

Gerhard Gründer – Otto Benkert (Hrsg.)

Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie

2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

Gerhard Gründer
Otto Benkert
(Hrsg.)

Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie

2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 191 Abbildungen und 157 Tabellen

Prof. Dr. med. Gerhard Gründer

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
E-Mail: ggruender@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Otto Benkert

Luisenstr. 19, 55124 Mainz
E-Mail: otto.benkert@t-online.de

ISBN-13 978-3-642-19843-4 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

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.

SpringerMedizin

Springer-Verlag GmbH
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

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.

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

Planung: Renate Scheddin, Heidelberg
Projektmanagement: Renate Schulz, Heidelberg
Lektorat: Karin Dembowsky, München
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Coverbild: © Anette Linnea Rasmus, fotolia.com
Satz: Fotosatz Detzner, Speyer

SPIN: 12634743

Gedruckt auf säurefreiem Papier 26/2126 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

Seit dem Erscheinen der ersten Auflage des vorliegenden Handbuches sind vier Jahre vergangen. In diesen Jahren hat sich das Umfeld, in dem wir unsere Patienten mit Psychopharmaka behandeln, vor allem politisch und wirtschaftlich erheblich verändert. Teure Rückschläge bei der Entwicklung neuer Neuropsychopharmaka haben dazu geführt, dass sich mehrere große, international operierende pharmazeutische Unternehmen weitgehend aus dem Indikationsbereich »ZNS« zurückgezogen haben. Allenfalls neurodegenerative Erkrankungen werden noch als Indikationen betrachtet, die relativ kurzfristig noch wirtschaftliches Potenzial versprechen. Erkrankungen wie Schizophrenien oder affektive Störungen werden im Vergleich dazu und zu vielen internistischen Erkrankungen als zu komplex angesehen, als dass wirtschaftliche Chancen und Entwicklungsrisiko noch in einem vernünftigen Verhältnis zueinander stehend empfunden werden. Hinzu kommt, dass nahezu alle Psychopharmaka in wenigen Jahren ihren Patentschutz verloren haben werden. Was sich bereits jetzt positiv auf die Kassen der Kostenträger und die Budgets von Ärzten und Krankenhäusern auswirkt, wird den Zwang, Einsparungen vorzunehmen, bei der Industrie zusätzlich erheblich verschärfen. Es ist zu befürchten, dass auch dies ungünstige Folgen für die auch als »Innovationskrise« bezeichnete derzeitige Situation haben wird.

Unklar ist im Moment, welche Konsequenzen das Anfang 2011 in Kraft getretene Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) für den deutschen Arzneimittelmarkt haben wird, insbesondere, was die Einführung neuer Arzneimittel angeht. Das Gesetz sieht vor, dass sich die Preisbildung für neue Medikamente an dem »Zusatznutzen«, das diese bieten, orientiert. Die Bewertung dieses Zusatznutzens obliegt dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Es ist zu befürchten, dass das AMNOG zu einem Wiederaufleben der »Me-too-Debatte« führen wird. Das hat schon die Diskussion um die angebliche Austauschbarkeit der Antipsychotika der zweiten Generation gezeigt. Wenn Endpunkte für einen Therapieerfolg schlecht definiert sind, wie dies z. B. für schizophrene Störungen gilt, so wird auch der Nachweis eines »Zusatznutzens« eines neuen Medikaments schwer fallen. Auch dieses Umfeld macht es für die Pharmaindustrie nicht unbedingt attraktiver, die erheblichen Risiken der Neuentwicklung eines Neuropsychopharmakons einzugehen.

Für den Wissenschaftler und Kliniker, der neue Arzneimittel in Kooperation mit der Industrie entwickelt, der die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln prüft oder ihre Wirkungsmechanismen am Menschen erforscht, ist das gesellschaftliche Umfeld nicht günstig. Nicht nur bestehen weiterhin erhebliche Vorurteile gegenüber Psychopharmaka in der Öffentlichkeit; die Kritik an Ärzten, die die Zusammenarbeit mit der Industrie nicht scheuen, ist auch – unter durchaus berechtigtem Hinweis auf ihre potenziellen Interessenkonflikte – in wohl keinem Fach so populär wie in der Psychiatrie.

In diesem politischen, gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Umfeld sind wir erneut mit dem Anspruch angetreten, den aktuellen Stand einer rationalen Therapie mit Psychopharmaka darzustellen und ein modernes und umfassendes Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie vorzulegen. Der Fortschritt auf dem Feld der präklinischen Grundlagen war in den letzten vier Jahren wieder sehr groß. Demgegenüber hat sich die klinische Psychopharmakotherapie nur in kleinen Schritten fortentwickelt. Dennoch darf auch hier, trotz der oben skizzierten Schwierigkeiten, von wichtigen Fortschritten gesprochen werden. Gerade im neu konzipierten einleitenden Kapitel, das die Wege zu einer »funktionalen« Psychopharmakotherapie weist, werden vielerlei Neuentwicklungen aufgezeigt, die die Behandlung psychischer Störungen in den kommenden Jahren und Jahrzehnten erheblich verändern werden.

Die Grundstruktur des Buches aus der ersten Auflage haben wir weitgehend unverändert gelassen. Um jedoch Redundanzen, teilweise auch Widersprüche, zu reduzieren, haben wir uns bemüht, für komplementäre Kapitel (z. B. Neurobiologie von Essstörungen/Medikamente zur Behandlung von Essstörungen/Therapie von Essstörungen) möglichst identische Autoren zu gewinnen. Dadurch musste zum Teil auf Autoren der ersten Auflage verzichtet werden, ohne dass Unzufriedenheit mit deren Arbeit an der ersten Auflage bestanden hätte. Einzelne Autoren, die inzwischen in der pharmazeutischen Industrie tätig sind, haben auf die weitere Mitarbeit verzichtet, um sich selbst, ihrem Arbeitgeber und auch der Neutralität des Buches nicht zu schaden. Das ist jedoch nicht in jedem Fall erfolgt, da die Anstellung in der Industrie und die produktneutrale Darstellung sich nach der festen Überzeugung der Herausgeber nicht ausschließen. Einzelne Kapitel wurden ganz

neu geschrieben (z. B. Cognitive Enhancers), um aktuellen Entwicklungen der Psychopharmakotherapie Rechnung zu tragen. Ebenso waren die Herausgeber bemüht, widersprüchliche Aussagen in den einzelnen Kapiteln zu glätten. Wenn dies nicht in jedem Fall gelang, wurde der abweichenden Aussage des Autors Vorrang gegeben.

Auch das Herausgeberteam hat sich verändert. Florian Holsboer konnte aufgrund seiner vielen Aufgaben innerhalb der Max-Planck-Gesellschaft an der Neuauflage nicht mehr mitarbeiten. Um auch zukünftig die durch ihn repräsentierte Expertise gerade in der präklinischen Pharmakologie ausreichend abzubilden, haben die Herausgeber Herrn Professor Michael Koch, Institut für Hirnforschung der Universität Bremen, gebeten, den ersten Teil des Buches mitzugestalten und zu redigieren. Diese Zusammenarbeit war sehr zweckdienlich und zielorientiert, um auch in dieser zweiten Auflage des Buches die Bedeutung der präklinischen Grundlagen für die Prinzipien der klinischen Pharmakologie zu betonen.

Frau Scheddin und Frau Schulz vom Springer Verlag, Heidelberg, danken wir für die beständige Unterstützung des Projekts. Viele Abbildungen der ersten Auflage wurden neu gezeichnet, was ihre Qualität zum Teil erheblich verbessert hat. Ganz besonders zu danken ist Frau Karin Dembowsky, München, für die hervorragende Lektorierung des Buches und die unermüdliche und außerordentlich engagierte Unterstützung der Herausgeber. Frau Hedwig Erkens, Aachen, danken wir für die zuverlässige Unterstützung im Sekretariat. Frau Cornelia von Hoegen, Aachen, danken wir für die sorgfältige Korrektur der Druckfahnen. Unser abschließender Dank gilt allen Autoren, ohne deren Beiträge diese Neuauflage nicht entstanden wäre.

Aachen und Mainz, im Oktober 2011

Gerhard Gründer und Otto Benkert

Inhaltsverzeichnis

1	Konzeption und Grundlagen einer funktionalen Psychopharmakotherapie ..	1	13	Schlaf-EEG bei Mäusen und Ratten	129
	<i>Gerhard Gründer und Otto Benkert</i>			<i>Mayumi Kimura und Frauke Ohl</i>	
<div>Historische Entwicklung</div>					
2	Die moderne Psychopharmakologie aus wissenschaftshistorischer Sicht	23	14	Die Mikrodialysetechnik und ihre Anwendung im Bereich der experimentellen Neurowissenschaften	133
	<i>Matthias M. Weber</i>			<i>Elmira Anderzhanova und Carsten T. Wotjak</i>	
<div>Pharmakologische und präklinische Grundlagen</div>					
3	Pharmakologische Grundlagen	39	15	In-vivo-Bildgebung	143
	<i>Anne Eckert und Walter E. Müller</i>			<i>Thomas Michaelis, Susann Boretius und Eberhard Fuchs</i>	
4	Grundlagen der Physiologie von Nervenzellen	51	16	Genetisch veränderte Tiere	149
	<i>Matthias Eder</i>			<i>Ralf Kühn und Wolfgang Wurst</i>	
5	Prinzipien neuronaler Signalketten	61	17	Aminosäuren	169
	<i>Georg Köhr</i>			<i>Wulf Hevers und Hartmut Lüddens</i>	
6	Entdeckungsstrategien in der Wirkstoffforschung	69	18	Amine	185
	<i>Ronald Kühne und Gerd Krause</i>			<i>Patrick Schloss</i>	
7	Psychopharmaka-Entwicklung: von der Entdeckung bis zur Zulassung	87	19	Peptide	197
	<i>Ion-George Anghelescu</i>			<i>Martin E. Keck und Rainer Landgraf</i>	
8	Verhaltenspharmakologie – Eine Übersicht	105	20	Steroide	211
	<i>Eberhard Fuchs</i>			<i>Rainer Rupprecht</i>	
9	Tiermodelle	107	21	Endocannabinoide	219
	<i>Ulrich Schmitt</i>			<i>Beat Lutz</i>	
10	Klinische Relevanz von Tiermodellen für psychiatrische Störungen	111	22	Tiermodelle für neurodegenerative Erkrankungen	223
	<i>Frauke Ohl und Saskia S. Arndt</i>			<i>André Fischer</i>	
11	Neurotransmitterhypothesen	115	23	Tiermodelle für abhängiges Verhalten	231
	<i>Gabriele Flügge</i>			<i>Daniel Bachteler und Rainer Spanagel</i>	
12	Elektrophysiologische In-vivo-Methoden in der Grundlagenforschung	125	24	Tiermodelle für schizophrene Störungen	239
	<i>Thomas Fenzl und Carsten T. Wotjak</i>			<i>Ulrich Schmitt</i>	
			25	Tiermodelle für affektive Störungen	245
				<i>Gabriele Flügge und Eberhard Fuchs</i>	
			26	Tiermodelle für Zwangsstörungen	253
				<i>Christine Winter</i>	
			27	Tiermodelle für Angststörungen	259
				<i>Alexandra Wigger und Rainer Landgraf</i>	

