

2.2 Experimentelle und klinische Pharmakologie

W. Gaebel

2.2.1 Einleitung

Die Geschichte des Chlorpromazin und die mit ihr verbundene konzeptuelle Entwicklung des Begriffs "Neuroleptikum" sind beispielhaft für die Bedeutung eines klinischen Empirismus, der, ausgehend von Zufallsbefunden, durch systematische Beobachtung und klinische Analogiebildung zur praktischen Einführung wirksamer Therapieprinzipien führt (DENIKER 1988). Im Verlauf dieser Entwicklung wurden im Tier- und Humanexperiment neue Substanzen evaluiert und wissenschaftliche Hypothesen über Wirk- und Krankheitsmechanismen mit Hilfe von neuroethologischen, neurophysiologischen und neurobiochemischen Methoden präzisiert. Auf diesem Wege sind eine Fülle weiterer Neuroleptika entwickelt worden (vgl. Kap. 1), deren Wirkungsspezifität durch ihre **antipsychotische Wirksamkeit** gekennzeichnet ist. Sie sind in der psychiatrischen Pharmakotherapie unentbehrlich geworden.

2.2.2 Experimentelle Pharmakologie der Neuroleptika

Tierexperimentelle Befunde

Ein valides Tiermodell setzt voraus, daß tierpharmakologische und klinisch-therapeutische Wirkung in einer übergreifenden (z. B. ethologischen) Terminologie beschrieben und auf gleiche neurobiologische

Prozesse bezogen werden können. Tiermodelle sind allerdings selten **homolog** zu den entsprechenden psychiatrischen Syndromen.

Dies gilt insbesondere für schizophrene Psychosen, deren operationale Diagnostik stärker auf Erlebens- als auf Verhaltensstörungen abhebt. Auch wenn hier die Verhaltensforschung Wege zu einem stärker verhaltensbezogenen Konzept aufgezeigt hat, kann die experimentelle Pharmakologie nicht auf die Erlebnisdimension im Humanexperiment verzichten, wenn es um die Charakterisierung psychotroper Effekte geht. Ähnliche Probleme wie beim Interspezies-Vergleich stellen sich allerdings auch beim Vergleich von präklinischer und klinischer Wirkung: Viele der diagnostisch relevanten psychiatrischen Symptome sind **heteronom**, d. h. sie liegen außerhalb der normalen Regelbreite psychischer Funktionen, so daß aus deren pharmakologischer Beeinflussung beim Gesunden nicht ohne weiteres auf gleiche Effekte beim Kranken geschlossen werden kann und umgekehrt. Ergebnisse tierexperimenteller, humanexperimenteller und klinischer Pharmakologie sind demnach nicht aufeinander reduzierbar, sondern komplementär.

Beeinflussung von Verhaltensparametern

Die verhaltenspharmakologische Wirkung von Neuroleptika ist sowohl am spontanen wie durch verschiedene Techniken induzierten Tierverhalten untersucht worden. Neuroleptika zeigen neben muskelrelaxierenden, erregbarkeitsmindernden und antiaggressiven Eigenschaften einschränkende Wirkungen auf Lokomotion und exploratives Verhalten, die als tierpharmakologisches Korrelat klinisch sedierender Wirkungen gelten (KREISKOTT 1980). Eine **katalepto-**

gene Wirkung, die durch Fehlen von Spontanbewegungen, abnorme kataleptische Haltungen bei gesteigertem Muskeltonus, Passivität gegenüber äußeren Reizen sowie gehemmte Flucht und Verteidigungsreaktionen gekennzeichnet ist, stellt eine der drei typischen Wirkqualitäten klassischer Neuroleptika dar (STILLE und HIPPIUS 1971). Zu den weiteren typischen Verhaltenseffekten rechnen der Antagonismus gegenüber durch direkte und indirekte Dopamimetika (Apomorphin bzw. Amphetamin) ausgelöste **Stereotypien** (z. B. Schnüffeln, Lecken, Kauen, Nagen) sowie die hemmende Wirkung auf den **bedingten Fluchreflex** (STILLE und HIPPIUS 1971, KREISKOTT 1980, LEHR 1980).

Nach einseitiger Ausschaltung dopaminergere Bahnen (z. B. mit 6-Hydroxydopamin) kann durch Dopamimetika ein **Rotationsverhalten** ausgelöst werden (UNGERSTEDT 1971), das ein weiteres Untersuchungsmodell für Neuroleptika darstellt. Neuroleptika antagonisieren dieses Rotationsverhalten. Interessanterweise zeigen auch unmedizierte Schizophrene ein (linksgerichtetes) Rotationsverhalten, das als Ausdruck einer relativen dopaminergen Überaktivität rechts-hirniger subkortikaler Strukturen interpretiert wird (BRACHA 1987).

Die einzelnen Verhaltensindikatoren korrelieren hoch untereinander sowie mit der neuroleptischen Potenz und der in vitro bestimmten Affinität der Neuroleptika zu mit 3H-Spiroperidol markierten Dopaminrezeptoren des Rattencaudatum (FIBIGER und PHILLIPS 1985). Diese Zusammenhänge sprechen dafür, daß wesentliche Neuroleptikaeffekte Folge eines **Dopaminantagonismus** durch Dopaminrezeptorblockade sind (vgl. Kap. 3).

Das Auftreten einer kataleptischen Wirkung, Indikator extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen beim Menschen, wurde zunächst für das Auftreten einer antipsychotischen Wirkung als erforderlich angesehen. **Clozapin** hat keine kataleptogene Wirkung, keinen nennenswerten Einfluß auf pharmakogene Stereotypien, führt erst in

höheren Dosen zur Hemmung des Fluchreflexes und ist trotz fehlender extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen eine antipsychotisch wirksame Substanz. Der klinisch geprägte Begriff "Neuroleptikum", der antipsychotische und extrapyramidalmotorische Wirkqualitäten vereint, ist somit im Hinblick auf die Dissoziierbarkeit dieser Wirkqualitäten revisionsbedürftig (STILLE und HIPPIUS 1971).

Durch Dopamimetika wie Apomorphin und Amphetamin läßt sich am Menschen eine Modellpsychose mit Verhaltensstereotypien auslösen. Klassische Neuroleptika blockieren diese Erscheinungen und sind antipsychotisch wirksam. Auch Clozapin blockiert unter modifizierten Untersuchungsbedingungen Amphetamin-Stereotypien, möglicherweise aber aufgrund seiner non-dopaminergen Wirkqualitäten, die seine Verhaltenseffekte mitbestimmen (RANDRUP et al. 1980).

Tierexperimentelle Befunde haben weiteren Aufschluß über die funktionelle Heterogenität und topische Differenzierung des dopaminergen Systems erbracht und damit zum Verständnis der differentiellen Wirkqualität verschiedener Neuroleptika beigetragen. Während klassische Neuroleptika wie Haloperidol bei chronischer Anwendung im Tierversuch zu einer Inaktivierung **nigrostriataler** (A9) sowie **mesolimbischer und mesokortikaler** (A10) dopaminergere Neuronen der Mittelhirnhaube führen, inaktivieren atypische Neuroleptika wie Clozapin ausschließlich A10-Neuronen (BUNNEY et al. 1987). Nach heutigem Kenntnisstand stellt das mesotelencephale dopaminerge System (ROTH et al. 1987) das funktionell-anatomische Substrat aller antipsychotisch wirksamen Dopaminantagonisten dar.

