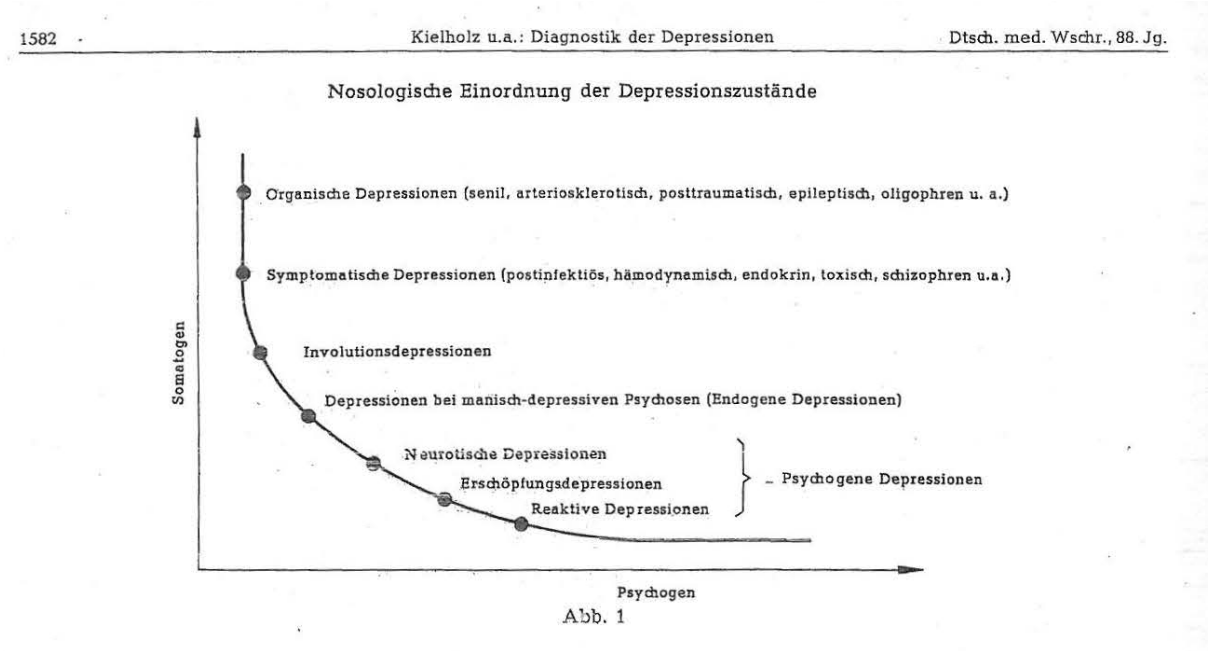

Abbildung 16: Nosologische Einordnung der depressiven Störungen (nach Kielholz 1963, 1582)

Ein weiteres Klassifikationssystem für depressive Erkrankungen hat Hans-Werner Janz (1903-2003) im Jahr 1960 veröffentlicht. Dieses wird ausführlicher aufgezeigt, da von 1948-1973 ärztlicher Direktor der Wahrendorffschen Anstalt war, deren Akten in dieser Untersuchung ausgewertet wurden. Janz erläuterte sein System[638] auf einem Vortrag, den er während eines Fortbildungskurses für praktische Ärzte am 27.03.1960 in Bad Driburg, hielt (Janz 1960).

Janz Einteilung der Depressionszustände von 1960:

1. Zyklothyme Depressionen: Die Kerngruppe der rein anlagebedingten, ohne Anlaß oder Motiv auftretenden, phasisch verlaufenden "Melancholien,
2. Erlebnis- oder situations-reaktiv in Gang gesetzte, aber nach dem Eigengesetz und unter der Symptomatik der Zyklothymie weiterlaufende Depressionen,
3. Organisch provozierte zyklothyme Depressionen (z. B. nach Grippe, Bauchoperationen,im Wochenbett usw.),
4. Endo-reaktive Dysthymien" (Weibrecht): Verstimmungszustände, die ohne nachweisbare Beziehungen zur Zyklothymie, aber gleichwohl auf dem Boden einer "Endogenität" entstehen, z. B. nach schweren körperlichen Erschöpfungen, Dystrophien, verzögerter Rekonvaleszenz usw. oder nach seelischen

[638] Janz System wurde nur selten referiert und ist in Vergessenheit geraten.

Dauerbelastungen (Entwurzelung, Vereinsamung), vor allem aber bei enger Verzahnung somatischer und psychischer Faktoren.

5. Reaktive Depressionen, die unmittelbar aus einem nicht verarbeiteten Erlebnis oder Konflikt hervorgehen und sich in der Symptomatik und im Verlauf von den zyklothymen Formen unterscheiden (überwiegend bei psychasthenisch-sensitiven, affektiv labilen Persönlichkeiten.),
6. "Symptomatische Depressionen". (depressive Syndrome bei Organerkrankungen), z. B. Cerebralsklerose, hirnatropische Prozessen, Gallenblasenerkrankungen, beginnender Hepatitis usw.,
7. Depressionen der Rückbildungsjahre (Klimakterium, Involution, Senium),
8. Depressiv gefärbte neurasthenische Syndrome ("symptomatische Depression bei körperlichen Erschöpfungszuständen),
9. Depressive Symptomatik im Zusammenhange mit neurotischen Fehlhaltungen der Persönlichkeit (z. B. Aktualisierung latenter Neurosen durch zyklothyme Depressionen oder Manifestationen einer depressiven Anlage durch neurotische Entwicklungen oder depressive Färbung neurotischer Erscheinungen). Mit dem heute verbreiteten Sammelbegriff "Neurotische Depression" werden diese Unterschiede verwischt.
10. Depressive Bilder bei Psychosen und Hirnerkrankungen (Schizophrenie, Paralyse, Lues cerebri, Epilepsie usw),
11. "Untergrunddepressionen" (K. Schneider): Motivlos aus einem unerlebten und unerlebbaren "Untergrund" aufsteigende "Stimmungsschwankungen des normalen und psychopathischen Lehens" (nach Janz 1960, 940f)

Janz fügte noch ein Achsensystem hinzu, "ohne dessen Nachweis wir nicht von einer depressiven Verstimmung sprechen dürfen"(Janz 1960, 941). Jedoch finden sich in den Patientenakten der Klinik keine Belege für die aufgeführte umfangreiche Unterscheidung depressiver Formen.

Im Gegensatz zu seiner komplexen Diagnostik zeigte Janz eine sehr einfache therapeutische Systematik. Er unterschied lediglich drei unterschiedlich schwere Depressionsgrade und empfahl darauf basierend eine Medikation[639].

Das Ende der „Endogenität“

Das triadische System und das darin enthaltene Konzept der Endogenität wurde in den 80er Jahren aufgegeben[640] und durch ein neues System zur Klassifizierung ersetzt, das von der WHO entwickelt wurde.

[639] Bei leichten Formen empfahl er Monoaminoxydase-Inhibitoren (MAOs) (Marplan, Niamid, Nardil). Bei leichten bis mittelschweren agitierten Formen empfahl er Neuroleptika. Bei mittelschweren Formen empfahl er Imipramin (Tofranil), dies aber nur mit Einschränkungen (Janz 1960, 944).

[640] (vgl. Andreasen et al. 1986; Maier et al. 1991).

In der aktuellen Klassifikation der psychischen Störungen ICD-10 sind „endogene Störungen“ nicht mehr aufgeführt[641]. Damit endet eine fast 100-jährige Periode in der Psychiatrie, in der Patienten mit gleichartigen Symptomen anders behandelt wurden, wenn Ärzte entschieden, dass sie die Ursache der Erkrankung nicht nachvollziehen können.

Es überrascht, dass sich in der Welt der klinischen Psychiatrie, der Glaube an ein Konzept der Endogenität so lange halten konnte – obwohl zu keinem Zeitpunkt eine körperliche Entsprechung gefunden wurde oder gar eine schlüssige biologische Begründung zur Verfügung stand

Im historischen Kontext findet sich eine fast 100-jährige Aktualität von Carl-Gustav Jungs (1875-1961) Arbeit aus dem Jahr 1908 zu dieser Thematik. Jung bestritt damals, dass Geisteskrankheiten ohne Motiv und grundlos auftreten:

> "Sind wir auch noch lange nicht im Stande, die Zusammenhänge jener dunklen Welt restlos zu erklären, so dürfen wir doch jetzt schon mit Sicherheit die Behauptung aufstellen, daß in der Dementia praecox kein Symptom existiert, das man als psychologisch grundlos und unsinnig bezeichnen könnte. Auch die absurdesten Dinge sind nichts als Symbole von Gedanken, die nicht nur allgemein menschlich verständlich sind, sondern überhaupt in jeder Menschenbrust wohnen. So entdecken wir im Geisteskranken nicht etwas Neues und Unbekanntes, sondern den Untergrund unseres eigenen Wesens, die Mutter der Lebensprobleme, an denen wir alle arbeiten."(Jung 1908, 26)

Jung forderte die Ärzte zu mehr Sorgfalt und Geduld im Umgang mit den Erkrankten auf. Seine Forderung hat auch in der heutigen Zeit nicht an Aktualität verloren.

3.10 Psychopharmakologie ab 1950

Die Ära der modernen Psychopharmakologie beginnt mit der Verfügbarkeit eines Medikaments, das nicht nur betäubend wirkte, sondern einen Einfluss auf Symptome von psychisch Erkrankten hatte. Dieses

[641] Im aktuellen ICD-10 findet sich lediglich der Hinweis: „Die schwereren Formen der rezidivierenden depressiven Störung (F33.2 und .3) haben viel mit den früheren Konzepten der manisch-depressiven Krankheit, der Melancholie, der vitalen Depression und der endogenen Depression gemeinsam.“ (ICD-10-GM Version 2012)

Medikament war das Neuroleptikum[642] Chlorpromazin (Megaphen) das im Jahr 1952/3 erstmals bei psychisch Erkrankten eingesetzt wurde.

Über die frühen klinischen Versuche mit Chlorpromazin in Deutschland hat Balz ausführlich berichtet[643]. An dieser Stelle findet sich daher lediglich eine historische Einleitung[644] und eine knappe Zusammenfassung.

3.10.1 Historische Einleitung: Die Entwicklung der Psychopharmakologie

Der Ausgangspunkt der modernen Psychopharmaka war die flächendeckende Einführung der Straßenbeleuchtung im 19. Jahrhundert. Die Lampen wurden zu dieser Zeit mit Leuchtgas betrieben. Das Leuchtgas wurde in großen chemischen Fabriken hergestellt. In Deutschland[645] waren Hoechst, die BASF, E. Merck sowie Bayer und Schering die wichtigsten Erzeuger von Chemikalien[646].

Bei der Herstellung des Leuchtgases entstand als Abfallprodukt Steinkohleteer in großen Mengen. In diesem Steinkohleteer fanden Chemiker viele zuvor unbekannte Verbindungen. Zunächst nutzten sie diese für die industrielle Herstellung von Farbstoffen[647], mit denen Textilien gefärbt wurden (vgl. Weber 1999, 84f). Später prüften sie die Eignung mehrerer Verbindungen als Arzneimittel. Als eine der ersten Firmen brachte Hoechst 1888 die Schmerzmittel Antiypyrin (Phenazon) und Amidopyrin (Pyramidon) auf den Markt[648].

Für die Psychiatrie erwies sich die Substanzklasse der Phenothiazine als wichtige Verbindung. Erstmals wurde diese in den BASF-Werken von Mannheim im Jahr 1883 von Heinricht August Bernthsen (1855-1931) auf der Suche nach neuen, blauen Farbstoffen für die Textilindustrie entdeckt. Bernthsen hatte zuvor von Heinrich Caro (1834-1910) den Auftrag erhalten, die Strukturformel des von ihm synthetisierten Methylenblau aufzuklären[649]. Er identifizierte die Substanz als Thiodiphenylamin und erhöhte mit einem effizienteren Verfahren die Phenothiazin-Ausbeute.

---

[642] Die Firma Bayer führte das Megaphen als Neuroplegicum ein. Damit sollte die Beruhigung des Gesamtnervensystems angedeutet werden. Der Begriff Neuroleptikum setzte sich erst gegen Ende der 50er Jahre durch (vgl. Balz 2010, 291f).
[643] (Balz 2010)
[644] Eine historische Einleitung über die Entwicklungsgeschichte der synthetischen Psychopharmaka ist in der Arbeit von Balz nicht vorhanden. Weber schrieb darüber jedoch ausführlich (Weber 1999)
[645] In der Schweiz entstanden in Basel und Umgebung die Firmen Geigy, Sandoz, Ciba und Hoffmann la Roche.
[646] (vgl. Holsboer 2009, 66)
[647] Teerfarbstoffe wurden früher auch Anilinfarben genannt. Der Name BASF (Badische Anilin- und Soda-fabrik) deutet noch die Funktion als ursprünglicher Farbstoffhersteller an.
[648] (Anderson 2005, 160f)
[649] (vgl.Weber 1999, 135)

Mit dem Methylenblau begann Paul Ehrlich (1854–1915) Mikroorganismen zu färben und empfahl das Mittel auch als Therapeutikum gegen Malaria. Der therapeutische Nutzen des Mittels, das später auch zur Bekämpfung von Kopfschmerzen eingesetzt wurde, war jedoch gering.

Es wurde zwar noch längere Zeit in der Tiermedizin als Wurmmittel eingesetzt, stand jedoch nicht weiter im Fokus der Forschung. Für Menschen mit psychischen Störungen wurde die Eignung dieser Substanzklasse zu diesem Zeitpunkt nicht weiter verfolgt. Eine Ausnahme bilden die Versuche des italienischen Psychiater Pietro Bodoni 1899 an der psychiatrischen Universitätsklinik Genua. Bodoni berichtete über eine positive Wirkung bei 14 psychotischen Patienten, jedoch scheint die Fachwelt davon nur wenig Notiz genommen zu haben[650].

Im Jahr 1899 synthetisierten J. Thiele und O. Holzinger von den Phenothiazinen ausgehend die Substanzklasse der Iminodibenzyle, aus denen später die ersten Antidepressiva hervorgingen. Zum Zeitpunkt der Synthese fand sich jedoch kein Nutzen für die neue Substanzklasse. Kurz nach der Entdeckung wurden Iminodibenzyle als Färbemittel für die Farbe Himmelblau eingesetzt, jedoch gab es andere und bessere Mittel gegen die sie sich nicht durchsetzen konnten, so dass sie in den Laborbeständen der J. R. Geigy AG in Vergessenheit geriet (siehe Kapitel Trizyklika).

Mit den Methoden der Farbstoffchemie untersuchten Biochemiker physiologische Vorgänge im menschlichen Körper. In den dreißiger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurden die physiologischen Amine Adrenalin, Acetylcholin und Histamin beschrieben. Beim Versuch diese Amine zu beeinflussen, entdeckten sie die Ethylendiamine. Diese Stoffgruppe ist ungiftig und zeigte eine neuartige medizinische Wirkung, da sie Juckreiz und allergischen Schnupfen beeinflussen konnte. In chemischer Hinsicht wirkte sie auf das Histamin, daher wurden diese Medikamente Antihistaminika genannt. Das erste Medikament dieser Art war das Phenbenzamin (Antergan) das die französische Firma Rhône-Poulenc im Jahr 1942 auf den Markt brachte. Im selben Jahr folgte das Mepyrmamin (Pirylamin).

In wirtschaftlicher Hinsicht waren die Antihistaminika ein großer Erfolg und wurden bei Allergien, Übelkeit, Ekzemen und verschiedenen Asthmaformen angewandt. Als Nebenwirkung zeigte sich, dass die Medikamente eine starke Ermüdung (Sedierung) herbeiführten.

---

[650] (vgl. Weber 1999, 315)

3.10.2 Chlorpromazin und Reserpin

Diese sedierende Eigenschaft der Antihistaminika wurde von Rhône-Poulenc systematisch weiter untersucht. Über das Prinzip der chemischen Ähnlichkeit wurde nach weiteren Substanzen gesucht, die eine stärker sedierende Wirkung besaßen. Als Ziel sollte kein neues Sedierungsmittel für die Psychiatrie[651] gefunden werden, sondern ein Mittel, das die Narkose bei Operationen oder das Einleiten einer Schockbehandlung verbessern konnte[652].

Der französische Chemiker Henri Laborit (1914-1995) nannte die Zielsymptomatik des gesuchten Mittels einen „künstlicher Winterschlaf". Dafür synthetisierte er gegen Ende der 40er Jahre bei Rhône-Poulenc mehrere Verbindungen, die zunächst im Tierversuch erprobt wurden. Für die klinische Erprobung wurde das im Dezember 1951 von Paul Charpentier hergestellte Phenothiazin Chlorpromazin ausgewählt. Insgesamt verschickte die Firma dafür zwischen April 1951 und März 1952 etwa 4000 Proben an über 100 Forscher in 9 Länder.

In Paris setzten die französischen Psychiater Jean Delay (1907-1987) und Pierre Deniker (1917-1988) das Mittel zur Beruhigung von manischen und psychotischen Patienten ein (Delay et al. 1952). Zu ihrer Überraschung beruhigte das Mittel nicht nur die Patienten, sondern zeigte häufig sogar therapeutische Effekte. Diese waren weder erwartet, noch hatte jemals zuvor ein Medikament einen therapeutischen Einfluss auf psychische Erkrankte gezeigt. Delay und Deniker berichteten auf zahlreichen Kongressen und in mehreren Veröffentlichungen über diese Wirkung (Hamon, Paraire, und Velluz 1952; Delay et al. 1952; Delay und Deniker 1953).

Zeitgleich entdeckten mehrere andere Forscher, dass das Alkaloid Reserpin[653] aus der Pflanze Rauwolfia serpentina (Indische Schlangenwurzel) ebenfalls eine therapeutische Wirkung bei psychiatrischen Patienten besitzt (Kline 1954; Bleuler und Stoll 1955). Die Pflanze wurde in Indien bereits seit Jahrhunderten zur Bekämpfung psychischer Symptome und gegen Schlaflosigkeit eingesetzt[654]. In Europa wurde sie im Jahr 1949 aufgrund ihrer blutdrucksenkenden Wirkung bekannt. Die Isolierung des Reserpins gelang dem Schweizer Chemiker Emil Schlittler im Jahr 1952. Die Erprobung an psychiatrischen Patienten

---

[651] Zu diesem Zeitpunkt gab es bereits ein großes Arsenal an beruhigenden Mitteln, die in der Psychiatrie angewendet wurden. Allen voran die als Schlafmittel hochwirksamen Barbiturate, die jedoch keine therapeutische Wirkung auf psychische Erkrankungen zeigten.

[652] (vgl. Balz 2010, 240)

[653] Aufgrund einiger Berichte über starke Nebenwirkungen konnte sich das Reserpin auf lange Sicht nicht gegen das Chlorpromazin durchsetzen. Healy schrieb jedoch, dass es während der gesamten 50er und bis in die frühen 60er wirtschaftlich ebenso erfolgreich war, wie das Chlorpromazin (vgl. Healy 2002, 106f)

[654] (vgl. Healy 2002, 101f)

wurde ab 1953 von dem amerikanischen Psychiater Nathan S. Kline (1916-83) durchgeführt, der für diese Leistung im Jahr 1957 mit dem Lasker Award für klinische Forschung ausgezeichnet wurde.

Die beiden Substanzen veränderten die Behandlung von psychiatrischen Patienten so nachhaltig, dass nicht nur die psychiatrische Fachpresse darüber berichtete:

Das Magazin „Der Spiegel" schrieb 1955:

> „ … beide Drogen - sowohl das Pulver 4560 [Chlorpromazins Labornummer] als auch Reserpin – [haben] den Vorzug, dass sie
>
> - sicherer und vielseitiger wirken als der Elektroschock und
> - geringere Nebenwirkungen haben als der Schnitt durch die Nervenstränge im Gehirn." (Spiegel 1955, 38)

Aus den Wittenauer Heilstätten bei Berlin schrieb W. Loch 1956:

> "Waren es ursprünglich, d. h. im Frühjahr 1953 nur wenig Kranke, bei denen zögernd und mit skeptischer Zurückhaltung Megaphen parenteral (zumeist anfänglich kombiniert mit Atosil und Latibon) und per os gegeben wurde, im Sommer 1954 dann bereits 90 Kranke, so stehen gegenwärtig rund 350 Patienten, d. h. nahezu 20 Prozent aller in stationärer Behandlung befindlichen Kranken laufend unter entsprechender Medikation."(Loch 1956, 463)

Hoimar von Ditfurth (1921-1989) von der Universitäts-Nervenklinik Würzburg schrieb, dass die Einführung des Megaphen„ … in unserer Klinik zu einer völligen Umwandlung der üblichen „Wachsaalathmosphäre" geführt [hat]. […] . Die Patienten werden allgemein zugänglicher …"(Ditfurth 1955, 59)

Es gab Versuche, die beruhigende Wirkung der Medikamente durch objektivierbare Verfahren zu dokumentieren. Der Amerikaner Nathan S. Kline maß dafür die Lautstärke auf Krankenstationen vor der Einführung und nach der Einführung der Medikamente, sowie bei einer Placebo-Medikation[655]. In Deutschland maßen die Forscher eine Abnahme der Isolierungsstunden sowie den deutlich gesunkenen Verbrauch der „als chemische Zwangsjacke wirkenden Mittel Scopolamin und Scophedal" (Loch 1956, 464).

[655] (vgl. Kline und Stanley 1955)

Bislang sind nur wenige Daten zum Verhältnis des Einsatzes beider Medikamente in Deutschland veröffentlicht. Grahmann und Suchenwirth schrieben 1959 in einer Studie, die die Jahre 1954-57 retrospektiv die erhöhte Thrombosegefährdung[656] der Patienten untersuchte, dass im Untersuchungszeitraum „338 Kuren mit Chlorpromacin (100-500mg täglich) und 60 Kuren mit Reserpin (3-12mg täglich)" durchgeführt wurden. Dem standen „464 Behandlungen mit Insulin, Elektrokonvulsionen, unspezifischen Sedativis und Hypnoticis" gegenüber (Grahmann und Suchenwirth 1959, 224).

Die beiden Medikamente zeigten im weltweiten Einsatz eine breite Anwendung. Der norwegische Forscher Ornulf Odegard schrieb 1964:

> „When reserpine and chlorpromazin were first tried out in psychiatric hospitals all over the world, the immediate clinical impression was overwhelming."[657] (Odegard 1964, 777)

Die Schweizer Forscher Battegay und Gehring erinnerten sich 1968:

> „Lautes, dramatisches, aggressives Verhalten wurde zur Seltenheit. Die Spitalabteilunge, die zuvor unruhig und unheimlich wirkten, wurden still und geordnet. Die Spitäler können offener gehalten werden, und frühere Sicherungseinrichtungen wurden überflüssig." (Battegay und Gehring 1968, 107).

Das Chlorpromazin verdrängte innerhalb eines Jahrzehnts den Insulin- und den Cardiazolschock in den Psychiatrien, lediglich der Elektroschock wurde beibehalten, jedoch wurde dieser in der Folge deutlich seltener angewendet. Die Psychiater begründeten dies mit Vorteilen bei der praktischen Durchführung:

> „Hauptvorteile des Megaphen gegenüber den „klassischen" Verfahren der Insulin- und EK-Behandlung sind bei anscheinend vergleichbarer therapeutischer Wirksamkeit seine relative Ungefährlichkeit, die geringen Anforderungen an das Pflegepersonal sowie die allgemeine Beruhigung der geschlossenen Abteilung." (Gäde und Heinrich 1955, 54)

---

[656] Die beiden Forscher schreiben, dass bei den neuen Medikamenten die Thrombosewahrscheinlichkeit 1:30 beträgt, wohingegen bei den klassischen Verfahren der Wert bei 1:232 liegt.(Grahmann und Suchenwirth 1959)

[657] Als Reserpin und Chlorpromazin erstmals in den psychiatrischen Krankenhäusern der ganzen Welt ausprobiert wurde, war der unmittelbare klinische Eindruck überwältigend. [Übersetzung P. A.]

Ein nicht zu unterschätzender Vorteil betraf den verringerten Pflegeaufwand der Patienten. Mithilfe von Tabletten und Spritzen gelang es mit deutlich weniger Pflegern eine größere Anzahl an Patienten zu betreuen.

Im Verlauf der Erprobung änderte sich die Indikation des Chlorpromazins. Während Delay und Deniker ursprünglich eine Besserung bei manischen Zustandsbildern beschrieben, zeigten spätere Untersuchungen, dass das Medikament bei Manikern oder Patienten, die an einer bipolaren Störung Erkrankten litten, kaum wirksam war, hingegen auf die Wahnsyndrome der schizophrenen Patienten wirkte.

Chlorpromazin und Reserpin bei depressiven Patienten

Nach der Markteinführung wurde Chlorpromazin – wie zuvor sämtliche neue Therapeutika - bei psychiatrischen Patienten jedweder Diagnose angewendet. Dabei erhielten auch depressive Patienten das Mittel[658]. Insgesamt wurde das Mittel Reserpin jedoch nur selten bei depressiven Patienten angewendet, da über Reserpin ein negativer Bericht aus einer internistischen Praxis existierte[659]. Darin wurde beschrieben, das Mittel, welches in der Praxis als blutdrucksenkendes Mittel eingesetzt wurde, als Nebenwirkung bei vielen Patienten eine schwere depressive Symptomatik erzeugte. Im Jahr 1971 wurden die Daten erneut evaluiert, dabei zeigte sich, dass „nur" sechs Prozent der Patienten eine depressive Symptomatik entwickelt hatten, viele von ihnen hatten bereits zuvor unter Depressionen gelitten[660].

Die Wirkungen des Chlorpromazin schienen hingegen weniger eindeutig. Viele Psychiater glaubten anfangs sogar, dass das Neuroleptikum nicht nur den schizophrenen, sondern auch den depressiven Patienten helfen konnte. Häufig kombinierten die Ärzte dazu Megaphen mit dem Elektrokrampf.

---

[658] Der britische Forscher M. Shephard berichtete unter anderem im Lancet über gute Ergebnisse bei depressiven Patienten (Davies und Shepherd 1955; Shepherd 1956).

[659] Als erster Psychiater berichtete der amerikanische Psychiater Robert L. Faucett über diesen Effekt. Er berichtete, dass 26 Prozent seiner 202 mit Reserpin behandelten Patienten zum Teil schwere Depressionen entwickelten (Faucett 1958). In Deutschland schrieben Hippius und Jantz auf einer Psychiatertagung 1959 zur Therapie der Depressionen "Am wenigsten geeignet erscheint das Reserpin, da bei intern-medizinischer Anwendung in der Hochdruck-Therapie sogar depressive Syndrome - mitunter mit starken Suicid-Tendenzen - beobachtet wurden." Weiterhin beklagten sie, dass "ein entscheidender Nachteil des Reserpins [ist], dass es keinenfalls mit einer EKT kombiniert werden darf". Die Psychiater stimmen daher überein: „… wenn die Ablehnung des Reserpins für die Behandlung depressiver Syndrome recht einmütig ist, …" (Hippius und Jantz 1959, 467)

[660] (Goodwin und Bunney 1971); (Kirsch 2010, 88f)

Fritz Flügel[661] (1897–1973) fand im Jahr 1953 nach vier bis achtwöchiger Kur „oft eine bleibende Besserung“ bei depressiv Erkrankten (Flügel 1953, 1029).

H. H. Meyer behandelte 12 Patienten mit manisch-depressiver Erkrankung mit der Winterschlaf-Methode und berichtete[662]:

> „Was die Therapie der Zyklothymen betrifft, so traten die Symptome in ihrer Gesamtheit rasch und völlig zurück, so daß wir über die Hälfte der so behandelten Kranken nach dreiwöchiger Kur praktisch unauffällig, ohne eine andere Therapie durchgeführt zu haben, entlassen konnten.“ (Meyer 1953, 98)

Gäde und Heinrich behandelten 160 Patienten, darunter 52 mit „cyclothymen Depressionen“. Sie schrieben 1955:

> „Im ganzen haben wir den Eindruck, daß Megaphen allein bei schizophrenen Erkrankungen besser wirkt als bei cyclothymen Depressionen.“ (Gäde und Heinrich 1955, 52)

Sie bemerkten jedoch bei der Kombination mit der EK-Behandlung einen günstigen Einfluss und spekulierten über den folgenden Wirkungsmechanismus:

> „Gute Ergebnisse erzielten wir bei depressiven Cyclothymen mit der kombinierten EK-Behandlung. … Die Vermutung scheint erlaubt, daß auch bei cyclothymen Depressionen eine Auflockerung des psychotischen Gefüges bewirkt wird, das dann unter der Schockwirkung endgültig zusammenbricht.“(Gäde und Heinrich 1955, 51)

W. Janzarik empfahl 1956 die Neuroleptika sogar nach Abschluss einer depressiven Phase als Dauergabe[663].

Andere Forscher bemerkten hingegen keinen Effekt. Speziell bei „endogenen Depressiven“ sah von Ditfurth nur bei vier von 51 Patienten ein Abklingen der Depression, was er jedoch auf Spontanheilungen zurückführte. Hilfreich war das Megaphen jedoch „immer dann, wenn Angst und Agitiertheit das Bild vorwiegend bestimmen “ (Ditfurth 1955, 57). Er bemerkte zudem, den Ergebnissen von Delay und Deniker

---

[661] (vgl. Bleich, Breuer, und Kornhuber 2006)

[662] Meyer berichtet auch über einen Todesfall. Eine 52-jährige Patientin mit schweren Depressionen starb an den Folgen eines Kreislaufkollaps, das Megaphen war kurz zuvor abgesetzt worden (vgl. Meyer 1953, 1099).

[663] (vgl. Janzarik 1956)

entsprechend, eine „besonders gute Wirksamkeit des Megaphens bei manischen Phasen" (Ditfurth 1955, 59).

Erhard Philipp von der Nervenklinik „Waldhaus" Berlin-Nikolasee bemerkte hingegen keinen Effekt der Megaphen-Behandlung auf Psychosen. Er behandelte depressive und schizophrene Patienten mit bis zu 750 mg (!) Chlorpromazin pro Tag. Dennoch schrieb Philipp „daß es nicht den Anschein hat, daß Megaphen einen Einfluß auf den Ablauf einer psychischen Erkrankung, insbesondere eine Psychose hat." (Philipp 1955, 64)

Nach einigen Jahren überwog jedoch insgesamt die Erfahrung, dass die Neuroleptika keinen Einfluss auf depressive Erkrankung hatten:

> „Die klinische Erfahrung ergab jedoch, … daß der therapeutische Wert der Phenothiazine für die Behandlung depressiver Syndrome begrenzt ist. […] .Der affektive Grund der Depression wird durch die Phenothiazin-Wirkung aber offensichtlich nicht nachhaltig in der therapeutisch gewünschten Richtung beeinflußt."(Hippius und Jantz 1959, 468)

Der große wirtschaftliche Erfolg des Chlorpromazin ermutigte jedoch viele andere pharmazeutische Unternehmen nach ähnlichen Medikamenten zu suchen, wodurch später die Antidepressiva entdeckt wurden.

3.11 Die ersten Antidepressiva: Iproniazid (Marsilid) und Imipramin (Tofranil)

Die ersten Medikamente, die auf eine depressive Symptomatik wirkten und auch heute noch als Antidepressiva bezeichnet werden, wurden zum Zeitpunkt ihrer Einführung unter abweichenden Namen vermarktet. Das Imipramin wurde als „Thymoleptikum"[664] verkauft, das Iproniazid als „Psychic Energizer" (vgl. Kapitel MAO-Hemmer).

Die beiden Medikamente waren im Jahr 1957 erstmals zur Bekämpfung einer depressiven Störung erhältlich. Das Wort Antidepressivum wurde jedoch bereits 1952 erstmals vom amerikanischen Psychiater

[664] Der Begriff Thymolepticum wurde von Paul Schmidlin von der Firma Geigy geprägt (vgl. Healy 1997, 56). Er leitet sich ab von Thymus (gr.) Gemüt und leptica (gr.) = Erheller, Weichmacher. Der Name ist gleichzeitig eine Anspielung auf die damals sehr erfolgreichen Neuroleptika gewesen.

Max Lurie verwendet, als er die Wirkung[665] von Isoniazid, das damals als Antituberkulum[666] angewendet wurde, auf Patienten beschrieb[667]. Neben Lurie untersuchten auch andere Forscher[668] den Einfluss von Iproniazid auf depressive Patienten. Der Begriff Antidepressivum geriet jedoch in Vergessenheit und wurde erst gegen Ende der 50er als geläufiger Begriff angewendet.

Die Medikamente Marsilid und Tofranil zeigten große Unterschiede. Dies galt nicht nur in chemischer Hinsicht, ebenso unterschied sich ihr Wirkungsprofil und noch deutlicher trennte sie ihr wirtschaftlicher Erfolg.

Während das zuerst verfügbare Medikament Marsilid ein großer Verkaufserfolg wurde, hatte das andere Medikament Imipramin Schwierigkeiten sich auf dem Markt durchzusetzen[669]. Einige Jahre später veränderte sich die Situation. Der Verkauf von Marsilid wurde in den USA aufgrund schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Jahr 1961 verboten (siehe Kapitel MAOs), wohingegen sich Imipramin ab 1960 zu einem wirtschaftlich erfolgreichen Medikament entwickelte, das noch heute eingesetzt wird.

3.11.1 MAOs – Iproniazid (Marsilid) und die Nachfolgepräparate

Die Geschichte des Marsilid beginnt im Jahr 1912. In diesem Jahr wurde die Chemikalie Isoniazid, erstmals von Hans Meyer und Josef Malley an der deutschen Karl-Ferdinands-Universität in Prag synthetisiert[670].

---

[665] Lurie verwendete Isoniazid und nicht das später vermarktete Iproniazid (Marsilid). Das ist insofern bedeutend, da die beiden Moleküle sich in chemischer Hinsicht stark ähneln, jedoch bezüglich ihres biochemischen Ziels deutliche Unterschiede zeigen. Während das Iproniazid eine starke Hemmung der MAO bewirkt, beeinflusst das Isoniazid die MAO fast gar nicht (vgl. Zetler 1960, 2277). Dennoch scheinen beide Substanzen eine antidepressive Wirkung zu haben.

[666] Ein Antituberkulum ist eine Arznei, die spezifisch gegen Tuberkulose wirkt.

[667] (vgl. Healy 2002, 56)

[668] Jean Delay berichtete ebenfalls 1952 über Versuche mit depressiven Patienten (Delay, Laine, und Buisson 1952). Im historischen Rückblick erscheint es überraschend, dass seine Versuche mit dieser Substanz keine nachhaltige Wirkung zeigten, wohingegen das nur wenige Monate vorher, gemeinsam mit Pierre Deniker eingesetzte Chlorpromazin eine Wende in der Psychiatrie einleitete.

[669] Healy schrieb: "No one was interested in imipramine in 1958." (Healy 2002, 366)

[670] Meyer und Malley synthetisierten Isonicotinyl Hydrazin (Isoniazid). Die Synthese erfolgte im Rahmen der Dissertation der beiden Forscher (vgl. Lopez-Munoz und Alamo 2009, 1564). Iproniazid ist ein geringfügig modifiziertes Derivat von Isoniazid, das mehrere Forscher unabhängig voneinander in den 1950er Jahren synthetisierten, als sie die antituberkuläre Wirkung von Isoniazid bemerkten. Iproniazid zeigte eine etwas stärkere antituberkuläre Wirkung als Isoniazid.

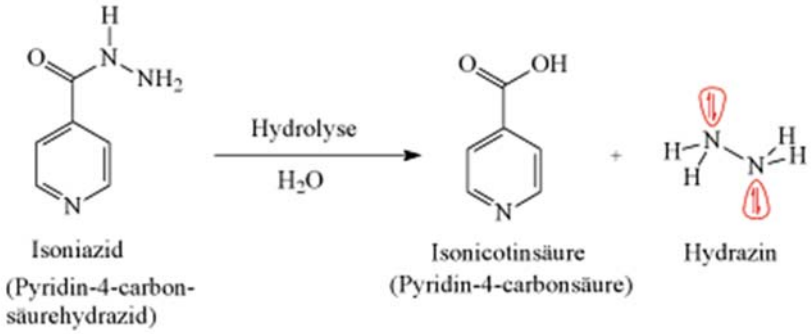

Abbildung 17: Die Abbildung zeigt die Hydrolyse von Isoniazid. Die Synthese ist jedoch deutlich komplizierter, als die Umkehrreaktion.

Isoniazid ist Isonicotinsäure, an die ein Hydrazin-Molekül gebunden ist. Hydrazine[671] sind hochenergetische Verbindungen, die im zweiten Weltkrieg als Treibstoff für V2-Raketen genutzt wurde.

In Deutschland arbeitete die Firma Bayer mit Isoniazid[672], in den amerikanischen Laboratorien von Hoffmann-LaRoche untersuchten die beiden Forscher Herbert Hyman Fox und John Gibas die medizinische Eignung dieser Stoffgruppe. Dabei entdeckten beide Forschergruppen, dass das Isoniazid sowie das chemisch sehr ähnliche Iproniazid tuberkulostatisch im Tierversuch wirkte[673].

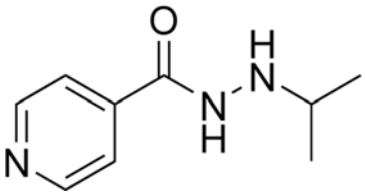

Abbildung 18: Iproniazid

Da das Iproniazid im Menschen stärker tuberkulostatisch wirkte, entschieden sich die Forscher diese Chemikalie als Medikament zu vermarkten[674]. In den USA wurde Iproniazid ab 1951 als Marsilid verkauft (Davis 1958).

---

[671] Die Hydrazine wurden in den 1870ern von Emil Fischer entdeckt, mit Phenylhydrazin im Jahr 1874 als ersten Vertreter dieser Substanzklasse.

[672] Siehe dazu auch Der Spiegel Ausgabe 18/1952 „TBC-Heilmittel: Diskretion Ehrensache". Darin beschreibt der Autor die Überraschung des deutschen Forschers und Nobelpreisträgers Gerhard Domagk (1895-1964), über die Ergebnisse seiner amerikanischen Forscherkollegen, da er an diesem Wirkstoff arbeitete und nicht nachvollziehen konnte, woher die Amerikaner die Substanz erhalten hatten. (Spiegel 1952, 30f).

[673] Erst in der jüngsten Zeit konnte der Mechanismus aufgeklärt werden, über den Isoniazid und Iproniazid auf das Tuberkulosebakterium wirken (vgl. Cade et al. 2010; Rozwarski et al. 1998)

[674] (vgl. Lopez-Munoz und Alamo 2009, 1565)

In biochemischer Hinsicht konnte das Molekül frühzeitig gut charakterisiert werden. Ernst Albert Zeller[675] (1907-1987) entdeckte im Jahr 1952, das ein Enzym namens Monoaminoxidase (MAO) von Iproniazid gehemmt wurde. Dieses Enzyms ist im Gehirn, in der Leber und im Darm von Menschen und Tieren aktiv. Im Gehirn, spaltet es im synaptischen Spalt (de sich zwischen den Neuronen befindet), die Monoamine. Mit dem Begriff Monoamine werden die Botenstoffe Serotonin, Dopamin, Noradrenalin bezeichnet. Diese Botenstoffe werden von einem Neuron ausgestoßen, wenn es aktiviert wird. Wenn die MAO gehemmt wird, verlängert sich die Verweildauer dieser Substanzen im synaptischen Spalt, wodurch das postsynaptische Neuron weniger von diesen abgebauten Substanzen aufnehmen kann. Zellers Laborversuche ergaben, dass Iproniazid einen starken Einfluss auf die MAO ausübte, daher wurden Iproniazid und auch spätere Medikamente, die diesen Wirkmechanismus zeigten als MAO-Hemmer oder MAO-Blocker bezeichnet (in den USA: MAO-I für MAO-Inhibitor).

Im selben Jahr begannen klinische Versuche mit Iproniazid im Sea View Hospital auf Staten Island (New York). In dem auf einer Insel gelegene Krankenhaus wurden Tuberkulosekranke in Quarantänestation behandelt. Der Krankenhausalltag soll eher trist verlaufen und von starkem Husten der geschwächten Patienten gekennzeichnet gewesen sein.

Als das Iproniazid dort ausprobiert wurde, änderte sich die Situation auf den Stationen schlagartig. Viele Patienten sollen in eine Art Partystimmung verfallen sein und tanzten in der Halle. Als im Februar 1952 Reporter der New York Times die Klinik besuchten, sagte eine Patientin - trotz ihrer tuberkulären Schädigungen[676] - die Pille wäre „the most wonderful thing in the world" (Lerner 2003). Andere Patienten

[675] Zeller arbeitete damals als Biochemiker an der Northwestern University Medical School (Chicago, Illinois).

[676] Diese Schilderung erinnert an spätere Vermarktungsideen für ein anderes Antidepressivum. Dem Medikament Fluctin (Prozac), wurde bescheinigt, dass es den Menschen „besser als gut" nach der Einnahme gehen würde (Kramer 1995).

baten um eine baldige Entlassung. Insgesamt zeigten die TB-Erkrankten eine deutlich erhöhte soziale Aktivität[677].

Abbildung 19: Eine Schwester wiegt ein sehr glückliche Tuberkulose-Patientin, die im Staten Island Hospital zwei Monate lang Marsilid erhalten hat (Fotografiert am 23.02.1952 von Frank Jurkoski ®corbisimages)

Die Meldungen über gute Besserungszustände wurden jedoch getrübt durch häufige internistische Nebenwirkungen. Zusätzlich erwies sich die antituberkuläre Wirkung von Iproniazid als begrenzt[678], weshalb die Versuche eingestellt wurden. Healy berichtet, dass 10 Prozent der mit Iproniazid behandelten Patienten psychotische Symptome entwickelten (vgl. Healy 1997, 62).Überraschenderweise hatte dies keinen Einfluss auf den späteren Verkauf des Medikaments, das ab 1951 unter dem Handelsnamen Marsilid auf dem Markt erhältlich war.

Unter Psychiatern begann sich unterdessen der stimmungsaufhellende Effekt herumzusprechen. In Minnesota untersuchte daraufhin 1952 der amerikanische Psychiater George Kamman die Wirkung des Medikaments. Kamman wählte jedoch chronisch schizophrenen Patienten aus und befand das Medikament als „useless" (Kamman, Freeman, und Lucero 1953). In Cordoba (Spanien) beschrieb Carlos

[677] Zur dieser Thematik erschien im „Time Magazine" der Artikel: „Wonder Drug Fights Tb" http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,890255,00.html

[678] Hippius beschrieb Iproniazid als „ein sehr schwaches Tuberkulostatikum" (Hippius 1961, 66)

Castilla del Pino euphorisierende Effekte bei Tuberkulosepatienten und Max Lurie[679], der in Cincinatti eine eigene Praxis betrieb, verwendete 1952 den Begriff „antidepressiv" zur Beschreibung der Wirkung von Isoniazid (siehe Kapitelbeginn). Weitere Auswirkungen hatten die Versuche jedoch nicht.

Erst als im Mai 1957 auf der Jahrestagung der amerikanischen psychiatrischen Vereinigung (APA) mehrere Arbeitsgruppen unabhängig voneinander über positive Wirkungen von Iproniazid auf depressive Patienten berichteten, veränderte sich die öffentliche Wahrnehmung. Dabei spielte die Arbeitsgruppe um Nathan S. Kline (1916-1983) eine herausragende Rolle. Klines Arbeitsgruppe hatte als einzige Iproniazid auch bei chronisch depressiven Patienten eingesetzt hatte, die nicht an Tuberkulose litten.

Kline hatte insgesamt 17 chronische kranke Frauen in der Rockland State Klinik in Orangeburg, New York, mit dem Medikament behandelt. Zehn von ihnen waren an einer schweren Schizophrenie erkrankt, nur sieben Patientinnen waren stark depressiv. Nach 5 Wochen zeigten 47 Prozent eine Besserung, nach 5 Monaten sollen es 70 Prozent gewesen sein. Kline veröffentlichte seine Ergebnisse im Dezember 1957 (Loomer, Saunders, und Kline 1957). Vor Kline hatte jedoch der amerikanische Psychiater Frank Ayd aus Baltimore eine Studie über Iproniazid veröffentlicht (Ayd 1957)[680].

Auf dem APA Vortrag im Mai 1957 führte Kline den Begriff des „Psychic Energizer" ein, der Klines Assoziationen zum Wirkungsprinzip von Iproniazid beschrieb. Kline vermutete, dass die Substanz libidinöse Energie regulieren könnte und verfolgte damit bezüglich des Wirkmechanismus auch psychoanalytische Ideen.

Marsilid war in biochemischer Hinsicht in den Fünfziger Jahren – insbesondere im Vergleich zu zeitgleich verfügbaren anderen Substanzen - erstaunlich gut charakterisiert. Gegen Ende der Fünfziger Jahre war nicht nur das biochemische Ziel identifiziert, Tierversuche hatten zusätzlich im Verhaltenstest gezeigt, dass Marsilid die induzierte Bewegungsstarre von Reserpin auflösen konnte und das Reserpin den Botenstoff Serotonin freisetzte (Chessin, Kramer, und Scott 1957; Pletscher, Shore, und Brodie 1956).

---

[679] Healy berichtet, dass Max Lurie gemeinsam mit Harry Salzer auf der Jahresversammlung der Ohio Psychiatric Association im April 1954 über Versuche mit Isoniazid an 45 Privatpatienten berichtete. Zwei Drittel der Patienten (68,3 Prozent) zeigten nach zwei bis drei Wochen eine Besserung. Keiner der Patienten litt an Tuberkulose (vgl. Healy 1997, 73).

[680] Ayd hatte 39 psychiatrische Patienten mit Iproniazid behandelt, jedoch bei mehr als der Hälfte der Patienten keinen stimmungsaufhellenden Effekt festgestellt. Ayds Studie führte später, anlässlich der Verleihung des Lasker Awards an Kline im Jahr 1964, zu mehreren gerichtlichen Streitigkeiten (vgl. Lopez-Munoz und Alamo 2009, 1566)

Möglicherweise waren diese Erkenntnisse eine wichtige Basis für den wirtschaftlichen Erfolg des Mittels, das bereits seit 1951 als Antituberkulum auf dem Markt erhältlich war. Zusätzlich sollen die Patienten die Tatsache, dass der Stoff ursprünglich aus der Raketenforschung stammte, wohlwollend aufgenommen haben. Nicht zuletzt dürfte auch Klines Benennung des Stoffs als „psychic energizer" einen maßgeblichen Anteil zum Erfolg beigetragen haben.

Nathan S. Kline (1916-1983)

Abbildung 20: Nathan S. Kline (1916-1983)

Nathan S. Kline (1916-1983) gehörte zu den einflussreichsten psychiatrischen Forschern, der 50er und 60er Jahre und entwickelte 1979 gemeinsam mit dem Schweizer Psychiater Jules Angst ein symptombasiertes Therapieschema für die medikamentöse Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen[681]. Er wurde als bislang einziger Forscher der Welt mit zwei Lasker Awards für klinische Forschung ausgezeichnet[682]. Über Nathan S. Kline und die Entdeckung der antidepressiven Wirkung des Iproniazid haben unter anderem David Healy (Healy 1997), Lopez-Munoz und Alamo (Lopez-Munoz und Alamo 2009) sowie Thomas Ban (Ban 2001) geschrieben.

[681] (Kline und Angst 1979)

[682] Kline erhielt jeweils einen Lasker Award für klinische Forschung im Jahr 1957 und im Jahr 1964. Es gibt einige andere Forscher, wie Robert Gallo (*1937) und Michael Heidelberger (1888-1991), die zwei Lasker Awards erhielten. Allerdings erhielten die Forscher jeweils einen für ihre Grundlagenforschung und einen zweiten für ihre klinische Forschung.

Während er zu Lebzeiten große Aufmerksamkeit erfuhr und seine Therapievorschläge weit beachtet wurden, hat er sich rückblickend in den beiden Lasker-prämierten Fällen für das Medikament eingesetzt, das keinen dauerhaften Erfolg hatte, sondern schwere Nebenwirkungen zeigte und nach wenigen Jahren von dem Konkurrenzprodukt verdrängt wurde.

Klines psychiatrische Tätigkeit begann am Rockland State Hospital in Orangeburg im Bundesstaat New York als Direktor der Forschungsabteilung. Das Rockland State hatte zu diesem Zeitpunkt keinen besonders guten Ruf, da der früheste psychiatriekritischen Film „The Snake Pit"[683] (Die Schlangengrube) von 1948 zu einem großen Teil in der Klinik spielte und die Klinik darin häufig unvorteilhaft gezeigt wurde.

Im Jahr 1953 trat das Pharmaunternehmen Ciba an Kline heran, um die klinische Eignung von Reserpin[684] zu testen. Kline erarbeitete innerhalb von zwei Jahren einen Behandlungsplan für schizophrene Patienten und erhielt dafür im Jahr 1957 den Lasker Award für klinische Forschung.

Kline galt als Kosmopolit[685] und trat in vielfältiger Funktion, unter anderem auch in der Frühphase der Computererfindung auf. Es wird berichtet, dass er die unterschiedlichsten Menschen von seinen Ideen überzeugen konnte. Seine Erfolge mit Reserpin und seine Kontakte zu wichtigen Fabrikanten, Medizinern, Geldgebern und der Presse waren eine Voraussetzung für seine psychiatrischen Versuche mit Iproniazid.

Tatsächlich wollte die Herstellerfirma Hoffmann-LaRoche Klines das Mittel Iproniazid zunächst nicht zur klinischen Erprobung für eine Indikationsänderung überlassen. Kline musste im Vorfeld der Versuche auf mehreren Ebenen der Firma Überzeugungsarbeit leisten, um Tests mit der Substanz durchzuführen[686]. Klines Rolle erscheint jedoch zwiespältig, da Hoffmann-LaRoche die gefährlichen Nebenwirkungen kannte und aus diesem Grund kein Interesse an neuen Versuchen hatte. Es kann zwar aus medizinischer Sicht sinnvoll sein, eine gefährliche Substanz einzusetzen um damit schwerkranke Patienten zu behandeln. Kline ging jedoch darüber hinaus. Er empfahl die Substanz nicht nur depressiv Erkrankten sondern auch gesunden Menschen zur Steigerung ihrer „Energie".

---

[683] Die Schlangengrube erzählt die Geschichte einer jungen Frau, bei der sich psychische Veränderungen einstellen (Schizophrenie und „Ödipuskomplex"). Sie kommt in die geschlossene Abteilung der psychiatrischen Anstalt (der Schlangengrube) und erhält dort Schocktherapien und eine Psychoanalyse. Ihr Zustand bessert sich daraufhin. Der Film wurde, trotz seiner drastischen Darstellung von Missständen in der Anstalt ein großer kommerzieller Erfolg und erhielt fünf Oscarnominierungen. Der Film war auch in Europa erfolgreich. Die Hauptdarstellerin Olivia de Havilland erhielt auf dem Filmfestival von Venedig die Auszeichnung für die beste Darstellung.

[684] Zu Beginn der Versuche lag Reserpin noch nicht in Reinform vor, Kline verwendete zu diesem Zeitpunkt einen Extrakt (vgl. Healy 2002, 104).

[685] Healy nannte Kline einen „Kosmopoliten" (Healy 1997, 57)

[686] (vgl. Healy 1997, 66)

In menschlicher Hinsicht scheint Kline ein schwieriger Mensch gewesen zu sein. Mit seinen engsten Mitarbeitern, Jack Saunders und Harry Loomer, die gemeinsam mit ihm die Wirkung des Iproniazid beschrieben, zerstritt er sich, so dass Saunders ihm in einem Brief an das amerikanische Ärzteblatt JAMA im Jahr 1964 „intellectual dishonesty" vorwarf[687].

Im Rückblick erscheint zudem fragwürdig auf welche Weise sich Kline mit psychiatrischen Patienten beschäftigte. Er empfahl seinen depressiven Patienten MAOs hochdosiert mit Amphetaminen einzunehmen[688] und beschrieb in den 60ern eine neuartige Methode, die auf hochdosierten MAOs und intravenös injiziertem Serotonin beruhte, mit der er Depressionen innerhalb eines Tages (!) „erfolgreich" behandelte (Kline und Sacks 1963; Kline, Sacks, und Simpson 1964).

Kline starb im Alter von 66 Jahren an den Folgen einer Herzoperation in den USA[689].

3.11.2 Trizyklische Antidepressiva

In der Historie der Psychopharmaka wurde bereits beschrieben, dass um 1900 die Iminodibenzyle entdeckt wurden – ohne dass für diese Stoffgruppe eine besondere Verwendung gefunden wurde. Dieser Zustand hielt fast fünfzig Jahre an. Erst nach dem großen Erfolg der ersten Antihistaminika, gerieten die Stoffe erneut in den Blickpunkt von Robert Domenjoz (1908-2000), dem Chefpharmakologen der Schweizer Firma J. R. Geigy.

Maßgebliche Arbeiten über die Entdeckung der ersten Trizyklika stammen von dem irischen Psychiater David Healy (Healy 2000b, 1997, 2002). Ein weiteres wichtiges Werk hat der kanadische Psychiater Thomas Ban verfasst (Ban 2002b). Historisch relevant ist außerdem Roland Kuhns (1912-2005) Autobiographie (Kuhn 2004).

Im Jahr 1948 beauftragte Domenjoz mehrere Chemiker von Geigy auf der Basis der fast vergessenen Iminodibenzyle Verbindungen mit antihistaminergen Eigenschaften zu entwickeln. In physiologischer Hinsicht wirken die Iminodibenzyle ebenfalls auf Histaminrezeptoren. Sie sind jedoch in chemischer Hinsicht anders aufgebaut als die Phenothiazine, so dass Geigy keine patentrechtlichen Schwierigkeiten zu befürchten musste[690]. Bei den Versuchen entstanden 42 Derivate, deren Eignung auf ihre antihistaminerge, sedierende und betäubende Wirkung untersucht werden sollte. Unter anderem

---

[687] (vgl. Healy 1997, 68)
[688] (vgl. Shorter 2009, 56)
[689] (vgl. Gruson 1983)
[690] (vgl. Weber 1999, 163)

synthetisierte dabei der Chemiker Walter Schindler im August 1949 das spätere Imipramin, das damit bereits ein Jahr vor Chlorpromazin vorlag, jedoch zunächst unbeachtet blieb, da andere Substanzen stärker antihistaminerg oder sedierend wirkten[691]. Einer der ersten Mediziner, der die psychiatrische Eignung dieser neuen Substanzklasse prüfen sollte war der Schweizer Psychiater Roland Kuhn (siehe folgendes Kapitel). Die Prüfung verlief jedoch negativ (siehe Chronologie).

Die eigentliche Geschichte der Entdeckung des ersten trizyklischen Antidepressivums beginnt daher erst nach der Entdeckung des Chlorpromazins und ist eng mit dem Schweizer Psychiater Roland Kuhn verbunden

Roland Kuhn (1912 - 2005)

> Patient: „Die Tabletten wirken wohl gut, aber ich kann überhaupt nicht verstehen, wie das überhaupt möglich ist." Arzt: „Sie haben recht, denn daran ist auch gar nichts zu verstehen". (Kuhn 2004, 39)

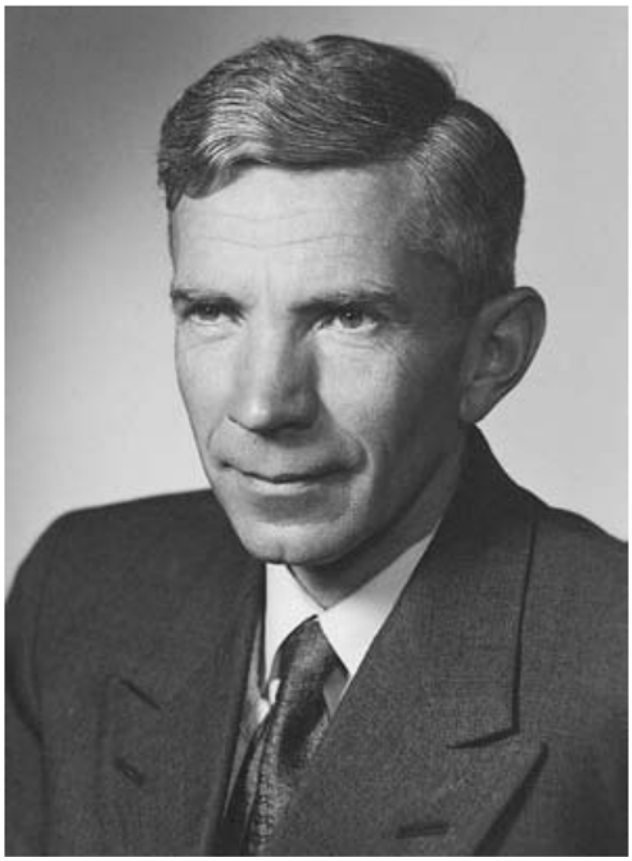

Abbildung 21: Roland Kuhn (1912-2005)

[691] (vgl. Weber 2008, 22)

Roland Kuhns beruflicher Werdegang ist im Vergleich zu anderen prominenten Forschern der Zeit von überraschend wenigen Stationen gekennzeichnet. Nach dem Abschluss des Medizinstudiums folgte eine zweijährige Facharztausbildung an der Bernschen Universitätsklinik Waldau. Von dort wechselte Kuhn im Jahr 1939 als Oberarzt an die damalige „Irrenheilanstalt des Kanton Thurgau" in Münsterlingen. Er heiratete im Jahr 1957 eine Ärztin der Klinik, mit der er drei Töchter hatte. Bis zu seiner Pensionierung im Jahr 1980 arbeitete Kuhn an dieser Münsterlinger Klinik, die er ab 1971 als Direktor leitete.

Zeitlebens hat Kuhn darunter gelitten, dass seine Anerkennung für die Entdeckung der antidepressiven Eigenschaft des Imipramin nicht genügend gewürdigt wurde. Bei der Preisverleihung der Hans-Prinzhorn-Medaille am 28. Oktober 2004[692] in Berlin ließ er sich als Entdecker der Antidepressiva ankündigen, der „des Nobelpreis in der Tat würdig" wäre (Hinterhuber 2005, 266). In seiner eigenen Dankesrede zitiert er einen Forscher der ausrief „Wir brauchen mehr Kuhns!" (Kuhn 2005a, 269).

Neben seiner Tätigkeit bei der Entdeckung der Imipramin-Wirkung, war Kuhn ebenfalls an der Entdeckung des Maprotilins[693] (Ludiomil) beteiligt. Er hatte der Firma Geigy die Strukturformel für das später synthetisierte Mittel vorgeschlagen, das in den 70er Jahren in Europa zu den wirtschaftlich erfolgreichsten Antidepressiva gehörte und hatte ebenfalls die erste klinische Prüfung der Substanz vorgenommen (vgl. Healy 2006, 255).

Trotz dieser Erfolge scheint Kuhn sich Kuhn nur in geringem Umfang mit biochemischen Prozessen beschäftigt zu haben. Noch 2004 schrieb er über die Behandlung mit Antidepressiva:

> „Es ist zweckmässig, die Behandlung mit einem auf katecholinerge Synapsen ansprechenden Stoff zu beginnen, da die grosse Mehrzahl der Kranken darauf reagiert. [...] Wenn man nur Substanzen verwendet, die lediglich auf serotoninerge [sic] Synapsen wirken, ist es oft schwierig zu beurteilen, ob tatsächlich ein optimaler Effekt erzielt wird." (Kuhn 2005a, 268)

Kuhns Interesse an der psychopharmakologischen Forschung scheint bereits in den Sechziger Jahren erloschen zu sein, da er andernfalls gewusst[694] hätte, dass „sein" Imipramin einen starken Einfluss auf das serotonerge System hat (Carlsson, Jonason, und Lindqvist 1969; Carlsson, Fuxe, und Ungerstedt 1968).

---

[692] Kuhn war bei dieser Verleihung nicht persönlich zugegen. Die Auszeichnung nahm stellvertretend seine Tochter Regula entgegen.

[693] Maprotilin ist eine tetrazyklisch aufgebaute, antidepressiv wirkende Substanz.

[694] Kuhn verwendet von der biochemischen Nomenklatur abweichende Begriffe. Er schreibt über „katecholinerge Synapsen" anstelle von katecholaminergen Synapsen und „serotoninerge Synapsen" anstelle von serotonergen Synapsen.

Kuhn zeigte ein Desinteresse an statistischen, labormedizinischen und biochemischen[695] Untersuchungen. Er legte stets Wert auf die Feststellung, dass er den antidepressiven Effekt von Imipramin ohne zusätzliche Hilfsmittel erkannt hatte. Im Jahr 1988 schrieb er: „Man kann in dem heute geltenden Stil noch Jahrzehnte weiter forschen, es wird dabei nichts wirklich Wesentliches und Bedeutendes entdeckt werden!" (Kuhn 1988, 26). Tatsächlich überrascht seine Aussage, da die Entwicklung von Imipramin auf moderner Labormedizin beruhte.

Auf der internationalen Bühne blieb Kuhn ein Außenseiter. Der französische Psychiater Jean Thuillier nannte ihn später „un petit psychiatre de campagne"[696]. Persönlich bevorzugte Kuhn die Rolle des Daseinsanalytikers und Existenzphilosophen in der Tradition von Ludwig Binswanger (1881-1966).

Zur Behandlung von depressiven Störungen befürwortete Kuhn stets die primäre Gabe von Psychopharmaka. Eine rein psychotherapeutische Behandlung lehnte er ab. Er beklagte:

> „Statt die Kranken sogleich einer optimalen psychopharmakologischen und das heisst spezifisch antidepressiven Therapie zuzuführen, die die Symptome rasch zum Verschwinden bringt, wird ein grosser psychotherapeutischer Aufwand mit oft kostspieligen Arbeitsausfällen und Erholungsaufenthalten in Sanatorien betrieben." (Kuhn 2005b, 268)

Diese Einschätzung überrascht, da Kuhns Patienten nicht besser auf die Verabreichung von Antidepressiva reagierten, als andere Patienten. In seiner initialen Studie schrieb Kuhn, dass ¼ bis ½ der Patienten eine Vollremission zeigte und die anderen eine „wesentliche Besserung" (Kuhn 1957, 1139), jedoch berichteten andere Forscher, dass sogar diejenigen Patienten von Kuhn, die die passende Diagnose „vitale Depression" erhalten hatten, nur zu 60 Prozent auf Imipramin ansprachen (Hippius und Jantz 1959, 472).

Kuhn bleibt auch in der Rückschau ein Sonderling vom Land. Er ist zwar derjenige Kliniker gewesen, der als erster die antidepressive Wirkung von Imipramin beschrieb und anschließend die Überprüfung der Substanz einleitete. Jedoch erscheint sein Vorgehen in allen Phasen stets unsystematisch. Zu keinem Zeitpunkt veröffentlichte er Zahlen zum Wirkungseintritt, sowie der Prognose der Behandlung mit Imipramin - obwohl zum damaligen Zeitpunkt kein Psychiater mehr Patienten mit Imipramin behandelt hatte.

---

[695] Im Jahr 1964 schrieb er stolz: "Diese Entdeckung [der Antidepressiva] erfolgte lediglich durch exakte klinische Beobachtung, ohne statistische und Blindversuche." (Kuhn 1964, 591)

[696] Übersetzung: „Einen kleinen (unbedeutenden) Psychiater vom Land". (Thuillier 1981)

In der Mitte der 60er Jahre schien Kuhn zudem vollständig auf eine Indikation verzichtet zu haben, da er mit Imipramin Epileptiker, Schizophrene und sogar Kinder und Schwangere[697] behandelte. Er demonstrierte mit diesem Vorgehen unter anderem, dass er bei den meisten Anwendungen keinen Behandlungserfolg erwartete.

3.11.3 Imipramin (Tofranil)

Das erste trizyklische Antidepressivum ist bei der klinischen Erprobung einer Substanz gefunden worden, die ein neues Neuroleptikum werden sollte. Dabei wurde beobachtet, dass die Testsubstanz eine Besserung bei Patienten mit depressiven Symptomen bewirkte.

Chronologie der Entdeckung der antidepressiven Eigenschaften von Imipramin (Handelsname: Tofranil)

Im Jahr 1950 beginnt die klinische Prüfung von neuartigen Arzneien mit antihistaminerger Wirkung, die Müdigkeit hervorrufen und als Schlafmittel vermarktet werden sollen. Robert Domenjoz, der Chefpharmakologe der J. R. Geigy AG in Basel, wählt für die klinische Prüfung ein Iminodibenzyl mit der Labornummer G22150[698]. Über Professor Ernst Grünthal stellt er einen Kontakt zu dessen ehemaligen Schüler her, dem Psychiater Roland Kuhn, der inzwischen stellvertretender Direktor der Irrenheilanstalt des Kantons Thurgau in Münsterlingen am Bodensee ist. Es wird eine klinische Studie in Auftrag gegeben. Die ausgewählte Substanz zeigt jedoch nur eine geringe schlaferzeugende Wirkung und hat beträchtliche Nebenwirkungen. Die Versuche werden eingestellt.

Am 21. Juni 1953 befindet sich Roland Kuhn auf einer Tagung der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie in Biel. Paul Kielholz (1916-1990) von der Universitätsklinik Basel stellt dort frühe Ergebnisse der Behandlung mit Chlorpromazin (Largactil[699] /Megaphen) vor.

Kuhn ist von der Veranstaltung beeindruckt und bestellt Proben für seine Anstalt. Im Jahr 1953 beginnt die Chlorpromazin-Behandlung in Münsterlingen. Kuhn schreibt, dass die Behandlung jedoch frühzeitig endete, da die finanziellen Möglichkeiten der Klinik für einen Kauf der Arznei nicht ausreichten[700]. Er

---

[697] (vgl. Kuhn 1964, 597)

[698] (vgl. Ban 2002b, 283)

[699] In der Schweiz wurde Chlorpromazin als Largactil verkauft, der deutsche Handelsname war Megaphen, in den USA wurde die Substanz als Thorazine verkauft.

