

Kombinationen von Psychopharmaka bei schizophrenen Erkrankungen

W. Gaebel

Psychopharmakologische Kombinationsbehandlungen schizophrener Psychosen bedürfen einer begründeten Indikation, ein Polypragmatismus ist zu vermeiden. Therapieversagen einer klassischen Neuroleptikabehandlung, unerwünschte Nebenwirkungen oder das Vorliegen mehrerer Zielsyndrome sind Indikationen, die nach Akut- und Langzeitaspekt weiter zu differenzieren sind. Neuroleptika stellen die in aller Regel beizubehaltende Basisbehandlung dar. In jedem Fall ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung möglicher unerwünschter Medikamenteninteraktionen zu treffen. Richtlinien zur Indikation und Durchführung von Kombinationsbehandlungen werden skizziert.

Combined Psychopharmacotherapy of Schizophrenia: Combined psychopharmacotherapy of schizophrenia has to be properly indicated, polypharmacy should be avoided. Nonresponse to typical neuroleptics, unwanted side effects, and multiple target syndromes are indications, which have to be further differentiated with respect to acute or

long-term treatment. Neuroleptics are usually maintained as the basic therapeutic principle, other drugs given as adjuncts. Each case requires a risk/benefit consideration taking into account possible unwanted drug interactions. Guidelines are given for indication and accomplishment of combined treatment.

Seit ihrer Einführung in die psychiatrische Behandlung im Jahr 1952 stellen Neuroleptika das entscheidende pharmakotherapeutische Wirkprinzip in der Behandlung schizophrener Psychosen dar. Kontrollierten Studien zur kurativen Akut- und prophylaktischen Langzeitbehandlung zufolge steht einer Response-Rate von ca. 70% eine Nonresponse-Rate von 30% gegenüber [15]. Diese Effizienzrate gilt unabhängig von der jeweiligen Substanzklasse; signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Neuroleptika – adäquate Dosierung vorausgesetzt – haben sich gruppenstatistisch nicht nachweisen lassen [18]. Im Einzelfall werden allerdings durchaus individualspezifische Substanzwirkungen beobachtet, die zum Teil auf unterschiedliche subjektive Wirkungs- und Nebenwirkungsbewertungen zurückgehen.

Wegleitend bei der Wahl eines Neuroleptikums ist die Beziehung von Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil einer

Substanz. Neuentwicklungen von „atypischen“ Neuroleptika sind darauf ausgerichtet, diese Relation einerseits günstiger zu gestalten und andererseits im Wirkprofil häufig kombinierte Zielsyndrome wie Positiv- und Negativsymptomatik gleichzeitig zu berücksichtigen. Ein „Klassiker“ unter den atypischen Neuroleptika – Clozapin – vereinigt beide Aspekte in bisher unübertroffener Weise. So läßt sich bei 30% der Nonresponder auf typische Neuroleptika mit Clozapin doch noch eine Response (ein Ansprechen) erzielen [30].

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach der Indikation einer psychopharmakologischen Kombinationsbehandlung. Daß sie praktiziert wird, zeigen Zahlen pharmako-epidemiologischer Studien: Von 5373 Psychopharmaka-Anwendungen in einer psychiatrischen Universitätsklinik wurden in 62,7% Kombinationen eingesetzt, im Mittel 2,6 Pharmaka pro Anwendung [19]. Gleichwohl ist ein ver-

nünftiger Grund für die Kombination oft nicht erkennbar. Grundsätzlich ist davon auszugehen, daß Kombinationsbehandlungen nicht notwendigerweise zu Wirkungsverstärkungen führen, sondern daß auch mit Wirkungsabschwächungen gerechnet werden muß, die beispielsweise aus pharmakokinetischen Interaktionen resultieren. Angewendete Kombinationen sollten demnach empirisch kontrolliert untersucht und erprobt sein.

Die folgenden Ausführungen geben einen Überblick über derart untersuchte Kombinationsbehandlungen und deren Indikationsrichtlinien bei schizophrenen Psychosen.

