

Optimierung der Pharmakotherapie schizophrener Patienten durch objektive Symptomerfassung und Therapeutisches Drug Monitoring

Dissertation
zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

Yasamin Nazirizadeh
Geboren in Teheran, Iran

Mainz, 2009

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Für meine Eltern

INHALT

INHALT	I
1 Einleitung	1
1.1 SCHIZOPHRENIE	1
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE	1
1.1.2 PATHOGENESE	2
1.1.3 NEUROPATHOPHYSIOLOGIE	3
1.1.4 SYMPTOMATIK	4
1.2 ANTIPSYCHOTIKA	6
1.2.1 ATYPISCHE ANTIPSYCHOTIKA	7
1.2.2 WIRKSAMKEIT DER ATYPISCHEN ANTIPSYCHOTIKA	7
1.2.3 AMISULPRID	9
1.2.4 ARIPIPRAZOL	10
1.2.5 CLOZAPIN	10
1.2.6 OLANZAPIN	11
1.2.7 PALIPERIDON	12
1.2.8 QUETIAPIN	13
1.2.9 RISPERIDON	14
1.2.10 ZIPRASIDON	15
1.2.11 HALOPERIDOL	16
1.3 PHARMAKOKINETIK UND PHARMAKODYNAMIK DER ANTIPSYCHOTIKA	16
1.3.1 PHARMAKOKINETIK UND WIRKUNG DER ANTIPSYCHOTIKA	17
1.3.2 GALENISCHE FORMULIERUNGEN EINES ANTIPSYCHOTIKUMS UND PHARMAKOKINETIK	18
1.3.3 METABOLISMUS VON PSYCHOPHARMAKA	19
1.4 THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING IN DER PSYCHIATRIE	22
1.5 LEITLINIEN ZUR THERAPIE VON SCHIZOPHRENIE	27
1.6 STRATEGIEN ZUR OPTIMIERUNG DER THERAPIE SCHIZOPHRENER PATIENTEN	29
1.7 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	31
2 Materialien und Methoden	33
2.1 METHODEN	33
2.1.1 HPLC METHODEN ZUR BESTIMMUNG DER SERUM-KONZENTRATIONEN VON PSYCHOPHARMAKA	33

2.1.2	VALIDIERUNG DER ENTWICKELTEN HPLC-METHODE ZUR QUANTIFIZIERUNG VON HALOPERIDOL	35
2.1.3	METHODE ZUR BESTIMMUNG DES C-REAKTIVEN PROTEINS (CRP)	36
2.2	MATERIALIEN UND CHEMIKALIEN	37
2.2.1	CHEMIKALIEN UND REAGENZIEN	37
2.2.2	GERÄTE UND MATERIALIEN	39
2.2.3	LÖSUNGEN FÜR DIE HPLC ANALYSEN	40
2.3	INSTRUMENTE ZUR BESTIMMUNG DER PSYCHOPATHOLOGIE SCHIZOPHRENER PATIENTEN	41
2.3.1	BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS)	41
2.3.2	CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS (CGI)	44
2.3.3	UTLAG FOR KLINISKE UNDERSOGELSER SKALA (UKU)	46
2.4	PATIENTEN	47
2.4.1	PATIENTENAUSWAHL FÜR PROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN	47
2.4.1.1	Response-Prädiktionsstudie	47
2.4.1.2	Anwendung der entwickelten HPLC-Methode zur Detektion von Haloperidol	47
2.4.2	PATIENTENAUSWAHL FÜR RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN	47
2.4.2.1	Pharmakokinetik von Paliperidon	48
2.4.2.2	Einfluss von Infektionen auf die Antipsychotika-Spiegel	48
2.5	STATISTIK	49
2.5.1	RECEIVER-OPERATING-CHARACTERISTICS-ANALYSE	50
2.5.2	LOGISTISCHE REGRESSIONEN	53
3	<u>Ergebnisse</u>	54
3.1	VORHERSAGE DES THERAPIEANSPRECHENS SCHIZOPHRENER PATIENTEN – RESPONSE-PRÄDIKTIONSSTUDIE	54
3.1.1	DEMOGRAFISCHE DATEN DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN	54
3.1.2	SERUMSPIEGEL UND DAS THERAPIE-ANSPRECHEN	57
3.1.3	PLAUSIBILITÄT DES THERAPIE-REGIMES	62
3.1.4	FAKTOREN ZUR VORHERSAGE DES THERAPIEANSPRECHENS	64
3.2	ENTWICKLUNG EINER HPLC-METHODE MIT SÄULENSCHALTUNG UND UV-DETEKTION ZUM QUANTIFIZIEREN VON HALOPERIDOL UND ANWENDUNG IM RAHMEN DES THERAPEUTISCHEN DRUG MONITORINGS	70
3.2.1	ENTWICKLUNG UND VALIDIERUNG EINER HPLC METHODE FÜR DEN QUANTITATIVEN NACHWEIS VON HALOPERIDOL	70
3.2.2	VALIDIERUNG DER HPLC-METHODE	73
3.2.3	PATIENTENKOLLEKTIV	78
3.2.4	ANWENDUNG DER VALIDIERTEN METHODE ZUR BESTIMMUNG VON HALOPERIDOL IM RAHMEN DES THERAPEUTISCHEN DRUG MONITORINGS	79

3.2.5	VERGLEICH DER HALOPERIDOL-METHODE MIT ETABLIERTEN HPLC-METHODEN ZUR BESTIMMUNG VON AMISULPRID, ARIPIPAZOL, CLOZAPIN, OLANZAPIN, QUETIAPIN, RISPERIDON UND ZIPRASIDON	79
3.3	BEWERTUNG EINER NEUEN GALENISCHEN FORMULIERUNG EINES BEKANNTEN ANTIPSYCHOTIKUMS AM BEISPIEL VON PALIPERIDON MIT HILFE DES THERAPEUTISCHEN DRUG MONITORINGS	81
3.3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	81
3.3.2	PALIPERIDON-KONZENTRATION IM SERUM UND DOSIS	82
3.3.3	PALIPERIDON-KONZENTRATIONEN IM SERUM UND THERAPIEEFFEKT	83
3.3.4	PALIPERIDON-KONZENTRATIONEN IM SERUM UND NEBENWIRKUNGEN	84
3.3.5	VERGLEICH VON PALIPERIDON MIT RISPERIDON BEZÜGLICH DER PHARMAKOKINETIK	85
3.4	EINFLUSS VON ENTZÜNDLICHEN PROZESSEN AUF DIE PHARMAKOKINETIK VON ANTIPSYCHOTIKA	86
3.4.1	PATIENTENKOLLEKTIV	86
3.4.2	EINFLUSS VON ERHÖHTEN CRP-WERTE AUF DAS GESAMTE PATIENTENKOLLEKTIV	86
3.4.3	EINFLUSS VON ERHÖHTEN CRP-WERTEN AUF OLANZAPIN, QUETIAPIN UND RISPERIDON	88
4	<u>Diskussion</u>	90
4.1	VORHERSAGE DES THERAPIEANSPRECHENS	90
4.2	EINSATZ VON HPLC-METHODEN ZUR QUANTIFIZIERUNG VON ANTIPSYCHOTIKA IN DER TDM-ROUTINE	100
4.3	ANWENDUNG VON THERAPEUTISCHEM DRUG MONITORING FÜR PALIPERIDON UND RISPERIDON	101
4.4	ERHÖHUNG DER ANTIPSYCHOTIKA SERUM-SPIEGEL ALS FOLGE EINES ENTZÜNDLICHEN PROZESSES	105
5	<u>Zusammenfassung</u>	107
6	<u>Abstract</u>	109
7	<u>Literaturverzeichnis</u>	111
8	<u>Anhang</u>	124
8.1	SCHRIFTVERZEICHNIS	124
8.2	ABKÜRZUNGEN	126

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

Unter dem Begriff „Schizophrenie“ verbirgt sich ein komplexes Krankheitsbild, an dessen Entstehung verschiedene Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß beteiligt sind und somit auch erhebliche Varianzen in der Symptomatik und im therapeutischen Ansprechen erklären. Gemäß der Internationalen Klassifikation von Krankheiten (ICD-10) wird die Schizophrenie wie folgt definiert: „Die schizophrenen Störungen sind im Allgemeinen durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affektivität gekennzeichnet. Die Klarheit des Bewusstseins und die intellektuellen Fähigkeiten sind in der Regel nicht beeinträchtigt. Im Laufe der Zeit können sich jedoch gewisse kognitive Defizite entwickeln. Die Störung beeinträchtigt die Grundfunktionen, die dem normalen Menschen ein Gefühl von Individualität, Einzigartigkeit und Entscheidungsfreiheit geben.“ Zu den charakteristischen Phänomenen der Schizophrenie gehören Störungen, die das Selbsterleben und die Selbstidentität betreffen, Störungen des Denkens, Fühlens, Wahrnehmens, der Leiblichkeit und der Realitätsauffassung (Abbildung 1).

1.1.1 Epidemiologie

Untersuchungen haben gezeigt, dass die weltweite Prävalenz der Schizophrenie ca. 1% beträgt (Häfner et al. 2000, Mueser et al. 2004), sie manifestiert sich in der Regel zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr (Lewine et al. 1988) und kann die familiäre, berufliche und soziale Entwicklung eines Betroffenen stark beeinträchtigen. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen (Lewine et al. 1988). Die Schizophrenie ist eine der teuersten psychiatrischen Erkrankungen in Deutschland, wobei etwa 30% der Behandlungskosten bereits im ersten Jahr entstehen (Wobrock et al. 2006).



Abbildung 1: Darstellung der selbst erfahrenen Bewusstseinspaltung durch einen schizophrenen Patienten (aus Duale Reihe: Psychiatrie. Möller et al. 2005)

1.1.2 Pathogenese

Bislang steht fest, dass es sich bei Schizophrenie um ein hochkomplexes multifaktorielles Geschehen handelt, in dem neben genetische Faktoren auch Persönlichkeitsdispositionen, biographische Ereignisse, Umweltfaktoren und somatische oder psychische Vulnerabilitäten eine wesentliche Rolle spielen.

Familien- und Zwillingsuntersuchungen legen für die Schizophrenie eine Heritabilität von 50% nahe (Shields et al. 1977; Wong et al. 2005). Das heißt, ca. 50% des Risikos, eine schizophrene Psychose zu entwickeln, wird zu ca. 50% von genetischen Faktoren beeinflusst. Erste hypothesenfreie Suchstrategien auf der Grundlage von Linkage-Studien (McGue et al. 1991) konnten aber erst in den letzten 10 Jahren die ersten Risikogene (Maier 1999) bestätigen. Zu diesen gehören unter anderem die Gene für Neuregulin-1 sowie Dysbindin (Harrison et al. 2005), die eine überzeugende Replikationssituation aufzeigen (Falkai et al. 2006). Darüber hinaus scheinen Polymorphismen, z.B. des Genes für Catechol-O-Methyltransferase (COMT) oder des Gens für Serotonintransporter (5-HTT), eine modifizierende Funktion, z.B. auf Funktionen des Arbeitsgedächtnisses (COMT-Gen) oder der Aktivierung des Mandelkerns (5-HTT-Gen) auszuüben, ohne dass eine Assoziation zum Krankheitsrisiko der Schizophrenie besteht (Stefanis et al. 2005; Blasi et al. 2006; Tan et al. 2007).

Zu den genetischen Faktoren kommen nicht genetisch vermittelte Umweltfaktoren, die das Risiko für das Auftreten einer Schizophrenie erhöhen. Zu diesen zählen unter anderem Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Geburtsort und Geburtszeitpunkt, das Alter der Vaters zum Zeitpunkt der Konzeption und der Gebrauch bzw. Missbrauch von Cannabis im Vorfeld des Erkrankungsausbruchs (Kircher et al. 2007). Jeder Faktor für sich trägt relativ wenig zum Gesamterkrankungsrisiko bei und wird erst in der Interaktion mit der genetischen Vulnerabilität relevant (Capsi et al. 2006). Rechenmodelle zeigen, dass die bekannten Umweltfaktoren zusammengenommen ca. 30% des Risikos erklären, eine schizophrene Psychose zu entwickeln (Wong et al. 2005).

1.1.3 Neuropathophysiologie

Pathophysiologisch gesehen ist die Schizophrenie am ehesten eine Störung der Gehirnentwicklungs- und Reifungsvorgänge. Es ist davon auszugehen, dass hierbei Vorgänge wie die Synaptogenese und Neuroneogenese beeinträchtigt sind, die einen zentralen Bestandteil der Regenerationsfähigkeit des Zentralnervensystems darstellen.

Einen wichtigen Beitrag zum Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge schizophrener Erkrankungen lieferte die Untersuchung der Wirkungsweise antipsychotischer Medikamente im Gehirn. So führten die Beobachtungen von Carlsson und Lindqvist (1963), dass die Gabe von Neuroleptika bei Labortieren eine Erhöhung des Dopaminumsatzes bewirkt, zur Formulierung der Dopaminhypothese. Die Hypothese beeinflusste über mehrere Jahrzehnte maßgeblich die Schizophrenieforschung. Neuere Befunde legen jedoch nahe, dass die dopaminerge Dysfunktion nur einen Teil der komplexen Interaktionen zwischen verschiedenen Neurotransmittern (Serotonin, Noradrenalin, Glutamat, Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)) darstellt (Lieberman et al. 1998 a; Lewis 1992; Kegels et al. 2000; Daskalakis et al. 2002). Obwohl jeder dieser Transmitter möglicherweise nicht direkt für die Krankheitsentstehung verantwortlich ist, kommt dem Verständnis der veränderten Transmitterinteraktionen eine große Bedeutung für die Aufklärung pathogenetischer Zusammenhänge und die Entwicklung neuer Behandlungs- und Präventionsstrategien zu.

Gemäß der Dopaminhypothese gilt der Überschuss des Neurotransmitters Dopamin im mesolimbischen System als Ursache für die so genannten „Plussymptome“ der Erkrankung. Dazu zählen Wahn, Halluzinationen und Desorganisation. Die so genannten Minussymptome wie Affektverarmung, Antriebsverlust, Aufmerksamkeitsstörungen und sozialer Rückzug lassen sich demgegenüber wahrscheinlich auf eine Erniedrigung des Dopamin-Spiegels im mesokortikalen System zurückführen. Da Dopamin in weiteren Systemen als Neurotransmitter involviert ist, treten

bei einer rein antagonistischen Medikation unterschiedliche dosisabhängige Nebenwirkungen auf. Im Vordergrund stehen dabei extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (nigrostriatal bedingt), kognitive und affektive Störungen (mesolimbisch bedingt) sowie eine Erhöhung des Prolaktin-Spiegels (hypophysär bedingt) (Förstl et al. 2006).

