

## GIBT ES DIFFERENTIELLE INDIKATIONEN FÜR VERSCHIEDENE NEUROLEPTIKA?

W. GAEBEL

### 1. Einleitung

Neuroleptika sind eine strukturchemisch heterogene Gruppe von Medikamenten mit relativ großer Wirkungsspezifität. Diese Spezifität, etwa in Abgrenzung gegenüber Hypnotika oder Sedativa, erstreckt sich vor allem auf ihre antipsychotische Wirksamkeit. Hierunter wird die Beeinflussung von Wahnsymptomatik wie wahnhaftige Denk- und Wahrnehmungsstörungen, inkohärente Denkabläufe, Ich-Störungen, aber auch katatone Verhaltensstörungen, affektiv-gespannte Zustände oder aggressiv getönte psychomotorische Erregungszustände bei relativer Nichtbeeinflussung der Bewußtseinslage verstanden. Allgemein richtet sich die Therapie mit Neuroleptika auf nosologisch unspezifische Zielsyndrome (BENKERT und HIPPIUS 1974). LEHMANN (1975) nennt als Indikationen für Neuroleptika:

- symptomatische Beruhigung pathologischer Erregungszustände, gleich welcher Genese
- Behandlung akuter psychotischer Störungen
- Behandlung chronischer schizophrener Zustände
- Erhaltungstherapie bei remittierten schizophrenen Patienten.

Trotz dieser diagnoseübergreifenden Wirkungsspezifität ist die Domäne der Neuroleptika ihr Einsatz in der Behandlung schizophrener Erkrankungen. Gleichwohl ist ihre Wirkung nicht "anti-schizophren" (SULSER und ROBINSON 1978), zumal die Neuroleptika weniger schizophrene Grund- oder Defizienzsyndrome als akzessorische Symptomatik beeinflussen.

Die generelle Wirksamkeit der Neuroleptika in der Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen ist durch eine Fülle kontrollierter Studien gut belegt. So geben beispielsweise DAVIS et al. (1980) in einer Übersicht Besserungsraten einer 6wöchigen Akutbehandlung von etwa 70 % unter Verum gegenüber 50 % Verschlechterungen unter Placebo an, während es unter Verum zu so gut wie keinen Verschlechterungen kam. Einer Non-Responder-Quote von etwa 30 % unter Verum stehen andererseits 25 % Besserungen unter Placebo gegenüber (vgl. Abb. 1a).

Während in den Akut-Studien die Reduktion aktueller Psychopathologie als therapeutisches Zielkriterium im Vordergrund steht, geht es bei den Langzeitstudien vorrangig um das Kriterium der Rückfallprophylaxe. DAVIS et al. (1980) haben auch hier die wichtigsten Studien mit mindestens 1monatiger Behandlungsdauer zusammengestellt. Einer mittleren Respon-

se-Rate von 45 % unter Placebo steht hier eine Response-Rate von ca. 80 % unter Verum gegenüber (beide Zahlen reduzieren sich allerdings mit zunehmender Behandlungsdauer - vgl. Abb. 1a). In der Langzeitbehandlung muß also mit einer neuroleptischen Non-Response-Rate von mindestens 20 % gerechnet werden.

Diese Ergebnisse werfen drei Fragen auf:

1. Für welche Patienten sind Neuroleptika in der Akut- wie Langzeitbehandlung möglicherweise nicht erforderlich oder sogar kontraindiziert?
2. Lassen sich in der Gruppe der respondierenden Patienten selektive Wirkungen verschiedener Neuroleptika nachweisen und therapeutisch nutzen?
3. Welche therapeutischen Möglichkeiten bestehen für Therapieversager?

Die Beantwortung der ersten Frage liegt außerhalb des Themas dieser Ausführungen. Gleichwohl scheint es wichtig, die hiermit zusammenhängende Problematik vor der Frage nach differentieller Indikationsstellung im Auge zu behalten. Die bisherigen Ergebnisse zu dieser Fragestellung sind kontrovers und vorläufig ohne praktische klinische Relevanz (KLORMAN et al. 1977, MAY und GOLDBERG 1978, GELDER und KOLAKOWSKA 1979, WOGGON und BAUMANN 1982, GAEBEL und PIETZCKER 1983).

Interessant in diesem Zusammenhang sind Ergebnisse von MARDER et al. (1979), daß akut psychotische Patienten, die sich auch ohne Neuroleptika besserten, von einer anschließenden neuroleptischen Behandlung weiter profitierten.

Die Beantwortung der 2. Frage ist das eigentliche Thema der folgenden Ausführungen, auf die 3. Frage soll abschließend kurz eingegangen werden.

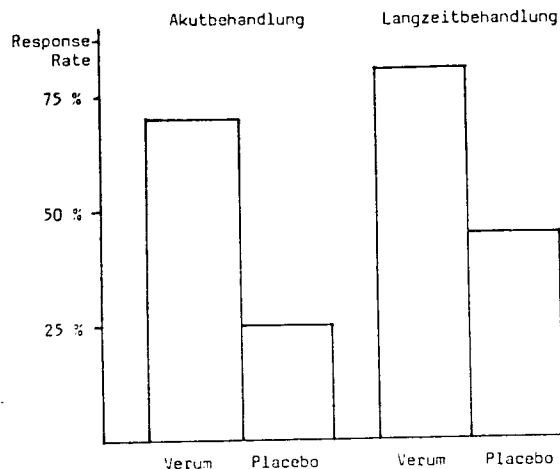


Abb. 1a Response-Raten unter neuroleptischer Behandlung (Verum) und Placebo bei Akut- und Langzeitbehandlung (modifiz. nach Davis et al. 1980)

## 2. Chemische Klassen von Neuroleptika

Strukturchemisch lassen sich die wichtigsten Neuroleptika in 3 große Gruppen einteilen (s. Tab. 1):

Trizyklische Verbindungen (Phenothiazine, Thioxanthene und Dibenzo-epin-Derivate).

Butyrophenone und strukturanaloge Diphenylbutyl-Piperidin-Derivate und

Benzamide.

Tabelle 1

STRUKTURCHEMISCH DEFINIERTE HAUPTGRUPPEN VON NEUROLEPTIKA

TRIZYKLISCHE NEUROLEPTIKA

	<u>PHENOTHIAZINE</u>	<u>THIOXANTHENE</u>	<u>DIBENZO-EPINE</u>
aliphatisch-	Chlorpromazin (Megaphen®)	Chlorprothixen (Truxal®)	Clozapin (Leponex®)
Piperidyl-	Thioridazin (Melleril®)		
Piperazinyl- Seitenkette	Perphenazin (Decentan®)	Clopenthixol (Ciatyl®)	
	Perazin (Taxilan®)		
	Fluphenazin (Lyogen®)	Flupenthixol (Fluanxol®)	

BUTYROPHENONE UND STRUKTURANALOGA

<u>BUTYROPHENONE</u>	<u>DIPHENYLBUTYLPYPERIDINE</u>
Haloperidol (Haldol®)	Pimozide (Orap®)
Benperidol (Glanimon®)	Fluspirilene (Imap®)

INDOLDERIVATE

Oxypertin  
(Forit®)

BENZAMIDE

Sulpirid  
(Dogmatil®)

Aus der Gruppe der Rauwolfia-Alkaloide und anderen Indolderivaten ist das Reserpin heute kaum noch von Bedeutung, Oxypertin als Substanz dieser Gruppe ist der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

Auf Struktur-Aktivitätsbeziehungen soll hier nicht näher eingegangen werden (vgl. BÜRKI 1983). Geläufig ist beispielsweise bei den Phenothiazinen die Unterscheidung aliphatischer und zyklisierter Substituenten vom Piperidin- oder Piperazintyp in Position 10 am Trizyklus, da hiermit auch klinisch unterscheidbare Merkmale hinsichtlich neuroleptischer Potenz und Nebenwirkungsspektrum verbunden sind. Entsprechendes gilt für die vergleichbar substituierten Thioxanthe.

