

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.  
Zu widerhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

**SpringerMedizin**  
Springer-Verlag GmbH  
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media  
[springer.de](http://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 Handbuchs 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

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

<b>Neurobiologie</b>					
28	<b>Alzheimer-Demenz und weitere neurodegenerative Erkrankungen</b>	267 <i>Christian Behl</i>	41	<b>Neuroendokrinologie</b>	425 <i>Volker Ott, Felix Machleidt und Jan Born</i>
29	<b>Abhängiges Verhalten bei Suchterkrankungen</b>	281 <i>Thorsten Kienast und Andreas Heinz</i>	42	<b>Neuroimmunologie</b>	435 <i>Hubertus Himmerich</i>
30	<b>Schizophrene Störungen</b>	297 <i>Johann Steiner und Bernhard Bogerts</i>	43	<b>Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring</b>	441 <i>Christoph Hiemke, Pierre Baumann und Julia Stingl</i>
31	<b>Affektive Erkrankungen</b>	315 <i>Hubertus Himmerich, Marianne B. Müller und Jürgen-Christian Krieg</i>	44	<b>Magnetresonanzverfahren</b>	465 <i>Ralf Schlösser, Kathrin Koch und Stefan Smesny</i>
32	<b>Angststörungen</b>	325 <i>Jens Plag und Andreas Ströhle</i>	45	<b>Positronen- und Einzelphotonenemissionstomographie</b>	483 <i>Gerhard Gründer</i>
33	<b>Essstörungen</b>	337 <i>Beate Herpertz-Dahlmann, Kerstin Konrad, Kristian Holtkamp und Johannes Hebebrand</i>	46	<b>Neuropsychologie</b>	495 <i>Ulrich Michael Hemmeter und Bernd Kundermann</i>
34	<b>Schlafstörungen</b>	351 <i>Axel Steiger</i>	47	<b>Psychiatrische Genetik und genetische Epidemiologie</b>	509 <i>Thomas G. Schulze, Petra Franke und Wolfgang Maier</i>
35	<b>Sexuelle Funktionsstörungen</b>	361 <i>Matthias J. Müller</i>	48	<b>Nosologische Klassifikationssysteme und Psychopharmakologie</b>	523 <i>Matthias J. Müller</i>
36	<b>Persönlichkeitsstörungen</b>	373 <i>Thomas Bronisch</i>	49	<b>Studien mit Psychopharmaka</b>	533 <i>Ralf Kohnen, Heike Beneš, Karl Broich und Thomas Fischer</i>
37	<b>Schmerz</b>	383 <i>Walter Ziegelmässer</i>	50	<b>Evidenzbasierte Medizin</b>	553 <i>Jürgen Fritze</i>
38	<b>Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung</b>	391 <i>Andrea G. Ludolph</i>	51	<b>Psychopharmakoökonomie</b>	563 <i>Aloys Prinz</i>
			52	<b>Neurobiologie der Plazebowirkung</b>	575 <i>Matthias J. Müller</i>
<b>Grundlagen und Methoden der klinischen Psychopharmakologie</b>				<b>Substanzgruppen</b>	
39	<b>Elektroenzephalographie in der Psychopharmakotherapie</b>	399 <i>Oliver Pogarell, Tilman Hensch und Ulrich Hegerl</i>	53	<b>Antidepressiva</b>	589 <i>Edith Holsboer-Trachsler und Florian Holsboer</i>
40	<b>Klinische Elektrophysiologie im Schlaf</b>	417 <i>Thomas-Christian Wetter und Edith Holsboer-Trachsler</i>	54	<b>Medikamente zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen</b>	629 <i>Heinz Grunze und Michael Bauer</i>
			55	<b>Antipsychotika</b>	659 <i>Gerhard Gründer</i>