[700] (vgl. Kuhn 2004, 116). Kuhn begründete sein Interesse an dem Ausprobieren neuer Substanzen mit finanziellen Gründen. Linde hat hingegen erklärt, dass an den Schweizer Kliniken in den 50er Jahren genügend Geld für den Kauf von Medikamenten für psychisch Erkrankten vorhanden gewesen ist. Teuer wäre es hingegen gewesen, Tests zur Auswertung von Blutproben in Auftrag zu geben, die bei neuen Medikamenten erforderlich waren. Linde ist daher der Ansicht, dass Kuhns Motivation sein „Forscherdrang" gewesen ist. Quelle: Telefonat mit Linde am …

nimmt daraufhin Kontakt zu Geigy auf und bittet um die erneute Zusendung von G22150, das er dieses Mal in Bezug auf dessen neuroleptische Wirkung untersuchen möchte.

Von April 1954 bis März 1955 wird die Testsubstanz G22150 als Neuroleptikum geprüft. Die Substanz wird zur Prüfung vor allem an schizophrene Patienten verteilt. Jedoch ist die Wirkung nur gering, die Nebenwirkungen hingegen erneut stark. Die Versuche werden abgebrochen. Kuhn schreibt ein 40-seitiges Gutachten für die Firma Geigy.

Es findet ein weiteres Treffen zwischen Domenjoz und Kuhn in einem Hotel in Zürich statt. Bei diesem Treffen zeigt Domenjoz Kuhn ein Dokument mit 40 chemischen Strukturformeln, die zur klinischen Prüfung bereit stehen[701]. Kuhn wählt G22355 aus, weil dieses Molekül dieselbe Seitenkette wie Chlorpromazin hat[702]. Kuhn geht davon aus, dass er als einziger Arzt die Substanz für eine klinische Erprobung erhält. Die Firma Geigy versendet das Präparat jedoch an zahlreiche andere klinische Forscher.

Am 17 März 1955 erhält Kuhn das G22355[703]. Das Präparat wird zunächst erneut nur an schizophrene Patienten verteilt. Die Versuche beginnen auch an anderen Orten. Jedoch zeigt der Stoff überall nur eine schwache neuroleptische Wirkung.

Im Sommer 1955 findet eine weitere Besprechung bei Geigy mit Kuhn und mehreren Ärzten (unter anderem mit Otto Kym und Paul Schmidlin) statt. Darin wird über die weitere Fortführung der Versuche oder deren Abbruch beraten. Es wird beschlossen die Substanz weiter zu testen und auch bei Patienten mit anderen psychiatrischen Indikationen, wie beispielsweise Depressionen zu testen. Diese historische Indikationsänderung, bei der erstmals angedacht wurde, das Präparat nicht nur zu beruhigenden Zwecken, sondern auch für andere Heilabsichten einsetzen zu können, ist umstritten[704] (siehe nachfolgenden Abschnitt über die Indikationsänderung).

Am 12. Januar 1956 testet Kuhn die Substanz bei der depressiven Patientin Paula J. F. und bemerkt sechs Tage später, „eine ganz offensichtlich therapeutische Wirkung bei einer Patientin". Anschließend werden zwei weitere depressive Patienten mit G22355 behandelt, die allesamt positiv auf das Medikament ansprechen. Im Gutachten vom 4. Februar 1956 finden sich drei positive Beobachtungen bei depressiven Patienten[705].

---

[701] (vgl. Shorter 2009, 60)
[702] (vgl. Kuhn 2004, 67)
[703] (vgl. Ban 2002a, 301)
[704] (vgl. Healy 1997, 54)
[705] (vgl. Healy 1997, 52)

Am 16. Februar 1957 findet in Basel eine erneute Besprechung mit Kuhn bei Geigy statt. Schmidlin sagt ihm, dass andere Forscher die Substanz nur bei schizophrenen Patienten angewendet haben. Wenige Monate später nimmt Schmidlin erneut Kontakt auf und bittet Kuhn mit Daten von depressiven Patienten schnell[706] eine Studie anzufertigen.

Bis Mitte 1957 erfolgen weitere Versuche mit G22355 in Münsterlingen. In der Publikation ist zu lesen, dass insgesamt 300 Patienten mit G223555 behandelt wurden. 40 depressive Patienten sollen eine „gute Besserung" gezeigt haben.

Am 31. August 1957 erscheint Kuhns Studie in einer Sonderbeilage der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift (Kuhn 1957).

Am 06. September 1957 hält Kuhn einen Vortrag auf dem 2. Internationalen Kongress für Psychiatrie in Zürich

Im September 1958 hält Kuhn einen Vortrag auf dem 1. Internationalen Kongress für Psychopharmakologie in Rom.

Prioritätsstreit: Die Behandlung von depressiven Patienten mit Imipramin

Roland Kuhn behauptete zeitlebens, dass er von alleine auf die Idee kam, ein als Neuroleptikum propagiertes Mittel bei depressiven Patienten zu testen. Er erläuterte jedoch später nicht, wie er auf diese Idee kam. Im Jahr 1964 schrieb er darüber lediglich:

> "Aus prinzipiellen psychopathologischen Erwägungen und auf Grund bestimmter methodologischer Überlegungen haben wir die Wirkung solcher Substanzen bei Depressiven geprüft."(Kuhn 1964, 591)

In seiner Autobiografie von 2004 blieb er ebenfalls eine Antwort schuldig:

---

[706] Healy hat sich mit der Frage beschäftigt, weshalb die Firma Geigy zwischen Februar 1956 und April 1957 so wenig Aktivität gezeigt hat. Seinen Recherchen zufolge konnten sich die Firmenverantwortlichen nicht vorstellen, dass sie ein marktfähiges Produkt entwickelt hatten. Trotz Einladung mehrerer externe Berater fehlte ihnen eine Vermarktungsstrategie, da G22355 eindeutig nicht stimulierend wirkte. Zudem hatte Kuhn als Indikation lediglich die „endogenen Depressionen" beschrieben (er nannte es „vitale Depression"), allerdings war auch in dieser Hinsicht das Medikament dem Elektroschock unterlegen. Da zu diesem Zeitpunkt depressive Patienten nur bei akuter Gefährdung in eine Klinik kamen, konnten sich die Verantwortlichen nicht vorstellen, dass ihr Produkt gekauft werden könnte. Der Umschwung erfolgte, als sie im April 1957 einen Bericht über Marsilid auf der Titelseite der New York Times entdeckten (vgl. Healy 1997, 58f).

> „Die mir immer häufiger gestellte Frage, wie ich es denn gemacht hätte, die antidepressive Wirkung von Imipramin zu entdecken … . Für mich selbst ist dies ein Rätsel[707], das ich auch heute noch nicht ganz auflösen kann." (Kuhn 2004, 66)

Der Psychiatriehistoriker David Healy beschrieb einen abweichenden geschichtlichen Verlauf. In seinem Interviewband "The Psychopharmacologists III" sagt Pierre Simon: „The discovery was, in fact, therefore written up by nurses, unseen by Kuhn, and picked up by a company man." (Healy 2000b, 580).

Dieser Version zufolge sind einem Mitarbeiter von Geigy bei der Auswertung früher Studienunterlagen von Imipramin die Einträge von Stationsschwestern aufgefallen, die berichteten, dass mehrere, sonst eher ruhige Patienten nach der Einnahme von Imipramin aufgedreht erschienen. Einer von ihnen soll sogar nur mit einem Nachthemd bekleidet, auf einem Fahrrad aus der Klinik ausgebrochen sein und dabei laut „in den höchsten Tönen" singend bis ins angrenzende Dorf gefahren sein[708]. Der Geigy-Mitarbeiter soll daraufhin vorgeschlagen haben, diesen unerwarteten Effekt systematisch zu überprüfen.

Bei dem anschließenden Treffen im Sommer 1955 sollen sich insbesondere Otto Kym und Paul Schmidlin bemüht haben, Kuhn davon zu überzeugen, die psychiatrische Indikation der Patienten bei den nachfolgenden Tests auszuweiten[709].

Kuhn erzählte jedoch später, dass er selber auf die Idee gekommen wäre, das Präparat bei depressiven Patienten einzusetzen[710].

Am 10.10.2005 verstarb Kuhn, ohne die Angelegenheit zu klären. Es findet sich jedoch in der kurz vor seinem Tod erschienen Autobiographie von 2004 eine klärende Passage. Kuhn schreibt darin über das Treffen im Sommer 1955 bei Geigy:

---

[707] An anderer Stelle in seiner Autobiographie beschreibt er ein ästhetisches Argument. Demnach hätte er früher Moleküle mit Nägeln und Kugeln aus verschieden angefärbtem Bienenwachs zusammengebaut und schließlich auch das Chlorpromazin nachgebaut (Kuhn 2004, 67). Dabei wäre er auf die Idee gekommen, die Seitenkette des Chlorpromazins an ein anderes Neuroleptikum zu binden. Allerdings erklärt dies nicht seine Entscheidung in Bezug auf die Indikationsänderung.

[708] (vgl. Ban 2002b, 284)

[709] (vgl. Healy 1997, 52)

[710] Kuhn schreibt in diesem Beitrag, dass er G22335 zu Beginn des Jahres 1956 erhalten hat und „an Kranken aller Diagnosen der Psychiatrie geprüft" hat (Kuhn 1988, 19). Tatsächlich hat er das Präparat jedoch bereits am 17. März 1955 erhalten. Dabei wurde die Eignung der Substanz als Neuroleptikum überprüft (siehe Chronologie).

„Die Versuche mit G22335 wurden fortgesetzt und die Substanz auch anderen psychiatrisch Kranken, wie Depressiven verabreicht. Das hätte ich sicher vor einem Abschluss der Prüfung wie schon früher mit G22150 ebenfalls mit G22335 getan."(Kuhn 2004, 117).

Als spätes Eingeständnis ist diese Passage jedoch nicht zu werten, da Kuhn nur wenige Zeilen später schreibt:

„Obschon ich im Laufe des Jahres 1956 den Ärzten der J. R. Geigy AG mehrfach meine Erfahrungen mit G22335 bei Depressiven mitteilte und ihnen empfahl ihrerseits ebenfalls Untersuchungen zu veranlassen, hat Paul Schmidlin während der Jahre 1955/56 G22335 nur bei schizophrenen Patienten eingesetzt. … [Nach Kuhns Besuch am 16. Februar 1957] … erst jetzt entschloss sich die Firma, meinem Rat folgend, das Präparat bei depressiven Patienten zu prüfen." (Kuhn 2004, 117)

Seine Enttäuschung über die fehlende Anerkennung seiner persönlichen Leistung findet sich auch in diesem späten Schreiben. Er schließt seinen Aufsatz mit den Zeilen:

„Ich hatte schon immer etwa gehört, ein Mitarbeiter der chemischen Industrie behaupte, er sei es gewesen, der mich auf die Idee gebracht habe, G22335 bei Depressionen einzusetzen. […] . Ich habe daraufhin den beiden beteiligten Persönlichkeiten erklärt, es handle sich um eine Lüge, deren Geschichte mir im einzelnen [sic] bekannt ist." (Kuhn 2004, 130)

Imipramin wird als Tofranil erstmals im November 1957 in der Schweiz verkauft. Ab dem Frühjahr 1958 ist es in Deutschland und mehreren anderen europäischen Ländern erhältlich. Im Gegensatz zu Chlorpromazin erweist sich das Mittel jedoch als anfänglich nicht sehr erfolgreich.

3.12 Antidepressiva nach 1957

Im Folgenden wird die Rezeption der Medikamente in der Fachpresse der damaligen Zeit beleuchtet. Dazu musste im Vorfeld untersucht werden, in welchen Publikationen sich die beteiligten Forscher äußerten.

Je nach beobachteter Region zeigten sich große Unterschiede. Während sich die Situation in den USA leicht auf das „American Journal of Psychiatry" eingrenzen ließ und in Großbritannien viele wichtige

Arbeiten im „British Journal of Medcine“ und in „The Lancet“ publiziert wurden[711], erschien die Situation für den deutschsprachigen Bereich komplizierter.

Zwar zeigte sich eine erwartungsgemäß hohe Bedeutung des Fachmagazins „Der Nervenarzt“, jedoch zeigte die Untersuchung ebenfalls, dass wichtige Schweizer und Österreichische Forscher in anderen Zeitschriften publizierten. Als meinungsbildenden Forschungsstätten wurden die psychiatrischen Kliniken in Basel, Berlin, München, Wien und Mainz identifiziert.

Wichtiger als die Veröffentlichungen in den Zeitschriften erschienen zudem, für die Verbreitung von Informationen, ausgewählte Symposien und Konferenzen zu haben. Dies hatte Folgen auf die Auswahl der untersuchten Artikel.

Es ist gezielt nach Konferenzen gesucht worden, die die Behandlung von Depressionen thematisierten. Dabei wurde entdeckt, dass mehrere dieser Konferenzen von der Pharmafirma J. R. Geigy finanziert wurden. Anschließend wurde nach den Vorträgen dieser Konferenz gesucht. In den frühen Fällen wurden die Vorträge gesammelt in einer Zeitschrift veröffentlicht, spätere Konferenzen erschienen als Buch.

Der Auswertung zufolge fanden wichtige, meinungsbildende Zusammenkünfte in der folgenden Auflistung statt:

- Symposium in Kronberg im Taunus am 12/13. Juni 1959 zum Thema: Die heutige Behandlung der Depressionen (Hippius und Jantz 1959) (Geigy-Symposium)
- Symposiums in Graz am 16. und 17. Oktober 1959 über Psychopharmaka in Graz (Wien Med Wochenschr) (unter anderem (Kuhn 1960)) (Geigy-Symposium)
- Symposion in Bad Kreuznach am 3. und 4. April 1964 zum Thema: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie, veranstaltet von der Universitäts-Nervenklinik Mainz (Kranz 1964)
- Symposion in Bad Kreuznach am 6. u. 7. Mai 1966 zum Thema: Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie,veranstaltet von der Universitäts-Nervenklinik Mainz (Kranz und Heinrich 1967)
- 84. Wanderversammlung Südwestdeutscher Neurologen und Psychiater in Baden-Baden am 1968 zum Thema: Melancholie. (Schulte und Mende 1969)

[711] Erkenntnisse von übergeordnetem Interesse erschienen selbstverständlich auch in Science, Nature, sowie dem NEJM.

Zusätzlich erfolgte eine klassische Literaturrecherche.

3.12.1 Iproniazid (Marsilid) und MAOs nach 1957

Iproniazid erwies sich nach der Bekanntgabe seiner neuen Indikation als großer wirtschaftlicher Erfolg in den USA. Innerhalb eines Jahres, vom Zeitpunkt der Jahresversammlung der Psychiater an, wurden in den Vereinigten Staaten 400.000 depressive Patienten mit dem Mittel therapiert (Lopez-Munoz und Alamo 2009). Im East Orange General Hospital in New Jersey soll dadurch im Jahr 1958 die Anzahl der EK-Behandlungen um 70 % zurückgegangen sein.

Das Time Magazin[712] schrieb im Dezember des Jahres 1957 über Iproniazid: „Medicine: Drug of the Year?"(Magazine 1957). Darin wird das Medikament als „anti-tranquilizer" beschrieben, was noch einmal verdeutlicht, dass die Idee, es könne ein Mittel geben, das spezifisch gegen Depressionen wirken könnte – zum damaligen Zeitpunkt nicht existierte.

Nicht nur in biochemischer Hinsicht, auch in Bezug auf Verhaltensexperimente gelangen den Forschern Aufklärungserfolge. Davison konnte im August 1957 zeigen, dass Iproniazid eine Bewegungsstarre in Ratten aufheben konnte, die von einer Reserpininjektion verursacht war (Davison 1957; Davison, Lessin, und Parkes 1957). Nach Ansicht vieler Kliniker deutete dies auf einen spezifischen Ansatzpunkt im Gehirn, den beide Medikamente konträr stimulierten.

Es häuften sich jedoch frühzeitig Hinweise und Berichte über gefährliche Nebenwirkungen der Marsilid-Therapie.

Unter anderem berichteten Deverteuil und Lehmann im Januar 1958 über schwere Nebenwirkungen bei 35 Prozent der Patienten, eine Patientin verstarb sogar an einer Lebernekrose (Deverteuil und Lehmann 1958) in dem Bericht betrug die Erfolgsrate zudem nur 35 Prozent. Die Autoren bewerten in dem Artikel zusätzlich den Gebrauch des Wortes „Energizer" als irreführend und abträglich:

> "There would appear to be good reasons why the term "energizing drugs", which has recently been proposed for iproniazid and drugs with similar action, should not be permitted to become a stock phrase in the physiciain's vocabulary. Such a term would imply that all that is wrong with a

[712] Das Time Magazine hatte erstmals am 15. April 1957 über die Iproniazid-Berichte auf der amerikanische Psychiatertagung berichtet.

> patient in whom such drugs would be effective is a loss of vital or "psychic energy". ... The term "energizer" carries a deceptive notion that in depressed conditions energy is reduced, while in reality the situation is more complex and the maintenance of the inhibitory state which we observe clinically as a psychic depression involves a considerable expenditure of biological defence reactions to stress. ... it would appear advisable to avoid all terms which carry subjective value connotations and insist on less persuasive but more precise and neutral terminology." (Deverteuil und Lehmann 1958, 133)

Im Juni 1958 veröffentlichte Louis Zetzel einen Bericht über schwere Leberschäden die durch Iproniazid verursacht wurden[713]. Im September 1958 erschien im amerikanischen Ärzteblatt JAMA ein mehrseitiger Bericht über die Toxizität des Iproniazid[714]. Demnach sollten Ärzte bei der Therapie mit Iproniazid unbedingt auf erste Anzeichen einer Gelbsucht achten, da sich anschließend der Zustand der Patienten rapide verschlechtern könnte. Es wurde auf einen möglichen tödlichen Ausgang hingewiesen. Es finden sich in der Veröffentlichung auch Dosierungshinweise wonach, die initiale Dosis 30 mg nicht übersteigen sollte und nie mehr als 150 mg pro Tag verabreicht werden sollten.

In medizinischer Hinsicht erscheint es interessant, dass die Autoren vor einer willkürlichen Anwendung warnen und eine Iproniazid-Therapie nur bei mittleren bis schweren Depressionen indizieren. Die Autoren schreiben „the drug is not indicated for mild, psychoneurotic states"(JAMA 1958).S. 50

Der Hersteller Hoffman-La Roche musste anschließend dem Medikament in den USA einen Warnhinweis hinzufügen, der als Nebenwirkung aufführte, dass eine Person von 3000-4000 Kranken einen schweren Leberschaden erleiden würde und 20 % dieser Fälle einen tödlichen Ausgang zeigten.

Spätere Veröffentlichungen erhärteten die Befunde über schwere Leberschäden[715]. Andere Forscher konnten sogar zeigen, dass die Leberschäden an eine bestimmte Enzymaktivität der Patienten gebunden war[716].

---

[713] (Zetzel und Kaplan 1958)
[714] (JAMA 1958)
[715] (Zetzel, Kaplan, und Dussik 1959)
[716] (Rosenblum, Korn, und Zimmerman 1960)

Obwohl manche amerikanische Psychiater – trotz der bekannten schweren Nebenwirkungen – in Marsilid die einzige Alternative zum Elektroschock sahen und eine sorgfältige Administration befürworteten[717], nahm die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA das Medikament im Januar 1961 vom Markt[718].

Die Herstellerfirma Hoffmann-La Roche schien darauf vorbereitet zu sein, da sie bereits ab 1959 verstärkt für ihr Nachfolgepräparat Isocarboxazid (Marplan) warb. Dieses Medikament basierte ebenso, wie das Iproniazid auf einem Derivat der Nikotinsäure, zeigte jedoch weniger Nebenwirkungen.

Weitere Nachfolgepräparate, die als Ziel die MOA hemmten waren:

- Nialamide - Niamid (Pfizer 1959)
- Phenelzine - Nardil (Warner-Chilcott 1959)
- Pheniprazine - Catron (Lakeside 1959)
- Tranylcypromine - Parnate (Smith, Kline & French 1960 in UK)

(nach Shorter 2009, XIIIf)

3.12.2 Iproniazid (Marsilid) in Deutschland

In Deutschland wurde Iproniazid ab 1958 als Marsilid verkauft. Es finden sich in der deutschsprachigen Fachpresse jedoch deutlich weniger Veröffentlichungen, als im amerikanischen Raum. Insbesondere umfangreiche Monographien scheinen vollständig zu fehlen. Innerhalb des Untersuchungszeitraum wurden nur zwei Veröffentlichungen im Nervenarzt gefunden, die sich ausschließlich mit Marsilid beschäftigen (Schäpperle 1959; Wrede 1962).

G. Harrer bemerkte über diesen Umstand bereits 1960:

> "Bei der Sichtung der Literatur fällt auf, daß die günstigen Erfahrungen der amerikanischen Autoren in Europa nicht im gleichen Ausmaß beobachtet werden konnte, was unsere eigenen, allerdings nur wenig umfangreichen Untersuchungen mit Marsilid bestätigen." (Harrer 1960, 257)

Es wird daraus geschlossen, dass das nur wenig diskutierte Marsilid in Deutschland nicht sehr verbreitet war.

---

[717] (Gallinek 1959)
[718] (vgl. Shorter 2009, 57)

Otto Schäpperle von der Anstalt Bethel bei Bielefeld berichtete in seiner Veröffentlichung vom Dezember 1959 (Schäpperle 1959) über Versuche an 63 Patienten, die er mit bis zu 450 mg Marsilid[719] behandelte. 44 der Patienten litten an verschiedenen Depressionszuständen. Schäpperle fand bemerkenswerte Unterschiede, bezüglich der nosologischen Aufteilung der Depressionszustände.

Während das Medikament den Zustand von 13 von 14 Patienten mit endogenen Depressionen „gut gebessert" hatte, half es nur bei einem von 11 Patienten mit „reaktiv bedingtem Verstimmungszustand. Schäpperle schreibt, dass bei diesem Patienten „durch Marsilid [ein] befriedigendes Ergebnis erzielt werden" konnte. Die beschriebene nosologisch unterscheidbare Wirkung von Marsilid weicht von den typischen Beobachtungen anderer Forscher ab, die stets auch bei reaktiven Depressionen Wirkungen beobachteten.

Die Arbeit erscheint zudem uneinheitlich in Bezug auf die Nebenwirkungen, da Schäpperle in der Zusammenfassung schreibt:

> "… daß Marsilid in der medikamentösen Therapie psychiatrischer Krankheitszustände eine Lücke schließt. … Im großen und ganzen [sic] erwies sich uns Marsilid als gut verträglich." (Schäpperle 1959, 560f)

An anderer Stelle schreibt er jedoch:

> "Vor allem dürfte es sich in der Behandlung schwerer Krankheitszustände durchsetzen, bei denen man das Risiko eventuell auftretender Nebenwirkungen in Kauf nehmen muß, um schwerwiegendere, in der Erkrankung selbst begründete Gefahren zu bannen." (Schäpperle 1959, 561)

Etwas überraschend erscheinen auch die wenigen Referenzen am Ende des Artikels. Schäpperle zitiert lediglich zwei Arbeiten. Eine davon stammt aus den USA und berichtet über die Wirkung des Medikaments auf katatone Schizophrene, die zweite Arbeit stammt aus der Schweiz. Dies erstaunt, da das sehr gut untersuchte Medikament zum Zeitpunkt von Schäpperles Veröffentlichung in den USA nur noch mit Warnhinweis verkauft werden durfte, und sogar die Leberschädigung per Testverfahren – zum Zeitpunkt von Schäpperles Veröffentlichung – bereits nachgewiesen war.

---

[719] Schäpperle berichtet, dass er einem Patienten 450mg verabreichte und schreibt: sogar bei dieser Doserierung „waren keine Nebenwirkungen zu beobachten". Die meisten Patienten erhielten 150 mg, manche 225mg ein weiterer 300mg.

Eine nachhaltigere Wirkung auf die Nutzung von Marsilid hatte daher vermutlich ein von der Firma J. R. Geigy veranstaltetes Symposium in Kronberg im Taunus am 12/13. Juni 1959 mit dem Titel: Die heutige Behandlung der Depressionen, über die Hanns Hippius und Hubert Jantz im Nervenarzt im Oktober 1959 berichteten.

Zur Idee eines „Psychic Energizers“ schrieben die Forscher:

> „Die depressiven Krankheiten können eben nicht nur als Folge eines „Energie-Defizits" aufgefaßt werden. Insofern ist der aus den USA übernommene Ausdruck „energizer" (Energeticum) als Sammelname für „antidepressiv" wirkende Medikamente irreführend (Freyhan)." (Hippius und Jantz 1959, 469)

Sie berichteten zudem über „die sehr zahlreichen somatischen Iproniazid-Effekte“:

> „Freyhan wies darauf hin, daß die Beobachtung von 40 Todesfällen mit Leberzellschädigungen unter Iproniazid-Behandlung jetzt auch in den USA zu größter Zurückhaltung gegenüber der Anwendung dieses Pharmakons in der psychiatrischen Therapie geführt hat." (Hippius und Jantz 1959, 469)

Sie kamen zu dem Schluss, „... daß der therapeutische Wert des Monoaminooxydase-Inhibitors Iproniazid eher skeptisch beurteilt wird, ..." [trotz vereinzelter Erfolge sei die] ... Erwartungswahrscheinlichkeit für einen Behandlungserfolg …jedoch nicht allzu hoch." (Hippius und Jantz 1959, 469)

In der Veröffentlichung bezweifelten die Autoren sogar den biochemischen Ansatz des Iproniazid:

> "Außerdem erhebt sich die Frage, ob unter den vielfältigen Wirkungsqualitäten des Iproniazids gerade die Monoamino-oxydase-Hemmung die therapeutisch relevante ist." (Hippius und Jantz 1959, 469)

Paul Kielholz, der Direktor der Universitätsklinik Basel, schrieb in einem frühen Fachbuch zur medikamentösen Behandlung von Depressionen über Iproniazid:

> „Iproniazid und dessen Abkömmlinge haben einen leicht stimmungshebenden und antriebssteigernden Effekt, verbessern den Appetit und führen dadurch zu einer allgemeinen Stärkung mit entsprechendem Gewichtsanstieg. Über den letztgenannten Stoff wurde vor allem von amerikanischen Autoren berichtet, und zwar außer über die therapeutischen Indikationen auch

über toxische Schädigungen der Leber und über hartnäckige Kollapszustände, die zum Absetzen der Medikation zwingen." (Kielholz 1959, 55f)

3.12.3 MAO-Nachfolgepräparate

Der wirtschaftliche Erfolg des Marsilid veranlasste mehrere Firmen MAO-Hemmer zu entwickeln und auf den Markt zu bringen (Übersicht auf Seite 166). Nach dem Verbot von Marsilid, dürften mehrere Herstellerfirmen damit gerechnet haben, dass andere Produkte die Lücke füllen würden. Die meisten Nachfolgepräparate wurden gegen Ende der 50er Jahre entwickelt und waren zu Beginn der 60er Jahre auch in Europa erhältlich. Obwohl sie in biochemischer Hinsicht die MAO stärker inhibierten, als das Iproniazid, wurden sie von den Psychiatern als weniger potent[720] bewertet.

Bei der Recherche für diese Arbeit sind einige Arbeiten mit überraschend unkritischen Reflexionen über die MAO-Medikamente aufgefallen. Diese Veröffentlichungen erfolgten in den frühen 60er Jahren und wirken – verglichen mit anderen Veröffentlichungen aus dieser Zeit - so unausgewogen, dass der Eindruck entstand, die Arbeiten basierten auf Vermarktungsstrategien der Herstellerfirmen. Neben der bereits besprochenen Arbeit von Schäpperle, betrifft dies die Arbeiten von Geller (Geller 1962), sowie Wiehler (Wiehler 1962) und Wrede (Wrede 1962) im Nervenarzt. Alle Arbeiten bescheinigen den Präparaten eine allgemein gute Verträglichkeit und zitieren keine Literatur über beobachtete schwere Nebenwirkungen. Dies überrascht, da Harrer sogar 1960 über das Nachfolgepräparat Marplan schrieb:

> "Es erwies sich bei depressiven Verstimmungszuständen verschiedenster Genese als äußerst wirksam, doch zeigten sich dabei Nebenerscheinungen im Sinne einer Hypotension, so daß die Anwendbarkeit dieses Mittels vorerst noch eingeschränkt erscheint." (Harrer 1960, 257)

Walter Geller vom rheinischen Landeskrankenhaus in Bonn berichtet in seiner Veröffentlichung vom März 1962, vor allem über Versuche mit MAO-Hemmer-Nachfolgepräparaten (Geller 1962). Rückblickend schreibt er über Iproniazid:

> „Häufig weigerten sich die Kranken, Iproniacid [sic] weiter einzunehmen, da sie nach der Einnahme Brechreiz verspürten, manchmal auch erbrechen mußten." (Geller 1962, 126)

Von den neuen Medikamenten hebt er das Isocarboxacid (Marplan) besonders hervor, dem er eine gute Wirkung und Verträglichkeit bescheinigt. Eine spezifisch antidepressive Wirkung sieht er jedoch nicht:

---

[720] "Iproniazid … is probably the most potent M.A.O.I. but has the greatest incidence of side-effects" (BMJ 1968)

> "Die MAO-Hemmer, vor allem also auch das Marplan, sind nicht als antidepressive Mittel im eigentlichen Sinne des Wortes anzusprechen. Sie haben vor allem keine direkt euphorisierende Wirkung, sie wirken vielmehr in erster Linie antriebsfördernd, belebend, sind also gegen jede Art von Antriebsstörungen gerichtet, ob sie bei Depressionen oder bei Schizophrenien auftreten." (Geller 1962, 128)

Dennoch kommt er zu dem Schluss:

> "... ergeben sich bei den geeigneten Fällen so gute Erfolge, daß das Marplan heute als das derzeit wirksamste Mittel bei gehemmten Depressionen und bei akinetischen Schizophrenien angesprochen werden kann."(Geller 1962, 129)

Seine Versuchsanordnung überzeugt jedoch nicht. Er beschreibt:

> "Die Kranken erhielten das Isocarboxacid teilweise ohne sonstige Medikamente, teilweise gleichzeitig mit Imipramin, Phenothiazinen, Thioxanthenen und anderen Präparaten. ... . Fast alle Kranken waren mit anderen Mitteln oder durch Elektro-Krampf-Behandlung vorbehandelt worden, ..." (Geller 1962, 126)

Es überrascht, dass er bei diesem Durcheinander die therapeutische Wirkung einzelner Medikamente einschätzen kann. In seiner Zusammenfassung schreibt er, dass „durch Marplan … Antriebsstörungen, vor allem bei Depressionen, sehr gut beeinflußt" werden (Geller 1962, 129)

Eine weitere Arbeit über MAOs veröffentlichte H. Wiehlers im Oktober 1962 in Der Nervenarzt (Wiehler 1962). Die Arbeit erscheint ebenfalls unausgewogen, jedoch hat seine Arbeit einen besonderen Stellenwert, da Wiehler an den Wahrendorffschen Anstalten beschäftigt war - die Gegenstand dieser Untersuchung sind. Es wird daher davon ausgegangen, dass mehrere depressive Patienten der Studie, zum Patientengut gehörten, das auch im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet wurde.

Hinsichtlich der Präferenz für bestimmte Pharmaka erscheint es interessant, dass Wiehler in der Einleitung beklagt, dass „Imipramin nur bei etwa 60% aller Fälle einer nosologisch einheitlichen Krankheitsgruppe von Depressionen" eine Wirksamkeit zeigte, da dies auf eine seltene Anwendung in dieser Klinik deutet[721].

---

[721] (Wiehler 1962) S. 462 Die vermeintlich seltene Anwendung von Imipramin in den Wahrendorff'schen Anstalten ist daher in den Ergebnissen mit der Anwendung in anderen Kliniken verglichen worden.

Seine Ergebnisse, die er anhand von 48 Patienten gewonnen hat, variieren stark. Eine tabellarische Darstellung ist in der Arbeit nicht vorhanden. Der Autor erklärt dies mit seinem uneinheitlichen Behandlungsplan. Dieser erinnert an Gellers Arbeitsweise. Auch bei Wiehler erhielten die Patienten in den meisten Fällen zuerst Neuroleptika und das Marplan wurde zusätzlich angewendet. In anderen Fällen erhielten die Patienten gleich zu Beginn kombiniert Marplan und Neuroleptika. Während der Pharmatherapie wurden die Patienten häufig und unsystematisch mit EK-Therapien behandelt. Wiehler schreibt, dass es wichtig wäre, die „Anlaufzeit" (Wirklatenz) der MAO-Hemmer zu beachten:

> „Diese Zeit muß mit anderen, und zwar neuroleptisch wirkenden Mitteln überbrückt werden, zumal wir in der Klinik häufig gerade schwere und mittelschwere Depressionen mit mehr oder minder stark ausgeprägten depressiven Unruhe und Angstgefühlen zu behandeln haben. Aber auch danach ist man noch häufig gezwungen, eine zeitlang den MOA [sic] mit der Erhaltungsdosis eines Neuroleptikums zu kombinieren, also gewissermaßen eine "neuloleptische Decke" zu schaffen, unter deren Schutz sich die thymoleptische Wirkung der MOA [sic] allmählich entfalten kann." (Wiehler 1962, 463)

Es erstaunt zudem, dass Wiehler in der Arbeit die Substanzklasse der MAOs als „MOA" abkürzt. Seine Behandlungserfolge demonstriert er anhand einzelner Falldarstellungen. Dabei beschreibt er einen Fall, in dem der Behandlungserfolg erst nach mehreren Monaten auftrat, was den Verdacht auf eine Spontanremission nahe legt. Wiehler interpretiert diesen Fall jedoch als spezifischen Beleg für die Wirksamkeit des Medikaments:

> "Erst nachdem zu der monatelang ohne erkennbare Wirkung gegebenen kleinen Phaseindosis[722] 2 x 20 mg Marplan zugelegt worden waren, trat die oben beschriebene wesentliche Besserung ein. Da außerdem mit der Reduktion bzw. nach dem Absetzen des Marplans auch die frühere Gesperrtheit wieder auftrat, ist wohl kein Zweifel daran möglich, daß dem Marplan hier - in Kombination mit Phasein - eine antriebsfördernde und euthymisierende Wirkung zugeschrieben werden muß." (Wiehler 1962, 465)

Er fasste seine Erfahrungen folgendermaßen zusammen:

[722] Phasein war ein Kombinationspräparat von Hoffmann–LaRoche, das auf Reserpin und Orphenadrine basierte.

"Auf Grund unserer klinischen Erfahrungen ist der MOA [sic] Marplan ein Thymoleptikum, das sich in therapeutisch wirksamer Dosierung auch bei monatelanger Anwendung im Unterschied zum Imipramin als besonders gut verträglich erwiesen hat." (Wiehler 1962, 465)

Wiehler beschreibt zudem, „daß der Kranke bei fortgesetzter Medikation in gleicher Dosierung in kürzerer Zeit frei von depressiven Symptomen wird als nach dem bisherigen Verlauf seiner Depressionen und aus dem Vergleich eventuell früherer depressiver Phasen zu erwarten gewesen wäre"[723]. Diese Aussage über die Verkürzung einer depressiven Pharmatherapie durch eine Medikation wird jedoch nicht weiter ausgeführt.

Es ist anzumerken, dass Wiehlers vorgeschlagene Behandlungsschema, bei dem Neuroleptika, Reserpin und der MAO-Hemmer Marplan kombiniert werden, nicht nur eine Kontraindikation darstellt, sondern dem zeitgenössischen Wissen widerspricht. Hippius und Jantz hatten bereits 1959 darauf hingewiesen, dass Reserpin grundsätzlich nicht bei depressiven Störungen angewendet werden sollte („kontraindiziert") und dass EK-Therapien erst nach dem Ausschleichen von Reserpin durchgeführt werden sollten[724]. Es war sogar bereits seit 1957 bekannt, dass MAOs eine durch Reserpin verursachte Bewegungsstarre auflösen können (Davison, Lessin, und Parkes 1957). Angesichts der aufsummierten Kontraindikationen erscheint es als Glücksfall, dass kein Patient an den Folgen des verwendeten Medikationsschemas verstorben ist.

Eine ebenfalls wenig ausgewogene Arbeit über Iproniazid stammt von J. Wrede, dem Chefarzt des Krankenhauses für Nerven- und Gemütsleiden Rottenmülller bei Rottweil am Neckar. Die Arbeit erschien im Januar 1962 in Der Nervenarzt (Wrede 1962) unter dem Titel: „Erfahrungen mit Marsilid bei Depressionen". Zu diesem Zeitpunkt wurde Marsilid jedoch gar nicht mehr eingesetzt.

Wrede schreibt, dass er seine Versuche zwischen Herbst 1958 und Juni 1959 durchführte. Er behandelte 59 stationäre Patienten und 23 ambulante Patienten. „Sofern keine Nebenwirkungen auftraten" wurde in stationären Fällen 6-8 Wochen behandelt. In der Zusammenfassung schreibt er, „daß von 53 leidlich zu übersehenden Fällen 11 Patienten (=21%) mit sehr gutem Erfolg behandelt wurden"(Wrede 1962,

[723] (Wiehler 1962, 466)
[724] (vgl. Hippius und Jantz 1959, 467)

32). Daran überrascht nicht nur, die geringe Anzahl an Patienten mit sehr gutem Behandlungserfolg; vor allem erscheint das Resümee wenig schlüssig:

> „Wir glauben, daß es berechtigt ist, in jedem Fall einer vorwiegend gehemmten Depression einen Versuch mit Marsilid zu machen. Es lassen sich dabei in beachtlicher Zahl überraschende Erfolge erzielen. Marsilid kann besonders in den Fällen versucht werden, bei denen man mit keinem anderen Mittel zum Ziele kam." (Wrede 1962, 32)

Zudem beschreibt Wrede, dass von ursprünglich 82 Patienten[725] 35 Prozent (29 Patienten) den Versuch nicht beendeten – ohne dies in der Arbeit näher zu erläutern. Er beschreibt zudem eine geringe Wirksamkeit bei endogenen Depressionen, die er mit insgesamt 6 guten und sehr guten Remissionen bei 16 Patienten beschreibt, was einem Erfolg von 37,5 Prozent entspricht. Ein Suizid wird erwähnt, ohne dass dieser näher erläutert wird. Weiterhin fehlen Angaben zur Kombination mit anderen Methoden, wie beispielsweise Schlafmitteln oder der EK-Behandlung.

Wrede zeigt sich zudem von der engen Indikation des Medikaments nicht überzeugt. Den Vorgaben entsprechend wendete er das Mittel nur bei gehemmten Depressiven an, bemerkt dazu jedoch:

> "Es ergaben sich hierbei allerdings einige Schwierigkeiten, denn Depressionen, die eindeutig als "gehemmt" angesprochen werden können, sind verhältnismäßig selten; viele Depressionen sind im Wechsel auch ratlos, agitiert und innerlich gespannt. Wir gingen deshalb so vor, daß wir nur die Fälle erfaßten, die in der gegenwärtigen Phase keine Agitation und Unruhe zeigten." (Wrede 1962, 30)

Wrede kommentiert weder die hohe Anzahl an Patienten, die den Versuch beendeten, noch beschreibt er, weshalb zwischen den Versuchen und dem Zeitpunkt der Veröffentlichung ein zeitlicher Abstand von drei Jahren liegt. Es findet sich in der Veröffentlichung zudem keine Diskussion über Nebenwirkungen und etwas eigenartig erscheint zudem, dass Wrede ein Präparat empfiehlt, das zum Zeitpunkt der Veröffentlichung gar nicht mehr erhältlich war.

Der weitere historische Verlauf zeigte, dass die MAOs auch später ein Schattendasein in der BRD führten. Dies wurde durch weitere negative Untersuchungsergebnisse aus dem Ausland verstärkt. Im Oktober 1963 berichteten britischen Forschern erstmals über den sogenannten „Käse-Effekt"[726]. Die Autoren

---

[725] (vgl. Wrede 1962, 30)
[726] (Asatoor, Levi, und Milne 1963)

beschrieben damit das plötzliche Auftreten von lebensgefährlichen, hypertensiven[727] Krisen, die auftraten, wenn Patienten, die mit MAOs behandelt wurden bestimmte Käsesorten aßen. Bereits ein halbes Jahr später konnten Biochemiker diesen Effekt im Tierversuch bestätigen[728]. 1965 gelang schließlich der Nachweis, dass stark tyraminhaltige Nahrungsmittel (neben einigen Käsesorten auch bestimmte Rotweine und andere Lebensmittel) für die hypertensiven Krisen verantwortlich waren[729]. Die Schwere dieser Nebenwirkung wurde durch die Veröffentlichungen mehrerer Todesfälle nach hypertensiven Krisen erhärtet[730], so dass MAOs in der Folge nur verordnet wurden, wenn der Patient gleichzeitig aufgefordert wurde, eine strenge Diät einzuhalten.

Kielholz zählt in der zweiten Auflage seines Werks über Behandlungsmethoden von depressiven Störungen ausführlich die verschiedenen Nebenwirkungen und Kontraindikationen der MAOs auf. Anschließend schreibt er:

> „Wegen all dieser gefährlichen Begleiterscheinungen und der Unmöglichkeit der Kombination mit anderen Antidepressiva werden die Monoaminooxydasehemmer in der Therapie der Depressionen immer seltener verwendet." (Kielholz 1966, 95)

Wenig förderlich für eine breite Akzeptanz der MAOs verlief zudem der erste groß angelegte Vergleich der Antidepressiva in Großbritannien, an dem sich 55 Ärzte beteiligten (Thiery 1965). Die Studienautoren bescheinigten darin dem MAO-Hemmer Nardil (in GB: Phenelzine) schlechter wirksam zu sein, als das Plazebo. Die Autoren schrieben: "phenelzine revealed no advantage over placebo in the treatment of men and gave even less favourable results than the placebo in women" (Thiery 1965, 886).

In physiologischer Hinsicht gelangen weitere Aufklärungen über die MAO. Im Jahr 1968 entdeckten britische Forscher, dass zwei Subtypen von MAO im menschlichen Körper vorkommen (Johnston 1968), die MAO-A und die MAO-B. Die Differenzierung dieser Subtypen ermöglichte die Entwicklung neuerer, spezifischerer Hemmstoffe.

---

[727] Eine hypertensive Krise beschreibt das plötzliche Auftreten eines sehr hohen Blutdrucks, der größer ist, als 230/120 mmHg. [P. A.]

[728] (Blackwell und Marley 1964)

[729] (Blackwell und Mabbitt 1965; Muscholl 1965). In chemischer Hinsicht kann Tyramin durch die Hemmung der MAO nicht mehr inaktiviert und abgebaut werden, was Auswirkungen auf die Adrenalin-Konzentration und die Regulierung des Blutdrucks hat (Benkert, Hippius, und Anghelescu 2009, 110).

[730] (Blackwell et al. 1967)

In Deutschland wurden MAOs nur selten verordnet[731]. Kielholz schreibt in der dritten Ausgabe seines Depressionsbuches nur noch einen kurzen Absatz über die MAOs:

> „Monoaminoxydasehemmer … sind wegen ihren Nebenwirkungen, insbesondere der Kollapsgefahr, und wegen ihrer Imkompatibilität mit den trizyklischen Antidepressiva in der ambulanten Praxis sehr vorsichtig zu dosieren und mit Zurückhaltung zu verordnen." (Kielholz 1971, 88)

Im Jahr 1990 wurde als erster reversibler[732] MAO-Hemmer das Medikament Moclobemid (Aurorix) von der Firma Hoffmann-La Roche auf dem Markt gebracht wurde. Der Erfolg blieb jedoch aus.

3.12.4 Imipramin nach 1957

Roland Kuhn schrieb im Jahr 1957 die erste Publikation über die neue Stoffgruppe der Trizyklika und deren antidepressiven Effekt. Die Arbeit wurde von sämtlichen nachfolgenden Forschern zitiert. Sie wurde daher besonders intensiv untersucht. In der Veröffentlichung wird das Imipramin noch mit seiner Labornummer G 22355 bezeichnet. Der Stoff erhielt danach einen anderen Namen, wurde jedoch in chemischer Hinsicht nicht weiter verändert.

Kuhn schrieb in der Veröffentlichung von einem „ausgesprochen antidepressiven Effekt"[733] des Medikaments. Dies demonstriert, dass Kuhn - im Gegensatz zu den amerikanischen Forschern um Nathan Kline und den Chefpharmakologen von Geigy- eine ganz deutliche Vorstellung von der spezifischen Wirkung des Medikaments auf Depressionen hatte. Zudem fällt auf, dass sich die Bezeichnung „Thymoleptikum" nicht in der Veröffentlichung findet. Dies belegt, dass der Begriff „Thymoleptikum" nicht von klinischen Forschern sondern von der Firma Geigy zu Marketingzwecken gewählt wurde. Es wurde geprüft, inwiefern die Arbeit bereits zuverlässige Informationen über die Indikation, Dosierung und

---

[731] MAOs werden selten verordnet, jedoch stellt dies keinen Hinweis auf eine geringere Wirksamkeit dar. Beispielsweise beschrieb der Psychiatrieprofessor Pieter C. Kuiper, dass ihn ein MAO-Hemmer namens Tylciprin aus seiner mehrjährigen schweren Depression befreit hat, obwohl er immer von Medikamenten abgeraten hat (Kuiper 1992, 188). [Ein Medikament namens Tylciprin gibt es jedoch nicht. Vermutlich meinte Kuiper Tranylcypromine. Anmerkung P. A.]

[732] Der MAO-Hemmer Moclobemid erfordert keine spezielle Diät, da dieses Medikament keine irreversible Hemmung der MAO bewirkt. Bei den alten MAOs musste nach dem Einnehmen eines MAO-Hemmers vom Körper neue MAO synthetisiert werden, um weiterhin Monoamine spalten zu können.

[733] (Kuhn 1957, 1383)

Wirkung enthält. Die Veröffentlichung erfolgte in einer Spezialnummer der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift zum „2. Internationalen Kongreß für Psychiatrie[734]“ in Zürich im September 1957.

Im Vergleich zu anderen Publikationen der Zeit fällt auf, dass in der Arbeit keine Tabellen[735] und Statistiken über die Besserung von Patienten vorhanden sind. Kuhn begründet dies mit dem Argument: „Unsere Zahlen sind zu klein, um sichere Unterlagen für eine Statistik zu bieten.“[736] An anderer Stelle der Arbeit schreibt er jedoch, dass an seiner Klinik „seit mehr als drei Jahren … nun mehr als 500[737] Kranke mit verschiedenen [Iminodibenzylen] … behandelt“[738] wurden. Speziell über das G22355 schreibt er: „Im ganzen wurden mehr als 300 Fälle behandelt.“[739] Bei den Ergebnissen beschreibt er eine „gute Wirkung[740] bei 40 Patienten“[741]. Angesichts der häufig unterhalb dieser Zahlen liegenden Veröffentlichungen anderer Forscher erscheint das Argument - zu wenig Fälle zu haben - nicht überzeugend. Zum damaligen Zeitpunkt verfügte keine andere Klinik über so reichhaltige Erfahrung mit dem Medikament. Es wird zudem davon ausgegangen, dass entweder für die Firma Geigy statistisches Material angefertigt wurde oder Geigy selber statistisches Material angefertigt hatte.

Als gewöhnungsbedürftig erscheint zudem der Stil, in dem Kuhn schreibt. Kuhn fügt euphorische Angehörigenstimmen („Mehrmals sind die Angehörigen in heller Begeisterung in der Sprechstunde des Arztes erschienen und haben erklärt, so gut sei der Kranke seit langer Zeit nie mehr gewesen.“[742]) ein und verwendet Superlative („Ein heftigster Selbstmordantrieb ist gelegentlich plötzlich nicht mehr da!“[743]), so dass sich häufig der Eindruck einer Werbung aufdrängt und nicht einer kritischen Beobachtung.

---

[734] Kuhn präsentierte auf diesem Kongress seine Ergebnisse mit einem Vortrag.

[735] In der Veröffentlichung findet sich lediglich eine Tabelle mit den „Blutstaten von Injektionskuren mit G22355“ (Kuhn 1957, 1139) S. 1139. In dieser werden „nur“ 36 Fälle beschrieben, die zeigen, dass das Imipramin keinen Einfluss auf die gemessenen Größen hat.

[736] (Kuhn 1957, 1136)

[737] In einer Fußnote erwähnt Kuhn, „Wir verwenden zur Zeit im Monat Iminodibenzylderivate in Mengen von ungefähr 20 000 Dragées zu 25 mg und fast 1000 Ampullen. Die Erfahrung zeigt, daß derartige Versuche nur in sehr großem Rahmen mit Erfolg durchgeführt werden können.“(Kuhn 1957, 1135). Diese Notiz hat erwarten lassen, dass Kuhn in einer späteren Veröffentlichung prozentuale Zahlen vorlegen würde, in denen die erfolgten Heilungen oder Besserungen aufgeschlüsselt würden. Jedoch hat Kuhn in keiner späteren Arbeiten derartige Zahlen veröffentlicht. Es stellt sich die Frage, warum dies nicht geschehen ist.

[738] (Kuhn 1957, 1135)

[739] (Kuhn 1957, 1137)

[740] In absoluten Zahlen, hat Kuhn demnach 300 Patienten behandelt und nur bei 40 Patienten eine „gute Besserung“ erreicht, das entspricht einer Besserung bei 13,3 Prozent der Behandelten und steht in einem starken Gegensatz zu seinen eigenen Berechnungen.

[741] (Kuhn 1957, 1136)

[742] (Kuhn 1957, 1136)

[743] (Kuhn 1957, 1136)

Seine Aussagen über Nebenwirkungen erscheinen zuweilen uneinheitlich. Während er an einer Stelle schreibt: „Schwerwiegende oder gar lebensbedrohende Komplikationen haben wir bei unseren mit G 22355 behandelten Fällen nie gesehen."[744], berichtet er an anderer Stelle über zwei Thrombosen und von einem vollendeten Suizid, den er sogar auf die antriebssteigernde Wirkung des verabreichten Medikaments zurückführt:

> „ … wobei die Selbstgefährlichkeit mit schwindender Hemmung größer wird. Der Selbstmord eines depressiven Schizophrenen im Abort unserer Wachsäle [sic] ist wahrscheinlich so zu erklären. Bei ambulanter Behandlung ist diese Möglichkeit besonders zu berücksichtigen!" (Kuhn 1957, 1137)

Er schreibt, dass das Imipramin der EK-Behandlung überlegen sei, da bei „bei häufigen Recidiven [sic] … der Erfolg [der EK-Behandlung] immer geringer"[745] wird, allerdings erhärtet er diese Behauptung nicht durch Angaben über die Reduzierung von EK-Behandlung im Beobachtungszeitraum, er beschreibt ebenfalls nicht, dass sich durch eine medikamentöse Therapie Rezidive reduzieren lassen.

In historischen Arbeiten[746] wurde häufig berichtet, dass in der Frühphase der Antidepressiva die Medikamente nur bei strengen nosologischen Kriterien angewendet wurden, vor allem bei „endogenen Depression".

Die Arbeit von Kuhn liefert dafür keinen Ansatz. Kuhn schreibt „die geschilderten Erfahrungen stammen von 40 mit gutem Erfolg behandelten Fällen[747] mit vorwiegend depressiven Zustandsbildern."[748] Das Medikament wirke „besonders gut … bei typischen endogenen Depressionen"[749] er berichtet aber gleichzeitig über die Behandlung von drei Patientinnen mit reaktiver Depression: „Heftigste, faktisch nur zu sehr begründete Schuldgefühle und Selbstanklagen können verschwinden, und das Leben geht weiter, als ob nichts geschehen wäre."[750] Ebenso sah er „bei mehr als der Hälfte" der Patienten mit Depressionen „im Klimakterium"[751] (Involutionsdepressionen) eine Besserung. Er behandelte mit dem Mittel ebenfalls Schizophrene und schrieb: „sicher steht fest, daß das Medikament auch hier eine Wirkung hat"[752]. Eine

---

[744] (Kuhn 1957, 1138)
[745] (Kuhn 1957, 1135)
[746] (vgl. Hippius und Angst 1969)
[747] Kuhn macht im weiteren Verlauf der Arbeit keine weiteren Angaben zur Eingrenzung dieser 40 Patienten, bei denen das Mittel besonders gut wirkte.
[748] (Kuhn 1957, 1136)
[749] (Kuhn 1957, 1137)
[750] (Kuhn 1957, 1137)
[751] (Kuhn 1957, 1137)
[752] (Kuhn 1957, 1137)

„deutliche Besserung" will er zudem auch bei „Recidiven nach Leukotomie [!] und in einigen völlig therapieresistenten Fällen"[753] beobachtet haben.

Angesichts dieser „Erfolge" erscheint es fast überraschend, dass er an anderer Stelle schreibt: „Gelegentlich bleibt eine Wirkung überhaupt aus."[754] Sowie: „Sicher kann gesagt werden, daß nicht alle depressiven Zustände auf G 22355 ansprechen."[755] Er schreibt, dass dies in 20 bis 25 Prozent der Fälle geschieht. Interessant wäre zudem seine Definition von „Behandlungserfolg", da Kuhn zwischen „Erfolg", „gutem Erfolg" sowie „besonders gut" und „Besserung" unterscheidet, ohne dies weiter auszuführen.

Er schreibt, im Gegenzug, könne in 75 bis 80 Prozent der Fälle „aber mit einem Erfolg gerechnet werden".[756] Die Wirkung soll sich in „einer deutliche[n] Besserung zeige[n], die völlig genügen kann, um das spontane Abklingen der Krankheit abwarten zu können"[757]. Bei diesen 75 bis 80 Prozent handelt es sich jedoch nicht um die oben aufgeführten „40 mit gutem Erfolg behandelten Fälle", da er beschreibt, dass von den erfolgreich behandelten 75 bis 80 Prozent nur 25 bis 50 Prozent[758] Vollremissionen, also Heilungen, sind.

Angesichts von Kuhns stark ausgewählter Gruppe von „endogen" depressiv Erkrankten, die – zuvor auch ohne Behandlung – vollständig gesundeten, klingen diese Zahlen, nicht sehr beeindruckend. Kuhns Beschreibung zufolge gesundeten nach einer Imipramingabe noch nicht einmal die Hälfte[759] der Patienten, was die anfängliche Zurückhaltung der Firma Geigy erklärt, die von Februar 1955 bis April 1957 keine Vermarktungsschritte für Imipramin unternahm. Es ist davon auszugehen, dass die von Kuhn vorgelegten Zahlen die Verantwortlichen bei Geigy zunächst nicht überzeugten (siehe Kapitel 3.11.2.3).

Schwierig erscheint zudem, dass Kuhn keinen Vergleich mit Behandlungsalternativen vornimmt und nicht beschreibt, wie häufig er Kombinationsanwendungen mit der EK-Therapie bei ungenügender Wirkung anwendete. Er erklärt dazu lediglich, dass er mit einer EK-Behandlung kombiniert, wenn „die Hemmung

---

[753] (Kuhn 1957, 1137)
[754] (Kuhn 1957, 1136)
[755] (Kuhn 1957, 1136)
[756] (Kuhn 1957, 1139)
[757] (Kuhn 1957, 1136)
[758] Kuhn verwendet in seiner Arbeit keine Prozentzahlen sondern schreibt von „3/4 - 4/5 der Fälle" und von „1/2-¼".(Kuhn 1957, 1136)
[759] Das neue Medikament wirkte nur bei wenigen, selektierten Patienten, wohingegen die bereits etablierte EKT bei 80 bis 85 Prozent der (unselektierten) Patienten mit Depressionen Ergebnisse zeigte.

… schwächer [wird], … jedoch nicht ganz“[760] verschwindet. Ebenso wenig macht er Angaben über die Häufigkeit der Kombination mit Chlorpromazin, das er zu Sedierungszwecken gab.

Es fehlt in der Arbeit zudem eine genaue Indikation. In der Zusammenfassung schreibt Kuhn:

> „G 22355 hat einen klar hervortretenden Einfluß auf die vitale depressive Verstimmung, besonders bei endogenen Depressionen. Auch psychoreaktive depressive Zustände zeigen oft eine deutliche Beeinflussung.“ (Kuhn 1957, 1139)

Demnach wendete Kuhn das Medikament auch bei reaktiven Depressionen an.

Über die Dosierung und Applikation schreibt er, dass er Dosierungen von 75-200 mg einsetzte, was in dieser Ungenauigkeit nicht als Anleitung geeignet ist und dass er eine Applikation mittels „Dragées, und Suppositorien oder durch intramuskuläre Injektion“ anwendet, ohne dabei eine besondere Form zu bevorzugen[761].

Wichtig erscheinen seine Angaben zum Wirkungseintritt. Kuhn schreibt, dass eine Wirkung manchmal „schlagartig nach einer Behandlung von 2-3 Tagen“ eintritt, „oft … erst nach 1 – 4 Wochen, gelegentlich auch erst nach und nach im Verlauf mehrerer Wochen.“[762]

Dieser späte Wirkungseintritt war eine Neuheit für Psychiater, da zuvor sämtliche bekannten Medikamente (insbesondere die Neuroleptika) einen sofortigen, bestenfalls einen um einige Stunden verzögerten Wirkungseintritt zeigten.

Ebenfalls beschreibt Kuhn die Absetzproblematik des Mittels. Er empfiehlt das Medikament zu verabreichen, bis „die Zeit vorüber ist, in welcher die Krankheit spontan abgelaufen wäre“. Da andernfalls „innerhalb von meist wenigen Tagen ein Rückfall“ eintritt[763].

Anzeichen einer Sucht hat er nicht beobachtet, jedoch „Abstinenzerscheinungen“, die „nur 2-3mal 24 Stunden dauern und dann von selbst verschwinden“[764].

---

[760] (Kuhn 1957, 1136)
[761] (Kuhn 1957, 1136). In einer späteren Veröffentlichung schrieb Kuhn „daß Injektionen besser ertragen werden als Tabletten“ (Kuhn 1959, 328)
[762] (Kuhn 1957, 1136)
[763] (Kuhn 1957, 1136)
[764] (Kuhn 1957, 1138)

Gezielt wurde in der Arbeit nach Angaben zu einer möglichen Abkürzung der depressiven Phase gesucht, da Depressionen mitunter sehr lange dauern. Kuhn schreibt darüber jedoch nur:

> „Ob das Medikament den Krankheitsschub auch abkürzt kann aus unserer Untersuchung nicht entschieden werden." (Kuhn 1957, 1136)

Eine Dauermedikation befürwortet er nicht. Rät jedoch die Behandlung bis zum Ende der depressiven Phase fortzuführen (siehe oben). Wenig Aufschlussreich erscheint daher der Satz:

> „In einzelnen Fällen wird es seit 2 Jahren verabreicht, ohne daß es seine Wirksamkeit verloren hätte." (Kuhn 1957, 1136)

Diese Aussage überrascht in mehrerer Hinsicht, da Kuhns Patienten stationäre Klinikpatienten sind und Kuhn eine prophylaktische Gabe ablehnt. Die Konstruktion der „Wirksamkeit" erscheint daher fragwürdig. Die Arbeit schließt mit dem Satz:

> „Andern bei Depressionen empfohlenen Medikamenten … gegenüber erweist sich G 22355 als überlegen." (Kuhn 1957, 1140)

In wissenschaftlicher Hinsicht erscheint dieses Resümee wenig überzeugend, da zuvor noch keinem Medikament eine antidepressive Wirkung zugesprochen wurde und zur Wirksamkeitsbeschreibung daher ein Vergleich mit der EK-Therapie hätte erfolgen müssen. Ein derartiger Versuchsaufbau ist bei Kuhn jedoch nicht vorhanden. Er beschreibt auch nicht, wie häufig er bei nicht-ausreichender Wirkung auf eine EK-Therapie zurückgriff.

Zudem fehlt auch ein Hinweis über die zu erwartenden Erfolge bei reaktiven Diagnosen und Involutionsdepressionen, bei denen Kuhn das Medikament ebenfalls anwendete. Nicht zuletzt fehlt ein Hinweis auf die Wirksamkeit im Vergleich zu Spontanremissionen, da in den 50er Jahren die verbreitete Meinung über Depressionen war, dass sie von alleine vorübergehen (siehe Kapitel 3.9).

Die größte Frage wirft jedoch das Fehlen von systematischen Tests und tabellarischen Daten auf, da zwischen dem Zeitpunkt der Veröffentlichung und dem ersten Einsatz von Imipramin in Kuhns Klinik zweieinhalb Jahre lagen und aufgrund der Begleitung der Versuche durch die Firma J. R. Geigy davon ausgegangen werden muss, dass firmeninterne Statistiken angefertigt wurden.

Im November 1958 erschien Kuhns Arbeit im amerikanischen American Journal of Psychiatry in englischer Sprache (Kuhn 1958). Dabei wurde die Tabelle mit den Blutwerten („Blutstaten") entfernt und es wurden zwei Fallbeispiele mit sexuellem Inhalt eingefügt:

- Es wird über einen 40-jährigen Mann berichtet, der nach vier Wochen Imipramin-Einnahme von einer schweren Impotenz geheilt wurde, die seine Ehe bedrohte. (vgl. Kuhn 1958, 463)
- Der zweite, ethisch bedenkliche Fall betrifft einen Patienten, der wegen einer homosexuellen Straftat an mehrere Jugendliche verklagt wurde und vor dem Gerichtsverfahren in der Klinik behandelt wurde. Kuhn schrieb "The homosexual desires [sic] became strikingly less prominent during drug treatment"[765], was von manchen als "Heilung" der Homosexualität verstanden wurde[766].

Kuhns textlastige Arbeit wirkt in dem statistikfreundlichen Journal wie ein Fremdkörper und dürfte nur ein geringes Interesse an Imipramin geweckt haben. Bezüglich der Indikation bleibt Kuhn auch in dieser Veröffentlichung uneindeutig. Während er einerseits die „endogenous depression" als Indikation definiert, fügt er an anderer Stelle hinzu, diese Limitierung „is on the other hand very much increased when it is remembered, that very varied psychopathological symptoms may be caused by an endogenous depression"[767]. Das holprige Englisch von Kuhn dürfte das Interesse an dem Medikament nicht beflügelt haben.

Ernst Grünthal von der psychiatrischen Universitätsklinik Waldau-Bern beschrieb als erster Forscher die Wirkung des Imipramin auf gesunde Menschen (Grünthal 1958).

Er führte dazu Versuche mit sieben „gesunden, jugendlichen Versuchspersonen"[768] durch. In dem ersten Versuch überprüfte er die Reaktion nach einer Einzeldosis in Höhe von 25-100mg. Dabei beobachtete er Müdigkeit, Schwindel und Übelkeit.

In einem zweiten Versuch überprüfte er die Reaktion auf die chronische Gabe von Tofranil. Insgesamt erhielten bei dem Versuch vier Personen Tofranil, „bis bei der betreffenden Person ein eindeutiger, gerade noch erträglicher Effekt"[769] auftrat. Dies geschah nach zwei, drei und vier Tagen.

---

[765] (Kuhn 1958, 464)
[766] (vgl. Healy 1997, 53f)
[767] (Kuhn 1958, 462)
[768] (Grünthal 1958, 403)
[769] (Grünthal 1958, 403)

Die Versuchspersonen beklagten über folgende zusätzlichen Nebenwirkungen:

- „Abstumpfung des Gefühlslebens"
- „Gedankengänge verliefen einlinig"
- „Mangel an Konzentrationsfähigkeit"
- „der Beziehungsreichtum des Denkens hätte gelitten"[770]

Grünthal berichtet, dass sich die Personen abweichend verhalten hätten. Eine Probandin, die sonst unter „Reisefieber" litt, blieb gelassener, eine andere Person beklagte sich über die eigene Gleichgültigkeit, eine weitere „klagte über ihren interesselosen „dummen" Blick"[771].

Auf der positiven Seite vermerkten die Probanden, dass die „Entschlussfähigkeit" durch Tofranil nicht beeinträchtigt wäre, jedoch bemängelten sie, dass Tofranil störend auf die „intellektuelle Arbeit" wirkte. „Es besteht Konzentrationsschwäche", „man ist den Erlebnissen gegenüber wie ein kalter Beobachter"[772] (S. 406).

Zwei der Probanden erhielten über bis zu drei Tage Chlorpromazin, um die unterschiedliche Wirkung der Stoffe zu prüfen. Als Unterschied wurde festgestellt: „Nach Tofranil rührt einen die Umwelt gar nicht mehr, man ist geistig lahm und unbeteiligt" „Klares Denken ist nach Tofranil nicht möglich im Unterschied zu Chlorpromazin"[773] (S. 407).