In der Tabelle sind auch alle derzeit gängigen Depot-Neuroleptika erfaßt. Im Falle der Phenothiazine (Perphenazin-Önanthrat, Fluphenazin-Decanoat) sowie Thioxanthe (Clopenthixol-Decanoat, Flupenthixol-Decanoat) und Butyrophenone (Haloperidol-Decanoat) führt die Veresterung mit einer Fettsäure in öliger Lösung zu länger wirksamen Substanzen, die erst nach hydrolytischer Esterspaltung in wirksamer Form freigesetzt werden. Demgegenüber ist die Langzeitwirkung von Diphenylbutylpiperidin-Derivaten wie Fluspirilene auf die galenische Zubereitung, im Falle des Pimozide auf die substanz eigene lange Wirkungsdauer zurückzuführen.

### 3. Wirkprofile der Neuroleptika

#### 3.1. Antipsychotische Wirksamkeit

Allen heute bekannten Neuroleptika ist die Antagonistenwirkung an zentralen Dopaminrezeptoren gemeinsam. Dieser Effekt wird mit der antipsychotischen Wirksamkeit dieser Substanzen in Verbindung gebracht, wobei lokalisatorisch insbesondere die Bedeutung mesolimbischer Strukturen diskutiert wird (SULSER und ROBINSON, 1978, CARLSSON, 1978). Andererseits zeigen die Neuroleptika auch unterschiedliche Affinität zu anderen Neurotransmittersystemen, ohne daß die klinische Bedeutung dieser Effekte, speziell hinsichtlich differential-therapeutischer Überlegungen, heute bereits klar wären. Allerdings zeigen gerade die neurobiochemischen und tierpharmakologischen Befunde mit Clozapin, daß neben antidopaminergen Effekten, die bei dieser Substanz nur gering ausgeprägt sind, auch die Blockade anderer Transmittersysteme, z. B. noradrenerger Neuronen, eine Rolle für die Entfaltung antipsychotischer Effekte spielen mag (ACKENHEIL et al. 1974, SULSER und ROBINSON 1978, CARLSSON 1978, BÜRKI 1983). Als Beispiel für die Beziehung zwischen chemischer Struktur und neuroleptischer Wirksamkeit sei Promethazin angeführt, ein aliphatisches Phenothiazinderivat, das offenbar aufgrund fehlender struktureller Voraussetzungen (statt der üblichen 3 nur 2 Kohlenstoffatome zwischen Position 10 des Trizyklus und tertiärem Stickstoff - vgl. BÜRKI, 1983) im Tierversuch keine Dopaminrezeptorblockade und auch klinisch keine neuroleptische Wirksamkeit zeigte (SULSER und ROBINSON 1978).

Ungeachtet dieser noch offenen Fragen bezüglich des Wirkmechanismus sind sich die meisten Autoren darin einig, daß in der generellen antipsychotischen Wirksamkeit klinisch im wesentlichen keine Unterschiede (adäquate Dosierung vorausgesetzt) zwischen den verschiedenen Neuroleptika bestehen (OVERALL et al. 1963, DAVIS 1970, HOLLISTER 1974, HOLLISTER et al. 1974, ITIL et al. 1974, LEHMANN 1975, SIMPSON und LEE 1978, RÜTHER

1979, SCHMIDT et al. 1982). Ausnahmen sind Promazin und Mepazin (DAVIS 1970), vermutlich aufgrund des fehlenden Substituenten in Position 2 (BÜRKI 1983). Was die Langzeit- und Depot-Neuroleptika betrifft, so ist ihre Vergleichbarkeit, die sich hier ja weniger auf akute antipsychotische als auf rezidiv-prophylaktische Wirksamkeit bezieht, methodisch problematischer (WAGGON 1975). Nach den Ergebnissen verschiedener Studien kann aber mit Recht davon ausgegangen werden, daß hinsichtlich der antipsychotischen und rezidivprophylaktischen Wirksamkeit gängiger Langzeitpräparate keine Unterschiede bestehen (ANGST und WOGGON 1975, JOHNSON und MALIK 1975, EUFE und WEGENER 1979, Drug and Therapeutics Bulletin 1979, AHLFORS et al. 1980, DENCKER et al. 1980, McCREADEE et al. 1980, PAKES 1982, WISTEDT und RANTA 1983).

### 3.2. Neuroleptische Potenz

Erhebliche Unterschiede bestehen nun allerdings zwischen verschiedenen Neuroleptika in ihrer antipsychotischen Wirkpotenz. Gemeint ist hiermit die auf mg-Basis verglichene mittlere klinische Dosierung, mit der gleiche antipsychotische Effekte erreicht werden. Es hat sich gezeigt, daß zwischen der derart definierten klinischen Potenz eines Neuroleptikums und seiner Affinität zu bestimmten - mit  $^3\text{H}$ -Spiroperidol markierten - Dopaminrezeptoren eine sehr enge Korrelation besteht (PEROUTKA und SNYDER 1980 - s. Abb. 1b). Dies entspricht auch der Korrelation zu tierpharmakologischen Parametern wie Hemmung amphetamin- und apomorphin-induzierter Stereotypen bei Ratten oder apomorphin-induzierter Emesis bei Hunden (RICHELSON 1980).

Aus klassifikatorischem Bemühen und als praktische Dosierhilfe ist versucht worden, diese Dosis-Wirkungs-Beziehung der Neuroleptika als Einteilungsprinzip zu nutzen. Mit Bezug auf die Referenzsubstanz Chlorpromazin sind Dosisäquivalenz-Tabellen erstellt worden, z. T. sogar unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Mol-Gewichts einzelner Substanzen. Die angegebenen Werte können allerdings nur als grobe Vergleichszahlen gelten, sie schwanken entsprechend von Autor zu Autor nicht unerheblich (DAVIS 1974, WYATT 1976, HAASE 1977, ZAVODNICK 1978 - vgl. Tab. 2). Für Depot-Neuroleptika errechnen sich unter Berücksichtigung des Applikationsintervalls Tagesdosen, die etwa 1/3 bis 1/4 der entsprechenden oralen Dosis beträgt. Dies erklärt sich aus dem wegfallenden first-pass-Effekt, sie sind also einfach aufgrund des Applikationsweges potenter (PAKES 1982a).

Für viele Neuroleptika besteht eine Parallelität zwischen ihrer mg-Potenz und dem Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen. Dies steht einerseits im Zusammenhang mit ihrer Affinität zu nigrostriatalen Dopaminrezeptoren (und dem am ehesten darauf beziehbaren Auftreten eines akinetischen Syndroms), andererseits ist dieser Effekt in Zusammenhang mit ihren anticholinergen Eigenschaften gebracht worden, die ebenfalls eine Parallelität zur mg-Potenz aufweisen (SOVNER und DIMASCIO 1978). Von HAASE (1977) ist nun unter dem Begriff der "neuroleptischen Schwelle" eine erforderliche Dosierung im Auftretensbereich feinmotorischer extrapyramidaler Bewegungsstörungen als sine qua non der antipsychotischen Wirksamkeit von Neuroleptika postuliert und klinisch vertreten worden. Die mit dem Auftreten dieser Nebenwirkung korrespondierenden und für einzelne Neuroleptika unterschiedlichen "Schwellendosen" sind von HAASE zur Definition der in seinem Sinn verstandenen "neuroleptischen Potenz"

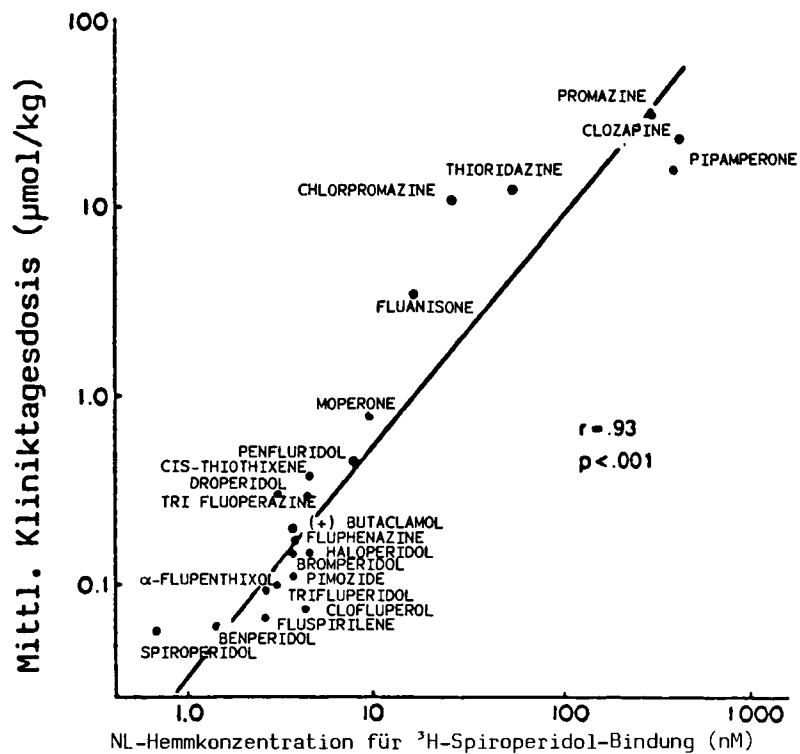


Abb. 1b Korrelation zwischen mittlerer klinischer Dosis und der Affinität von Neuroleptika (NL) für Dopaminrezeptoren des Rattencaudatum (nach PEROUTKA u. SNYDER 1980)

Tabelle 2

Neuroleptische Äquivalenzdosen entsprechend 100 mg Chlorpromazin  
(nach WYATT 1976, HAASE 1977, modifiz.)

