

# **Die prädiktorische Bedeutung einer Neuroleptika-Testdosis**

**W. Gaebel**

Rheinische Landes- und Hochschulklinik, Psychiatrische Klinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Bundesrepublik Deutschland

## **Einleitung**

Vor dem Hintergrund nur begrenzter Vorhersagemöglichkeiten des Therapieansprechens mit Hilfe demographischer, anamnestischer und klinischer Variablen (Klorman et al. 1977, May und Goldberg 1978, Gelder und Kolakowska 1979, Woggon und Baumann 1982) stellt das sog. „Testdosismodell“ ein Verfahren zur Optimierung der Responsevorhersage dar (May et al. 1976, May und Goldberg 1978). Bei diesem Ansatz wird anhand klinischer, pharmakokinetischer, neuroendokriner und psychophysiologischer Parameter die Reaktion des Organismus auf die Einzeldosis eines Pharmakons („Testdosis“) oder eine kurzfristige „Probebehandlung“ (Woggon und Baumann 1982) getestet. Aus der initialen Verlaufscharakteristik einzelner Parameter im Sinne einer „Akutresponse“, d.h. aufgrund der Dynamik interventionsbezogener Parameter (Helmchen 1983) wird der weitere Behandlungsverlauf prädiziert.

Unter regeltheoretischem Aspekt wird das psychobiologische System „Patient“ einem definierten therapeutischen Eingriff unterzogen und aus der Reagibilität des Systems auf seine potentielle Veränderungsbereitschaft geschlossen. Zum Ausgangspunkt prognostischer Erwägungen wird damit die Regulationsdynamik „starrer“ bzw. „flexibler“ Systeme (Selbach und Selbach 1956).

Ergebnisse zur prädiktorischen Bedeutung verschiedener Untersuchungsansätze des Testdosismodells werden im folgenden vorgestellt.

## **Klinisch-psychopathologische Frühresponse**

Es fand sich, daß die klinische Besserung in der BPRS 48 Stunden nach einer Testdosis mit der klinischen Besserung nach 28 Tagen korreliert (May et al. 1980). Auch andere Untersuchungen zum Zeitverlauf der antipsychotischen Wirkung von Neuroleptika konnten zeigen, daß das Ausmaß

der klinischen Besserung in den ersten 5–10 Tagen, bzw. bereits nach 1 Tag (Möller et al. 1983, Awad und Hogan 1985), eine relativ zuverlässige Vorhersage des weiteren Behandlungsverlaufs ermöglicht (Nedopil und Rüter 1981, Woggon und Baumann 1983, Bartko et al. 1987, Gaebel et al. 1988).

### Subjektive Frühresponse

Auch die subjektive Patienteneinschätzung der Wirkung einer neuroleptischen Testdosis (Chlorpromazin) nach 4, 24 und 48 Stunden auf einem Euphorie-/Dysphorie-Kontinuum erwies sich als mit der klinischen Besserung nach 28 Tagen korreliert (van Putten und May 1978). Singh und Kay (1979) fanden, daß ein „dysphorisches“ Syndrom frühzeitig unter der Behandlung vorwiegend bei der prognostisch ungünstigen Kerngruppe nichtparanoider Schizophrenien auftritt und mit verstärktem autonomen Arousal (Ruhepuls) sowie schlechtem Kurzzeit- wie Einjahresoutcome korreliert. In einer eigenen Untersuchung zum Kurzzeitoutcome konnten wir allerdings die prädiktive Bedeutung der subjektiven Frühresponse nicht bestätigen (Gaebel et al. 1988).

Ein Zusammenhang zwischen dysphorischer Reaktion und neuroleptisch induzierter Akinese wurde von van Putten und May (1978) beobachtet. Beziehungen zwischen subjektiver Einschätzung der Medikamentenwirkung und Neuroleptika-Plasmaspiegel wurden nicht gefunden (van Putten et al. 1980, 1984).

Die Bedeutung der subjektiven Response für den weiteren Behandlungsverlauf wurde für verschiedene Neuroleptika untersucht (van Putten et al. 1981a, van Putten et al. 1984). Erste Ergebnisse aus dem deutschsprachigen Raum zur subjektiven Medikamentenreaktion bei schizophrenen Patienten wurden von Böker et al. (1982) vorgelegt. Fink et al. (1982) haben das Testdosismodell mit dem Prädiktor „subjektive Response“ auch auf andere Diagnosegruppen und Pharmaka angewandt.

### Neuroleptikaplasmaspiegel

Von pharmakologischer Seite interessiert zunächst der Zusammenhang zwischen neuroleptischen Steady-state-Plasmaspiegeln und klinischer Response. Aufgrund der großen interindividuellen Variationsbreite (Davis et al. 1978) kann von einem eng begrenzten therapeutischen Plasmaspiegel im Sinne eines therapeutischen Fensters nicht ausgegangen werden (Simpson und Yadalam 1985).