Bezüglich komplexerer Verhaltenseffekte unterdrücken Neuroleptika beispielsweise die elektrische intracerebrale Selbststimulation im dopaminerg innervierten medialen Vorderhirnbündel, d. h. ihr Belohnungscharakter geht verloren (WISE 1978). Die diesbezüglich aufgestellte Anhedonie-Hypothese der Neuroleptikawirkung (WISE 1982) kann klinisch wenig überzeugen und läßt sich

eher als Reduktion motivationalen Arousal reformulieren (KORNETSKY 1985). Unkonditionierte Fluchtreaktionen bleiben unbeeinflusst. Die Hemmung des bedingten Fluchtreflexes durch Neuroleptika beruht weniger auf einer Beeinflussung assoziativer Lernvorgänge (die allerdings ihrerseits beeinträchtigt werden [HARVEY 1987]), als auf einer selektiven Blockade des Explorationsverhaltens, wodurch die Ausbildung eines automatisierten Verhaltensprogramms beeinträchtigt wird (FIBIGER und PHILLIPS 1985). Analog soll beim schizophrenen Kranken die neuroleptisch vermittelte dopaminerge Blockade zu einer Reduktion der Handlungsbereitschaft führen, so daß krankheitsspezifische Störungen der Handlungskontrolle ausgeglichen werden (FRITH 1987).

Beeinflussung neurophysiologischer Funktionen

An dopaminergen Neuronen der Mittelhirnhaube (A9- und A10-Zellgruppen) führt die akute Gabe klassischer Neuroleptika zunächst zu einer Aktivitätssteigerung durch erhöhte Entladungsrate und verändertes Entladungsmuster, die mit dem Auftreten dyskinetischer Syndrome in Verbindung gebracht wird. Bei chronischer Anwendung (mindestens zwei Wochen) kommt es zu einer Desaktivierung aufgrund eines **Depolarisationsblocks**, der vor allem bei A10-Neuronen über Autorezeptoren vermittelt wird (BUNNEY et al. 1987). Diese erst nach längerer Anwendung auftretende (reversible) elektrophysiologische Veränderung wird mit der Wirkungslatenz der Neuroleptika in Verbindung gebracht.

Auf Hirnstammebene wird die durch Apomorphin im Bereich der Area postrema der Medulla oblongata hervorgerufene Emesis (beim Hund) durch Neuroleptika blockiert. Auch Körpertemperatur, Blutdruck und Muskeltonus als nicht dopaminerg vermittelte physiologische Funktionen werden durch Neuroleptika beeinflusst. Auf Hypothalamusniveau reduzierte Wärmeregulati-

onskapazität mit umgebungsabhängiger Hypo- oder Hyperthermie, anti-alphaadrenerg induzierte Hypotonie und zentral vermittelte Muskelrelaxation sind die Folge. Ein direkt analgetischer bzw. potenzierender Effekt auf die Morphinanalgesie kommt dadurch zustande, daß verschiedene Neuroleptika die über das nigrostriatale System vermittelte nozizeptive Reflexaktivität dämpfen (JURNA 1980).

Elektroenzephalographisch hemmen Neuroleptika die Weckreaktion bei elektrischer Reizung der Formatio reticularis, und zwar steht diese arousal-hemmende Wirkung in reziproker Beziehung zur kataleptogenen Wirksamkeit. Reizung im striothalamokortikalen Funktionskreis führt zu charakteristischer Spindelbildung, deren Dauer unter kataleptogenen Neuroleptika als Ausdruck einer gesteigerten Erregbarkeit des Neostriatums verlängert ist (STILLE 1971). In der polaren Beeinflussung erregender retikulärer und dämpfender striärer Impulse auf die Hirnrinde spiegelt sich das klinische Wirkprofil einzelner neuroleptischer Substanzen.

Humanexperimentelle Befunde

Am gesunden Probanden wird der Einfluß der Neuroleptika auf subjektiv-verbale, motorisch-verhaltensmäßige und physiologische Zielvariablen unter Berücksichtigung intervenierender Persönlichkeitsmerkmale, situativer Rahmenbedingungen und Besonderheiten der Substanzapplikation (oral/parenteral, Einzel-/Mehrfachdosierung, Dosishöhe) untersucht.

Beeinflussung psychologischer Funktionen
JANKE (1980) hat die wesentlichen Befunde von Einzeldosisstudien für verschiedene psychologische Funktionen zusammengestellt. Hiernach wirken niedrigdosierte Neuroleptika bei emotional labilen (ängstlichen) und introvertierten Probanden stabilisierend, während emotional stabile und extravertierte Probanden eher destabilisiert werden.

Dieser Befund liefert eine Erklärung für die interindividuelle Reaktionsvarianz auf Neuroleptika.

Sedierende, stabilisierende und angstlösende Effekte der Neuroleptika in Niedrigdosierung begründen ihre Einsatzmöglichkeit als Tranquilizer (vgl. Bd. 2), wobei aber mit paradoxen Reaktionen gerechnet werden muß, die auf individuell unterschiedliche psychobiologische Ausgangslagen und Reaktionsbereitschaften zurückzuführen sind.

Wahrnehmungsfunktionen werden durch Neuroleptika verschiedener Substanzklassen erst nach Einzeldosen über 100 mg Chlorpromazinäquivalent (CPZ) sicher beeinflusst. Ein spezifischer neuroleptischer Effekt auf sensorische Inputprozesse läßt sich nicht nachweisen. **Kognitive Funktionen** (Denken, Intelligenz) werden bei Dosen unter 200 mg CPZ nicht signifikant beeinflusst. **Lernprozesse**, wie verbales Lernen und klassisches (verbales) Konditionieren werden durch höhere Neuroleptikadosen (über 100 mg CPZ) negativ beeinflusst. Für operante Konditionierungsprozesse liegen humanexperimentelle Befunde kaum vor.

Eine spezifische Beeinträchtigung von **Gedächtnisfunktionen** (Kurz- und Langzeitgedächtnis) durch Neuroleptika ist nicht nachgewiesen. **Vigilanzminderungen** lassen sich hingegen bereits ab Einzeldosen von 50 mg Chlorpromazin nachweisen. Mit verschiedenen Methoden erfaßte **Konzentrationsleistungen** werden erst bei höheren Dosierungen nachteilig beeinflusst. **Psychomotorische Leistungen** schließlich werden dosisabhängig unterschiedlich beeinträchtigt. Während niedrige Dosen motorische Halteparameter günstig beeinflussen können, werden bei höheren Dosen vor allem geschwindigkeitsabhängige komplexere Leistungen nachteilig beeinflusst.

Quasiexperimentelle Untersuchungen an schizophrenen Patienten haben bei chronischer Neuroleptikaapplikation keine nachteiligen Effekte auf kognitive und Wahrnehmungsfunktionen nachgewiesen (KILLIAN et al. 1984).

Unbefriedigend ist die mangelhafte neurobiologische Hypothesenbildung bei der

Auswahl psychologischer Testverfahren. Ausnahme sind hier Untersuchungen zur kognitiven Umstellfähigkeit als Indikator intakter Basalganglien- und Frontalhirnfunktionen, die durch Neuroleptika wie Haloperidol selektiv beeinträchtigt wird (BERGER et al. 1989).

