

AUS DER KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. HELMFRIED KLEIN
KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Perazin- ein „typisches“ Antipsychotikum mit „atypischem“ Nebenwirkungsprofil?

Ein Vergleich der Häufigkeit der Behandlung von extrapyramidalen Nebenwirkungen zwischen
Risperidon, Olanzapin und Perazin

Inaugural- Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von Ekkehard Hendrik Reischle
aus Remseck

2008

AUS DER KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. HELMFRIED KLEIN
KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Perazin- ein „typisches“ Antipsychotikum mit „atypischem“ Nebenwirkungsprofil?

Ein Vergleich der Häufigkeit der Behandlung von extrapyramidalen Nebenwirkungen zwischen
Risperidon, Olanzapin und Perazin

Inaugural- Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von Ekkehard Hendrik Reischle
aus Remseck

2008

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Helfried Klein
2. Berichterstatter: PD Dr. med. Jörg Marienhagen

Tag der mündlichen Prüfung: 02. Februar 2009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	7
1.1 Fragestellung.....	7
1.2. Perazin – Historischer Überblick, Substanzeigenschaften (Rezeptorprofil).....	7
1.3. Olanzapin - Substanzeigenschaften (Rezeptorprofil).....	13
1.4. Risperidon - Substanzeigenschaften (Rezeptorprofil).....	14
1.5. Entstehung von EPS (extrapyramidale Störungen).....	17
1.6. Die Dopaminhypothese der Schizophrenie.....	18
1.7. Definition Atypische Antipsychotika..... (EPS, Negativsymptomatik, Therapieresistenz, 5 HT _{2a} Rezeptorenaffinität, Clozapin)	20
2. Material und Methode	23
2.1. AGATE.....	23
2.2. Stichtage.....	24
2.3. Zahlen der Datenbank und Beschreibung der Stichprobe.....	24
2.4. Datenverarbeitung.....	26
2.5. Einschluss-/Ausschlusskriterien.....	26
2.6. Dosisintervalle (Clusterdarstellung).....	27
2.7. Statistik.....	27
2.7.1 Number needed to harm (NNH).....	27
2.7.2 Probitanalyse.....	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Diagnosenverteilung.....	30
3.2. Biperidenverordnung.....	31
3.3. Häufigkeiten der Biperiden- Verordnung bei verschiedenen Diagnosen (Mono/Kombinationstherapie).....	32
3.4. Dosisbezogene Auswertung –Häufigkeiten der verschiedenen Dosierungen (Monotherapie bei Schizophrenie).....	35

3.5.	Häufigkeiten von EPS bei verschiedenen Antipsychotika (Mono/Kombth.).....	38
3.6.	Dosisabhängige Häufigkeiten der Biperidengabe.....	42
3.7.	Number needed to harm (NNH).....	49
3.8.	Probitanalyse.....	53
4.0	Diskussion Methodik	57
4.1	Biperiden als Maßstab für klinisch relevante extrapyramidale Störungen (EPS)...	57
4.2	Naturalistisches Studiendesign und kontrollierte Studien.....	58
4.3	Die Rolle des Dopamin: Voraussetzungen und Grundannahmen - fast-off D ₂ -Theorie (loose binding) nach Seeman.....	58
5.0	Diskussion der Ergebnisse:	61
5.1	Einsatz von Perazin, Olanzapin, Risperidon bei verschiedenen Diagnosen.....	61
5.2	Häufigkeit der EPS bei Perazin, Olanzapin und Risperidon	61
5.3	Daten zum Rezeptorbesatz für Perazin, Olanzapin, Risperidon	65
5.4	Dosisabhängigkeit der EPS bei Perazin, Olanzapin, Risperidon (NNH).....	68
5.5	Chlorpromazinäquivalente, Haases Mikrographie-Test und das“ fast- off- D ₂ - Konzept“ nach Seeman	69
5.6	Probitanalyse und ED 50.....	71
5.7	Katalepsiedosis und Häufigkeit der Biperidengabe.....	73
5.8	Kosten von Perazin, Olanzapin und Risperidon.....	75
5.9	Fragestellungen für weitere Studien.....	76
6.0	Zusammenfassung	78
7.0	Abkürzungsverzeichnis/ Glossar	79
8.0	Literatur	80
	Lebenslauf.....	86
	Danksagung.....	87

1.0 Einleitung und Fragestellung

Extrapyramidale Störungen (EPS) als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) stellen nach wie vor ein zentrales Problem in der Therapie mit Antipsychotika dar. Die derzeit gebräuchliche Einteilung in „Typika“ und „Atypika“ bezieht sich auf das Auftreten von EPS: Sie sollen bei „Atypika“ wesentlich seltener auftreten¹.

Schon Haase teilte in den 60-er Jahren die Antipsychotika anhand des Auftretens von EPS ein. Dazu untersuchte er die Veränderungen der Handschrift in Form einer Mikrographie². Inzwischen konnte in Pet-Rezeptorbindungsstudien gezeigt werden, dass das Auftreten einer Mikrographie mit einer 80-ig prozentigen Blockade striataler D2- Rezeptoren einhergeht³. In Analogie zu den Handschriftentests nach Haase gehen wir in dieser Arbeit davon aus, dass die medikamentöse Behandlung von EPS mit Biperiden ebenfalls mit einer 80%-igen Blockade der D2-Rezeptoren einhergeht. Seeman teilte in seiner „fast-off-D-2“ oder „loose binding“ Theorie¹ Antipsychotika in fest bindende und locker bindende Substanzen am D2- Rezeptor ein. Dieses Modell wird Grundlage für die Interpretation der Daten sein. Die drei antipsychotisch wirksamen Substanzen Risperidon, Olanzapin und Perazin werden hinsichtlich ihrer Häufigkeit zu einer Komedikation mit Biperiden zu führen, verglichen.

1.1 Fragestellung

In der vorliegenden, retrospektiven Untersuchung sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Bei welchen Diagnosen wurden die Medikamente eingesetzt?
2. Wie häufig wurde Biperiden bei dem jeweiligen Antipsychotikum verordnet?
3. Wurde Biperiden unterschiedlich häufig bei verschiedenen Therapieschemata gegeben (Mono/Kombinationstherapie)?
4. Kann für die untersuchten Medikamente eine Dosisabhängigkeit bezüglich der Biperidengabe beschrieben werden?

1.2. Perazin/Phenothiazine - Historischer Überblick

Perazin gehört chemisch in die Gruppe der Phenothiazine. Das Phenothiazingerüst (erstmal 1888 synthetisiert) ist als Grundgerüst einiger Antihistaminika seit den 30-er Jahren des vorangegangenen Jahrhunderts bekannt. Chlorpromazin, das erste Antipsychotikum, das in den 50-er Jahren eingeführt wurde, besitzt eine Phenothiazinstruktur. Phenothiazine sind trizyklische Verbindungen, deren zentraler Ring sechsgliedrig ist und in Position 5 und 10 ein Schwefel- bzw. ein Stickstoffatom aufweist. Es gibt drei Bindungsstellen, an

welchen das Ringsystem sinnvoll substituiert werden kann: Die Seitenkette, die basische Aminogruppe und die Ringsubstitution. Die Seitenkette in Position 10 sollte über 3 Kohlenstoffatome und anschließend eine basische Aminogruppe verfügen, um ausreichende antipsychotische Wirksamkeit zu bewirken. Das Stickstoffatom der Seitenkette kann in das Ringsystem inkorporiert (Piperidintyp) oder als tertiärer Stickstoff (eine Bindung an die Seitenkette zum Ringmolekül) mit zwei weiteren Bindungen an Methylgruppen (Piperazintyp) vorliegen. Es lassen sich die Phenothiazine dann entsprechend der Seitenkettenstruktur einteilen in 1. aliphatische Phenothiazine (z.B. Chlorpromazin), 2. Piperidine (z.B. Thioridazin) und 3. Piperazinderivate (z.B. Fluphenazin).

In Deutschland verfügbare Phenothiazinderivate sind in der antipsychotischen Therapie erprobt wie Fluphenazin, Perphenazin, Trifluoperazin und Triflupromazin. Eher zur Sedierung eingesetzt, in höheren Dosen auch antipsychotisch wirkende Substanzen sind Chlorpromazin, Promazin, Thioridazin, Prothiphenidyl, Levomepromazin und Promethazin. Perazin nimmt eine Mittelstellung zwischen sedierender und antipsychotischer Wirkung ein und wird in beiden Indikationen häufig verwandt. An Depotformen liegen Fluphenazin (als Decanoat) und Perphenazin (als Enantat) vor.

Chlorpromazin war das erste Antipsychotikum; der französische Chirurg Laborit gab der Firma Rhone Poulenc den Auftrag, ein neues Anästhetikum zu entwickeln. Beim Einsatz dieses „Chlorpromazins“ an ersten Patienten bemerkte Laborit⁴ merkwürdige Veränderungen, welche er als „Hibernation“ und „chemische Lobotomie“ beschrieb. Die hierauf informierten Psychiater Delay und Deniker beobachteten nach Gabe von Chlorpromazin bei psychotischen Patienten psychopathologische Verbesserungen⁵. In Nachfolgestudien konnten sowohl für die Gruppe der Phenothiazine als auch für später entwickelte Antipsychotika eine signifikante Wirksamkeit in der Behandlung akuter schizophrener Psychosen nachgewiesen werden: So fassten Davis und Casper in einer Metaanalyse 207 Doppelblindstudien zusammen und fanden bei 86% der behandelten Patienten einen signifikanten Behandlungseffekt mit Phenothiazinen im Vergleich zu Barbituraten und Placebo, ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Baldessarini 1985^{6,7}.

Pharmakokinetisch werden oral verabreichte Phenothiazine nahezu vollständig resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 20%. Phenothiazine werden in der Leber metabolisiert, zusätzlich kommt es aber interindividuell zu präsystemischer Elimination im Gastrointestinaltrakt durch Metabolisierung in Darmflora und Darmwand. Im Blut liegen Phenothiazine mit weniger als 10% ungebunden vor. Nur dieser freie Wirkstoff passiert die Blut-Hirn Schranke. Der Abbau durch Desalkylierung und Oxidation erfolgt sowohl am

Schwefel- und Stickstoffatom, als auch an Ring und Seitenkette. Das Cytochrom P 450 Enzymsystem (CYP 450) ist daran beteiligt, vor allem das CYP 2D6 Untersystem. In diesem Zusammenhang soll auf das Phänomen eines genetischen Polymorphismus des „Poor metabolizers“ (7-10% der Bevölkerung) oder auch „ultrarapid metabolizers“ (1-3% der Bevölkerung) bei dem Abbau durch CYP 2D6 hingewiesen werden⁸. Hieran sollte immer bei der Therapie mit Phenothiazinen gedacht werden, gerade bei Auftreten von Überdosierungsphänomenen. Bei Perazin ist auch das Cyp 1A2 System aktiviert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zwischen 8 und 33 Stunden.

An Interaktionen (erkennbar durch zu hohe oder zu niedrige Serumspiegel der jeweiligen Substanz) sollte bei Chelatbildnern, z.B bei Säften gedacht werden, aber auch bei Anticholinergika und H₂-Blockern. Bezüglich des hepatischen Metabolismus auch wieder durch das P450 System sollte Komedikation Beachtung finden, hier ist das Phänomen der Induktion und Inhibition von Substanzen zu nennen. Bei Rauchern bewirkt die Enzyminduktion, daß teilweise doppelte Dosen der antipsychotischen Substanz verabreicht werden müssen. Chlorpromazin wird als erstes Antipsychotikum als Referenzsubstanz mit der Potenz = 1 gesetzt.

Bis heute werden Antipsychotika mit seiner Wirkstärke verglichen („Chlorpromazinäquivalent“) ^{1,9}. Die Vergleiche stammen aus empirisch-klinisch erhobenen Daten und Effektstärken die in Metaanalysen bestimmt wurden. Chlorpromazin wirkt deutlich sedierend und erst in höheren Dosisbereichen antipsychotisch und spielt heute keine große Rolle in der klinischen Anwendung.

Substanzbeschreibung/Rezeptorenprofil/Pharmakodynamik von Perazin (z.B. Taxilan®):

Perazin, ein Abkömmling des Phenothiazins mit Piperazinylseitenkette, wird seit 1958 eingesetzt¹⁰. Perazin kann sowohl oral als auch parenteral i.m. verabreicht werden.

Perazin zeigt eine chlorpromazinähnliche Bindungsaktivität vor allem am postsynaptischen D₂-Rezeptor¹¹. Diese ist allerdings niedriger als die von Haloperidol¹². Die sedierende Wirkung von Perazin erklärt sich durch eine starke Blockade der Histaminrezeptoren¹³. Dies kann hinsichtlich der Therapie psychotischer Erregung von Vorteil sein. Moderate antagonistische Wirkungen auf alpha-1-adrenerge Rezeptoren bewirken kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Perazin wirkt an cholinergen (ACh-Rezeptoren), alpha-2-adrenergen und serotoninergen (5HT₂-Rezeptoren) Rezeptoren schwach antagonistisch. Den zwei Metaboliten von Perazin, Desmethyl-Perazin und Perphenazin-Sulfoxid wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen zugeschrieben.

Pharmakokinetik:

Schneller Wirkungseintritt bei oraler Gabe, Zeit bis zum maximalen Plasmaspiegel: 1 - 4 Stunden, Halbwertszeit (HWZ) circa 35 Stunden, Plasmaproteinbindung 94-97%. Als Metabolit fällt Desmethyl-Perazin an, ein steady state wird nach 7 - 8 Tagen erreicht¹².

Indikationen: Perazin wird vor allem in der Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen eingesetzt und nimmt eine Mittelstellung zwischen initial dämpfenden und in erster Linie antipsychotisch wirkenden Substanzen ein. Der Dosisbereich bei oraler Gabe liegt zwischen 75 bis 800 mg täglich, in Einzelfällen maximal steigerbar auf 1000 mg täglich, unter stationären Bedingungen.

Bei akut erkrankten, schwer psychotischen oder manischen Zuständen kann die Substanz oral als Einmalgabe in der Dosis von 50-150 mg verabreicht werden oder 50 mg in Zeitintervallen von 30 min i.m.¹⁴. Unter stationären Bedingungen können Dosierungen von 600-1200 mg täglich, ambulant max. 300 mg täglich gegeben werden. Als optimaler Plasmaspiegel wird ein Bereich von 100-230 ng/ml angesehen. Neben der Therapie schizophrener Psychosen kann Perazin auch zur Anxiolyse und in der Behandlung nicht psychotischer Symptome und psychomotorischer Erregungszustände eingesetzt werden.

Nebenwirkungen: Perazin bedingt eine signifikante Blutdrucksenkung, hypotensive Zustände wurden mit einer Häufigkeit von 10% beschrieben¹³. EKG-Veränderungen wie QT-Verlängerung oder Torsades des pointes sind im Allgemeinen gering¹⁵. In der Studie von Pietzcker et al. zeigten sich in 30% der Fälle Leberfunktionsstörungen und ein pathologischer Glucosetoleranztest¹⁴. Bauer et al. fanden bei 25% der mit Perazin Behandelten erhöhte Transaminasen¹³. In einer Untersuchung von Grohmann traten bei Monotherapie mit Perazin dosisabhängig 14% EPS auf, in der Kombinationstherapie mit anderen Antipsychotika 37%¹⁶. Es wurden Früh- und Spätdyskinesien, tardive Dyskinesien, das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms und vegetative Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Obstipation, in Kombination mit Anticholinergika, mögliche Delirprovokation) beschrieben¹⁷. Als weitere unerwünschte Nebenwirkung ist Phototoxizität zu erwähnen: Nach intensiver Sonnenexposition kommt es zu einer reversiblen axonalen Schädigung im Sinne einer sensorischen Neuropathie, dies vor allem in den Extremitäten-Gliedmaßen, wohl ausgelöst durch phototoxische Substanzen die einen Zellschaden durch Lipid-Peroxidation verursachen¹⁸. Es können ferner Gewichtszunahme, sexuelle Funktionsstörungen und Hautallergien auftreten. Eine weitere wichtige UAW ist das Auftreten einer Agranulocytose, wie bei allen Phenothiazinen, zu nennen, das Risiko

beträgt zwischen 0,04% und 2% abhängig vom Medikamenten-Typ und der Erfassungsmethode, weswegen regelmässige Blutbildkontrollen in den ersten Monaten der Therapie empfohlen werden¹⁹.

Kontraindikationen: Perazin soll nicht verabreicht werden bei akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikationen, bei Harnverhalt und Engwinkelglaukom, bei Morbus Parkinson, bei Depressionen des hämatopoetischen Systems sowie bei ausgeprägter Vagotonie.

Studienübersicht zur Wirksamkeit und Häufigkeiten von EPS bei Perazin:

In unkontrollierten Studien zeigte Perazin eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit akuter Erkrankung an Schizophrenie¹⁰. Weitere offene Studien zeigten, dass Perazin gut zur Rückfallverhütung von schizophrenen Phasen eingesetzt werden konnte, mit geringen EPS^{16,20,21}. In einer Studie von Helmchen et al. wurden 250 ambulante schizophrene Patienten über 10 Jahre beobachtet²². 40% der Patienten blieben bei einer Tagesdosis von 300-700 mg rezidivfrei. In einer ambulanten Langzeitstudie über 18 Jahren Behandlung mit Perazin sank die Rehospitalisierungsrate pro Patient und Jahr deutlich von 0,58 auf 0,07¹⁴. Hier mussten 16 der 33 Patienten während der Langzeittherapie nicht wieder stationär behandelt werden. Schmidt et al. verglichen eine antipsychotische Therapie bei paranoid-halluzinatorischer Psychose mit Perazin gegen Haloperidol²³. Nach 4-wöchiger Behandlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Perazin oder Haloperidol behandelten Patienten. 60% der Patienten blieben in Remission. Allerdings traten mit Haloperidol signifikant häufiger EPS auf. In einer anderen Studie wurden psychopathologische Veränderungen mit Perazin 3 mal 200 mg täglich per os über 30 Tage beobachtet²⁴. Am fünften Behandlungstag zeigte sich eine deutliche Reduktion der Wahnphänomene und Sinnestäuschungen. Erst am 20. Behandlungstag wurden Denkstörungen deutlich beeinflusst, Ich-Störungen wurden nur mäßig beeinflusst. Schied et al. beschrieben unter der Therapie mit Perazin Verbesserung der psychopathologischen Parameter Denkstörung, paranoider Inhalt, Misstrauen und Spannung²⁵. Es wurden das AMDP-System, (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) und die BPRS-Skala (brief psychopathologic rating scale) benutzt. In der Studie von Schmidt et al wurde unter Doppelblindbedingungen die Therapie mit einer Perazinstandarddosis (542-676 mg/die) gegenüber höherdosiertem Haloperidol (25-30mg) verglichen²³. Hinsichtlich der antipsychotischen Wirksamkeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigten sich mehr EPS unter Haloperidol: In der Haloperidolgruppe von n = 15 zehn Parkinsonsyndrome und Gabe von Biperiden, in der Perazingruppe von n = 17 zwei Parkinsonsyndrome mit Gabe von Biperi-

den. Rietschel zeigte, dass antipsychotikabedingte Akathisien signifikant mit Umstellung der antipsychotischen Therapie auf Perazin gebessert wurden²⁶.

Leucht und Hartung führten eine Metaanalyse bezüglich Perazin durch und fanden nur 6 einschlusswürdige doppelblind randomisiert durchgeführte Studien²⁷. Mit diesen Studien konnte nur zu zwei Punkten eine Aussage gemacht werden: zum einen der Vergleich Perazin gegen Placebo²⁸, zum anderen der Vergleich Perazin gegen andere Antipsychotika^{23, 29, 30, 31}.

In der Studie von Bender²⁸ mit 95 Patienten zeigte sich Perazin gegenüber aktivem Placebo (Trimipramin) überlegen hinsichtlich der Fragestellung „keine wichtige globale Verbesserung“. Es gab aber keinen Unterschied hinsichtlich der Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Nebenwirkungen bezüglich EPS im Vergleich Perazin/Placebo wurden nicht untersucht. In den vier restlichen kleinen Studien mit insgesamt 193 Teilnehmern welche Perazin mit anderen Antipsychotika verglichen, war im Parallelvergleich keine generelle Aussage möglich, eine Metaanalyse war nicht durchführbar, aber in Bezug auf Häufigkeiten von extrapyramidal- motorischen Nebenwirkungen wie Akathisie, Dyskinesien, Parkinson und Tremor konnten in 3 kleineren Vergleichsstudien in Bezug auf Zotepin und Amisulpirid keine Unterschiede gesehen und somit auf die gute Verträglichkeit von Perazin geschlossen werden. In der zusammenfassenden Beurteilung ihrer Metaanalyse empfehlen Leucht²⁷ und Hartung neue randomisierte Untersuchungen, mit modernem Studiendesign und großem Patientenkollektiv, für die Substanz Perazin, um eindeutiger Aussagen machen zu können. Sie diskutieren, ob Perazin ein „atypisches“ Wirkprofil besitzt und dass es als günstiges und gut verträgliches Präparat weiter untersucht werden solle.

Obwohl Perazin in Deutschland häufig eingesetzt wird (15,9 Mio.mal pro Jahr verordnet mit Tagestherapiekosten einer definierten Tagesdosis, das ist die Menge eines Medikamentes in mg oder g, die typischerweise in der Hauptindikation eines Medikamentes verordnet wird (DDD= defined daily dose, international vergleichbarer Wert) von 0,49 €, im Vergleich zu Olanzapin mit 30,7 Millionen Verordnungen pro Jahr DDD, 7,06 € Tagestherapiekosten 2006 (Quelle Arzneiverordnungsreport 2007³², siehe auch Tab.11), ist es nur noch in Polen, den Niederlanden und in den Staaten des früheren Jugoslawien erhältlich.

Bewertung Benkert/Hippius 2005³³: Mittelpotentes Antipsychotikum mit sedierender und anticholinergem Komponente. Mittel der zweiten Wahl, wenn atypische AP nicht indiziert sind.

1.3. Olanzapin (Zyprexa®)

Substanzbeschreibung/Rezeptorenprofil/Pharmakodynamik und -kinetik:

Olanzapin, in Deutschland seit 1997 zugelassen, gehört zur Gruppe der Thienobenzodiazepine. Strukturchemisch besteht eine große Ähnlichkeit zum Dibenzodiazepin Clozapin. Ähnlich wie Clozapin wirkt Olanzapin sowohl antiserotonerg über eine starke 5Ht-2a Blockierung, als auch antidopaminerg über striatale D2-Blockierung. Weiterhin weist Olanzapin eine stark anticholinerge, antihistaminerge (H1) und antiadrenerge (alpha-1 und alpha-2) Wirkung auf^{34,35}. SPECT-Untersuchungen zeigten jedoch eine deutlich geringere striatale D2-Rezeptor-Affinität als bei anderen Antipsychotika z.b. Risperidon³⁶.

Pharmakokinetik:

Olanzapin wird nach oraler Einnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme gut resorbiert. Die absolute orale Bioverfügbarkeit liegt zwischen 80 und 100%^{35,37}. Nach ungefähr 6 Stunden finden sich maximale Plasmaspiegel, die angestrebte Plasmakonzentration beträgt 20-80 ng/ml. Die Plasmaproteinbindung (Albumin und Alpha-1 saures Glykoprotein) ist mit 93% hoch. Olanzapin wird hepatisch durch Oxidation und Konjugation metabolisiert, der Hauptmetabolit ist das 10-N-Glukuronid (44%), welches die Bluthirnschranke nicht passiert. Zwei weitere Metaboliten werden durch die Cytochrom P450 Isoenzyme CYP1A2 (N-Desmethyl-Olanzapin) und CYP2D6 (2-Hydroxy-Olanzapin) gebildet, haben aber eine im Vergleich zu Olanzapin geringere biologische Aktivität. Bei einer Plasma-Clearance von 24 l/h, ist die Eliminationshalbwertszeit durchschnittlich 33 Stunden. Die Elimination von Olanzapin und seiner Metabolite erfolgt vorwiegend renal (ca. 60%), 30% wird über die Fäzes ausgeschieden^{35,37}. Ein „steady state“ stellt sich nach 5-7 Tagen ein. Bei Rauchern wird ein niedrigerer Plasmaspiegel, eine verkürzte Halbwertszeit und eine erhöhte Plasma Clearance beobachtet, was auf der Enzyminduktion der CYP1A2 beruht. Eine lineare Kinetik proportional zur verabreichten Dosis wird bei Dosen zwischen 2,5 und 15 mg gemessen. Die klinischen Wirkdosen liegen zwischen 5 und 20 mg pro Tag, empfohlen werden anfangs 10 mg/die (vorzugsweise nachts), Erhaltungsdosis 5-20 mg, Geriatrie 5 mg/die).

Indikationen: Schizophrene Psychosen mit Positiv- und Negativsymptomatik, als Stimmungsstabilisierer bei bipolaren Erkrankungen und bei akuter Manie. Olanzapin wird eingesetzt bei Aggressivität und Impulskontrollstörungen, bei Demenzen, Ticstörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen.

Nebenwirkungen: Unter 8-wöchiger Olanzapin-Behandlung wurde eine dosisabhängige Gewichtszunahme >10% der Patienten beschrieben³⁸. Dies wird unter anderem auch auf antiserotonerge Effekte zurückgeführt. Weiterhin sind vorübergehende Transaminasenanstiege, Schwindel, orthostatische Dysregulation, anfängliche Obstipation, Mundtrockenheit und periphere Ödeme beschrieben worden. Selten (1%) zeigt sich Photosensibilität. Desweiteren treten asymptomatische Blutbildveränderungen auf, die aber keine klinische Relevanz haben. EPS liegen mit 1 - 10 % der Fälle im Bereich der Placebogruppe. Bei langfristigem Einsatz besteht ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus.

Kontraindikationen: Intoxikation, Harnverhalt, Engwinkelglaukom, Allergie gegen Inhaltsstoffe. Relative Kontraindikationen sind Prostatahyperplasie, schwere Leber- und Nierenerkrankungen und Epilepsie.

Medikamenteninteraktionen: Carbamazepin führt zu einer Senkung der Olanzapin-Plasmaspiegel, Aktivkohle reduziert die Bioverfügbarkeit von Olanzapin um 50-60% und ist die Therapie der Wahl nach Überdosierung. Medikamente mit hoher Proteinbindung können in Kombination mit Olanzapin dieses in freier Form erhöhen^{35,39,40}.

Studienlage: Olanzapin wurde in plazebokontrollierten Studien und in Studien im Vergleich zu Referenzsubstanzen ausführlich geprüft. In einer großen multizentrischen Studie mit 1300 Patienten zeigte sich, dass 10 mg pro Tag Olanzapin einer Placebogabe eindeutig überlegen war: Negativsymptome wurden deutlicher reduziert als dies unter Haloperidol oder Placebo der Fall war⁴¹. Ähnlich wie für Risperidon gibt es auch bei Olanzapin Hinweise auf die Wirkung auf primäre Negativsymptomatik der Schizophrenie^{42,43}.

Bewertung (Benkert, Hippus 2005)³³: „Atypisches Antipsychotikum“, auch bei Manien im Rahmen bipolarer Störungen wirksam.

1.4 Risperidon (Handelsname Risperdal®)

Substanzbeschreibung/Rezeptorenprofil/Pharmakodynamik: Risperidon gehört in die Gruppe der Benzisoxazolpiperidine, leitet sich von der Klasse der reinen 5HT₂-Antagonisten ab und wurde 1994 auf dem deutschen Markt eingeführt. Risperidon blockiert D₂-, alpha1-, alpha2-, 5HT_{2A(C)}- und 5HT₇-Rezeptoren. Der Serotonin-Antagonismus ist in etwa 20 mal stärker ausgeprägt als der D₂-Antagonismus⁴⁴. H-Rezeptoren werden in nur geringem Ausmaß blockiert, Ach-M-Rezeptoren werden gar

nicht beeinflusst. Letzteres ist unter Berücksichtigung anticholinergischer Nebenwirkungen von Vorteil, auch gegenüber Clozapin.

Studienlage: Risperidon zeigte in Pilotstudien eine gute antipsychotische Wirksamkeit⁴⁵. Zwei große Phase-III-Studien bestätigten dies und zeigten im Vergleich zu Haloperidol Verbesserungen im Bereich der Positiv-Symptome mit Reduktion von Wahn und Halluzinationen^{46,47}. Diese Autoren behaupteten auch, dass Risperidon im direkten Effekt auf Negativsymptomatik dem Haloperidol überlegen sei. Auswirkungen auf Residualsyndrome sind weniger gut untersucht.

Pharmakokinetik: Risperidon wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 66 – 80 %, die Plasmaproteinbindung 90%. In der Leber erfolgt die Metabolisierung über CYP-2D6 und CYP-3A4. Die HWZ liegt zwischen 3 Stunden bei extensiver Metabolisierung und 19 Stunden (schwache Metabolisierer). Es wird ein aktiver Metabolit, 9-Hydroxy-Risperidon, gebildet, dessen HWZ 24 Stunden beträgt. Die Ausscheidung erfolgt renal. Ein „steady state“ stellt sich nach 4-6 Tagen ein³³.

Dosierungen: Der tolerable Bereich liegt zwischen 4-12 mg, als optimale Dosis gelten 6 mg täglich als Einmaldosis ggfs. auf zwei Einnahmezeitpunkte verteilt; einschleichende Dosierung über 3 Tage. Die Langzeitmedikation beträgt zwischen 4-6 mg. täglich. Bei älteren Patienten und Patienten mit Leber oder Niereninsuffizienz sollten 4 mg täglich nicht überschritten werden³³.

Indikationen: Schizophrene Psychosen mit Positiv- und Negativsymptomatik. Die antipsychotische Wirkung im Akutstadium wird meist mit 6 mg täglich erreicht. Ferner besteht antimaniische, antipsychotische und antiaggressive Wirksamkeit im Rahmen demenzieller Erkrankungen und Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen.

Nebenwirkungen: Die Häufigkeit extrapyramidaler Nebenwirkungen wurde anhand der „Extrapyramidal Symptom Rating Scale“ (ESRS) erhoben^{48,49}. Auf der Basis des ESRS Gesamtscores zeigten sich bei der nordamerikanischen und der internationalen Studie, die als Referenzsubstanz 20 bzw. 10mg Haloperidol verwendeten, ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risperidon in allen Dosierungen ausser in der 16 mg Dosierung von Risperidon. Während unter Haloperidol bei 30% der Patienten Anticholinergika zur Therapie der EPS verordnet wurden, war dies im optimalen therapeutischen Bereich von Risperidon nur bei 20% der Patienten der Fall. Erwähnenswert ist, dass im Protokoll darauf geachtet wurde, nur sehr restriktiven Gebrauch von Anticholinergika zu machen. Ähnlich Ergebnisse fanden sich in der nordamerikanischen Multicenterstudie, bei der Risperidon in verschiedenen Dosierungen mit 20 mg Haloperidol sowie mit

Plazebo verglichen wurde⁵⁰. Anhand des Gesamtscores der ESRS ergab sich für alle Dosierungen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Risperidon. Die Verordnungshäufigkeit von Anticholinergika lag bei der Haloperidol Gruppe mit 50% deutlich höher, möglicherweise bedingt durch die doppelt so hohe Dosis von Haloperidol, verglichen mit Risperidon. In der Risperidongruppe zeigte sich in Dosierungen unter 10 mg, dass die Gabe von Anticholinergika nur halb so häufig wie unter Haloperidol war. Es fanden sich Hinweise für dosisabhängige EPS: In einer PET-D2 Rezeptor Bindungsstudie an schizophrenen Patienten konnte gezeigt werden, daß 2 mg Risperidon durchschnittlich 66% der Bindungsstellen, 4 mg bereits 73% und 6 mg 79% der Bindungsstellen besetzten⁵¹. Die gute extrapyramidale Verträglichkeit wurde zusätzlich durch eine gleichzeitige Interaktion des Risperidon mit 5HT2-Rezeptoren erklärt. Risperidon ist klinisch gut verträglich, allerdings kommt es als Folge alpha-1-antagonistischer Wirkung zu orthostatischer Hypotension und Reflextachykardie. Deswegen wird empfohlen, Risperidon einzuschleichen. Gewichtszunahmen von 2-3 kg pro Jahr wurden beschrieben. Es kam zu keinen Blutbildveränderungen oder erhöhter Anfallsbereitschaft.

