

F. Holsboer, G. Gründer, O. Benkert (Hrsg.)

Handbuch der Psychopharmakotherapie

Florian Holsboer
Gerhard Gründer
Otto Benkert
(Hrsg.)

Handbuch der Psychopharmakotherapie

Mit 174, zum Teil farbigen Abbildungen und 155 Tabellen

Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2-10
80804 München

Prof. Dr. Gerhard Gründer

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Prof. Dr. Otto Benkert

Ehemals: Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
55131 Mainz
www.ottobenkert.de

ISBN-13 978-3-540-20475-6 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Renate Scheddin

Projektmanagement: Renate Schulz

Lektorat: Karin Dembowsky, München

Layout und Einbandgestaltung: deblik Berlin

Satz: Fotosatz Karlheinz Detzner, Speyer

SPIN: 10720432

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2126 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

Die Entdeckung der Psychopharmaka und ihre Einführung in die Behandlung psychiatrisch Erkrankter stellt eine der größten Innovationen der gesamten Medizin dar. Dass man mit chemischen Substanzen Geisteszustände beeinflussen kann, war schon in der Antike bekannt. Auf die ersten Arzneimittel, mit denen psychische Leiden erfolgreich behandelt werden konnten, musste aber bis in die 1950-er Jahre gewartet werden, als französische und Schweizer Pharmakologen und Psychiater Substanzklassen identifizierten und erprobten, die noch heute das Grundkonzept der Psychopharmakologie darstellen. Die ersten Psychopharmaka lösten eine grundlegende Wandlung des wissenschaftlichen Denkstils in der Psychiatrie aus und hatten segensreiche Auswirkungen auf die Art des Umgangs mit psychiatrischen Patienten. Dennoch sind Psychopharmaka immer noch Gegenstand zahlreicher Kontroversen. Es erstaunt, dass in keiner anderen medizinischen Fachdisziplin alternative Betrachtungsweisen, die sich um wissenschaftliche Absicherung gar nicht bemühen, auch heute, gerade im deutschsprachigen Raum, so große Anhängerschaft finden. Während in China die verschiedenartigen Pflanzenextrakte, die aus der dortigen traditionellen Medizin abgeleitet sind, zunehmend durch »westliche« Medikamente ersetzt oder zumindest ergänzt werden, haben chinesische Arzneien ihren Umsatz in Europa vervielfacht. Offenbar ist es vielen Menschen, aber auch Ärzten, noch nicht geheuer, Erkrankungen des Gehirns, dessen biologische Komplexität wir nur in einzelnen wenigen Facetten kennen, mit chemischen Substanzen zu behandeln, deren Wirkmechanismen uns bis heute – über 50 Jahre nach ihrer Einführung – unbekannt geblieben sind.

Die Initiative zu diesem Handbuch wurde von Otto Benkert ergriffen, und die Herausgeber betrachten es als wichtige Aufgabe, die psychiatrische Pharmakotherapie sowohl hinsichtlich ihrer klinischen Möglichkeiten als auch ihrer theoretischen Grundlagen gut zu positionieren. Seit der Entdeckung der Medikamente gegen Depression, Manie, Angst und Schizophrenie in den 1950-er Jahren sind mehr Fortschritte erreicht worden, als dies auf den ersten Blick erscheint und in Schlagwörtern wie »Innovationskrise« widerspiegelt wird. Neue Antidepressiva haben wesentlich weniger Nebenwirkungen, und das Risiko, sich durch Überdosierung zu vergiften, ist nur noch geringfügig. Die heute zur Verfügung stehenden Antipsychotika haben ebenfalls weniger Nebenwirkungen, vor allem die sehr belastenden Bewegungsstörungen müssen nicht mehr akzeptiert werden. Diese und viele andere positive Eigenschaften erlauben ihren viel breiteren Einsatz, als dies früher noch möglich war, und haben geholfen, die Verwendung von Benzodiazepinen einzuschränken. Auch die Phasenprophylaxe ist durch neue Antikonvulsiva wesentlich bereichert worden.

Zahlreiche neue große Aufgaben sind für die Psychopharmakologie dazugekommen. Alte Menschen, die weniger gut auf Psychopharmaka ansprechen, so zu behandeln, dass die Risiken der Chronifizierung vermieden werden, sind ebenso wie die Demenztherapien zwei zentrale Zukunftsaufgaben unseres Fachs.

Was wir noch immer vermissen, ist die Umsetzung der vielen Impulse aus der Grundlagenforschung in neue Psychopharmaka. Noch immer basieren alte wie neue Antidepressiva auf Wirkmechanismen, die eine Verstärkung der Neurotransmission durch biogene Amine hervorrufen. Auch die Antipsychotika weisen eine geringe pharmakologische Diversifikation auf. Ergebnisse der Kausal- und der Pharmakogenetik, aber auch der hypothesengeleiteten Ursachenforschung haben sich bis heute noch nicht in grundsätzlich neue Arzneimittel übersetzen lassen. Ein möglicher Grund mag die Scheu der pharmazeutischen Industrie sein, die hohen Entwicklungskosten für ein neuartiges Wirkprinzip aufzubringen und damit ein Risiko einzugehen, das schwerer kalkulierbar ist als bei der Entwicklung eines Medikaments nach bewährtem Mechanismus. Letztendlich wird die Zahl der Patienten klein sein, die von einem neuartigen Medikament besonders profitieren, das für den betreffenden Patienten sozusagen maßgeschneidert ist und damit auch einen ganz spezifischen Wirkmechanismus besitzt. Ein wesentlicher Hinderungsgrund für spezifische Medikamente ist das Fehlen von Labormarkern, mit deren Hilfe der Arzt entscheiden kann, welches das richtige Medikament für den richtigen Patienten ist. Für die Industrie ist die Fragmentierung des sehr lukrativen Markts sicher eine berechtigte Befürchtung.

Einer gesamtökonomischen Betrachtung allerdings halten diese Einwände nicht Stand. Es hat sich gezeigt, dass sich die Umsetzung der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung nicht auf die Entwicklung immer spezifischer wirkender Pharmaka beschränken darf. Dem Kliniker müssen auch Labortests als Entscheidungshilfen für die Differenzialtherapie zugänglich gemacht werden.

In diesem Handbuch werden auch diese Aspekte aufgeführt und gezeigt, wie die akademische Grundlagenforschung im Akkord mit der klinischen Forschung helfen wird, den Weg für große Innovationen zu ebnen.

Bis diese »großen« Ziele erreicht sind, muss der klinisch tätige Psychiater die ihm zur Verfügung stehenden Möglichkeiten mit größtmöglichem Pragmatismus ausschöpfen. Hierzu gehören pharmakokinetische Daten und genetische Untersuchungen ebenso wie die von nosologischen Konzepten losgelösten »Off-label«- und Kombinationstherapien. Diese Aspekte haben in unserem Handbuch den größten Raum erhalten. Wir waren bei der Auswahl der Themen und ihrer Verfasser bestrebt, ausgewogen die Möglichkeiten der Grundlagenforschung mit Anregungen für die Praxis zu verbinden. Die Vorbereitung zur ersten Auflage hat sich über eine erheblich längere Zeit hingezogen, als wir ursprünglich geplant hatten. Wir danken daher vor allem denjenigen Autoren, die lange auf das Erscheinen der ersten Auflage warten mussten, für ihre Geduld.

Unser Dank gilt in besonderem Maße Frau Dembowsky für ihre Lektoratsarbeit, Frau Junkert für die Unterstützung der Herausgeber und Herrn Nagels für die Unterstützung bei der Endredaktion.

Florian Holsboer, München
Gerhard Gründer, Aachen
Otto Benkert, Mainz
Im Herbst 2007

Inhaltsverzeichnis

Zur Konzeption einer funktionalen Psychopharmakotherapie 1 <i>Gerhard Gründer</i>	10 Tiermodelle für psychische Störungen 201 <i>Michael Sendtner, Daniel Bachteler, Rainer Spanagel, Ulrich Schmitt, Barbara Vollmayr, Fritz A. Henn, Alexandra Wigger und Rainer Landgraf</i>	
Historische Entwicklung		
1 Die moderne Psychopharmakologie aus wissenschaftshistorischer Sicht 11 <i>Matthias M. Weber</i>	11 Neurobiologie psychischer Störungen 233 <i>Christian Behl, Andreas Heinz, Thorsten Kienast, Bernhard Bogerts, Marianne B. Müller, Jürgen-Christian Krieg, Klaus Wiedemann, Andreas Ströhle, Michael Kellner, Beate Herpertz-Dahlmann, Kristian Holtkamp, Axel Steiger, Matthias J. Müller, Thomas Bronisch und Walter Zieglängsberger</i>	
Pharmakologische Grundlagen		
2 Pharmakologische Grundlagen 29 <i>Anne Eckert und Walter E. Müller</i>	Grundlagen und Methoden der klinischen Psychopharmakologie	
3 Entdeckungsstrategien in der Wirkstoffforschung 43 <i>Ronald Kühne, Gerd Krause und Walter Rosenthal</i>	12 Klinische Elektrophysiologie im Wachzustand 343 <i>Bernd Saletu, Peter Anderer, Elisabeth Grätzhofer und Gerda M. Saletu-Zyhlarz</i>	
4 Grundlagen der Physiologie von Nervenzellen 61 <i>Matthias Eder, Eric Raddatz und Pierre Magistretti</i>	13 Klinische Elektrophysiologie im Schlaf 353 <i>Thomas-Christian Wetter und Edith Holsboer-Trachslar</i>	
5 Prinzipien neuronaler Signalketten 71 <i>Georg Köhr</i>	14 Neuroendokrinologie 361 <i>Michael Kellner</i>	
6 Verhaltenspharmakologie 79 <i>Eberhard Fuchs, Ulrich Schmitt, Frauke Ohl, Gabriele Flügge, Carsten T. Wotjak und Thomas Michaelis</i>	15 Neuroimmunologie 369 <i>Hubertus Himmerich</i>	
7 Genetisch veränderte Tiere 105 <i>Ralf Kühn und Wolfgang Wurst</i>	16 Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring 375 <i>Christoph Hiemke und Pierre Baumann</i>	
8 Zukunftsstrategien für die Entdeckung neuer Antidepressiva 125 <i>Florian Holsboer</i>	17 Magnetresonanzzverfahren 399 <i>Ralf Schlösser und Kathrin Koch</i>	
Von der Signalübertragung zur psychischen Funktion		
9 Neurotransmitter und Modulatoren 149 <i>Wulf Hevers, Hartmut Lüddens, Patrick Schloss, Martin E. Keck, Rainer Landgraf, Rainer Rupprecht und Beat Lutz</i>	18 Positronen- und Einzelphotonenemissionstomographie 415 <i>Gerhard Gründer</i>	
	19 Neuropsychologie 427 <i>Ulrich Michael Hemminger</i>	
	20 Genetische Epidemiologie 439 <i>Petra Franke und Wolfgang Maier</i>	
	21 Nosologische Klassifikationssysteme und Psychopharmakologie 451 <i>Matthias J. Müller</i>	

<p>22 Studien mit Psychopharmaka 459 <i>Ralf Kohnen und Heike Beneš</i></p> <p>23 Evidenzbasierte Medizin 477 <i>Jürgen Fritze</i></p> <p>24 Lebensqualitätsforschung 489 <i>Anne Karow, Martin Lambert und Dieter Naber</i></p> <p>25 Psychopharmakoökonomie 495 <i>Aloys Prinz</i></p> <p>26 Zur Plazeboanwendung in der Psychopharmakologie 507 <i>Josef Aldenhoff</i></p>	<p>38 Organische Störungen, Demenzen 753 <i>Marion M. Lautenschlager, Nicola T. Lautenschlager und Hans Förstl</i></p> <p>39 Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen 785 <i>Christoph Fehr, Armin Szegedi, Norbert Scherbaum, Eugen Davids, Markus Gastpar, F. Markus Leweke, Carolin Hoyer, Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank und Markus Lorscheider</i></p> <p>40 Schizophrene Störungen 847 <i>W. Wolfgang Fleischhacker, Martina Hummer und Alex Hofer</i></p> <p>41 Affektive Störungen 873 <i>Armin Szegedi, Natascha Schwertfeger, Otto Benkert, Heinz Grunze und Anna Forsthoff</i></p> <p>42 Angststörungen 911 <i>Rainer Rupprecht und Hans-Jürgen Möller</i></p> <p>43 Zwangsstörungen 927 <i>Andreas Kordon, Bartosz Zurowski und Fritz Hohagen</i></p> <p>44 Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen 935 <i>Michael Paulzen und Gerhard Gründer</i></p> <p>45 Somatoforme Störungen 949 <i>Hans-Peter Kapfhammer</i></p> <p>46 Essstörungen 963 <i>Ion-George Angheliescu und Francesca Regen</i></p> <p>47 Schlafstörungen 977 <i>Thomas Pollmächer und Thomas-Christian Wetter</i></p> <p>48 Sexuelle Funktionsstörungen 995 <i>Matthias J. Müller</i></p> <p>49 Persönlichkeitsstörungen 1007 <i>Sabine C. Herpertz</i></p> <p>50 Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter 1023 <i>Michael Colla und Isabella Heuser</i></p>
--	---