Kombination verschiedener Neuroleptika

Zunächst ist davon auszugehen, daß die Kombination von Psychopharmaka – hier Neuroleptika – mit ähnlichem Wirkprofil keinen rational begründeten Vorteil gegenüber einer Monotherapie bietet. Rezeptorbindungsstudien mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren unterstreichen diese grundlegende Therapierichtlinie mit dem Nachweis einer maximalen Sättigung striataler postsynaptischer Dopamin(D₂)-Rezeptoren bereits unter klinischen Dosierungen einzelner Neuroleptika [17]. Dennoch sieht die Praxis anders aus. Welche empirischen Befunde stützen dieses Vorgehen?

Kombination von oral einzusetzenden Neuroleptika. Kombinationen von hoch- und niedrigpotenten oral einzusetzenden Neuroleptika sind in der Behandlungspraxis relativ häufig. In der Regel soll hier zusätzlich zur antipsychotischen Wirkung des hochpotenten die sedierende (Neben-)Wirkung des niedrigpotenten Neuroleptikums gezielt eingesetzt werden. Indikationen dieser Kombination sind demnach vor allem akute produktive Psychosen mit ängstlicher Gespanntheit, Erregung und motorischer Unruhe, oder Vorlie-

Prof. Dr. med. W. Gaebel, Psychiatrische Klinik der Heinrich-Heine-Universität, Bergische Landstr. 2, 4000 Düsseldorf 12.

gen von Schlafstörungen. Allerdings hat sich die Begründung selbst für eine derartige Differentialindikation hoch- und niedrigpotenter Neuroleptika in kontrollierten Studien nicht bestätigt [14]. Repräsentative Kombinationsstudien fehlen weitgehend; für die Überlegenheit einer Kombinationsbehandlung beispielsweise von Trifluoperazin und Chlorpromazin gegenüber einer Monotherapie mit Chlorpromazin fand sich – an chronisch Schizophrenen – kein überzeugender Beleg [8]. Zur Kombination typischer mit atypischen Neuroleptika, z. B. Haloperidol plus Clozapin, liegen – obwohl häufig praktiziert [19] – keine kontrollierten Studien vor. Eine Begründung für ihre Anwendung dürfte in der erwarteten differentiellen Beeinflussung von Positiv- und Negativsymptomatik liegen. Darüber hinaus kann der anticholinerge Effekt des stärker sedierenden Neuroleptikums bei extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen eines hochpotenten Neuroleptikums ausgenutzt werden. Für die Kombination von mehr als zwei Neuroleptika gibt es überhaupt kein vertretbares Rational [34].

Kombination von oral einzusetzenden Neuroleptika und Depot-Neuroleptika. Depot-Neuroleptika haben ihre Domäne als Monotherapie in der (prophylaktischen) Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen. Indikation für diese Applikationsform ist vor allem ein Compliance-Problem. Eine rezidivprophylaktische Überlegenheit gegenüber oral einzusetzenden Neuroleptika konnte bisher allerdings in kontrollierten Studien – u. a. aus methodischen Gründen – nicht eindeutig belegt werden [29]. Indikationen zur – passageren – Kombination ergeben sich im Fall eines (drohenden) Rezidivs unter depotneuroleptischer Langzeitbehandlung aufgrund der besseren Steuerbarkeit oral applizierter Neuroleptika. Umgekehrt kann eine orale Akutbehandlung bei unzuverlässiger Medikamenteneinnahme bereits frühzeitig mit einem Depotneuroleptikum kombiniert werden. Dieses Vorgehen stellt allerdings unter stationären Bedingun-

gen kein Routineverfahren dar, wenn gleich eine depotneuroleptische Mono- oder Kombinationsbehandlung einer oralen Monotherapie tendenziell überlegen zu sein scheint [9]. Bei der Umstellung von oral zu applizierenden Neuroleptika auf Depotneuroleptika im Übergang von Akut- und Langzeitbehandlung ist für mehrere Injektionsintervalle überlappend zu medizieren, da sich ein Steady-state-Plasmaspiegel unter Depotneuroleptika erst nach etwa drei bis vier Monaten einstellt [49].