Neben Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und neuroleptischer Response finden (z.B. Kolakowska et al. 1979, van Putten et al. 1981, Meltzer et al. 1983), berichten einige über lineare Beziehungen (Rivera-Calimlim et al. 1978, Wode-Helgodt et al. 1978), andere über kurvilineare Beziehungen (z.B. Magliozzi et al. 1981, Breyer-Pfaff et al. 1983, Hansen und Larsen 1985). Auch zwischen der Konzentration im Erythrozyten und der therapeutischen Response wurden kurvilineare Beziehungen beobachtet (Casper et al. 1980). Das Erythrozyten-Modell stellt möglicherweise ein besseres peripheres Korrelat der Hirnkonzentration dar als die Plasmakonzentration, da z.B. aufgrund der sehr hohen Plasma-

protein-Bindung von etwa 95% (Simpson und Yadalam 1985) nur die freie Fraktion Zugang zum ZNS hat. Darüber hinaus spielt der Einfluß aktiver und inaktiver Metaboliten eine Rolle, deren Zahl z.B. für Chlorpromazin mehr als 100 beträgt (Midha 1985). Mit der Methode des Radiorezeptor-Assays können sowohl Muttersubstanz wie aktive Metaboliten erfaßt werden. Untersuchungen mit dieser Methode zeigen eine lineare Beziehung zwischen Plasmaspiegel und klinischer Response (Cohen et al. 1980).

Alles in allem sind die Befunde widersprüchlich, auch wenn die oft vernachlässigten methodischen Standards eingehalten wurden (May und van Putten 1978). Ein „therapeutisches Fenster“ optimaler Response (2–12 ng/ml) scheint am ehesten für Haloperidol zu existieren (van Putten et al. 1991).

Van Putten et al. (1981) kommen zu folgender Einschätzung: „Nonresponse ... appeared to be a matter of the illness insensitivity to CPZ, not to a 'steady state' plasma level below some therapeutic window. The concept is important, because present clinical practice is to increase the dose in nonresponders on the simplistic assumption that lack of response is due to an abnormally low plasma level.“ Und McEvoy (1986) bemerkt: „... the relationship between neuroleptic dose and therapeutic response may usefully be conceptualized as a step function, that is, a 'yes or no' phenomenon; it either happens or it does not.“

In Ergänzung zu den Untersuchungen zur Steadystate-Phase einer Akutbehandlung versucht der Ansatz mit dem Testdosismodell bereits aus der Einzeldosiskinetik Rückschlüsse auf die Steadystate-Plasmaspiegel und die klinische Response zu ziehen. Mehrere Studien zeigen eine hochsignifikante Korrelation zwischen verschiedenen Parametern der Einzeldosiskinetik (z.B. Peakplasmaspiegel) und Steadystate-Plasmaspiegel nach mehreren Wochen (Tabelle 1).

**Tabelle 1.** Prädiktion der Steady-state-Plasmaspiegel verschiedener Neuroleptika anhand ihrer Einzeldosiskinetik – Literaturübersicht

Autoren	Stichprobe	Medik.	Dosis	Kinetik	Korr. Koeff.
Davis et al. 1974	16 Schiz.	BPZ p.o.	20–40 mg, fix.	1–3 h: BPZ Peakspiegel	> 1 Woche: r = .87–.96
Cooper und Simpson 1976	8 „Pat.“	BPZ p.o.	40 mg <sup>?</sup> flex.	24 h: BPZ	?: r = .96
Gottschalk et al. 1976	6 „Pat.“	TRZ p.o.	4 mg/kg flex.?	? : TRZ Peakspiegel	3–6 Wochen: r = .91
Marder et al. 1986	34 Schiz. DSM-III	FD i.m.	5 mg fix.	24 h: FLU Anstieg	3 Monate: r = .45–.78 5 vs 25 mg/2 Wo.
Gaebel et al. 1988	50 Schiz. RDC	PER p.o.	150 mg 1/2 flex.	2 h: PER Peakspiegel	4 Wochen: r = .62

BPZ Butaperazin, TRZ Thioridazin, FD Fluphenazin-Decanoat, FLU Fluphenazin, PER Perazin, fix. fixe Dosierung, flex. flexible Dosierung, 1/2 flex. semiflexible Dosierung; DSM-III Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Ed, RDC Research Diagnostic Criteria; ? keine Information

**Tabelle 2.** Prädiktion der klinischen Response auf verschiedene Neuroleptika anhand ihrer Einzeldosiskinetik – Literaturübersicht

