

Einführung

Wer psychiatrische Psychopharmaka absetzt, muss laut medizinischer Fachliteratur mit Entzugsproblemen rechnen (siehe Lehmann, 1996b, S. 356-456). In »Psychopharmaka absetzen« fasse ich mögliche Entzugserscheinungen nur zusammen. Sie können auftreten, müssen aber nicht.

Sprechen die in speziellen Fachzeitschriften eher beiläufig publizierten Berichte über teilweise gravierende Entzugsprobleme eine deutliche Sprache, so wird in Lehrbüchern und in Informationsschriften, die sich an die Betroffenen und ihre Angehörigen richten, immer noch behauptet, dass nur bei Tranquilizern auf Abhängigkeit basierende Entzugsprobleme auftreten. Um Stimmungsstabilisatoren bzw. Phasenprophylaktika wie Carbamazepin oder Lithium, um Antidepressiva und Neuroleptika macht man denn auch in populärmedizinischen Ratgeberbüchern einen großen Bogen. Die Betroffenen, die in großer Zahl abzusetzen versuchen – sei es wegen unerwünschter Wirkungen, ausbleibender ›therapeutischer‹ Wirkung, fehlender ›Krankheits-Einsicht oder Schwangerschaft –, werden mit ihren Sorgen alleingelassen. Dabei ist insbesondere die Zahl derer hoch, die Antidepressiva und Neuroleptika absetzen.

Wegen unerwünschter körperlicher und psychischer Wirkungen und wegen einer unbefriedigender therapeutischer Wirkung liegt die Abbruchrate bei Neuroleptika diversen Studien zufolge nach den ersten neun Monaten bei 30-40 % (Miller, 2008; Miller u.a., 2011), bei ›atypischen‹ Neuroleptika bei 40 % (Kahn u.a., 2008) und bei herkömmlichen bei 70 % (McEvoy u.a., 2007). Nach einem Jahr liegt sie generell bei 74 % (Lieberman u.a., 2005) und nach eineinhalb Jahren bei ca. 75 % (Miller, 2008; Miller u.a., 2011).

Bei Antidepressiva liegen die Zahlen und Gründe ähnlich, und zwar sowohl bei neuen als auch bei herkömmlichen Antidepressiva (Thompson u.a., 2000; Sabaté, 2003, S. 67). 30-50% der Betroffenen, die Antidepressiva wegen einer »schweren Depression« erhalten haben, setzen sie nach drei Monaten wieder ab (Demyttenaere u.a., 2001; Vergouven u.a., 2002). Nach einem halben Jahr steigt die Abbruchrate auf 51-66 % (Sansone & Sansone, 2012).

Die Praxis zeige, dass etwa zwei Drittel bis drei Viertel der Betroffenen nach zwölf Monaten die ihnen verordneten Antidepressiva und Neuroleptika nicht mehr in der ursprünglich verordneten Dosis oder schlichtweg gar nicht mehr nehmen (Lieberman u.a., 2005).

Zweifelhafte Absetzstudien

Typische Absetzstudien bergen gravierende methodologische Mängel, die selbst Ärzte nicht übersehen; doppelblinde, das heißt ohne Kenntnis der Betroffenen und ihrer direkten Behandler über die tatsächlich verabreichte Substanz durchgeführte Versuchsanordnungen sind ebenso Mangelware wie parallele Placeboverabreichungen an Kontrollgruppen. Es fehlen eine systematisierte Verlaufskontrolle, Informationen über die Vorbehandlung sowie die Dosishöhe der abgesetzten Substanz. Außerdem ist der untersuchte Zeitraum zu kurz, und schließlich bleibt völlig offen, was jeweils unter einem Rückfall zu verstehen ist (Andrews u.a., 1976). Als gebessert bezeichnet man Patienten, die Behandlern zwar nicht als entlassungsfähig gelten, auf der Station jedoch weniger Aufregung verursachen (Glick & Margolis, 1962).

Wie Bertram Karon von der Psychologischen Abteilung der Michigan State University mitteilte, geht es in vielen Studien lediglich darum, die gängige Verordnungspraxis rechtfertigen (1989, S. 113). So habe beispielsweise der US-amerikanische Psychiater Philip May in seiner in Kollegenkreisen vielzitierten ›California Study‹ (1968) zwar die Überlegenheit von Neuroleptika, Antidepressiva und Elektroschocks gegenüber psychotherapeutischen Verfahren nachzuweisen vorgegeben, jedoch die Mitteilung unterschlagen, dass er als Therapeuten unausgebildete und unbezahlte Praktikanten ins Rennen geschickt hatte. Dass bei Langzeitstudien nur behandlungsmotivierte Betroffene einbezogen werden, ist ein weiterer methodologischer Mangel (Tegeler u.a., 1980); Personen, die von sich aus absetzen und ohne Psychopharmaka leben, kommen in solchen Untersuchungen nicht vor, ihre Erfahrungen bleiben ausgeblendet. Mittlerweile haben bereits die ersten Ärzte diesen Mangel erkannt. So räumen Martin Harrow und Thomas Jobe von der Psychiatrischen Universitätsklinik Chicago ein:

»Wir haben weniger Kontakt zu Patienten, die sich über längere Zeit nicht in Behandlung befinden und die wir auch nicht in Studien einbe-

ziehen, in denen Medikamente gegen Placebos getestet werden. Daher beeinflussen deren weitere Lebenswege unsere Ansichten in geringerem Ausmaß.« (2007, S. 411)

Besonders gravierend wirkt sich aus, dass Entzugsprobleme wie behandlungsbedingte Rezeptorenveränderungen, Reboundeffekte¹ oder Supersensitivitätserscheinungen nicht vom sogenannten echten Rückfall unterschieden werden. Was unter einem Rückfall zu verstehen ist, ist meist nicht definiert, oder als Rückfall gilt die »Rückkehr zur aktiven Medikation« oder die recht unspezifische »Verschlechterung des Verhaltens« (Abenson, 1969; Gilbert u.a., 1995, S. 175/182). Sogar die Psychopharmaka-Befürworterin Brigitte Woggon von der Universitätsklinik Zürich findet die selbst bei abruptem Absetzen mangelnde Differenzierung zwischen Entzugssymptomen und Wiederkehr der ursprünglichen psychischen Probleme bedenklich:

»Interessanterweise wird in den meisten Absetzstudien zur Frage möglicher Entzugssymptome nicht Stellung genommen, offenbar weil die Studien nicht direkt auf diese Befunde ausgerichtet waren.« (1979, S. 46)

Wenn beim Absetzen von Psychopharmaka psychische Probleme auftreten, fordern Jonathan Cole aus Belmont, Massachusetts, und Janet Lawrence im *American Journal of Psychiatry* eine Differenzialdiagnose, das heißt die Gesamtheit aller Diagnosen, die alternativ als Erklärung für die erhobenen Symptome in Betracht zu ziehen sind, um mögliche psychopharmakabedingte Entzugsprobleme zu berücksichtigen:

»Entwickelt ein Patient offensichtlich neue psychiatrische Symptome, nachdem die psychotrope Medikation gestoppt ist, muss eine Differenzialdiagnose gestellt werden. Die Symptome können eine Ursache oder eine Kombination aus Folgendem darstellen: Wiederauftreten oder Rebound der zugrundeliegenden Krankheit, psychische oder physische Entzugsreaktionen oder zuvor unbemerkte oder verzögert auftretende Nebenwirkungen der Medikamente.« (1984, S. 1129f.)

Ärzte verweisen dennoch immer wieder auf ihre Absetzstudien und kündigen mit viel Pathos ausschließlich einen raschen und »echten« Rückfall für

1 »Unter Rebound ist eine gegenregulatorisch wirkende Anpassungsreaktion zu verstehen, die zu einem verstärkten Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik führt.« (Laux, 1995, S. 318)

den Fall des eigenmächtigen Absetzens insbesondere von Lithium, Antidepressiva und Neuroleptika an. Etwas anders sieht die Situation bei Tranquilizern und Stimmungsstabilisatoren aus. Carbamazepin wird in der Psychiatrie – im Gegensatz zur Vorbeugung gegen epileptische Anfälle in der Neurologie – kaum allein eingesetzt, die behauptete antimanische Wirkung ist umstritten (Lerer u.a., 1985), Absetzstudien kommen praktisch nicht vor. Mitbedingt durch gerichtliche Schmerzensgeldentscheidungen wegen unterbliebener Aufklärung über das Abhängigkeitsrisiko gelten Benzodiazepin-Tranquilizern in der Schulmedizin inzwischen als problematisch.

Entzugsprobleme bei Tranquilizern

Die Einnahme von Tranquilizern, Benzodiazepine inklusive, beinhaltet nicht zu unterschätzende Risiken. Toleranzbildung und Reboundphänomene können sich schon bald und unter niedriger Dosierung bilden. Massive, lebensbedrohliche Entzugssymptome können das Absetzen zu einer gefährlichen Angelegenheit machen. Im »BNF« (»British National Formulary«), dem offiziellen britischen Medikamentenverzeichnis, findet sich diese Warnung:

»Das Absetzen eines Benzodiazepins sollte schrittweise erfolgen, denn abruptes Absetzen kann Verwirrtheit, eine toxische Psychose, Krämpfe oder einen Delirium-tremens-ähnlichen Zustand herbeiführen. Das abrupte Absetzen eines Barbiturats kann sogar noch eher schwere Auswirkungen haben.

Das Benzodiazepin-Entzugssyndrom kann sich jederzeit bis zu drei Wochen nach dem Absetzen eines Benzodiazepins mit langer Halbwertszeit entwickeln, jedoch innerhalb eines Tages im Fall eines Benzodiazepins mit kurzer Halbwertszeit. Es ist charakterisiert durch Schlaflosigkeit, Angst, Appetit- und Gewichtsverlust, Muskelzittern, Schweißabsonderung, Tinnitus und Wahrnehmungsstörungen. Einige Symptome können dem Ursprungsleiden ähneln und zur weiteren Verschreibung animieren; einige Symptome können Wochen oder Monate nach dem Absetzen von Benzodiazepinen bestehen bleiben.« (2012, S. 216)

Aber auch teilweise lang anhaltende Depressionen sowie Angstzustände oder Delire bergen Risiken, nicht zuletzt die der Weiterverabreichung von Psychopharmaka und des Umstiegs auf noch riskantere Psychopharmaka,

zum Beispiel Antidepressiva oder Neuroleptika. Weitere geistig-zentralnervöse Entzugssymptome, Muskel- und Bewegungsstörungen sowie lästige, gelegentlich gar lebensgefährliche vegetative Symptome, die eine sorgfältige medizinische Entgiftung nötig machen, sind einzukalkulieren.

Speziell bei Benzodiazepin-Tranquilizern ist die Ausrichtung von Absetzstudien gemischt. Manche enthalten Berichte über die (problematische) Verabreichung von Carbamazepin, Antidepressiva oder Neuroleptika zur Unterdrückung von Entzugssymptomen, wobei nur selten vor der zusätzlichen toxischen Belastung gewarnt wird (z. B. Klein u.a., 1994). Häufig ersetzt man die Tranquilizer einfach durch andere Psychopharmaka.

Entzugsprobleme bei Psychostimulanzien

Zu Psychostimulanzien zählt man unter anderem Kokain, Fenetyllin (früher im Handel als Captagon), Pemolin¹, Amphetamine sowie Methylphenidat², eine mit Amphetaminen chemisch verwandte Substanz. Dass solche Substanzen abhängig machen und zur Toleranzbildung führen können, ist unter Ärzten allgemein bekannt. Das Arzneimittelverzeichnis des deutschen Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie warnt unter anderem bei Methylphenidat vor dem Entstehen psychischer Abhängigkeit und Entzugssyndromen (Bundesverband, 1996).