1.1.4 Symptomatik

Die Krankheit bietet ein sehr buntes und heterogenes Bild und zeichnet sich durch mannigfaltige psychopathologische Symptome aus. Neben Positivsymptomatik, wie Wahn und Halluzinationen, stehen ebenso die weniger auffälligen und oft diskret auftretenden Symptome, Negativsymptome, wie Störung des Denkens, Fühlens (Affektarmut) und der Motorik (Antriebsmangel) im Vordergrund (Tabelle 1).

Tabelle 1: Relevante Symptomkomplexe der Schizophrenie (Bondy 2002)

Symptome	Charakterisierung
Formale Denkstörungen	Verzerrung des Denkablaufs mit sprunghaften, unlogischen Gedankengängen oder plötzlichem Abbruch des Gedankenganges; Verschmelzung verwandter Wörter zu einem Begriff oder teilweise absurden Wortschöpfungen
Wahn	Nicht korrigierbar, falsche Beurteilung der Realität. Häufig sind Verfolgungs- und Beziehungswahn, dabei wird das Verhalten anderer wahnhaft auf sich selbst bezogen. Der Wahn kann sich sowohl ohne als auch mit Bezugnahme auf äußere Wahrnehmungen äußern.
Halluzinationen	Sinneswahrnehmung, die für einen wirklichen Sinneseindruck gehalten wird, obwohl der entsprechende reale Sinnesreiz nicht vorhanden ist; kann alle Sinnesorgane betreffen, akustische Halluzinationen sind am typischsten für Schizophrenie; meist Befehle erteilende und sich über ihn unterhaltende fremde Stimmen
Ich-Störungen	Die Grenze zwischen Ich und Umwelt werden als durchlässig empfunden, die eigenen Person (Körper, Gefühle, Gedanke) oder die Umwelt werden als fremdartig erlebt. Gefühl der Fremdbeeinflussung oder Gedankeneingebungen von außen, Gefühl, dass seine Gedanken mitgehört werden oder ihm entzogen werden. Der Kranke lebt zugleich in der wirklichen und in einer wahnhaften Welt, Abkapselung von der Realität.
Störung der Affektivität	Der emotionale Kontakt zu anderen Menschen ist reduziert. Häufig sind nicht angemessene Gefühlsäußerungen (Parathymie) oder mimische Reaktionen, grundlose Heiterkeit und läppisches Verhalten zu beobachten. Unvereinbare Gefühlszustände und Wünsche können nebeneinander bestehen. Erhebliche gefühlsmäßige Verarmung nach Abklingen der akuten Erkrankung
Störung des Willens und der Psychomotorik	Deutliche Interessenverminderung, Apathie. Oft auch Bewegungslosigkeit bei erhaltenem Bewusstsein oder stark motorische Unruhe, häufig mit sich wiederholenden stereotypen Bewegungen. Auch die Kooperationsfähigkeit ist z.T. verändert; so macht der Patient oft automatisch das Gegenteil des Verlangten, er führt es automatenhaft aus.

Je nach Vorherrschen bestimmter Symptome unterscheidet man mehrere Subtypen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Subtypen der Schizophrenie in der ICD-10 (Lieb 2004; Bondy 2002)

ICD-10 Code	Subtyp	Im Vordergrund stehende Symptome
F20.0	Paranoide Schizophrenie	Wahn (meist Verfolgungswahn) und Halluzinationen (Stimmen, die Befehle erteilen oder bedrohen)
F20.1	Hebephrene Schizophrenie	Affektive Veränderungen (Stimmung flach, nicht adäquat zur Situation) im Vordergrund. Antrieb und Zielstrebigkeit gehen verloren, Denken ungeordnet, weitschweifig
F20.2	Katatone Schizophrenie	Psychomotorische Störungen (zwischen Erregung und Starre, Zwangshaltungen und Zwangstellungen) im Vordergrund
F20.3	Undifferenzierte Schizophrenie	Akute Psychose mit Symptomen, die sich nicht einem der anderen Subtypen zuordnen lassen
F20.4	Postschizophrene Depression	Depressive Episode nach schizophrener Erkrankung, schizophrene Symptome noch vorhanden, aber nicht vorherrschend
F20.5	Schizophrenes Residuum	Chronisches Stadium mit dominierender Negativsymptomatik über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr
F20.6	Schizophrenia Simplex	Schleichende Progredienz von Negativsymptomatik, keine auffallende Positivsymptomatik zu Beginn der Erkrankung

1.2 Antipsychotika

Im Vordergrund der psychopharmakologischen Behandlung schizophrener Patienten stehen die Antipsychotika (Möller et al. 2001). Diese sind eine chemisch heterogene Gruppe von Pharmaka mit antipsychotischem Wirksamkeitsschwerpunkt und unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil. Seit der Entwicklung von Chlorpromazin durch Delay, Deniker und Harl 1952 und der Aufklärung von dessen Wirkmechanismus hat sich die biologisch-psychiatrische Schizophrenieforschung ganz wesentlich auf die verschiedenen Dopaminrezeptoren konzentriert (Creese et al. 1976; Seeman et al. 1976). So wurde die Substanzgruppe der „klassischen Neuroleptika“ (konventionelle Antipsychotika) entwickelt.

Basierend auf der Dopaminhypothese ist das Ziel der Therapie mit Antipsychotika die hohe Dopamin-Aktivität im mesolimbischen Bereich durch die Blockade von Dopamin-Rezeptoren zu vermindern. Ein solcher Effekt ist jedoch in den nigrostriatalen Systemen nicht erwünscht. Während das mesolimbische System für Motivation und Verstärkung bedeutsam ist, koordiniert das nigrostriatale System den Wechsel motorischer Programme und damit die Bewegungskontrolle. Eine dopaminerge Blockade hat schwere motorische Störungen zur Folge. Extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS), wie Frühdyskinesien, Parkinsonismus oder Akathisie ebenso wie irreversible, neurologische Schäden in Form von Spätdyskinesien können bei einem Einsatz über viele Jahre ausgelöst werden.

Seit den 50er Jahren hat die Therapie mit Antipsychotika enorme Fortschritte erlebt. Dennoch sind Defizite in der Behandlung von Schizophrenie zu beklagen. Das „ideale“ Antipsychotikum gibt es noch nicht. Ein ideales Antipsychotikum soll die Symptome auslöschen und Rückfälle verhüten, ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen auszulösen.

Bis vor einigen Jahren galt der Leitsatz von Haase. Er formulierte, dass die antipsychotische Wirkung der Antipsychotika nicht von deren Einfluss auf die extrapyramidale Motorik zu trennen sei (Haase 1961). Haase ging so weit, das Auftreten von EPMS zur Bedingung für die antipsychotische Wirksamkeit eines Antipsychotikums zu machen („neuroleptische Schwelle“). Die „neuroleptische Potenz“ einer Substanz korrelierte nach diesem Konzept mit der Ausprägung der darunter zu beobachtenden EPMS-Effekte. Mit der Entwicklung von Clozapin, dem ersten Antipsychotikum, bei dem EPMS Nebenwirkungen selbst bei hohen Dosierungen nicht auftraten, musste das Konzept von Haase endgültig aufgegeben werden (Stille et al. 1971).

1.2.1 Atypische Antipsychotika

Zur Behandlung der Schizophrenie und verwandter psychotischer Erkrankungen steht seit einigen Jahren neben konventionellen Antipsychotika mit der Leitsubstanz Haloperidol auch eine wachsende Zahl so genannter atypischer Antipsychotika (Atypika) zur Verfügung. Die Definition des Begriffs „Atypika“ basiert im Wesentlichen auf ihrem günstigeren extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungsprofil (fehlende/geringe EPMS) (Gründer et al. 2001; Gründer et al. 2003; Gründer et al. 2009), und einer guten Wirksamkeit sowohl in der Behandlung von Negativ- als auch von Positivsymptomen (Kapur et al. 2001). Der kombinierte Antagonismus von D₂-artigen Dopamin- und 5-HT₂-Serotoninrezeptoren und die präfrontale Beeinflussung mesolimbischer dopaminerger Neuronen sind charakteristisch für diese Gruppe (Ceulemans et al. 1985; Meltzer et al. 1989).

Betrachtet man alleine die Positiv-Symptomatik, so sind Atypika in ihrer Wirkung nicht signifikant besser als klassische Antipsychotika. Einen deutlichen Vorteil haben sie jedoch in der Behandlung der sogenannten Negativ-Symptomatik (Davis et al. 2003). Negativsymptome treten dann auf, wenn Dopamin in den mesokortikalen Bahnen blockiert wird und eine Hypoaktivität entsteht. Kennzeichnend sind Einbußen der Kognition, depressive Symptome, Affektverflachung mit gedanklicher und sprachlicher Verarmung sowie Antriebsstörungen oder soziale Rückzugstendenzen.

Zurzeit werden neben Clozapin und Sertindol, die nur als Medikamente der 2. Wahl zugelassen sind, die Substanzen Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon zu den Atypika gezählt. Risperidon und Olanzapin sind nicht nur als schnell lösliche orale Darreichungsform für die Akuttherapie verfügbar, sondern auch als Depotformulierung zur Erhaltungstherapie (Risperdal®CONSTA, Zypadhera®) (Fachinformation Risperdal®CONSTA und Zypadhera®).

1.2.2 Wirksamkeit der atypischen Antipsychotika

Die Wirksamkeit eines Medikamentes hängt von der Konzentration am Ort der Wirkung („effective concentration“, EC) ab. Da die Konzentration am Wirkort in der Regel nicht messbar ist, wird die Wirkung über die Dosis gesteuert, die sich direkt proportional zur Konzentration verhält. Am Menschen lässt sich die Konzentration am Wirkort allerdings aus der Dosis nur grob abschätzen (Hiemke et al. 2005). Die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung entspricht einer Sättigungsfunktion. Es gibt eine untere Konzentration, bei der keine Wirkung messbar ist, und eine Konzentration, mit der der maximale Wirkeffekt erzielt wird. Die meisten Antipsychotika sind nicht stimulierend, sondern inhibierend wirksam. Auch dieser Zusammenhang unterliegt einer Sättigungsfunktion. Bei der

mathematischen Beschreibung der Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs-Beziehungen geht man davon aus, dass das Psychopharmakon durch Aktivierung oder Hemmung eines Rezeptors wirkt. Farde und seine Kollegen konnten zeigen, dass die Behandlung von Patienten mit schizophrenen Störungen mit Antipsychotika in klinisch gebräuchlichen Dosierungen zu einer 65-90%igen Besetzung von striatalen D_2 -artigen Dopaminrezeptoren führt (Farde et al. 1992; Farde et al. 1988). Bei Patienten, die unter EPMS-Nebenwirkungen leiden, wurden höhere Rezeptorbesetzungen gefunden (mittlere striatale D_2 -Rezeptorbesetzung 82%) als bei Patienten ohne diese Nebenwirkungen (mittlere Besetzung 74%). Hieraus leitet sich die Hypothese des „therapeutischen Fensters“ zwischen 60 und 80% striataler D_2 -Rezeptorbesetzung für eine antipsychotische Wirksamkeit ohne EPMS Nebenwirkungen ab (Kapur et al. 2000; Nordström et al. 1993) (Abbildung 2).

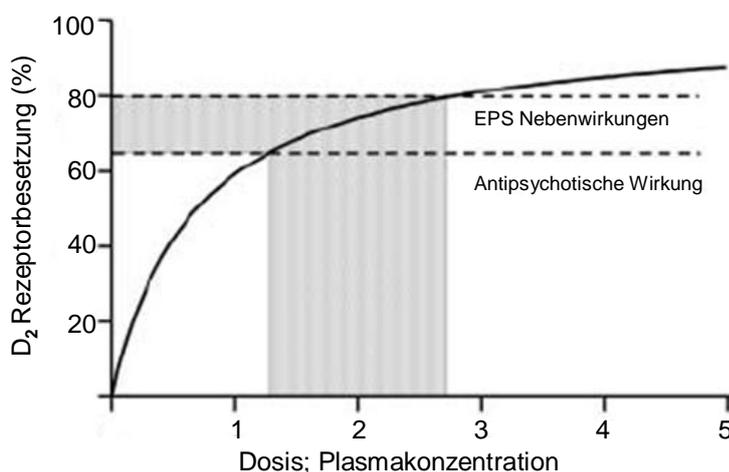


Abbildung 2: Das von Farde et al. konzipierte „therapeutische Fenster“ für Antipsychotika. Danach ist eine Besetzung von 60-70% der striatalen D_2 -Rezeptoren für die antipsychotische Wirkung notwendig, bei über 80% Rezeptorbesetzung nimmt das Risiko für EPMS deutlich zu. Zu der idealen D_2 -Rezeptorbesetzung (y-Achse) korrespondiert ein Fenster für die ideale Dosis bzw. Plasmakonzentration (x-Achse). Die Dosis/Plasmakonzentration des Antipsychotikums ist hier fiktiv gewählt (Gründer et al. 2003).

Das von Farde vorgeschlagene „therapeutische Fenster“ gilt für die meisten atypischen Antipsychotika wie Amisulprid (Vernaleken et al. 2004), Aripiprazol (Gründer et al. 2008), Clozapin (Gründer et al. 2006), Olanzapin (Kapur et al. 1998; Mamo et al. 2008), Quetiapin (Gründer et al. 2006), Risperidon (Nyberg et al. 1999; Remington et al. 2006) und Ziprasidon (Vernaleken et al. 2008).

Das Ziel der Schizophrenie-Behandlung mit einem Antipsychotikum ist, dass der Patient den bestmöglichen Funktionszustand – möglichst eine Remission – erreicht. Ob letzteres erreicht wird, hängt von der Diagnose und den individuellen Gegebenheiten des Patienten ab. Rund 20-30% aller Patienten mit Schizophrenie, häufig die am schwersten Betroffenen, sprechen nur unzureichend (partieller Response) oder gar nicht (Nonresponse) auf eine Behandlung mit Antipsychotika an (Conley et al. 1997). So stellt diese Patientengruppe aufgrund der persistierenden Beeinträchtigungen und den weit überproportional hohen Versorgungskosten (Davies et al. 1994) eine therapeutische Herausforderung dar.