Absolute Kontraindikationen: Akute Intoxikationen

Relative Kontraindikationen: Bei Leber- und Nierenschäden, kardiovaskulärer Vorschädigung und organischer Hirnerkrankung, Hypertonie vor allem in Verbindung mit Demenzerkrankungen, Schlaganfälle, bei Morbus Parkinson und prolaktinabhängigen Tumoren³³.

Interaktionen: Hepatische Metabolisierung durch das CYP 450-2D6-System, Anstieg des Risperidon-Spiegels bei gleichzeitiger Einnahme von kompetitiven Substanzen wie Phenothiazinen, SSRI, TZA und Beta-Blockern: Durch die kompetitive Hemmung obiger Substanzen kommt es zu einem reduzierten Metabolismus und dadurch zum Absinken der Konzentration des länger wirksamen, aktiven Metaboliten. Wirkungsverstärkung von Antihypertensiva, insbesondere bei alpha-1-Blockern.

Bewertung: (Benkert/Hippius 2005): „Atypisches“ Antipsychotikum, auch bei akuten Manien im Rahmen bipolare Störungen wirksam. Bei Dosierungen von 4-6mg/Tag selten EPS, relativ häufig Prolaktinerhöhung. Wirksamkeit auch in der Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe schizophrener Störungen, derzeit einziges verfügbares atypisches Depotpräparat³³.

1.5 Hypothesen zur Entstehung von EPS

1963 formulierten Carlsson und Lindquist aufgrund ihrer Forschungsarbeiten mit Haloperidol und Chlorpromazin erstmals ihre Hypothese, dass die Blockade von D-Rezeptoren verantwortlich für klinische Effekte antipsychotischer Medikamente sei⁵². Später bestätigten sich diese Befunde^{53,54,55,56}. Die nach Gabe von postsynaptischen D2-Rezeptor-Antagonisten ausgelösten EPS erklärt man sich mit der pathophysiologischen Vorstellung zur Genese des Morbus Parkinson: Als Folge des Dopaminantagonismus an den D2-Rezeptoren im Bereich des dopaminergen nigrostriatalen Systems kommt es zu einer Störung der Funktion der Basalganglien im Hinblick auf die Aktivität des motorischen Cortex. Durch den Verlust der dopaminergen Hemmung wird Glutamat als erregender Neurotransmitter der motorischen Schleife überaktiv. Zusätzlich werden die striatalen cholinergen Interneurone überaktiv, so dass es insgesamt zu einer Erhöhung der Aktivität der inhibitorischen indirekten motorischen Schleife kommt. Darüber hinaus werden die Neurone des Nucleus subthalamicus überaktiv, da die Aktivität der gabaergen Neurone der indirekten Schleife vermindert ist. Endresultat ist ein erhöhter inhibitorischer Tonus aus den Basalganglien. Diese Effekte bedingen extrapyramidale Nebenwirkungen in Form von Akathisie, Dystonie, Parkinsonsyndrom und chronischen extrapyramidalen Zeichen in Form der tardiven Dyskinesie (15-20%)⁵³. Wie oben bereits erwähnt, werden durch die Antipsychotika nicht nur D2-Rezeptoren, sondern auch z.B. Glutamat-, 5-HT_{2A}-, -C, 5-HT₇-, Gaba-, und noradrenerge (alpha-1, alpha-2) Rezeptoren und andere mehr beeinflusst. Es gibt deutliche Hinweise, dass emotionale und kognitive Störungen sowie Spätdyskinesien durch die Therapie mit D2 - Antagonisten auftreten^{57,58}. Diese Symptome sind oft nicht von schizophrener Negativsymptomatik zu trennen, wodurch die Differenzierung der Substanzwirkung und Nebenwirkung hinsichtlich des spontanen Krankheitsverlaufs erschwert ist. Interaktionen und auch Auslösen einer pharmakogenen Depression über das körpereigene Belohnungssystem, bei der der Dopaminstoffwechsel eine Rolle spielt, werden derzeit diskutiert. Allerdings ist eine Antipsychotika-induzierte Depression umstritten, da sie symptomatisch nicht von einer vorbestehenden oder auch neu aufgetretenen postpsychotischen Depression oder einer Antipsychotika induzierten Akinesie oder auch einer Negativsymptomatik zu unterscheiden ist⁵⁹. Sowohl die UAW als auch die eigentlichen Wirkungen beeinflussen die subjektive Patientenzufriedenheit.

1.6. Die Dopaminhypothese der Schizophrenie

Es führte einerseits die Erkenntnis, dass D2 - Antagonisten die Symptome der Schizophrenie verbessern, und andererseits die Tatsache, dass die Gabe von Dopamin-Agonisten der Schizophrenie sehr ähnliche Symptome hervorrufen, zur Formulierung der Dopaminhypothese⁵². Sie besagt, dass die positiven Symptome der Schizophrenie aus einer hyperdopaminergen Aktivität am D2 - Rezeptor stammen: In verschiedenen Untersuchungen an verstorbenen schizophrenen Patienten wurden erhöhte Dopaminspiegel mit zugehörigen Metaboliten und eine erhöhte Dopamin - Rezeptordichte gefunden⁵⁷. Letzteres ließ sich aber in nachfolgenden Pet- und Spect - Studien nicht replizieren^{60,61}. So wird eher von einem „Ungleichgewicht“ von Dopamin am D2- Rezeptor gesprochen. Aus anderen Rezeptorbindungsstudien ist bekannt, dass die Dopamin-Rezeptoraffinität gut mit klinisch effektiven Dosen verschiedener Antipsychotika korreliert^{3,62}. Mit seiner „Zweitypenhypothese“ teilte Crow die Schizophrenie in zwei Gruppen ein: Typ I ist charakterisiert durch „positive Symptome“ (Produktive- oder Plusssymptome) entsprechend der akuten Schizophrenie, Typ II entspricht mit „Negativsymptomen“ (Defizienz- oder Minussymptomatik), der chronischen Schizophrenie oder auch dem Residualzustand⁶³. Auch die weitere Differenzierung von Dopamin-Rezeptoren in diverse Unterformen entwickelt sich weiter^{60,64}. Aber es besteht nach wie vor Diskussionsbedarf, denn weitgehend ungeklärt bleiben bisher die Rolle anderer Rezeptoren, z.B. der 5-HT₂-Rezeptoren bei der Behandlung der Schizophrenie und anderer Psychosen. Weiter untersuchungswürdig ist die mögliche Beteiligung völlig anderer Transmitter und Rezeptorsysteme. Die genannte Hypothese erklärt die eigentliche Ätiopathogenese nicht, obwohl neuropathologische Befunde und solche aus neueren bildgebenden Verfahren des ZNS deutliche Hinweise für ein morphologisches Substrat als mögliche Ursache des Typs Crow II geben^{65,66,67,68}. Insgesamt konnte die Dopaminhypothese bis heute nur unzureichend durch empirische Befunde, z.B. Veränderungen der Konzentration der Hauptmetaboliten des Dopamin im Liquor oder Veränderungen der Dichte von D2 - Rezeptoren bestätigt werden⁶⁹. Eine Mitbeteiligung glutamaterger, serotonerger, und gabaerger Systeme bei Psychosen wurde postuliert^{2,69,70}. Man entschloss sich, die Hypothese zu erweitern, nämlich andere Transmittersysteme miteinzubeziehen (**Tab. 1**). In der Zwischenzeit ist die Betrachtungsweise einzelner biochemischer Veränderungen verlassen worden und durch Modelle mit einer komplexen Einbeziehung der Wechselwirkung verschiedener Neurotransmitter und deren gestörtes Gleichgewicht ersetzt worden. Allerdings lassen sich die Wirkungen der Antipsychotika immer noch am besten über deren antidopaminerge Effekte erklären¹⁰⁰.

Tabelle 1:

Wirkungen von Perazin, Olanzapin und Risperidon auf Neurotransmitter und Rezeptoren

	<u>PERAZIN</u>	<u>OLANZAPIN</u>	<u>RISPERIDON</u>
D ₁ - Blockade	O	+++	+++
D ₂ - Blockade	+++	+++	+++++
D ₃ - Blockade	++	++++	++
D ₄ - Blockade	?	++++	+++++
H ₁ -Blockade	++++	++++	+++
ACh- Blockade	+	++++	+ -
α ₁ - Blockade	++	+++	+++++
α ₂ - Blockade	?	++	++++
5-HT _{1A} - Blockade	?	++++	++
5-HT _{2A} -Blockade	+++	++++	+++++
Dopamin- Wiederaufnahme	?	?	+

Aus: Handbuch Psychopharmaka, 2., überarbeitete Auflage 2000, 2004, Bandelow, B, Bleich, S, Kropp, S pp120-121, Hogrefe Verlag¹³²

1.7 Definition und Einteilung Atypische/ Typische Antipsychotika

Antipsychotika lassen sich verschieden einteilen: Zur Zeit in Gebrauch ist die Einteilung in „typische“ und „atypische“ Antipsychotika. Seltener wird von der Einteilung in „ältere“ und „neuere“ Antipsychotika gesprochen. Weitere Klassifizierungen erfolgen nach der chemischen Struktur oder nach ihrer neuroleptischen Potenz (hoch-, mittel-, niederpotent).

Einteilung in hoch-, mittel- und niederpotente Antipsychotika nach Haase: Diese Unterteilung erfolgte nach Haase, der in den 60er Jahren des vorangegangenen Jahrhunderts, einen Zusammenhang zwischen antipsychotischer Wirksamkeit und dem Auftreten von EPS erkannte⁷¹. Wie in der Einleitung ausgeführt, setzte Haase den Beginn der Handschriftenveränderung mit dem Beginn der antipsychotischen Wirksamkeit gleich und forderte dieses Phänomen als Basis für ein wirksames Antipsychotikum. Chlorpromazin diente als Referenzsubstanz mit dem Faktor 1,0. Von Haase bekämpft wurde die Hypothese, dass niederpotente Antipsychotika (Potenz > 1) wenig antipsychotisch wirksam seien, bzw. hochpotente Antipsychotika (Potenz < 1) seien stärker antipsychotisch wirksam. Wie auch Haase hielt Hippus²¹ diesbezüglich den Einfluss dosisabhängiger Effekte für entscheidend.

Einteilung nach chemischen Gruppen:

Die Einteilung nach strukturellen Merkmalen erfolgt in folgende Gruppen (nach einem Übereinkommen der internationalen Vereinigung der Chemiker: IUPAC)⁷²:

- Trizyklische Antipsychotika, Phentiazine, Thioxanthene
- Butyrophenone (z.B. Haloperidol)
- Verwandte Verbindungen der Butyrophenone wie die Diphenylbutylpiperidine (z.B. Pimozid), Benzisoxazole (z.B. Risperidon) und Phenylindol (z.B. Sertindol)
- Benzamide (z.B. Amisulprid)
- Dibenzopiperazine (z.B. Clozapin)
- Chemisch neuartige Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol)

Einteilung in „typische“ (ältere) und „atypische“ (neuere) Antipsychotika):

Unter „atypischen“ (neueren) Antipsychotika versteht man Substanzen, welche in Tierversuchen und in der klinischen Anwendung kein typisches extrapyramidales Nebenwirkungsmuster aufweisen, beim Menschen aber dennoch antipsychotisch wirksam sind. Prototyp und Referenzsubstanz dieser Gruppe ist Clozapin. Die Entwicklung des Clozapins und seine geringen extrapyramidalen Nebenwirkungen relativierten die Ansicht nach Haase (Erreichen der neuroleptischen Schwelle, sichtbar am Handschriftentest, dies als Voraussetzung für die antipsychotische Wirksamkeit): Clozapin ist historisch eine Ausnahmesubstanz. Es wurde entgegen einiger Vorbehalte der entdeckenden Berner Firma Wander entwickelt. Denn Clozapin induziert im Tierversuch weder Katalepsie noch amphetamin- oder apomorphinassoziierte Stereotypen, was damals für ein Antipsychotikum mit Markterfolg für unverzichtbar gehalten wurde. Clozapin (Entwicklungsname HF 1854) stammt ursprünglich aus einem Entwicklungsprogramm des Schweizer Chemikers Fritz Hunziker, der in den 60-er Jahren trizyklische Substanzen wie beispielsweise Chlorpromazin untersuchte. Im Tierversuch fiel zunächst eine ausgeprägte Sedierung und Analgesie auf. Erst klinische Studien Ende der 60-er Jahre offenbarten seine antipsychotische Potenz^{73,74}. Mitte der 70er Jahre kam es allerdings in Finnland und in der Schweiz bei 13 mit Clozapin behandelten Patienten zum Auftreten einer Agranulozytose, davon 8 mit Todesfolge^{75,76}. Daraufhin wollte die Firma Wander Clozapin vom Markt nehmen. H. Hippus setzte sich für den Erhalt der Substanz ein. Dies war der Grund der Renaissance von Clozapin Mitte der 80-er Jahre in den USA^{77,78}. Die besondere Wirkung von Clozapin entsteht durch seine Bindung an verschiedenen Rezeptorsystemen (Tab. 2) und seine niedrige Bindungsaffinität am D₂-Rezeptor^{1,70,79,80,81}. Clozapin ist zur Zeit das effektivste Medikament in therapieresistenten Fällen der Schizophrenie, wobei allerdings 2-9 Monate bis zum Eintritt der Besserung abgewartet werden müssen^{78,82,83}. Je ausgeprägter extrapyramidale Nebenwirkungen auftreten, desto nachhaltiger werden Compliance, Lebensqualität, Erwerbsfähigkeit und Sozialleben der Betroffenen beeinflusst. Aus diesem Grund bleibt die Suche nach nebenwirkungsfreien Antipsychotika eine wichtige Aufgabe. Bei deren Verwirklichung hat die Entwicklung extrapyramidal, aber auch cholinerg möglichst inaktiver Substanzen zu einer Reihe von Substanzklassen geführt, die ein geringeres Nebenwirkungsprofil, bei gleichzeitiger antipsychotischer Potenz aufweisen. „Atypische“ Antipsychotika sollen durch geringe oder sogar fehlende EPS und durch ihre Wirkung auf negative, affektive und kognitive Symptome (**Tab. 2**) charakterisiert sein. Gemeinsame pharmakodynamische

Grundlage der meisten „neueren“ Antipsychotika ist ein 5HT₂- und D₂- antagonistischer Effekt. Ausnahmen bilden lediglich Amisulpirid, das einen toposelektiven dopaminergen Effekt haben soll, und die kürzlich zugelassene Substanz Aripiprazol, die sowohl

Tab. 2:

Wesentliche Unterschiede „typischer“ und „atypischer“ Antipsychotika:

	„typisch“ (Haloperidol)	„atypisch“ (Clozapin)
<i>Pharmakodynamik:</i>		
Hauptwirkung:	Dopamin-Antagonismus	Multipel
wichtigste Rezeptoren:	D ₂ , D ₃ , D ₄	D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄
	alpha-1 (a,b,c)	alpha-1, alpha-2
		M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄ , M ₅
		H ₁ , div. 5HT
Rezeptoraffinität bei wirksamen Dosierungen:	D ₂ : 50-70%	D ₂ : 30-40%
	D ₃ : 50-70%	D ₃ : ca.15%
	D ₄ : 50-70%	D ₄ : 50-70%
<i>klinische Wirksamkeit:</i>		
Positivsymptome:	Ja	Ja
Negativsymptome:	gering	Mäßig
Non-Responder:	Nein	Ja
<i>Nebenwirkungsprofil:</i>		
EPS:	Ja	Gering
Agranulozytose:	Nein	ja (1-2%)
Hyperprolaktinämie:	Ja	Nein

D₂-Antagonist als auch D₂- Agonist ist. Hinsichtlich des Rezeptorprofils und der klinischen Eigenschaften gibt es eine Reihe von pharmakodynamischen Unterschieden, wobei

aber der D2- und 5HT2-Mechanismus als der Wesentlichste der als „neueren“ zu klassifizierenden Antipsychotika gilt. Von der Entwicklung der Substanzen her versuchte man die Affinität der zu untersuchenden Präparate zum nigrostriatalen System auszusparen und die Wirkung im Sinne der Toposelektivität auf das mesolimbokortikale System zu verstärken. Die „atypischen“ Antipsychotika zeigen jedoch z.T. erhebliche Nebenwirkungen, wie beispielsweise Gewichtszunahme, Diabetes mellitus Typ II, orthostatische Dysregulation oder prolaktinassozierte Effekte.

2. Material und Methode

2.1 AGATE/ AMÜP

Die Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie (AGATE) besteht seit dem Jahr 2001 und geht aus dem AMÜP-Projekt (Arzneimittelsicherheit–und Überwachungsprojekt) der Qualitätssicherung Bayerischer Krankenhäuser hervor. Ziel von AGATE /AMÜP ist die Erfassung der Arzneimittelsicherheit und die Optimierung der Therapie mit Psychopharmaka^{67, 70, 84, 85, 86}.

Tab. 3: Kliniken des AGATE-Projektes (bis 2001):

Klinikum Agatharied	BKH Ingolstadt	BKH Regensburg
BKH Ansbach	BKH Kaufbeuren	BKH Straubing
BKH Augsburg	BKH Landsberg/Lech	BKH Werneck
BKH Bayreuth	BKH Landshut	BKH Wöllershof
BKH Engelthal	BKH Lohr	Klinikum am Europakanal/Erlangen
BKH Gabersee	BKH Mainkofen	WKH Köppern
BKH Haar	BKH Nürnberg	

Historischer Überblick:

Die systematische Erfassung von Medikamenten und deren UAW, wie sie an internistischen Kliniken schon viel früher durchgeführt wurden, kamen in der Psychiatrie 1964 erstmals im John Hopkins Hospital in Baltimore, USA zum Einsatz^{87,88}. In begrenztem Umfang beteiligten sich psychiatrische Kliniken an Projekten wie dem „Boston Collabora-

tive Drug Surveillance Program“ (BCDSP), der Untersuchung von Hurwitz und Wade oder der von Smidt und McQueen^{89,90,91}. Agranulozytosen nach Einnahme von Clozapin in Finnland und in der Schweiz, bzw. Thalidomid-Zwischenfälle im Jahre 1961 zeigte die Wichtigkeit des Monitorings der UAW von Psychopharmaka^{75,76}. Es wurde daraufhin 1978 in Deutschland durch die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) ein System zur Erfassung UAW von Antipsychotika entwickelt. Um unter klinischen Bedingungen die UAW der Psychopharmakotherapie einschätzen zu können, wurde um 1980 die Arbeitsgruppe „AMÜP“ (s.oben) gegründet, die ihren Schwerpunkt auf den klinischen Bezug legt, so können auch pharmakotherapeutische Probleme von z.B. geriatrischen oder multimorbiden Patienten registriert werden, Mehrfachmedikation ist hier häufig. Der klinische Alltag ist naturalistischer abzubilden als in kontrollierten Studien mit starren Ein- und Ausschlusskriterien^{92,93}. Das AMÜP-Projekt entwickelte sich bis in die 90-er Jahre zu einer Institution, an der sich mittlerweile viele Zentren beteiligen (Tab. 2) und ermöglicht nun regelmäßig Fallkonferenzen mit regen Diskussionen^{85,86}. Seit 1991 erfolgt die zentrale Datenerfassung der UAW der 20 beteiligten Kliniken im Bezirksklinikum Regensburg. Seit 1995 wird auch die gesamte pharmakologische Therapie an zwei Stichtagen in sämtlichen teilnehmenden Kliniken jährlich erfasst.

2.2. Stichtage

Es werden an zwei Tagen im Jahr, mit Abstand von 6 Monaten, Geschlecht, Geburtsdatum und Diagnose nach ICD 9 (bis 1998) bzw. ICD 10 (ab 1999) sowie die Tagesdosen der am Stichtag eingenommenen Medikamente erfaßt. Mit einem standardisierten Erfassungsbogen dokumentiert der Abteilungsarzt die erforderlichen Daten.

2.3. Zahlen der Datenbank, Beschreibung der Stichprobe:

Die Daten der beschriebenen Patientenstichprobe wurden in den Jahren 1995 bis 2001 in 20 psychiatrischen Krankenhäusern Bayerns (Tab.3) erhoben. Die daraus entstandene Datenbank stellt die Grundlage für die vorliegende Arbeit dar. Im oben genannten Zeitraum wurden 45.618 Fälle registriert. 26.969 erhielten eine antipsychotische Medikation, 15.503 Fälle im Alter zwischen 18 und 65 zeigten eine Diagnose im schizophrenen Spektrum (ICD 10 F20-F25). 7.833 (55,4%) Fälle wurden mit mindestens 2 antipsychotischen Substanzen behandelt.

Die Daten wurden nicht personenbezogen gespeichert und es wurde jedem Fall eine eigene Fallnummer zugeordnet. Bewertet wurden die Verordnungshäufigkeiten der jeweiligen

Antipsychotika, sowie etwaige Komedikation mit Biperiden. Um das EPS-Risiko abzuschätzen, wurden sowohl Patienten mit antipsychotischer Monotherapie, als auch mit antipsychotischer Kombinationstherapie betrachtet. Es wurden Perazin, Olanzapin, Risperidon miteinander und gegen Clozapin verglichen. Unsere Stichprobe bestand aus 9.914 Patienten. (Tab.4) Davon erhielten 6.386 Patienten eine antipsychotische Monotherapie, 3.528 Patienten eine Kombinationstherapie mit anderen Medikamenten (einschließlich anderer Antipsychotika).

Tab. 4: Merkmale der Stichprobe I:

Antipsychotikum	n = mono	n = kombi
Olanzapin	2.017	1.380
Perazin	1.123	753
Risperidon	1.672	1.395
Clozapin	1.574	-
n= gesamt	6.386	3.528

mono(= ein Antipsychotikum)/ kombi (=mehrere Antipsychotika) entspricht der Anzahl der Patienten mit Mono- bzw. Kombinationstherapie

EPS wurden im Rahmen der Stichtagserhebung nicht erfasst. Aus diesem Grunde verwendeten wir die Verordnungshäufigkeit von Biperiden als Parameter für das Auftreten von EPS. Um die verschiedenen Fallzahlen pro Antipsychotikum miteinander vergleichen zu können, wurden die Fallzahlen normiert, das heißt, die Gesamtzahl der Fälle wurde für jedes Medikament gleich 100% gesetzt.

**Tab.5:Merkmale der Stichprobe II: Substanz ,Diagnosen, Monotherapie, Kombinati -
onstherapie**

absolute Anzahl und Mittelwert/Median der Dosis		Schizophrenie	Depression	Manie	Neurosen	Sucht	Organische Psychosen	Oligophrenie	Sonstige	Alle
Risperidon	Monotherapie	957	328	34	91	31	206	19	6	1672
	MW/MED	4,6/ 4	2,7/ 2	3,4/ 3	3,3/ 2	3,4/ 4	2,2/ 2	3,4/ 3	2,5/ 2	3,8/ 4
	Kombinationen	819	128	30	48	21	323	24	2	1395
	MW/MED	5,1/ 4	2,7/ 2	4,2/ 4	3,8/ 3	3,5/ 3	2,2/ 2	3,3/ 3	4/4	4/4
Perazin	Monotherapie	449	208	125	182	65	38	40	16	1123
	MW/MED	247/ 200	141/ 100	283/ 275	151/100	176/ 125	156/ 112,9	252/ 200	126/ 100	206,9/ 175
	Kombinationen	482	73	51	72	29	22	18	6	753
	MW/MED	226,8/ 200	133,2/ 100	291,1/ 300	169,8/ 150	171,5/ 150	234,7/ 200	220,8/ 212,5	233,3/ 225	215/ 200
Olanzapin	Monotherapie	1143	477	71	167	47	95	13	4	2017
	MW/MED	14,7/ 15	9,6/ 10	12,7/ 10,0	9,8/ 10,0	14,2/ 10,0	8,9/ 10,0	11,9/ 10,0	5,-5	12,7/ 10
	Kombinationen	945	157	31	76	40	102	22	7	1380
	MW/MED	16,9/ 15	11,5/ 15	15,7/ 20	12,./ 10	14,3/ 15	10,1/ 8,75	15,6/ 15	8,9/ 10	15,3/ 15

2.4 Datenverarbeitung

Konvertierung: Die Diagnosen nach ICD 9 und ICD 10 wurden entsprechend den Empfehlungen des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) konvertiert ⁹⁴.

Smart Count: Zur Datenfilterung der Rohdaten aus den AMÜP-Datenbanken wurde das Programm „Smart Count 0.98“ (New Language®, Freiburg) eingesetzt. Um die Originaldatenbank für die statistische Software auswertbar zu machen, wurde ein Konverting-Programm (Zöfel 2002, Universität Marburg) verwendet. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm „Statistica 5.0“ (Statsoft®, USA)

2.5 Einschluss/Ausschlusskriterien

Monotherapie: Einschlusskriterium waren Patienten mit psychiatrischer Erkrankung unter Monotherapie mit einem der folgenden Antipsychotika: Risperidon, Olanzapin, Perazin. Es zeigte sich in der Auswertung, dass nur die Diagnose der Schizophrenie aussagekräftige statistische Erkenntnisse liefern konnte, weswegen wir den Focus auf diese Diagnose und ihre Therapie legten. Die Fälle wurden mit und ohne Komedikation des Anticholinergikums Biperiden betrachtet und verglichen. Monotherapie bedeutete die ausschliessliche

Gabe des angegebenen Medikaments. Ausschlußkriterium war die Kombinationstherapie mit anderen Psychopharmaka.

Kombinationstherapie: Eingeschlossen wurden Patienten in antipsychotischer Kombinationstherapie, dies entsprach wiederum einer unserer oben beschriebenen Substanzen und einer zusätzlichen bis mehreren antipsychotischen Substanzen. Wieder wurden diese mit und ohne Komedikation des Anticholinergikums Biperiden betrachtet. Sonstige Komedikation wie Antidepressiva, Benzodiazepine, gingen in den Begriff „Kombinationstherapie“ nicht mit ein. Alle Prozentwerte wurden bis auf die erste Stelle nach dem Komma gerundet.

2.6 Dosisintervalle (Clusterdarstellung):

Zur Veranschaulichung der bei den verschiedenen Antipsychotika (Perazin, Risperidon, Olanzapin) auftretenden dosisrelevanten UAW bildeten wir 6 Dosisintervalle. Dies erfolgte anhand der Diagnosengruppe der schizophrenen Psychosen. Diese Intervalle dienten einerseits dazu, unser Datenmaterial homogener im niedrigeren, höheren und hohen Dosisbereich darzustellen, andererseits waren bei den einzelnen Dosierungsschritten teilweise zu wenig Fallzahlen vorhanden, um eine statistisch relevante Aussage machen zu können.

2.7. Statistik:

Um eine statistische Signifikanz zeigen zu können, kam bei der Auswertung von Häufigkeiten an EPS im Vergleich der Substanzen Perazin, Olanzapin und Risperidon untereinander bezüglich antipsychotischer Mono- und Kombinationstherapie der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Unterschiede in der Häufigkeit der Komedikation mit Biperiden wurden zuerst mittels Chi-Quadrat-Analyse einer 3 (Anzahl der untersuchten Antipsychotika) mal 2 (ohne Biperiden/mit Biperiden)-Felder -Kontingenztafel ermittelt. Eine lineare Regressionsgleichung wurde eingesetzt, um das Risiko, EPS abzuschätzen, ermitteln zu können. Des Weiteren wurde die linear ansteigende EPS-Häufigkeit bei Risperidon statistisch verifiziert.

2.7.1 Number needed to harm –Darstellung:

Das Risiko, EPS zu entwickeln, stellten wir über die Berechnung der NNH (number needed to harm für negative Ereignisse, bzw number needed to treat für positive Ereignisse) für unsere 3 Substanzen Olanzapin, Risperidon, und Perazin dar⁹⁵. Die Stichprobe wurde im Vergleich zu der Clozapin Kontrollgruppe dargestellt. Diese entsprach $n = 1.574$.

Die Clozapinkontrollgruppe hatte am wenigsten EPS-Raten und diente somit als ideale Vergleichsgruppe. Als Beispiel: Die „number needed to harm beträgt + 10“: ist zu interpretieren als: 10 Behandlungsfälle von 100 entwickelten mehr EPS (= Biperiden – Komedikation) unter der jeweiligen Dosis der betreffenden Substanz als die Clozapin-Kontrollgruppe.

2.7.2 Probitanalyse:

Das Modell dient pharmakologisch zur Bestimmung der ED 50, also der Dosis, bei der zum Beispiel 50% der Versuchstiere oder einer zu untersuchenden Population betroffen oder verstorben sind. Wir benutzen jedoch die Funktion hier, um einen dosisabhängigen Anstieg der EPS für Perazin, Olanzapin und Risperidon zu beschreiben, soweit dieser vorhanden ist. Graphisch wurde die Funktion dargestellt, mit der man bei der jeweiligen Dosis in mg von Perazin, Olanzapin oder Risperidon mit einer Biperiden Komedikation in 5%, 10%, 20%, 50% oder mehr usw. rechnen muss. Über diesen Weg der ähnlichen Biperidenkomedikationen lassen sich die unterschiedlichen Dosierungen unserer 3 Substanzen vergleichen.