Die Versuche von Grünthal zeigen, dass eine dauerhafte Gabe von Tofranil nicht sinnvoll erscheint, da die Beeinträchtigungen bei Gesunden als hoch eingeschätzt werden. Grünthal geht jedoch von einem spezifischen Effekt auf die Melancholie aus, da das Mittel auf das affektive Erleben wirkt. Zudem schreibt er, dass er bei Erkrankten das intensive Erfahren von Nebenwirkungen nicht beobachtet hätte:

> „Alle diese körperlichen Erscheinungen werden von den gesunden, jungen Versuchspersonen als recht störend empfunden und scheinen den Geistesgestörten weniger unangenehm zu sein."(Grünthal 1958, 404)

[770] (Grünthal 1958, 404)
[771] (Grünthal 1958, 405)
[772] (Grünthal 1958, 406)
[773] (Grünthal 1958, 407)

Kunz vermerkte später kritisch über die Grünthals These, „daß sich dadurch die Wirkung des Tofranils auf die "Melancholie" hinreichend erklären lassen könnte, nehmen wir zunächst mit Vorbehalt auf." (Kunz 1959)

Im August 1958 erfolgte die zweite Schweizer Veröffentlichung über Imipramin. Die Arbeit erschien – wie Kuhns Arbeit zuvor in der Schweizer Medizinischen Wochenschrift (Kielholz und Battegay 1958). Die Arbeit wurde an der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel von den Autoren Paul Kielholz und Rainer Battegay angefertigt. Sie verwenden für das Mittel die von Geigy bereits eingeführte Bezeichnung Thymoleptikum, sowie den Handelsnamen Tofranil. Die Autoren berichten über die ambulante Behandlung von 24 depressiv Erkrankte aus der Sprechstunde, sowie von 69 stationär aufgenommenen Patienten[774]. Kontrollexperimente wurden nicht durchgeführt.

Die Patienten der Studie waren ausgewählte depressive Patienten, die zu den folgenden Subgruppen gehörten: „Kranke mit endogen-, aber auch mit involutiv-depressiven Krankheitsbildern"[775]. Patienten mit „reaktiven und neurotischen depressiven Verstimmungen" wurden nicht behandelt, da diese „in die Domäne der Psychotherapie gehören"[776].

Eine Besserung beschreiben die Autoren bei der Hälfte der ambulant behandelten Patienten und bei 2/3 (66,7 Prozent) der stationär behandelten Patienten[777]. Allerdings wurde für dieses Ergebnis ein kompliziertes Schema zur Bewertung des Behandlungserfolgs etabliert. In diesem Schema wurden auch „leicht gebesserte" und „hypomanische" Patienten als Behandlungserfolg bewertet. Eine Auszählung der Kategorien „geheilt" und „merklich gebessert" verringert den Behandlungserfolg auf 39 Prozent (innerhalb der Gruppe der stationären Patienten).

Obwohl die Autoren das Mittel als bislang überzeugendstes[778] Medikament gegen Depressionen beschreiben, beklagen sie:

---

[774] (Kielholz und Battegay 1958) S. 763
[775] (Kielholz und Battegay 1958, 764)
[776] (Kielholz und Battegay 1958, 764)
[777] (Kielholz und Battegay 1958, 767)
[778] Die Autoren zählen mehrere neuroleptische Medikamente und Iproniazid auf und schreiben: " Doch konnte keines dieser Medikamente in der Behandlung der depressiven Syndrome befriedigen. Sie führten meistens zu keiner Hebung der Stimmung."(Kielholz und Battegay 1958, 764)

> "Nur bei 5 von 69 Kranken konnte eine Vollremission, d. h. eine vollständige Aufhellung der Depression erzielt werden."(Kielholz und Battegay 1958, 766)

Das entspricht 7 Prozent. Im Vergleich mit der EK-Behandlung, die sie „bis anhin" als einzige Methode beschreiben, die Erfolge bei der „antidepressiven Behandlung"[779] erzielen konnte und bemerken sie:

> "Ein Nachteil der therapeutischen Anwendung dieses Medikamentes, gegenüber den Elektrobehandlungen ist seine meist geringere Wirksamkeit. Es hat sich deshalb bei uns die Kombination dieser beiden Behandlungen oft bewährt." (Kielholz und Battegay 1958, 767)

In der Zusammenfassung schreiben sie:

> „Bei ungenügender Wirkung des Tofranil empfiehlt sich die Kombination mit Elektroschocks, wobei das Medikament schocksparend wirkt." (Kielholz und Battegay 1958, 767)

Die Kliniker beschreiben, dass sie therapeutische Erfolge nicht vorhersehen konnten:

> "Es ist uns bis heute nicht gelungen, eindeutige diagnostische Kriterien zu finden, die uns voraussehen lassen, ob ein vital-depressives Zustandsbild auf das Medikament ansprechen wird oder nicht." (Kielholz und Battegay 1958, 765)

Bezüglich der Bewertung der Studie ergeben sich zudem Hindernisse, da der Behandlungsplan eine zeitgleiche Gabe mit anderen Medikamenten vorsah:

> "Selbstverständlich behandelten wir parallel immer die Schlafstörungen. Je nach dem ob es sich um Ein-, Durchschlafstörungen oder frühes Erwachen handelte, mit entsprechenden Hypnotica kombiniert mit Neuroplegica." (Kielholz und Battegay 1958, 764)

In anderen Aspekten bestätigt die Arbeit Kuhns Ergebnisse. Auch in dieser Arbeit bemerkten die Autoren, dass das Medikament bei positiver Wirkung „über Monate weiter gegeben werden [muss], um ein Recidiv bei vorzeitigem Absetzen desselben zu verhüten."[780] Die Autoren berichten über eine Absetzproblematik[781], Nebenwirkungen und über einen Suizid[782] (6 Wochen nach Klinikaustritt), sowie

---

[779] (Kielholz und Battegay 1958, 764)
[780] (Kielholz und Battegay 1958, 765)
[781] „Die Recidivgefahr ist demnach bei vorzeitiger Verminderung oder Absetzen der Therapie bedeutend." (Kielholz und Battegay 1958, 767)
[782] (Kielholz und Battegay 1958, 766)

einen Umschwung in ein „schweres manisches Zustandsbild“[783]. Analog zu Kuhn beschreiben sie den verzögerten Wirkungseintritt, die. Eine Verkürzung[784] der depressiven Episode beschreiben sie ebenfalls nicht. Als einzigen Vorteil der medikamentösen Behandlung merken sie an:

> "Gegenüber den bei den vitalen Depressionen bis anhin einzig wirksamen Elektroschocks ist die Tofranil-Behandlung wesentlich einfacher und psychisch für den Kranken weniger belastend." (Kielholz und Battegay 1958, 766)

Sie empfehlen eine Kombination[785] der beiden Maßnahmen und beschreiben einen „schocksparenden“ Effekt von Imipramin. Eine Kritik über die begrenzte Wirksamkeit von Imipramin findet sich auch in der Zusammenfassung der Ergebnisse:

> „Das Iminodibenzylderivat Tofranil (G 22355) hat auf die vitale depressive Verstimmung eine deutlich hebende Wirkung, wenn es oft auch keine vollständige Aufhellung der Depression erzielt.“ (Kielholz und Battegay 1958, 767)

Die erste umfangreiche Arbeit über Imipramin[786], die an einer deutschen Klinik angefertigt wurde, stammt von Walter Schmitt, dem Direktor der Universitätsklinik Heidelberg. Schmitt berichtete erstmals über seine frühen Ergebnisse auf dem „Meeting of Neuro-Psycho-Pharmacology (C. I. P.)“, das vom 8-13.09.1958 in Rom stattfand. Eine erweiterte Fassung des Vortrags erschien im Januar 1959 in der Fachzeitschrift Der Nervenarzt (Schmitt 1959).

Schmitt berichtet darin, dass er insgesamt 383 Patienten mit Imipramin behandelte. 282 von ihnen waren stationäre Patienten, 101 Patienten wurden ambulant innerhalb der Sprechstunde behandelt. Schmitt erklärt, dass seine Erwartungshaltung bezüglich eines neuen Antidepressivums als ursprünglich gering:

> "Als wir vor mehr als 2 Jahren ein Versuchspräparat zur klinischen Prüfung offeriert bekamen, von dem wir lediglich wußten, daß es "antidepressiv" wirksam sein sollte, waren unsere Hoffnungen

---

[783] (Kielholz und Battegay 1958, 766)

[784] „doch ist es höchst wahrscheinlich, daß diese Therapie keine eigentliche Phasenverkürzung bewirkt“ (Kielholz und Battegay 1958, 767)

[785] Die Autoren kombinieren nicht nur mit dem Elektroschock: „Bei agitierten und schlafgestörten Kranken wird oft mit abendlichen Dosen von Meprobamat, von Neuroplegica und Hypnotica mit gutem Erfolg kombiniert.“(Kielholz und Battegay 1958, 767)

[786] Schmitt nennt die Substanz in der Veröffentlichung „Präparat 383“ (Schmitt 1959, 8) und Iminodibenzyl-derivat, jedoch an keiner Stelle „Imipramin“.

> gering, daß damit eine Lücke geschlossen werden könnte, zumal seine chemische Struktur doch sehr an das Phenothiazin erinnerte."(Schmitt 1959, 6)

Schmitt kündigt dann jedoch, dass er dennoch bereit war den neuen Stoff systematisch zu prüfen.

> „, … daß wir … einem Neuroplegicum (wie überhaupt jeder Behandlungsmethode) die Qualifikation der therapeutischen Wirksamkeit nur dann zuerkennen, wenn bei einer statistisch abzusichernden Anzahl der mit dieser Methode behandelten Fälle sich eine Remission in einem Zeitraum vollzieht, der sich überzufällig von der für eine eventuellen Spontanremission benötigten Verlaufszeit unterscheidet." (Schmitt 1959, 7)

Jedoch finden sich in den folgenden Abschnitten der Arbeit keine Hinweise auf Kontrollexperimente oder ein Vergleich mit Patienten, die eine Spontanremission zeigten. In der Arbeit finden sich noch nicht einmal Angaben über die Länge durchschnittlicher, behandelter oder unbehandelter Phasen.

Schmitt schreibt in der Arbeit, dass seine Mitarbeiter keine Kontrollen durchgeführten und daher "keine unbedingt beweiskräftigen Zahlen erreichen, doch findet man die restituierende Wirkung nach dem Modus der prompten und der verzögerten Neutralisation gehäuft unter jenen Fällen, die ganz im Beginn der Depression einer Iminodibenzyl-Therapie zugeführt worden waren." (Schmitt 1959, 11)

Der „Modus der prompten und verzögerten Neutralisation" basiert dabei auf einem eigens angefertigten Schema mit vier unterschiedlichen Wirkungstypen[787]. Jedoch hat Schmitt – im Gegensatz zu Kielbaum – keine Zahlen in das Schema eingefügt. Es bleibt daher fraglich, wie viele der Patienten von der Therapie profitierten und bei wie vielen die Therapie nicht anschlug.

Obwohl Schmitt sich intensiv mit der Dosierung und Anwendung beschäftigte, zeigt er sich insgesamt von den Ergebnissen enttäuscht:

> "Eine einheitliche Reaktion kann nicht behauptet werden, weder im Hinblick auf die momentane Wirkung, noch auf die Verlaufsbeeinflussung. Immer ist diese Reaktion - wenn sie überhaupt eintritt – zunächst zeitlich begrenzt; sie ist durchaus reproduzierbar, im Einzelfall qualitativ stets gleich, intensitativ jedoch nie vorausbestimmbar." (Schmitt 1959, 9)

---

[787] Schmitt unterscheidet: 1. Restituierende Wirkung 2. Korrektive Wirkung 3. Konvertive Wirkung 4. Fehlende Wirkung. Die Wirkungen werden in weitere Unterpunkte untergliedert. (Schmitt 1959, 8)

Sofern eine Wirkung auftrat, zeigte sich, dass „zuerst die Störungen der vitalen Gefühle zurücktraten und verschwanden, während die Stimmung noch längere Zeit gedrückt erschien. Am längsten hielt jeweils die Schlafstörung vor."[788]. In psychopathologischer Hinsicht beobachtete er lediglich eine Hebung des „energetische[n] Niveau[s]".

Häufig fehlte jedoch eine Wirkung, trotz intensiven Gebrauchs[789] von Imipramin. Schmitt schrieb, dass es ihm nicht gelang vorherzusagen, welche Fälle auf das Medikament positiv reagierten:

> „… das "Ansprechen" auf die Therapie, der Verlauf unter der Behandlung, läßt sich demnach nicht voraussagen, … . Generell ist zu sagen, daß bei phasenhaften Verlaufstendenzen die günstigsten Aussichten bestehen. ... . Je mehr Phasen bei dieser Gruppe in der Vorgeschichte nachweisbar waren, desto resistenter zeigte sich die augenblickliche Depression." (Schmitt 1959, 10)

Die zahlreichen negativen Behandlungen schränken seine Empfehlung stark ein. Er empfiehlt das Medikament „nur bei phasenhaft verlaufenden, vital gehemmten cyclothymen Depressionen", hier „kann in der überwiegenden Mehrzahl der behandelten Fälle mit einer echten therapeutischen Wirkung gerechnet und auf eine Krampfbehandlung verzichtet werden."[790] Zahlreiche andere Fälle scheint er jedoch kombiniert behandelt zu haben. Er schrieb: „Eine Kombination mit der Krampfbehandlung ist ohne weiteres möglich[791]", ohne dies quantitativ einzugrenzen.

Die Beobachtung der klinischen Ergebnisse, insbesondere die Unvorhersehbarkeit der Vorhersage eines Behandlungserfolges bei endogenen Depressionen scheint für Schmitt die Systematik der Depression in Frage zu stellen. Er schrieb dazu: Da „nur etwa 2/3 unserer soeben umrissenen Fälle von vital gehemmten Depressionen - aber nur diese - mit einer überzeugenden, kompletten Remission auf die Verabreichung des Iminodibenzyl-Derivates antworteten" ist zu befürchten, dass das „Syndrom der vitalen Depression" keine echte Krankheitseinheit ist[792].

In praktischer Hinsicht beschreibt er als Vorteil der Behandlung mit Tofranil eine mögliche frühere Entlassung der Patienten. Er beobachtete, dass bei einem Ansprechen auf die Medikation „die vollständig

---

[788] (Schmitt 1959, 12)
[789] Schmitt schrieb über den Verbrauch im Jahr 1958: "Der Konsum an dem Iminodibenzyl-Derivat stieg sehr bald an; beispielsweise verbrauchten wir im zurückliegenden Jahr monatlich 30000 Dragees und nahezu 2000 Ampullen zu jeweils 25 mg." (Schmitt 1959, 9)
[790] (Schmitt 1959, 13)
[791] (Schmitt 1959, 13)
[792] (Schmitt 1959, 14)

zur Remission gebrachten Depressionen vor einem sog. Kipprezidiv bewahrt blieben, wenn das Präparat auch nach der Entlassung in einer Erhaltungsdosis weitergegeben wurde." (Schmitt 1959, 11)

Es überrascht an der Darstellung, dass sich trotz der verlängerten Zeitspanne zwischen Vortrag und Veröffentlichung keine tabellarische Darstellung der Behandlungsergebnisse findet und auch keine absoluten Zahlen über die erfolgten Besserungen. Zudem fehlen Vergleiche mit alternativen Therapien, wie der EK-Therapie. Hinweise auf eine prophylaktische Wirkung durch eine Dauergabe finden sich nicht in der Arbeit.

Die Psychiaterin Inge Kunz berichtete[793] im April 1959 aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin über Imipramin-Versuche an 118 Patienten mit „endogene[n] Depressionen, klimakterische Depressionen und Depressionen des höheren Lebensalters, Ersterkrankungen". Die Behandlungen begannen im Mai 1957. Im späteren Verlauf schloss Kunz die erregten Formen der Depression von der Behandlung aus[794], es finden sich jedoch keine Angaben, wie viele Patienten ausgeschlossen wurden oder welches Verhältnis von agitierten zu still gehemmten Patienten vorlag. In der Arbeit findet sich jedoch eine Tabelle mit den Diagnosen, den zugeordneten Patienten sowie dem Behandlungserfolgs. Eine Kontrollgruppe ist nicht vorhanden.

Kunz berichtet, das es bislang nur mit der EK-Behandlung gelungen wäre, depressive Phasen zu beeinflussen. Die Indikation wäre jedoch eng und „abgesehen davon wird sie von vielen Kranken subjektiv als unangenehm empfunden, und nicht selten, besonders bei häufigerer Wiederholung, angstvoll abgelehnt."[795]

Die Anwendung von Imipramin erfolgte in Anlehnung an die Empfehlung des Herstellers zunächst basierend auf Injektionen und einer späteren Umstellung auf Tabletten (nähere Angaben zum Dosierungsschema bei Jakab 1960).

Sorgfältig kontrolliert erscheint die Behandlungsmethode jedoch nicht. Kunz berichtet:

---

[793] (Kunz 1959)

[794] „Wir haben deshalb später die agitierten Formen der Depression von vornherein von einer Tofranil-Behandlung ausgeschlossen." (Kunz 1959, 333)

[795] (Kunz 1959, 333)

> "Kombinationen des Tofranils mit Barbituraten, Opium, Phenothiazin und Reserin konnten ohne Beeinträchtigung der Verträglichkeit und ohne Komplikationen durchgeführt werden. Sie wurden aber im Hinblick auf eine zuverlässige Beurteilung des Tofranils nur gelegentlich vorgenommen. Auch eine Kombination der Tofranil-Therapie mit Elektroschock ist möglich, jedoch war diese nur ausnahmsweise erforderlich; unter der Tofranil-Behandlung ließ sich dann die übliche Schockserie (3 bis 4 Dreierblocks) verringern."(Kunz 1959, 335)

Eine Aufschlüsselung, wie häufig Kunz kombiniert wurde, findet sich in der Arbeit nicht.

Über eine mögliche Verkürzung der depressiven Phase schreibt sie:

> „Eine Phasenverkürzung bei periodischen Verlaufsformen läßt sich durch die Tofranil-Therapie nicht erzielen." (Kunz 1959, 335)

Im Gegensatz zu den vorherigen Veröffentlichungen berichtet sie, dass sich bei einem Teil der Patienten „unter der Kur Schwankungen und Recidive ein[stellten]"[796].

Im Durchschnitt wurde 10 bis 14 Wochen behandelt, wenn sich in den ersten 30 Tagen kein Behandlungserfolg zeigte, wurde die Behandlung abgebrochen. Eine Wirkung zeigte sich innerhalb von drei Etappen: zwischen dem vierten bis sechsten Behandlungstag, zwischen den zehnten bis vierzehnten Behandlungstag oder „erst nach drei bis vier Wochen"[797].

Bezüglich des Behandlungserfolgs wurde zwischen „symptomfrei", „Besserung der Symptome" und „Symptome unbeeinflusst" unterschieden.

Kunz berichtet analog zu Kuhn, „daß die besten Behandlungsergebnisse bei dem psychopathologischen Bild der vitalen Verstimmung und Gehemmtheit zu erzielen sind."[798] In der Darstellung erscheinen 56,8 Prozent der Patienten als symptomfrei und 25,4 Prozent der Patienten als gebessert. Bei 17,8 Prozent blieben die Symptome unverändert.

Die Wirkung soll dennoch gezielt erfolgen:

---

[796] (Kunz 1959, 335)335
[797] (Kunz 1959, 334)
[798] (Kunz 1959, 335)

> "Es wird deutlich, daß die depressive Kern-Symptomatik durch das Tofranil günstig beeinflußt wird: nämlich die Stimmung sowie der Antrieb, und zwar sowohl in seinem Anteil auf die Psychomotorik wie auf den Denkablauf." (Kunz 1959, 334)

Ein Vergleich mit Behandlungsergebnissen von der EK-Behandlung, die in der Einleitung als Referenzmethode genannt wird, findet sich hier jedoch ebenso wenig wie ein Vergleich mit Spontanremissionen. Nebenwirkungen und ein Hinweis auf die Absetzproblematik sind jedoch in der Arbeit beschrieben. Nach dem Wirkungseintritt empfiehlt Kunz das Medikament für drei bis sechs Monate weitereinzunehmen, um Rezidive zu vermeiden.

Als wichtigstes Ergebnis beobachtete Kunz jedoch, dass die Nosologie der Depressionen für den Behandlungserfolg irrelevant ist:

> "Für die Indikationsstellung einer Tofranil-Kur dürfte demnach die psychopathalogische Symptomatik eher ausschlaggebend als die diagnostische Zuordnung zu den erwähnten Krankheitsbildern sein." (Kunz 1959, 336)

Kunz beschreibt, dass für eine antidepressive Medikation lediglich zwischen agitierten und gehemmten Depressionen unterschieden werden müsste. Sie ist damit die erste Forscherin, die sich gegen eine Nosologie-orientierte Depressionsklassifikation ausspricht und eine „moderne" Anwendung der Antidepressiva befürwortet.

In der Oktoberausgabe des Nervenarztes erschien ein Tagungsbericht über ein Symposium in Kronberg im Taunus, das am 12/13. Juni 1959 stattfand. Der Titel des Symposiums lautete: „Die heutige Behandlung der Depressionen". Das Symposium wurde von der Firma Geigy finanziert[799], der Tagungsleiter war Hanns Hippius (*1925). In dem Bericht findet sich eine Liste der 37 Teilnehmer, die zum Großteil an deutschen psychiatrischen Kliniken tätig waren. Es fällt auf, dass sehr viele Klinikdirektoren anwesend waren. Paul Schmidlin von Geigy, ist der einzige Repräsentant einer Pharmafirma.

[799] H. Selbach, der ebenfalls am Symposium teilnahm und damals Direktor der Berliner Uniklinik, also gleichzeitig der Chef von Hippius war schrieb an anderer Stelle: „Wie wirkt nun das Tofranil, das nachweislich bisher am besten verträgliche und besonders bei der endogenen Depression wirksamste Pharmakon („vgl. Geigy-Symposien in Montreal und Kronberg, 1959), (Hippius und Jantz, 1959)." (Selbach 1960, 265)

Auf dem Symposium wurden Beobachtungen ausgetauscht und Fortschritte in allgemeiner Sichtweise diskutiert. Es findet sich keine Präsentation von Patientenzahlen oder präzise Daten über den Wirkungseintritt. Es wird darauf hingewiesen, dass vor 20 Jahren mit der EK-Therapie erstmals eine aktive Behandlungsmethode für depressiv Erkrankte etabliert wurde.

Diese zum damaligen Zeitpunkt häufig angewendete Methode wird jedoch in der Arbeit überraschend drastisch dargestellt. Dabei werden nicht nur die seltenen Hirnblutungen thematisiert, es werden zusätzliche bislang „nicht bekannte Zwischenfälle" als mögliche Gefahren postuliert:

> „Die Krampfauslösung im Evipan-Schlaf unter Anwendung von Muskel-Relaxantien mit anschließender Beatmung hat dieser Therapie viel von dem Odium der Gewaltsamkeit genommen. Die Anwendung von Relaxantien hat außerdem die Häufigkeit von Komplikationen (z. B. Frakturen) erheblich herabgesetzt; ungewiß bleibt es allerdings, ob die mitunter zu tödlichen Blutungen führenden cerebralen Kreislaufstörungen (Eicke) bei der unter Relaxantien-Wirkung durchgeführten EKT geringer und seltener sind als beim klinisch manifesten tonisch-klonischen Krampfanfall. Der technische Aufwand, die schwierige Vorbereitung und die künstliche Beatmung bei der modifizierten EKT können außerdem Anlaß zu bisher bei der EKT nicht bekannten Zwischenfällen sein." (Hippius und Jantz 1959, 466)

Die Therapie wird nicht nur als gewaltsam dargestellt, es werden auch die amnestischen Störungen hervorgehoben, die „zu einer Beeinträchtigung des Arzt-Patienten-Verhältnisses" führen. Hippius schließt daraus:

> „Diese Nachteile der EKT machen neben anderen Bedenken verständlich, warum der Psychiater die EKT weitgehend einschränken oder zugunsten einer modernen Pharmakotherapie aufgeben möchte. So kommt Eicke in dem von ihm geleiteten psychiatrischen Krankenhaus völlig ohne EKT aus; … . In diesem Punkt offenbart sich eine bemerkenswerte Unterlegenheit der EKT gegenüber der Pharmakotherapie; die EKT ist als ambulante "Erhaltungstherapie" nicht geeignet, während eine Pharmakotherapie durchaus als ambulante Nachbehandlung und möglicherweise sogar als rezidizverhütende ambulante Dauertherapie nach der Klinik-Entlassung fortgeführt werden kann." (Hippius und Jantz 1959, 467)

Die Veröffentlichung markiert einen Wendepunkt, in Bezug auf die Anwendung von Psychopharmaka bei depressiven Störungen. Zuvor hatten nahezu sämtliche Autoren lediglich die EK-Therapie als wirksame Methode beschrieben. Auf diesem Symposium werden hingegen die Nachteile der EK-Therapie ausführlich

dargestellt und es wird empfohlen ihre Indikation auf „besonders schwere[n] Verlaufsfälle[n]“ einzuschränken. Zudem wird behauptet, dass sämtliche Psychiater die EK-Therapie gerne aufgeben würden[800]. Diese Behauptung steht im Widerspruch zu anderen Veröffentlichungen der Zeit über die Behandlung von Depressionen, in denen die EK-Behandlung stets als die am besten wirkende Methode dargestellt wird (siehe dazu auch (Arnold 1960)).

Die Autoren dieser Arbeit bescheinigen der EK-Therapie noch nicht einmal eine zeitliche Überlegenheit bescheinigt. Dazu erfassen die Autoren in der Arbeit die gesamte Behandlungsdauer, die 10 Wochen betragen soll. Eine Medikation mit Imipramin soll hingegen „Frühentlassungen“ ermöglichen. Insgesamt erscheint Imipramin in diesem Bericht stark aufgewertet. Hippius schreibt:

> " ... [Psychiatern] steht mit dem Iminodibenzylderivat Imipramin ("Tofranil") … erstmals ein Pharmakon zur Verfügung, das bei gehemmten Depressionen seine Wirkungen in erster Linie im affektiven Bereich hat." (Hippius und Jantz 1959, 470)

Dem Pharmakon wird zusätzlich eine „Sonderstellung“ bescheinigt. Etwas befremdlich wirkt der Satz: „Nachdem der therapeutische Wert des Tofranil inzwischen nicht mehr angezweifelt wird.“ (Hippius und Jantz 1959, 470). Mehrere nachfolgende Artikel belegen, dass zahlreichen Autoren an der Wirksamkeit des Medikaments zweifelten.

Es erscheint unschlüssig, weshalb das Medikament im Rahmen des Symposiums derart verändert in seiner Wirksamkeit dargestellt wurde. Es wurden keine neuen Fakten präsentiert und zudem wurde auf dem Symposium auf die stark eingegrenzte Indikation des Imipramin hingewiesen. Demnach ist zur Erzielung einer Wirkung „eine genauere Klassifizierung der verschiedenen depressiven Syndrome unbedingt notwendig“[801]. Es wird daran erinnert, dass nach Kurt Schneider elf unterschiedliche depressive Syndrome zu unterscheiden sind. Von diesen sollen die Psychiater für einen zu erwartenden Wirkungseintritt die „phasisch auftretende[n] cyclothyme[n] Depressionen[802]“ identifizieren. Dies sind jedoch nur zwei Untergruppen innerhalb von Schneiders Systematik (siehe Kapitel 3.9 Diagnosesysteme). Allerdings soll die Identifikation der Untergruppen „unter Berücksichtigung der Vorgeschichte und des Verlaufs … im allgemeinen nicht schwer“[803] fallen. Zusätzlich wird erwähnt, dass sowohl Kuhn, als auch Schmitt

[800] (Hippius und Jantz 1959, 467)
[801] (Hippius und Jantz 1959, 470)
[802] (Hippius und Jantz 1959, 470f)
[803] (Hippius und Jantz 1959, 471)

berichteten[804] „daß auch unter den cyclothymen Depressionen nur etwa 60% therapeutisch befriedigend reagierten“[805].

Auf dem Symposium wird auch über die positiven Wirkungen von Imipramin auf ambulante Patienten und hypochondrisch gefärbte Depressionen berichtet. Es wird jedoch keine zusätzliche Indikation für diese Patientengruppe ausgesprochen oder versuchsweise empfohlen.

Angesichts der beschriebenen Einschränkungen, das Medikament hilft demnach bei zwei von elf depressiven Syndromen bei etwa 60 Prozent dieser Patienten, erscheint das Resümee überraschend spektakulär:

> „Die Tofranil-Behandlung ist als ein wichtiger Fortschritt in der Therapie depressiver Syndrome zu bezeichnen. Dieser Fortschritt ist ebenso bedeutsam wie die vor jetzt 20 Jahren erfolgte Einführung der EKT. Schon heute erkennt man, daß durch Tofranil und möglicherweise bald dargebotene ähnliche chemische Verbindungen die EKT ihre Bedeutung für die Behandlung depressiver Zustände verlieren wird. Schließlich eröffnet die Tofranil-Behandlung bei bestimmten depressiven Krankheiten den Weg zu einer möglicherweise Rezidiv-verhütenden Dauer-Therapie.“ (Hippius und Jantz 1959, 472)

Der von der Firma Geigy bezahlte Kongressleiter ist gleichzeitig der Berichterstatter für den Nervenarzt gewesen. Es stellt sich die Frage, ob diese Doppelfunktion des Psychiaters (damals ohne leitende Tätigkeit) einen Einfluss auf die Bewertung der Veranstaltung und des Medikaments hatte.

Fritz A. Freyhans Veröffentlichung[806] in „Der Nervenarzt“ Ausgabe März 1960 basiert auf einem Vortrag, den er am 18. Juni 1959 vor der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie hielt. Freyhan, berichtet darin über seine Versuche mit Imipramin in den USA. Der ausgewanderte deutsche Psychiater arbeitete dort seit mehreren Jahren am Delaware State Hospital in Farnhurst im Bundesstaat Delaware.

---

[804] In der Veröffentlichung von Schmitt beschreibt dieser eine Besserung bei 2/3 (67 Prozent) der nosologisch ausgewählten Erkrankten. Dieser Wert ist auf der Konferenz auf 60 Prozent gesunken. Von Kuhn stammen erneut keine Zahlen, es wird lediglich berichtet, dass auch Kuhn beobachtete, „daß nicht jede cyclothyme Depression auf Tofranil ansprach“ (Hippius und Jantz 1959, 471)

[805] (Hippius und Jantz 1959, 471)

[806] Freyhan, F. A. (1960) Zur modernen psychiatrischen Behandlung der Depressionen (Freyhan 1960)

Er berichtet über Veränderungen in der Behandlung von Patienten mit Depressionen und über die Imipramin-Behandlung von 70 ambulanten und stationären Patienten mit „endogenen Depressionen", die „eine Mindestzahl von 4 Erkrankungsphasen[807]" aufweisen. Den Beginn der Versuche datiert er auf Herbst 1957. Die Behandlungsdauer betrug 30 bis 60 Tage. Zwei Ansätze sind bei Freyhan überraschend modern. Zum einen verzichtete ausdrücklich auf jede weitere pharmakologische Substanz, sogar auf Schlafmittel[808]. Zum anderen verwendete er zeitweise bei ambulanten Patienten in der Abklingphase Placebos, anstelle des Medikaments.

In einer Tabelle fasst er die Behandlungsergebnisse zusammen, ohne jedoch die Werte, die er anhand von Balkendiagrammen darstellt zahlenmäßig zu präzisieren. Die hier aufgeführten prozentualen Ergebnisse basieren daher auf der Länge der Balken in den Abbildungen der Veröffentlichung, die mit einem Lineal ausgemessen wurden.

Freyhan unterscheidet drei Erkrankungsgruppe[809] und drei Behandlungsergebnisse: 1. „Optimale Ergebnisse" 2. „Partiale Erfolge" 3. „Mißerfolge". Er erläutert:

> "Bei schematischer Differenzierung in optimale (++) und partiale (+) Erfolge sowie Mißerfolge (-) zeigt sich ein Vorherrschen optimaler Ergebnisse bei den cyclothymen Depressionen und von Mißerfolgen bei den Involutionsdepressionen. Sieht man von der Diagnosezugehörigkeit ab, so finden sich die überzeugendsten Erfolge bei Frauen, bei Patienten der jüngeren Altersgruppen und bei erstmalig Erkrankten." (Freyhan 1960, 117)

Den Daten zufolge zeigte sich ein optimales Ergebnis bei 50 bis 65 Prozent der Behandelten, eine partiale Besserung zeigte sich bei 20-35 Prozent der Behandelten und der Misserfolg lag in den meisten Fällen zwischen 10 und 20 Prozent. Dabei überrascht, dass hier eine Geschlechtsdifferenz[810] beobachtet wurde. Bei knapp 40 Prozent der behandelten Männer zeigte Imipramin keine Wirkung. Bei den Frauen betrug dieser Wert etwa 20 Prozent.

Einen häufigen Misserfolg fand Freyhan auch in der Gruppe der über 60-jährigen, von denen über 30 Prozent einen „Mißerfolg"[811] zeigten, was sich auch in der Diagnose „Involutionsdepression"

---

[807] (Freyhan 1960, 115)
[808] (Freyhan 1960, 116)
[809] Freyhan unterscheidet die manisch-depressive Erkrankung, die psychotische Depression (entspricht der reaktiven Depression) und die Involutionsdepression, gemäß der Diagnostik in den USA. (Freyhan 1960, 117)
[810] Freyhan behandelte 22 Männer und 48 Frauen. Die prozentuale Ansprechrate der Geschlechter ist in der Arbeit in zwei getrennten Balken erfolgt. (Freyhan 1960, 117)
[811] (Freyhan 1960, 117)

widerspiegelt, mit der vor allem in den USA Depressionen bei über 50jährigen beschrieben wurden. Diese Beobachtung von Freyhan steht in einem Gegensatz zu den Ergebnissen von Pakesch und von Degkwitz, die beide über gute Ergebnisse bei älteren Patienten berichten, hingegen bei den unter 30-jährigen selten eine Wirkung von Imipramin beobachteten.

Insgesamt zeigte sich Freyhan von der Wirkung des Medikaments überzeugt:

> "Der Eindruck scheint berechtigt, daß die Tofranilbehandlung, insofern sie sich als optimal wirksam erweist, der Elektrokrampfbehandlung therapeutisch ebenbürtig ist." (Freyhan 1960, 117)

Bezüglich der Wirkung auf bestimmte Diagnosen formuliert er:

> "Vergleicht man Tofranil mit einem Schlüssel, so paßt er am besten in cyclothyme Schlüssellöcher." Dabei bemerkte er „gelegentlich [einen] Umschwung in manische Phasen".(Freyhan 1960, 117)

Allerdings bleibt dabei fraglich, worauf sich diese Aussage stützt, da Freyhan ausschließlich Patienten behandelte, die bereits vier depressive Episoden aufzeigten und demzufolge das Medikament bei keinem „nicht-cyclothymen" Patienten prüfte.

Zudem erfolgt auch bei Freyhan keine Kontrolle mit einer Spontanheilung. Zwar schreibt er in seiner Einleitung:

> "Um die Wirksamkeit somatischer Behandlungen bei periodisch verlaufenden Depressionen zu ermessen, bedarf es einer Erörterung der Begriffe ' Phasendauer' und 'Spontanheilung'." (Freyhan 1960, 113)

Jedoch findet sich in seiner Auswertung kein Vergleich mit der Länge vorheriger Phasen seiner ausgewählten Patienten – die den Angaben zufolge vorhanden sein müssten - und in diesem Sinne fehlt auch ein Vergleich mit Spontanremissionen. Kontrollexperimente mit unbehandelten Patienten wurden ebenfalls nicht durchgeführt.

Ein ausgedehntes Interesse zeigte Freyhan jedoch an der Überprüfung der Notwendigkeit einer „Erhaltungsdosis". Dazu bediente er sich Placebos, die er ambulanten Patienten in der Abklingphase abwechselnd zum Medikament verschrieb. Den Versuch beschreibt er folgendermaßen:

> „Bleibt das Befinden bei längerer Placebodarreichung unverändert günstig, so kann man die Behandlung beenden oder mit Rücksicht auf die individuellen Verhältnisse der Vorbeugung halber weiterbehandeln." (Freyhan 1960, 117)

Die Gefährlichkeit des Ansatzes findet sich jedoch gleich er im anschließenden Absatz:

> „Andererseits kann es bei der Placebobehandlung zu dramatischen Verschlimmerungen kommen". (Freyhan 1960, 117)

Insgesamt bewertet Freyhan das Aufkommen von Medikamenten zur Behandlung von Depressionen hoffnungsvoll als „neue Entwicklung", die „einen günstigen Wendepunkt" im „das Leben der Depressiven" darstellen könnte[812]. Vor allem in psychologischer Hinsicht begrüßt er die „Erlebniskontinuität" des Patienten, die zuvor von der EK-Behandlung durch „das amnestische Syndrom" unterbrochen wurde.

Interessant wäre in der Arbeit ein Hinweis auf das subjektive Empfinden der Patienten gewesen. Schließlich hatten sämtliche Patienten von Freyhan mehrere Phasen durchlebt und verfügten daher über Vergleichserfahrungen mit älteren Behandlungsmethoden. Jedoch findet sich in der Arbeit diesbezüglich kein Hinweis. Die Patienten bleiben bei Freyhan stumm.

In Östereich fand in Graz am 16. und 17. Oktober 1959 ein von der Firma Geigy organisiertes Symposium über Psychopharmaka statt, auf dem österreichische, schweizer und deutsche Forscher über ihre Erfahrungen berichteten. Auf dem Symposium trug unter anderem Roland Kuhn vor. Die Vorträge sind in der Märzausgabe von 1960 der Wiener Medizinischen Wochenschrift erschienen.

Auch in dieser Veröffentlichung[813] von Kuhn finden sich keine Zahlen die die Wirksamkeit der Imipramin-Medikation bei Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen beschreiben.. Anstelle von belastbarem Zahlenmaterial präsentiert er zwei sehr positive Fallbeispiele (einer davon ist Universitätsprofessor).

Kuhn schreibt, dass „die gelegentlich zu enttäuschenden Erfahrungen"[814] führende fehlende Wirkung von Imipramin auf Fehler in der Indikationsstellung zurückzuführen sei. Jedoch bleibt er diesbezüglich vage

---

[812] (vgl. Freyhan 1960, 117) Dabei ist darauf hinzuweisen, dass Freyhan Imipramin als „bis jetzt überzeugendste[s]" Medikament (Freyhan 1960, 116) bezeichnet, jedoch für die Zukunft von weiteren spezifisch wirksamen Mitteln ausgeht.
[813] R. Kuhn (1960) Probleme der praktischen Durchführung der Tofranilbehandlung (Wien Med Wochenschr)
[814] (Kuhn 1960, 245)

und zählt lediglich offensichtliche Kontraindikationen[815] auf. Seine Indikation scheint er – im Vergleich zur ersten Veröffentlichung - ausgeweitet zu haben, da er beschreibt, dass er das Mittel auch Schizophrenen[816] verabreicht und auch bei Trauerfällen Imipramin verabreicht.

Insgesamt erscheint seine Veröffentlichung wenig erhellend und ein wenig trotzig. Er besteht darauf, dass Nebenwirkungen ein sicheres Indiz dafür sind, "daß das Medikament in wirksamer Form in den Organismus aufgenommen worden ist[817]." Und dass Imipramin „aus Gründen, die noch ganz unbekannt sind, … bei gewissen Kranken anfänglich bei peroraler Anwendung nicht zu wirken[818];" scheint. In diesem Fall müsse auf Injektionen umgestiegen werden, die „besser vertragen werden als die perorale Therapie" (Kuhn 1960, 246)

Er besitzt zu diesem Zeitpunkt reichhaltige Erfahrungen mit dem Medikament, was sich darin zeigt, dass er in dieser Veröffentlichung, wie bereits Schmitt zuvor, die paradoxen Wirkungen der Substanz beschreibt: „[Es zeigt sich] daß die individuelle Reaktionsweise äußerst verschieden ist, indem die einen Kranken davon aufgeregt und schlaflos werden, andere dagegen dösig und schläfrig."[819]

Bezüglich des Wirkmechanismus geht er in dieser Veröffentlichung erstmals von einem endogen, materiellen Ziel aus: „eine unbekannte, gestörte Funktion … die durch das Tofranil unterstützt oder überhaupt erst in Gang gebracht"[820] wird.

An seiner eindeutig positiven Einstellung zu dem Medikament hat sich indes nichts geändert. Er dehnt die Wirkung des Imipramins – wie zuvor in seiner englischsprachigen Arbeit – auf sexuelle Funktionsstörungen aus:

> „Es kann [durch die Gabe von Imipramin] etwa gelingen, die durch depressive Erkrankung schwer gestörten, familiären Beziehungen, vor allem zwischen Ehegatten, wieder in Ordnung zu bringen, sonderbarerweise kann sogar eine durch eine Depression bedingte Impotenz oder eine Frigidität

---

[815] Zu den Kontraindikationen zählt Kuhn: „aktute[n] Katatonien, akute[n] exogene[n] Reaktionstypen, symptomatische[n] Psychosen, manische[n] Zustandsbilder, gehirnatrophe[n] Prozesse" (Kuhn 1960, 245)

[816] Die Schizophrenen behandelt er gleichzeitig mit EK-Therapie und Phenothiazinen, Auch bei schweren endogenen Depressionen wendet er die EK-Therapie gleichzeitig an. Natürlich schreibt er erneut nicht, wie häufig er kombiniert (Kuhn 1960, 245)

[817] (Kuhn 1960, 246)

[818] (Kuhn 1960, 246)

[819] (Kuhn 1960, 246)

[820] (Kuhn 1960, 246)

verschwinden. Auch die nicht seltenen perversen Anwandlungen in depressiven Phasen regulieren sich." (Kuhn 1960, 249f)

O. H. Arnolds berichtet über Versuche mit 120 Patienten[821] an der Universitätsklinik Wien. Die Arbeit ist vor allem in diagnostischer Hinsicht interessant, da Arnold beschreibt, dass an der Wiener Klinik die Unterscheidung von endogenen und reaktiven Depressionen aufgegeben wurde. Überraschenderweise haben sich die Kliniker zur Benennung der Diagnose nicht für den Namen Depression entschieden, sondern für die alte Melancholie. Ganz im Sinne von Jung argumentieren sie:

"Unsere Studien haben gezeigt, daß auch das Kriterium des auslösenden Faktors versagt, da er bei genauer und genügender Untersuchung in jedem Fall des Syndroms der Depression aufgefunden werden kann, […]. Demgegenüber stellt sich als einziges Kriterium der Unterscheidungsmöglichkeit jene eigenartige pathologische Beharrungstendenz des Depressionssyndroms, die ein Anspringen der physiologischen Gegenregulations-mechanismen unterbindet. In Konsequenz dieser Untersuchungen haben wir daher die prinzipielle Unterscheidung der depressiven Unterformen aufgegeben." (Arnold 1960, 250)

Lediglich die Zeitspanne, die eine Depression einnimmt, nutzen die Kliniker als Maß und geben auch den Unterschied zwischen wiederkehrenden und einmaligen Depressionen auf.

"Nimmt man dieses Kriterium zur Bildung der Manifestationen in manisch-depressiven Erbkreis, so fällt der Unterschied zwischen singulären Manifestationen und periodischen hinweg." (Arnold 1960, 250)

Diese recht moderne, nosologiebefreie Einsicht basiert auf praktischen Erfahrungen. Die Wiener Kliniker erarbeiteten einen schematisierten Behandlungsplan, der bei jedem depressiv Erkrankten angewendet wurde. Die Ansprechrate soll dabei 80-85 Prozent betragen haben. Dies erreichten sie durch die Anwendung der EK-Behandlung („das Mittel der Wahl"[822]), an die sie weitere Therapieverfahren anschließen. Die Kliniker zeigen sich von ihrer Behandlungsmethode so überzeugt, dass sie sie als „Wiener

[821] Arnold testete das neue Schema an 40 Patienten. Insgesamt wurden an der Klinik 120 Patienten mit Imipramin behandelt, zeigt Tabelle 7.
[822] (Arnold 1960, 254)

Schule[823]" bezeichnen. Als einzigen Schwachpunkt dieser Methode empfinden sie die Unmöglichkeit „das Wiederauftreten einer Phase zu verhindern"[824]. Hier setzten sie ihre Hoffnung auf Imipramin.

Dem Behandlungsplan zufolge, wurde nach der 2. bis 3. EK-Behandlung eine Medikation mit Imipramin begonnen. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung berichten sie, dass sie mit dieser Methode bereits 40 Patienten behandelten[825], die sie zwischen sechs Monaten und ein Jahr nachbeobachten. Durch das Hinzufügen von Imipramin erwarteten sie einem prophylaktischen Effekt:

> "… als vielmehr der sich nunmehr doch schon abzeichnende prophylaktische Effekt der Methode im Hinblick auf den Start einer neuen Phase." (Arnold 1960, 255)

Dieser Effekt ließ sich zum Veröffentlichungszeitpunkt noch nicht verifizieren[826]. Die Autoren schreiben, dass sich derzeit bemühen „ein genügend großes und langbeobachtetes Erfahrungsgut über diese Methode zusammenbringen[827]". Detaillierte Angaben über die Höhe der Erhaltungsdosis sind nicht aufgeführt. Patientenstimmen über die Akzeptanz dieser Therapieform finden sich in der Veröffentlichung ebenso wenig wie Berichte über eine Monotherapie mit Imipramin. Zudem überrascht, dass in nahezu sämtlichen vorherigen Veröffentlichungen über Imipramin stets sehr positiv berichtet wurde, dass bei den depressiven Patienten eine EK-Therapie vermieden werden konnte; die Wiener Schule scheint dies hingegen weder geprüft noch die Möglichkeit wahrgenommen zu haben.

Georg Harrer berichtete[828] als Leiter der Landeskrankenanstalt Salzburg über seine Erfahrungen mit Iproniazid, den MAO-Nachfolgeprodukten und Imipramin. Er schreibt, „dass wir hoffen dürfen, daß die Zeit kommen wird, in der die Indikationen des Elektroschocks sehr zusammenschrumpfen.[829]" Zwar bemerkte er zahlreiche Nebenwirkungen unter den MAO-Hemmern, bei Imipramin sah er jedoch, dass sich „wesentlich weniger Schwierigkeiten zu ergeben scheinen[830]". Er behandelte mit dem Mittel 68 Patienten „mit depressiven Zustandsbildern". Einen Erfolg sah er „in etwa 50 bis 80 Prozent der Fälle[831]".

---

[823] (Arnold 1960, 255)
[824] (Arnold 1960, 254)
[825] (Arnold 1960, 255)
[826] Eine Suche bei Pubmed zeigte, dass Arnold 119 Fachartikel veröffentlichte. Jedoch berichtete er in keinem der aufgefundenen Artikel über eine erfolgreiche Rezidivprophylaxe mit Imipramin.
[827] (Harrer 1960, 255)
[828] Harrer, G. (1960) Zur Chemotherapie der Depressionen.
[829] (Harrer 1960, 255)
[830] (Harrer 1960, 255)
[831] (Harrer 1960)

Das ist der bis dahin höchste Besserungswert für eine unsortierte Patientengruppe mit depressiven Störungen.

Beim Vergleich der Medikamente fand er folgenden Wirkungsunterschied:

> "Im großen und ganzen [sic] kann man sagen, daß das Tofranil in die Gemütslage im Sinne einer Regulierung der depressiven Grundstimmung eingreift, während das Marsilid primär mehr zu einer Antriebssteigerung und über diese dann zu einer Beeinflussung der Stimmungslage zu führen scheint." (Harrer 1960, 256)

Harrer beobachtete zudem eine langsamere, aber beständigere Wirkung:

> "Es fiel uns auf, daß die Rückbildung der depressiven Symptome bei der Tofranil-Behandlung viel "natürlicher", flüssiger und dabei stabiler als bei der Elektroschockbehandlung vor sich geht. … die Rückbildung entspricht viel eher dem Bild, das man bei sich in kurzer Zeit vollziehenden Spontanremissionen endogen Depressiver zu sehen bekommt. […].Dies scheint auch der Grund dafür zu sein, warum sich nicht selten das Tofranil hinsichtlich Qualität und Stabilität einer Heilung bzw. Remission gegenüber dem Elektroschock als überlegen erweist." (Harrer 1960, 257)

Er beschreibt in der Veröffentlichung jedoch, dass er nur eine Woche (!) abwartete und nach dem Ausbleiben eines Effekts einer EK-Behandlung anschloss[832]. Es stellt sich daher die Frage, ob und wie viele der 50-80 Prozent, die positiv auf Arnolds Behandlung reagierten diese kombinierte Methode erhielten. Denn es erscheint unwahrscheinlich, dass 50-80 Prozent einer nicht untergliederten depressiven Patientengruppe bereits in der ersten Woche auf Imipramin ansprachen. Leider macht Harrer keine Angaben über die zahlenmäßige Verteilung seiner kombinierten EK-Behandlungen.

Eine Besonderheit betrifft die von Harrer beobachtete eine „antidiuretische Wirkung[833]", die kurzzeitig stark diskutiert wurde und die Verantwortlichen von Geigy dazu brachte eine entsprechende zusätzliche Indikation zu prüfen. Dies geschah vorrangig auf dem amerikanischen Markt. Es wurde dort getestet, ob das Mittel das Bettnässen heilen konnte, wofür es an Soldaten geprüft wurde (Hicks und Barnes 1964) .

---

[832] Harrer beschreibt, dass er zur diesem Zweck prognostische Pulsfrequenzmessungen vornahm. Sofern die Pulsfrequenz der Patienten nicht nach einer Woche Imipramin leicht erhöht war, kombinierte er mit der EK-Therapie. (Harrer 1960, 259)

[833] Mit dem „antidiuretischen Effekt" beschrieb Harrer einen häufig beobachteten veminderten Harndrang und eine verminderte Harnmenge, die er bei bis zu 80 Prozent der Fälle nach Gabe von Imipramin beobachtete (Harrer 1960, 258)

Irene Jakab von der Neurologischen und Psychiatrischen Univerisitätsklinik Pécs in Ungarn berichtet[834] über Erfahrungen an einem überschaubaren Krankengut von 16 Patienten. Trotz dieser nur geringen Anzahl findet sich bei ihr eine tabellarische Beschreibung der Behandlungsergebnisse, in der sie sämtliche Patienten mit Namensinitialen (!), Alter, Diagnose, dem Krankheitsbeginn, sowie dem Therapieerfolg aufführt.

Interessant erscheint, dass sie auf den beiliegenden Dosierungsplan von Geigy hinweist:

> "In der Dosierung haben wir uns möglichst an die von der Fabrik gegebenen Vorschriften gehalten (Injektionen in den ersten 6 Tagen von 3 bis 8 Ampullen pro Tag, vom siebenten Tag bis zum 12. Tag allmähliche Verminderung der täglich injizierten Dosis bis 2 Ampullen pro Tag. Vom 13. Tag an nur noch Tabletten allmählich abbauend von 12 bis 4 pro Tag)." (Jakab 1960, 259)

Sie beschreibt gute Besserungen.

> "Der Beginn der klinischen Besserung ist nach unseren Erfahrungen am 8. bis 10. Tag zu erwarten." (Jakab 1960, 260)

Sie beobachtete kein Wirkungsunterschied zwischen endogen und reaktiv erkrankten Depressiven:

> „3 von 4 an einer endogenen Depression leidenden Kranken sind beschwerdefrei geworden und einer war mäßig gebessert. Der Erfolg war zum Teil auch bei den reaktiven Depressionen sehr gut." (Jakab 1960, 259)

Bei den reaktiv Depressiven zeigten zwei von drei Patienten eine sehr gute Besserung. Die Anzahl der behandelten Patienten erscheint insgesamt jedoch sehr gering. Es findet sich kein Hinweis über eine Kombination mit der EK-Behandlung, die demzufolge anscheinend nicht erfolgt ist. Es findet sich jedoch auch kein Hinweis darüber ob vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse üblicherweise mit einer EK-Behandlung erzielt werden.

---

[834] Jakab, I. (1960) Erfahrungen mit Tofranil bei endogenen und reaktiven Depressionen

Über Versuche an 38 Patienten innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten berichten[835] Kliniker der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik der Universität Graz. Da bei drei Patienten mit einer EK-Behandlung kombiniert wurde, wurden diese von der Auswertung ausgeschlossen.

Die geringe Patientenanzahl erklären die Kliniker mit ihrer Ausschlussdiagnostik, der zufolge schwere Depressionen anders behandelt wurden:

> "Die Zahl ist trotz der Zeitspanne der Tofranil-Anwendungen deshalb so gering, da wir nur in jenen Fällen eine primäre und alleinige Tofranilanwendung durchführten, in denen nicht durch eine ernsthafte Indikationsstellung von Anbeginn eine Elektroschockbehandlung geboten war." (Pakesch, Hladik, und Zelisko 1960, 268)

Die Kliniker beschreiben eine Besserung bei 26 Patienten (74 Prozent) die übrigen zeigten keine Beeinflussung. Leider wird weder der Prozentsatz der Vollremissionen angegeben, noch die Qualität der Besserung beschrieben. Es wird lediglich zwischen „gebessert" und „ungebessert" unterschieden. Die Ergebnisse sind in einer Tabelle dargestellt. Dabei wird auch „zwischen den echten endogenen Melancholien und exogenen depressiven Zustandsbildern unterschieden[836]". In Bezug auf die Wirkung des Medikaments zeigen sich jedoch keine Unterschiede.

Die Autoren entdeckten ein altersspezifisches Ansprechen auf Imipramin:

> "Dabei hat es sich gezeigt, daß insbesondere die endogenen Melancholien unter dem 30. Lebensjahr auf Tofranil überhaupt nicht angesprochen haben, während die melancholischen Bilder der Involution eine überraschend gute Reaktion zeigten." (Pakesch, Hladik, und Zelisko 1960, 268)

Es erscheint zunächst überraschend, dass Imipramin bei den unter 30-Jährigen nur selten wirkte, zumal im nachfolgenden Absatz beschrieben wird, dass die Erkrankung bei den zum ersten Mal aufgenommenen Patienten besonders gut wirkt:

> "Bei Berücksichtigung der vorhergegangenen Aufnahmen an der Klinik (Tab. 3) zeigt sich, wie zu erwarten das beste Ergebnis der Tofranil-Behandlung bei den zum ersten Mal aufgenommenen Patienten. Mit der Zahl der Rezidive und der damit verbundenen Zeitspanne seit dem ersten Schub

---

[835] Pakesch, E.; Hladik, F.; Zelisko, H. (1960) Das Tofranil in der klinischen Behandlung der Melancholie
[836] (Pakesch, Hladik, und Zelisko 1960, 268)

> schwindet auch die Wirkung der reinen Tofranil-Behandlung." (Pakesch, Hladik, und Zelisko 1960, 269)

Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Depressionen der unter 30-jährigen auf anderen Mechanismen basiert, als die im damaligen Zeitraum wesentlich häufiger diagnostizierten Depressionen der älteren Patienten. In dieser Arbeit wird außerdem - im Gegensatz zu den Arbeiten von anderen Klinikern - eine häufige Ablehnung der EK-Behandlung von Seiten der Patienten beschrieben:

> "Obwohl die Elektroschockbehandlung auch heute noch bei den endogenen Melancholien und den depressiven exogenen Zustandsbildern als die Methode der Wahl zu gelten hat (Hoff, Arnold), ist es doch in manchen Fällen nicht möglich, eine solche durchzuführen, insbesondere dann, wenn man an die Schocktauglichkeit einen strengen Maßstab anlegen will (Braunmühl). Außerdem finden wir bei einer Reihe von Patienten eine derartige Angst und Abneigung gegen die Schockbehandlung, die trotz aller aufklärenden Maßnahmen nicht zu überwinden ist, so daß wir gerne von der Möglichkeit Gebrauch gemacht haben, eine medikamentöse Behandlung der Melancholie zu versuchen." (Pakesch, Hladik, und Zelisko 1960, 268)

Es wäre interessant zu erfahren, wie häufig sich Patienten einer EK-Therapie widersetzten. Jedoch findet sich dazu keine präziseren Daten in der Veröffentlichung. Die Autoren beschreiben zusätzlich die Absetzproblematik und einen ernsthaften Suizidversuch[837] während der Behandlung mit Imipramin. Insgesamt erscheint der Anteil der beobachteten Besserungen mit 74 Prozent ausgesprochen hoch, da – den Angaben zufolge auf eine zusätzliche EK-Behandlung verzichtet wurde. Die geringe Anzahl an Patienten, die an der Studie beteiligt waren, lässt jedoch auf eine starke Vorauswahl an „passenden" Patienten schließen.

Der biochemische Ansatzpunkt von Imipramin blieb bis zum Ende der 60er Jahre unbekannt. Die am häufigsten zitierte Arbeit über biochemische Ansatzpunkte von Imipramin erschien im Dezember 1960 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift[838].

---

[837] (Pakesch, Hladik, und Zelisko 1960, 269)
[838] Zetler, Gerhard (1960) Pharmakologische Eigenschaften antidepressiv wirkender Pharmaka

Der Pharmakologe Gerhard Zetler beschrieb darin kritisch die vielen als „antidepressiv“ bezeichneten Substanzen von denen „eine sehr große Zahl positiver Berichte … lediglich auf dem gänzlichen Mangel an adäquaten Kontrollen“ beruhe.

Zetler führt in der Übersichtsarbeit zahlreiche Befunde zu Iproniazid und dessen lebertoxische Wirkung auf. Über die biochemischen Ansatzpunkte von Imipramin und über Chlorpromazin berichtet er jedoch ausschließlich unbestimmte Ergebnisse:

> "Aus diesen Versuchen ergab sich insofern eine allgemeinpharmakologische Übereinstimmung zwischen Chlorpromazin und Imipramin, als bei beiden Stoffen die Skala pharmakologischer Effekte so reichhaltig und uncharakteristisch ist, daß im Tierexperiment eine typische Hauptwirkung nicht hervortritt." (Zetler 1960, 2279)

Er berichtet, dass Imipramin die MAO nicht hemmt und dass Tierversuche, die eine motorische Sedierung zum Ziel haben, keinen Hinweis auf eine „klinisch tranquillierende Wirksamkeit“ geben.

Insgesamt wirkt er bei der Beschreibung der Pharmakologie ratlos[839]:

> "Unter den zahlreichen Resultaten der pharmakologischen Experimente mit Iproniazid und Imipramin ist kein einziges, das auf die klinische Brauchbarkeit der beiden Pharmaka bei Depressionen hinwiese; wohl kein Pharmakologe hätte diese Substanzen auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften zur klinischen Anwendung bei Depressionen empfehlen können." (Zetler 1960, 2280)

Dennoch appelliert er in seinem Schlusswort an seine Kollegen die Grundlagenarbeit weiter auszubauen.

> „Die experimentelle und klinische Psychopharmakologie bietet gegenwärtig ein verwirrendes Bild. Ganz offensichtlich ist die klinische Anwendung psychotroper Pharmaka der Grundlagenforschung weit vorausgeeilt. Daraus ergibt sich einerseits die Gefahr, daß künftig die psychiatrische Pharmakotherapie ohne theoretische Fundierung betrieben wird, andererseits hat jetzt schon von diesem jungen Arbeitsgebiet aus ein breiter Strom neuer Beobachtungen und Erfahrungen Klinik

[839] Diese Hilflosigkeit scheint sein Selbstverständnis berührt zu haben. Er schreibt: „Für den Pharmakologen kann diese Zusammenarbeit jedoch nur ein vorläufiger Notbehelf sein, denn auch auf diesem Gebiete hat die Pharmakologie die Aufgabe, dem Kliniker an Hand von Tierversuchen Angaben über die voraussichtliche klinische Brauchbarkeit eines neuen Stoffes zu machen. Dies um so mehr, als es sicherlich aus ethischen und technischen Gründen unmöglich ist, all die zahlreichen rasch synthetisierten Substanzen an Patienten zu testen. Es gilt deshalb für die Psychopharmakologie,tierexperimentelle Modelle z. B. für depressive Zustände zu finden." (Zetler 1960, 2280)

> und Forschung befruchtet. Zum Wesen dieser Befruchtung gehört allerdings auch die Erkenntnis der ungeheuren Diskrepanz zwischen dem pathologisch und therapeutisch Möglichen und unserem tatsächlichen Wissen über die biochemischen, biophysikalischen und psychischen Mechanismen, auf denen die normale und gestörte Funktion des Gehirns beruht. Erst wenn die Art der kausalen Verknüpfung dieser drei Gruppen von Mechanismen bekannt ist, werden nützliche psychotrope Pharmaka auf naturwissenschaftlich befriedigende Weise entwickelt werden können." (Zetler 1960, 2281)

Zetler schreibt, dass die klinische Forschung der pharmakologischen Theorie vorrauseile und dass die auf diese Weise gefundenen Ergebnisse durch keine Theorie erklärt werden könnten. Jedoch hat sich an dieser Tatsache auch in der heutigen Zeit nur wenig geändert.

Rudolf Degkwitz von der Universitäts- und Nervenklinik Frankfurt am Main publizierte[840] im Jahr 1962 eine umfangreiche Arbeit in Der Nervenarzt. Die Studie hebt sich durch ihre große Sorgfalt und die hohen Patientenanzahl[841] von anderen Arbeiten ab. Zeitgemäß fehlt zwar auch hier eine unbehandelte Kontrollgruppe, jedoch finden sich mehrere methodische Überlegungen und Ansätze, die zuvor nicht im deutschsprachigen Gebiet berücksichtigt wurden. Die Arbeit erweist sich damit als die umfassendste Arbeit, die an einer Klinik über die antidepressive Therapie mit Imipramin im gewählten Untersuchungszeitraum erarbeitet wurde. Eine Besonderheit der Studie betrifft die Behandlung von vier gesunden Personen, die über einen festgelegten Zeitraum erfolgte.

Degkwitz schreibt, dass er sich grundsätzlich mit der Frage beschäftigte, „ob es überhaupt sinnvoll ist, Imipramin zu verwenden"[842], da die Meinungen darüber, „mit welcher Wahrscheinlichkeit man überhaupt einen therapeutischen Effekt bei seiner Anwendung erwarten darf noch erheblich auseinander" gingen. Er schreibt, dass die aktuellen Angaben stark variieren und die Autoren über einen Wirkungseinstritt in 25 bis 80 Prozent der Fälle[843] berichten. Für die Klärung seiner Fragen benannte er drei Voraussetzungen:

---

[840] Degkwitz, R. (1962) Über die Imipraminwirkung bei Depressionen (Degkwitz 1962)

[841] Degkwitzs Patientengut bestand ursprünglich aus „650 stationäre[n] und 150 ambulante[n] Fälle[841][n]"(Degkwitz 1962, 450)

[842] (Degkwitz 1962, 450)

[843] Degkwitz berichtet, dass Kuhn bei 40 Prozent der Behandelten einen Erfolg gesehen hätte (Degkwitz 1962, 450)

- Die Behandlung „ein[es] einigermaßen einheitliche[n] Krankengut[s]“
- "daß die Patienten nicht bereits mit anderen Mitteln vorbehandelt worden waren"
- "daß die Behandlung selbst ohne Unterbrechungen nach einem bestimmten Dosierungsschema systematisch genügend lange durchgeführt worden war"[844]

Die Anwendung dieser drei Bedingungen reduzierte die ursprüngliche Patientenanzahl von 800 auf 501 stationäre und 117 ambulante Patienten. Degkwitz beschreibt, dass bereits der erste Punkt große Schwierigkeiten bereitete:

> „Schon diese erste Voraussetzung zu erfüllen bereitet im Grunde unüberwindliche Schwierigkeiten, da psychische Krankheitsbilder sehr vielschichtig und in ihrer Genese nicht einheitlich sind. ... .Wir faßten zunächst alle depressiven Krankheitsbilder zusammen, bei denen nicht die Notwendigkeit zur Sedierung bestand."(Degkwitz 1962, 450)

Zur Erfüllung des zweiten Punktes wurden sämtliche Patienten, die bereits in derselben depressiven Phase eine „Neuroleptica, Monaminoxydasehemmer und Elektroschockbehandlungen“ erhalten hatten von der Studie ausgeschlossen[845]. Dies erwies sich als schwierig, „da heute kaum noch Patienten in unsere Behandlung kommen, die nicht schon irgendwelche Mittel erhalten haben,“[846]. Das Verabreichen von Schlafmittel blieb hingegen unberücksichtigt, da sie „unseres Erachtens das Ergebnis der Imipraminbehandlung nicht wesentlich“[847] beeinflussen.

Degkwitz unterscheidet drei Formen der Besserung:

- „Gute Besserung“
- „Mäßige Besserung“
- „Mißerfolg“[848]

Dabei zeigte sich für ihn eine „gute Besserung“, die „aber nicht mit dem Abklingen der depressiven Phase gleichgesetzt werden“ darf, „wenn der Kranke aus der stationären Behandlung entlassen werden konnte und den Belastungen außerhalb der Klinik standhielt“[849]. Bei den ambulanten Fällen war die Besserung

---

[844] (Degkwitz 1962, 450)
[845] (Degkwitz 1962, 450)
[846] (Degkwitz 1962, 450)
[847] (Degkwitz 1962, 450)
[848] (Degkwitz 1962, 450)
[849] (Degkwitz 1962)

gut, „wenn der Kranke wieder arbeitsfähig geworden war und eine weitere Behandlung nicht erforderlich schien“[850].

> „Als "mäßige Besserung" beurteilten wir alle solche Behandlungsergebnisse, bei denen zwar eine deutliche Besserung eintrat und auch eine Entlassung möglich war, aber der Kranke zu Hause nicht voll einsatzfähig war und Belastungen schlechter standhielt, so daß eine weitere Behandlung erforderlich erschien. Bei den ambulanten Fällen bezeichneten wir die Besserung dann als mäßig wenn der Kranke, wenn auch mit Mühe, wieder zur Arbeit gehen konnte, aber noch weiterhin behandlungsbedürftig erschien." (Degkwitz 1962, 450)

> "Als Mißerfolge bezeichneten wir alle die Fälle, bei denen keine Änderung oder nur eine Besserung, die aber keine Entlassung ermöglichte, innerhalb der ersten 4 Wochen nach dem Beginn der Imipraminbehandlung eingetreten war." (Degkwitz 1962, 450)

Zu den Misserfolgen wurden jedoch keine Fälle gezählt, bei denen wegen zu starker Nebenwirkungen ein vorzeitiges Absetzen des Mittels erforderlich war. Dies geschah in 10 Prozent aller Fälle.