Im Folgenden werden die eingesetzten Antipsychotika dargestellt und deren Wirkmechanismen erläutert (Fleischhacker et al. 2006; Möller et al. 2006).

1.2.3 Amisulprid

Amisulprid ist ein substituiertes Benzamid (Abbildung 3) und zeigt einen selektiven Antagonismus für D₂- und D₃-Rezeptoren. In PET-Studien wurde erhoben, dass die Blockade der D₂-Rezeptoren im Striatum und somit das Risiko von EPMS Nebenwirkungen bei Verwendung höherer Dosierungen zunimmt. Weiter werden aufgrund der Prolaktinerhöhung endokrine Nebenwirkungen beobachtet. Zudem wurden Insomnie, Agitation, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, aber nur selten kardiovaskuläre Nebenwirkungen beschrieben (McKeage et al. 2004). In höherer Dosierung (eher sedierend) ist Amisulprid zur Behandlung akuter psychotischer Bilder geeignet (Puech et al. 1998, Möller et al. 1997), in niedriger Dosierung (eher aktivierend) bei überwiegender Minussymptomatik (Loo et al. 1997).

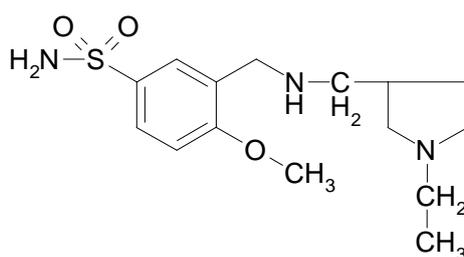


Abbildung 3: Chemische Struktur von Amisulprid

1.2.4 Aripiprazol

Aripiprazol ist ein Dichlorphenyl-piperazinyl-chinolinon (Abbildung 4). Als erster Vertreter der partiellen Dopaminagonisten mit einer hohen Affinität zu D₂-Rezeptoren verspricht Aripiprazol eine bessere Verträglichkeit verglichen mit reinen Dopaminantagonisten. Partielle Dopaminagonisten verhalten sich an postsynaptischen Rezeptoren zwar eher wie Antagonisten, entfalten aber eine gewisse intrinsische Aktivität. Unter hyperdopaminergen Bedingungen schwächen sie daher die Wirkung des Neurotransmitters ab, während sie bei Dopaminmangel eine agonistische Wirkung entfalten. Auf diese Weise sinkt die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen, die auf einen reinen Rezeptor-Antagonismus zurückzuführen sind. Während die Wirkung auf die meisten Rezeptortypen des serotonergen Systems eine antagonistische ist, ist Aripiprazol ein partieller 5-HT_{1A}-Agonist. Die häufigsten Nebenwirkungen während einer Therapie mit Aripiprazol sind Schlaflosigkeit, Angst, Kopfschmerzen und Unruhe bzw. Akathisie, vor allem bei Behandlungsbeginn mit höheren Dosen. Aripiprazol senkt erhöhte Prolaktinspiegel und führt kaum zu Gewichtszunahme und/oder Störungen des Lipid- und Glukosestoffwechsels (Fleischhacker 2005). Aripiprazol wird zur Besserung der Positiv- und Negativsymptomatik bei Schizophrenie und zur Rückfallprophylaxe bei stabilisierten schizophrenen Patienten (Pigott et al. 2003) eingesetzt.

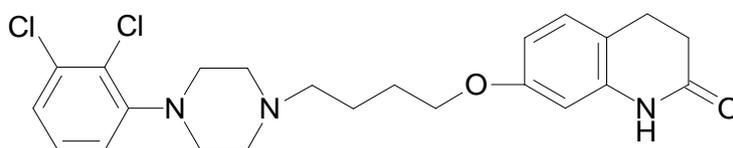


Abbildung 4: Chemische Struktur von Aripiprazol

1.2.5 Clozapin

Clozapin ist ein Dibenzodiazepinderivat (Abbildung 5) und ist die Muttersubstanz der Atypika. Sein Kennzeichen ist eine stärkere Wirkung auf das mesolimbische System, wohingegen das nigrostriatale System weniger beeinflusst wird. Als „Dirty Drug“ wirkt es auf sehr viele unterschiedliche Rezeptoren, was zu einer Reihe unerwünschter Wirkungen führt. Clozapin zeigt eine hohe Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren und im Vergleich dazu eine geringe Affinität zu D₂-Rezeptoren. Weiter zeigt Clozapin eine antagonistische Wirkung im Bereich von D₄- und D₁-Rezeptoren, sowie eine ausgeprägte antagonistische Wirkung auf H₁-, muskarinerge und α-adrenerge Rezeptoren. Unter Clozapin-Therapie sind orthostatische Hypotension, Sedierung, Speichelfluss sowie bei höheren

Dosen epileptische Manifestationen die häufigsten unerwünschten Effekte (Fitzsimons et al. 2005; Fleischhacker 1999). Durch die Vielzahl an Rezeptor-Interaktionen kann Clozapin schwerwiegende Blutbildveränderungen (v.a. Agranulozytose) hervorrufen. Die gefürchteten motorischen Nebenwirkungen fehlen jedoch fast vollständig. Eine gute klinische Wirkung zeigt Clozapin bei etwa 30% der schizophrenen Patienten, die auf übliche Antipsychotika nicht ansprechen (Conley et al. 1999), sowohl bei produktiver psychotischer Symptomatik als auch bei Minussymptomatik (Kane et al. 1988). Nach wie vor ist Clozapin Mittel der Wahl bei Therapieresistenz im Langzeitverlauf (Wobrock et al. 2006; Falkai et al. 2005; Lehman et al. 2004). Auch gegenüber konventionellen Antipsychotika zeigte sich Clozapin überlegen (Chakos et al. 2001; Wahlbeck et al. 2002). Studien mit mehrfach erkrankten schizophrenen Patienten lassen erkennen, dass eine frühe effektive Behandlung mit Clozapin das Risiko einer Therapieresistenz im weiteren Krankheitsverlauf vermindern kann (Lieberman et al. 1998 b).

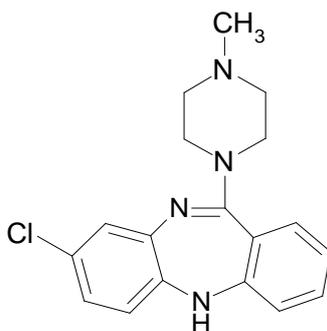


Abbildung 5: Chemische Struktur von Clozapin

1.2.6 Olanzapin

Olanzapin ist ebenso wie Clozapin ein Dibenzodiazepinderivat (Abbildung 6), das sich durch eine hohe Affinität zu 5-HT_{2A}- und D₂-Rezeptoren sowie muskarinergen und histaminergen Rezeptoren auszeichnet und ist sowohl strukturchemisch als auch in Bezug auf das Rezeptorprofil dem Clozapin sehr ähnlich (Bymaster et al. 1996; Moore et al. 1993; Benkert & Hippus, 2008). Seine Wirksamkeit auf Positivsymptome ist mit Haloperidol vergleichbar (Tollefson et al. 1997), und er besitzt im Vergleich zu Haloperidol eine bessere Beeinflussung der Negativsymptomatik (Beasley et al. 1996). Olanzapin bindet neben D₂ sehr stark an Serotonin-Rezeptoren. Neben gesteigertem EPMS Risiko unter hohen Dosen, bedingt durch die Dopaminblockade, sind Nebenwirkungen im Stoffwechselbereich, wie Gewichtszunahme, erhöhte Blutfette und Störung des Glukosestoffwechsels problematisch. Die Substanz bewirkt daher eine deutlichere Gewichtszunahme als die anderen Atypika.

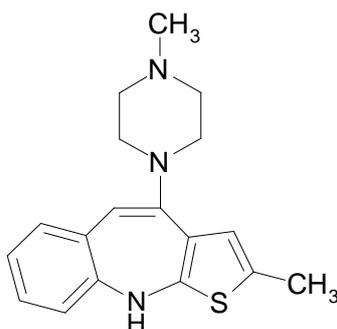


Abbildung 6: Chemische Struktur von Olanzapin

1.2.7 Paliperidon

Paliperidon ER (extended release) ist der aktive Hauptmetabolit von Risperidon (Abbildung 7) mit einer Hydroxylgruppe in Position 9. Die Hydroxylgruppe kann cis- oder trans-ständig sein. Die beiden Paliperidon-Enantiomere wirken pharmakologisch ähnlich; das Arzneimittel enthält ein Racemat. Er bindet wie Risperidon an 5-HT_{2A}- und dopaminerge D₂-Rezeptoren, blockiert α_1 -adrenerge und in geringem Maß auch H₁-histaminerge und α_2 -Rezeptoren. Aufgrund der Hydroxyl-Gruppe ist Paliperidon hydrophiler als die Muttersubstanz, es wird nur gering hepatisch metabolisiert und zu etwa 60% unverändert über die Niere ausgeschieden (Vermeir et al. 2008). Interaktionen mit Arzneistoffen, die über CYP-Enzyme verstoffwechselt werden, sind in geringem Maße zu erwarten (Gensthaler 2007).

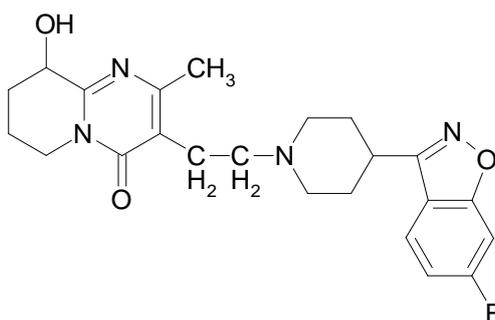


Abbildung 7: Chemische Struktur von Paliperidon

Paliperidon ist in einer osmotisch regulierten aktiven Retardformulierung, dem so genannten OROS-System (osmotic-controlled release oral-delivery system) verfügbar (Abbildung 8). Die OROS-Technologie ermöglicht eine gleichmäßige Wirkstofffreigabe über 24h. Bei einmal täglicher Einnahme (Dirks et al. 2006) wird der Steady-State innerhalb von fünf Tagen erreicht. Eine anfängliche Dosistitration ist nicht nötig. Während die Serumkonzentrationskurve von oralem Risperidon einen sägezahnartigen Verlauf mit steilem Anstieg und raschem Abfall zeigt, wird nach der Einnahme von Paliperidon ER eine gleichmäßigere Wirkstoffkonzentration im Blut aufgebaut (Conley et al. 2006). So

werden die Spitzenspiegel (C_{\max}) reduziert und Minimalspiegel (C_{\min}) angehoben. Dadurch kommt es zu geringen Schwankungen der Serumkonzentrationen.

Infolge der gleichmäßigeren Anflutung können an peripheren Rezeptoren wie α - und β -adrenergen Rezeptoren, die ein Rebound-Verhalten aufweisen, unerwünschte Wirkungen, die mit fluktuierenden und hohen Konzentrationsspitzen verbunden sind, wie z.B. orthostatische Hypotension, reduziert werden (Schooler et al. 2006).

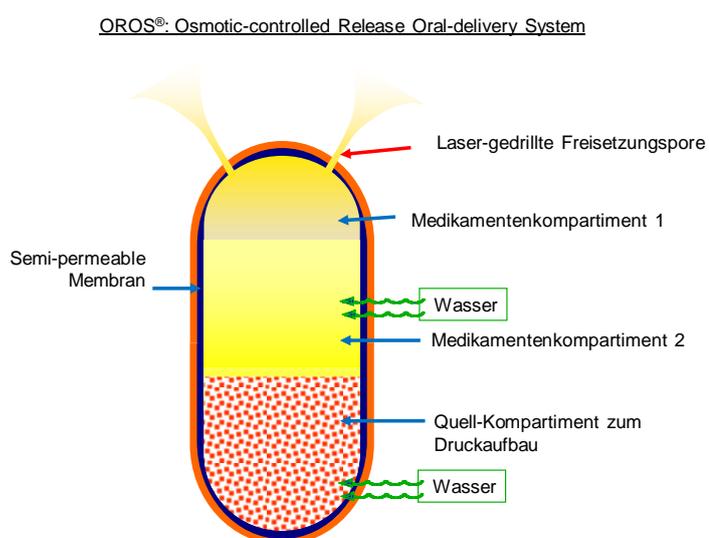


Abbildung 8: Prinzip der OROS® Technologie (Wissenschaftliche Daten zu Paliperidon von Janssen Cilag 2007)

1.2.8 Quetiapin

Strukturell leitet sich Quetiapin von Clozapin ab, hat aber anstelle des Dibenzodiazepins einen Dibenzothiazepin-Ring als Grundkörper (Dibenzothiazepinderivat) (Abbildung 9). Die antipsychotische Wirkung wird der Blockade von D_2 und 5-HT_2 -Rezeptoren zugeschrieben. Ferner hat Quetiapin eine hohe Affinität zu histaminergen H_1 und α_1 -adrenergen sowie eine geringere zu α_2 -adrenergen Rezeptoren, jedoch keine Affinität zu D_4 - und mACh-Rezeptoren (Goldstein 1996). Quetiapin zeichnet sich durch ein geringes EPMS-Risiko (Goldstein et al. 1995), fehlende Prolaktinerhöhung (Link et al. 1994) und einer mit Chlorpromazin vergleichbaren antipsychotischen Wirkung (Hirsch et al. 1996) sowie Wirksamkeit bei Negativsymptomatik (Fleischhacker et al. 1995) aus. Nach peroraler Gabe wird Quetiapin rasch resorbiert und fast vollständig in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 7 Stunden. Da Quetiapin bis zu 12 Stunden an die Rezeptoren bindet, reicht die zweimal tägliche Gabe (Gensthaller et al. 2000).

