

# Pro und Kontra: Monotherapie – Goldstandard der Psychopharmakabehandlung?

*For and Against: Is Monotherapy the Gold Standard of Psychopharmacology?*

## Pro

Christoph Fehr

Verschiedene nationale wie internationale Studien zeigen einen zunehmenden Trend zur Mehrfachverordnung von Psychopharmaka insbesondere während der stationären Behandlung psychiatrischer Patienten [1,2]. Ich möchte anhand der verfügbaren Daten zur Antipsychotikabehandlung begründen, warum eine Monotherapie weiterhin den Goldstandard der Behandlung darstellen sollte.

### **„Eine Monotherapie mit atypischen oder auch typischen Antipsychotika stellt eine sichere und wirksame Behandlungsform dar“**

Umfangreiche Metaanalysen nach den Kriterien der Cochrane Collaboration belegen u. a. die Wirksamkeit verschiedener atypischer Antipsychotika, u. a. von Risperidon [3,4], Olanzapin [5] und Quetiapin [6], jedoch auch typischer Antipsychotika, wie z. B. Haloperidol [4] in der Akutbehandlung schizophrener Patienten. Von einer inferioren Wirkung atypischer Antipsychotika gegenüber typischen Antipsychotika kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht ausgegangen werden [7]. Entgegen der weit verbreiteten Meinung, dass eine Monotherapie mit atypischen Antipsychotika keine ausreichende Wirkung auf schwerer erkrankte Patienten besitze, konnte in der naturalistisch angelegten „Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcome (IC-SOHO) Studie“ eine Wirkung atypischer Antipsychotika auf Symptome wie Feindseligkeit und Aggressivität sowohl kurz- als auch mittelfristig eindeutig nachgewiesen werden [8,9]. Zwei atypische Antipsychotika, Olanzapin und Ziprasidon, stehen als i. m. Applikation zur Verfügung und können als Monosubstanzen zur Behandlung erregter Patienten eingesetzt werden. Insbesondere für den Einsatz von Olanzapin i. m. sprechen zwei Untersuchungen an agitierten Patienten mit einer Schizophrenie, in denen Olanzapin i. m. als Monotherapie vergleichbar wirksam wie Lorazepam oder Haloperidol i. m. war [10].

### **„Eine Non-Response auf eine Monotherapie gibt eine klare Handlungsempfehlung“**

Eine Monotherapie besitzt ebenfalls entscheidende Vorteile bei einem Nichtansprechen auf die durchgeführte Therapie. Neue Metaanalysen haben eindeutig gezeigt, dass eine signifikante Besserung aller psychotischen Symptome innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen auftritt und dass diese Besserung prädiktiv für die weitere und nachhaltige Response auf das Pharmakon ist [11,12]. Dies bedeutet, dass innerhalb eines Zeitfensters von ca. 14 Tagen nach Beginn der Behandlung eine sehr wahrscheinlich unwirksame Monotherapie identifiziert und ohne weitere Verzögerung durch eine andere Substanzgruppe ersetzt werden kann. Dieser Erkenntnisgewinn ist für die längerfristige Therapieplanung oft entscheidend und ist mit einer Kombinationstherapie nicht zu erreichen.

### **„Eine wirksame Monotherapie führt zu einer kontinuierlichen Symptombesserung und Remission“**

Ein weiterer geläufiger Irrtum ist, dass sich mit einer Monotherapie keine ausreichende stabile Response bei einer Vielzahl von Patienten erreichen lässt. Diese Fehlannahme ist meines Erachtens durch die reine Fokussierung auf das Ausmaß an erreichter Besserung während der teilweise nur noch 4–6 Wochen dauernden stationären Behandlung begründet. Die Clozapin/Chlorpromazinvergleichsstudie von Lieberman et al. (2003) [13] an einer Gruppe ersterkrankter chinesischer Patienten zeigt exemplarisch, dass der Anteil remittierter Patienten auch jenseits dieses Beobachtungszeitraums kontinuierlich weiter ansteigt. Obwohl 8 Wochen nach Beginn der Behandlung erst 50% der Patienten eine Response in Form einer 50%-Reduktion der Symptome auf der BPRS erreicht hatten, erreichten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 80 bzw. 86% der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen eine Remission [13]. Ein vergleichbarer Verlauf der Responsekurve konnte auch in der 26-wöchigen Vergleichsstudie zwischen Olanzapin und Aripiprazol beobachtet werden [14]. Der Anteil der vollständig remittierten Patienten, der nach der 6. Woche bei 61% in der Aripiprazolgruppe und