	<u>HAASE</u>	<u>WYATT</u>
Chlorpromazin	100	100
Oxypertin	100	38
Thioridazin	200-300	108
Perazin		
Clozapin		79
Sulpirid		
Chlorprothixen	125-150	35
Clopenthixol	30- 50	22
Perphenazin	10	8,8
Fluphenazin	> 2	1,2
Flupenthixol		1,2
Haloperidol		2,4
Pimozide		1,2
Benperidol		<0,25

beigezogen worden. Diese Einteilung verliert aber ihren Wert außer einer sehr allgemeinen Orientierung, wenn man die ausgeprägte interindividuelle Variabilität (nach HAASE etwa 15fach) dieser Schwellendosis berücksichtigt. Offenbar spielen neben der Art des Neuroleptikums dispositionelle Faktoren, pharmakokinetische Effekte sowie unterschiedliche Dosierstrategien eine Rolle (SOVNER und DIMASCIO 1978). Nicht zuletzt die Tatsache, daß die Auslösung antipsychotischer und extrapyramidal-motorischer Effekte cerebral unterschiedlich lokalisiert ist (mesolimbisch bzw. nigrostriatal) und beide Effekte, wie beim Clozapin, offenbar dissoziiert auftreten können, läßt die paradigmatische Kopplung zwischen antipsychotischer und extrapyramidal-motorischer Wirkung nicht aufrechterhalten. Auch der von HAASE (1977) postulierte die neuroleptische Wirkung antagonisierende Effekt einer Antiparkinson-Medikation ist nicht gesichert. Eine neuere gut kontrollierte Studie von SIMPSON et al. (1980) konnte keine neuroleptische Plasmaspiegelerniedrigung oder klinische Wirksamkeitsminderung unter Anticholinergika feststellen. So zeigen denn auch andere Korrelationsstudien zwischen klinischem Effekt und extrapyramidal-motorischer Wirkung sehr widersprüchliche Ergebnisse (ALPERT et al. 1978, GELDER und KOLAKOWSKA 1979). Dies hat bereits seit längerem zu einer Revision des Begriffes "Neuroleptikum" in seiner ursprünglichen Fassung wie auch Revision pharmakologischer Screening-Methoden geführt (BENKERT und HIPPIUS 1974).

### 3.3 Nebenwirkungsprofil

Neuroleptika können grundsätzlich als sichere Medikamentengruppe mit großer therapeutischer Breite gelten. Das Nebenwirkungsprofil zeigt Beziehungen zu den einzelnen Substanzklassen, aber auch strukturübergreifend zur antipsychotischen Potenz. So nimmt in der Gruppe der Phenothiazine die neuroleptische Potenz von den aliphatischen über die Piperidin-substituierten zu den Piperazin-substituierten Substanzen zu, gleichzeitig das Ausmaß an extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen, während sich Sedation und vegetative Begleitwirkungen reziprok verhalten. Die insgesamt eher höher- bis hochpotente Klasse der Butyrophenone entspricht daher im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil in vieler Hinsicht den Piperazin-substituierten Phenothiazinen.

Neben der klinisch sehr wichtigen sedierenden Begleitwirkung, die je nach Behandlungssituation als willkommene Haupt- oder unliebsame Nebenwirkung imponieren kann, werden eine Reihe weiterer zentraler und peripherer Nebenwirkungen durch Rezeptorblockade anderer Transmittersysteme hervorgerufen (Tab. 3). Einige wichtige klinische Nebenwirkungen zeigt zusammengefaßt für die wichtigsten Substanzklassen die von LEHMANN (1975), adaptierte Tabelle (Tab. 4).

Von den hier nicht explizit aufgeführten Substanzen hat Oxyperlin aus der Gruppe der Indolderivate einen spezifischen Wirkmechanismus (Entleerung der Dopaminspeicher). Es gilt als mittelstarkes Neuroleptikum und ähnelt im Nebenwirkungsprofil den Phenothiazinen. Es führt zu keiner Prolaktinerhöhung (LEONARD 1984). Molindone, ein weiteres, aber in der BRD nicht verfügbares Indolderivat, soll, möglicherweise aufgrund seines geringen Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoren-blockierenden Effektes, zu keiner Gewichtszunahme führen (RICHELSON 1980).

Tabelle 3

Rezeptorantagonismus an verschiedenen Neurotransmitter-  
systemen und einige Nebenwirkungen von Neuroleptika  
(modifiziert nach RICHELSON 1980)

ANTIDOPAMINERG

## EXTRAPYRAMIDALE BEWEGUNGSSTÖRUNGEN:

Dystonie, Parkinsonoid, Akathisie,  
Tardive Dyskinesie

## ENDOKRINE EFFEKTE:

Prolaktinerhöhung (Galaktorrhoe, Gynäkomastie,  
Menstruationsstörungen)

ANTICHOLINERG

SEDATION

AKKOMODATIONSSTÖRUNGEN

MUNDTROCKENHEIT

OBSTIPATION

HARNRETENTION

EJAKULATIONSSTÖRUNGEN

ANTI-HISTAMIN H<sub>1</sub>

SEDATION

HYPOTENSION?

GEWICHTSZUNAHME?

ANTI-HISTAMIN H<sub>2</sub>

SCHWINDEL?

VERWIRRTHEIT?

DEPRESSION?

ANTI- $\alpha$ -ADRENERG

ORTHOSTATISCHE DYSREGULATION

REFLEXTACHYKARDIE



Tabelle 4

Häufigkeit klinischer Nebenwirkungen  
verschiedener Neuroleptika-Klassen

(modifiz. nach LEHMANN 1975)

NEBENWIRKUNGEN	PHENOTHIAZINE			THIOXANTHENE	BUTYROPHENONE + STRUKTURANALOGA
	aliphat. Seitenkette	Piperidyl- Seitenkette	Piperazinyl- Seitenkette		
PSYCHISCH					
Sedierung	+++	+++	-	+++	-
EXTRAPYRAMIDAL					
Dystonie	+	+	++	+	++
Parkinsonoid	++	+	+++	++	+++
Akathisie	++	++	+++	++	+++
AUTONOM					
orthostat. Dysreg. "anticholinerge" Effekte	+++	+++	+	++	++
Ejakulations- störungen	++	+++	++	-	-
KARDIOVASKULÄR					
EKG-Veränderungen	+	++	+	-	-
HEPATISCH					
Cholestase	++	+	+	+	+
HÄMATOLOGISCH					
Leukopenie	++	+	+	+	+
OPHTHALMOLOGISCH					
Linsenspig- mentation	++	-	+	-	-
Retinospig- mentation	-	++	-	-	-
DERMATOLOGISCH					
Allerg. Haut- reaktion	++	+	+	+	+
Photosensi- bilität	++	++	+	+	+
Hautpigmen- tierung	++	-	-	-	-

+++ häufig  
++ gelegentlich  
+ selten

Clozapin als mittelstark potentes Neuroleptikum mit nur geringer antidopaminerg, aber ausgeprägt anticholinerg Wirkung zeigt keine extrapyramidal-motorischen Störungen und nur geringe Prolaktinerhöhung (SULSER und ROBINSON 1978). Die Frage der Spätentwicklung tardiver Dyskinesien unter dieser Substanz ist offen (ZAVODNICK 1978), dagegen scheint es einen günstigen Einfluß auf bereits manifeste tardive Dyskinesien zu haben (RÜTHER 1978). Bekanntlich wurde das Präparat aufgrund epidemieartiger Häufungen von Agranulozytosen in Finnland (AMSLER et al. 1977) aus dem Handel gezogen und steht nur noch unter besonderen Auflagen zur Verfügung.