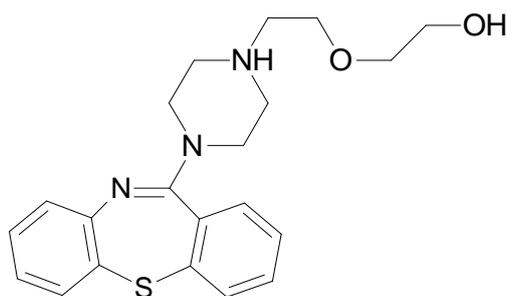


Abbildung 9: Chemische Struktur von Quetiapin

1.2.9 Risperidon

Zu den ältesten Atypika nach Clozapin zählt Risperidon. Chemisch ist es ein Benzisoxazolderivat (Abbildung 10) und bindet sehr potent an D_2 -Rezeptoren und noch potenter an $5-HT_2$ -Rezeptoren. Daneben zeigt es eine α -Rezeptor blockierende und gering sedierende Wirkung. Anticholinerge Eigenschaften werden dagegen nicht beobachtet. Motorische Störungen und Gewichtserhöhung sind weitere unerwünschte Wirkungen. Insbesondere ist unter Risperidon jedoch die Erhöhung von Prolaktin zu beobachten: Bei etwa 75% der Frauen und bei 35% der Männer kommt es zu einer Hyperprolaktinämie, die infolgedessen zu Gynäkomastie, reduzierter Libido, erektiler Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, vaginaler Dysfunktion, Infertilität und Osteoporose führen kann. Die Metabolisierung von Risperidon verläuft unter Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4, wobei der Hauptmetabolit 9-Hydroxy-Risperidon ist. Aus den Verhältnissen der Konzentrationen von Risperidon zu 9-Hydroxy-Risperidon im Plasma lässt sich auf den CYP2D6-Genotyp schließen. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen CYP2D6-Status und Nebenwirkungen (Spina et al. 1999). Mehrere Publikationen beschreiben eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen bei CYP2D6 „Poor Metabolizer“, die mit CYP2D6 abhängigen Psychopharmaka behandelt wurden (Chen et al. 1996; de Leon et al. 1998). Sowohl langsame (de Leon et al. 1998) als auch ultra-schnelle Metabolisierer (Baumann et al. 1999) wurden überdurchschnittlich häufig in selektierten Populationen, wie z.B. stationär aufgenommenen depressiven Patienten, gefunden. Vor einiger Zeit wurden differenzierte Startdosisempfehlungen für die verschiedenen Genotypen von CYP2D6 und CYP2C19 aus der bisher publizierten Literatur abgeleitet (Kirchheiner et al. 2001; Brockmöller et al. 2000).

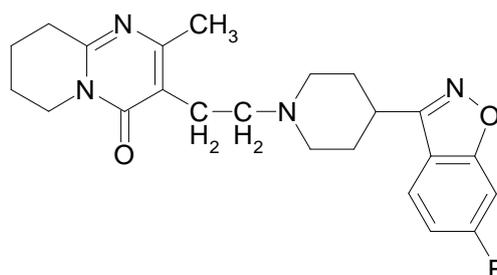


Abbildung 10: Chemische Struktur von Risperidon

1.2.10 Ziprasidon

Ziprasidon, ein Benzisothiazolinderivat (Abbildung 11), hat eine antagonistische Wirkung an 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, mit starker Affinität zu D₂-, D₃- und H₁-Rezeptoren und geringer Affinität zu D₁- und α₁-Rezeptoren. Für Ziprasidon wird eine stärkere Blockade des Serotonin- als des Dopaminrezeptors beschrieben (Richelson et al. 2000). Zusätzlich wird die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin inhibiert (Tatsumi et al. 1999). Die Wirksamkeit von Ziprasidon auf Positiv- und Negativsymptomatik sowie depressive Symptome in der Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener und schizoaffektiver Psychosen ist in mehreren randomisierten Doppelblindstudien gut belegt (Greenberg et al. 2007). Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen wurden nur wenig häufiger als in der Placebo-Gruppe und deutlich seltener als bei Haloperidol beobachtet (Hirsch et al. 2002; Simpson et al. 2004). Das Nebenwirkungsprofil der Substanz zeichnet sich im Vergleich zu anderen atypischen Neuroleptika durch fehlende Gewichtszunahme aus. Ziprasidon hat keine klinisch signifikanten, aktiven Metaboliten und weist nur geringe Interaktionen mit anderen Substanzen auf (Ballas et al. 2004).

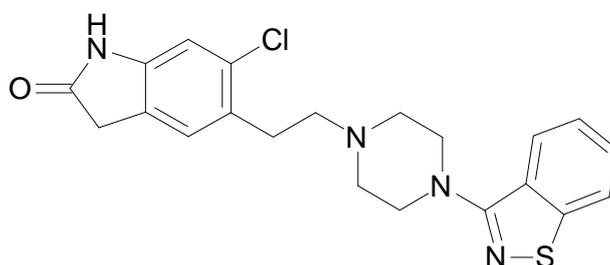


Abbildung 11: Chemische Struktur von Ziprasidon

1.2.11 Haloperidol

Als das in der praktischen Anwendung gängigste konventionelle Antipsychotikum blockiert Haloperidol, ein Butyrophenonderivat (Abbildung 12), hauptsächlich D_2 - aber auch α_1 -Rezeptoren und beeinflusst kaum mACh-, H_1 - und $5-HT_2$ -Rezeptoren (Benkert & Hippus, 2008). Es zeigt eine ausgeprägte antipsychotische und psychomotorisch dämpfende Wirkung, besonders bei akuten produktiven psychotischen Symptomen. Auf Grund der im Vergleich zu den trizyklischen Antipsychotika deutlich geringeren Kreislaufwirkungen und den wenig relevanten anticholinergen Wirkungen erscheint Haloperidol besonders gut zur Behandlung von psychomotorischen Erregungszuständen bei Risikopatienten geeignet. Darüber hinaus wird Haloperidol in vielen klinischen Studien als Vergleichsmedikament eingesetzt (Joy et al. 2006).

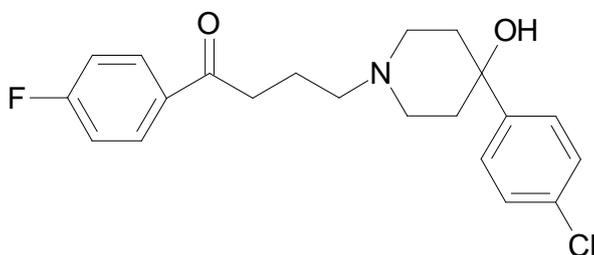


Abbildung 12: Chemische Struktur von Haloperidol

1.3 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Antipsychotika

Bei den vielfältigen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Organismus unterscheidet man zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Die Pharmakokinetik beschreibt den Einfluss des Organismus auf eine aufgenommene Substanz, also Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (LADME Modell) und erklärt insbesondere den zeitlichen Konzentrationsverlauf der Wirkstoffe und ihrer Metaboliten in Flüssigkeiten und Geweben des Körpers. Die Pharmakodynamik umfasst die biologischen und physiologischen Wirkungen der Substanz und die hierbei zugrunde liegenden Mechanismen. Pharmakokinetische Prozesse bestimmen wesentlich Intensität und Dauer von pharmakodynamischen Prozessen.

Für das Abschätzen des therapeutischen Effektes der Antipsychotika sind sowohl das pharmakodynamische Profil als auch die Pharmakokinetik bedeutsam. Die Pharmakokinetik entscheidet, ob und in welcher Konzentration ein Antipsychotikum am Zielort „Gehirn“ verfügbar ist, wie lange es im Körper verbleibt und auf welche Art es eliminiert wird.

Um einen pharmakologischen Effekt zu erzeugen, muss ein Wirkstoff den Wirkort in ausreichender Konzentration erreichen. Welche Menge den Wirkort erreicht, hängt wesentlich von der Dosis ab, aber auch von weiteren Faktoren, die bestimmen, welche Menge resorbiert wird und wie das Medikament im Körper verteilt, abgebaut und ausgeschieden wird. Diese Prozesse sind auch dafür verantwortlich, wie lange die Wirkung anhält.

1.3.1 Pharmakokinetik und Wirkung der Antipsychotika

Um eine Wirkung am Zielort zu erreichen, müssen die meist oral eingenommenen Psychopharmaka im Magen oder Darm freigesetzt werden (Liberation), während der Passage durch den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden (Absorption), die Biotransformation in der Leber überstehen (Metabolisierung) und schließlich während der Verteilung im Körper (Distribution) die Blut-Hirn-Schranke überwinden, um im Gehirn wirksam zu werden, bevor sie dann wieder ausgeschieden werden (Exkretion).

Die Pharmakokinetik eines Medikaments wird durch dessen physikochemische Eigenschaften wie Fettlöslichkeit oder Ionisierbarkeit bestimmt. Aber auch durch die individuellen Gegebenheiten kann die Pharmakokinetik eines Medikaments von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Dies wird zum einen durch die genetisch determinierte Ausstattung der Leber mit arzneimittelabbauenden Enzymen und der Darmmukosa oder der Blut-Hirn-Schranke mit Transportproteinen bestimmt. Modulierend sind auch Alter, Lebensgewohnheiten oder Krankheiten, die den pharmakokinetischen Phänotyp verändern. Wegen der interindividuellen Variabilität des pharmakokinetischen Phänotyps sind pharmakokinetische Kenngrößen, die für psychotrope oder andere Medikamente in den Herstellerinformationen oder in Lehrbüchern angegeben werden, keine Materialkonstanten, sondern Mittelwertangaben. Der individuelle pharmakokinetische Phänotyp und seine Abweichungen von der „Norm“ sind daher bei der Wahl des Medikaments und der Dosierung zu berücksichtigen (Hiemke und Baumann 2008).

Die Grundannahme bei der klinischen Pharmakokinetik geht davon aus, dass es zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen eines Arzneimittels und seiner Konzentration im Blut eine Beziehung gibt. Dies ist für viele Medikamente nachgewiesen. Für viele Psychopharmaka fehlt allerdings ein solcher Nachweis. Dieser ist insbesondere dann schwer zu führen, wenn eine zeitliche Latenz zwischen Konzentration und Effekt besteht, z.B. bei einer antidepressiven oder antipsychotischen Wirkung (Hiemke und Baumann 2008).

Eine weitere Annahme bei der klinischen Pharmakokinetik geht davon aus, dass die Konzentrationen der Arzneimittel in der systemischen Zirkulation mit den Konzentrationen im Wirkkompartiment korrelieren. Dies ist für verschiedene Psychopharmaka aus der Gruppe der Antidepressiva, Antipsychotika, Antidementiva und Anxiolytika tierexperimentell nachgewiesen worden. Basierend auf diesen Annahmen befasst sich die klinische Pharmakokinetik bevorzugt mit dem zeitlichen Verlauf der Konzentrationen im Blutplasma oder -serum. Die drei wichtigsten physiologischen Variablen, die den zeitabhängigen Verlauf der Arzneimittelkonzentrationen im Blut bestimmen, sind: Bioverfügbarkeit, Verteilungsvolumen und Clearance. Für die Praxis ist außerdem die Eliminationshalbwertszeit relevant (Hiemke und Baumann 2008).

Mit der Kenntnis der pharmakokinetischen Kenngrößen lässt sich durch Anwendung pharmakokinetischer Modelle der zeitliche Verlauf einer Medikamentenkonzentration im Blut berechnen. Ist der therapeutische Bereich bekannt, so lassen sich daraus die für eine Wirkung notwendige Dosis und die Wirkdauer ermitteln. Für pharmakokinetische Berechnungen ist die wiederholte Dosierung (im Gegensatz zur Einmalgabe) wichtig, da die meisten Psychopharmaka über lange Zeiträume verabreicht werden. Nach etwa fünf Halbwertszeiten eines Medikaments wird ein Gleichgewichtszustand (Steady-State) erreicht. Auch in dieser Phase sind die Konzentrationen im Blut nicht konstant, sondern mehr oder weniger fluktuierend. Die Amplitude ist abhängig von der Halbwertszeit (HWZ) und dem Verteilungsvolumen. Sie wird kleiner, wenn die Dosierungsintervalle verringert werden, und sie fehlt bei Dauerinfusion. Die im Steady-State zu erwartende mittlere Plasmakonzentration (C_{ss}) eines Medikaments lässt sich ebenfalls aus den pharmakokinetischen Kenndaten Bioverfügbarkeit (F), totale Clearance (CL_t) sowie der Erhaltungsdosis (D_e) und dem Dosierungsintervall (τ) berechnen (Haen et al. 2008):

$$C_{ss} = D_e \times F / \tau \times CL_t$$

1.3.2 Galenische Formulierungen eines Antipsychotikums und Pharmakokinetik

Die meisten Psychopharmaka werden oral als Tabletten eingenommen. Tablettenformulierungen können den Verlauf der Konzentrationen im Blut und daraus resultierend, auch den Wirkeintritt und die Wirkdauer beeinflussen. Bei dieser Darreichungsform kann die Freisetzung (Liberation) für die Pharmakokinetik bedeutsam sein, während sie bei intravenöse (i.v.)- oder intramuskuläre (i.m.)-Gabe in der Regel keine Rolle spielt, da das Medikament nach der Verabreichung zu 100% verfügbar ist. Dies betrifft zum Teil auch Risperdal®CONSTA, eine retardierte i.m. Darreichung für ein 14-tägiges Verabreichungsintervall (Fachinformation Risperdal®CONSTA, Janssen-Cilag 2008). Die verzögerte Freisetzung eines Medikaments kann erwünscht sein. Es gibt retardierte orale

Psychopharmakapräparate, z.B. Paliperidon (Invega®), bei dem durch die galenische Zubereitung eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs über 24 h erreicht wird. Auch das neu zugelassene Seroquel®Prolong (Quetiapinhemifumarat) zeichnet sich durch eine verzögerte Freisetzung des Quetiapins aus (Fachinformation Seroquel®Prolong, AstraZeneca 2008). Dies kann bei Substanzen mit kurzer Halbwertszeit (HWZ) vorteilhaft sein; es muss dann weniger oft dosiert werden als bei Gabe einer nichtretardierten Form. Damit wird auch erreicht, dass Konzentrationsspitzen nach der Einnahme weniger ausgeprägt sind. Ein Nachteil der Präparate mit verzögerter Freisetzung ist allerdings, dass interindividuelle Gegebenheiten für die Verfügbarkeit des Wirkstoffs eine bedeutendere Rolle spielen als bei Medikamenten, die rasch freigesetzt werden. Ein weiterer Nachteil von Präparaten mit verzögerter Freisetzung ist die aufwendige Herstellung der Formulierung.