Degkwitz fand eine Besserung bei 57,14 Prozent der Behandelten und sah in 42,86 Prozent der behandelten Fälle einen Misserfolg. Die „gute Besserung“ zeigte sich in 37,3 Prozent aller Fälle, die mäßige Besserung in 20 % aller Fälle.

Konkrete Angaben zu einer Phasenverkürzung finden sich in der Arbeit nicht. Degkwitz beschreibt, dass auch bei „guten Besserungen“ das Medikament unbedingt über einen längeren Zeitpunkt eingenommen werden musste[851].

Insgesamt zeigt Imipramin in der ausgewählten Patientengruppe eine Wirkung, die an die von Griesinger beschriebene Drittel-Regelung der Psychiatrie erinnert[852]. Wobei Imipramin insgesamt häufiger einen Misserfolg, als eine gute Besserung zeigte.

Interessant erscheint, dass Degkwitz die Kombination mit einem Neuroleptikum als wichtigste neue Erkenntnis darstellt:

---

[850] (Degkwitz 1962, 450)
[851] Vgl. (Degkwitz 1962, 450)
[852] Griesingers Drittel-Regelung besagt, dass einem Drittel der Patienten gut geholfen werden kann, ein Drittel eine Besserung zeigt und ein Drittel nicht auf die Behandlung reagiert.

> „Betrachtet man die Einzelheiten, so fällt als wichtigstes Ergebnis auf, daß durch die kombinierte Behandlung erheblich mehr Besserungen erzielt wurden als bei der reinen Imipraminbehandlung." (Degkwitz 1962, 451)

Über den zeitlichen Verlauf des Wirkungseintritts schreibt Degkwitz:

> „Abb. 1 zeigt, daß bei 87,3 % der 227 gut oder mäßig gebesserten Fälle innerhalb der ersten 3 Wochen nach dem Beginn der Imipraminbehandlung die Besserungen eingetreten waren. Innerhalb der ersten 8 Tage traten nur in knapp 10% günstige Erfolge ein. Die in der Literatur immer wieder berichteten überraschenden Erfolge in den ersten Behandlungstagen konnten wir also nur relativ selten beobachten."(Degkwitz 1962, 452)

Hier zeigt sich ein Erfolg des systematischen Ansatzes. Erwartungen von „Wunderheilungen" in den ersten Tagen erteilte Degkwitz mit dieser Aussage eine klare Absage[853].

Über die Nebenwirkungen schrieb er, dass diese zumeist zwischen den 3. und 5. Behandlungstag auftraten. Dabei beobachtete er keinen Unterschied zwischen der der Gabe von Injektionen oder Tabletten oder einer unterschiedlichen Wirkung auf Männer oder Frauen. Jedoch bemerkte er einen Einfluss des Lebensalters:

> „Bis zum 30. Lebensjahr sind die Ergebnisse erheblich schlechter als bei älteren Kranken."(Degkwitz 1962, 454)

Wie zuvor Pakesch et al, beobachtete auch Degkwitz ein schlechtes Ansprechen der jungen Erwachsenen. In Bezug auf Krankheitsgruppen beobachtete in drei Gruppen „schlechte Behandlungsergebnisse":

- Bei manisch-depressiver Krankheit. (20 Prozent guter Erfolg, aber 60 Prozent Umschlag in manisches Bild).
- Bei depressiver Verstimmung im Zusammenhang mit körperlicher Krankheit.
- Bei schizophrenen Psychosen. (vgl. Degkwitz 1962, 454)

[853] Es ist dabei jedoch anzumerken, dass die erste Beobachtung einer Imipraminwirkung auf Depressionen bei der Patientin Paula J. F erfolgte, die Wirkung beobachteten Kuhn und sein Team innerhalb von sechs Tagen.

Die beste Wirkung beobachtete er bei „endogenen Depressionen[854]“. Allerdings beschränkte sich auch hier die „gute Besserung“ auf 33,9 Prozent der Fälle, die mäßige und gute Besserung betrug jedoch zusammengenommen 70-75 Prozent[855]. Degkwitz fasste zusammen:

> „Aufs Ganze gesehen bleibt also bei der Imipraminbehandlung, genauso wie bei der Elektroschockbehandlung, ein Rest von etwa 25-30% endogener Depressionen übrig, die durch die Behandlung unbeeinflußbar sind.“ (Degkwitz 1962, 454)

33. Jahrg., Heft 10 RUDOLF DEGKWITZ: Über die Imipraminwirkung bei Depressionen 451

Tabelle 1. *Gesamtübersicht über die Behandlungsergebnisse*

		Zahl der Fälle	Gute Besserung	Mäßige Besserung	Alle Besserungen		Alle Mißerfolge		Mißerfolg	Abgesetzt	Umschlag in Manie
					Zahl	%	Zahl	%			
Reine Imipramin-behandlung	stationär	355	133	39	172	48,45	183	51,55	117	40	26
	ambulant	78	14	32	46	58,98	32	41,02	25	7	—
Kombinierte Behandlung:											
Imipramin + Neurolepticum	stationär	75	36	19	55	73,33	20	26,66	10	9	1
	ambulant	39	16	19	35	89,7	4	10,3	4	—	—
Imipramin + Elektroschock	stationär	27	15	5	20	73,7	7	26,3	6	1	—
	Gesamt	574	214	114	328	57,14	246	42,86	162	57	27

Abbildung 22: Degkwitz: Imipraminwirkung bei Depressionen (Degkwitz 1962, 454)

Innerhalb der Gesamtgruppe der ruhigen depressiven Patienten beschrieb Degkwitz jedoch nur einen seltenen Wirkungseintritt. Über die Hälfte seiner ausgewählten depressiven, stationären Patienten stuft er als Misserfolg ein, obwohl den Studienbedingungen zufolge genügend Zeit für die Entfaltung der Imipraminwirkung einkalkuliert wurde, daher also kein Anwendungsfehler vorlag.

Degkwitz scheint angesichts seiner großen Patientenanzahl bessere und vor allem besser eingrenzbare Ergebnisse erwartet zu haben. Er schreibt:

> „Weder das klinische Zustandsbild, noch das Alter oder das Geschlecht oder die Dauer der Depression lassen im voraus erkennen, ob der einzelne Fall auf die Behandlung ansprechen wird

[854] Degkwitz verwendet in dem Artikel die seltsame Bezeichnung „endoreaktive Depressionen“. Die Diagnose ist eine Eigenschöpfung von Degkwitz. Er erklärt dazu: „Dazu ist zu bemerken, daß die sog. "endoreaktive Depression" bzw. die reaktiv ausgelöste endogene Depression den endogenen Depressionen zugerechnet wurde.“ (Degkwitz 1962)

[855] (Degkwitz 1962, 455)

> oder nicht. Auch die Zusammenstellung der Patienten, die auf Imipramin nicht ansprachen, hat bisher keine gemeinsamen Gesichtspunkte erkennen lassen." (Degkwitz 1962, 454)

Er verglich den beobachteten Wirkungseintritt mit dem Wirkungseintritt von EK-Behandlungen (27 Fälle) und bemerkte gleichartige Behandlungsergebnisse:

> „Bei der Kombination der beiden Behandlungsmethoden war die Erfolgsquote nicht günstiger, als bei der alleinigen Imipramin- oder der alleinigen Elektroschockbehandlung." (Degkwitz 1962, 455)

Zudem entdeckte er Symptome, die in einem frühen Stadium einen Wirkungseintritt wahrscheinlich machten:

> "Entfaltet Imipramin nämlich innerhalb der ersten Woche eine starke neuroleptische Wirkung, so ist unseres Erachtens die Behandlungsprognose gut zu stellen, während bei einem Überwiegen des anregenden Effektes des Imipramin in der ersten Woche die Aussichten auf eine Besserung der Depression schlecht sind." (Degkwitz 1962, 455)

Eine Besonderheit der Versuchsanordnung betrifft die vorgenommenen Selbstversuche von gesunden Probanden, die mit Imipramin behandelt wurden. Während der 21-tägigen Medikation zeigten die vier Probanden unterschiedliche psychopathologische Veränderungen. Während einer der Teilnehmer angeregt wirkte, wirkten die übrigen sediert. Deutliche Effekte zeigten sich jedoch bei allen Probanden nach dem abrupten Absetzen.

> "Nach dem plötzlichen Absetzen trat bei allen eine starke Änderung im Befinden ein, die nach 3-5 Tagen den Höhepunkt erreichte und nach 2-3 Wochen ganz abklang."(Degkwitz 1962, 455)

Die hier beschriebene Absetzproblematik hat einen besonderen Stellenwert, da in den vorherigen Veröffentlichungen stets beschrieben wurde, dass antidepressive Wirkung von Imipramin nur bei depressiv Erkrankten auftreten würde, wohingegen Gesunde ganz anders, beziehungsweise überhaupt nicht auf das Medikament reagieren würden (Grünthal 1958). Degkwitz beschreibt in der Arbeit jedoch, dass alle nicht-depressiv Erkrankten nach dem Absetzen psychisch stark verändert erschienen und dass dieser Zustand erst nach 2 bis 3 Wochen abklang[856].

---

[856] Es ist möglich, dass die psychische Verschlechterung beim Absetzen auch bei vielen depressiv Erkrankten auftritt. Sie dürften die Verschlechterung des Zustands als Vorboten eines erneuten Rezidivs auffassen. Degkwitz hat als einziger Forscher, diese Wirkung des Medikaments bei gesunden Probanden herausgearbeitet.

Im weiteren Verlauf der Arbeit unterscheidet Degkwitz die Imipraminwirkung von der neuroleptischen Wirkung auf depressiv Erkrankte. Seinen Ergebnissen zufolge besitzt Imipramin eine neuartige, spezifische Wirkung, die langsamer auftritt[857]. Überzeugender wäre der Vergleich mit einer Gruppe gewesen, die nur Neuroleptika erhielt zusätzlich im Vergleich mit einer Gruppe, die keine Medikation erhielt. Jedoch sind solche Versuche zum damaligen Zeitpunkt in Deutschland nicht üblich gewesen.

Insgesamt beschreibt Degkwitz Imipramin – sofern eine geeignete Patientengruppe vorliegt - als Mittel der Wahl. Jedoch hält er das Mittel für weniger potent als eine EK-Behandlung:

> "Man kann also sagen, daß bei einer geeigneten Auswahl der Patienten hinsichtlich des Lebensalters und bei einem geeigneten Behandlungsschema mit Imipramin im gleichen Zeitraum etwa die gleichen Erfolge erzielt werden können wie mit der Elektroschockbehandlung." (Degkwitz 1962, 454)

Hinweise über eine prophylaktische Wirkung oder über anstehende Versuche zu Dauergaben finden sich in der Veröffentlichung nicht.

Im April 1964 erschien eine umfangreiche Übersichtsarbeit[858] von Kuhn über seine Erfahrungen mit Imipramin. Es handelt sich um Kuhns ausführlichste Veröffentlichung der sechziger Jahre über Imipramin. Die Veröffentlichung überrascht in mehrerer Hinsicht. Dies beginnt mit dem Titel „5 Jahre medikamentöser Behandlung depressiver Zustände mit Iminodibenzylderivaten", denn anstelle von fünf Jahren verfügte Kuhn zum Zeitpunkt der Veröffentlichung bereits über knapp zehn Jahre[859] Erfahrungen mit dem Medikament. Als Leser hätte man nach dieser Zeitspanne erwartet statistisches Material zu erhalten, sowie praktische Tipps zur Durchführung oder Besonderheiten über den Wirkungseintritt. Es findet sich jedoch Nichts dergleichen in der Arbeit.

Kuhn erklärt stattdessen, wie er auf die Idee kam, dass ursprünglich als Neuroleptikum bestimmte Medikament an depressive Patienten zu testen. Dies sei „aus prinzipiellen psychopathologischen Erwägungen und auf Grund bestimmter methodologischer Überlegungen"[860] geschehen (siehe dazu

---

[857] (vgl. Degkwitz 1962, 456)
[858] R. Kuhn (1964) 5 Jahre medikamentöser Behandlung depressiver Zustände mit Iminodibenzylderivaten
[859] Kuhn erhielt von Geigy erstmals im März 1955 G33255, das später Imipramin genannt wurde. Die Veröffentlichung der Arbeit, die Kuhn „5 Jahre medikamentöser Behandlung depressiver Zustände mit Iminodibenzylderivaten" nannte, erfolgte im April 1964.
[860] (Kuhn 1964, 591)

Indikationsänderung von Imipramin), er beschreibt weiter, dass die Entdeckung des Effekts ohne „Blindversuche“ und statistisches Methoden erfolgte.

Anschließend beschreibt er, dass „manche[r] Vertreter der Seelenkunde“[861] nur ein geringes Verständnis der Psychopathologie hätten und nicht in der Lage wären eine „vital-depressive Verstimmung“ zu diagnostizieren, die er erneut als Zielsymptom von Imipramin beschreibt. Direkt im Anschluss an diese Feststellung beschreibt er jedoch überraschenderweise gleich vier weitere Indikationen für Imipramin:

- "zur rein symptomatischen Behandlung von Schizophrenien, vor allem von nicht akut erregten Katatonen."[862]
- "Einzelne Dämmer- und Verstimmungszustände bei Epileptikern[863]"
- "Enuresis nocturna"[864] (Bettnässen)
- "Enkopresis der Kinder"[865] (wiederholtes, freiwilliges oder unfreiwilliges Einkoten von Kindern ab einem Alter von 4 Jahren)

Kuhn behandelte demnach mit dem Antidepressivum schizophren Erkrankte, sowie Kindern unter 6 Jahren. Therapeutisch fragwürdig erscheint zudem seine Entscheidung im Jahr 1964 mit dem Mittel Schwangere zu therapieren. Kuhn stellte dazu fest: „Die Behandlung Schwangerer kann nach den bisherigen Kenntnissen verantwortet werden."[866] Er schrieb, die Entscheidung beruhe auf eigenen Beobachtungen[867], sowie günstigen Tierversuchen. Es wäre nur (!) ein ungünstiger Tierversuch publiziert worden. In der historischen Betrachtung erscheint diese Vorgehensweise von Kuhn schwer nachvollziehbar, da er das Auftreten von Fruchtschäden riskierte. Es wird in dem Zusammenhang daran erinnert, dass nur wenige Jahre zuvor, im Jahr 1961/62, der sogenannte „Contergan-Skandal[868]“ die

---

[861] (Kuhn 1964, 591)
[862] (Kuhn 1964, 591)
[863] (Kuhn 1964, 592) Heutzutage gilt eine Epilepsie als Gegenindikation von Imipramin. Auf dem Beipackzettel von Imipramin-neuraxpharm findet sich der Warnhinweis: „Patienten mit Epilepsie oder Hirnschäden können durch das Medikament verstärkt Krampfanfälle erleiden.“
[864] (Kuhn 1964, 592)
[865] (Kuhn 1964, 592)
[866] (Kuhn 1964, 597)
[867] Im Jahr 1988 schrieb Kuhn über diese Entscheidung rückblickend: „Ein großes Bedenken blieb lange bestehen: Was geschieht, wenn eine schwangere Frau das Medikament einnimmt? Wird das Kind davon geschädigt? Könnte es mit Mißbildungen zur Welt kommen? Es gab bange Wartezeiten bis zur ersten Geburt einer schwer depressiven Mutter, die während ihrer ganzen Schwangerschaft Imipramin eingenommen hatte. Das war Jahre vor der Contergankatastrophe!“(Kuhn 1988, 20). In seiner Veröffentlichung in den 60er Jahren wählte er hingegen keine abwägenden Worte.
[868] Contergan war der Handelsname eines thalidomidhaltigen Mittels, dass Ende der 1950er-Jahre gezielt als Beruhigungs- und Schlafmittel für Schwangere empfohlen und beworben wurde. Im November 1961 wurde es vom Markt genommen, nach dem die Vorwürfe über Fehlbildungen überhandnahmen (vgl. Rauschmann, Thomann, und Zichner 2005, 9).

Bundesrepublik Deutschland, Österreich und die Schweiz erschütterte, durch den die Medikation von Schwangeren besonderer Beobachtung unterlag (Rauschmann, Thomann, und Zichner 2005).

Kuhn führt als zusätzliche Indikationen auf, bei denen eine Imipramingabe helfen kann, ohne jedoch zuverlässig eine Wirkung zu zeigen:

- „reaktive[n] Depressionen"
- „Neurotische Erkrankungen mit Zwängen hysterischen, neurasthenischen und Angstsymptomen"
- „chronische[n] Depressionen"[869]

Bezüglich der Wirkung und des Wirkungseintritts schreibt er:

> "Eine beginnende Depression kann in den ersten Stunden und Tagen mit relativ hohen Dosen eines Antidepressivums unterbrochen werden. […]. Im allgemeinen kann aber jede Depression in jedem Stadium medikamentös angegangen werden." (Kuhn 1964, 594)

Da Kuhn mehrfach beschrieb, dass er großen Wert auf eine exakte Diagnose legte, stellt sich die Frage, wie diese Aussage aufzufassen ist. Es ist gut möglich, dass darunter zu verstehen ist, dass Kuhn jeden depressiven Patienten mit dem Medikament (in hohen Dosen) behandelte – unabhängig von einer genaueren Diagnose und - unabhängig von einem zu erwartenden Wirkungseintritt.

Er scheint zudem bei seiner Medikamentengabe die Freiheitsgrade der Patienten lieber gering zu halten und empfiehlt als Applikationsmethode die Spritze: „Injektionen wirken meist sicherer und mit weniger Nebenwirkungen."

Kuhns Ansichten und Einstellungen und vor allem seine ärztlichen Praktiken überraschen in dieser Veröffentlichung noch stärker, als in seinen vorherigen Schriften und entfernen sich nicht nur von der seriösen Forschung sondern zunehmend erscheint sein gesamtes ärztliches Ethos fragwürdig. Die Entscheidung Epileptiker mit Imipramin zu behandeln, wirkt in dieser Hinsicht wie ein Versuch, die zuvor erfolgte Trennung von Psychiatrie und Neurologie, rückgängig zu machen.

Über die Erblichkeit von Depressionen Kuhn erklärt in der Veröffentlichung:

---

[869] (Kuhn 1964, 593)

> "Die verschiedenen Formen endogener und reaktiver depressiver Erkrankungen sind weitgehend hereditär bestimmt. Auch die Reaktion auf die Medikamente ist bei verschiedenen erkrankten Familiengliedern weitgehend identisch, und zwar auch bei klinisch relativ verschiedenen Krankheitsbildern." (Kuhn 1964, 594)

Dabei erscheint es schwer verständlich, auf welche Weise eine reaktive Depression „weitgehend hereditär bestimmt" sein kann. Zudem bleibt unklar, was er mit dieser „Feststellung" auszusagen bezweckt, da Kuhn trotz der beschriebenen ähnlichen Reaktion auf das Medikament am nosologischen System festhält. Andere Forscher hatten bereits Jahre zuvor eine Behandlung aufgrund psychopathologischer Merkmale empfohlen (vgl. Kunz 1959; vgl. Arnold 1960).

Ganz ohne Misserfolge scheint die Imipraminmedikation jedoch auch bei Kuhn nicht verlaufen zu sein. Er beschreibt, dass manche Kranke trotz „korrekter Indikation" keine Wirkung zeigten und präsentiert dafür eine biochemische Erklärung:

> "Es kann vermutet werden, daß gewisse demethylisierende Enzyme fehlen oder inaktiv sind und das Imipramin gar nicht in die therapeutisch aktive Form übergeführt werden kann." (Kuhn 1964, 599)

Jedoch bleibt es auch hier bei einer Vermutung. Kuhn untersuchte nicht, ob bestimmte Familien besonders gut oder besonders schlecht auf Imipramin ansprachen[870].

In grundsätzlicher Hinscht beschrieb Kuhn eine positive Wirkung des Medikaments:

> "Erfolge bei etwa 3/4 - 4/5 der Fälle, wovon ungefähr die Hälfte Vollremissionen sind, der Rest teilweise, oft beträchtliche Besserungen. Bei eindeutig phasischen Verläufen und möglichst reinen vitalen Verstimmungen ist der Erfolg wahrscheinlich größer." (Kuhn 1964, 598)

Wie zuvor beschrieben findet sich auch in dieser Arbeit kein Zahlenmaterial, mit dem eine solche „Berechnung" belegt oder „wahrscheinlicher" wird. Stattdessen beschreibt Kuhn, dass er bei nicht ausreichender Wirkung nach einem Monat eine EK-Behandlung vornimmt und er das Medikament in der Folge weiter verabreicht. Jedoch beschreibt er auch hier nicht, wie häufig er diese Maßnahme vornimmt.

---

[870] Jules Angst untersuchte in seiner Arbeit von 1966 ob genetische Merkmale für einen Wirkungseintritt von Imipramin identifiziert werden können. Kuhn stellte ihm dafür sogar seine eigenen Ergebnisse zur Verfügung. Dennoch konnte Angst diese Frage nicht beantworten, da zu wenige Patienten von Kuhn andere Mittel, wie die MAOs, erhalten hatten.(Angst 1966, 91f)

Die einzig verwertbaren Fakten seines Artikels betreffen Aussagen zur grundsätzlich[871] nicht etablierten Dauerbehandlung und über einen nicht beobachteten prophylaktischen Effekts von Imipramin, mit dem sich folglich keine Rezidive vermeiden lassen. Im Durchschnitt verabreichte er das Medikament ein halbes Jahr und schlich es danach aus[872].

Kritikern von Imipramin wirft Kuhn in dieser Veröffentlichung Unfähigkeit vor:

> "Es wird heute kaum bestritten, daß dem Imipramin und seinen Derivaten eine antidepressive Wirkung tatsächlich zukommt. Doppelte Blindversuche haben dies vielfältig bestätigt. Autoren, die glauben, damit entgegen jeder klinischen Evidenz das Gegenteil dartun zu können, beweisen höchstens Mängel der Methode und ihre Unerfahrenheit." (Kuhn 1964, 598)

Angesichts seiner breiten Indikation für Imipramin wirkt seine Kritik: „wie laienhaft vielerorts Indikationen gestellt und Behandlungen durchgeführt werden"[873] wenig substanziell.

Seine eigenen Behandlungsschemata wirken zudem nicht sehr ausgewogen. Er beschreibt, dass er Imipramin mit MAO-Hemmern kombiniert[874], obwohl Degkwitz mehrfach über tödliche Ausgänge bei dieser Kombination berichtet hat (Degkwitz und Nesswetha 1962; Degkwitz 1962). Ebenfalls beschreibt Kuhn, dass man Imipramin mit Reserpin kombinieren kann (auch dort gibt es eine Gegenindikation), wenn „Prädisponierte[n]" ausgeschlossen werden – jedoch ist zu keinem Zeitpunkt ein solcher Test erhältlich gewesen. Kuhns Aussagen belegen, dass er sich nicht ausreichend mit den Ergebnissen anderer Forscher beschäftigte. Er erscheint in dieser Veröffentlichung nicht als unbedarfter Landarzt, dem der Anschluss an die weltweite Forschung fehlt, sondern als gefährlicher und unkontrollierter Sonderling, der mit der Spritze in der Hand bereit war, die Gesundheit seiner Patienten zu gefährden, um die öffentliche Wahrnehmung von Imipramin zu beeinflussen.

Kuhn scheint in dieser Zeit so viele Patienten, wie irgend möglich mit Imipramin behandelt zu haben. Diese fast schon verzweifelt wirkende gehäufte Anwendung kann eigentlich nur dahingehend interpretiert werden, dass er überall nach Fällen suchte, die positiv auf Imipramin reagierten. Da Kuhn jedoch zu keinem

---

[871] „Dann ist der Schub abgeklungen, und das Medikament kann ganz weggelassen werden, freilich nie plötzlich sondern durch langsamen Abbau."(Kuhn 1964) S. 597 Grundsätzlich gibt er Imipramin nicht dauerhaft, jedoch erwähnt er im letzten Abschnitt, dass das Medikament bei vital-depressiven Verstimmungen auch als „Substitutionstherapie" wirken kann (Kuhn 1964, 600). Er beschreibt jedoch nicht, wie lange oder ob er diese Therapieform anwendet.

[872] Eine große Verärgerung zeigt er über Patienten, die eigenmächtig das Medikament absetzen. Er unterstellt diesen tiefliegende Störungen: „Es ist aber anzunehmen, daß bei der Tendenz, die Medikamente abzusetzen, wahrscheinlich noch andere "tiefenpsychologische" Motive und Antriebe mitspielen." (Kuhn 1964, 593)

[873] (Kuhn 1964, 598)

[874] Kuhn empfiehlt dieses Vorgehen zwar nicht, beschreibt jedoch dass es möglich wäre (Kuhn 1964, 598)

Zeitpunkt Kontrollen anwendete konnte er nie Spontanheilungen von medikamentös bedingten Heilungen unterscheiden. Im Rückschluss muss man vermuten, dass Kuhn nur sehr wenige echte Heilungen unter Imipramin beobachtete.

3.12.5 Imipramin – die weitere Entwicklung bis 1970

In biochemischer Hinsicht blieb Imipramin auch in den folgenden Jahren unbestimmt charakterisiert[875].

1963 war Imipramin bereits seit sechs Jahren auf dem Markt, ohne einen besonderen Erfolg gezeigt zu haben. Häufig monierten Forscher die langsame Wirkung, sofern sie denn überhaupt eintrat.

Die Firma Geigy erhoffte sich zu diesem Zeitpunkt mit wenigen Modifikationen einen schnelleren Wirkungseintritt. Dafür setzte die Firma auf die Hilfe international namhafter biochemischer Labore in Schweden und den USA. Roland Kuhn war für eine leitende Rolle nicht vorgesehen[876]. Erste Hinweise auf metabolisierte Stoffwechselprodukte von Imipramin hatten zuvor deutsche Forscher im Jahr 1959 entdeckt (Herrmann, Schindler, und Pulver 1959)[877]. Im Jahr 1961 veröffentlichte Bernhard Brodie, der 1967 einen Lasker Award erhielt, eine tierexperimentelle Arbeit über Desmethylimipramin (Gillette et al. 1961). In biochemischer Hinsicht unterschied sich das Molekül nur geringfügig von Imipramin. Lediglich eine Methylgruppe (-CH3) wurde entfernt.

[875] Den frühesten Hinweis auf eine Wirkung auf Norepinephrin fand Axelrods Arbeitsgruppe im Jahr 1961 (Herting, Axelrod, und Whitby 1961).

[876] Kuhn hielt Ende der 50er Jahre zwei Vorträge über Imipramin auf internationalen Konferenzen in Basel und Rom. Danach wurde er durch andere Akteure ersetzt.

[877] Das Paper wurde in einer spanischen medizinischen Fachzeitschrift auf Deutsch veröffentlicht. Scheinbar sollten die Versuche zu diesem frühen Zeitpunkt keine allgemeine Beachtung finden.

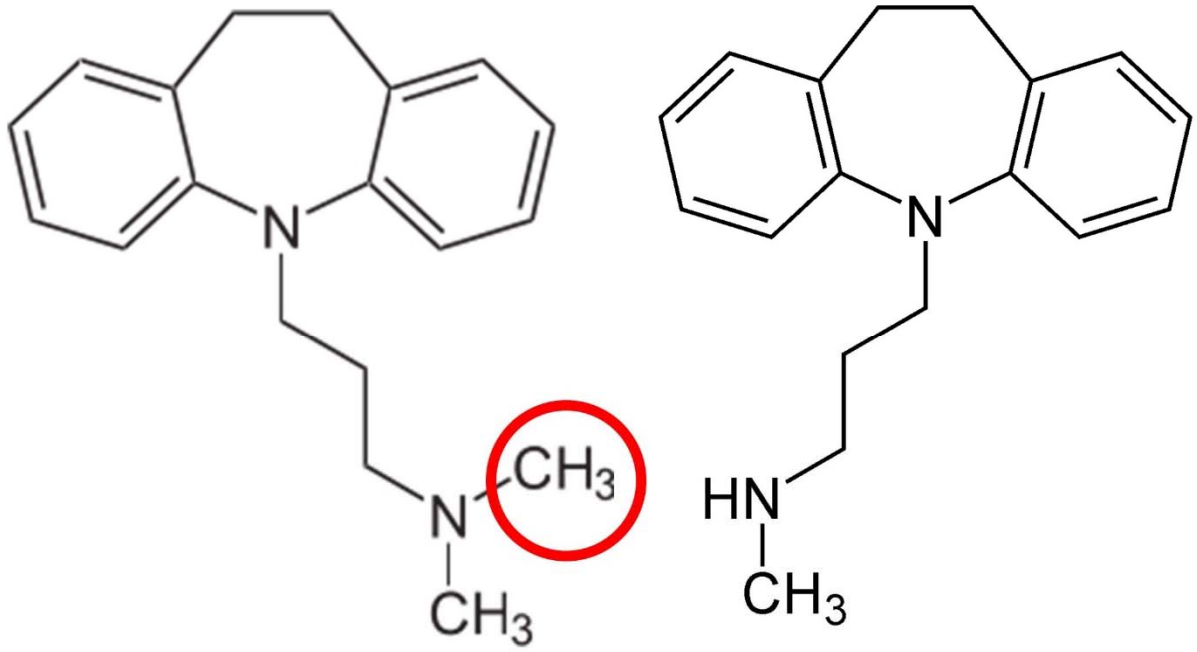

Abbildung 23: Imipramin (links) und Desipramin (ohne die rote Methylgruppe)

Die Forscher gingen jedoch davon aus, dass sich durch diese Modifikation die lange Latenz bis zum Wirkungseintritt verkürzen ließe.

Über frühe klinische Versuche mit der Testsubstanz berichtete im Januar 1963 Erik Sarauw Kristiansen aus Schweden (Kristiansen 1963). Im Mai 1963 folgte die amerikanische Veröffentlichung von Leo Hollister (Hollister et al. 1963). Bis zu diesem Zeitpunkt wurde mit der Substanz ausschließlich im nichtdeutschsprachigen Umfeld experimentiert.

Die erste deutschsprachige Veröffentlichung erschien im August 1963 in Der Nervenarzt unter der Leitung von Raymond Battegay, einem Schweizer Forscher, der seine klinischen Versuche an der Universitätsklinik Basel durchgeführt hatte. Die erste österreichische Arbeit erschien im Dezember 1963 (Cmyral und Hofmann 1963).

Der große Erfolg dieser Modifikation blieb jedoch aus. Meinungsbildende internationale Journale wie das BrMJ, das NEJM und the Lancet berichteten frühzeitig über Nebenwirkungen (Lamont 1965; Tchen,

Weatherhead, und Richards 1966; Crammer und Elkes 1967), so dass das Ziel eines mit biochemischer Hilfe veränderten und verbesserten Wirkstoffs nicht erreicht werden konnte.

Nach kurzer Zeit überwog die Ansicht, das Desipramin (Pertofran) weder schneller noch besser wirkte als Imipramin. Lehmann schrieb die Modifikation „is of no clinical significance" (Lehmann 1968, 17). Insgesamt überwog der Eindruck, dass der leicht veränderte Stoff sogar eine schlechtere antidepressive Wirkung zeigte als Imipramin, weshalb es mittlerweile in vielen Ländern nicht mehr auf dem Markt erhältlich ist.

Im historischen Rückblick erscheint auffällig, dass die Firma Geigy bei der Entwicklung von Desipramin zu keinem Zeitpunkt mit Roland Kuhn zusammenarbeitete und ihn auch nicht in die klinische Prüfung einbezog.

Die deutschen Labore scheinen zu diesem Zeitpunkt in biochemischer Hinsicht keinen Anschluss an die Schweden und Amerikaner gefunden zu haben. Hippius und Pöldinger veröffentlichten im Jahr 1964 eine Arbeit, in der sie aufgrund ihrer praktischen Erfahrung postulierten, dass alle trizyklischen Substanzen mit siebengliedrigen Zentralring Antidepressiva wären und alle Substanzen mit sechsgliedrigem Zentralring Neuroleptika (Bente et al. 1964).

Jedoch zeigte das Aufkommen von Dimetacrin (Istonil) im Jahr 1966 und von Melitracen (Trausabun) im Jahr 1967, dass auch Substanzen mit sechsgliedrigem Zentralring Antidepressiv wirken konnten. Gleichzeitig zeigten einige sechsgliedrige Substanzen wie Chlorprothixen (Truxal), deutliche antidepressive und neuroleptische Eigenschaften (vgl. Hippius und Angst 1969).

Im Jahr 1966 verfasste Jules Angst (*1926) eine umfangreiche Arbeit zur Ätiologie und Nosologie der endogenen Depressionen. Er beschrieb darin, dass sich in der Schweiz von 1950-1961 die Anzahl der Aufnahmen psychiatrischer Patienten mit der Diagnose manisch-depressives Irresein um 85 Prozent erhöhten. Einen bedeutenden Teil dieser Erhöhung führte er auf die „Überalterung der Bevölkerung"[878] zurück. Er beklagte amerikanische Versuche die Nosologie abzuschaffen und hielt diesen seinen ätiologischen Ansatz entgegen. Seine Studie[879] basierte auf der Untersuchung von 331 Patienten[880] im Zeitraum von 1959 bis 1964, die er seinen Angaben zufolge größtenteils persönlich betreute. Insgesamt

[878] (Angst 1966, 1)

[879] Angst schreibt über das Sponsoring der Arbeit, sie: „wurde durch die Firma J. R. Geigy AG., Basel, verdankenswert gefördert" (Angst 1966, 3). Er berichtet, dass er zwei Jahre lang wissenschaftlich an der Studie arbeitete.

[880] Beachtenswert ist außerdem Angsts Einbeziehung von Angehörigen er beschreibt:" In die engere genetische Untersuchung sind 326 Probanden, 638 Eltern, 1236 Geschwister, 111 Halbgeschwister, 425 Kinder und 189 Ehegatten, total 2599 Angehörige, einbezogen."(Angst 1966, 94)

wertete er 1069 Phasen aus. Er schrieb, dass sein heterogenes Patientenmaterial keine Aussagen zur Phasenhäufigkeit in Bezug auf demografische Faktoren zuließ.

In statistischer Hinsicht zeigt die Arbeit mehrere Schwächen[881]. Dennoch hat Angst für die Zeit eine bemerkenswert ausführliche Untersuchung vorgelegt. Sein Untersuchungsmaterial teilte er in drei Gruppen auf: Manisch-depressive Erkrankung, Involutionsmelancholien und Mischpsychosen. Innerhalb dieser Gruppen bemerkte er eine unterschiedlich häufige Ausprägung bestimmter Merkmale. Zu den wichtigsten gehörte die höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit von Verwandten bei zyklisch Erkrankten, im Vergleich zu rein depressiven Patienten. Er leitete daraus ab, dass es sich dabei um zwei verschiedene und unabhängige Erkrankungen handelte, die er als einheitlich depressiv geprägte „monophasische[n] und periodische Psychose[n]" (unipolare Depression) den Erkrankungen mit Manie, den „cyclisch verlaufenden" Formen (Bipolare Erkrankung) gegenüberstellte. Angst stellte sich damit gegen die von Kraepelin eingeführte nosologische Einheitlichkeit der Erkrankung und postulierte eine unterschiedliche genetische Disposition[882].

Dazu wollte er überprüfen, ob Familienangehörige („depressive[n] Blutsverwandten") unterschiedlich auf antidepressive Medikamente (MAO-Hemmer oder Imipramin) reagieren. Dafür erhielt er Zugang zu den Patientendaten von Kuhn aus Münsterlingen[883]. Jedoch blieben seine Ergebnisse widersprüchlich, er beschrieb die Situation daher als ungeklärt:

> „Die methodischen Schwierigkeiten sind außergewöhnlich: es ist schon schwierig, den Effekt eines Antidepressivums quantitativ zu beurteilen; noch viel schwieriger aber ist es, selektionsfrei ein geeignetes Krankengut zu finden."(Angst 1966, 91)

Im Jahr 1969 veröffentlichte[884] Angst weitere Beobachtungen zum Verlauf von depressiven Phasen. In der Arbeit finden sich Aussagen über die zeitliche Dauer von depressiven Erkrankungen. Angst griff dafür

---

[881] Angst schreibt beispielsweise: "Unter den 50-59jährigen wurde ein Fall mit einer Phasendauer von 38 Jahren weggelassen, da er die Ergebnisse verfälscht hätte"(Angst 1966, 36) . Hätte Angst bei der Arbeit mit einen Statistiker zusammengearbeitet, so hätte ihm dieser die Nutzung von Medianen empfohlen. Ein Ausschluss von Patienten, weil sie „die Ergebnisse verfälschen" erscheint wenig sinnvoll. Dabei ist daran zu erinnern, dass bereits Kraepelin mit logarithmierten Ergebnissen arbeitete.

[882] (vgl. Angst 1966, 97)

[883] Angst berichtet über die Daten von Kuhn: "Einen zweiten großen Teil des Untersuchungsgutes bildet das Material von Kuhn aus Münsterlingen, welches mir von ihm in großzügiger Weise zur Verfügung gestellt worden ist. Kuhn hat in den letzten Jahren systematisch, meist ambulant, blutsverwandte Depressive mit Imipramin behandelt. […] Immerhin fällt in der Zusammenstellung auf, daß sich im Krankengut von Kuhn außergewöhnlich viele Behandlungserfolge finden und daß somit eine aufällige Diskordanz kaum sichtbar werden kann."(Angst 1966, 91f). Kuhn hatte demzufolge deutlich mehr Behandlungserfolge notiert, als Angst.

[884] (Angst und Weis 1969).

nicht nur auf eigenes Krankenmaterial in Basel zurück, sondern arbeitete mit Kliniken in Berlin und Prag. Er beschrieb, dass es sich für ihn schwierig gestaltete die Phasendauer und die Intervalldauer zu bestimmen.

Er führte daher die Zyklusdauer ein, die seiner Definition zufolge mit dem Beginn der Phase begann und mit dem Beginn der folgenden Phase endete[885]. Für die Bipolare Erkrankung berechnete er dabei eine erste Phasenlänge von zwei Jahren, die sich bei jeder folgenden Phase um 10 Prozent verkürzte. Über die Länge der unipolaren Depression sowie der „Involutionsmelancholien", die er als unipolare Depression der über 50jährigen charakterisierte, schrieb er:

> "Die ersten beiden Phasen liegen durchschnittlich fast fünf Jahre auseinander, die Zyklusdauer verkürzt sich in der Folge immer wieder um etwa 20 Prozent".(Angst und Weis 1969, 7)

Angst zufolge treten demnach bei der Mehrheit von Patienten mit unipolaren Depressionen, lediglich zwei Krankheitsphasen innerhalb von 10 Jahren auf. Im Weiteren berichtet Angst über seine Versuche zur Dauermedikationen mit der er versuchte Rezidive zu verhindern. Er beschreibt einen dreigliedrigen Versuchsaufbau, zwei Gruppen charakterisiert er ausführlich. Die 15 Patienten in der ersten Gruppe hatten über drei Jahre Imipramin eingenommen. Sie waren keine „zufälligen" Versuchspersonen, sondern sorgfältig ausgewählte Erkrankte. Angst stellte klar: „"Es handelt sich um eine Gruppe von Kranken, welche sehr positiv zur Imipramin-Behandlung eingestellt war"[886]. Die 31 Patienten der zweiten Gruppe hatte Lithium[887] eingenommen (seit mindestens vier Monaten). Die dritte Gruppe hatte keine Medikamente erhalten. Auch die 31 Patienten der „Kontrollgruppe" waren besonders selektiert, es handelte sich um "eine sorgfältig ausgelesene Vergleichsgruppe von 31 anderen Kranken, welche nicht prophylaktisch behandelt wurden und Gegenstand anderer Verlaufsuntersuchungen war."[888]

---

[885] Angsts Neuforumulierung der Zykklusdauer transformierte einen typisch depressiven Patienten - der die längste Zeit über gesund ist und dann für eine gewisse Zeit erkrankt - in einen chronisch kranken und hilfebedürftigen Patienten, bei dem es angebracht erscheint auch in den gesunden Phasen auf den Ausbruch der nächsten Episode zu warten.

[886] (Angst und Weis 1969, 8f)

[887] Lithium wird in dieser Arbeit nicht als den Antidepressiva zugehörig bewertet. Auch in der heutigen Zeit gilt Lithium nicht als Antidepressivum, da sich mit diesem Salz keine Depressionen therapieren lassen. Lithium wird grundsätzlich als Phasenprophylaktikum, bzw. Stimmungstabilisierer (mood stabilizer) beschrieben (Holsboer, Benkert, und Gründer 2008, 560f).

[888] (Angst und Weis 1969, 8)

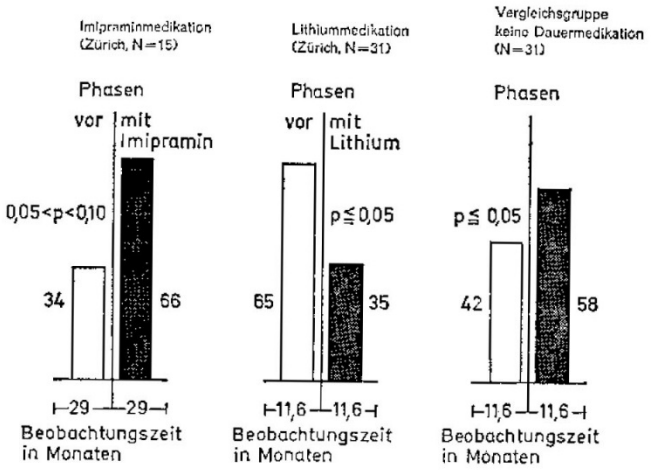

Abb. 8: Einfluß einer Dauermedikation auf die Rückfallsfrequenz (in %)

Abbildung 24: Angsts Versuche zur Dauermedikation im Jahr 1969 (Angst und Weis 1969, 9)

In diesem erstaunlichen Setting, bei dem der durchschnittliche Beobachtungszeitraum für Imipramin 29 Monate betrug, für Lithium 11,6 Monate und für die medikamentenfreie Gruppe ebenfalls 11,6 Monate; und in dem die Patientenzahlen innerhalb der Gruppen mal 15 und mal 31 Patienten betrugen, beobachtete Angst, dass sich:

> „der Krankheitsverlauf ohne eine Prophylaxe [sich] durch fortschreitende Verkürzung der Zyklusdauer verschlimmert, so daß eine signifikante Zunahme neu aufgetretener Phasen beim Vergleich von zwei hintereinander liegenden, gleich langen Beobachtungsperioden festzustellen ist (Abb. 8)." (Angst und Weis 1969, 8)

Die Abbildung 8 aus der Arbeit zeigt jedoch ebenfalls, dass ein Rezidiv unter Imipramin häufiger auftrat, als innerhalb der medikamentenfreien Gruppe. Es bleibt jedoch fragwürdig, ob der gewählte Versuchsaufbau mit „besonders ausgewählten Versuchspersonen" geeignet ist, um Aussagen über die Wirkung von Medikamenten zu machen.

In einer weiteren zusammenfassende Arbeit[889] über die Behandlung mit Antidepressiva aus dem Jahr 1969 beschreiben Hippius und Angst die antidepressive Therapie mit Medikamenten als etabliert:

> "Inzwischen ist es jedoch völlig unbestritten, daß man mit den Antidepressiva depressive Symptomatik nachhaltig beeinflussen kann. So sind z. B. die Behandlungsresultate mit Imipramin

[889] (Hippius und Angst 1969)

> bei endogenen Depressionen denen mit der Elektrokrampftherapie durchaus ebenbürtig." (Hippius und Angst 1969, 188)

Sie schildern, das eine Gefahr bestünde, dass „Antidepressiva zu breit gestreut eingesetzt"[890] würden, gleichzeitig berichten sie jedoch, dass „die Therapie mit Psychopharmaka bei verschiedenen Krankheitsbildern einen unterschiedlichen Stellenwert"[891] einnehmen würde. Ihre Empfehlung von Antidepressiva bezieht sich jedoch ausschließlich auf trizyklische Antidepressiva. Über die MAOs schreiben sie, „bei den gut verträglichen Monoaminoxidaseinhibitoren aus der Hydrazinreihe sind die Behandlungserfolge im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva schwächer"[892], sie führen weiter aus, dass diese Substanzen Agranulozytosen verursachen und in Deutschland nur selten angewendet werden, jedoch bei der Anwendung im Ausland „schwerste[n] Kopfschmerzen, Blutdruckanstiege[n] und in Einzelfällen sogar [zu] Subarachnoidalblutungen"[893] aufgetreten wären. Es findet sich sogar ein Hinweis auf die von Blackwell beobachteten Todesfälle[894].

Trotz der ohnehin schon engen Beschränkung[895] auf die Gruppe der trizyklischen Antidepressiva fordern die Autoren von den Pharmakologen „die Entwicklung problemadäquater klinischer Methoden" um „differenzierte therapeutische Wirkungsprofile von Antidepressiva ausreichend zuverlässig zu beschreiben"[896]. Die Forscher belegen damit, dass Ihnen ein zuverlässiges Wissen über die klinische Anwendbarkeit der Antidepressiva fehlt. In Bezug auf eine dauerhafte Verordnung schreiben sie, dass Trizyklika „im allgemeinen für eine begrenzte Zeit kurmäßig verordnet" werden und führen dazu weiter aus:

> „Schließlich ist immer wieder auch versucht worden, die trizyklischen Antidepressiva als langfristige Dauermedikation zur Phasenprophylaxe zu geben. Diese Versuche sind jedoch zumeist unbefriedigend verlaufen, so daß man jetzt nach Einführung der rezidivverhütenden Lithiumtherapie[897] ganz auf sie verzichten sollte." (Hippius und Angst 1969, 195)

---

[890] (Hippius und Angst 1969, 189)
[891] (Hippius und Angst 1969, 189)
[892] (Hippius und Angst 1969, 191)
[893] (Hippius und Angst 1969, 192).
[894] (Blackwell et al. 1967).
[895] Die Autoren schreiben: „Bei der Behandlung phasenhaft ablaufender Depressionen bedient man sich heute ganz überwiegend dieser trizyklischen Antidepressiva."(Hippius und Angst 1969, 192)
[896] (Hippius und Angst 1969, 193)
[897] Basierend auf einer sehr schmalen Datenlage, galt die gegen Ende der 60er Jahre von Morgan Schou eingeführte Lithiumtherapie als wirksames Prophylaktikum bei jeder Depression. Spätere Veröffentlichungen widerlegten diesen Effekt (Carroll 1979).

Abschließend berichten die Autoren von einer „Versagerquoten[898] aller Antidepressiva bei 10 - 30 %[899]“, beklagen den zu langwierigen Wirkungseintritt, sowie ungünstige „Begleitwirkungen“, aus denen „therapiebedingte Komplikationen erwachsen“[900] . Ihre Schlussfolgerung klingt davon jedoch gänzlich unbeeindruckt:

> "Durch die Einführung der Antidepressiva und durch den Nachweis der prophylaktischen Lithiumwirkung ist die medikamentöse Behandlung depressiver Syndrome zu einem der befriedigendsten Gebiete der modernen psychiatrischen Therapie geworden." (Hippius und Angst 1969, 199)

Die Kernaussagen dieser Veröffentlichung offenbaren eine starke Verbundenheit von Hippius zu dem Unternehmen J. R. Geigy. Bereits 1959 hatte er als Tagungsleiter des Geigy-Symposiums in Kronsberg im Taunus eine Trendwende in der Anwendung von Imipramin herbeigeschrieben und dafür die Nebenwirkungen von alternativen Methoden drastisch überhöht dargestellt. Auch in dieser gemeinsamen Veröffentlichung mit Angst, welche die beiden objektivierend „Pharmakotherapie depressiver Syndrome“ nannten, werten die Autoren Imipramin auf und beschreiben nur die trizyklischen Medikamente als zuverlässige Therapiemethode bei depressiven Erkrankungen, obwohl zum damaligen Zeitpunkt ein deutlich breiteres Spektrum an Maßnahmen und Medikamenten zur Bekämpfung von Depressionen zur Verfügung stand.

3.12.6 Antidepressiva in den USA und Großbritannien

In den USA und in Großbritannien zeigte sich anfänglich eine geringere Akzeptanz für Imipramin, als in den deutschsprachigen Ländern. Den frühesten Test mit Imipramin in Nordamerika führte der

---

[898] Die Verwendung des Wortes „Versager“ erinnert in unangenehmer Weise an den Sprachgebrauch der nationalsozialistischen Psychiater. Ebbinghaus hatte in ihrer Arbeit über den „Mustergau Hamburg“ herausgearbeitet, dass sich die Uniklinik Hamburg als „Heilanstalt“ verstand. Patienten, die dort nicht auf die Cardiazol- und Elektroschocktherapie ansprachen, galten als Therapieversager und wurden als unheilbar nach Langenhorn abgeschoben. Von dort wurden viele Patienten an die Tötungsanstalten weitergeleitet (Ebbinghaus, Roth, und Kaupen-Haas 1984, 144).

[899] (Hippius und Angst 1969, 199). Es wird darauf hingewiesen, dass eine Ansprechrate von 90 % auf eine medikamentöse Antidepressivatherapie erstaunlich hoch erscheint. In einer aktuellen Zusammenfassung berichten Bauer et al., dass „60% aller depressiven Patienten während der Akuttherapie mit einem spezifischen Antidepressivum über acht Wochen keine vollständige Remission“ zeigen (Bauer, Adli, und Berghöfer 2005, VII).

[900] (Hippius und Angst 1969, 199)

deutschstämmige Psychiater Heinz E. Lehmann[901] (1911-1999) im Jahr 1958 durch[902]. Er behandelte 84 Patienten und bemerkte bei 2/3 eine Besserung, jedoch erschienen ihm die Besserungen nicht überragend.

Hinzu kamen mehrere Berichte in englischsprachigen Journals über Nebenwirkungen und Überdosierungen mit Imipramin, die sogar Todesfälle zur Folge hatten[903]. Andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Imipramin überhaupt keinen Einfluss auf Depressionen hat[904].

Erst nach einer Veröffentlichung von Donald F. Klein und dem aus Österreich stammenden Forscher Max Fink (*1923) im November 1962 begann eine allmähliche Akzeptanz von Imipramin in den USA (Klein und Fink 1962). Klein und Fink beschrieben darin die erfolgreiche Behandlung einer Panikstörung mit Imipramin. Etwas überraschend erscheint im Rückblick, das vor dieser Veröffentlichung keine Beschreibung der Krankheit Panikstörung (Panic disorder) vorlag. Das bedeutet, das Klein diese Erkrankung nicht nur erstmals beschrieb, sondern dass er gleichzeitig mit Imipramin das passende Gegenmittel präsentierte[905]. Die Verbindung zu Geigy lief über Max Fink. Klein erinnerte sich 2007:

> "As I recall, Max Fink was able to deal with Geigy so they gave us a lot of imipramine and said do something useful with it and let us know what you find out." (Davis 2007, 4)

In der häufig zitierten Arbeit beschreiben die beiden Forscher jedoch nicht nur Panikstörungen, sondern berichten über grundsätzliche Verhaltensänderung bei psychiatrischen Patienten nach einer Imipramingabe[906] von 300 mg pro Tag.

---

[901] Lehmann migrierte im Jahr 1937 nach Kanada. Im Jahr 1957 erhielt er einen Lasker Award für seine Verdienste zur psychopharmakologischen Forschung (Oldham 2001).

[902] (vgl. Healy 1997, 57)

[903] (Arneson 1961; Lee 1961).

[904] (Roulet et al. 1962)

[905] Giovanni Di Lorenzo erzählt in seinem Buch „Wofür stehst du" (2010) über einen Pharmamanager: „Eine Geschichte erzählte er noch. Sie spielt zu einer späteren Zeit, als der Manager für einen großen Medikamentenhersteller arbeitete. Ein Vorgesetzter gab ihm den Auftrag, ein ganz neues Mittel zu entwickeln, vielleicht für eine Krankheit, von der noch niemand wisse, dass es sie überhaupt gibt. Der Manager verstand zunächst nicht, was man von ihm wollte. "Denken Sie doch mal nach", sagte der Vorgesetzte zu ihm. "Kennen Sie nicht auch Menschen, die in geschlossenen Räumen oder in engen Fahrstühlen plötzlich ein mulmiges Gefühl bekommen? Na, fällt Ihnen dazu gar nichts ein? Man könnte das doch, sagen wir mal, >Panikattacken< nennen." So wurde kurzerhand eine neue Krankheit erfunden, und als die Menschheit über sie informiert wurde, hatte das Pharmaunternehmen zufälligerweise gerade das passende Medikament auf den Markt gebracht. Im Prinzip hätten 99 Prozent der Menschen schon mal solch ein Gefühl der Enge gehabt, erklärte mir der Manager, das sei auch gar nicht so schlimm. Nun aber gab es einen Namen für ein Krankheitsbild, das die Ärzte vorher gar nicht orten konnten - und sie verschrieben das neue Medikament." (Hacke und Di Lorenzo 2010, 107)

[906] Bereits ein Jahr zuvor hatten Fink und Klein im selben Journal einen kritischen Bericht über Imipramin veröffentlicht. Darin beschrieben sie, dass 25 von 45 Patienten nach dem Absetzen von Imipramin unter starken Entzugserscheinungen litten (Kramer, Klein, und Fink 1961, 550). Den Nutzen der vorherigen Therapie mit Imipramin bewerteten sie damals kritisch und schrieben, das das Auftreten einer Absetzproblematik Ärzte und Patienten dazu verleiten könnte, den Einfluss einer medikamentöse Therapie übermäßig stark zu bewerten: „The withdrawal syndrome … may cause both patients and physicians to overvalue the importance of the medication to the patient's stability." (Kramer, Klein, und Fink 1961, 550)

In diagnostischer Hinsicht erscheinen die 180 Patienten[907] der Studie nicht besonders ausgewählt. 57 Prozent der Patienten waren schizophren Erkrankte, 37 Prozent litten unter affektiven Störungen und 6 Prozent hatten andere Diagnosen. In der Zusammenfassung ist zu lesen, dass Imipramin bei 79 Prozent der Patienten mit affektiven Störungen half und bei 51 Prozent der schizophren Erkrankten eine Wirkung zeigte[908].

Das sind Besserungsraten, die deutsche Forschern in dieser Zeit nicht erreichten. Insbesondere überrascht die häufige Besserung bei schizophren Erkrankten[909], die den Großteil von Klein und Finks Patienten darstellten. Die beiden Forscher berichten darüber hinaus, dass sie mit Imipramin sogar manische Patienten behandelten und nur 10 Prozent von diesen keine Besserung zeigten[910]. Im Gegensatz dazu berichteten im deutschsprachigen Umfeld nahezu sämtliche Forscher von Kuhn bis Degwitz, dass sie aufgrund schlechter Erfahrungen keine erregten Patienten mit Imipramin behandelten.

Eine besondere Bedeutung kam einem paranoiden Patienten zu. Dieser schizophrene Mann, betrat alle paar Stunden, über einen Zeitraum von mehreren Monaten aufgewühlt das Schwesternzimmer und erklärte, dass er bald sterben würde. Es soll jedes Mal knapp zehn Minuten gedauert haben, bis die Schwestern ihn davon überzeugen konnten, dass sein Herz in Ordnung wäre und er sich beruhigte. beruhigen konnte. Wenige Stunden später kehrte er jedoch mit denselben Ängsten zurück[911].

Klein verabreichte dem Patienten „mehr aus Ratlosigkeit denn aus rationalen Erwägungen"[912] Imipramin, worauf dieser sein Verhalten beendete. In einem späteren Interview berichtete Klein jedoch, dass der Patient dadurch keinesfalls geheilt war, sondern lediglich nicht mehr unter diesen „Panikattacken" litt. Seine eigentliche Erkrankung wäre hingegen eine Agarophopie (Angst vor Menschenansammlungen) gewesen. Diese blieb auch unter Imipramin bestehen und musste mit anderen Methoden, behandelt werden, die sehr langwierig waren[913].

Imipramin half demnach in dieser Beschreibung einem schizophren Erkrankten, heilte dabei jedoch nicht die Ursache der Erkrankung, sondern beseitigte lediglich das Gefühl aufkommender Panik bei dem

---

[907] Die 180 Patienten teilten sich in 58 Männer und 122 Frauen auf. Ursprünglich waren 215 Patienten teil des Versuchs, aufgrund von Nebenwirkungen und anderem reduzierte sich die Anzahl auf 180. Die Versuche wurden von Oktober 1958 bis Juli 1961 durchgeführt (Klein und Fink 1962, 432f).

[908] (Klein und Fink 1962, 437)

[909] In diesem Zusammenhang ist daran zu erinnern, dass Imipramin ursprünglich als Neuroleptikum „ausprobiert" wurde. Im Jahr 1955 verwendeten Kuhn und die zahlreichen anderen Forscher, die die Testsubstanz von Geigy erhalten hatten, das Medikament ausschließlich bei schizophrenen Patienten. Es erschien ihnen jedoch ungeeignet.

[910] (Klein und Fink 1962, 434)

[911] (Davis 2007, 4)

[912] (Lansel 2000)S. 125

[913] (vgl. Davis 2007, 5f)

Patienten. In historischer Hinsicht überrascht, dass Klein als Alternative dem Patienten kein zeitgenössisches angstlösendes Medikament (Anxiolytikum) auf Benzodiazepinbasis oder das damals weit verbreitete Meprobamat anwendete, sondern stattdessen Imipramin wählte.

In späteren Versuchen versuchte Klein das Phänomen der Panik biochemisch weiter zu erfassen. Er zeigte dabei eine große Flexibilität. Frühzeitig gab er die Untersuchung der Botenstoffe Noradrenalin und Serotonin (die von Imipramin beeinflusst werden) auf und forschte zunächst an Lactat, wandte sich später dem Kohlendioxid zu und experimentierte schließlich mit Opiatrezeptoren[914]. Eine neurochemische Basis für die Störung fand er jedoch nicht.

In Großbritannien erschien im Jahr 1965 eine große, kontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirkung der Antidepressiva[915]. An dieser Studie waren 55 Ärzte und 269 Patienten[916] beteiligt. Die wurde als "Report to the Medical Research Council by its Clinical Psychiatry Committee" veröffentlicht. Sämtliche Patienten der Studie litten als primäre Erkrankung unter einer Depression. Die Therapien erfolgten im Rahmen eines Doppelblindversuchs. Dabei wurden insgesamt vier medikamentöse Therapien miteinander verglichen: Imipramin, Phenelzin (Nardil, ein MAO-Hemmer), die EKT sowie eine Placebo-Kontrollgruppe. Die Ärzte wurden gebeten möglichst keine weiteren Medikamente außer Schlafmittel ("night sedation and aperients"[917]) zu verabreichen.

Eine erste Auswertung erfolgte nach vier Wochen, eine zweite nach acht Wochen, weitere nach 12 und nach 24 Wochen. Dabei bewerteten die Ärzte den Schweregrad der Depression anhand von 15 Kritierien, aus denen ein Schweregrad zwischen 0 und 4 ermittelt wurde.

Die Auswertung zeigte Unterschiede bei Männern und Frauen, die daher in der grafischen Darstellung getrennt dargestellt wurden. Den Ergebnissen zufolge wirkten bei Männern Imipramine und die EK-Therapie in gleicher Weise gut. Bei Frauen wirkte die EK-Therapie am besten[918].

Ein überraschendes Ergebnis zeigte der MAO-Hemmer Phenelzin. Die mit Phenelzin behandelten Patienten zeigten eine geringere Besserungsrate als die Placebo-Kontrollen:

---

[914] (Davis 2007, 18)
[915] (Thiery 1965)
[916] Die Patienten waren zwischen 40 und 69 Jahre alt, von ursprünglich 269 Patienten konnten 250 Patientendaten ausgewertet werden. Davon waren 81 Männer und 169 Frauen (Thiery 1965, 881).
[917] (Thiery 1965, 881)
[918] (Thiery 1965, 883)

"phenelzine revealed no advantage over placebo in the treatment of men and gave even less favourable results than the placebo in women" (Thiery 1965, 883)

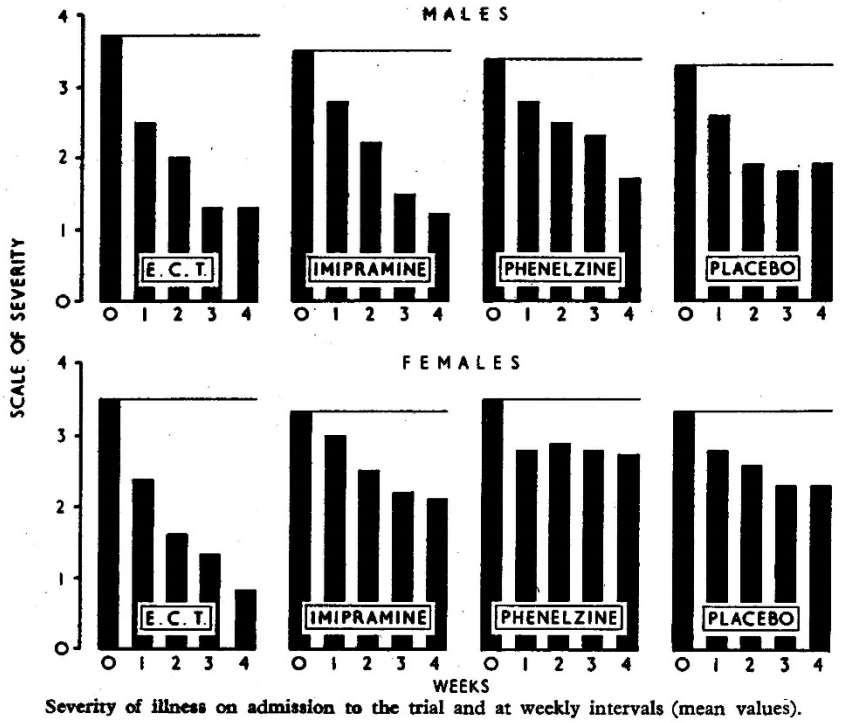

Abbildung 25: Die Besserungen (nach Thiery 1965, 883). Oben finden sich die Daten der Männer, unten finden sich die Daten der Frauen.

Die Autoren beschreiben, dass sie in den Patientengruppen nach Kriterien gesucht hatten, die die Wahrscheinlichkeit eines Wirkungseintritts auf die jeweilige Methode erhöhten. Jedoch fanden sie keine Übereinstimmungen:

> "We have not been able to identify any factors associated with the specific therapeutic responses; evaluation of demographic, social, and clinical characteristics revealed disappointingly little basis as reliable prognostic indicators. Thus there was no association between outcome as measured by final discharge from hospital and age, history of previous affective illness, and type of onset, previous duration, and clinical severity of the treated illness." (Thiery 1965, 886)

In einem umfangreichen Übersichtsartikel für das American Journal of Psychiatry berichtete Heinz E. Lehmann im Jahr 1958 über klinische Perspektiven der antidepressiven Therapie[919]. Er beschreibt in seiner

[919] (Lehmann 1968)

Einleitung, dass im Gegensatz zu der Situation für schizophrene Patienten, keine vergleichbar guten Medikamente für depressive Patienten erhältlich wären. Dies gelte insbesondere für den Versuch einer Dauertherapie[920]. Bei maximal 60 bis 70 Prozent der depressiv Erkrankten würden die antidepressiven Medikamente wirken.

Lehmann berechnete in dem Zusammenhang, dass 25 Prozent der depressiven Patienten auch ohne jede Behandlung nach zwei bis drei Wochen Aufenthalt in der Klinik eine Besserung zeigten und dass diese Besserung sogar bei 50 Prozent der Patienten zu sehen wäre, wenn die Patienten Placebos erhielten[921].

Er führt daher „nur" 10 bis 20 Prozent der Besserungen auf die Gabe von antidepressiven Medikamente zurück, beschreibt diese Erhöhung jedoch als „extremely valuable[922]".

Als effektivste Methode zur Bekämpfung von Depressionen beschreibt er die EKT, die bei 85 Prozent der depressiven Patienten wirke. Sofern Patienten darauf nicht ansprechen und länger als zwei bis drei Jahre depressiv sind, rät er eine Lobotomie[923] durchzuführen.

Die Pharmakotherapie der Depression beschreibt er als einfache Therapie, die jedoch nicht länger als zwei bis drei Wochen durchgeführt werden sollte, wenn eine Wirkung ausbleibe. Trotz einer häufig ausbleibenden Wirkung, geht seiner Ansicht zufolge nicht zu viel Zeit verloren, wenn eine Pharmakotherapie versucht wird[924].

Die umfangreichste Studie des Beobachtungszeitraums wurde im Jahr 1969 im Auftrag des National Institute of Mental Health (NIMH) erstellt (Smith, Traganza, und Harrison 1969). Dabei handelt es sich um eine Meta-Analyse für die 2000 Artikel über antidepressive Wirkstoffe evaluiert wurden. 918 Artikel sind in die Auswertung aufgenommen worden. Von den 918 Artikeln wurden 473 aufgrund vergleichbarer Testverfahren in besonderer Form berücksichtigt. Insgesamt wurden auf diese Weise 490 Versuche ausgewertet (in manchen Veröffentlichungen wurden mehrere Substanzen untersucht). Die Versuche

---

[920] (Lehmann 1968, 12)
[921] (Lehmann 1968, 16)
[922] (Lehmann 1968, 16)
[923] Lehmann schrieb über die Lobotomie: „In depressed patients who have failed to respond for two or three years to every possible therapy given under adequate conditions and for a sufficiently long time, prefrontal lobotomy would remain as the last resort. In such cases it is often surprisingly successful." (Lehmann 1968, 16)
[924] (Lehmann 1968, 16)

stammten von 120 verschiedenen Journals aus 29 Büchern sowie fünf anderen Quellen[925]. Jeder Studie wurden 24 standardisierte Informationen entnommen. Das Ergebnis liest sich ernüchternd:

> „In well-designed studies, the differences between the effectiveness of antidepressant drugs and placebo are not impressive. For this reason, new substances will continue to be tested and reports of those tests will continue to be published in the literature, probably in increasing amounts."(Smith, Traganza, und Harrison 1969, 19)

Die Forscher fanden zudem keine Anhaltspunkte, für die Empfehlung eines bestimmten Antidepressivums innerhalb einer bestimmten Patientengruppe:

> "These data offer no rational basis for choice among antidepressant drugs."(Smith, Traganza, und Harrison 1969, 15)

Der Vergleich der Forschungsergebnisse in den USA gegen Ende der 60er Jahre mit den Ergebnissen der deutschsprachigen Forscher im selben Zeitraum zeigt eine große Diskrepanz. Während das Forscherkonsortium des NIMH schrieb, dass Antidepressiva kaum besser wirken als eine Placebo-Medikation, berichteten die deutschsprachigen Forscher im selben Jahr, dass die medikamentöse antidepressive Therapie „zu einem der befriedigendsten Gebiete der modernen psychiatrischen Therapie geworden[926]" ist. Es fällt schwer innerhalb dieser extremen Positionen eine gemeinsame Linie zu erkennen.