Beeinflussung psychophysiologischer Funktionen

Psychophysiologische Indikatoren **zentraler** (EEG, evozierte Potentiale) und **peripherer** (vegetativer) Aktivität des Nervensystems (elektrodermale, kardiovaskuläre, pupilläre Aktivität) sind bei schizophrenen Erkrankungen verändert und werden durch Neuroleptika z. T. in charakteristischer Weise beeinflusst (SALETU 1980, VENABLES 1980). Frühere **elektroenzephalographische Untersuchungen** haben gezeigt, daß dem neuroleptisch induzierten "akinetisch-abulischen" Syndrom bei Schizophrenen eine Synchronisierungs- und Rhythmisierungstendenz mit leichter Verlangsamung im Grundrhythmus korrespondiert, die durch LSD wieder aufgehoben werden kann (FLÜGEL und BENTE 1956). Unter der Behandlung mit Neuroleptika verschiedener Substanzklassen kommt es zur Zunahme des Alpha-Index bei leichter Frequenzabnahme, Spannungszunahme und vermehrter Regularität (ITIL et al. 1974). Dieser Effekt wird auch bei gesunden Probanden beobachtet (LAURIAN et al. 1981).

Clozapin weist hier ebenfalls ein besonderes Profil auf: Neben Alpha-Verlangsamung, Theta- und Delta-Aktivitätszunahme wird auch eine Zunahme im Beta-Frequenzband (20–25 Hz) beobachtet, was das Profil in die Nähe der Thymoleptika, speziell des Imipramin rückt (ROUBICEK 1980).

Mit Hilfe von Mehrkanalableitungen (mindestens 19) und quantitativen Analysemethoden (EEG-Mapping) werden zusätzlich auch topographische Veränderungen spektraler Leistungsparameter beurteilbar. Dabei zeigt sich beispielsweise unter Chlorprothixen eine Zunahme der absoluten Delta-

Theta-Leistung über frontalen Regionen, eine Verlangsamung der Schwerpunktfrequenz fast über dem gesamten Gehirn, eine Zunahme der relativen Delta-Theta-Power über allen Regionen, eine Alphaabnahme rechts okzipito-temporal sowie eine Abnahme der Betaaktivität über den vorderen bis mittleren Hirnregionen (SALETU und ANDERER 1989). Demgegenüber wird die Beobachtung einer Zunahme von Beta-Frequenzen über frontozentralen Regionen neben einer okzipitalen Alpha-Verlangsamung unter Chlorpromazin als Nebeneinander von Indikatoren inhibitorischer und exzitatorischer Wirkqualitäten mit der klinischen Wirksamkeit der Neuroleptika auch bei defektuösen Zustandsbildern in Beziehung gebracht (COPPOLA und HERRMANN 1987).

Schizophrene Patienten mit relativ niedrigerer, spärlich ausgeprägter Alpha-Aktivität und vermehrt rascheren Frequenzen lassen eine Therapieresponse auf Neuroleptika erwarten (ITIL et al. 1975) und weisen nach einer oralen neuroleptischen Testdosis typische elektroenzephalographische Veränderungen auf (ITIL et al. 1981). Demnach haben elektroenzephalographische Indikatoren hirnfunktionaler Veränderungen bereits nach einer neuroleptischen Einzeldosis responseprädiktive Bedeutung (GAEBEL et al. 1988).

Evozierte Potentiale, z. B. bei somatosensorischer Auslösung, erfahren durch Neuroleptika eine dosisabhängige Latenzverlängerung und Amplitudenreduktion (SALETU 1980). Die Verlängerung der Latenzen kann als Arousal-dämpfender Effekt der Neuroleptika verstanden werden.

Von den peripheren Indikatoren wird die tonische Aktivität der **Hautleitfähigkeit** durch Neuroleptika reduziert, während die phasische Aktivität weitgehend unbeeinflusst bleibt (VENABLES 1980). Am **kardiovaskulären** System zeigen Neuroleptika neben selteneren direkten Effekten (arrhythmogene und antiarrhythmische) vor allem indirekte (antialphaadrenerg vermittelte) Effekte auf die tonische Aktivität (ELKAYAM und FRISHMAN 1980), indem sie die Herzrate erhö-

hen (Reflex tachykardie) und in ihrer Variabilität reduzieren (VENABLES 1980). Demnach sind Neuroleptikawirkungen auf periphere Arousalindikatoren nicht eindeutig interpretierbar. Entsprechend sind auch die experimentellen Befunde zur neuroleptischen Beeinflussung der **Pupillenaktivität** einzuordnen.

Aufgrund der Doppelinnervation der Irismuskulatur (Dilatator sympathisch, Sphinkter parasympathisch) ergeben die statische und dynamische Messung der Pupillenweite Aufschluß über das periphere vegetative Gleichgewicht, das allerdings durch supranukleäre hemmende Einflüsse des Nucleus Edinger Westphal auf den Sphinkter-Kern mitbestimmt wird.

Unter Neuroleptika verschiedener Substanzklassen kommt es zu einer Pupillenverengung (LAUBER 1967, GRÜNBERGER et al. 1986), die durch Anticholinergika aufgehoben wird (LOGA et al. 1975). Inwieweit der sich an der Pupille manifestierende "trophotrope" (sympathikolytische) Nettoeffekt der Neuroleptika (LAUBER 1967) mit ihrer zentralen und therapeutischen Wirkung zusammenhängt, ist allerdings ebenso offen wie die neurophysiologische Bedeutung der gestörten statischen und dynamischen (reflektorischen) Pupillenaktivität bei Schizophrenen (VENABLES 1980).

2.2.3 Klinische Pharmakologie der Neuroleptika

Allgemeine Wirkcharakteristika

Neuroleptika sind eine strukturell heterogene Gruppe von Psychopharmaka (vgl. Kap. 1), deren Wirkungsspezifität vor allem in ihrer **antipsychotischen Wirksamkeit** besteht.

Hierzu rechnet die Beeinflussung von wahnhaften Denk- und Wahrnehmungsstörungen, inkohärenten Denkabläufen, Ich-Störungen, katonen Verhaltensstörungen, affektiv gespannten Zuständen und aggressiv getönten psychomotorischen Erregungszuständen bei relativer Nichtbeeinflussung der Bewußtseinslage.

Zur klinischen Charakterisierung des Wirkprofils verschiedener Neuroleptika können außerdem auch **ataraktische, antimani-sche, antiautistische, extrapyramidale** und **adrenolytische** Wirkqualitäten herangezogen werden (COLLARD 1974). Allgemein richtet sich die Therapie mit Neuroleptika auf nosologisch unspezifische Zielsyndrome (Tabelle 2.2.1).

Tabelle 2.2.1. Hauptindikationen für Neuroleptika

-
- Symptomatische Beruhigung pathologischer Erregungszustände jeglicher Genese
 - Behandlung akuter psychotischer Störungen
 - Langzeittherapie chronischer schizophrener Zustände (Symptomsuppression, Verschlechterungsprophylaxe)
 - Langzeittherapie bei remittierten schizophrenen Patienten (Rezidivprophylaxe)
-

(mod. nach LEHMANN 1975)

Obwohl Neuroleptika aufgrund ihrer z. T. sedierenden, vegetativ-dämpfenden, anti-allergischen und schmerzdistanzierenden Wirkung breite Anwendung in der gesamten Medizin finden, ist ihre Domäne der Einsatz in der Behandlung schizophrener Erkrankungen. Neuroleptika beeinflussen allerdings weniger schizophrene Grund- oder Defizienzsymptome, als akzessorische Symptomatik.