Neuroleptika und Anticholinergika

Die Indikation zur Kombination von Neuroleptika mit Anticholinergika (z. B. Biperiden) ergibt sich im Fall akuter extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen (Frühdyskinesien), die unter der Gabe hochpotenter Neuroleptika gehäuft auftreten können. Eine zunächst postulierte neuroleptische Wirkungsabschwächung durch Anticholinergika [21] konnte unter kontrollierten Bedingungen zwar nicht nachgewiesen werden [43]. Dennoch sollte ein Anticholinergikum nicht prophylaktisch verabreicht werden. Bei gegebener Indikation kann es in der Regel nach einigen Tagen wieder abgesetzt werden, ohne daß mit einem Wiederauftreten extrapyramidalen Symptome gerechnet werden muß. Akathisien sprechen unzureichend auf Anticholinergika an. Persistierende parkinsonoide Symptomatik sollte statt zur Fortführung der Kombination Anlaß zur Dosisanpassung oder zum Wechsel des Neuroleptikums sein. Bei längerfristiger Anwendung von Anticholinergika ist aufgrund ihrer psychotropen Eigenwirkung die mögliche Entwicklung eines Substanzmißbrauchs im Auge zu behalten.

Neuroleptika und Antidepressiva

Indikationen für diese Kombination sind depressive Syndrome, die im Rahmen akuter schizoaffektiver oder im postakuten Stadium schizophrener Psychosen als „postremissives Er-

schöpfungssyndrom“ [25] vorkommen können. Nach Ausschluß Neuroleptika-induzierter depressiogener Effekte stellt sich die Indikation sowohl für morbogen wie psychogen bedingte Depressionen [26].

Kontrollierte Studien zur Kombination mit *trizyklischen Antidepressiva* an akuten [10, 22, 23, 39, 47] und chronisch schizophrenen Patienten [4, 8] konnten diese allerdings gegenüber einer neuroleptischen Monotherapie mit einer Ausnahme [13] nicht als signifikant überlegen ausweisen. Wie das günstigere Ergebnis von Subgruppenanalysen zeigt [22], dürfte bei den negativen Befunden die nivellierende Heterogenität der Stichproben eine Rolle gespielt haben. So weist eine Indikationsbeschränkung auf – nicht durch extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen oder Negativsymptomatik konfundierte – postpsychotische Depressionen die Kombinationsbehandlung gegenüber neuroleptischer Monotherapie doch als überlegen aus [44, 45]. Mögliche – uneinheitliche – pharmakokinetische Interaktionen zwischen Neuroleptika und trizyklischen Antidepressiva sind von fraglicher klinischer Relevanz [32]. Klinisch wichtiger ist die Möglichkeit verstärkter anticholinergischer Nebenwirkungen einer Kombination bis hin zum Delir.

Kontrollierte Studien zur Kombination mit klassischen *MAO-Hemmern* haben bis auf einige Ausnahmen [8, 24, 27] die Kombination gegenüber neuroleptischer Monotherapie nicht als überlegen ausgewiesen [41]; in drei Studien war die Kombination dem MAO-Hemmer allein gleichwertig [38, 42] bzw. unterlegen [24]. Auch hier begrenzt die Heterogenität der Stichproben die Interpretierbarkeit der Befunde.

Neuroleptika und Lithium

Vor allem akute schizoaffektive Psychosen mit manischer Symptomatik stellen eine gesicherte Indikation zur kurativen Kombinationsbehandlung mit Lithium dar [5]. Auch Patienten mit überwiegend (chronisch) schizo-

phrenen Psychosen, die auf Neuroleptika allein nicht ausreichend ansprechen, profitieren von einer Kombinationsbehandlung [6, 20, 46]. Das Vorliegen affektiver Symptomatik scheint allerdings einen günstigen Response-Prädiktor darzustellen [35]. Kasuistische Berichte über irreversible neurotoxische Reaktionen unter der Kombinationsbehandlung [12] müssen als Ausnahme angesehen werden. Gelegentliche reversible delirante Bilder [46] – insbesondere bei älteren oder hirnorganisch vorgeschädigten Risikopatienten – lassen sich bei strikter Indikationsstellung und Therapieüberwachung vermeiden.