Wie schon oben erwähnt, unterscheiden sich Depot-Antipsychotika in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften von ihren oral verabreichten Analoga. Von konventionellen Antipsychotika gibt es Ester mit langkettigen Fettsäuren. Sie werden in öligen Lösungen intramuskulär (i.m.) injiziert, von wo sie langsam in das umgebende Gewebe diffundieren. Die Freisetzung aus dem öligen Depot bestimmt die Pharmakokinetik der Substanz, da der Ester, wenn er einmal durch Esterasen im Gewebe gespalten wurde, rasch als freie Substanz die Zirkulation erreicht. Viele Stunden bis wenige Tage nach der Injektion kommt es zu einem substanzspezifischen Plasmakonzentrationsmaximum, dem ein gleichmäßiger und langsamer Abfall der Plasmakonzentration folgt. Die Depotpräparation von Risperidon liegt nicht als Ester vor, da sich die Substanz nicht verestern lässt. Risperidon in Risperdal®CONSTA wird in Kohlenhydrat-Mikrosphären (Polyglycolsäure-co-milchsäure) eingelagert (Fachinformation Risperdal®CONSTA, Janssen-Cilag 2008), aus denen es nach der Injektion freigesetzt wird. Wegen der langsamen Degradation der Mikrosphären werden erst drei Wochen nach der ersten Injektion wirksame Plasmakonzentrationen gemessen. Daher muss während dieser Zeit eine orale Medikation weiter gegeben werden. Eine neu zugelassene Depot-Formulierung eines bekannten Antipsychotikums ist Zypadhera® (Olanzapinpamoat). Zypadhera® wird intramuskulär alle 4 Wochen appliziert zur Erhaltungstherapie bei Schizophrenen (Fachinformation Zypadhera®, Lilly 2008).

1.3.3 Metabolismus von Psychopharmaka

Die pharmakokinetische Variabilität von Antipsychotika, also die inter- und intraindividuellen Unterschiede in den Serumkonzentrationen, wird wesentlich durch die unterschiedliche Aktivität der metabolisierenden Enzyme verursacht. Deshalb sind die Variablen relevant, die vom Patienten und

dessen Morbidität und Behandlung abhängen (Hiemke et al. 2005). Enzymaktivitäten können mit dem Alter abnehmen oder durch Nieren- oder Leberkrankheiten modifiziert werden. Es werden auch Geschlechtsunterschiede in der Pharmakokinetik von Antipsychotika berichtet, die auf einen Aktivitätsunterschied der abbauenden Enzyme hinweisen (Aichhorn et al. 2007). Die enzymatische Aktivität kann bei gleichzeitiger Einnahme von mehreren Arzneimitteln oder durch das Rauchen induziert und somit beschleunigt werden. Komedikation oder Nahrungsmittel können auch die enzymatische Aktivität inhibieren, was zu einem Anstieg der Serum-Konzentration führen und somit die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen und Intoxikationen erhöhen kann.

Die meisten Antipsychotika werden, mit Ausnahme von Amisulprid und Paliperidon umfangreich metabolisiert. Dabei werden Phase-I- und Phase-II-Reaktionen durchlaufen. Wichtigster Ort der Metabolisierung ist die Leber. Auch andere Organe sind metabolisch aktiv, etwa die Darmmukosa oder das Gehirn, wobei das Ausmaß und die Bedeutung dessen weitgehend als sehr gering eingeschätzt wird (Dauchy et al. 2008). In der Phase I werden die meisten lipophilen Psychopharmaka hydrophilisiert durch die Einführung einer Hydroxylgruppe oder Freisetzung einer Sauerstofffunktion. Jedoch ist dies oft nicht ausreichend, damit die Substanzen nierengängig und damit ausscheidbar sind. In Phase II werden weitere Moleküle konjugiert (de Leon 2003 a; Liston et al 2001). Meist wird dabei ein Glucuronsäurerest übertragen.

Am Abbau von Psychopharmaka sind zahlreiche Enzyme beteiligt, z.B. Enzyme der Cytochrom-P450-Familie, Aldehydoxidasen, Alkoholdehydrogenasen, Epoxidhydrasen, Esterasen, Flavinmonooxygenasen bei Phase-I-Reaktionen und UDP-Glucuronyltransferasen, Sulfonyltransferasen oder Katechol-O-Methyltransferasen bei Phase-II-Reaktionen.

Von besonderer Relevanz für den Metabolismus von Psychopharmaka sind Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzyme, die insgesamt eine große Familie von Enzymen darstellen (Anzenbacher et al. 2001; Ingelman-Sundberg 2004). Am Abbau von Psychopharmaka sind im Wesentlichen die folgenden Isoenzyme beteiligt: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6 (Hiemke und Baumann 2008). Die P450-Enzyme werden zu 90-95% in der Leber exprimiert, aber auch in der Lunge, Darmmukosa, Niere und sogar im Gehirn finden sich CYP-Isoenzyme. Das in der menschlichen Leber am stärksten exprimierte Isoenzym ist CYP3A4. Es macht im Durchschnitt 30% der CYP-Isoenzyme. CYP2D6 ist das am besten untersuchte Isoenzym, allerdings spielt es quantitativ in der Leber eine untergeordnete Rolle. Die Expression der einzelnen CYP-Isoenzyme kann inter- und intraindividuell stark variieren. Dies hängt einerseits vom Genotyp des Patienten ab, variiert aber auch in Abhängigkeit von Alter, Lebensgewohnheiten, Erkrankungen, Medikation oder andere Faktoren. Raucher können beispielsweise eine höhere CYP1A2-Aktivität aufweisen als Nichtraucher.

Ein weiterer weitgehend unbekannter Aspekt, der zu variierender Pharmakokinetik einiger Wirkstoffe führt, ist der Einfluss von Infektionen und entzündlichen Prozessen. Diese können möglicherweise zu einer Veränderung des hepatischen Metabolismus über Isoenzyme von Cytochrom-P450 (CYP) führen (Renton 2004; Morgan 2000). Für Clozapin (Haak et al. 2003; Jecel et al. 2005; de Leon et al. 2003 b) und Propericaizin (ein mittlerweile obsoletes Antipsychotikum) (Aoba et al. 1986) gibt es Hinweise aus der Literatur, die über einen veränderten Metabolismus während eines entzündlichen Prozesses berichteten. Auch als Ursache erhöhter Theophyllin-Konzentrationen (Chang et al. 1978; Koren et al. 1985) während einer Infektion wurden Immunmediatoren, wie Zytokine, als Inhibitoren des CYP1A2-Enzyms vermutet. Das CYP1A2 ist der Hauptabbauweg sowohl von Theophyllin als auch von Clozapin (Mauri et al. 2007). In einigen Studien und Fallberichten über CYP1A2 Substrate wie Theophyllin (Chang et al. 1978; Koren et al. 1985; Kraemer et al. 1982) und Clozapin (Raaska et al. 2002; Pfuhlmann et al. 2009; Jecel et al. 2005) waren erhöhte Blutspiegel bis hin zur Intoxikationen in Zusammenhang mit Infektionen und entzündlichen Prozessen geschildert worden. Es wird vermutet, dass entzündliche Prozesse einen weitreichenden Effekt auf den Metabolismus der besagten Pharmaka ausüben, indem sie auch andere Isoenzyme neben CYP1A2 beeinflussen (Aitiken et al. 2007). Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Pharmakokinetik weiterer Psychopharmaka ebenso dadurch beeinträchtigt sein kann.

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akutphaseprotein und ein spezifischer und gut etablierter Entzündungsmarker (Referenzbereich <5 mg/l), welcher eine große pathophysiologische Rolle im Rahme von entzündlichen Prozessen spielt (Roberts et al. 2000).

Den obigen Hypothesen steht eine andere Hypothese gegenüber, dass spezifische Entzündungsparameter mit der Krankheit Schizophrenie im Verhältnis stehen: Naudin et al. (1997) und Lin et al. (1998) berichteten über signifikant höhere Serum-TNF α - und Interleukin-6-Konzentrationen in chronisch kranken Schizophrenen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Andere Studien konnten die Daten jedoch nicht bestätigen (Schattner et al 1996).

1.4 Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie

In den letzten Jahren wurden viele neue Psychopharmaka, vor allem Antidepressiva und Antipsychotika, eingeführt. Dennoch bleibt die medikamentöse Behandlung mit diesen Arzneimitteln schwierig. Trotz guter Diagnostik kann nicht vorhergesagt werden, ob ein Patient auf ein gewähltes Psychopharmakon in der vorgesehenen Zieldosis ausreichend ansprechen wird. Daraus resultieren in der Praxis häufige Dosisänderungen und Medikamentenwechsel. Aufgrund der in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Tatsachen, dass Psychopharmakaspiegel in vielen Fällen nur unzureichend mit der eingenommenen Dosis korrelieren und ferner genetische und weitere individuelle Faktoren, wie Übergewicht, Rauchen oder Komedikation den Medikamentenspiegel beeinflussen, ist das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) nützlich, um individuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik zu erkennen. Mit Hilfe von TDM können pharmakokinetische Variabilitäten kontrolliert und korrigiert werden. TDM soll die Effizienz und Sicherheit einer Pharmakotherapie (Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2005; Ulrich et al. 2000) steigern. Durch Einstellung der Patienten auf optimale Spiegel wird die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens maximiert und das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen minimiert (Hiemke und Baumann 2008).

Dabei sind die angestrebten Serumspiegel eine wesentliche Orientierungsgröße. Sie basieren auf dem Konzept des therapeutischen Fensters (Åsberg et al. 1971; Baldessarini et al. 1988; Kuß et al. 1984). Man geht davon aus, dass es für therapeutische und toxische Wirkungen jeweils eine minimale effektive Konzentration gibt. Der Bereich zwischen beiden Konzentrationen wird als therapeutisches Fenster einer Substanz definiert. Für einige Antipsychotika sind Schwellenwerte für subtherapeutische, therapeutische und toxische Blutspiegel gefunden worden (Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2005).

TDM wird zur Überwachung der pharmakokinetischen Variabilität bei der Therapie einiger Medikamente eingesetzt und ist die einzig sichere Methode, um eine pharmakokinetische Variabilität als mögliche Ursache für Therapieversagen und konzentrationsabhängige Nebenwirkungen auszuschließen. Neben genetischen Ursachen erlaubt es das TDM auch, den Einfluss anderer Faktoren auf die resultierenden Substanzkonzentrationen zu erfassen.

Ein weiterer wichtiger Grund für TDM ist die mangelnde Compliance der Patienten gegenüber den verordneten Psychopharmaka zu erwähnen, die bei Antidepressiva und Antipsychotika 20 bis 80% betragen soll. Auch solche Fälle werden durch das TDM erfasst.

Besonders sinnvoll ist der Einsatz von TDM bei Medikamenten, die folgende Charakteristika zeigen (Burke et al. 1999):

- Steile Dosis-Wirkungskurve mit engem therapeutischen Bereich
- Variable Pharmakokinetik
- Zweideutige Toxizitätssymptomatik
- Verzögerter klinischer Effekt
- Definierte Beziehung zwischen Konzentration und klinischem Effekt
- Multipler pharmakodynamischer Wirkmechanismus in Verbindung mit unterschiedlichen Pharmakakonzentrationen für die verschiedenen Wirkungen

Die interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) hat unter Berücksichtigung der umfangreichen Studienlage Konsensus-Empfehlungen zum Einsatz von TDM in der Psychiatrie erarbeitet (Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2005). Wenn ein therapeutischer Bereich für ein Psychopharmakon evaluiert ist, ist es sinnvoll, TDM bei der Einstellung der Substanz anzuwenden. Darüber hinaus bietet der Einsatz des TDM folgende Vorteile in folgenden Situationen (Baumann et al. 2004):

- Minimierung intra- und interindividueller Unterschiede der Serumkonzentration
- Vermeidung von Toxizität
- Verbesserung der Therapiewirksamkeit
- Überprüfung von Compliance
- Schnellere Dosisfindung
- Erkennung von Arzneimittelwechselwirkungen
- Erkennung einer veränderten Pharmakokinetik durch andere Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, etc.)

Die Indikationsgebiete für TDM von Psychopharmaka sind in der Abbildung 13 zusammengefasst:

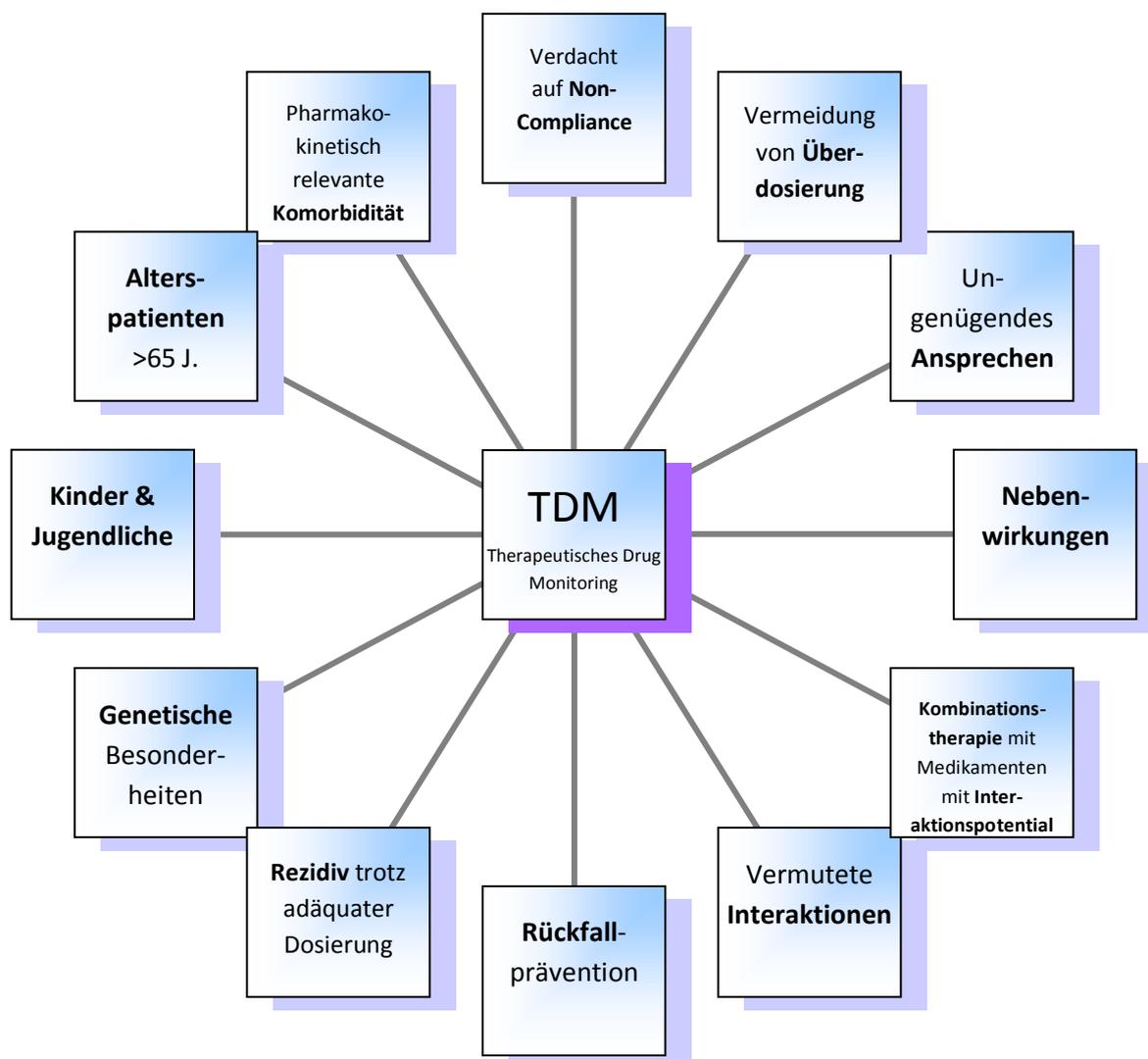


Abbildung 13: Indikation von TDM (Nazirizadeh et al. 2006)

Im Mittelpunkt des Interesses steht die applizierte Dosis, obwohl Klarheit darüber besteht, dass die Konzentration am Rezeptor, die im Gleichgewicht mit der Serumkonzentration steht, sowohl für die erwünschten als auch für die unerwünschten Wirkungen verantwortlich ist. Obwohl die Pharmakakonzentration eine wesentliche Determinante für den klinischen Erfolg der Behandlung darstellt, spielen andere Faktoren, insbesondere pharmakodynamische Faktoren, wie z.B. Rezeptordichte oder die zu Grunde liegende Pathophysiologie, eine ebenso wichtige Rolle. Dies ist vermutlich eine der Ursachen für die vor allem in der Psychiatrie häufig schwer nachzuweisende Dosis-Wirkungsbeziehung. Wiederholt wurde dies als Argument gegen den Einsatz des TDM in der Psychiatrie vorgebracht. Dennoch sind für viele Psychopharmaka therapeutische Bereiche etabliert. Dies gilt insbesondere für Clozapin und Haloperidol (Ulrich et al. 1998; Davis et al. 2003).