<p>Substanzgruppen</p> <p>27 Antidepressiva 515 <i>Edith Holsboer-Trachslers und Florian Holsboer</i></p> <p>28 Medikamente zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen 555 <i>Heinz Grunze und Anna Forsthoff</i></p> <p>29 Antipsychotika 591 <i>Gerhard Gründer</i></p> <p>30 Anxiolytika und Hypnotika 627 <i>Hartmut Lüddens und Klaus Wiedemann</i></p> <p>31 Antidementiva 643 <i>Isabella Heuser und Ion-George Angheliescu</i></p> <p>32 Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssymptomen 667 <i>Michael Soyka und Susanne Rösner</i></p> <p>33 Medikamente zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen 687 <i>Matthias J. Müller, Otto Benkert und Frank Sommer</i></p> <p>34 Psychostimulanzien 701 <i>Ion-George Angheliescu und Isabella Heuser</i></p> <p>35 Medikamente zur Behandlung von Bewegungsstörungen 709 <i>Thomas Vogt</i></p> <p>36 Medikamente zur Behandlung von Essstörungen 723 <i>Ion-George Angheliescu und Francesca Regen</i></p> <p>37 Nichtpharmakologische somatische Therapien 727 <i>Richard Frey, Rainer Marco Kaufmann, Siegfried Kasper, Martin Hatzinger, Edith Holsboer-Trachslers, Nicole Praschak-Rieder, Michael Landgrebe, Göran Hajak, Peter Eichhammer und Astrid Zobel</i></p>	
---	--

Funktionale Psychopharmakotherapie

- 51 Funktionale Psychopharmakotherapie** 1035
Gerhard Gründer und Andreas Heinz

Spezielle Psychopharmakotherapie

- 52 Pharmakotherapie psychiatrischer
 Notfallsituationen** 1049
*Ion-George Anghelescu,
 Christian Lange-Asschenfeldt und Isabella Heuser*
- 53 Psychopharmaka und Recht** 1059
*Matthias M. Weber, Sonja Lange
 und Christian Wolf*
- 54 Psychopharmaka bei internistischen
 Erkrankungen** 1071
Christian Lange-Asschenfeldt
- 55 Psychopharmaka im Alter** 1081
*Marion M. Lautenschlager,
 Nicola T. Lautenschlager und Hans Förstl*
- 56 Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter** 1093
Götz-Erik Trott
- 57 Psychopharmaka in Schwangerschaft
 und Stillzeit** 1105
Thomas F. Dielentheis und Gerhard Gründer
- 58 Psychopharmaka und Fahrtüchtigkeit** 1119
*Hans-Peter Krüger, Yvonne Kaußner
 und Charlotte Meindorfner*

Spezielle Arzneimittelinteraktionen

- 59 Spezielle Arzneimittelinteraktionen** 1127
Christoph Hiemke und Pierre Baumann

Anhang

- Farbtafeln** 1146
- Sachverzeichnis** 1161

Autorenverzeichnis

Aldenhoff, Josef, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Universität Kiel
Niemannsweg 147
D-24105 Kiel
j.aldenhoff@zip-kiel.de

Anderer, Peter, PD Dr.

Universitätsklinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
peter.anderer@meduniwien.ac.at

Angelescu, Ion-George, Prof. Dr.

Klinik und Hochschulambulanz
für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
ion.angelescu@charite.de

Bachteler, Daniel, Dr.

Ehemals: Zentralinstitut
für Seelische Gesundheit
Abt. Psychopharmakologie
J5
D-68159 Mannheim

Baumann, Pierre, Prof. Dr.

Unité de biochimie
et psychopharmacologie clinique
Département universitaire
de psychiatrie adulte (DUPA)
Université de Lausanne
Hôpital de Cery
CH-1008 Prilly-Lausanne
Pierre.Baumann@chuv.ch

Behl, Christian, Prof. Dr.

Institut für Physiologische Chemie
und Pathobiochemie
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Duisbergweg 6
D-55099 Mainz
cbehl@uni-mainz.de

Beneš, Heike, Dr., MUDr

Neurologische Klinik
der Universität Rostock
und
Somni bene Institut für
Medizinische Forschung und
Schlafmedizin Schwerin GmbH
Arsenalstraße 10
D-19055 Schwerin
heike.benes@somnibene.de

Benkert, Otto, Prof. Dr.

Ehemals: Psychiatrische Klinik und
Poliklinik der Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
otto.benkert@t-online.de
www.ottobenkert.de

Bogerts, Bernhard, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie,
Psychotherapie und
Psychosomatische Medizin
Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg
Postfach 4120
D-39016 Magdeburg
bernhard.bogerts@medizin.uni-
magdeburg.de

Bronisch, Thomas, Prof. Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
bronisch@mpipsykl.mpg.de

Colla, Michael, Dr.

Klinik und Hochschulambulanz für
Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
michael.colla@charite.de

Davids, Eugen, PD Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Katholische Kliniken Oberhausen
St. Josef Hospital
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität Duisburg-Essen
Mülheimer Straße 83
D-46045 Oberhausen
e.davids@kk-ob.de

Dielentheis, Thomas F., Dr. Dr.

Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
Dielentheis@psychiatrie.klinik.uni-
mainz.de

Eckert, Anne, PD Dr.

Neurobiologisches Forschungslabor
Psychiatrische Universitätsklinik
Basel
Wilhelm Klein Strasse 27
CH-4025 Basel
anne.eckert@upkbs.ch

Eder, Matthias, Dr.

Klinische Neuropharmakologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
eder@mpipsykl.mpg.de

Eichhammer, Peter, PD Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Regensburg
Universitätsstraße 84
D-93053 Regensburg.
peter.eichhammer@medbo.de

Fehr, Christoph, Dr.

Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
fehrc@uni-mainz.de

Fleischhacker, W. Wolfgang, Prof. Dr.

Universitätsklinik für Psychiatrie
Innsbruck
Abteilung für Biologische
Psychiatrie
Anichstrasse 35
A-6020 Innsbruck
wolfgang.fleischhacker@uibk.ac.at

Flügge, Gabriele, Prof. Dr.

Klinische Neurobiologie
Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4
D-37077 Göttingen
gfluegg@gwdg.de

Forsthoff, Anna, Dr.

Psychiatrische Klinik der Ludwig-
Maximilians-Universität
Nussbaumstraße 7
D-80336 München
Anna.Forsthoff@med.uni-
muenchen.de

Förstl, Hans, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar der
Technischen Universität München
Ismaninger Straße 22
D-81675 München
hans.förstl@lrz.tu-muenchen.de

Franke, Petra, PD Dr.

Abteilung für Abhängigkeits-
erkrankungen
Rheinische Kliniken Düsseldorf
Kliniken der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf
Bergische Landstraße 2
D-40629 Düsseldorf
petra.franke@lvr.de

Frey, Richard, Prof. Dr.

Klinische Abteilung für Biologische
Psychiatrie
Universitätsklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
richard.frey@meduniwien.ac.at

Fritze, Jürgen, Prof. Dr.

Verband der privaten
Krankenversicherung e. V.
Bayenthalgürtel 26
D-50968 Köln
juergen.fritze@pkv.de

Fuchs, Eberhard, Prof. Dr.

Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4
D-37077 Göttingen
efuchs@gwdg.de

Gastpar, Markus, Prof. Dr.

Fliedner Klinik Berlin
Ambulanz und Tagesklinik für
psychologische Medizin
Charlottenstraße 65 (Am
Gendarmenmarkt)
D-10117 Berlin
markus.gastpar@
fliednerklinikberlin.de

Gouzoulis-Mayfrank, Euphrosyne, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie der Universität
zu Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9
D-50924 Köln
e.gouzoulis@uni-koeln.de

Grätzhofer, Elisabeth, Mag.

Universitätsklinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien

Gründer, Gerhard, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum der RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen
ggruender@ukaachen.de

Grunze, Heinz, Prof. Dr.

School of Neurology, Neurobiology
and Psychiatry
Newcastle University
Leazes Wing, Royal Victoria
Infirmary
Queen Victoria Road
Newcastle upon Tyne NE1 4LP
United Kingdom
heinz.grunze@ncl.ac.uk

Hajak, Göran, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Regensburg
Universitätsstraße 84
D-93053 Regensburg.
goeran.hajak@medbo.de

Hatzinger, Martin, PD Dr.

Psychiatrische Poliklinik
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
mhatzinger@uhbs.ch

Heinz, Andreas, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie der Charité Campus
Mitte
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
andreas.heinz@charite.de

Hemmeter, Ulrich M., PD Dr. Dr.

Kantonale psychiatrische Dienste
St. Gallen-Nord
Zürcherstrasse 30
CH-9501 Wil
ulrich.hemmeter@gd-kpdw.sg.ch

Henn, Fritz A., Prof. Dr.

Brookhaven National Laboratory
Directorial Services
P.O. Box 5000
Upton, NY 11973-5000
USA
henn@zi-mannheim.de

Herpertz, Sabine C., Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Universität Rostock
Gehlsheimer Straße 20
D-18147 Rostock
sabine.herpertz@med.uni-rostock.
de

**Herpertz-Dahlmann, Beate,
Prof. Dr.**

Klinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie und
-psychotherapie der RTWH Aachen
Neuenhofer Weg 21
D-52074 Aachen
bherpertz-dahlmann@ukaachen.de

Heuser, Isabella, Prof. Dr.

Klinik und Hochschulambulanz für
Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
isabella.heuser@charite.de

Hevers, Wulf, PD Dr.

Carl-Ludwig-Institut für Physiologie
Liebigstraße 27a
04103 Leipzig
wulf.hevers@medizin.uni-leipzig.de

Hiemke, Christoph, Prof. Dr.

Psychiatrische Klinik der Johannes-
Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55101 Mainz
hiemke@uni-mainz.de

Himmerich, Hubertus, Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum der RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen
hhimmerich@ukaachen.de

Hofer, Alex, PD Dr.

Universitätsklinik für Psychiatrie
Innsbruck
Abteilung für Biologische
Psychiatrie
Anichstrasse 35
A-6020 Innsbruck
a.hofer@i-med.ac.at

Hohagen, Fritz, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck
fritz.hohagen@psychiatrie.uk-sh.de

Holsboer, Florian, Prof. Dr. Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
holsboer@mpipsykl.mpg.de

Holsboer-Trachsler, Edith, Prof. Dr.

Abteilung für Depressionsforschung,
Schlafmedizin und
Neurophysiologie
Universitäre Psychiatrische Kliniken
Wilhelm Klein Strasse 27
CH-4025 Basel
edith.holsboer@upkbs.ch

Holtkamp, Kristian, PD Dr.

Klinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie und
-psychotherapie der RTWH Aachen
Neuenhofer Weg 21
D-52074 Aachen
kholtkamp@ukaachen.de

Hoyer, Carolin, MPhil

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universität zu Köln
D-50924 Köln
hoyer@ecnp.net

Hummer, Martina, Prof. Dr.

Fachärztin für Psychiatrie und
Neurologie
Leopoldstraße 36/4
A-6020 Innsbruck
ordination@martinahummer.at

**Kapfhammer, Hans-Peter,
Prof. Dr. Dr.**

Klinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Graz
Auenbrugger Platz 31
A-8036 Graz
Hans-Peter.Kapfhammer@
klinikum-graz.at

Karow, Anne, Dr.

Zentrum für Interdisziplinäre
Suchtforschung (ZIS)
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
karow@uke.uni-hamburg.de

Kasper, Siegfried, Prof. Dr. Dr. h.c.

Klinische Abteilung für Biologische
Psychiatrie
Universitätsklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
sci-biolpsy@meduniwien.ac.at

Kaufmann, Rainer Marco, Dr.

Klinische Abteilung für Biologische
Psychiatrie
Universitätsklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
Rainer.kaufmann@meduniwien.
ac.at

Kaußner, Yvonne, Dr.

Interdisziplinäres Zentrum für
Verkehrswissenschaften an der
Universität Würzburg (IZVW)
Röntgenring 11
D-97070 Würzburg
yvonne.kaussner@psychologie.uni-
wuerzburg.de

Keck, Martin E., PD Dr. Dr.