Während eine Reihe von Studien die prophylaktische Wirksamkeit einer Lithium-Monotherapie bei schizoaffektiven Psychosen belegt (z. B. [2]), liegen keine kontrollierten Vergleichsstudien zur Kombinationsbehandlung vor.

Neuroleptika und Carbamazepin

Einige kontrollierte Studien konnten zeigen, daß bei therapieresistenten Schizophrenen speziell mit aggressiv-gewalttätiger Symptomatik eine Kombinationsbehandlung von Neuroleptika mit Carbamazepin einer neuroleptischen Monotherapie überlegen ist [33, 40]. Auch wenn sich diese Überlegenheit an nicht speziell nach Erregung und Aggressivität ausgewählten Schizophrenen nicht nachweisen ließ, war doch eine Einsparung des Neuroleptikums unter der Kombinationsbehandlung zu verzeichnen [16]. Allerdings muß mit einer pharmakokinetischen Interaktion gerechnet werden – insofern, als Carbamazepin die Neuroleptika-Plasmaspiegel senkt [31]. Eine Kombination mit Clozapin sollte aufgrund des erhöhten Agranulozytose-Risikos nur unter besonders strenger Indikationsstellung und Therapieüberwachung zur Anwendung kommen. Kontrollierte Studien zur kombinierten Langzeitbehandlung liegen bisher nicht vor. Als Monotherapie ist Carbamazepin in der rezidivprophylaktischen Wirkung bei Schizophrenie Pla-

zebo nicht überlegen [7], möglicherweise aber bei schizoaffektiven Psychosen.

Neuroleptika und Benzodiazepine

Neben der klinisch bekannten dämpfenden Wirkung bei agitierten Schizophrenen ist in offenen Studien auch eine gewisse antipsychotische Wirkung von Benzodiazepinen, zum Teil in überraschend gut verträglicher Ultrahochdosierung bis zu 400 mg/Tag (Diazepam), beobachtet worden [3]. Ergebnisse kontrollierter Studien zur Monotherapie sowie zur Kombination mit Neuroleptika sind widersprüchlich [48]. Insgesamt werden bessere Effekte unter Kombinationsbehandlung mit höheren Dosen gesehen. Patienten mit psychotischer Angst und Agitation scheinen am ehesten anzusprechen, allerdings entwickelt sich oft sehr schnell eine Toleranz. Im seltenen Fall einer Kombination mit Clozapin sollte aufgrund erhöhter Kollapsneigung und Gefahr einer Atemdepression sehr vorsichtig dosiert werden. Eine abschließende Bewertung der Kombination mit Benzodiazepinen ist derzeit nicht möglich; im Fall einer Behandlungsresistenz sollte sie versuchsweise zeitlich begrenzt zum Einsatz kommen.

Sonstige Kombinationen

Nach positiven Berichten aus offenen Studien wurde auch in kontrollierten Studien über den erfolgreichen Einsatz des Betablockers *Propranolol* in Kombination mit Neuroleptika bei therapieresistenten Schizophrenen berichtet [36, 50]. Eine größere Zahl von Studien kommt allerdings zu negativen Ergebnissen (z. B. [37]). Möglicherweise spielen bei der beobachteten Wirksamkeit pharmakokinetische Interaktionen oder die günstige Beeinflussung einer Akathisie eine Rolle.