Die Expertengruppe (AGNP) hat die Eignung der Psychopharmaka für TDM in 5 Kategorien unterteilt (Tabelle 3). Sie empfiehlt, dass der Behandler vor der Auswahl des Medikamentes, dessen Eignung für ein TDM überprüft und berücksichtigt, wie geeignet die Substanz für ein Therapeutisches Drug Monitoring ist (Tabelle 3). Grundlage dieser Einteilung sind vor allem Art und Umfang der Studien zum therapeutischen Bereich.

Tabelle 3: Empfohlene Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka (Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2005); Einschätzung von TDM für die Dosisoptimierung nach Stand der Literatur: (1) Sehr empfohlen: Verschiedene Studien belegen den Nutzen von TDM, (2) empfohlen: Mindestens eine prospektive Studie belegt, dass bei empfohlenen Plasmakonzentrationen mit Therapieansprechen gerechnet werden kann, und es gibt Berichte über Intoxikationen bei hohen Plasmakonzentrationen, (3) Nützlich: Retrospektive Untersuchungen und Einzelfallberichte machen wahrscheinlich, dass bei den empfohlenen Plasmakonzentrationen mit Therapieansprechen gerechnet werden kann, (4) Wahrscheinlich nützlich: Pharmakokinetische Studien (im Steady-State) berichten Plasmakonzentrationen bei therapeutisch wirksamen Dosen, (5) Nicht empfohlen: aus pharmakologischer Sicht ist TDM nicht sinnvoll.

Antipsychotikum & Aktiver Metabolit	Erhaltungsdosis (mg/d)	Therapeutischer Bereich (ng/ml)	Empfehlung zur Anwendung von TDM
Amisulprid	400-800	100-320	3
Aripiprazol	15-30	150-250	4
Benperidol	320	2-10	3
Chlorpromazin	300-600	30-300	2
Chlorprothixen	30-150	20-200	3
Clozapin	100-600	350-600	1
Fluphenazin	3-20	0,5-2	1
Flupentixol	3-15	2-15	2
Haloperidol	5-15	5-17	1
Melperon	100-600	> 50	4
Levomepromazin	200-600	15-60	3
Olanzapin	5-20	20-80	1
Paliperidon	3-12	Unklar	Unklar
Perazin	75-800	100-230	2
Perphenazin	8-24	0,6-2,4	2
Pimozid	2-16	15-20	4
Quetiapin	150-750	70-300	3
Risperidon + 9-OH-Risperidon	4-10	20-60	2
Sertindol	12-20	30-100	
Sulpirid	300-1600	200-1000	3
Thioridazin	100-600	200-2000	2
Zotepin	200-400	12-120	3
Ziprasidon	80-160	50-120	4
Zuclopenthixol	20-80	4-50	3

Ein Steady-State ist für die meisten Antipsychotika innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht. Die Blutentnahme kann deshalb ab einer Woche nach Einnahme einer stabilen Tagesdosis durchgeführt werden und sollte nach der längsten Einnahmepause, also in der Regel vor Einnahme der Morgendosis, erfolgen. Gewöhnlich werden 5-10 ml Vollblut entweder ohne Zusätze zur Gewinnung von Serum oder mit EDTA- oder Heparinzusatz für die Herstellung von Plasma entnommen (Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2005). Die Probenstabilität bei Raumtemperatur ist für Antipsychotika mindestens 24 Stunden gesichert (Heller et al. 2004).

Antipsychotika werden bevorzugt mit den chromatographischen Verfahren Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC), Gaschromatographie (GC) oder Flüssigkeitschromatographie gekoppelt an Massenspektroskopie (LC/MS) sowie Radiorezeptorassay (Rao 1986) bestimmt. Letzteres ist nur unter Vorbehalt zu empfehlen. Die chromatographischen Verfahren liefern bei sachgerechter Anwendung richtige und präzise Werte mit ausreichender Sensitivität (Hiemke et al. 2004).

Qualifiziertes TDM schließt eine pharmakologische Kommentierung der Laborergebnisse und eine Beratung zur weiteren Pharmakotherapie ein. Voraussetzung dafür sind neben demographischen Patientendaten auch Angaben zur Medikation und Begleitmedikation einschließlich ihrer Dosis (Vuille et al. 1991). Ferner sollte der Grund der Anforderung der Blutspiegelmessung genannt, und klinische Effekte sowie therapeutische Wirkungen sollten möglichst standardisiert z.B. nach der Clinical Global Impressions Skala (CGI; Guy 1976), Nebenwirkungen z.B. nach der UKU (Utvag for Kliniske Undersogelser-Skala; Lingjarde et al. 1987) beurteilt und mitgeteilt werden (Hiemke und Baumann 2008). Zu bewerten ist dann, ob in Abhängigkeit von der Dosis ein plausibler Blutspiegel eingestellt wurde, ob mit Therapieansprechen gerechnet werden kann oder ob zu niedrig oder zu hoch dosiert wurde. Des Weiteren kann mit TDM eine Dosiskorrektur nach dem Blutspiegel vorgenommen werden (Ulrich et al. 2000). Das Ergebnis einer Blutspiegelmessung muss im Kontext mit dem klinischen Bild und der Dauer der Behandlung für die Therapieoptimierung verwendet werden. Ob einer mit dem Laborbefund ausgesprochenen Empfehlung gefolgt wird, entscheidet der behandelnde Arzt, der den Patienten und dessen Vorgeschichte am besten kennt. Für die Therapieoptimierung ist es hilfreich auch die klinische Besserung, etwa mit der einfach und rasch anzuwendenden CGI-Skala, Nebenwirkungen und die Dauer der Behandlung strukturiert zu erfassen (Abbildung 14).

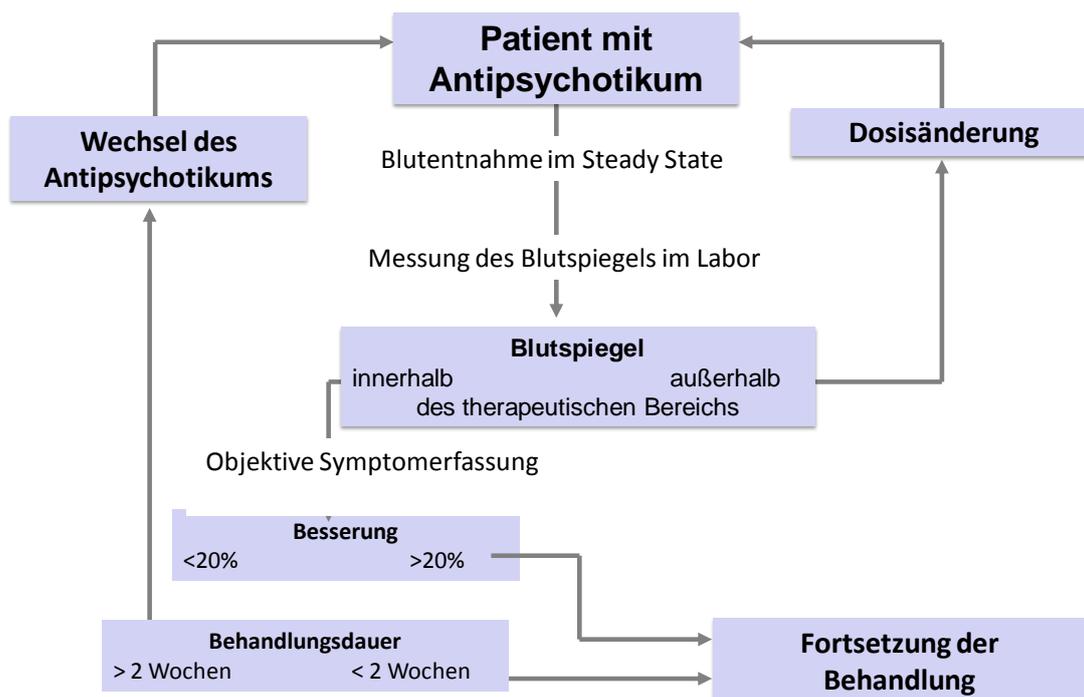


Abbildung 14: Vorgehensweise beim Einsatz von Blutspiegelmessungen (Therapeutisches Drug Monitoring) zur Optimierung der Psychopharmakotherapie. Blutspiegel werden im Steady State gemessen. Eine Änderung der Therapie wird abhängig vom klinischen Bild des Patienten vorgenommen. In die Therapieentscheidung sollten eingehen: das Therapieansprechen, die Dauer der Behandlung, der Blutspiegel und gegebenenfalls auftretende Nebenwirkungen (Hiemke und Baumann 2008)

1.5 Leitlinien zur Therapie von Schizophrenie

Viele nationale und internationale psychiatrische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren Therapieempfehlungen oder Leitlinien erstellt. Im Bereich der deutschen Psychiatrie bzw. Psychopharmakotherapie sind in diesem Zusammenhang vor allem die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (S3 Leitlinien der DGPPN) bedeutsam (Wobrock et al. 2006). Auf internationaler Ebene sind insbesondere die von der amerikanischen psychiatrischen Fachgesellschaft (APA) herausgegebenen, aber weit über die amerikanische Psychiatrie hinaus verbreiteten „practice guidelines“ zu nennen (Lehman et al. 2004). Als weitere im internationalen Umfeld zunehmend etablierte Leitlinien sind die „guidelines“ der „World Federation of Societies of Biological Psychiatry“ (WFSBP) zu erwähnen (Falkai et al. 2005). In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Praxisleitlinien vorgestellt, die zur Akut- und Langzeitbehandlung der Schizophrenie Stellung nehmen (Wobrock et al. 2006; Falkai et al. 2005; Lehman et al. 2004). Die Langzeitbehandlung ist mehrdimensional orientiert. Eine wesentliche Grundlage der Behandlung schizophrener Psychosen ist generell die Erstellung eines Gesamtbehandlungsplans unter Partizipation der Betroffenen und aller am Behandlungsprozess

Beteiligten. Dies umfasst neben der Pharmakotherapie allgemeine und spezielle psycho-, sozio- und ergo-therapeutische Maßnahmen in Abhängigkeit von einer differenziellen Indikation (Wobrock et al. 2006).

Empfohlen wird in erster Linie der Einsatz von Antipsychotika. Konventionelle und atypische Antipsychotika sind eine Gruppe von zwei Typen von Medikamenten (Davis et al. 2003). Sie unterscheiden sich v.a. hinsichtlich der Häufigkeit und Intensität von Nebenwirkungen. Die meisten Richtlinien empfehlen mittlerweile atypische Antipsychotika als Mittel der Wahl (Wobrock et al. 2006; Falkai et al. 2005; Lehman et al. 2004). Im Regelfall bemüht man sich um eine Monotherapie. Das hat unter anderem den Vorteil, dass man die mit jeder Kombinationstherapie verbundene Interaktionsproblematik hinsichtlich Pharmakodynamik und Pharmakokinetik umgeht (Möller et al. 2001).

Gemäß der gängigen Behandlungsleitlinien (Wobrock et al. 2006; Falkai et al. 2005; Lehman et al. 2004) wird eine Umstellung der antipsychotischen Pharmakotherapie wegen mangelnder Wirksamkeit erst nach einem Intervall von 4 bis 6 Wochen empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf der Hypothese, die lange Zeit in den Fachbüchern herrschte und von einem verzögerten Auftritt der antipsychotischen Wirkung ausging (Gelder et al. 2000; Marder et al. 2000; Grace et al. 1995). Agid und seine Kollegen (2003) jedoch stellten nach der Untersuchung von 42 Studien (Metaanalyse) fest, dass Antipsychotika ihre Wirkung schon in der ersten Woche der Behandlung entfalten und der größte Anteil der Besserung innerhalb der ersten zwei Wochen zu beobachten ist. Darauf folgende Untersuchungen (Agid et al. 2006; Leucht et al. 2005 a) replizierten dieses Phänomen und somit wurde die jahrelange Annahme des verzögerten Wirkungseintritts („delayed onset of antipsychotic action“) der antipsychotischen Wirkung verworfen. Es gibt auch Studien, die zeigten, dass Besserung der Schizophrenie-Symptome innerhalb der ersten Woche (Raedler et al. 2007; Small et al. 2004), ja sogar innerhalb der ersten 24h auftreten können (Kapur et al. 2005; Raedler et al. 2007).

In den S3-Leitlinien lassen jedoch die Autoren offen (Wobrock et al. 2006), ob es möglicherweise auch Argumente für eine frühere Umstellung, nach weniger als sechs Wochen gibt. Die Autoren zitieren die Ergebnisse von Correll und seinen Kollegen (2003), die zeigten, dass die Ansprechraten bei Patienten, welche in den ersten zwei Wochen keine Besserung zeigten, auch im längeren Verlauf unter demselben Antipsychotikum nur gering war. Die Autoren gehen nicht weiter auf diesen Punkt ein und lassen die sechswöchige Wartezeit als einzige Empfehlung stehen.