Neurobiologie

28	Alzheimer-Demenz und weitere neurodegenerative Erkrankungen	267	41	Neuroendokrinologie	425
	<i>Christian Behl</i>			<i>Volker Ott, Felix Machleidt und Jan Born</i>	
29	Abhängiges Verhalten bei Suchterkrankungen	281	42	Neuroimmunologie	435
	<i>Thorsten Kienast und Andreas Heinz</i>			<i>Hubertus Himmerich</i>	
30	Schizophrene Störungen	297	43	Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring	441
	<i>Johann Steiner und Bernhard Bogerts</i>			<i>Christoph Hiemke, Pierre Baumann und Julia Stingl</i>	
31	Affektive Erkrankungen	315	44	Magnetresonanzzverfahren	465
	<i>Hubertus Himmerich, Marianne B. Müller und Jürgen-Christian Krieg</i>			<i>Ralf Schlösser, Kathrin Koch und Stefan Smesny</i>	
32	Angststörungen	325	45	Positronen- und Einzelphotonenemissionstomographie	483
	<i>Jens Plag und Andreas Ströhle</i>			<i>Gerhard Gründer</i>	
33	Essstörungen	337	46	Neuropsychologie	495
	<i>Beate Herpertz-Dahlmann, Kerstin Konrad, Kristian Holtkamp und Johannes Hebebrand</i>			<i>Ulrich Michael Hemmeter und Bernd Kundermann</i>	
34	Schlafstörungen	351	47	Psychiatrische Genetik und genetische Epidemiologie	509
	<i>Axel Steiger</i>			<i>Thomas G. Schulze, Petra Franke und Wolfgang Maier</i>	
35	Sexuelle Funktionsstörungen	361	48	Nosologische Klassifikationssysteme und Psychopharmakologie	523
	<i>Matthias J. Müller</i>			<i>Matthias J. Müller</i>	
36	Persönlichkeitsstörungen	373	49	Studien mit Psychopharmaka	533
	<i>Thomas Bronisch</i>			<i>Ralf Kohnen, Heike Beneš, Karl Broich und Thomas Fischer</i>	
37	Schmerz	383	50	Evidenzbasierte Medizin	553
	<i>Walter Ziegglänsberger</i>			<i>Jürgen Fritze</i>	
38	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	391	51	Psychopharmakoökonomie	563
	<i>Andrea G. Ludolph</i>			<i>Aloys Prinz</i>	
			52	Neurobiologie der Placebowirkung	575
				<i>Matthias J. Müller</i>	

Grundlagen und Methoden der klinischen Psychopharmakologie

39	Elektroenzephalographie in der Psychopharmakotherapie	399
	<i>Oliver Pogarell, Tilman Hensch und Ulrich Hegerl</i>	
40	Klinische Elektrophysiologie im Schlaf	417
	<i>Thomas-Christian Wetter und Edith Holsboer-Trachler</i>	

Substanzgruppen

53	Antidepressiva	589
	<i>Edith Holsboer-Trachler und Florian Holsboer</i>	
54	Medikamente zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen	629
	<i>Heinz Grunze und Michael Bauer</i>	
55	Antipsychotika	659
	<i>Gerhard Gründer</i>	

56	Anxiolytika und Hypnotika	695	70	Kokain, Amphetamin und andere Stimulanzen	903
	<i>Hartmut Lüddens</i>			<i>Anne Koopmann, Christoph Fehr und Falk Kiefer</i>	
57	Antidementiva	713	71	Halluzinogene	913
	<i>Isabella Heuser und Hans Förstl</i>			<i>Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank</i>	
58	Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssymptomen	733	72	MDMA und andere moderne Designerdrogen ..	919
	<i>Falk Kiefer und Michael Soyka</i>			<i>Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank</i>	
59	Medikamente zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen	751	73	Nikotin	925
	<i>Matthias J. Müller, Otto Benkert und Frank Sommer</i>			<i>Norbert Scherbaum und Markus Gastpar</i>	
60	Psychostimulanzen und verwandte Substanzen bei psychisch Kranken	765	74	Lösungsmittel	933
	<i>Michael G. Kölch, Paul L. Plener und Jörg M. Fegert</i>			<i>Markus Lorscheider und Christoph Fehr</i>	
61	Cognitive Enhancers	773	75	Schizophrene Störungen	937
	<i>Gerhard Gründer</i>			<i>W. Wolfgang Fleischhacker und Alex Hofer</i>	
62	Medikamente zur Behandlung von Essstörungen und Adipositas	785	76	Unipolar depressive Störungen	961
	<i>Beate Herpertz-Dahlmann und Johannes Hebebrand</i>			<i>Natascha Schwertfeger, Francesca Regen, Armin Szegedi und Otto Benkert</i>	
Nichtpharmakologische somatische Therapien			77	Bipolare affektive Störungen	993
				<i>Ute Lewitzka und Michael Bauer</i>	
63	Hirnstimulationsverfahren	793	78	Angststörungen	1005
	<i>Thomas Schläpfer und Sarah Kayser</i>			<i>Jens Plag und Andreas Ströhle</i>	
64	Schlafentzugstherapie	817	79	Zwangsstörungen	1021
	<i>Martin Hatzinger und Edith Holsboer-Trachsler</i>			<i>Andreas Kordon, Bartosz Zurowski und Fritz Hohagen</i>	
65	Lichttherapie	823	80	Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen	1029
	<i>Nicole Praschak-Rieder</i>			<i>Michael Paulzen und Gerhard Gründer</i>	
Klinische Psychopharmakotherapie			81	Somatoforme Störungen und Somatisierungssyndrome	1043
				<i>Hans-Peter Kapfhammer</i>	
66	Demenzen	831	82	Essstörungen und Adipositas	1059
	<i>Marion M. Lautenschlager, Nicola T. Lautenschlager und Hans Förstl</i>			<i>Beate Herpertz-Dahlmann und Johannes Hebebrand</i>	
67	Alkohol	871	83	Schlafstörungen	1067
	<i>Falk Kiefer und Anne Koopmann</i>			<i>Thomas Pollmächer und Thomas-Christian Wetter</i>	
68	Opiate	885	84	Sexuelle Funktionsstörungen	1085
	<i>Norbert Scherbaum und Markus Gastpar</i>			<i>Matthias J. Müller</i>	
69	Cannabis	897	85	Persönlichkeitsstörungen	1097
	<i>F. Markus Leweke und Carolin Hoyer</i>			<i>Sabine C. Herpertz</i>	
			86	Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter	1111
				<i>Michael Colla</i>	

Spezielle Psychopharmakotherapie

- 87 **Pharmakotherapie psychiatrischer
Notfallsituationen** 1123
Matthias J. Müller und Christian Lange-Asschenfeldt
- 88 **Psychopharmaka und Recht** 1137
Matthias M. Weber, Sonja Lange und Christian Wolf
- 89 **Psychopharmaka bei internistischen
Erkrankungen** 1151
Christian Lange-Asschenfeldt und Günter Stalla
- 90 **Psychopharmaka bei neurologischen
Erkrankungen** 1163
Manuel Dafotakis
- 91 **Psychopharmaka im Alter** 1173
*Marion M. Lautenschlager, Nicola T. Lautenschlager
und Hans Förstl*
- 92 **Psychopharmaka im Kindes-
und Jugendalter** 1185
Michael G. Kölch, Paul L. Plener und Jörg M. Fegert
- 93 **Psychopharmaka in Schwangerschaft
und Stillzeit** 1199
*Michael Paulzen, Thomas F. Dielentheis
und Gerhard Gründer*
- 94 **Psychopharmaka
und Fahrtüchtigkeit** 1217
Yvonne Kaufner und Hans-Peter Krüger

Serviceteil

- Farbtafeln** 1228
- Stichwortverzeichnis** 1237

Autorenverzeichnis

Anderzhanova, Elmira, PhD

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: anderzhanova@mpipsykl.mpg.de

Anghelescu, Ion-George, Prof. Dr.

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien
E-Mail: ianghele@its.jnj.com

Arndt, Saskia S., Dr.

Department »Animals, Science & Society«
Faculty of Veterinary Medicine, University of Utrecht
PO Box 80.166, 3508 TD Utrecht, Niederlande
E-Mail: S.S.ARNDT@UU.NL

Bachteler, Daniel, PhD

Colgate-Palmolive
300 Park Ave, PK-10, New York, NY 10022, USA
E-Mail: daniel_bachteler@colpal.com

Bauer, Michael, Prof. Dr. Dr.

Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
E-Mail: michael.bauer@uniklinikum-dresden.de

Baumann, Pierre, Prof. Dr.

Unité de biochimie et psychopharmacologie clinique
Département universitaire de psychiatrie adulte (DUPA)
Université de Lausanne, Hôpital de Cery
1008 Prilly-Lausanne, Schweiz
E-Mail: pierre.baumann@chuv.ch

Behl, Christian, Univ.-Prof. Dr.

Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 6, 55099 Mainz
E-Mail: cbehl@uni-mainz.de

Beneš, Heike, Dr. MU Dr.

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

Benkert, Otto, Prof. Dr.

Luisenstr. 19, 55124 Mainz
E-Mail: Otto.benkert@t-online.de

Bogerts, Bernhard, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
E-Mail: Bernhard.bogerts@med.ovgu.de

Boretius, Susann, Dr.

Biomedizinische NMR Forschungs GmbH
am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
37070 Göttingen
E-Mail: sboreti@gwdg.de

Born, Jan, Prof. Dr.

Institut für Neuroendokrinologie, Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
E-Mail: born@kfg.uni-luebeck.de

Broich, Karl, Dr.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
E-Mail: Karl.Broich@bfarm.de

Bronisch, Thomas, Prof. Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: bronisch@mpipsykl.mpg.de

Colla, Michael, Dr.

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

Dafotakis, Manuel, Dr.

Universitätsklinikum Aachen, Neurologische Klinik
Pauwelsstr. 33, 52074 Aachen
E-Mail: mdafofakis@ukaachen.de

Dielentheis, Thomas, Dr. Dr.

LVR-Klinik Langenfeld, Abt. Psychiatrie I
Kölner Str. 82, 40764 Langenfeld
E-Mail: Dr.Dr.ThomasF.Dielentheis@lvr.de

Eckert, Anne, Prof. Dr.

Neurobiologisches Forschungslabor
Psychiatrische Universitätsklinik Basel
Wilhelm Klein Str. 27, 4025 Basel, Schweiz
E-Mail: Anne.Eckert@upkbs.ch

Eder, Matthias, Dr.

Klinische Neuropharmakologie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: eder@mpipsykl.mpg.de

Fegert, Jörg, Prof. Dr.

Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Ulm
Steinhövelstr. 5, 89075 Ulm
E-Mail: joerg.fegert@uniklinik-ulm.de

Fehr, Christoph, PD Dr.

Chefarzt der Klinik für Psychiatrie
Psychotherapie und Psychosomatik, Markus-Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Str. 2, 60431 Frankfurt am Main
E-Mail: Christoph.fehr@fdk.info

Fenzl, Thomas, Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: tomf@mpipsykl.mpg.de

Fischer, André, Prof. Dr.

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität
DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
Grisebachstr. 5, 37077 Göttingen
E-Mail: Andre.Fischer@mpi-mail.mpg.de

Fischer, Thomas, Dr.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
E-Mail: thomas.fischer@bfarm.de

Fleischhacker, W. Wolfgang, Univ.-Prof. Dr.

Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck
Abteilung für Biologische Psychiatrie
Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Österreich
E-Mail: Wolfgang.fleischhacker@i-med.ac.at

Flügge, Gabriele, Prof. Dr.

Klinische Neurobiologie, Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4, 37077 Göttingen
E-Mail: gfluegg@gwdg.de

Förstl, Hans, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
E-Mail: hans.foerstl@lrz.tu-muenchen.de

Franke, Petra, PD Dr.

Abteilung für Abhängigkeitserkrankungen, LVR-Klinikum Düsseldorf
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Bergische Landstr. 2, 40629 Düsseldorf
E-Mail: Petra.franke@lvr.de

Fritze, Jürgen, Prof. Dr.

Verband der privaten Krankenversicherung e.V.
Bayenthalgürtel 26, 50968 Köln
E-Mail: juergen.fritze@pkv.de

Fuchs, Eberhard, Prof. Dr.

Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4, 37077 Göttingen
E-Mail: efuchs@gwdg.de

Gastpar, Markus, Prof. Dr.

Fliedner Klinik Berlin
Ambulanz und Tagesklinik für psychologische Medizin
Charlottenstr. 65, 10117 Berlin
E-Mail: markus.gastpar@fliednerklinikberlin.de

Gouzoulis-Mayfrank, Euphrosyne, Prof. Dr.

Ärztliche Direktorin, LVR Klinik Köln-Merheim
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Wilhelm-Griesinger-Str. 23, 51109 Köln
E-Mail: euphrosyne.gouzoulis-mayfrank@lvr.de

Gründer, Gerhard, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
E-Mail: ggruender@ukaachen.de

Grunze, Heinz, Prof. Dr.

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

Hatzinger, Martin, Prof. Dr.

Chefarzt Erwachsenenpsychiatrie, Professor für Psychiatrie
Universität Basel, Psychiatrische Dienste
Weissensteinstr. 102, 4503 Solothurn, Schweiz
E-Mail: martin.hatzinger@spital.so.ch

Hebebrand, Johannes, Prof. Dr.

LVR-Klinikum Essen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters, Universität Duisburg-Essen
Virchowstr. 174, 45147 Essen
E-Mail: johannes.hebebrand@uni-due.de

Hegerl, Ulrich, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universitätsklinikum Leipzig
Simmelweisstr. 10, 04103 Leipzig
E-Mail: ulrich.hegerl@medizin.uni-leipzig.de

Heinz, Andreas, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Charité, Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
E-Mail: andreas.heinz@charite.de

Hemmeter, Ulrich Michael, PD Dr. Dr.

St. Gallische Kantonale Psychiatrische Dienste Sektor Nord (KPD-SN)
Zürcherstr. 30, Postfach 573, 9501 Will, Schweiz
E-Mail: ulrich.hemmeter@gd-kpdw.sg.ch

Hensch, Tilman, Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universitätsklinikum Leipzig
Simmelweisstr. 10, 04103 Leipzig
E-Mail: Tilman.hensch@medizin.uni-leipzig.de

Herpertz, Sabine C., Prof. Dr.

Direktorin der Klinik für Allgemeine Psychiatrie
der Universität Heidelberg
Voßstr. 2, 69115 Heidelberg
E-Mail: sabine.herpertz@uni-heidelberg.de

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

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Universitätsklinikum Aachen
Neuenhofer Weg 21, 52074 Aachen
E-Mail: Bherpertz-dahlmann@ukaachen.de

Heuser, Isabella, Prof. Dr.

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

Hevers, Wulf, PD Dr.

Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie
Abteilung für Evolutionäre Genetik
Deutscher Platz 6, 04103 Leipzig
E-Mail: wulf_hevers@eva.mpg.de

Hiemke, Christoph, Prof. Dr.

Psychiatrische Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8, 55101 Mainz
E-Mail: hiemke@uni-mainz.de

Himmerich, Hubertus, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
Simmelweisstr. 10, 04103 Leipzig
E-Mail: Hubertus.Himmerich@medizin.uni-leipzig.de

Hofer, Alex, PD Dr.

Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck
Abteilung für Biologische Psychiatrie
Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Österreich
E-Mail: a.hofer@i-med.ac.at

Hohagen, Fritz, Prof. Dr.

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

Holsboer, Florian, Prof. Dr. Dr. h. c.

Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: holsboer@mpipsykl.mpg.de

Holsboer-Trachsler, Edith, Prof. Dr.

Abteilung für Depressionsforschung, Schlafmedizin
und Neurophysiologie
Universitäre Psychiatrische Kliniken
Wilhelm Klein Str. 27, 4025 Basel, Schweiz
E-Mail: edith.holsboer@upkbs.ch

Holtkamp, Kristian, PD Dr.

DRK Fachklinik Bad Neuenahr
Lindenstr. 3–4, 53474 Bad Neuenahr
E-Mail: kristian.holtkamp@drk-fk-badneuenahr.de

Hoyer, Carolin, Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5, 68159 Mannheim
E-Mail: carolin.hoyer@zi-mannheim.de

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

Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Universität Graz
Auenbrugger Platz 31, 8036 Graz, Österreich
E-Mail: Hans-peter.Kapfhammer@klinikum-graz.at

Kaußner, Yvonne, Dr.

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

Kayser, Sarah, Dr.

Ärztin für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie
Brain Stimulation Group, Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
E-Mail: Sarah.Kayser@ukb.uni-bonn.de

Keck, Martin E., PD Dr. Dr.

Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) und Klinik Schölssli AG
Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
8618 Oetwil am See, Schweiz
E-Mail: martin.keck@schloessli.ch

Kiefer, Falk, Prof. Dr., Dipl. oec. med.

Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5, 68159 Mannheim
E-Mail: falk.kiefer@zi-mannheim.de

Kienast, Thorsten, PD Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Schön Klinik Hamburg Eilbeck
Dehnhaide 120, 22081 Hamburg
E-Mail: tkienast@schoen-kliniken.de
und
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
E-Mail: thorsten.kienast@charite.de

Kimura, Mayumi, Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: kimura@mpipsykl.mpg.de

Koch, Kathrin, Dr.

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

Koch, Michael, Prof. Dr.

Institut für Hirnforschung, Abteilung Neuopharmakologie
Zentrum für Kognitionswissenschaften COGNIMUM
Hochschulring 18, 28359 Bremen
E-Mail: michael.koch@uni-bremen.de

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

RPS Research Germany GmbH
Scheurlstr. 21, 90478 Nürnberg
E-Mail: Kohnen@rpsweb.com

Köhr, Georg, PD Dr.

Molekulare Neurobiologie
Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung
Jahnstr. 29, 69120 Heidelberg
E-Mail: Georg.Koehr@mpimf-heidelberg.mpg.de

Kölch, Michael, PD Dr.

Kliniken für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie
und Psychosomatik, Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Vivantes Klinikum Neukölln
Zadekstr. 53, 12351 Berlin
E-Mail: Michael.Koelch@vivantes.de

Konrad, Kerstin, Prof. Dr., Dipl.-Psych.

Klinische Neuropsychologie des Kinder- und Jugendalters
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Neuenhofer Weg 21, 52074 Aachen
E-Mail: kkonrad@ukaachen.de

Koopmann, Anne, Dr.

Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI)
J5, 68159 Mannheim
E-Mail: Anne.Koopmann@zi-mannheim.de

Kordon, Andreas, Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
E-Mail: kordon.a@psychiatrie.uk-sh.de

Krause, Gerd, Dr.

Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin
E-Mail: gkrause@fmp-berlin.de

Krieg, Jürgen-Christian, Prof. Dr.

Phillipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Rudolph-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg
E-Mail: jckrieg@t-online.de

Krüger, Hans-Peter, Prof. Dr.

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

Kühn, Ralf, Dr.

Helmholtz Zentrum München, Institut für Entwicklungsgenetik
85764 Neuherberg
E-Mail: Ralf.Kuehn@helmholtz-muenchen.de

Kühne, Ronald, Dr.

FMP, Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie
Campus Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin
E-Mail: kuehne@fmp-berlin.de

Kundermann, Bernd, Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinik Marburg
Rudolph-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg
E-Mail: kunderma@med.uni-marburg.de

Landgraf, Rainer, Prof. Dr.

Klinisches Institut, AG Verhaltensneuroendokrinologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: landgraf@mpipsykl.mpg.de

Lange, Sonja, Rechtsanwältin Dr.

Matzen und Partner
Neuer Wall 55, 20354 Hamburg
E-Mail: lange@matzen-partner.de

Lange-Asschenfeldt, Christian, Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Kliniken der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
 Rheinische Kliniken Düsseldorf
 Bergische Landstr. 2, 40629 Düsseldorf
 E-Mail: Christian.Lange-Asschenfeldt@lvr.de

Lautenschlager, Marion, Dr. Dipl.-Chem.

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

Lautenschlager, Nicola T., Prof. Dr.

Academic Unit for Psychiatry of Old Age
 University of Melbourne
 St. George's Campus, St. Vincent's Hospital
 283 Cotham Road
 Kew, Victoria, 3101, Australia
 E-Mail: nicolat@unimelb.edu.au

Leweke, Markus, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
 J5, 68159 Mannheim
 E-Mail: leweke@cimh.de

Lewitzka, Ute, Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
 E-Mail: ute.lewitzka@uniklinikum-dresden.de

Lorscheider, Markus, Dr.

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
 AGAPLESION, Markus-Krankenhaus
 Wilhelm Epstein Str. 4, 60431 Frankfurt am Main
 E-Mail: Markus.Lorscheider@fdk.info

Lüddens, Hartmut, Univ.-Prof. Dr.

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

Ludolph, Andrea, PD Dr.

Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Ulm
 Steinhövelstr. 5, 89075 Ulm
 E-Mail: Andrea.Ludolph@uniklinik-ulm.de

Lutz, Beat, Univ.-Prof. Dr.

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

Machleidt, Felix

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
 Medizinische Klinik I, Haus 50
 Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
 E-Mail: felix.machleidt@uk-sh.de

Maier, Wolfgang, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Universitätsklinikum Bonn
 Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
 E-Mail: wolfgang.maier@ukb.uni-bonn.de

Michaelis, Thomas, Dr.

Biomedizinische NMR Forschungs GmbH
 am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie
 37070 Göttingen
 E-Mail: tmichae@gwdg.de

Möller, Hans-Jürgen, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Klinikum der Universität München
 Nußbaumstr. 7, 80336 München
 E-Mail: hans-juergen.moeller@med.uni-muenchen.de

Müller, Marianne B., Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
 Kraepelinstr. 2-10, 80804 München
 E-Mail: mueller@mpsykl.mpg

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

Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Marburg
 Vitos Gießen-Marburg gemeinnützige GmbH
 Cappeler Str. 98, 35039 Marburg
 und
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Gießen
 und Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Marburg-Süd
 Zentrum für Soziale Psychiatrie, Mittlere Lahn
 Licher Str. 106, 35394 Gießen
 E-Mail: mjmueeller@vitos-giessen-marburg.de

Müller, E. Walter, Prof. Dr.

Pharmakologisches Institut für Neurowissenschaftler
 Biozentrum – Gebäude N260
 Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt
 Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt am Main
 E-Mail: pharmacolnat@em.uni-frankfurt.de

Ohl, Frauke, Prof. Dr.

Department »Animals, Science & Society«
 Faculty of Veterinary Medicine, University of Utrecht
 PO Box 80.166, 3508 TD Utrecht, Niederlande
 E-Mail: f.ohl@uu.nl

Ott, Volker, Dr.

Institut für Neuroendokrinologie, Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
E-Mail: ott@kfg.uni-luebeck.de

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

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
E-Mail: mpaulzen@ukaachen.de

Plag, Jens, Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
E-Mail: jens.plag@charite.de

Plener, Paul, Dr.

Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Ulm
Steinhövelstr. 5, 89075 Ulm
E-Mail: paul.plener@uniklinik-ulm.de

Pogarell, Oliver, Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München
Nußbaumstr. 7, 80336 München
E-Mail: Oliver.Pogarell@med.uni-muenchen.de

Pollmächer, Thomas, Prof. Dr.

Zentrum für psychische Gesundheit, Klinikum Ingolstadt GmbH
Krumenauerstr. 25, 85049 Ingolstadt
E-Mail: 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, 1090 Wien, Österreich
E-Mail: nicole.praschak-rieder@meduniwien.ac.at

Prinz, Aloys, Prof. Dr.

Institut für Finanzwissenschaft II,
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät,
Westfälische Wilhelm-Universität Münster
Wilmergasse 6–8, 48143 Münster
E-Mail: 13alpr@wiwi.uni-muenster.de

Regen, Francesca, Dr.

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

Rupprecht, Rainer, Prof. Dr.

Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Psychiatrische
Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München
Nußbaumstr. 7, 80336 München
E-Mail: Rainer.Rupprecht@med.uni-muenchen.de

Scherbaum, Norbert, Prof. Dr.

LVR-Klinikum Essen, Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie der Universität Duisburg-Essen
Virchowstr. 174, 45147 Essen
E-Mail: norbert.scherbaum@uni-due.de

Schläpfer, Thomas, Prof. Dr.

Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
E-Mail: Thomas.Schlaepfer@ukb.uni-bonn.de

Schloss, Patrick, Prof. (apl.) Dr.

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5, 68149 Mannheim
E-Mail: patrick.schloss@zi-mannheim.de

Schlösser, Ralf, PD Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Philosophenweg 3, 07743 Jena
E-Mail: ralf.schloesser@uni-jena.de

Schmitt, Ulrich, PD Dr.

Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Untere Zahlbacher Str. 8, 55131 Mainz
E-Mail: schmitt@psychiatrie.klinik.uni-mainz.de

Schulze, Thomas G., Prof. Dr.

Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität
Von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen
E-Mail: thomas.schulze@med.uni-goettingen.de

Schwertfeger, Natascha, Dr.

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

Smesny, Stefan, Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Philosophenweg 3, 07743 Jena
E-Mail: stefan.smesny@med.uni-jena.de

Sommer, Frank, Prof. Dr.

Klinik für Männergesundheit, Klinik und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
E-Mail: sommer@maennergesundheitsinfo

Soyka, Michael, Prof. Dr.

Privatklinik Reichenbach b. Meiringen AG
Postfach 6 12, 3860 Meiringen, Schweiz
E-Mail: Michael.Soyka@PM-Klinik.ch

Spanagel, Rainer, Prof. Dr.

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Abt. Psychopharmakologie
J5, 68159 Mannheim
E-Mail: rainer.spanagel@zi-mannheim.de

Stalla, Günter K., Prof. Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: stalla@mpipsykl.mpg.de

Steiger, Axel, Prof. Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: steiger@mpipsykl.mpg.de

Steiner, Johann, PD Dr.

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
E-Mail: johann.steiner@med.ovgu.de

Stingl, Julia, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Ulm
Institut für Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie
Helmholtzstr. 20, 89081 Ulm
E-Mail: julia.stingl@uni-ulm.de

Ströhle, Andreas, PD Dr.

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

Szegedi, Armin, Prof. Dr.

Neuroscience Clinical Research
Merck Research Laboratories
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA
E-Mail: szegedi@merck.com

Weber, Matthias, Prof. Dr.

Historisches Archiv der Klinik
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: mmw@mpipsykl.mpg.de

Wetter, Thomas C., Prof. Dr.

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Lenggstr. 31, 8008 Zürich, Schweiz
E-Mail: thomas.wetter@puk.zh.ch

Wigger, Alexandra, Dr.

Ehemals: Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Klinisches Institut AG Verhaltensneuroendokrinologie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München

Winter, Christine, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden, Haus 25
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
E-Mail: christine.winter@uniklinikum-dresden.de

Wolf, Christian, Prof. Dr.

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

Wotjak, Carsten, Dr.

Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: wotjak@mpipsykl.mpg.de

Wurst, Wolfgang, Prof. Dr.

Helmholtz Zentrum München,
Institut für Entwicklungsneurogenetik
85764 Neuherberg
E-Mail: wurst@helmholtz-muenchen.de

Zieglgänsberger, Walter, Prof. Dr.

Klinische Neuropharmakologie
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2–10, 80804 München
E-Mail: wzg@mpipsykl.mpg.de

Zurowski, Bartosz, Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
E-Mail: bartosz.zurowski@psychiatrie.uk-sh.de

Abkürzungsverzeichnis

A		B	
Aβ	β-Amyloid	BA	Brodmann-Areal
AADC	aromatische Aminosäuredecarboxylase	BAC	<i>bacterial artificial chromosome</i>
AAV	adeno-assoziiertes Virus	BAK	Blutalkoholkonzentration
ABC	<i>ATP binding cassette</i>	BCS	<i>Biopharmaceuticals Classification System</i>
ABP	AMPA-Rezeptorbindeprotein	BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
AC	Adenylatcyclase	BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>	BES	Binge-Eating-Störung
ACEA	Arachidonoyl-2-chlorethylamid	BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
ACh	Acetylcholin	BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
AChE	Acetylcholinesterase	BGT	Betain/GABA-Transporter
AChI	Acetylcholinesterasehemmer	BISFW	<i>Brief Index of Sexual Functioning for Women</i>
ACPD	(1S,3R)-1-Aminocyclopentandicarboxylat	BLA	basolateraler Kern der Amygdala
aCSF	<i>artificial cerebrospinal fluid</i>	BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
ACTH	adrenokortikotropes Hormon	BMI	<i>body mass index</i>
AD	Alzheimer-Demenz	BN	Bulimia nervosa
ADAS-cog-Skala	<i>Alzheimer Disease Assessment Scale</i>	BNST	<i>bed nucleus of the stria terminalis</i>
ADDCT	<i>State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers</i>	BOLD	<i>blood oxygen level-dependent</i>
ADE	Alkoholdeprivationseffekt	BORB	<i>Birmingham Object Recognition Battery</i>
ADH	antidiuretisches Hormon	BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
ADHS-SB	Selbstbeurteilungsskala ADHS	BPSD	<i>behavioral and psychological symptoms in dementia</i>
ADHS-DC	ADHS-Diagnosecheckliste	BRET	Biolumineszenz-Resonanzenergietransfer
ADME	Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion	BSG	Bundessozialgericht
AES	Alkohol-Entzugsskala	Btm	Betäubungsmittel
AESB	Alkoholentzugssymptombogen	BtmG	Betäubungsmittelgesetz
AGE	<i>advanced glycation endproducts</i>	BtmVV	Betäubungsmittelmittelverschreibungsverordnung
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie	BUB-Richtlinien	Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
AgRP	Agouti-related-Peptid	BVerfG	Bundesverfassungsgericht
AHI	Apnoe/Hypopnoe-Index	BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
AIDS	<i>acquired immune deficiency syndrome</i>	BZ/BZD	Benzodiazepine
AIF	<i>apoptosis-inducing factor</i>	BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
AIMS	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>	BZL	Benzodiazepinrezeptorliganden
ALDH	Aldehyddehydrogenase	C	
ALPHA screen	<i>amplified luminescent proximity homogeneous assay</i>	CAA	<i>cerebral amyloid angiopathy</i>
ALS	amyotrophe Lateralsklerose	CAARS	<i>Conners' Adult ADHD Rating Scale</i>
AMG	Arzneimittelgesetz	CACA	cis-4-Aminocrotonsäure
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz	CACNA1A	<i>gene encoding for the alpha1A subunit of a neuronal P/O type calcium channel</i>
AMPA	α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure	CADASIL	<i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i>
AMPT	α-Methyl-para-tyrosin	CamKII	Ca-Calmodulin-Kinase II
AN	Anorexia nervosa	cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
ANKTM1	<i>ankyrin-like protein</i>	CAPS-Skala	<i>Clinician-Administered PTSD Scale</i> zur Diagnose und Schweregraderfassung der PTBS
ANP	atriales natriuretisches Peptid	CART	<i>cocaine and amphetamine regulated transcript</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>	CATIE	<i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i>
APGAR	Punkteschema zur Beurteilung des Zustands von Neugeborenen	CB	Cannabinoidrezeptor
ApoE	Apolipoprotein E	2-CB	4-Brom-2,5-dimethoxyphenylethylamin
APP	<i>amyloid precursor protein</i>	CBASP	<i>cognitive behavioral analysis system of psychotherapy</i>
APV	2-Amino-5-phosphonovaleronsäure	CBD	kortikobasale Degeneration
ART-2020	Act-React-Testsystem 2020	CBP	CREB-bindendes Protein
ASEX	<i>Arizona Sexual Experience Scale</i>	CBT	kognitive Verhaltenstherapie
ASG	<i>auditory sensory gating</i>	CCK	Cholezystokinin
ASI	<i>Addicton Severity Index</i>	CCT	kraniale Computertomographie
ASIC	<i>acid sensing ion channel</i>	CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
ATP	Adenosintriphosphat	Cdk5	Cyclin-abhängige Kinase 5
AUDIT	<i>The Alcohol Use Disorders Identification Test</i>	cDNA	komplementäre DNA
AVP	Arginin-Vasopressin	CDR	<i>clinical decision rule</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften	CDR-SB	<i>Clinical Dementia Rating</i>

CDT	<i>carbohydrate-deficient transferrins</i> (Marker zur Erkennung von Alkoholmissbrauch)	DβH	Dopamin-β-Hydroxylase
CEA	<i>cost-effectiveness analysis</i>	DHDOC	Dihydrodesoxykortikosteron
CES	kraniale Elektrostimulation	DHEA	Dehydroepiandrosteron
CFS	<i>chronic fatigue syndrome</i>	DHP	Dihydroprogesteron
CGI	<i>Clinical Global Impressions</i>	DHPE	Dihydroxyphenylelessigsäure
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat	DHPG	3,4-Dihydroxyphenylglykol
CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i>	DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen
ChAT	Cholinacetyltransferase	DISC	<i>disrupted in schizophrenia</i>
ChE	Cholinesterasen	DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
ChEI	Cholinesterasehemmer	DLK	Demenz mit Lewy-Körperchen
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>	DLMO	<i>dim-light melatonin onset</i>
Cho	Cholin	DMT	Dimethyltryptamin
CHO	<i>Chinese hamster ovary</i>	DNQX	6,7-Dinitrochinoxalin-2,3-dion
CIBIC-plus	<i>Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Information</i>	DOB	2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin
CIDI	<i>Composite International Diagnostic Interview</i>	DOM	2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin
CIPS	Collegium Internationale Psychiatricae Scalarum	DPA	Dipropylacetamid
CISM	<i>Critical Incident Stress Management</i>	DREAM	<i>downstream regulatory element antagonistic modulator</i>
CIWA	<i>Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale</i>	DRPLA	dentatorubropallido-luysianische Atrophie
cM	Zentimorgan	DRUID	<i>driving under the influence of alcohol, drugs and medicines</i>
CMV	Cytomegalovirus	DSM	<i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders</i>
CNP	<i>C-type natriuretic peptide</i>	DST	Dexamethason-Suppressionstest
CNQX	6-Cyano-7-nitrochinoxalin-2,3-dion	DTI	<i>diffusion tensor imaging</i>
CNTF	<i>ciliary neurotrophic factor</i>	dTMS	tiefe transkranielle Magnetstimulation
CNV	<i>copy number variants</i>	DTNBP	<i>dystrobrein binding protein</i> , Dystrobrein-bindendes Protein (Dysbindin)
CoMFA	<i>comparative molecular field analysis</i>	DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
COMT	Katechol-O-Methyltransferase	DUP	<i>duration of untreated psychosis</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Clinical Trials</i>	E	
COX	Cyclooxygenase	EAAT	<i>excitatory amino acid transporter</i>
CPA	Cyproteronacetat	EbM	evidenzbasierte Medizin
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>	EBV	Epstein-Barr-Virus
CPP	<i>conditioned place preference</i> (konditionierte Platzpräferenz)	ECD	EEG mit Dipolanalyse
Cr	Kreatinin	ECS	Endocannabinoidsystem
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>	ED	erektile Dysfunktion
CREB	<i>cAMP response element binding protein</i>	EDS	exzessive diurnale Schläfrigkeit
CRF	<i>case report form</i>	EEG	Elektroenzephalogramm
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon	EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
CRO	<i>contract research organization</i>	EFTA	<i>European Free Trade Association</i>
CS	konditionierter Reiz	EKG	Elektrokardiogramm
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit	EKT	Elektrokrampftherapie
CSI	<i>chemical shift imaging</i>	ELK1	Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
CT	Computertomographie	EM	<i>extensive metabolizer</i>
CTD	<i>clinical trials directive</i>	EMDR	<i>eye movement desensitization and processing</i>
CuTASS	<i>Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia</i>	EMA	<i>European Medicines Agency</i>
CVS	kalorische vestibuläre Stimulation	EMG	Elektromyogramm
CYP	Cytochrom-P450	EMMA	Archiv Europäischer Mausmutanten
D		eNOS	endotheliale NO-Synthase
Da	Dalton	ENU	Ethylnitrosoharnstoff
DA	Dopamin	EOG	Elektrookulogramm
DAG	Diacylglycerin	EPA	Eicosapentaensäure
DALY	<i>disability-adjusted life years</i>	ePCS	extradurale kortikale Stimulation
DAOA	D- <i>α</i> -amino acid oxidase activator, früher G72	EPI	Echo-Planar-Imaging
D-AP7	2-Amino-7-phosphonoheptansäure	EPM	<i>elevated plus maze</i>
DAR	Disulfiram-Alkohol-Reaktion	EPS	extrapyramidalmotorische Störungen
DAT	Dopamintransporter	EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
DBI	<i>diazepam binding inhibitor</i>	erfMRT	ereigniskorrelierte, funktionelle Magnetresonanztomographie
DBS	Tiefenhirnstimulation (<i>deep brain stimulation</i>)	ERK	durch extrazelluläre Signale regulierte Kinasen
DBT	dialektisch-behaviorale Therapie	ES-Zellen	embryonale Stammzellen
DETC-MeSO	S-Ethyl-N,N-diethylthiolcarbammat-sulfoxid	ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
Dex	Dexamethason	ETP	epilepsietypische Potenziale
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde	EudraCT	<i>European Clinical Trials Database</i>
		Europ-ASI	<i>European Addiction Severity Index</i>