## Bibliografie

Psychiat Prax 2006; 33: 207–210 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2006-939989  
ISSN 0303-4259

61% in der Olanzapin-Gruppe gelegen hatte, stieg bei den weiter in der Studie verbliebenen Patienten bis zum Studienende nach 6 Monaten auf 81% (Aripiprazol) bzw. 86% (Olanzapin) an [14]. Für den Behandlungsalltag bedeutet dies, dass bei Patienten mit einer spürbaren initialen Besserung unter einer antipsychotischen Monotherapie eine weitere Besserung, schließlich auch eine Remission im weiteren Behandlungsverlauf erwartet werden kann.

#### „Die Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit einer antipsychotischen Kombinationsbehandlung ist schlecht“

Die meisten vorliegenden Daten beschränken sich auf Fallserien oder kleine offene Behandlungsstudien mit wenigen (< 20) Teilnehmern, lediglich einige methodisch aufwendige randomisierte doppelblinde Studien liegen vor [1, 15]. Lediglich Clozapin als Reservemedikation zur Behandlung therapieresistenter Patienten nimmt eine gewisse Ausnahmestellung ein. Selbst die gängige klinische Praxis einer initial zeitgleichen Verabreichung eines typischen Antipsychotikums (z.B. Haloperidol) mit einem atypischen Antipsychotikum ist durch keine strukturierte Untersuchung gestützt. Eine naturalistische Verlaufsbeobachtung zur Durchführung einer Kombinationstherapie von typischen Antipsychotika mit Clozapin wies bereits auf eine erhöhte Rate unerwünschter Nebenwirkungen, wie EEG-Veränderungen oder auch deliranter Zustände hin [16].

#### „Eine Kombinationsbehandlung ist nicht besser wirksam als eine Monotherapie“

Die weiteren mit Clozapin und anderen atypischen Antipsychotika durchgeführten Kombinationsstudien sprechen keinesfalls für eine klare Überlegenheit einer Kombinationsbehandlung [17]. Ausgehend vom Rezeptorbindungsprofil von Clozapin mit einer schwachen Affinität zu Dopamin D2 Rezeptoren („D2-Lücke“) wurde die Kombinationsbehandlung von Clozapin mit D2-affinen Antipsychotika, wie z. B. Risperidon häufig als molekularpharmakologisch begründbare Augmentierungsstrategie therapieresistenter Patienten angesehen. In den drei zur Wirksamkeitsbeurteilung der Kombinationsbehandlung von Risperidon und Clozapin durchgeführten doppelblinden randomisierten Untersuchungen [18–20] konnte lediglich in einer Untersuchung [18] ein schwaches zusätzliches Benefit der Kombinationsbehandlung gegenüber der Clozapin-Monotherapie registriert werden.

#### „Eine Polypharmakotherapie ist nebenwirkungsträchtig und potenziell gefährlich“

Im Vergleich zu den vorliegenden Sicherheitsdaten zur Monotherapie bleiben die möglichen Risiken einer Kombinationsbehandlung vollkommen im Dunkel. In den oben angeführten Clozapin-Risperidon-Augmentationsstudien wurde bei den kombinierten behandelten Patienten u. a. eine verstärkte Sedierung [19], ein Anstieg der Prolaktinspiegel [19], ein Anstieg des Nüchternserumglukosewertes [20] sowie eine signifikante Verschlechterung frontallhirnabhängiger neuropsychologischer Leistungen [20] gegenüber den monotherapeutisch behandelten Patienten festgestellt. Die immer noch geringen Fallzahlen und kurze Studiendauern lassen weiterreichende Schlüsse u. a. zur Mortalität nicht zu.

#### „Eine Kombinationstherapie ist teuer“

Im Hinblick auf den fraglichen Nutzen und das unklare Risiko sollten auch die hohen Therapiekosten beachtet werden. Bei einer Kombinationstherapie zweier atypischer Antipsychotika übersteigen die Tagestherapiekosten leicht 10 €, was den niedergelassenen Psychiater angesichts der oben beschriebenen Datenlage in erhebliche Begründungsnöte gegenüber der Krankenkasse bringt.

**Zusammenfassend** sollte daher die Polypharmakotherapie mit Antipsychotika – wenn immer möglich – unterbleiben. Eine ausreichend dosierte und ausreichend lang durchgeführte Monotherapie stellt die sicherere und bessere Alternative dar.