Sulpirid aus der Gruppe der Benzamide gilt als mittelstarkes Neuroleptikum mit schlechter Bioverfügbarkeit. Es werden ihm antidepressive und "stimulierende" Effekte zugeschrieben, es zeichnet sich durch ausgeprägte Prolaktinerhöhungen aus (HAASE et al. 1974, LEONARD 1984).

Es ist zu berücksichtigen, daß viele der zusammengestellten Nebenwirkungen auf mehr kasuistischen Beobachtungen als kontrollierten Studien beruhen. Darüber hinaus liegen mit der Klasse der Phenothiazine aufgrund ihrer längeren Verfügbarkeit die größeren Erfahrungen vor.

Aus den aufgeführten Nebenwirkungsinzidenzen lassen sich die relativen Kontraindikationen und bevorzugten Indikationen einzelner Substanzklassen bei Risikogruppen ableiten (OYEWUMI 1983). So wird beispielsweise bei älteren Patienten eher der Einsatz von Piperazin-substituierten Phenothiazinen und Butyrophenonen empfohlen. Bei bereits vorliegenden endokrinen Störungen wie Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe oder Libidoverlust wird man eher schwächer antidopaminerge Substanzen wie Clozapin oder Thioridazin einsetzen. Andererseits wird man beispielsweise bei Potenz- oder Ejakulationsstörungen nicht Thioridazin, sondern eher ein weniger anticholinerg wirksames Präparat aus der Butyrophenon-Reihe einsetzen. Auch aufgrund der besonders unter Thioridazin beobachteten kardiotoxischen Effekte wird man dieses Präparat bei Patienten mit kardialer Vorschädigung eher meiden, ebenso, trotz möglicher antidepressiver Effekte, bei suizidalen Patienten, wo eine Überdosis aufgrund der Kardiotoxizität letale Folgen haben könnte. Ein weiteres Beispiel schließlich ist die Empfehlung der American Psychiatric Association (1980, zit. nach OYEWUMI 1983), bei Patienten mit tardiver Dyskinesie eher Substanzen wie Thioridazin oder Clozapin einzusetzen.

#### 4. Differentielle Indikation

Neben der Frage der generellen und spezifischen Wirksamkeit dieser Substanzen ist die Frage nach einer selektiven Wirkung klinisch besonders relevant. Diese Frage würde unter Berücksichtigung der eingangs bereits erwähnten Problematik lauten: Welcher Patient, der überhaupt einer neuroleptischen Behandlung bedarf, profitiert von welchem Neuroleptikum am meisten? Wie betont, bestehen bereits über den ersten Entscheidungsschritt keine übereinstimmenden Ergebnisse, so daß die Indikationen am ehesten aus dem Verlauf gestellt werden müssen.

Der zweite Entscheidungsschritt hat unter dem Postulat "the right drug for the right patient" (KLETT und MOSELY 1965) in den 60er bis Mitte der 70er Jahre eine immense Forschungsaktivität ausgelöst. Dabei wurden methodisch zwei Wege eingeschlagen: Entweder wurden Patienten aufgrund früher empirisch abgeleiteter Typologien (z. B. "paranoide" versus "non-paranoide" Formen) auf ihre differentielle Response gegenüber verschiedenen Neuroleptika untersucht, oder es wurden retrospektiv die Responder auf verschiedene Neuroleptika auf ihre differentiellen Psychopathologiemuster vor Behandlung untersucht (GOLDBERG et al. 1967). Im letzteren Fall wurden mit multivarianten statistischen Verfahren Regressionsgleichungen für jedes Medikament aufgestellt und dann dem Versuch einer prospektiven Validierung unterzogen. Während die Ausgangsuntersuchungen gewisse, wenn auch hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung oft fragwürdige Unterschiede und damit scheinbar differentielle Indikationen ergeben hatten, haben Replikationsversuche diese in aller Regel nicht bestätigt (OVERALL et al. 1963, KLETT und MOSELEY 1965, GOLDBERG et al. 1972, HOLLISTER et al. 1974, ITIL et al. 1974, GARDOS et al. 1978). So teilen MAY und GOLDBERG (1978) mit anderen Autoren die Überzeugung (DAVIS 1970, HOLLISTER 1974, LEHMANN 1975), daß es eine valide klinische Subtypologie mit selektiver Response auf verschiedene Neuroleptika nicht gibt. Dies mag z. T. daran liegen, daß aufgrund der nachweislich hohen generellen Wirksamkeit der Neuroleptika kleine Wirkunterschiede nicht mehr konsistent reproduzierbar sind. In der Tat war das überraschendste Ergebnis dieser Untersuchungen die uniforme Überlegenheit der Neuroleptika gegenüber Placebo, auch in den Fällen, wo Patienten nicht das vorher für sie als günstig prädiszierte Neuroleptikum erhalten hatten (GOLDBERG et al. 1967).

Trotz dieser negativen Ergebnisse werden immer wieder selektive Wirkungen einzelner Neuroleptika beschrieben, z. B. ein eher stimmungsaufhellender und anxiolytischer Effekt der Thioxanthene, was zu ihrer Propagierung in sog. "Tranquilizerdosierung" (HAASE 1977) bei diesen Indikationen geführt hat. Dieser Hinweis unterstreicht die mögliche Bedeutung unterschiedlicher Dosierungsbereiche für das Neuauftreten oder Zurücktreten bestimmter Wirkqualitäten. Andererseits konnten beispielsweise RICKELS et al. (1974) zeigen, daß Thiotixen und Thioridazin in ihrer anxiolytischen oder antidepressiven Effektivität Placebo nicht überlegen waren. Das Fehlen valider Zielsyndrome bedeutet also letztlich, daß die Auswahl eines Neuroleptikums "empirisch" (HOLLISTER et al. 1974) nach Dosiskriterien, Nebenwirkungskriterien, früherem Therapieansprechen (DONALDSON et al. 1983) und nicht zuletzt nach ihrem Preis zu erfolgen hat (LEHMANN 1975). Bei dieser "Daumenregel" klinischer Differentialindikation stehen die neuroleptische Potenz und das zu erwartende Ausmaß vor allem sedierender Nebenwirkungen im Mittelpunkt differenzierender Überlegungen (vgl. das Einteilungsschema von PÖLDINGER 1982 in Abb. 2). Allerdings ist selbst diese grobe Indikationsregel nicht unwidersprochen: die allgemeine klinische Ansicht, daß erregte Patienten eher von dämpfenden Präparaten wie Chlorpromazin und zurückgezogene eher von "aktivierenden" Präparaten wie Fluphenazin profitieren, hat empirischer Überprüfung nicht standgehalten und wird von DAVIS (1970) schlicht als "Mythos" bezeichnet (GOLDBERG et al. 1967, HOLLISTER 1974, LEHMANN 1975). Dieser postulierte Wirkunterschied dürfte auch wesentlich eine Frage der Dosierung sein, da hochpotente Neuroleptika im hochdosierten Bereich eher zunehmend sedative als extrapyramidal-motorische Wirkungen zeigen (ZAVODNICK 1978). Trotzdem bleibt als Problem schwach potenter Neuroleptika, daß aufgrund klinisch störender sedierender Nebenwirkungen antipsychotisch wirksame Dosierungen eher unterschritten werden. Die damit

zusammenhängende größere antipsychotische Wirklatenz trotz initial dämpfender Qualitäten weist ihnen eher den Status von Neuroleptika zweiter Wahl zu (ZAVODNICK 1978).