F			
FAAH	<i>fatty acid amide hydrolase</i>	HERG	<i>human ether-a-go-go-related gene</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	HHG-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse
FDG	Fluordesoxyglucose	HHL	Hypophysenhinterlappen
FFT	Fast-Fourier-Transformation	HHT-Achse	Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
FGF2	<i>fibroblast growth factor</i>	5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
FGG	Gesetz über die Freiwillige Gerichtsbarkeit	HIV	<i>human immune deficiency virus</i>
FIH	<i>first in human</i>	HLA	humanes Leukozytenantigen
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie (funktionelle Kernspintomographie)	hnRNP	<i>heterogeneous nuclear ribonucleoprotein</i>
FMS	Fibromyalgiesyndrom	HPA-System	<i>hypothalamus-pituitary-adrenal system</i> (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System)
α-FP	α-Fetoprotein	HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
FPS	<i>fear potentiated startle</i>	HSDD	<i>hypoactive sexual desire disorder</i>
FRET	Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer	HSP	<i>heat shock protein</i>
FSAD	<i>female sexual arousal disorder</i>	HSV	Herpes-simplex-Virus
FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>	5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
FSH	follikelstimulierendes Hormon	HTA	<i>health technology assessment</i>
FTD	frontotemporale Demenz	HTBS	<i>Health Technology Board of Scotland</i>
FTDP-17	frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus	HTC	High-throughput-Chemistry
FTLD	frontotemporale Lobärdegeneration	HTRF	<i>Homogeneous Time-Resolved Fluorescence</i>
FTND	<i>Fagerström Test for Nicotine Dependence</i>	HTS	<i>high-throughput screening</i> (Hochdurchsatztestung)
		5-HTT	Serotonintransporter
		5-HTTLPR	<i>serotonin transporter-linked polymorphic region</i>
		HVL	Hypophysenvorderlappen
		HVS	Homovanillinsäure
G			
GABA	γ-Aminobuttersäure	I	
GAD	Glutamatdecarboxylase	I4AA	Imidazol-4-essigsäure
GAF	<i>Global Assessment of Functioning</i>	IASP	<i>International Association of Pain</i>
GAPs	GTPase aktivierendes Protein	IBD	<i>identity by descent</i>
GAQ	<i>Global Assessment Questionnaire</i>	IBZM	Iodbenzamid
GAS	generalisierte Angststörung	ICADTS	<i>International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety</i>
GAT	GABA-Transporter	ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
GCP	gute klinische Praxis	ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
GDNF	<i>glial cell-derived neurotrophic factor</i>	ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
GDP	Guanosindiphosphat	ICSD	<i>International Classification of Sleep Disorders</i>
GFAP	<i>glial fibrillary acidic protein</i>	IEG	<i>immediate early gene</i>
GG	Grundgesetz	IELT	mittlere Verlängerung der intravaginalen Ejakulationslatenz
GGT	γ-Glutamyltransferase	IES	<i>Impact of Event Scale</i>
GGTC	<i>German Genetrap Consortium</i>	IFSF	<i>Derogatis Interview for Sexual Functioning</i>
GH	Wachstumshormon (<i>growth hormone</i>)	IIEF	<i>International Index of Erectile Function</i>
GHRH	Wachstumshormon-Releasing-Hormon	IHT	Insulin-Hypoglykämie-Test
GLAST	Glutamat-Aspartat-Transporter	IIT	<i>investigator-initiated trial</i>
GLT	Glutamatttransporter	IFN-γ	Interferon-γ
GluR	Glutamatrezeptor	IGF	<i>insulin-like growth factor</i>
GLYT	Glycintransporter	IGFBP	IGF-bindendes Protein
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon	IL	Interleukin
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	IM	<i>intermediate metabolizer</i>
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor	IMPd	<i>investigational medicinal product dossier</i>
GPI	Globus pallidum internum	IND	<i>investigational new drug</i>
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	IP	<i>intellectual property</i>
Grb	<i>growth factor receptor-bound</i>	IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
GRB-2	Gerüstprotein mit src-Homologiedomänen zur Koordination des MAP-Kinase-Signalwegs	IP ₄	Inositol-1,3,4,5-tetraphosphat
GRIP	Glutamatrezeptor-interagierendes Protein	IPSC	<i>inhibitory postsynaptic currents</i> (inhibitorische postsynaptische Auswärtsströme)
GRK	G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinase	IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
GSK-3	Glykogensynthase-Kinase-3	IPSRT	<i>interpersonal and social rhythm therapy</i>
GTP	Guanosintriphosphat	IPT	interpersonale Psychotherapie
GTS	Gilles-de-la-Tourette-Syndrom	IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
GWAS	genomweite Assoziationsstudien	IRLS-Skala	<i>International RLS Study Group Severity Scale</i>
H		ITC	isothermale Titrationskalorimetrie
haChoT	hochaffiner Cholintransporter	ITT	<i>intention to treat</i>
HADAC	Histondeacetylase		
HAM-A	Hamilton-Angstskala	J	
HAM-D	Hamilton-Depressionsskala	JAK-Kinasen	Januskopf-Kinasen (<i>just another kinase</i>)
HAT	Histonacetyltransferase		
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene		
HD	Chorea Huntington (<i>Huntington's disease</i>)		
HDAC	Histon-Desacetylasen		

K

K_D	Dissoziationskonstante
K_M	Michaeliskonstante
kb	Kilobase
keV	Kiloelektronenvolt
KHK	koronare Herzerkrankung
K.O.	<i>knock-out</i>
KVT	kognitive Verhaltenstherapie

L

L-AP4	2-Amino-4-phosphonobuttersäure
LAAM	Levo-1- α -Acetylmethadol
LC	Locus coeruleus
LGT-3	Lern- und Gedächtnistest
LH	luteinisierendes Hormon
LIF	<i>leucemia inhibitory factor</i>
LOCF	<i>last observation carried forward</i>
LOLA	L-Ornithin-L-Aspartat
LORETA	<i>low-resolution electromagnetic tomography</i>
LPA	langsam progrediente Aphasie
LPH	lipotropes Hormon
LQTS	Long-QT-Syndrom
LSD	D-Lysergsäurediethylamid
LSG	Landessozialgericht
LT	Lichttherapie
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
LV	lentiviraler Vektor

M

mAChR	muskarinischer Acetylcholinrezeptor
MAD	<i>multiple-ascending dose</i>
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Scale</i>
MAGL	Monoacylglycerinlipase
6-MAM	6-Monoacetylmorphin
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
MAO	Monoaminoxidase
MAOI	Monoaminoxidaseinhibitor
MAP-Kinase	mitogenaktivierte Proteinkinase
MARS- Studie	<i>Munich Antidepressant Response Signature Study</i>
MATRICES	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>
MBDB	N-Methyl-1,1,3-benzodioxol-5-yl-2-butanamin
m-CCP	m-Chlorpiperazin
MCH	melaninkonzentrierendes Hormon
MCI	<i>mild cognitive impairment</i>
MCST	<i>Modified Card Sorting Test</i>
MCV	<i>mean corpuscular volume</i>
MDA	Methylendioxyamphetamin
MDE	3,4-Methylendioxyethylamphetamin
MDMA	Methylendioxymethamphetamin, »Ecstasy«
MDR	<i>multi-drug resistance</i>
MeCP2	Methyl-CpG-Bindeprotein
MEK	Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
MEKK1	MEK-Kinase 1
5-MeODMT	5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamin
mGluR	metabotroper Glutamatrezeptor
MHPG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol
MHRA	<i>British Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency</i>
MKT	Magnetkrampftherapie
MI	Myokardinfarkt
MID	Multiinfarktdemenz
mIns	<i>myo</i> -Inositol
MLR	Melanokortinrezeptor
MMAS	<i>Massachusetts Male Aging Study</i>
MMSE	<i>Minimental State Examination</i>

MNS	malignes neuroleptisches Syndrom
MOPEG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylenglykol
mPFC	medialer präfrontaler Kortex
MPG	Medizinproduktegesetz
MPOA	mediale präoptische Region
MRS	Magnetresonanztomographie
MRS SADS-C	<i>Mania Rating Scale</i>
MRT	Magnetresonanztomographie (MRI Magnetresonanztomographie)
MSA	Multisystematrophie
MSH	melanozytenstimulierendes Hormon
MSLT	multipler Schlaflatenztest
MST	Morphinsulfat
MT	3-Methoxytyramin
MTI	<i>magnetization transfer imaging</i>
MTOC	<i>microtubule organizing center</i>
MUSE	<i>Medicated Urethral System for Erection</i>
MVG	Münchener Verbaler Gedächtnistest
MWCO	<i>molecular weight cut-off</i>

N

NA	Noradrenalin
NAA	N-Acetylaspartat
NAAG	N-Acetylaspartyl-Glutamat
NAALADase	<i>N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase</i>
naChOT	niederaffiner Cholintransporter
nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NAD	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NADP	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NaSSA	noradrenerge und spezifisch serotonerge Anti-depressiva
NAT	Noradrenalintransporter
NBQX	6-Nitrosulfamoylbenzo(f)-chinoxalin-2,3-dion
NCAM	<i>neuronal cell adhesion molecule</i>
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NDRI	selektiver Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmemhemmer
NET	Noradrenalintransporter (Norepinephrintransporter)
NF κ B	<i>nuclear factor kappa B</i>
NFT	neurofibrillären Tangles
NGF	<i>nerve growth factor</i>
NIAAA	<i>National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism</i>
NICE	<i>National Institute of Clinical Excellence</i>
NIDA	<i>National Institute on Drug Abuse</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
NINDS-AIREN	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke & Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</i>
NK	Neurokinin
NKA	Neurokinin A
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NME	<i>new molecular entity</i>
NMR	nukleare Magnetresonanztomographie
NMSP	N-Methylspiperon
NNK	<i>number needed to kill</i>
NNR	Nebennierenrinde
NNT	<i>number needed to treat</i>
NOAEL	<i>no observed adverse effect level</i>
NOEL	<i>no observed effect level</i>
NOS	<i>nitric oxide synthase</i>
nPGi	Nucleus paragigantocellularis
NPI	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>
NPY	Neuropeptid Y
NRT	<i>nicotine replacement therapy</i>
NSAID	nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen
NSE	<i>neuron-specific enolase</i>
NT	Neurotrophin