3.0 Ergebnisse

Tab. 6: Häufigkeit von EPS bei unterschiedlicher Dosierung verschiedener Antipsychotika

	1	2	3	4	5	6
Perazin:	50 mg	100-150 mg	200-250 mg	300-350 mg	400-450 mg	> 500 mg
EPS- Häufigkeit	7,1%	4,6%	10,2%	10,3%	9,1%	12,9%
Olanzapin:	2,5 mg	5-7,5 mg	10-12,5 mg	15-17,5 mg	20-22,5 mg	> 25 mg
EPS- Häufigkeit	0,0%	5,5%	6,4%	5,3%	7,2%	8,3%
Risperidon:	1 mg	2 mg	3-4 mg	5-6 mg	7-8 mg	> 9 mg
EPS- Häufigkeit	0,0%	10,6%	15,7%	20,8%	29,3%	30,4%

1-6 = Dosisintervalle 1-6/ EPS = Extrapyramidale Störungen

3.1 Diagnoseverteilung:

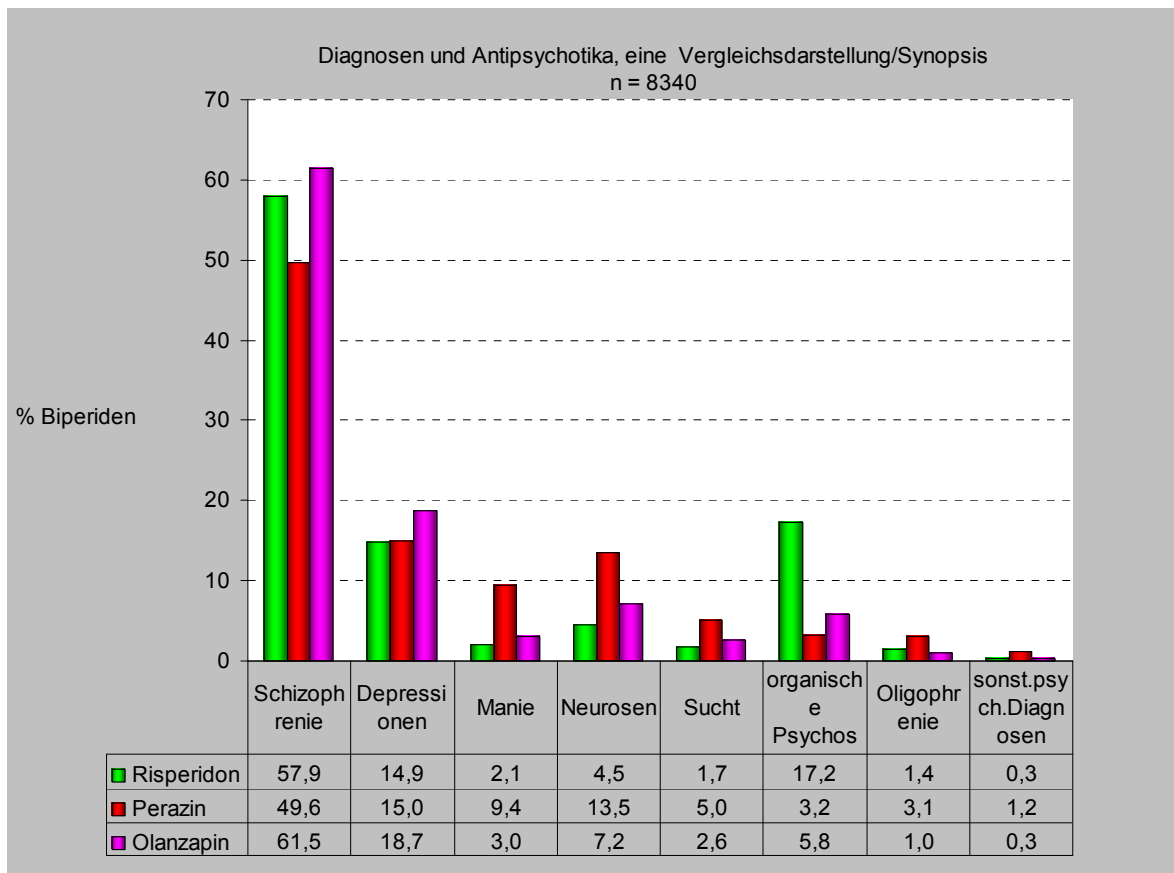
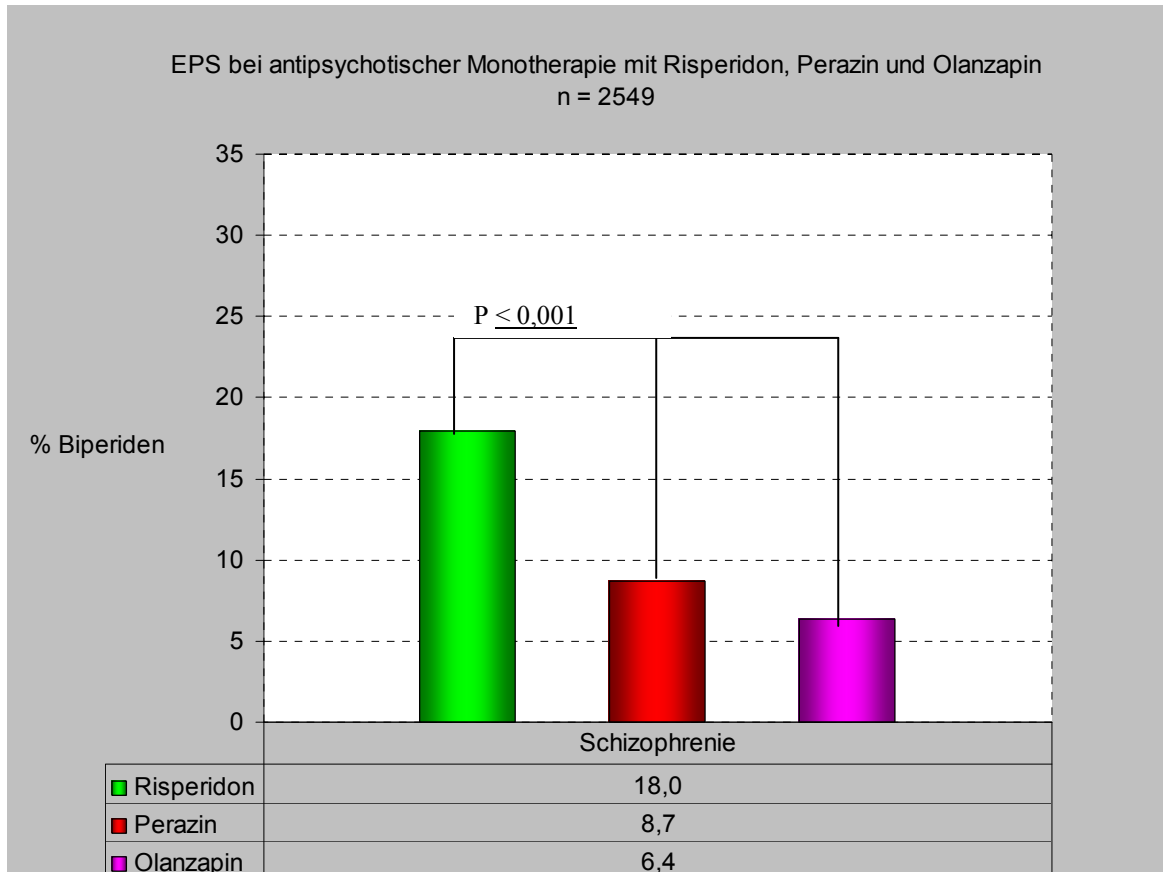


Abb. 1:

Die Diagnose Schizophrenie war am häufigsten bei allen 3 Präparaten vertreten, Olanzapin (61,5%) lag über Risperidon (57,9%) und Perazin (49,6%). Als zweithäufigste Diagnose war die Depression mit Werten bei Risperidon (14,9%) und Perazin (15,0%) gleichwertig, bei Olanzapin (18,7%).

Es folgten die Diagnosen Manie (Risperidon 2,1%, Perazin 9,4%, Olanzapin 3,0%), Neurosen (Risperidon 4,5%, Perazin 13,5 %, Olanzapin 7,2%), Sucht (Risperidon 1,7%, Perazin 5,0%, Olanzapin 2,6%), dann organische psychiatrische Diagnosen (Risperidon 17,2%, Perazin 3,2%, Olanzapin 5,8%), Oligophrenien (Risperidon 1,4%, Perazin 3,1%, Olanzapin 1,0%) und die sonstigen psychiatrischen Diagnosen (Risperidon 0,3%, Perazin 1,2% und Olanzapin 0,3%).

3.2 Häufigkeit von EPS (=Häufigkeit der Verordnung von Biperiden als Komedikation) *



* Zentrale Voraussetzung dieser Arbeit ist es, dass EPS gleichsetzbar sind mit Biperiden Komedikation bei antipsychotischer Therapie .

3.3 Häufigkeiten von EPS bei verschiedenen Diagnosen in Mono- und Kombinationstherapie

Darstellung der Häufigkeiten von EPS bei Therapie unterschiedlicher psychiatrischer Diagnosen in Mono- und Kombinationstherapie; wobei „mit Kombinationstherapie“ Therapie mit anderen Antipsychotika bedeutet.

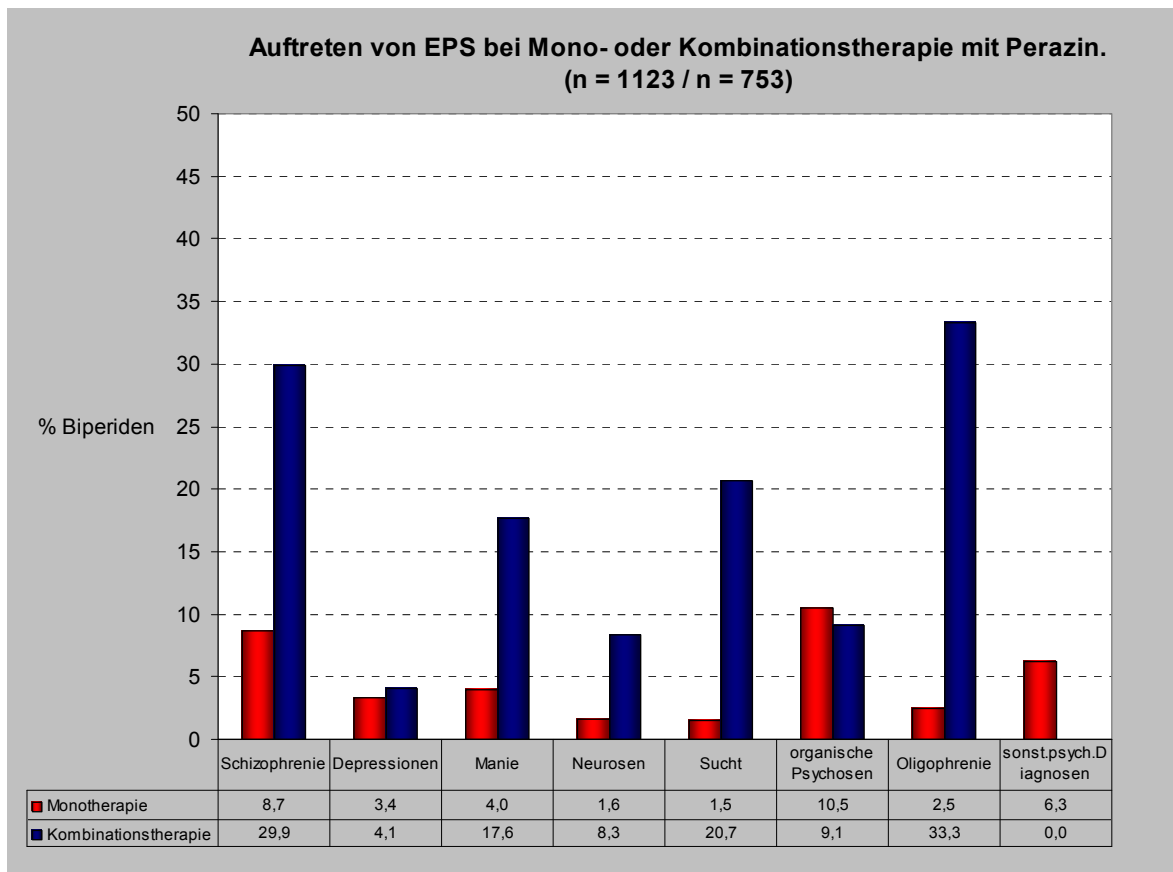


Abb. 2

Deutliche Häufung von EPS in der antipsychotischen Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Perazin, besonders bei Oligophrenie (es kommt zu einem Anstieg von 2,5 auf 33,3%) und Sucht (von 1,5 auf 20,7%). Bei Schizophrenie Anstieg der EPS von 8,7% auf 29,9% in der Kombinationstherapie. Bei Manie von 4,0 auf 17,6%, bei Neurosen Anstieg von 1,6% auf 8,3%. Bei Depressionen Anstieg von 3,4 auf 4,1%. Lediglich bei organischen Psychosen (von 10,4 % auf 9,1%) und sonstigen psychiatrischen Diagnosen (von 6,3% auf 0,0%) kommt es zu einem Abfall. Bei dem letzten Parameter ist die niedrige Fallzahl an Patienten mit Kombinationstherapie der Grund für 0% EPS.

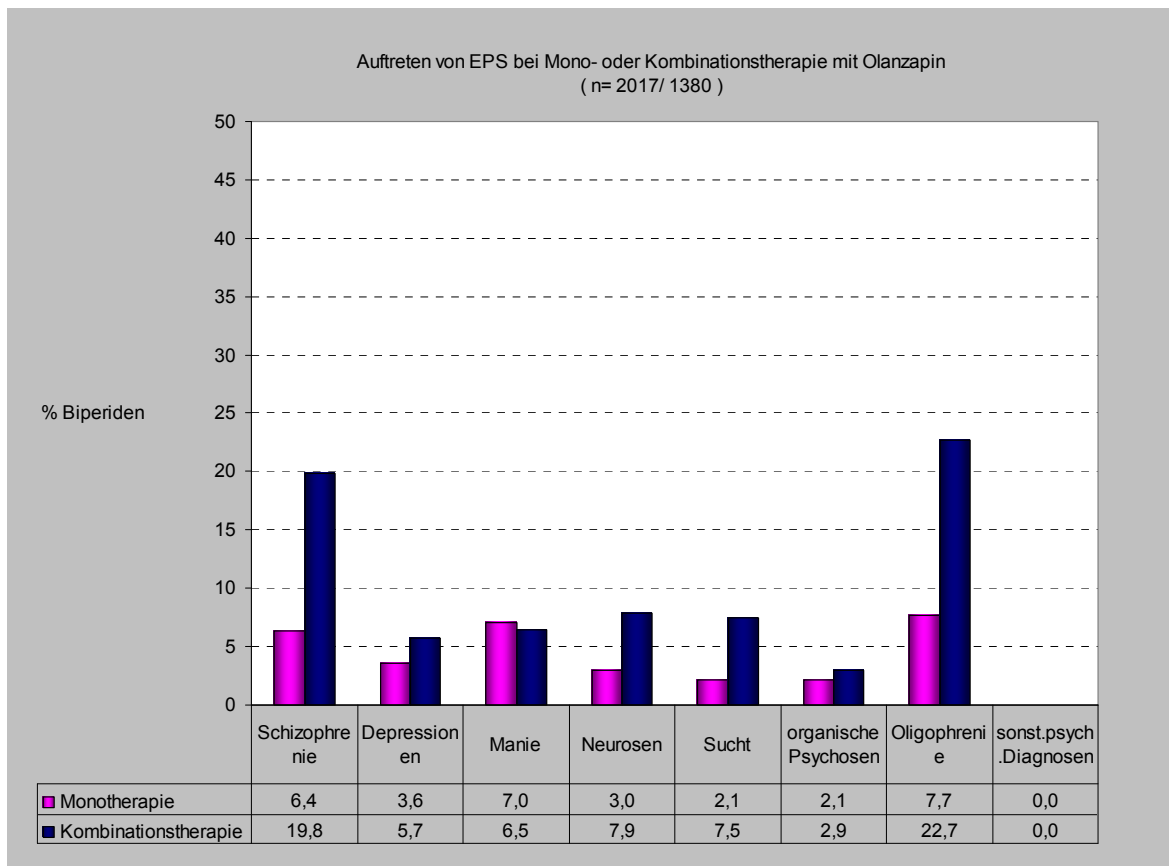


Abb. 3: Deutlicher Anstieg der Häufigkeiten von EPS in der Therapie mit Olanzapin bei der Diagnose Schizophrenie: 6,4% Monotherapie im Vergleich zu 19,8% bei der Kombinationstherapie und bei Oligophrenie: von 7,7% auf 22,7%. Bei den anderen Diagnosen traten weniger starke Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie auf: Depressionen von 3,6% auf 5,7%, Neurosen von 3,0% auf 7,9% und Sucht von 2,1% auf 7,5%. Bei der Manie und organischen Psychosen kam es sogar zu einem Absinken der EPS-Häufigkeit. (Manie: von 7,0% auf 6,5% und organische Psychosen von 3,2% auf 2,9%).

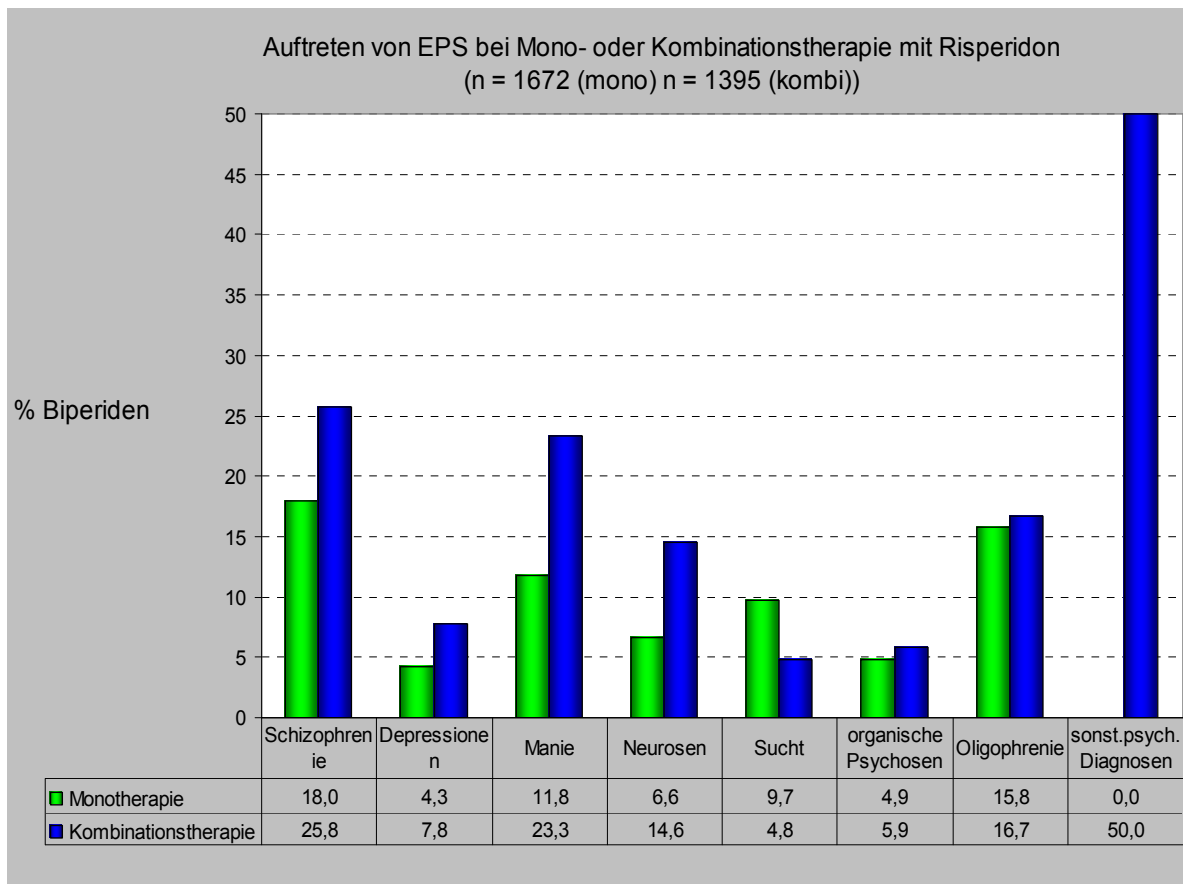


Abb. 4:

Bei Anwendung von Risperidon kommt es vor allem bei der Schizophrenie und Oligophrenie schon bei Monotherapie zu häufigeren EPS, im Vergleich zu den beiden anderen Substanzen. Entsprechend höher ist dann bei diesen Diagnosen auch die Anzahl an EPS bei zusätzlicher Gabe eines zweiten Antipsychotikums. Bei der Schizophrenie allerdings steigen die EPS unter Kombinationstherapie viel deutlicher an als bei der Oligophrenie. Bei der Manie kommt es immerhin bei 11,8% der nur mit einem Antipsychotikum Behandelten zu EPS und bei 23,3% mit Kombinationstherapie. Bei Neurosen (14,6% Kombinationstherapie zu 6,7% Monotherapie) und bei Schizophrenie (25,8% Kombinationstherapie zu 18% Monotherapie) zeigen sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie.

Die anderen Diagnosen: Organische Psychose (4,9%/5,9%), Depression (4,3%/7,8%) Oligophrenie (15,8%/17,8%) und Sucht (9,7%/4,8%), zeigten weit weniger hohe Unterschiede hinsichtlich der Mono- /Kombinationstherapie.

Auffällig ist, daß bei Sucht und Kombinationstherapie eine niedrigere (4,8%) EPS-Rate als bei Monotherapie (9,7%) zu finden war. Bei sonstigen psychiatrischen Diagnosen wurde, bedingt durch die niedrige Fallzahl, keine EPS erhoben. Es kommt aus dem gleichen Grund unter Kombinationstherapie zu der höchsten Anzahl an EPS.

3.4. Dosierungen von Perazin, Olanzapin oder Risperidon bei Monotherapie

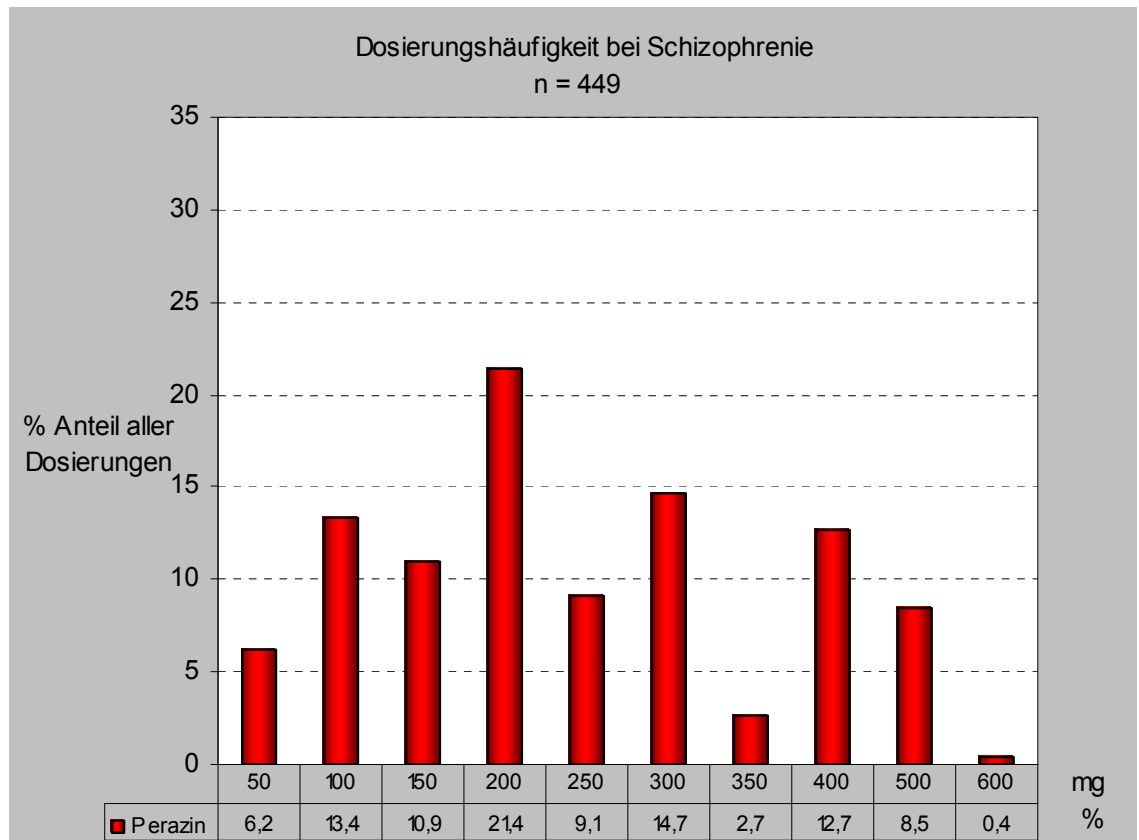


Abb. 5

Die Dosierung von 200 mg Perazin war mit 21,4% am häufigsten. 300 mg (14,7 %) und 100 mg (13,4%) waren ebenfalls häufig vertreten. Es zeigt sich ein glockenförmig ausgewogenes Verteilungsmuster, bei Häufung mittlerer Dosierungsstufen. In weiterer Folge ergaben sich Häufigkeiten von 12,7% bei 400mg, 10,9 % (150 mg), 9,1 % (250 mg), 8,5 % (500 mg), 6,2 % (50 mg), 2,7 % (350 mg) und 0,4 % bei 600 mg Perazin. Dosierung von 350 mg bzw. 600 mg weisen sehr niedrige Fallzahlen auf.

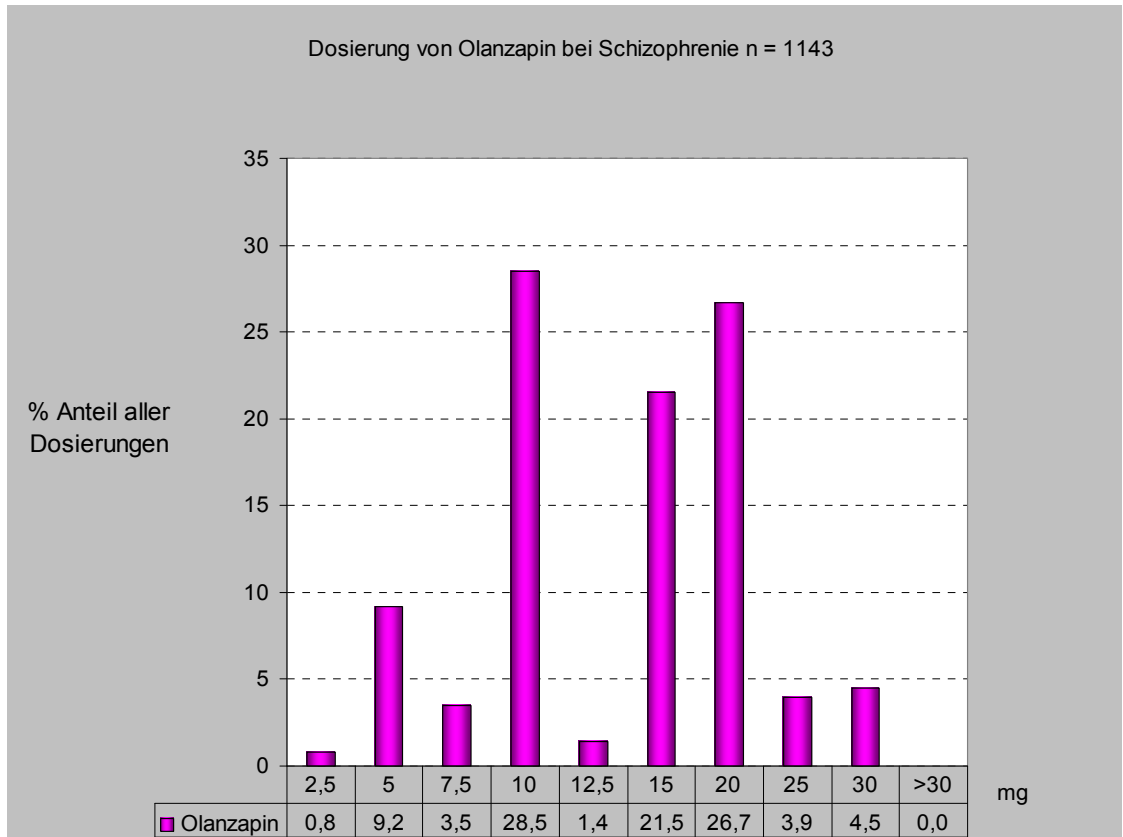


Abb.6:

Bei der Monotherapie mit Olanzapin sind die Dosierungen mit 10 mg (28 %), 20 mg (26 %) und 15 mg (21 %) die häufigsten. Die restlichen Dosen wurden in weniger als 10 % der Fälle angewandt.

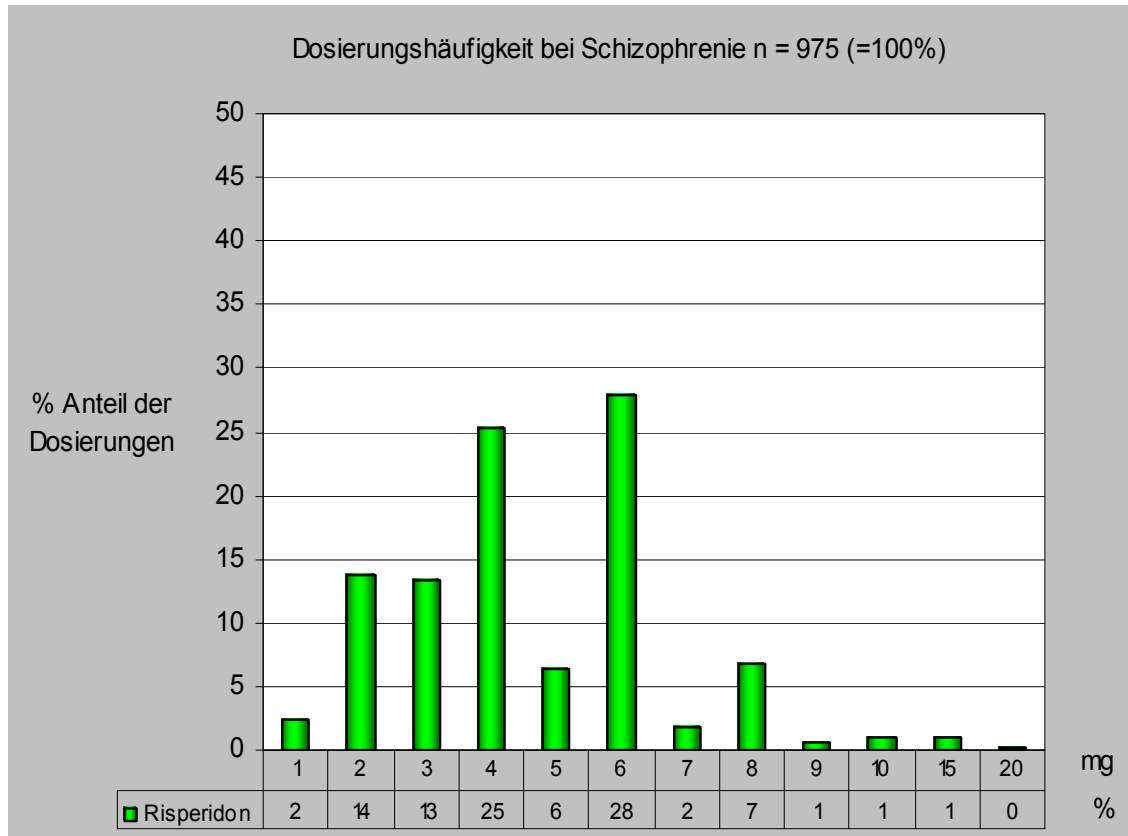


Abb. 7:

Die Dosen 6 mg (27,8 %), 4 mg (25,3 %), 2 mg (13,8 %) und 3 mg (13,3 %) wurden am häufigsten angewandt. Weniger häufig 8 mg (6,7 %) und 5 mg (16,4%). Die restlichen Dosen wurden in deutlich weniger als 10 % der Fälle verordnet.