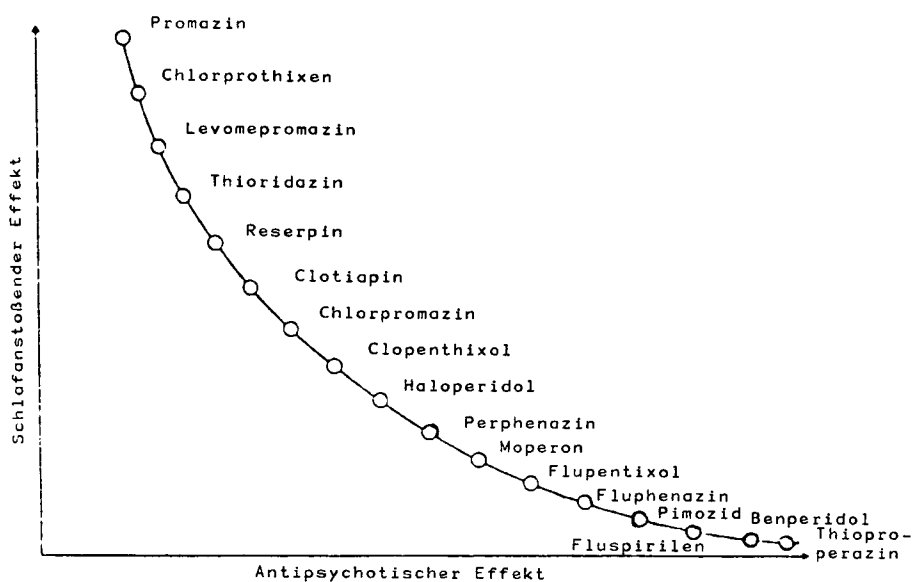


Abb. 2 Schematische Darstellung der Wirkungsqualitäten einiger Neuroleptika (modifiz. nach PÖLDINGER 1982)

##### 5. Interindividuelle Wirkunterschiede

Das weitgehend negative Ergebnis der genannten Studien zur differentiellen Indikation von Neuroleptika rührt an ein grundsätzliches Problem: die bisher fehlende klassifikatorische Abgrenzbarkeit homogener Patientengruppen hinsichtlich beispielsweise Ätiologie, Phänomenologie, Therapieresponse etc. Statt dessen sieht sich der Praktiker einer erheblichen interindividuellen Variabilität therapeutischer Verläufe gegenüber, wonach überhaupt kein Zweifel besteht, daß verschiedene Patienten sehr wohl unterschiedlich auf das gleiche Neuroleptikum bei gleicher Dosierung reagieren können. Daß die Neuroleptika in diesem Sinne also nicht einfach "austauschbar" sind, sondern für jeden Patienten im Behandlungsverlauf das optimale Präparat gefunden werden muß und er dann darauf eingestellt bleiben sollte, belegen die Ergebnisse von GARDOS (1974) sehr eindrucklich.

Zur Erklärung derartiger interindividueller Reaktionsunterschiede sei auf das modifizierte Schema von MURPHY et al. (1978) verwiesen (Abb. 3).

In dem Prozeß von der Verordnung eines Neuroleptikums bis zur beobachteten Wirkung im Erleben und Verhalten des Patienten sind eine Reihe von Wirkebenen abgrenzbar, aufgrund deren Modifizierbarkeit es zu Wirkunterschieden kommen kann. Dies beginnt bereits auf der sehr komplexen Ebene der Interaktion zwischen Therapeut und Patient. Die den Therapeuten betreffenden "Therapeutenvariablen" konstellieren nicht nur das therapeutische Klima, sondern "facilitieren" in einem mehr technischen Sinn auch den Medikamenteneffekt (TUMA et al. 1978). So scheint beispielsweise der Einstellungshintergrund des Psychiaters (z. B. "psychosozial" versus "neuropsychiatrisch") die wirksame Dosishöhe des Neuroleptikums mit zu bestimmen (PATZOLD et al. 1976). Der Einsatz und die Dosishöhe eines Neuroleptikums wird entscheidend auch von bisherigen Wirkerfahrungen und Dosiergewohnheiten des behandelnden Psychiaters abhängen. Hier wird immer wieder darauf hingewiesen, etwa aus jeder Substanzklasse wenigstens ein Präparat gut zu kennen (LEHMANN 1975). In diesem Kontext erlebter und akzeptierter Professionalität des Behandlers wird sich die Behandlungsakzeptanz und damit "Compliance" des Patienten mitgestalten. Auf der Patientenseite bestimmen schließlich unspezifische Faktoren wie z. B. Alter, Geschlecht, Zivilstand, prämorbid Persönlichkeit, Einstellungen und Anpassungsfähigkeit sowie nicht zuletzt Umgebungseinflüsse den spontanen Krankheitsverlauf, Therapieverhalten und Therapieansprechbarkeit mit (OVERALL et al. 1969, MAY und GOLDBERG 1978, BLAND 1982). Schließlich bestehen interindividuelle Variationsmöglichkeiten aufgrund z. T. unter genetischer Kontrolle stehender pharmakokinetischer Differenzen (SAKURAI et al. 1980) und unterschiedlicher pharmakodynamischer Sensibilität (GALDI et al. 1981). Wie EEG-Studien zeigen, scheint auch der "Ausgangszustand" des komplexen biologischen Systems für die Therapieansprechbarkeit bedeutsam zu sein (ITIL et al. 1975).

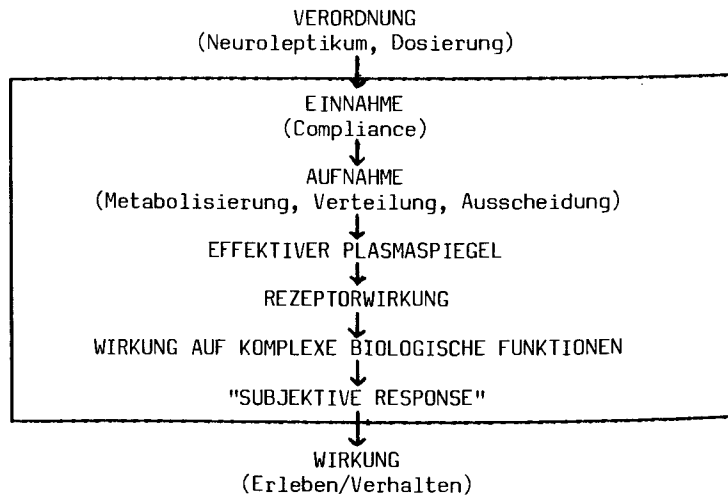


Abb. 3 Einflüssebenen zur Erklärung der interindividuellen Variabilität von Neuroleptikawirkungen (modifiz. nach MURPHY et al. 1978)

Die Fülle der Einflußmöglichkeiten macht klar, daß der substanz eigene Pharmakoneffekt nur einer, wenn auch nicht der geringste von vielen Einflüssen ist, die alle in einer bisher allerdings schwer überschaubaren Weise die letztliche "Wirkung" mitgestalten. Dies macht auch verständlich, daß alle diese Faktoren im Rahmen von Pharmaka-Vergleichsstudien kaum kontrollierbar sind.

Ein möglicher praktischer Ausweg aus dem Dilemma fehlender regelgeleiteter Differentialindikation zeichnet sich mit dem sog. "Testdosis-Modell" ab. Die Arbeitsgruppe um VanPUTTEN und MAY hat wiederholt (z. B. VanPUTTEN und MAY 1978, MAY und GOLDBERG 1978, VanPUTTEN et al. 1984) berichtet, daß eine dysphorische Reaktion auf die Initialgabe eines Neuroleptikums (Chlorpromazin, Thiothixen, Haloperidol) mit schlechterem Behandlungserfolg nach 4 Wochen, häufigerem Auftreten von akinetischen Syndromen und Non-Compliance korreliert. Ein Bezug dieser "subjektiven Response" zum Plasmaspiegel bestand hingegen nicht (VanPUTTEN et al. 1980). Als Ursache derartiger dysphorischer Reaktionen diskutieren sie eine individuelle Rezeptorunverträglichkeit und spezielle Persönlichkeitsfaktoren in der Verarbeitung des Medikamenteneffekts (vgl. auch HENINGER et al. 1965). Der klinische Wert dieser Beobachtungen liegt darin, frühe Unverträglichkeitszeichen im Sinne einer "Probetherapie" (WOGGON und BAUMANN 1982) als Prädiktoren sich anbahnender Komplikationen zu verwenden und beispielsweise durch Dosisanpassung, Zugabe von Antiparkinsonmitteln, erhöhtem Compliance-Monitoring oder evtl. Präparatwechsel therapeutisch darauf zu reagieren. Als "Indikationsregel" würde sich daraus ableiten, ein Neuroleptikum nach den üblichen "Daumenregeln" auszuwählen und dann die Behandlung von Beginn an nach dem Behandlungsverlauf, d. h. ex post zu steuern. Dies dürfte allerdings eher die gängige Praxis sein.