NT3	<i>neurotrophic factor 3</i>
NTS	Neurotensin
NUB-Richtlinien	Richtlinien über neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
O	
OCD	<i>obsessive-compulsive disorder</i>
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-2(di-n-propylamino)tetralin
OMFD	O-Methyl-[¹⁸ F]F-DOPA
OPD	operationalisierte psychodynamische Diagnostik
OR	Odds-Ratio
OROS	<i>osmotic release oral system</i>
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
OXT	Oxytozin

P	
P _i	anorganisches Phosphat
PANDAS	<i>pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections</i>
PANSS	<i>Positive and Negative Symptoms Scale</i>
PCA	p-Chloramphetamin
PCOS	Syndrom der polyzystischen Ovarien
PCP	Phencyclidin
PCr	Phosphokreatinin
PCR	Polymerasekettenreaktion
PD	Parkinson-Erkrankung
PDD	Parkinson-Syndrome mit Demenzentwicklung (<i>Parkinson's disease with dementia</i>)
PDE	Phosphodiesterase
PDE5	Phosphodiesterase-Typ-5
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i> (thrombozytärer Wachstumsfaktor)
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PGE	Prostaglandin E
Pgp	P-Glykoprotein
PHF	gepaarte helikale Filamente (<i>neurofibrillary tangles</i>)
phMRI	<i>pharmacological magnetic resonance imaging</i>
PI	Phosphoinositid
PI3	Phosphatidylinositol-3
PICK1	Protein interagierend mit C-Kinase
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PLE	paraneoplastische limbische Enzephalitis
PLMD	<i>periodic limb movement disorder</i>
PLMS	<i>periodic limb movements in sleep</i>
PLP	Pyridoxal-5-phosphat
PM	<i>poor metabolizer</i>
PMDD	<i>prämenstruelle dysphorische Störung</i>
PME	Phosphomonoester
PMN	progressive Motoneuropathie
PMS	prämenstruelles Syndrom
PoC	Proof-of-Concept
POCD	postoperative kognitive Dysfunktion
POMC	Proopiomelanokortin
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

PSD	<i>postsynaptic density protein</i>
PSE	<i>present state examination</i>
PSP	progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
PTP	<i>permeability transition pores</i>
PVN	Nucleus paraventricularis
PXR	Pregnan-X-Rezeptor

Q	
QALY	<i>quality-adjusted life years</i>
QSAR	<i>quantitative structure/activity relationship</i> (quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen)
QTL	<i>quantitative trait locus</i>

R	
Raf	Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
Ras	Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
RCT	<i>randomized controlled trial</i>
REM	<i>rapid eye movement</i>
RGS	<i>regulation of G-protein signaling</i>
RIMA	reversibler Hemmer der Monoaminoxidase Typ A
RISC	<i>RNA-induced silencing complex</i>
RLS	Restless-legs-Syndrom
RNAi	RNA-Interferenz
ROI	<i>region of interest</i>
RONs	<i>reactive oxygen and nitrogen species</i>
ROS	Sauerstoffradikal
Rsk-2	ribosomale S-6 Kinase
RTS	Rubinstein-Taybi-Syndrom
RZPD	Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung

S	
SAD	saisonal abhängige Depression
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SAR by NMR	<i>structure/activity relationships by nuclear magnetic resonance</i>
SARI	Serotoninantagonist/-wiederaufnahmehemmer
SAS	Sipson-Angus-Skala
SB	<i>Severe Dementia Battery</i>
SBMA	spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Erkrankung)
SCA	spinozerebelläre Ataxie
SCID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV-TR
SCL-90-R	Symptom-Checkliste von Derogatis
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SD	semantische Demenz
SE	Schlafentzug
SERM	selektive Östrogenrezeptormodulatoren
SERT	Serotonintransporter
SGA	<i>second generation antipsychotic</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SHBG	<i>sex hormone binding globulin</i>
SHR	<i>spontaneous hypertensive rat</i>
shRNA	<i>short hairpin RNA</i>
SIADH	<i>Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion</i>
SIH	stressinduzierte Hypothermie
siRNA	<i>small interfering RNA</i>
SKAT	Schwellkörperautoinjektionstherapie
SMA	<i>supplementary motor area</i> (supplementärmotorischer Kortex)
SMARD	spinale Muskelatrophie mit Atemnot
SMAS-Test	<i>Michigan Alcoholism Screening Test</i>
Snc	Substantia nigra pars compacta
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
SNRI	selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
snRNP	<i>small nuclear ribonucleoprotein</i>

SOD	Superoxiddismutase	TST	<i>total sleeping time</i>
SODAS	<i>spheroidal oral drug absorption system</i>	TTX	Tetrodotoxin
SOMS	Screening für somatoforme Störungen	tVNS	transkutane Vagusnervstimulation
SOWS	<i>Short Opiate Withdrawal Scale</i>	TZA	trizyklische Antidepressiva
SP	Substanz P		
SPA	<i>Scintillation Proximity Assay</i>	U	
SPC	<i>summary product characteristics</i>	UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
SPECT	<i>single-photon emission computed tomography</i> (Einzelphotonenemissionstomographie)	UCN	Urokortin
SPRINT	<i>Short Posttraumatic Stress Disorder Rating Interview</i>	UM	<i>ultrarapid metabolizer</i>
SPT	<i>sleeping period time</i>	UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
SRC	<i>steroid receptor coactivator</i>	UTP	Uridintriphosphat
SRE	<i>steroid-responsive element</i>		
SRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer	V	
SRIF	<i>somatostatin release inhibiting factor</i>	vAChT	vesikulärer Acetylcholintransporter
SSDS	<i>sudden sniffing death syndrome</i>	VBR	<i>ventricle-to-brain ratio</i>
SSLP	<i>simple sequence length polymorphism</i>	VCI	vascular cognitive impairment
SSNRI	selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	VD	vaskuläre Demenz
		VGSC	spannungsabhängiger Na ⁺ -Kanal
SSRI	selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer	VIP	vasoaktives intestinales Peptid
STAR*D	<i>Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression</i>	VLPCF	ventrolateraler präfrontaler Kortex
		VMAT	vesikulärer Monoamintransporter
STAT	<i>signal transducers and activators of transcription</i>	VNS	Vagusnervstimulation
STAXI	State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar	VNTR	<i>variable number of tandem repeats</i>
StGB	Strafgesetzbuch	VOI	<i>volume of interest</i>
SUSAR	<i>suspected/unexpected serious adverse reaction</i>	VOSP	Testbatterie zur visuellen Objekt- und Raumwahrnehmung
SWA	<i>slow-wave activity</i>	VRET	virtual reality exposure therapy
SWS	<i>slow-wave sleep</i>	VSV	<i>vesicular stomatitis virus</i>
		VTA	Area tegmentalis ventralis
T			
TACA	<i>trans-4-Aminocrotonsäure</i>	W	
TADS-Studie	<i>Treatment of Adolescents with Depression Study</i>	WAPI-Skalen	Work-activity-productivity-impairment-Skalen
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung	WDI	<i>World Drug Index</i>
TBCE	tubulinspezifisches Chaperon E	WFSBP	<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>
TBPS	<i>t-Butylbicyclophosphorothionat</i>	WHI	<i>Women's Health Initiative</i>
TBS	Theta-burst-Stimulation	WHO	<i>World Health Organization</i>
TD	tardive Dyskinesien	WMA	<i>World Medical Association</i>
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation	WMS-R	<i>Wechsler Memory Scale-revised</i>
TDD	<i>temper dysregulation disorder</i>	WURS-k	<i>Wender-Utah Rating Scale (Kurzfassung)</i>
TDM	therapeutisches Drug Monitoring		
TdP	Torsades de pointes	X	
TGF	<i>transforming growth factor</i>	XR	<i>extended release</i>
TH	Tyrosinhydroxylase		
THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	Y	
THDOC	Tetrahydrodesoxykortikosteron	Y-BOCS	<i>Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</i>
THP	Tetrahydroprogesteron	YMRS	<i>Young Manic Rating Scale</i>
THS	tiefe Hirnstimulation		
Thy1	<i>thymus cell antigen 1</i>	Z	
TIA	transiente ischämische Attacke	ZVT	Zahlenverbindungstest
TM	Transmembranregion		
TMS	transkranielle Magnetstimulation		
TMT	<i>Trail Making Test</i>		
TNF	Tumornekrosefaktor		
TNS	transdermale Nikotinsubstitution		
TOF	<i>time of flight</i>		
ToM	Theory-of-Mind		
TPH	Tryptophanhydroxylase		
TPMPA	(1,2,5,6-Tetrahydropyridin-4-yl)methylphosphinsäure		
TPO	Thyreoidperoxidase		
TRAP	Transmembran-AMPA-regulierendes Protein		
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon		
TRK A,B,C	Tyrosinkinaserzeptoren für NGF, BDNF, NT		
Trk-Rezeptor	Track-Rezeptor		
TRPV1	<i>transient receptor potential channel</i> (Vanilloid-rezeptor)		
tRNS	transkranielle Rauschstromstimulation		
TSH	Thyreotropin		

Konzeption und Grundlagen einer funktionalen Psychopharmakotherapie

Gerhard Gründer und Otto Benkert

- 1.1 Die Dekonstruktion nosologischer Systeme im 21. Jahrhundert – 2**
- 1.2 Vom Endophänotypus zur funktionalen Klassifikation und Therapie – 3**
- 1.3 Psychopharmakotherapie der Zukunft: »selektiv unselektive« Medikamente oder »rationale Polypharmazie«? – 5**
- 1.4 Wunsch und Wirklichkeit in der Arzneimittelforschung: alte Medikamente für neue Indikationen – 6**
- 1.5 Grundzüge einer funktionalen Psychopharmakotherapie – 7**
 - 1.5.1 Überblick – 7
 - 1.5.2 Positivsymptomatik – 8
 - 1.5.3 Negativsymptomatik – 10
 - 1.5.4 Suizidalität – 12
 - 1.5.5 Aggression – 14
 - 1.5.6 Kognitive Störungen – 15
- 1.6 Ausblick: Die Zukunft der Psychopharmakotherapie – 17**
- Literatur – 18**

1.1 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 revidiert 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.

Angeichts 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** abgelöst 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 wurden. Die nächste Revision des DSM (DSM-V), die im Mai 2013 vorgestellt werden soll, wird zwar an der klassischen kategorialen Betrachtungsweise festhalten; sie wird der modernen funktionalen Betrachtungsweise jedoch wahrscheinlich durch die Einführung einer dimensionalen Betrachtungsebene (»dimensional« bzw. »cross-cutting assessments«) Rechnung tragen (Details auf www.dsm5.org). Diese Dimensionen

sollen die Beschreibung und quantitative Erfassung von Symptomkomplexen über nosologische Grenzen hinweg ermöglichen. Sie werden als diagnoseunspezifisch betrachtet, ihre Erfassung geht der Diagnosestellung in der Regel voraus. Beispiele sind depressive Stimmung, Angst, Substanzgebrauch oder Schlafstörungen.