Bei einer groben Dreiteilung der Phänomenologie schizophrener Erkrankungen in Positiv-, Negativ- und soziale Symptomatik (STRAUSS et al. 1974), bildet **Positivsymptomatik** das Zielsyndrom neuroleptischer Behandlung. Aber auch **Negativsymptomatik** ist nicht völlig unresponsiv (GOLDBERG 1985). Häufig verbessert sich mit Symptomreduktion und Verhinderung von Rückfällen sekundär auch die **soziale Anpassung** der Patienten.

Wirkprofile der Neuroleptika

Antipsychotische Wirkung

Allen heute bekannten Neuroleptika ist die postsynaptische Blockade zentraler Dopa-

min-Rezeptoren gemeinsam, die neurobiochemisch aufgrund der Art ihrer Kopplung mit einer Adenylatzyklase weiter in **D1- und D2- Rezeptoren** differenziert werden können (CREESE 1985). Während für die antipsychotische Wirksamkeit eine Blockade mesotelencephaler Bahnsysteme eine Rolle spielt, ist die Blockade nigrostriataler und tuberoinfundibulärer Bahnen für das Auftreten von extrapyramidalmotorischen bzw. endokrinologischen Nebenwirkungen (Prolaktinerhöhung) verantwortlich (vgl. Kap. 3).

Neuroleptika zeigen unterschiedliche Affinität auch zu anderen Neurotransmitter-Systemen. Während z. B. Haloperidol und Pimozid als spezifische Dopaminantagonisten gelten, rechnen Chlorpromazin, Chlorprothixen, Pipamperon und Clozapin zu den unspezifischen Dopaminantagonisten, da ihre Affinität zu verschiedenen Transmittersystemen in etwa der gleichen Größenordnung liegt (NIEMEGER 1984).

Möglicherweise spielt auch die Blockade anderer, z. B. noradrenerger und serotoninerger Transmittersysteme eine Rolle für die Entfaltung antipsychotischer Effekte. Das antidopaminerge, antiserotoninerge, antihistaminerge und antinoradrenerge Profil einer Substanz im Tierversuch erlaubt jedenfalls eine gewisse Vorhersage ihres klinischen Wirkungs bzw. Nebenwirkungsprofils (vgl. Kap. 4.3).

Ungeachtet offener Fragen bezüglich des Wirkmechanismus bestehen in der antipsychotischen Wirksamkeit keine wesentlichen klinischen Unterschiede (adäquate Dosierung vorausgesetzt) zwischen den verschiedenen Neuroleptika (LEHMANN 1975).

Die heute verfügbaren **Langzeit- bzw. Depot-Präparate** (vgl. Kap. 4.6) entstammen den Gruppen der mittel- bis hochpotenten Neuroleptika. Nach den Ergebnissen verschiedener Studien kann davon ausgegangen werden, daß hinsichtlich der antipsychotischen und rezidivprophylaktischen Wirksamkeit gängiger Langzeitpräparate keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen (KAPFFHAMMER und RÜTHER 1988).

Neuroleptische Potenz

Erhebliche quantitative Unterschiede bestehen zwischen verschiedenen Neuroleptika hinsichtlich ihrer antipsychotischen Wirkpotenz. Gemeint ist hiermit die auf Milligramm-Basis verglichene mittlere klinische Dosierung, mit der gleiche antipsychotische Effekte erreicht werden. Zwischen der derart definierten klinischen Potenz eines Neuroleptikums und seiner in vitro bestimmten Affinität zu mit 3H-Spiroperidol markierten Dopaminrezeptoren am Rattencaudatum besteht eine sehr enge Korrelation (PEROUTKA und SNYDER 1980). Unter Bezug auf die Referenzsubstanz Chlorpromazin wurden entsprechende Dosisäquivalenz-Tabellen für Neuroleptika erstellt (Tabelle 2.2.2).

Die angegebenen Werte können allerdings nur als grobe Vergleichszahlen gelten, sie schwanken von Autor zu Autor nicht unerheblich (WYATT 1976, HAASE 1977).

Für Depotneuroleptika errechnen sich unter Berücksichtigung des Applikationsintervalls Tagesdosen, die aufgrund des wegfallenden First-pass-Effekts etwa ein Drittel bis ein Viertel der entsprechenden oralen Dosis betragen. Da verbindliche Konversionsregeln fehlen und der Aufbau eines

Steadystate etwa 3–4 Monate dauert, sollte überlappend von oraler auf Depot-Behandlung umgestellt werden (YADALAM und SIMPSON 1988, MARDER et al. 1986).

Für die meisten Neuroleptika besteht eine Parallelität zwischen ihrer Milligramm-Potenz und dem Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen. Dies ist einerseits mit ihrer Affinität zu nigrostriatalen Dopaminrezeptoren, andererseits mit ihren anticholinergen Eigenschaften in Zusammenhang gebracht worden, die eine reziproke Beziehung zur Milligramm-Potenz aufweisen (SOVNER und DIMASCIO 1978).

Von HAASE (1977) ist unter dem Begriff der "**neuroleptischen Schwelle**" eine Dosierung im Auftretensbereich feinmotorischer extrapyramidaler Bewegungsstörungen als sine qua non der antipsychotischen Wirkung von Neuroleptika vertreten worden. Die für einzelne Neuroleptika unterschiedlichen "Schwellendosen" wurden von HAASE zur Definition der in seinem Sinn verstandenen "neuroleptischen Potenz" beigezogen. Diese Einteilung liefert aber nur eine sehr allgemeine Orientierung, wenn man die ausgeprägte interindividuelle Variabilität berücksichtigt. Da die Auslösung antipsychotischer und extrapyramidalmotorischer Effekte an unterschied-

Tabelle 2.2.2. Äquivalenzdosen (mgCPZ) und Umrechnungsfaktoren (relative Potenz) für einige ausgewählte Neuroleptika entsprechend 100 mg Chlorpromazin (mod. nach WYATT 1976, HAASE 1977).
NOTA: siehe aber auch unterschiedliche Literaturangaben bzw. Dosisbereiche auf S. 95 und 132

| | mgCPZ (n. HAASE) | Relative Potenz | mgCPZ (n. WYATT) | Relative Potenz |
|----------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Chlorpromazin | 100 | 1 | 100 | 1 |
| Thioridazin | 150–300 | 0,3–0,5 | 108 | 0,9 |
| Perazin | " | " | | |
| Clozapin | – | " | 79 | |
| Sulpirid | " | " | | |
| Chlorprothixen | 125–150 | 0,6–0,8 | 35 | 3 |
| Clopentixol | 30–50 | 2–3 | 22 | 4,5 |
| Perphenazin | 10 | 10 | 8,8 | 11 |
| Fluphenazin | <2 | <50 | 1,2 | 83 |
| Flupentixol | " | " | 1,2 | 83 |
| Haloperidol | " | " | 2,4 | 42 |
| Pimozid | " | " | 1,2 | 83 |
| Benperidol | >0,25 | >400 | 1,2 | 83 |

liche dopaminerge Systeme gebunden ist und beide Effekte, wie beim Clozapin, dissoziiert auftreten können, ist die Kopplung zwischen antipsychotischer und extrapyramidalmotorischer Wirkung nicht obligat.

Der in diesem Zusammenhang postulierte antagonistische Effekt von Anticholinergika gegenüber der antipsychotischen Neuroleptikawirkung ist nicht gesichert. SIMPSON et al. (1980) konnten keine neuroleptische Plasmaspiegel-Erniedrigung oder klinische Wirksamkeitsminderung unter Anticholinergika feststellen.