## 6. Spezielle Indikationen

### 6.1 Therapieresistenz

Während Untersuchungen zum Zeitverlauf der antipsychotischen Wirkung von Neuroleptika zeigen, daß das Ausmaß der Besserung in den ersten zwei bis fünf Tagen (MAY et al. 1980, NEDOPIL und RÜTHER 1981) mit der Besserung nach drei bis vier Wochen korreliert, wird man sich in der Regel nicht vor sechs bis acht Wochen Behandlung (LEHMANN 1975) zu einem Präparatwechsel entschließen. Von Therapieresistenz sollte erst gesprochen werden, wenn Zweifel an der diagnostischen Zuordnung und Patienten-Compliance ausgeräumt sind und Dosisanpassungen erfolglos vorgenommen wurden (GELDER und KOLAKOWSKA 1979, DYSKEN et al. 1982). Grundsätzlich ist eine sog. neuroleptische Hoch- oder Megadosierung einer Standardbehandlung von 500 bis 1000 mg Chlorpromazinäquivalenten nicht überlegen (DAVIS 1980), wenngleich sie für einige therapierefraktäre Patienten doch noch zu einer Besserung führen kann (HOLLISTER und KIM 1982). Wenn ein ausgeprägter first-pass-Effekt (starke enterale und hepatische Metabolisierung) zu keinem therapeutisch effektiven Plasmaspiegel führt, kann eine parenterale Applikation erwogen werden (DAVIS 1976). Grundsätzlich scheint aber eine intravenöse einer oralen Akutbehandlung mit Haloperidol nicht überlegen (MÖLLER et al. 1982). Plasmaspiegelbestimmungen können therapeutisch hilfreich sein, um zu überprüfen, ob überhaupt therapiewirksame Spiegel vorliegen. Allerdings sind die Ergebnisse

zur Korrelation von Plasmaspiegel und klinischer Wirkung widersprüchlich und die Frage eines "therapeutischen Fensters" weiter offen (LADER 1976, DAVIS et al. 1978). Möglicherweise spielen aktive Metaboliten eine größere therapeutische Rolle, wie die positiven Korrelationen zwischen Plasmaspiegel an gesamt neuroleptisch aktiver Substanz und klinischem Befund mit Hilfe des Radiorezeptorassays (der die gesamte neuroleptisch aktive Substanz erfaßt) zeigen (TUNE et al. 1980, COHEN et al. 1980).

Bei anhaltender Therapieresistenz empfiehlt sich Präparatewechsel zu einer anderen chemischen Substanzklasse, z. B. auch Clozapin. Schließlich kann auch ein Absetzversuch weiterführen. Für die Kombination von mehr als zwei Neuroleptika, von denen das eine in der Regel stärker sedierende Qualitäten hat als das andere und häufig als "Nachtmedikation" eingesetzt wird, gibt es kein vertretbares Rational (LEHMANN 1975).

## 6.2 Langzeitbehandlung

Mit dem Abklingen der Akutphase rücken Therapieziele wie Remissionsstabilisierung, Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe in den Vordergrund (HELMCHEN 1978). Die Wahl des Neuroleptikums wird hier in erster Linie von der Wahl des Applikationsweges (oral oder intramuskulär) sowie der möglichst geringen Nebenwirkungsbelastung bestimmt, da der ambulante Patient aufgrund seiner wiedererlangten sozialen (Teil-) Integration weniger Nebenwirkungen toleriert.

Hinsichtlich spezieller Probleme wie der Vergleichbarkeit oraler und Depotneuroleptika hinsichtlich rezidivprophylaktischer Wirksamkeit, Dosierstrategien sowie der Inzidenz von Nebenwirkungen, wie tardive Dyskinesie und depressive Syndrome, sei auf Referenzliteratur verwiesen (PIETZCKER 1978), da ihre Ausführung den Rahmen des gestellten Themas sprengen würde.

## LITERATUR:

- |   |  |
|---|--|
| ACKENHEIL, M.,<br>BECKMANN, H.,<br>GREIL, W.,<br>HOFFMANN, G.,<br>MARKIANOS, E.,<br>RAESE, J. | Antipsychotic Efficacy of Clozapine in Correlation to Changes in Catecholamine Metabolism in Man.<br>In: Phenothiazines and Structurally Related Drugs.<br>(Eds. I. S. FORREST, C. J. CARR, E. USDIN)<br>Raven Press, New York 1974, pp. 647-657 |
| AHLFORS, U. G.,<br>DENCKER, S. J.,<br>GRAVEM, A.,<br>REMVIG, J.                               | Clopentixol decanoate and perphenazine enanthate in schizophrenic patients.<br>Acta psychiat. scand. <u>61</u> , Suppl. 279, 77-91 (1980)  |
| ALPERT, M.,<br>DIAMOND, F.,<br>WEISENFREUND, J.,<br>TALEPOROS, E.,<br>FRIEDHOFF, A. J.        | The Neuroleptic Hypothesis: Study of the Covariation of Extrapyrmidal and Therapeutic Drug Effects.<br>Brit. J. Psychiat. <u>133</u> , 169-175 (1978)  |

- AMSLER, H. A.,  
TEERENHOVI, I.,  
BARTH, E.,  
HARJULA, K.,  
VUOPIO, P.      Agranulocytosis in patients treated with clozapine.  
A study of the Finnish epidemic.  
Acta psychiat. scand. 56, 241-248 (1977)
- ANGST, J.,  
WOGGON, B.      Klinische Prüfung von fünf Depotneuroleptika  
Vergleich der Wirkungsprofile von Fluphenazindecanoat,  
Fluspirilen, Penfluridol, Perphenazinoenanthat und  
Pipothiazinpalmitat.  
Arzneim.-Forsch. 25, 267-270 (1975)
- BENKERT, O.,  
HIPPIUS, H.      Psychiatrische Pharmakotherapie  
Ein Grundriß für Ärzte und Studenten.  
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974
- BLAND, R. C.      Predicting the outcome in schizophrenia.  
Can. J. Psychiatry 27: 52-62 (1982)
- BÜRKI, H. R.      Neurobiochemische Wirkungen der Neuroleptika.  
In: Psychopharmaka - Grundlagen und Therapie.  
(Eds. G. LANGER, H. HEIMANN)  
Springer-Verlag, Wien-New York 1983, pp. 213-223
- CARLSSON, A.      Mechanism of Action of Neuroleptic Drugs.  
In: Psychopharmacology: A Generation of Progress.  
(Eds. M. A. LIPTON, A. DiMASCIO, K. F. KILLAM)  
Raven Press, New York 1978, pp. 1057-1070
- COHEN, B. M.,  
LIPINSKI, J. F.,  
POPE, H. G.,  
HARRIS, P. Q.,  
ALTESMAN, R. I.      Neuroleptic Blood Levels and Therapeutic Effect.  
Psychopharmacol. 70, 191-193 (1980)
- DAVIS, J. M.      Clinical Use of Phenothiazines.  
In: Principles of Psychopharmacology.  
(Eds. W. G. CLARK, J. del GIUDICE, K. S. DITMAN,  
C. D. LEAKE)  
Academic Press, New York-London 1970, pp. 597-619
- DAVIS, J. M.      Dose Equivalence of the Antipsychotic Drugs.  
J. psychiat. Res. 11, 65-69 (1974)
- DAVIS, J. M.      Recent Developments in the Drug Treatment of Schizo-  
phrenia.  
Am. J. Psychiatry 133, 208-214 (1976)