Autoren	Stichprobe	Medik.	Dosis	Kinetik	Response
Sakurai et al. 1975	6 Schiz.	CPZ p.o.	50 mg flex.	3 h: S/CPZ niedriger	13 Tage: p < .05 „gebessert“
Sakurai et al. 1980	37 Schiz.	CPZ p.o.	50 mg flex.	3 h: S/CPZ, D/CPZ niedriger	3 Monate: p < .05 „gebessert“
Van Putten et al. 1980	48 Schiz.	CPZ p.o.	2,2 mg/ kg	4, 24 h: CPZ Pl., Sp.	4, 24 h: ns subjekt. Resp.
May et al. 1981	48 Schiz.	CPZ p.o.	2,2 mg/ kg, fix.	2, 4, 24 h, AUC Sp.; 24 h Pl.: höher	4 Wochen: p < .05 BPRS, MACC gebessert
Gaebel et al. 1988	50 Schiz. RDC	PER p.o.	150 mg 1/2 flex.	2 h: PER, DMP, PSO niedriger; D/PER, S/PER ns	4 Wochen: p < .05 BPRS gebessert
Gottschalk et al. 1975	25 Schiz.	TRZ p.o.	4 mg/kg	48 h: TRZ; AUC, t 1/2 höher	48 h: p < .05 BPRS (DEP) gebessert
Gottschalk et al. 1976	9 Schiz.	MRZ i.m.	2 mg/kg	48 h: MRZ, SRZ; AUC höher	48 h: p < .05 BPRS (ANER) gebessert
Van Putten et al. 1984	65 Schiz.	TTX p.o.	0,22 mg/ kg, fix.	? h: TTX	4, 24 h: ns subjekt. Resp.
Van Putten et al. 1984	40 Schiz.	HAL p.o.	5 mg fix.	1, 2, 4, 24 h: HAL	4, 24 h: ns subjekt. Resp.
Nahunek et al. 1985	22 Schiz.	CLO p.o.	100 mg 1/2 flex.	6 h: CLO	60 Tage: ns FKD
Filip 1986	66 Schiz.	CLO p.o.	100 mg 1/2 flex.	4, 5, 6, 24 h: CLO niedriger	8 Wochen: p < .05 BPRS gebessert

CPZ Chlorpromazin, S CPZ-Sulfoxid, D Desmethyl-CPZ, PSO/S PER-Sulfoxid, DMP/D Desmethyl-PER, TRZ Thioridazin, MRZ Mesoridazin, TTX Tiotixen, SRZ MRZ-Sulfoxid, HAL Haloperidol, CLO Clozapin, Pl. Plasma, Sp. Speichel, AUC Area Under Curve, t 1/2 Halbwertszeit; BPRS Brief Psychiatric Rating Scale, DEP Depression, ANER Anergie, MACC Mobility, Affect, Cooperation, and Communication Scale, FKD Psychopathology Scale

Diese Ergebnisse weisen daraufhin, daß verschiedene Parameter der Einzeldosiskinetik als Indikatoren für Bioverfügbarkeit, Verteilung und Elimination das weitere „Schicksal“ eines Neuroleptikums im Organismus vorhersagen können. Gegenüber der hohen interindividuellen Querschnittsvariabilität spricht dies für eine hohe intraindividuelle Längsschnittstabilität pharmakokinetischer Parameter. Theoretisch könnte demnach der Steadystate-Spiegel aus der Peak-Konzentration berechnet werden, praktische Konsequenzen sind daraus aber bisher nicht gezogen worden.

Die pharmakokinetischen Arbeiten zum Testdosismodell zeigen weiterhin interessante, wenngleich bisher inkonsistente Zusammenhänge zwischen pharmakokinetischen Meßgrößen und klinischem Behandlungsverlauf (Tabelle 2). Inkonsistenzen ergeben sich u.a. aus der Verwendung unterschiedlicher kinetischer Meßgrößen, klinischer Meßinstrumente, Responseudefinitionen etc. Noch unverständlich ist insbesondere das bessere Therapieansprechen einerseits bei höheren sowie andererseits bei niedrigeren Plasmaspiegeln. Untersuchungsergebnisse zur prädiktiven Bedeutung der Relation von (inaktiven) Metaboliten und (aktiver) Muttersubstanz sind bisher ebenfalls widersprüchlich.

May et al. (1981a) konnten zeigen, daß Korrelationen zwischen Höhe des Plasmaspiegels nach 24 Stunden und Besserung in der BPRS (Denkstörungen  $r = .55$ , Anergie  $r = .71$ ) der prädiktiven Kraft von Merkmalen wie „verheiratet“ und „Krankheitsdauer“ überlegen waren. In eigenen Untersuchungen betrug der prädiktive Beitrag der Peak-Konzentration in einem multivariaten Prädiktionsalgorithmus 15% (Gaebel et al. 1988).