Zentrum für Neurowissenschaften
Zürich (ZNZ) und
Klinik Schössli AG
Schösslistrasse
CH-8618 Oetwil am See/Zürich
martin.keck@schloessli.ch

Kellner, Michael, PD Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
kellner@uke.uni-hamburg.de

Kienast, Thorsten, Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie der Charité Campus
Mitte
Charité – Universitätsmedizin Berlin
und
PUK Charité im SHK
Große Hamburger Straße 5–11
D-10115 Berlin
thorsten.kienast@charite.de

Koch, Kathrin, Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Philosophenweg 3
D-07743 Jena
kathrin.koch@med.uni-jena.de

Kohnen, Ralf, Prof. Dr., Dipl.-Psych.

Psychologisches Institut der
Universität Erlangen-Nürnberg
und
IMEREM Institute for Medical
Research Management and
Biometrics GmbH
Scheurlstraße 21
D-90478 Nürnberg
kohnen@imerem.de

Köhr, Georg, PD Dr.

Molekulare Neurobiologie
Max-Planck-Institut für
Medizinische Forschung
Jahnstraße 29
D-69120 Heidelberg
kohr@mpimf-heidelberg.mpg.de

Kordon, Andreas, Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck
andreas.kordon@psychiatrie.uk-
sh.de

Krause, Gerd, Dr.

Forschungsinstitut für Molekulare
Pharmakologie
Robert-Rössle-Straße 10
D-13125 Berlin
gkrause@fmp-berlin.de

Krieg, Jürgen-Christian, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Gießen und
Marburg
Rudolf-Bultmann-Straße 8
D-35039 Marburg
kriegj@mail.uni-marburg.de

Krüger, Hans-Peter, Prof. Dr.

Interdisziplinäres Zentrum für
Verkehrswissenschaften an der
Universität Würzburg (IZVW)
Röntgenring 11
D-97070 Würzburg
krueger@psychologie.uni-
wuerzburg.de

Kühn, Ralf, Prof. Dr.

Institut für Entwicklungsgenetik
GSF – Nationales
Forschungszentrum für Umwelt und
Gesundheit, GmbH
D-85764 Neuherberg
Ralf.Kuehn@GSF.DE

Kühne, Ronald, Dr.

Forschungsinstitut für Molekulare
Pharmakologie
Robert-Rössle-Straße 10
D-13125 Berlin
kuehne@fmp-berlin.de

Lambert, Martin, PD Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
lambert@uke.uni-hamburg.de

Landgraf, Rainer, Prof. Dr.

Klinisches Institut
AG Verhaltensneuroendokrinologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
landgraf@mpipsykl.mpg.de

Landgrebe, Michael, Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Regensburg
Universitätsstraße 84
D-93053 Regensburg
Michael.Landgrebe@medbo.de

Lange, Sonja, Ass. jur.

FB Rechtswissenschaften, Lehrgebiet
Zivil- und Zivilprozessrecht
Universität Hannover
Königsworther Platz 1
D-30167 Hannover
s.lange@jura.uni-hannover.de

**Lange-Asschenfeldt, Christian H.,
Dr.**

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Kliniken der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf
Rheinische Kliniken Düsseldorf
Bergische Landstraße 2
D-40629 Düsseldorf
christian.lange-asschenfeldt@lvr.de

**Lautenschlager, Marion M.,
Dr., Dipl.-Chem.**

Spezialambulanz für Psychosen
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie Campus Charité
Mitte
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
marion.lautenschlager@charite.de

Lautenschlager, Nicola T., Prof. Dr.

WA Centre for Health and Ageing
(M573)
School of Psychiatry and Clinical
Neurosciences
University of Western Australia
35 Stirling Highway, Crawley, Perth,
Western Australia 6009
Australia
nicola.lautenschlager@uwa.edu.au

Leweke, F. Markus, PD Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universität zu Köln
D-50924 Köln
m.leweke@uni-koeln.de

Lorscheider, Markus

Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
lorscheider@psychiatrie.klinik.uni-
mainz.de

Lüddens, Hartmut, Prof. Dr.

Psychiatrische Klinik der Johannes-
Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
lueddens@mail.uni-mainz.de

Lutz, Beat, Prof. Dr.

Institut für Physiologische Chemie
und Pathobiochemie
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Duesbergweg 6
D-55099 Mainz
beat.lutz@uni-mainz.de

Magistretti, Pierre, Dr.

Centre de Neurosciences
Psychiatriques
Département de Psychiatrie
CHUV - Université de Lausanne
und
Brain Mind Institute
Ecole Polytechnique de Lausanne
(EPFL)
CH-1015 Lausanne
Pierre.Magistretti@unil.ch

Maier, Wolfgang, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn
Wolfgang.Maier@ukb.uni-bonn.de

Meindorfner, Charlotte, Dipl.-Psych.

Interdisziplinäres Zentrum für
Verkehrswissenschaften an der
Universität Würzburg (IZVW)
Röntgenring 11
D-97070 Würzburg
roth@psychologie.uni-wuerzburg.de

Michaelis, Thomas, Dr.

Biomedizinische NMR Forschungs
GmbH am Max-Planck-Institut für
biophysikalische Chemie
D-37070 Göttingen
tmichae@gwdg.de

Möller, Hans-Jürgen, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Nußbaumstraße 7
D-80336 München
hans-juergen.moeller@med.uni-
muenchen.de

Müller, Marianne B., Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2-10
D-80804 München
muellerm@mpipsykl.mpg.de

**Müller, Matthias J., PD Dr.,
Dipl.-Psych.**

Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie Gießen
und Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie Marburg-Süd
Zentrum für Soziale Psychiatrie
Mittlere Lahn
Licher Straße 106
D-35394 Gießen
mjmueller@zsp-mittlere-lahn.de

Müller, Walter E., Prof. Dr.

Pharmakologisches Institut
Biozentrum
Johann-Wolfgang-Goethe-
Universität Frankfurt
Marie-Curie-Straße 9
D-60439 Frankfurt am Main
pharmacolNat@em.uni-frankfurt.de

Naber, Dieter, Prof. Dr.

Zentrum für Interdisziplinäre
Suchtforschung (ZIS)
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
naber@uke.uni-hamburg.de

Ohl, Frauke, Prof. Dr.

Department »Animals, Science &
Society«
Faculty of Veterinary Medicine
University of Utrecht
PO Box 80.166
NL-3508 TD Utrecht
Yalelaan 2
f.ohl@vet.uu.nl

Paulzen, Michael, Dr., Dipl.-Kfm.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Rheinisch-Westfälische Technische
Hochschule Aachen
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen
mpaulzen@ukaachen.de

Pollmächer, Thomas, Prof. Dr.

Zentrum für psychische Gesundheit
Klinikum Ingolstadt GmbH
Krumenauerstraße 25
D-85049 Ingolstadt
thomas.pollmaecher@klinikum-
ingolstadt.de

Praschak-Rieder, Nicole, Prof. Dr.

Klinische Abteilung für Biologische
Psychiatrie
Universitätsklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
nicole.praschak-rieder@akh-wien.
ac.at

Prinz, Aloys, Prof. Dr.

Institut für Finanzwissenschaft II
Wirtschaftswissenschaftliche
Fakultät
Westfälische Wilhelms-Universität
Münster
Wilmergasse 6–8
D-48143 Münster
A.Prinz@wiwi.uni-muenster.de

Raddatz, Eric, Dr.

Département de Physiologie
Faculté de Biologie et Médecine
Université de Lausanne
CH-1015 Lausanne
eric.raddatz@unil.ch

Regen, Francesca

Klinik und Hochschulambulanz für
Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
francesca.regen@charite.de

Rosenthal, Walter, Prof. Dr.

Forschungsinstitut für Molekulare
Pharmakologie
Robert-Rössle-Straße 10
D-13125 Berlin
rosenthal@fmp-berlin.de

Rösner, Susanne, Dr., Dipl.-Psych.

Fachbereich Epidemiologische
Forschung/Fachbereich
Interventionsforschung: Diagnostik
und Therapieevaluation
IFT Institut für Therapieforschung
Parzivalstraße 25
D-80804 München
roesner@ift.de

Rupprecht, Rainer, Prof. Dr.

Abteilung für Klinische
Neurophysiologie
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München
Nußbaumstraße 7
D-80336 München
Rainer.Rupprecht@med.uni-
muenchen.de

Saletu, Bernd, Prof. Dr.

Universitätsklinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
bernd.saletu@meduniwien.ac.at

Saletu-Zyhlarz, Gerda, Prof. Dr.

Universitätsklinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
gerda.saletu-zyhlarz@meduniwien.
ac.at

Scherbaum, Norbert, Prof. Dr.

Klinik für abhängiges Verhalten und
Suchtmedizin
Rheinische Kliniken Essen
Kliniken/Institut der Universität
Duisburg-Essen
Virchowstraße 174
45147 Essen-Holsterhausen
Norbert.Scherbaum@uni-essen.de

Schloss, Patrick, PD Dr.

Zentralinstitut für Seelische
Gesundheit
J5
D-68159 Mannheim
patrick.schloss@zi-mannheim.de

Schlösser, Ralf, PD Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Philosophenweg 3
D-07743 Jena
Ralf.Schloesser@uni-jena.de

Schmitt, Ulrich, Dr.

Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
schmitt@mail.psychiatrie.klinik.uni-
mainz.de

Schmitt, Ulrich, PD Dr.

Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8
D-55131 Mainz
schmitt@mail.psychiatrie.klinik.uni-
mainz.de

Schwertfeger, Natascha, Dr.

Klinik und Hochschulambulanz für
Psychiatrie und Psychotherapie
(CBF)
Charité Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
D-14050 Berlin
natascha.schwertfeger@charite.de

Sendtner, Michael, Prof. Dr.

Institut für Klinische Neurobiologie
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 11
Sekretariat_Prof.Sendtner@klinik.
uni-wuerzburg.de

Sommer, Frank, Prof. Dr.

Klinik für Männergesundheit
Klinik und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
sommer@maennergesundheit.info

Soyka, Michael, Prof. Dr.

Privatklinik Reichenbach b.
Meiringen AG
Postfach 612
CH-3860 Meiringen
Michael.Soyka@PM-Klinik.ch

Spanagel, Rainer, Prof. Dr.

Zentralinstitut für Seelische
Gesundheit
Abt. Psychopharmakologie
J5
D-68159 Mannheim
spanagel@zi-mannheim.de

Steiger, Axel, Prof. Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
steiger@mpipsykl.mpg.de

Ströhle, Andreas, PD Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie der Charité Campus
Mitte
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
andreas.stroehle@charite.de

Szegedi, Armin, Prof. Dr.

Global Clinical Development
Organon
56 Livingston Avenue
Roseland, NJ 07068
USA
armin.szegedi@organon.com

Trott, Götz-Erik, Prof. Dr.

Luitpoldstraße 2–4
D-63739 Aschaffenburg
Praxis-Trott@t-online.de

Vogt, Thomas, PD Dr.

Klinik für Neurologie
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
Langenbeckstraße 1
D-55127 Mainz
vogt@neurologie.klinik.uni-mainz.
de

Vollmayr, Barbara, Dr.

Zentralinstitut für Seelische
Gesundheit
J5
D-68159 Mannheim
vollmayr@zi-mannheim.de

Weber, Matthias M., Prof. Dr.

Historisches Archiv der Klinik
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
mmw@mpipsykl.mpg.de

Wetter, Thomas-Christian, PD Dr.

Schlaflabor
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
wetter@mpipsykl.mpg.de

Wiedemann, Klaus, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Zentrum für Psychosoziale Medizin
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
wiedeman@uke.uni-hamburg.de

Wigger, Alexandra, Dr.

Ehemals: Max-Planck-Institut für
Psychiatrie
Klinisches Institut
AG Verhaltensneuroendokrinologie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München

Wolf, Christian, Prof. Dr. jur.

FB Rechtswissenschaften, Lehrgebiet
Zivil- und Zivilprozessrecht
Universität Hannover
Königsworther Platz 1
D-30167 Hannover
chr.wolf@jura.uni-hannover.de

Wotjak, Carsten T., Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
e-mail:wotjak@mpipsykl.mpg.de

Wurst, Wolfgang, Prof. Dr.

Institut für Entwicklungsgenetik
GSF – Nationales
Forschungszentrum für Umwelt und
Gesundheit, GmbH
D-85764 Neuherberg
und
Molekulare Neurogenetik
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
Wurst@GSF.DE

Zieglgänsberger, Walter, Prof. Dr.

Klinische Neuropharmakologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
D-80804 München
wzg@mpipsykl.mpg.de

Zobel, Astrid, PD Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn
Astrid.Zobel@ukb.uni-bonn.de

Zurowski, Bartosz, Dr.

Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck
Zurowski.B@Psychiatry.Uni-
Luebeck.de

Abkürzungen

A		ANKTM1	<i>ankyrin-like protein</i>
A β	β -Amyloid	ANP	atriales natriuretisches Peptid
AADC	aromatische Aminosäuredecarboxylase	APA	<i>American Psychiatric Association</i>
AAV	adeno-assoziiertes Virus	APGAR	Punkteschema zur Beurteilung des Zustands von Neugeborenen
ABC	<i>ATP binding cassette</i>	ApoE	Apolipoprotein E
ABP	AMPA-Rezeptorbindeprotein	APP	<i>amyloid precursor protein</i>
AC	Adenylatcyclase	APV	2-Amino-5-phosphonovaleronsäure
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>	ART-2020	Act-React-Testsystem 2020
ACEA	Arachidonoyl-2-chlorethylamid	ASEX	<i>Arizona Sexual Experience Scale</i>
ACh	Acetylcholin	ASG	<i>auditory sensory gating</i>
AChE	Acetylcholinesterase	ASI	<i>Addicton Severity Index</i>
AChI	Acetylcholinesterasehemmer	ASIC	<i>acid sensing ion channel</i>
ACPD	(1S,3R)-1-Aminocyclopentandicarboxylat	ATP	Adenosintriphosphat
ACTH	adrenokortikotropes Hormon	AUDIT	<i>The Alcohol Use Disorders Identification Test</i>
AD	Alzheimer-Demenz	AVP	Arginin-Vasopressin
ADAS-cog-Skala	<i>Alzheimer Disease Assessment Scale</i>	AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ADDCT	<i>State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers</i>		
ADE	Alkoholdeprivationseffekt	B	
ADH	antidiuretisches Hormon	BA	Brodmann-Areal
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	BAC	<i>bacterial artificial chromosome</i>
ADHS-SB	Selbstbeurteilungsskala ADHS	BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
ADHS-DC	ADHS-Diagnosecheckliste	BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
ADME	Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion	BED	<i>binge eating disorder</i>
AES	Alkohol-Entzugsskala	BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
AESB	Alkoholentzugssymptombogen	BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
AGE	<i>advanced glycation endproducts</i>	BGT	Betain/GABA-Transporter
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie	BISFW	<i>Brief Index of Sexual Functioning for Women</i>
AgRP	Agouti-related-Peptid	BLA	basolateraler Kern der Amygdala
AHI	Apnoe/Hypopnoe-Index	BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
AIDS	<i>acquired immune deficiency syndrome</i>	BMI	Body-Mass Index
AIF	<i>apoptosis-inducing factor</i>	BN	Bulimia nervosa
AIMS	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>	BNST	<i>bed nucleus of the stria terminalis</i>
ALDH	Aldehyddehydrogenase	BOLD	<i>blood oxygen level-dependent</i>
ALPHA screen	<i>amplified luminescent proximity homogeneous assay</i>	BORB	<i>Birmingham Object Recognition Battery</i>
ALS	amyotrophe Lateralsklerose	BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
AMG	Arzneimittelgesetz	BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure	BPSD	<i>behavioral and psychological symptoms in dementia</i>
AMPT	α -Methyl- <i>para</i> -tyrosin	BRET	Biolumineszenz-Resonanzenergietransfer
AN	Anorexia nervosa	BSG	Bundessozialgericht
		Btm	Betäubungsmittel
		BtmG	Betäubungsmittelgesetz

BtmVV	Betäubungsmittelmittel- verschreibungsverordnung	CHO	<i>Chinese hamster ovary</i>
BUB-Richtlinien	Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden	CIBIC-plus	<i>Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Information</i>
BVerfG	Bundesverfassungsgericht	CIDI	<i>Composite International Diagnostic Interview</i>
BVerwG	Bundesverwaltungsgericht	CIPS	<i>Collegium Internationale Psychiatricae Scalarum</i>
BZ/BZD	Benzodiazepine	CISM	<i>Critical Incident Stress Management</i>
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung	CIWA	<i>Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale</i>
BZL	Benzodiazepinrezeptorliganden	cM	Zentimorgan
C		CMV	Cytomegalovirus
CAARS	<i>Conners' Adult ADHS Rating Scale</i>	CNP	<i>C-type natriuretic peptide</i>
CACA	<i>cis-4-Aminocrotonsäure</i>	CNQX	<i>6-Cyano-7-nitrochinoxalin-2,3-dion</i>
CACNA _{1A}	<i>gene encoding for the alpha_{1A} subunit of a neuronal P/O type calcium channel</i>	CNTF	<i>ciliary neurotrophic factor</i>
CADASIL	<i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i>	CoMFA	<i>comparative molecular field analysis</i>
CamKII	Ca-Calmodulin-Kinase II	COMT	<i>Katechol-O-Methyltransferase</i>
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat	CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Clinical Trials</i>
CAPS-Skala	<i>Clinician-Administered PTSD Scale</i> zur Diagnose und Schweregraderfassung der PTBS	COX	Cyclooxygenase
CART	<i>cocaine and amphetamine regulated transcript</i>	CPA	Cyproteronacetat
CATIE	<i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i>	CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>
CB	Cannabinoidrezeptor	CPP	<i>conditioned place preference</i> (konditionierte Platzpräferenz)
2-CB	4-Brom-2,5- dimethoxyphenylethylamin	<i>m</i> -CCP	<i>m</i> -Chlorpiperazin
CBASP	<i>cognitive behavioral analysis system of psychotherapy</i>	Cr	Kreatinin
CBD	kortikobasale Degeneration	CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CBT	kognitive Verhaltenstherapie	CREB	<i>cAMP response element binding protein</i>
CCK	Cholezystokinin	CRF	<i>case report form</i>
CCT	kraniale Computertomographie	CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>	CRO	<i>contract research organization</i>
cDNA	komplementäre DNA	CS	konditionierter Reiz
CDR	<i>clinical decision rule</i>	CSF	Zerebrospinalflüssigkeit
CDR-SB	<i>Clinical Dementia Rating</i>	CT	Computertomographie
CDT	<i>carbohydrate-deficient transferrins</i> (Marker zur Erkennung von Alkoholmissbrauch)	CTD	<i>clinical trials directive</i>
CEA	<i>cost-effectiveness analysis</i>	CUTLASS	<i>Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia</i>
CFS	<i>chronic fatigue syndrome</i>	CYP	Cytochrom-P450
CGI	<i>Clinical Global Impressions</i>	D	
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat	Da	Dalton
CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i>	DA	Dopamin
ChAT	Cholinacetyltransferase	DAG	Diacylglycerin
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>	DALY	<i>disability-adjusted life years</i>
Cho	Cholin	DAOA	<i>D-amino acid oxidase activator,</i> früher G72
		D-AP7	<i>2-Amino-7-phosphonoheptansäure</i>
		DAR	Disulfiram-Alkohol-Reaktion
		DAT	Dopamintransporter
		DBI	<i>diazepam binding inhibitor</i>
		DBS	Tiefenhirnstimulation (<i>deep brain stimulation</i>)
		DBT	dialektisch-behaviorale Therapie

Abkürzungen

DETC-MeSO	S-Ethyl-N,N-diethylthiolcarbamatsulfoxid	EMEA	<i>The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>
Dex	Dexamethason	EMG	Elektromyogramm
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde	EMMA	Archiv Europäischer Mausmutanten
DβH	Dopamin-β-Hydroxylase	eNOS	endotheliale NO-Synthase
DHDOC	Dihydrodesoxykortikosteron	ENU	Ethylnitrosoharnstoff
DHEA	Dehydroepiandrosteron	EOG	Elektrookulogramm
DHP	Dihydroprogesteron	EPA	Eicosapentaensäure
DHPE	Dihydroxyphenylelessigsäure	EPI	Echo-Planar-Imaging
DHPG	3,4-Dihydroxyphenylglykol	EPS	extrapyramidalmotorische Störungen
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen	EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
DISC	<i>disrupted in schizophrenia</i>	erfMRT	ereigniskorrelierte, funktionelle Magnetresonanztomographie
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex	ERK	durch extrazelluläre Signale regulierte Kinasen
DLK	Demenz mit Lewy-Körperchen	ES-Zellen	embryonale Stammzellen
DLMO	<i>dim-light melatonin onset</i>	ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
DMT	Dimethyltryptamin	EudraCT	<i>European Clinical Trials Database</i>
DNQX	6,7-Dinitrochinoxalin-2,3-dion	Europ-ASI	<i>European Addiction Severity Index</i>
DOB	2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin		
DOM	2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin		
DPA	Dipropylacetamid		
DREAM	<i>downstream regulatory element antagonistic modulator</i>	F	
DRPLA	dentatorubropallido-luysianische Atrophie	FAAH	<i>fatty acid amide hydrolase</i>
DRUID	<i>driving under the influence of alcohol, drugs and medicines</i>	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders</i>	FDG	Fluordesoxyglucose
DST	Dexamethason-Suppressionstest	FGG	Gesetz über die Freiwillige Gerichtsbarkeit
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i>	fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie (funktionelle Kernspintomographie)
DTNBP	<i>dystrobrevin binding protein, Dystrobrevin-bindendes Protein (Dysbindin)</i>	FMS	Fibromyalgiesyndrom
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure	α-FP	α-Fetoprotein
		FRET	Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer
		FSAD	<i>female sexual arousal disorder</i>
		FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>
		FSH	follikelstimulierendes Hormon
		FTD	frontotemporale Demenz
		FTDP-17	frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus
		FTLD	frontotemporale Lobärdegeneration
		FTND	<i>Fagerström Test for Nicotine Dependence</i>
E		G	
EAAT	<i>excitatory amino acid transporter</i>	GABA	γ-Aminobuttersäure
EbM	evidenzbasierte Medizin	GAD	Glutamatdecarboxylase
EBV	Epstein-Barr-Virus	GAF	<i>Global Assessment of Functioning</i>
ECS	Endocannabinoidsystem	GAPs	GTPase aktivierendes Protein
ED	erektiler Dysfunktion	GAQ	<i>Global Assessment Questionnaire</i>
EDS	exzessive diurale Schläfrigkeit	GAS	generalisierte Angststörung
EEG	Elektroenzephalogramm	GAT	GABA-Transporter
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>	GCP	gute klinische Praxis
EFTA	<i>European Free Trade Association</i>	GDNF	<i>glial cell-derived neurotrophic factor</i>
EKG	Elektrokardiogramm	GDP	Guanosindiphosphat
EKT	Elektrokrampftherapie	GG	Grundgesetz
ELK1	Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs		
EM	<i>extensive metabolizer</i>		
EMDR	<i>eye movement desensitization and processing</i>		

GGT	γ -Glutamyltransferase	5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
GGTC	<i>German Genetrap Consortium</i>	HTA	<i>health technology assessment</i>
GH	Wachstumshormon (<i>growth hormone</i>)	HTBS	<i>Health Technology Board of Scotland</i>
GHRH	Wachstumshormon-Releasing-Hormon	HTRF	<i>Homogeneous Time-Resolved Fluorescence</i>
GLAST	Glutamat-Aspartat-Transporter	HTS	<i>high-throughput screening</i> (Hochdurchsatztestung)
GLT	Glutamatttransporter	5-HTT	Serotonintransporter
GluR	Glutamatrezeptor	5-HTTLPR	<i>serotonin transporter-linked polymorphic region</i>
GLYT	Glycintransporter		
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon	HVL	Hypophysenvorderlappen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	HVS	Homovanillinsäure
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor		
GPI	Globus pallidum internum	I	
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	I4AA	Imidazol-4-essigsäure
Grb	<i>growth factor receptor-bound</i>	IASP	<i>International Association of Pain</i>
GRB-2	Gerüstprotein mit src-Homologiedomänen zur Koordination des MAP-Kinase-Signalwegs	IBZM	Iodbenzamid
GRIP	Glutamatrezeptor-interagierendes Protein	ICADTS	<i>International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety</i>
GRK	G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinase	ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
GSK-3	Glykogensynthase-Kinase-3	ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
GTP	Guanosintriphosphat	ICSD	<i>International Classification of Sleep Disorders</i>
GTS	Gilles-de-la-Tourette-Syndrom	IEG	<i>immediate early gene</i>
H		IELT	mittlere Verlängerung der intravaginalen Ejakulationslatenz
haChoT	hochaffiner Cholintransporter	IES	<i>Impact of Event Scale</i>
HADAC	Histondeacetylase	IFSF	<i>Derogatis Interview for Sexual Functioning</i>
HAM-A	Hamilton-Angstskala	IIEF	<i>International Index of Erectile Function</i>
HAM-D	Hamilton-Depressionsskala	IIT	<i>investigator-initiated trial</i>
HAT	Histonacetyltransferase	IFN- γ	Interferon- γ
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene	IGF	<i>insulin-like growth factor</i>
HD	Chorea Huntington (<i>Huntington's disease</i>)	IGFBP	IGF-bindendes Protein
HERG	<i>human ether-a-go-go-related gene</i>	IL	Interleukin
HHG-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse	IM	<i>intermediate metabolizer</i>
HHL	Hypophysenhinterlappen	IMPD	<i>investigational medicinal product dossier</i>
HHT-Achse	Hypophysen-Schilddrüsen-Achse	IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure	IP ₄	Inositol-1,3,4,5-tetraphosphat
HIV	<i>human immune deficiency virus</i>	IPSC	<i>inhibitory postsynaptic current</i>
HLA	humanes Leukozytenantigen	IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
hnRNP	<i>heterogeneous nuclear ribonucleoprotein</i>	IPSRT	<i>interpersonal and social rhythm therapy</i>
HPA-System	<i>hypothalamus-pituitary-adrenal system</i> (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System)	IPT	interpersonale Psychotherapie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	IRLS-Skala	<i>International RLS Study Group Severity Scale</i>
HSDD	<i>hypoactive sexual desire disorder</i>	ITT	<i>intention to treat</i>
HSP	<i>heat shock protein</i>		
HSV	Herpes-simplex-Virus		