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

## Spezielle Psychopharmakotherapie

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

## Serviceteil

<b>Farbtafeln</b> .....	1228
<b>Stichwortverzeichnis</b> .....	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: cbeh@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: mdafotakis@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  
Ismaniger 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  
Charlotenstr. 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, Laezes 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  
Semmelweisstr. 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  
Semmelweisstr. 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  
Semmelweisstr. 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 Schlossli 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 Neuropharmakologie  
Zentrum für Kognitionswissenschaften COGNIUM  
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.**

Philipps-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 (IZWV)  
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: nicolatl@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  
 Siegmund-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: mjmueller@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  
Siegmund-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@maennergesundheit.info

**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 Entwicklungsgenetik  
 85764 Neuherberg  
 E-Mail: wurst@helmholtz-muenchen.de

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

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

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

**L**

L-AP4	2-Amino-4-phosphonobuttersäure
LAAM	Levo-1- $\alpha$ -Acetylmethodol
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>
MATRICS	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>
MBDB	N-Methyl-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	Methylendioxyamphetamine
MDE	3,4-Methylendioxyethylamphetamine
MDMA	Methyldioxymethamphetamine, »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-hydroxyphenylethenglykol
MHRA	<i>British Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency</i>
MKT	Magnetkrampftherapie
MI	Myokardinfarkt
MID	Multiinfarktdemenz
mIns	<i>myo-Inositol</i>
MLR	Melanokortinrezeptor
MMAS	<i>Massachussets Male Aging Study</i>
MMSE	<i>Minimental State Examination</i>

MNS	
MOPEG	
mPFC	
MPG	
MPOA	
MRS	
MRS SADS-C	
MRT	

	malignes neuroleptisches Syndrom
3-Methoxy-4-hydroxyphenylethenglykol	
medialer präfrontaler Kortex	
Medizinproduktegesetz	
mediale präoptische Region	
Magnetresonanzspektroskopie	
<i>Mania Rating Scale</i>	
Magnetresonanztomographie (MRI Magnetresonanz-Imaging)	

MSA	
MSH	
MSLT	
MST	
MT	
MTI	
MTOC	
MUSE	
MVG	
MWCO	

N	
NA	Noradrenalin
NAA	<i>N-Acetylaspartat</i>
NAAG	<i>N-Acetylaspartyl-Glutamat</i>
NAALADase	<i>N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase</i>
naChoT	niederraffiner Cholintransporter
nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NAD	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NADP	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NaSSA	noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva

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 Dopaminwiederaufnahmehemmer
NET	Noradrenalintransporter (Norepinephrintransporter)
NFkB	<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 &amp; Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</i>
NK	Neurokinin
NKA	<i>Neurokinin A</i>
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
NME	<i>new molecular entity</i>
NMR	nukleare Magnetresonanztomographie
NMSP	<i>N-Methylspiperon</i>
NNK	<i>number needed to kill</i>
NNR	<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>	PSD	<i>postsynaptic density protein</i>
NTS	Neurotensin	PSE	<i>present state examination</i>
NUB-Richtlinien	Richtlinien über neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden	PSP	progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)
<b>O</b>		PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
OCD	<i>obsessive-compulsive disorder</i>	PTP	<i>permeability transition pores</i>
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-2(di-n-propylamino)tetralin	PVN	Nucleus paraventricularis
OMFD	O-Methyl-[ <sup>18</sup> F]F-DOPA	PXR	Pregnant-X-Rezeptor
OPD	operationalisierte psychodynamische Diagnostik	<b>Q</b>	
OR	Odds-Ratio	QALY	<i>quality-adjusted life years</i>
OROS	<i>osmotic release oral system</i>	QSAR	<i>quantitative structure/activity relationship</i>
OSAS	obstruktives Schlapapnoe-Syndrom		(quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen)
OXT	Oxytozin	QTL	<i>quantitative trait locus</i>
<b>P</b>		<b>R</b>	
P <sub>i</sub>	anorganisches Phosphat	Raf	Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
PANDAS	<i>pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections</i>	Ras	Komponente des ERK MAP-Kinase-Signalwegs
PANSS	<i>Positive and Negative Symptoms Scale</i>	rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
PCA	p-Chloramphetamin	RCT	<i>randomized controlled trial</i>
PCOS	Syndrom der polyzystischen Ovarien	REM	<i>rapid eye movement</i>
PCP	Phencyclidin	RGS	<i>regulation of G-protein signaling</i>
PCr	Phosphokreatinin	RIMA	reversibler Hemmer der Monoaminoxidase Typ A
PCR	Polymerasekettenreaktion	RISC	<i>RNA-induced silencing complex</i>
PD	Parkinson-Erkrankung	RLS	Restless-legs-Syndrom
PDD	Parkinson-Syndrome mit Demenzentwicklung ( <i>Parkinson's disease with dementia</i> )	RNAi	RNA-Interferenz
PDE	Phosphodiesterase	ROI	<i>region of interest</i>
PDE5	Phosphodiesterase-Typ-5	RONS	<i>reactive oxygen and nitrogen species</i>
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i> (thrombozytärer Wachstumsfaktor)	ROS	Sauerstoffradikal
PET	Positronenemissionstomographie	Rsk-2	ribosomale S-6 Kinase
PFC	präfrontaler Kortex	RTS	Rubinstein-Taybi-Syndrom
PGE	Prostaglandin E	RZPD	Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung
Pgp	P-Glykoprotein	<b>S</b>	
PHF	gepaarte helikale Filamente ( <i>neurofibrillary tangles</i> )	SAD	saisonale abhängige Depression
phMRI	<i>pharmacological magnetic resonance imaging</i>	SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
PI	Phosphoinositid	SAR by NMR	<i>structure/activity relationships by nuclear magnetic resonance</i>
PI3	Phosphatidylinositol-3	SARI	Serotoninantagonist-/wiederaufnahmehemmender
PICK1	Protein interagierend mit C-Kinase	SAS	Sipson-Angus-Skala
PIP <sub>2</sub>	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat	SB	<i>Severe Dementia Battery</i>
PKA	Proteinkinase A	SBMA	spinobilbäre Muskelatrophie (Kennedy-Erkrankung)
PKC	Proteinkinase C	SCA	spinozerebelläre Ataxie
PLC	Phospholipase C	SCID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV-TR
PLE	paraneoplastische limbische Enzephalitis	SCL-90-R	Symptom-Checkliste von Derogatis
PLMD	<i>periodic limb movement disorder</i>	SCN	Nucleus suprachiasmaticus
PLMS	<i>periodic limb movements in sleep</i>	SD	semantische Demenz
PLP	Pyridoxal-5-phosphat	SE	Schlafentzug
PM	<i>poor metabolizer</i>	SERM	selektive Östrogenrezeptormodulatoren
PMDD	<i>prämenstruelle dysphorische Störung</i>	SERT	Serotonintransporter
PME	Phosphomonoester	SGA	<i>second generation antipsychotic</i>
PMN	progressive Motoneuropathie	SGB	Sozialgesetzbuch
PMS	prämenstruelles Syndrom	SHBG	<i>sex hormone binding globulin</i>
PoC	Proof-of-Concept	SHR	<i>spontaneous hypertensive rat</i>
POCD	postoperative kognitive Dysfunktion	SIADH	<i>short hairpin RNA</i>
POMC	Proopiomelanokortin	SIH	<i>Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion</i>
PPA	primäre progressive Aphasia	siRNA	stressinduzierte Hypothermie
PPHN	pulmonale Hypertonie des Neugeborenen	SKAT	<i>small interfering RNA</i>
PPI	Präpulsinhibition	SMA	Schwellkörperautoinjektionstherapie
PPY	Peptid YY (Darmhormon mit appetithemmender Wirkung)	SMARD	<i>supplementary motor area</i> (supplementärmotorischer Kortex)
PREDI	Prozess- und ressourcenorientierte psychosoziale Diagnostik	SMAST-Fragebogen	spinale Muskelatrophie mit Atemnot
PRL	Prolaktin	SNC	<i>Michigan Alcoholism Screening Test</i>
PrP	Prionprotein	SNP	Substantia nigra pars compacta
PS	Präsenilin	SNRI	<i>single nucleotide polymorphism</i>
		snRNP	selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmmer
			<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	<b>U</b>	
SPA	<i>Scintillation Proximity Assay</i>	UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
SPC	<i>summary product characteristics</i>	UCN	Urokortin
SPECT	<i>single-photon emission computed tomography</i> (Einzelphotonenemissionstomographie)	UM	<i>ultrarapid metabolizer</i>
SPRINT	<i>Short Posttraumatic Stress Disorder Rating Interview</i>	UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
SPT	<i>sleeping period time</i>	UTP	Uridintriphosphat
SRC	<i>steroid receptor coactivator</i>	<b>V</b>	
SRE	<i>steroid-responsive element</i>	vAChT	vesikulärer Acetylcholintransporter
SRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer	VBR	<i>ventricle-to-brain ratio</i>
SRIF	<i>somatostatin release inhibiting factor</i>	VCI	vascular cognitive impairment
SSDS	<i>sudden sniffing death syndrome</i>	VD	askuläre Demenz
SSLP	<i>simple sequence length polymorphism</i>	VGSC	spannungsabhängiger Na <sup>+</sup> -Kanal
SSNRI	selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	VIP	vasoaktives intestinales Peptid
SSRI	selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer	VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Kortex
STAR*D	<i>Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression</i>	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>
<b>T</b>		VTA	Area tegmentalis ventralis
TACA	<i>trans-4-Aminocrotonsäure</i>	<b>W</b>	
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	t-Butylbicyclophosphorothionat	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	<b>X</b>	
TdP	Torsades de pointes	XR	<i>extended release</i>
TGF	<i>transforming growth factor</i>	<b>Y</b>	
TH	Tyrosinhydroxylase	Y-BOCS	<i>Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</i>
THC	Δ <sup>9</sup> -Tetrahydrocannabinol	YMRS	<i>Young Manic Rating Scale</i>
THDOC	Tetrahydrodesoxykortikosteron	<b>Z</b>	
THP	Tetrahydroprogesteron	ZVT	Zahlenverbindungstest
THS	tiefe Hirnstimulation		
Thy1	<i>thymus cell antigen 1</i>		
TIA	transiente ischämische Attacke		
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	Tyrosinkinaserezeptoren für NGF, BDNF, NT		
Trk-Rezeptor	Track-Rezeptor		
TRPV1	<i>transient receptor potential channel (Vanilloid-rezeptor)</i>		
tRNS	transkranielle Rauschstromstimulation		
TSH	Thyrotropin		