Theoretisch interessant ist der Einsatz von Dopaminagonisten wie *L-Dopa* bei schizophrener Negativsymptomatik. Eine Überlegenheit gegenüber Placebo unter Fortführung einer neuroleptischen Basisbehandlung berich-

ten z. B. *Inanaga et al.* [28]. Da *L-Dopa* selbst psychotogen wirkt [1], aber auch im Hinblick auf die höhere Rezidivneigung ohne Neuroleptika scheint die Kombination sicherer, auch wenn hier antagonistische Prinzipien zum Einsatz kommen. Die Neuentwicklung kombinierter Dopamin-Antagonisten/-Agonisten mag hier künftig elegantere Möglichkeiten zur Modulation des dopaminergen Systems zur Verfügung stellen.

Zu einigen weiteren ungebräuchlichen Behandlungskombinationen sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen [11].

Schlußfolgerungen

Im folgenden werden in Anlehnung an *Christison et al.* [11] abschließend einige Hinweise zum praktischen Vorgehen gegeben.

Eine *Indikation* zur Kombinationsbehandlung stellt sich bei mangelhafter neuroleptischer Akutresponse bzw. chronisch persistierender Symptomatik mit negativen sozialen Folgen, bei unzureichender neuroleptischer Rezidivprophylaxe, oder bei extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen. Nonresponse sollte grundsätzlich erst dann unterstellt werden, wenn zwei bis drei typische/atypische Neuroleptika nacheinander für jeweils mindestens vier Wochen in ausreichender Dosierung (bei gesicherter Compliance) erfolglos verabreicht wurden. In aller Regel empfiehlt sich im weiteren Vorgehen, eine neuroleptische Basismedikation beizubehalten.

Die *Wahl der Kombination* richtet sich nach dem jeweiligen Zielsyndrom: Bei überwiegender Positivsymptomatik zusätzlich Lithium, versuchsweise auch Benzodiazepine, Carbamazepin oder Propranolol; bei erregt-gespannter oder ängstlich-aggressiver Symptomatik zusätzlich sedierende Neuroleptika, Carbamazepin, Benzodiazepine, Lithium, oder versuchsweise Propranolol; bei überwiegender Negativsymptomatik (nach einem Behandlungsversuch mit Clozapin) *L-Dopa*, bei eventuell konfundierender Parkinsonsymptomatik Anticholinergika; bei af-

fektiver Symptomatik Lithium, eventuell Carbamazepin (kurativ und prophylaktisch), oder Antidepressiva (kurativ).

Bei der Durchführung der Behandlung sollten Kombinationsschritte nach einem Stufenplan sequentiell in ausrei-

chender Dauer und Dosierung erfolgen. Kombinationsbehandlungen bedürfen in besonderem Maße einer Nutzen-Risiko-Abwägung und genauen Aufklärung des Patienten. Selbstverständlich sind sie – wie auch sonst in der psychiatrischen Therapie – in einen

Gesamtbehandlungsplan zu integrieren.