Klinische Wirksamkeit

Die antipsychotische Wirksamkeit der Neuroleptika in der **Akutbehandlung** schizophrener Psychosen ist durch kontrollierte Studien gut belegt. Besserungsraten einer sechs-wöchigen Akutbehandlung liegen bei 75% unter Verum gegenüber 25% unter Plazebo (DAVIS et al. 1980).

Für die **Langzeitbehandlung** schizophrener Psychosen ergab eine Übersicht über 29 doppelblind kontrollierte, postakute Behandlungsstudien von ca. 6monatiger Dauer eine Rückfallquote von 19% unter Verum gegenüber 55% unter Plazebo (DAVIS et al. 1980). DAVIS (1985) kalkuliert eine monatliche Rückfallrate von 10% unter Plazebo und 2–3% unter Verum. Längerfristig angelegte Studien zeigen dementsprechend, daß vom 1. zum 2. Behandlungsjahr die Rückfallquoten unter Plazebo von 68% auf 80%, die unter Neuroleptika von 31% auf 48% ansteigen (HOGARTY et al. 1974).

Diese noch relativ hohe Rückfallziffer unter der neuroleptischen Behandlung liegt in einigen Studien an vollremittierten schizophrenen Patienten deutlich niedriger. Dies zeigt das besonders gute Behandlungsansprechen bei günstiger prognostischer Ausgangssituation. Diese Beobachtung trifft auch auf depotneuroleptische Langzeitbehandlungen zu, die sich im kontrollierten Vergleich zur oralen Behandlung bis zu zwei Jahren nur bedingt überlegen erwiesen haben (KANE 1984).

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Dauer und überdauerndem Erfolg einer

Langzeitbehandlung zeigen Absetzstudien mehrjährig unter Neuroleptika rezidivfrei gebliebener Patienten, daß beim Absetzen auch nach dem 5. Behandlungsjahr noch Rezidivquoten über 60% auftreten (CHEUNG 1981). Klinische Indikationsregeln empfehlen deshalb bei rezidivierendem Verlauf eine jahre- bzw. lebenslange Erhaltungsmedikation (LEHMANN 1975).

Klinische Wirkunterschiede

Unter dem Postulat "the right drug for the right patient" wurde die differentielle Response psychopathologisch definierter Patientengruppen gegenüber verschiedenen Neuroleptika untersucht. Zunächst nachgewiesene Unterschiede und damit scheinbar differentielle Indikationen konnten allerdings nicht repliziert werden. So teilen MAY und GOLDBERG (1978) mit anderen Autoren die Überzeugung, daß es eine valide klinische Subtypologie mit selektiver Response auf bestimmte Neuroleptika nicht gibt.

Trotz dieser negativen Ergebnisse werden immer wieder substanzspezifische Wirkungen beschrieben, z. B. ein eher stimmungsaufhellender und anxiolytischer Effekt der Thioxanthene in sog. "Tranquilizerdosierung". Dieses Beispiel unterstreicht die mögliche Bedeutung unterschiedlicher Dosierungsbereiche für das Neuaufreten oder Zurücktreten bestimmter Wirkqualitäten.

Das Fehlen substanzspezifischer Zielsynndrome bedeutet, daß die Auswahl eines Neuroleptikums "empirisch" nach Dosiskriterien, Nebenwirkungskriterien und früherem Therapieansprechen zu erfolgen hat. Dabei stehen die neuroleptische Potenz und das zu erwartende Ausmaß sedierender Nebenwirkungen im Mittelpunkt differenzierender Überlegungen. Klinisch besteht allerdings kein Zweifel daran, daß verschiedene Neuroleptika nicht einfach "austauschbar" sind, sondern daß für jeden Patienten im Behandlungsverlauf das optimale Präparat gefunden werden muß, auf das er dann eingestellt bleiben sollte (GARDOS 1974).

Nebenwirkungsprofil

Neuroleptika können grundsätzlich als sichere Medikamentengruppe mit großer therapeutischer Breite gelten. Toxische Effekte werden seltener unter Butyrophenonen als unter trizyklischen Neuroleptika beobachtet. Intoxikation mit Phenothiazinen führt dosisabhängig zu Benommenheit bis Koma, Tremor und Konvulsionen, führende Symptome sind Hypotension, Hypothermie, extrapyramidale und respiratorische Störungen sowie Tachykardie. Vergiftungen mit Dosen bis zu mehreren Gramm sind überlebt worden (Erwachsene), die Letalität liegt bei 4–5% (LEUSCHNER et al. 1989).

Ein sicherer Nachweis teratogener Effekte der Neuroleptika am Menschen ist insbesondere für Phenothiazine bisher nicht erbracht worden (LEUSCHNER et al. 1980, THIELS et al. 1983).

Das klinische Nebenwirkungsprofil zeigt Beziehungen zu den einzelnen Substanzklassen, sowie strukturübergreifend zur antipsychotischen Potenz und zum Rezeptorbindungsprofil. So nimmt die neuroleptische Potenz etwa parallel zum Ausmaß an extrapyramidalmotorischen Nebenwirkun-

gen von den aliphatischen über die Piperidin- zu den Piperazin-substituierten Phenothiazinen und Butyrophenonen zu, während sich Sedation und vegetative Begleitwirkungen reziprok verhalten (Abb. 2.2.1). Aus den substanzspezifischen Nebenwirkungen leiten sich die Auswahl- und Dosierkriterien für Risikopopulationen ab (OYEWUMI 1983). Hinsichtlich spezieller Nebenwirkungen vgl. Kap. 4.3.

Prädiktoren der Neuroleptikaresponse

Die interindividuelle Variabilität unbehandelter und behandelter Krankheitsverläufe begründet die Suche nach prognostisch relevanten Einflußgrößen. Bei einer Besserung kann es sich um eine Spontanremission, um eine Placebo- oder spezifische therapeutische Response, bei ausbleibender Besserung hingegen entweder um inadäquate Behandlung (z. B. Unterdosierung) oder behandlungsresistente Nonresponse handeln (WOGGON und BAUMANN 1983). Potentielle Einflüsse auf den Verlaufsausgang können in Charakteristika des Patienten, seiner Erkrankung, seiner Umwelt, in Behandlung und Behandler gesucht werden.

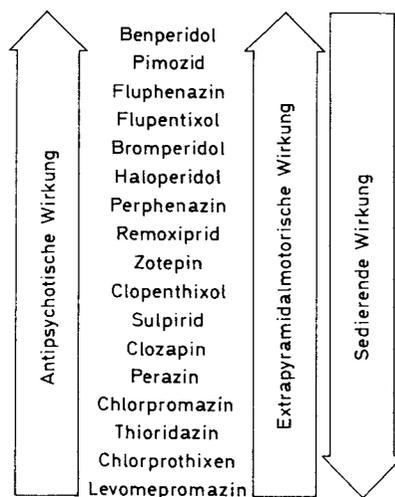


Abb. 2.2.1. Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation verschiedener Neuroleptika