# 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 Kraepelin'schen **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. Daraus 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 »Zellularpathologie« die Grundlagen für eine kategoriale Klassifikation von somatischen Erkrankungen nach ihrer Histopathologie legte. In dem Begehr 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.

Angesichts der extremen phänomenologischen Heterogenität, die viele Krankheitsgruppen auszeichnet, ist dies auch nicht verwunderlich. Die alltägliche klinische Beobachtung, dass die typische »Schizophrenie« und die typische »manisch-depressive Krankheit« Idealtypen eines phänomenologischen Kontinuums darstellen, führte dann auch zur Forderung, dass kategoriale durch **dimensionale Klassifikationssysteme** abzulösen seien (z. B. Crow 1990). Bereits 1955 hatte Freyhan vorgeschlagen, die Therapie nicht an Krankheitsentitäten, sondern an Zielsymptomen (*target symptoms*) zu orientieren (Freyhan 1955). Für ganze Störungsgruppen waren schon vor mehr als 20 Jahren multiaxiale, phänomenologisch orientierte Klassifikationssysteme vorgeschlagen worden (Benkert et al. 1985). Alle diese Bestrebungen fanden ihren Niederschlag auch in den letzten Revisionen der ICD und des DSM, mit denen Schritte zu einer phänomenologischen Betrachtungsweise psychischer Störungen gemacht 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](http://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 schizophrenen 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 schizophrene, schizoaffektive oder bipolare Störung assoziiert sind. Daraus folgt unmittelbar, dass der im individuellen Patienten ausgeprägte Phänotyp durch die individuelle Ausprägung und Kombination der verschiedenen Risikogene bestimmt wird.