Der Schweizer Psychiater Manfred Bleuler wies auf die Suchtgefahr bei Amphetaminen hin. Bei ›Zappelphilippen‹, die man mit Methylphenidat zu disziplinieren versucht, solle der Gewöhnungsgefahr entgegengewirkt werden, indem die Verabreichung zumindest zeitweise unterbrochen werde (1983, S. 181/222f.). Über Methylphenidat informiert das US-amerikanische Medikamentenverzeichnis »Physicians' Desk Reference«:

»Chronische missbräuchliche Anwendung kann zu deutlicher Toleranz und psychischer Abhängigkeit mit unterschiedlicher Ausprägung abnormen Verhaltens führen. Es können offen psychotische Episoden auftreten, besonders bei parenteralem Missbrauch (*Verab-*

1 In Deutschland, Österreich und der Schweiz derzeit nicht im Handel

2 Im Handel als Concerta, Equasym, Kinecteen, Medikid, Medikinet, Methylphenidat, Methylphenidathydrochlorid, Ritalin

reichung per Spritze und ohne medizinische Indikation). Sorgfältige Überwachung ist während des Absetzens notwendig, denn eine ernsthafte Depression und auch die Folgen einer chronischen Überaktivität können freigelegt werden.« (1994, S. 836)

Hinweise gibt es auch auf andere Entzugssymptome, zum Beispiel Schlaflosigkeit, Apathie oder Magen-Darm-Störungen (NAPA, 1984, S. 58; Dulcan, 1988). Reboundeffekte können bereits auftreten, wenn man Kindern zum Frühstück oder Mittagessen Psychostimulanzien verabreicht und die Wirkung am Abend nachlässt. Dann kann es zu einer deutlichen Intensivierung der »Zielsymptome« kommen, das heißt zu gesteigerter Erregbarkeit und »Geschwätzigkeit« (Zahn u.a., 1980; Johnston u.a., 1988).

»Kliniker, die mit diesem Entzugsphänomen nicht vertraut sind, können das Problem unbeabsichtigt verschlimmern, indem sie noch größere Dosen an Stimulanzien verschreiben, die tagsüber einzunehmen sind.« (Rancurello u.a., 1992, S. 80)

Lernen Familien die Bewältigung von Erziehungsproblemen mittels psychotroper Substanzen, hat dies auch Langzeitwirkungen. Beeinflusst man die Persönlichkeitsbildung von Kindern und Jugendlichen mit Psychostimulanzien, sind sie mit dem Älterwerden in erhöhtem Maß gefährdet, auf Alkohol und andere Drogen überzugehen (Greenfield u.a., 1988; Mannuzza u.a., 1993) – was ebenso wenig überrascht wie die Vehemenz, mit denen manche Ärzte diese Forschungsergebnisse in Abrede zu stellen versuchen.

Entzugsprobleme bei Phasenprophylaktika / Stimmungsstabilisatoren

Entzugserscheinungen beim Absetzen von Phasenprophylaktika / Stimmungsstabilisatoren sind unterschiedlich zu bewerten. Carbamazepin-bedingte Entzugserscheinungen scheinen relativ gering zu sein. Dennoch traten bei bekannt gewordenen Absetzversuchen eine Reihe psychischer, geistig-zentralnervöser, vegetativer und motorischer Störungen auf. Das größte Absetzproblem speziell bei Personen, die diese Substanz wegen epileptischer Anfälle oder zur Dämpfung unerwünschter psychischer Zustände – eventuell gemeinsam mit Neuroleptika oder Lithium – bekommen hatten, besteht in der Gefahr wieder einsetzender oder erstmals auftretender epileptischer Anfälle.

Ärzte warnen in aller Regel davor, Lithium abzusetzen, denn der Rückfall komme sofort. Asmus Finzen zum Beispiel schrieb:

»Der Schutz vorm Rückfall wird nicht nur erst nach monatelanger Lithiumeinnahme wirksam. Er erlischt nach Absetzen der Behandlung rasch.« (1990, S. 143)

Die Behauptung, Lithium verhindere depressive oder manische Attacken, ist in der Schulmedizin umstritten (»Lithium«, 1969). Dass nach dem Absetzen ein Rückfall möglich ist, scheint insbesondere dann logisch, wenn – neben der Einnahme psychotroper Substanzen – keine neuen Konfliktverarbeitungsstrategien vermittelt bzw. gelernt werden. Zudem gibt es immer wieder Publikationen über »Einzelfälle«, bei denen sich der behauptete Schutz als Illusion erwies (Priem u.a., 1984), sowie über beträchtliche Rückfallraten (Lusznat u.a., 1988) und eine Vielzahl von Suiziden auch unter Lithiumeinfluss (Schou & Weeke, 1988).

Bei Lithium treten offenbar nicht die üblichen körperlichen Entzugerscheinungen auf. Allerdings ist je nach Dosis, Verabreichungszeit und körperlicher und psychischer Verfassung mit Reboundphänomenen und einer Intensitätssteigerung von Impulsen und Gefühlen bis hin zu Verwirrheitszuständen zu rechnen. Neuere Absetzstudien zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Eine Studie ergab, dass nach Überstehen der ersten drei auf das Absetzen folgenden Monate die Rückfallrate nicht höher ist als bei Personen, die weiterhin Lithium einnehmen (Mander, 1986). Manche Ärzte gehen von der Gefahr eines Absetzrebounds speziell bei abruptem Absetzen aus (Hunt u.a., 1992; Schou, 1993). Andere fanden keinen solchen Rebound (Sashidharan & McGuire, 1983) oder zumindest nur teilweise (Klein u.a., 1991).

Entzugsprobleme bei Antidepressiva

Beim Absetzen von Antidepressiva können schon nach vierwöchiger Einnahme teils leichte, teils massive Entzugerscheinungen auftreten. Sie stellen sich gewöhnlich nach ein bis zwei Tagen ein, manchmal aber zeitversetzt erst nach Wochen oder Monaten. Sie können Monate oder (selten) Jahre anhalten und auch durch langsames Absetzen nicht grundsätzlich verhindert werden.

Je länger ein Antidepressivum eingenommen wurde und je kürzer seine Halbwertszeit ist, das heißt, je schneller die Substanz abgebaut wird und da-

mit zu drastischen Veränderungen der Blutspiegelkonzentration führt, desto eher ist mit Entzugserscheinungen zu rechnen. Zu diesen zählen Magen-Darm-Störungen mit oder ohne begleitende Angstzustände, emotionale Instabilität, Schlafstörungen, Halluzinationen, Suizidalität, Parkinson-ähnliche Symptome, paradoxe Aktivierung, Aggressivität oder Verschlechterung der ursprünglichen Depression (Tornatore u.a., 1991; Witzke-Gross, 2010, S. 31; Fava & Offidani, 2011). Entzugsprobleme unterscheiden sich dadurch vom sogenannten echten Rückfall, dass sie mit unspezifischen neuen Symptomen wie Schlafstörungen oder Übelkeit einhergehen und bei erneuter Einnahme von Antidepressiva sofort wieder verschwinden. Das britische Medikamentenverzeichnis listet weitere Entzugserscheinungen auf:

»Wird ein Antidepressivum (insbesondere ein MAO-Hemmer¹) nach regelmäßiger, acht Wochen oder länger wählender Verabreichung abrupt abgesetzt, können Magen-Darm-Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit auftreten, verbunden mit Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schüttelfrost und Schlaflosigkeit und gelegentlich mit Hypomanie (*leicht gehobene Stimmung*), panikartiger Angst und extremer motorischer Unruhe.« (»BNF«, 2008, S. 205)

2012 fügte das Verzeichnis Bewegungsstörungen, Muskelschmerzen und Manien hinzu und teilte mit:

»Entzugserscheinungen können innerhalb von fünf Tagen nach Ende einer Behandlung mit Antidepressiva auftreten; normalerweise sind sie mild und klingen von alleine wieder ab, aber in einigen Fällen können sie heftig sein. Medikamente mit kürzerer Halbwertszeit wie Paroxetin² und Venlafaxin³ sind mit einem höheren Risiko von Entzugserscheinungen verbunden.« (»BNF«, 2012, S. 243)

Bei neueren Antidepressiva wie den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SRI, auch SSRI genannt), zum Beispiel Paroxetin, und den Serotonin-Nor-

- 1 Monoaminoxidase-Hemmer (spezielle Gruppe von Antidepressiva) wie zum Beispiel Tranylcypromin; im Handel als Jatrosom
- 2 Im Handel als Deroxat, Dropax, Ennos, Parexat, Parocetan, Paronex, Paroxalon, Paroxat, paroxedura, Paroxetin, Seroxat, Stiliden
- 3 Im Handel als Efectin, Efexor, Trevilor, Velostad, Venlafab, Venlafaxin, Venlagamma, Venlax, Zaredrop

adrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), zum Beispiel Venlafaxin, muss mit einem spezifischen Entzugssyndrom gerechnet werden:

»Magen-Darm-Störungen, Kopfschmerz, Angst, Schwindel, Parästhesie (*Fehlempfindung in Form von Kribbeln, Pelzigsein, Ameisenlaufen u.v.m.*), Empfindungen als würde der Kopf, Nacken oder Rücken von einem elektrischen Schlag durchzuckt, Tinnitus, Schlafstörungen, Müdigkeit, grippeartige Symptome und Schweißabsonderung sind bei einem SSRI die verbreitetsten Charakteristika nach abruptem Absetzen oder einer merklichen Dosisreduzierung.« (ebd., S. 250)

Im englischen Sprachraum hat sich bei Psychiatern das Kürzel FINISH als Gedächtnisstütze für die Entzugssymptomatik bei Antidepressiva eingebürgert; F steht für flu-like symptoms (grippeartige Symptome wie Kopfschmerzen, Durchfall und Abgeschlagenheit), I für insomnia (Schlaflosigkeit), N für nausea (Übelkeit), I für imbalance (Schwindel und Störungen der Bewegungskoordination), S für sensory disturbances (Wahrnehmungsstörungen) und H für hyperarousal (Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, Überreiztheit und gesteigerte Erregbarkeit). Für Herzrhythmus- und Muskelstörungen war kein Platz mehr in der Gedächtnisstütze (Warner u.a., 2006, S. 453).

Rezeptorenveränderungen, Toleranzbildung, Abhängigkeit. Seit langem wissen Ärzte, dass Antidepressiva zur Toleranzbildung und körperlichen Abhängigkeit führen können: Die Dosis muss im Lauf der Zeit ständig erhöht werden, um eine kontinuierliche Wirkung zu erzielen, was ein deutlicher Hinweis auf das Abhängigkeitspotenzial einer Substanz ist. Eine Ursache der körperlichen Abhängigkeit und der damit verbundenen Entzugsprobleme ist die Downregulation der Serotonin- und Noradrenalinrezeptoren als Reaktion auf den durch die Antidepressiva künstlich erhöhten Transmittergehalt in den Nervenverbindungen (Rufer, 1995, S. 144); die Rezeptoren werden unempfindlicher und degenerieren. Schon Mitte der 1960er-Jahre hatten Ärzte den Verdacht geäußert, dass Antidepressiva zur Chronifizierung von Depressionen führen können (Irle, 1974, S. 124f.).