Abkürzungen

J			
JAK-Kinasen	Januskopf-Kinasen (<i>just another kinase</i>)	MDMA	Methyldioxyamphetamin, »Ecstasy«
		MDR	<i>multi-drug resistance</i>
		MEK	Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
K			
K_D	Dissoziationskonstante	MEKK1	MEK-Kinase 1
K_M	Michaeliskonstante	mGluR	metabotroper Glutamatrezeptor
kb	Kilobase	MHPG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol
keV	Kiloelektronenvolt	MHRA	<i>British Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency</i>
KHK	koronare Herzerkrankung		
K.O.	<i>knock-out</i>	MI	Myokardinfarkt
KVT	kognitive Verhaltenstherapie	mIns	myo-Inositol
		MLR	Melanokortinrezeptor
L		MMAS	<i>Massachussetts Male Aging Study</i>
L-AP4	2-Amino-4-phosphonobuttersäure	MMSE	<i>Minimental State Examination</i>
LAAM	Levo-1- α -Acetylmethadol	MNS	malignes neuroleptisches Syndrom
LC	Locus coeruleus	MOPEG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylen-glykol
LGT-3	Lern- und Gedächtnistest		
LH	luteinisierendes Hormon	mPFC	medialer präfrontaler Kortex
LIF	<i>leucemia inhibitory factor</i>	MPG	Medizinproduktegesetz
LOCF	<i>last observation carried forward</i>	MPOA	mediale präoptische Region
LOLA	L-Ornithin-L-Aspartat	MRS	Magnetresonanztomographie
LORETA	<i>low-resolution electromagnetic tomography</i>	MRS SADS-C	<i>Mania Rating Scale</i>
		MRT	Magnetresonanztomographie (MRI, Magnetresonanztomographie)
LPH	lipotropes Hormon		
LQTS	Long-QT-Syndrom	MSA	Multisystematrophie
LSD	D-Lysergsäurediethylamid	MSH	melanozytenstimulierendes Hormon
LSG	Landessozialgericht	MSLT	multipler Schlaflatenztest
LT	Lichttherapie	MST	Morphinsulfat
LTD	Langzeitdepression	MT	3-Methoxytyramin
LTP	Langzeitpotenzierung	MTI	<i>magnetization transfer imaging</i>
LV	lentiviraler Vektor	MTOC	<i>microtubule organizing center</i>
		MUSE	<i>Medicated Urethral System for Erection</i>
M			
mAChR	muskarinischer Acetylcholinrezeptor	MVG	Münchener Verbaler Gedächtnistest
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Scale</i>		
6-MAM	6-Monoacetylmorphin	N	
MANOVA	multivariate Varianzanalyse	NA	Noradrenalin
MAO	Monoaminoxidase	NAA	N-Acetylaspartat
MAOI	Monoaminoxidaseinhibitor	NAAG	N-Acetylaspartyl-Glutamat
MAP-Kinase	mitogenaktivierte Proteinkinase	NAALADase	<i>N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase</i>
MARS- Studie	<i>Munich Antidepressant Response Signature Study</i>		
		naChoT	niederaffiner Cholintransporter
MATRICES	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>	nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
		NAD	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
MBDB	N-Methyl-1,1,3-benzodioxol-5-yl-2-butanamin	NADP	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
MCH	melaninkonzentrierendes Hormon	NaSSA	noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
MCI	<i>mild cognitive impairment</i>		
MCST	<i>Modified Card Sorting Test</i>	NAT	Noradrenalintransporter
MCV	<i>mean corpuscular volume</i>	NBQX	6-Nitrosulfamoylbenzo(f)-chinoxalin-2,3-dion
MDA	Methyldioxyamphetamin		
MDE	3,4-Methyldioxyethylamphetamin	NCAM	<i>neuronal cell adhesion molecule</i>

NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>	P	
NDRI	selektiver Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer	PANDAS	<i>pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections</i>
NET	Noradrenalintransporter (Norepinephrintransporter)	PANSS	<i>Positive and Negative Symptoms Scale</i>
NF κ B	<i>nuclear factor kappa B</i>	PCA	<i>p</i> -Chloramphetamin
NGF	<i>nerve growth factor</i>	PCOS	Syndrom der polyzystischen Ovarien
NIAAA	<i>National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism</i>	PCP	Phencyclidin
NICE	<i>National Institute of Clinical Excellence</i>	PCr	Phosphokreatinin
NIDA	<i>National Institute on Drug Abuse</i>	PCR	Polymerasekettenreaktion
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>	PD	Parkinson-Erkrankung
NINDS-AIREN	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke & Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</i>	PDD	Parkinson-Syndrome mit Demenzentwicklung (<i>Parkinson's disease with dementia</i>)
NK	Neurokinin	PDE	Phosphodiesterase
NKA	Neurokinin A	PDE5	Phosphodiesterase-Typ-5
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-Aspartat	PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i> (thrombozytärer Wachstumsfaktor)
NMR	nukleare Magnetresonanztomographie	PET	Positronenemissionstomographie
NMSP	<i>N</i> -Methylspiperon	PFC	präfrontaler Kortex
NNK	<i>number needed to kill</i>	PGE	Prostaglandin E
NNR	Nebennierenrinde	Pgp	P-Glykoprotein
NNT	<i>number needed to treat</i>	PHF	gepaarte helikale Filamente (<i>neurofibrillary tangles</i>)
NOS	<i>nitric oxide synthase</i>	phMRI	<i>pharmacological magnetic resonance imaging</i>
nPGi	Nucleus paragigantocellularis	PI	Phosphoinositid
NPI	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>	PI ₃	Phosphatidylinositol-3
NPY	Neuropeptid Y	PICK1	Protein interagierend mit C-Kinase
NRT	<i>nicotine replacement therapy</i>	PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
NSAID	nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen	PKA	Proteinkinase A
NSE	<i>neuron-specific enolase</i>	PKC	Proteinkinase C
NT	Neurotrophin	PLC	Phospholipase C
NT ₃	<i>neurotrophic factor 3</i>	PLE	paraneoplastische limbische Enzephalitis
NTS	Neurotensin	PLMD	<i>periodic limb movement disorder</i>
NUB-Richtlinien	Richtlinien über neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden	PLMS	<i>periodic limb movements in sleep</i>
O		PLP	Pyridoxal-5-phosphat
OCD	<i>obsessive-compulsive disorder</i>	PM	<i>poor metabolizer</i>
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-2(di- <i>n</i> -propylamino)tetralin	PMDD	prämenstruelle dysphorische Störung
OMFD	<i>O</i> -Methyl-[¹⁸ F]-Dopa	PME	Phosphomonoester
OPD	operationalisierte psychodynamische Diagnostik	PMN	progressive Motoneuropathie
OR	Odds-Ratio	PMS	prämenstruelles Syndrom
OROS	<i>osmotic release oral system</i>	POMC	Proopiomelanokortin
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	PPA	primäre progressive Aphasie
		PPHN	pulmonale Hypertension des Neugeborenen
		PPI	Präpulsinhibition
		PPY	Peptid YY (Darmhormon mit appetithemmender Wirkung)
		PREDI	Prozess- und ressourcenorientierte psychosoziale Diagnostik
		PRL	Prolaktin
		Prp	Prionprotein
		PS	Präsenilin

Abkürzungen

PSD	<i>postsynaptic density protein</i>	SD	semantische Demenz
PSE	<i>present state examination</i>	SE	Schlafentzug
PSP	progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson- Olszewski-Syndrom)	SEM	<i>structural equation modeling</i>
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung	SERM	selektive Östrogenrezeptor- modulatoren
PTP	<i>permeability transition pores</i>	SERT	Serotonintransporter
PVN	Nucleus paraventricularis	SGA	<i>second generation antipsychotic</i>
PXR	Pregnan-X-Rezeptor	SGB	Sozialgesetzbuch
		shRNA	<i>short hairpin RNA</i>
		SIADH	<i>Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion</i>
Q		SIH	stressinduzierte Hypothermie
QALY	<i>quality-adjusted life years</i>	siRNA	<i>short inhibitory RNA</i>
QSAR	<i>quantitative structure/activity relationship</i> (quantitative Struktur- Aktivitäts-Beziehungen)	SKAT	Schwellkörperautoinjektionstherapie
QTL	<i>quantitative trait locus</i>	SMA	<i>supplementary motor area</i> (supplementärmotorischer Kortex)
		SMARD	spinale Muskelatrophie mit Atemnot
R		SMAST-	<i>Michigan Alcoholism Screening Test</i>
Raf	Komponente des ERK MAP-Kinase- Signalwegs	Fragebogen	
Ras	Komponente des ERK MAP-Kinase- Signalwegs	Snc	Substantia nigra pars compacta
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss	SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
RCT	<i>randomized controlled trial</i>	SNRI	selektiver Noradrenalinwiederauf- nahmehemmer
REM	<i>rapid eye movement</i>	snRNP	<i>small nuclear ribonucleoprotein</i>
RGS	<i>regulation of G-protein signaling</i>	SOD	Superoxiddismutase
RIMA	reversibler Hemmer der Monoaminoxidase Typ A	SODAS	<i>spheroidal oral drug absorption system</i>
RISC	<i>RNA-induced silencing complex</i>	SOMS	Screening für somatoforme Störungen
RLS	Restless-legs-Syndrom	SOWS	<i>Short Opiate Withdrawal Scale</i>
RNAi	RNA-Interferenz	SP	Substanz P
ROI	<i>region of interest</i>	SPA	<i>Scintillation Proximity Assay</i>
RONS	<i>reactive oxygen and nitrogen species</i>	SPC	<i>summary product characteristics</i>
ROS	Sauerstoffradikal	SPECT	<i>single-photon emission computed tomography</i> (Einzelphotonen- emissionstomographie)
Rsk-2	ribosomale S-6 Kinase	SPRINT	<i>Short Posttraumatic Stress Disorder Rating Interview</i>
RZPD	Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung	SPT	<i>sleeping period time</i>
S		SRC	<i>steroid receptor coactivator</i>
SAD	saisonal abhängige Depression	SRE	<i>steroid-responsive element</i>
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie	SRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer
SAR by NMR	<i>structure/activity relationships by nuclear magnetic resonance</i>	SRIF	<i>somatostatin release inhibiting factor</i>
SARI	Serotoninantagonist/Serotonin- wiederaufnahmehemmer	SSDS	<i>sudden sniffing death syndrome</i>
SAS	Sipson-Angus-Skala	SSLP	<i>simple sequence length polymorphism</i>
SB	<i>Severe Dementia Battery</i>	SSNRI	selektiver Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer
SBMA	spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Erkrankung)	SSRI	selektiver Serotoninwiederaufnahme- hemmer
SCA	spinozerebelläre Ataxie	STAR*D	<i>Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression</i>
SCID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV-TR	STAT	<i>signal transducers and activators of transcription</i>
SCL-90-R	Symptom-Checkliste von Derogatis	STAXI	State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar
SCN	Nucleus suprachiasmaticus	StGB	Strafgesetzbuch