Dr. Christoph Fehr  
Psychiatrische Klinik der Universität Mainz  
Untere Zahlbacher Straße 8  
55131 Mainz  
E-mail: fehrc@uni-mainz.de

#### Kontra

Karl Bechter

Monotherapie (MT) mit Psychopharmaka wird bei affektiven und schizophrenen Psychosen propagiert, obwohl hierfür die wissenschaftliche Evidenz fehlt. MT ist ein Idealfall, aber nicht mehr. In der modernen Medizin bedeutet Behandlungsoptimierung meist Kombinationstherapie (KT). Warum sollte dies in der Psychopharmakotherapie anders sein, zumal das ZNS besonders hohe Organkomplexität aufweist. Allerdings ist die Studienlage zur Therapieoptimierung schlecht. Noch wichtiger ist: Das Wissen über die Pathogenese der Psychosen ist begrenzt. Therapieansätze beruhen im Wesentlichen auf Erfahrungswerten. Betrachtet man vereinfachend nur biologische Aspekte in der Pathogenese der Psychosen, so ist zu fragen: Was soll mit Psychopharmaka erreicht werden? Sicherlich größtmögliche Gesundheit! Aber Gene, Stress, angeborene und erworbene Vulnerabilität, Gehirnentwicklungsstörungen, hirnfunktionelle (z. B. Neurotransmitter) und hirnstrukturelle Veränderungen sind wahrscheinlich beteiligt. Symptome sind sehr variabel, auch im intraintividuellen Verlauf. Ätiologisch geklärte nosologische Entitäten wie Enzephalitis oder velokardiofaziales Syndrom, eine genetisch gut charakterisierte Erkrankung, sind in Verlauf und Symptomatik ebenso komplex und zeigen beispielhaft das Dilemma. Wie sollte man Krankheiten mit MT adäquat behandeln können, wo der Fokus der Therapie sich ständig ändert?

Betrachtet man ausschließlich Neurotransmitterstörungen, welche bei Psychosen offensichtlich beteiligt sind, so findet man Störungen des neuronalen Dopaminsystems nicht nur bei Schizophrenie, sondern auch bei Depression und Sucht. Wo ist jeweils der relevante Angriffspunkt der Therapie? Aktuelle Neuentdeckungen belegen die begrenzten Kenntnisse von Systemzusammenhängen [21]. Psychopharmaka unterscheiden sich vielfältig in ihrem Rezeptorwirkungs- und Affinitätsprofil. Diese Komplexität, bekannt aus Tier- und Laborversuchen, ist in der Differenzierung der Therapie nicht annähernd abgebildet, keinesfalls in Studienqualität. Eindeutig sind inzwischen auch Befunde, dass

hirnstrukturelle Veränderungen bei Psychosen vorkommen, zum Teil anlagebedingt, zum Teil neu im Verlauf der Erkrankung. Wie diese Neurodegeneration entsteht, ist noch nicht klar. Zahlreiche Befunde über neurotoxische [22], inflammatorische und immunologische Vorgänge weisen diesen eine mögliche Rolle zu [23,24]. Ein Vergleich zwischen demyelinisierenden neurologischen Erkrankungen und Befunden bei schizophrenen und bipolaren Psychosen zeigte viele Ähnlichkeiten [25]. Antiinflammatorische add-on-Therapie erzielte bei schizophrenen und bei affektiven Störungen einen zusätzlichen therapeutischen Effekt [26].

Betrachtet man nur die Zytokinebene und dadurch auslösbare Veränderungen bei psychisch Gesunden, so wird die klinische Komplexität deutlich [27]: Ein einzelnes Zytokin, hier IFN- $\alpha$ -Therapie, löst bei 60–80% der Therapierten psychische Störungen aus, insbesondere ein Stimmungskognitionssyndrom (SKS) oder ein neurovegetatives Syndrom (NVS). Prädiktiv für das SKS ist eine starke ACTH-Ausschüttung in den ersten 3 Stunden nach Beginn der IFN- $\alpha$ -Therapie, für das NVS gibt es keine Prädiktoren. Biochemische Veränderungen im Tryptophan und Serotoninstoffwechsel spielen für das SKS eine Rolle, involviert sind aber verschiedene Zellsysteme, nicht nur Neurone. Serotoninrezeptoren sind in Basalganglien, Striatum und zerebralem Kortex weit verteilt zu finden [8], aber auch auf Lymphozyten zahlreich und spielen in der Kommunikation von Immunzellen eine entscheidende Rolle [29]. Wo entsteht also der entscheidende therapeutische Effekt bei der Beeinflussung des Serotonin-/Tryptophanstoffwechsels durch Pharmaka? Geht es wirklich nur um neuronale Wirkungen wie in den meisten pathogenetischen Hypothesen? Bei IFN- $\alpha$ -Therapie hilft präventiv die Gabe eines Serotonin-Reuptake-Hemmers (Paroxetin), gegen depressive und kognitive Symptome und Angst oder somatische Symptome [30].