3.5 Häufigkeiten von EPS bei Mono/Kombinationstherapie mit verschiedenen Antipsychotika

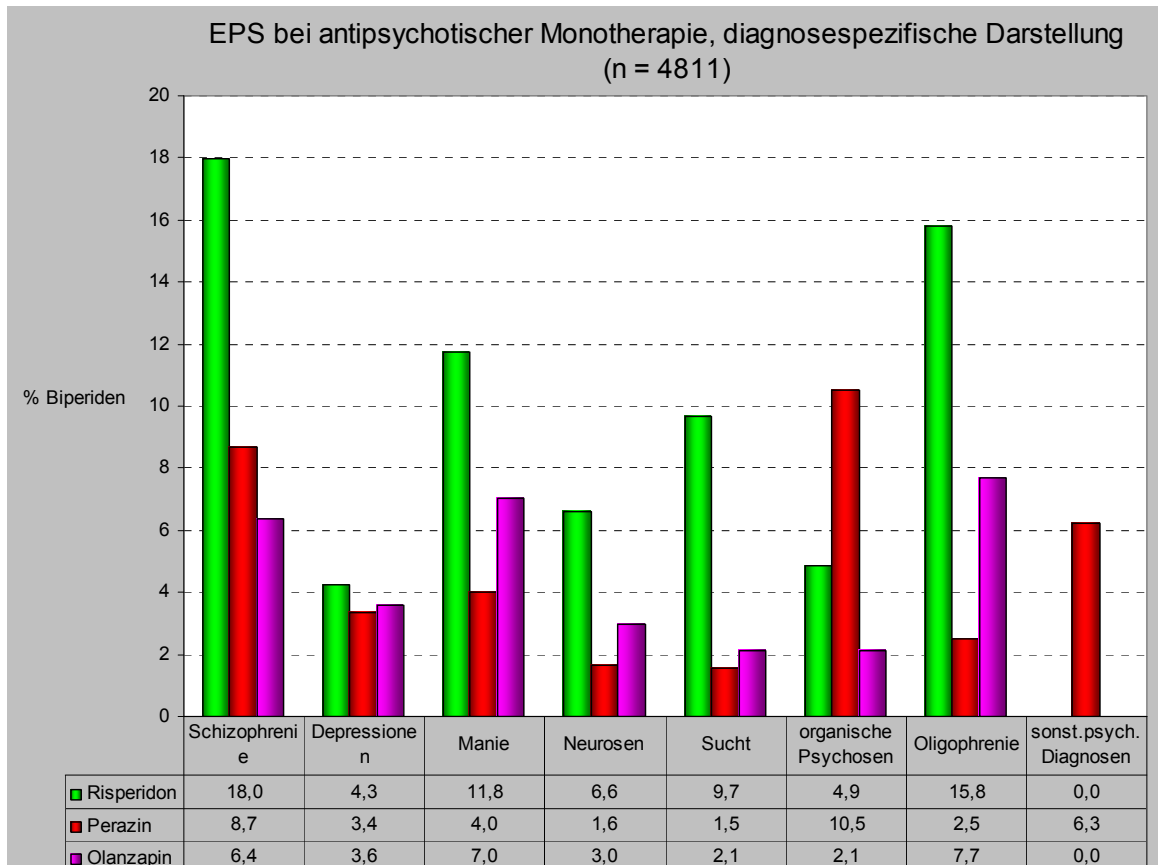


Abb.8:

Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der EPS bezüglich der unterschiedlichen Substanzen zeigten sich nur am Beispiel der Schizophrenie.

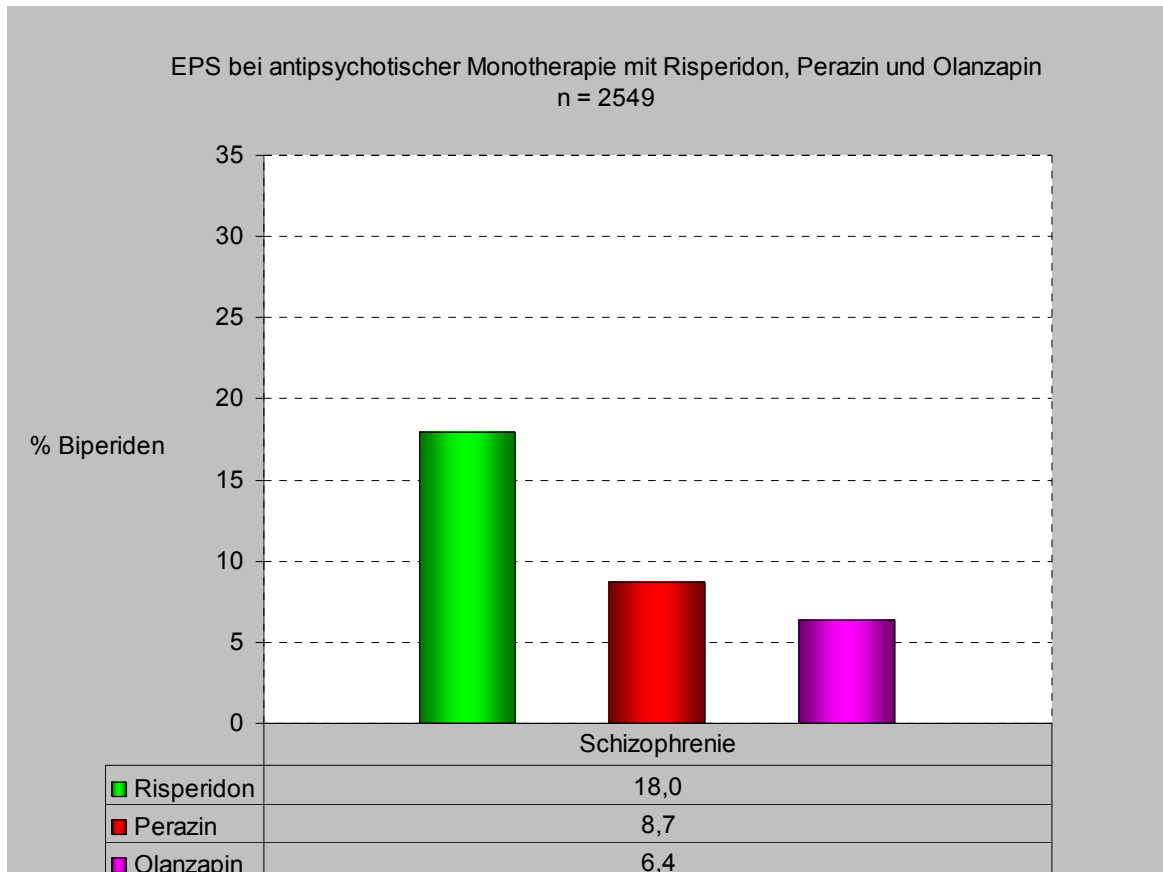


Abb. 9: EPS traten signifikant häufiger unter einer Therapie mit Risperidon (18,0 %) als bei Olanzapin (6,4 %) oder Perazin (8,7 %) auf.
Der Unterschied zwischen Olanzapin und Perazin zeigte keine Signifikanz im Chi-Quadrat-Test.

Risperidon gegen Olanzapin: $P \leq 0,001$, $RR=3,086(2,326-4,066)$, $NNT=7,612(6,334-9,812)$

Risperidon gegen Perazin: $P \leq 0,001$, $RR= 2,333 (1,638-3,366)$, $NNT=8,980(6,914-14,136)$

Olanzapin gegen Perazin: $P \leq 0,212$, $RR=0,760(0,505-1,154)$, $NNT=49,976 (18,85-\infty)$

Bei den anderen Diagnoseverteilungen konnte kein signifikanter statistischer Unterschied hinsichtlich der 3 oben genannten Substanzen gefunden werden.

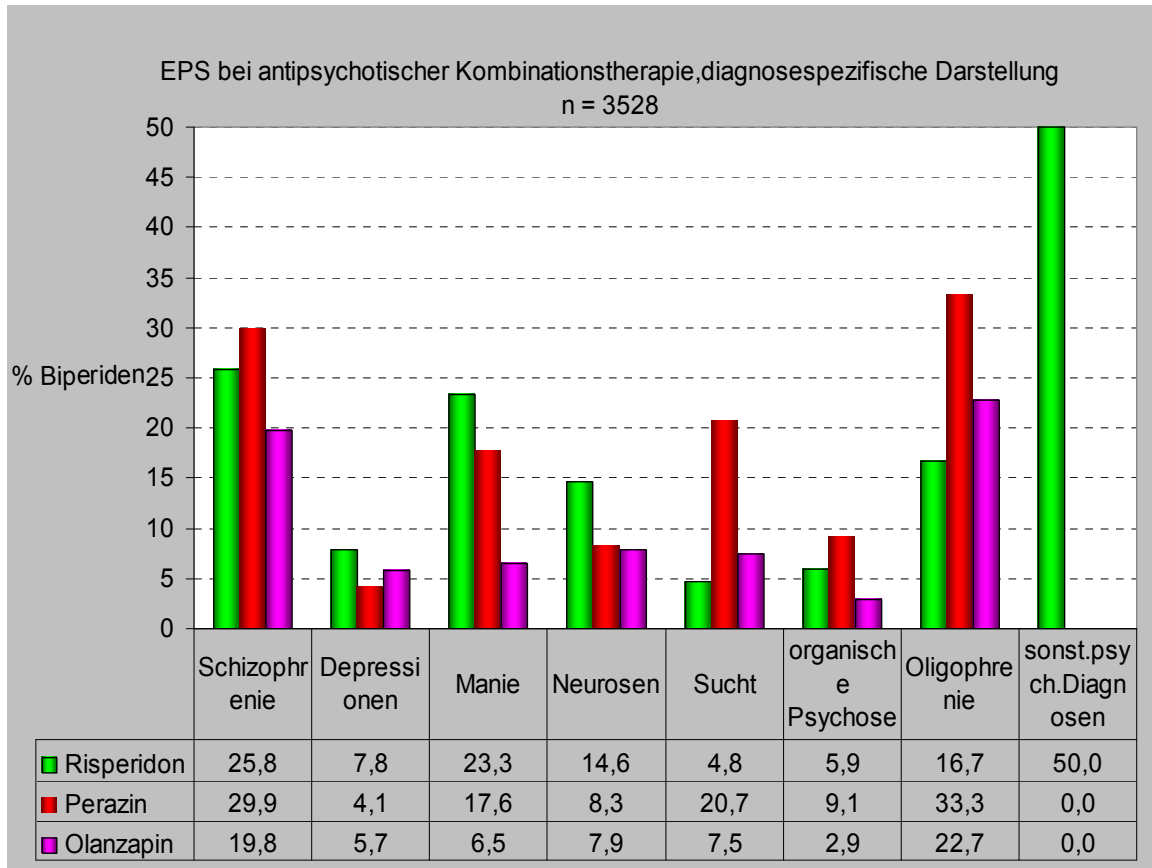


Abb.10:

Häufigkeit von EPS bei antipsychotischer Kombinationstherapie mit Risperidon, Perazin, und Olanzapin (wird mit **Abb. 11** zusammen besprochen).

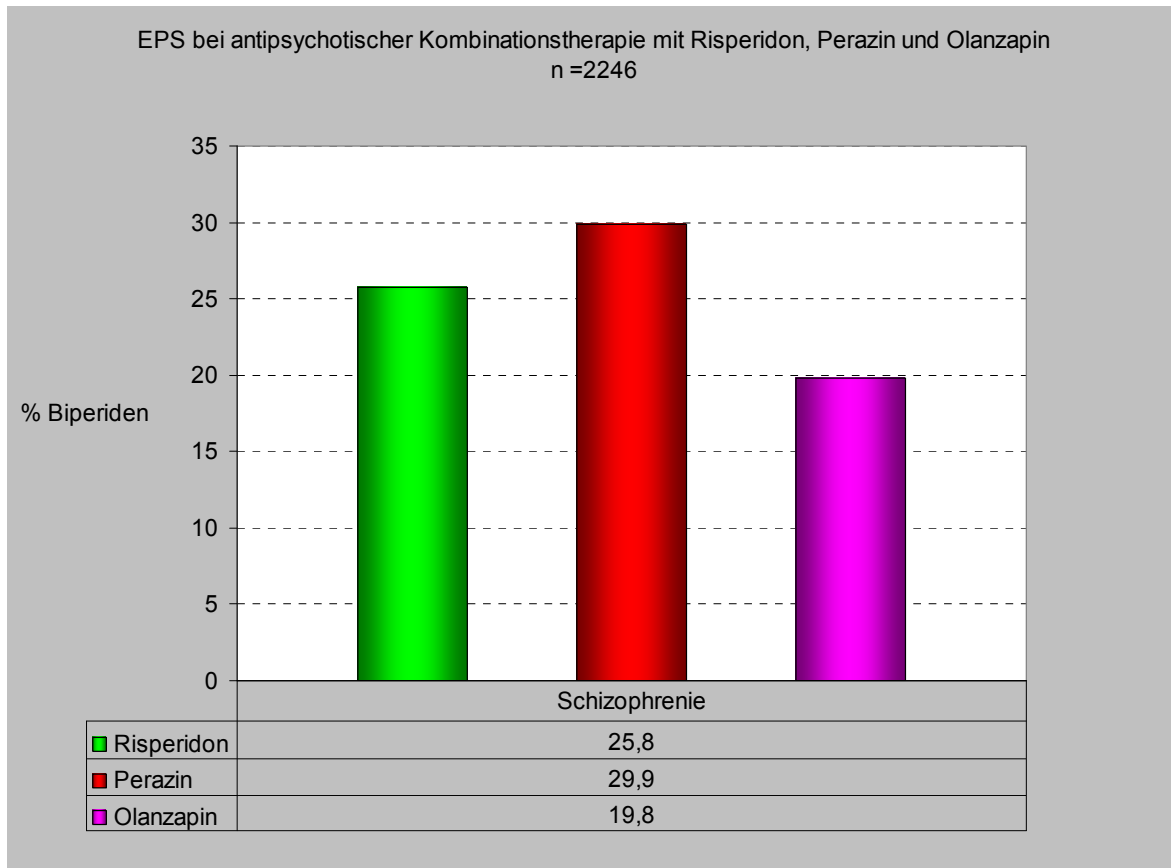


Abb. 11 (mit Abb 10):

Bei Kombinationstherapie zeigte sich bezüglich dem Auftreten von EPS bei der Schizophrenie ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen der Behandlung mit Perazin und Olanzapin: Bei ersterem kam es in 29,9 %, bei letzterem in 19,8 % der Fälle zu EPS. Zwischen Risperidon und Olanzapin war der Unterschied weniger signifikant (s.u.). Der hohe Wert bei „sonstigen psychiatrischen Diagnosen“ ist auf die geringe Fallzahl zurückzuführen. Bei den anderen Diagnosengruppen waren Unterschiede vorhanden, die aber statistisch nicht aussagekräftig aufgrund ihrer geringen Anzahl waren.

Perazin gegen Risperidon:

$P \leq 0,239$, $RR = 1,124(0,928-1,357)$, $NNT = 30,2(11,4-\infty)$

Olanzapin gegen Risperidon:

$P \leq 0,005$, $RR = 0,76(0,633-0,915)$, $NNT = 15,7(9,45-48,5)$

Perazin gegen Olanzapin:

$P \leq 0,001$, $RR = 0,67(0,55-0,83)$, $NNT = 10,36(6,77-21,8)$

3.6 Dosisbezogene Auswertung am Beispiel der Schizophrenie

Häufigkeiten von EPS verschiedener Dosierungen bei Monotherapie der Schizophrenie

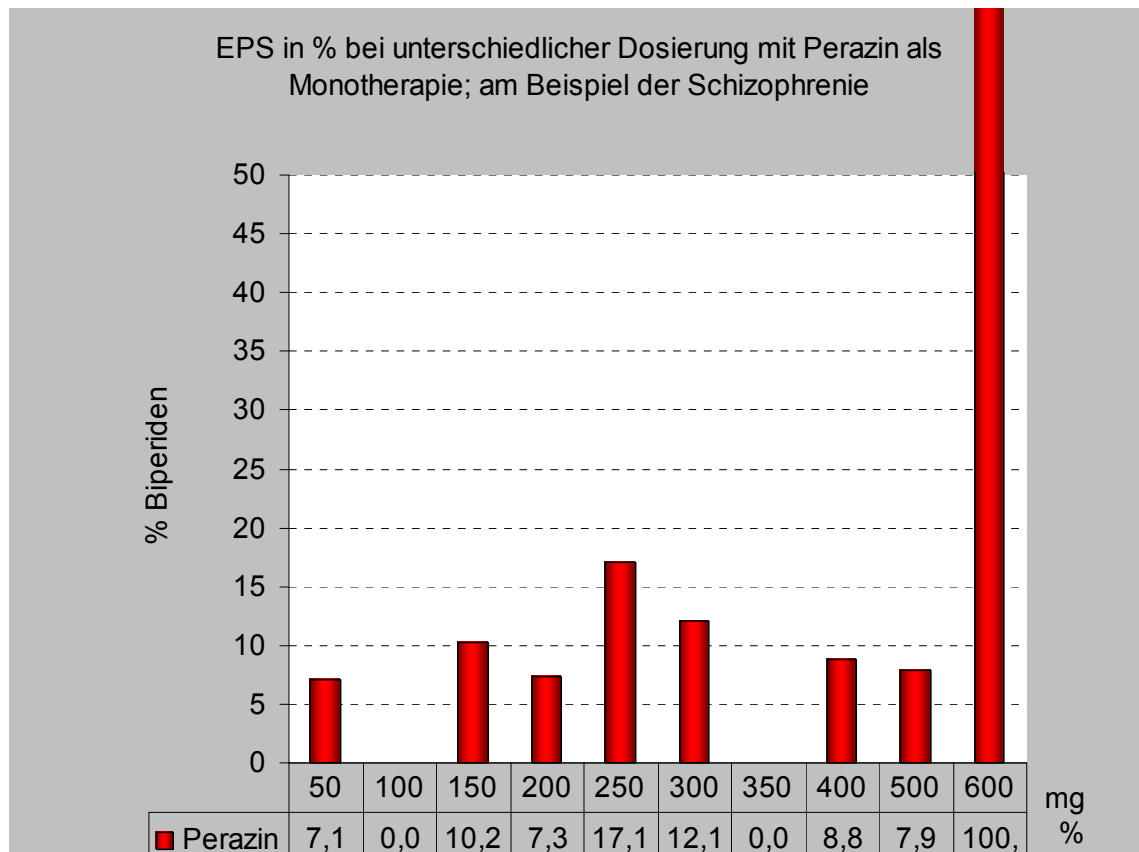


Abb. 12:

In den Dosierungsstufen 250 mg (17,1 %), 300 mg (12,1 %) und 150 mg (10,2%) traten am häufigsten EPS auf. Die Dosierung mit 400 mg (8,8 %), 500 mg (7,9 %), 200 mg (7,3 %) und 50 mg (7,1 %) lagen alle unter 10 % EPS. Zwei von zwei Patienten erhielten bei einer Dosierung von 600 mg Biperiden. Der Wert von 100 % ist somit auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen. Keiner der mit 100 mg oder 350 mg Perazin behandelten Patienten erhielt Biperiden.

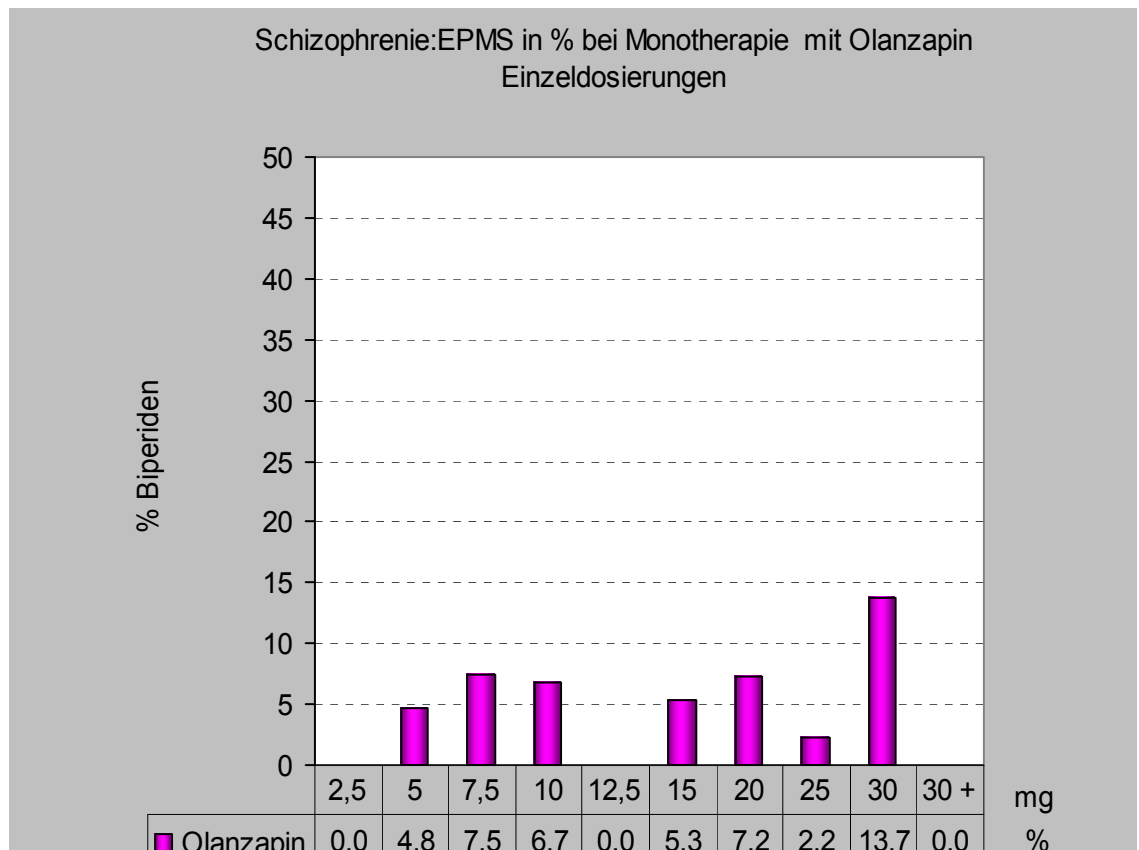


Abb. 13:

Besonders bei hoher Olanzapin-Dosierung mit 30 mg kommt es häufig zu EPS, nämlich in 13 % der Fälle. Bei den Dosen zwischen 5 mg und 25 mg blieb der Prozentsatz an EPS unter 10 %; und zwar in absteigender Häufigkeit mit 7,5 mg bei 7,5 %, 20 mg (7,2 %), 15 mg (5,3 %), 10 mg (6,7 %), 5 mg (4,8 %) und mit 25 mg bei 2,2 %.

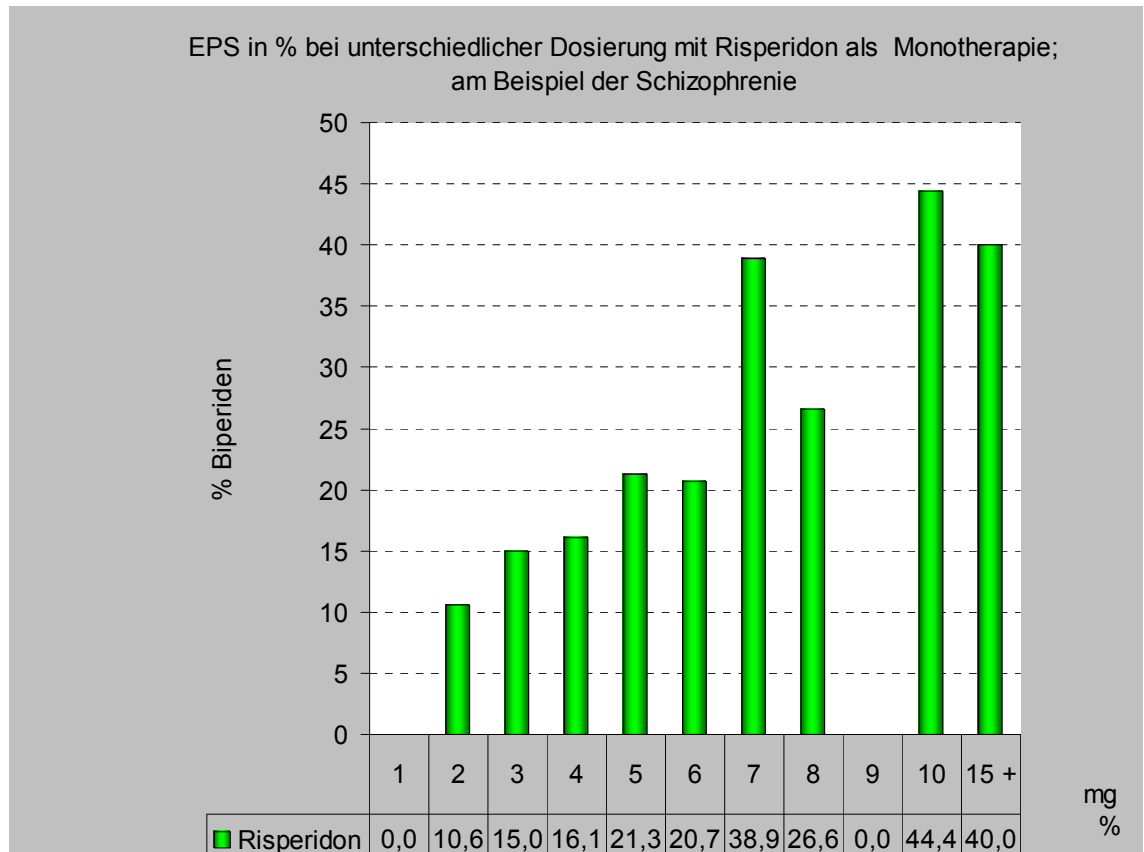
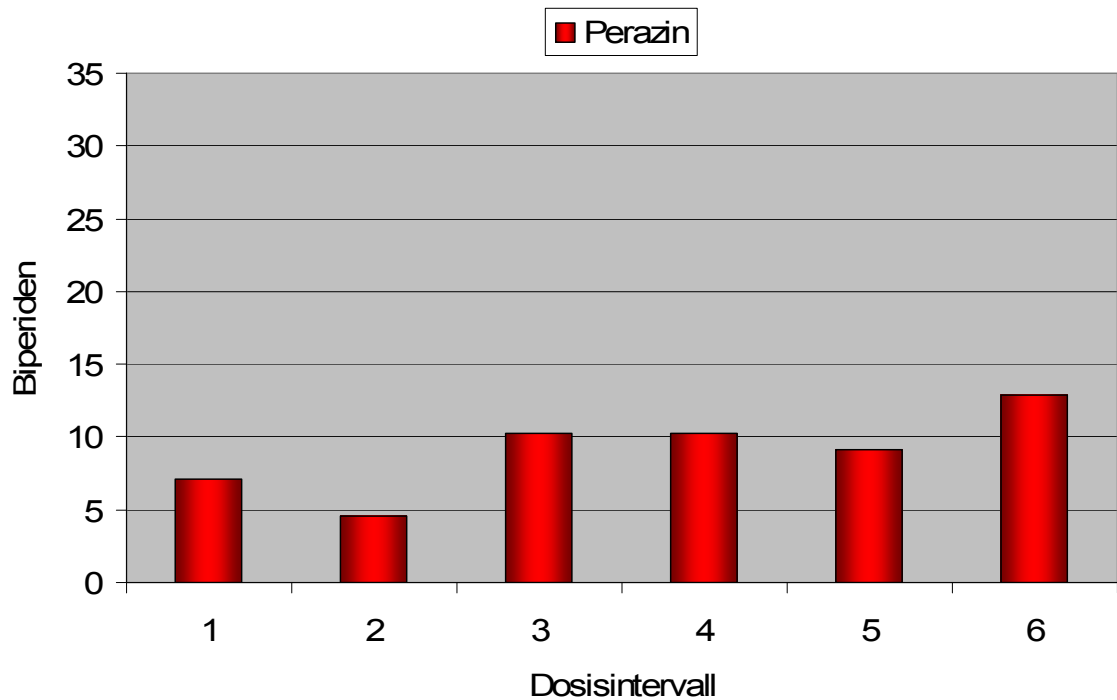


Abb.14:

Der Prozentsatz an EPS war bei Monotherapie mit Risperidon bei 10 mg (44,4 %), 7 mg (38,9 %), 11 mg (33 %), 8 mg (26,6 %), 5 mg (21,3 %) und 6 mg (20,7 %) über 20 Prozent. Die Dosierungen 2 mg (16 %) , 4 und 3 mg (15 %) lagen darunter. Bei 1 mg und 9 mg wurde kein Biperiden verordnet.