Im Einklang mit der Pharmaindustrie vermeiden Mainstream-Mediziner, von Antidepressiva-Abhängigkeit zu sprechen – mit der Folge, dass unbedarfte Ärzte und Betroffene keine Hinweise erhalten, wie sie risikovermindernd absetzen können. Dabei erläuterte Raymond Battagay von der Universi-

tätsklinik Basel bald nach Einführung der Antidepressiva unter Verweis auf einen Artikel der Gruppe um John Kramer (1961) von der Psychiatrischen Klinik Glen Oaks in New York City die Notwendigkeit, den Abhängigkeitsbegriff um einen neuen Typ zu erweitern, um dem Problem der Abhängigkeit von Antidepressiva (und Neuroleptika) gerecht zu werden. Bei einem in der Klinik gemachten Vergleich mit Entzugserscheinungen von Tranquilizern wie Meprobamat¹ oder Chlordiazepoxid² bestand nach Battegays Meinung

»... der wesentlichste Unterschied darin, dass die neuroleptischen Substanzen bzw. deren Entzug kein unstillbares Verlangen (craving) auslösen (...). Ferner sind die beiden Gruppen von Psychopharmaka darin unterschiedlich, dass bei den Neuroleptica im Gegensatz zu Meprobamat in der Entziehungsphase keine Muskelzuckungen und keine epileptischen Anfälle auftreten. (...) Bei den von uns untersuchten, über Monate oder, in der überwiegenden Mehrzahl, über Jahre mit Neuroleptica behandelten Patienten konnte, wie das gelegentliche Entstehen von Abstinenzsymptomen zeigte, wohl eine körperliche, nicht aber eine psychische Abhängigkeit entstehen. Entziehungssymptome bzw. eine körperliche Abhängigkeit ergaben sich insbesondere bei kombinierten Neuroleptica/Antiparkinsonmittelbehandlungen. (...) Nach den Erfahrungen von Kramer et al., die ähnliche Entziehungssymptome beim Absetzen von über zwei Monate lang und hochdosiert appliziertem Imipramin³ beobachteten, würden dieselben Kriterien auch für die antidepressiven Substanzen gelten, so dass von einem Neuroleptica/Antidepressiva-Typ der Drogenabhängigkeit gesprochen werden könnte.« (1966, S. 555)

Im selben Jahr fragte der Psychiater Chaim Shatan anhand der Diskussion eines Fallbeispiels mit Imipramin im *Canadian Psychiatric Association Journal*, ob die Definition der Weltgesundheitsorganisation für Drogenabhängigkeit von 1950 auch für Antidepressiva anzuwenden sei, schließlich lägen Toleranzentwicklung, psychische und zuletzt körperliche Abhängigkeit sowie

1 In Deutschland, Österreich und der Schweiz derzeit nicht im Handel

2 Im Handel als Librium; enthalten in Librax, Librocol, Limbitrol

3 Prototyp der sogenannten trizyklischen Antidepressiva; im Handel als Imipramin

charakteristische Entzugssymptome vor. Es sei bemerkenswert, so Shatan, dass die Entzugsreaktionen in Abfolge und Symptomatik nahezu ununterscheidbar seien von denen, die mittlerer Opiatabhängigkeit folgen.

2011 zeigte eine Studie des Teams um Paul Andrews von der Abteilung für Psychologie, Neuro- und Verhaltenswissenschaften an der McMaster-Universität von Hamilton in Ontario (Kanada), dass synthetische Antidepressiva die natürliche Selbstregulation des Serotoninhaushalts oder anderer Transmitter im Gehirn stören und dazu führen können, dass das Gehirn überreagiert, wenn die Antidepressiva abgesetzt werden:

»Wir fanden heraus, dass je stärker diese Medikamente im Gehirn auf Serotonin und andere Neurotransmitter einwirken – und diese Wirkung schreibt man ihnen zu –, desto größer ist das Rückfallrisiko, wenn man sie absetzt. (...) All diese Medikamente verringern Symptome wahrscheinlich bis zu einem bestimmten Grad und kurzfristig. Aber was passiert auf lange Sicht? Unsere Resultate legen nahe, dass die Depression wieder da ist, wenn man versucht, diese Medikamente wegzulassen. Dies kann Leute in einem Kreislauf festhalten, wo sie weiterhin Antidepressiva nehmen müssen, um der Wiederkehr der Symptome vorzubeugen.« (zit. n. McMaster University, 2011)

Folgen der Verknennung oder Verleugnung von Abhängigkeitsproblemen sind nicht nur ein falsches Herangehen an das Absetzen, sondern auch die Verwechslung von Entzugsproblemen mit der Wiederkehr der ursprünglichen Depressionen oder mit neuen Episoden, was die Verabreichung von neuen Antidepressiva oder gar Elektroschocks zur Folge haben kann. Ein Team um Giovanni Andrea Fava von der Psychiatrischen Abteilung der State University of New York in Buffalo kam nach einer Meta-Analyse von publizierten Vergleichsstudien und anderen Forschungsberichten zu Problemen beim Absetzen speziell von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern zum Ergebnis, statt verharmlosend von Absetzsymptomen müsse man korrekterweise von Entzugssymptomen sprechen, wie dies auch bei anderen psychotropen, das heißt auf die Psyche einwirkenden Substanzen der Fall sei:

»Die Symptome treten in der Regel innerhalb von wenigen Tagen nach Absetzen der Medikamente auf. Sie halten auch beim Ausschleichen ein paar Wochen an. Allerdings sind viele Varianten möglich, einschließlich

verzögertem Einsetzen oder langem Fortbestehen der Störungen. Die Symptome können leicht als Zeichen eines drohenden Rückfalls fehlinterpretiert werden. Kliniker sollten SSRI der Liste der Medikamente hinzufügen, die beim Absetzen Entzugserscheinungen verursachen können – zusammen mit Benzodiazepinen, Barbituraten und anderen psychotropen Medikamenten. Der aktuell verwendete Begriff ›Absetz-Syndrom‹ verniedlicht die durch SSRI verursachten Schadenspotenziale und sollte durch ›Entzugs-Syndrom‹ ersetzt werden.« (2015, S. 72)

Neben dem Verdacht auf eine Chronifizierung von Depressionen durch Antidepressiva thematisierten Psychiater in den letzten Jahren auch den Verdacht, dass es sich bei der oft in Kollegenkreisen berichteten positiven Wirkung von Antidepressiva lediglich um eine Placebowirkung handle (Ioannidis, 2008; Cuipers & Cristea, 2015). Die Besserungsrate sei höher bei einer Therapie ohne Antidepressiva (Brugha, 1992; Ronalds u.a., 1997) und bei körperlicher Betätigung als Form der Behandlung (Babyak u.a., 2000). Psychotherapie würde einen besseren Schutz vor Rückfällen bieten (Biesheuvel-Leliefeld u.a., 2015). Zudem sei mit den Risiken der Toleranzbildung zu rechnen, unter anderem mit nachlassender oder verschwindender pharmakologischer Wirkung. Pharmakologische Interventionen könnten die Depression verfestigen, sie verlangsamt abklingen lassen, die Rückfallgefahr vergrößern und behandlungsresistent machen. Am deutlichsten sprachen Fava und seine Mitarbeiter dieses Problem an:

»Führen wir die Behandlung länger als 6-9 Monate fort, können wir Prozesse auslösen, die den anfänglichen akuten Wirkungen von Antidepressiva entgegenwirken (Verlust klinischer Wirkungen). Möglicherweise lösen wir damit einen schlechteren und behandlungsresistenten Krankheitsverlauf aus, was zu Resistenz oder beschleunigten Rückfällen führen kann. Wenn die medikamentöse Behandlung endet, können diese Prozesse unbehindert vonstattengehen und Entzugserscheinungen und eine erhöhte Anfälligkeit für Rückfälle mit sich bringen. Solche Prozesse sind nicht unbedingt reversibel. Je mehr wir die verwendeten Antidepressiva durch neue ersetzen oder in erhöhtem Ausmaß einsetzen, desto wahrscheinlicher kommt es zu solch einer entgegengesetzten Toleranz.« (Fava & Offidani, 2011, S. 1600)

Diese Ausführungen sind auf verschiedene Studien gestützt, wonach

- sich – speziell unter dem Einfluss neuerer Antidepressiva – die depressiven Symptome verstärken können (Fux u.a., 1993),
- Depressionen sich in Richtung bipolare, das heißt manisch-depressive Störung verändern können (Fava & Davidson, 1996; Fava, 2014),
- Rückfälle in erhöhter Zahl auftreten (Babyak u.a., 2000; van Weel-Baumgarten u.a., 2000; Baldessarini u.a., 2002; McGrath u.a., 2006; Bockting u.a., 2008; Williams u.a., 2009; Andrews u.a., 2012),
- die Wirkung der Antidepressiva im Lauf der Verabreichung nachlässt (Fava u.a., 1995, 2007; Pigott u.a., 2010),
- Patienten nach anhaltender Antidepressiva-Einnahme ein höheres Risiko einer zweiten Behandlung aufweisen als solche, die sie frühzeitig beenden (Gardarsdottir u.a., 2009),
- nach Rückfällen Dosiserhöhungen notwendig werden (Maina u.a., 2001),
- Toleranzbildung Dosissteigerungen nötig macht und trotzdem Rückfälle auftreten (Schmidt u.a., 2002),
- nach wiederholter Antidepressiva-Gabe mit Unterbrechungen eine Tachyphylaxie eintreten kann: eine zunehmende Wirkungsabschwächung (Fava u.a., 2002; Solomon u.a., 2005; Rothschild, 2008; Amsterdam u.a., 2009; Amsterdam & Shults, 2009; Williams u.a., 2009),
- schließlich ein chronischer Verstimmungszustand eintritt, »tardive Dysphorie« genannt (El-Mallakh u.a., 2011).

Es sei wichtig, so Andrews und Kollegen, die Betroffenen vor der Erstverabreichung über das Abhängigkeitsrisiko aufzuklären:

»Medikamente, die der Rückkehr von Symptomen vorbeugen sollen und die beim Absetzen das Risiko eines Rückfalls oder Entzugerscheinungen fördern, können Abhängigkeit verursachen (...) und die Patienten müssen für ihre Anwendung eine informierte Zustimmung geben. ADMs (*antidepressive Medikamente*) werden manchmal bei Alkohol- oder Drogenabhängigkeit verschrieben, denn man glaubt, dass der Einsatz solcher Substanzen bei der Abhängigkeit eine Rolle spielt, wenn es um die Medikation von Angstgefühlen und Depressionen geht. Ironischerweise könnte der Einsatz von ADMs bei der Hilfe

zur Entwöhnung von solchen Substanzen lediglich dazu führen, dass die eine Abhängigkeit durch eine andere ersetzt wird.« (2011, S. 15)

Der Wirkungsverlust und die Chronifizierung von Depressionen werden von psychiatrischen Kreisen ignoriert, unterschätzt oder missverstanden. Dies zeigte beispielsweise eine Studie von Gregory Katz (2011) vom Jerusalem Mental Health Centre. In einer retrospektiven, das heißt am Behandlungsergebnis orientierten Untersuchung an 52 wegen langanhaltender depressiver Verstimmung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern behandelten Patienten fand er eine Tachyphylaxie-Rate von 42,9 %, in anderen Worten, eine sehr hohe Rate zunehmender Wirkungsabschwächung und nachfolgender Behandlungsresistenz. Diese ist eine der maßgeblichen Indikationen für Elektroschocks und erklärt deren zunehmende Verabreichungszahlen.

Entzugsprobleme bei Neuroleptika

Wie bei Antidepressiva können auch beim Absetzen von Neuroleptika Entzugsprobleme aller Art auftreten, zum Beispiel Schlafstörungen, Angst- und Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Entzugspsychosen, Schweißausbrüche u.v.m. Diese Symptome können Angehörige und Ärzte an Rückfälle und die Betroffenen an die Notwendigkeit einer Dauerbehandlung mit Neuroleptika glauben lassen. Auch die das Absetzen überdauernde Wirkung von Neuroleptika wirkt verunsichernd; Depressionen, Bewegungsstörungen (sofern sie nicht gar chronisch sind) und vegetative Reaktionen können durchaus bis zu eineinhalb Jahren fort dauern.

Uninformierte, nichtorganisierte und demzufolge wehrlose Betroffene befürchten verständlicherweise, beim Auftreten von Problemen erneut in die Psychiatrie gebracht und dort gewaltsam behandelt zu werden, so dass sie von sich aus weiterhin Neuroleptika nehmen. Rudolf Degkwitz, ehemaliger Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde, bemerkte zu einer solchen sekundären psychischen Abhängigkeit:

»Solche Patienten steigern die Dosis nicht, glauben aber, ohne die ›Krücke‹ des Psycholeptikums nicht mehr existieren zu können. Es handelt sich hierbei offenbar nicht um eine Sucht, sondern um eine aus der eigenen Unsicherheit resultierende Abhängigkeit vom Medikament.« (1967, S. 162)

Dass *plötzliches Absetzen von Neuroleptika* lebensgefährlich sein kann, weiß man von Tierversuchen. Helma Sommer und Jochen Quandt, zwei Neurologen in der DDR, hatten Kaninchen sechs Monate lang den Neuroleptika-Prototyp Chlorpromazin¹ verabreicht. Nachdem diejenigen Tiere, die die höchste Dosis erhalten hatten, nach deren Absetzen an Kreislaufversagen verendet waren, schrieben die Forscher, ähnliche Beobachtungen am Menschen seien in der Literatur beschrieben worden, der Tod sei jeweils nach kurzem Krampfstadium erfolgt (1970, S. 487). Bei Selbstversuchen mit zehntägiger Einnahme von Melleril² bzw. bei dreiwöchiger Einnahme von Truxal³ bei Tuberkulosepatienten, denen man Neuroleptika wegen ihrer antimikrobi-schen Wirkung verabreicht hatte, traten unter plötzlichem Absetzen bei allen Versuchspersonen mehr oder weniger starke, bis zu zwei Wochen anhalten-de Reaktionen von Unkonzentriertheit und Nervosität über niedergedrückte Stimmung, Durchfall und vermindertem Schlafbedürfnis bis hin zu mani-schen Zustandsbildern auf (Hollister u.a., 1960; Degkwitz, 1964, S. 494).