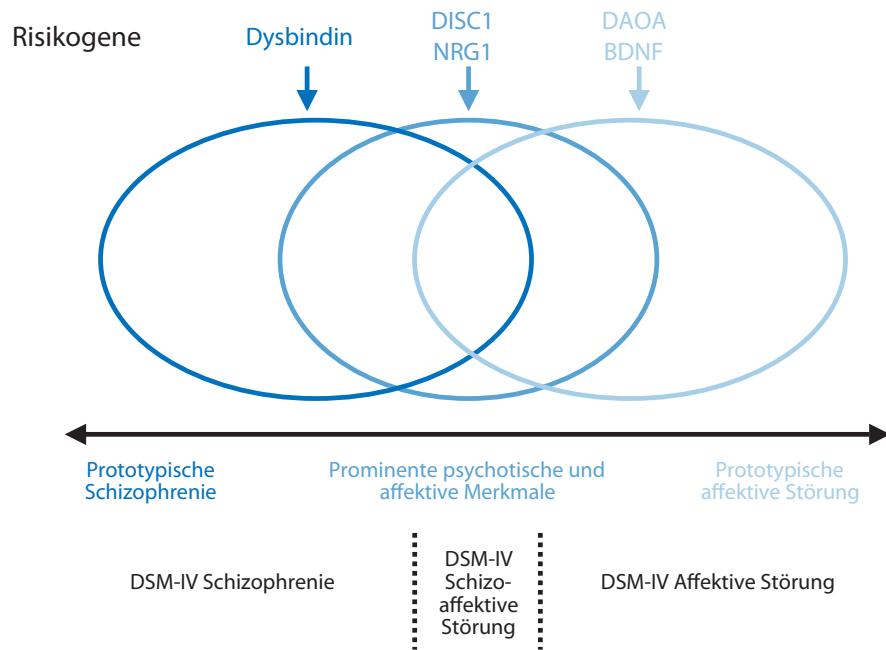
Abb. 1.1 illustriert die Beziehung zwischen spezifischen Risikogenen und verschiedenen klinischen Phänotypen. Zwar basieren diese Beobachtungen primär doch wieder auf den klassischen, psychopathologisch orientierten Diagnosen, doch wird deren Unschärfe deutlich.

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 Teilespekte der klassischen psychischen Störungen zuzuordnen. Diese als **intermediäre Phänotypen** (oder **Endophänotypen**) bezeichneten Charakte-

**Tab. 1.1** Die aktuelle Evidenz für die Bedeutung verschiedener Risikogene für die Pathophysiologie schizophrener, schizoaffektiver und bipolärer 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 schizoaffektiven Phänomenologie durchgeführt wurden.



**Abb. 1.1** Vereinfachtes Modell für die Beziehung zwischen spezifischen Suszeptibilitätsgen (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 intermedialer 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 unmittelbar 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 Verhaltensebene 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 zwangslös, 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-HT<sub>2</sub>-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 D<sub>2</sub>-Rezeptorverfügbarkeit im Putamen auf, was nach heutigen Modellen auf verminderte synaptische Dopaminkonzentrationen in dieser Hirnstruktur hinweist (Meyer et al. 2006). Ein solcher Typus einer depressiven Störung mit einer verminderten dopaminergen Neurotransmission, der neben der motorischen Verlangsamung auch durch eine ausgeprägte Anhedonie gekennzeichnet ist, könnte einen neurobiologisch definierten Subtyp der heterogenen Entität »Depression« darstellen, der aufgrund seiner spezifischen Biologie auch einer besonderen Therapie bedarf.