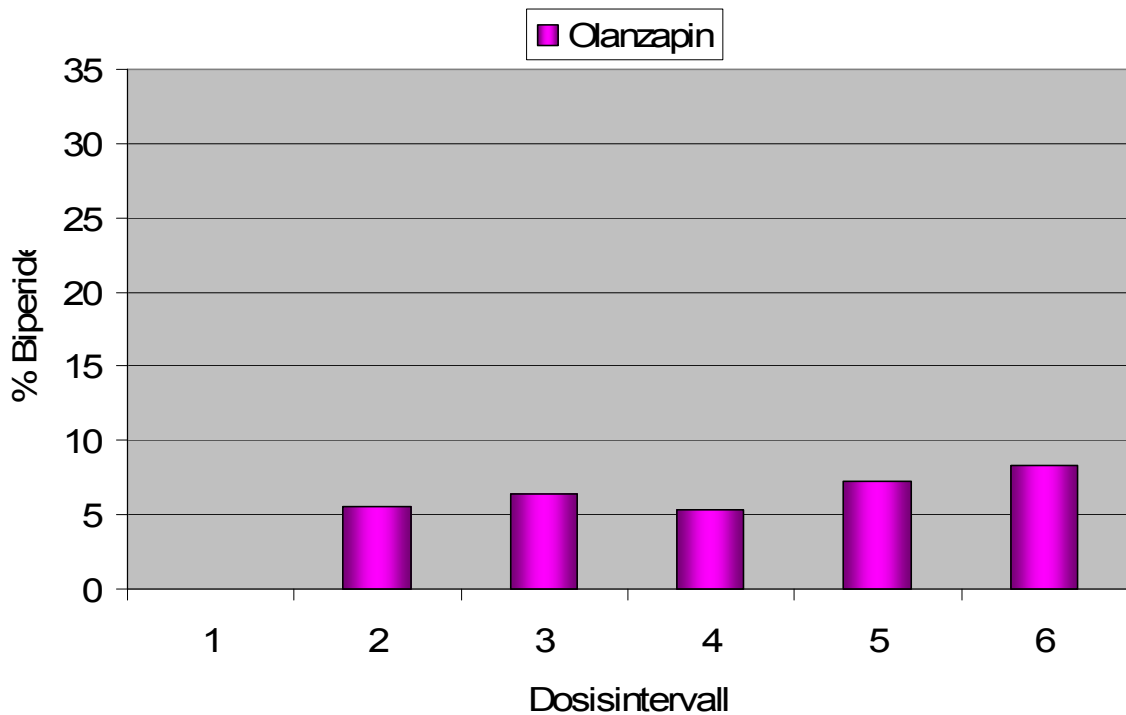
Häufigkeiten von EPS bei sechs festgelegten Dosisintervallen (Bildung von Clustern)



Dosisintervall	1	2	3	4	5	6
Perazin in mg	50	100-150	200-250	300-350	400-450	500-∞

Abb. 15:

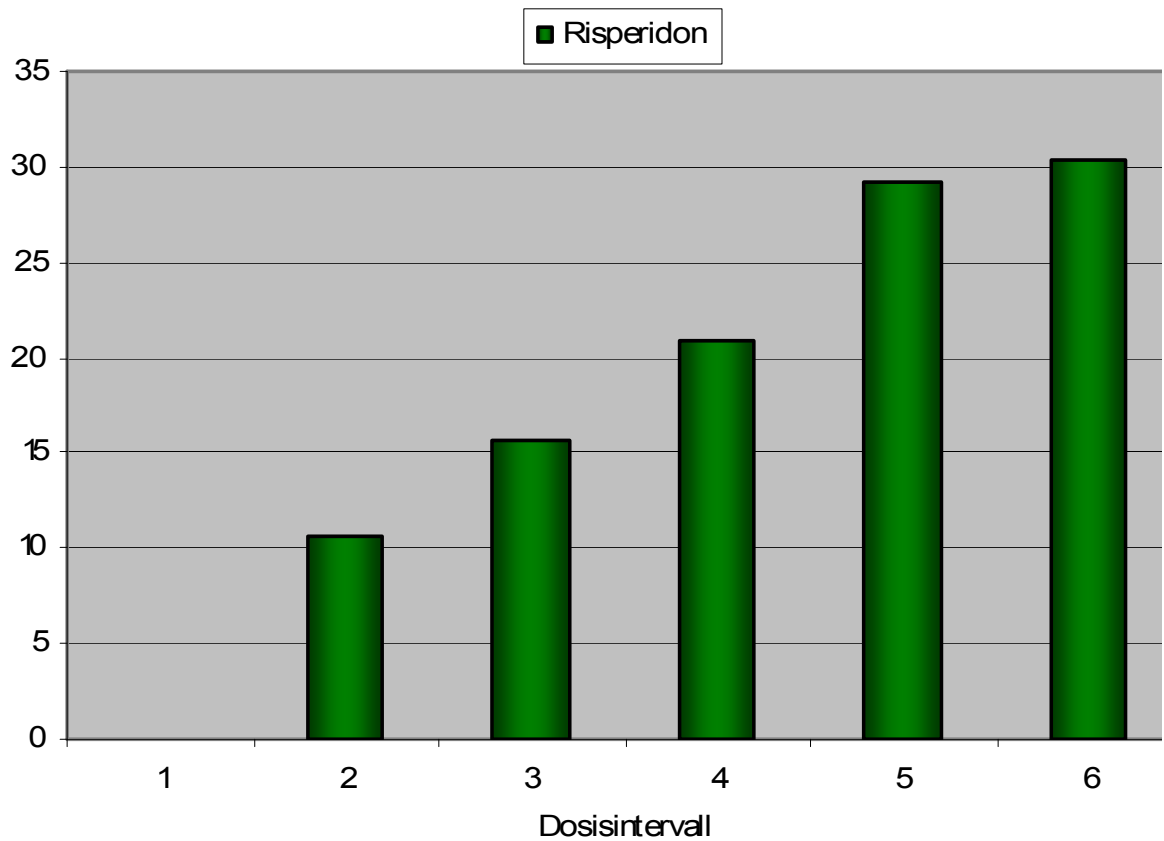
Bei den verschiedenen Dosisintervallen bei Perazin konnten unterschiedliche Häufigkeiten an EPS gezeigt werden. Diese sind in absteigender Reihenfolge: Intervall 6 (> 500 mg) mit 12,9 %, Intervall 4 (300 – 350 mg) mit 10,3 %, Intervall 3 (200 – 250 mg) mit 10,2 %, Intervall 5 (400 – 450 mg) mit 9,1 %, Intervall 1 (50 mg) mit 7,1 % und Intervall 2 (100 – 150 mg) mit 4,6 %. Lediglich bei den niedrigen Dosisintervallen 1 und 2 besteht eine EPS-Häufigkeit unter 8%.



Dosisintervall	1	2	3	4	5	6
Olanzapin in mg	2,5	5-7,5	10-12,5	15-17,5	20-22,5	25- ∞

Abb. 16:

Bei der Monotherapie mit Olanzapin in steigender Dosis (Intervalle 1 bis 6) steigt die Häufigkeit von EPS nur sehr diskret bis gar nicht an. Das Intervall 4 (15 – 17,5 mg) zeigt eine geringfügig sinkende Tendenz (5,3 %)

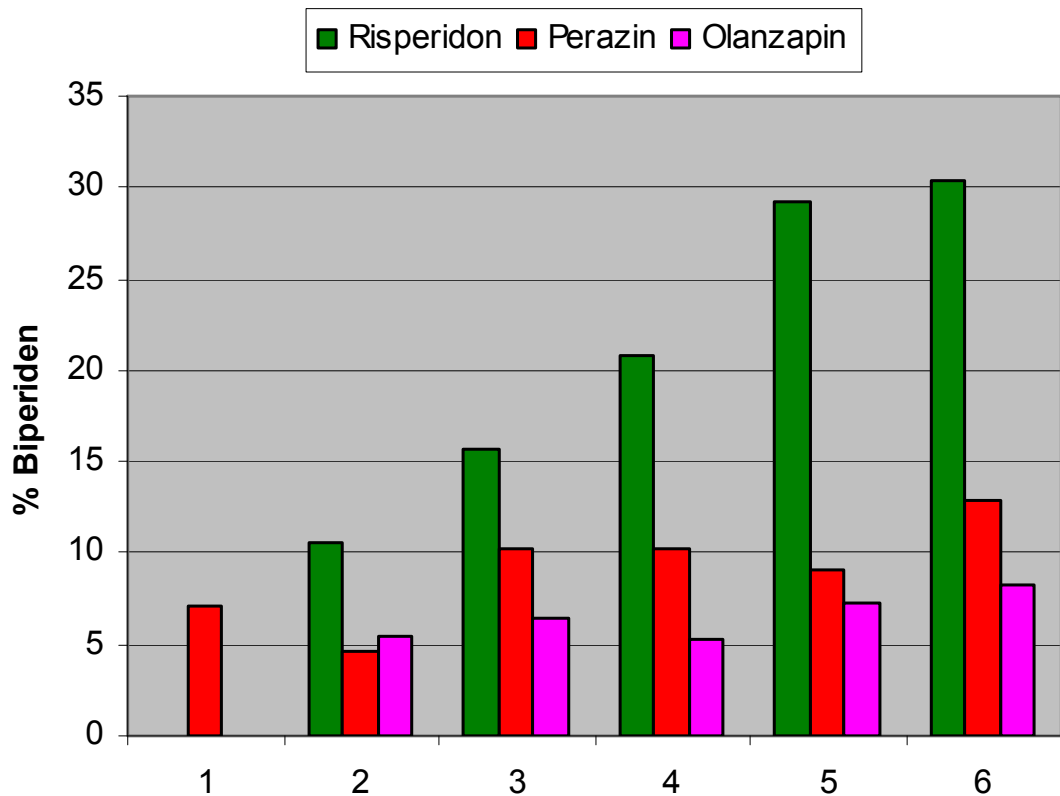


Dosisintervall	1	2	3	4	5	6
Risperidon mg	1	2	3-4	5-6	7-8	9- ∞

Abb. 17:

Sehr deutlich sichtbar ist der Anstieg an Häufigkeiten von EPS in der Monotherapie mit Risperidon bei Dosissteigerung (Intervalle 1 – 6): Im Intervall 1 (1 mg) traten keine EPS auf. In den Intervallen 2 (2 mg) kam es in 10,6 %, Intervall 3 (3 – 4 mg) in 15,7 %, Intervall 4 (5 – 6 mg) in 20,8 %, Intervall 5 (7 – 8 mg) in 29,3 % und Intervall 6 (> 9 mg) in 30,4 % der Fälle zu EPS.

EPS in der Monotherapie mit Risperidon, Perazin und Olanzapin- eine Synopsis der Cluster



Dosisintervall	1	2	3	4	5	6
Olanzapin in mg	2,5	5-7,5	10-12,5	15-17,5	20-22,5	25-∞
Perazin in mg	50	100-150	200-250	300-350	400-450	500-∞
Risperidon in mg	1	2	3-4	5-6	7-8	9-∞

Abb. 18:

In der Zusammenschau zeigten sich deutlich häufiger EPS in der Behandlung mit Risperidon. Dies galt bei allen Dosierungen, also auch schon im niedrigen Dosisbereich. Beispielsweise kam es im Dosisintervall 2 mit Risperidon bei über 10 % der behandelten Patienten zu EPS, während es mit Perazin oder Olanzapin bei 5 % bzw. 6 % blieb. Im Dosisintervall 6 kam es mit Risperidon zu 30,4 % der Fälle zu EPS, im Vergleich zu 12,9 % (Perazin) bzw. 8,3 % (Olanzapin). Siehe auch Tab. 4

3.7 Number needed to harm (NNH)- Absolute Risikoberechnung

Mit dieser Berechnung vergleichen wir das absolute Risiko EPS zu entwickeln. Dabei wird die Monotherapie der Schizophrenie mit Clozapin mit der von Perazin, Olanzapin und Risperidon gegenübergestellt. Dabei benutzten wir die Darstellung über die NNT „number needed to treat“, in diesem Falle über die number needed to harm „NNH“, da ja ein negatives Risiko beschrieben wird.

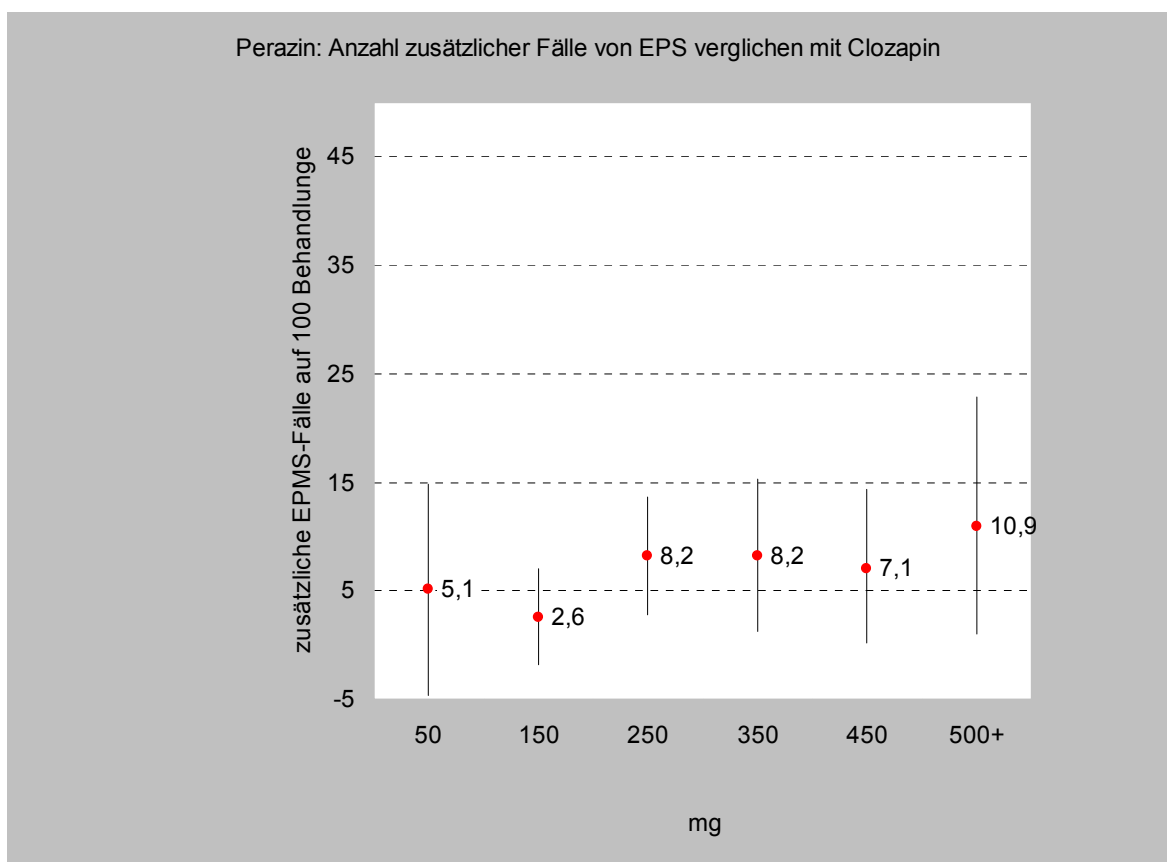


Abb. 19:

Diese Abbildung zeigt, daß im Dosisintervall 1 mit **Perazin** 5,1 mehr Fälle an EPS auftraten als bei dem gleichen Dosisintervall mit Clozapin. In den Intervallen 2 (100 – 150 mg) kam es bei 2,6 Fällen, im Intervall 3 (200 – 250 mg) bei 8,2, im Intervall 4 (300 – 350 mg) bei ebenfalls 8,2 Fällen, im Intervall 5 (400 – 450 mg) bei 7,1 Fällen und im Intervall 6 (> 500 mg) bei 10,1 Fällen häufiger zu EPS als unter der Therapie mit Clozapin.

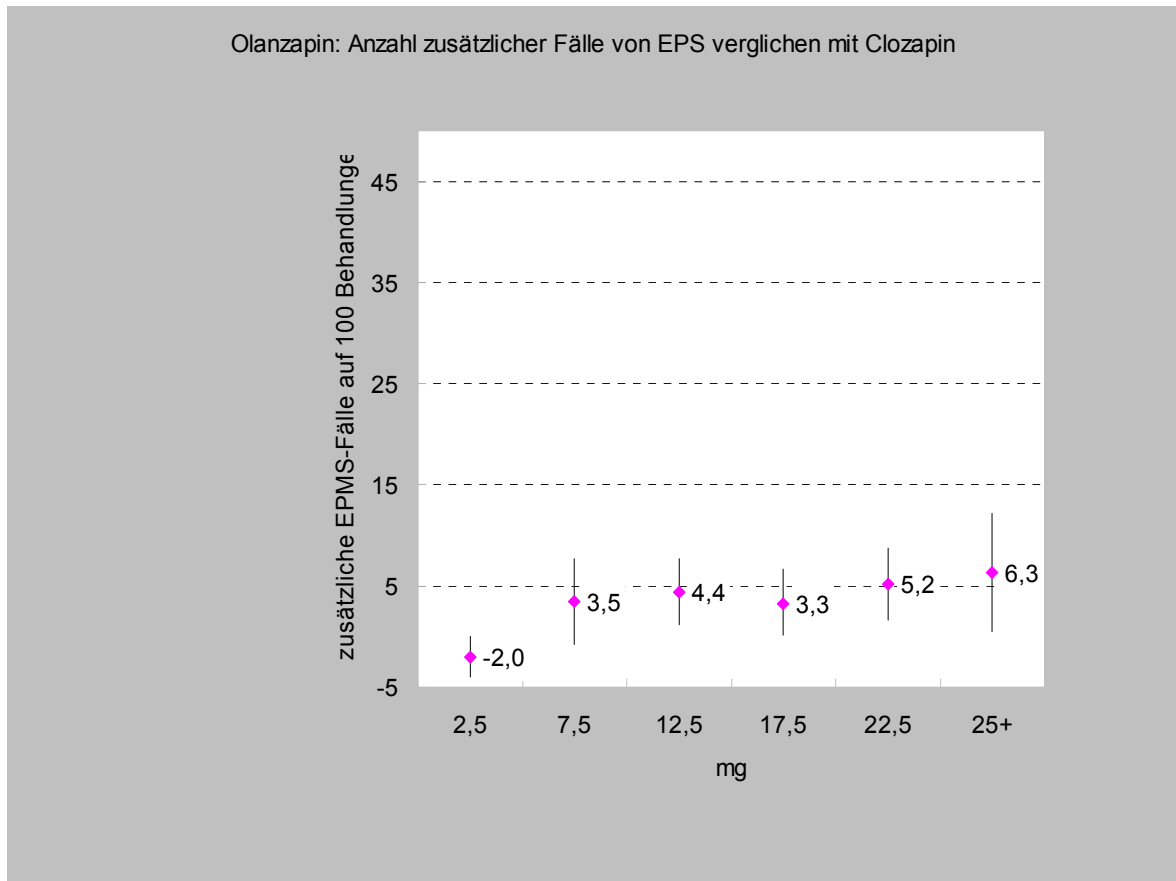


Abb. 20:

Im Vergleich zur Clozapin – Monotherapie bei Schizophrenie kommt es bei **Olanzapin** im Dosisintervall 1 (2,5 mg) zu 2,0 weniger Fällen an EPS. In den höheren Intervallen 2 bis 6 (5 – 7,5 mg, 10 – 12,5 mg, 15 – 17,5 mg, 20 – 22,5 mg und > 25 mg) steigt die Anzahl der Fälle auf

3,5, 4,4, 3,3, 5,2 und 6,3, ein signifikanter Anstieg der Biperiden- Komedikation findet sich aber nicht in höheren Dosisbereichen

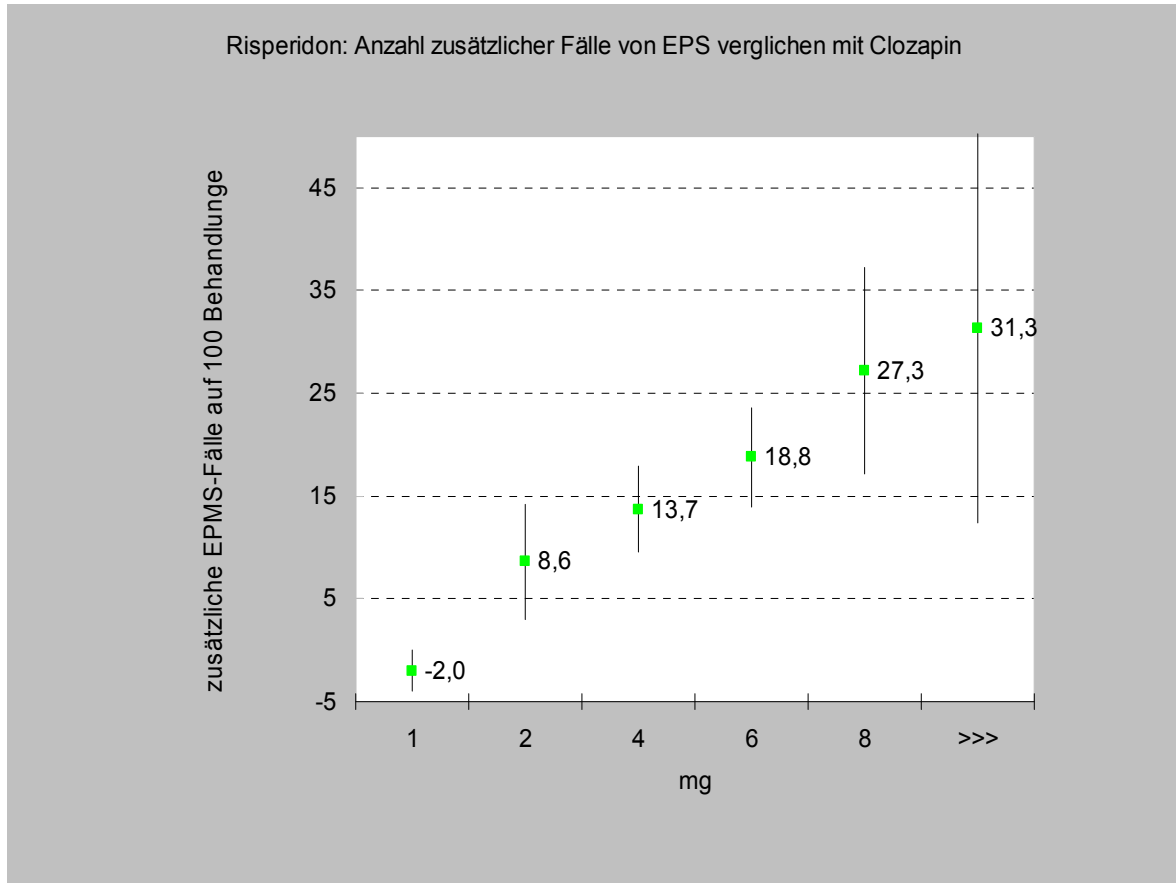
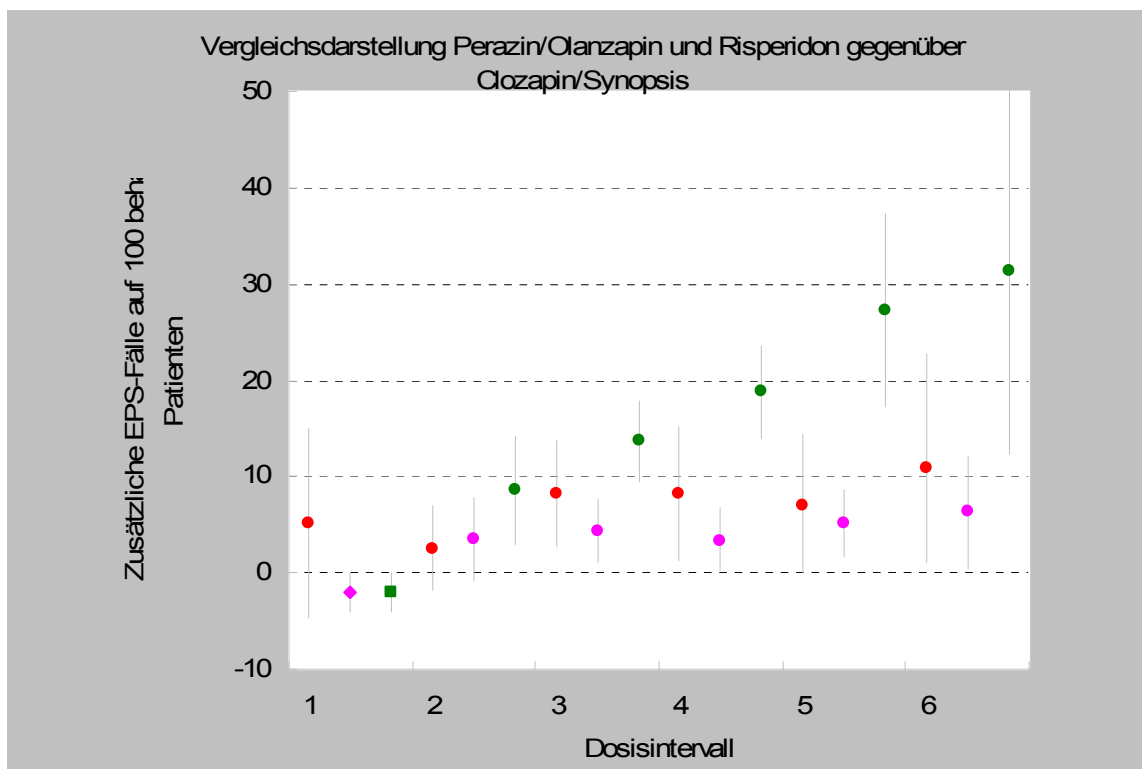


Abb. 21:

Auch bei der Behandlung mit Risperidon kam es nur in sehr niedriger Dosierung (Intervall 1 mit 1 mg) zu weniger EPS – Fällen. In allen anderen Intervallen (2 – 6) (2 mg, 3 – 4mg, 5 – 6 mg, 7 – 8 mg und > 9 mg) zeigte sich wiederum ein Anstieg der Fälle um 8,6, 13,7, 18,8, 27,3 und 31,3. Die Konfidenzintervalle waren jeweils für niedrige, mittlere Dosierungen voneinander getrennt, welches auf einen statistisch signifikanten Unterschied hindeutet. Das grosse Konfidenzintervall bei 9 und höheren Dosierungen liegt an den niedrigen Fallzahlen .



Dosisintervall	1	2	3	4	5	6
Olanzapin mg	2,5	5-7,5	10-12,5	15-17,5	20-22,5	25- ∞
Risperidon mg	1	2	3-4	5-6	7-8	9- ∞
Perazin mg	50	100-150	200-250	300-350	400-450	500- ∞

Abb.22:

Im Intervall 1 zeigte sich zunächst ein Unterschied des **Perazins** im Vergleich zu **Risperidon** und **Olanzapin**: Bei Perazin kam es zu 5,1 mehr Fällen an EPS im Vergleich zu Clozapin, bei Risperidon und Olanzapin dagegen kam es sogar zu weniger EPS. Im 2. Intervall kommt es bei Perazin und Olanzapin zu einem fast gleichen Anstieg der EPS – Fälle. Die Konfidenzintervalle überlappen sich. Risperidon dagegen liegt mit 8,6 Fällen schon deutlich höher. Im Intervall 3 zeigt Olanzapin am wenigsten EPS – Fälle. Ab Intervall 4 dann kommt es zum deutlichen Auseinanderdriften von Risperidon gegenüber Perazin und Olanzapin (und auch der Konfidenzintervalle): Bei Monotherapie der Schizophrenie mit Risperidon kommt es zu deutlich mehr EPS – Fällen im Vergleich zu Clozapin als bei den anderen beiden Substanzen. Ab 2 – 3 mg Risperidon entspricht die EPS – Häufigkeit der von 500 mg Perazin bzw. 25 mg Olanzapin.

3.8 Probitanalyse Perazin/Olanzapin/Risperidon

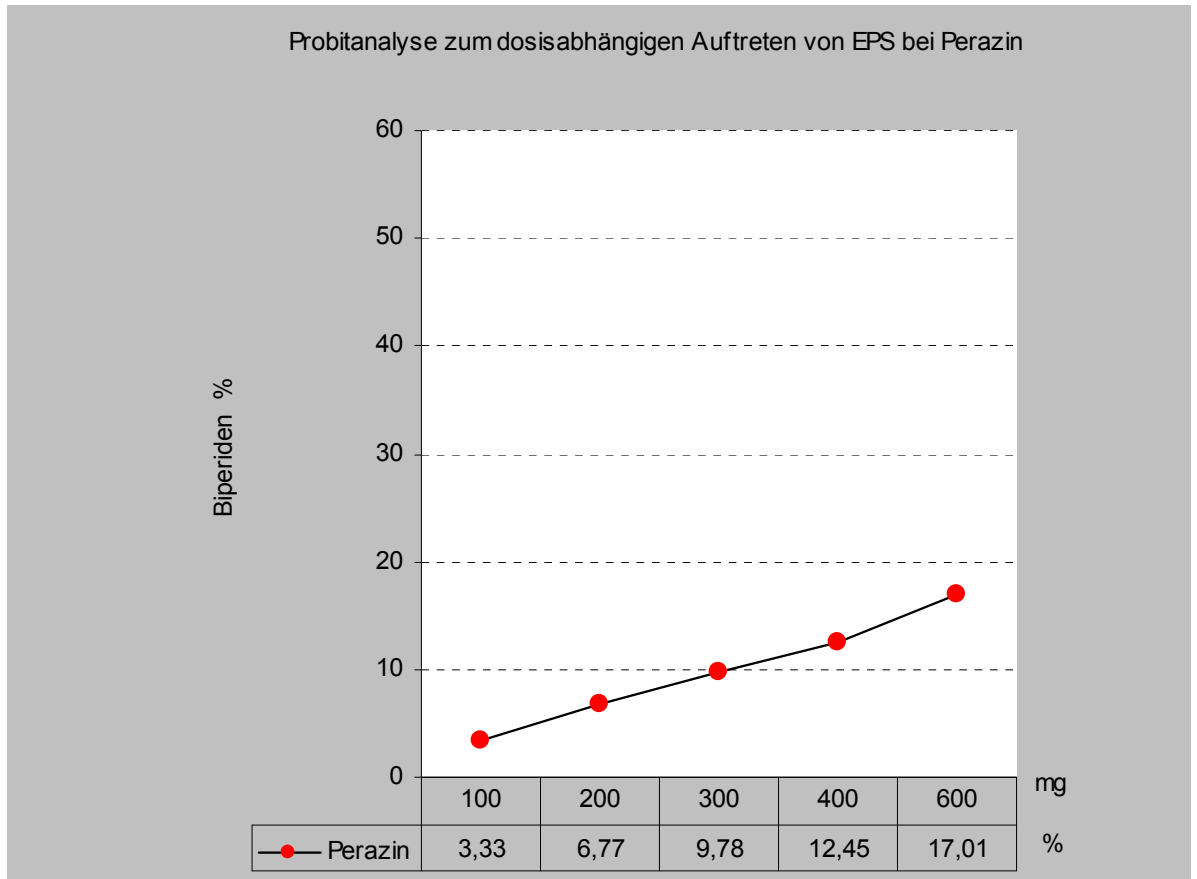


Abb. 23:

Probitanalyse (ED 50 Darstellung) des dosisabhängigen Anstiegs von Biperiden Komedikation bei schrittweiser Perazin-Erhöhung in 100mg Schritten von 100 auf 600mg. In den Dosierungen kommt es zu einem Anstieg der Biperiden Komedikation von zunächst bei 100mg 3,3% Biperiden Verordnung, bis schliesslich bei 600mg 17,01%.