- DAVIS, J. M.,  
ERICKSON, S.,  
DEKIRMENJIAN, H. Plasma Levels of Antipsychotic Drugs and Clinical Response.  
In: Psychopharmacology: A Generation of Progress.  
(Eds. M. A. LIPTON, A. DiMASCIO, K. F. KILLAM)  
Raven Press, New York 1978, pp. 905-915
- DAVIS, J. M.,  
SCHAFFER, C. B.,  
KILLIAN, G. A.,  
KINARD, C.,  
CHAN, C. Important Issues in the Drug Treatment of Schizophrenia.  
Schizophrenia Bulletin 6, 70-87 (1980)
- DENCKER, S. J.,  
LEPP, M.,  
MALM, U. Clopenthixol and flupenthixol depot preparations in outpatient schizophrenics.  
Acta psychiat. scand. 61, Suppl. 279, 10-28 (1980)
- DONALDSON, S. R.,  
GELENBERG, A. J.,  
GALDESSARINI, R. J. The Pharmacologic Treatment of Schizophrenia: A Progress Report.  
Schizophrenia Bulletin 9, 504-527 (1983)
- DRUG AND THERAPEUTIC BULLETIN Long-Acting Injectable Antipsychotic Agents.  
Drug Ther. Bull. 17, 41-43 (1979)
- DYSKEN, M. W.,  
CRAYTON, J.,  
DAVIS, J. M. Treating the Drug-Resistant Schizophrenic Patient.  
Hosp. Commun. Psychiat. 33, 797-799 (1982)
- EUFÉ, R.,  
WEGENER, G. Doppelblindvergleich von 2 Depotneuroleptika (Perphenazin-önanthol und Flupentixol-decanoat) bei chronischer Schizophrenie.  
Nervenarzt 50, 534-539 (1979)
- GAEBEL, W.,  
PIETZCKER, A. Prognosegeleitete Indikation zur neuroleptischen Langzeitbehandlung schizophrener Patienten.  
VII. Weltkongreß für Psychiatrie, Wien, 11.-16.07.1983
- GALBRECHT, C. R.,  
KLETT, C. J. Predicting Response to Phenothiazines: The Right Drug for the Right Patient.  
J. Nerv. Ment. Dis. 147, 173-183 (1968)
- GALDI, J.,  
RIEDER, R. O.,  
SILBER, D.,  
BONATO, R. R. Genetic factors in the response to neuroleptics in schizophrenia: a psychopharmacogenetic study.  
Psychol. Med. 11, 713-728 (1981)
- GARDOS, G. Are Antipsychotic Drugs Interchangeable?  
J. Nerv. Ment. Dis., Vol. 159, 5, 343-348 (1974)

- GARDOS, G.,  
TECCE, J. J.,  
HARTMANN, E.,  
BOWERS, P.,  
COLE, J. O.      Treatment With Mesoridazine and Thioridazine in  
Chronic Schizophrenia: II. Potential Predictors of  
Drug Response.  
Comprehens. Psychiat. 19, 527-532 (1978)
- GELDER, M.,  
KOLAKOWSKA, T.      Variability of Response to Neuroleptics in Schizo-  
phrenia: Clinical, Pharmacologic and Neuroendocrine  
Correlates.  
Off. J. Am. Psychopath. Ass., Vol. 20, 5, 397-408  
(1979)
- GOLDBERG, S. C.,  
MATTSSON, N.,  
COLE, J. O.,  
KLERMAN, G. L.      Prediction of Improvement in Schizophrenia Under  
Four Phenothiazines.  
Arch. Gen. Psychiat., Vol. 16, 107-117 (1967)
- GOLDBERG, S. C.,  
FROSCH, W. A.,  
DROSSMAN, A. K.,  
SCHOOLER, N. R.,  
JOHNSON, G. F. S.      Prediction of Response to Phenothiazines in  
Schizophrenia  
A Crossvalidation Study.  
Arch. Gen. Psychiat. 26, 367-373 (1972)
- HAASE, H.-J.      Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches  
Befinden beeinflussenden Medikamenten.  
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1977
- HAASE, H.-J.,  
FLORU, L.,  
ULRICH, F.      Klinisch-neuroleptische Untersuchung des N- $\alpha$ -(1-Äthyl-  
pyrrolidin-2-yl)-methyl-7-2-methoxy-5-sulfamoyl-Benz-  
amid-Neuroleptikums Sulpirid (Dogmatil®) an  
akut erkrankten Schizophrenen.  
Int. Pharmacopsychiat. 9, 77-94 (1974)
- HELMCHEN, H.      Forschungsaufgaben bei psychiatrischer Langzeitme-  
dikation.  
Nervenarzt 49, 534-538 (1978)
- HENINGER, G.,  
DIMASCIO, A.,  
KLERMAN, G. L.      Personality Factors in Variability of Response to  
Phenothiazines.  
Am. J. Psychiat. 121, 1091-1094 (1965)
- HOLLISTER, L. E.      Clinical Differences Among Phenothiazines in  
Schizophrenics.  
In: The Phenothiazines and Structurally Related  
Drugs.  
(Eds. I. S. FORREST, C. J. CARR, E. USDIN)  
Raven Press, New York 1974, pp. 667-673

- HOLLISTER, L. E.,  
ALTO, P.,  
OVERALL, J. E.,  
KIMBELL, I.,  
POKORNY, A.      Specific Indications for Different Classes  
of Phenothiazines.  
Arch. Gen. Psychiatry 30, 94-99 (1974)
- HOLLISTER, L. E.,  
KIM, D. Y.      Intensive Treatment with Haloperidol of Treatment-  
Resistant Chronic Schizophrenic Patients.  
Am. J. Psychiat. 139, 1465-1468 (1982)
- ITIL, T. M.,  
PATTERSON, C. D.,  
KESKINER, A.,  
HOLDEN, J. M.      Comparison of Phenothiazine and Nonphenothiazine  
Neuroleptics According to Psychopathology,  
Side Effects and Computerized EEG.  
In: The Phenothiazines and Structurally Related  
Drugs.  
(Eds. I. S. FORREST, C. J. CARR, E. USDIN)  
Raven Press, New York 1974, pp. 499-509
- JOHNSON, D. A. W.,  
MALIK, N. A.      A Double-Blind Comparison of Fluphenazine Decanoate  
and Flupenthixol Decanoate in the Treatment  
of Acute Schizophrenia.  
Acta psychiat. scand. 51, 257-267 (1975)
- KLETT, C. J.,  
MOSELEY, E. C.      The Right Drug for the Right Patient.  
Consult Psychol. 29, 546-551 (1965)
- KLORMAN, R.,  
STRAUSS, J. S.,  
KOKES, R. F.      Premorbid adjustment in schizophrenia ...  
part IV. some biological approaches to research on  
premorbid functioning in schizophrenia.  
Schizophrenia Bulletin 3, 226-244 (1977)
- LADER, M.      Monitoring Plasma Concentrations of Neuroleptics.  
Pharmakopsych. 9, 170-177 (1976)
- LEHMANN, H. E.      Psychopharmacological treatment of schizophrenia.  
Schizophrenia Bulletin 13, 27-45 (1975)
- LEONARD, B. E.      Recent Advances in the Pharmacology of Neuroleptic  
Drugs.  
First European Conference, Vienna, 25.-30.  
March 1984
- MARDER, S. R.,  
vanKAMMEN, D. P.,  
DOCHERTY, J. P.,  
RAYNER, J.,  
BUNNEY, W. E.      Predicting Drug-Free Improvement in Schizophrenic  
Psychosis.  
Arch. Gen. Psychiatry 36, 1080-1085 (1979)