Bei Patienten mit einer Substanzabhängigkeit scheint die reduzierte Dopamin-D<sub>2</sub>-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 dopaminerger Systeme könnte auch einen Teil der Vulnerabilität für Substanzabhängigkeiten darstellen. So erleben gesunde Probanden mit der niedrigsten striatalen D<sub>2</sub>-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 D<sub>2</sub>-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

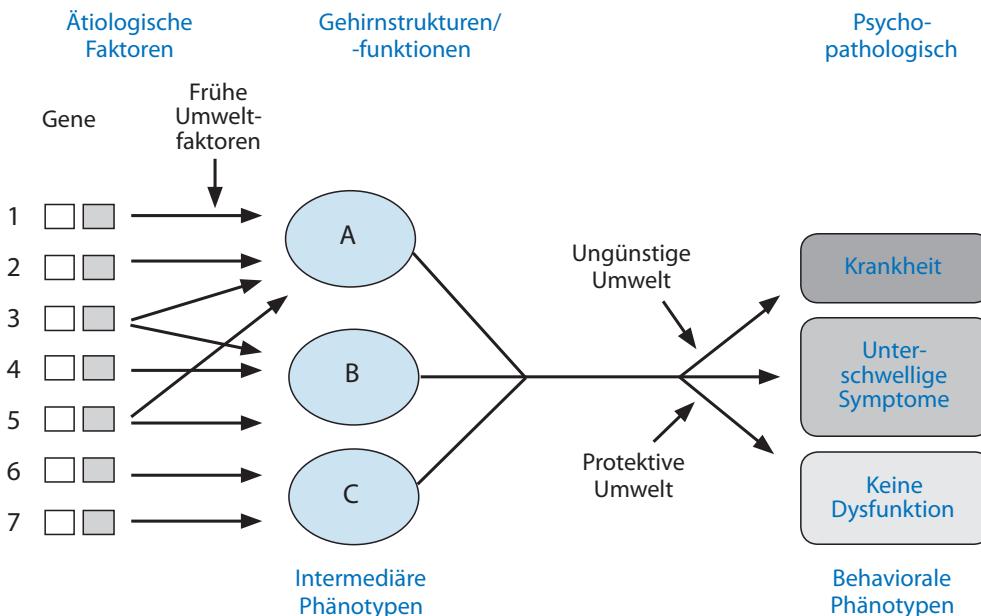


Abb. 1.2 Hypothetische Beziehung zwischen Suszeptibilitätsgenotyphen (links) und dem Phänotyp der Erkrankung (rechts). (Aus Zobel u. Maier 2004)

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**<sup>1</sup> (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 D<sub>2</sub>-artige Dopaminrezeptoren. Alle Substanzen dieser Gruppe binden auch mit mehr oder weniger hoher Affinität

- an verschiedene Serotoninrezeptoren (v. a. 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, an denen sie nicht nur als Antagonisten, sondern auch als Agonisten wirken können, dann aber auch an 5-HT<sub>6</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren, über die zumindest teilweise ihre »atypischen« Eigenschaften erklärt werden),
- an muskarinische Acetylcholinrezeptoren,
- an α<sub>1</sub>-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 kommt (► 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<sub>1</sub>-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<sub>2</sub>-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<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist M100907 in der präklinischen Entwicklung durch eine Charakteristik wie Clozapin ausgewiesen. In der klinischen Prüfung war die Substanz dann zwar Plazebo 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 Plazebo nicht ebenbürtig waren, sind der partielle D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist (+)-UH232, der CB<sub>1</sub>-Cannabinoidrezeptorantagonist SR-141716 oder der kombinierte D<sub>4</sub>-/5-HT<sub>2</sub>-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 Antidepressiva-forschung.