Helmut Selbach von der Psychiatrischen Universitätsklinik Berlin be-schrieb 1963 den durch das plötzliche Absetzen bewirkten Schockzustand:

»Allein der ›Absetz-Effekt‹ nach plötzlichem Abbruch aus hochdo-sierter neuroleptischer Kur (mit EPS-(*extrapyramidales-System*-)Ak-tivierung) kann unter Hochschnellen des Pulses eine massive Eupho-rie als Gegensatz zur vorher bestandenen affektiven Indifferenz pro-vozieren (›Choc en retour‹).« (S. 67)

Mit dieser Symptomprovokation können Ärzte ihren Bemühungen neuen Auftrieb verschaffen, wenn die Behandelten durch fortgesetzte Neuroleptika-verabreichung völlig apathisch geworden sind. Die Behandler können nach abruptem Absetzen (oder rascher Dosissteigerung) mit dem »therapeuti-schen Delir« eine »erstarrte defektive Fassade aufbrechen« und ihren Neu-roleptika ein interessantes »adäquates Zielsyndrom« verschaffen (Häfner, 1964; Heinrich, 1964, S. 136; Petrilowitsch, 1968, S. 94; Kielholz, 1975).

Unter Bezug auf eine Publikation des französischen Neuroleptikapioniers

1 In Deutschland, Österreich und der Schweiz derzeit nicht im Handel

2 Im Handel als Melleril, Thioridazin

3 Wirkstoff Perazin; im Handel als Perazin, Taxilan

Jean Delay warnte Hans-Joachim Haase von der Psychiatrischen Klinik Landeck allerdings:

»Eine neuroleptische Stresstherapie mit einem raschen Absetzen nach starker neuroleptischer Wirkung, wie Delay und Mitarbeiter beschrieben, kann in Einzelfällen wegen der einer ausgeprägten Hemmung folgenden Enthemmung mit eventueller Euphorisierung vorübergehend therapeutisch günstig wirken, belastet aber den Patienten körperlich und psychisch schwer.« (1982, S. 214)

Toleranzbildung und Rezeptorenveränderungen. Die Wirkung von Neuroleptika besteht vorwiegend aus der Störung der Nervenimpulsübertragung mit Dopamin. Entzugsprobleme als deren Folge können beim Absetzen in Form psychischer Symptome eine große Rolle spielen. Sie gehen auf Veränderungen des Nervenreizleitungssystems zurück und können als Rebound-, Supersensitivitäts- und Absetzpsychosen auftreten. Schon in Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass eine anhaltende Verabreichung von Neuroleptika zur Supersensitivierung der Dopaminrezeptoren und zu tardiven Dyskinesien führen kann, das heißt im Lauf der Neuroleptikaverabreichung, beim Absetzen oder danach auftretenden Fehlfunktionen von Bewegungsabläufen (Lehmann, 1996a, S. 99-104; 1996b, S. 182-259). Kenneth Davis und Gordon Rosenberg vom Veterans Administration Hospital in Palo Alto, Kalifornien, testeten Fluphenazin¹ und fassten ihre Untersuchungsergebnisse der Folgen längerer Gabe dieser Substanz zusammen:

»Langzeitverabreichung antipsychotischer Medikamente an Tiere induziert Supersensitivität mesolimbischer (*Nervenbahnen vom Mittelhirn zur Hirnrinde betreffender*) postsynaptischer Dopaminrezeptoren. Es ist möglich, dass ein ähnlicher Prozess beim Menschen auftritt. Als Folge einer verringerten Dosis antipsychotischer Medikamente oder von deren völligem Absetzen könnte sich die Supersensitivität mesolimbischer Dopaminrezeptoren im schnellen Rückfall schizophrener Patienten widerspiegeln, in der Entwicklung schizophrener Symptome bei Patienten ohne schizophrene Vorgeschichte oder in der Notwendigkeit zu stetig steigenden Dosierungen des in

1 Im Handel als Fluphenazin, Lyogen

seiner Wirkung lange anhaltenden Fluphenazin-Depots, um eine Remission aufrechtzuerhalten.« (1979, S. 699)

Als Reaktion auf die neuroleptische Blockade der Dopaminrezeptoren bilden sich bereits innerhalb weniger Wochen oder Monate zusätzliche Rezeptoren, was man Upregulation nennt. Mit der Zeit tritt eine Toleranzentwicklung gegenüber der sogenannten antipsychotischen Wirkung auf. Die Dosis muss ständig erhöht werden, um eine kontinuierliche Wirkung zu erzielen; dies ist ein deutlicher Hinweis auf ein Abhängigkeitspotenzial einer Substanz.

Dass es bei Neuroleptika zu Toleranzbildung kommen kann, weiß man schon seit den 1950er-Jahren durch Erfahrungen mit Chlorpromazin¹. Stefan Hift und Hans Hoff von der Universitätsklinik Wien äußerten 1958:

»Ein weiterer wesentlicher Faktor ist die Geschwindigkeit der Gewöhnung an das Mittel, das dann mehr und mehr seine Wirksamkeit verliert, wie das beim Chlorpromazin der Fall ist.« (S. 1046)

Toleranzbildung sei nicht zu vermeiden (Meyer, 1953, S. 1098), trete vorwiegend bei niederpotenten Neuroleptika² auf und bei relativ niedriger Dosierung. Haase erklärte:

»Hierzu ist von Interesse, dass sich vorwiegend bei schwachen Neuroleptika und bei relativ niedriger Dosierung bei Dauerbehandlung wiederholt ein Nachlassen der neuroleptischen Wirkung bzw. ein Rückgang der Tranquilizer-Wirkung beobachten lässt.« (1982, S. 214)

Toleranzbildung kommt auch bei nichtpsychiatrischer Neuroleptika-Verwendung vor (Broglie & Jörgensen, 1954).

Frank Tornatore von der University of Southern School of Pharmacy, Los Angeles, und Kollegen warnten:

»Unter der Langzeittherapie mit Neuroleptika wurden Verschlechterungen psychotischer Verläufe mit Aktualisierung der Wahnsymptomatik und verstärkten Halluzinationen beobachtet. Die betroffenen Patienten sprachen typischerweise auf niedrige oder mittlere Dosen von Neuroleptika zunächst gut an; Rezidive (*Rückfälle*) machten je-

1 In Deutschland, Österreich und der Schweiz derzeit nicht im Handel

2 Als niedropotent gelten Neuroleptika mit einer Potenz kleiner als 1, als mittelpotent mit einer Potenz zwischen 1 und 10, als hochpotent mit einer Potenz höher als 10. Nähere Informationen unter bit.do/rez-ver

weils Dosissteigerungen erforderlich, bis die Symptomatik schließlich nur noch durch Gabe von Höchstdosen beherrschbar war. Es würde sich also um eine Toleranzentwicklung gegenüber der antipsychotischen Wirkung handeln.« (1991, S. 53)

Durch die erhöhte Empfänglichkeit für psychotische Reaktionen kann es zu Supersensitivitätspsychosen kommen, auch Durchbruchpsychosen genannt, und schließlich zu tardiven Psychosen (Lehmann, 2012a; Aderhold, 2017). Speziell Clozapin¹, der Prototyp »atypischer« Neuroleptika, kann irreversible Psychosen bewirken (Ungerstedt & Ljungberg, 1977; Chouinard & Jones, 1980, 1982; Ekblom u.a., 1984; Borison u.a., 1988).

Angesichts der Gefahr, dass sich mit der Zeit neuroleptikabedingte organische Psychosen herausbilden, sind psychiatrische Publikationen wenig überraschend, wonach Absetzversuche um so günstiger verlaufen, je eher man Neuroleptika absetzt, je geringer die zuvor eingenommene Dosis ist, je mehr Sicherheit ein Vertrauensverhältnis zwischen Behandlern und Betroffenen bietet. So kommen selbst psychiatrisch initiierte Absetzversuche, wie diverse Berichte in psychiatrischen Zeitschriften nahelegen, bei vollständigem Absetzen auf Erfolgsraten von 25 % bis 60 % der Fälle. Öfter seien vier Versuche und mehr erforderlich, um ans Ziel zu gelangen (Lehmann, 2012a).

Psychische Entzugserscheinungen treten innerhalb von 48 Stunden bis längstens einer Woche nach dem Absetzen auf und können dem Bild der ursprünglichen psychischen Probleme, die zur Psychiatrisierung führten, recht nahe kommen. In der Literatur finden sich einige Studien, in denen psychische Entzugserscheinungen erwähnt werden, so zum Beispiel niedergeschlagene Stimmung, Heulanfälle, Spannung, Davonlaufen, Furcht, Ruhelosigkeit, Aggressivität, Destruktivität, Gereizt- und Erregtheit (Lehmann, 1996b, S. 410-415). Laut dem deutschen Psychiater Fritz Reimer (1965) drängt sich beim Betrachten des haloperidolbedingten Entzugsdelirs ein Vergleich mit dem des Alkoholikers auf. Sein US-amerikanischer Kollege George Brooks von der Psychiatrischen Klinik Waterbury, Vermont, berichtet von Entzugsreaktionen, die »klinisch ununterscheidbar waren von einer mäßigen Entzugsreaktion nach Langzeiteinnahme von Morphinum« (1959, S. 931).

1 Im Handel als Clopin, Clozapin, Lanolept, Leponex

Auf die sekundären, mentalen Folgen der Verabreichung von Neuroleptika ging der schwedische Arzt Lars Martensson ein. Sie greifen das limbische System an, die Betroffenen können ihre Probleme nicht mehr verarbeiten und beginnen zu glauben, dauerhaft auf Neuroleptika angewiesen zu sein:

»Die neuroleptischen Medikamente führen spezifische Veränderungen im limbischen System herbei, die einen Menschen anfälliger für Psychosen machen. Dies ist, wie wenn dieser einen Psychose-verursachenden Wirkstoff ins Gehirn eingebaut hätte. Diese Wirkung der neuroleptischen Medikamente mag mit der Zeit mehr oder weniger nachlassen, wenn das Medikament abgesetzt wird. Aber dann kann es zu spät sein. Wegen der psychotischen Symptome, die Nachwirkungen der Medikamente sind, wurde die Schlussfolgerung bereits gezogen:

»Er braucht das Medikament.« Die Falle ist zugeschnappt.« (1988, S. 5)

Psychische Entzugerscheinungen, aber auch Schweißausbrüche, Herzjagen, Unruhe, Schlafstörungen, Erbrechen und Durchfälle können massive Ängste auslösen. Degkwitz berichtete von Fehlschlägen beim Absetzen:

»Die Schwestern baten dringend, den Absetzversuch abubrechen, da die Patienten außerordentlich gequält seien, und einige Patienten, die früher immer die Medikamente abgelehnt hatten, baten darum, erneut welche zu erhalten, da sie den Zustand nicht ertragen könnten. Diese Entziehungerscheinungen sind sicher in sehr vielen Fällen für einen Rückfall in die Psychose gehalten worden, vor allem da sie mit erheblicher Angst einhergehen.« (1967, S. 161f.)