Es bleibt also festzuhalten: Die Pathogenese der Psychosen ist unklar, für die Therapie spielen wohl nicht nur neuronale Zellen eine Rolle. Die Mikroglia erscheint nach neuen PET-Imaging-Befunden von Bedeutung [31]. Die wichtige Rolle der Mikroglia, z.B. beim neuropathischen Schmerz wurde gerade erst nachgewiesen [32], und bisherige rein neuronale Hypothesen damit wesentlich ergänzt [33].

In der Versorgungsrealität psychiatrischer Erkrankungen überwiegen Kombinationstherapien [34]. Kollege A. Zacher hat beim Bayerischen Nervenärztetag 2005 die Situation so zusammengefasst: „2000 Nervenärzte können nicht irren“. Er meinte damit, dass viele Patienten KT erhalten, weil diese sich bewährt hat. Er polemisierte trotzdem gegen Polypharmazie i.S. einer unüberlegten voreiligen und beliebigen KT. Aktuelle Leitlinienempfehlungen verschiedener psychiatrischer Fachgesellschaften stimmen erstaunlich wenig überein [35,36], positiv ausgedrückt, Therapie in der Psychiatrie kann immer noch als ärztliche Kunst angesehen werden [37]. Die jetzt viel und kontrovers diskutierte, groß angelegte CATIE-Studie [38] zeigt immerhin, dass unter naturalistischen Bedingungen die wissenschaftliche Evidenz einer differenziellen Psychopharmakotherapie ernüchternd gering ist. Aus der eigenen klinischen Erfahrung kann ich die häufige Empfehlung einer MT nur unverständlich finden. Die verschiedenen Psychopharmaka sind auf Rezeptorebene verschieden, was dem

klinischen Eindruck der Wirkungen entspricht. Der Mangel an gezielten Studien zur differenziellen Pharmakotherapie ist eben zu beklagen. Im klinischen Alltag wird dies auf vielfältige Weise evident: Der bei Psychosen häufig gestörte Schlaf-Wach-Rhythmus ist doch einer MT schwer zugänglich, in vielen Fällen mit KT aber rasch zu bessern durch Gabe aktivierender Pharmaka morgens und schlafanstößender Pharmaka abends. Akute Psychosestadien werden doch sinnvollerweise anders behandelt als Spätstadien, akut in höheren Dosen und KT, weil so das klinische Erregungsniveau und die Typizität der Symptome am besten, nämlich differenziell berücksichtigt werden. Wie soll das denn mit MT funktionieren? Bestimmt nicht optimal.

Ein wichtiges Beispiel der Neuropsychiatrie, gleichzeitig die erste Erkrankung mit nachgewiesener Neurotransmitterstörung, ist die Parkinsonsche Krankheit. Die wissenschaftlich und therapeutisch höchst bedeutsame Dopa-Therapie ist zwar Teil auch der aktuellen Therapieempfehlungen, aber jetzt wird komplexe KT, phasen- und syndromgerecht verschieden, als optimal empfohlen [39]. Analog sind erfahrene Psychiater, so glaube ich, in der Lage, die für die Psychosenbehandlung noch nicht existierende wissenschaftliche Evidenz einer KT intuitiv, klinisch kontrolliert und einzelfallbezogen als optimierte Therapie vorwegzunehmen. Man sollte diese Erfahrung nicht schlecht machen, sondern nutzen, um intelligent angelegte Studien höherer Evidenzkategorien durchzuführen [40]. Voreilige Simplifizierung durch Empfehlung von MT dient dem Patienten nicht, sondern einem nur vermeintlich perfekten, letztlich aber zu reduktionistischen Therapieanspruch.