### **Prolaktin und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen**

Vor dem Hintergrund der Dopamin-Hypothese (Meltzer und Stahl 1976) wurde die blockierende Wirkung der Neuroleptika auf dopaminerge Subsysteme (tuberoinfundibuläres und nigrostriatales System) anhand entsprechender Indikatoren (Prolaktinanstieg und Entwicklung extrapyramidaler Symptomatik) untersucht. Aus der Reaktion dieser Modellsysteme sollte auf die Neuroleptikawirkung an mesolimbischen und mesokortikalen Dopaminrezeptoren geschlossen werden, die mit der antipsychotischen Wirkung der Neuroleptika in Zusammenhang gebracht werden. Dieser Effekt wird im wesentlichen über D2-Rezeptoren vermittelt.

Trotz vereinzelter Hinweise auf eine Beziehung zwischen Prolaktinanstieg und klinischer Response (bei Männern, Meltzer und Fang 1976), haben die meisten Studien dies nicht bestätigen können (Gruen et al. 1978, Kolakowska et al. 1979, Meltzer und Busch 1983, Meltzer et al. 1983, Gaebel et al. 1988). Swigar et al. (1984) konnten demgegenüber zeigen, daß die Relation von Prolaktinanstieg zu Haloperidol-Plasmaspiegel bei Frauen einen Prädiktor für frühe Therapieresponse (nach zwei Wochen) abgibt. Eine Reihe von Studien haben einen positiven Zusammenhang zwischen Neuroleptika- und Prolaktinspiegeln im Plasma aufgezeigt (Meltzer

et al. 1983, Brown 1983). Möglicherweise stellt der Prolaktinspiegel eher einen Indikator der Bioverfügbarkeit eines Neuroleptikums (d.h. des freien, nicht proteingebundenen Anteils) als einen Responseindikator dar.

Kolakowska et al. (1980) konnten zeigen, daß sich Therapie-Responder mit den Zeichen einer Dopamin-Rezeptorblockade (Prolaktinanstieg und extrapyramidale Symptomatik) von denen ohne diese Indikatoren psychopathologisch unterscheiden: Während (Schein-)Responder ohne Zeichen einer DA-Blockade (Spontanremission?) am wenigsten Negativsymptomatik aufwiesen und Responder (mit Zeichen einer DA-Blockade) eine Mittelstellung einnahmen, wiesen Nonresponder die höchsten Werte auf. Diese Befunde sind in Übereinstimmung mit Überlegungen, wonach dem dopaminergen System weniger eine ätiopathogenetische, als eine adaptive Funktion im Rahmen psychoserelevanter neurobiologischer Dysregulationen zukommt (Davila et al. 1988).

Der Zusammenhang zwischen den Indikatoren einer Dopamin-Rezeptorblockade ist mäßig (Gelder und Kolakowska 1979). Zwischen Prolaktinspiegel und extrapyramidaler Symptomatik sind positive Zusammenhänge gefunden worden (Rao et al. 1980, Kolakowska et al. 1979). Während zum Zusammenhang zwischen extrapyramidaler Grobmotorik und Therapiereponse widersprüchliche Ergebnisse vorliegen (Alpert et al. 1978) und das Auftreten von extrapyramidaler Symptomatik heute nicht mehr als *Condition sine qua non* neuroleptischer Wirksamkeit angesehen wird, wird der Erfassung feinmotorischer Veränderungen wieder größere Bedeutung in der Therapiesteuerung beigemessen (McEvoy 1986). Der von Haase et al. (1982) beschriebene Handschrifttest bot die Möglichkeit einer objektiven Erfassung und Auswertung einer feinmotorischen Hypokinese, die das Überschreiten der neuroleptischen Schwelle und damit das Einsetzen der antipsychotischen Wirkung anzeigen soll. Dieses Ereignis tritt nach Haase (1982) im Durchschnitt nach 2,3 Behandlungstagen ein und stellt damit einen potentiellen Responseprädiktor dar: In den folgenden 2 Wochen soll es bei 82% der oberhalb der neuroleptischen Schwelle Behandelten zu einer Therapiereponse kommen. In eigenen Untersuchungen wurde diese Schwelle mit einem mittelpotenten Neuroleptikum (Perazin) sowohl bei Respondern wie Nonrespondern erst nach 28 Tagen überschritten, was den prädiktiven Wert von Handschriftveränderungen in Frage stellt (Gaebel et al. 1988).