SUSAR	<i>suspected/unexpected serious adverse reaction</i>	V	
SWA	<i>slow-wave activity</i>	vAChT	vesikulärer Acetylcholintransporter
SWS	<i>slow-wave sleep</i>	VBR	<i>ventricle-to-brain ratio</i>
T		VD	vaskuläre Demenz
TACA	<i>trans-4-Aminocrotonsäure</i>	VGSC	spannungsabhängiger Na ⁺ -Kanal
TADS-Studie	<i>Treatment of Adolescents with Depression Study</i>	VIP	vasoaktives intestinales Peptid
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung	VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Kortex
TBCE	tubulinspezifisches Chaperon E	VMAT	vesikulärer Monoamintransporter
TBPS	<i>t</i> -Butylbicyclophosphorothionat	VNS	Vagusnervstimulation
TD	tardive Dyskinesien	VNTR	<i>variable number of tandem repeats</i>
TDM	therapeutisches Drug Monitoring	VOI	<i>volume of interest</i>
TdP	Torsades de pointes	VOSP	Testbatterie zur visuellen Objekt- und Raumwahrnehmung
TGF	<i>transforming growth factor</i>	VSV	<i>vesicular stomatitis virus</i>
TH	Tyrosinhydroxylase	VTA	Area tegmentalis ventralis
THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	W	
THDOC	Tetrahydrodesoxykortikosteron	WAPI-Skalen	Work-activity-productivity-impairment-Skalen
THP	Tetrahydroprogesteron	WDI	<i>World Drug Index</i>
Thy1	<i>thymus cell antigen 1</i>	WFSBP	<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>
TIA	transiente ischämische Attacke	WHI	<i>Women's Health Initiative</i>
TM	Transmembranregion	WHO	<i>World Health Organization</i>
TMS	transkranielle Magnetstimulation	WMA	<i>World Medical Association</i>
TMT	<i>Trail Making Test</i>	WMS-R	<i>Wechsler Memory Scale-revised</i>
TNF	Tumornekrosefaktor	WURS-k	<i>Wender-Utah Rating Scale</i> (Kurzfassung)
TNS	transdermale Nikotinsubstitution		
TOF	<i>time of flight</i>	X	
TPH	Tryptophanhydroxylase	XR	<i>extended release</i>
TPMPA	(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)methylphosphinsäure	Y	
TRAP	Transmembran-AMPA-regulierendes Protein	Y-BOCS	<i>Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</i>
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon	YMRS	<i>Young Manic Rating Scale</i>
TRK A,B,C	Tyrosinkinaserzeptoren für NGF, BDNF, NT	Z	
Trk-Rezeptor	Track-Rezeptor	ZVT	Zahlenverbindungstest
TRPV1	<i>transient receptor potential channel</i> (Vanilloidrezeptor)		
TSH	Thyreotropin		
TST	<i>total sleeping time</i>		
TTX	Tetrodotoxin		
TZA	trizyklische Antidepressiva		
U			
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung		
UCN	Urokortin		
UM	<i>ultrarapid metabolizer</i>		
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>		
UTP	Uridintriphosphat		

Zur Konzeption einer funktionalen Psychopharmakotherapie

Gerhard Gründer

- 1 Die Dekonstruktion nosologischer Systeme im 21. Jahrhundert – 2
- 2 Vom Endophänotypus zur funktionalen Klassifikation und Therapie – 3
- 3 Psychopharmakotherapie der Zukunft: »selektiv unselektive« Medikamente oder »rationale Polypharmazie«? – 5
- 4 Wunsch und Wirklichkeit in der Arzneimittelforschung: alte Medikamente für neue Indikationen – 6
- 5 Ausblick: Wohin geht die Psychopharmakotherapie? – 7
Literatur – 8

1 Die Dekonstruktion nosologischer Systeme im 21. Jahrhundert

Die von Emil Kraepelin vor mehr als hundert Jahren formulierte und konzeptualisierte Dichotomie zwischen »Dementia praecox« und »manisch-depressivem Irresein« steht prototypisch für die psychiatrischen Klassifikationssysteme auch zu Beginn des 21. Jahrhunderts. Die zentrale Grundannahme der Kraepelinschen **nosologischen Taxonomie** postuliert, dass psychische Störungen nicht nur auf einer Achse – der psychopathologischen Phänomenologie – gruppiert werden können, sondern in einer festen Beziehung zu anderen Variablen wie Schweregrad, Verlauf oder Komorbidität mit anderen Erkrankungen stehen. Danach lassen sich psychische Störungen in distinkte Krankheitsentitäten einteilen, denen eine je eigene Ätiologie zugrunde liegt.

Dieser nosologische Ansatz dominiert das Denken in der akademischen Psychiatrie seit der Mitte des 19. Jahrhunderts, als Rudolf Virchow mit seiner »Zellulärpathologie« die Grundlagen für eine kategoriale Klassifikation von somatischen Erkrankungen nach ihrer Histopathologie legte. In dem Begehren einer wissenschaftlichen Psychiatrie, den Anschluss an allgemeine medizinische Standards zu gewinnen, hat man sich bis heute bemüht, die neuropathologischen Wurzeln der von Kraepelin (und später von der *International Classification of Diseases* ICD und dem *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* (DSM) definierten Entitäten zu identifizieren. Dieser Ansatz muss heute als gescheitert betrachtet werden. Für keine einzige nosologische Krankheitsentität in der Psychiatrie – mit Ausnahme der Demenzen – existiert ein biologischer Marker oder ein spezifischer Organbefund, anhand derer eine solche Störung zweifelsfrei zu identifizieren wäre. Nahezu alle biologischen Befunde haben sich als diagnostisch unspezifisch erwiesen.

Angesichts der extremen phänomenologischen Heterogenität, die viele Krankheitsgruppen auszeichnet, ist dies auch nicht verwunderlich. Die alltägliche klinische Beobachtung, dass die typische »Schizophrenie« und die typische »manisch-depressive Krankheit« Idealtypen eines phänomenologischen Kontinuums darstellen, führte dann auch zur Forderung, dass kategoriale durch **dimensionale Klassifikationssysteme** abzulösen seien (z. B. Crow 1990). Bereits 1955 hatte Freyhan vorgeschlagen, die Therapie nicht an Krankheitsentitäten, sondern an Zielsymptomen (*target symptoms*) zu orientieren (Freyhan 1955). Für ganze Störungsgruppen waren schon vor mehr als 20 Jahren multiaxiale, phänomenologisch orientierte Klassifikationssysteme vorgeschlagen worden (Benkert et al. 1985). Alle diese Bestrebungen fanden ihren Niederschlag auch in den letzten Revisionen der ICD und des DSM, mit denen Schritte zu einer phänomenologischen Betrachtungsweise psychischer Störungen gemacht wur-

den. Dies waren wesentliche Grundlagen für den Weg aus der »nosologischen Sackgasse«, der letztendlich aber erst mit der modernen molekulargenetischen Forschung ausgebaut werden konnte.

So konnten in groß angelegten Studien zur genetischen Basis der »funktionellen« Psychosen aus den letzten Jahren eine ganze Reihe von **Risikogenen** für schizophrene und bipolare Störungen identifiziert werden. Diese Linkage-, Familien- und Zwillingsstudien legen nahe, dass das genetische Risiko für diese Störungen über die Kraepelinschen nosologischen Grenzen hinweg übertragen wird (Craddock et al. 2006). Nach dem derzeitigen Kenntnisstand erhöhen bestimmte Varianten im DTN-BP1-Gen (*dystrobrevin binding protein 1*, Dysbindin) v. a. das Risiko für schizophrene Störungen, während die Gene für DAOA/G30 (DAOA: *D-amino acid oxidase activator*, früher G72) und BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) besonders mit dem Risiko für bipolare Störungen assoziiert sind. Varianten der Gene für DISC1/2 (*disrupted in schizophrenia*) und NRG1 (Neuregulin) wiederum scheinen das Risiko für beide Störungen zu erhöhen.

■ Tab. 1 zeigt, welche Gene mit welcher Gewichtung nach unserem aktuellen Verständnis mit dem Risiko für eine schizophrene, schizoaffektive oder bipolare Störung assoziiert sind. Daraus folgt unmittelbar, dass der im individuellen Patienten ausgeprägte Phänotyp durch die individuelle Ausprägung und Kombination der verschiedenen Risikogene bestimmt wird. ■ Abb. 1 illustriert die Beziehung zwischen spezifischen Risikogenen und verschiedenen klinischen Phänotypen. Zwar basieren diese Beobachtungen primär doch wieder auf den klassischen Diagnosen, doch wird deren Unschärfe deutlich.

Die Entwicklungen, die durch Modelle solcher Art aufgezeigt werden, implizieren eine völlige Restrukturierung der psychiatrischen Klassifikationssysteme in den nächsten Jahren. Gegenwärtig sind bestimmte, klassisch-nosologisch definierte Störungen nur lose mit bestimmten Risikogenen assoziiert. Da Gene nicht für Krankheiten, sondern für Proteine kodieren, wird man in den nächsten Jahren bemüht sein, diesen Risikogenen bestimmte funktionelle Teilaspekte der klassischen psychischen Störungen zuzuordnen. Diese als **intermediäre Phänotypen** (oder **Endophänotypen**) bezeichneten Charakteristika kennzeichnen spezifische, umschriebene Hirnfunktionen, die bei psychiatrischen Erkrankungen in meist definierter Weise gestört sind. Sie stellen Marker dar, die näher am genetisch-biologischen Substrat einer Störung lokalisiert sind als die heterogene psychopathologische Phänomenologie, die das Resultat der komplexen Interaktion zahlreicher intermediärer Phänotypen ist. Durch die exakte genetische und biologische Charakterisierung dieser Endophänotypen werden sich neue Konzepte von gesunder und gestörter Hirnfunktion entwickeln. Dies wird auch völlig neue Ansätze für die Psychopharmakotherapie eröffnen.

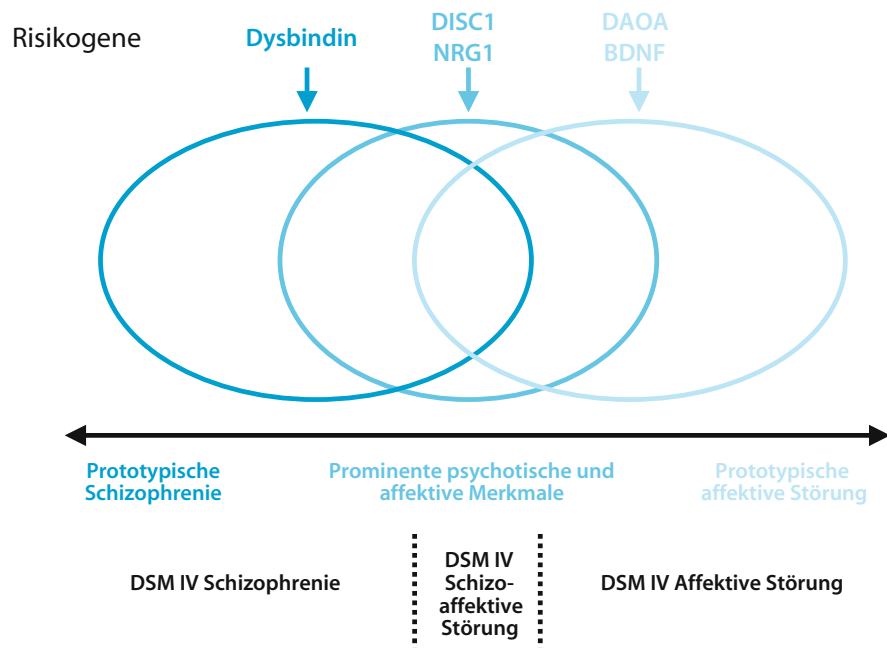
Tab. 1. Die aktuelle Evidenz für die Bedeutung verschiedener Risikogene für die Pathophysiologie schizophrener, schizoaffektiver und bipolarer affektiver Störungen. (Nach Craddock et al. 2006)

Gen/Locus	Chromosomale Lokalisation	Bedeutung bei schizophrenen Störungen	Bedeutung bei gemischt psychotischen/affektiven Symptomen	Bedeutung bei bipolaren Störungen
Dysbindin	6p22	+++++	+	
Neuregulin 1	8p12	++++	+	+
DISC 1	1q42	+++	++	+
COMT	22q11	+		+
DAOA (G72)/G30	13q33	++		++
BDNF	11p13	+		++

DISC disrupted in schizophrenia, COMT Katecholamin-O-Methyltransferase, *DAOA D-amino acid oxidase activator, BDNF brain-derived neurotrophic factor*

Mehr +-Zeichen zeigen einen höheren Grad der Evidenz an. Die Skalierung ist relativ. Es ist zu beachten, dass verhältnismäßig wenige Studien mit einer schizoaffektiven Phänomenologie durchgeführt wurden.