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

genuine 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 klinischen 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 Neu-entwicklung 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 verkauftes 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 Duloxetin, 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 Schrottschussprinzip durch

eine »selektive« Polypharmazie zu ersetzen, ist eine der größten Herausforderungen der Psychiatrie der nächsten Jahrzehnte.

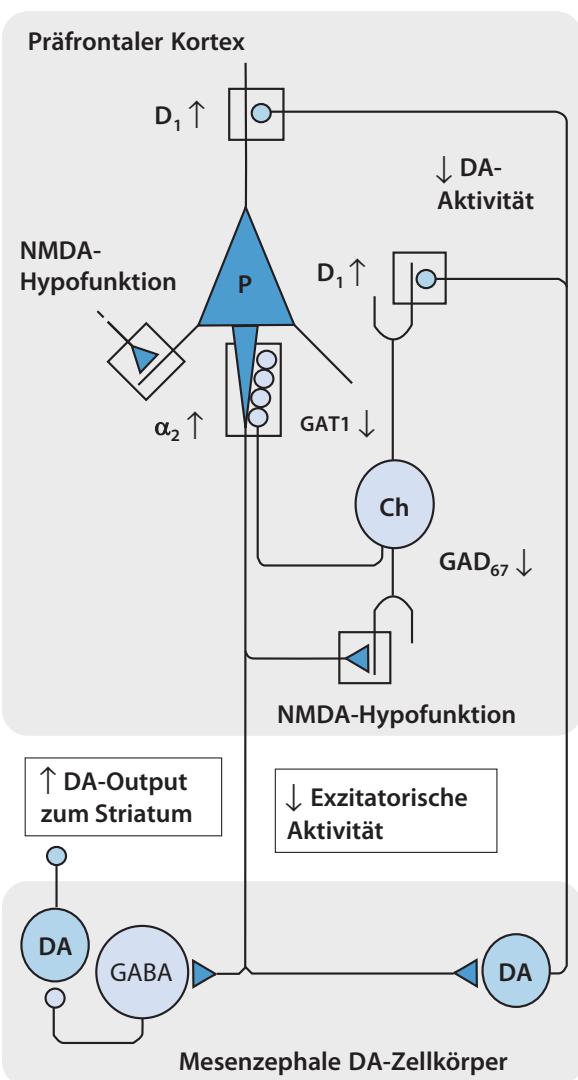
## 1.5 Grundzüge einer funktionalen Psychopharmakotherapie

### 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 dopaminerger 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 spekulativen 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 dopaminerger 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 dopaminerger Neuronen. Dies wiederum hat einerseits eine verminderte Aktivität dieser dopaminerger 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  $D_1$ -Rezeptoren. Die Verminderung der NMDA- wie auch der  $D_1$ -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  $\alpha_2$ -GABA<sub>A</sub>-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  $D_2$ -artigen Dopaminrezeptoren** (► Kap. 55). Das gilt auch für die Gruppe der partiellen  $D_2$ -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 Schizophrenien erhöhten Sensitivität gegenüber Amphetamine (Laruelle et al. 1996). Eine solche **Hyper-sensitivität gegenüber Amphetamine** 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 dopaminerige 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 dopaminerger Marker für psychotische Symptome scheint auch die **striatale  $D_2$ -Rezeptordichte** zu sein. Sie findet sich nicht nur bei Schizophrenien erhöht, sondern auch bei Manien mit, nicht jedoch bei solchen ohne psychotische Symptome (Pearlson et al. 1995).

### **D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten**

Die gesteigerte dopaminerge Neurotransmission wird durch **Antipsychotika** reduziert (Gründer et al. 2003). Dabei ist die Behandlung mit einem niedrigaffinen  $D_2$ -Rezeptorantagonisten für eine suffiziente antipsychotische Wirkung völlig ausreichend (► Kap. 55). Substanzen wie Clozapin und Quetiapin, die mit