Brooks meinte, die Stärke der Entzugssymptome könne seine Kollegen fälschlicherweise denken lassen, sie hätten Rückfälle vor sich (1959, S. 932). Die Verwechslung kann fatale Folgen haben, denn Entzugssymptome können Warnzeichen bleibender Schädigungen darstellen: Das rasche Eintreten psychotischer Symptome beim Reduzieren kann auf sich ausbildende Super-sensitivitätspsychosen hinweisen, die durch die weitere Verabreichung von Neuroleptika zu chronischen Psychosen werden können.

In der Literatur finden sich viele Berichte über *geistig-zentralnervöse Entzugerscheinungen*, beispielsweise Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Alpträume, Taubheitsgefühle und Geschmacksstörungen (Lehmann, 1996b, S. 415f.). Jan Posthumus (2005) von der Novartis Pharma Schweiz AG berich-

tet von Krampfanfällen nach Absetzen von Thioridazin, das notwendig wurde, nachdem das Produkt wegen tödlicher Herzprobleme vom Markt genommen werden musste. Wie man Entzugserscheinungen wie Schlaf- und Ruhelosigkeit von den ursprünglichen psychiatrischen Symptomen unterscheidet, erklärten Roy Lacoursiere vom Veterans Administration Hospital in Topeka, Kansas, und Kollegen. Optimistisch gingen sie davon aus, dass die Entzugserscheinungen bereits nach kurzer Zeit nachlassen; diese

»... (1) tendieren dazu, nach dem Medikamentenentzug früher als schizophrene Verschlechterung aufzutreten, (2) können mit anderen medizinischen Entzugssymptomen einhergehen und (3) klingen innerhalb weniger Tage von alleine oder mit unterstützender Behandlung ab.« (1976, S. 292)

Die *vegetativen Entzugserscheinungen* betreffen auch Organsysteme und -funktionen, die der vegetativen Steuerung unterliegen. In der Literatur finden sich viele Berichte über alle Arten solcher Entzugserscheinungen, unter anderem Hitzegefühl oder Schüttelfrost, malignes neuroleptisches Syndrom¹, Herzjagen, Schwindelgefühl oder Kollapsneigung, Schweißausbrüche, heftige Sekretabsonderung aus der Nase, verstärkte Talgdrüsenabsonderung, übermäßige Schleim- und Speichelabsonderung, Appetitlosigkeit, Heißhunger, Durchfall, Magenschleimhautentzündung, Bauchschmerzen, Koliken, Übelkeit und Erbrechen (Lehmann, 1996b, S. 416-418). Die Symptome können in Einzelfällen monatelang anhalten.

Motorische Entzugserscheinungen. Das Absetzen von Neuroleptika kann vielerlei Muskel- und Bewegungsstörungen auslösen, sogenannte Entzugsdyskinesien. Bekannt sind Bewegungsunfähigkeit, verstärktes oder erstmalig auftretendes Muskelzittern, Gliederschmerzen, innere Unruhe, Hyperkinesien und Dystonien wie zum Beispiel Mund-Zungen-Schlund-Syndrome. Teilweise treten die neuroleptikabedingten parkinsonoiden Störungen verstärkt zutage; Neuroleptika können nämlich nicht nur parkinsonoide Störungen – Symptome der bewirkten Hirnstörung – auslösen, sondern auch deren Entäußerung unterdrücken. Psychische Probleme, die als Reaktion auf die

1 Lebensbedrohlicher Symptomenkomplex mit Hyperthermie (Überwärmung des Organismus bei normaler bis erniedrigter Körpertemperatur), Muskelsteifheit und Bewusstseinsstrübung

Muskelstörungen entstehen, werden oft als Rückfall angesehen. Thomas Gualtieri und Kollegen der Universitätsklinik Chapel Hill, North Carolina, rieten deshalb, sich von Entzugsdyskinesien nicht verunsichern zu lassen:

»Das Problem einer neuroleptikabedingten Dopaminsupersensitivität mit einer Entsprechung im limbischen System oder einer Analogie auf der Verhaltensebene ist beunruhigend und ungeklärt. Die Tatsache, dass negative Verhaltensweisen unmittelbar nach dem Absetzen der Medikamente auftauchen und oft von Entzugssymptomen oder Dyskinesien begleitet werden, dass sie sich qualitativ vom Problemverhalten unterscheiden, das der Neuroleptikabehandlung vorausging, und dass sie in allen Fällen innerhalb von 16 Wochen nachließen, unterstützt diesen Gedanken stark. Praktiker, die entscheiden wollen, ob die Fortsetzung der Neuroleptikabehandlung wirklich notwendig ist, sollten sich durch dieses Ergebnis überzeugen lassen, den Versuch zu unternehmen, neuroleptikafreie Zeiträume auch angesichts verstärkter Verhaltensprobleme in die Länge zu ziehen.« (1984, S. 22)

Über die Entzugerscheinungen. In medizinischer und psychiatrischer Literatur finden sich die unterschiedlichsten Häufigkeitsangaben, was Entzugsprobleme beim Absetzen von Neuroleptika betrifft. Laut diversen Studien reagieren bis zu 84 % der Betroffenen mit vegetativen und insbesondere Magen-Darm-Problemen, 22 % mit Entzugsdyskinesien und 60 % mit Muskelschmerzen (Lehmann, 1996b, S. 421-455). Zu Supersensitivitätspsychosen kommt es laut Tornatore und Kollegen »möglicherweise häufiger als bislang bekannt...« (1991, S. 53) Supersensitivitätspsychosen fanden Chouinard und Jones (1982) bei 30% von 300 untersuchten Insassen ihrer Klinik, ohne dass mit Absetzversuchen begonnen worden war.

Prinzipiell ist bei allen Neuroleptika mit Entzugsproblemen zu rechnen. Niederpotente Neuroleptika weisen tendenziell stärkere vegetative Wirkungen auf, deshalb ist hier am ehesten mit Entzugerscheinungen zu rechnen. Da potenziell alle Neuroleptika Rezeptorenveränderungen bewirken, besteht grundsätzlich die Möglichkeit (wenn auch nicht Notwendigkeit), dass Entzugerscheinungen auftreten.

Wenn diese auch bei allen Arten von Neuroleptika vorkommen können, zeigten sich die stärksten Entzugsprobleme beim Absetzen von Neuroleptika

mit sogenannter aliphatischer Seitenkette in der Molekülstruktur (Lacoursiere u.a., 1976). Hierzu zählen Chlorpromazin, Promazin¹, Promethazin² und Triflupromazin³. Wie oben erwähnt, sind die übrigen niederpotenten und die »atypischen« Neuroleptika wie Clozapin, Olanzapin oder Risperidon⁴ dieser Risikogruppe hinzuzufügen. Die Firmen Janssen Pharmaceutica und SmithKline-Beecham (1996) nannten in ihrer Information zu Risperda lein »Entzugssyndrom« als mögliche Störwirkung, allerdings ohne nähere Beschreibung.

In ihrer Absatzstudie stieß die Gruppe um Lacoursiere auf eine Dosisunabhängigkeit der Entzugserscheinungen (1976). Zum selben Ergebnis war Brooks 1959 in seiner Studie gekommen: »Es gab offenbar keine Korrelation zwischen Intensität der Reaktion und der Dosishöhe...« (S. 932)

Werden Neuroleptika zusammen mit Antiparkinsonmitteln abgesetzt, treten verstärkt Entzugserscheinungen auf, beispielsweise Ruhe- und Schlaflosigkeit, Depressionen, psychische Labilität, Angst- und Erregungszustände, schwere Agitation, Halluzinationen, Delirium tremens, herabgesetzte Beweglichkeit der Gelenke, Muskelzittern, Blicktrübung, maligne Hyperthermie (lebensbedrohlicher Temperaturanstieg mit Bewusstseinstörung, Verstummen und verschiedenen Muskelstörungen) und Kollaps (Lehmann, 1996b, S. 425-432).

Die medizinische Einschätzung der fortgesetzten Verabreichung von Neuroleptika ist uneinheitlich. Wegen der Gefahr bleibender Schäden durch fortgesetzte Neuroleptikaverabreichung schlug George Simpson von der Psychiatrischen Klinik in Orangeburg, New York, 1977 vor, im Interesse der Gesundheit der Behandelten grundsätzlich Absetzversuche zu unternehmen:

»Die beste Behandlung ist momentan das schrittweise Absetzen der Neuroleptika und ihr Ersatz durch Tranquilizer, um die Angst zu lindern. Das Potenzial der Neuroleptika, tardive Dyskinesien zu verursachen, ist eine ernstzunehmende Komplikation bei einer beträchtlichen Zahl von Patienten und sollte bei allen Patienten einen Absetzversuch nahelegen.« (S. 6)

1 Im Handel als Prazine

2 Im Handel als Atosil, Promethazin

3 In Deutschland, Österreich und der Schweiz derzeit nicht im Handel

4 Im Handel als Aleptan, Risperdal, Risperidon, Risperinorm

Ein Team um Patricia Gilbert von der psychiatrischen Abteilung der University of California in San Diego publizierte 1995 eine Metaanalyse, in welcher sie 66 Studien untersucht hatte, die man zwischen 1958 und 1993 an nahezu 5600 Betroffenen durchführte. Hier wurden die Probleme fortgesetzter Neuroleptikaverabreichung für die Behandler auf den Punkt gebracht:

»Das Thema ›Fortgesetzte neuroleptische Behandlung eines Patienten mit chronischer Schizophrenie‹ bringt den Behandler in eine Zwickmühle. Da die Neuroleptikabehandlung Schizophrenie nicht heilt, braucht die große Mehrzahl dieser Patienten eine Dauerbehandlung. Gleichzeitig beinhaltet der fortgesetzte Gebrauch dieser Medikamente ein hohes Risiko unerwünschter Wirkungen einschließlich tardiver Dyskinesie. Deshalb wird empfohlen, die dauerhafte Verordnung antipsychotischer Medikamente über einen langen Zeitraum nicht ohne angemessene Rechtfertigung vorzunehmen, sowohl aus klinischen als auch aus medizinisch-juristischen Überlegungen. Dies kann Versuche erfordern, die Neuroleptika abzusetzen. Das Absetzen der Medikamente ist jedoch mit dem Risiko eines psychotischen Rückfalls verbunden. Dass eine Anzahl von Patienten nach Beendigung der antipsychotischen Therapie – zumindest in einem kurzen Zeitraum – keinen Rückfall hat, macht alles noch komplizierter.« (S. 173)

Sowohl psychotherapeutisch als auch biologisch ausgerichtete Behandler gestehen intern ein, dass sie nicht wissen, ob Neuroleptika im Einzelfall eher helfen als schaden. William Carpenter und Carol Tamminga vom Maryland Psychiatric Research Center in Baltimore, die in ihrer Einrichtung einen kontrollierten Entzug ermöglichten, kamen zur Einschätzung:

»Obwohl man unerwünschte Vorkommnisse wie Suizid, enttäuschte Patienten oder Angehörige, Verlust der Arbeit, verschlechterten Verlauf und Hirnabnormalitäten allesamt während des Medikamentenentzugs beobachten kann: In aller Regel findet sich dies alles auch bei medikamentierten Patienten unter klinischer Aufsicht.« (1995, S. 193)

Hanfried Helmchen von der Universitätsklinik Berlin, ein Psychiater, der eher als harter Verfechter einer neuroleptischen Langzeitbehandlung anzusehen ist, äußerte sich schon in den 1980er-Jahren in einer internen Diskussion unter Kollegen auffallend skeptisch:

»Im Rückblick auf die 25 Jahre, seit denen uns Neuroleptika zur Verfügung stehen, ist festzustellen, dass Indikationsprädiktoren für eine neuroleptische Behandlung bislang nicht gefunden wurden, aber dringend nötig wären. Es gibt offensichtlich Patienten, die auch ohne Neuroleptika symptomfrei werden, und solche, die symptomatisch bleiben, aber von einer neuroleptischen Therapie keinen Nutzen ziehen, sondern eher zusätzlich behindert werden.« (1983)

Angesichts völlig unterschiedlicher Ergebnisse bei neueren Absetzstudien rätseln Ärzte inzwischen, ob es auch Prädiktoren geben könnte, die die Chancen für ein erfolgreiches Absetzen liefern; Lex Wunderink und Kollegen der Psychiatrischen Abteilung des University Medical Center Groningen, Niederlande, kamen zum Ergebnis, dass, wenn

»... das Rückfallrisiko durch vorsichtige und enge Überwachung bewältigt werden kann, sich bei einigen remittierten Patienten nach einer ersten Episode eine geleitete Absetzstrategie als zulässige Alternative zur Dauerbehandlung anbieten kann. Weitere Forschung ist nötig, um Prädiktoren für ein erfolgreiches Absetzen zu finden.« (2007, S. 654)

2013 publizierten Wunderink und Kollegen Ergebnisse einer siebenjährigen Verlaufsstudie; danach lag die Recoveryrate (bezogen auf Selbstfürsorge, Haushaltsführung, familiäre, partnerschaftliche und freundschaftliche Beziehungen, soziale Integration und Berufstätigkeit) nach Verminderung und Beendigung der Dosis bei »remittierten psychotischen Patienten mit erster Episode« doppelt so hoch wie bei dauerbehandelten mit gleicher Diagnose.