Die wesentliche Grundlage für den langwierigen Weg von einer kategorialen zu einer dimensionalen, funktionalen Betrachtungsweise psychischer Störungen hat im letzten Jahrzehnt die molekulargenetische und -biologische Forschung gelegt. So legen beispielsweise zahlreiche Linkage-, Familien- und Zwillingsstudien nahe, dass das genetische Risiko für Schizophrenien und bipolare affektive Störungen über die Kraepelinschen nosologischen Grenzen hinweg übertragen wird (O'Donovan et al. 2009; Lichtenstein et al. 2009). In der größten derartigen Studie, die jemals durchgeführt wurde (mehr als 2 Mio. Kernfamilien), war das Risiko, an irgendeiner der beiden Störungen zu erkranken, für die Angehörigen eines erkrankten Indexprobanden – unabhängig davon, ob dieser Proband an einer Schizophrenie oder einer bipolaren Störung erkrankt war – erhöht (Lichtenstein et al. 2009). Die Grundlage für die genetische Verwandtschaft der beiden Störungen ist in der voneinander unabhängigen Transmission verschiedener **Risikogene** für die beiden Störungen zu sehen (O'Donovan et al. 2009).

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand erhöhen bestimmte Varianten im DTNBP1-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. 1.1 zeigt, welche Gene mit welcher Gewichtung nach unserem aktuellen Verständnis mit dem Risiko für eine Schizophrenie, 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. 1.1 illustriert die Beziehung zwischen spezifischen Risikogenen und verschiedenen klinischen Phänotypen. Zwar basieren diese Beobachtungen primär doch wieder auf den klassischen, psychopathologisch orientierten Diagnosen, doch wird deren Unschärfe deutlich.

Die Entwicklungen, die durch Modelle solcher Art aufgezeigt werden, legen eine Restrukturierung der psychiatrischen Klassifikationssysteme in den nächsten Jahrzehnten nahe, die mit der Einführung einer dimensionalen Betrachtungsweise in Form von »cross-cutting assessments« in DSM-V (s. oben) beginnen wird. 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 Charaktere-

Tab. 1.1 Die aktuelle Evidenz für die Bedeutung verschiedener Risikogene für die Pathophysiologie schizophrener, schizoaffectiver 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 Katechol-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 schizoaffectiven Phänomenologie durchgeführt wurden.

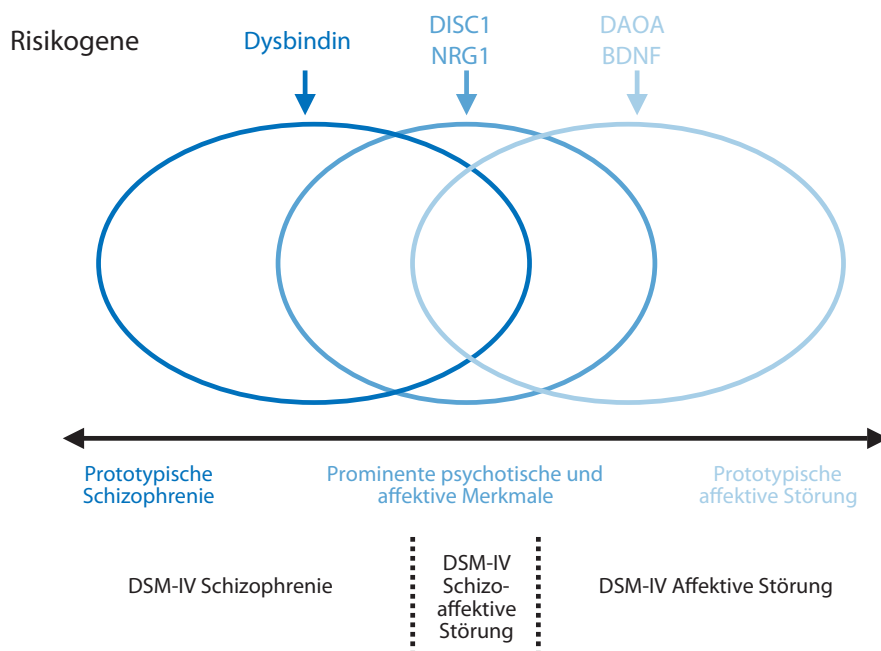


Abb. 1.1 Vereinfachtes Modell für die Beziehung zwischen spezifischen Suszeptibilitätsgenen (oberhalb der schwarzen Linie) und klinischen Phänotypen (unterhalb der schwarzen Linie). Die überlappenden Ellipsen repräsentieren

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)

ristika 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.

1.2 Vom Endophänotypus zur funktionalen Klassifikation und Therapie

Endophänotypen sind Korrelate neurobiologischer Funktionen, die von Geneffekten unmittelbarer beeinflusst sind und vermutlich einer weniger komplexen genetischen Determination unterliegen als der **Krankheitsphänotyp** (► Kap. 48). Das Prinzip der Endophänotypen geht zurück auf ein Konzept von John und Lewis (1966), mit dem sie die geographische Verteilung von Heuschrecken nicht auf ihren »Exophänotyp« zurückführten,

sondern auf Eigenschaften des »Endophänotyps«, »not the obvious and external but the microscopic and internal« (John u. Lewis 1966). Gottesman und Shields (1973) führten das Konzept mit ihrer Analyse der Genetik schizophrener Störungen nur wenig später in die Psychiatrie ein. Sie beschrieben Endophänotypen als »interne Phänotypen«, die durch einen biochemischen Test oder eine mikroskopische Untersuchung zu charakterisieren seien (Gottesman u. Shields 1973). Ein Endophänotyp sollte eine Reihe von Kriterien erfüllen (Gottesman u. Gould 2003):

Kriterien für einen Endophänotypen

1. Er ist mit der Erkrankung in der Population assoziiert.
2. Er ist erblich.
3. Er ist Status-unabhängig (d. h., er ist auch nachweisbar, wenn die Erkrankung nicht aktiv ist).
4. Innerhalb von Familien vererben sich Erkrankung und Endophänotyp gemeinsam.
5. Der bei einem von der Erkrankung betroffenen Familienangehörigen gefundene Endophänotyp findet sich bei nicht von der Erkrankung betroffenen Familienangehörigen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung.

■ Abb. 1.2 zeigt die diesem Konzept zugrunde liegende Beziehung zwischen einer Vielzahl von Risikogenen und dem Krankheitsphänotyp. Der Krankheitsphänotyp auf der komplexen Verhaltensstufe wird durch alle diese Suszeptibilitätsgene (und ihre Interaktionen mit einer Vielzahl von Umweltfaktoren) beeinflusst, jedoch werden die Assoziationen zwischen einzelnen Genen und diesem Phänotyp 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.

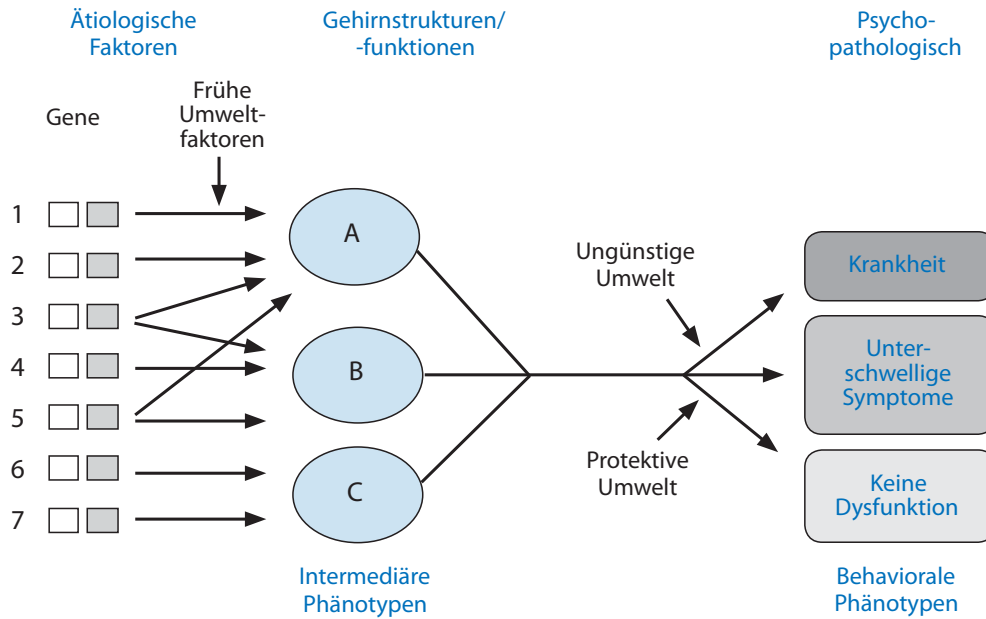
Das **Konzept der intermediären Phänotypen** erklärt zwanglos, warum zahlreiche Studien, die kategorial Patienten einer nosologischen Krankheitsentität mit einem gesunden Kontrollkollektiv vergleichen, keinen Gruppenunterschied hinsichtlich der Ausprägung definierter Biomarker dokumentieren, Assoziationen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

gen 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 Dopamin-konzentrationen 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 dopaminergischer 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. Neuere 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 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. 48). Für die Gruppe der Störungen, die



■ Abb. 1.2 Hypothetische Beziehung zwischen Suszeptibilitätsgenen (links) und dem Phänotyp der Erkrankung (rechts). (Aus Zobel u. Maier 2004)

auf einen SSRI (selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer) ansprachen, schlug er den Terminus »Serotonin-Dysfunktions-Syndrom« vor (Benkert 1990). Eine derart **funktional definierte Störung** wird dann notwendigerweise Ausgangspunkt für eine stärker individualisierte, an Endophänotypen orientierte Pharmakotherapie sein, die man – in Anlehnung an die von Benkert und van Praag vorgeschlagenen Termini – »funktionale Psychopharmakotherapie« nennen kann. Eine solche funktionale Psychopharmakotherapie wäre ein wesentlicher Schritt zu einer gänzlich personalisierten Medizin in der Psychiatrie.

1.3 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 sog. **atypischen Antipsychotika**¹ (besser: Antipsychotika der zweiten Generation, im Englischen »second generation antipsychotics«, SGA; zur Diskussion ► Kap. 55) dar. Mit der Ausnahme von Amisulprid sind alle bis heute zugelassenen Antipsychotika der zweiten Generation nicht selektiv für D₂-artige Dopaminrezeptoren. Alle Substanzen dieser Gruppe binden auch mit mehr oder weniger hoher Affinität

- an verschiedene Serotoninrezeptoren (v. a. 5-HT_{1A}- und 5-HT₂-Rezeptoren, an denen sie nicht nur als Antagonisten, sondern auch als Agonisten wirken können, dann aber auch an 5-HT₆- und 5-HT₇-Rezeptoren, über die zumindest teilweise ihre »atypischen« Eigenschaften erklärt werden),
- an muskarinische Acetylcholinrezeptoren,
- an α₁-adrenerge Rezeptoren und teilweise auch
- an Serotonin- und Noradrenalintransporter (Ziprasidon, Zotepin).

¹ Die Einteilung der Antipsychotika erfolgt in diesem Werk nicht einheitlich. In den Kapiteln, in denen Antipsychotika eine zentrale Rolle zukommt (► Kap. 55: »Antipsychotika« und ► Kap. 75: »Schizophrene Störungen«), sowie in diesem Einleitungskapitel werden diese Substanzen in »Antipsychotika der ersten Generation« und »Antipsychotika der zweiten Generation« eingeteilt, weil die Autoren dieser Kapitel diese Nomenklatur für die wissenschaftlich ausgereiftere halten. In allen anderen Kapiteln wird weiterhin die klinisch gebräuchlichere Einteilung in »konventionelle« und »atypische« Antipsychotika vorgenommen. Die Herausgeber sind sich der Problematik dieser unterschiedlichen Nomenklaturen bewusst. Solange eine Einteilung nach dem Wirkmechanismus bzw. nach dem zu behandelnden Zielsyndrom nicht möglich ist, sind solche Differenzen jedoch unvermeidlich. Beide Systeme werden der Heterogenität innerhalb der Substanzklasse als Ganzes nicht gerecht.

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 Antipsychotika der zweiten Generation 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 ein 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 (zu den Erfolg versprechenden aktuellen Entwicklungen ► Kap. 55). 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 finden sich in der Antidepressivaforschung.