- MAY, P. R. A.,  
GOLDBERG, S. C. Prediction of Schizophrenic Patients' Response to Pharmacotherapy.  
*In: Psychopharmacology: A Generation of Progress.* (Eds. M. A. LIPTON, A. DiMASCIO, K. F. KILLAM) Raven Press, New York 1978, pp. 1139-1153
- MAY, P. R. A.,  
VanPUTTEN, T.,  
YALE, C. Predicting Outcome of Antipsychotic Drug Treatment from Early Response.  
*Am. J. Psychiatry* 137, 1088-1089 (1980)
- McCREADIE, R. G.,  
DINGWALL, J. M.,  
WILES, D. H.,  
HEYKANTS, J. J. P. Intermittent Pimozide versus Fluphenazine Decanoate as Maintenance Therapy in Chronic Schizophrenia.  
*Brit. J. Psychiat.* 137, 510-517 (1980)
- MÖLLER, H.-J.,  
KISSLING, W.,  
LANG, C.,  
DOERR, P.,  
PIRKE, K.-M.,  
VonZERSSEN, D. Efficacy and Side Effects of Haloperidol in Psychotic Patients: Oral Versus Intravenous Administration.  
*Am. J. Psychiatry* 139, 1571-1575 (1982)
- MURPHY, D. L.,  
SHILING, D. J.,  
MURRAY, R. M. Psychoactive Drug Responder Subgroups: Possible Contributions to Psychiatric Classification.  
*In: Psychopharmacology: A Generation of Progress.* (Eds. M. A. LIPTON, A. DiMASCIO, K. F. KILLAM) Raven Press, New York 1978, pp. 807-820
- NEDOPII, N.,  
RÜTHER, E. Initial Improvement as Predictor of Outcome of Neuroleptic Treatment.  
*Pharmacopsychiat.* 14, 205-207 (1981)
- OVERALL, J. E.,  
HOLLISTER, L. E.,  
HONIGFELD, G.,  
KIMBELL, Jr. I. H.,  
MEYER, F.,  
BENNETT, J. L.,  
DAFFEY, Jr. E. Comparison of acetophenazine with perphenazine in schizophrenics: Demonstration of differential effects based on computer-derived diagnostic models.  
*Clin. Pharmacol. Ther.* 4, 200-208 (1963)
- OVERALL, J. E.,  
HOLLISTER, L. E.,  
KIMBELL, Jr. I.,  
SHELTON, J. Extrinsic Factors Influencing Responses to Psychotherapeutic Drugs.  
*Arch. Gen. Psychiat.* 21, 89-94 (1969)
- OYEWUMI, L. K. Neuroleptics Under High Risk Conditions.  
*Can. J. Psychiatry* 28, 398-403 (1983)

- PAKES, G. E. Haloperidol Decanoate: Comparisons with Other Anti-psychotic Depot Preparations.  
In: Haloperidol Decanoate and the Treatment of Chronic Schizophrenia.  
(Ed. D. A. W. JOHNSON)  
ADIS Press, New York 1982, pp. 92-97 (1982)
- PAKES, G. E. Haloperidol Decanoate in Perspective.  
In: Haloperidol Decanoate and the Treatment of Chronic Schizophrenia.  
(Ed. D. A. W. JOHNSON)  
ADIS Press, New York 1982, pp. 108-111 (1982a)
- PATZOLD, U.,  
KRÜGER, H.,  
ANGERMEYER, M. Einfluß nicht-pharmakologischer Faktoren auf den Neuroleptikaverbrauch bei stationär-psychiatrischer Akutbehandlung.  
Psychiat. Prax. 3, 222-229 (1976)
- PEROUTKA, S. J.,  
SNYDER, S. H. Relationship of Neuroleptic Drug Effects at Brain Dopamine, Serotonin,  $\alpha$ -Adrenergic and Histamine Receptors to Clinical Potency.  
Am. J. Psychiatry 137, 1518-1522 (1980)
- PIETZCKER, A. Langzeitmedikation bei schizophrenen Kranken.  
Nervenarzt 49, 518-533 (1978)
- PÖLDINGER, W. Kompendium der Psychopharmakotherapie.  
Editiones Roche, Basel (1982)
- RICHELSON, E. Neuroleptics and Neurotransmitter Receptors.  
Psychiat. Ann. 10, 21-40 (1980)
- RICKELS, K.,  
WEISE, C. C.,  
CLARK, E. L.,  
JENKINS, B. W.,  
ROSE, C. K.,  
ROSENFELD, H.,  
GORDON, P. E. Thiothixene and Thioridazine in Anxiety.  
Brit. J. Psychiat. 125, 79-87 (1974)
- RÜTHER, E. Interaction of Neuroleptics Clozapine and Haloperidol.  
In: Neuro-Psychopharmacology.  
(Eds. P. DENIKER et al.)  
Pergamon Press, 1978, pp. 1099-1106
- RÜTHER, E. Antipsychotische Therapie mit Haloperidol und Clozapin.  
Fortschr. Med. 97, 1372 (1979)

- SAKURAI, Y.,  
TAKAHASHI, R.,  
NAKAHARA, T.,  
IKENAGA, H. Prediction of Response to and Actual Outcome of Chlorpromazine Treatment in Schizophrenic Patients. Arch. Gen. Psychiatry 37, 1057-1062 (1980)
- SCHMIDT, L. G.,  
SCHÜSSLER, G.,  
KAPPEL, C.-V.,  
MÜLLER-  
DERLINGHAUSEN, B. Vergleich einer höher dosierten Haloperidol-Therapie mit einer Perazin-Standard-Therapie bei akut-schizophrenen Patienten. Nervenarzt 53, 530-536 (1982)
- SIMPSON, G. M.,  
LEE, J. H. A Ten-Year Review of Antipsychotics. In: Psychopharmacology: A Generation of Progress. (Eds. M. A. LIPTON, A. DiMASCIO, K. F. KILLAM) Raven Press, New York 1978, pp. 1131-1137
- SIMPSON, G. M.,  
COOPER, T. B.,  
BARK, N.,  
SUD, I.,  
LEE, J. H. Effect of Antiparkinsonian Medication on Plasma Levels of Chlorpromazine. Arch. Gen. Psychiatry 37, 205-208 (1980)
- SOVNER, R.,  
DiMASCIO, A. Extrapyramidal Syndromes and Other Neurological Side Effects of Psychotropic Drugs. In: Psychopharmacology: A Generation of Progress. (Eds. M. A. LIPTON, A. DiMASCIO, K. F. KILLAM) Raven Press, New York 1978, pp. 1021-1032 (1978)
- SULSER, F.,  
ROBINSON, S. E. Clinical Implications of Pharmacological Differences Among Antipsychotic Drugs (with Particular Emphasis on Biochemical Central Synaptic Adrenergic Mechanisms). In: Psychopharmacology: A Generation of Progress. (Eds. M. A. LIPTON, A. DiMASCIO, K. F. KILLAM) Raven Press, New York 1978, pp. 943-954 (1978)
- TUMA, A. H.,  
MAY, P. R. A.,  
YALE, C.,  
FORSTHYE, A. B. Therapist Characteristics and the Outcome of Treatment in Schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 35, 81-85 (1978)
- TUNE, L. E.,  
CREESE, I.,  
DEPAULO, J. R.,  
SLAVNEY, P. R.,  
COYLE, J. T.,  
SNYDER, S. H. Clinical State and Serum Neuroleptic Levels Measured by Radioreceptor Assay in Schizophrenia. Am. J. Psychiatry 137, 187-190 (1980)
- VanPUTTEN, T.,  
MAY, P. R. A. Subjective Response as a Predictor of Outcome in Pharmacotherapy. Arch. Gen. Psychiatry 35, 477-480 (1978)

- VanPUTTEN, T.,  
MAY, P. R. A.,  
JENDEN, D. J.,  
CHO, A. K.,  
YALE, C. Plasma and Saliva Levels of Chlorpromazine and Subjective Response.  
Am. J. Psychiatry 137, 1241-1242 (1980)
- VanPUTTEN, T.,  
MAY, P. R. A.,  
MARDER, S. R. Response to Antipsychotic Medication: The Doctor's and the Consumer's View.  
Am. J. Psychiatry 141, 16-19 (1984)
- WISTEDT, B.,  
RANTA, J. Comparative double-blind study of flupenthixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of patients relapsing in a schizophrenic symptomatology.  
Acta psychiatr. scand. 67, 378-388 (1983)
- WOGGON, B. Depotneuroleptika - praktische Durchführung der Langzeitbehandlung und methodische Schwierigkeiten bei der klinischen Prüfung.  
Ther. Umschau 32, 8, 501-506 (1975)
- WOGGON, B.,  
BAUMANN, U. Voraussagbarkeit des Therapieerfolges bei der Behandlung mit Antidepressiva und Neuroleptika.  
Arzneim.-Forsch. 32, 868-869 (1982)
- WYATT, R. J. Biochemistry and Schizophrenia (Part IV)  
The Neuroleptics - their Mechanism of Action: A Review of the Biochemical Literature.  
Psychopharmacol. Bulletin 12, 5-50 (1976)
- ZAVODNICK, S. A Pharmacological and Theoretical Comparison of High and Low Potency Neuroleptics.  
J. Clin. Psychiat. 39, 332-336 (1978)