### **Psychophysiologische Indikatoren**

Weiterer Ausgangspunkt der Therapiereponse-Prädiktion im Rahmen des Testdosismodells sind zentrale und periphere psychophysiologische Indikatoren. Medikamentös induzierte und quantitativ analysierte EEG-Veränderungen wurden vereinzelt erfolgreich als zentralnervöse Prädiktoren der klinischen Therapiereponse herangezogen (May et al. 1982). Bereits die visuelle EEG-Analyse hatte auf die prognostisch ungünstige Bedeutung eines „hyperstabilen“ oder „rigiden“ Kurvenverlaufs hingewiesen (Helmchen und Künkel 1964, Helmchen 1974). Eigene quantitative Untersuchungen haben u.a. gezeigt (Gaebel et al. 1988), daß nur Responder zwei Stunden nach einer Testdosis (Perazin) den für Neuroleptika typischen Effekt einer Alpha-Anteriorisierung aufweisen (Bente 1963). Darüberhinaus waren

Responder durch höhere Variationskoeffizienten verschiedener topographischer Quotienten der Alpha-Aktivität vor und nach Testdosis (d.h. ausgeprägtere topographische Variabilität hirnelektrischer Prozesse i.S. erhaltener psychophysiologischer Reagibilität) ausgezeichnet.

Mit drei derartigen Merkmalen konnten 73% der Responder und 64% der Nonresponder korrekt klassifiziert werden. Der prädiktive Beitrag (2 Merkmale) in einem multivariaten Prädiktionsalgorithmus betrug 21% (Gaebel et al. 1988, Gaebel 1989).

Bezüglich peripherer psychophysiologischer Indikatoren war bereits von Singh und Kay (1979) bei Nonrespondern eine höhere Ruhepulsrate unter neuroleptischer Behandlung beobachtet und im Sinne eines höheren autonomen Arousals interpretiert worden.

Diese Befunde konnten von uns bestätigt werden (Gaebel et al. 1988). Methodisch problematisch ist bei derartigen Untersuchungen allerdings die adäquate Kontrolle von Kreislauf- und anticholinergen Neuroleptikaeffekten.

Analog zu Befunden der elektrodermalen Reaktion stellen tonisch übererregte Patienten offensichtlich eine schizophrene Untergruppe mit schlechter Therapieresponse dar (Frith et al. 1979, Zahn et al. 1981, Straube et al. 1987). Möglicherweise wird diese Gruppe erst unter der Testdosis-Behandlung demaskiert, wenn – in regeltheoretischen Vorstellungen (Selbach 1961) – bereits eine sekundär ergotrope Systemeinstellung vorliegt und es durch die trophotrope Neuroleptika-Wirkung zu einer Zunahme der ergotropen Gegenregulation kommt.

### Schlußfolgerungen

In den vorangehenden Abschnitten wurden Möglichkeiten der Voraussage des Therapieerfolges einer neuroleptischen Akutbehandlung mit Hilfe einer Testdosisresponse untersucht. „Statische“ prognostische Merkmale der Krankheitsvorgeschichte und sozialen Adaptation, die vor allem für den längerfristigen Verlauf relevant sind (Möller et al. 1984, Gaebel und Pietzcker 1987), können demnach durch „dynamische“ Prädiktoren im Rahmen des Testdosismodells ergänzt werden.

Responder können frühzeitig aufgrund ihres klinisch-psychopathologischen Ansprechens, weniger aufgrund ihrer subjektiven Reaktion auf eine neuroleptische Testdosis identifiziert werden. Indirekte Indikatoren der antidopaminergen Neuroleptikawirkung, wie Prolaktinanstieg sowie extrapyramidalmotorische Grob- und Feinmotorik, differenzieren nicht überzeugend zwischen Respondern und Nonrespondern. Die letztgenannten Befunde bestätigen die mit Einführung des Clozapin gesicherte Dissoziation zwischen extrapyramidaler Symptomatik und therapeutischer Wirkung aufgrund der funktionell-anatomischen Trennung verschiedener dopaminergere Systeme (Albert et al. 1978).

Die pharmakokinetischen Befunde zeigen, daß weder zwischen den Plasmaspiegeln noch den Plasmaspiegelquotienten von (inaktivem) Metabolit und Muttersubstanz und der Therapieresponse ein gesicherter Zusammenhang besteht. Der Peak-Plasmaspiegel erlaubt hingegen die Prä-

diktion des Steady-state-Plasmaspiegels unter semiflexiblen Dosierbedingungen. Einzelbefunde, wonach Responder eher niedrigere Peak-Plasmaspiegel nach Testdosis aufweisen, sind in Einklang mit den eingangs zitierten Konzepten von van Putten et al. (1981) und McEvoy (1986), wonach therapeutische Reagibilität eher einem qualitativen Alles-oder-nichts-Gesetz, z.B. aufgrund individueller Rezeptorsensibilität, als einer quantitativen Beziehung zum Plasmaspiegel folgt. Positronen-Emissions-Tomographie-Befunde zur Sättigungskinetik dopaminergere Rezeptoren stützen dieses Konzept (Sedvall et al. 1986, Farde et al. 1988). Die trotz rascher Initialeffekte protrahiert verlaufende klinische Besserung läßt vermuten, daß sie an längerfristige „reparative“ Prozesse in dopaminergen oder anderen Neurotransmittersystemen gebunden ist, die im Gefolge der postsynaptischen dopaminergen Rezeptorblockade ablaufen (Davis 1978). Diese hypothetischen Prozesse weisen möglicherweise bei Nonrespondern nur einen gegenüber Respondern längeren Zeitgang auf. Für die klinische Praxis der neuroleptischen Akutbehandlung ergibt sich als begründete Forderung der konsequente Einsatz niedrigdosierter Behandlungsstrategien (van Putten und Marder 1986).