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. Dies wird den Einsatz mehrerer unterschiedlicher Substanzen 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 auch in den nächsten Versionen noch fast vollständig auf der klinische Phänomenologie basierenden Systemen ICD und DSM orientiert. Neben diesen Hürden stellt die Risikoscheu der pharmazeutischen Industrie die größte Barriere auf dem Weg dorthin dar.

1.4 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 10 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 aufwendigen 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 Reposi-

tionierung 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 Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer Duloxetine, der vor einigen 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 die Erweiterungen der Indikationen für die Gruppe der Antipsychotika der zweiten Generation. 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 Störungen als wirksam erwiesen. So sind fast alle dieser Substanzen inzwischen auch zur Behandlung von manischen Syndromen zugelassen. Olanzapin und Quetiapin wurden unter bestimmten Bedingungen zur Prophylaxe von bipolaren Störungen zugelassen, Quetiapin auch zur Behandlung bipolarer Depressionen. Zuletzt wurde Quetiapin zur Augmentationsbehandlung von Patienten mit unipolarer Depression, die nicht ausreichend auf eine Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben, zugelassen. Die Zulassung der Substanz auch für die Behandlung der generalisierten Angststörung ist bei den Zulassungsbehörden beantragt. Alle diese Entwicklungen zeigen, dass der Begriff des **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 allein zur Behandlung depressiver Syndrome benutzt werden (und für viele andere Indikationen zugelassen sind).

Die hier aufgezeigte 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.

1.5 Grundzüge einer funktionalen Psychopharmakotherapie

1.5.1 Überblick

Eine funktionale Psychopharmakotherapie, wie sie in ihrer Grundlegung hier formuliert wird, ist ein innovativer Ansatz, der bislang noch nicht systematisch in der Praxis umgesetzt wird. Es gibt zwar Bestrebungen, die an klassischen nosologischen Entitäten orientierte Pharmakotherapie durch **eine an Zielsymptomen orientierte Therapie** zu ersetzen. Noch immer aber ist dieses Behandlungsprinzip an meist unspezifischen psychopathologischen Symptomen oder Syndromen ausgerichtet. Von dem Ziel, die Behandlung gegen gestörte intermediäre biologische Prozesse (Endophänotypen) zu richten, ist die psychiatrische Pharmakotherapie noch sehr weit entfernt. Es fehlen bisher nicht nur ausreichende Kenntnisse über die Endophänotypen, die in ihrem Zusammenspiel letztendlich einen Krankheitsphänotyp ausmachen. Noch viel weniger ist darüber bekannt, wie sich diese Endophänotypen gezielt pharmakologisch beeinflussen lassen.

So zeigt schon die Gliederung dieses Abschnitts, dass die Psychopharmakotherapie, die sich heute schon ambitioniert »funktional« nennt, in ihrer Orientierung an klinisch definierten Syndromen eigentlich noch **funktionale Psychopathologie** im Sinne van Praags ist (van Praag et al. 1990). Überall dort jedoch, wo zumindest gute Hypothesen zur biologischen Basis definierter Funktionsstörungen existieren, kann eine gezielte pharmakologische Intervention erfolgen. Beispielhaft zeigt dies  Abb. 1.3, die die wesentlichen vermuteten Ursachen und Konsequenzen gestörter dopaminergischer Signaltransduktion im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei schizophrenen Störungen zusammenfasst. Aus diesen Hypothesen zur Pathogenese, die Ergebnis der aktuellen neurobiologischen Forschung sind, lassen sich pharmakologische Strategien entwickeln, mit denen die gestörten Prozesse moduliert werden können (► 1.5.6).

Von einem Verständnis der neurobiologischen Basis vieler psychopathologischer Konstrukte sind wir noch weit entfernt (z. B. Negativsymptomatik, ► 1.5.3). Dennoch soll hier der Versuch unternommen werden, einzelnen klinischen Syndromen verschiedene zugrunde liegende biologische Prozesse insoweit zuzuordnen, wie sie nach dem derzeitigen Wissensstand bereits heute gezielt pharmakologisch beeinflussbar erscheinen. Der spekulative Charakter dieses Unterfangens lässt es angeraten erscheinen, sich hier zunächst auf einige wenige zentrale psychopathologische Phänomene zu beschränken. Dabei könnten auch syndromale Konstrukte wie »Angst«, »Depression«, »Zwang« oder »Sucht« hier besprochen werden. Da diese Syndrome aber in den gegenwärtigen Klassifikationssystemen eigene Krankheitsentitäten definieren und dementsprechend auch in diesem Buch in eigenen Kapiteln besprochen werden, wird auf die Diskussion dieser Dimensionen hier (noch) verzichtet.

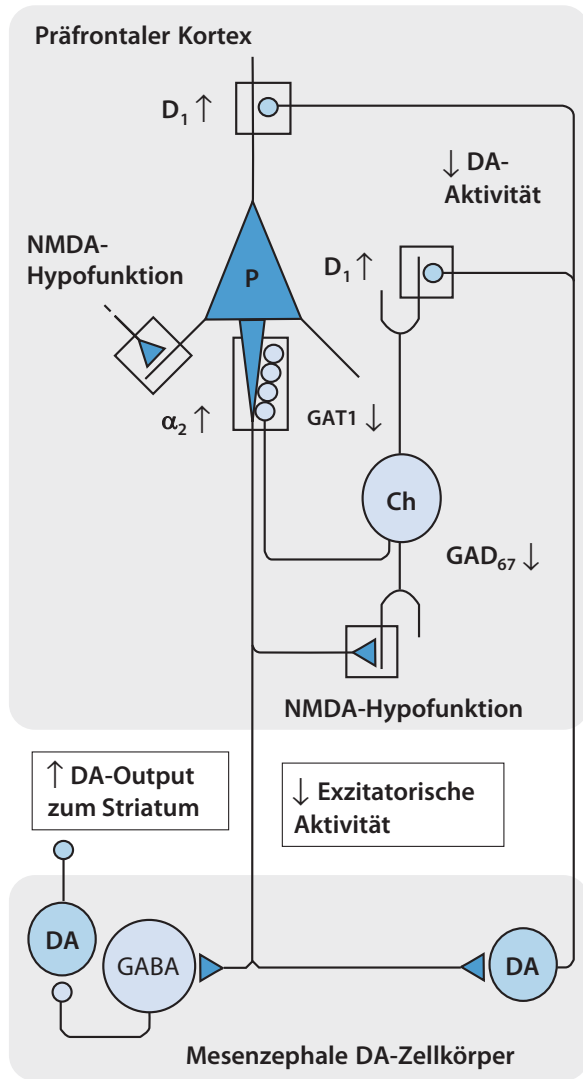


Abb. 1.3 Übersicht über die wesentlichen vermuteten Ursachen und Konsequenzen gestörter dopaminergener Signaltransduktion im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei schizophrenen Störungen. Eine Minderfunktion von NMDA-Rezeptoren, die exzitatorischen Input zu präfrontalen Pyramidenzellen (P) vermitteln, führt zu verminderter Aktivität von kortikalen exzitatorischen Projektionen zu mesenzephalen dopaminergen Neuronen. Dies wiederum hat einerseits eine verminderte Aktivität dieser dopaminergen Neuronen, die zum dorsolateralen präfrontalen Kortex zurückprojizieren, zur Folge; andererseits wird die Aktivität von Neuronen, die zum Striatum projizieren, gesteigert. Reduzierte Dopaminkonzentrationen im präfrontalen Kortex führen zu einer kompensatorischen, aber funktionell insuffizienten Heraufregulation von D₁-Rezeptoren. Die Verminderung der NMDA- wie auch der D₁-vermittelten Transmission reduziert die Aktivität von Chandelier-Neuronen (Ch), was zu einer Abnahme der aktivitätsabhängigen Expression von GAD1-mRNA, die für GAD67 kodiert, führt. Eine Reduktion von GAD67 führt zu verminderter GABA-Freisetzung, was wiederum einerseits eine Herunterregulation von GAT1 in Chandelier-Neuronen, andererseits eine Heraufregulation von postsynaptischen α₂-GABA_A-Rezeptoren auf den initialen Segmenten der Axone von Pyramidenzellen zur Folge hat; DA Dopamin, GAT GABA-Transporter, GAD Glutamatdecarboxylase. (Aus Gründer 2008)

1.5.2 Positivsymptomatik

Positivsymptome werden nicht nur im Rahmen von schizophrenen Störungen beobachtet. Sie treten bei so heterogenen Erkrankungen wie manischen oder depressiven Syndromen, Demenzen oder Deliren auf. Dennoch ist für keine andere Gruppe von Symptomen, unabhängig von der Störung, in deren Rahmen sie beobachtet werden, die Notwendigkeit, diese mit einer spezifischen Substanzklasse zu behandeln, so evident wie für Positivsymptome. Jede Substanz, die gegen Halluzinationen, Wahn oder positive formale Denkstörungen wirkt, entfaltet ein Minimum an **Antagonismus an D₂-artigen Dopaminrezeptoren** (► Kap. 55). Das gilt auch für die Gruppe der partiellen D₂-Rezeptorantagonisten mit ihrem ersten und bisher einzigen Vertreter Aripiprazol.

Vor allem die nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren haben konsistent gezeigt, dass bei psychotischen Störungen, unabhängig von der nosologischen Zuordnung, in subkortikalen Kernen ein **Exzess der dopaminergen Neurotransmission** vorzuliegen scheint. So ist die Aktivität der Dopa-Decarboxylase, eines Enzyms im Dopaminmetabolismus, im Striatum von Patienten mit einer schizophrenen Störung ebenso gesteigert wie bei Patienten mit komplex-partiellen zerebralen Anfällen, die gleichzeitig psychotische Symptome aufweisen, nicht jedoch bei Patienten mit einer solchen Epilepsie ohne psychotische Symptome (Reith et al. 1994).

Der Befund eines beschleunigten Dopaminmetabolismus bei schizophrenen Störungen wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt (z. B. Kumakura et al. 2007). Er findet sein Korrelat in einer bei Schizophrenen erhöhten Sensitivität gegenüber Amphetamin (Laruelle et al. 1996). Eine solche **Hyper-sensitivität gegenüber Amphetamin** findet sich auch bei Patienten mit einer schizotypen Störung, sie ist allerdings geringer ausgeprägt (Abi-Dargham et al. 2004). Die Autoren der beiden letztgenannten Studien folgern aus ihren Befunden, dass die bei Störungen aus dem schizophrenen Spektrum zu beobachtende dopaminerge Dysregulation eine Trait-Komponente hat, die sowohl bei Patienten mit einer schizotypen als auch bei solchen mit einer remittierten schizophrenen Störung vorliegt. Bei einer Exazerbation einer schizophrenen Störung nimmt die Dysregulation im Sinne einer State-Komponente zu. Bemerkenswerterweise sprechen jene Patienten auf eine antipsychotische Therapie am besten an, die den größten subkortikalen Dopaminexzess aufweisen (Abi-Dargham et al. 2000).

Ein weiterer subkortikaler dopaminerges Marker für psychotische Symptome scheint auch die **striatale D₂-Rezeptordichte** zu sein. Sie findet sich nicht nur bei Schizophrenen erhöht, sondern auch bei Manien mit, nicht jedoch bei solchen ohne psychotische Symptome (Pearlson et al. 1995).

D₂-Rezeptorantagonisten

Die gesteigerte dopaminerge Neurotransmission wird durch **Antipsychotika** reduziert (Gründer et al. 2003). Dabei ist die Behandlung mit einem niedrigaffinen D₂-Rezeptorantagonisten für eine suffiziente antipsychotische Wirkung völlig ausreichend (► Kap. 55). Substanzen wie Clozapin und Quetiapin, die mit