Abb. 1. Vereinfachtes Modell für die Beziehung zwischen spezifischen Suszeptibilitätsgenen (oberhalb der schwarzen Linie) und klinischen Phänotypen (unterhalb der schwarzen Linie). Die überlappenden Ellipsen repräsentieren überlappende Sätze von Genen. *DISC disrupted in schizophrenia, NRG* Neuregulin, *DAOA D-amino acid oxidase activator, BDNF brain-derived neurotrophic factor*. (Nach Craddock et al. 2006)



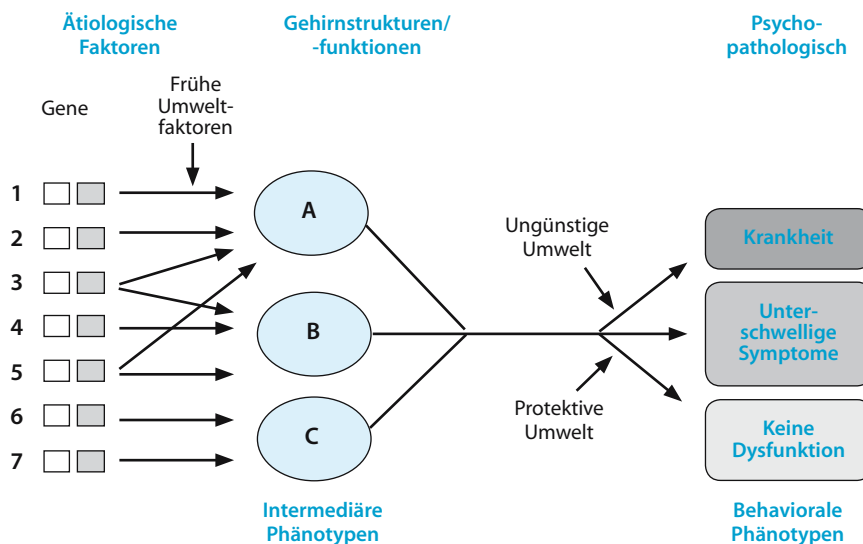
2 Vom Endophänotypus zur funktionalen Klassifikation und Therapie

Endophänotypen sind neurobiologische Krankheitskorrelate, die von unmittelbaren Geneffekten direkter beeinflusst sind und vermutlich einer weniger komplexen genetischen Determination unterliegen als der **Krankheitsphänotyp** (► Kap. 21). **Abb. 2** zeigt die diesem Konzept zugrunde liegende Beziehung zwischen einer Vielzahl von Risikogenen und dem Krankheitsphänotyp. Der Krankheitsphänotyp auf der komplexen Verhaltensebene wird durch alle diese Suszeptibilitätsgene (und ihre Interaktionen mit einer Vielzahl von Umweltfaktoren) beeinflusst, jedoch werden die Assoziationen zwischen einzel-

nen Genen und diesem Phänotypen immer gering sein. Die intermediären Phänotypen A, B und C stellen demgegenüber Korrelate von Hirnfunktionen dar, die durch nur eines oder wenige Gene beeinflusst werden. Sie sind einerseits durch das einzelne Gen stärker determiniert, andererseits repräsentieren sie oft einen wichtigen Teilaspekt gestörter Hirnfunktion bei psychischen Störungen.

Das **Konzept der intermediären Phänotypen** erklärt zwanglos, warum zahlreiche Studien, die kategorial Patienten einer nosologischen Krankheitsentität mit einem gesunden Kontrollkollektiv vergleichen, keinen Gruppenunterschied hinsichtlich der Ausprägung definierter Biomarker dokumentieren, Assoziationen dieser Marker mit bestimmten Charakteristika der Störung aber sehr wohl gefunden werden. So konnte eine kanadische Ar-

Abb. 2. Hypothetische Beziehung zwischen Suszeptibilitäts-genen (*links*) und dem Phänotyp der Erkrankung (*rechts*). (Aus Zobel u. Maier 2004)



beitsgruppe in einer Studie mithilfe der Positronenemissionstomographie in einem kategorialen Gruppenvergleich keinen Unterschied zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen hinsichtlich der Verfügbarkeit des zerebralen Serotonintransporters finden (Meyer et al. 2004). Es ließ sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serotonintransporter-Verfügbarkeit mit dem Ausmaß von dysfunktionalen Einstellungen bei den Patienten nachweisen. Die Patienten mit den ausgeprägtesten dysfunktionalen Einstellungen wiesen die höchste Serotonintransporter-Verfügbarkeit auf (Meyer et al. 2004). Auch hinsichtlich der Verfügbarkeit des Serotonin-5-HT₂-Rezeptors erscheinen Zusammenhänge mit psychopathologischen Charakteristika besser belegt als Assoziationen mit dem Krankheitsphänotyp an sich.

Dies legen auch Befunde zur dopaminergen Neurotransmission bei depressiven Störungen nahe. So weisen depressive Patienten mit dem Charakteristikum einer motorischen Hemmung eine erhöhte D₂-Rezeptorverfügbarkeit im Putamen auf, was nach heutigen Modellen auf verminderte synaptische Dopaminkonzentrationen in dieser Hirnstruktur hinweist (Meyer et al. 2006). Ein solcher Typus einer depressiven Störung mit einer verminderten dopaminergen Neurotransmission, der neben der motorischen Verlangsamung auch durch eine ausgeprägte Anhedonie gekennzeichnet ist, könnte einen neurobiologisch definierten Subtyp der heterogenen Entität »Depression« darstellen, der aufgrund seiner spezifischen Biologie auch einer besonderen Therapie bedarf.

Bei Patienten mit einer Substanzabhängigkeit scheint die reduzierte Dopamin-D₂-Rezeptorverfügbarkeit im ventralen Striatum, einer zentralen Struktur des Belohnungssystems des Menschen, ein Befund zu sein, der Substanzabhängigkeit per se kennzeichnet. Gleichzeitig ist bei diesen Patienten – und auch das offenbar unabhängig von der Substanz – die Dopaminfreisetzung auf ein

Stimulans deutlich vermindert bzw. sogar aufgehoben (Martinez et al. 2005). Beide Veränderungen zusammen werden als neurobiologisches Substrat einer verminderten Sensitivität gegenüber verstärkenden Substanzen aufgefasst. Die Aktivität dopaminergere Systeme könnte auch einen Teil der Vulnerabilität für Substanzabhängigkeiten darstellen. So erleben gesunde Probanden mit der niedrigsten striatalen D₂-Rezeptorverfügbarkeit die stärksten positiven Wirkungen nach Applikation von Methylphenidat. Neueste Befunde deuten an, dass die Söhne alkoholabhängiger Väter ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit haben, wenn sie eine hohe striatale D₂-Rezeptor-Verfügbarkeit aufweisen (Volkow et al. 2006).

Diese und viele andere inzwischen vorliegende Befunde zeigen, dass sich die klassischen Krankheitsentitäten Schizophrenie, Depression oder Alkoholabhängigkeit besser durch **heterogene neurobiologische Funktionsstörungen** beschreiben lassen, die vielfach überlappen und so nicht nur die phänomenologische Heterogenität erklären, sondern auch z. B. das Phänomen der **Komorbidität**. In Zukunft wird man diese Störungen – wenn sie dann noch existieren – durch eine Komposition von Endophänotypen (und eventuell der für sie kodierenden Gene) und die dadurch bestimmten Funktionsstörungen beschreiben. Eine derart an intermediären Phänotypen entwickelte Klassifikation stellt die Fortführung der »funktionalen Psychopathologie« nach van Praag dar, der eine Assoziation zwischen psychopathologischen Dimensionen und definierten Störungen der monoaminergen Neurotransmission postulierte (van Praag et al. 1990). Benkert hatte vorgeschlagen, die Klassifikation psychischer Störungen aufgrund ihres Ansprechens auf eine spezifische Pharmakotherapie vorzunehmen (Benkert 1990; ▶ Kap. 21). Für die Gruppe der Störungen, die auf einen SSRI ansprachen, schlug er den Terminus »Serotonin-Dysfunktions-Syndrom« vor (Benkert 1990). Eine

derart **funktional definierte Störung** wird dann notwendigerweise Ausgangspunkt für eine individualisierte, an Endophänotypen orientierte Pharmakotherapie sein, die man – in Anlehnung an die von Benkert und van Praag vorgeschlagenen Termini – »funktionale Psychopharmakotherapie« nennen kann.

3 Psychopharmakotherapie der Zukunft: »selektiv unselektive« Medikamente oder »rationale Polypharmazie«?

Während die pharmazeutische Industrie auf allen Gebieten der Medikamentenentwicklung bestrebt ist, möglichst selektive Substanzen zu schaffen, die nur an eine definierte molekulare Zielstruktur binden, ist in der Psychopharmakologie das interessante Phänomen zu beobachten, dass Medikamente mit »angereicherter« **Pharmakologie** klinisch am erfolgreichsten sind. Der amerikanische Pharmakologe Bryan Roth bezeichnet diese Substanzen als *magic shotguns* (magische Schrotkugeln), womit er deren Eigenschaft bezeichnet, in der Art einer Schrotkugel eine Vielzahl von Zielmolekülen zu beeinflussen (Roth et al. 2004). Er stellt diesen Substanzen *magic bullets* gegenüber, die selektiv für ein einzelnes Zielmolekül sind. Obwohl in den letzten 20 Jahren v. a. selektive Antidepressiva (z. B. SSRI) entwickelt wurden, zeigen Metaanalysen, dass nichtselektive Medikamente den selektiven Substanzen gerade bei schwereren Störungen überlegen zu sein scheinen.

Ein besonders anschauliches Beispiel für die weite Verbreitung von Substanzen mit »angereicherter« Pharmakologie stellt jedoch die Gruppe der »atypischen« **Antipsychotika** dar. Mit der Ausnahme von Amisulprid sind alle bis heute zugelassenen »atypischen« Antipsychotika nicht selektiv für D_2 -artige Dopaminrezeptoren. Alle Substanzen dieser Gruppe binden auch mit mehr oder weniger hoher Affinität

- an verschiedene Serotoninrezeptoren (v. a. $5-HT_{1A}$ - und $5-HT_2$ -Rezeptoren, an denen sie nicht nur als Antagonisten, sondern auch als Agonisten wirken können, dann aber auch an $5-HT_6$ - und $5-HT_7$ -Rezeptoren, über die zumindest teilweise ihre »atypischen« Eigenschaften erklärt werden),
- an muskarinische Acetylcholinrezeptoren,
- an α_1 -adrenerge Rezeptoren und teilweise auch
- an Serotonin- und Noradrenalintransporter (Ziprasidon, Zotepin).

Der ausgeprägte Antagonismus an H_1 -Histaminrezeptoren, der v. a. Clozapin und Olanzapin auszeichnet, wird von einigen Autoren nicht nur für die Nebenwirkungen (Sedierung, Gewichtszunahme) dieser Substanzen verantwortlich gemacht, sondern soll auch günstige Einflüsse

auf Negativsymptome vermitteln. Clozapin ist der Prototyp einer *magic shotgun*. Kein Antipsychotikum bindet an derart viele unterschiedliche molekulare Targets und entfaltet derart heterogene pharmakologische Effekte. Bis heute jedoch ist nicht geklärt, welche pharmakologischen Eigenschaften Clozapin trotz aller Neuentwicklungen der letzten Jahre aus der Gruppe der »atypischen« Antipsychotika herausheben.

Zwar hat es in den letzten Jahren und Jahrzehnten vielfältige Bemühungen gegeben, Antipsychotika zu entwickeln, die nicht an D_2 -artige Dopaminrezeptoren binden, sondern an andere Zielmoleküle, für die sich zwanglos eine Rationale für eine Beteiligung an der Pathophysiologie schizophrener Störungen konstruieren ließ. Die meisten dieser Substanzen waren selektiv für einen Rezeptor bzw. ein Zielmolekül (d. h., sie waren konzipiert als *magic bullets*), ganz so, wie man sich dies als Ziel einer naturwissenschaftlich fundierten Pharmakotherapie wünscht. Dennoch war diese Entwicklungsstrategie bis heute nicht erfolgreich. Keines dieser *magic bullets* hat Marktreife erreicht, und viele der hoffnungsvollsten Substanzen haben sich in der klinischen Prüfung als den etablierten Substanzen nicht ebenbürtig erwiesen, obwohl sie in den einschlägigen Tiermodellen antipsychotische Wirksamkeit nahe legten.

So war der selektive $5-HT_2$ -Rezeptorantagonist M100907 in der präklinischen Entwicklung durch eine Charakteristik wie Clozapin ausgewiesen. In der klinischen Prüfung war die Substanz dann zwar Placebo überlegen, sie hat sich jedoch im Vergleich mit Haloperidol als diesem nicht gleich wirksam erwiesen. Darauf wurde die weitere Entwicklung der Substanz in der Indikation Schizophrenie eingestellt. Beispiele für Substanzen, die in der klinischen Prüfung selbst Placebo nicht ebenbürtig waren, sind der partielle D_3 -Rezeptorantagonist (+)-UH232, der CB_1 -Cannabinoidrezeptorantagonist SR-141716 oder der kombinierte D_4 -/ $5-HT_2$ -Rezeptorantagonist Fananserin. Ob sich selektive Liganden an metabotropen Glutamatrezeptoren, die sich derzeit in der klinischen Prüfung befinden, klassischen und »atypischen« Substanzen überlegen oder zumindest ebenbürtig zeigen, bleibt abzuwarten. Analoge Beispiele aus der Antidepressivaforschung finden sich in ► Kap. 8.