3.12.7 Biochemische Theorien der Depression

In biochemischer Hinsicht blieb Imipramin nahezu über den gesamten Untersuchungszeitraum schlecht charakterisiert. Eine biochemische Funktion wurde dem Medikament erst zugewiesen, nachdem Julius Axelrod[927] den Mechanismus der Wiederaufnahme für Norepinephrin beschrieb. Folgenreicher zeigte sich jedoch Arvid Carlsson[928] Beschreibung der Wiederaufnahmehemmung von Serotonin (Carlsson, Fuxe, und Ungerstedt 1968; Carlsson et al. 1969; Carlsson, Jonason, und Lindqvist 1969). Die Forscher entdeckten damals, dass bestimmte hochspezifische Moleküle in der Zellmembran von Nervenzellen, freigelassenes Serotonin in die Präsynapse wieder aufnehmen können. Diese Moleküle, die spezifisch auf Noradrenalin

---

[925] (Smith, Traganza, und Harrison 1969, 1)
[926] (Hippius und Angst 1969, 199)
[927] (Herting, Axelrod, und Whitby 1961)
[928] Arvid Carlsson erhielt im Jahr 2000 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

und Serotoninmoleküle reagieren, wurden von Imipramin blockiert, so dass keine Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin erfolgt. Als Folge steigt die Serotonin- und die Noradrenalinkonzentration im synaptischen Spalt an.

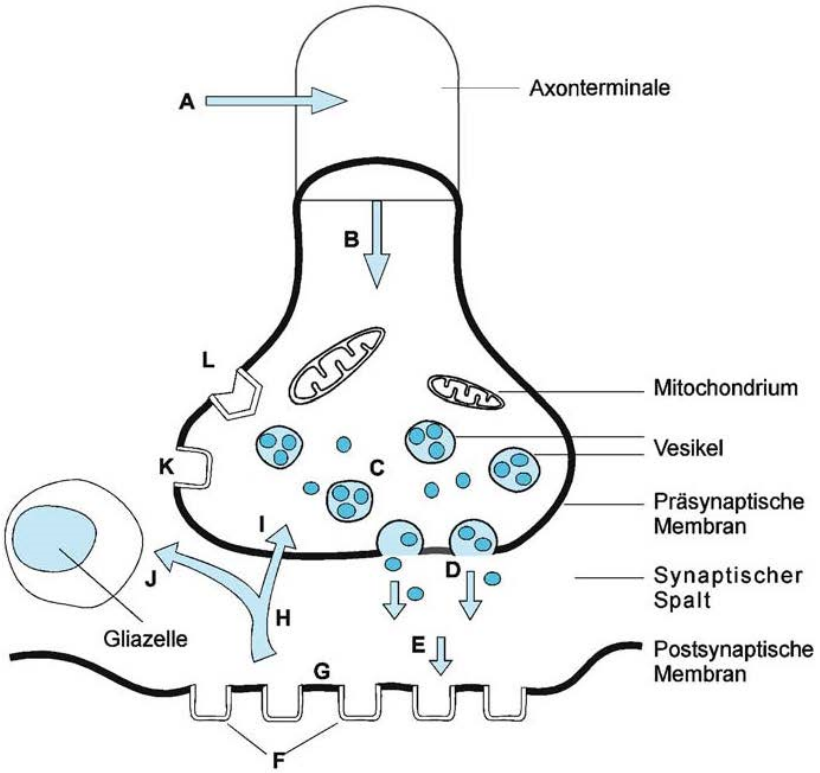

Abbildung 26: Die chemische Synapse nach (Eckert 2008, 31)[929]

Im Jahr 1965 veröffentlichte der Amerikaner J. J. Schildkraut die sogenannte Katecholaminmangelhypothese der Depression (Schildkraut 1965). Darin postulierte er, dass die meisten, wenn nicht gar alle Depressionen auf einem Mangel an Katecholaminen[930] basieren. Als wichtigstes Katecholamin identifizierte er das Noradrenalin. Seine Arbeit stützte sich auf tierexperimentellen Studien, die zeigen, dass die meisten antidepressiven Substanzen das katecholaminerge System verändern. Er beschreibt seine Datenlage jedoch als begrenzt.

> "Most of this evidence is indirect, deriving from pharmacological studies with drugs such as reserpine, amphetamine and the monoamine oxidase inhibitor antidepressants which produce affective changes". (Schildkraut 1965, 509)

[929] (vgl. Eckert und Müller 2008, 31)

[930] Die wichtigsten Katecholamine des Gehirnstoffwechsels sind: Noradrenalin und Dopamin. Sie basieren auf Modifikationen der Aminosäure Tyrosin.

Dennoch leitete er die Vermutung ab, dass Depressionen auf einem Mangel der katecholaminergen Substanzen basieren (vgl. Müller und Krieg 2008). Kirsch kritisierte später, dass Schildkraut für seine These Axelrods Arbeit zitierte, in der dieser jedoch nicht nur über die Hemmung der Norepinephrin-Wiederaufnahme durch Imipramin berichtete, sondern im selben Satz auch beschrieb, dass Reserpin ebenfalls die Wiederaufnahme von Norepinephrin hemmt.

Dem Stoff Reserpin wurden dadurch in Schildkrauts Veröffentlichung zwei Funktionen zugeordnet. Auf der einen Seite reduziert der Stoff die Konzentration der Katecholamine (führt also zu einer Verarmung von Dopamin und Noradrenalin → induziert eine Depression) aber auf der anderen Seite hemmt der Stoff gleichzeitig die Wiederaufnahmehemmung (erhöht die Verfügbarkeit der Katecholamine → therapiert eine Depression). Kirsch erklärt daher[931], dass Schildkraut - angesichts dieser offensichtlichen Mängel – bereits zum Zeitpunkt der Veröffentlichung seiner Theorie darüber informiert war, wie unstimmig die Idee war.

In Großbritannien weitete Alec Coppen zwei Jahre später Schildkrauts Theorie zu einer Monoamin[932]-Theorie aus, bei der er das Serotonin zum kausalen Botenstoff erklärte. Die Theorie wurde deshalb als Serotonin-Hypothese bekannt[933]. Trotz der kausalen Rolle ordnete Coppen dem Serotonin keine physiologische Funktion im Sinne einer glückerzeugenden Substanz zu. In grundsätzlicher Hinsicht Serotonin war zu diesem Zeitpunkt nur wenig charakterisiert und in biochemischer Hinsicht schwierig zu messen. Späteren Forschern gelang zu keinem Zeitpunkt der Nachweis, dass ein niedriger Serotonin-Wert das Entstehen einer Depression verursacht. Zudem zeigten Carlsson und Fuxe bereits 1968, das Reserpin ebenfalls auf die serotonerge Transmission in widersprüchlicher Weise wirkt. Die Serotonin-Hypothese wurde mehrfach experimentell widerlegt, zuletzt im Jahr 2001 durch Bell[934]. Dennoch blieb sie als Erklärungsmodell sehr beliebt und ist auch in der Folgezeit häufig zitiert worden[935].

---

[931] (Kirsch 2010, 89)

[932] Die Monoamine umfassen sämtliche Katecholamine und das Serotonin.

[933] (Coppen 1967; Bourne et al. 1968; Stendstedt 1969; Coppen 1969; Korf und van Praag 1970; van Praag und de Haan 1979).

[934] Bell zeigte, dass gesunde Menschen durch einen Serotoninmangel nicht depressiv wurden und dass sich bei depressiven Patienten durch eine Serotoninreduzierung die Depression nicht verschlimmerte (vgl. Bell, Abrams, und Nutt 2001). Einige Jahre später zeigten dies auch Ruhe et al. in einer Metastudie. Sie schrieben, dass sie keine kausale Verbindung zwischen einer veränderten monoaminergen Transmission und der Ausbildung einer Depression fanden (Ruhe, Mason, und Schene 2007).

[935] Kirsch schrieb: „The theory may be wrong, but it certainly helps to sell antidepressant drugs, and until recently doctors have had little reason to question it" (Kirsch 2010, 93).

4. Ergebnisse:

Für die vorgelegte Untersuchung wurden Patientenakten von 356 Patienten ausgewertet, die stationär in einer psychiatrischen Anstalt wegen einer depressiven Erkrankung aufgenommen waren. Da manche Patienten mehrere Aufenthalte hatten, sind insgesamt 535 stationäre Aufnahmen ausgewertet worden. Nicht jeder Aufenthalt eines Patienten ist dokumentiert worden[936], es liegt allerdings die Information über die Gesamtanzahl aller stationären Aufenthalte eines Patienten vor. Die Betrachtung erfolgte in einem festen Zeitfenster von 1945 bis 1970, daher wurden 11 Aufenthalte von 9 Patienten nicht berücksichtigt. Im Datensatz verblieben anschließend 524 stationäre Aufenthalte von 351 Patienten.

4.1 Verteilung der Patienten auf die Kliniken

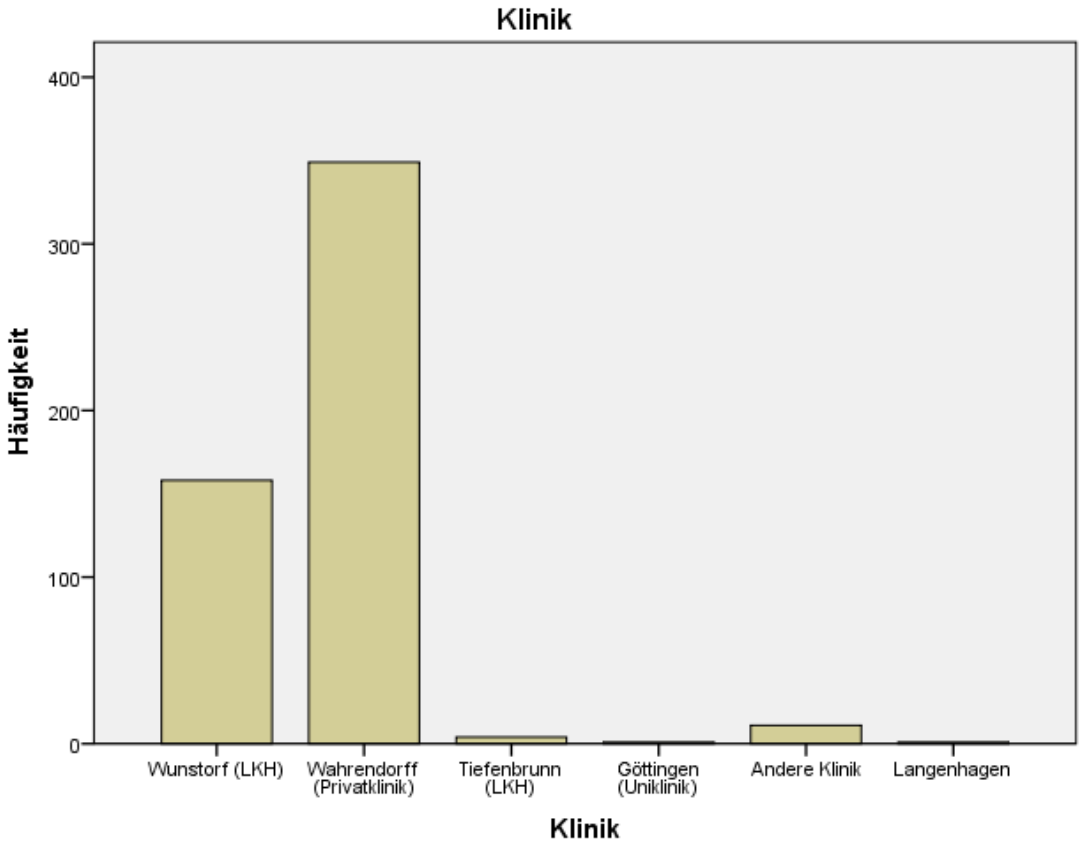

Abbildung 27 Verteilung der stationären Aufenthalte auf die einzelnen Kliniken

[936] Dies betrifft vor allem stationäre Aufenthalte außerhalb des Beobachtungszeitraums von 1945-70.

Von den 524 dokumentierten stationären Aufenthalten entfielen 158 (30,2 Prozent) auf das LKH Wunstorf, 359 Aufenthalte (66,6 Prozent) entfielen auf die von privater Hand geführten Wahrendorffschen Anstalten in Ilten, 17 Aufenthalte (3,2 Prozent) entfielen auf andere Anstalten.

4.2 Zusammensetzung der Patienten

4.2.1 Verteilung der Geschlechter der Patienten

Von den 351 Patienten der Untersuchung waren 76,1 Prozent (n=267) der Patienten Frauen, 23,9 Prozent (n=84) der Patienten waren Männer. Das entspricht einem Verhältnis von 3:1.

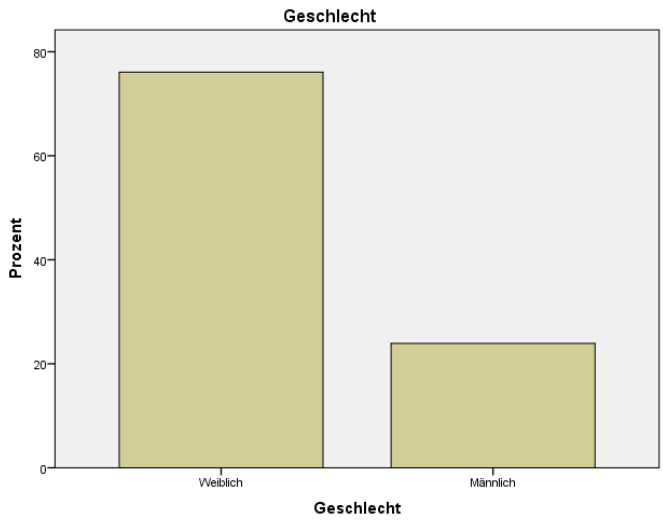

Abbildung 28: Geschlecht der Patienten

4.2.2 Berufsgruppe

Die am häufigsten dokumentierte Berufsgruppe ist die Gruppe der Hausfrauen (36,5%), gefolgt von den Arbeitern (23,4%).

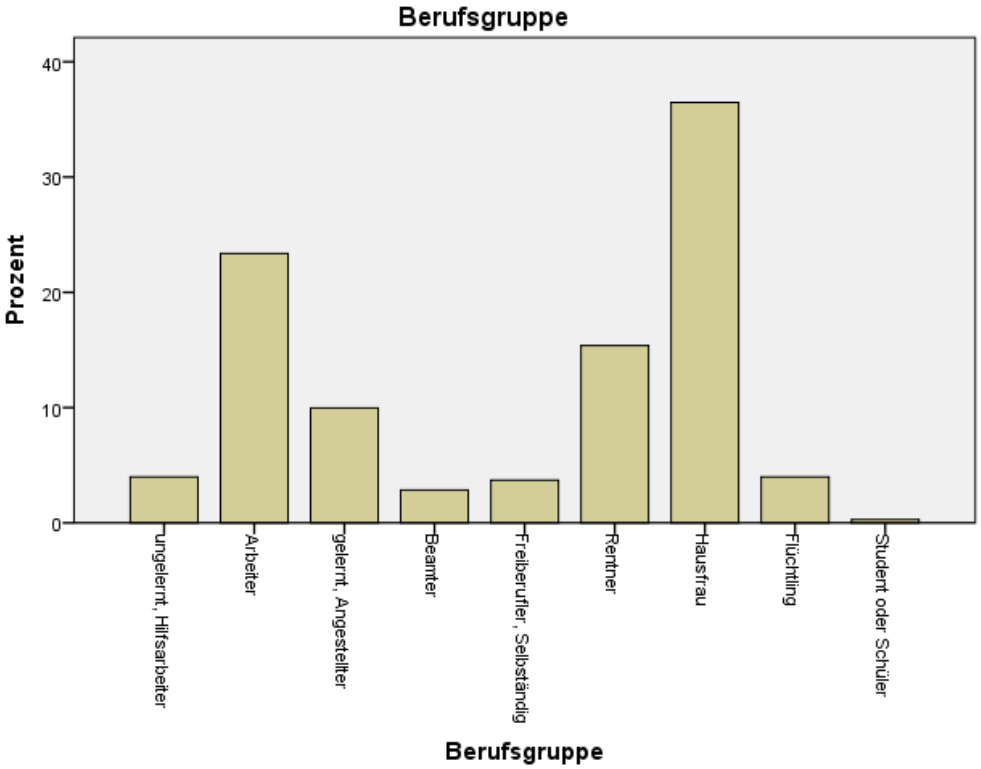

Abbildung 29 Berufe der Patienten

Tabelle 3: Berufe der Patienten

Berufsgruppe

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ungelernt, Hilfsarbeiter	14	4,0	4,0	4,0
	Arbeiter	82	23,4	23,4	27,4
	gelernt, Angestellter	35	10,0	10,0	37,3
	Beamter	10	2,8	2,8	40,2
	Freiberufler, Selbständig	13	3,7	3,7	43,9
	Rentner	54	15,4	15,4	59,3
	Hausfrau	128	36,5	36,5	95,7
	Flüchtling	14	4,0	4,0	99,7
	Student oder Schüler	1	,3	,3	100,0
	Gesamt	351	100,0	100,0	

4.2.3 Familienstand der Patienten

Aus den Patientenakten konnte zuverlässig der Familienstand der Patienten entnommen werden. Die meisten Patienten waren verheiratet (52,4 Prozent), es fällt jedoch ein hoher Anteil an verwitweten Patienten (17,1 Prozent) auf.

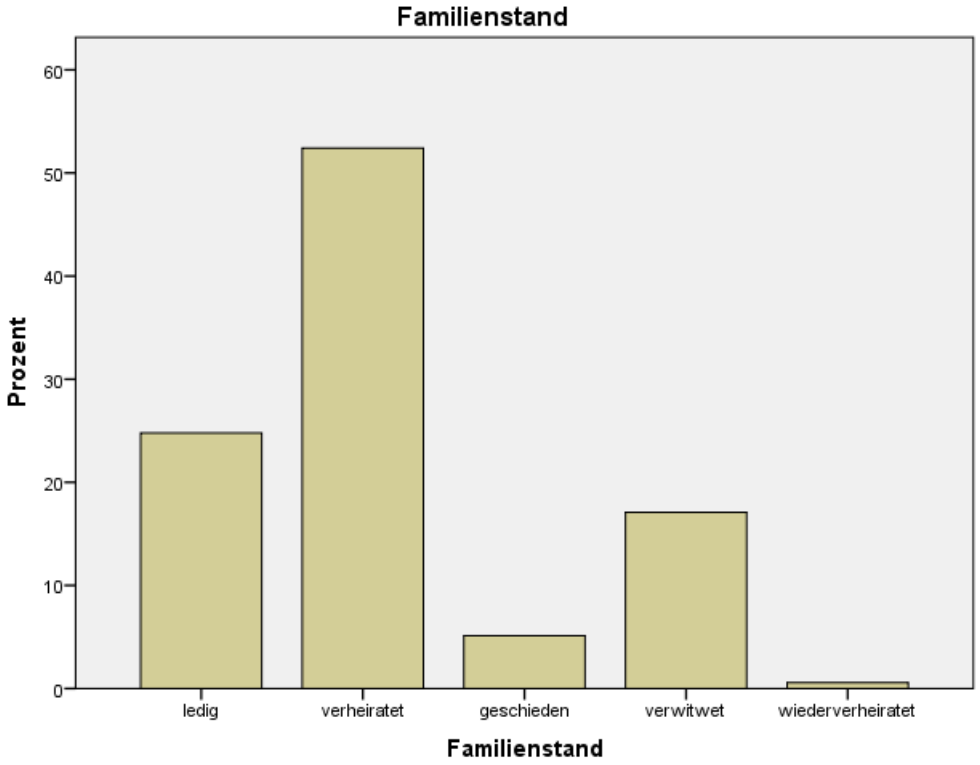

Abbildung 30 Familienstand der Patienten

Tabelle 4: Familienstand der Patienten

Familienstand		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ledig	87	24,8	24,8	24,8
	verheiratet	184	52,4	52,4	77,2
	geschieden	18	5,1	5,1	82,3
	verwitwet	60	17,1	17,1	99,4
	wiederverheiratet	2	,6	,6	100,0
	Gesamt	351	100,0	100,0	

4.2.4 Alter der Patienten

In dem untersuchten Patientengut sind sämtliche Altersstufen von 15 bis 85 Jahren vertreten. Das mittlere Alter bei dem ersten dokumentierten Aufenthalt beträgt 46,4 Jahre (Median 47 Jahre). Das Auftreten der Erkrankungen in jungen Jahren ist selten gewesen. Nur 4,0 Prozent der Patienten waren jünger als 20 Jahre, 14,1 Prozent der Patienten waren jünger als 30 Jahre und 34 Prozent der Patienten waren unter

40. Die Auswertung zeigt, dass die depressive Erkrankung im Untersuchungszeitraum in den meisten Fällen erst im zweiten Lebensabschnitt begann.

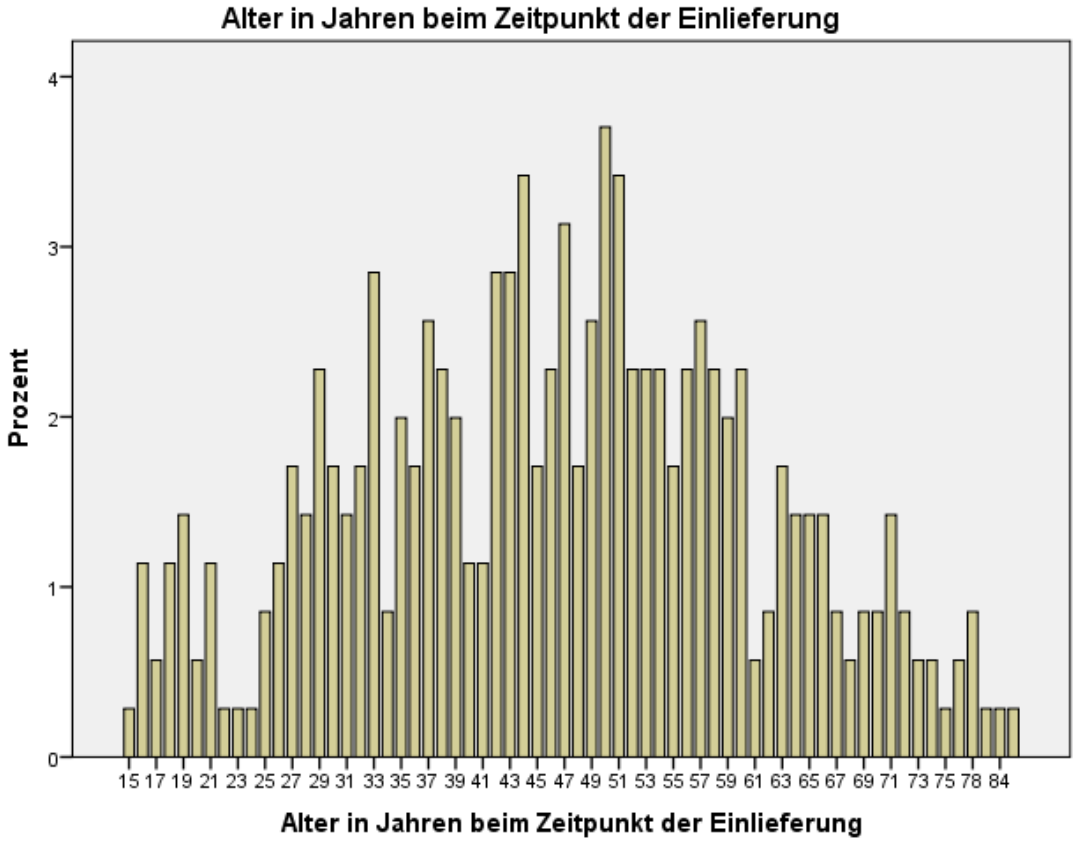

Abbildung 31 Alter der Patienten zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme

Tabelle 5: Alter in Jahren beim Zeitpunkt der Einlieferung

	Fehlend	0
Mittelwert		46,37
Standardfehler des Mittelwertes		,793
Median		47,00
Standardabweichung		14,852
Varianz		220,588
Spannweite		70
Minimum		15
Maximum		85
	25	35,00
Perzentile	50	47,00
	75	57,00

4.2.5 Krankheitsstatus der Patienten bei Entlassung (Outcome)

Das Behandlungsergebnis von Patienten mit einer depressiven Erkrankung ist gut. Von den 524 ausgewerteten stationären Aufenthalten zeigten zusammengenommen fast 86 Prozent eine vollständige Remission oder zumindest eine Besserung. 7,1 Prozent blieben unverändert. 27 Patienten (5,2 Prozent) verstarben in der Klinik.

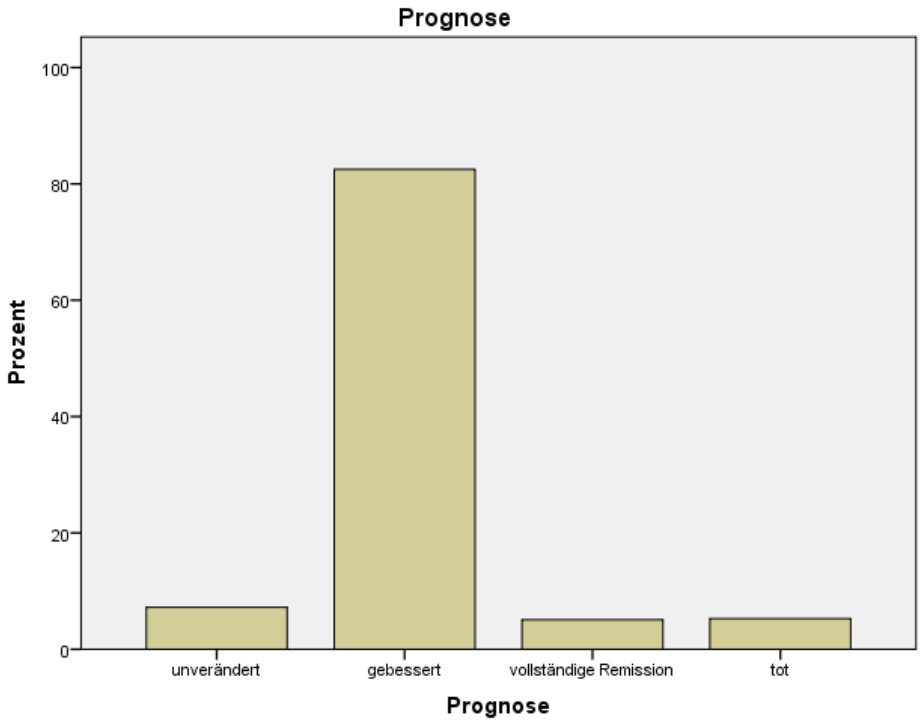

Abbildung 32 Krankheitsstatus bei Entlassung in Prozent der ausgewerteten Fälle.

Tabelle 6: Krankheitsstatus bei Entlassung – Ansicht nach Fall.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	unverändert	37	7,1	7,2	7,2
	gebessert	424	80,9	82,5	89,7
	vollständige Remission	26	5,0	5,1	94,7
	tot	27	5,2	5,3	100,0
	Gesamt	514	98,1	100,0	
Fehlend	System	10	1,9		
Gesamt		524	100,0		

4.2.6 Zeitliche Verteilung der stationären Aufnahmen

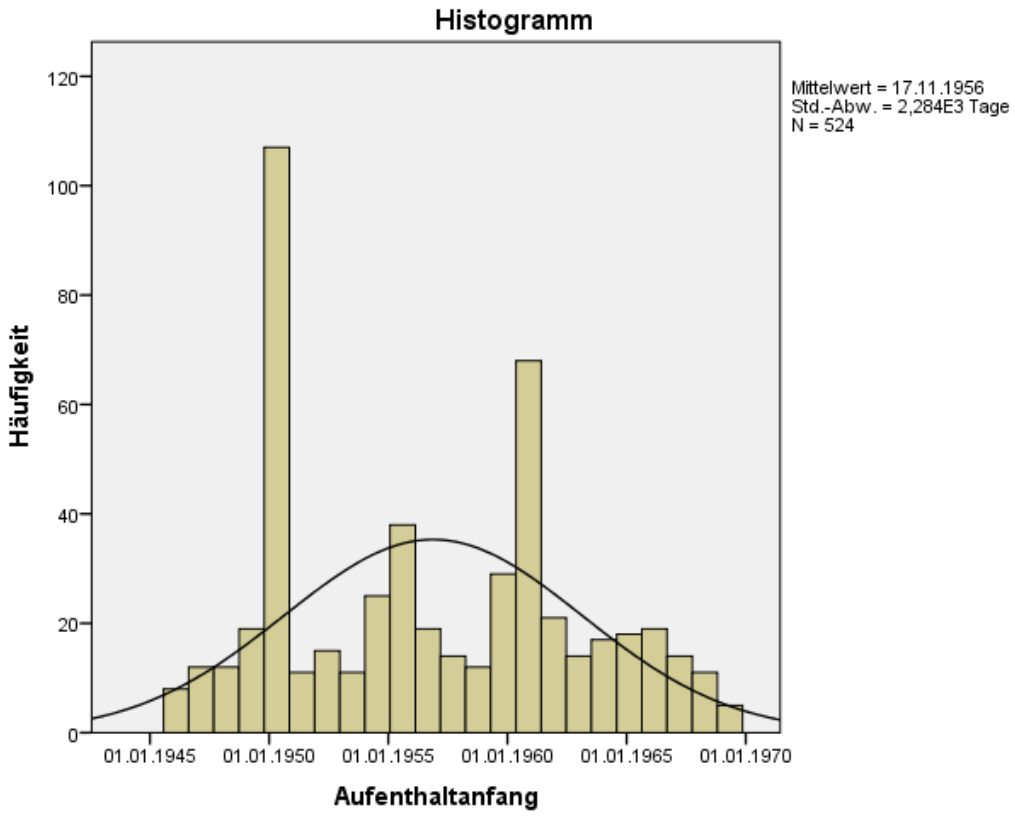

Abbildung 33 Chronologie der Aufenthalte der Patienten

Die Chronologie der stationären Aufenthalte zeigt zwei Jahre mit besonders vielen Aufnahmen von depressiven Patienten in den Jahren 1950 und 1960. In vorhergehenden Abschnitten wurde gezeigt, dass im Jahr 1960 mehrere Studien mit Antidepressiva durchgeführt wurden.

4.2.7 Suizidversuche

Die Auswertung der Patientenakten zeigte, dass 24,8 Prozent der stationär aufgenommenen Fälle einen Suizidversuch unternommen hatten. Die Suizidversuche beziehen sich nicht auf den einzelnen Patienten sondern auf den jeweiligen stationären Aufenthalt. Dabei wurden die Suizidversuche, sofern mehrere Versuche erfolgt waren, nicht zusammengezählt, sondern es erfolgte eine binäre Auswertungsstrategie, die lediglich unterschied ob vor einer Aufnahme ein Suizidversuch unternommen wurde (unabhängig von der Anzahl der Versuche) oder ob kein Suizidversuch unternommen wurde.

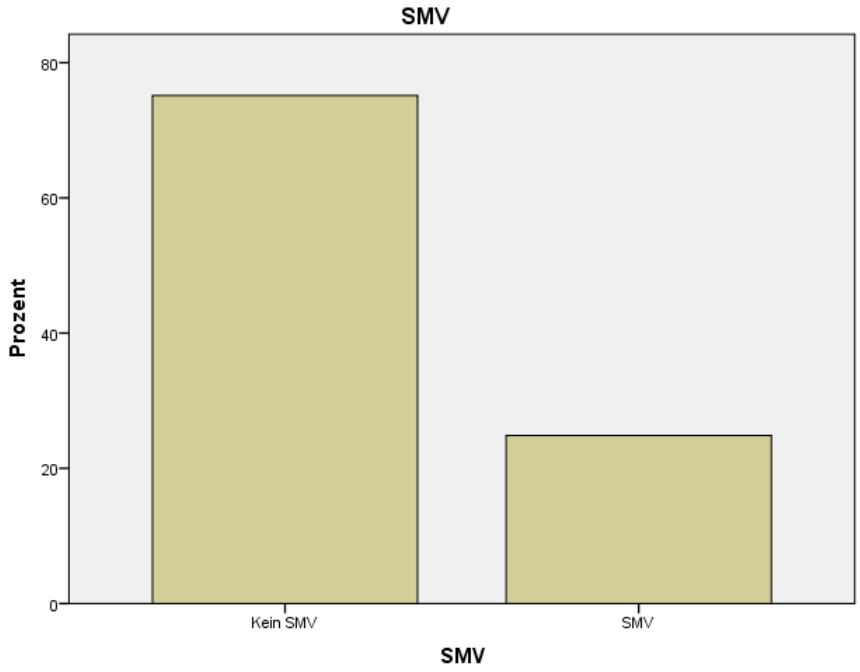

Abbildung 34 Suizidversuche pro Aufnahme

Tabelle 7: Suizidversuche vor einer stationären Aufnahme

SMV

Suizidversuche (SMV)		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Kein SMV	393	75,0	75,1	75,1
	SMV	130	24,8	24,9	100,0
	Gesamt	523	99,8	100,0	
Fehlend	System	1	,2		
Gesamt		524	100,0		

4.2.8 Todesfälle in der Klinik

27 Patienten (7,7 Prozent) verstarben im Beobachtungszeitraum während der stationären Aufnahme. Im LKH Wunstorf starben 12 Patienten und in den Wahrendorff'schen Anstalten 15 Patienten.

Die mittlere Aufenthaltsdauer (Median) eines in der Anstalt verstorbenen Patienten betrug 133 Tage. 40,7 Prozent der verstorbenen Patienten waren kürzer als 40 Tage in der Klinik. 14,8 Prozent der verstorbenen Patienten waren länger als ein Jahr in der Klinik.

Von den 27 Todesfällen hatten acht Patienten zuvor einen Suizidversuch unternommen.

Das mittlere Alter eines in der Klinik verstorbenen Patienten betrug 62,2 Jahre. Die häufigste Todesursache war Herz-Kreislaufschwäche.

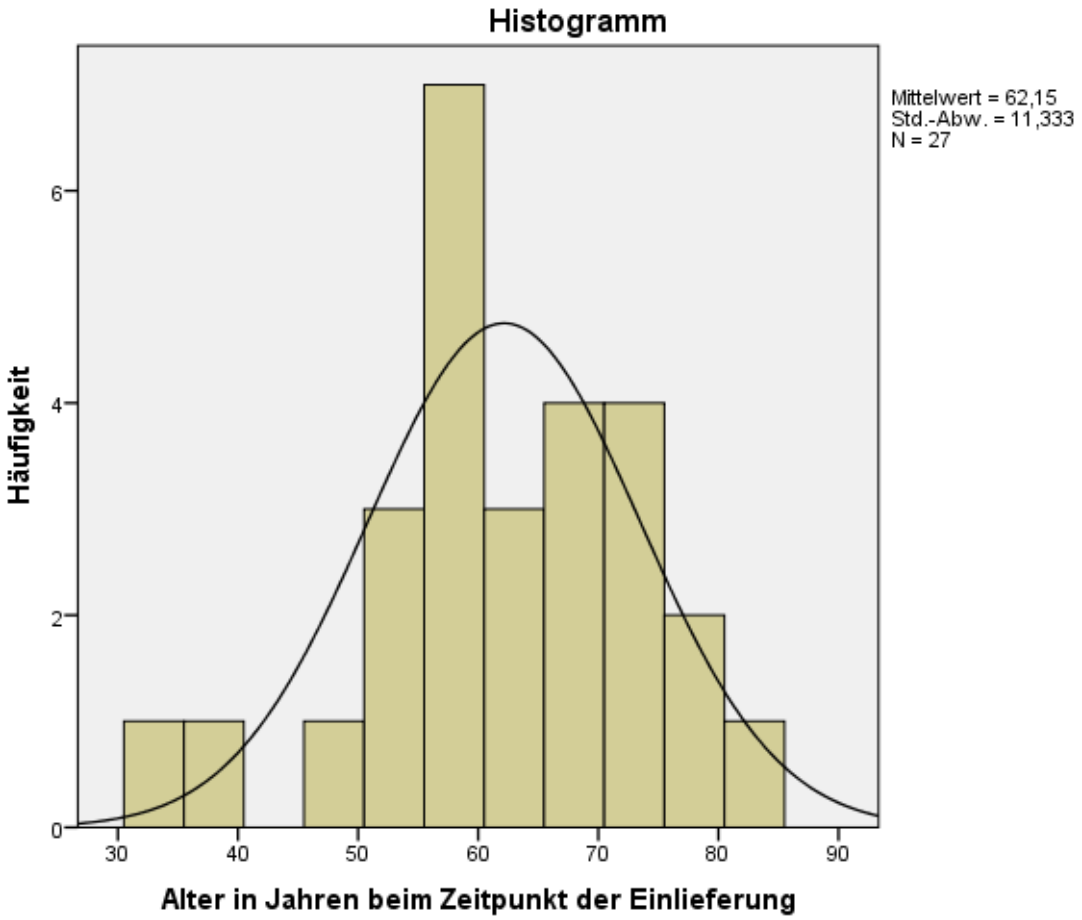

Abbildung 35 Todesfälle in der Klinik. Alter der verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt der Einlieferung.

Die zwei jüngst verstorbenen Patienten der Untersuchung sind gesondert untersucht worden. Dabei zeigte sich, dass die zweitjüngste verstorbene Patientin[937] der Datenauswertung zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme am 23.01.1954 erst 40 Jahre alt war, dann jedoch bis zu ihrem 56. Lebensjahr – ohne Unterbrechung - in der Klinik blieb. Sie war die mit Abstand am längsten behandelte depressive Patientin der Untersuchung.

Der jüngste verstorbene Patient[938] der Untersuchung ist hingegen nur 33 Jahre alt geworden. Er ist – als einziger Patient der Untersuchung – an den Folgen der Insulin-Koma-Behandlung gestorben. Bei ihm handelte es sich um einen Artisten aus dem Ausland, der zu Besuch bei seinen Schwiegereltern war. Dort lag er nur im Bett und zeigte wenig Initiative. Als er jedoch plötzlich seine Ehefrau würgte, lieferten ihn seine Angehörigen in die Psychiatrie ein. Er erhielt dort die Diagnose Depression. Er zeigte Krankheitseinsicht, eine Insulinkomatherapie wurde eingeleitet. Nach dem 4. Vollkoma starb der Patient an akutem Herzversagen. Ihm wurde intravenös Traubenzucker, Lobelin[939] und Adrenalin zugeführt, jedoch konnte er nicht wiederbelebt werden. Er wurde am 11.04.1950 eingewiesen und starb am 28.04.1950.

4.2.9 Diagnosen der Patienten

Die Diagnosen wurden den Krankenblättern entnommen. In die Auswertung wurden vereinzelt andere Diagnosen aufgenommen, sofern sich aus dem Krankheitsverlauf eindeutige Hinweise auf das Vorliegen einer depressiven Störung ergaben (siehe Material und Methoden). 84,5 Prozent der vergebenen Diagnosen

[937] Nds.330 Acc.2006/087 Nr. 795, Selma S. (interne Nummer 1/56)
[938] Dep.136 Acc. 2010/037 ohne Signatur, Michele I. (interne Nummer 02/208)
[939] Lobelin ist ein Piperidinalkaloid und kommt in Indianertabak (Lobelia inflata) vor. Es wurde früher als Atemanaleptikum verwendet.

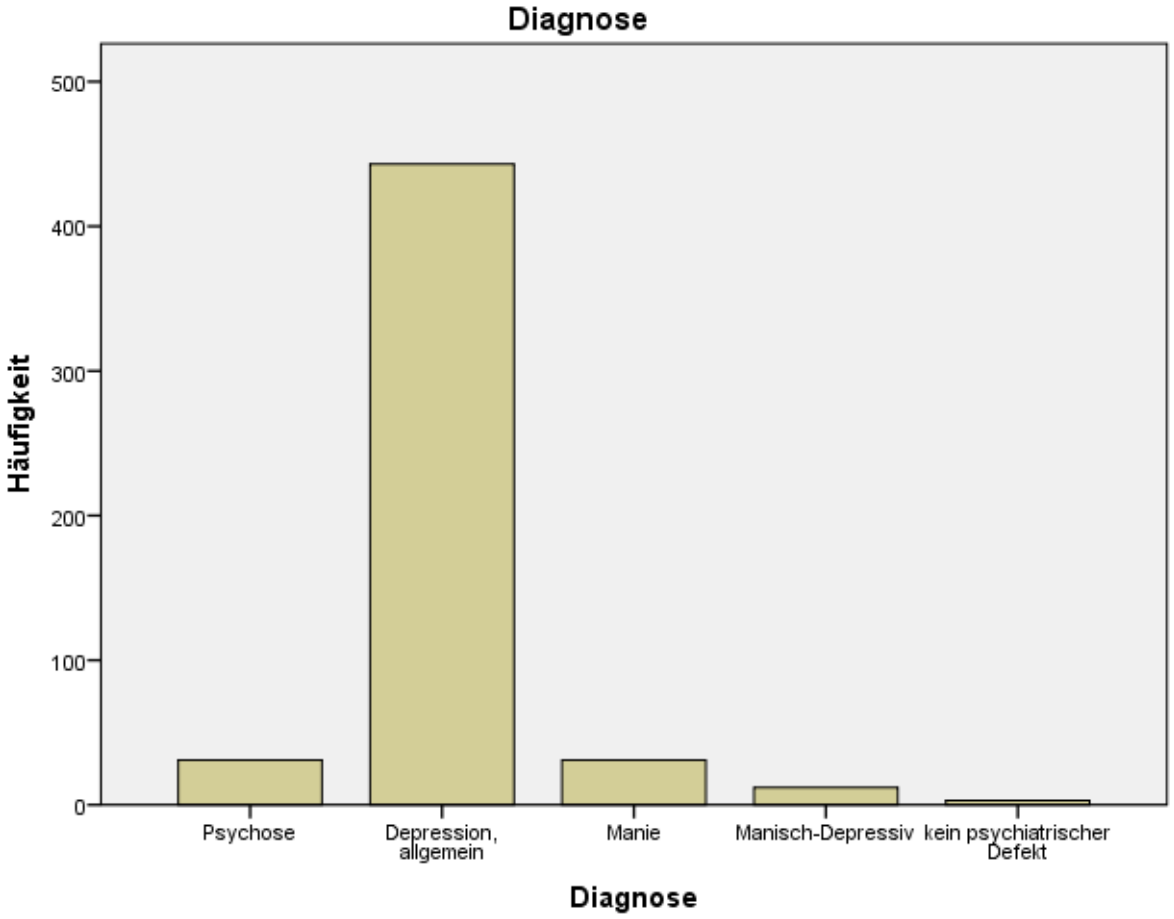

Abbildung 36 Diagnosen der stationär aufgenommenen Fälle

Tabelle 8: Diagnosen der stationär aufgenommen Fälle

Diagnosen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Psychose	31	5,9	6,0	6,0
	Depression, allgemein	443	84,5	85,2	91,2
	Manie	31	5,9	6,0	97,1
	Manisch-Depressiv	12	2,3	2,3	99,4
	kein psychiatrischer Defekt	3	,6	,6	100,0
	Gesamt	520	99,2	100,0	
Fehlend	System	4	,8		
Gesamt		524	100,0		

4.2.10 Phasenhäufigkeit der depressiven Patienten

Von den 351 Patienten der Auswertung hatten 70,7 Prozent der Patienten nur eine stationäre Aufnahme. 18,2 Prozent der Patienten waren im Untersuchungszeitraum zweimal stationär aufgenommen. 6,6 Prozent der Patienten hatten drei Aufnahmen. 4,5 Prozent der behandelten Patienten hatten mehr als drei Aufnahmen. Bei der Berechnung der durchschnittlichen Anzahl der stationären Aufenthalte wurde die Gesamtanzahl der Aufenthalte pro Patient in die Berechnung einbezogen. Dabei zeigte sich ein Minimum von einem Aufenthalt und ein Maximum von 17 Aufenthalten. Durchschnittlich hatte jeder Patient 2,04 stationäre Aufnahmen.

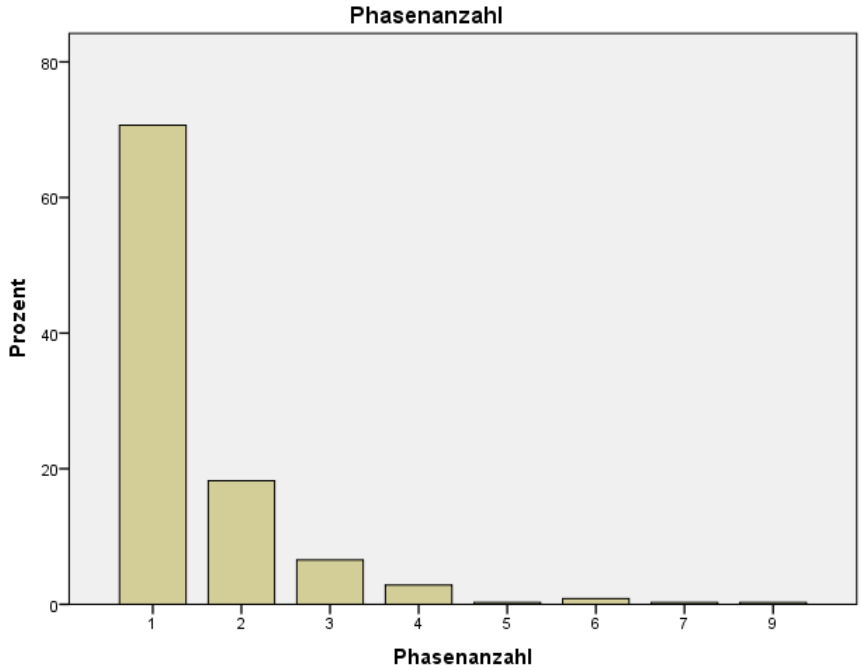

Abbildung 37 Anzahl der stationären Aufenthalte pro Patient

4.2.11 Aufenthaltsdauer der Patienten

Die Aufenthaltsdauer der Patienten zeigte eine große Spannweite und bewegte sich zwischen einem Vormittag (als 0 Tage gezählt) und 5735 Tagen. Der Median lag bei 54 Tagen.

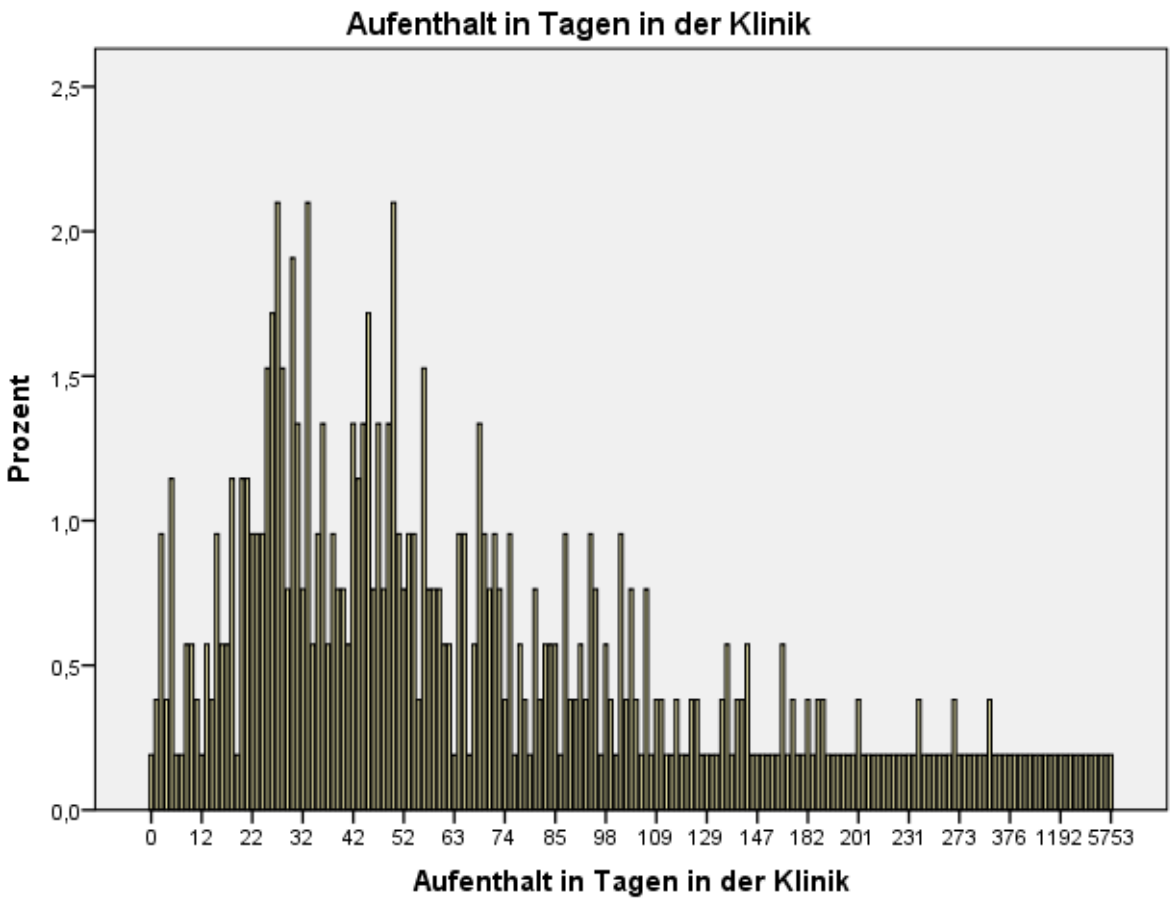

Abbildung 38 Aufenthaltsdauer der Patienten

Tabelle 9: Aufenthaltsdauer der Patienten in Tagen

N	Gültig	524
	Fehlend	0
Standardfehler des Mittelwertes		17,892
Median		54,00
Standardabweichung		409,566
Varianz		167743,901
Spannweite		5753
Minimum		0
Maximum		5753
Perzentile	25	31,00
	50	54,00
	75	101,00

4.3 Behandlungen / Intervention der Patienten

4.3.1 Darstellung der Therapieformen über den Beobachtungszeitraum

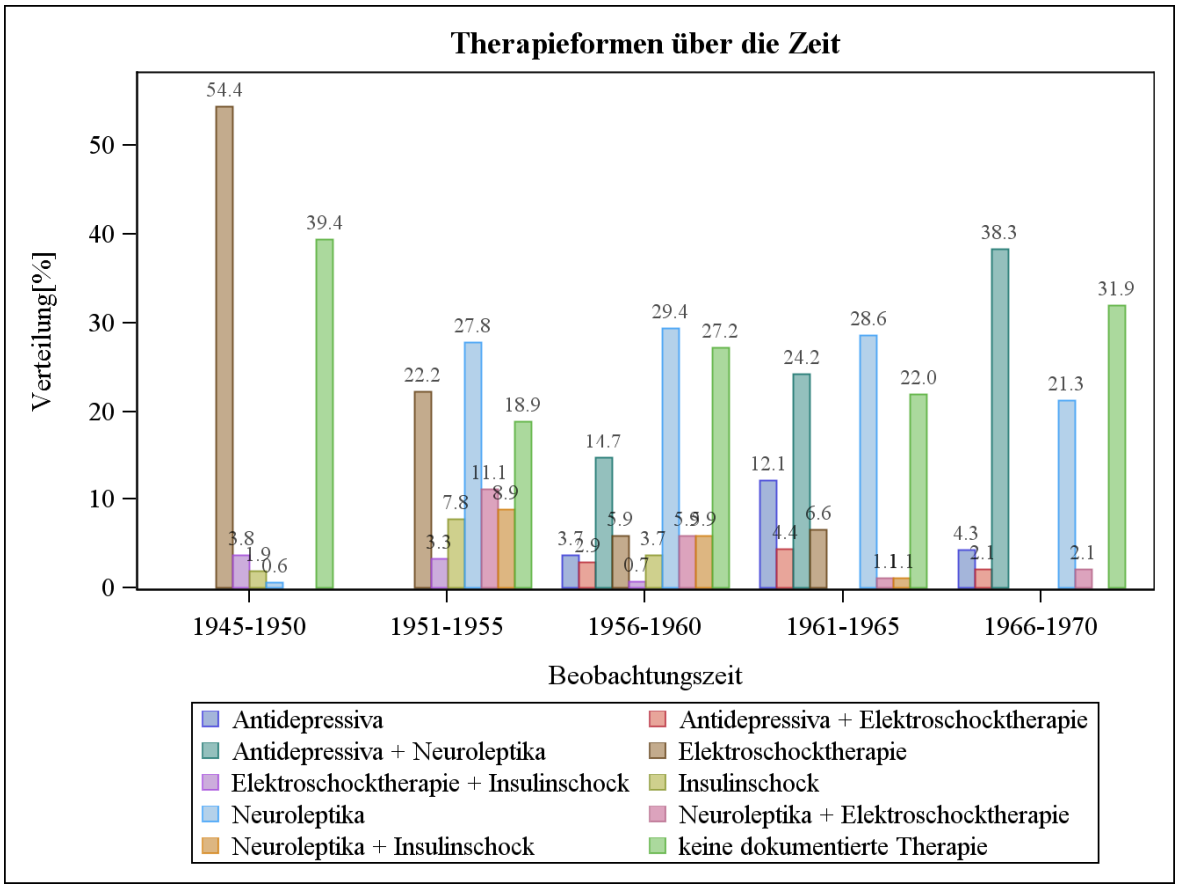

Abbildung 39: Veränderung der Therapiemethoden für depressive Patienten im Beobachtungszeitraum von 1945-1970[940]

[940] Frau Stefanie Ernst vom Institut für Biometrie der MHH hat mithilfe von SAS 9.3 die komplexen Grafiken dieser Arbeit angefertigt.

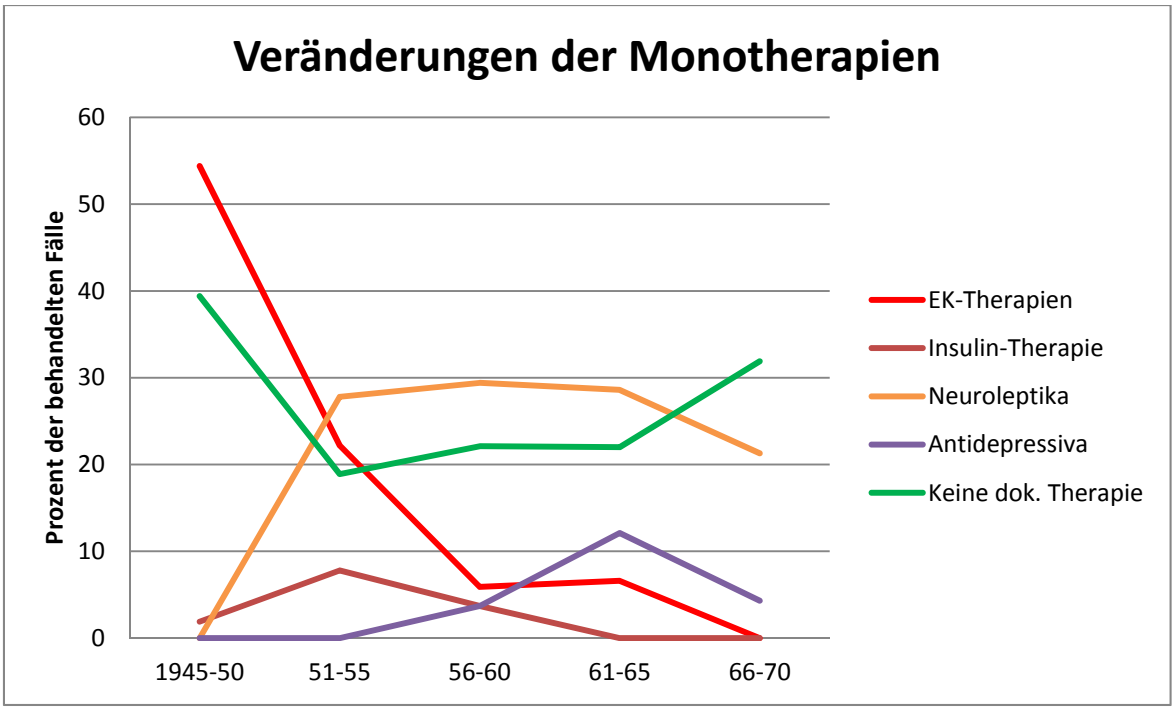

Abbildung 40: Veränderungen der Monotherapien

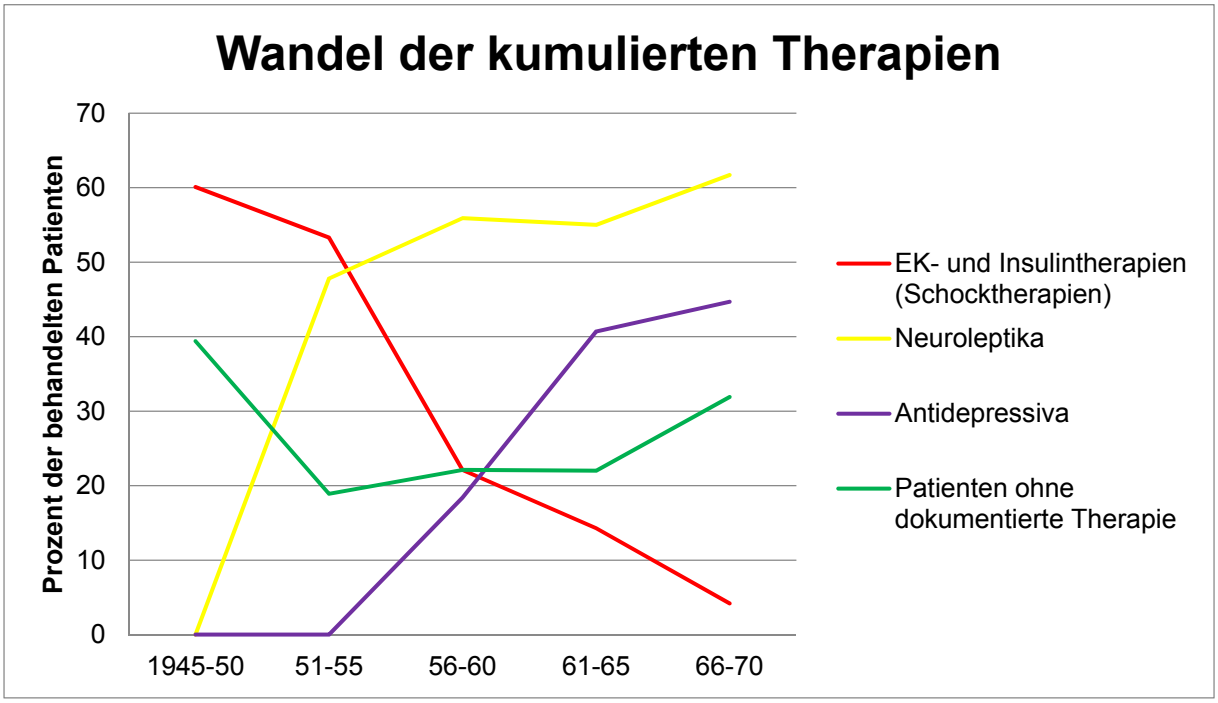

Abbildung 41: Veränderungen der Kombinationstherapien

Tabelle 10: Wandel der kumulierten Therapien (Summierung der Monotherapie und der kombinierten Therapie)

	1945-50	51-55	56-60	61-65	66-70
EK- und Insulintherapien	60,1	53,3	22,1	14,3	4,2
Neuroleptika	0,0	47,8	55,9	55,0	61,7
Antidepressiva	0,0	0,0	18,4	40,7	44,7
Patienten ohne dokumentierte Therapie	39,4	18,9	22,1	22,0	31,9

Die Tabelle 10 zeigt die prozentualen Veränderungen der Therapieformen über die Jahre. Dabei wurden die jeweiligen Mono- und die Kombinationstherapien zusammengefasst.

Im Folgenden wird die Veränderung in der Wahl der Behandlungsmethoden für depressive Patienten dargestellt. Die Patienten erhielten Schocktherapien, zu denen die Insulinkomatherapie und die Elektrokrampftherapie zählen; medikamentöse Therapien, zu denen die Behandlung mit Neuroleptika und mit Antidepressiva zählen sowie keine Therapie/professionelles Abwarten („Patienten ohne dokumentierte Therapie").

4.3.2 Elektrokrampftherapien (EKT)

Tabelle 11: Zeitliche Veränderung in der Anwendung der EK-Therapie pro Fall

	1945-50	51-55	56-60	61-65	66-70
EK-Therapie als Monotherapie	54,4	22,2	5,9	6,6	0

EK-Therapie (inkl. der kombinierten Therapien)	58,2	36,6	14,7	12,1	4,2

Nach dem zweiten Weltkrieg wurde die EK-Therapie bei über der Hälfte der depressiven Patienten angewendet. Die EK-Therapie ist in dieser Zeit vorrangig als Monotherapie eingesetzt worden. Der Anteil an Patienten, die mit der EK-Therapie als Monotherapie behandelt wurden ist innerhalb von 21 Jahren auf 0 Prozent gesunken. In der Kombination (mit Medikamenten) ist die Methode jedoch weiterhin bei 4,2 Prozent der Patienten angewendet worden

Durch die Kombination mit Medikamenten wurde zudem die Anzahl der EK-Schocks, die ein Patient im Rahmen seiner Therapie erhielt, deutlich verringert. Während in den späten Vierzigern und frühen Fünfzigern häufig über 10 Mal „geschockt" wurde (eine Patientin[941] erhielt im Jahr 1949 als „Rekord" 31 Blockbehandlungen innerhalb von vier Monaten in Wahrendorff und wurde als „gebessert" entlassen), reduzierte sich die Anzahl an EK-Behandlungen nach dem Aufkommen der Neuroleptika auf etwa 6 Behandlungen pro stationärem Aufenthalt.

4.3.3 Insulinkoma-Therapien

Tabelle 12: Zeitliche Veränderung in der Anwendung der Insulinkoma-Therapie pro Fall

	1945-50	**51-55**	**56-60**	**61-65**	**66-70**
Insulin-Koma als Monotherapie	1,9	7,8	3,7	0	0
Insulinkoma (inkl. der kombinierten Therapien)	5,7	27,8	15,5	2,2	0

Die Insulinkoma-Methode wurde zwischen 1945 und 1950 als Monotherapie nur bei 0,6 Prozent der Patienten angewendet. Nach dem Ende des kriegsbedingten Insulinmangels, stieg der Anteil der kombinierten Insulinkoma-behandelten Patienten im Zeitraum 1951-55 auf 27,8 Prozent. Im folgenden 5-Jahreabschnitt sank dieser Anteil jedoch um die Hälfte. Nach 1961 wurde die Methode nicht mehr

[941] Dep.136 Acc. 2010/037 ohne Signatur, Gertrude L. (interne Nummer 2/292)

angewendet. Die letzte dokumentierte Insulinkomabehandlung dieser Untersuchung erfolgte bei einer 52-jährigen depressiven Patientin[942] im Jahr 1961, während ihres 49-tägigen Aufenthalts. Sie wurde „im guten Zustand" entlassen.

4.3.4 Therapien mit Neuroleptika

Tabelle 13: Zeitliche Veränderung in der Anwendung der Neuroleptika-Therapie bei der Versorgung depressiver Fälle

	1945-50	51-55	56-60	61-65	66-70
Neuroleptika als Monotherapie	0	27,8	29,4	28,6	21,3
Neuroleptika (inkl. der kombinierten Therapien)	0	47,8	41,2	59,4	66,0

Neuroleptika wurden nach ihrer Verfügbarkeit im Jahr 1953 bei fast jedem zweiten depressiven Patient angewendet. Es zeigt sich bei der Anwendung der Neuroleptika-Therapie zwar ein leichter Rückgang in den späten 60ern, jedoch wurde zu diesem Zeitpunkt noch immer jeder fünfte depressive Patient mit Neuroleptika als Monotherapeutikum behandelt.

4.3.5 Therapien mit Antidepressiva

Tabelle 14: Zeitliche Veränderung in der Anwendung der Antidepressiva- Therapie bei der Versorgung depressiver Fälle

	1945-50	51-55	56-60	61-65	66-70
Antidepressiva als Monotherapie	0	0	3,7	12,1	4,3
Antidepressiva (inkl. der		0	21,3	40,7	44,7

[942] Dep.136 Acc. 2010/037 ohne Signatur, Frieda I. (interne Signatur 2/109).

kombinierten Therapien)					

Antidepressiva waren ab 1958 in Deutschland verfügbar. Es zeigt sich, dass diese neue Substanzgruppe anfangs vor allem kombiniert angewendet wurde. Als Monotherapeutikum wurden Antidepressiva im gesamten Untersuchungszeitraum nur bei maximal 12,1 Prozent der depressiven Patienten eingesetzt. Etwas überraschend erscheint, dass Antidepressiva sieben Jahre nach ihrer Verfügbarkeit, im Fünfjahresabschnitt von 1965-70 seltener als Monotherapeutikum angewendet wurden, als im Fünfjahresabschnitt zuvor.