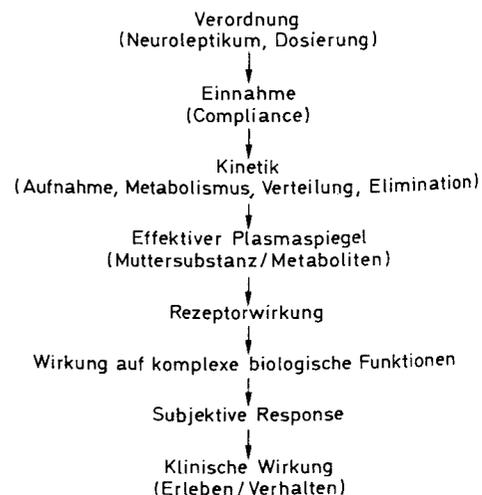


Abb. 2.2.2. Einflüssebenen zur Erklärung der interindividuellen Variabilität von Neuroleptikawirkungen (mod. nach MURPHY et al. 1978)

Zur Erklärung interindividueller Reaktionsunterschiede sei auf das modifizierte Schema von MURPHY et al. (1978) verwiesen (Abb. 2.2.2). In dem Prozeß von der Verordnung eines Neuroleptikums bis zur beobachteten Wirkung im Erleben und Verhalten des Patienten sind eine Reihe von Wirkebenen abgrenzbar, auf denen die Wirkung modifiziert werden kann. So beeinflussen bereits auf der komplexen Ebene der Interaktion zwischen Therapeut und Patient "Therapeutenvariablen" den Medikamenteneffekt (TUMA et al. 1978). In diesem Kontext entwickelt sich die Behandlungssakzeptanz und "Compliance" des Patienten. Auf der Patientenseite bestimmen unspezifische Faktoren wie z. B. Alter, Geschlecht, Zivilstand, prämorbid Persönlichkeit und (kulturspezifische) Umgebungseinflüsse den spontanen Krankheitsverlauf, Therapieverhalten und Therapieansprechbarkeit mit (MAY und GOLDBERG 1978). Im Biologischen bestehen interindividuelle Variationsmöglichkeiten beispielsweise aufgrund unter genetischer Kontrolle stehender pharmakokinetischer Differenzen (SAKURAI et al. 1980) sowie unterschiedlicher pharmakodynamischer Sensibilität (GALDI et al. 1981). Schließlich zeigen EEG-Studien, daß der "Ausgangszustand" des komplexen biologischen Systems für die Therapieansprechbarkeit bedeutsam ist (TUL et al. 1975).

Vor dem Hintergrund begrenzter Vorhersagemöglichkeiten des Therapieansprechens mit Hilfe vor Behandlungsbeginn erhobener "statischer" Variablen stellt das sog. **"Testdosismodell"** ein Verfahren zur Optimierung der Responseprädiktion einer neuroleptischen Akutbehandlung dar (MAY et al. 1976). Bei diesem Ansatz wird z. B. anhand klinischer, pharmakokinetischer, neuroendokriner und psychophysiologischer Parameter die Reaktion des Organismus auf eine neuroleptische "Testdosis" oder kurzfristige Probebehandlung geprüft. In regeltheoretischer Sicht wird das psychobiologische System "Patient" einem definierten therapeutischen Eingriff unterzogen und aus der Dynamik interventionsbezogener Parameter auf seine potentielle Veränderungsbereitschaft geschlossen.

So haben z. B. Untersuchungen zum Zeitverlauf der antipsychotischen Wirkung von Neuroleptika gezeigt, daß das Ausmaß der klinischen Besse-

rung in den ersten Behandlungstagen eine relativ zuverlässige Vorhersage des weiteren Behandlungsverlaufs zuläßt (z. B. NEDOPII und RÜTHER 1981, MÖLLER et al. 1983, GAEBEL et al. 1988).

Unter pharmakokinetischem Aspekt ist allerdings vorrangig der Zusammenhang zwischen neuroleptischen Steadystate-Plasmaspiegeln und klinischer Response untersucht worden (vgl. Kap. 2.1). Aufgrund der vorliegenden Befunde kann von einem eng begrenzten therapeutisch wirksamen Plasmaspiegel im Sinne eines therapeutischen Fensters nicht ausgegangen werden (SIMPSON und YADALAM 1985). Die klinische Praxis, im Falle einer ausbleibenden Besserung die Dosis zu erhöhen, entbehrt demnach bei behandlungsresistenter Nonresponse eines therapeutischen Rationals (VAN PUTTEN et al. 1981).

Neben Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und neuroleptischer Response finden, berichten einige über lineare, andere über kurvilineare Beziehungen (vgl. SIMPSON und YADALAM 1985). Das Erythrozyten-Modell stellt möglicherweise ein besseres peripheres Korrelat der Hirngewebkonzentration dar, da nur die freie Fraktion nicht an Plasmaproteine gebundener Substanz Zugang zum ZNS hat. Schließlich spielt die Zahl aktiver und inaktiver Metaboliten für derartige Untersuchungen eine zusätzliche Rolle. Mit der Methode des Radiorezeptor-Assays, der sowohl Muttersubstanz wie aktive Metaboliten erfaßt, fand sich eine lineare Beziehung zwischen Plasmaspiegel und klinischer Response (COHEN et al. 1980).

Der prädiktive Ansatz mit dem Testdosismodell versucht demgegenüber aus der Einzeldosiskinetik auf die Steady state-Plasmaspiegel und die therapeutische Response zu schließen.

Einige Studien zeigen eine hochsignifikante Korrelation zwischen Peakplasmaspiegel nach einer Testdosis und Steadystate-Plasmaspiegel nach mehreren Wochen (DAVIS et al. 1974, MARDER et al. 1986, GAEBEL et al. 1988). Dies weist daraufhin, daß die Einzeldosiskinetik als Indikator für Absorption, First-pass-Metabolismus, Verteilung, Plasmabindung, Metabolisierung und Exkretion das weitere "Schicksal" eines Neuroleptikums unabhängig von der gewählten Dosierung

vorhersagt. Gegenüber der hohen interindividuellen Querschnittsvariabilität spricht dies für eine hohe intraindividuelle Längsschnittstabilität pharmakokinetischer Parameter.

Nach einer oralen Testdosis Chlorpromazin korrelierte der Plasmaspiegel der Muttersubstanz nach 24 Stunden mit der klinischen Besserung in der BPRS nach 28 Tagen (MAY et al. 1981) bzw. die zur Muttersubstanz relativen Plasmaspiegel (inaktiver) Metaboliten nach drei Stunden mit der klinischen Verschlechterung in der BPRS nach drei Monaten (SAKURAI et al. 1980). Andererseits zeigen Befunde niedrigerer Plasmaspiegel nach Testdosis bei späteren Respondern im Vergleich zu Nonrespondern, daß das Therapieansprechen möglicherweise eher einem Alles-oder-Nichts-Gesetz als einer definierten Dosis-Wirkungs-Kurve folgt (GAEBEL et al. 1988).

Trotz einzelner Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Prolaktinanstieg – als Indikator einer Blockade im tuberoinfundibulären DA-System – und klinischer Response haben die meisten Studien einen derartigen Zusammenhang nicht bestätigen können (z. B. MELTZER et al. 1983).

Durch Variablenkombination "statischer" und "dynamischer" Prädiktoren, z. B. EEG-Variablen, läßt sich eine Optimierung der Responseprädiktion erreichen, deren klinische Nutzbarmachung allerdings noch aussteht (GAEBEL et al. 1988).