Vor dem Hintergrund dieser Response-Konzeptualisierung unterstreichen die frühen psychophysiologischen Veränderungen bei Respondern die Bedeutung einer ausgeprägteren Reaktionsdynamik für die Behandlungsprognose und begründen den Einsatz des Testdosismodells sowohl in der grundlagenorientierten Wirkforschung wie in der klinischen Prognosepraxis. Zukünftige Forschungsaufgaben gelten insbesondere der Frage alternativer Therapiestrategien im Falle frühzeitig präzidierter Non-response.

### Literatur

- Alpert M, Diamond F, Weisenfreund J, Taleporos E, Friedhoff AJ (1978) The neuroleptic hypothesis: Study of the covariation of extrapyramidal and therapeutic drug effects. *Br J Psychiatry* 133: 169–175
- Awad AG, Hogan TP (1985) Early treatment events and prediction of response to neuroleptics in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 9: 585–588
- Bartko G, Herczeg I, Bekesy M (1987) Predicting outcome of neuroleptic treatment on the basis of subjective response and early clinical improvement. *J Clin Psychiatry* 48: 363–365
- Bente D (1963) Elektroenzephalographie und psychiatrische Pharmakotherapie. In: Achelis JD, v Ditzfurth H (Hrsg) *Anthropologische und naturwissenschaftlich-klinische Grundlagenprobleme der Pharmakopsychiatrie*. Thieme, Stuttgart, S 75–99
- Böker W, Brenner HD, Alberti L (1983) Über eine Untersuchung subjektiver Neuroleptikawirkung bei Schizophrenen. In: Haase HJ (Hrsg) *Psychopharmakotherapie*. Perimed, Erlangen 1982
- Brown WA (1983) Prolactin levels and effects of neuroleptics. *Psychosomatics* 24 (6)
- Casper R, Garver DL, Dekirmenjian H, Chang S, Davis JM (1980) Phenothiazine levels in plasma and red blood cells. *Arch Gen Psychiatry* 37: 301–305
- Cohen BM, Lipinski JF, Pope HG, Harris PQ, Altesman RI (1980) Neuroleptic blood levels and therapeutic effect. *Psychopharmacology (Berl)* 70: 191–193
- Cooper TB, Simpson GM (1976) Plasma/blood level monitoring techniques in psychiatry. In: Gottschalk LA, Merlis S (eds) *Pharmacokinetics of psychoactive drugs: Blood levels and clinical response*. Spectrum, New York, pp 23–31