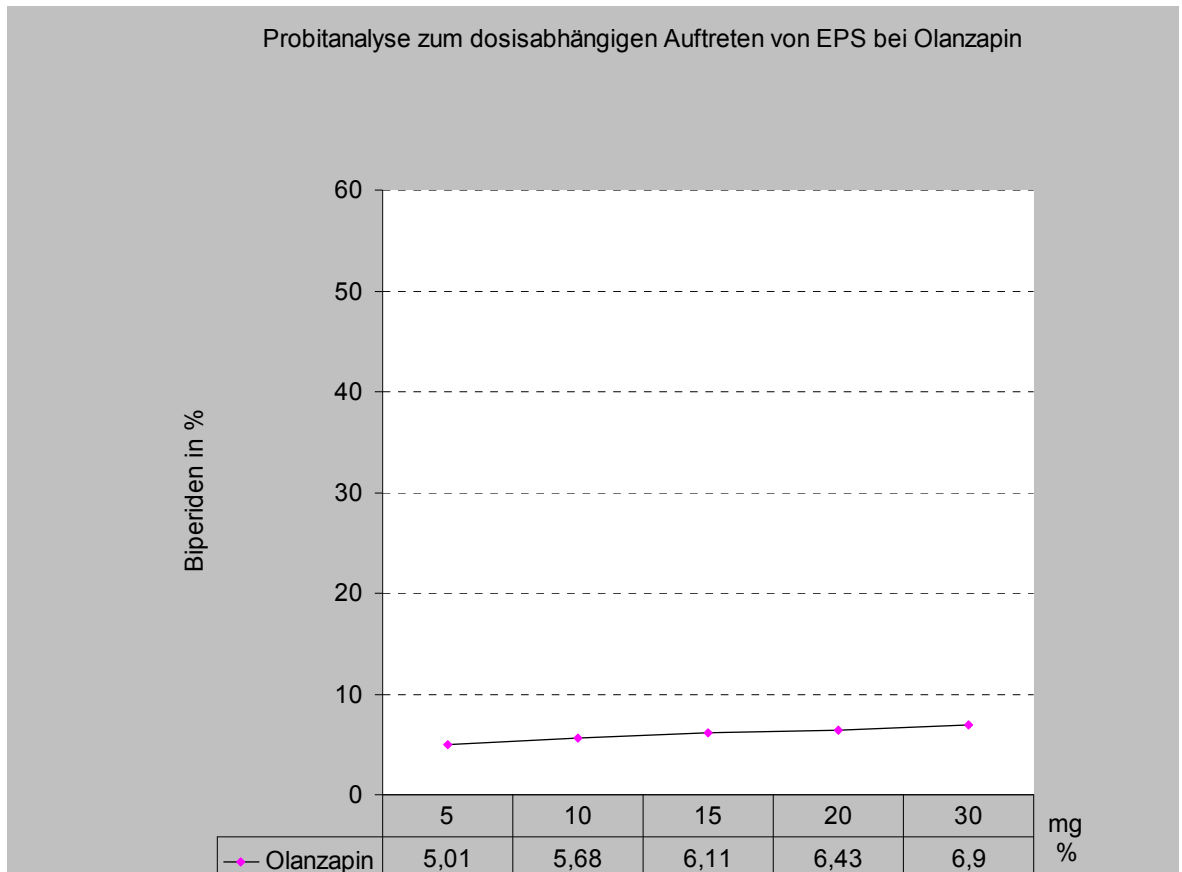


Abb.24:

Probitanalyse(ED50 Darstellung) zur dosisabhängigen Untersuchung des Anstiegs der Komedikation mit Biperiden bei Olanzapin bei den Dosierungen 5,10,15,20 und 30 mg. Es kommt zu keinem eindeutigen Anstieg der Biperiden Komedikation bei den genannten Dosierungen

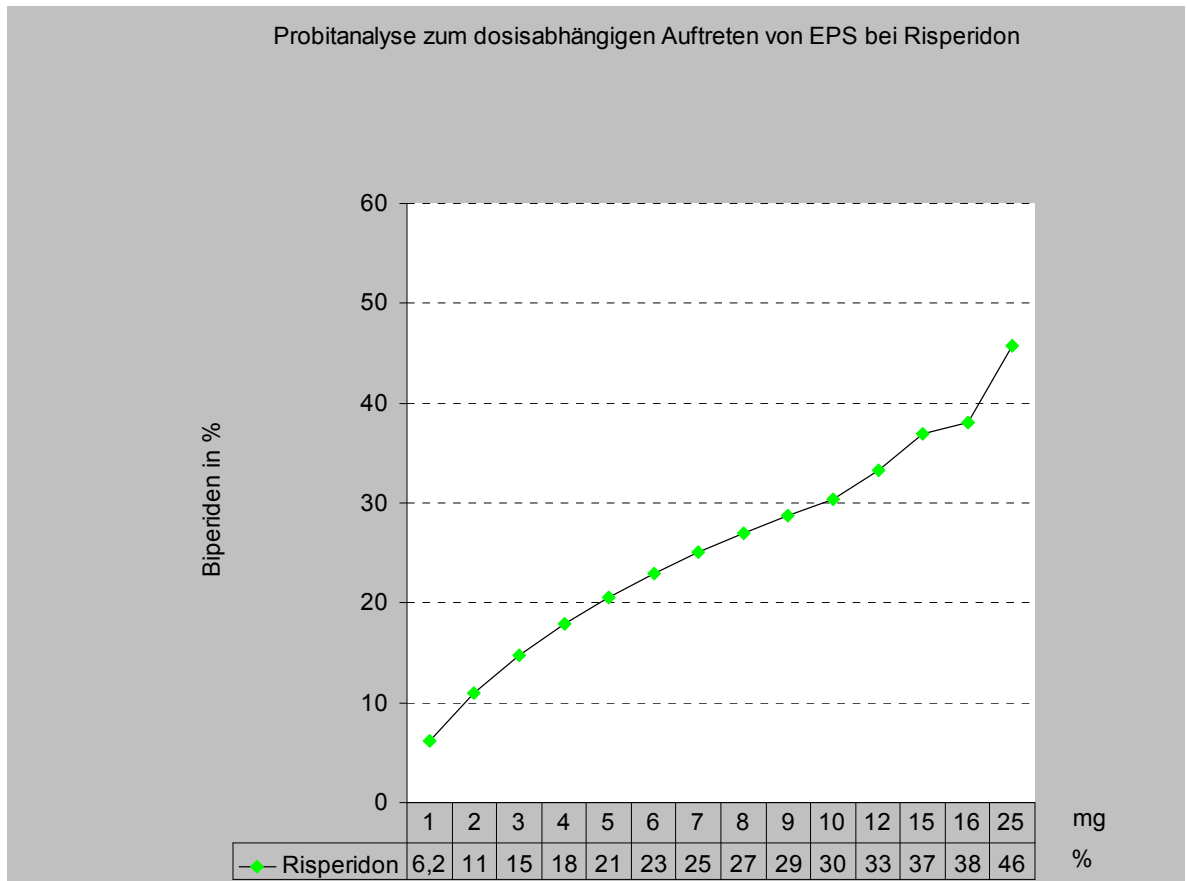


Abb.25:

Probitanalyse (ED50 Darstellung) zur dosisabhängigen Darstellung bei Risperidon. Hier zeigt sich ein klarer, dosisabhängiger Anstieg der Biperiden Komedikation.

Zwischen Dosierungen von 1mg bis max 25mg Risperidon liegen die Biperiden Komedikationen zwischen 6,22 % und steigen bei 25mg Risperidon bis 45,75% an.

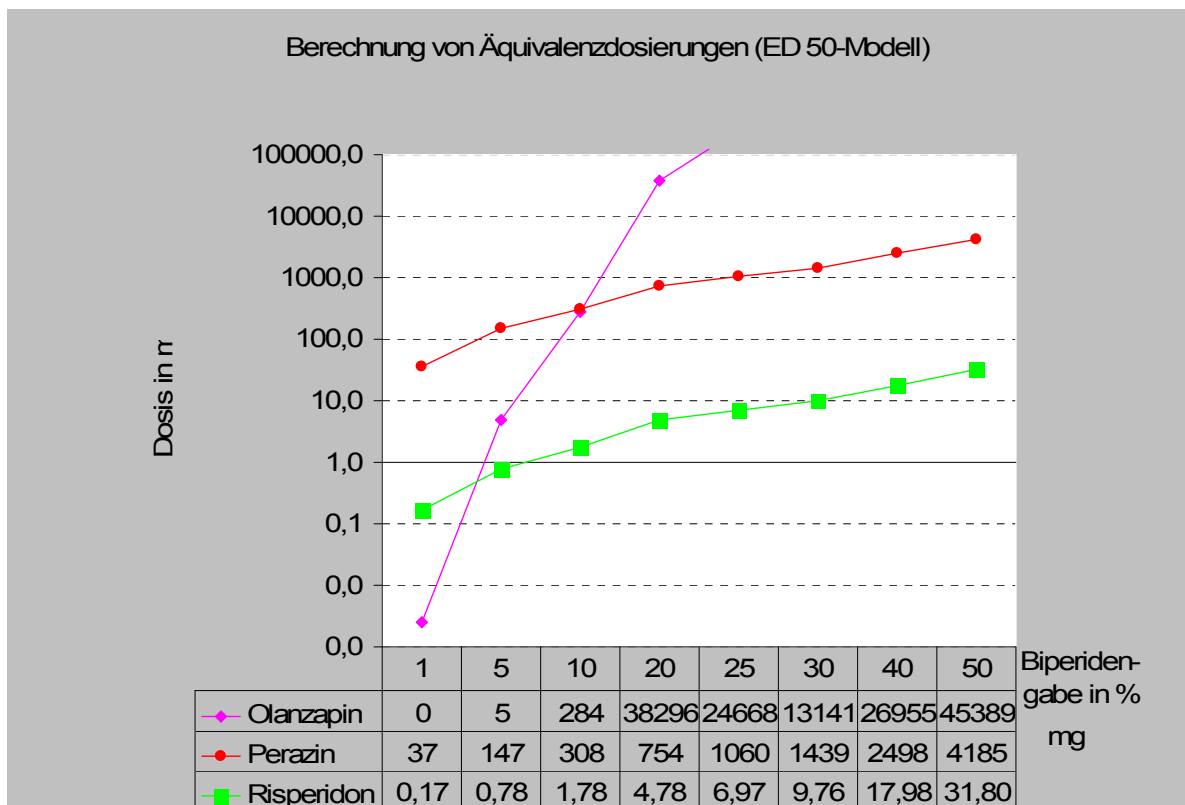


Abb.26

Vergleich von Olanzapin, Perazin und Risperidon mit Hilfe der Probitanalyse (ED 50 Darstellung), x-Achse Höhe in % der Biperidengabe, bzw. entsprechende Pharmakondosierung, y-Achse Höhe der Dosierungen.

Es zeigt sich eine Dosisabhängigkeit bei Risperidon bis in höhere Dosierungen.

Bei Perazin findet sich im dargestellten therapeutischen Dosisbereich zwischen 100mg und 600 mg auch ein Anstieg der Dosis, aber nicht so ausgeprägt wie bei Risperidon. Bei Olanzapin lässt sich keine Dosisabhängigkeit der Erhöhung der Biperidenmedikation nachweisen. Zwar konnten zwar 5 % Biperidenkomedikation bei 5mg Olanzapin gezeigt werden. Bei weiteren höheren Dosierungen stagnierte aber die Biperidenverordnung und Verblieb auf Höhe von 10%.

4. Diskussion Methodik

4.1. Biperiden als Maßstab für EPS, Unschärfen der benutzten Methode:

Für die Auswertung der erhobenen Daten war zentrale Bedingung, dass eine Komedikation mit Biperiden auf die Inzidenz von EPS hinweist. Es sollten allerdings auch folgende Fehleinschätzungsmöglichkeiten durch zusätzliche Biperidengaben in Betracht gezogen werden:

Nach Verwendung von Antipsychotika, die bei dem Patienten EPS auslösten und deswegen einen Wechsel zu einem anderen Medikament nach sich zogen, kann die Biperidengabe fälschlicherweise dem neu angesetzten Antipsychotikum zugeordnet werden. Dies könnte zu einer Überschätzung der EPS-Rate des neu angesetzten Antipsychotikums führen. Dieser Fehler geht vermutlich zu lasten der sogenannten Atypika, deren EPS-Rate damit überschätzt wird.

Ein zweiter Fehler im Sinne einer falsch erfassten Biperidengabe könnte in einer prophylaktischen Gabe von Biperiden liegen, ohne dass EPS aufgetreten wären. Auch in diesem Fall könnten assoziierte EPS überschätzt werden, dieses Mal vermutlich zu lasten der sogenannten typischen Antipsychotika. Beide systematischen Fehler könnten sich also gleichsinnig auswirken: die Biperidengabe wäre sowohl für die Atypika als auch für die Typika zu hoch eingeschätzt worden. Unter der Voraussetzung, dass sich die systematischen Fehler nicht wesentlich voneinander unterscheiden, bleiben die Häufigkeitsverhältnisse der Komedikation mit Biperiden für die einzelnen Antipsychotika jedoch vergleichbar. Nicht alle Arten von EPS reagieren gleich auf Biperiden, so könnten Akathisien nur teilweise repräsentiert sein, weil z. B. Betablocker Biperiden vorgezogen werden. Nicht erfasst wurden EPS, die zu einem Abbruch der Medikation führten, von den behandelten Ärzten nicht erkannt oder nicht behandelt wurden. Die beiden letzteren Fehler könnten sich ebenfalls gleichsinnig auswirken: In beiden Gruppen der Antipsychotika würde die Häufigkeit der EPS zu niedrig angesetzt⁹⁶. Dennoch hält die Betrachtung der großen Stichprobe von 9.914 Behandlungsfällen den Einfluss der fehlerhaft oder nicht erfassten Patienten auf das Gesamtergebnis gering und ermöglicht die statistische Auswertung der Daten. Die entsprechend der Häufigkeiten der Biperidengabe ermittelte Inzidenz von EPS entspricht im Wesentlichen den Resultaten in der Literatur (Tab.7). Die Validität der Biperidenkome-

dikation als Parameter für EPS ist aus unserer Sicht als ausreichend zu betrachten, jedoch sind die bis dato vorliegenden Studien wegen der verschiedenen Methoden (z. B. für einige typische Antipsychotika nur parenterale Applikation untersucht), verschiedener Patientenkollektive und jeweils unterschiedlicher untersuchter Antipsychotika pro Studie nur eingeschränkt miteinander vergleichbar⁹⁷.

4.2 Naturalistisches Studiendesign und kontrollierte Studien:

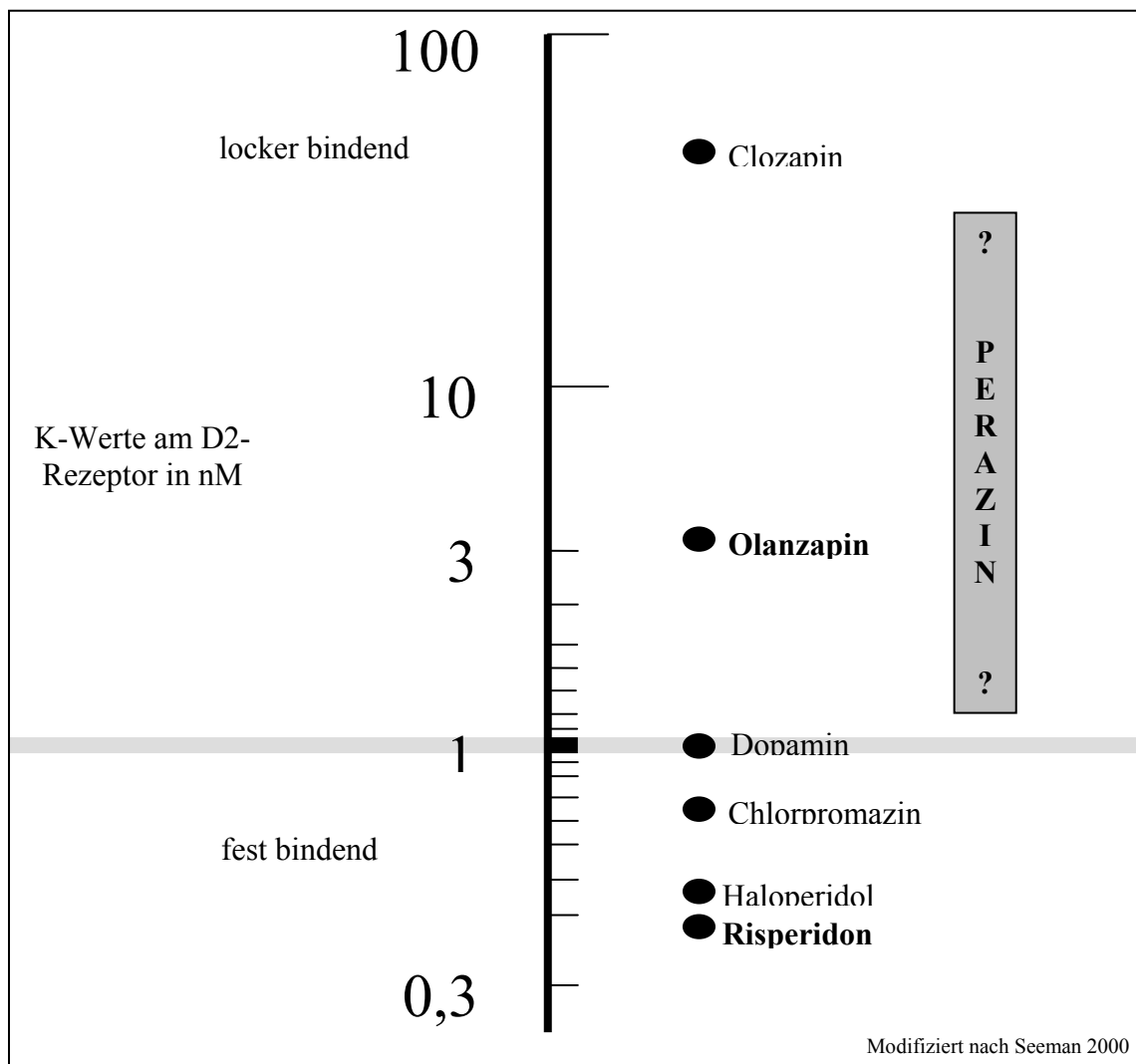
Die Inzidenz von EPS unter Antipsychotika wurden in kontrollierten klinischen Studien erhoben, in der Regel Zulassungsstudien der Phase III. Diese Studien haben eine hohe Zahl von Ausschlusskriterien, die Patienten mit folgenden Charakteristika ausschließen: Höheres Alter, psychische Komorbidität einschließlich Substanzmissbrauch, schwere organische Begleiterkrankungen einschließlich Suizidalität, fehlende Einwilligungsfähigkeit aufgrund der Schwere der psychischen Störung, psychopharmakologische Vorbehandlung oder Komedikation in der Studienphase. Diese Faktoren stellen Störvariablen der statistischen und klinischen Auswertung dar. Streng genommen können nur Aussagen über begrenzte Patientenkollektive gemacht werden. Nach der Zulassung eines Präparates wird dieses in der Regel in der klinischen Anwendung auch an Patientengruppen eingesetzt, die vorher in den klinischen Studien ausgeschlossen waren. Die in kontrollierten Studien erfassten Daten können nicht problemlos auf die Gesamtheit der behandelten Patienten übertragen werden. Im Gegensatz dazu lassen sich in naturalistischen Studien keine Ausschlusskriterien formulieren. Dies bietet aber den Vorteil, ein großes, schlecht definierbares Patientenkollektiv miteinzubeziehen. Die Untersuchung erlaubt also Rückschlüsse auf die Häufigkeit von antipsychotikaassoziierten EPS unter den komplexen Behandlungsgewohnheiten und-erfordernissen stationärer klinischer Behandlung im Rahmen des AGATE-Projektes.

4.3. Die Rolle des Dopamin: Voraussetzungen und Grundannahmen

Hinsichtlich der Wirkung als auch verschiedener Nebenwirkungen der antipsychotischen Substanzen⁹⁸ hat sich in der derzeitigen wissenschaftlichen Vorstellung eine Schlüsselrolle der Substanzbindung an den Dopaminrezeptor herauskristallisiert^{99 100}. Seeman¹ et al 2002, dessen zentrale Hypothese die „fast-off-D2“ – Theorie darstellt, hat eine Rangfolge der antipsychotischen Substanzen hinsichtlich der Dissoziationskonstanten am Dopamin D2 Rezeptor erstellt. Als Beispiel binden Clozapin und Quetiapin nur sehr locker am Rezeptor, z.B. Olanzapin und Sertindol binden intensiver, aber immer noch schwächer als Dopamin,

wohingegen z.B. Haloperidol und Risperidon fester an den Rezeptor binden als Dopamin. SPECT- und PET-Studien korrelieren die 60%-ige Blockade des Dopamin D2-Rezeptor mit dem Beginn einer antipsychotischen Wirkung^{101,69}. Eine Blockade von mehr als 80% der striatalen D2-Rezeptoren führt zu einem Anstieg der Nebenwirkungen^{102,103}, vor allem EPS, aber nicht zu einem Anstieg der antipsychotischen Wirkung. Kapur zeigte auch, dass dies ebenfalls für Clozapin zutrifft^{103,104}, nur in deutlich geringeren Prozentsätzen. In einem zum Thema Rezeptorenbesatz erstellten Referenzartikel beschrieb Farde¹⁰⁵ et al. 1993 einen eindeutigen Unterschied des Rezeptorenbesatzes im Vergleich des Clozapins (38%-63%) zu konservativen Antipsychotika (70-89%) und formulierte in diesem Zusammenhang ein deutlich erhöhtes EPS-Risiko für die Therapie mit konservativen Antipsychotika im Vergleich zu Clozapin. Da moderne bildgebende Verfahren die Vorhersage von extrapyramidalen Störungen ermöglichen^{106,107}, sollte umgekehrt auch folgender Schluss zulässig sein: Das Auftreten von EPS markiert, dass die Bindung an den D2-Rezeptoren die 80%-ige Grenze überschritten hat. Ausgehend von diesem Erkenntnis sollte man unter allen Umständen versuchen, im „therapeutischen Fenster“ des Dopamin-Rezeptorenbesatzes zwischen 60-80% zu bleiben. Aus dieser Sicht wäre dann auch die Einteilung in „Typika“ und „Atypika“ zu überdenken. Die Anhänger dieser Einteilung halten die individuellen substanzspezifischen Eigenschaften der jeweiligen Substanz^{108,100}, (siehe Kapitel 1.6), für EPS auslösend. Sinnvoller erscheint eine Einteilung nach **dosisabhängigem Rezeptorbesatz** oder auch der **Schnelligkeit des Abdiffundierens vom Rezeptor**. Der Vorteil des o.g. Modells ist, eine quantifizierende Einteilung vornehmen zu können. Das Modell nach Meltzer¹⁰⁹, welches den Antagonismus am 5 H_{2a}-Rezeptor im Mittelpunkt sieht, und hierüber eine antiparkinsonoide Wirkung postuliert, lässt sich mit unserem Datenmaterial nicht nachvollziehen. Das Seeman'sche Modell hingegen hat den Vorteil, dass es eine quantifizierende Einteilung möglich macht und wird von uns bevorzugt.

Abb. 27: Graphik der einzelnen Präparate nach ihrem Bindungsverhalten (K-Wert) am D2-Rezeptor nach Seeman (modifiziert).



5.0 Diskussion der Ergebnisse

5.1 Einsatz von Perazin, Olanzapin und Risperidon bei verschiedenen Diagnosen :

In unserem Datenmaterial zeigte sich der Einsatz o.g. Medikamente am häufigsten bei der Diagnose Schizophrenie mit 50-60 % Häufigkeit. Seltener wurden Antipsychotika bei „Depression“ (~ 15%), bei Manien, Neurosen, Sucht, organischen Psychosen, Oligophrenien und anderen Diagnosen verordnet (~ 10% und seltener).

Das isolierte Herausragen der organischen Psychosen bei Risperidon (17%) als „Ausreisser“ ist als Ergebnis der von der Firma besonders herausgestellten Indikation zu sehen.

Die Indikation der Schizophrenie ist nach wie vor der Haupteinsatzort der Antipsychotika und dies kann auch durch den Arzneiverordnungsreport³² belegt werden.

5.2 Häufigkeit der EPS in der Therapie von Perazin, Olanzapin und Risperidon :

Bei allen 3 Substanzen kommt es in Kombination mit anderen Antipsychotika zu einer deutlichen Zunahme der Biperiden- Komedikation (EPS), im Vergleich zur Monotherapie. Die EPS-Rate bezüglich der Monotherapie in der Literatur wurde meistens anhand anticholinergischer Komedikation bestimmt. Die Häufigkeiten der EPS sind den unseren vergleichbar. EPS bei antipsychotischer Kombinationstherapie wurden in der Literatur fast überhaupt nicht beschrieben, ausser bei Olanzapin. In Tabelle 7 sind die Häufigkeiten der Auslösbarkeit von EPS in der Literatur bei den verschiedenen Substanzen zusammengefasst; Es fällt eine geringe Häufigkeit von Biperiden-Komedikation bei **Perazin** auf (8,7-19,6%). Bei **Olanzapin** (6,4%-14,6%) sind die Biperidengaben vergleichbar. Dies stimmt auch mit unseren Ergebnissen (Abb 12-15 im Ergebnisteil) überein, in denen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit in der Biperidenkomedikation bei Olanzapin im Vergleich zu Perazin gefunden werden konnte.

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Auslösbarkeit von extrapyramidalen Nebenwirkungen zeigte sich bei **Risperidon**. In der Literatur wird ein dosisabhängiges Auftreten von EPS beschrieben, was auch durch die in PET- und SPECT-Untersuchungen gefundene höhere D2-Rezeptor-Blockade bestätigt wird. In der Literatur finden sich hierzu Häufigkeitswerte zwischen 20 und 25,8%^{110,96} . In unserem Datenpool liegen die Prozentränge etwas niedriger, nämlich bei 18% in der Monotherapie. Ursächlich hierfür könnte die bei unseren Daten hohe Fallzahl sein, ein kritischerer Umgang mit dem Medikament bezüglich der Höchstdosis (und damit weniger häufiges Auftreten von EPS) in den letzten Jahren, ein

individuelles Eindosieren des Medikamentes, eine bessere Verträglichkeit des Patientengutes (auch viele langzeitbehandelte Patienten) im Vergleich zu akut Neuerkrankten, die eine höhere Vulnerabilität gegenüber Antipsychotika-induzierten Nebenwirkungen besitzen sollen¹¹¹, u.a.m. Eine Kombination antipsychotischer Medikamente erhöhte die Häufigkeit der Biperiden-Komedikation vor allem bei Perazin stark. Ob dies auf die Kombinationspartner zurückzuführen ist, war nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit, stellt jedoch die wahrscheinlichste Erklärung dar. Am Beispiel der Diagnose **Schizophrenie** verschlechterte sich die Verträglichkeit bei Perazin von der **Mono-** in Bezug auf die **Kombinationstherapie** von **8,7%** auf **29, 9%**. Die Häufigkeit der Biperiden-Komedikation bei den anderen Diagnosen (Manie von **4,0** auf **17,6%** Biperiden- Komedikation, bei Oligophrenien von **2,5** auf **33%** Biperiden -Komedikation und Sucht von **1,5** auf **20,7%** Biperiden-Komedikation, bei den restlichen **Diagnosen** wie Neurosen und Depressionen leichter Anstieg), passt zu diesem Befund.

Bei Olanzapin und Risperidon findet sich der EPS verstärkende Effekt in neuroleptischer Kombinationstherapie auch, aber nicht so ausgeprägt wie bei Perazin: Bei **Olanzapin** für die Diagnose Schizophrenie 6,4% Biperiden Komedikation bei Monotherapie und 19,8% unter Kombinationstherapie, bei Oligophrenien von 7,7% auf 22,7% Kombinationstherapien. Bei den anderen Diagnosen (Depressionen, Manie, Neurosen, Sucht, organische Psychosen) zeigten sich Unterschiede im 2-5 Prozentrang hinsichtlich Mono/Kombinationstherapien.

Auch Olanzapin verliert sein gut verträgliches Profil der Monotherapie verglichen mit der Kombinationstherapie, aber nicht so ausgeprägt wie Perazin oder Risperidon. Es kann vermutet werden, dass hier das anticholinerge Profil einen Teil der Patienten vor EPS schützt. Da auch Perazin über eine anticholinerge Wirksamkeit verfügt, kann diskutiert werden, dass sich die Substanzen auf diesem Gebiet unterscheiden. Am wahrscheinlichsten erscheint uns jedoch die These, dass sich in dem Unterschied bei Perazin und Olanzapin bei Kombinationsschemata der Unterschied der zusätzlich gegebenen Antipsychotika abbildet.

Bei **Risperidon** sind die Häufigkeiten der Biperiden-Komedikation der antipsychotischen Kombinationstherapie geringer als bei Perazin und Olanzapin, allerdings liegt die Biperiden-komedikation schon auf einem höheren Niveau bei Monotherapie und steigt höher an, als bei Olanzapin und Perazin in der Kombinationstherapie. So zeigt sich bei der Diagnose Schizophrenie ein Anstieg von 18% bei Monotherapie auf 25% bei Kombinationstherapie, bei der Diagnose Manie 11,8% bei Monotherapie auf 23,3% bei Kombinationstherapie.

Die anderen Diagnosen wie organische Psychosen, Oligophrenien zeigten weniger große Unterschiede bezüglich der Kombinationstherapie. Die Diagnose Sucht zeigte bei Kombinationstherapie sogar eine niedrigere Häufigkeit von Biperiden-Komedikation.

Antipsychotische Kombinationstheapien scheinen schlechter verträglich zu sein. Tatsache ist aber, dass Kombinationen von Antipsychotika häufig sind, aber nicht oft beschrieben wurden¹¹².

Risperidon ist eine eher eng an den D₂-Rezeptor bindende Substanz. Deswegen ist nach Seeman das Ausgangsniveau der Biperiden-Komedikation bei Monotherapie eher höher. Es zeigen sich keine so grossen Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie, weil die D2 Rezeptoren die 80%-Schwelle der Rezeptorensättigung schon in Monotherapie schneller erreicht haben. Diese Ergebnisse können auch an der „naturalistischen“ Patientengruppe liegen; es ist denkbar, dass diese Patienten eine andere Vulnerabilität gegenüber einer neuroleptischen Medikation zeigen.

Tab.7:

Vergleich aus der Literatur der Biperiden– Komedikation oder EPS
bei Perazin, Olanzapin und Risperidon

	1.1.1 EPS-Häufigkeiten (Monotherapie)	EPS-Häufigkeiten (Monotherapie+ klassische AP)	1.1.2 Studie/ Jahr
1.1.3 PERAZIN			
	Dosisabhängigkeit! Monotherapie: 14%		Grohmann et al. ¹¹³
	AMÜP-Stichtagserhebung(1997-1998): 19,6% (anticholinerge Komedikation)		Fischer-Barnicol et al. ⁹⁶
	AMÜP- Stichtagserhebung (1995-2001): 8,7% (anticholinerge Komedikation)		Eigene Auswertung
1.1.4 OLANZAPIN			
	17,1% (anticholinerge Komedikation)	47,7% (anticholinerge Komedikation)	Tollefson et al. ¹¹⁴
	10,2% (anticholinerge Komedikation)	44% (anticholinerge Komedikation)	Sacristan et al. ¹¹⁵
	Amüp-Stichtagserhebung (1997-1998): 14,6% (anticholinerge Komedikation)		Fischer-Barnicol et al. ⁹⁶
	13,5% alle Fälle (EPS klinisch neu) 6,7% (anticholinerge Komedikation)	Konserv. NL: 55,1% (EPS klin. Neu) Kons. NL.+ Antich.: 58%	Bobes et al. ¹¹⁶
	AMÜP- Stichtagserhebung (1995-2001): 6,4% (anticholinerge Komedikation)		Eigene Auswertung
1.1.5 RISPERIDON			
	Bis 20% Biperidenverordnung! Dosisabhängige EPS (anticholinerge Komedikation)		Möller et al 1995 ¹¹⁷
	AMÜP-Stichtagserhebung (1995-2001): 18% (anticholinerge Komedikation)		Eigene Auswertung
	19,9 % (anticholinerge Komedikation)	44%(anticholinerge Komedikation)	Sacristan et al ¹¹⁵

5.3. Daten zum dosisbezogenem Rezeptorbesatz für Perazin, Olanzapin, Risperidon

Bezüglich **Olanzapin** wurden einige Pet-Studien durchgeführt, und zwar beschrieb Kapur et al. 1998¹¹⁸ einen D2-Rezeptorenbesatz von Olanzapin bei **5-20 mg** Olanzapin Tagesdosis von **43-80%** Besatz der D2-Rezeptoren, bei **30-40 mg** Olanzapin Tagesdosis einen Besatz von **83 –88%**. Zunächst waren keine extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen vorhanden, es bestanden also keine dosisabhängigen EPS. Es zeigte sich allerdings über einer Dosis von 30 mg Olanzapin täglich, dass doch mehr extrapyramidale Nebenwirkungen auftraten. De Haan 2003¹⁰¹ führte eine Studie mit einer Tagesdosis von **7,5 mg** Olanzapin im Vergleich zu Haldol **2,5mg** Tagesdosis durch. Im Durchschnitt fand sich ein **D2-Rezeptorbesatz** von **51%** (Streuung 36- 67%) bei **Olanzapin**, bei **Haloperidol** ein durchschnittlicher Rezeptorbesatz von **65,5%** (Streuung 20- 80%). Die antipsychotische Wirkung von 7,5 mg Olanzapin im Vergleich zu 2,5 mg Haloperidol wurde als nicht so effektiv angesehen, weswegen empfohlen wurde, erneute PET-Untersuchungen mit höherer Olanzapin-Tagesdosierung durchzuführen. Auch in der Haloperidolgruppe traten nur minimale EPS zum Beginn der Behandlung auf, am Endpunkt der klinischen Studie war die Simpson Angus Skala (Skala zur Beurteilung der Stärke der EPS) bei beiden Substanzen nicht auffällig. Tauscher et al. 1999¹¹⁹ führte IBZM-SPECTS durch und fand einen durchschnittlichen Besatz der D2-Rezeptoren von 75% (Streuung 63-85%) bei einem Dosisbereich von 10-25 mg täglich von Olanzapin, hierunter wurde kein erhöhtes Auftreten von EPS beschrieben. Raedler et al.¹²⁰ beschrieben 1999 mit der Methode des IBZM-SPECTS bei 5-20 mg Olanzapin einen postsynaptischen D2-Rezeptorenbesatz von 59,8-82,8%. Lavalaye et al.¹²¹ beschrieben 2001 in einer PET-Studie, dass antimuscarinerge Rezeptoren bei Olanzapin höher besetzt waren als bei Risperidon, welches als Ursache besserer Verträglichkeit hinsichtlich der Häufigkeit von EPS diskutiert wurde. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich bei Olanzapin keine lineare Dosisabhängigkeit bezüglich der EPS-Quote beschreiben. Leider ließ sich bei unserem Datensatz keine eindeutige Aussage über eine Olanzapin-Tagesdosis höher als 30mg machen. Dies führen wir auf die relativ geringe Fallzahl mit n= 57 (n=7 erhielten Biperiden Komedikation) zurück. Auch in diesem Patientengut zeigte sich – wie in der Literatur - eine besonders gute Verträglichkeit hinsichtlich der Biperiden-Komedikation (siehe Tabelle 6) bis zu einer Dosierung von 30mg täglich. Für die Substanz **Perazin** fand sich bei einer Medline-Recherche keine PET-Studie. Es wurden zwar Rezeptorbindungsstudien in vitro zu diversen Rezeptortypen, die durch Pera-

zin beeinflusst werden, am Rattenhirn durchgeführt, es wurde ein Antagonismus von D₂, D₁ und 5 HT_{2a}- Rezeptoren beschrieben^{122,123}, jedoch fehlen PET-Studien für den uns interessierenden postsynaptischen D₂-Rezeptorenbesatz im Verhältnis zur Perazindosis.