2.2.4 Ausblick

Neuroleptika haben in entscheidendem Maße zur Deinstitutionalisierung schizophrener Patienten beigetragen, indem sie psychotische Rezidive mildern, verkürzen oder verhindern und damit die Voraussetzung halbstationärer und ambulanter Behandlung schaffen. Die Einführung atypischer Neuroleptika wie Clozapin hat das Behandlungsspektrum auf Patienten erweitert, die unter konventioneller neuroleptischer Behandlung als therapieresistent galten (KANE et al. 1988). Die Entwicklung neuer Substanzen mit komplexeren Wirkungsmechanismen am dopaminergen System (CARLSSON 1987), aber auch an anderen Transmittersystemen, läßt in Zukunft eine spezifischere Wirkung auf Zielsyndrome wie Negativsymptomatik bei gleichzeitig reduziertem Nebenwirkungsprofil erwarten. Die Entwicklung bildgebender Verfahren schließlich macht es möglich, bereits heute Ort und Ausmaß der Rezeptorbindung in vivo abzuschätzen (FARDE et al. 1988) und damit zukünftig die Therapie auch hinsichtlich der Dosierung rationaler zu steuern.

Literatur

- BERGER HJC, HOOF VAN JJM, SPAENDONCK VAN KPM, HORSTINK MWI, BERCKEN VAN DEN JHL, JASPERS R, COOLS AR (1989) Haloperidol and cognitive shifting. *Neuropsychologia* 27: 629–639
- BRACHA HS (1987) Asymmetric rotational (circling) behavior, a dopamine-related asymmetry; preliminary findings in unmedicated and never-medicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 22: 995–1003
- BUNNEY BS, SESACK SR, SILVA NL (1987) Midbrain dopaminergic systems: neurophysiology and electrophysiological pharmacology. In: MELTZER HY (ed) *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Raven Press, New York, pp 113–126
- CARLSSON A (1987) Overview of dopamine mechanism: neurochemical and pharmacological evidence. In: HELMCHEN H, HENN H (eds) *Biological perspectives of schizophrenia*. Wiley, Chichester New York, pp 283–297

- CHEUNG H (1981) Schizophrenics fully remitted on neuroleptics for 3 to 5 years – to stop or continue drugs? *Br J Psychiatry* 138: 490–494
- COHEN BM, LIPINSKI JF, POPE HG, HARRIS PQ, ALTESMAN RI (1980) Neuroleptic blood levels and therapeutic effect. *Psychopharmacology* 70: 191–193
- COLLARD J (1974) The main clinical classifications of neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand* 74: 447–461
- COPPOLA R, HERRMANN WM (1987) Psychotropic drug profiles: comparisons by topographic maps of absolute power. *Neuropsychobiology* 97–104
- CREESE I (1985) Binding interactions of neuroleptic drugs with dopamine receptors and their implications. In: SEIDEN LS, BALSTER RL (eds) *Behavioral pharmacology. The current status*. Liss, New York, pp 221–241
- DAVIS JM (1985) Maintenance therapy and the natural course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 46: 18–21
- DAVIS JM, JANOWSKY DS, SEKERKE HJ, MANIER H, ELYOUSEFF MK (1974) The pharmacokinetics of butaperazine in serum. In: FORREST IS, CARR CJ, USDIN E (eds) *Phenothiazines and structurally related drugs*. Raven Press, New York, pp 433–443
- DAVIS JM, SCHAFFER CB, KILLIAN GA, KINARD C, CHAN C (1980) Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 6: 70–87
- DENIKER P (1988) Die Geschichte der Neuroleptika. In: LINDE OK (Hrsg) *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Tilia, Nürnberg, S 119–133
- ELKAYAM U, FRISHMAN W (1980) Cardiovascular effects of phenothiazines. *Am Heart J* 100: 397–401
- FARDE L (1988) Central d2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 45: 71–76
- FIBIGER HC, PHILLIPS AG (1985) Behavioral pharmacology of neuroleptic drugs: possible mechanism of action. In: SEIDEN LS, BALSTER RL (eds) *Behavioral pharmacology. The current status*. Liss, New York, pp 243–259
- FLÜGEL F, BENTE D (1956) Das akinetisch-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologisch-psychiatrische Forschung. *Dtsch Med Wochenschr* 81: 2071–2074
- FRITH CD (1987) The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychol Med* 17: 631–648
- GAEBEL W, PIETZCKER A, ULRICH G, SCHLEY J, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B (1988) Möglichkeiten der Voraussage des Erfolges einer Akutbehandlung mit Perazin anhand der Reaktion auf eine Perazintestdosis. In: HELMCHEN H, HIPPIUS H, TÖLLE R (Hrsg) *Therapie mit Neuroleptika – Perazin*. Thieme, Stuttgart New York, S 159–172
- GALDI J, RIEDER RO, SILBER D, BONATO RR (1981) Genetic factors in the response to neuroleptics in schizophrenia: a pharmacogenetic study. *Psychol Med* 11: 713–728
- GARDOS G (1974) Are antipsychotic drugs interchangeable? *J Nerv Ment Dis* 5: 343–348
- GOLDBERG SC (1985) Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics. *Schizophr Bull* 11: 453–456
- GRÜNBERGER J, LINZMAYER L, CEPKO H, SALETU B (1986) Pupillometrie im psychopharmakologischen Experiment. *Arzneimittelforschung* 36: 141–146
- HAASE HJ (1977) *Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten*, 4. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York
- HARVEY JA (1987) Effects of drugs on associative learning. In: MELTZER HY (ed) *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Raven Press, New York, pp 1485–1491
- HOGARTY GE, GOLDBERG SC, SCHOOLER NR, ULRICH RF (1974) Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 31: 603–608
- ITIL TM, PATTERSON CD, KESKINER A, HOLDEN JM (1974) Comparison of phenothiazine and non-phenothiazine neuroleptics according to psychopathology, side effects and computerized EEG. In: FORREST IS, CARR CJ, USDIN E (eds) *The phenothiazines and structurally related drugs*. Raven Press, New York, pp 499–509
- ITIL TM, MARASA J, SALETU B, DAVIS S, MUCCIARDI AN (1975) Computerized EEG: predictor of outcome in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 160: 188–203
- ITIL TM, SHAPIRO D, SCHNEIDER SJ, FRANCIS IB (1981) Computerized EEG as a predictor of drug response in treatment resistant schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 169: 629–637
- JANKE W (1980) Psychometric and psychophysiological actions of antipsychotics in men. In: HOFFMEISTER F, STILLE G (eds) *Psychotropic agents*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 305–336
- JURNA I (1980) Neurophysiological properties of neuroleptic agents in animals. In: HOFFMEISTER F, STILLE G (eds) *Psychotropic agents*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 111–175
- KANE JM (1984) The use of depot neuroleptics: clinical experience in the United States. *J Clin*