Prof. Dr. Karl Bechter  
 Bezirkskrankenhaus Günzburg  
 Ludwig-Heilmeyer-Straße 2  
 89312 Günzburg  
 E-mail: Karl.Bechter@bkh-guenzburg.de

### Literatur

- 1 Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004; 11: 313–327
- 2 Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 26
- 3 Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; 2: CD000440
- 4 Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; 2: CD003082
- 5 Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; 1: CD001359
- 6 Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 2: CD000967
- 7 Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; 4: CD004410
- 8 Bitter I, Czobor P, Dossenbach M, Volavka J. Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *Eur Psychiatry* 2005; 20: 403–408
- 9 Dossenbach M, Arango-Davila C, Silva Ibarra H, Landa E, Aguilar J, Caro O, Leadbetter J, Assuncao S. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or

- haloperidol: 12-month follow-up of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1021 – 1030
- <sup>10</sup> Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 18: CD003729
- <sup>11</sup> Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1228 – 1235
- <sup>12</sup> Leucht S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane JM. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1543 – 1549
- <sup>13</sup> Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, Ji Z, Koch G, Hamer RM. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 995 – 1003
- <sup>14</sup> McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65, Suppl 18: 47 – 56
- <sup>15</sup> Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 323 – 330
- <sup>16</sup> Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippius H. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *Br J Psychiatry Suppl* 1992; 17: 54 – 59
- <sup>17</sup> Davis JM. The choice of drugs for schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354: 518 – 520
- <sup>18</sup> Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 130 – 136
- <sup>19</sup> Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, Alptekin K, Ertugrul A, Jayathilake K, Gogus A, Tunca Z, Meltzer HY. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 63 – 72
- <sup>20</sup> Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Stip E, Williams R, MacEwan GW, Wasan K, Procyshyn R. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354: 472 – 482
- <sup>21</sup> Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD. Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature* 2005; 438: 854 – 857
- <sup>22</sup> Tebartz van Elst L, Valerius G, Büchert M, Thiel T, Rüscher N, Bubl E, Hennig J, Ebert D, Olbrich HM. Increased prefrontal and hippocampal Glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 724 – 730
- <sup>23</sup> Bechter K. Mild encephalitis underlying psychiatric disorder – A reconsideration and hypothesis exemplified on Borna disease. *Neurol Psychiatry Brain Res* 2001; 9: 55 – 70
- <sup>24</sup> Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 346 – 351
- <sup>25</sup> Davis KL, Stewert DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, Buxbaum J, Haroutunian V. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 441
- <sup>26</sup> Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, Sokullu S, Krampe K, Ulmschneider M, Engel RR, Möller HJ, Schwarz MJ. Beneficial antipsychotic effect of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1029 – 1034
- <sup>27</sup> Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon- $\alpha$ . *Biol Psychiatry* 2004; 56: 819 – 824
- <sup>28</sup> Haas HS, Schauenstein K. Neuroimmunomodulation via limbic structures: The neuroanatomy of psychoimmunology. *Prog Neurobiol* 1997; 51: 195 – 222
- <sup>29</sup> O'Connell PJ, Wang X, Leon-Ponte M, Griffiths C, Pingle SC, Ahern GP. A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood* 2006; 107: 1010 – 1017
- <sup>30</sup> Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24 – 31
- <sup>31</sup> Banati RB. Microglia in psychiatric disease. *World J of Biol Psychiatry* 2005; 6, Suppl 1: S62 – 63
- <sup>32</sup> Coull JAM, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, Koninck Y De. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005; 438: 1017 – 1021
- <sup>33</sup> Torsney C, MacDermott AB. A painful factor. *Nature* 2005; 438: 923 – 925
- <sup>34</sup> Messer T, Tiltscher C, Schmauss M. Polypharmazie in der Behandlung der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiat* 2005; DOI 10.1055/s-2005-915576
- <sup>35</sup> Kovess V, Caldas de Almeida José M, Carta M, Dubuis J, Lacaumontie E, Pellet J et al. Professional team's choices of intervention towards problems and needs of patients suffering from schizophrenia across six European countries. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 521 – 528
- <sup>36</sup> Stiegler M, Rummel C, Wahlbeck K, Kissling W, Leucht S. European psychiatric treatment guidelines: is the glass half full or half empty? *Eur Psychiatry* 2005; 20: 554 – 558
- <sup>37</sup> Bloch S. The art of psychiatry. *World Psychiatry* 2005; 4: 130 – 134
- <sup>38</sup> Liebermann JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209 – 1223
- <sup>39</sup> Reichmann H. Medikamentöse Parkinson-Therapie. *Nervenarzt* 2005; 76: 1547 – 1558
- <sup>40</sup> Gitlin M. Treatment resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 227 – 240