- Davila R, Manero E, Zumarraga M, Andia I, Schweitzer JW, Friedhoff AJ (1988) Plasma homovanillic acid as a predictor of response to neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 45: 564–567
- Davis JM, Janowsky DS, Sekerke HJ, Manier H, El-Yousef MK (1974) The pharmacokinetics of butaperazine in serum. In: Forrest IS, Carr CJ, Usdin E (eds) *Phenothiazines and structurally related drugs*. Raven, New York
- Davis JM (1978) Dopamine theory of schizophrenia: a two-factor theory. In: Wynne LC, Cromwell RL, Matthysse S (eds) *The nature of schizophrenia*. Wiley, New York
- Davis HM, Erickson S, Dekirmenjian H (1978) Plasma levels of antipsychotic drugs and clinical response. In: Lipton MA, Dimascio A, Killam KF (eds) *Psychopharmacology: A generation of progress*. Raven, New York
- Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G (1988) Central D2-Dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 45: 71–76
- Filip V (1986) Clinical and pharmacokinetic prognosis of treatment efficacy in schizophrenia results of a multicenter study. *Int J Neurosci* 31: 21
- Fink EB, Braden W, Qualls CB (1982) Predicting pharmacotherapy outcome by subjective response. *J Clin Psychiatry* 43: 272–275
- Frith CD, Stevens M, Johnstone EC, Crow TJ (1979) Skin conductance responsivity during acute episodes of schizophrenia as a predictor of symptomatic improvement. *Psychol Med* 9: 101–106
- Gaebel W, Pietzcker A (1987) Prospective study of course of illness in schizophrenia: Part II. Prediction of outcome. *Schizophrenia Bull* 13: 299–308
- 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, Hippus H, Tölle R (Hrsg) *Therapie mit Neuroleptika – Perazin*. Thieme, Stuttgart
- Gaebel W (1989) Indikatoren und Prädiktoren schizophrener Krankheitsstadien und Verlaufsausgänge. *Habilitationsschrift, Freie Universität Berlin*
- Gelder M, Kolakowska T (1979) Variability of response to neuroleptics in schizophrenia: Clinical, pharmacological, and neuroendocrine correlates. *Compr Psychiatry* 20: 397–408
- Gottschalk LA, Biener R, Noble EP, Birch H, Wilbert DE, Heiser JF (1975) Thioridazine plasma levels and clinical response. *Compr Psychiatry* 16: 323–337
- Gottschalk LA, Dinovo E, Biener R, Birch H, Syben M, Noble EP (1976) Plasma levels of mesoridazine and its metabolites and clinical response in acute schizophrenia after a single intramuscular drug dose. In: Gottschalk LA, Merlis S (eds) *Pharmacokinetics of psychoactive drugs: Blood levels and clinical response*. Spectrum, New York, pp 171–189
- Gruen PH, Sachar EJ, Altman N, Langer G, Tabrizi MA, Halpern FS (1978) Relation of plasma prolactin to clinical response in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1222–1227
- Haase HJ (1982) Die Dosierung der Neuroleptika unter feinmotorischer Kontrolle als konstruktiver Beitrag zum Thema der „Pharmakeule“. In: Haase HJ (Hrsg) *Psychopharmakotherapie*. Perimed, Erlangen
- Hansen LB, Larsen NE (1985) Therapeutic advantages of monitoring plasma concentrations of piperazine in clinical practice. *Psychopharmacology (Berl)* 87: 16–18
- Helmchen H, Künkel H (1964) Der Einfluß von EEG-Verlaufsuntersuchungen unter psychiatrischer Pharmakotherapie auf die Prognostik von Psychosen. *Arch Psychiatr Zeitschr Ges Neurol* 205: 1–18
- Helmchen H (1974) Significance of psychotropic drug-induced abnormal EEGs. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 8: 317–326
- Helmchen H (1983) Prediction of course and therapeutic response in psychiatric diseases. *Pharmacopsychiatry* 16: 173–174
- Klorman R, Strauss JS, Kokes RF (1977) Premorbid adjustment in schizophrenia. Part IV. Some biological approaches to research on premorbid functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 3: 226–239
- Kolakowska T, Orr M, Gelder M, Heggie M, Wiles D, Franklin M (1979) Clinical significance of plasma drug and prolactin levels during acute chlorpromazine treatment: A replication study. *Br J Psychiatry* 135: 352–359

- Kolakowska T, Gelder MG, Orr MW (1980) Drug-related and illness-related factors in the outcome of chlorpromazine treatment: Testing a model. *Psychol Med* 10: 335–343
- Magliozzi JR, Hollister LE, Arnold KV, Earle GM (1981) Relationship of serum haloperidol levels to clinical response in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 138: 365–368
- Marder SR, Hawes EM, Vanputten 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 (Berl)* 88: 480–483
- May PRA, Tuma AH, Yale C, Potepan P, Dixon WJ (1976a) Schizophrenia – a follow-up study of results of treatments. II. Hospital stay over two to five years. *Arch Gen Psychiatry* 33: 481–506
- May PRA, van Putten T, Yale C, Potepan 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, van Putten T (1978) Plasma levels of chlorpromazine in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1081–1087
- May PRA, van Putten T, Yale C (1980) Predicting outcome of antipsychotic drug treatment from early response. *Am J Psychiatry* 137: 1088–1089
- May PRA, van Putten 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 outcome. *Compr Psychiatry* 22: 147–152
- May PRA, van Putten T, Jenden DJ, Yale C, Dixon WJ (1981a) Chlorpromazine levels and the outcome of treatment in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 38: 202–207
- May PRA, Iül T, van Putten T, Lee MA, Yale C (1982) A preliminary attempt to relate individual differences in EEG test dose response to clinical effect. *Biol Psychiat* 17: 599–603
- May PRA, Goldberg SC (1978) Prediction of schizophrenic patients' response to pharmacotherapy. In: Lipton MA, Dimascio A, Killam KF (eds) *Psychopharmacology: A generation of progress*. Raven, New York, pp 113–1153
- McEvoy JP (1986) The neuroleptic threshold as a marker of minimum effective neuroleptic dose. *Comp Psychiatry* 27: 327–335
- Meltzer HY, Stahl SM (1976) The dopamine hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2: 19–76
- Meltzer HY, Fang VS (1976) The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 33: 279–286
- Meltzer HY, Busch DA, Fang VS (1983) Serum neuroleptic and prolactin levels in schizophrenic patients and clinical response. *Psychiatry Res* 9: 271–283
- Meltzer HY, Busch D (1983) Serum prolactin response to chlorpromazine and psychopathology in schizophrenics: Implications for the dopamine hypothesis. *Psychiatry Res* 9: 285–299
- Midha KK (1985) Plasma levels as bioavailability measurements in neuroleptics. *Integr Psychiatry* 3: 71S–78S
- Möller HJ, Kissling W, Zerssen von D (1983) Die prognostische Bedeutung des frühen Ansprechens schizophrener Patienten auf Neuroleptika für den weiteren stationären Behandlungsverlauf. *Pharmacopsychiatry* 16: 46–49
- Möller HJ, Scharl W, Zerssen von D (1984) Störungen der präorbitalen sozialen Adaptation als Prädiktor für die Fünfjahresprognose schizophrener Psychosen. *Nervenarzt* 55: 358–364
- Nahunek K, Ceskova E, Svestka J, Rysanek R, Misurec J (1985) Early predictors of the therapeutic outcome for clozapine in schizophrenia. *Activ Nerv (Praha) [Suppl]* 27: 55–56
- Nedopil N, Růther E (1981) Initial improvement as predictor of outcome of neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry* 14: 205–207
- Rao VAR, Bishop M, Coppen A (1980) Clinical state, plasma levels of haloperidol and prolactin: A correlation study in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 137: 518–521
- Rivera-Calimlim L, Gift T, Nasrallah HA, Wyatt RJ, Lasagna L (1978) Correlation between plasma concentrations of chlorpromazine and clinical response. *Community Psychopharmacol* 2: 215–222
- Sakurai Y, Nakahara T, Takahashi R (1975) Prediction of response to chlorpromazine treatment in schizophrenics. *Psychopharmacologia (Berl)* 44: 195–203