Karl Leonhard von der Charité der Berliner Humboldt-Universität wertete es als Kunstfehler, verordnete Neuroleptika nicht bald wieder abzusetzen:

»Ich sehe heute leider sehr viele zyklische Psychosen, die durch eine Dauermedikation in einem toxisch-krankhaften Zustand gehalten werden, während sie ohne diese Medikation völlig gesund wären. Wenn man mit der Dauermedikation das Auftreten weiterer Phasen verhüten könnte, wäre sie auch in solchen Fällen gerechtfertigt, aber das ist ja leider nicht der Fall. So hält man Patienten, die zwischendurch, oft für lange Zeit, manchmal auch für immer gesund wären, in einem toxischen Dauerzustand...« (1980, S. 3)

Nach seinen Langzeitstudien sah Manfred Bleuler schon 1972 keine Hinwei-

se auf einen besseren Verlauf und Ausgang bei neuroleptisch Langzeitbehandelten, es sei eher das Gegenteil der Fall:

»Kein einziger Patient, der geheilt oder gebessert während Jahren oder dauernd außerhalb der Klinik lebte, hat langfristig Medikamente eingenommen. Die Annahme, die Mehrzahl der gebesserten Schizophrenen bleibe nur unter neuroleptischen Mitteln auf lange Sicht gebessert, ist ein Irrtum. Vor allem ist es ein Irrtum anzunehmen, dass sich anzeigende akute Rückfälle nach Remissionen (*Nachlassen von Krankheitssymptomen*) in den meisten Fällen durch neuroleptische Mittel verhindert werden könnten. Es gibt Dauerremissionen in großer Zahl ohne Neuroleptika und es gibt Rückfälle in großer Zahl unter Neuroleptika.« (S. 366)

Später bestätigten unabhängige psychologisch orientierte Forscher Bleulers Erfahrungen. Harrow und Jobe initiierten 1973 eine Langzeitstudie mit jungen sogenannten Erstschizophrenen sowie Menschen mit Stimmungsstörungen, die bei ihrer Hospitalisierung beurteilt und in den folgenden 26 Jahren auf psychotische Symptome sowie andere Variablen sechsmal nachuntersucht wurden. Bei Langzeitpatienten, denen man keine Neuroleptika verschrieben hatte, fand man weniger psychotische Symptome als bei Neuroleptikabehandelten. Ihr günstigeres Ergebnis ging unter anderem einher mit geringerer Verletzbarkeit und stärkerer Belastbarkeit (Harrow u.a., 2012, 2014).

Eine Vielzahl weiterer Faktoren sollte Anlass sein, ärztlichem Drängen auf Zustimmung zur Langzeitverabreichung von Neuroleptika mit Skepsis zu begegnen, insbesondere wenn nicht auf deren Risiken hingewiesen wird:

- Neuroleptika verhindern die »Gesundung«. Aufdeckende psychotherapeutische Verfahren werden von vornherein in ihrer Wirkung behindert, Selbstheilungskräfte unterdrückt, psychotische Prozesse an der Rückbildung gehindert. Zu dieser Erkenntnis kam Klaus Ernst von der Universitätsklinik Zürich, der zu Beginn der 1950er-Jahre systematische Selbstversuche mit dem Neuroleptikaprototyp Chlorpromazin (Largactil) durchführte. Nach Tests an sich selbst und seiner Ehefrau Cécile wies Ernst auf den zweischneidigen Charakter der neuroleptischen Symptombämpfung hin. Seine ausführliche Schilderung lässt ahnen, weshalb die Chancen für eine erfolgreiche konfliktaufdeckende (»entwickelnde«) Psychotherapie

unter psychiatrischen Psychopharmaka, insbesondere Neuroleptika, auch heute noch so kritisch zu beurteilen sind, hat sich doch die Funktionsweise des menschlichen Gehirns in den letzten Jahrzehnten nicht verändert:

»Für uns liegt das Schwergewicht auf der Erzeugung eines – soweit wir bis heute wissen – reversiblen hirnllokalen Psychosyndroms¹. Diese Auffassung bringt auch die Frage nach dem Verhältnis zur begleitenden Arbeitstherapie und zur Psychotherapie mit sich. In Bezug auf die erstere können wir uns kurz fassen. Die Largactilkur verträgt sich ausgezeichnet mit jeder routinemäßigen Arbeitstherapie. Die Kranken stehen schon nach wenigen Tagen auf und nehmen ohne erhebliche orthostatische (*bei aufrechter Körperhaltung auftretende*) Beschwerden an der Arbeit teil. Freilich handelt es sich um leichte Arbeit unter pflegerischer Aufsicht. Komplexer ist das Problem des Zusammenwirkens mit der Psychotherapie. In der Erinnerung an unsere Selbstversuche können wir uns zunächst eine gleichzeitige Psychotherapie an uns selber kaum vorstellen. (...) Außerdem müssen wir zwischen der führenden und der entwickelnden Psychotherapie unterscheiden. Für die erstere bildet die entspannende Wirkung des Medikamentes eine gute Voraussetzung. Wir sind uns aber klar darüber, dass das Mittel die gesamte und nicht nur die krankhafte Affektivität dämpft. Eine solch umfassende Dämpfung könnte vielleicht auch diejenigen Impulse erfassen, die Selbstheilungstendenzen entspringen. Einzelne freilich unkontrollierbare Eindrücke bei akut Erkrankten ließen uns sogar die Frage aufwerfen, ob nicht unter der medikamentösen Apathisierung eine Stagnation der psychotischen Entwicklung auftreten kann, die nicht bloß das Rezidivieren (*Wiederauftreten*), sondern auch das Remittieren (*Rückbilden*) betrifft.« (1954, S. 588)

- Neuroleptika senken das Psychoserisiko (McGorry u.a., 2013) nicht, aber erschweren die Erholung von Psychosen (McGorry u.a., 2018). Sie tragen nichts zur Rehabilitation bei, führen oft zum sozialen Abstieg, stellen bloß

1 Von Leukotomien her bekannte Symptomatik, charakterisiert sowohl durch Entthemung und ziellose Umtriebigkeit als auch durch Apathie, Initiativlosigkeit, Umständlichkeit, emotionales Gleichgültigwerden, affektive Verflachung, euphorisch getönte Kritischschwäche, Taktlosigkeit und Egozentrität

eine unspezifische Reizbehandlung dar, wirken nicht ursächlich auf die Psyche, verhindern in der Regel ein normales ›Funktionieren‹ im Alltag, vermögen Psychosen nicht zu heilen, sondern beeinflussen lediglich ihre Entäußerungen (vgl. Lehmann, 2012a). Neuroleptika greifen Hirnstrukturen an, verwandeln den seelisch Leidenden in einen hirnorganisch kranken Menschen, vermindern die Graue Substanz der Hirnrinde und dadurch Intelligenzwerte und tragen wesentlich bei zur um zwei bis drei Jahrzehnte verkürzten Lebenserwartung psychiatrischer Patientinnen und Patienten mit ernststen psychiatrischen Diagnosen (Newman & Bland, 1991; Colton & Manderscheid, 2006; Manderscheid, 2006, 2009; Aderhold, 2008, 2013; Chang u.a., 2011; Lehmann, 2012b, 2019, S. 252-256).

Literatur

- Abenson, M. H.: »Drug withdrawal in male and female chronic schizophrenics«, in: British Journal of Psychiatry, Vol. 115 (1969), S. 961-962
- Aderhold, Volkmar: »Antwort auf die Stellungnahme der Arbeitsgruppe ›Biologische Psychiatrie‹ der Bundesdirektorenkonferenz (BDK)«, in: Soziale Psychiatrie, 32. Jg. (2008), Nr. 4, S. 28-32
- Aderhold, Volkmar: »Neuroleptika zwischen Nutzen und Schaden. Ein Update zur Neuroleptika-Debatte«, in: Kerbe – Forum für Sozialpsychiatrie, 31. Jg. (2013), Nr. 2, S. 25-27
- Aderhold, Volkmar: »Minimaldosierung und Monitoring bei Neuroleptika«, in: Peter Lehmann / Volkmar Aderhold / Marc Rufer / Josef Zehentbauer: »Neue Antidepressiva, atypische Neuroleptika – Risiken, Placebo-Effekte, Niedrigdosierung und Alternativen«, Berlin / Shrewsbury: Peter Lehmann Publishing 2017, S. 198-222 (E-Book 2018)
- Amsterdam, Jay D. / Shults, Juliane: »Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with bipolar II major depressive episode?«, in: Journal of Affective Disorders, Vol. 115 (2009), S. 234-240
- Amsterdam, Jay D. / Williams, David / Michelson, David u.a.: »Tachyphylaxis after repeated antidepressant drug exposure in patients with recurrent major depressive disorder«, in: Neuropsychobiology, Vol. 59 (2009), S. 227-233
- Andrews, P. / Hall, J. N. / Snaith, R. P.: »A controlled trial of phenothiazine withdrawal in chronic schizophrenic patients«, in: British Journal of Psychiatry, Vol. 128 (1976), S. 451-455
- Andrews, Paul W. / Kornstein, Susan G. / Halberstadt, Lisa J. / Gardner, Charles O. / Neale, Michael C.: »Blue again: Perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression«, in: Frontiers in Psychology, Vol. 2 (2011), Artikel 159; Online-Publikation frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2011.00159 vom 7.7.2011 (Zugriff am 9.3.2012)
- Andrews, Paul W. / Thomson, J. Anderson / Amstadter, Ananda / Neale, Michael C.: »*Primum non nocere*: An evolutionary analysis of whether antidepressants do more harm than good«, in: Frontiers in Evolutionary Psychology, Vol. 3 (2012), Artikel 117; Online-Publikation frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2012.00117 vom 24.4.2012 (Zugriff am 14.7.2019)
- Babyak, Michael A. / Blumenthal, James A. / Herman, Steve u.a.: »Exercise treatment for major

- depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months«, in: *Psychosomatic Medicine*, Vol. 62 (2000), S. 633-638
- Baldessarini, Ross J. / Ghaemi, S. Nassir / Viguera, Adele C.: »Tolerance in antidepressant treatment«, in: *Psychotherapy and Psychosomatics*, Vol. 71 (2002), S. 177-179
- Battegay, Raymond: »Entziehungerscheinungen nach abruptem Absetzen von Neuroleptica als Kriterien zu ihrer Differenzierung«, in: *Nervenarzt*, 37. Jg. (1966), S. 552-556
- Biesheuvel-Leliefeld, Karolien E. M. / Kok, Gemma D. / Bockting, Claudi L. H. u.a.: »Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: Meta-analysis and meta-regression«, in: *Journal of Affective Disorders*, Vol. 174 (2015), S. 400-410
- Bleuler, Manfred: »Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten«, Stuttgart: Thieme Verlag 1972
- Bleuler, Eugen: »Lehrbuch der Psychiatrie«, 15., von Manfred Bleuler bearb. Aufl., Berlin / Heidelberg / New York: Springer Verlag 1983
- »BNF – British National Formulary«, 56. Aufl., London: RPS Publishing 2008
- »BNF – British National Formulary«, 63. Aufl., Basingstoke: Pharmaceutical Press 2012
- Bockting, Claudi L. / ten Doesschate, Mascha C. / Spijker, Jan u.a.: »Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression«, in: *Psychotherapy and Psychosomatics*, Vol. 77 (2008), S. 17-26
- Borison, Richard L. / Diamond, B. I. / Sinha, D. / Gupta, R. P. / Ajiboye, P. A.: »Clozapine withdrawal rebound psychosis«, in: *Psychopharmacology Bulletin*, Vol. 24 (1988), S. 260-263
- Brogie, Maximilian / Jörgensen, G.: »Über die Anwendung von Phenothiazinkörpern in der Inneren Medizin«, in: *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 79. Jg. (1954), S. 1564-1567
- Brooks, George W.: »Withdrawal from neuroleptic drugs«, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 115 (1959), S. 931-932
- Brugha, Traolach S. / Bebbington, Paul E. / MacCarthy, Brigid u.a.: »Antidepressants may not assist recovery in practice«, in: *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 86 (1992), S. 5-11
- Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (Hg.): »Rote Liste 1996«, Aulendorf: Editio Cantor 1996
- Carpenter, William T. / Tamminga, Carol A.: »Why neuroleptic withdrawal in schizophrenia?«, in: *Archives of General Psychiatry*, Vol. 52 (1995), S. 192-193
- Chang, Chin-Kuo / Hayes, Richard D. / Perera, Gayan u.a.: »Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London«, in: *PLoS One*, Vol. 6 (2011), e19590
- Chouinard, Guy / Jones, Barry D.: »Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis«, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 137 (1980), S. 16-21
- Chouinard, Guy / Jones, Barry D.: »Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis, the »Hump Course«, and tardive dyskinesia«, in: *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 2 (1982), S. 143-144
- Cole, Jonathan O. / Lawrence, Janet: »Alternative explanations for withdrawal psychosis«, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 141 (1984), S. 1129-1130
- Colton, Craig W. / Manderscheid, Ronald W.: »Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states«, in: *Preventing Chronic Disease*, Vol. 3 (2006), Nr. 2, S. 1-14

- Cuijpers, Pim / Cristea, Ioana Alona: »What if a placebo effect explained all the activity of depression treatments?«, in: *World Psychiatry*, Vol. 14 (2015), S. 310-311
- Davis, Kenneth L. / Rosenberg, Gordon S.: »Is there a limbic system equivalent of tardive dyskinesia?«, in: *Biological Psychiatry*, Vol. 14 (1979), S. 699-703
- Degkwitz, Rudolf: »Zur Wirkungsweise von Psycholeptica anhand langfristiger Selbstversuche«, in: *Nervenarzt*, 35. Jg. (1964), S. 491-496
- Degkwitz, Rudolf: »Leitfaden der Psychopharmakologie«, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1967
- Demyttenaere, Koen / Enzlin, Paul / Dewé, Walthère u.a.: »Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events«, in: *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 62 (2001), Suppl. 22, S. 30-33
- Dulcan, Mina K.: »Treatment of children and adolescents«, in: John A. Talbott / Robert E. Hales / Stuart C. Yudofsky (Hg.): »Textbook of psychiatry«, Washington: American Psychiatric Press 1988, S. 985-1020
- Eklblom, Bengt / Eriksson, K. / Lindström, L. H.: »Supersensitivity psychosis in schizophrenic patients after sudden clozapine withdrawal«, in: *Psychopharmacology (Berlin)*, Vol. 83 (1984), S. 293-294
- El-Mallakh, Rif S. / Gao, Yonglin / Briscoe, Brian T. u.a.: »Antidepressant induced tardive dysphoria«, in: *Psychotherapy and Psychosomatics*, Vol. 80 (2011), S. 57-59
- Ernst, Klaus: »Psychopathologische Wirkungen des Phenothiazinderivates »Largactil« (= »Mefegaphen«) im Selbstversuch und bei Kranken«, in: *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, Band 192 (1954), S. 573-590
- Fava, Giovanni Andrea: »Rational use of antidepressant drugs«, in: *Psychotherapy and Psychosomatics*, Vol. 83 (2014), S. 197-204
- Fava, Maurizio / Davidson, Katharina G.: »Definition and epidemiology of treatment-resistant depression«, in: *Psychiatric Clinics of North America*, Vol. 19 (1996), S. 179-200
- Fava, Giovanni Andrea / Offidani, Emanuela: »The mechanisms of tolerance in antidepressant action«, in: *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, Vol. 35 (2011), S. 1593-1602
- Fava, Maurizio / Rappe, S. Miriam / Pava, Joel A. u.a.: »Relapse in patients on long-term fluoxetine treatment«, in: *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 56 (1995), S. 52-55
- Fava, Maurizio / Schmidt Mark E. / Zhang, Shuyu u.a.: »Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part II. Reinitiation of antidepressant treatment«, in: *Psychotherapy and Psychosomatics*, Vol. 71 (2002), S. 195-199
- Fava, Giovanni Andrea / Tomba, Elena / Grandi, Silvana: »The road to recovery from depression«, in: *Psychotherapy and Psychosomatics*, Vol. 76 (2007), S. 260-265
- Fava, Giovanni Andrea / Gatti, Alessia / Belaise, Carlotta u.a.: »Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation«, in: *Psychotherapy and Psychosomatics*, Vol. 84 (2015), S. 72-81
- Finzen, Asmus: »Medikamentenbehandlung bei psychischen Störungen«, 8. Aufl., Bonn: Psychiatrie-Verlag 1990
- Fux, Mendel / Taub, Migdala / Zohar, Joseph: »Emergence of depressive symptoms during treatment for panic disorder with specific 5-hydroxytryptophan reuptake inhibitors«, in: *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 88 (1993), S. 235-237
- Gardarsdottir, Helga / van Geffen, Erica C. / Stolker, Joost Jan u.a.: »Does the length of the first

- antidepressant treatment episode influence risk and time to a second episode?«, in: *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 29 (2009), S. 69-72
- Gilbert, Patricia / Harris, Jackuelyn / McAdams, Lou Ann u.a.: »Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients: A review of the literature«, in: *Archives of General Psychiatry*, Vol. 52 (1995), S. 173-188
- Glick, Burton / Margolis, Reuben: »A study of the influence of experimental design on clinical outcome in drug research«, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 118 (1962), S. 1087-1096
- Greenfield, Brian / Hechtman, Lily / Weiss, Gabrielle: »Two subgroups of hyperactives as adults«, in: *Canadian Journal of Psychiatry*, Vol. 33 (1988), S. 505-508
- Gualtieri, Thomas C. / Quade, D. / Hicks, R. E. u.a.: »Tardive dyskinesia and other clinical consequences of neuroleptic treatment in children and adolescents«, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 141 (1984), S. 20-23
- Haase, Hans-Joachim: »Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten«, 5. Aufl., Stuttgart / New York: Schattauer Verlag 1982
- Häfner, Heinz: »Komplikationen der Behandlung mit Neuroleptika in der Klinik«, in: Heinrich Kranz / Kurt Heinrich (Hg.): »Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie«, Stuttgart: Thieme Verlag 1964, S. 83-105
- Harrow, Martin / Jobe, Thomas H.: »Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: A 15-year multifollow-up study«, in: *Journal of Nervous and Mental Disease*, Vol. 195 (2007), S. 406-414
- Harrow, Martin / Jobe, Thomas H. / Faull, Robert N.: »Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study«, in: *Psychological Medicine*, Vol. 42 (2012), S. 2145-2155
- Harrow, Martin / Jobe, Thomas H. / Faull, Robert N.: »Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study«, in: *Psychological Medicine*, Vol. 44 (2014), S. 3007-3016
- Heinrich, Kurt: »Die Therapieresistenz schizophrener Defektzustände unter phylogenetischen Gesichtspunkten«, in: Heinrich Kranz / Kurt Heinrich (Hg.): »Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie«, Stuttgart: Thieme 1964, S. 135-144
- Helmchen, Hanfried: Diskussionsbemerkung, in: Hanns Hippus / Helmfried E. Klein (Hg.): »Therapie mit Neuroleptika«, Erlangen: Perimed Verlag 1983, S. 171
- Hift, Stefan / Hoff, Hans: »Die organische Therapie der Psychosen«, in: *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 108. Jg. (1958), S. 1043-1048
- Hollister, Leo E. / Eikenberry, Donald T. / Raffel, Sidney: »Chlorpromazine in nonpsychotic patients with pulmonary tuberculosis«, in: *American Review of Respiratory Diseases*, Vol. 81 (1960), S. 562-566
- Hunt, Neil / Bruce-Jones, William / Silverstone, Trevor: »Life events and relapse in bipolar affective disorders«, in: *Journal of Affective Disorders*, Vol. 25 (1992), S. 13-20
- Ioannidis, John P.A.: »Effectiveness of antidepressants: An evidence myth constructed from a thousand randomized trials?«, in: *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*, Vol. 3 (2008), Article 14 (2008); Online-Publikation peh-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/1747-5341-3-14 vom 27.5.2008 (Zugriff am 1.8.2019)
- Irle, Gerhard: »Depressionen – Menschen in seelischer Not«, Stuttgart: Kreuz Verlag 1974
- Janssen Pharmaceutica Inc. / SmithKlineBeecham: Werbeanzeige, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 153 (1996), Nr. 3, S. A15-A17

- Johnston, Charlotte / Pelham, William E. / Hoza, Joann u.a.: »Psychostimulant rebound in attention deficit disordered boys«, in: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 27 (1988), S. 806-810
- Kahn, René S. / Fleischhacker, Walter Wolfgang / Boter, Han u.a.: »Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: An open randomised clinical trial«, in: *Lancet*, Vol. 371 (2008), S. 1085-1097
- Karon, Bertram P.: »Psychotherapy versus medication for schizophrenia«, in: Seymour Fisher / Roger P. Greenberg (Hg.): »The limits of biological treatments for psychological distress«, Hillsdale / Hove / London: Routledge 1989, S. 105-150
- Katz, Gregory: »Tachyphylaxis/tolerance to antidepressants in treatment of dysthymia: results of a retrospective naturalistic chart review study«, in: *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, Vol. 65 (2011), S. 499-504
- Kielholz, Paul: Diskussionsbemerkung, in: ders. (Hg.): »Zur Kritik der psychiatrischen Nosologie«, Stuttgart / New York: Schattauer Verlag 1975, S. 49
- Klein, Ehud / Mairaz, R. / Pascal, M. u.a.: »Discontinuation of lithium treatment in remitted bipolar patients: Relationship between clinical outcome and changes in sleep-wake cycles«, in: *Journal of Nervous and Mental Disease*, Vol. 179 (1991), S. 499-501
- Klein, Ehud / Colin, V. / Stolk, J. u.a.: »Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder«, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 151 (1994), S. 1760-1766
- Kramer, John C. / Klein, Donald F. / Fink, Max: »Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy«, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 118 (1961), S. 549-550
- Lacoursiere, Roy B. / Spohn, Herbert E. / Thompson, Karen: »Medical effects of abrupt neuroleptic withdrawal«, in: *Comprehensive Psychiatry*, Vol. 17 (1976), S. 285-294
- Laux, Gerd: »Aktueller Stand der Behandlung mit Benzodiazepinen«, in: *Nervenarzt*, 66. Jg. (1995), S. 311-322
- Lehmann, Peter: »Schöne neue Psychiatrie«, Band 1: »Wie Chemie und Strom auf Geist und Psyche wirken«, Berlin: Antipsychiatrieverlag 1996(a) (bearbeitete E-Book-Ausgabe 2018)
- Lehmann, Peter: »Schöne neue Psychiatrie«, Band 2: »Wie Psychopharmaka den Körper verändern«, Berlin: Antipsychiatrieverlag 1996(b) (bearbeitete E-Book-Ausgabe 2018)
- Lehmann, Peter: »Probleme beim Absetzen von Neuroleptika als Folge von Rezeptorenveränderungen und Toleranzbildung«, unveröffentlichtes Manuskript vom Juli 2012(a); im Internet unter bit.do/rez-ver (Zugriff am 20.6.2019)
- Lehmann, Peter: »Frühe Warnzeichen für chronische oder tödlich verlaufende neuroleptikabedingte Erkrankungen«, in: *Allegro – Magazin psychisch beeinträchtigter Menschen* (Zürich), 2012(b), Nr. 1, S. 34-38; im Internet unter bit.do/wz-allegro (Zugriff am 20.7.2019)
- Lehmann, Peter: »Paradigm shift: Treatment alternatives to psychiatric drugs, with particular reference to low- and middle-income countries«, in: Laura Davidson (Hg.): »The Routledge handbook of international development, mental health and wellbeing«, London / New York: Routledge 2019, S. 251-269; im Internet unter bit.do/sdg3-psychiatry (Zugriff am 20.7.2019)
- Leonhard, Karl: »Aufteilung der endogenen Psychosen«, 5. Aufl., Berlin: Akademie 1980
- Lerer, Bernard / Moore, N. / Meyendorff, E. / Cho, S. R. / Gershon, S.: »Carbamazepine and lithium«, in: *Psychopharmacology Bulletin*, Vol. 21 (1985), S. 18-22
- Lieberman, Jeffrey A. / Stroup, T. Scott / McEvoy, Joseph P. u.a.: »Effectiveness of antipsy-