4.3.6 Andere Therapieformen

Vereinzelt wurden andere Therapieformen angewendet, die aufgrund ihrer seltenen Anwendung an dieser Stelle gesondert aufgeführt sind.

In 38 Patientenakten fanden sich Einträge über erfolgte Psychotherapien. Diese Einträge waren jedoch stets sehr unsystematisch, so dass unklar blieb, ob es sich dabei um eine einmalige Sitzung handelte oder ob regelmäßige Therapien erfolgten. Von einer weiteren Auswertung dieser Therapieform ist daher abgesehen worden.

In 13 Fällen wurden im Untersuchungszeitraum in den beiden Kliniken Opiumkuren bei insgesamt 13 unterschiedlichen Patienten durchgeführt. 12 von ihnen zeigten eine Besserung, eine Patientin eine vollständige Remission. Die späteste Opiumkur der Untersuchung wurde im Oktober 1961 bei einer Patientin[943] durchgeführt. Sie wurde gut gebessert entlassen.

Es wurden zudem im Zeitraum in beiden Kliniken von 1949 bis 1957 insgesamt 13 Fieberkuren bei depressiven Patienten durchgeführt.

Im Rahmen der Untersuchung wurde zudem entdeckt, dass bei zwei Patientinnen aus Wahrendorff außerhalb der Klinik, jeweils in Braunschweig, in den Jahren 1955 und 1957 Leukotomien durchgeführt wurden. Bei diesen Patientinnen handelte es sich jedoch nicht um depressive Patienten. Eine der

[943] Dep.136 Acc. 2010/037 ohne Signatur, Agnes S. (interne Nummer 2/340)

Patientinnen[944] litt unter einer „Prozeßpsychose“ mit schizophrenen Zügen, die andere Patientin[945] hatte die Diagnose Schizophrenie erhalten.

4.3.7 Patienten ohne medikamentöse und somatische Therapie

70 Patienten (20 Prozent der Gesamtpatientenanzahl) mit insgesamt 78 stationären Aufenthalten haben keine dokumentierte Therapie erhalten. Bei diesen Patienten wurde professionell auf das Abklingen der Phase gewartet. Die Auswertung dieser Gruppe zeigte, dass 74,4 Prozent dieser Patienten eine Besserung oder eine vollständige Remission zeigten. Die mittlere Aufenthaltsdauer dieser Patienten betrug 48,5 Tage (Median) und zeigte damit keine Abweichung von der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer aller depressiven Patienten.

4.3.8 Anwendung von medikamentösen Therapieformen

Es ist zusätzlich untersucht worden, in welcher Form die medikamentösen Therapien durchgeführt wurden.

[944] Dep.136 Acc. 2010/037 ohne Signatur, Emilia W.
[945] Dep.136 Acc. 2010/037 ohne Signatur, Ingeborg G.

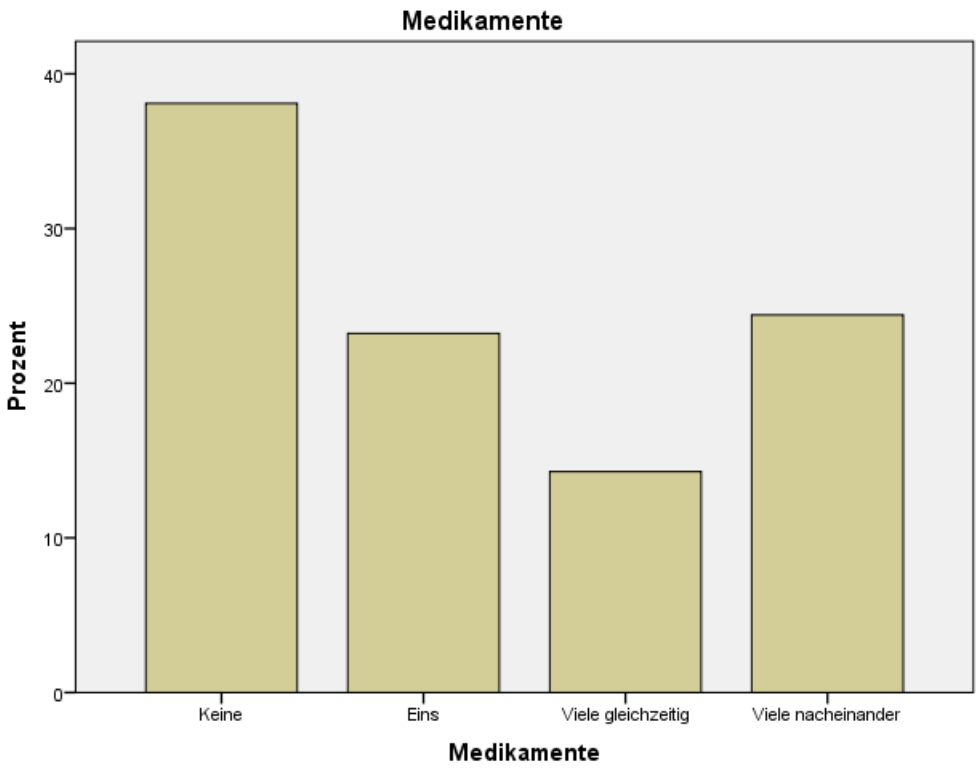

Abbildung 41: Anwendung einer medikamentösen Therapie pro Fall

Tabelle 15: Anwendung der medikamentösen Behandlungen pro Fall

Medikamente		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	192	36,6	38,1	38,1
	Eins	117	22,3	23,2	61,3
	Viele gleichzeitig	72	13,7	14,3	75,6
	Viele nacheinander	123	23,5	24,4	100,0
	Gesamt	504	96,2	100,0	
Fehlend	System	20	3,8		
Gesamt		524	100,0		

4.3.9 Anwendung von Antidepressiva

Insgesamt erhielten 16,6 Prozent der stationär aufgenommenen Fälle, die eine depressive Diagnose erhalten hatten, im Untersuchungszeitraum antidepressive Medikamente.

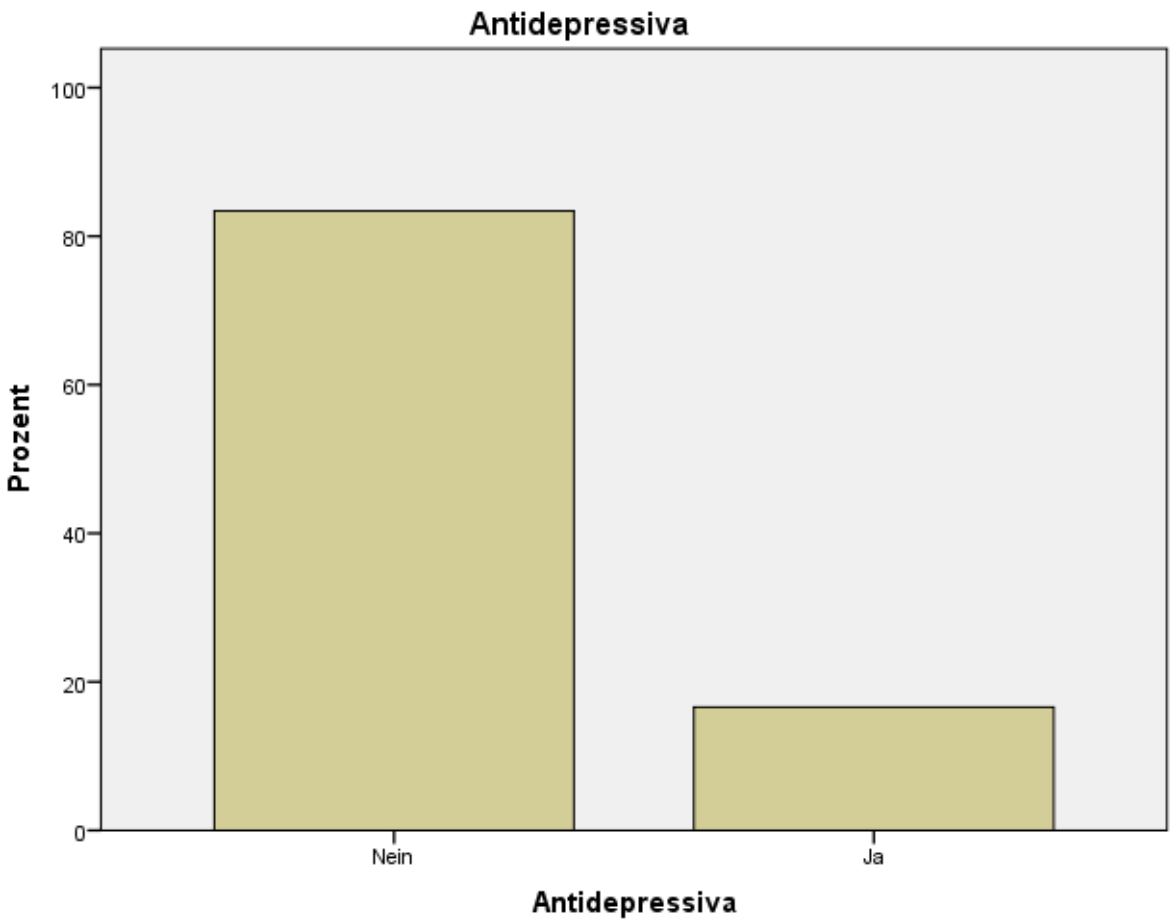

Abbildung 42 Antidepressivabehandlung der stationären Fälle

Tabelle 16: Antidepressivabehandlung der stationär aufgenommenen Fälle

Antidepressiva

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	437	83,4	83,4	83,4
	Ja	87	16,6	16,6	100,0
	Gesamt	524	100,0	100,0	

Insgesamt erhielt nur jeder achte Patient im Untersuchungszeitraum eine medikamentöse Antidepressiva-Therapie. Es gilt dabei jedoch zu beachten, dass die Antidepressiva nicht über den gesamten Zeitraum erhältlich waren, sondern erst ab 1958 in den Kliniken angewendet wurden.

4.4 Fragestellungen der Arbeit und Auswertungsstrategien[946]

1. Zeigt sich ein Unterschied in der Prognose des Arztes vor und nach dem Aufkommen der Antidepressiva? Dabei ist zu prüfen, ob sich ein Unterschied bezüglich der Monotherapie und der Kombinationstherapie mit Antidepressiva zeigt.
2. Verkürzt sich durch die Verwendung von Antidepressiva die Behandlungsdauer/stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten im Vergleich zu alternativen, oder nicht dokumentierten Therapien?
3. Nach dem Aufkommen der Antidepressiva erhielten mehrere Patienten eine Dauermedikation, da davon ausgegangen wurde, dass sich damit Rezidive verhindern lassen können. Es wurde geprüft, ob Patienten, die eine Dauermedikation erhielten eine Abweichende Anzahl an Aufenthalten im Vergleich zu anders behandelten Patienten zeigten.
4. Gibt es typische Merkmale von Patienten, die mehr als zwei stationäre Aufenthalte haben? Zur Prüfung wurden demografische Merkmale wie Geschlecht, Alter, Dauer der ersten Aufenthalte herangezogen.

4.4.1 Wahl der Population

Da die Antidepressiva erst nach 1958 aufkamen, ist es sinnvoll für die Fragestellung 1 und 2 nur stationäre Aufenthalte im Zeitraum 1958-1970 zu betrachten, um die zeitliche Entwicklung in der Versorgung von stationären Aufenthalten möglichst zwischen den mit und den ohne Antidepressiva Behandelten gleich zu halten. Dafür verblieben die Daten von 235 Aufenthalten von 154 Patienten im Datensatz.

Für die Fragestellung 3 sind dagegen nur Patienten betrachtet worden, die ihren ersten stationären Aufenthalt 1958 oder später hatten, um den Effekt der Antidepressiva auf die Gesamtanzahl der Aufenthalte von Beginn an abdecken zu können. Zur Prüfung der Hypothese wurden 173 Aufenthalte von 119 Patienten ausgewertet.

Für die Überprüfung der 4. Fragestellung wurden alle Daten zwischen 1945-1970 herangezogen.

[946] Die vier Hypothesen wurden mathematisch und mithilfe von SAS 9.3 von Frau Stefanie Ernst vom Institut für Biometrie der MHH programmiert. Danke.

Fragestellung 1: Zeigt sich ein Unterschied in der Prognose des Arztes vor und nach dem Aufkommen der Antidepressiva?

Die Prognose konnte nach jedem stationären Aufenthalt lauten: „unverändert", „gebessert", „vollständige Remission" oder beim Todesfall „tot". Da die dokumentierten Todesfälle altersbedingt sind oder weitere andere nicht mehr nachvollziehbare Gründe haben, sind diese bei dem Vergleich nicht mit berücksichtigt worden. Für den Vergleich zwischen Patienten mit Antidepressivagabe und anderen Medikationen sind die Ausprägungen „gebessert" und „vollständige Remission" zusammen codiert worden, wodurch die Prognosevariable dichotomisiert vorlag. Die Auswertung erfolgte mit der Prozedur glimmix in SAS 9.3.

Als abhängige Variable wurde die dichotomisierte Variable Prognose gewählt, welche somit eine binäre Verteilungsannahme vorgibt. Als feste Effekte wurden die Variablen Antidepressiva (ja/nein), Geschlecht (männlich/weiblich), Aufenthalt (1-9), Jahr und Alter zum Therapiebeginn, Therapie vor der Einführung der Antidepressiva im Jahr 1958 (ja, nein) und die Interaktionen aller vorher genannten festen Faktoren (mit Ausnahme Geschlecht) mit Aufenthalt gewählt.

Die Interaktionen wurden betrachtet, da die Variablen Antidepressiva, Jahr und Alter über die Zeit(Aufenthalte) verschiedene Werte annehmen kann. Als zufälliger Effekt wurde die Wiederholungsvariable Aufenthalt und der Patient innerhalb einer bestimmten Klinik definiert. Die Ergebnisse der Modellierung sind in der folgenden Tabelle 1 dargestellt. Die deskriptive Verteilung der Prognose-Angaben ist im Anhang in Tabelle 17 zu finden.

Tabelle 17 Ergebnisse Proc GLIMMIX Einfluss auf Prognose

Type III Tests of Fixed Effects	
Effect	**Pr > F**
Antidepressiva(ja/nein)	0.7654
Geschlecht (männlich/ weiblich)	0.1137
Aufenthalt	0.4665
Antidepressiva*Aufenthalt	0.9173
Jahr	0.9951
Jahr*Aufenthalt	0.5280
Alter zum Aufenthaltsbeginn	0.7434

Type III Tests of Fixed Effects	
Effect	**Pr > F**
Alter zum Aufenthaltsbeginn*Aufenthalt	08908
Einführung der Antidepressiva 1958	0.9502
Einführung der Antidepressiva 1958*Aufenthalt	0.7526

Es konnte somit keine Kovariante aufgedeckt werden, welche einen Trend im Einfluss auf die Prognose des stationären Aufenthalts zeigt.

Fragestellung 2: Hat sich durch die Verwendung von Antidepressiva die Behandlungsdauer/der stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten verkürzt?

Die Behandlungsdauer jedes stationären Aufenthalts wurde in Tagen berechnet und soll nun zwischen Patienten mit Antidepressiva und Patienten mit anderen Behandlungen verglichen werden. Um eine annähernd stetige normalverteilte abhängige Variable zu erhalten, wurden die Tage logarithmiert. Zur Auswertung wurde die Prozedur mixed in SAS 9.3 zur Modellierung der Fragestellung genutzt. Als feste Effekte wurden die Variablen Antidepressiva(ja/nein), Geschlecht(männlich/weiblich), Aufenthalt(1-9), Jahr und Alter zum Therapiebeginn, und die Interaktionen aller vorher genannten festen Faktoren (mit Ausnahme des Geschlechts) mit Aufenthalt gewählt. Als zufälliger Effekt wurde die Wiederholungsvariable Aufenthalt und der Patient innerhalb einer bestimmten Klinik definiert. Die für das Modell am besten erklärende Kovarianzstruktur zwischen den Wiederholungen(Aufenthalten) wurde mittels des Macros %RMMS[947] ermittelt, welches mehrere Modelle mit verschiedenen Kovarianzannahmen berechnet und die Modelgüte anhand des AIC, AICC und BIC- Kriteriums vergleicht. Für die vorliegenden Daten wurde die ARMA(1,1)[948] Kovarianzstruktur gewählt. Die Ergebnisse der Modellierung sind in der folgenden Tabelle 18 dargestellt.

[947] Jingjing Wang, A SAS® Macro to Find the Best Fitted Model for Repeated Measures Using PROC MIXED. Pharmaceutical Industry SAS® Users Group 2006

[948] first-order autoregressive moving-average structure

Tabelle 18 Proc MIXED Einfluss auf Aufenthaltsdauer in Tagen

Type 3 Tests of Fixed Effects	
Effect	**Pr > F**
Antidepressiva(ja/nein)	0.3218
Geschlecht(männlich/ weiblich)	0.5231
Aufenthalt	0.9838
Antidepressiva*Aufenthalt	0.9998
Jahr	0.2359
Jahr*Aufenthalt	0.9739
Alter zum Aufenthaltsbeginn	0.4899
Alter zum Aufenthaltsbeginn*Aufenthalt	0.9509

Es konnte somit keine Kovariante aufgedeckt werden, welche einen Trend im Einfluss auf die Behandlungsdauer eines stationären Aufenthalts zeigt.

Fragestellung 3: Ist es gelungen mit einer Dauermedikation das Auftreten von Rückfällen von depressiven Patienten zu verringern?

Zeigen Patienten die eine Dauermedikation von Antidepressiva oder eine Kombinationstherapie mit Antidepressiva erhalten haben eine Veränderung in Bezug auf die Anzahl ihrer stationären Aufenthalte? Die abhängige Variable Gesamtaufenthalte unterliegt einer Poissonverteilung und muss daher mit der Prozedur glimmix ausgewertet werden. Patienten, die mindestens einmal während ihrer dokumentierten Aufenthalte eine Dauermedikation mit Antidepressiva verschrieben bekommen haben, werden als Dauermedikationspatienten gewertet. Das Modell enthält dieses Mal keine Wiederholungsvariable, da wir den gesamten Therapiezeitraum jedes Patienten betrachten. Als unabhängige feste Variablen gehen in das Modell ein: Geschlecht(männlich/weiblich), Dauermedikation+Antidepressiva(ja/nein), Jahr und Alter bei der ersten dokumentierten Therapie.

Als zufälliger Effekt wird wiederum Patient innerhalb der Klinik gewertet, wobei in diesem Fall immer die Klinik des ersten dokumentierten Aufenthalts bei Nicht-Dauermedikationspatienten gewählt wird und bei Dauermedikationspatienten die Klinik die das erste Mal Dauermedikation angeordnet hat. Die Ergebnisse der Modellierung sind in der folgenden Tabelle 3 sowie die Schätzer in Tabelle 19 dargestellt. 24 von 119

Patienten haben eine Dauermedikation mit Antidepressiva durchschnittlich beim 1,42±0,88 Aufenthalt verschrieben bekommen.

Tabelle 19: Proc GLIMMIX Einfluss auf Anzahl der Stationärer Aufenthalte

Type III Tests of Fixed Effects	
Effect	**Pr > F**
Dauermedikation+ Antidepressiva(ja/nein)	0.3402
Geschlecht(männlich/ weiblich)	0.0120
Jahr des ersten Aufenthalts	<.0001
Alter zum ersten Aufenthalt	0.3622

Zwar ist die Wahl der Therapieart und Medikation nicht ausschlaggebend für die Anzahl stationärer Aufenthalte, allerdings lässt sich beim Geschlecht und dem Jahr des ersten stationären Aufenthalts ein Trend feststellen. (siehe Tabelle 20+21)

Tabelle 20 Proc GLIMMIX Schätzer für die Effekte auf die Anzahl stationärer Aufenthalte

	Erwartete Anzahl Aufenthalte	**Standard-error**	**Pr > |t|**	**95%-Konfidenzintervall**	
Männlich vs. Weiblich	-1.56643	1.1827	0.0120	-2.18235	-1.12446
Jahr+1 vs. Jahr	-1.03972	1.0084	<.0001	-1.05704	-1.02268

Die Ergebnisse sind so zu interpretieren, dass männliche Depressionspatienten eine im Durchschnitt um 1,6 niedrigere erwartete Anzahl an Aufenthalten haben. Genauso nimmt die erwartetet Anzahl an stationären Aufenthalten mit voranschreitenden Jahren des ersten Aufenthalts ab.

Tabelle 21: Deskriptive Darstellung der stationären Aufenthalte getrennt nach Geschlecht

Geschlecht	**Gesamtanzahl stationärer Aufenthalte**										
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**9**	**11**	**12**	**Total**
Weiblich	39 43.3	18 20.0	11 12.2	12 13.3	4 4.44	1 1.1	2 2.2	1 1.1	1 1.1	1 1.1	90

Männlich	19 65.5	7 24.1	2 6.9	1 3.5	0 0.00	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	29
Total	58	25	13	13	4	1	2	1	1	1	119

Fragestellung 4: Zeigen Patienten, die mehr als zwei stationäre Aufenthalte haben, typische Merkmale?

Gibt es Prädiktoren für mehr als zwei stationäre Aufenthalte? Zur Überprüfung dieser Fragestellung wurden das Alter zum ersten dokumentierten Aufenthalt, Geschlecht und die mittlere Aufenthaltsdauer mittels drei-faktorieller logistischer Regression adjustiert nach Klinik und Jahr des ersten Aufenthalts, untersucht.

Tabelle 20: Univariate Überprüfungen

	Odds Ratio	**95% Konfidenzintervall**		**p-Wert**
Geschlecht(männlich/ weiblich)	0.755	0.456	1.249	0.2738
Alter zum ersten Aufenthalt	0.993	0.979	1.008	0.3621
Mittlerer Aufenthalt in Tagen	0.9996	0.999	1.000	0.3434

Die Patienten mit mehr als 2 Aufenthalten unterscheiden sich von den Patienten mit weniger als 2 Aufenthalten weder in der Geschlechterverteilung noch in der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer und dem durchschnittlichen Alter zum ersten Aufenthalt.

4.5 Klinikvergleich LKH Wunstorf und Wahrendorffsche Anstalten

In der Auswertung sind vorrangig zwei Kliniken untersucht worden. Zum einen das staatlich geführte LKH Wunstorf (n=158 Aufnahmen) und auf der anderen Seite die von privater Hand geführten Wahrendorffschen Anstalten in Ilten (n=349 Aufnahmen). In beiden Kliniken betrug der Anteil der depressiven Patienten im Untersuchungszeitraum, gemäß den Angaben in den Besuchsbüchern, zwischen 10 und 15 Prozent des Gesamtpatientenbestands.

11 Patienten der Untersuchung haben ihre Klinik zwischen stationären Aufenthalten mindestens 1x gewechselt.

4.5.1 Vergleich der demografischen Merkmale der Patienten beider Kliniken

Der Vergleich der demografischen Merkmale der Patienten in den Kliniken zeigte nur sehr geringfügige Unterschiede.

Tabelle 21: Vergleich der Patientenzusammensetzung in den beiden Kliniken

	Wunstorf	Wahrendorff
Anteil Frauen	76,4 %	75,8 %
Anteil Hausfrauen	36,8 %	36,5 %
Familienstand verheiratet	54,7 %	51,6 %
Alter (Median)	46 Jahre	47 Jahre

Leichte, nichtsignifikante Unterschiede fanden sich im Anteil lediger Patienten in den Wahrendorffschen Kliniken (27 % Wahrendorff; Wunstorf: 18,9 Prozent), dem Arbeiteranteil (24,6 Prozent Wahrendorff; Wunstorf: 19,8 Prozent) sowie bei den Rentnern (13,5 Prozent Wahrendorff; Wunstorf: 19,8 Prozent).

4.5.2 Vergleich der Aufenthaltsdauer der Patienten innerhalb der beiden Kliniken.

Es wurde ein Unterschied in der Behandlungsdauer der Kliniken festgestellt (minimum und maximum). Während die depressiven Patienten in Wunstorf durchschnittlich 46 Tage aufgenommen waren, waren die Patienten in den Wahrendorffschen Kliniken im mittleren 58 Tage stationär aufgenommen. Dies entspricht einer Verlängerung des Aufenthalts um 26 Prozent.

Tabelle 22: Vergleich der mittleren Aufenthaltsdauer der Patienten in den Kliniken

	Wunstorf	Wahrendorff
Aufenthaltsdauer (Median)	46 Tage	58 Tage

Dieser Unterschied ist signifikant.

Dies wurde zunächst mit einem t-test überprüft.

Tabelle 23: Vergleich der Aufenthaltsdauer der Patienten in den beiden Kliniken. Statistische Normwerte.

Gruppenstatistiken

	Klinik	N	Mittelwert	Standardabweichung
Aufenthalt in Tagen in der Klinik	Wunstorf (LKH)	158	146,84	559,886
	Wahrendorff (Privatklinik)	349	133,15	331,990

Gruppenstatistiken

	Klinik	Standardfehler des Mittelwertes
Aufenthalt in Tagen in der Klinik	Wunstorf (LKH)	44,542
	Wahrendorff (Privatklinik)	17,771

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit
		95% Konfidenzintervall der Differenz
		Obere
Aufenthalt in Tagen in der Klinik	Varianzen sind gleich	92,135
	Varianzen sind nicht gleich	108,228

Die Analyse des t-tests zeigte sich jedoch eine Verletzung der Normalverteilungsannahme[949]. Aus diesem Grund ist ein nichtparametrischer Test vorgenommen worden.

Tabelle 24: Vergleich der Aufenthaltsdauer der Patienten in den beiden Kliniken. Nichtparametrischer Test

Man Whitney-U-Test: **Ränge**

	Klinik	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Aufenthalt in Tagen in der Klinik	Wunstorf (LKH)	158	218,91	34588,00
	Wahrendorff (Privatklinik)	349	269,89	94190,00
	Gesamt	507		

Statistik für Test

	Aufenthalt in Tagen in der Klinik
Mann-Whitney-U	22027,000
Wilcoxon-W	34588,000
Z	-3,629
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000285

Der Man Whitney-U-Test zeigt einen Wert von 0,000285 für die Variable Asymptotische Signifikanz. Der Unterschied der Aufenthaltsdauer der Patienten in den beiden Kliniken ist daher signifikant.

[949] Diese Beobachtung machte Stefanie Ernst.

Dies bedeutet, dass die Wahl der Klinik einen Einfluss auf die Behandlungsdauer der depressiven Patienten hat.

4.5.3 Status bei Entlassung (Outcome) der Patienten

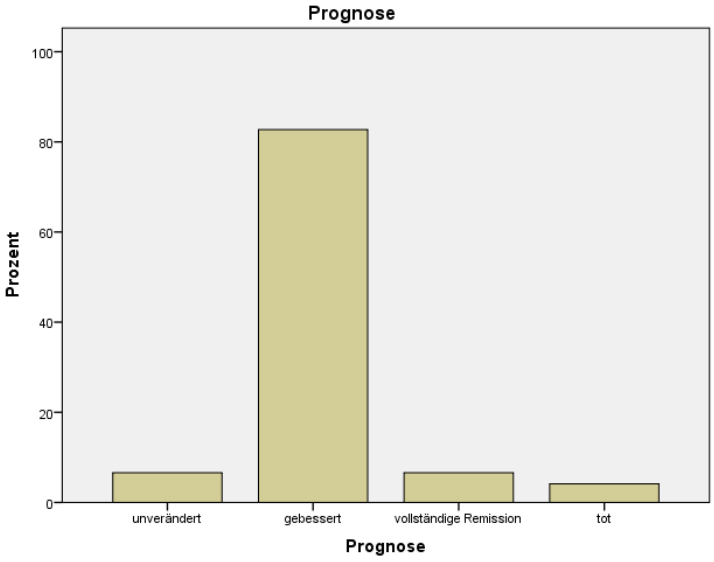

Abbildung 43: Status bei Entlassung (Outcome) im LKH Wunstorf

In Bezug auf den Outcome zeigten die beiden Kliniken hingegen keinen Unterschied. Beide Kliniken beschrieben einen nahezu identischen Krankheitsstatus bei Entlassung ihrer depressiv Erkrankten:

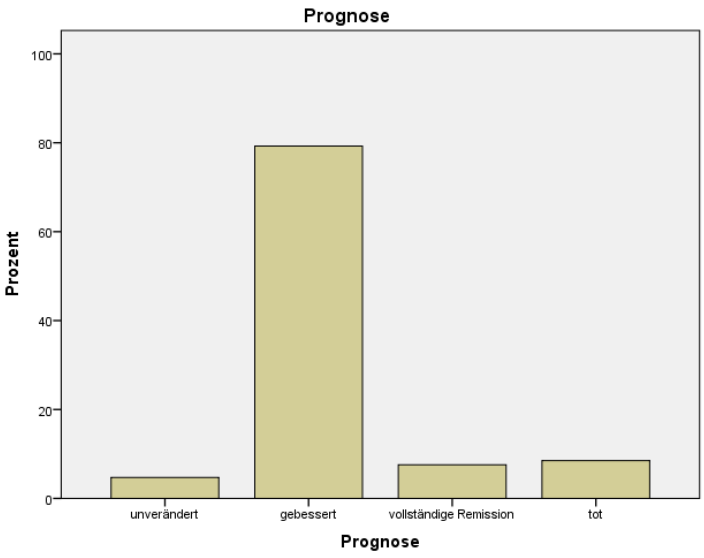

Abbildung 44: Status bei Entlassung (Outcome) in Wahrendorff

Zusammenfassung der Ergebnisse der Fragestellungen

Die Einführung antidepressiver Medikamente zeigte keinen Einfluss auf die stationäre Behandlung depressiver Patienten.

Patienten, die die neuen Medikamente erhielten, zeigten keine verbesserte Prognose, keine kürzere Behandlungsdauer und keinen Schutz vor dem Wiederkehren einer Depression, auch nicht, wenn eine Dauermedikation im Anschluss an den Aufenthalt durchgeführt wurde.

Als einzigen positiven Trend konnte bei Männern ein Trend zu einer verringerten Anzahl von stationären Aufnahmen festgestellt werden. Dieser Trend lässt sich jedoch nicht auf die Behandlung mit Antidepressiva zurückführen, sondern ist zeitabhängig. Das heißt, je später im Jahrhundert Männer in der Anstalt aufgenommen wurden, umso unwahrscheinlicher wurde eine zweite Aufnahme – unabhängig von der erfolgten Behandlungsmethode. Es wird daher davon ausgegangen, dass für diesen Trend eher die Gesetzmäßigkeiten der Arbeitswelt verantwortlich sind, als die Behandlungen in der Klinik.

Es ist in der Untersuchung zudem nicht gelungen, Patienten mit mehr als zwei Aufenthalten demografisch zu identifizieren. Weder handelt es sich dabei vorrangig um Frauen, noch sind besonders alte oder besonders junge Menschen von wiederkehrenden schweren Depressionen, die einen Klinikaufenthalt erfordern, betroffen. Es ist demnach in dieser retrospektiv erfassten Patientenpopulation nicht gelungen, Vorhersagen über Rezidive einer depressiven Störung zu machen.

Es ist jedoch gezeigt worden, dass die Einführung der Neuroleptika die Behandlung der depressiven Patienten nachhaltig beeinflusst hat und dass die Therapien der Schockära von der neuroleptischen Behandlung verdrängt wurden. Gleichzeitig ist gezeigt worden, dass Neuroleptika auch fünf Jahre nach dem Aufkommen der Antidepressiva fünf Mal häufiger als Monotherapie angewendet wurden und auch insgesamt zu jedem Zeitpunkt mehr depressive Patienten – im Rahmen von Kombinationsbehandlungen – Neuroleptika als Antidepressiva erhielten.

Es ist zudem gezeigt worden, dass die Dauer des Aufenthalts von depressiven Patienten maßgeblich von der Wahl der Klinik beeinflusst wurde. Patienten in der Privatklinik in Ilten waren durchschnittlich um eine 26 Prozent längere Zeitspanne stationär aufgenommen (58 Tage statt 46 Tage).

5. Diskussion:

5.1 Patienten der Untersuchung mit der Diagnose depressive Störung.

Die Patientenzusammensetzung blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant. Die Diagnose Depression erhielten in den meisten Fällen Frauen. Das Verhältnis Frau/Mann beträgt in dieser Untersuchung 3:1, das entspricht dem damaligen, typischen Verhältnis. Bereits Kraepelin beschrieb die weibliche Dominanz mit 70 Prozent[950]. Kielholz beschrieb ebenfalls ein „starke[s] Überwiegen der weiblichen" (Kielholz 1959, 34). Degkwitz, der 1962 eine Studie mit 800 depressiven Patienten erstellte, beschrieb das Verhältnis Frau/Mann ebenfalls mit 3:1 (Degkwitz 1962, 453). Auch heute noch überwiegt der Anteil der Frauen bei der Diagnose depressive Störung, jedoch scheinen Männer aufzuschließen, in aktuellen Veröffentlichungen beträgt das Verhältnis von Männern und Frauen etwa 3:2[951].

Mehrere Autoren berichten, dass Frauen häufiger als Männer von Depressionen betroffen sind[952], jedoch ist daraus bislang noch kein Ergebnis abgeleitet worden. Die historische Analyse zeigt, dass dieses Verhältnis nicht immer so eindeutig gewesen ist. In der Antike waren demnach häufiger Männer melancholisch als Frauen. Diese Reihenfolge blieb bis ins Mittelalter und in die Neuzeit bestehen (vgl. Kapitel von Bingen und Dürer). Jedoch fehlen systematische Studien aus dieser Zeit, daher sind Zweifel an den frühen Beschreibungen möglich. Es ist denkbar, dass Frauen, die damals gesellschaftlich nicht so stark exponiert waren, ihre Erkrankung häufiger verbargen und dadurch „unsichtbar" blieben. Eine vergleichbare Form der „Unsichtbarkeit" depressiver Patienten hatte Kraepelin bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts bei seinen Feldstudien in Java (Indonesien) verunsichert. Kraepelin hatte dort einen gleich hohen Prozentsatz an schizophrenen Patienten vorgefunden, wie in München und Heidelberg, fand jedoch kaum depressive Patienten. Seine Zeitgenossen deuteten diesen Umstand als Beleg für eine falsche und krankmachende Lebensweise[953] in der westlichen Welt. Erst spätere Forscher entdeckten, dass auch in Java viele Menschen unter depressiven Störungen litten, jedoch wurden diese Menschen in ihren Familien versorgt und nicht an die Gesundheitszentren, beziehungsweise Anstalten übergeben[954].

---

[950] Kraepelin schrieb 1913 über das manisch-depressive Irresein: „Bei uns gehören etwa 70 % der Kranken dem weiblichen Geschlechte mit seiner größeren gemütlichen Erregbarkeit an." (Kraepelin 1913, 1361)
[951] (vgl. Ustun et al. 2004; Wittchen und Jacobi 2006)
[952] (vgl. Teuber 2011; Kessler 2003; Kornstein, Sloan, und Thase 2002; Piccinelli und Wilkinson 2000; Bebbington 1998)
[953] Eine abgewandelte Form dieser Zivilisationskritik findet sich auch bei Ehrenberg (Ehrenberg 2004)
[954] (Machleidt und Callies 2008; Bendick 1989)

Eine weitere Untersuchung zeigte keine Präferenz für das Vorliegen einer depressiven Störung bei einer bestimmten Berufsgruppe. Den demografischen Verteilungen entsprechend, finden sich depressive Störungen in sämtlichen Berufsgruppen.

Der Familienstand zeigte einen Einfluss auf das Vorliegen einer Depression. Zwar sind die meisten Patienten mit depressiven Störungen verheiratet, jedoch wurde bei der Untersuchung festgestellt, dass jeder fünfte Patient verwitwet war. Die depressive Störung scheint demnach bei verwitweten Personen häufiger aufzutreten. Über diesen Umstand ist bereits mehrfach in der Literatur berichtet worden[955].

Die Altersverteilung der Patienten mit depressiven Störung zeigt eine Häufung um das fünfzigste Lebensjahr. Auch im Bundesgesundheitssurvey 1998/99 zeigte sich eine Häufung im zweiten Lebensabschnitt, jedoch beginnt diese bereits mit dem 40sten Lebensjahr (vgl. Wittchen und Jacobi 2006). Im Vergleich zur Untersuchung zeigt das aktuelle Datenmaterial einen Trend zu einer früheren Anfälligkeit für depressive Störungen.

5.2 Phasenhäufigkeit.

Über 70 Prozent der depressiv Erkrankten hatten nur einen stationären Aufenthalt. Die meisten Patienten verließen die Klinik nach etwa zwei Monaten und kehrten in den folgenden fünf Jahren nicht wieder zurück. Die Auswertung der Phasen zeigt eine Reduzierung der Phasenanzahl in zeitlicher Richtung zum Beobachtungsende.

Auf der Basis dieser Ergebnisse könnte vermutet werden, dass durch die moderne, medikamentöse Behandlung von Depressionen Rückfälle seltener wurden und im Vergleich zu dem vorherigen Beobachtungszeitraum mit Dominanz der Schocktherapien stationäre Aufenthalte seltener erforderlich wurden. Es ist jedoch gleichfalls möglich, dass Rückfälle mit der gleichen Häufigkeit erfolgten, dass jedoch die Beanspruchung von Schocktherapien eine stationäre Aufnahme erforderte, wohingegen die später verfügbaren medikamentöse Therapien ambulant durchgeführt werden konnte.

Es wird dabei angemerkt, dass der Auswertung ausschließlich die stationären Aufenthalte von Patienten berücksichtigte. Daher kann keine Aussage über die Häufigkeit und das Wiederkehren einer depressiven

[955] (van Grootheest et al. 1999; Prigerson et al. 1995; Clayton, Halikas, und Maurice 1972)

Phase getroffen werden, die eventuell später ambulant behandelt wurde. Es konnten lediglich depressive Episoden verglichen werden, die einen stationären Aufenthalt erforderten (siehe Fragestellung 3).

In grundsätzlicher Hinsicht zeigen die Daten der Auswertung eine verringerte Anzahl von depressiven Rückfällen bei den Patienten im Vergleich mit neuen Studien. Aktuellen Berechnungen zufolge erleiden derzeit 40 bis 50 % der depressiven Patienten bereits nach zwei Jahren einen Rückfall (Keller 1999). Bramesfeld beschreibt, dass 75 % innerhalb von fünf Jahren nach ihrer ersten depressiven Episode eine zweite Erkrankungsepisode durchleiden (Bramesfeld 2007).Die depressive Störung wird daher als wiederkehrende Erkrankung dargestellt (Härter et al. 2010; Robert-Koch-Institut und Bundesamt 2010).

Die Auswertung der Fachartikel der 60er Jahre zeigte jedoch, dass die seltenen stationären Aufnahmen in dieser Untersuchung, keinesfalls untypisch für die Behandlung von Depressionen der Zeit waren. Mehrere Autoren beschrieben im Untersuchungszeitraum ein häufiges Vorliegen von krankheitsfreien „Fünfjahresintervallen" (Bürger-Prinz 1961; Hippius 1961). Kraepelin berechnete sogar bei „unipolaren" Depressionen ein durchschnittliches rezidivfreies Intervall von sechs Jahren (vgl. Kraepelin 1913, 1325).

5.3 Suizidversuche

In der Untersuchung wurden die Suizidversuche der Patienten abgebildet. Diese stellten die größte Gefahr der depressiven Störung dar. Im Untersuchungszeitraum unternahm jeder vierte Patient vor der Aufnahme einen ernsthaften Suizidversuch. In den Krankenakten wurden diese Versuche meist mit sehr kurzen Sätzen wie: „Wurde in der Küche vom Seil abgeschnitten". Oder „ging ins Wasser, wurde dabei aber beobachtet" beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass mehrere depressive Patienten nicht rechtzeitig entdeckt wurden und nicht mehr behandelt werden konnten.

Auch in der heutigen Zeit unternehmen depressive Patienten Suizidversuche. Schätzungen zufolge versterben 15 Prozent der an Depressionen Erkrankten durch Suizid (vgl. O'Leary et al. 2001), umgekehrt wird davon ausgegangen, dass etwa 60 Prozent aller Suizide in Zusammenhang mit einer depressiven Störung stehen (vgl. Mann et al. 2005; Wolfersdorf 2006). Modellversuche, bei denen die Aufklärung über die Behandelbarkeit von Depressionen thematisiert wurden, zeigten keine Reduzierung der Suizide. Zwar gelang es bei einem Modellversuch in Nürnberg die Anzahl der Suizidversuche um 24 Prozent zu vermindern, die Anzahl der vollendeten Suizide zeigte jedoch eine leichte, nichtsignifikante Erhöhung (vgl. Hegerl et al. 2006; Althaus et al. 2007).

5.4 Status bei Entlassung (Outcome)

Den Ausgang einer depressiven Störung bewerteten Psychiater in den Fünfziger und Sechziger unabhängig von der Art der Intervention als sehr günstig. 86 Prozent der Patienten wurde eine vollständige Remission oder zumindest eine Besserung bescheinigt. Die behandelten Patienten mussten grundsätzlich nicht von einer Chronifizierung der Erkrankung ausgehen (vgl. Bauer, Berghöfer, und Adli 2005).

Dabei wird von klinisch beobachteten[956] Besserungen ausgegangen, da sich in den Krankenakten kein Hinweis auf standardisierte Test findet. Diese Vermutung wird durch fehlende Hinweise auf dauerhafte Arbeitsunfähigkeiten oder Frühberentungen in nahezu sämtlichen Akten verstärkt.

Die heutige Situation zeigt ein abweichendes Bild. Depressionen gelten aktuell als häufigste Ursache für eine vorzeitige Berentung wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (Bramesfeld 2007; Brieger et al. 2004). Im Jahr 2012 waren psychische Erkrankungen die Ursache für 40 Prozent der Frühberentungen (Dowideit und Wisdorff 2012). Ein weiterer Unterschied zeigt sich in der aktuellen Empfehlung zur medikamentösen Dauertherapie (Geddes et al. 2003), im Beobachtungszeitraum wurde hingegen nur jedem vierten Patienten eine dauerhafte Medikation empfohlen.

Insgesamt zeigten sich die Psychiater des Untersuchungszeitraums noch deutlich von Kraepelin beeinflusst, der die positive Prognose der depressiven Störung herausgearbeitet hatte und eine Dauermedikation ablehnte.

5.5 Chronologie der Aufenthalte der Patienten

Die Chronologie der Aufnahmen zeigte eine Normalverteilung mit zwei Peaks in den Jahren 1950 und 1960. Dabei wird die Häufung im Jahr 1950 als gesellschaftliche Ursache identifiziert. Bei der Durchsicht der Krankenblätter fiel eine Häufung von Klagen über beengte Wohnsituationen auf. Viele Familien hatten zu diesem Zeitpunkt noch Flüchtlinge in ihrem Zuhause, oder lebten als Flüchtlinge. Eine weitere Häufung

[956] Fawcett beschreibt, dass Patienten, die unter schweren Depressionen leiden, bisweilen auf der Hamilton-Depressionsskala eine 50%ige Reduktion der Schwere der Symptome zeigen und daher als „Responder" bezeichnet werden; obwohl sie in klinischer Hinsicht noch immer sehr deutlich von schweren Symptomen beeinträchtigt sind (Fawcett und Barkin 1997) .

zeigte sich bei den späten Heimkehrern aus der Kriegsgefangenschaft. Teilweise litten diese Männer unter starken psychischen Beschwerden, die sich das neue gesellschaftliche Umfeld nicht erklären konnte. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass sich die Familien nach den schweren Kriegswintern erstmals wieder erlauben konnten, auf die Mitarbeit von einzelnen, erschöpften Mitgliedern zu verzichten.

Für den zweiten Peak in den 60er Jahren wird das Interesse an den neuen Antidepressiva verantwortlich gemacht. Zu diesem Zeitpunkt wurden zahlreiche Studien mit Patienten angefertigt, um die Effizienz der neuen Medikamente zu testen und die neuen Medikamente bekannt zu machen. Der Peak ist auf das Jahr 1960 begrenzt. Zu diesem Zeitpunkt wurden in den Kliniken in Niedersachsen die MAO-Nachfolger getestet. Es wird davon ausgegangen, dass vermehrt Patienten mit einer depressiven Störung aufgenommen wurden, um diese Medikamente unter stationären Bedingungen zu überprüfen[957].

5.6 Dauer der Behandlung

Obwohl die Dauer einer stationären Aufnahme zu den offensichtlichsten Größen einer Klinikaufnahme gehört, fällt es auch heute noch Fachleuten schwer die Verlaufsdauer einer Depression einzugrenzen. Häufig ist von „Monaten" die Rede, eine weitere Präzision erfolgt nicht (AOK 2010; Spinney 2009) In der nationalen S3-Versorgungsleitlinie unipolare Depression wird berichtet, dass „die mittlere Episodendauer behandelter unipolarer depressiver Störungen … auf 16 Wochen geschätzt" wird (DGPPN 2009, 55).

Die hier erfolgte Auswertung zeigt, dass nicht nur die gewählte Therapieform und die Schwere der Erkrankung die Dauer eines stationären Aufenthalts bestimmen, sondern dass die behandelnde Klinik, ebenfalls einen Einfluss auf die Dauer des Klinikaufenthalts eine Patienten hat.

In den von privater Hand geführten Wahrendorffschen Anstalten waren die Patienten in Bezug auf die mittlere Aufenthaltsdauer signifikant länger stationär aufgenommen, als im LKH Wunstorf. Während der mittlere Aufenthalt in Wunstorf 46 Tage dauerte, blieben die Patienten in den Wahrendorffschen Anstalten 58 Tage lang stationär aufgenommen. Der Aufenthalt in Wahrendorff zeigt demnach eine um 26 Prozent verlängerte Zeitspanne. Dies überrascht, da sich die Patienten weder in Bezug auf die Diagnose, noch in Bezug auf demografische Faktoren oder sogar in der Prognose unterschieden und beide Kliniken ähnliche Behandlungsmethoden anwendeten.

[957] Es fand sich jedoch in keiner Patientenakte ein Hinweis, dass der Patient Teilnehmer einer Studie war. Allerdings erschien das Studiendesign wenig systematisch (vgl. Kap. 3.12.3).

Die Vermutung, dass die Wahrendorffschen Anstalten häufiger zeitaufwendige Insulinkoma-Kuren durchgeführt haben und sich dadurch längere Behandlungszeiten ergeben haben, ist zudem unzutreffend, da nach 1955 insgesamt nur sehr wenige Patienten mit dieser Methode behandelt wurden (siehe Tabelle 9).

Die unterschiedliche Länge der stationären Aufenthalte muss daher auf klinikinterne Gründe zurückgeführt werden. Auffällig ist dabei zunächst nur der Unterschied in der Trägerschaft. Es besteht der Verdacht, dass die privat geführte Anstalt aus monetären Gründen die Patienten länger stationär aufnahm. Zur Überprüfung der Hypothese wäre ein Vergleich mit einer Universitätsklinik oder weiteren Anstalten hilfreich.

5.7 Veränderungen der Therapien über die Zeit

Es ist in dieser Arbeit ausführlich dargestellt worden, dass sich die Therapie depressiver Patienten im Zeitraum von 1945 bis 1970 stark verändert hat.

Zu Beginn der Untersuchung standen lediglich die Therapien der Schockära zur Verfügung. Dies betraf die EK-Therapie, mit der nach Kriegsende über 50 Prozent der depressiven Patienten behandelt wurde, sowie die Insulinkomatherapie, die nach der Beseitigung des Insulinmangels ab 1950 wieder häufiger durchgeführt wurde.

Die Untersuchung zeigt, dass die Schockära sehr abrupt mit dem Aufkommen der Neuroleptika ab 1953/54 endete. Dies überrascht, da diese Medikamente in der heutigen Zeit vorrangig bei Schizophrenien angewendet werden. Jedoch schienen diese Medikamente nach ihrer Verfügbarkeit so überzeugend gewirkt zu haben, dass die Psychiater damit sogar mehr als die Hälfte der depressiven Patienten behandelten. Spätere Forschungsergebnisse zeigten zwar, dass die Mittel nur einen begrenzten Einfluss auf Depressionen haben (vgl. Hippius und Jantz 1959), jedoch dokumentiert die vorliegende Auswertung, dass die Substanzklasse der Neuroleptika, die EK- und die Insulinkomatherapie in der Behandlung von depressiven Störungen verdrängte und dass die später aufgekommenen Antidepressiva diesen Trend kaum weiter beeinflussen konnte.

Dieses Untersuchungsergebnis findet sich in den Fachartikeln zeitgenössischer Autoren wieder. Bereits 1961 zeigte Hippius, dass noch vor der Einführung der Antidepressiva im Jahr 1958 an der FU Berlin 90 % weniger EK-Therapien durchgeführt wurden, als im Jahr 1952 (Hippius 1961).

Die vorliegende Untersuchung zeigt darüber hinaus, dass Antidepressiva nach ihrem Aufkommen in der Klinik nicht als Behandlungsalternative zu neuroleptischen Medikamenten eingesetzt wurde. Tatsächlich wurden deutlich mehr Patienten mit Neuroleptika behandelt, als mit Antidepressiva. Wenn auf eine Kombinationstherapie verzichtet wurde, fiel die Entscheidung in den meisten Fällen zugunsten der Neuroleptika. In der Untersuchung wurde gezeigt, dass depressive Patienten fünf Mal häufiger Neuroleptika als Monotherapeutikum erhielten, als eine antidepressive Therapie. Dieses Ungleichgewicht blieb auch 10 Jahre nach dem Aufkommen der Antidepressiva bestehen.

5.8 Die Fragestellungen der Untersuchung

Im Rahmen dieser Arbeit ist geprüft worden, ob die neue Medikamentenklasse der Antidepressiva die Prognose der depressiven Patienten beeinflusste, die Dauer des stationären Aufenthalts verkürzte oder das Auftreten von Rezidiven verhindern konnte.

Die Prüfung dieser Hypothesen anhand von Patientenakten zeigte ausschließlich negative Ergebnisse. Die Behandlung mit Antidepressiva veränderte weder in der Monotherapie, noch in der Kombinationstherapie die Prognose der Erkrankten. Die stationäre Aufenthaltsdauer wurde von der antidepressiven Medikation nicht beeinflusst und ebenso wenig gelang es mithilfe der Medikation die Anzahl der Rezidive zu beeinflussen.

Die Auswertung der Fachliteratur zeigte zudem, dass durch die Einführung der Antidepressiva die Heilungswahrscheinlichkeit von depressiv Erkrankten sank. Während die zuvor angewendete EKT bei 80-85 Prozent der nicht selektierten depressiv Erkrankten eine Wirkung zeigte[958], sank die Ansprechrate unter Antidepressiva auf etwa 60 Prozent[959] und beschränkte sich auf die Gruppe der „endogen" depressiv Erkrankten, die - als weitere Einschränkung - nicht agitiert waren.

Dennoch zeigt sich ein Unterschied in der Behandlungsdauer einer Depression. Noch zu Beginn des Jahrhunderts beschrieb Kraepelin die durchschnittliche Therapiedauer einer depressiven Erkrankung mit sechs bis acht Monaten[960].

---

[958] (Arnold 1960)
[959] (Hippius und Jantz 1959)
[960] (vgl. Kraepelin 1913, 1323)

Dieser Wert findet sich in der von der Bundesregierung in Auftrag gegebenen S3-Leitlinie Unipolare Depression[961] wieder, in der über die Therapie der Depression zu lesen ist:

> "Untersuchungen aus der Ära vor Einführung der Psychopharmaka belegen durchschnittliche Episodendauern einer unipolaren Depression von sechs- bis acht Monaten."(DGPPN 2012, 55)

Die Autoren stellen diesem „Fakt" die Einschätzung gegenüber, dass „die mittlere Episodendauer behandelter unipolarer depressiver Störungen … auf 16 Wochen geschätzt [wird]"(DGPPN 2012, 55). Damit vermitteln die Autoren den Eindruck, dass die Einführung der medikamentösen Behandlung von Depressionen die Behandlungsdauer von sechs bis acht Monaten auf 16 Wochen verkürzte.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass dies nicht zutrifft. Bereits vor der Verfügbarkeit der modernen Psychopharmaka im Zeitraum von 1945-50 zeigten depressiven Störungen eine mittlere stationäre Aufnahmedauer von knapp acht Wochen (54 Tagen), auf die eine kurze häusliche Stabilisierungsphase folgte.

Es ist darüber hinaus gezeigt werden, das sich die stationäre Aufnahmedauer durch die Veränderung der Therapiemethoden im gesamten Beobachtungszeitraum von 1945-70 nicht änderte.

Es muss daher vor dem gewählten Untersuchungszeitraum zu einer Verkürzung der Therapiedauer von Depressionen gekommen sein. Dies deutete bereits das Zitat von Redhardt auf Seite 121 dieser Arbeit an. Redhard schrieb, dass sich in der Frankfurter Nervenklinik die Behandlungsdauer von „Melancholien" durch die Einführung der EKT stark verkürzte[962].

Über eine ähnliche Entwicklung in Bayern berichtete Meyer im Jahr 1964 im Rahmen eines Klinikvergleichs über mehrere Jahrzehnte[963] von einem Nervenkrankenhaus mit der Nervenklinik des Universitätskrankenhauses München:

> "Bei den endogenen Depressionen erfolgte der entscheidende Umschwung (Überwiegen der gut und der leicht Gebesserten gegenüber den Ungebesserten) schon in der zweiten Vergleichsperiode [1950], d. h. mit der Einführung der Schockverfahren, während dieser Umschwung bei den

---

[961] Diese S3 Leitlinie wurde im November 2009, im August 2011 und im Januar 2012 überarbeitet. Die Version vom Januar 2012 trägt die Versionsnummer 1.3.

[962] (vgl. Redhardt 1954, 353)

[963] Die Forscher verglichen die beiden Kliniken zu drei Zeitpunkten 1930, 1950 und 1960. Dabei verwendeten sie drei Jahresintervalle (beispielsweise 1929, 1930 und 1931) und beschränkten sich auf Patienten mit der Diagnose Schizophrenie oder endogene Depression (vgl. Meyer, Simon, und Stille 1964, 166f).

> Schizophrenen erst in der dritten Vergleichsperiode [1960], h. h. mit der Einführung der Psychopharmaka erfolgt ist." (Meyer, Simon, und Stille 1964, 175)

In der ersten Vergleichsperiode um 1930, also vor der Einführung der Schocktherapien, dauerte der Aufenthalt von Patienten mit endogenen Depressionen im Nervenkrankenhaus noch durchschnittlich zwei Jahre und zwei Monate. In der zweiten Beobachtungsphase von Meyer um 1950 verkürzte sich diese Zeitspanne auf sieben Monate. Meyer beobachtete eine weitere leichte Verkürzung im dritten Beobachtungszeitraum, die er jedoch nicht auf die verwendete Behandlungsmethode, sondern auf die Zunahme des ärztlichen Personals zurückführte.

Meyers Beobachtung korrespondiert mit Odegards Veröffentlichung[964] aus demselben Jahr, der ebenfalls den stärksten Rückgang in der Aufnahmedauer psychiatrischer Patienten in Norwegen innerhalb der Zeitspanne der Schocktherapien beschrieb. Unterschiedlich fällt bei den beiden Veröffentlichungen lediglich die Beurteilung der schizophren Erkrankten aus. Odegard beschrieb auch bei ihnen die stärkste Veränderung innerhalb der Schockära. Über ähnliche Ergebnisse berichtete auch Battegay[965], der sich bei seiner Untersuchung jedoch ebenfalls auf schizophrene Patienten beschränkte

Demnach war bereits im ersten Untersuchungsabschnitt dieser Untersuchung, also zwischen 1945-50, die durch Schocktherapien verkürzte Aufenthaltsdauer der Patienten etabliert.

Überraschenderweise zeigte die Verschiebung der Behandlungsmethoden von den körperlich stark fordernden Schock-Therapien zur Pharmatherapie keinen Einfluss auf die Prognose und die Behandlungsdauer von depressiven Patienten. Es stellt sich die Frage, weshalb so unterschiedliche Therapieformen so gleichartige Ergebnisse erzielen.

In der heutigen Zeit gilt der Elektroschock als besonders effiziente[966] Methode, um schwer depressive Patienten von ihren Depressionen zu befreien[967], wobei die Nebenwirkungen nicht unerheblich sind und auch die Anwendung einer Vollnarkose als Gefährdung beurteilt wird. Die Auswertung zeigt jedoch, dass der Elektroschock (und die Insulinkomata) über den gesamten Beobachtungszeitraum immer seltener angewendet wurden, ohne dass sich dadurch das Behandlungsergebnis verschlechterte.

---

[964] (Odegard 1964)
[965] (Battegay und Gehring 1968)
[966] (vgl. (Meyendorf und Neundörfer 2004, 16))
[967] (Eschweiler, Wild, und Bartels 2003)

Es wird daher vermutet, dass nach 1950 kontinuierlich mehr Pfleger und Ärzte eingestellt wurden, die sich um die Erkrankten kümmerten, wodurch ein psychosomatischer Effekt erzielt wurde. In der vorliegenden Arbeit ist dieser Zusammenhang nicht überprüft worden. Dafür sind weitere Untersuchungen notwendig.

In grundsätzlicher Hinsicht erscheint es sehr schwierig die Wirkung von antidepressiven Medikamenten mit wissenschaftlichen Methoden zu erfassen. Aktuell finden sich mehrere Artikel in Journals mit hohem Impact-Factor, die grundsätzlich an der antidepressiven Wirkung von Medikamenten zweifeln[968].

Dabei soll jedoch keinesfalls bestritten werden, dass die Medikamente bei vielen Menschen eine Wirkung zeigen. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass viele Patienten unpassende Medikamente erhalten[969] und dass häufig Patienten auch ohne Tabletten eine Besserung zeigen, wie groß angelegte placebokontrollierte Studien zeigen[970].

Eine rein pharmakologische Bekämpfung von Depressionen erscheint schwierig, solange der grundsätzliche biochemische Mechanismus, der für die Ausprägung einer Depression verantwortlich ist nicht bekannt ist. Jedoch wurden bislang sämtliche diesbezügliche Theorien widerlegt.

J. J. Schildkraut hatte als kausalen biochemischen Mechanismus einer Depression das Vorliegen von Veränderung in der katecholaminergen Transmission postuliert[971] Jedoch hätte dieser Mechanismus bereits in den 50er Jahren als nicht ursächlich identifiziert werden können, da die frühesten Beobachtungen einer „antidepressiven" Wirkung eines Medikaments von Lurie und Salzer[972] auf dem Medikament Isoniazid beruhten, das - im Gegensatz zu Iproniazid – keine Wirkung auf die MAO zeigt[973].

Die nur zwei Jahre später geäußerte Vermutung von Coppen, wonach dem Serotonin eine kausale Funktion zugeordnet wurde[974] konnte ebenfalls nicht bewiesen werden und wurde von Bell im Jahr 2001 widerlegt[975].

---

[968] (Turner et al. 2008; Kirsch et al. 2008; Banerjee et al. 2011; Harter et al. 2010; Fawcett und Barkin 1997; Moller und Fountoulakis 2011)
[969] (Tranter et al. 2002)
[970] (vgl. Banerjee et al. 2011)
[971] (Schildkraut 1965)
[972] (Salzer und Lurie 1953, 1955)
[973] (vgl. Zetler 1960)
[974] (Coppen 1967)
[975] Bell zeigte, dass gesunde Menschen durch einen Serotoninmangel nicht depressiv werden (vgl. Bell, Abrams, und Nutt 2001)

Bislang zeigen die Versuche zu jedem Transmitter widersprüchliche Ergebnisse[976]. Daher werten manche Forscher die Veränderungen in der Serotonin- und Noradrenalinkonzentration als Peripherieeffekte[977]. Dafür spricht vor allem die lange Zeitspanne, die vergeht, bis eine klinische Wirkung beobachtet wird – was in einem starken Gegensatz zu der biochemischen Wirkung steht, die bereits nach wenigen Minuten einsetzt[978].

5.9 Wiederkehr der Erkrankung (Rezidiv)

Depressionen gelten als wiederkehrende Erkrankung. Es ist in dieser Untersuchung jedoch nicht gelungen Personengruppen zu identifizieren, die eine wiederholte stationäre Aufnahme benötigen.

Auch die britischen Forscher, die im Jahr 1965 in einer großen Untersuchung nach Gemeinsamkeiten suchten, beschrieben, dass depressive Patienten keine einheitlichen Merkmale aufweisen[979], Angst beschrieb dies ebenfalls in seiner Studie von 1966.

Es erscheint nicht möglich Vorhersagen über Depressionen oder ihren Verlauf zu treffen.

5.10 Molekularbiologie und moderne bildgebende Verfahren

Obwohl bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts über eine starke erbliche Ausprägung von Depressionen berichtet wurde, hat die moderne molekularbiologische Medizin kein Substrat für die Ausprägung von Depressionen entdeckt. Das im Jahr 2006 als Depressions-Gen[980] postulierte P2RX7-Gen konnte bei genaueren Untersuchungen keine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Depression vorhersagen[981] ebenso wurden Aussagen über „ursächliche" Hippokampusschrumpfungen[982], die mit bildgebenden Verfahren erarbeitetet wurden, wenige Jahre später widerlegt[983].

---

[976] (vgl. Müller und Krieg 2008)
[977] (vgl. Holsboer 2009, 126)
[978] (Carlsson et al. 1966; Carlsson, Fuxe, und Ungerstedt 1968)
[979] (vgl. Thiery 1965)
[980] (Lucae et al. 2006)
[981] (Grigoroiu-Serbanescu et al. 2009; Kapoor 2009)
[982] (Sheline, Gado, und Kraemer 2003; Sheline et al. 1999)
[983] (Bhardwaj et al. 2006; Gur et al. 2007)

Der Versuch dem Wesen der Depression mit modernen, labormedizinischen Methoden näherzukommen scheint erneut gescheitert und zeigt dabei Anklänge an die Situation vor 100 Jahren, als Anatomen mit Lichtmikroskopen versuchten, die Ursache der Erkrankung zu finden.

5.11 Einschätzung der pharmakologischen Möglichkeiten

Die Auswertung der Fachpresse zeigte, dass mehrere Autoren die ersten Antidepressiva für Vorboten von künftigen, besser wirkenden Medikamenten hielten, analog zu der Situation bei den Neuroleptika. Jedoch blieb eine vergleichbare Entwicklung bei den Antidepressiva aus. Ein Haloperidol[984] für Depressive wurde nie entdeckt. Sogar die neueren Antidepressiva der 90er Jahre zeigen keine höhere Effizienz als die Trizyklika der 50er Jahre[985]. Im Handbuch für Psychopharmakologie von 2008 schreibt Florian Holsboer:

> „Trotz jahrzehntelanger Bemühungen ist es weder der akademischen noch der industriellen Forschung gelungen, Medikamente zu entwickeln, die sich von den in den 1950er Jahren entdeckten trizyklischen Antidepressiva (TZA) vom Imipramin-Typ grundsätzlich unterscheiden." (Holsboer 2008, 126) [986]

Die heute beschriebene hohe Akzeptanz[987] und starke Verbreitung von antidepressiven Medikamenten[988], deren chronischer Einsatz in jüngster Zeit[989] häufiger als Gesundheitsrisiko[990] dargestellt wird[991], fand im Untersuchungszeitraum nicht statt und bedarf weiterer Untersuchungen.

Auffällig erscheint jedoch, dass in keiner der frühen Studien über einen prophylaktischen Effekt von Antidepressiva berichtet wird, obwohl Kunz[992], Arnold[993] und mehrere andere Autoren berichteten, dass

---

[984] Das im Jahr 1958 entwickelte Neuroleptikum Haloperidol (Haldol) wirkt 50mal stärker als Chlorpromazin und galt über lange Zeit als „Goldstandard" zur Dämpfung von akuten und schweren Psychosen (vgl. Herdegen und Böhm 2010, 376).

[985] (Barbui, Percudani, und Hotopf 2003)

[986] Eine umfangreichere Version des Zitats findet sich im Anhang. Das Handbuch beschreibt zudem: „Die später entwickelten Antidepressiva waren zwar nicht besser wirksam, hatten aber weniger Nebenwirkungen und waren weniger toxisch." (Holsboer-Trachsler und Holsboer 2008).

[987] "Mit großem Erfolg und auf breiter Front werden Antidepressiva und Tranquilizer als Lifestyle-Drogen vermarktet, die ein oberflächlich-sorgenfreies Leben und Wohlbefinden per Tabletteneinnahme in Aussicht stellen."(Gross und Winckelmann 2008, 67)

[988] (vgl. Glaeske 2006)

[989] Eine der frühesten Arbeiten, die den systematischen Einsatz von Antidepressiva kritisch beobachteten stammt von dem niederländischen Forscher J. D. van Scheyen. Er berichtete, dass sich bei Frauen das gesunde Intervall zwischen den depressiven Episoden durch den Einsatz von Antidepressiva verkürzt (van Scheyen 1973, 110)

[990] (Nestler et al. 1990; Rovin et al. 2012)

[991] (Hamer et al. 2010)

[992] (Kunz 1959)

[993] (Arnold 1960)

sie entsprechende Versuche einleiteten. Stattdessen beschrieb Hippius[994] unter dauerhafter Imipraminmedikation sogar eine Erhöhung[995] der Rezidive im Vergleich zu einer unbehandelten Vergleichsgruppe.