Schlüsselwörter: Schizophrenie – Kombinierte Psychopharmakotherapie

Key Words: Schizophrenia – Combined Psychopharmacotherapy

Literatur

1. **Angrist, B., Sathanathan, G., Gerson, S.:** Behavioral effects of L-dopa in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* (Berlin) 31 (1973) 1–12.
2. **Angst, J. et al.:** Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Brit. J. Psychiat.* 116 (1970) 604–614.
3. **Beckmann, H., Haas, S.:** High dose diazepam in schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berlin) 71 (1980) 79–82.
4. **Becker, R. E.:** Evaluation of an amitriptyline-perphenazine combination in chronic schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* 127 (1970) 827–831.
5. **Biederman, J., Lerner, A., Belmaker, R. R.:** Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizoaffective disorder. *Arch. gen. Psychiat.* 36 (1979) 327–333.
6. **Carmen, J. S., Bigelow, L. B., Wyatt, R. J.:** Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizoaffective patients. *J. clin. Psychiat.* 42 (1981) 124–128.
7. **Carpenter, W. T. et al.:** Carbamazepine maintenance treatment in outpatient schizophrenics. *Arch. gen. Psychiat.* 48 (1991) 69–72.
8. **Casey, J. F. et al.:** Combined drug therapy of chronic schizophrenic. *Amer. J. Psychiat.* 117 (1961) 997–1003.
9. **Chien, C. P., Cole, J. O.:** Depot phenothiazine treatment in acute psychosis. *Amer. J. Psychiat.* 130 (1973) 13–17.
10. **Chouinard, G. et al.:** Amitriptyline-perphenazine interaction in ambulatory schizophrenic patients. *Arch. gen. Psychiat.* 32 (1975) 1200–1207.
11. **Christison, G. W., Kirch, D. G., Wyatt, R. J.:** When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 17 (1991) 217–245.
12. **Cohen, W. J., Cohen, N. H.:** Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage. *J. Amer. med. Ass.* 230 (1974) 1283–1287.
13. **Coffins, A. D., Dundas, J.:** A double-blind trial of amitriptyline-perphenazine, perphenazine and placebo in chronic withdrawn inert schizophrenics. *Brit. J. Psychiat.* 113 (1967) 1425–1429.
14. **Davis, J. M.:** Clinical use of phenothiazines. In: Clark, W. G., del Giudice, J., Ditman, K. S., Leake, C. D. (eds): *Principles of Psychopharmacology*; pp 597–619. Academic Press, New York-London 1970.
15. **Davis, J. M. et al.:** Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 6 (1980) 70–87.
16. **Dose, M., Apelt, S., Emrich, H.:** Carbamazepine as an adjunct of antipsychotic therapy. *Psychiat. Res.* 22 (1987) 303–310.
17. **Farde, L. et al.:** Central D2-Dopamine Receptor Occupancy in Schizophrenic Patients Treated with Antipsychotic Drugs. *Arch. gen. Psychiat.* 45 (1988) 71–76.
18. **Gaebel, W.:** Gibt es differentielle Indikationen für verschiedene Neuroleptika? In: Linden, M., Lipski, C., Pietzcker, A. (Hrsg.): *Der schizophrene Patient in der Nervenarztpraxis*; S. 54–76. Georg Thieme, Stuttgart-New York 1985.
19. **Grohmann, R. et al.:** Zur Praxis der klinischen Therapie mit Psychopharmaka. Retrospektive Untersuchung der Verordnungsgewohnheiten in einer Psychiatrischen Universitätsklinik. *Pharmacopsychiatry* 13 (1980) 1–19.
20. **Grove, G. A. et al.:** Lithium in chronic schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* 136 (1979) 454–455.
21. **Haase, H.-J.:** Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten. Schattauer, Stuttgart-New York 1977.
22. **Hanlon, T. E. et al.:** Combined drug treatment of newly hospitalized acutely ill psychiatric patients. *Dis. nerv. Syst.* 30 (1969) 104–116.
23. **Hanlon, T. E., Ota, K. Y., Kurland, A. A.:** Comparative effects of fluphenazine, fluphenazine-chloridazepoxide and fluphenazine-imipramine. *Dis. nerv. Syst.* 31 (1970) 171–177.
24. **Hedberg, D. L., Houck, J. H., Glueck, B. C.:** Tranylcypromine-trifluoperazine combination in the treatment of schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* 127 (1971) 1141–1146.
25. **Heinrich, K.:** Zur Bedeutung des postremisiven Er schöpfungssyndroms für die Rehabilitation Schizophrener. *Nervenarzt* 38 (1967) 487–491.