- 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
- Sedvall G, Farde L, Persson A, Wiesel FA (1986) Imaging of neurotransmitter receptors in the living human brain. *Arch Gen Psychiatry* 43: 995–1005
- Selbach C, Selbach H (1956) Phenothiazinwirkung und somatopsychische Dynamik. *Nervenarzt* 27: 145–149
- Selbach H (1961) Über die vegetative Dynamik in der psychiatrischen Pharmakotherapie. *Dtsch Med J* 16: 511–517
- Simpson GM, Yadalam K (1985) Blood levels of neuroleptics: State of the art. *J Clin Psychiatry* 46: 22–28
- Singh MM, Kay SR (1979) Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia: Its relationship to autonomic arousal and prognosis. *Biol Psychiatry* 14: 277–294
- Straube ER, Schied HW, Rein W, Breyer-Pfaff U (1987) Autonomic nervous system differences as predictors of short-term outcome in schizophrenics. *Pharmacopsychiatry* 20: 105–110
- Swigar ME, Jatlow PI, Goicpoechea N, Obsahl C, Bowers MB (1984) Ratio of serum prolactin to haloperidol and early clinical outcome in acute psychosis. *Am J Psychiatry* 141: 1281–1283
- van Putten T, May PRA (1978) Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 35: 477–480
- van Putten T, May PRA, Jenden DJ, Cho AK, Yale C (1980) Plasma and saliva levels of chlorpromazine and subjective response. *Am J Psychiatry* 137: 1241–1242
- van Putten T, May PRA, Jenden DJ (1981) Does a plasma level of chlorpromazine help? *Psychol Med* 11: 729–734
- van Putten T, May PRA, Marder SR, Wittmann LA (1981a) Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 38: 187–190
- van Putten T, May PRA, Marder SR (1984) Response to antipsychotic medication: The doctor's and the consumer's view. *Am J Psychiatry* 141: 16–19
- van Putten T, Marder SR (1986) Low-dose treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 47: 12–15
- van Putten T, Marder SR, Wirshing WC, Aravagiri M, Chabert N (1991) Neuroleptic plasma levels. *Schizophrenia Bull* 17: 197–216
- Wode-Helgødt B, Borg S, Fyrø B, Sedvall G (1978) Clinical effects and drug concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in psychotic patients treated with fixed doses of chlorpromazine. *Acta Psychiatry Scand*. 58: 149–173
- Woggon B, Baumann U (1982) Voraussagbarkeit des Therapieerfolges bei der Behandlung mit Antidepressiva und Neuroleptika. *Arzneimittelforschung* 32: 868–869
- Woggon B, Baumann U (1983) Multimethodological approach in psychiatric predictor research. *Pharmacopsychiatry* 16: 175–178
- Zahn TP, Carpenter WT, McGlashan TH (1981) Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 38: 260–266

**Korrespondenz:** Prof. Dr. W. Gaebel, Psychiatrische Klinik der Heinrich-Heine-Universität, Rheinische Landes- und Hochschulklinik Düsseldorf, Bergische Landstraße 2, D-40605 Düsseldorf, Bundesrepublik Deutschland.