In aktuelleren Studien beschreiben hingegen mehrere Autoren, dass das trizyklische Antidepressivum Imipramin in hoher Dosierung eine prophylaktische Wirkung besitzt[996]. Andere Autoren berichteten in Metastudien wiederum abweichende Ergebnissen[997].

Es überrascht, dass die gründlichen psychopathologischen Forscher der 60er Jahre, zu denen auch die Imipramin-Fürsprecher[998] zählten, in keiner Veröffentlichung über diesen (gewünschten) Effekt berichteten und stattdessen stets zum Ausschleichen der Medikamente rieten.

In der jüngeren Zeit berichten einige Forscher, dass die Langzeitgabe von Antidepressiva zu einer Verschlimmerung der Erkrankung führt[999]. Andere Studienautoren berichten, dass depressive Patienten, die keine Medikamente[1000] erhalten weniger Krankheitsphasen[1001] zeigen und seltener sozialökonomisch absteigen[1002]. Ein amerikanischer Professor beschrieb in einer umfangreichen Monografie Antidepressiva als Mythos und „des Kaisers neue Kleider“[1003].

Im Untersuchungszeitraum wurden zwei bemerkenswerte Studien[1004] durchgeführt, bei denen gesunde Probanden eine antidepressive Medikamente erhielten[1005]. In diesen berichten die Forscher, dass die Probanden Einschränkungen im Denken und Fühlen erlitten, die unter anderem ihre Arbeitsfähigkeit einschränkte. Bei allen Probanden, die das Medikament länger als eine Woche nahmen, wurde zudem

---

994 (Hippius und Angst 1969)

995 Eine britische Studie von 1973 hatte ebenfalls gezeigt, dass eine depressive Patientengruppe, die eine sechsmonatige Erhaltungstherapie mit Antidepressiva erhielt, häufiger Rezidive entwickelte, als die depressive Vergleichsgruppe, die über sechs Monate eine Plazebomedikation erhalten hatte (Mindham, Howland, und Shepherd 1973).

996 (Frank et al. 1993; Geddes et al. 2003).

997 Demnach erlitten mindestens 50 Prozent der Patienten, die eine medikamentöse Erhaltungstherapie erhielten, innerhalb von 14 Monaten einen Rückfall (Viguera, Baldessarini, und Friedberg 1998)

998 (Hippius und Angst 1969; Kuhn 1964),

999 (Fava 1994; El-Mallakh, Waltrip, und Peters 1999)

1000 Patten berichtete in einer kanadischen Studie über ähnliche Ergebnisse, allerdings ging er davon aus, dass der Eindruck der „gesünderen“ nichtmedikamentierten Patienten entsteht, weil vor allem schwerer depressiv Erkrankten dauerhaft Medikamente erhalten und dass diese Patienten häufiger Rückfälle erleiden (Patten 2004).

1001 Niederländische Forscher verglichen in einer 10-jährigen retrospektiven Studie, depressive Patienten, die eine unterschiedliche Erstversorgung erhalten hatten. Dabei stellten sie fest, dass 76 Prozent der Patienten, die keine Antidepressiva erhalten hatten keinen Rückfall erlitten, wohingegen 50 Prozent der mit Antidepressiva behandelten Patienten einen Rückfall erlitten hatten (van Weel-Baumgarten et al. 2000).

1002 (Coryell et al. 1995; Posternak et al. 2006)

1003 Irving Kirsch (2010) The Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth (Kirsch 2010)

1004 (Grünthal 1958; Degkwitz 1962)

1005 In der jüngeren Zeit hat Healy einen ähnlichen Versuch unternommen und dabei entdeckt, dass die Anwendung von Antidepressiva Suizidabsichten in gesunden Probanden induzieren konnte (vgl. (Healy 2000a)

eine starke Reaktion auf das Absetzen der Medikamente beobachtet. Diese Beobachtungen werfen die Frage auf, ob eine dauerhafte Einnahme von Antidepressiva, die weltweit verbreitet ist[1006] und in der S3-Leitlinie Unipolare Depression empfohlen wird[1007], einen Einfluss auf das Problem der Frühberentung[1008] bei psychischen Erkrankungen hat. Zur Beantwortung dieser Frage sind jedoch weitere Studien[1009] notwendig.

Die vorliegende historische Arbeit zeigt darüber hinaus, dass Therapien in der Psychiatrie häufig ohne solide Basis etabliert wurden. Bereits in der Frühzeit der Disziplin wurden seltsam anmutende Therapien wie Drehmaschinen, Tauchbäder, Schlafkuren, Fieberkuren, etc. weltweit angewendet und wissenschaftlich diskutiert. Viele Methoden hatten zunächst eine ganz andere Indikation, die dann stark ausgeweitet wurde, um nur wenige Jahre später überhaupt nicht mehr angewendet zu werden.

Über die medikamentöse Einschätzung hinaus bietet der historische Standpunkt die Möglichkeit einfache und erfolgreiche Methoden zur Bekämpfung von Depressionen zu identifizieren. Dabei wurde mehrfach entdeckt, dass Anteilnahme und psychotherapeutische Hilfestellungen die wichtigsten Methoden waren, die der Erkrankung ihren Schrecken nahmen und dazu führten, dass sich schließlich die Prognose der Erkrankung veränderte. Die daraus resultierte veränderte Wahrnehmung der Erkrankten wirkte weitaus nachhaltiger, als die Einführung von Schockmethoden oder die späteren neuroleptischen Therapien. Der Beginn dieser Entwicklung lässt sich bis ins 18. Jahrhundert, die Zeit von Chiarugi und Pinel zurückverfolgen.

Dabei zeigt sich ein bemerkenswerter Gegensatz zwischen Historie und Gegenwart. Kraepelin, verfügte über keine wirksamen Medikamente gegen Depressionen und ging auch nicht davon aus, dass so etwas erhältlich sein könnte. Dennoch beurteilte er den Verlauf der Erkrankung günstig und prognostizierte, dass nahezu alle depressiven Patienten seine Klinik bald wieder verlassen würden. Im Gegensatz dazu verfügen moderne Psychiater über ein breites Arsenal an wirksamen Medikamenten; schätzen jedoch den Verlauf

---

[1006] (Hamer et al. 2010)

[1007] Die DGPPN empfiehlt antidepressive Medikamente zur Erhaltungstherapie und zur Rezividprophylaxe und beschreibt, dass durch eine Erhaltungstherapie das Rückfallrisiko um bis zu 70 Prozent gesenkt werden kann (DGPPN 2009, 76f).

[1008] (Brieger et al. 2004)

[1009] Hinweise auf eine Verringerung der Arbeitsfähigkeit finden sich bei (Dewa et al. 2003). Grundsätzliche Fragestellungen zum Thema Arbeitsfähigkeit diskutiert (Greener und Guest 2005), die ökonomische Sichtweise diskutiert (Conner, Crismon, und Still 1999).

der Erkrankung ungünstig ein und prognostizieren, dass die meisten Patienten bald wieder einen Rückfall erleiden werden[1010].

Es erscheint daher lohnenswert sich erneut Kraepelins Ansatz zu vergegenwärtigen. Seine Therapie basierte im Wesentlichen auf der Einsicht, für die Patienten da zu sein. Sie sollten „das Bewußtsein [haben], sich dem Arzte gegenüber aussprechen … zu können … [und von Seiten des Arztes erhielten sie] die stets wiederholte Versicherung, daß alle Selbstquälereien krankhaft seien und volle Genesung eintreten werde" (Kraepelin 1913, 1391).

In ähnlicher Form berichtete in Frankreich der Psychiater Jules-Joseph Dejerine (1847-1917) über seine Tätigkeit im Jahr 1902:

> „Bei den Morgenvisiten frage ich jede Patientin, wie sie die Nacht verbracht hat. Ich erkläre ihr geduldig, daß die Symptome über die sie klagt, eine andere Bedeutung haben als die, die sie ihnen zuschreibt. Und ich gehe erst dann zur nächsten Patientin, wenn ich an ihren Antworten erkennen kann, daß die Saat meiner Überzeugungsversuche in ihrem Geist zu sprießen beginnt." (zitiert nach Shorter 1999, 216)

Als wichtigste historische Erkenntnis wird jedoch das Wissen gewertet, dass die Erkrankung in den meisten Fällen von alleine aufhört und dass die altbekannte Persönlichkeit unbeschadet wieder erscheint. Im klinischen Untersuchungszeitraum dieser Arbeit scheint dieses Wissen noch bekannt gewesen zu sein. In aktuellen Darstellungen wird jedoch nur noch selten darauf hingewiesen[1011]. Es erscheint als Ausnahme, wenn ein Autor wie Härter schreibt:

> "Depressive Störungen sind bei sehr vielen Patienten selbstlimitierend, die Beschwerden klingen ohne eine spezielle Behandlung innerhalb von acht bis zehn Monaten ab." (Harter et al. 2010, 339)

Die Beobachtung des natürlichen Abklingens einer Depression scheint auch der Geschichte von Hiob im Alten Testament zugrunde zu liegen. Über Hiob wurde berichtet, das er seine sieben Söhne, seine drei Töchter, sein Vieh und sein gesamtes Besitztum verlor und unter entstellenden Geschwüren litt. Er verfiel in tiefe Depressionen und begann zu schweigen. Drei Freunde hörten von seinem Schicksal und versuchten ihn zu trösten, ohne dass er darauf reagierte. Als er dann nach sieben Tagen erstmals sprach, entfuhr ihm

---

[1010] Demnach soll es bei „bei mindestens 50 % der Fälle nach der Ersterkrankung zu wenigstens einer weiteren depressiven Episode [kommen]" (DGPPN 2009, 56).

[1011] (Goldberg et al. 1998)

eine bittere Klage (siehe Seite 11). Die Freunde versuchten ihn umzustimmen, doch jeder Versuch schlug fehl. Er beschimpfte sie und versuchte sie fortzujagen, sie blieben jedoch. Nach mehreren Reden und Gegenreden wendete sich die Situation plötzlich und unverhofft. Es wird beschrieben, dass Hiob wieder die Stimme Gottes hörte und daraufhin gesundete. Abschließend heißt es über Hiob, der dem Bericht zufolge eine vollständige Remission erfuhr:

> „ … der Herr mehrte den Besitz Hiobs[1012] auf das Doppelte ... Der Herr aber segnete die spätere Lebenszeit Hiobs mehr als seine frühere. Er besaß vierzehntausend Schafe, sechstausend Kamele, tausend Joch Rinder und tausend Esel ... er sah seine Kinder und Kindeskinder, vier Geschlechter. Dann starb Hiob, hochbetagt und satt an Lebenstagen."(Buch Hiob *Die Bibel : Altes und Neues Testament ; Einheitsübersetzung* 1999, Kapitel 42, Vers 10-17)

[1012] Hiob wird in der Schrift als „Ijob" bezeichnet.

6. Quellen

6.1 Archivalien

Krankenakten der Wahrendorff'schen Anstalten für den Zeitraum 1945-1970:

Dep. 136 Acc.2010/037

Die Akten befinden sich im Niedersächsischen Landesarchiv, im Hauptstaatsarchiv Hannover.

Die Patientenakten aus Wahrendorff wurden vor Ort im Archiv der Klinik ausgewertet. Sie wurden zwischenzeitlich in das Hauptstaatsarchiv Hannover aufgenommen. Die meisten Akten haben derzeit noch keine Signatur (Stand Juli 2013).

Krankenakten der Landesheil- und Pflegeanstalt Wunstorf für den Zeitraum 1945-1970:

Nds. 330 Wunstorf Acc.2006/087

Die Akten befinden sich im Niedersächsischen Landesarchiv, im Hauptstaatsarchiv Hannover.

6.2 Literatur

AG, Allianz Deutschland. 2011. *Depression kostet Volkswirtschaft jährlich bis zu 22 Milliarden Euro* Allianz Deutschland AG, 13.04.2011 2011 [cited 01.06.2011 2011]. Available from http://www.allianzdeutschland.de/presse/news/news_2011-04-13.html.

Akiskal, Hagop S. 2000. "Mood Disorders: Introduction and Overview." In *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry [Elektronische Ressource]*, edited by Benjamin J. Sadock and Harold I. Kaplan, 1 CD-ROM. [Philadelphia u.a.]: Lippincott Williams & Wilkins.

Alber, J. F. H. . 1856. "Ueber die Anzeige für den Gebrauch des Opiums im Irresein." *Deutsche Klinik* no. Band 6:333-334.

Althaus, D., G. Niklewski, A. Schmidtke, and U. Hegerl. 2007. "Veränderung der Häufigkeit suizidaler Handlungen nach zwei Jahren "Bündnis gegen Depression"." *Nervenarzt* no. 78 (3):272-6, 278-80, 282. doi: 10.1007/s00115-005-2031-5.

Aly, Götz. 1989. *Aktion T 4 : 1939-1945 ; die "Euthanasie"-Zentrale in der Tiergartenstraße 4*. 2., erw. Aufl. ed. Berlin: Hentrich.

Anderson, Stuart. 2005. *Making medicines : a brief history of pharmacy and pharmaceuticals*. London [u.a.]: Pharmaceutical Press.

Andreasen, N. C., W. Scheftner, T. Reich, R. M. Hirschfeld, J. Endicott, and M. B. Keller. 1986. "The validation of the concept of endogenous depression. A family study approach." *Arch Gen Psychiatry* no. 43 (3):246-51.

Andrews, Linda Wasmer. 2010. *Encyclopedia of depression*. Santa Barbara, Calif. [u.a.]: Greenwood.

Angermeyer, Matthias C., and Holger Steinberg. 2005. *200 Jahre Psychiatrie an der Universität Leipzig Personen und Konzepte*. Heidelberg: Springer Medizin-Verl.

Angst, J., P. Grof, and M. Schou. 1969. "Lithium." *Lancet* no. 1 (7605):1097.

Angst, J., and A. Marneros. 2001. "Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth." *J Affect Disord* no. 67 (1-3):3-19.

Angst, J., R. Sellaro, H. H. Stassen, and A. Gamma. 2005. "Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions." *J Affect Disord* no. 84 (2-3):149-57. doi: S0165032703001952 [pii] 10.1016/S0165-0327(03)00195-2.

Angst, J., and P. Weis. 1969. "Zum Verlauf depressiver Psychosen." In *Melancholie in Forschung, Klinik und Behandlung ; 20 Tabellen*, edited by Walter Schulte and Werner Mende, 2-9. Stuttgart: Thieme.

Angst, Jules. 1966. *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen: Eine genetische, soziologische und klinische Studie*. 112 vols, *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie*: Springer-Verlag.

Ankele, Monika. 2009. *Alltag und Aneignung in Psychiatrien um 1900 : Selbstzeugnisse von Frauen aus der Sammlung Prinzhorn*. Wien [u.a.]: Böhlau.

AOK. 2011. *Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet* 2010 [cited 01.06.2011 2011]. Available from http://www.aok.de/bundesweit/91267.php?id=14429.

Arneson, G. A. 1961. "A near fatal case of imipramine overdosage." *Am J Psychiatry* no. 117:934-6.

Arnold, O. H. 1960. "Kombinierte Elektroschock-Tofranil-Behandlung der Melancholien." *Wien Med Wochenschr* no. 110:250-5.

Aruta, A. 2011. "Shocking waves at the museum: the Bini-Cerletti electro-shock apparatus." *Med Hist* no. 55 (3):407-12.

Asatoor, A. M., A. J. Levi, and M. D. Milne. 1963. "Tranylcypromine and Cheese." *Lancet* no. 2 (7310):733-4.

Ayd, F. J., Jr. 1957. "A preliminary report on marsilid." *Am J Psychiatry* no. 114 (5):459.

Baeyer, Walter von, and Wilhelm Grobe. 1947. "Psychopathologische Erfahrungen mit der Elektrokrampfmethode." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* no. 179 (1):163-233. doi: 10.1007/bf00352855.

Bak, Robert. 1939. "Zur Frage des Wirkungsmechanismus der Cardiazolschockbehandlung." *Der Nervenarzt* (12):444-449.

Balz, Viola Kristin. 2010. *Zwischen Wirkung und Erfahrung - eine Geschichte der Psychopharmaka : Neuroleptika in der Bundesrepublik Deutschland ; 1950 - 1980*. [Bielefeld]: Transcript.

Ban, T. A. 2001. "Pharmacotherapy of depression: a historical analysis." *J Neural Transm* no. 108 (6):707-16.

———. 2002a. "The History of Psychopharmacology and the CINP as told in Autobiography." In *From Psychopharmacology to Neuropsychopharmacology in the 1980s and the story of CINP*, ed D. Healy and Edward Shorter. East Kilbride: CINP. http://cinp.org/publications/books/buy-cinp-books/.

———. 2002b. The Imipramine Dossier. In *The History of Psychopharmacology and the CINP as told in Autobiography*

From Psychopharmacology to Neuropsychopharmacology in the 1980s and the story of CINP, edited by D. Healy and Edward Shorter. East Kilbride: CINP.

Banerjee, Sube, Jennifer Hellier, Michael Dewey, Renee Romeo, Clive Ballard, Robert Baldwin, Peter Bentham, Chris Fox, Clive Holmes, Cornelius Katona, Martin Knapp, Claire Lawton, James Lindesay, Gill Livingston, Niall McCrae, Esme Moniz-Cook, Joanna Murray, Shirley Nurock, Martin Orrell, John O'Brien, Michaela Poppe, Alan Thomas, Rebecca Walwyn, Kenneth Wilson, and Alistair Burns. 2011. "Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial." *The Lancet* no. 378 (9789):403-411.

Bangen, Hans C. 1992. *Geschichte der medikamentösen Therapie der Schizophrenie*. Berlin: VWB - Verl. für Wiss. und Bildung.

Barbier, J. M., G. Serra, and G. Loas. 1999. "Constance Pascal: pioneer of French psychiatry. Translated from the French by C.S.Breathnach." *Hist Psychiatry* no. 10 (40 Pt 4):425-37.

Barbui, C., M. Percudani, and M. Hotopf. 2003. "Economic evaluation of antidepressive agents: a systematic critique of experimental and observational studies." *J Clin Psychopharmacol* no. 23 (2):145-54.

Battegay, R., and A. Gehring. 1968. "Vergleichende Untersuchungen an Schizophrenen der präneuroleptischen und der postneuroleptischen Ära." *Neuropsychopharmacology* no. 1 (2):107-122.

Bauer, Michael, Mazda Adli, and Anne Berghöfer. 2005. "Akute und therapieresistente Depressionen Pharmakotherapie - Psychotherapie - Innovationen." In. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/3-540-28049-9

Bauer, Michael, Anne Berghöfer, and Mazda Adli. 2005. *Akute und therapieresistente Depressionen [Elektronische Ressource] : Pharmakotherapie, Psychotherapie, Innovationen*. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Heidelberg: Springer.

Bebbington, P. E. 1998. "Sex and depression." *Psychol Med* no. 28 (1):1-8.

Bell, C., J. Abrams, and D. Nutt. 2001. "Tryptophan depletion and its implications for psychiatry." *Br J Psychiatry* no. 178:399-405.

Bendick, Christoph. 1989. *Emil Kraepelins Forschungsreise nach Java im Jahre 1904 : ein Beitrag zur Geschichte der Ethnopsychiatrie*. Feuchtwangen: Kohlhauer.

Benkert, Otto, Hanns Hippius, and Ion Anghelescu. 2009. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie : mit 60 Tabellen*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Heidelberg: Springer Medizin.

Bente, D., H. Hippius, W. Poeldinger, and K. Stach. 1964. "Chemische Konstitution und klinische Wirkung von antidepressiven Pharmaka." *Arzneimittelforschung* no. 14:SUPPL:486-90.

Berrios, German E. 1996. *The history of mental symptoms : descriptive psychopathology since the nineteenth century*. Cambridge [u.a.]: Cambridge Univ. Press.

———. 2009. "History of Depression." In *The international encyclopedia of depression*, edited by Rick E. Ingram, 319-321. New York: Springer.

Beyer, Christof. 2009. *Von der "Kreis-Irrenanstalt" zum Pfalzklinikum : eine Geschichte der Psychiatrie in Klingenmünster*. Kaiserslautern: Inst. für Pfälzische Geschichte u. Volkskunde.

Bhardwaj, R. D., M. A. Curtis, K. L. Spalding, B. A. Buchholz, D. Fink, T. Bjork-Eriksson, C. Nordborg, F. H. Gage, H. Druid, P. S. Eriksson, and J. Frisen. 2006. "Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development." *Proc Natl Acad Sci U S A* no. 103 (33):12564-8. doi: 10.1073/pnas.0605177103.

Binswanger, Otto, Ernst Siemerling, Ernst Schultze, Alexander Westphal, Alfred Erich Hoche, and Robert Wollenberg. 1923. *Lehrbuch der Psychiatrie*. 6. Aufl., verm. und verb. Aufl ed. Jena: Fischer.

Blackwell, B., and L. A. Mabbitt. 1965. "Tyramine in Cheese Related to Hypertensive Crises after Monoamine-Oxidase Inhibition." *Lancet* no. 1 (7392):938-40.

Blackwell, B., and E. Marley. 1964. "Interaction between Cheese and Monoamine-Oxidase Inhibitors in Rats and Cats." *Lancet* no. 1 (7332):530-1.

Blackwell, B., E. Marley, J. Price, and D. Taylor. 1967. "Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuffs." *Br J Psychiatry* no. 113 (497):349-65.

Bleich, S., L. Breuer, and J. Kornhuber. 2006. "Fritz Flügel (1897–1973)." *Der Nervenarzt* no. 77 (3):350-354. doi: 10.1007/s00115-005-2035-1.

Bleuler, M., and W. A. Stoll. 1955. "Clinical use of reserpine in psychiatry: comparison with chlorpromazine." *Ann N Y Acad Sci* no. 61 (1):167-73.

Blöcker, Susanne. 1993. *Studien zur Ikonographie der sieben Todsünden in der niederländischen und deutschen Malerei und Graphik von 1450 - 1560*. Münster [u.a.]: Lit-Verl.

BMJ. 1968. "Today's Drugs: Monoamine Oxidase Inhibitors." *BMJ* no. 2 (5596):35-37. doi: 10.1136/bmj.2.5596.35.

Bochnik, H. J., H. Helmchen, H. Hippius, H. Knuppel, C. Kulenkampff, H. Lauter, J. E. Meyer, H. W. Muller, S. Wieser, and W. T. Winkler. 1970. "Zur Brauchbarkeit der psychiatrischen Diagnosen der WHO-Diagnosen-Klassifikation." *Nervenarzt* no. 41 (1):42-4.

Bock, Carl Ernst. 1842. "Handbuch der Anatomie des Menschen." In *mit Berücksichtigung der neuesten Physiologie und chirurgischen Anatomie*. Leipzig: Friedrich Volckmar. http://books.google.de/books?id=unFEAAAAcAAJ&dq.

Boor, Wolfgang de. 1954. *Psychiatrische Systematik : ihre Entwicklung in Deutschland seit Kahlbaum*. Berlin [u.a.]: Springer.

Bourgeois, Marc L., and Andreas Marneros. 2002. "The prognosis of bipolar disorders: course and outcome." In *Bipolar Disorders*, edited by Andreas Marneros and Jules Angst, 405-436. Springer Netherlands.

Bourne, H. R., W. E. Bunney, Jr., R. W. Colburn, J. M. Davis, J. N. Davis, D. M. Shaw, and A. J. Coppen. 1968. "Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients." *Lancet* no. 2 (7572):805-8.

Bramesfeld, Anke. 2007. "Volkskrankheit Depression : mehr als nur ein Problem der Gesundheitsversorgung." *Verhaltenstherapie & psychosoziale Praxis* no. 39 (4):913-920.

Braun, Salina. 2009. *Heilung mit Defekt : psychiatrische Praxis an den Anstalten Hofheim und Siegburg 1820 - 1878 ; mit 26 Tabellen*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht.

Braunmühl, A. 1939. "Die kombinierte Shock-Krampfbehandlung der Schizophrenie am Beispiel der „Blockmethode"." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* no. 164 (1):69-92. doi: 10.1007/BF02871204.

Brieger, P., R. Bloink, S. Rottig, and A. Marneros. 2004. "Die vorzeitige Berentung von unipolar depressiv und bipolar affektiv Erkrankten." *Psychiatr Prax* no. 31 (4):203-6. doi: 10.1055/s-2003-814806.

Brieger, P., and A. Marneros. 1995. "Das Dysthymiekonzept: Aktuelles und Geschichtliches - ein Überblick." *Fortschr Neurol Psychiatr* no. 63 (10):411-20. doi: 10.1055/s-2007-996643.

Brown, John, and Andreas Röschlaub. 1806. *Sämmtliche Werke 1 Anfangsgründe der Medizin*. Frankfurt a. M.: Andreas.

Bschor, T., U. Lewitzka, A. Pfennig, and M. Bauer. 2007. "Fünfundzwanzig Jahre Lithiumaugmentation." *Nervenarzt* no. 78 (11):1237-47. doi: 10.1007/s00115-007-2273-5.

Bumke, Oswald. 1928. *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Berlin: Springer.

———. 1932. *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Edited by Oswald Bumke. 10 vols. Vol. Band 9 Teil 1, *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Berlin: Springer.

Bürger-Prinz, H. 1961. "Probleme der phasischen Psychosen." In *Probleme der phasischen Psychosen: Vorträge gehalten auf dem Kongress der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde in Bad Nauheim, 14.-16. Okt. 1960*, edited by Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde, 1-14. Enke.

Burton, Robert. 1652. "The anatomy of melancholy what it is, with all the kinds, causes, symptomes, prognostickes, & severall cures of it." In. London: Printed & are to be sould by Hen. Crips & Lodo. Lloyd. http://gateway.proquest.com/openurl?ctx_ver=Z39.88-2003&res_id=xri:eebo&rft_val_fmt=&rft_id=xri:eebo:image:44664.

———. 1990. *Anatomie der Melancholie : Über die Allgegenwart der Schwermut, ihre Ursachen und Symptome sowie die Kunst, es mit ihr auszuhalten. Aus dem Englischen übertragen und mit einem Nachwort versehen von Ulrich Horstmann.* 3. Aufl. ed. Zürich [u.a.]: Artemis-Verl.

Cade, C. E., A. C. Dlouhy, K. F. Medzihradszky, S. P. Salas-Castillo, and R. A. Ghiladi. 2010. "Isoniazid-resistance conferring mutations in Mycobacterium tuberculosis KatG: catalase, peroxidase, and INH-NADH adduct formation activities." *Protein Sci* no. 19 (3):458-74. doi: 10.1002/pro.324.

Carlsson, A., H. Corrodi, K. Fuxe, and T. Hokfelt. 1969. "Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-alpha-ethyl-meta-tyramine." *Eur J Pharmacol* no. 5 (4):357-66.

Carlsson, A., K. Fuxe, and U. Ungerstedt. 1968. "The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons." *J Pharm Pharmacol* no. 20 (2):150-1.

Carlsson, A., J. Jonason, and M. Lindqvist. 1969. "On the mechanism of 5-hydroxytryptamine release by thymoleptics." *J Pharm Pharmacol* no. 21 (11):769-73.

Carlsson, Arvid, Kjell Fuxe, Bertil Hamberger, and Margit Lindqvist. 1966. "Biochemical and Histochemical Studies on the Effects of Imipramine-like Drugs and (+)-Amphetamine on Central and Peripheral Catecholamine Neurons." *Acta Physiologica Scandinavica* no. 67 (3-4):481-497.

Carroll, B. J. 1979. "Prediction of treatment outcome with lithium." *Arch Gen Psychiatry* no. 36 (8 Spec No):870-8.

Chessin, M., E. R. Kramer, and C. C. Scott. 1957. "Modifications of the pharmacology of reserpine and serotonin by iproniazid." *J Pharmacol Exp Ther* no. 119 (4):453-60.

Chiang, Howard H. 2009. "An Early Hope of Psychopharmacology." *Historia Medicinae* no. 1 (1 E06):7.

Chiarugi, Vincenzio. 1795. *Vincenzo Chiarugi's ... Abhandlung über den Wahnsinn überhaupt und insbesondere, nebst einer Centurie von Beobachtungen : eine freie und mit einigen Anmerkungen versehene Uebersetzung aus dem Italienischen*. Leipzig: Meyer.

Clayton, P. J., J. A. Halikas, and W. L. Maurice. 1972. "The depression of widowhood." *Br J Psychiatry* no. 120 (554):71-7.

Cmyral, K., and G. Hofmann. 1963. "Ergebnisse der Anwendung von desmethyl-imipramin (G-35020, Pertofran) beim depressiven Syndrom." *Wien Med Wochenschr* no. 113:933-5.

Conner, T. M., M. L. Crismon, and D. J. Still. 1999. "A critical review of selected pharmacoeconomic analyses of antidepressant therapy." *Ann Pharmacother* no. 33 (3):364-72.

Cook, L. C., and W. Ogden. 1938. "Cardiazol convulsion therapy in non-schizophrenic reaction states " *The Lancet* no. 232 (6007):885-887.

Coppen, A. 1967. "The biochemistry of affective disorders." *Br J Psychiatry* no. 113 (504):1237-64.

Coppen, A. J. 1969. "Biochemical aspects of depression." *Int Psychiatry Clin* no. 6 (2):53-81.

Coryell, W., J. Endicott, G. Winokur, H. Akiskal, D. Solomon, A. Leon, T. Mueller, and T. Shea. 1995. "Characteristics and significance of untreated major depressive disorder." *Am J Psychiatry* no. 152 (8):1124-9.

Crammer, J. L., and A. Elkes. 1967. "Agranulocytosis after desipramine." *Lancet* no. 1 (7481):105-6.

Cremerius, J., and R. Jung. 1947. "Über die Veränderungen des Elektroenzephalogramms nach Elektroschockbehandlung." *Der Nervenarzt* (18):193-204.

Cullen, William. 1784. *First lines of the practice of physic*. Edinburgh; London: Printed for C. Elliot; T. Cadell.

———. 1785. "Institutions of medicine Part I. Physiology. For the use of the students in the University of Edinburgh. By William Cullen, M.D." In. Edinburgh: printed for Charles Elliot; and T. Cadell, London. http://galenet.galegroup.com/servlet/ECCO?c=1&stp=Author&ste=11&af=BN&ae=N005828&tiPG=1&dd=0&dc=flc&docNum=CW107598814&vrsn=1.0&srchtp=a&d4=0.33&n=10&SU=0LRM.

Cullen, William, and Caspar Fritsch. 1786. *Kurzer Inbegriff der medicinischen Nosologie oder systematische Eintheilung der Krankheiten von Cullen, Linné, Sauvages, Vogel und Sagar 1 Das Cullensche System*. Nach der 3. verm. Ausg. mit einigen Zusätzen. ed. Leipzig: Fritsch.

Cullen, William, and John Rotheram. 1796. *First lines of the practice of physic [Elektronische Ressource]*. London: Printed for Bell & Bradfute, and William Creech; and G. Gl and J. Robinson, and H. Murray,.

———. 1800. *Anfangsgründe der praktischen Arzneykunst*. Nach der neuesten englischen Ausgabe des Dr. Rotheram übersetzt und mit Anmerkungen und Zusätzen vermehrt. ed. Leipzig: Fritsch.

Czygan, F. C. 2003. "Kulturgeschichte und Mystik des Johanniskrauts - Vom 2500 Jahre alten Apotropaikum zum aktuellen Antidepressivum." *Pharm Unserer Zeit* no. 32 (3):184-90. doi: 10.1002/pauz.200390062.

Davies, D. L., and M. Shepherd. 1955. "Reserpine in the treatment of anxious and depressed patients." *Lancet* no. 269 (6881):117-20.

Davis, John M. 2007. Donald F. Klein - Interview for the ACNP history project.

Davis, W. A. 1958. "The history of marsilid." *J Clin Exp Psychopathol* no. 19 (2, Suppl. 1):1-10.

Davison, A. N. 1957. "The mechanism of the irreversible inhibition of rat-liver monoamine oxidase by iproniazid (marsilid)." *Biochem J* no. 67 (2):316-22.

Davison, A. N., A. W. Lessin, and M. W. Parkes. 1957. "The antagonism of reserpine hypothermia by iproniazid." *Experientia* no. 13 (8):329-30.

Degkwitz, R. 1962. "Über die Imipraminwirkung bei Depressionen." *Nervenarzt* no. 33:450-7.

Degkwitz, R., and L. Nesswetha. 1962. "[A complication in combined use of a phenothiazine derivative and a monoamine oxidase inhibitor]." *Nervenarzt* no. 33:138-9.

Delay, J., and P. Deniker. 1953. "Les neuroplegiques en therapeutique psychiatrique." *Therapie* no. 8 (3):347-64.

Delay, J., P. Deniker, Harl, and A. Grasset. 1952. "[N-dimethylamino-prophylchlorophenothiazine (4560 RP) therapy of confusional states]." *Ann Med Psychol (Paris)* no. 110 (2-3):398-403.

Delay, J., B. Laine, and J. F. Buisson. 1952. "[The action of isonicotinyl-hydrazide used in the treatment of depressive states]." *Ann Med Psychol (Paris)* no. 110 (2 5):689-92.

Deverteuil, R. L., and H. E. Lehmann. 1958. "Therapeutic trial of iproniazid (marsilid) in depressed and apathetic patients." *Can Med Assoc J* no. 78 (2):131-3.

Dewa, C. S., J. S. Hoch, E. Lin, M. Paterson, and P. Goering. 2003. "Pattern of antidepressant use and duration of depression-related absence from work." *Br J Psychiatry* no. 183:507-13.

DGPPN. 1975. "Enquête 1975 - Bericht über die Lage der Psychiatrie in der Bundesrepublik Deutschland." In *Drucksache 7/4200*, ed DGPPN. Bonn: DGPPN. http://www.dgppn.de/schwerpunkte/versorgung/enquete.html.

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW. 2009. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung,*. Edited by Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie. 1. Aufl. ed. [s.l.]: Springer-Verlag.

———. 2012. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung, Version 1.3*. Edited by Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie. 1.3 ed. [s.l.]: Springer-Verlag.

Die Bibel : Altes und Neues Testament ; Einheitsübersetzung. 1999. Neuausg. in neuer Rechtschreibung. ed. Freiburg [u.a.]: Herder.

Dilg, Peter. 2001. "Zur Frühgeschichte der industriellen Insulin-Herstellung in Deutschland: Insulin-Präparate in der ersten Hälfte des 20.Jahrhunderts." *Pharm Unserer Zeit* no. 30 (1):10-15. doi: 10.1002/1615-1003(200101)30:1<10::aid-pauz10>3.0.co;2-z.

Ditfurth, H. von. 1955. "Anwendungsmoglichkeiten des Megaphens in der psychiatrischen Klinik und Forschung." *Nervenarzt* no. 26 (2):54-9.

Doan, D. I., and P. E. Huston. 1948. "Electric shock during pregnancy; a report of seven cases." *Psychiatr Q* no. 22 (3):413-7.

Dowideit, Anette, and Flora Wisdorff. 2012. "Mit Wellness gegen die Frührente." *Welt am Sonntag*, 30.12.2012, 27-28.

Dreyfus, Georges Louis. 1907. *Die Melancholie, ein Zustandsbild des manisch-depressiven Irreseins : eine klinische Studie*. Jena: Fischer.

Dussik, Karl Theo, and Manfred Sakel. 1936. "Ergebnisse der Hypoglykämieshockbehandlung der Schizophrenie." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* no. 155 (1):351-415. doi: 10.1007/bf02865579.

Ebbinghaus, A., K.H. Roth, and H. Kaupen-Haas. 1984. *Heilen und Vernichten im Mustergau Hamburg: Bevölkerungs- und Gesundheitspolitik im Dritten Reich*. Konkret Literatur Verlag.

Eckart, Wolfgang U. 2009. "Geschichte der Medizin Fakten, Konzepte, Haltungen." In. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-79216-1.

Eckart, Wolfgang U., and Robert Jütte. 2007. *Medizingeschichte : eine Einführung*. Köln [u.a.]: Böhlau.

Eckert, Anne, and E. Walter Müller. 2008. "Pharmakologische Grundlagen." In *Handbuch der Psychopharmakotherapie [Elektronische Ressource]*, edited by Florian Holsboer, Gerhard Gründer and Otto Benkert, 29-41. [s.l.]: Springer-Verlag.

Ehrenberg, Alain. 2004. "Das erschöpfte Selbst Depression und Gesellschaft in der Gegenwart." In. [s.l.]: Campus Verlag GmbH.

Eichhorn, Maren, Jörg Völlnagel, Moritz Wullen, Neue Nationalgalerie, Ausstellung Melancholie. Genie und Wahnsinn in der Kunst, Staatliche Museen, and Réunion des Musées Nationaux. 2006. *Melancholie : Genie und Wahnsinn in der Kunst ; Neue Nationalgalerie, Staatliche Museen zu Berlin, Kulturforum 17. Februar bis 7. Mai 2006 ; [das Magazin zur Ausstellung]*. Berlin: Staatliche Museen zu Berlin.

El-Mallakh, R. S., C. Waltrip, and C. Peters. 1999. "Can long-term antidepressant use be depressogenic?" *J Clin Psychiatry* no. 60 (4):263-4.

Eleftheriadis, Anastassia. 1991. *Die Struktur der hippokratischen Theorie der Medizin : logischer Aufbau und dynamische Entwicklung der Humoralpathologie*. Frankfurt am Main [u.a.]: Lang.

Engelken, Friedrich. 1851. "Die Anwendung des Opiums in Geisteskrankheiten und einigen verwandten Zuständen." *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie* (8):393-434.

Ernst, Edzard, Max H. Pittler, and David Eisenberg. 2004. *Praxis Naturheilverfahren : evidenzbasierte Komplementärmedizin ; [wissenschaftliche Bewertung, Nutzen-Risiko-Analyse, Entscheidungshilfen] ; mit 100 Tabellen*. [Heidelberg] [u.a.]: Springer Medizin.

Eschweiler, Gerhard Wilhelm, Barbara Wild, and Matthias Bartels. 2003. *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie : Elektrokrampftherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*. Darmstadt: Steinkopff.

Esquirol, Jean Etienne Dominique, and W. Bernhard. 1838. *Die Geisteskrankheiten in Beziehung zur Medizin und Staatsarzneikunde Bd. 1 [...]*. Berlin: Voss.

Ewald, G., and S. Haddenbrock. 1942. "Die Elektrokrampftherapie. Ihre Grundlagen und ihre Erfolge." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* no. 174 (1):635-669. doi: 10.1007/bf02877960.

Fangerau, H., and K. Nolte. 2006. *"Moderne" Anstaltspsychiatrie im 19. und 20. Jahrhundert: Legitimation und Kritik*. F. Steiner.

Faucett, R. L. 1958. "Induced depressions; pharmacologic effects." *Am J Psychiatry* no. 115 (3):247-8.

Faulstich, Heinz. 1998. *Hungersterben in der Psychiatrie 1914 - 1949 : mit einer Topographie der NS-Psychiatrie*. Freiburg im Breisgau: Lambertus.

Fava, G. A. 1994. "Do antidepressant and antianxiety drugs increase chronicity in affective disorders?" *Psychother Psychosom* no. 61 (3-4):125-31.

Fawcett, J., and R. L. Barkin. 1997. "Efficacy issues with antidepressants." *J Clin Psychiatry* no. 58 Suppl 6:32-9.

Feldmann, Silke. 2005. *Die Verbreitung der Kraepelinischen Krankheitslehre im deutschen Sprachraum zwischen 1893 und 1912 am Beispiel der Dementia praecox*, Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen.

Fichtner, Gerhard. 1980. *Psychiatrie zur Zeit Hölderlins : Ausstellung anläßlich der 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Medizin, der Naturwissenschaften und Technik in Tübingen ; Universitätsbibliothek Tübingen, Bonatzbau, 27. September bis 30. Oktober 1980*. 2., unveränd. Aufl ed. Tübingen: Univ.-Bibliothek.

Fischer-Homberger, Esther. 1970. *Hypochondrie : Melancholie bis Neurose, Krankheiten und Zustandsbilder*. Bern [u.a.]: Huber.

Flashar, H. 2010. *Sophokles: Dichter im demokratischen Athen*: Beck.

Flashar, Hellmut. 1962. *Problemata physica*. Edited by Ernst Grumach, *Aristoteles Gesamtausgabe - Werke in deutscher Übersetzung*. Berlin: Akad.-Verl.

———. 1966. *Melancholie und Melancholiker in den medizinischen Theorien der Antike*. Berlin: de Gruyter.

Flemming, Carl Friedrich. 1859. *Pathologie und Therapie der Psychosen*. Berlin: Hirschwald.

Flügel, Fritz. 1953. "Neue klinische Beobachtungen zur Wirkung des Phenothiazinkorpers Megaphen auf psychische Krankheitsbilder." *Med Klin (Munich)* no. 48 (29):1027-9.

Fox, Ruth A. 1976. *The tangled chain : the structure of disorder in The anatomy of melancholy*. Berkeley: University of California Press.

Frank, E., D. J. Kupfer, J. M. Perel, C. Cornes, A. G. Mallinger, M. E. Thase, A. B. McEachran, and V. J. Grochocinski. 1993. "Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression." *J Affect Disord* no. 27 (3):139-45.

Freye, Enno. 2008. *Opioide in der Medizin*. 7. Aufl. ed. [s.l.]: Springer-Verlag.

Freyhan, F. A. 1960. "Zur modernen psychiatrischen Behandlung der Depressionen." *Nervenarzt* no. 31:112-8.

Friedreich, Johannes B. 1830. *Versuch einer Literärgeschichte der Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten*. Würzburg: Strecker.

Fuchs, Petra, Maike Rotzoll, Paul Richter, Annette Hinz-Wessels, and Gerrit Hohendorf. 2004. "Minderjährige als Opfer der Krankenmordaktion "T4"." In. Berlin: Be.bra Wiss.-Verl.

Gäde, E. B., and K. Heinrich. 1955. "Klinische Beobachtungen bei Megaphenbehandlungen in der Psychiatrie." *Nervenarzt* no. 26 (2):49-54.

Gallinek, Alfred. 1959. "Marsilid (iproniazid) and electroshock." *Am J Psychiatry* no. 115 (11):1011-6.

Garbers, Karl. 1977. *Ibn-Imràn Ishāq "Maqàla fi 'l-málihūliyā" <Abhandlung über die Melancholie > und Constantini Africani Libri duo De Melancholia*. Hamburg,.

Garvey, M., R. Noyes, Jr., and W. Yates. 1990. "Frequency of constipation in major depression: relationship to other clinical variables." *Psychosomatics* no. 31 (2):204-6. doi: 10.1016/S0033-3182(90)72196-2.

Geddes, J. R., S. Burgess, K. Hawton, K. Jamison, and G. M. Goodwin. 2004. "Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Am J Psychiatry* no. 161 (2):217-22.

Geddes, J. R., S. M. Carney, C. Davies, T. A. Furukawa, D. J. Kupfer, E. Frank, and G. M. Goodwin. 2003. "Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review." *Lancet* no. 361 (9358):653-61. doi: S0140-6736(03)12599-8 [pii] 10.1016/S0140-6736(03)12599-8.

Geller, Walter. 1962. "Zur Entwicklung der Behandlung mit Monoamino-Oxydase-Hemmern." *Nervenarzt* no. 33:124-9.

Gillette, J. R., J. V. Dingell, F. Sulser, R. Kuntzman, and B. B. Brodie. 1961. "Isolation from rat brain of a metabolic product, desmethylimipramine, that mediates the antidepressant activity of imipramine (Tofranil)." *Experientia* no. 17:417-8.

Glaeske, Gerd. 2006. "Psychopharmaka." In *Volkskrankheit Depression? : Bestandsaufnahme und Perspektiven*, edited by Gabriela Stoppe, Anke Bramesfeld and Friedrich Wilhelm Schwartz, 99-108. Berlin [u.a.]: Springer Medizin.

Goldberg, D., M. Privett, B. Ustun, G. Simon, and M. Linden. 1998. "The effects of detection and treatment on the outcome of major depression in primary care: a naturalistic study in 15 cities." *Br J Gen Pract* no. 48 (437):1840-4.

Goodwin, F. K., and W. E. Bunney, Jr. 1971. "Depressions following reserpine: a reevaluation." *Semin Psychiatry* no. 3 (4):435-48.

Gordon, Felicia. 2006. "French psychiatry and the new woman: the case of Dr Constance Pascal, 1877-1937." *Hist Psychiatry* no. 17 (66 Pt 2):159-82.

Grahmann, H., and R. Suchenwirth. 1959. "Die Thrombosegefahr bei der Chlorpromacinund Reserpinbehandlung endogener Psychosen." *Nervenarzt* no. 30 (5):224-5.

Greener, M. J., and J. F. Guest. 2005. "Do antidepressants reduce the burden imposed by depression on employers?" *CNS Drugs* no. 19 (3):253-64.

Griesinger, Wilhelm. 1861. *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Aerzte und Studirende*. 2., umgearb. und sehr verm. Aufl. ed. Stuttgart: Krabbe.

———. 1867. *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte und Studirende*. 2. umgearb. Aufl, 2. Abdruck. ed. Stuttgart,.

Grigoroiu-Serbanescu, M., S. Herms, T. W. Muhleisen, A. Georgi, C. C. Diaconu, J. Strohmaier, P. Czerski, J. Hauser, A. Leszczynska-Rodziewicz, R. A. Jamra, G. Babadjanova, A. Tiganov, V. Krasnov, S. Kapiletti, A. I. Neagu, J. Vollmer, R. Breuer, M. Rietschel, M. M. Nothen, S. Cichon, and P. Propping. 2009. "Variation in P2RX7 candidate gene (rs2230912) is not associated with bipolar I disorder and unipolar major depression in four European samples." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* no. 150B (7):1017-21. doi: 10.1002/ajmg.b.30952.

Gross-May, Gerty. 1938. "Über epileptiforme Anfälle bei der Insulintherapie der Schizophrenie." *Der Nervenarzt* (11):400-413.

Gross, D., and H.J. Winckelmann. 2008. *Medizin im 20. Jahrhundert: Fortschritte und Grenzen der Heilkunde seit 1900*: Reed Business Information.

Grotjahn, Martin. 1939. "Neue Behandlungsmethoden der Schizophrenie; Zur Methodik der Hypoglykämiebehandlung von Psychosen." *Internationale Zeitschrift für Psychoanalyse und Imago* no. XXIV (Heft 3):2.

Gruhle, Hans W. 1922. *Psychiatrie für Ärzte*. 2. verm. und verb. Aufl ed. Berlin: Springer.

Gruithuisen, Franz von Paula. 1814. *Hippokrates' des Zweyten ächte medizinische Schriften ins Deutsche übersetzt : mit einem alphabetischen Repertorium der Sätze und Materien ; ein Taschenbuch für junge Aerzte*. München: Lentner.

Grünthal, E. 1958. "Untersuchungen über die besondere psychologische Wirkung des Thymolepticums Tofranil." *Pschiat. Neurol.* no. 136 (6):402-408.

Gruson, Lindsay. 1983. "Nathan Kline, Developer of Antidepressants, dies." *The New York Times*, February, 14, 1983.

Gur, T. L., A. C. Conti, J. Holden, A. J. Bechtholt, T. E. Hill, I. Lucki, J. E. Malberg, and J. A. Blendy. 2007. "cAMP response element-binding protein deficiency allows for increased neurogenesis and a rapid onset of antidepressant response." *J Neurosci* no. 27 (29):7860-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2051-07.2007.

Hacke, Axel, and Giovanni Di Lorenzo. 2010. *Wofür stehst Du? : was in unserem Leben wichtig ist - eine Suche*. 1. Aufl. ed. Köln: Kiepenheuer & Witsch.

Haller, Albrecht von. 1772. *Sammlung kleiner Hallerischer Schriften*. 4 vols. Vol. Band 2, *Von den empfindlichen und reizbaren Theilen des menschlichen Körpers*. Bern: Haller.

Haller, Albrecht von, Heinrich August Wrisberg, Samuel Thomas v Sömmering, and Philipp Friedrich Meckel. 1788. *Alberts von Haller Grundriss der Physiologie für Volesungen*. Nach der 4. latein. mit den Verb. und Zus. d. Wrisberg, verm. Ausg. aufs neue übers. und mit Anm. vers. v. Sömmering, mit einigen Anm. begleitet u. besorgt v. P. F. Meckel. ed. Berlin: Haude & Spener.

Hamer, M., G. David Batty, A. Seldenrijk, and M. Kivimaki. 2010. "Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey." *Eur Heart J*. doi: ehq438 [pii] http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq438.

Hamilton, M. 1960. "A rating scale for depression." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* no. 23:56-62.

Hamon, Paraire, and Velluz. 1952. "Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque." *Ann Med Psychol (Paris)* no. 110 (1:3):331-5.

Harrer, G. 1960. "Zur Chemotherapie der Depressionen." *Wien Med Wochenschr* no. 110:255-9.

Harter, M., C. Klesse, M. Berger, I. Bermejo, T. Bschor, J. Gensichen, T. Harfst, M. Hautzinger, C. Kuhner, C. Mundt, W. Niebling, R. Richter, H. Schulz, and F. Schneider. 2010. "Evidenzbasierte Behandlung bei depressiven Erkrankungen--was empfiehlt die neue S3-/Nationale Versorgungsleitlinie "Unipolare Depression" wirklich?" *Z Psychosom Med Psychother* no. 56 (4):334-42.

Härter, Martin, Mathias Berger, Frank Schneider, and Günter Ollenschläger. 2010. "S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression." In. Berlin, Heidelberg: DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde), ÄZQ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin). http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-13103-5.

Healy, David. 1997. *The antidepressant era*. Cambridge, Mass. [u.a.]: Harvard University Pr.

———. 2000a. "Emergence of antidepressant induced suicidality." *Primary Care Psychiatry*. doi: 10.1185/135525700543163.

———. 2000b. *The psychopharmacologists 3 [...]*. London [u.a.]: Arnold [u.a.].

———. 2002. *The creation of psychopharmacology*. Cambridge, MA [u.a.]: Harvard University Press.

———. 2004. *Let them eat Prozac : the unhealthy relationship between the pharmaceutical industry and depression*. New York, NY [u.a.]: New York Univ. Press.

———. 2006. "Obituary: Roland Kuhn (1912–2005) " *Hist Psychiatry* no. 17 (2):253-255. doi: 10.1177/0957154x06062578.

Hegerl, U., D. Althaus, A. Schmidtke, and G. Niklewski. 2006. "The alliance against depression: 2-year evaluation of a community-based intervention to reduce suicidality." *Psychol Med* no. 36 (9):1225-33. doi: S003329170600780X [pii] 10.1017/S003329170600780X.

Heimstädter, Axel. 2010. "100 Jahre Salvarsan - Chemisch auf Erreger zielen." *Pharmazeutische Zeitung* (155):4844-4851.

Heinroth, Johann Christian August. 1818. *Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörungen und ihrer Behandlung : vom rationalen Standpunkt aus entworfen*. Leipzig: Vogel.

Heinzmann, Johann Georg. 1787. *Albrecht von Hallers Tagebuch seiner Beobachtungen über Schriftsteller und über sich selbst : zur Karakteristik der Philosophie und Religion dieses Mannes 1. T. [...]*. Bern: Haller.

Herdegen, Thomas, and Ruwen Böhm. 2010. "Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie : 328 Tabellen." In. Stuttgart [u.a.]: Thieme. http://ebooks.thieme.de/9783131422927/1.

Herrmann, B., W. Schindler, and R. Pulver. 1959. "[Paper chromatographic determination of metabolic products of tofranil]." *Med Esp* no. 1:381-5.

Herting, G., J. Axelrod, and L. G. Whitby. 1961. "Effect of drugs on the uptake and metabolism of H3-norepinephrine." *J Pharmacol Exp Ther* no. 134:146-53.

Hicks, W. R., and E. H. Barnes. 1964. "A Double-Blind Study of the Effect of Imipramine on Enuresis in 100 Naval Recruits." *Am J Psychiatry* no. 120:812-4.

Hinterhuber, Hartmann. 2005. "Laudatio auf Roland Kuhn." *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* no. 156 (5):266-267.

Hippius, H., and J. Angst. 1969. "Pharmakotherapie depressiver Syndrome." In *Melancholie in Forschung, Klinik und Behandlung ; 20 Tabellen*, edited by Walter Schulte and Werner Mende, 188-200. Stuttgart: Thieme.

Hippius, H., and H. Jantz. 1959. "Die heutige Behandlung der Depression." *Nervenarzt* no. 30 (10):466-73.

Hippius, Hanns. 1961. "Therapeutische Fragen bei phasischen Psychosen." In *Probleme der phasischen Psychosen: Vorträge gehalten auf dem Kongress der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde in Bad Nauheim, 14.-16. Okt. 1960*, edited by Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde, 64-74. Enke.

Hippius, Hanns, Hans-Jürgen Möller, Norbert Müller, and Gabriele Neundörfer. 2005. "Die Psychiatrische Klinik der Universität München 1904 - 2004." In. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/b137805.

hoc. 1998. "75 Jahre Insulin Hoechst." *Dtsch Arztebl Int* no. 95 (38):1.

Hoff, P. 2008. Geschichte der Psychiatrie. In *Psychiatrie und Psychotherapie [Elektronische Ressource] : Band 1: Allgemeine Psychiatrie*, edited by Hans-Jürgen Möller, Gerd Laux and Hans-Peter Kapfhammer. [s.l.]: Springer-Verlag.

Hohendorf, Gerrit, Petra Fuchs, Maike Rotzoll, Annette Hinz-Wessels, Philipp Rauh, and Paul Richter. 2006. "Krankenmord im Nationalsozialismus : Ergebnisse eines Projektes zu den psychiatrischen Patientenakten von den Opfern der "Aktion T4"." In. Teetz: Hentrich und Hentrich.

Holdorff, Bernd, and Rolf Winau. 2001. *Geschichte der Neurologie in Berlin*. Berlin [u.a.]: de Gruyter.

Hollister, L. E., J. E. Overall, M. Johnson, G. Katz, I. Kimbell, Jr., and G. Honigfeld. 1963. "Evaluation of Desipramine in Depressive States." *J New Drugs* no. 137:161-6.

Holsboer-Trachsler, Edith, and Florian Holsboer. 2008. "Antidepressiva." In *Handbuch der Psychopharmakotherapie : mit 155 Tabellen*, edited by F. Holsboer, Otto Benkert and H. Hippius, 518-547. Heidelberg: Springer Medizin.

Holsboer, Florian. 2008. "Zukunftsstrategien für die Entdeckung neuer Antidepressiva." In *Handbuch der Psychopharmakotherapie : mit 155 Tabellen*, edited by Florian Holsboer, Otto Benkert and Hanns hippius, 125-148. Heidelberg: Springer Medizin.

———. 2009. *Biologie für die Seele : mein Weg zur personalisierten Medizin*. München: Beck.

Holsboer, Florian, Otto Benkert, and Gerhard Gründer. 2008. "Handbuch der Psychopharmakotherapie." In. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-68748-1

Horn, Ernst. 1818a. "Beschreibung der in der Irrenanstalt des Königlichen Charitekrankenhauses zu Berlin gebräuchlichen Drehmaschinen, ihrer Wirkung und Anwendung bei Geisteskranken." *Zeitschrift für psychische Ärzte* no. 1:219-239.

———. 1818b. *Oeffentliche Rechenschaft über meine zwölfjährige Dienstführung als zweiter Arzt des Königl. Charité-Krankenhauses zu Berlin, nebst Erfahrungen über Krankenhäuser und Irrenanstalten*. Berlin: Realschulbuchhandlung.

Hülser, Karlheinz 1991. *Phaidros - Theaitetos. Griechisch und Deutsch*. Translated by Franz Susemihl and Friedrich Daniel Ernst Schleiermacher. Edited by Karlheinz Hülser. 1. Aufl. ed. 10 vols. Vol. 6, *Platon Sämtliche Werke in zehn Bänden*. Frankfurt am Main [u.a.]: Insel Verlag.

Information, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und. 02.06.2011. *Kapitel V. Psychische und Verhaltensstörungen (F00–F99), Affektive Störungen (F30–F39)*. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 200902.06.2011]. Available from http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2009/block-f30-f39.htm.

Jackson, Stanley W. 1986. *Melancholia and depression : from Hippocratic times to modern times*. New Haven [u.a.]: Yale Univ. Press.

———. 2007. "A History of Melancholia and Depression." In *Encyclopedic handbook of the history of psychiatry and medical psychology*, edited by Edwin R. Wallace and John Gach, 443-460. New York: Springer.

Jacobi, Maximilian. 1844. *Die Hauptformen der Seelenstörungen in ihren Beziehungen zur Heilkunde Bd. 1 [...]*. Leipzig: Weidmann.

Jakab, I. 1960. "Erfahrungen mit Tofranil bei endogenen und reaktiven Depressionen." *Wien Med Wochenschr* no. 110:259-60.

JAMA. 1958. "TOXICITY of iproniazid." *J Am Med Assoc* no. 168 (1):50.

Janz, H. W. 1960. "Zur Diagnostik und ambulanten Therapie depressiver Verstimmungen." *Neue Z. ärztl. Fortbild* no. 49 (12):935-946.

Janzarik, W. 1956. "Die Bedeutung der neuroplegischen Therapie fur die Psychopathologie des schizophrenen Wahns." *Encephale* no. 45 (4):635-42.

Jasper, H. H. 1995. "A historical perspective. The rise and fall of prefrontal lobotomy." *Adv Neurol* no. 66:97-114.

Johnston, J. P. 1968. "Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue." *Biochem Pharmacol* no. 17 (7):1285-97.

Jung, Carl Gustav. 1908. *Der Inhalt der Psychose : akademischer Vortrag*. Vol. Drittes Heft, *Schriften zur angewandten Seelenkunde*. Leipzig [u.a.]: Deuticke.

Jütte, R. 2006. ""Wenn der Sohn Askulaps gar nichts mehr weiss, was er mit dem Patienten anfangen soll, dann schickt er uns ins Bad..." Heinrich Heine und die medizinischen Therapien seiner Zeit." *Dtsch Med Wochenschr* no. 131 (51-52):2905-13. doi: 10.1055/s-2006-957220.

Jütte, Robert. 2000. "Ingeborg Joppien, Friedrich Hölderlin. Eine Psychobiographie. Stuttgart 1998 / [rezensiert von:] Robert Jütte." *Zeitschrift für Württembergische Landesgeschichte* no. 59 (59):557-558.

Kahlbaum, Karl Ludwig. 1863. *Die Gruppirung der psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstörungen : Entwurf einer historisch-kritischen Darstellung der bisherigen Eintheilungen u.s.w.* Danzig,.

Kalinowsky, Lothar B. 1986. "History of Convulsive Therapy." *Annals of the New York Academy of Sciences* no. 462 (1):1-4. doi: 10.1111/j.1749-6632.1986.tb51233.x.

Kamman, G. R., J. G. Freeman, and R. J. Lucero. 1953. "The effect of 1-isonicotynl 2-isopropyl hydrazide (IIH) on the behavior of long-term mental patients." *J Nerv Ment Dis* no. 118 (5):391-407.

Kapoor, S. 2009. "Systemic and psychiatric disorders associated with polymorphisms of the P2RX7 gene." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* no. 150B (4):597-8; author reply 596. doi: 10.1002/ajmg.b.30857.

Katz, Friedrich Tobias. 1871. *Ein Beitrag zur Würdigung der Wirkung des Bromkalium : preisgekrönte Abhandlung*. Tübingen: Fues.

Kaufmann, Doris. 1996. "Schmerz zur Heilung des Selbst. Heroische Kuren in der Psychiatrie des frühen 19. Jahrhunderts." *Med Ges Gesch Beih* no. 9:101-116.

Keller, M. B. 1999. "The long-term treatment of depression." *J Clin Psychiatry* no. 60 Suppl 17:41-5; discussion 46-8.

Kennedy, A. 1940. "A Critical Review: The Treatment of Mental Disorders by Induced Convulsions." *J Neurol Psychiatry* no. 3 (1):49-82.

Kent, E. M. 1947. "Shock therapy during pregnancy." *Psychiatr Q* no. 21 (1):102-6.

Kessler, R. C. 2003. "Epidemiology of women and depression." *J Affect Disord* no. 74 (1):5-13. doi: S0165032702004263 [pii].

Kielholz, P., and R. Battegay. 1958. "Behandlung depressiver Zustandsbilder, Unter spezieller Berücksichtigung von Tofranil, einem neuen Antidepressivum." *Schweiz Med Wochenschr* no. 88 (31):763-7.

Kielholz, P., F. Labhardt, R. Battegay, W. Ruemmele, and H. Feer. 1963. "Diagnostik der Depressionen." *Dtsch Med Wochenschr* no. 88:1581-5. doi: 10.1055/s-0028-1112268.

Kielholz, Paul. 1959. *Klinik, Differentialdiagnostik und Therapie der depressiven Zustandsbilder*. Basle: Geigy.

———. 1966. *Diagnose und Therapie der Depressionen für den Praktiker*. 2., erg. Aufl. ed. München: Lehmann.

———. 1971. *Diagnose und Therapie der Depressionen für den Praktiker*. 3., vollst. überarb. Aufl. ed. München: Lehmanns.

Kirsch, I. 2010. *The Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth*. Basic Books.

Kirsch, I., B. J. Deacon, T. B. Huedo-Medina, A. Scoboria, T. J. Moore, and B. T. Johnson. 2008. "Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration." *PLoS Med* no. 5 (2):e45. doi: 10.1371/journal.pmed.0050045.

Kisker, K. P., and W. Schmitt. 1955. "Statistisches über Komplikationen bei der Therapie endogener Psychosen." *Nervenarzt* no. 26 (8):344-6.

Klee, Ernst. 2001. *Deutsche Medizin im Dritten Reich : Karrieren vor und nach 1945*. Frankfurt am Main: Fischer.

———. 2005. *Das Personenlexikon zum Dritten Reich : wer war was vor und nach 1945*. Aktualisierte Ausg. ed. Frankfurt am Main: Fischer-Taschenbuch-Verl.

Klein, D. F., and M. Fink. 1962. "Psychiatric reaction patterns to imipramine." *Am J Psychiatry* no. 119:432-8.

Kline, N. S. 1954. "Use of Rauwolfia serpentina Benth. in neuropsychiatric conditions." *Ann N Y Acad Sci* no. 59 (1):107-32.

Kline, N. S., and W. Sacks. 1963. "Relief of depression within one day using an M.A.O. inhibitor and intravenous 5-HTP." *Am J Psychiatry* no. 120:274-5.

Kline, N. S., W. Sacks, and G. M. Simpson. 1964. "Further Studies On: One Day Treatment of Depression with 5-Htp." *Am J Psychiatry* no. 121:379-81.

Kline, N. S., and A. M. Stanley. 1955. "Use of reserpine in a neuropsychiatric hospital." *Ann N Y Acad Sci* no. 61 (1):85-91.

Kline, Nathan S., and Jules Angst. 1979. *Psychiatric syndromes and drug treatment*. New York.

Klosterkötter, J. 2008. "Traditionelle Klassifikationssysteme." In *Psychiatrie und Psychotherapie*, edited by Hans-Jürgen Möller, Gerd Laux, Hans-Peter Kapfhammer and Kapfhammer Möller Laux, 371-392. Heidelberg: Springer Medizin.

Kolle, K., and K. T. Ruckdeschel. 1956. "Erfolge der Insulinkur bei Schizophrenie." *Dtsch Med Wochenschr* no. 81 (3):89-90. doi: 10.1055/s-0028-1115638.

Kolle, Kurt. 1955. *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 4., neu bearb. Aufl ed. München [u.a.]: Urban & Schwarzenberg.

Korf, J., and H. M. van Praag. 1970. "The intravenous probenecid test: a possible aid in evaluation of the serotonin hypothesis on the pathogenesis of depressions." *Psychopharmacologia* no. 18 (1):129-32.

Kornstein, S. G., D. M. Sloan, and M. E. Thase. 2002. "Gender-specific differences in depression and treatment response." *Psychopharmacol Bull* no. 36 (4 Suppl 3):99-112.

Kraepelin, Emil. 1896. *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studirende und Aerzte [fünfte Auflage]*. Edited by Johann Ambrosius Barth. 5., vollst. umgearb. Aufl. ed. 1 vols. Leipzig: J.A. Barth.

———. 1899a. "Die klinische Stellung der Melancholie." *Mschr Psychiat Neurol* no. 6 (5):325-335.

———. 1899b. *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 1, Allgemeine Psychiatrie [sechste Auflage]*. 6., vollst. umgearb. Aufl. ed. 2 vols. Vol. 1, *Psychiatrie*. Leipzig: Barth.

———. 1899c. *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studirende und Aerzte. 2. Klinische Psychiatrie [sechste Auflage]*. 6., vollst. umgearb. Aufl. ed. 2 vols. Vol. 2, *Psychiatrie*. Leipzig: Barth.

———. 1901. "Die Heidelberger Wachabteilung für unruhige Kranke." *Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie* (12):705-713.

———. 1903. *Allgemeine Psychiatrie*. 7., vielfach umgearb. Aufl. ed. 2 vols. Vol. Band 1, *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: J.A. Barth.

———. 1904. *Klinische Psychiatrie*. 7., vielfach umgearb. Aufl. ed. 2 vols. Vol. Band 2, *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte [siebte Auflage]*. Leipzig: Barth.

———. 1909a. *Allgemeine Psychiatrie*. 8., vollst. umgearb. Aufl. ed. 4 vols. Vol. Band 1, *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte [achte Auflage]*. Leipzig: Barth.

———. 1909b. *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 8., vollst. umgearb. Aufl. ed. Leipzig: Barth.

———. 1910. *Klinische Psychiatrie: 1. Teil*. 8., vollst. umgearb. Aufl. ed. 4 vols. Vol. Band 2, *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte [achte Auflage]*. Leipzig: Barth.