26. **Helmchen, H., Hippus, H.:** Depressive Syndrome im Verlauf neuroleptischer Therapie. *Nervenarzt* 10 (1967) 455–459.
27. **Hordern, A., Somerville, D. M., Krupinski, J.:** Does chronic schizophrenic respond to a combination of a neuroleptic and antidepressant? *J. nerv. ment. Dis.* 134 (1962) 361–376.
28. **Inanaga, K. et al.:** Doubleblind controlled study of L-dopa therapy in schizophrenia. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 29 (1975) 123–143.
29. **Kane, J. M.:** Compliance issues in outpatient treatment. *J. clin. Psychopharmacol.* 5/Suppl. (1985) 22–27.
30. **Kane, J. et al.:** Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch. gen. Psychiat.* 45 (1988) 789–796.
31. **Kidron, R. et al.:** Carbamazepine-induced reduction of blood levels of haloperidol in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiat.* 20 (1985) 219–222.
32. **Klein, H. E., Rütter, E.:** Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen der Psychopharmaka. In: Langer, G., Heimann, H. (Hrsg.): *Psychopharmaka – Grundlagen und Therapie*; S. 617–635. Springer, Wien-New York 1983.
33. **Klein, E. et al.:** Carbamazepine and haloperidol vs. placebo and haloperidol in excited psychoses. *Arch. gen. Psychiat.* 41 (1984) 165–170.
34. **Lehmann, H. E.:** Psychopharmacological treatment of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (1975) 27–45.
35. **Lerner, Y., Mintzer, Y., Shestatsky, M.:** Lithium combined with haloperidol in schizophrenia patients. *Brit. J. Psychiat.* 153 (1988) 359–362.
36. **Lindstrom, L. H., Persson, E.:** Propranolol in chronic schizophrenia: A controlled study in neuroleptic treated patients. *Brit. J. Psychiat.* 137 (1980) 126–130.
37. **Manchanda, R., Hirsch, S. R.:** Does propranolol have an antipsychotic effect? A placebo-controlled study in acute schizophrenia. *Brit. J. Psychiat.* 148 (1986) 701–707.
38. **Mena, A. et al.:** A comparison of tranylcypromine alone with tranylcypromine plus trifluoperazine in the treatment of chronic outpatients. *J. Neuropsychiat.* 5 (1964) 542–550.
39. **Michaux, M. H., Kurland, A. A., Agalinos, D. D.:** Chlorpromazine-chloridazepoxide and chlorpromazine-imipramine treatment of newly hospitalized, acutely ill psychiatric patients. *Curr. Ther. Res.* 8 Suppl. (1966) 117–152.
40. **Okuma, T. et al.:** A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenia and schizoaffective disorders. *Acta psychiat. scand.* 80 (1989) 250–259.
41. **Schiele, B. C., Vestre, N. C., McNaughton, D. V.:** Treatment of hospitalized schizophrenics with trifluoperazine plus tranylcypromine. *Compr. Psychiat.* 4 (1963) 66–79.
42. **Sharpley, P., Mena, A., Schiele, B. C.:** A comparison of pargyline and tranylcypromine with and without the addition of trifluoperazine. *Curr. Ther. Res.* 6 (1964) 344–352.
43. **Simpson, G. M. et al.:** Effect of Antiparkinsonian Medication on Plasma Levels of Chlorpromazine. *Arch. gen. Psychiat.* 37 (1980) 205–208.
44. **Siris, S. G., van Kammen, D. P., Docherty, J. P.:** Use of antidepressant drugs in schizophrenia. *Arch. gen. Psychiat.* 35 (1978) 1368–1377.
45. **Siris, S. G. et al.:** Adjunctive Imipramine in the treatment of postpsychotic depression. *Arch. gen. Psychiat.* 44 (1987) 533–539.
46. **Small, J. G. et al.:** A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Amer. J. Psychiat.* 132 (1975) 1315–1317.
47. **Vestre, N. D., Dehnel, L. L., Schiele, B. C.:** A sequential comparison of amitriptyline, perphenazine and the amitriptyline-perphenazine combination in recently admitted anergic schizophrenics. *Psychosomatics* 10 (1969) 296–303.
48. **Wolkowitz, O.M., Pickar, D.:** Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: A review and reappraisal. *Amer. J. Psychiat.* 148 (1991) 714–726.
49. **Yadalam, K. G., Simpson, G. M.:** Changing from oral to depot fluphenazine. *J. clin. Psychiat.* 49 (1988) 346–348.
50. **Yorkston, N. J. et al.:** Propranolol in the control of schizophrenic symptoms. *Brit. med. J.* 4 (1977) 633–635.