- Psychiatry 45: 5–12
- KANE J, HONIGFELD G, SINGER J, MELTZER H (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 45: 789–796
- KAPFFHAMMER H-P, RÜTHER E (1988) Depot-Neuroleptika. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- KILLIAN GA, HOLZMAN PS, DAVIS JM, GIBBONS R (1984) Effects of psychotropic medication on selected cognitive and perceptual measures. *J Abnorm Psychol* 93: 58–70
- KORNETSKY C (1985) Neuroleptic drugs may attenuate pleasure in the operant chamber, but in the schizophrenic's head they may simply reduce motivational arousal. *Behav Brain Sci* 8: 173–192
- KREISKOTT H (1980) Behavioral pharmacology of antipsychotics. In: HOFFMEISTER F, STILLE G (eds) Psychotropic agents. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 59–88
- LAUBER HL (1967) Pupillometrische Versuche bei Anwendung von Psychopharmaka. *Med Welt* 18: 572–576
- LAURIAN S, LE PK, BAUMANN P, PEREY M, GAILLARD J-M (1981) Relationship between plasma-levels of chlorpromazine and effects on EEG and evoked potentials in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 14: 199–204
- LEHMANN HE (1975) Psychopharmacological treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 27–45
- LEHR E (1980) Testing antipsychotic drug effects with operant behavioral techniques. In: HOFFMEISTER F, STILLE G (eds) Psychotropic agents. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 89–95
- LEUSCHNER F, NEUMANN W, HEMPEL R (1980) Toxicology of antipsychotic agents. In: HOFFMEISTER F, STILLE G (eds) Psychotropic agents. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 225–265
- LOGA S, CURRY S, LADER M (1975) Interactions of orphenadrine and phenobarbitone with chlorpromazine: plasma concentrations and effects in man. *Br J Clin Pharmacol* 2: 197–208
- MARDER SR, HAWES EM, PUTTEN VAN T, HUBBARD JW, MCKAY G, MINTZ J, MAY PRA, MIDHA KK (1986) Fluphenazine plasma levels in patients receiving low and conventional doses of fluphenazine decanoate. *Psychopharmacology* 88: 480–483
- MAY PRA, GOLDBERG SC (1978) Prediction of schizophrenic patients' response to pharmacopsychiatry. In: LIPTON MA, DIMASCIO A, KILLAM KF (eds) Psychopharmacology: a generation of progress. Raven Press, New York, pp 1139–1153
- MAY PRA, PUTTEN VAN T, YALE C, POTEPAAN P, JENDEN DJ, FAIRCHILD MD, GOLDSTEIN MJ, DIXON WJ (1976) Predicting individual responses to drug treatment in schizophrenia: a test dose model. *J Nerv Ment Dis* 162: 177–183
- MAY PRA, PUTTEN VAN T, JENDEN DJ, YALE C, DIXON WJ, GOLDSTEIN MJ (1981) Prognosis in schizophrenia: individual differences in psychological response to a test dose of antipsychotic drug and their relationship to blood and saliva levels and treatment. *Compr Psychiatry* 22: 147–152
- MELTZER HY, BUSCH DA, FANG VS (1983) Serum neuroleptic and prolactin levels in schizophrenic patients and clinical response. *Psychiatr Res* 9: 271–283
- MÖLLER HJ, KISSLING W, ZERSSON VON D (1983) Die prognostische Bedeutung des frühen Ansprechens schizophrener Patienten auf Neuroleptika für den weiteren stationären Behandlungsverlauf. *Pharmacopsychiatry* 16: 46–49
- MURPHY DL, SHILING DJ, MURRAY RM (1978) Psychoactive drug responder subgroups: possible contributions to psychiatric classification. In: LIPTON MA, DIMASCIO A, KILLAM KF (eds) Psychopharmacology: a generation of progress. Raven Press, New York, pp 807–820
- NEDOPIL N, RÜTHER E (1981) Initial improvement as predictor of outcome of neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry* 14: 205–207
- NIEMEGERERS CJE (1984) Zur Pharmakologie der Antidepressiva und Neuroleptika. *Nervenheilkunde* 3: 28–32
- OYEWUMI LK (1983) Neuroleptics under high risk conditions. *Can J Psychiatry* 38: 398–402
- PEROUTKA SJ, SNYDER SH (1980) Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry* 137: 1518–1522
- RANDRUP A, KJELLBERG B, SCHIÖRRING E, SCHELL-KRÜGER J, FOG R, MUNKVAD I (1980) Stereotyped behavior and its relevance for testing neuroleptics. In: HOFFMEISTER F, STILLE G (eds) Psychotropic agents. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 97–110
- ROUBICEK J (1980) Antipsychotics: neurophysiological properties (in man). In: HOFFMEISTER F, STILLE G (eds) Psychotropic agents. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 178–192
- ROTH RH, WOLF ME, DEUTSCH AY (1987) Neurochemistry of midbrain dopamine systems. In: MELTZER HY (ed) Psychopharmacology. The third generation of progress. Raven Press, New York, pp 81–94
- SAKURAI Y, TAKAHASHI R, NAKAHARA T, IKENAGA H

- (1980) Prediction of response to and actual outcome of chlorpromazine treatment in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 37: 1057–1061
- SALETU B (1980) Central measures in schizophrenia. In: PRAAG VAN, HM, LADER MH, RAFAELSEN OJ, SACHAR EJ (eds) *Handbook of biological psychiatry*. Part II. Brain mechanisms and abnormal behavior – psychophysiology. Dekker, New York Basel, pp 97–144
- SALETU B, ANDERER P (1989) EEG-Mapping in der psychiatrischen Diagnose- und Therapiefor-schung. In: SALETU B (Hrsg) *Biologische Psychiatrie*. Thieme, Stuttgart New York, S 31–51
- SIMPSON GM, YADALAM K (1985) Blood levels of neuroleptics: state of the art. *J Clin Psychiatry* 46: 22–28
- SIMPSON GM, COOPER TB, BARK N, SUD I, LEE JH (1980) Effect of antiparkinsonian medication on plasma levels of chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 37: 205–208
- SOVNER R, Di MASCIO A (1978) Extrapyramidal syndromes and other neurological side effects of psychotropic drugs. In: LIPTON MA, DiMASCIO A, KILLAM KF (eds) *Psychopharmacology: a generation of progress*. Raven Press, New York, pp 1021–1032
- STILLE G (1971) Zur Pharmakologie katatonigener Stoffe. *Arzneimittelforschung* 6: 800–808
- STILLE G, HIPPIUS H (1971) Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika. In: COPER H, ENGELMEIER MP, HEINRICH K, HERZ A, HIPPIUS H, KIELHOLZ P (Hrsg) *Pharmakopsychiatrie. Neuro-Psychopharmakologie*. Thieme, Stuttgart, S 182–191
- STRAUSS JS, CARPENTER WT, BARTKO JJ (1977) The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 11: 61–69
- THIELS C, LEEDS A, RESCH F, GOESSENS L (1983) Wirkungen psychotroper Substanzen auf Embryo und Fetus. In: LANGER G, HEIMANN H (Hrsg) *Psychopharmaka. Grundlagen und Therapie*. Springer, Wien New York, S 559–573
- TUMA AH, MAY PRA, YALE C, FORSTHYE AB (1978) Therapist characteristics and the outcome of treatment in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 35: 81–85
- UNGERSTEDT U (1971) Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiol Scand [Suppl]* 367: 69–93
- VAN PUTTEN T, MAY PRA, JENDEN DJ (1971) Does a plasma level of chlorpromazine help? *Psychol Med* 11: 729–734
- VENABLES PH (1980) Peripheral measures of schizophrenia. In: PRAAG VAN HM, LADER MH, RAFAELSEN OJ, SACHAR EJ (eds) *Handbook of biological psychiatry*, part 3. Dekker, New York Basel, pp 79–95
- WISE RA (1978) Catecholamine theories of reward: a critical review. *Brain Res* 152: 215–247
- WISE RA (1982) Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behav Brain Sci* 5: 39–87
- WOGGON B, BAUMANN U (1983) Multimethodological approach in psychiatric predictor research. *Pharmacopsychiatry* 16: 175–178
- WYATT RJ (1976) Biochemistry and schizophrenia. Part IV. The neuroleptics – their mechanism of action: a review of the biochemical literature. *Psychopharmacol Bull* 12: 5–50
- YADALAM KG, SIMPSON GM (1988) Changing from oral to depot fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 49: 346–348