Hinsichtlich eines „atypischen Profils“ liegen für das nun schon fast 50 Jahre am Markt existierende Perazin keine aktuellen Studien vor, weder PET- Rezeptorbindungsstudien, noch Untersuchungen bezüglich Negativsymptomatik, Kognition und Affekt. Es liegen keine neueren Daten bezüglich der EPS Häufigkeiten in der Mono- oder der Kombinationstherapie vor.

Wenn wir nun die Ergebnisse der Substanz Olanzapin hinsichtlich der EPS-Komedikation mit denen für Perazin vergleichen, so zeigen sich grosse Ähnlichkeiten. Auch bei Perazin zeigte sich keine eindeutige Dosisabhängigkeit der EPS Komedikation. Es kann aus unserer Sicht gefolgert werden, dass Perazin ein ähnliches Bindungsverhalten am D₂-Rezeptor wie Olanzapin besitzen sollte und mehr „atypische“ Eigenschaften besitzt. Wie Leucht in seiner Metaanalyse²⁷ bezüglich Perazin empfohlen hat (2002 und im Update 2006¹²⁴) sollten unbedingt neue Studien auch auf Rezeptorebene für diese Substanz durchgeführt werden. Unsere Ergebnisse bezüglich der Biperiden Komedikation lassen sich dahingehend interpretieren, dass Perazin einen hohen Dissoziationskoeffizienten hat, ähnlich wie Olanzapin, welches auch in Pet Studien (nicht vorhanden für Perazin) eine schwache Bindung am D₂ Rezeptor zeigt. Hieraus ergeben sich Hinweise, dass Perazin sehr wahrscheinlich zu den locker bindenden Substanzen gehört und Risperidon zu den fester bindenden. Für Perazin liegt der Forschungsbericht von Byk Gulden¹²² von 1993 (Boer, R) vor. Hier wurde der K-1-Wert (Dissoziations- oder Affinitätskonstanten) (in nmol/l) am D₂-Rezeptor am Rattenhirn mit 20 angegeben. Um eine Vorstellung zu geben, liegen im Vergleich hierzu die Dissoziationskonstanten von Clozapin bei 125, von Fluphenazin bei 0,62, von Haloperidol bei 0,65 und von Sulpirid bei 8,5. Haloperidol zeigten eine deutlich niedrigere Dissoziationskonstante, also somit eine hohe Affinität an den D₂-Rezeptor. Siehe Tab 8.

In Bezug auf **Risperidon** beschrieb 1995 Kapur et al¹²⁵. anhand von PET-Bindungsstudien an einem schizophrenen Patientengut, dass bereits mit 2 mg Risperidon durchschnittlich 66% der Bindungsstellen besetzt sind, mit 4 mg 73%, mit 6 mg 79% (Mittelwerte) der Bindungsstellen am postsynaptischen D₂-Rezeptor besetzt sind. 1999 führten Nyberg et al.¹²⁶ D₂- Rezeptorbindungsstudien durch, wobei bei einer Tagesdosierung von 6 mg Risperidon täglich die Rezeptorbindung 82% betrug. Von 8 untersuchten Patienten hatten 6 EPS entwickelt; nach Reduktion auf 3 mg wurde ein Rezeptorbesatz von D₂-Rezeptoren von 72% gemessen. Von letzteren 6 Patienten mit 3 mg Risperidon täglich

entwickelten 3 Patienten EPS. Wenn auch diese Daten unseren Ergebnissen nicht exakt entsprechen, so fanden sich bei unseren Daten bei 3-4 mg 15,7% Biperiden- Komedikation und bei 5-6 mg Risperidon 20,8% Biperiden-Komedikation. Hinsichtlich der zuvor beschriebenen Studien kann somit auch bei unseren Daten von eindeutiger dosisabhängiger Korrelation Rezeptorbesatz/ EPS ausgegangen werden bei 6 mg Risperidon. Somit steht eine Quote von 20,8% Biperiden-Komedikation (bei uns) einem Rezeptorenbesatz von 79 bzw 82% Rezeptorenbesatz ³⁸ gegenüber. Stellt man unsere Ergebnisse denen von de Haan¹⁰¹ gegenüber, so zeigt sich bei 50% (3Patienten) der mit 3 mg behandelten Patienten EPS und bei 75% (6 von insgesamt 8) der mit 6mg behandelten Patienten EPS, bei uns dagegen die Quote bei 3 mg 15,7% der Patienten Biperiden- Komedikation, bei 6mg 20,8% Biperiden-Komedikation! Mögliche Erklärungen für die Unterschiede können an dem für die Studie ausgewählten Patientengut liegen (Ersterkrankung). Deren besondere Empfindlichkeit und die sehr kleine Fallzahl bei der Studie von De Haan können das Ergebnis erklären. Es lässt sich für unsere Ergebnisse spekulieren, dass die niedrigeren Zahlen für Biperiden-Komedikation bei den 2 Dosierungen deswegen zustande kommen, weil Biperiden-Komedikation entweder nicht erkannt oder nicht behandelt wurde, oder dass das von uns gewählte Kollektiv weniger empfindlich hinsichtlich EPS war, oder dass aufgrund der individuellen Behandlung der langsam aufdosierten, individuellen Behandlung die Patienten weniger EPS entwickelten. In der De Haan Studie waren die Dosierungen festgelegt. Bei den Erhöhungen der EPS bei antipsychotischen Kombinationstherapien von Risperidon sollte allerdings berücksichtigt werden, dass das Nebenwirkungsausgangsniveau schon deutlich höher anzusiedeln, und dadurch die Induktion von noch mehr behandlungsbedürftigen EPS limitiert ist.

Tabelle 8 :

Vergleich der **Dissoziationskonstanten** in vitro der Rezeptorbindungsstudien von Perazin, Olanzapin, Risperidon, Haloperidol und Chlorpromazin aus der Literatur:

	Dissoziationskonstante (K1-Werte) D2-Rezeptoren in nmol/l	
Perazin	20	Ratte, in vitro Rezeptorbindungsstudie (Boer et al. 1993) ¹²²
Olanzapin	17	Rattenhirn in vitro (Schotte 96) ¹²⁷ ,
	31	menschl. gekl. Rezeptorzellen in vitro (Schotte 96) ¹²⁷
	5,1	in vitro geklonte menschliche Hirnzellen(Seeman 2002) ¹ ,
Risperidon	3,3	in vitro im Rattenhirn,
	5,9	in vitro geklonte menschl. Rezeptorzellen (Schotte 96) ¹²⁷ ,
	1,1	in vitro menschl. geklonte Rezeptorzellen (Seeman 2002) ¹
Haloperidol	1,4	in vitro Rattenhirn ¹²⁷ (Schotte 96),
	1,8	in vitro menschl. Hirn ¹²⁷ (Schotte 96),
	0,55	in v. menschl Hirn(Seeman 2002) ¹
Chlorpromazin	0,99	in vitro menschliche geklonte Rezeptorzellen ¹

5.4 Dosisabhängigkeit der EPS bei Perazin, Olanzapin, Risperidon (Number needed to harm-NNH)

Anhand der AMÜP-Daten Auswertung erstellten wir für die Medikamente Risperidon, Perazin und Olanzapin Dosiscluster bezüglich der Induktion von EPS (Komedikation von Biperiden) bei verschiedenen Dosierungen (niedrig/mittel/hoch) in 6 unterschiedlichen aufsteigenden zusammengefassten Dosisbereichen (siehe Tab.6 und Abb. 25). Risperidon zeigte in allen Dosisbereichen eine deutlich erhöhte Rate an Komedikation von Biperiden, im Sinne einer Dosisabhängigkeit, danach kam Perazin, Olanzapin zeigte die niedrigsten Raten.

Um dieses Verhältnis zueinander der einzelnen Medikamente besser darstellen zu können, aber auch sie gegen eine Kontrolle (Nullgruppe) zu vergleichen und statistisch signifikante Unterschiede abzuschätzen, wählten wir die Darstellung der NNH, welche im folgenden besprochen wird.

Absolute Risikoberechnung- NNH (Number needed to harm), Darstellung und Vergleich der Dosisabhängigkeit der EPS von Perazin, Olanzapin und Risperidon im Vergleich zu Clozapin

Über eine Zusammenfassung verschiedener Dosisbereiche im unteren, mittleren und höheren Dosisbereich (6 Dosiscluster) der jeweiligen Substanzen ermittelten wir zu den jeweiligen Dosierungen die EPS Komedikation. Dies im Vergleich zu einer Stichprobe der mit Clozapin behandelten Patienten. Es fand sich eine Dosisabhängigkeit von Risperidon, welches auch keine Überlappungen der Konfidenzintervalle innerhalb der Dosierungen 1-,2-,4-,8 mg zeigte. Ab der Dosisstärke von 6mg Risperidon überlappten sich auch nicht mehr die Konfidenzintervalle von Olanzapin und Perazin. Risperidon lag im oberen Dosisbereich mit der Biperiden Komedikation wesentlich höher als Perazin und Olanzapin. Die beiden letzteren zeigten eine ähnliche EPS-Komedikation Häufigkeitenverteilung über alle mittleren bis höheren Dosisbereiche zwischen 3-10%. Die Konfidenzintervalle überlappten sich bei diesen beiden Medikamenten durchgehend über alle Dosierungen, so dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden gefunden werden konnte.

Aufgrund des Biperiden Komedikation-Dosisanstiegs bei Risperidon ist dies ein Hinweis auf eine eher eng bindende Substanz am D2- Rezeptor. Olanzapin und Perazin zeigen aufgrund ihrer fehlenden Dosisabhängigkeit Hinweise für nicht so eng am D2- Rezeptor bindende Substanzen und unterstützt unsere Einteilung von Perazin in eine locker bindende Substanz Richtung Atypika. (Fast-off- D2 – Theorie von Seeman).Es existiert zu dieser Darstellung bislang keine Literatur. Vergleichsstudien mit anderen Methoden existieren nicht.

5.5 Chlorpromazinäquivalenzdosierungen, Mikrographie nach Haase und Fast-off-D₂

Konzept nach Seeman

Bis heute stellt in der Forschung ein Problem dar, verschiedene Antipsychotika miteinander zu vergleichen. Seit den fünfziger Jahren werden hierzu Chlorpromazinäquivalente (CÄ) benutzt. Hierbei wurde die mittlere Dosis gemessen, bei der es zu einer Mikrographie kam. Referenzsubstanz war Chlorpromazin. Der Schwachpunkt bei dieser Methode ist, dass es außer Haases Handschriftentest keine standardisierten Verfahren zur Bestimmung der CÄ gibt. Für die neueren AP versuchte Woods¹²⁸ im Rahmen einer Metaanalyse CÄ zu berechnen, wobei allerdings Chlorpromazin als Vergleichssubstanz nicht gegeben wurde.

Der Haase'sche Begriff der neuroleptischen Schwelle schlägt die Brücke zu Seemans' "Fast-Off" Modell. Was dieser durch eine Handschriftenveränderung im Sinne einer Mikrographie gemessen hat, wurde von jenem im Pet dargestellt. Das Zeichen des Beginns der antipsychotischen Wirkung nach Haase entspricht einer 80%igen Blockade dopaminerger Neurone nach Seeman¹ (Nach dem „Fast-Off“ Konzept setzt die antipsychotische Wirkung jedoch deutlich früher ein¹⁰⁰ (Kapur). Die Sonderstellung von Clozapin, an der das Modell der neuroleptischen Schwelle zerbrach, lässt sich in Seeman's Modell widerspruchsfrei beschreiben. Im Gegensatz zu Haase stellen für Seeman auftretende EPS nur zu vermeidende Nebenwirkungen dar. Übersetzt man Haase ins Seemansche Modell so kann man die neuroleptische Schwelle und 80% Rezeptorenbesatz gleichsetzen. Bei dem von uns gewählten Vergleichsmaßstab der Biperidengabe wird dabei nicht nur auf die 80% Schwelle focussiert, sondern der gesamte Bereich über 80% Blockade als Vergleichsmaßstab definiert. Aufgrund der grossen Fallzahl konnte im Biperidenmodell jeder einzelne Dosierungsschritt analysiert werden. Bei Haase und noch mehr bei Seeman mussten dagegen Mittelwerte über die Dosierungsschritte gebildet werden. So kann mit Haase nicht vorhergesagt werden, wie viele Patienten bei 1,2, oder 3mg der Substanz X die neuroleptische Schwelle schon erreicht haben. Weiterhin kann in diesem Modell nicht die unterschiedliche Bindungsart am D2- Rezeptor berücksichtigt werden. Die berechneten Chlorpromazinäquivalente bilden daher weder Unterschiede im Rahmen der Rezeptorphysiologie, noch die Unterschiede der gegebenen Dosierung ab. Seeman's Modell focussiert nun ganz auf die Rezeptorphysiologie. Auch bei ihm blieb der Einflussfaktor der gegebenen Dosierung unberücksichtigt. Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Pet-Untersuchung musste auf das Medikament im Allgemeinen abstrahiert werden. Genauere Dosis-Wirkungsprinzipien lassen sich aus methodischen Gründen nicht genauer abbilden. Die Berücksichtigung einzelner Dosierungsschritte gelingt nun über den Ansatz der Biperiden Komedikation. Hierbei wird die Rezeptorphysiologie sicherlich unschärfer dargestellt, allerdings könnte diese Unschärfe über die grossen Fallzahlen wieder nivelliert werden und es können die einzelnen Dosierungsschritte dargestellt werden. Dies ist wiederum notwendig, um Medikamente, die ein sehr unterschiedliches Bindungsverhalten am D2-Rezeptor zeigen, miteinander vergleichen zu können. Zu diesem Zweck wurde auf die Berechnung der ED 50 zurückgegriffen. Dieses Verfahren das in der pharmakologischen Testung zu den Standardverfahren gehört, wurde schon früher von Davies¹²⁹ zur Berechnung von antipsychotischen Vergleichsdosierungen benutzt. Wenn man die Häufigkeit der Biperidenkomedikation in Verhältnis zu den gegebenen Dosierungen setzt, lassen sich Dosis-

Wirkungskurven beschreiben. Der Umkehrbruch (mg /% Biperidengabe) lässt unterschiedliche Medikamente (Risperidon, Perazin) miteinander vergleichbar werden.

5.6 Probitanalyse und ED 50:

Mehr als 80% des D₂- Rezeptorbesatzes als Schwelle für Anticholinergika –Gabe und somit Zeichen der Überdosierung in Form von EPS lassen sich auch mit der Methode der Probitanalyse darstellen. Sie zeigt an mit welcher Wahrscheinlichkeit bei welcher Dosierung das Präparat schon zu hoch dosiert ist. Über die Wahrscheinlichkeit der Biperidenkomedikation auf eine bestimmte Dosis eines Medikamentes zu kommen lassen sich Vergleichsdosierungen anderer Präparate bestimmen. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass ansteigende Dosierungen mit ihrer etwaigen Biperidenkomedikation realitätsnah abgebildet werden. In der Interpretation unserer Ergebnisse (siehe Tab.6 und Abb.25) steigen die Biperidengaben von Risperidon beinahe linear von Beginn dosisabhängig an. Ähnliche dosisabhängige Anstiege für die Gabe von Anticholinergika finden sich für Risperidon schon vorher beschrieben¹³⁰. Für Perazin zeigte sich nur ein geringer dosisabhängiger Anstieg der zu erwartenden Biperidengabe. Die Modellrechnung sollte zu einer besseren Vergleichbarkeit der Präparate führen. Das Problem bisheriger Vergleichsmassstäbe wie der CPZ-Äquivalente, besteht in der Nichtberücksichtigung von Dosiswirkungen. Diese gehen in der Mittelwertbildung, die zu einem starren Übersetzungsfaktor führt, unter. Nach dem Modell von Seeman wäre zu erwarten, dass dies nur bei den Medikamenten, die sich ähnlich an den D₂- Rezeptor binden, sinnvoll möglich ist. Wie aus der Tab.6 hervorgeht, blieb der Quotient Perazin/Risperidon nicht konstant. Wie nach dem „fast-off-D₂“- Konzept zu erwarten, wurde der Quotient mit steigenden Dosierungen geringer. Den nicht linearen Kurvenverlauf von Perazin interpretieren wir als Hinweis auf eine nicht so enge Bindung am D₂-Rezeptor. Nach den dargestellten Ergebnissen sollte sich Perazin bezüglich der Bindungsfestigkeit am D₂-Rezeptor zwischen Risperidon einerseits und Clozapin andererseits bewegen. Darauf weist auch einere ältere Bindungsstudie von Seeman 1978¹³¹ hin. Das von Seeman beschriebene höchst unterschiedliche Bindungsverhalten am Dopaminrezeptor lässt nichtlineare, dosisabhängige Wirkungen am D₂-Rezeptor vermuten. Bei unterschiedlichem Bindungsverhalten sollten demnach die Kurven dissoziieren, bei ähnlichem nahezu parallel verlaufen. Interessanterweise konnte für Olanzapin kein klarer Dosisbezug für die Biperidengabe berechnet werden. Dies wäre anhand der anderen Ergebnisse (NNH, fehlender statistischer Unterschied zu Perazin) zu erwarten gewesen. Da die Biperidengabe

in der Olanzapingruppe ein relativ seltenes Ereignis ist, können hier schon kleine Unschärfen zu erheblichen Veränderungen bei der Modellberechnung führen. Bei Perazin hingegen könnte der sehr breite Dosierungsbereich, in dem das Medikament eingesetzt wird, dazu führen, dass sich der Einfluss der Dosis in dem Modell darstellen lässt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die Darstellung eine Möglichkeit von vergleichbaren Dosierungen verschiedener Präparate gefunden wurde. In unseren Ergebnissen zeigten sich Hinweise auf unterschiedliches dosisabhängiges Verhalten am D2- Rezeptor durch Perazin und Risperidon. Eng und locker bindende Substanzen können durch die Methode voneinander unterschieden werden. Ferner stellt die dosisabhängige Risikoabschätzung in % der EPS ein gutes Mittel dar, Vergleichsdosierungen der Präparate untereinander für realistischere Vergleichsstudien zu gewinnen. Die heute gängige Praxis, unterschiedliche Antipsychotika über Chlorpromazinäquivalente in Beziehung zu setzen, ist aus unserer Sicht nicht ideal. Chlorpromazinäquivalente werden über Mittelwerte (alle Dosen eines Medikamentes) ermittelt. Dosiseffekte werden nicht berücksichtigt. Die durch die Probitanalyse ermittelten Werte entsprechen EPS- Wahrscheinlichkeiten bei bestimmten Dosisveränderungen und spiegeln dadurch auch sehr wahrscheinlich Vorgänge auf Rezeptorebene. Wenn man nun den Beginn der EPS Werte als oberstes Dosislimit (=80% D2- Rezeptorbesatz) sieht, besteht die Möglichkeit zur Berechnung von Äquivalenzdosierungen. Mit dieser Methode ließe sich abschätzen, wann es bei unterschiedlich bindenden Antipsychotika zu der angestrebten Blockade von 60-70% der D2- Rezeptoren kommt.

Tab 9: Derzeitige Chlorpromazinäquivalenzdosierungen: Auszug verschiedener Medikamente¹³²:

Substanz	Approx.CPZ-Äquivalent	Orale Tagesdosis (mg)
Haloperidol	50	1,5-20
Olanzapin	50	5-20
Risperidon	50	0,5-8
Clozapin	1	12,5-450
Perazin	1	75-600
Quetiapin	1	150-750

5.7 Katalepsiedosis und Häufigkeit der Biperidengabe

Katalepsie kommt aus dem Griechischen und bedeutet: „Festhalten“. In der Medizin bedeutet es anhaltendes Verharren in einer bestimmten - eventuell sogar unbequemen - Körperhaltung unter Erhöhung der Muskelspannung (Muskeltonus). Passiven Bewegungen wird ein wächsern wirkender Widerstand entgegengesetzt (Flexibilitas cerea). Die Katalepsie kommt vor bei katatoner Schizophrenie, nach Enzephalitiden, selten bei konversionsneurotischen Störungen, oder auch experimentell im Tierversuch bei Gabe von Dopaminantagonisten. Im Hinblick auf den Begriff „Katalepsie“ in der Psychiatrie sind noch zwei andere Begriffe zu nennen: Zum ersten Parkinsonoid und zum zweiten Depolarisationsblock. Unter chronisch neuroleptischer Behandlung **sistiert** die Entladung dopaminerger Neuronen. Die dopaminergen Neuronen können nicht mehr durch die exzitatorische Aminosäure Glutamat erregt werden, bei lokaler Gabe des inhibitorischen Transmitters GABA entladen sie sich wieder. Der Depolarisationsblock ist im Bereich nigrostriataler dopaminergener Neuronen bedeutsam für Katalepsie beim Tier, bzw. das Parkinsonoid beim Menschen und derjenige mesokortikaler Neuronen für die antipsychotische Wirkung. Die Latenz bis zum Eintreten des Depolarisationsblocks könnte mit dem klinisch verzögerten Einsetzen der antipsychotischen Wirkung zusammenhängen. Als Indiz für die neuroleptische Potenz wird die kataleptogene Wirkung im Tierversuch gesehen.

Katalepsiedosis Perazin:

Hinsichtlich Perazin wurden Untersuchungen durchgeführt bei der Ratte am Block¹³³ (Stille 1971, Quelle Perazin Buch), und bei der Maus an der Drahtbügelbrücke¹³⁴ (Julou und Mitarbeiter 1967). Es zeigt sich beim Katalepsieversuch bei der Ratte am Block eine dosisabhängige Wirkung von Perazin, in den Stufen 50 mg/kg KG (10% Katalepsie), 100 mg/kg KG (70% Katalepsie), 150 mg/kg KG (80 % Katalepsie) und 450 mg/kg KG (95% Katalepsie) aufsteigend! Diese Daten sind mit unseren Ergebnissen nicht übereinstimmend. In unseren Ergebnissen bezüglich Perazin fand sich keine klare Dosisabhängigkeit. Zu diskutieren ist anhand unserer Daten, wenn man den Beginn der Katalepsie mit den Prozentzahlen unserer anticholinergen Medikation gleichsetzt, ob bei den damaligen Experimenten in einem anderen Bereich der Dosis-Wirkungskurve beobachtet wurde. Eine andere Erklärungsmöglichkeit ist natürlich diejenige, dass die Untersuchungen am Tiermodell nicht die humanphysiologischen Bedingungen widerspiegeln.

Katalepsiedosis Olanzapin:

Die Induktion von Katalepsie bei Ratten bei Olanzapin liegt bei 23 (18,7-29) mg/kg Körpergewicht. Dies sind ED 50 Werte per os mit 95 % Konfidenz-Intervallen¹³⁵ (Moore et al. 1993).

Katalepsiedosis Risperidon:

Die Induktion von Katalepsie bei Ratten lag bei Risperidon bei 4,3 (3,4-5,5) mg/kg Körpergewicht. Dies sind ED 50 Werte per os mit 95% Konfidenz-Intervall¹³⁵.

Katalepsiedosis Clozapin :

Die Induktion von Katalepsie bei Ratten lag bei Clozapin bei >80mg/kg Körpergewicht. Dies sind ED 50 Werte per os mit 95% Konfidenzintervall¹³⁵.

Wenn man die deutlich unterschiedlichen Katalepsiedosisierungen von Risperidon (4,3mg/kg KG) gegen Olanzapin(23mg/kgKG) und Clozapin (80mg/kgKG) betrachtet in der Ed 50 und mit uns nur bei 10% und 70% Katalepsie vorliegenden Perazinwerte (entsprechend 50mg/kgKG-100mg/kgKG Perazin) vergleicht, deutet es darauf hin, dass Perazin eher eine Substanz ist, bei der ähnlich hohe Dosen wie für Olanzapin und Clozapin benötigt werden um eine Katalepsie zu erzeugen. Die Werte von Olanzapin und Clozapin liegen weit vom Risperidon –Wert entfernt. Wenn man den Wert abschätzt zwischen 10 und 70% bei Perazin 50/100mg/kg KG dann liegt der geschätzte Wert bei 50 % (zwischen 50-100mg/kg KG) auch weit von dem von Risperidon entfernt.

Diese Daten aus dem tierexperimentellen Bereich stützen die Beobachtung, dass es sich bei Perazin um eine Substanz handelt, die hinsichtlich EPS gut vertäglich ist.

5.8 Kosten von Perazin, Olanzapin und Risperidon im Vergleich

Kostenaufstellung der Medikamente Perazin (200 mg Tagesdosierung)/Risperidon (4mg Tagesdosierung)/Olanzapin (15 mg Tagesdosierung) - Daten aus 2008 (Rote Liste) und Direktangabe Hersteller Neuraxpharm Stand 03/08:

Tab.10:

Kosten/ Anzahl Präparat Original® /Generikum	Tagestherapie- Kosten In €	Jahres- Therapiekosten in €	Wie viele Behandlungen auf einen Olanza- pin(Zyprexa®) -patienten mit	100.000 Patienten kosten in € pro Jahr
Taxilan®	0,87	317,5	14	31.755.000
z.B:Perazin- neuraxpharm	0,71	259,15	17	25.915.000
Risperdal®	5,92	2160,8	2	21.600.000
z.B:Risperidon- neuraxpharm	1,99	726,3	6	72.635.000
Zyprexa®	12,12	4423,8	1	442.380.000
z.B:Olanzapin- neuraxpharm	5,53	2018,45	2	201.845.000

Somit ist Risperdal® um das 8-fache, Zyprexa® sogar um das 17-fache teurer als Perazin-neuraxpharm in den Tagestherapiekosten.

Tab.11:

Präparat:	Verordnungshäufigkeiten 2006 in Mio:	Veränderung in % zu 2005	Mittl.Kosten in E je DDD 2006.
Perazin:	15,9	-1,8%	0,46
Olanzapin:	30,7	+6,2%	7,06
Risperidon:	27,6	+9,6	7,94

Häufigkeiten der Verordnung nach der Erhebung des GKV-Arzneimittelindex(es) (mehr als 90% der Verordnungen in der BRD), nach DDD (defined daily dose) in 2006, Quelle: Arzneiverordnungsreport 2007³²

5.9 Die Notwendigkeit zu weiteren Studien aufgrund der aufgeworfenen Fragestellungen

Die Metaanalyse von Leucht 2002²⁷/ 2006¹²⁴, konnte trotz der einzelnen Berichte, dass Perazin im Vergleich zu anderen Antipsychotika mit weniger EPS assoziiert ist, die positive generelle Aussage nicht aus den wenigen verfügbaren Studien erheben. Es wurde aber festgestellt, dass aufgrund der guten Verträglichkeit eventuell „atypische“ Eigenschaften zu erwarten wären. Neue, grössere und moderne Studien würden gebraucht, um dies zu bestätigen. Diese Ansicht lässt sich anhand unserer Datenlage nur bestärken. Zusätzlich erfahren unsere Erkenntnisse in jüngster Zeit Unterstützung durch die Ergebnisse der CATIE¹³⁶ und CUTLASS¹³⁷ Studien, in denen eindeutig Hinweise für eine gute Verträglichkeit „typischer“ Antipsychotika im Vergleich zu den neueren „Atypika“ gefunden wurden, und die zunehmend eine lebhafte Diskussion in Rückbesinnung auf die günstigen älteren Antipsychotika entfacht hat. Die „Atypizität“ der neueren Antipsychotika wird unseres Erachtens zu Recht kritisch diskutiert^{138,139,140,141,142}. Auch das britische National Institute for Clinical Excellence (NICE) hat in seinen Leitlinien im Januar 2006 empfohlen, Patienten, die auf „typische“ Antipsychotika gut eingestellt sind, nicht auf „atypische“ Antipsychotika umzustellen. Für ein solches Vorgehen besteht ein Mangel an Langzeitstudien¹⁴³.

Hinsichtlich der guten Verträglichkeit von Perazin ist es aus unserer Sicht notwendig, bei 30-jährigem Einsatz in Deutschland und guter klinischer Wirksamkeit die fehlenden randomisierten kontrollierten Studien und PET-Untersuchungen bezüglich Wirkung und Verträglichkeit nachzuholen. Da bei Perazin schon seit vielen Jahren der Patentschutz erloschen ist, sind die produzierenden Firmen leider nicht zu weiteren Studien bereit, obwohl aus unserer Sicht eine PET-Studie des D2-Rezeptorenbesatzes, aber auch Untersuchungen weiterer Rezeptortypen (5HT-2a, acetylcholinerge Rezeptoren) angezeigt ist. Hinsichtlich der Verträglichkeit von EPS, eines der Hauptkritikpunkte der Antipsychotikatherapie, liegt Perazin im ähnlichen Bereich wie Olanzapin. Der beschränkte Einsatz der Substanz nur in Deutschland, Polen, Ländern des früheren Jugoslawiens und der Niederlande wird aus unserer Sicht der Substanz nicht gerecht. Sie sollte in großen, randomisierten und plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien getestet werden um dann evtl. in strukturschwachen Ländern als besonders kostengünstiges Medikament eingesetzt werden zu können.