Derzeit scheint die Gabe »selektiv unselektiver Arzneimittel« die aussichtsreichste medikamentöse Strategie für viele phänomenologisch heterogene, multifaktoriell bedingte und polygenetische Erkrankungen, wie psychische Störungen sie darstellen, zu sein. Die in der Psychiatrie extrem weit verbreitete **Polypharmazie** ist das klinische Korrelat für diese von vielen Klinikern intuitiv als richtig empfundene Strategie. Erst die exakte Charakterisierung eines individuellen Patienten auf der Ebene der intermediären Phänotypen jedoch wird den gezielten Eingriff in gestörte Hirnfunktionen erlauben (► Kap. 8). Dies wird den Einsatz mehrerer unterschiedlicher Subs-

tanzen mit unterschiedlichem Angriffspunkt bedingen und wäre der Beginn einer genuin neurobiologisch fundierten »rationalen Polypharmazie«. Der Weg dorthin setzt gänzlich neue Wege der Arzneimittelprüfung und der Zulassungspraxis voraus. Beide sind heute vollständig an den nosologischen Systemen ICD und DSM orientiert. Neben diesen Hürden stellt die Risikoscheu der pharmazeutischen Industrie die größte Barriere auf dem Weg dorthin dar.

4 Wunsch und Wirklichkeit in der Arzneimittelforschung: alte Medikamente für neue Indikationen

Die pharmazeutische Industrie befindet sich heute in der Situation, dass trotz stetig weiter steigender Ausgaben für Forschung und Entwicklung die Zahl der neu zugelassenen Medikamente seit Jahren stagniert. So stiegen in den USA die Aufwendungen für die Medikamentenentwicklung zwischen 1990 und 2003 von knapp 10 Mrd. US\$ auf mehr als 33 Mrd. US\$, während in der gleichen Zeit die Zahl der Neuzulassungen mit etwa 60 Substanzen pro Jahr konstant blieb (Ashburn u. Thor 2004). Die Neuentwicklung eines Pharmakons bis zur klinischen Reife beansprucht heute bis zu 17 Jahre, im günstigsten Fall dauert es immer noch zehn Jahre, bis mit einem Medikament Profite erwirtschaftet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Substanz, für die ein Erfolg versprechendes Target ausgemacht wurde, tatsächlich den Markt erreicht, beträgt weniger als 10%. Dabei kann eine Substanz auch nach Jahren der aufwändigen und kostenintensiven Entwicklungsarbeit noch scheitern, so z. B. wenn sich ihre Pharmakokinetik im Menschen als ungünstig herausstellt oder wenn sich nach Beginn der Studien am Menschen plötzlich Sicherheitsbedenken ergeben, die vorher nicht absehbar waren. Und selbst nach der erfolgreichen Vermarktung einer Substanz kann eine neue Risikoeinschätzung ein über viele Jahre erfolgreich verkaufte Medikament am Markt diskreditieren, wie das Beispiel Olanzapin in den USA zeigt.

Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass die pharmazeutische Industrie in den letzten Jahren verstärkt die Strategie verfolgt, bekannten, bereits zugelassenen Medikamenten neue Indikationen zu erschließen (Ashburn u. Thor 2004). Dadurch entfallen oder vermindern sich zumindest ganz wesentliche Risiken gerade aus der Spätphase der Medikamentenentwicklung, und die Kosten für die frühen Entwicklungsphasen fallen nicht an oder reduzieren sich deutlich. Pharmakokinetik und Sicherheitsrisiken einer Substanz sind dann bereits bekannt. Die Zeit bis zur Zulassung einer »alten« Substanz in einer neuen Indikation verkürzt sich dadurch auf 3–12 Jahre. Das Verhältnis zwischen Ertrag und Risiko ist

bei der **Strategie der »Repositionierung« einer bekannten Substanz** in einer neuen Indikation für die pharmazeutische Industrie am günstigsten (während die Neuentwicklung einer Substanz für eine »Nischenindikation« die ungünstigste Ertrags-Risiko-Relation darstellt).

Gerade im Bereich der Psychopharmakologie gibt es viele Beispiele aus den letzten Jahren, bei denen eine solche Repositionierung stattgefunden hat (Ashburn u. Thor 2004). So wurde der Dopamin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Bupropion 1996 in den USA zunächst als Antidepressivum zugelassen (als Wellbutrin), 1997 dann als Medikament zur Unterstützung der Nikotinentwöhnung (als Zyban). In Deutschland wurde Bupropion erst 2007 als Elontril in der Antidepressiva-Indikation zugelassen. 2003 wurde Wellbutrin weltweit im Wert von 1,56 Mrd. US\$ verkauft, Zyban zusätzlich im Wert von 125 Mio. US\$.

Der selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Dapoxetine – obwohl ursprünglich als Antidepressivum entwickelt – wird den Markt angesichts der Vielzahl der verfügbaren Substanzen dieser Klasse wohl nie in der geplanten Indikation erreichen. Die Substanz befindet sich nun in der Indikation Ejaculatio praecox im Zulassungsverfahren bei der amerikanischen FDA. Obwohl alle auf dem Markt befindlichen SSRI die Ejakulation verzögern und dementsprechend auch – allerdings außerhalb der zugelassenen Indikation, d. h. *off label* – therapeutisch eingesetzt werden können, wäre bei einer Zulassung Dapoxetine die erste und einzige Substanz, die bei vorzeitiger Ejakulation indikationsgerecht verschrieben werden könnte. Angesichts des gewaltigen geschätzten Marktpotenzials (750 Mio. US\$ pro Jahr) ist die Entwicklung eines SSRI in dieser Indikation aus der Perspektive der pharmazeutischen Industrie als ausgesprochen sinnvoll zu bewerten.

Der Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer Duloxetine, der vor wenigen Jahren in Deutschland als Antidepressivum zugelassen wurde (als Cymbalta), wurde parallel in den Indikationen Depression und Stressinkontinenz entwickelt. Das weltweite Umsatzpotenzial in der Antidepressiva-Indikation wurde 2004 auf 1,2 Mrd. US\$ geschätzt; immerhin weitere 800 Mio. US\$ Umsatz wurden in der Indikation Stressinkontinenz für möglich gehalten.

Noch bedeutsamer für die psychiatrische Pharmakotherapie sind möglicherweise die Erweiterungen der Indikationen für die Gruppe der »atypischen« Antipsychotika. Während diese bis vor einigen Jahren lediglich für die Behandlung von schizophrenen Störungen zugelassen waren, hat sich eine ganze Reihe von Substanzen dieser Gruppe auch bei bipolaren affektiven Störungen als wirksam erwiesen. So sind Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon auch zur Behandlung von manischen Syndromen zugelassen. Mit der Zulassung von Aripiprazol in dieser Indikation ist zu rechnen. Olanzapin wurde

2003 unter bestimmten Bedingungen auch zur Prophylaxe von bipolaren Störungen zugelassen. Quetiapin erhielt in den USA inzwischen die Zulassung bei bipolarer Depression, nach Vorlage der von der EMEA geforderten Langzeitstudien ist mit der Zulassung auch in Europa zu rechnen. Letztere Ergebnisse führten dazu, über die klinische Prüfung von Quetiapin auch bei unipolarer Depression und bei Angststörungen nachzudenken. Aufgrund der besonderen pharmakologischen Eigenschaften von Aripiprazol als partiellem Dopaminrezeptoragonisten könnte sich die Substanz als hilfreich bei der Entwöhnung von Patienten mit Substanzabhängigkeiten erweisen. Diese Entwicklungen zeigen, dass der Begriff des »atypischen« **Antipsychotikums** einem gravierenden Bedeutungswandel unterworfen werden muss, ähnlich wie dies vor vielen Jahren schon für den Begriff des **Antidepressivums** hätte geschehen müssen, da doch diese Substanzen schon lange nicht mehr nur zur Behandlung depressiver Syndrome benutzt werden (und für viele andere Indikationen zugelassen sind).

Die hier aufgezeichnete Entwicklung der zunehmenden Erweiterung von Indikationen für einige wenige Substanzen, die sich als besonders erfolgreich erwiesen haben, mag aus der Sicht der forschenden Industrie nachvollziehbar sein, maximiert sie doch den Profit bei gleichzeitiger Risikoreduktion. Auf der anderen Seite ist diese Strategie jedoch hochgradig innovationsfeindlich, da sie die Identifizierung neuer Zielmoleküle bzw. -strukturen und die Entwicklung innovativer Behandlungsstrategien behindert oder diesen zumindest nicht förderlich ist. Nach dem gegenwärtig geübten Konzept ist die Firma am erfolgreichsten, deren Substanz die breiteste, unselektivste Pharmakologie aufweist.

Die Entwicklung zeigt aber auch sehr eindrücklich, dass gemeinsame neurobiologische Fundamente für viele psychische Störungen existieren, die in den bisherigen nosologischen Systemen künstlich getrennt sind. Die Aufgabe, eine »selektiv unselektive« Pharmakotherapie nach dem Schrotschussprinzip durch eine »selektive« Polypharmazie zu ersetzen, ist eine der größten Herausforderungen der Psychiatrie der nächsten Jahrzehnte.

5 Ausblick: Wohin geht die Psychopharmakotherapie?

Aus den in den letzten beiden Abschnitten gezeichneten Entwicklungen folgt die interessante Situation, dass für die Therapie immer zahlreicher psychischer Erkrankungen, über deren Pathophysiologie immer mehr Wissen angehäuft wird, immer weniger Medikamente eingesetzt werden, die eine solche Vielzahl molekularer Zielstrukturen beeinflussen, dass die Prinzipien, nach denen diese Medikamente wirken, nicht mehr erkennbar sind. Ähnlich wie die Elektrokrampftherapie, die eine unüber-

schaubare Zahl neurochemischer Veränderungen nach sich zieht, ohne dass das therapeutische Prinzip dieser Therapie bekannt wäre, ist diese Art der Schrotschuss-Pharmakotherapie darauf gerichtet, schon irgendwie auch jenen Mechanismus zu »treffen«, der für die Störung des individuellen Patienten verantwortlich ist.

Nach einer Phase der Euphorie in den ersten Jahrzehnten der psychiatrischen Pharmakotherapie stehen wir heute vor einer paradoxen Situation. Setzen sich die Bestrebungen der pharmazeutischen Industrie in der im letzten Abschnitt skizzierten Weise weiter fort, wird man also demnächst »atypische« Antipsychotika auch zur Behandlung von unipolaren Depressionen und Suchterkrankungen einsetzen, und es lässt sich die Situation in einigen Jahren überspitzt vielleicht so beschreiben, dass nahezu jeder Patient, der zur stationären Aufnahme in eine psychiatrische Klinik kommt, unabhängig von seiner Störung mit nur einem einzigen Pharmakon (mit einer dann »äußerst angereicherten« Pharmakologie) nicht schlecht behandelt wäre. Diese Situation steht in krassem Gegensatz zu unserem explosionsartig anwachsenden Wissen über die biologischen Ursachen psychischer Störungen und über die molekularen Wirkungsmechanismen von Psychopharmaka, zumindest in vitro und im Tiermodell. Jedoch steht diese Elaboriertheit der pharmakologischen Modelle in krassem Gegensatz zu der heute täglich geübten Praxis der psychiatrischen Pharmakotherapie.

Die Erkenntnisse, die mit der Entschlüsselung des humanen Genoms verbunden sind, machen die Situation noch paradoxer. Mit den Mitteln der Genomik und Proteomik wird es, zusammen mit der Charakterisierung von Endophänotypen durch moderne bildgebende Verfahren sowie durch elektrophysiologische und neuropsychologische Methoden, in absehbarer Zeit zumindest prinzipiell möglich sein, die molekulare Pathophysiologie, die der **individuellen** Störung des einzelnen Patienten zugrunde liegt, im Detail zu definieren. Schon heute sind bestimmte genetische Polymorphismen bekannt, die das Risiko für bestimmte Nebenwirkungen, die mit einer definierten Pharmakotherapie verbunden sind, und das klinische Ansprechen auf diese Substanz, determinieren. Es wird in absehbarer Zeit theoretisch möglich sein, für eine bestimmte individuelle genetische und neurobiologische Ausstattung des individuellen Patienten eine Pharmakotherapie festzulegen, von der dieser Patient maximal profitiert, ohne dabei unter Nebenwirkungen zu leiden. So ist, wenn nur genügend Aufwand getrieben wird, eine **maßgeschneiderte Therapie** für den einzelnen Patienten, der sich in unsere Behandlung begibt, zumindest in theoretischer Reichweite (► Kap. 8).

Dieses Dilemma ist mit der Metapher »Medikamente nach Maß oder für die Masse?« zutreffend beschrieben. Es ist jedoch sehr unwahrscheinlich, dass sich die Industrie auf eine so individualisierte Therapie einstellen wird, da