- chotic drugs in patients with chronic schizophrenia«, in: *New England Journal of Medicine*, Vol. 353 (2005), S. 1209-1223
- »Lithium«, in: *Lancet*, 1969, S. 709-710
- Lusznat, R. M. / Murphy, D. P. / Nunn, C. M. H.: »Carbamazepine vs. lithium in the treatment and prophylaxis of mania«, in: *British Journal of Psychiatry*, Vol. 153 (1988), S. 198-204
- Maina, Giuseppe / Albert, Umberto / Bogetto, Filippo: »Relapses after discontinuation of drug associated with increased resistance to treatment in obsessive-compulsive disorder«, in: *International Clinical Psychopharmacology*, Vol. 16 (2001), S. 33-38
- Mander, A. J.: »Is there a lithium withdrawal syndrome?«, in: *British Journal of Psychiatry*, Vol. 149 (1986), S. 498-501
- Manderscheid, Ronald W.: »The quiet tragedy of premature death among mental health consumers«, in: *National Council News*, September 2006, S. 1 und 10
- Manderscheid, Ronald W.: »Premature death among state mental health agency consumers: Assessing progress in addressing a quiet tragedy«, in: *International Journal of Public Health*, Vol. 54 (2009), Suppl. 1, S. 7-8
- Mannuzza, Salvatore / Klein, R. G. / Bessler, A. u.a.: »Adult outcome of hyperactive boys«, in: *Archives of General Psychiatry*, Vol. 50 (1993), S. 565-576
- Martensson, Lars: »Sollen Neuroleptika verboten werden?«, in: *Pro Mente Sana Aktuell*, 1988, Nr. 3, S. 3-15
- May, Philip R. A.: »Treatment of schizophrenia: A comparative study of five treatment methods«, New York: Science House 1968
- McEvoy, Joseph P. / Lieberman, Jeffrey A. / Perkins, Diana O. u.a.: »Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis«, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 164 (2007), S. 1050-1060
- McGorry, Patrick D. / Nelson, Barnaby / Phillips, Lisa J. u.a.: »Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: Twelve-month outcome«, in: *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 74 (2013), S. 349-356
- McGorry, Patrick D. / Francey, Shona M. / Nelson, Barnaby u.a.: »Can some young people recover from first-episode psychosis with integrated psychosocial treatment without antipsychotic medications?«, in: *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 44 (2018), Suppl. 1, S. S162
- McGrath, Patrick J. / Stewart, Jonathan W. / Quitkin, Frederic M. u.a.: »Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression«, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 163 (2006), S. 1542-1548
- McMaster University: »Patients who use anti-depressants can be more likely to suffer relapse, researcher finds«, in: *ScienceDaily*; Online-Publikation sciencedaily.com/releases/2011/07/110719121354.htm vom 19. Juli 2011 (Zugriff am 24.1.2012)
- Meyer, Hans-Hermann: »Die Winterschlafbehandlung in der Psychiatrie und Neurologie«, in: *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 7. Jg. (1953), S. 1097-1100
- Miller, Brian J.: »A review of second-generation antipsychotic discontinuation in first-episode psychosis«, in: *Journal of Psychiatric Practice*, Vol. 14 (2008), S. 289-300
- Miller, Brian J. / Bodenheimer, Chelsea / Crittenden, Krystle: »Second-generation antipsychotic discontinuation in first episode psychosis: An updated review«, in: *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, Vol. 9 (2011), S. 45-53
- NAPA (Network Against Psychiatric Assault) (Hg.): »Dr. Caligari's psychiatric drugs«, Berkeley: NAPA 1984

- Newman, Stephen C. / Bland, Roger C.: »Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: A record linkage study«, in: Canadian Journal of Psychiatry, Vol. 36 (1991), S. 239-245
- Petrilowitsch, Nikolaus: »Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie«, 2. Aufl., Basel / New York: Karger Verlag 1968
- »Physicians' Desk Reference«, 48. Aufl., Montvale: Medical Economics Co. 1994
- Pigott, H. Edmund / Leventhal, Allan M. / Alter, Gregory S. u.a.: »Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research«, in: Psychotherapy and Psychosomatics, Vol. 79 (2010), S. 267-279
- Posthumus, Jan: »Einstellung des Vertriebs von Melleril®/Melleretten®«, Schreiben der Novartis Pharma Schweiz AG an die Schweizer Ärzteschaft vom 10. Januar 2005
- Prien, Robert F. / Kupfer, D. J. / Mansky, P. A. u.a.: »Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders«, in: Archives of General Psychiatry, Vol. 41 (1984), S. 1096-1104
- Rancurello, Michael D. / Vallano, Gary / Waterman, G. Scott: »Psychotropic drug-induced dysfunction in children«, in: Matcheri S. Keshavan / John S. Kennedy (Hg.): »Drug-induced dysfunction in psychiatry«, New York: Hemisphere Publishing Co. 1992, S. 75-92
- Reimer, Fritz: »Das »Absetzungs«-Delir«, in: Nervenarzt, 34. Jg. (1965), S. 446-447
- Ronalds, Clare / Creed, Francis / Stone, Kit u.a.: »Outcome of anxiety and depressive disorders in primary care«, in: British Journal of Psychiatry, Vol. 171 (1997), S. 427-433
- Rothschild, Anthony J.: »The Rothschild scale for antidepressant tachyphylaxis«, in: Comprehensive Psychiatry, Vol. 49 (2008), S. 508-513
- Rufer, Marc: »Glückspillen: Ecstasy, Prozac und das Comeback der Psychopharmaka«, München: Knaur Verlag 1995
- Sabaté, Eduardo: »Adherence to long-term therapies evidence for action«, Genf: World Health Organization 2003
- Sashidharan, Sashi P. / McGuire, R. J.: »Recurrence of affective illness after withdrawal of long-term treatment«, in: Acta Psychiatrica Scandinavica, Vol. 68 (1983), S. 126-133
- Schmidt, Mark E. / Fava, Maurizio / Zhang, Shuyu u.a.: »Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part I: dose increase«, in: Psychotherapy and Psychosomatics, Vol. 71 (2002), S. 190-194
- Schou, Mogens: »Is there a lithium withdrawal syndrome? An examination of the evidence«, in: British Journal of Psychiatry, Vol. 163 (1993), S. 514-518
- Schou, Mogens / Weeke, A.: »Did manic-depressive patients who committed suicide receive prophylactic or continuation treatment at the time?«, in: British Journal of Psychiatry, Vol. 153 (1988), S. 324-327
- Sansone, Randy A. / Sansone, Lori A.: »Antidepressant adherence: Are patients taking their medications«, in: Innovations in Clinical Neuroscience, Vol. 9 (2012), Nr. 5-6, S. 41-46
- Selbach, Helmut: »Über regulations-dynamische Wirkgrundlagen der Psychopharmaka«, in: Johann Daniel Achelis / Hoimar von Ditfurth (Hg.): »Stamberger Gespräche 2«, Stuttgart: Thieme Verlag 1963, S. 53-74
- Shatan, Chaim F.: »Withdrawal symptoms after abrupt termination of imipramine«, in: Canadian Psychiatric Association Journal, Vol. 11 (1966), Suppl., S. 150-158
- Simpson, George M.: »Neurotoxicity of major tranquilizers«, in: Leon Roizin / Hirotsugu Shiraki / Nenad Greevic (Hg.): »Neurotoxicology«, Vol. 1, New York: Raven Press 1977, S. 1-7

- Solomon, David A. / Leon, Andrew C. / Mueller, Timothy I. u.a.: »Tachyphylaxis in unipolar major depressive disorder«, in: *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 66 (2005), S. 283-290
- Sommer, Helma / Quandt, Jochen: »Langzeitbehandlung mit Chlorpromazin im Tierexperiment«, in: *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete*, 38. Jg. (1970), S. 466-491
- Tegeler, J. / Lehmann, E. / Stockschlaeder, M.: »Zur Wirksamkeit der langfristigen ambulanten Behandlung Schizophrener mit Depot- und Langzeit-Neuroleptika«, in: *Nervenarzt*, 51. Jg. (1980), S. 654-661
- Thompson, Christopher / Peveler, Robert C. / Stephenson, Deborah u.a.: »Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care«, in: *American Journal of Psychiatry*, Vol. 157 (2000), S. 338-343
- Tornatore, Frank L. / Sramek, John J. / Okeya, Bette L. u.a.: »Unerwünschte Wirkungen von Psychopharmaka«, Stuttgart / New York: Thieme Verlag 1991
- Ungerstedt, Urban / Ljungberg, Tomas: »Behavioral patterns related to dopamine neurotransmission«, in: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, Vol. 16 (1977), S. 193-199
- van Weel-Baumgarten, Evelyn M. / van den Bosch, Wil J. / Hekster, Y. A. u.a.: »Treatment of depression related to recurrence: 10-year follow-up in general practice«, in: *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 25 (2000), S. 61-66
- Vergouven, A. C. / van Hout, Hein P. J. / Bakker, Abraham: »Methods to improve patient compliance in the use of antidepressants«, in: *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, Vol. 146 (2002), S. 204-207
- Warner, Christopher / Bobo, William / Warner,Carolynn u.a.: »Antidepressant discontinuation syndrome«, in: *American Family Physician*, Vol. 74 (2006), S. 449-456
- Williams, Nolan / Simpson, Annie N. / Simpson, Kit u.a.: »Relapse rates with long-term antidepressant drug therapy«, in: *Human Psychopharmacology*, Vol. 24 (2009), S. 401-408
- Witzke-Gross, Jutta: »Absetzen von Medikamenten bei älteren Patienten – aber wie?«, in: *KV / KVH aktuell – Pharmakotherapie: Rationale Pharmakotherapie in der Praxis*, 15. Jg. (2010), Nr. 4, S. 29-32
- Woggon, Brigitte: »Neuroleptika-Absetzversuche bei chronisch schizophrenen Patienten. 1. Literaturzusammenfassung«, in: *International Pharmacopsychiatry*, Vol. 14 (1979), S. 34-56
- Wunderink, Lex / Nienhuis, Fokko J. / Sytema, Sjoerd u.a.: »Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis«, in: *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 68 (2007), S. 654-661
- Wunderink, Lex / Nieboer, Roeline M. / Wiersma, Durk u.a.: »Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy«, in: *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, Vol. 70 (2013), S. 913-920
- Young, Alice M. / Goudie, Andrew J. (1995): »Adaptive processes regulating tolerance to behavioral effects of drugs«, in: Floyd E. Bloom / David J. Kupfer (Hg): »Psychopharmacology: The fourth generation of progress«, New York: Raven Press, S. 733-742
- Zahn, Theodore P. / Rapoport, Judith L. / Thompson, Christine L.: »Autonomic and behavioral effects of dextroamphetamine and placebo in normal and hyperactive prepubertal boys«, in: *Journal of Abnormal Child Psychology*, Vol. 8 (1980), S. 145-160