7.0 Zusammenfassung

Risperidon, Olanzapin und Perazin werden in der Regel zur Behandlung schizophrener Psychosen eingesetzt. Es fand sich ein hochsignifikanter Unterschied bei der Behandlung von EPS zwischen „atypischen“ Risperidon (18% Biperidengabe) und den beiden anderen Substanzen. Zwischen dem „typischen“ Perazin (8,7%) und dem „atypischen“ Olanzapin (6,4% Biperidengabe) fand sich kein statistisch fassbarer Unterschied. Unter dem Aspekt der Häufigkeit behandlungsbedürftiger EPS ist Perazin dem Risperidon überlegen und im Vergleich zu Olanzapin als gleichwertig anzusehen.

Risperidon zeigte eine klare Dosisabhängigkeit bezüglich der Verordnungshäufigkeit von Biperiden. Sehr viel schwächer ausgeprägt fand sich eine Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung bei Perazin, während sich dies für Olanzapin nicht darstellen ließ.

Die Kombination verschiedener Antipsychotika stellt einen erheblichen Risikofaktor für die Entwicklung von EPS dar. Dies gilt besonders für die relativ gut verträglichen Substanzen und Dosierungen.

Auch die Ergebnisse der Grundlagenforschung weisen darauf hin, dass Perazin ein „ver-gessenes Atypikum“ zu sein scheint. Die vorgelegten Ergebnisse ließen sich widerspruchsfrei mit dem „fast-off- D₂ (loose-binding)“-Konzept in diesem Sinne interpretieren.

Unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten ist dieses Ergebnis bemerkenswert und sollte dazu führen, dass Perazin weiter auf seine positiven Eigenschaften hin untersucht wird. Unterstützt werden unsere Ergebnisse durch die jüngsten Erkenntnisse aus der CATIE und CUTLASS-Studie, in der „typische“ Antipsychotika erstaunlich gut hinsichtlich Outcome, EPS und Verträglichkeit abschnitten.

7.0 Abkürzungsverzeichnis

-alphabetisch-

AGATE	Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie
AMÜP	Arzneimittelsicherheit,-und Überwachungsprojekt
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness
CUtLASS	Cost UtilityOf The latest Antipsychotic Drugs In Schizophre- - nia Study
CPZ	Chlorpromazin
CÄ	Chlorpromazinäquivalente
DDD	defined daily dose
ED 50	Effektdosis, bei der 50% durch Wirkung betroffen sind
EPS	Extrapyramidale Störungen
NICE	National Institute for Clinical Excellence
PET	Positronenemissionstomographie
UAW	Unerwünschte Arzneimittel - Wirkung

8.0 Literatur

- ¹ Seeman, P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* **47**, 27-38 (2002)
- ² Haase, H.J. [Occurrence and interpretation of psychomotor parkinsonism in megaphen or largactil prolonged therapy.]. *Nervenarzt* **25**, 486-92 (1954).
- ³ Farde, L. et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* **49**, 538-44 (1992).
- ⁴ Laborit, H., Huguennard, R., Alluaume, R.. Un nouveau stabilisateur neuro-vegetatif le 4560 RP. *Press. Med* **60**, 260 (1952)
- ⁵ Delay, J., Deniker, P., Harl & Grasset, A. [N-dimethylamino-propylchlorophenothiazine (4560 RP) therapy of confusional states.]. *Ann Med Psychol (Paris)* **110**, 398-403 (1952).
- ⁶ Davis, J.M, Casper, R. C. General principles of the clinical use of neuroleptics. In: Clark, W.G., DeL Guidice, J. (eds) principles of Psychopharmacology, New York San Francisco London: 2nd ed. Academic Press; pp 511- 536 (1998)
- ⁷ Baldessarini, R.J. Clinical and epidemiologic aspects of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* **46**, 8-13 (1985).
- ⁸ Eichelbaum, M. & Gross, A.S. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism—clinical aspects. *Pharmacol Ther* **46**, 377-94 (1990).
- ⁹ Rijcken, C.A., Monster, T.B., Brouwers, J.R. & de Jong-van den Berg, L.T. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol* **23**, 657-9 (2003).
- ¹⁰ Enss, H., Hartmann, K., Hippus, H., Richter, H.E.: klinische Erfahrungen mit einem neuen Piperazin – Derivat des Phenothiazins in der Neuro-Psychiatrie. Sonderdruck aus: *Archiv für Neurologie und Nervenkrankheiten* **197**, 5, 534-550 (1958).
- ¹¹ Seeman, P. Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev* **32**, 229-313 (1980).
- ¹² Breyer-Pfaff, U., Brinkschulte, M., Rein, W., Schied, H.W. & Straube, E. Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics. Pharmacokinetic data. *Pharmacopsychiatria* **16**, 160-5 (1983).
- ¹³ Bauer, D. & Gaertner, H.J. [Effects of neuroleptics on liver function, the hematopoietic system, blood pressure and temperature regulation. Comparison of clozapine, perazine and haloperidol by evaluating medical records]. *Pharmacopsychiatria* **16**, 23-9 (1983).
- ¹⁴ Pietzcker, A., Poppenberg, A., Schley, J. & Muller-Oerlinghausen, B. Outcome and risks of ultra-long-term treatment with an oral neuroleptic drug. Relationship between perazine serum levels and clinical variables in schizophrenic outpatients. *Arch Psychiatr Nervenkr* **229**, 315-29 (1981).
- ¹⁵ Malin, J.P., Rosenberg, L., Multidimensionale pharmakopsychiatrische Untersuchungen mit dem Neuroleptikum Perazin. 5. Mitteilung: Beeinflussung der ventrikulären Erregungsrückbildung im Elektrokardiogramm. *Pharmakopsychiatrie* **7**: 41-49 (1974)
- ¹⁶ Grohmann, R., Koch, R. & Schmidt, L.G. Extrapyramidal symptoms in neuroleptic recipients. *Agents Actions Suppl* **29**, 71-82 (1990).
- ¹⁷ Lohmann, T., Ferbert, A. & Ebel, H. A unique case of tardive dystonia induced by short-term therapy with perazin. *Pharmacopsychiatria* **28**, 263-5 (1995).
- ¹⁸ Roelcke, U. et al. "Sunbath polyneuritis": subacute axonal neuropathy in perazine-treated patients after intense sun exposure. *Muscle Nerve* **19**, 438-41 (1996).
- ¹⁹ Mollering, M. [Perazine-induced agranulocytosis—case report]. *Z Kinder Jugendpsychiatr* **16**, 27-30 (1988).
- ²⁰ Krueger, H.J. & Schwarz, H. [New aspects of long-term neuroleptic therapy in psychiatric dispensaries and clinics.]. *Med Welt* **9**, 463-7 (1963).
- ²¹ Hippus, H., Selbach, H.. Zur medikamentösen Dauertherapie bei Psychosen. *Neuropsychopharmakologie, 2. Symposium, Nürnberg Med. Exp.* **5**, 298-305 (1961).

-
- ²² Helmchen, H., Hippus, H. & Tiling, P. [Cooperation of clinical and practical medicine in the long-term drug therapy of patients with psychoses]. *Internist (Berl)* **8**, 328-31 (1967).
- ²³ Schmidt, L.G., Schussler, G., Kappes, C.V. & Muller-Oerlinghausen, B. [Comparison of higher-dose haloperidol therapy with perazine standard therapy in acute schizophrenic patients]. *Nervenarzt* **53**, 530-6 (1982).
- ²⁴ Bente, D., Feder, J., Helmchen, H., Hippus, H. & Rosenberg, L. [Double blind test of three antidepressants. 3. Methodical problems]. *Arzneimittelforschung* **24**, 205-7 (1974).
- ²⁵ Schied, H.W., Rein, W., Straube, E., Jung, H. & Breyer-Pfaff, U. Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics: psychopathological results. *Pharmacopsychiatria* **16**, 152-9 (1983).
- ²⁶ Rietschel, M., Laux, G., Möller, H.-J. Perazin bei neuroleptikabedingter Akathisie. *Psychopharmakotherapie* **3**, 184-190 (1996).
- ²⁷ Leucht, S. & Hartung, B. Perazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002832 (2002).
- ²⁸ Bender, S. et al. Antipsychotic efficacy of the antidepressant trimipramine: a randomized, double-blind comparison with the phenothiazine perazine. *Pharmacopsychiatry* **36**, 61-9 (2003).
- ²⁹ Dieterle, D.M., Muller-Spahn, F. & Ackenheil, M. [Effectiveness and tolerance of zotepine in a double-blind comparison with perazine in schizophrenic patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **59 Suppl 1**, 18-22 (1991).
- ³⁰ Klimke, A., Klieser, E., Lehmann, E. & Miele, L. Initial improvement as a criterion for drug choice in acute schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* **26**, 25-9 (1993).
- ³¹ Wetzell, H., von Bardeleben, U., Holsboer, F. & Benkert, O. [Zotepine versus perazine in patients with paranoid schizophrenia: a double-blind controlled trial of its effectiveness]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **59 Suppl 1**, 23-9 (1991).
- ³² Schwabe, U., Paffrath (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2007*, Springer Medizin Verlag, 796-805 (2007).
- ³³ Benkert, O., Hippus, H. et al. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer Medizin Verlag Heidelberg* **5**. Auflage: 159-225 (2005).
- ³⁴ Fuller, R.W. & Snoddy, H.D. Neuroendocrine evidence for antagonism of serotonin and dopamine receptors by olanzapine (LY170053), an antipsychotic drug candidate. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **77**, 87-93 (1992).
- ³⁵ Bymaster, F.P. et al. In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: a novel, atypical antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry* **58 Suppl 10**, 28-36 (1997).
- ³⁶ Pilowsky, L.S. et al. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine—a 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* **124**, 148-53 (1996).
- ³⁷ Ereshefsky, L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* **57 Suppl 11**, 12-25 (1996).
- ³⁸ Moore, N.A., Rees, G., Sanger, G. & Tye, N.C. Effects of olanzapine and other antipsychotic agents on responding maintained by a conflict schedule. *Behav Pharmacol* **5**, 196-202 (1994).
- ³⁹ Ring, B.J., Binkley, S.N., Vandenbranden, M. & Wrighton, S.A. In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. *Br J Clin Pharmacol* **41**, 181-6 (1996).
- ⁴⁰ Ring, B.J. et al. Identification of the human cytochromes P450 responsible for in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. *J Pharmacol Exp Ther* **276**, 658-66 (1996).
- ⁴¹ Beasley, C.M., Jr. et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)* **124**, 159-67 (1996).
- ⁴² Tollefson, G.D., Beasley, C.M., Jr., Tamura, R.N., Tran, P.V. & Potvin, J.H. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* **154**, 1248-54 (1997).
- ⁴³ Tandon, R. Safety and tolerability: how do newer generation “atypical” antipsychotics compare? *Psychiatr Q* **73**, 297-311 (2002).
- ⁴⁴ Janssen, P.A. et al. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-5₂ and dopamine-D₂ antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* **244**, 685-93 (1988).
- ⁴⁵ Moller, H.J., Pelzer, E., Kissling, W., Riehl, T. & Wernicke, T. Efficacy and tolerability of a new antipsychotic compound (risperidone): results of a pilot study. *Pharmacopsychiatry* **24**, 185-9 (1991).
- ⁴⁶ Livingston, M.G. Risperidone. *Lancet* **343**, 457-60 (1994).
- ⁴⁷ Peuskens, J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-

-
- centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry* **166**, 712-26; discussion 727-33 (1995).
- ⁴⁸ Livingston, M.G. Risperidone. *Lancet* **343**, 457-60 (1994).
- ⁴⁹ Peuskens, J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry* **166**, 712-26; discussion 727-33 (1995).
- ⁵⁰ Moller, H.J. et al. Risperidone in the treatment of schizophrenia: results of a study of patients from Germany, Austria, and Switzerland. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **247**, 291-6 (1997).
- ⁵¹ Kapur, S., Remington, G., Zipursky, R.B., Wilson, A.A. & Houle, S. The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci* **57**, PL103-7 (1995).
- ⁵² Carlsson, A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **1**, 179-86 (1988).
- ⁵³ Lehmann, H.E. & Ban, T.A. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* **42**, 152-62 (1997).
- ⁵⁴ Creese, I., Burt, D.R. & Snyder, S.H. Dopamine receptor binding: differentiation of agonist and antagonist states with 3H-dopamine and 3H-haloperidol. *Life Sci* **17**, 933-1001 (1975).
- ⁵⁵ Meltzer, H.Y. Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review. *Br J Psychiatry Suppl*, 23-31 (1996).
- ⁵⁶ Creese, I., Burt, D.R. & Snyder, S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* **192**, 481-3 (1976).
- ⁵⁷ Seeman, P., Guan, H.C. & Van Tol, H.H. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature* **365**, 441-5 (1993).
- ⁵⁸ Palmer, B.W., Heaton, R.K. & Jeste, D.V. Extrapyramidal symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **45**, 791-4 (1999).
- ⁵⁹ Benkert, O., Hippus, H. et al. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. *Springer Medizin Verlag Heidelberg* **5**. Auflage: 176-177 (2005)
- ⁶⁰ Sedvall, G. et al. Recent developments in PET scan imaging of neuroreceptors in schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* **32**, 22-9 (1995).
- ⁶¹ Zakzanis, K.K. & Hansen, K.T. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res* **32**, 201-6 (1998).
- ⁶² Wiesel, F.A., Farde, L., Nordstrom, A.L. & Sedvall, G. Central D1- and D2-receptor occupancy during antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **14**, 759-67 (1990).
- ⁶³ Crow, T.J. Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* **139**, 251-4 (1981).
- ⁶⁴ Keibian, J.W. & Calne, D.B. Multiple receptors for dopamine. *Nature* **277**, 93-6 (1979).
- ⁶⁵ Bogerts, B., Meertz, E. & Schonfeldt-Bausch, R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry* **42**, 784-91 (1985).
- ⁶⁶ Finlay, J.M. Mesoprefrontal dopamine neurons and schizophrenia: role of developmental abnormalities. *Schizophr Bull* **27**, 431-42 (2001).
- ⁶⁷ Gur, R.E. et al. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* **155**, 1711-7 (1998).
- ⁶⁸ Wong, A.H. & Van Tol, H.H. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* **27**, 269-306 (2003).
- ⁶⁹ Kornhuber, J. & Weller, M. [Current status of biochemical hypotheses in the pathogenesis of schizophrenia]. *Nervenarzt* **65**, 741-54 (1994).
- ⁷⁰ Dean B. Understanding the pathology of schizophrenia: recent advances from the study of the molecular architecture of postmortem CNS tissue. *Postgrad Med J* **78**, 142-8 (2002).
- ⁷¹ Haase, H.J. [The therapeutic axis syndrome of neuroleptic drugs and its relations to extrapyramidal symptomatology.]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **29**, 245-68 (1961).
- ⁷² Riederer, P., Laux, G., Pödlinger, W. NEURO-PSYCHOPHARMAKA. Ein Therapie-Handbuch. Band 4: Neuroleptika. *Springer Verlag Wien New York*. **2.**, neubearbeitete Auflage: 31-32 (1998)
- ⁷³ Matz, R., Rick, W., Thompson, H. & Gershon, S. Clozapine—a potential antipsychotic agent without extrapyramidal manifestations. *Curr Ther Res Clin Exp* **16**, 687-95 (1974).
- ⁷⁴ Simpson, G.M. & Varga, E. Clozapine—a new antipsychotic agent. *Curr Ther Res Clin Exp* **16**, 679-86 (1974).
- ⁷⁵ Idanpaan-Heikkila, J., Alhava, E., Olkinuora, M. & Palva, I. Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lan*

- et 2*, 611 (1975).
- ⁷⁶ Jungi, W.F. et al. [Frequent cases of agranulocytosis due to clozapin (leponex) in eastern Switzerland]. *Schweiz Med Wochenschr* **107**, 1861-4 (1977).
- ⁷⁷ Lieberman, J.A., Kane, J.M. & Johns, C.A. Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* **50**, 329-38 (1989).
- ⁷⁸ Kane, J.M. et al. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* **58**, 965-72 (2001).
- ⁷⁹ Fleischhacker, W.W. New drugs for the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* **388**, 24-30 (1995).
- ⁸⁰ Pickar, D. Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia. *Lancet* **345**, 557-62 (1995).
- ⁸¹ Tamminga, C.A. "New" rather than "atypical". *Psychopharmacology (Berl)* **148**, 20-1 (2000).
- ⁸² Carpenter, W.T., Jr., Conley, R.R., Buchanan, R.W., Breier, A. & Tamminga, C.A. Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* **152**, 827-32 (1995).
- ⁸³ Meltzer, H.Y. Clozapine: is another view valid? *Am J Psychiatry* **152**, 821-5 (1995).
- ⁸⁴ Bartzokis, G. Schizophrenia: breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation. *Neuropsychopharmacology* **27**, 672-83 (2002).
- ⁸⁵ Grohmann, R. et al. Adverse psychic reactions to psychotropic drugs—a report from the AMUP study. *Pharmacopsychiatry* **26**, 84-93 (1993).
- ⁸⁶ Helmchen, H., Hippus, H., Muller-Oerlinghausen, B. & Ruther, E. [Drug monitoring in psychiatry]. *Nervenarzt* **56**, 12-8 (1985).
- ⁸⁷ Ananth, J.V., Ban, T.A., Lehmann, H.E. & Rizvi, F.A. An adverse reaction unit: results and functions. *Am J Psychiatry* **127**, 1339-44 (1971).
- ⁸⁸ Greenblatt, D.J., Shader, R.I. & Koch-Weser, J. Psychotropic drug use in the Boston area. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Arch Gen Psychiatry* **32**, 518-21 (1975).
- ⁸⁹ Swett, C., Jr. Patterns of drug use in psychiatric inpatient wards. *J Clin Psychiatry* **40**, 464-8 (1979).
- ⁹⁰ Hurwitz, N. & Wade, O.L. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J* **1**, 531-6 (1969).
- ⁹¹ Smidt, N.A. & McQueen, E.G. Adverse reactions to drugs: a comprehensive hospital inpatient survey. *N Z Med J* **76**, 397-401 (1972).
- ⁹² Ruther, E. et al. [Drug monitoring in psychiatry (author's transl)]. *Arzneimittelforschung* **30**, 1181-3 (1980).
- ⁹³ Schmidt, L.G., Czerlinsky, H. & Stockel, M. Longitudinal assessment of psychotropic drug use in acutely-ill psychiatric inpatients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* **25**, 244-50 (1987).
- ⁹⁴ Spießl H, Hübner-Liebermann B, Cording C. Von der ICD 9 zur ICD 10- ist die Umkodierung mit DIM DI sinnvoll? *Nervenheilkunde* **20**.22-5 (2001).
- ⁹⁵ Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat *BMJ* **317**(7168):1309-12(1998)
- ⁹⁶ Fischer-Barnicol D. et al. Mehr oder weniger typische Neuroleptika. Eine naturalistische Studie zu extrapyramidalen Nebenwirkungen, Ergebnisse der „Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie Bayern“ (AMÜP). *Nervenheilkunde* **21**:379-85 (2002)
- ⁹⁷ Angst, J. et al. Report on the Third Consensus Conference on the Methodology of Clinical Trials with Antipsychotic Drugs. *Pharmacopsychiatry*. **24**.149-152(1991)
- ⁹⁸ Krausz, M. et al. Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms are accompanied by cognitive dysfunction in schizophrenia. *Eur Psychiatry* **14**, 84-8 (1999)
- ⁹⁹ Harrison PJ. Dopamine and schizophrenia—proof at last? *Lancet* **356** (9234):958-9 (2000).
- ¹⁰⁰ Kapur, S. et al. Dopamine D₂ Receptors and their role in Atypical Antipsychotic Action: Still Necessary and May Even be Sufficient. *Biol Psychiatry* **50**, 873-883 (2001)
- ¹⁰¹ De Haan, L. et al. Subjective Experience and D₂ Receptor occupancy 2003
- ¹⁰² Wolkin A, Barouche F, Wolf AP, Rotrosen J, Fowler JS, Shiue CY, Cooper TB, Brodie JD. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *Am J Psychiatry* **146**(7):905-8(1989)
- ¹⁰³ Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* **157**(4):514-20 (2000)
- ¹⁰⁴ Kapur S, McClelland RA, VanderSpek SC, Wadenberg ML, Baker G, Nobrega J, Zipursky RB, Seeman P. Increasing D2 affinity results in the loss of clozapine's atypical antipsychotic action. *Neuroreport* **13**(6):831-5(2002)
- ¹⁰⁵ Farde L, Nordström AL. PET examination of central D2 dopamine receptor occupancy in relation to

-
- extrapyramidal syndromes in patients being treated with neuroleptic drugs. *Psychopharmacol Ser.*; **10**:94-100(1993)
- ¹⁰⁶ Tauscher J, Käfferle B, Asenbaum S, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S. Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with [¹²³I]iodobenzamide and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* **162**(1):42-9 (2002).
- ¹⁰⁷ Künstler U, Hohdorf K, Regenthal R, Seese A, Gertz HJ. [Diminution of hand writing area and D2-dopamine receptor blockade. Results from treatment with typical and atypical neuroleptics] *Nervenarzt*. **71**(5):373-9(2000)
- ¹⁰⁸ Glazer WM. Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. *J Clin Psychiatry* **61** Suppl 3:16-21(2000)
- ¹⁰⁹ Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **27**(7):1159-72(2003)
- ¹¹⁰ Möller HJ, Bäuml J, Ferrero F, Fuger J, Geretsegger C, Kasper S, Kissling W, Schubert H. Risperidone in the treatment of schizophrenia: results of a study of patients from Germany, Austria, and Switzerland. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **247**(6):291-6 (1997)
- ¹¹¹ McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* **48**(8):739-45(1991)
- ¹¹² Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy, Part 1: Therapeutic option or dirty little secret? *J Clin Psychiatry* **60**(7):425-6 (1999)
- ¹¹³ Grohmann, R. Koch, R., Schmidt, L.G., Extrapyramidal symptoms in neuroleptic recipients. *Agents Actions Suppl.* **29**:71-82 (1990)
- ¹¹⁴ Tollefson, G.D., et al. Olanzapine versus Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia and Schizoaffective and Schizophreniform Disorders: Results of an International Collaborative Trial. *Am J Psychiatry* **154** (4): 457-465 (1997)
- ¹¹⁵ Sacristan, J.A., et al. Incidence of extrapyramidal symptoms during treatment with olanzapine, haloperidol and risperidone: result of an observational study. *Actas Esp Psiquiatr* **29**(1) :25-32(2001)
- ¹¹⁶ Bobes, J. et al., Safety and effectiveness of olanzapine versus conventional antipsychotics in the acute treatment of first episode schizophrenic inpatients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* **27**:473-481(2003)
- ¹¹⁷ Möller H.J., Risperidone in the treatment of schizophrenia: results of a study of patients from Germany, Austria, and Switzerland. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **247**(6):291-6 (1997)
- ¹¹⁸ Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, Houle S. 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* **155**(7):921-8 (1998)
- ¹¹⁹ Tauscher J, Käfferle B, Asenbaum S, Fischer P, Pezawas L, Barnas C, Tauscher-Wisniewski S, Bräcke T, Kasper S. In vivo ¹²³I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* **141**(2):175-81 (1999)
- ¹²⁰ Raedler TJ, Knable MB, Lafargue T, Urbina RA, Egan MF, Pickar D, Weinberger DR. In vivo determination of striatal dopamine D₂ receptor occupancy in patients treated with olanzapine. *Psychiatry Res*(2):81-90 (1999)
- ¹²¹ Lavalaye J, Booij J, Linszen DH, Reneman L, van Royen EA. Higher occupancy of muscarinic receptors by olanzapine than risperidone in patients with schizophrenia. A [¹²³I]-IDEX SPECT study. *Psychopharmacology (Berl)* **156**(1):53-7(2001)
- ¹²² Boer, R. Affinity of Perazine and reference neuroleptics to Dopamine-D₁, Dopamine-D₂ and 5-HT₂- receptors. *Forschungsbericht 1992. Byk Gulden Forschungslabor Konstanz (Firma Lundbeck)*:1-2(1992)
- ¹²³ Boer, R. Affinities of Perazine and reference neuroleptics to α_1 -, α_2 - and muscarinic receptors. *Forschungsbericht 1993. Byk Gulden Forschungslabor Konstanz (Firma Lundbeck)*:1-3(1993)
- ¹²⁴ Leucht S, Hartung B. Perazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 19 (2) (2006)
- ¹²⁵ Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S. The D₂ dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci* **57**(10):103-7 (1995)
- ¹²⁶ Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D₂ and 5-HT_{2A} receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* **156**(6):869-75 (1999)
- ¹²⁷ Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, DeLoore K, Leysen JE. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor bind-

-
- ing. *Psychopharmacology (Berl)* **124**(1-2):57-73(1996)
- ¹²⁸ Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* **64**(6):663-7(2003)
- ¹²⁹ Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* **24**(2):192-208 (2004)
- ¹³⁰ Simpson GM, Lindenmayer JP. Extrapyramidal symptoms in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* **17**(3):194-201 (1997)
- ¹³¹ Seeman P, Tedesco JL, Lee T, Chau-Wong M, Muller P, Bowles J, Whitaker PM, McManus C, Tittler M, Weinreich P, Friend WC, Brown GM. Dopamine receptors in the central nervous system. *Fed Proc* **37**(2):131-6.(1978)
- ¹³² Bandelow, B., Bleich, S., Kropp, S. *Handbuch Psychopharmaka. Hogrefe Verlag Göttingen Bern Toronto Seattle. 2., überarbeitete Auflage: 116 (2004)*
- ¹³³ Stille G. [Pharmacology of catatonigenic agents. 5. The effect of neuroleptics] *Arzneimittelforschung* **21**(6):800-8 (1971)
- ¹³⁴ Julou, L. et al. Comparaison des effets des neuroleptiques dans divers tests, en administration unique et en administrations répétées. Hypothèses sur la signification des tests utilisés et leur valeur prévisionnelle. in *Neuro-Psycho-pharmacology*, Ed. Brill, H., Cole, J.O., Deniker, P., Hippus, H., Bradley, P.B., ICS 129, *Excerpta Medica Foundation, Amsterdam* : 293 (1967)
- ¹³⁵ Moore, N.A. et al. The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2**(4):281-293 (1993)
- ¹³⁶ Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P. et al. or the CATIE Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* **353** : 1209-1233 (2005)
- ¹³⁷ Jones P.B. et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- versus first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in schizophrenia Study (CUtLASS1). *Arch Gen Psychiatry* **63**:1079-1087 (2006)
- ¹³⁸ Steinert T. [CUtLASS 1 - Increasing disillusion about 2nd generation neuroleptics]. *Psychiatr Prax.* : **34**(5) Jul: 255-7. (2007)
- ¹³⁹ Mintz J, Kopelowicz A. CUtLASS confirms CATIE. *Arch Gen Psychiatry.* Aug; **64**(8):978(2007)
- ¹⁴⁰ Tandon R, Carpenter WT, Davis JM. First- and second-generation antipsychotics: learning from CutLASS and CATIE. *Arch Gen Psychiatry.* **64**(8) Aug:977-8 (2007)
- ¹⁴¹ Lieberman JA. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs. A commentary on: Cost Utility Of The latest Antipsychotic Drugs In Schizophrenia Study (CUtLASS 1) and Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE). *Arch Gen Psychiatry.* Oct; **63**(10):1069-72. (2006)
- ¹⁴² Möller HJ. Are the new antipsychotics no better than the classical neuroleptics? The problematic answer from the CATIE study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005 Dec; **255**(6):371-2.
- ¹⁴³ NICE (National Institute for Clinical Excellence). Technology Appraisal Guidance No.43. *web:www.nice.org.uk* (2006)

Lebenslauf:

Name: Ekkehard Hendrik Reischle

Geburtsdatum: 23.Mai 1965

Geburtsort: Tübingen

Eltern: Dr.med. Margarete Reischle, geb. Litschke,
Dr.med. Wolfgang Reischle,
Ärzte f. Neurologie und Psychiatrie

Bruder: Dr.med. Sebastian Reischle, geb.1966, Facharzt für Dermatologie, Wien

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulabschluß: Abitur am 29.05.1984 Goethe- Gymnasium Ludwigsburg

Studium:
1984-1986 Vorklinik der Humanmedizin an der Semmelweis- Univ. Budapest
20.10.1986 Ärztliche Vorprüfung
1986-1989 Klinisches Studium der Humanmedizin an der FU Berlin
1989-1992 Klinisches Studium an der Julius-Maximilians Universität in Würzburg
25.08.1988 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Berlin
17.09.1991 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
29.10.1992 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

AIP-Zeit:
1992-1993 Neurologie, Praxis Dr. Reischle, Ludwigsburg
1993-1994 Neurochirurgische Klinik in Augsburg

Vollapprobation:
18.07.1994

Assistenzarztstätigkeit:
1994-1995 Psychiatrie, Praxis Dr. Reischle, Ludwigsburg
02-07.1995 Innere Medizin, Countess of Chester Hospital, England
1995-1997 Neurol. Rehabilitationsklinik Bavaria, Schaufling
1997- 1998 Neurologische Universitätsklinik Grosshadern, München
1998-1999 Psychiatrische Klinik, Zentrum für Psychiatrie, Weinsberg
1999-2003 Psychiatrische Klinik am Bezirksklinikum Regensburg

Facharztprüfung:
03.12.03 Arzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Ärztekammer München

Niedergelassene Facharztstätigkeit: Seit 01.01.2004 durchgehend in eigener Praxis, 71686 Ludwigsburg,
Schillerstrasse 7

Veröffentlichung: Kasuistik: Ein Fall von schizophrenieformer Störung bei frontotemporaler
Demenz (FTD), Psychiatrische Praxis 2003; 30: 78-82
Ekkehard Reischle, Kornelia Sturm, Gerhard Schuierer, Bernd Ibach

Danksagung:

Bei Herrn Professor Dr. med. Helmfried Klein für die Überlassung des Themas und für die stets wohlwollende Betreuung meiner Dissertation, Herrn Professor Dr. med. Dr. nat. Ekkehard Haen für die Benutzung des AMÜP und AGATE Datenpools und ebenfalls wohlwollenden Unterstützung.

Für seine unermüdliche und immer hilfsbereite direkte Betreuung Herrn Dr. med. David Fischer-Barnicol, sowie Herrn Dr. med. Stefan Lanquillon und Dr. med. Horst Koch, die bei Fragen der Statistik immer Rat und Weg wussten.

Ferner Herrn Professor Dr. Thomas Acs (1918-1990), der mein erster akademischer Lehrer im Fach Anatomie in Budapest war und der mir die Systematik der menschlichen Struktur vermittelte und mich für das Fach der Medizin begeisterte, in dieser Linie steht auch mein Großvater, Dr. med. Helmut Reischle, Arzt (1891-1994), der durch seine vorbildliche menschliche Grundhaltung grossen Anteil hatte, dass ich den Beruf des Mediziners ergriff.

Auch meinem Bruder Sebastian und meinem Cousin Dr. med. Hermann Reischle die mich immer wieder ermunterten, und meiner Lebensgefährtin Verena für Ihren Langmut und ihre konsequente motivierende Unterstützung sei gedankt.

Die Arbeit wurde im Gedenken an meine Großeltern vollendet, und ist meinen Eltern in Liebe gewidmet.