———. 1913. *Klinische Psychiatrie : 2. Teil*. 8., vollst. umgearb. Aufl. ed. 4 vols. Vol. Band 3, *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Barth.

Kraepelin, Emil, and Johannes Lange. 1927. *Klinische Psychiatrie, Erster Teil* 9., vollst. umgearb. Aufl. ed. 2 vols. Vol. Band 2, *Psychiatrie [neunte Auflage]*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.

Krafft-Ebing, Richard von. 1874. *Die Melancholie : eine klinische Studie*. Erlangen: Enke.

Kramer, J. C., D. F. Klein, and M. Fink. 1961. "Withdrawal symptoms following dicontinuation of imipramine therapy." *Am J Psychiatry* no. 118:549-50.

Kramer, Peter D. 1995. *Glück auf Rezept : der unheimliche Erfolg der Glückspille Fluctin*. München: Kösel.

Kranz, Heinrich. 1964. *Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie : Symposion, veranstaltet von der Universitäts-Nervenklinik Mainz am 3. und 4. April 1964 in Bad Kreuznach ; 16 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.

Kranz, Heinrich, and K. Heinrich. 1967. *Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie : Symposion, veranstaltet von der Universitäts-Nervenklinik Mainz am 6. u. 7. Mai 1966 in Bad Kreuznach*. Stuttgart: Thieme.

Kristiansen, Erik Sarauw. 1963. "Preliminary clinical experiences with an imipramine-metabolite, G 35020, desmethyl-imipramine = DMI." *Acta Psychiatrica Scandinavica* no. 38:234-243. doi: 10.1111/j.1600-0447.1963.tb07870.x.

Kronfeld, Moritz. 1898. *Zauberpflanzen und Amulette : Ein Beitrag z. Culturgeschichte u. Volksmedicin*. Wien: Perleses.

Kudlien, Fridolf. 1964. *Untersuchungen zu Aretaios von Kappadokien*. Mainz: Akad. d. Wiss. u. d. Lit.

Kuhn, Roland. 1957. "Über die Behandlung mit einem Iminodibenzylderivat (G22355)." *Schweiz Med Wochenschr* no. 87 (35-36):1135-40.

———. 1958. "The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride)." *Am J Psychiatry* no. 115 (5):459-64.

———. 1959. "Probleme der klinischen und poliklinischen Anwendung psychopharmakologisch wirksamer Substanzen." *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* (84):319-329.

———. 1960. "Probleme der praktischen Durchführung der Tofranilbehandlung." *Wien Med Wochenschr* no. 110:245-50.

———. 1964. "5 Jahre medikamentöser Behandlung depressiver Zustände mit Iminodibenzylderivaten." *Schweiz Med Wochenschr* no. 94:590-601.

———. 1988. "Geschichte der medikamentösen Depressionsbehandlung." In *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit : Erlebnisse und Ergebnisse ; Wissenschaftsanekdotisches von Forschern und ihren Formeln*, edited by Otfried Kurt Linde, 10-27. Klingenmünster: Tilia-Verl., Mensch und Medizin.

———. 2004. *Psychiatrie mit Zukunft : Beiträge zu Geschichte, Gegenwart, Zukunft der wissenschaftlichen und praktischen Seelenheilkunde*. Basel: Schwabe.

———. 2005a. "Psychopharmakologie gestern - heute - morgen." *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* no. 156 (5):267.

———. 2005b. "Psychopharmakologie gestern – heute – morgen." *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* no. 156 (5):267-269.

Kuiper, Pieter C. 1992. *Seelenfinsternis : die Depression eines Psychiaters*. 4. Aufl., 20. - 22. Tsd ed. Frankfurt am Main: S. Fischer.

Kunz, Inge. 1959. "Zur medikamentösen Behandlung depressiver Syndrome mit Tofranil." *Arztl Wochensch* no. 14 (17):332-6.

Lamont, E. S. 1965. "Side-Effects of Pertofran." *Br Med J* no. 2 (5459):483.

Lange, Johannes. 1926. "Über Melancholie." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* no. 101 (1):293-319. doi: 10.1007/bf02878339.

Lansel, M. 2000. "Zur Geschichte der Panikstörung." *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* no. 151 (3):124.

Lee, F. I. 1961. "Imipramine overdosage--report of a fatal case." *Br Med J* no. 1 (5222):338-9.

Lehmann, H. E. 1968. "Clinical perspectives on antidepressant therapy." *Am J Psychiatry* no. 124 (11):Suppl:12-21.

Lemke, S., and S. Zimmermann. 2004. "Zur Geschichte der Jenaer Psychiatrischen und Nervenklinik." In *Universitätskolloquien zur Schizophrenie Bd. 1 [...]*, edited by Hanns Hippius, XVI, 528 S. Darmstadt: Steinkopff.

Leonhard, Karl. 1980. *Aufteilung der endogenen Psychosen*. 5., bearb. Aufl ed. Berlin: Akad.-Verl.

Leprohon, Pierre. 1990. *Vincent van Gogh : Genie und Wahnsinn*. Dt. Erstausg ed. München: Heyne.

Lerner, Barron H. 2003. "Once Upon a Time, a Plague Was Vanquished." *New York Times*, October, 14, 2003.

Leygraf, Jan. 2006. *Die Behandlung der Schizophrenie vor Einführung antipsychotischer Medikamente (im Zeitraum vom 1928-1940)*, Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster.

Lilienhain, Ludwig, and Johann Friedrich Karl Grimm. 1837. *Hippocrates Werke*. Glogau: Prausnitz.

Linde, Otfried Kurt. 1988. *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit : Erlebnisse und Ergebnisse ; Wissenschaftsanekdotisches von Forschern und ihren Formeln*. Klingenmünster: Tilia-Verl., Mensch und Medizin.

Loch, W. 1956. "Zur Behandlung fortgeschrittener Schizophrenien mit Megaphen und Reserpin." *Nervenarzt* no. 27 (10):463-7.

Lohff, Brigitte. 1981. "Emil Du Bois-Reymonds Interpretation des physiologischen Reizbegriffs." In. Hildesheim: Gerstenberg.

———. 1997a. "Die Rezeption der Werke Johann Georg Zimmermanns in Montpellier." *Gesnerus* (54).

———. 1997b. "Lebenskraft als Symbolbegriff für die Entwicklung eines konzeptionellen Forschungsprogramms im 18. Jahrhundert. Ergänzende Bemerkungen zu Ernst Cassirers Ausführungen zum Vitalismus-Streit." In *Von der Philosophie zur Wissenschaft: Cassirers Dialog mit der Naturwissenschaft*, edited by E. Rudolph and I.O. Stamatescu, 209-230. Meiner, F.

———. 2002. "Darwins Entwicklungslehre im Streit der Meinungen." In *Von Freiheit und Verantwortung in der Forschung : Symposium zum 150. Todestag von Lorenz Oken (1779-1851)*, edited by Dietrich von Engelhardt and Jürgen Nolte, 93-109. Stuttgart: WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Loomer, H. P., J. C. Saunders, and N. S. Kline. 1957. "A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer." *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc* no. 8:129-41.

Lopez-Munoz, F., and C. Alamo. 2009. "Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today." *Curr Pharm Des* no. 15 (14):1563-86.

Lucae, S., D. Salyakina, N. Barden, M. Harvey, B. Gagne, M. Labbe, E. B. Binder, M. Uhr, M. Paez-Pereda, I. Sillaber, M. Ising, T. Bruckl, R. Lieb, F. Holsboer, and B. Muller-Myhsok. 2006. "P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder." *Hum Mol Genet* no. 15 (16):2438-45. doi: 10.1093/hmg/ddl166.

Lund, Mary Ann. 2010. *Melancholy, medicine and religion in early modern England reading "The anatomy of melancholy"*. 1. publ. ed. Cambridge u.a.: Cambridge University Press.

Machleidt, Wielant, and Iris Tatjana Callies. 2008. Transkulturelle Aspekte psychischer Erkrankungen. In *Psychiatrie und Psychotherapie [Elektronische Ressource] : Band 1: Allgemeine Psychiatrie*, edited by Hans-Jürgen Möller, Gerd Laux and Hans-Peter Kapfhammer. [s.l.]: Springer-Verlag.

Magazine, Time. 1957. "Medicine: Drug of the year." *Time Magazine U.S.*, 16.12.1957.

Maier, W., J. Hallmayer, D. Lichtermann, M. Philipp, and T. Klingler. 1991. "The impact of the endogenous subtype on the familial aggregation of unipolar depression." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* no. 240 (6):355-62.

Maier, W., M. Philipp, R. Buller, and O. Benkert. 1986. "Sources of disagreement between clinical (ICD-9) and operational (RDC, DSM-III) diagnosis of endogenous depression (melancholia)." *J Affect Disord* no. 11 (3):235-43.

Mann, J. J., A. Apter, J. Bertolote, A. Beautrais, D. Currier, A. Haas, U. Hegerl, J. Lonnqvist, K. Malone, A. Marusic, L. Mehlum, G. Patton, M. Phillips, W. Rutz, Z. Rihmer, A. Schmidtke, D. Shaffer, M. Silverman, Y. Takahashi, A. Varnik, D. Wasserman, P. Yip, and H. Hendin. 2005. "Suicide prevention strategies: a systematic review." *JAMA* no. 294 (16):2064-74. doi: 10.1001/jama.294.16.2064.

Marneros, Andreas. 2004. "Affektive Erkrankungen: Konzepte und Definitionen. Ein fortführender Rückblick." In *Das neue Handbuch der bipolaren und depressiven Erkrankungen : 115 Tabellen*, edited by Andreas Marneros, Hagop S. Akiskal and Jules Angst, 3-23. Stuttgart [u.a.]: Thieme.

Marneros, Andreas, Hagop S. Akiskal, and Jules Angst. 2004. *Das neue Handbuch der bipolaren und depressiven Erkrankungen : 115 Tabellen*. [aktualisierte Neuaufl.] ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme.

Marneros, Andreas, and Jules Angst. 1999. *Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen : 118 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme.

Marneros, Andreas, and Frank Pillmann. 2005. *Das Wort Psychiatrie ... wurde in Halle geboren : von den Anfängen der deutschen Psychiatrie*. Stuttgart [u.a.]: Schattauer.

Mathers, C., D.M. Fat, J.T. Boerma, and World Health Organization. 2008. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*: World Health Organization.

Mayer-Gross, W., and Alexander Walk. 1938. "Cyclohexyl-ethyl-triazol in the convulsion treatment of schizophrenia." *The Lancet* no. 231 (5989):1324-1325. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)89986-9.

Mayer, Johannes Gottfried, Konrad Goehl, and Odo. 2003. *Kräuterbuch der Klostermedizin : der "Macer floridus" ; Medizin des Mittelalters*. Holzminden: Reprint-Verl. Leipzig.

Mechler, A. 1963. "Das Wort "Psychiatrie" - historische Anmerkungen." *Nervenarzt* no. 34:405-6.

Meduna, Ladislaus von. 1935. "Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie. I. Campher- und Cardiazolkrämpfe." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* no. 152 (1):235-262. doi: DOI: 10.1007/BF02865699.

Meduna, Ladislausv. 1934. "Über experimentelle Campherepilepsie." *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* no. 102 (1):333-339. doi: 10.1007/BF01813815.

Meier, Marietta, Gisela Hürlimann, and Jakob Tanner. 2007. *Zwang zur Ordnung : Psychiatrie im Kanton Zürich, 1870 - 1970*. Zürich: Chronos.

Meyendorf, R., and Gabi Neundörfer. 2004. "Geschichte und aktueller Stand der Elektrokonvulsionstherapie." In *Elektrokonvulsionstherapie: Klinische und wissenschaftliche Aspekte*, edited by T. Baghai, R. Frey, S. Kasper and H.J. Möller, 3-21. München: Springer.

Meyer, H. H. 1953. "Die Winterschlafbehandlung in der Psychiatrie und Neurologie." *Dtsch. med. Wschr.* (78):1097–1100.

Meyer, J. E., G. Simon, and D. Stille. 1964. "Die Therapie der Schizophrenie und der endogenen Depression zwischen 1930 und 1960." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* no. 206 (2):165-179. doi: 10.1007/bf00940745.

Meyers Hand-Lexikon des allgemeinen Wissens Hälfte 1 A - Kyzikos. 1888. 4., umgearb. und verm. Aufl. ed. Leipzig: Verl. des Bibliogr. Inst.

Mindham, R. H., C. Howland, and M. Shepherd. 1973. "An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness." *Psychol Med* no. 3 (1):5-17.

Moller, H. J., and K. N. Fountoulakis. 2011. "Problems in determining efficacy and effectiveness of antidepressants." *Psychiatrike* no. 22 (4):298-306.

Müller, Marianne B., and Jürgen-Christian Krieg. 2008. "Affektive Erkrankungen." In *Handbuch der Psychopharmakotherapie : mit 155 Tabellen*, edited by F. Holsboer, Otto Benkert and H. Hippius, 274-283. Heidelberg: Springer Medizin.

Müller, Max. 1936. "Die Insulinschockbehandlung der Schizophrenie." *Der Nervenarzt* (9):569-580.

———. 1982. *Erinnerungen : erlebte Psychiatriegeschichte ; 1920-1960*. Berlin [u.a.]: Springer.

Muscholl, E. 1965. "Akute Hypertonie nach monoaminoxydase-hemmstoffen und Genuss von Käse." *Dtsch Med Wochenschr* no. 90:38-9.

Nasar, Sylvia. 2002. *Genie und Wahnsinn : das Leben des genialen Mathematikers John Nash, "A beautiful mind" ; mit einem Nachwort zur Taschenbuchausgabe*. Ungekürzte Taschenbuchausg., 1. Aufl. ed. München ;Zürich: Piper.

Nestler, E. J., A. McMahon, E. L. Sabban, J. F. Tallman, and R. S. Duman. 1990. "Chronic antidepressant administration decreases the expression of tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus." *Proc Natl Acad Sci U S A* no. 87 (19):7522-6.

Neukirsch, Christiane. 2013. *Heim für Geistesgestörte eröffnet in York* Bayrischer Rundfunk 2011 [cited 13.01.2013 2013]. Available from http://www.br.de/radio/bayern2/sendungen/kalenderblatt/the-retreat-sinn-psychiatrie100.html.

Neumann, Heinrich. 1859. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Erlangen: Enke.

Nobbe, H. 1933. "Praktische Erfahrungen mit der Pyriferbehandlung." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* no. 99 (1):47-56. doi: 10.1007/bf01814306.

O'Leary, D., E. Paykel, C. Todd, and K. Vardulaki. 2001. "Suicide in primary affective disorders revisited: a systematic review by treatment era." *J Clin Psychiatry* no. 62 (10):804-11.

Odegard, O. 1964. "Pattern of Discharge from Norwegian Psychiatric Hospitals before and after the Introduction of the Psychotropic Drugs." *Am J Psychiatry* no. 120:772-8.

Oldham, J. M. 2001. "Heinz E. Lehmann, MD (1911-2000)." *Archives of General Psychiatry* no. 58 (12):1178-1178. doi: 10.1001/archpsyc.58.12.1178.

Pakesch, E., F. Hladik, and H. Zelisko. 1960. "Das Tofranil in der klinischen Behandlung der Melancholie." *Wien Med Wochenschr* no. 110:268-9.

Palm, Ulrich. 2006. *Auseinandersetzung mit Kraepelins Werk in den Jahren 1900 bis 1960*, Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität zu München, München.

Panfilova, Svetlana. 2005. *Darstellung der Insulinbehandlung und der Elektrokrampftherapie im "Nervenarzt" in den Jahren 1928 bis 1947 mit einer ergänzenden Übersicht über die heutige Anwendung der EKT*. München: s.n.

Panofsky, Erwin, and Lise Lotte Möller. 1977. *Das Leben und die Kunst Albrecht Dürers*. München: Rogner & Bernhard.

Patten, S. B. 2004. "The impact of antidepressant treatment on population health: synthesis of data from two national data sources in Canada." *Popul Health Metr* no. 2 (1):9. doi: 10.1186/1478-7954-2-9.

Payne, Joseph Frank. 1902. William Cullen (1712-90), John Brown (1735-88). In *Encyclopedia Britannica 10th Edition (1902)* edited by Hugh Chisholm, Sir Donald Mackenzie Wallace, Arthur T. Hadley and Franklin Henry Hooper. London: Hooper, Horace.

Peters, Uwe Henrik. 1999. *Wörterbuch der Psychiatrie, Psychotherapie und medizinischen Psychologie : mit einem englisch-deutschen Wörterbuch als Anhang*. 5., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. München [u.a.]: Urban & Schwarzenberg.

Philipp, Erhard. 1955. "Erfahrungen mit Megaphen in der Behandlung psychisch Erkrankter." *Nervenarzt* no. 26 (2):59-65.

Piccinelli, M., and G. Wilkinson. 2000. "Gender differences in depression. Critical review." *Br J Psychiatry* no. 177:486-92.

Pichot, P. 1995. "The birth of the bipolar disorder." *Eur Psychiatry* no. 10 (1):1-10. doi: 10.1016/0767-399X(96)80069-1.

Pinel, Philippe. 1798a. *Nosographie philosophique ou la methode de l'analyse appliquée à la médecine T. 1 [...]*. Paris: Brosson.

———. 1798b. *Nosographie philosophique ou la methode de l'analyse appliquée à la médecine T. 2 [...]*. Paris: Brosson.

Pinel, Philippe, and Michael Wagner. 1801. *Philosophisch-medicinische Abhandlung über Geistesverirrungen oder Manie : mit Kupfertafeln, welche die Form einiger Schedel, und die Abbildungen einiger Wahnsinnigen darstellen*. Wien: Schaumburg.

Pletscher, A., P. A. Shore, and B. B. Brodie. 1956. "Serotonin as a mediator of reserpine action in brain." *J Pharmacol Exp Ther* no. 116 (1):84-9.

Porter, Roy. 2000. *Die Kunst des Heilens : eine medizinische Geschichte der Menschheit von der Antike bis heute*. Darmstadt: Wiss. Buchges.

———. 2005. *Wahnsinn : eine kleine Kulturgeschichte*. Zürich: Dörlemann.

Posternak, M. A., D. A. Solomon, A. C. Leon, T. I. Mueller, M. T. Shea, J. Endicott, and M. B. Keller. 2006. "The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy." *J Nerv Ment Dis* no. 194 (5):324-9. doi: 10.1097/01.nmd.0000217820.33841.53.

Prigerson, H. G., E. Frank, S. V. Kasl, C. F. Reynolds, 3rd, B. Anderson, G. S. Zubenko, P. R. Houck, C. J. George, and D. J. Kupfer. 1995. "Complicated grief and bereavement-related depression as distinct disorders: preliminary empirical validation in elderly bereaved spouses." *Am J Psychiatry* no. 152 (1):22-30.

Pschyrembel, Willibald, and Otto Dornblüth. 2007. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 261., neu bearb. und erw. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: de Gruyter.

Radestock, Paul. 1884. *Genie und Wahnsinn : eine psychologische Untersuchung*. Breslau: Trewendt.

Rauschmann, Michael A., Klaus-Dieter Thomann, and Ludwig Zichner. 2005. "Die Contergankatastrophe-Eine Bilanz nach 40 Jahren." In. Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt. http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10183237 http://dx.doi.org/10.1007/3-7985-1585-9.

Redhardt, R. 1954. "10jährige Erfahrungen mit Krampfbehandlungen (1937–1946) besonders im Hinblick auf die Beziehungen zwischen Krankheitsform und Behandlungserfolg." *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* no. 192 (4):328-355. doi: 10.1007/bf00346630.

Reil, Johann Christian. 1803. *Rhapsodieen über die Anwendung der psychischen Curmethode auf Geisteszerrüttungen : dem Herrn Prediger Wagnitz zugeeignet*. Halle: Curt.

Ribi, Alfred. 2011. *Neurose - an der Grenze zwischen krank und gesund : eine Ideengeschichte zu den Grundfragen des Menschseins*. Berlin [u.a.]: Springer.

Richter, G. 2004. "Schlaglichter zur Geschichte der Psychiatrischen Universitätsklinik Freiburg." In *Universitätskolloquien zur Schizophrenie Bd. 2 [...]*, edited by Hanns Hippius, 341-353. Darmstadt: Steinkopff.

Roback, Abraham Aaron. 1970. *Weltgeschichte der Psychologie und Psychiatrie*. [1. Aufl.] ed. Olten [u.a.]: Walter.

Robert-Koch-Institut, and Statistisches Bundesamt. 2010. "Depressive Erkrankungen." *Gesundheitsberichtserstattung des Bundes* (51):47.

Roelcke, V. 2010. "Psychiatrie im Nationalsozialismus : Historische Kenntnisse, Implikationen fur aktuelle ethische Debatten." *Nervenarzt* no. 81 (11):1317-8, 1320-2, 1324-5. doi: 10.1007/s00115-010-3051-3.

Roelcke, Volker. 1999. *Krankheit und Kulturkritik : psychiatrische Gesellschaftsdeutungen im bürgerlichen Zeitalter (1790 - 1914)*. Frankfurt/Main [u.a.]: Campus-Verl.

Roelcke, Volker, Gerrit Hohendorf, and Maike Rotzoll. 2000. "Psychiatrische Forschung, "Euthanasie" und der "Neue Mensch" : zur Debatte um Menschenbild und Wertsetzung im Nationalsozialismus." In. Frankfurt/Main [u.a.]: Campus-Verl.

Roller, Christian Friedrich Wilhelm. 1831. *Die Irrenanstalt nach allen ihren Beziehungen : Mit 1 Plane*. Karlsruhe: Müller.

Rosenblum, L. E., R. J. Korn, and H. J. Zimmerman. 1960. "Hepatocellular jaundice as a complication of iproniazid therapy." *Arch Intern Med* no. 105:583-93.

Rotzoll, M., P. Fuchs, P. Richter, and G. Hohendorf. 2010. "Die nationalsozialistische "Euthanasieaktion T4" : Historische Forschung, individuelle Lebensgeschichten und Erinnerungskultur." *Nervenarzt* no. 81 (11):1326-32. doi: 10.1007/s00115-010-3054-0.

Rotzoll, Maike. 2008. "Verwahren, verpflegen, vernichten : die Entwicklung der Anstaltspsychiatrie in Deutschland und die NS-"Euthanasie"." In. Göttingen: Wallstein.

Roulet, N., R. R. Alvarez, J. P. Duffy, L. D. Lenkoski, and T. G. Bidder. 1962. "Imipramine in depression: a controlled study." *Am J Psychiatry* no. 119:427-31.

Rovin, M. L., K. A. Boss-Williams, R. S. Alisch, J. C. Ritchie, D. Weinshenker, C. H. West, and J. M. Weiss. 2012. "Influence of chronic administration of antidepressant drugs on mRNA for galanin, galanin receptors, and tyrosine hydroxylase in catecholaminergic and serotonergic cell-body regions in rat brain." *Neuropeptides* no. 46 (2):81-91. doi: 10.1016/j.npep.2012.01.001.

Rozwarski, D. A., G. A. Grant, D. H. Barton, W. R. Jacobs, Jr., and J. C. Sacchettini. 1998. "Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from Mycobacterium tuberculosis." *Science* no. 279 (5347):98-102.

Ruhe, H. G., N. S. Mason, and A. H. Schene. 2007. "Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies." *Mol Psychiatry* no. 12 (4):331-59. doi: 10.1038/sj.mp.4001949.

Ruttner, Friedrich. 1944. "Über den Elektrokrampf." *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* no. 157 (3):169-192. doi: 10.1007/bf01760566.

Sakel, M. 1934. "Schizophreniebehandlung mittels Insulin-Hypoglykämie sowie hypo- glykämischer Schocks." *Wien Med Wochenschr* no. 2 (84):1211-4.

Sakel, Manfred. 1933. "Neue Behandlung der Morphinsucht." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* no. 143 (1):506-534. doi: 10.1007/BF02866187.

———. 1937. "Zur Bedeutung des Epileptischen Anfalles als Therapeutischen Faktors in der Medikamentösen Shock-Therapie der Schizophrenie." *Journal of Molecular Medicine* no. 16 (37):1277-1282. doi: 10.1007/bf01784211.

Salzer, H. M., and M. L. Lurie. 1953. "Anxiety and depressive states treated with isonicotinyl hydrazide (isoniazid)." *AMA Arch Neurol Psychiatry* no. 70 (3):317-24.

———. 1955. "Depressive states treated with isonicotinyl hydrazide (isoniazid); a follow-up study." *Ohio Med* no. 51 (5):437-41.

Sanofi. 2012. *Herstellung - Biotechnik weist den Weg in die Zukunft* [we], 22.03.2012 2012 [cited 27. Juni 2012 2012]. Available from http://www.diabetologieportal.de/Patienten-und-Interessierte/Basiswissen-Diabetes-mellitus/Herausforderung-Diabetes/Herstellung.htm?ID=35.

Sauer, Oliver, and Sascha Weilemann. 2001. *Drogen. Eigenschaften : Wirkungen ; Intoxikationen*. 1. Aufl. ed. [s.l.]: Schlütersche.

Schäpperle, Otto. 1959. "Die Behandlung psychischer Krankheitszustände mit Iproniazid (Marsilid)." *Nervenarzt* no. 30:557-61.

Schildkraut, J. J. 1965. "The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence." *Am J Psychiatry* no. 122 (5):509-22.

Schipperges, Heinrich. 1995. *Hildegard von Bingen*. Orig.-Ausg., 2. Aufl. ed. München: Beck.

Schmidt-Degenhard, Michael. 1977. *Von der Melancholie zur endogenen Depression*. Göttingen.

———. 1983. *Melancholie und Depression : zur Problemgeschichte der depressiven Erkrankungen seit Beginn des 19. Jahrhunderts*. Stuttgart [u.a.]: Kohlhammer.

Schmidt, Robert Franz, and Thews Schmidt. 1997. *Physiologie des Menschen : mit 100 Tabellen*. 27., korrigierte und aktualisierte Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Springer.

Schmitt, W. 1959. "Die Pharmakotherapie depressiver Psychosen mit einem Imino-dibenzyl-Derivat." *Nervenarzt* no. 30 (1):5-14.

Schneider, Berthold. *Untersuchung einer Gruppe depressiver Kranker auf Abhängigkeit der Symptomatologie von der klinischen Gruppierung der depressiven Syndrome im Rahmen von Adoleszentenkrisen, endogener Depression im Erwachsenenalter und katathymen Wahnsyndromen mit depressivem Achsensyndrom*. microform.

Schneider, Frank. 2012. "Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie." In. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-17192-5.

Schneider, Kurt. 1920. "Die Schichtung des emotionalen Lebens und der Aufbau der Depressionszustände." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* no. 59 (1):281-286. doi: 10.1007/bf02901090.

———. 1944. *Psychischer Befund und psychiatrische Diagnose*. 3., erw. Aufl. ed. Leipzig: Thieme.

———. 1947. "Einleitung zu einem Gespräch über Schocktherapie." *Der Nervenarzt* (18):529-530.

———. 1955. "Zur Differentialdiagnose der Depressionszustände." *Fortschr Neurol Psychiatr* no. 23 (1/2):1-6.

———. 1973. *Klinische Psychopathologie*. 10., unveränd. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme.

Schott, Heinz, Ingo Wilhelm Müller, and Johanna Bleker. 2000. *Die Chronik der Medizin*. Gütersloh/München: Chronik Verl. im Bertelsmann Lexikon Verl.

Schott, Heinz, and Rainer Tölle. 2006. *Geschichte der Psychiatrie : Krankheitslehren, Irrwege, Behandlungsformen*. München: Beck.

Schott, Klaus Joachim. 2003. "Geschichte der Ekt." In *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie : Elektrokrampftherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*, edited by Gerhard Wilhelm Eschweiler, XXIII, 301 S. Darmstadt: Steinkopff.

Schulte, W. 1939. "Die Konvulsionsbehandlung der Schizophrenie mit Azoman." *Der Nervenarzt* (12):191-194.

Schulte, Walter, and Werner Mende. 1969. *Melancholie in Forschung, Klinik und Behandlung ; 20 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.

Schulz, Hugo, and Ferd Sauerbruch. 1985. *Der Äbtissin Hildegard von Bingen Ursachen und Behandlung der Krankheiten*. 5. Aufl. ed. Heidelberg: Haug.

Schuster, Britt-Marie. 2010. *Auf dem Weg zur Fachsprache : Sprachliche Professionalisierung in der psychiatrischen Schreibpraxis (1800-1939)*. 1. Aufl. ed. [s.l.]: Walter de Gruyter GmbH Co.KG.

Schwarz, Hanns. 1949. "Zur konvulsiven und operativen Therapie in der Psychiatrie." *Psychiatr Neurol Med Psychol* no. 1 (4):99-111.

Scott, Jan, and Barbara Dickey. 2003. "Global burden of depression: the intersection of culture and medicine." *The British Journal of Psychiatry* no. 183 (2):92-94.

Selbach, H. 1960. "Klinische und theoretische Aspekte der Pharmakotherapie des depressiven Syndroms. II. Regel-theoretische Ansätze." *Wien Med Wochenschr* no. 110:264-8.

Sepkowitz, K. A. 2011. "One hundred years of Salvarsan." *N Engl J Med* no. 365 (4):291-3. doi: 10.1056/NEJMp1105345.

Sheline, Y. I., M. H. Gado, and H. C. Kraemer. 2003. "Untreated depression and hippocampal volume loss." *Am J Psychiatry* no. 160 (8):1516-8.

Sheline, Y. I., M. Sanghavi, M. A. Mintun, and M. H. Gado. 1999. "Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression." *J Neurosci* no. 19 (12):5034-43.

Shepherd, M. 1956. "Reserpine: Problems Associated with the Use of a So-called "Tranquillizing Agent"." *Proc R Soc Med* no. 49 (10):849-52.

Shorter, Edward. 1999. *Geschichte der Psychiatrie*. Berlin: Fest.

———. 2003. *Geschichte der Psychiatrie*. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt-Taschenbuch-Verl.

———. 2005. *A historical dictionary of psychiatry*. Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press.

———. 2009. *Before Prozac : the troubled history of mood disorders in psychiatry*. Oxford ; New York: Oxford University Press.

Shorter, Edward, and Max Fink. 2010. "Endocrine psychiatry : solving the riddle of melancholia." In. Oxford ;New York: Oxford University Press.

Shorter, Edward, and David Healy. 2007. *Shock therapy : a history of electroconvulsive treatment in mental illness*. New Brunswick, NJ [u.a.]: Rutgers Univ. Press.

Simon, J. L. 1948. "Electric shock treatment in advanced pregnancy." *J Nerv Ment Dis* no. 107 (6):579.

Smith, A., E. Traganza, and G. Harrison. 1969. "Studies on the effectiveness of antidepressant drugs." *Psychopharmacol Bull*:Suppl:1-53.

Spiegel, Der. 1952. "TBC-Heilmittel: Diskretion Ehrensache." *Der Spiegel* (18):30-31.

———. 1955. "Pillen fürs Gehirn." *Der Spiegel* (35):38-39.

Spinney, Laura. 2009. "European Brain Policy Forum 2009: depression and the European society." *Eur Psychiatry* no. 24 (8):550-1. doi: S0924-9338(09)00053-4 [pii]10.1016/j.eurpsy.2009.04.001.

Starobinski, Jean. 1960. *Geschichte der Melancholiebehandlung von den Anfängen bis 1900*. Basel: J. R. Geigy.

Steinberg, Holger. 2005. "Johann Christian August Heinroth (1773–1843) – der erste Lehrstuhlinhaber für Psychiatrie und sein Krankheitskonzept." In *200 Jahre Psychiatrie an der Universität Leipzig Personen und Konzepte*, edited by Matthias C. Angermeyer and Holger Steinberg, 1-80. Heidelberg: Springer Medizin-Verl.

Stendstedt, A. 1969. "Die genetischen Grundlagen der Depression." In *Melancholie in Forschung, Klinik und Behandlung ; 20 Tabellen*, edited by Walter Schulte and Werner Mende, 10-16. Stuttgart: Thieme.

Student, Axel, and Fritz Hartmann. 1986. *Die Melancholie im Laufe aufgeklärten Denkens und die Stellung des Melancholikers zwischen gesund und krank*. Hannover.

sun. 2011. *Depressionen werden Volkskrankheit Nummer Eins* [webpage]. Ärzte Zeitung Verlags-GmbH 2011 [cited 17.05.2011 2011].

Tchen, P., A. D. Weatherhead, and N. G. Richards. 1966. "Acute intoxication with desipramine." *N Engl J Med* no. 274 (21):1197. doi: 10.1056/NEJM196605262742108.

Tellenbach, Hubertus. 1967. "Endogenität als Ursprung der Melancholie und als Ursprung des typus melancholicus." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* no. 21 (4):241-249. doi: 10.1111/j.1440-1819.1967.tb01297.x.

———. 1976. *Melancholie : Problemgeschichte, Endogenität, Typologie, Pathogenese, Klinik*. 3., erw. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Springer.

———. 1983. *Melancholie : Problemgeschichte, Endogenität, Typologie, Pathogenese, Klinik*. 4., erw. Aufl., mit einem Exkurs in die manisch-melancholische Region. ed. Berlin [u.a.]: Springer.

Teuber, Nadine. 2011. *Das Geschlecht der Depression : "Weiblichkeit" und "Männlichkeit" in der Konzeptualisierung depressiver Störungen*. Bielefeld: Transcript.

Thalbitzer, Sophus. 1905. "Melancholie und Depression." *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie* (62):775-786

———. 1907. "Die manio-depressive Psychose – Das Spannungsirresein." *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* no. 43 (3):1071-1136.

Thiery, M. 1965. "Clinical Trial of the Treatment of Depressive Illness. Report to the Medical Research Council by Its Clinical Psychiatry Committee." *Br Med J* no. 1 (5439):881-6.

Thuillier, Jean. 1981. *Les Dix ans qui ont changé la folie*: R. Laffont.

Townend, W., and K. Mackway-Jones. 2002. "Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Phenytoin or paraldehyde as the second drug for convulsions in children." *Emerg Med J* no. 19 (1):50.

Tranter, R., H. Healy, D. Cattell, and D. Healy. 2002. "Functional effects of agents differentially selective to noradrenergic or serotonergic systems." *Psychol Med* no. 32 (3):517-24.

Trenckmann, Ulrich. 1988. *Mit Leib und Seele : ein Wegweiser durch die Konzepte der Psychiatrie*. Bonn: Psychiatrie-Verl.

Trümmers, Henning. 2010. "Fern der Berliner Basis. Tübinger Ärzte und ihre Handlungsspielräume im Umgang mit "Psychopathen"." In *Krieg und Psychiatrie 1914 - 1950*, edited by Babette Quinkert, Philipp Rauh and Ulrike Winkler, 104-128. Göttingen: Wallstein-Verl.

Turner, C. C., and L. D. Wright. 1947. "Shock therapy in psychoses during pregnancy." *Am J Psychiatry* no. 103 (5):834-6.

Turner, E. H., A. M. Matthews, E. Linardatos, R. A. Tell, and R. Rosenthal. 2008. "Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy." *N Engl J Med* no. 358 (3):252-60. doi: 10.1056/NEJMsa065779.

Ulrich, Jörg. 2006. "«Hier ruht einer, der nicht wusste, was Epilepsie ist»." *Praxis (Bern 1994)* no. 95 (10):389-93.

Unzer, J.A. 1782. *Einleitung zur algemeinen Pathologie der ansteckenden Krankheiten*: J.F. Junius.

Ustun, T. B., J. L. Ayuso-Mateos, S. Chatterji, C. Mathers, and C. J. Murray. 2004. "Global burden of depressive disorders in the year 2000." *Br J Psychiatry* no. 184:386-92.

van Grootheest, D. S., A. T. Beekman, M. I. Broese van Groenou, and D. J. Deeg. 1999. "Sex differences in depression after widowhood. Do men suffer more?" *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* no. 34 (7):391-8.

van Praag, H. M., and S. de Haan. 1979. "Central serotonin metabolism and frequency of depression." *Psychiatry Res* no. 1 (3):219-24.

van Scheyen, J. D. 1973. "Recurrent vital depressions. A follow-up study of 56 female and 28 male patients." *Psychiatr Neurol Neurochir* no. 76 (2):93-112.

van Weel-Baumgarten, E. M., W. J. van den Bosch, Y. A. Hekster, H. J. van den Hoogen, and F. G. Zitman. 2000. "Treatment of depression related to recurrence: 10-year follow-up in general practice." *J Clin Pharm Ther* no. 25 (1):61-6.

Vetter, Brigitte. 2007. *Psychiatrie : ein systematisches Lehrbuch ; mit 34 Tabellen*. 7., überarb. und aktualisierte Aufl ed. Stuttgart [u.a.]: Schattauer.

Vetter, Théodore, and Fridolf Kudlien. 1966. *Der Kampf um die Lehre vom Blutkreislauf*. Basel: Geigy.

Viguera, A. C., R. J. Baldessarini, and J. Friedberg. 1998. "Discontinuing antidepressant treatment in major depression." *Harv Rev Psychiatry* no. 5 (6):293-306.

von Braunmühl, A. 1941. "Fünf Jahre Shock- und Krampfbehandlung in Eglfing-Haar." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* no. 114 (2):410-440. doi: 10.1007/bf01815826.

Voß, Johann Heinrich. 1806. *Werke 1 Ilias 1-12*. 3. verb. Aufl ed. Tübingen.

Wagner-Jauregg, Julius, Leopold Schönbauer, and Marlene Jantsch. 1950. *Lebenserinnerungen*. Wien: Springer.

Wagner-Jauregg, Julius von. 1934. "Über Maximale Malariabehandlung der Progressiven Paralyse." *Klinische Wochenschrift* no. 13 (28):1028-1031. doi: 10.1007/BF01779865.

Walther, Therese. 2004. *Die "Insulin-Koma-Behandlung": Erfindung und Einführung des ersten modernen psychiatrischen Schockverfahrens*. Edited by Peter Lehmann. Berlin: Lehmann, Antipsychiatrieverl.

Weber, Matthias M. 1999. *Die Entwicklung der Psychopharmakologie im Zeitalter der naturwissenschaftlichen Medizin : Ideengeschichte eines psychiatrischen Therapiesystems*. München: Urban & Vogel.

———. 2008. "Die moderne Psychopharmakologie aus wissenschaftshistorischer Sicht." In *Handbuch der Psychopharmakotherapie : mit 155 Tabellen*, edited by F. Holsboer, Otto Benkert and H. Hippius, 11-28. Heidelberg: Springer Medizin.

Weber, Matthias M., Eric J. Engstrom, and W. Burgmair. 2006. "Emil Kraepelin (1856-1926). Zwischen klinischen Krankheitsbildern und "psychischer Volkshygiene"." *Dtsch Arztebl Int* no. 103 (41):A 2685–90.

Whitrow, Magda, and Julius Wagner-Jauregg. 1993. *Julius Wagner-Jauregg (1857-1940)*. London: Smith-Gordon [u.a.].

Whytt, Robert. 1768. "The works : of Robert Whytt, M.D. ... Published by his son." In. Edinburgh: printed for T. Becket, and P. A. de Hondt, London; and J. Balfour, Edinburgh. By Balfour, Auld.

Wiehler, H. 1962. "Zur Behandlung der Depressionen mit Monoaminoxydasehemmern." *Nervenarzt* no. 33:462-466.

Wittchen, H. U., and F. Jacobi. 2006. "Epidemiologie." In *Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven*, edited by Gabriela Stoppe, Anke Bramesfeld and Friedrich-Wilhelm Schwartz, 15-37. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Wittrock, Heiner. 2005. *Niedersächsisches Landeskrankenhaus Wunstorf: von der Korrektionsanstalt zum modernen Fachkrankenhaus ; (1880-2005)*: Niedersächs. Landeskrankenhaus.

Wolfersdorf, M. 2006. "Suizidalität." In *Volkskrankheit Depression? : Bestandsaufnahme und Perspektiven*, edited by Gabriela Stoppe, Anke Bramesfeld and Friedrich Wilhelm Schwartz, 287-303. Berlin [u.a.]: Springer Medizin.

Wölfflin, Heinrich. 1926. *Die Kunst Albrecht Dürers*. 5. Aufl. ed. München: Bruckmann.

Wolters, C., C. Beyer, and B. Lohff. 2013. *Abweichung und Normalität: Psychiatrie in Deutschland vom Kaiserreich bis zur Deutschen Einheit*: Transcript Verlag.

Wrede, J. 1962. "Erfahrungen mit Marsilid bei Depressionen." *Nervenarzt* no. 33:30-2.

Wyrsch, J. 1942. "Psychopathologische Bemerkungen zur körperlichen Behandlung endogener Psychosen." *Der Nervenarzt* (15):120-124.

———. 1955. "Zur Differentialdiagnose und Therapie der Depressionen." *Dtsch Med Wochenschr* no. 80 (20):775-7. doi: 10.1055/s-0028-1116510.

Wyrsch, Jakob. 1958. *Über Depressionen*. Vol. 1, *Documenta Geigy*. Basel: J.R. Geigy.

Zetler, Gerhard. 1960. "Pharmakologische Eigenschaften antidepressiv wirkender Pharmaka." *Dtsch Med Wochenschr* no. 85 (52):2276-2281.

Zetzel, L., and H. Kaplan. 1958. "Liver damage concurrent with iproniazid administration." *N Engl J Med* no. 258 (24):1209-11. doi: 10.1056/NEJM195806122582407.

Zetzel, L., H. Kaplan, and K. T. Dussik. 1959. "Liver-function tests in patients receiving iproniazid." *Am J Dig Dis* no. 4:1027-33.

7. Anhang

7.1 Wertelabels der SPSS Datei für die Auswertung der Patientenakten

1 Klinik : 1= Wahrendorff; 2 = Wunstorf 3 = Tiefenbrunn 4 = Göttingen Uniklinik

2 Patient: Numerisch: Laufende Nummer

3 Aufenthalt: Numerisch (Aufenthalt Nummer 1, 2, 3)

4 Aufenthaltsanfang: Datum : tt.mm.jjjj

5 Aufenthaltsende: Datum : tt.mm.jjjj

6 Erster Aufenthalt:

7 Aufenthaltsanzahl: Numerisch

8 Diagnose: 0=Psychose; 1= Depression, allg. 2=Depression, Involut.3=Depression, alters 4=Manie; 5=Manisch-Depressiv

9 Tod eines Angehörigen: 0=Nein , 1=Ja

10 Geschlecht: 0=Weiblich 1=Männlich

11 Geburtsdatum: Datum: tt.mm.jjjj

12. Familienstand: 0=ledig; 1=verheiratet; 2=geschieden; 3=verwitwet; 4=wiederverheiratet

13 Berufsgruppe: 0=ungelernt, Hilfsarbeiter, 1=Arbeiter, 2=gelernt, 3=Beamter; 4=Freiberufler, Selbstständig; 5=Rentner; 6=Hausfrau

14 Berufstätig: 0=nicht berufstätig; 1=berufstätig

15 Kinder: (Anzahl insgesamt)

16 Kinder 0-6 (Anzahl insgesamt)

17 Kinder 7-12 (Anzahl insgesamt)

18 Kinder 13-18 (Anzahl insgesamt)

19 SMV: 0=Kein SMV; 1=SMV

20 SMV-Methode: 0=Tabletten 1=Erhängen 2=Pulsadern geöffnet 3=Ins Wasser 4=Sturz (Fenster, Auto, etc. 5=andere Methode

21 Prognose: 0=Unverändert; 1=Gebessert 2=vollständige Remission 3=tot

22 Wohin Entlassen: 0=Zur Familie; 1=Andere Anstalt; 2=Altersheim, 3=Tot

23 Medikament: 0 = Keine Medikamente 1= Ein Medikament 2= Mehrere Medikamente nacheinander 3= Viele Medikamente gleichzeitig

24 Trizyklika: 1= Imipramin, 2=Amytryptilin; 3=Doxepin, 4=Clomipramin 5=Anderes Trizyklika

25 Saroten: 0=Nein , 1=Ja

26 Tetrazyklika: 0=Nein, 1=Maprotilin , 2=Anderes Tetrazyklika

27 MAO-Hemmer: 1=Tranylcypromin, 2= Anderer MAO-Hemmer

28 Alpha-2-Antagonisten: 1=Mirtazapin 2= Anderes

29 Megaphen

30 Truxal

31 Haloperidol

32 Neurocil

33 Nardil

34 Paral

35 Librium

36 Melleril

37 Paral (Paraldehyd)

38 Serpasil

39 Sedaraupin

40 Chloralhydrat

41 Decentan

42 Valium

43 Opium

44 NorUndSerAufnahmeHemmer

45NorAufnahmehemmer

46 Andere Medikament: 0=Nein 1= Ja

47 Elektroschocktherapie: 0=Nein; 1=Ja

48 ES-Anzahl: Numerisch Anzahl der Schocks insgesamt

49 Insulinschockbehandlung: 0=Nein; 1=Ja

50 Opiumschlafkur: 0=Nein; 1=Ja

51 Psychotherapie: 0=Nein; 1=Ja

52 Arztbrief: 0=Frei von Medikamenten entlassen 1=Dauermedikation empfohlen 2=gegen ärztlichen Rat

53 Bemerkung

7.2 Ausführlichere Zitate

Altes Testament. Auszüge aus dem Buch Ijob.

Ijob:3.3 – 3.13

„Ausgelöscht sei der Tag, an dem ich geboren bin,

die Nacht, die sprach: Ein Mann ist empfangen."

Jener Tag werde Finsternis,

nie frage Gott von oben nach ihm,

nicht leuchte über ihm des Tages Licht.

Einfordern sollen ihn Dunkel und Finsternis,

Gewölk über ihn sich lagern,

Verfinsterung am Tag mache ihn schrecklich.

Jene Nacht, das Dunkel raffe sie hinweg,

sie reihe sich nicht in die Tage des Jahres,

sie füge sich nicht zur Zahl der Monde.

Ja, diese Nacht sei unfruchtbar,

kein Jubel komme auf in ihr.

Verwünschen sollen sie die Verflucher der Tage,

die es verstehen, den Leviatan zu wecken.

Verfinstert seien ihrer Dämmerung Sterne;

sie harre auf das Licht, jedoch umsonst;

die Wimpern der Morgenröte schaue sie nicht.

Denn sie hat die Pforten

an meiner Mutter Leib nicht verschlossen,

nicht das Leid verborgen vor meinen Augen.

Warum starb ich nicht vom Mutterschoß weg,

kam ich aus dem Mutterleib und verschied nicht gleich?

Weshalb nur kamen Knie mir entgegen,

wozu Brüste, dass ich daran trank?

Still läge ich jetzt und könnte rasten,

entschlafen wäre ich und hätte Ruhe"

Ijob 6.2 - 6.21

Da antwortete Ijob und sprach:

Ach, würde doch mein Gram gewogen,

legte man auf die Waage auch mein Leid!

Denn nun ist es schwerer als der Sand des Meeres,

darum reden meine Worte irr.

Die Pfeile des Allmächtigen stecken in mir,

mein Geist hat ihr Gift getrunken,

Gottes Schrecken stellen sich gegen mich.

Schreit denn der Wildesel beim Gras

oder brüllt der Stier bei seinem Futter?

Isst man denn ungesalzene Speise?

Wer hat Geschmack an fadem Schleim?

Ich sträube mich, daran zu rühren,

das alles ist mir wie verdorbenes Brot.

Käme doch, was ich begehre,

und gäbe Gott, was ich erhoffe.

Und wollte Gott mich doch zermalmen,

seine Hand erheben, um mich abzuschneiden.

Das wäre noch ein Trost für mich;

ich hüpfte auf im Leid, mit dem er mich nicht schont.

Denn ich habe die Worte des Heiligen nicht verleugnet.

Was ist meine Kraft, dass ich aushalten könnte,

wann kommt mein Ende, dass ich mich gedulde?

Ist meine Kraft denn Felsenkraft,

ist mein Fleisch denn aus Erz?

Gibt es keine Hilfe mehr für mich,

ist mir jede Rettung entschwunden?

Des Freundes Liebe gehört dem Verzagten,

auch wenn er den Allmächtigen nicht mehr fürchtet.

Meine Brüder sind trügerisch wie ein Bach,

wie Wasserläufe, die verrinnen;

trüb sind sie vom Eis,

wenn über ihnen der Schnee schmilzt.

Zur Zeit der Hitze versiegen sie;

wenn es heiß wird, verdunsten sie in ihrem Bett.

Karawanen biegen ab vom Weg,

folgen ihnen in die Wüste und kommen um.

Nach ihnen spähen Karawanen aus Tema,

auf sie vertrauen Handelszüge aus Saba.

In ihrer Hoffnung werden sie betrogen,

kommen hin und sind enttäuscht.

So seid ihr jetzt ein Nein geworden:

Ihr schaut das Entsetzliche und schaudert.

Ijob 7.7-7,17

Denk daran, dass mein Leben nur ein Hauch ist.

Nie mehr schaut mein Auge Glück.

Kein Auge gewahrt mich, das nach mir sieht,

suchen mich deine Augen, dann bin ich nicht mehr da.

Die Wolke schwindet, vergeht,

so steigt nie mehr auf, wer zur Unterwelt fuhr.

Nie kehrt er zurück in sein Haus,

nie mehr erblickt ihn sein Ort.

So wehre ich nicht meinem Mund,

bedrängtem Geist will ich reden,

mit betrübter Seele will ich klagen.

Aus dem *Buch* Ijob in Die *Bibel*, *Einheitsübersetzung (Die Bibel : Altes und Neues Testament ; Einheitsübersetzung 1999)*

Altes Testament: König Sauls Depressionen und seine Therapie

16.14 Aber der Geist des HERRN wich von Saul, und ein böser Geist vom HERRN aengstigte ihn.

16.15 Und die Knechte Sauls sagten zu ihm: Sieh, ein böser Geist von Gott aengstigt dich.

16.16 Unser Herr befehle seinen Knechten, die vor ihm stehen, dass sie einen Mann suchen, der die Zither zu spielen weiss. Und es wird geschehen, wenn der böse Geist von Gott ueber dich kommt, so wird er mit seiner Hand spielen, und es wird besser mit dir werden.

16.17 Und Saul sagte zu seinen Knechten: Seht euch nach einem Mann fuer mich um, der gut spielen kann, und bringt ihn zu mir!

16.18 Und einer von den jungen Maennern antwortete: Siehe, ich habe einen Sohn des Bethlehemiters Isai gesehen, der [die Zither] zu spielen weiss, ein tapferer Mann, tuechtig zum Kampf und des Wortes maechtig, von guter Gestalt, und der HERR ist mit ihm.

16.19 Da sandte Saul Boten zu Isai und liess ihm sagen: Sende deinen Sohn David zu mir, der bei den Schafen ist!

16.20 Da nahm Isai einen Esel und belud ihn mit Brot und einen Schlauch Wein und ein Ziegenbückchen und sandte es Saul durch seinen Sohn David. 16.21 So kam David zu Saul und diente ihm. Und [Saul] gewann ihn sehr lieb, und er wurde sein Waffentraeger.

16.22 Und Saul sandte zu Isai und liess ihm sagen: Lass doch David in meinen Dienst treten, denn er hat Gunst gefunden in meinen Augen!

16.23 Und es geschah, wenn der Geist von Gott ueber Saul kam, nahm David die Zither und spielte [darauf] mit seiner Hand. Und Saul fand Erleichterung, und es ging ihm besser, und der böse Geist wich von ihm.

Quelle: Altes Testament, katholische Einheitsübersetzung. Die Geschichtsbücher 16. Davids Salbung zum König Verse 16.14-16.23

Sauls Tod. In der Schrift wird beschrieben, dass Saul durch sein eigenes Schwert starb, jedoch geschah dies nicht aus Verzweiflung, sondern auf der Flucht und in der Angst, dass die „Unbeschnittenen" kommen, „mich durchbohren" und „ihren Mutwillen mit mir" treiben. (AT Buch 1. Samuel Kapitel 31 Vers 4). Im folgenden Buch (2. Samuel) wird abweichend beschrieben, dass ihn ein Amelekiter tötete, da Saul einen Schwächeanfall erlitt, nachdem er sich auf sein Schwert gestürzt hatte.

Rezept für die Herstellung von Hiera (Rufus von Ephesos)

Die Bestandteile des Hiera sind:

2 ½ Drachmen (ca. 11g) vom Mark des Kürbis

10 Drachmen (ca. 43,6g) vom Günsel

10 Drachmen vom Gamander

10 Drachmen vom Kasinlorbeer

5 (ca. 22g) Drachmen vom Zunderschwamm und vom Andorn

10 Drachmen vom Saft der Panaxpflanze

1 Drachme von der Doldenpflanze

1 Drachme von Petersilie

1 Drachme vom Schwamm des Aristolochiakraut

1 Drachmen vom weißen Pfeffer

5 Drachmen von jeweils Zimt, Nardenöl, Safran

4 Drachmen von troglitischer Myrrhe und Poliumkraut

Daraus stelle mit mit Honig eine Mischung her. Man reiche davon eine vollständige Dosis von 4 Drachmen, zusammen mit Honiggemisch und Salz. (Flashar 1966) S. 103

Problemata Physica Zitat von Theophrast (in der Regel Aristoteles zugeordnet):

„Warum erweisen sich alle außergewöhnlichen Männer in Philosophie oder Politik oder Dichtung oder in den Künsten als Melancholiker; und zwar ein Teil von ihnen so stark, daß sie sogar von krankhaften Erscheinungen , die von der schwarzen Galle ausgehen, ergriffen werden, wie man z. B. berichtet, was unter den Herün dem Herakles widerfuhr? Denn auch jener scheint eine derartige Natur gehabt zu haben, weshalb auch die Alten die Krankheiten der Epileptiker nach ihm „heilige Krankheit" genannt haben. Sowohl der ekstatische Anfall gegen seine Kinder als auch das Aufbrechen seiner Wunden vor seiner Entrückung aus dem Öta zeigt dies an; denn auch das entsteht bei vielen von der schwarzen Galle her. Auch mit den Wunden des Lysander aus Sparta geschah vor seinem Tod dasselbe, ferner bei Aias und Bellerophontes, von denen der eine völlig wahnsinnig wurde, der andere die Einsamkeit aufsuchte, weshalb Homer folgende Verse gedichtet hat:

„Aber nachdem auch jener verhaßt war allen Göttern,

da nun irrt er durch die Aleische Flur einsam umher,

sein Herz in Kummer verzehrend, das Gewimmel der Menschen meidend." [….]

[Über den melancholischen Saft:] Er ist nämlich eine Mischung von Warm und Kalt, denn aus diesen beiden setzt sich die Natur (des Melancholischen) zusammen. Daher kann auch die schwarze Galle sowohl den höchsten Wärmegrad als auch den höchsten Kältegrad annehmen. […]

Auch die schwarze Galle, die von Natur aus kalt ist, und sich nicht an der Oberfläche befindet, kann, wenn sie sich in dem Zustand befindet, von dem wir sprachen, d. h. wenn sie im Körper das rechte Maß überschreitet, Schlagflüsse, Erstarrungen, Depressionen oder Angstzustände hervorrufen. […]

Diejenigen aber, bei denen (die schwarze Galle) hinsichtlich ihrer allzu großen Wärme auf das Mittelmaß gemildert ist, sind zwar noch Melancholiker, aber vernünftiger und weniger abnorm. In vielen Dingen überragen sie die anderen, die einen durch ihre Bildung, die anderen durch künstlerisches Können, ander durch politische Wirksamkeit. […]

Wenn nämlich ihre Verfassung besonders stark (mit dem Saft der schwarzen Galle) gesättigt ist, sind sie in hohem Maße Melancholiker, wenn sie aber einigermaßen gemischt sind, sind sie außergewöhnliche Menschen. […]

Da es aber auch möglich ist, daß die Ungleichmäßigkeit gut gemischt sein und sich in gewisser Weise richtig verhalten kann, und, wo es nötig ist, unser Zustand wärmer und wieder kalt ist oder umgekehrt, weil er (bestimmte Eigenschaften) im Überfluß besitzt, deshalb sind alle Melancholiker außergewöhnlich, nicht infolge von Krankheit, sondern infolge ihrer Naturanlage." (Flashar 1962) S. 250ff.

Heinroths Umstimmungsmittel für Melancholiker (§ 346 - § 349 S. 135 – 146)

Beruhigungs-Mittel

1. Direkt beruhigende Mittel
   a) Gegenwart der Gegenstände selbst (vermisste Person oder verloren geglaubter Gegenstand)
   b) die Musik
   c) Gegenstände der Verehrung des Glaubens
   d) Gegenstände der Furcht, des Schrecks
2. Indirect beruhigende Mittel
   a) Stille, Einsamkeit, Dunkelheit,
   b) Brech- und Purgiermittel, die Ekelkur, das Caslomel, das Nitrium, Kampher mit Essig … überhaupt narcotica
   c) Aeußerlich ableitende Mittel, namentlich Blasenpflaster – Blutigel, Aderlaß, wo es die Umstände erlauben
   d) Die leichteste, fühlende Diät: häufiges Wassertrinken, vieles, saftiges, säuerliches, wässeriges Obst … und üerhaupt karge Mahlzeiten, ja die Hungerkur, der Schlaf und was ihn ungezwungen herbeyführt.

Leicht gekürzt nach (Heinroth, 1818 136f)

Ermunterungs-Mittel (nur für Melancholiker)

1. Licht und Luft, Geräusch, warme Bäder; dabey die Douche, electrische, galvanische Erschütterungen, die exercirende Methode des Lebensmagnetismus.
2. Auch hier, zu Anfange wenigstens, und nach dem Rathe der Alten, auch in der Folge in Zwischenzeiten: Brech- Abführmittel: Helleborismus, das Mutzelsche Mittel: dabey […] [es folgt eine Auflistung abführender Mittel]
3. Aeußerlich reizende und ableitende, rothmachende und blasenziehende Mittel: das Reiben des Körpers mit der Hand, Flanell u. s. w.; das Massiren, wo es thunlich, das Einreiben der Brechweinsteinsalbe auf die abgeschorene Scheitel; oder Scarificationen, oder Schröpfköpfe ebendaselbst, und Unterhaltung der Reize durch Cantharidenpulver, verhältnismäßige Bewegungen der Schwingmaschine, bey unterdrückter Hämorrhoidalanlage, Blutigel am After, nach unterdrückten Hautausschlägen, eingetrockneten Geschwüren: das Zurückrufen derselben, oder analoge Hautreize, künstliche Geschwüre u. dgl.
4. Milde und doch kräftige Diät: Weinmolken; warme Eselinnenmilch, oder Ziegenmilch, warm vom Thiere, leichtes, reizendes Bier, guter, alter Wein: namentlich vom Rhein, leichte gebratene Fleischspeisen. – Viele Bewegung in freyer Luft, Arbeiten, Spiele, Reisen, Bemühung um gesunden Schlaf als die besten Ermunterungsmittel.
5. Alles was psychisch aufregt: lebendige, muntere Gesellschaft, Musik, Spaziergänge, abermals Arbeiten und Spiele; die Erregung lebhafter Affecten und Leidenschaften; die excitirenden Einwirkungen der Furcht, des Schrecks, und, wo möglich, der Freude.

§ 347 Berichtigungsmittel

1. Lösungsmittel (die ableitenden Mittel aller Art)
   a) „die Hungerkur, die Ekelkur, die Douche, die Schwingmaschine, körperlich-anstrengende Arbeiten[…] Sortieren von Münzen; das Ordnen zerschnittener Landkarten, das Puzzle-Spiel u. dgl., Vergnügungen, Musik, Lectüre, […] . Der Erfindungsgeist hat hier freyes Spiel, wovon Reil manche Probe abgelegt hat."

2. Bindungsmittel (Mittel um die „geistige Schlaffheit in Festigkeit", bzw. „Reizlosigkeit in Erregbarkeit" … „verwandeln und potenzieren kann") S. 139f.
   a) Gute Kost, Bäder, … , Hautreize, … , das Aussuchen untereinander geschütteter getrockneter Baumfrüchte, … ; kurz: Erziehung, gleich der des Kindes, wo rücksichtlich der Uebungen das Geschlecht beachtet wird. Die Belohnungen und Strafen nach der Empfänglichkeit, den Neigungen der Individuen nicht zu vergessen.

§ 348 Mittel gegen Willensstörungen oder Richtungsmittel (S. 140)

1. Bändigungsmittel
   a) „Hierher gehören die unter der Rubrik: Beschränkungsmittel, angegebenen Verfahrungsweisen also: Entbehrungen aller Art, geringe Kost, anstrengende, erschöpfende Arbeiten, Züchtigungen, die verschiedenen Arten und Grade des Festhaltens, moralische Strafen, und wo alle Uebrige nicht fruchtet: die Drehmaschine."
2. Ermuthigungsmittel

a) „Belebende, stärkende Arzneymittel, gute Kost, warme Bäder, …, Musik, Schauspiel, Reisen, …"

§ 349 Unterarten der Mittel formeller Behandlung (S. 140f) (da eine direkte Wirkung nicht immer möglich ist, „muß man sehen, daß auf Umwegen, durch vermittelnde Einflüsse andere Energien wirke[n]"

1. Vermittelnde Beruhigungs-Weisen
   a) „Es wird durch den Geist und den Willen des Kranken auf das exaltirte Gemüth und die dadurch erregte Phantasie gewirkt. […] ; z. B. der Apparat von glühendem Eisen, wodurch es auch dem Verfasser dieses Lehrbuchs einmal gelang, eine, wenn auch vorübergehende, völlige Besinnung herbeyzuführen."
   b) „Nachgeahmter Blitz und Donner. Ein ganz finsteres todtenstilles Gewölbe, oder auch ein übertäubendes Geräusch an einem finstern Orte, wie etwa in den Tiefen einer Wasserkunst. Schläge von Schwärmern, Pistolenschüsse u. s. w. **Wir fügen den Rath hinzu: den Kranken im Finstern Schläge aus electrischen, galvanischen Batterien zu geben.** Dann das Reilsche Theater; wo wir ihn selbst nachzulesen bitten. **Man muß Alles versuchen**. Durch Vorstellungen wird der Wille geleitet, und dieser wirkt auf das Gemüth. Ein ruhiges Kind muß man freylich nicht erschrecken, aber ein ungebehrdiges, das sich etwas in den Kopf gesetzt hat, wird durch schreckhafte Eindrücke beruhiget."
2. Vermittelnde Ermunterungs-Weisen
   a) „Es wird durch den Geist und den Willen des Kranken auf das deprimierte Gemüth gewirkt." [also Ermunterungsmittel oder heitere Gegenstände] „So, sagt man, kurirten die alten Aegyptier Melancholien durch Alles, was Auge und Phantasie reizen kann."[1013]
3. Vermittelnde Lösungs-Weisen.
   a) „ … man suche die Empfänglichkeit des Gemüths rege zu machen durch Gegenstände, durch Eindrücke, die dem Herzen des Kranken theuer sind, …"
4. Vermittelnde Bindungs-Weisen.
   a) „… man zeige einem Blödsinnigen eine Birne, einen Apfel, ein Stück Kuchen u. dgl. Und nöthige ihn so sich aufzurichten."
5. Vermittelnde Bändigungs-Weisen
   a) „… Beschämung, Herabsetzung; sodann: Imponiren durch ärztliche Gegenwart, durch angedrohte Strafen"
6. Vermittelndes Ermuthigungs-Weisen
   a) „ … Beweise von Güte und Wohlwollen,"

(nach Heinroth 1818)

[1013] Bei den Recherchen zu dieser Arbeit sind keine Angaben über Ägypter gefunden worden, die Melancholien behandelten. Es ist ungeklärt, welche Quelle Heinroth für diese These vorlag.

9. Danksagung

Die vorliegende Arbeit ist über einen Zeitraum von über 10 Jahren entstanden. Es fällt daher schwer sämtliche Beteiligte, die diese Dissertation begleiteten und wichtige Schritte zur Entstehung beitrugen zu benennen.

Zunächst danke ich Frau Professor Dr. Lohff, die die Arbeit über den gesamten Zeitraum begleitete und im Jahr 2011 durch eine Stelle an ihrem Institut finanziell unterstützte.

Ich danke den aus dieser Zeit stammenden Kollegen Dr. Christof Beyer und Dr. Christine Wolters für die freundliche Zusammenarbeit, innerhalb des damaligen Projektes. Frau Dr. Anke Bramesfeld danke ich für ihre Hilfe bei der Darstellung und Gliederung der Ergebnisse.

Einen ganz besonderen Dank schulde ich Frau Stefanie Ernst, die mit großem Engagement und geschickter Programmierung geholfen hat, den Daten eine statistisch begründete Aussagefähigkeit zu entlocken.

Zudem möchte ich mich bei den zahlreichen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Archive und Bibliotheken bedanken, ohne deren Hilfe die Arbeit nicht entstanden wäre.

Mein besonderer Dank gilt auch den vielen von Depressionen betroffenen Bekannten und Freunden, die kritische Anmerkungen lieferten und wichtige Anregungen gaben.

Mein herzlichster Dank gilt meiner Familie, meinen vier Kindern, meiner Schwester Leila für ihre liebevolle Unterstützung und meiner Schwester Fatima, die mir bei der Vorbereitung der englischsprachigen Präsentation der Ergebnisse in Berlin eine große Hilfe war. Mein Herzensdank geht an meine Frau Sabine.

10. Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nrn. 5 und 6 der Promotionsordnung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Die Therapiegeschichte der Depression und die Einführung der antidepressiven medikamentösen Therapie in der BRD im Zeitraum von 1945-1970

Am Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie in der Medizin unter Betreuung von Frau Professor Dr. rer. nat. Brigitte Lohff ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel verwendet habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel noch nicht erworben habe. Die Ergebnisse der Dissertation sind derzeit noch nicht veröffentlicht worden.

Coppenbrügge, den 23.11.2013

Peter Ansari

_____