In den diversen Leitlinien zur Behandlung von Schizophrenie sucht man auch nahezu vergeblich nach Hinweisen zum Monitoring der Antipsychotika Serumspiegel und zur Einstellung des Patienten innerhalb des therapeutischen Bereiches (Baumann et al. 2004). Die einzige Ausnahme findet man

für den Fall der Therapieresistenz. Therapieresistenz wird als fehlende oder unbefriedigende Verbesserung der Zielsymptome trotz Behandlung in empfohlener Dosierung und Dauer zwischen sechs und acht Wochen mit mindestens zwei Antipsychotika, wovon eins ein Atypikum sein sollte (Lehman et al. 2004), definiert. Rund 20-30% aller Patienten mit Schizophrenie, häufig die am schwersten Betroffenen, sprechen nur unzureichend (partieller Response) oder gar nicht (Non-Response) auf eine Behandlung mit Antipsychotika an (Conley et al. 1997). Diese Patientengruppe stellt aufgrund der persistierenden Beeinträchtigungen und den weit überproportional hohen Versorgungskosten (Davies et al. 1994) eine therapeutische Herausforderung dar. Laut den S3-Leitlinien soll lediglich die Compliance, gegebenenfalls mittels Spiegelkontrolle, gesichert sein. Für Clozapin wird zwar der Verdacht erwähnt, dass Serumspiegelbestimmungen hilfreich für eine Dosisanpassung sind, jedoch gibt es keine Hinweise zum Dosis-Wirksamkeits-Verhältnis (Lehman et al. 2004). In den Leitlinien von APA wird im Übrigen sehr intensiv u.a. auf die Nebenwirkungen von Antipsychotika eingegangen, es fehlen jedoch jegliche Empfehlungen zum Einsatz von TDM, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

1.6 Strategien zur Optimierung der Therapie schizophrener Patienten

Eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie mit Antipsychotika ist die Auswahl des geeigneten Antipsychotikums. Die heterogene Wirkweise, Wirkstärke der Antipsychotika sowie die multifaktoriell bedingten Ursachen für Schizophrenie sind die Gründe dafür, dass die Auswahl des geeigneten Antipsychotikums trotz enormer Fortschritte der letzten Jahrzehnten stets eine große Herausforderung ist.

Als Gründe für die unterschiedlich starke Wirkung eines Antipsychotikums sind die individuell unterschiedlichen Gegebenheiten in der Pharmakokinetik und -dynamik zu nennen. Die interindividuelle Variabilität im therapeutischen Ansprechen ist für die Behandlung psychotischer Erkrankungen ein sehr wesentlicher Faktor, da die voll entfaltete Wirkung dieser Substanzen erst nach einer Latenz von 4 bis 6 Wochen erkennbar ist. Wird bei der Ersteinstellung nicht das geeignete Antipsychotikum in der richtigen Dosis für den jeweiligen Patienten gewählt, verlängert sich die Leidenszeit und die Behandlungskosten steigen. Dies steht als wesentliche Grundlage des heterogenen Therapieansprechens im Vordergrund. So stellt sich die Frage, welche Faktoren die intra- und interindividuelle Varianz der Pharmakokinetik atypischer Antipsychotika beeinflussen und dadurch einen variierenden Therapieerfolg bei schizophrenen Patienten bedingen. Zu den schon bekannten Einflussfaktoren gehören unter anderem Alter, Geschlecht, Genetik, somatische Erkrankungen solche wie Nieren- und Lebererkrankungen, Rauchen, Nahrungsmittel,

Begleitmedikation und Expression von Transportproteinen bei aktivem Transport zwischen zwei Kompartimenten.

Verfügbare Maßnahmen zur Optimierung der individualisierten Behandlung schizophrener Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, sind:

- Messung der Psychopathologie: Leucht et al (2007) fand durch Auswertung von retrospektiven Patientendaten heraus, dass die Besserung in der frühen Phase der Behandlung das spätere Ansprechen, bzw. Nichtansprechen vorhersagt. Ob dies auch unter naturalistischen Bedingungen zutreffend ist und ob die objektive Erfassung der Erkrankung für die Vorhersage des Therapieansprechens (Response-Prädiktion) und damit die Steuerung der medikamentösen Therapie geeignet ist, ist allerdings offen.
- Therapeutisches Drug Monitoring (TDM): Wie oben erwähnt, wird bei Anwendung von TDM angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens durch Einstellung des Patienten auf optimale Blutspiegel erhöht werden kann. Voraussetzung ist allerdings, dass TDM auch adäquat für die Therapie genutzt wird (Mann et al. 2006; Veuille et al. 1991; Zernig et al. 2004).
- Modifikation der galenischen Formulierungen eines Antipsychotikums, um Verträglichkeit und Wirksamkeit zu erhöhen. Dieses trifft auf Paliperidon ER mit der OROS®-Technologie zu.

1.7 Fragestellung der Arbeit

Als wichtigstes Kriterium für eine erfolgreiche antipsychotische Behandlung ist die Response, das Therapieansprechen, zu nennen. Im Rahmen dieser Arbeit soll das Therapieansprechen (Response) auf die antipsychotische Pharmakotherapie schizophrener Patienten zu einem frühen Zeitpunkt der stationären Therapie, nämlich in Woche 2, untersucht werden. Dabei soll ermittelt werden, welche der folgenden Faktoren das Ansprechen vorhersagen:

- Psychopathologie (dargestellt als Symptomveränderungen auf der BPRS- oder CGI- Skala)
- demographische Daten, wie Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Anzahl der stationären Aufenthalte und das eingenommene Antipsychotikum.

Begleitend zu den wöchentlichen Psychopathologieerhebungen sollen die Serumspiegel der verordneten Antipsychotika mit Hilfe von TDM gemessen werden.

Eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz von TDM ist das Vorhandensein einer präzisen, reproduzierbaren, zeit- und kostensparenden analytischen Methode zur quantitativen Bestimmung der untersuchten Substanzen. Die Entwicklung und Validierung einer solchen geeigneten Methode soll am Beispiel von Haloperidol gezeigt werden.

Als Nächstes soll dann die Ursache des heterogenen Therapieansprechens der Patienten untersucht werden. Auf der Suche nach weiteren Einflussfaktoren, die die Variabilität der Pharmakokinetik erklären, sollen im Rahmen dieser Arbeit folgende Aspekte überprüft werden:

- Wirkung der unterschiedlichen galenischen Formulierungen eines Wirkstoffes auf die Pharmakokinetik
- möglicher Einfluss entzündlicher Prozesse im menschlichen Körper auf den Metabolismus von Antipsychotika.

Es soll die intraindividuelle Varianz der Serumspiegel bei Risperidon und Paliperidon ER aufgeklärt werden. Die Hypothese lautete, dass die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes, bedingt zum einen durch die OROS®-Technologie und zum anderen durch die lange Halbwertszeit von Paliperidon (24h), zu einer geringeren Fluktuation der Serumspiegel und somit zu einer besseren Verträglichkeit von Paliperidon ER führt, gefolgt von einer höheren Ansprechrate. So soll die vom Hersteller angenommene, bisher in Studien jedoch nicht nachgewiesene Überlegenheit von Paliperidon ER gegenüber Risperidon überprüft werden.

Es soll weiterhin untersucht werden, inwieweit entzündliche Prozesse sowie Infektionen die Varianz der Pharmakokinetik von Antipsychotika erhöhen. Da schon für Clozapin eindeutige Befunde aus der Literatur zu entnehmen sind, sollen die häufig eingesetzten Antipsychotika Olanzapin, Quetiapin und Risperidon hinsichtlich ihrer veränderten Pharmakokinetik untersucht werden. So soll ermittelt werden, ob weitere Enzyme, die am Abbau der obigen Antipsychotika beteiligt sind, ebenfalls während einer Infektion beeinflusst werden. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass CRP-Spiegel oberhalb des Referenzbereichs von 5 mg/l, ein Marker eines entzündlichen Prozesses, im Zusammenhang stehen mit erhöhten Serumspiegeln der drei untersuchten Antipsychotika.

2 Materialien und Methoden

In den nächsten Abschnitten werden die jeweilig angewandten Methoden und Materialien der einzelnen Untersuchungen näher erläutert.

2.1 Methoden

2.1.1 HPLC Methoden zur Bestimmung der Serum-Konzentrationen von Psychopharmaka

Für die Analyse der im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Antipsychotika wurde auf etablierte HPLC-Methoden zurückgegriffen, die alle im Neurochemischen Labor der Universitätsmedizin Mainz entwickelt wurden (Amisulprid: Sachse et al. 2003; Aripiprazol: Kirschbaum et al. 2005; Clozapin: Sachse et al. 2006; Olanzapin: Sachse et al. 2006; Quetiapin: Sachse et al. 2006; Risperidon+9-OH-Risperidon: Kirschbaum et al. 2008 a; Ziprasidon: Sachse et al. 2005) (Tabelle 23). Nicht etabliert war die Messung von Haloperidol, die neu entwickelt wurde. Eingesetzt wurde die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) bestehend aus einer Vorrichtung zur Förderung der mobilen Phase, einem Injektor zur Applikation der Probe, einer Trennsäule und einem Detektor, der an einem Schreiber oder Integrator angeschlossen ist (Abbildung 15).

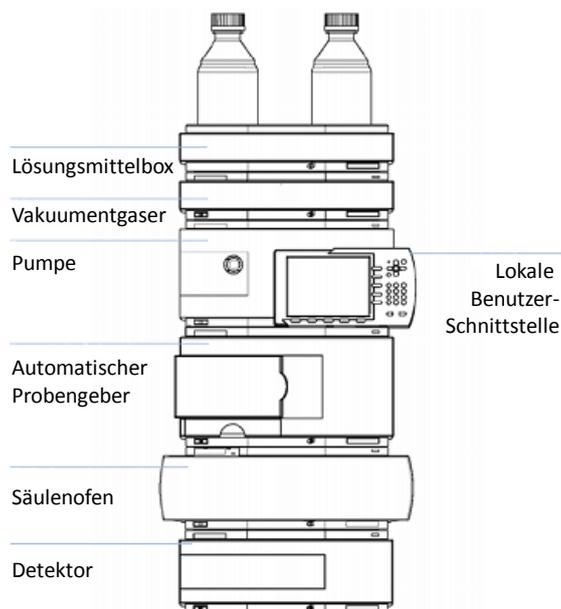


Abbildung 15: Schematische Darstellung des Aufbaus der HPLC Anlage mit Säulenschaltung (Agilent 1100 Modell)

Für die folgende Haloperidol-Bestimmung wurde eine HPLC Anlage der Agilent 11000 Serie von Bio-Rad verwendet. Diese bestand aus einem automatischen Probengeber, einem thermostatisierten Säulenraum mit elektrischem 6-Wege Schaltventil, das an den Probengeber und an zwei Pumpen angeschlossen war (Abbildung 16 und 17). Zunächst wurde die Probe durch die erste Pumpe (A) mit einem Spüleluenten auf die Anreicherungssäule transportiert, wo weitgehend störende Plasmabestandteile, wie Proteine und Lipide, vom Analyten getrennt wurden und als Abfall das System verließen (Abbildung 16). Das 6-Wege Ventil schaltete nach einigen Minuten (abhängig von der zu bestimmenden Substanz) um und die Probe wurde in einem Back-Flush-Verfahren mit Hilfe des analytischen Eluenten und der zweiten Pumpe (B) von der Anreicherungssäule in umgekehrter Richtung auf die analytische Säule gepumpt (Abbildung 17). Nach einigen Minuten schaltete das Ventil wieder in die Ausgangsposition zurück, um die Analyse zu beenden. Die zu bestimmenden Substanzen wurden mit einem UV-Detektor bestimmt und quantifiziert. Die Datenauswertung wurde mit der Software HP ChemStation (A.05.11) durchgeführt.

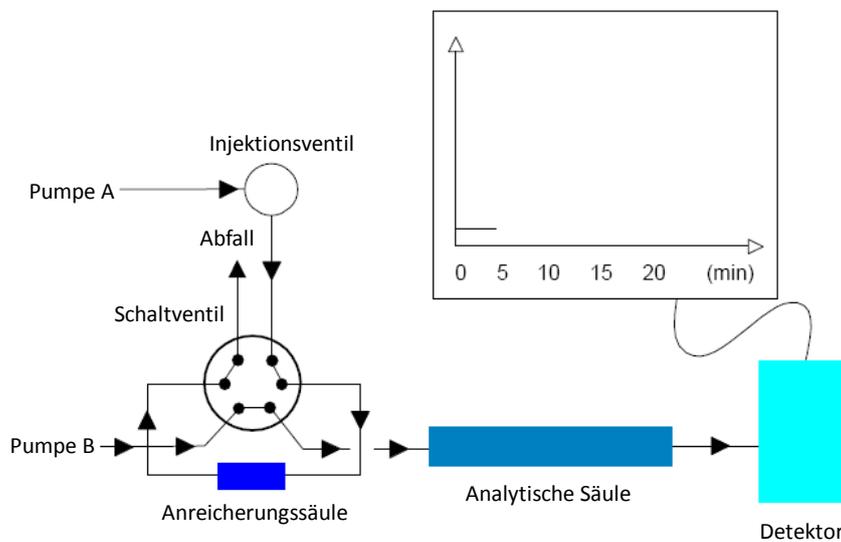


Abbildung 16: Probenaufgabe bei der HPLC mit Säulenschaltung

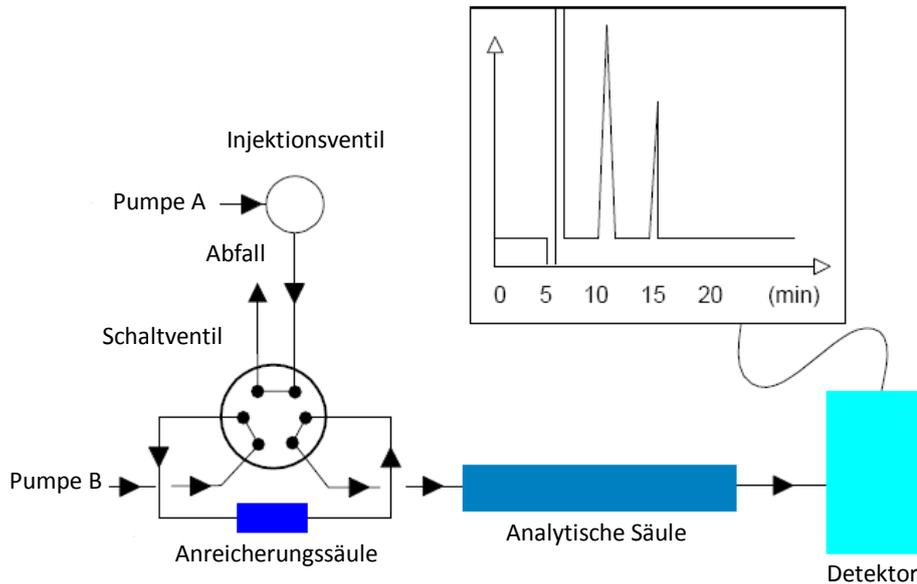


Abbildung 17: Probenelution bei der HPLC mit Säulenschaltung

2.1.2 Validierung der entwickelten HPLC-Methode zur Quantifizierung von Haloperidol

Für die routinemäßige Analytik von Psychopharmaka sind validierte Analyseverfahren notwendig, um die Qualität der Messdaten zu gewährleisten und eine Vergleichbarkeit der Analyseergebnisse mit anderen analytischen Laboratorien herzustellen. Ziel ist es, mit validierten Analyseverfahren erhobene Daten zu fundieren und damit schwer angreifbar zu machen. Für die Validierung stehen Empfehlungen von unterschiedlichen Organisationen zur Auswahl (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI 1992; FDA-Guidelines for Industry on Biomedical Method Validation 2001, International Conference on Harmonization – ICH; Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriums-medizinischer Untersuchung – RiLiBÄK). Je nach Validierungs- und Akzeptanzkriterien der jeweiligen Fachorganisation sollten folgende Parameter abgedeckt sein:

- **Präzision:** Die Präzision gibt die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert der Stichprobe an (Maß: Standardabweichung). Die im Ergebnisteil angegebenen Daten werden als „intraday-Variabilität“ (within-day) und als „interday-Variabilität“ bezeichnet. Die „intraday-Variabilität“

bezieht sich auf die Messungen, die am selben Tag unter identischen Bedingungen mit denselben Reagenzien durchgeführt werden („Wiederholungspräzision“), die „interday-Variabilität“ entspricht der „Laborpräzision“ an unterschiedlichen Tagen, wobei hier nur ein Parameter, nämlich der Tag der Analyse, geändert ist.

- **Linearität:** Durch Angabe der Linearität einer Messmethode wird ein Arbeitsbereich beschrieben, in dem die gemessenen Signale der eingesetzten Konzentration der Analyten direkt proportional sind. Die Linearität wird bewiesen durch Messung unterschiedlicher Konzentrationen unter Wiederholungsbedingungen und anschließendem Test auf Varianzhomogenität und Ausreißer. Der Korrelationskoeffizient r^2 wird als Maß für die Güte der Linearität angegeben.
- **Richtigkeit:** Die Richtigkeit einer Methode beschreibt die Abweichung des Messwertes vom wahren Wert. Der wahre Wert wird durch Qualitätskontrollen definiert, die in jedem analytischen Lauf mitgeführt werden müssen.
- **Wiederfindungsrate:** Mit der Ermittlung der Wiederfindungsrate wird die Effizienz der Extraktion überprüft, d.h. die Fähigkeit der Methode, den Analyten aus der Serummatrix vollständig (quantitativ) und ohne Verluste bei der Extraktion oder Injektion zu bestimmen.
- **Nachweisgrenze (*limit of detection, LOD*)/ Bestimmungsgrenze (*limit of quantification, LOQ*):** Als Nachweisgrenze ist diejenige Konzentration anzugeben, mit der die kleinste Konzentration des Analyten noch qualitativ erfasst werden kann. Dagegen gibt die Bestimmungsgrenze des Analyten die Konzentration an, die quantitativ noch gemessen werden kann, wobei die Präzision und Richtigkeit ermittelt werden müssen.

Die im folgenden Kapitel entwickelte chromatographische Methode wurde nach internationalen Richtlinien validiert und anschließend in die Routineuntersuchung des TDM-Labors eingegliedert.

2.1.3 Methode zur Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde im Zentrallabor der Universitätsmedizin in Mainz mit dem Analysengerät „ARCHITECT®c8000“ von Abbott Diagnostics (Wiesbaden) bestimmt. Dabei wurde die Methode der Immunturbidimetrie angewandt. Bei diesem immunologischen Verfahren reagiert das CRP in der Patientenblutprobe mit dem latexverstärkten Antikörper im Reagenz zu einem Antigen-Antikörper-Komplex. Die entstandene Trübungsänderung ist proportional der Menge CRP in der Probe.

2.2 Materialien und Chemikalien

2.2.1 Chemikalien und Reagenzien

Folgende Chemikalien und Reagenzien wurden eingesetzt (Tabelle 4):

Tabelle 4: Übersicht der verwendeten Referenzsubstanzen und deren Hersteller

Chemikalien	Hersteller
Acetonitril	LGC-Promochem, Wesel
N, N, N, N-Tetramethylethyldiamin (TEMED)	Merck, Darmstadt
Essigsäure	Merck, Darmstadt
Methanol	Fischer Scientific, Loughborough(UK)
RAPsyD-Benzo/TCA II by HPLC ®	Bio-Rad, München
Wasser, deionisiert	Millipore GmbH, Schwalbach
Referenzsubstanzen	Hersteller
Amisulprid	Sigma , Taufkirchen
Amitriptylin	Novartis, Basel
Aripiprazol	Bristol-Myers Squibb, München
Benperidol	Troponwerke, Köln
Carbamazepin	Sigma , Taufkirchen
Carbamazepin-Epoxid	Sigma , Taufkirchen Ciba Geigy, Wehr
Citalopram	Promonta, Hamburg
Clomipramin	Novartis, Basel
Clozapin	Sigma , Taufkirchen
N-Desmethyl- Citalopram	Promonta, Hamburg
N-Desmethyl-Clozapin	Sigma , Taufkirchen
N-Desmethyl-Imipramin	Novartis, Basel (Schweiz)
Diazepam	Hofmann-La Roche, Grenzbach-Whylen
Doxepin	Boehringer, Mannheim
Duloxetin	Lilly, Bad Homburg
Escitalopram	Lundbeck, Hamburg
Fluoxetin	Lilly, Bad Homburg
Fluperlapin	Biomol, Hamburg
Fluvoxamin	Solvay Duphar, Hannover
Haloperidol	Sigma, Taufkirchen

Referenzsubstanzen	Hersteller
Imipramin	Novartis, Basel (Schweiz)
Levomepromazin	Bayer, Wuppertal
Maprotilen	Novartis, Basel (Schweiz)
Melperon	Abbott, Wiesbaden
Nortriptylin	Novartis, Basel (Schweiz)
Dehydroaripiprazol	Bristol-Myers Squibb, München
N-Desmethyl- Clomipramin	Novartis, Basel (Schweiz)
N-Desmethyl-Doxepin	Boehringer, Mannheim
N-Desmethyl-Fluoxetin	Lilly, Bad Homburg
N-Desmethyl-Maprotilen	Novartis, Basel (Schweiz)
N-Desmethyl- Mirtazapin	Organon, Oberschleichenheim
N-Desmethyl-Sertralin	Pfizer, Karlsruhe
Mirtazapin	Organon, Oberschleichenheim
Nordiazepam	Hofmann-La Roche, Grenzbach-Whylen
Norperazin	Promonta, Hamburg
O-Desmethyl-Venlafaxin	Lederle Laboratories, Pearl River (USA)
9-Hydroxy-Risperidon	MP Biomedicals, Ohio (USA)
Olanzapin	Lilly, Bad Homburg
Pantoprazol	Altana Pharma, Konstanz
Paroxetin	Smith Kline Beecham, München
Perazin	Lundbeck, Hamburg
Pipamperon	Sigma, Taufkirchen
Quetiapin	Astra Zeneca, Cheshire (UK)
Reboxetin	Pharmacia Upjohn, Kalamazoo (USA)
Reduziertes Haloperidol	RBI, Natick (USA)
Risperidon	Janssen, Beerse (Belgien)
Sertindol	Lundbeck, Hamburg
Sertralin	Pfizer, Karlsruhe
Spiperon	Sigma, Taufkirchen
Temazepam	Sigma, Taufkirchen
Venlafaxin	Lederle Laboratories, Pearl River (USA)
Ziprasidon	Pfizer, Karlsruhe
Zotepin	Sanofi Aventis, Frankfurt a.M.

2.2.2 Geräte und Materialien

Für die Durchführung dieser Arbeit wurden folgende Geräte benutzt (Tabelle 5):

Tabelle 5: Übersicht der eingesetzten Geräte und Verbrauchsmaterialien

Geräte	Bezeichnung -- Hersteller
Analytische Pumpe	ISO pump, Agilent Technologies 11000 Series
Spülpumpe	ISO pump, Agilent Technologies 11000 Series
Probengeber	ALS, Agilent Technologies 11000 Series
Schaltung	TCC, Agilent Technologies 11000 Series
Detektion	VWD, Agilent Technologies 11000 Series
Datenaufnahme	PC Integration durch HP ChemStation (A.05.11)
Analysenwaagen	Modell MC1
	Sartorius AG, Göttingen
Magnetrührer	IKA® Laborgeräte, Staufen
Tischzentrifuge	Biofuge pico
	Heraeus GmbH, Hanau
Standzentrifuge	Rotina 48R
	Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen
pH-Meter	Modell CG 837
	Schott, Hofheim/Taunus
Vibrofix VF 1	IKA-WERK, Staufen
Ultraschallbad	Sonorex RK 510S
	Bandelin electronic GmbH & Co.KG, Berlin
Reinstwassersystem	Millipore Direkt QUV Ultrapure Water System
	Millipore GmbH, Bad Schwalbach
Verbrauchsmaterialien	Hersteller
Pipetten	Eppendorf AG, Hamburg
Pipettenspitzen	Eppendorf AG, Hamburg
Pasteur-Pipetten	Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co.KG, Düren
Rollrandflaschen 500 µl	Chromacol LTD, Welwyn Garden City, UK
Vorsäule: Perfect Bond CN (20µm, 10x0.4 mm I.D)	MZ-Analysentechnik, Mainz
Analytische Säule: Hypersil ODS 150x3,0 mm; C18; 5µm	MZ-Analysentechnik, Mainz

2.2.3 Lösungen für die HPLC Analysen

Zur Herstellung der Stammlösungen mit einer Konzentration von 1 mg/ml wurden 10 mg der jeweiligen Referenzsubstanz in 10 ml Methanol aufgelöst und bei -20°C aufbewahrt. Bei Bedarf wurden die methanolischen Stammlösungen mit medikamentenfreiem Serum zu entsprechenden Kontrollproben mit bekannter Wirkstoffkonzentration angesetzt.

Zur Herstellung von Kontrollen und Eichkurven wurde humanes, gepooltes und medikamentenfreies Serum verwendet; dieses wurde von der Transfusionszentrale der Uni-Klinik Mainz zur Verfügung gestellt.

Patientenblut wurde in Serummonovetten zur Gewinnung von Serum aufgefangen. Sowohl diese Blutproben als auch das Leerserum wurden dann bei 4000 U/min für 10 min bei 10°C zentrifugiert (Hettisch-Zentrifuge). Das Serum (Überstand) wurde anschließend dekantiert und bis zur Analyse bei 2-8°C im Kühlschrank aufbewahrt oder bei -20°C tiefgefroren. Eingefrorenes Serum wurde dann nach dem Auftauen für die weitere Aufarbeitung für 5 min bei 1500 U/min zentrifugiert.

2.3 Instrumente zur Bestimmung der Psychopathologie schizophrener Patienten

Im Folgenden werden die Bewertungsskalen zur Ermittlung der Psychopathologie und aufgetretenen Nebenwirkungen erläutert.

2.3.1 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Die von Overall und Gorham (1976) eingeführte Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ist ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des psychopathologischen Befunds, das – nicht zuletzt aufgrund seiner Kürze und einfachen Anwendbarkeit – schnell eine internationale Verbreitung fand. Mittlerweile wurden eine Reihe weiterer Beurteilungsverfahren, teilweise auf Grundlage der BPRS, wie z.B. die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al. 1987) entwickelt. BPRS zählt jedoch heute noch zu den meistverwandten Methoden in der psychiatrischen Forschung. Sie wird vor allem in der Prüfung von Effekten psychopharmakologischer und psychosozialer Interventionen bei Schizophrenen eingesetzt.

Die psychopathologischen Symptome werden auf Grundlage eines 18-Item (Symptomkomplexe) Interviews (somatische Beschwerden, Ängstlichkeit, emotionaler Rückzug, begriffliche Desorganisation, Schuldgefühle, Spannung, Manieriertheit/Posiertheit, Großartigkeitsgefühl, depressive Stimmung, Feindseligkeit, Misstrauen, halluzinatorisches Verhalten, motorische Retardierung, Mangel an Kooperation, ungewöhnliche Gedankeninhalte, Abgestumpftheit, Erregtheit und Desorientierung) mit einer 7-stufigen Ranking-Skala eingeschätzt (von 1= „nicht vorhanden“ bis 7= „extrem stark“) (Tabelle 6). Die Information wird zum einen aus den Auskünften des Patienten, zum anderen aus den Beobachtungen des Interviewers gewonnen. Grundlage der Beurteilung ist ein klinisches Interview, das ungefähr 20 Minuten dauert und durch eine gezielte Befragung ergänzt werden kann. Bei einer Ersterhebung wird eine Woche als zeitlicher Bezugsrahmen empfohlen. Ansonsten gilt die Zeitspanne seit der letzten Beurteilung.

Aus dem Rating der Einzelitems lassen sich sowohl ein Gesamtscore (= Ausmaß der psychischen Gestörtheit) als auch fünf Skalenwerte bilden (Angst/Depression, Anergie, Denkstörung, Aktivierung und Feindseligkeit/Misstrauen) (Tabelle 7). Die Reliabilität der BPRS lässt sich größtenteils als gut bewerten: Interraterreliabilität für die Faktoren nehmen Werte zwischen 0.52 und 0.90 ein, für den Gesamtwert liegen die Werte zwischen 0.87 und 0.97. Auch die Konstrukt- und kriterienbezogene Validität der BPRS gilt als gut belegt (Collegium Internationale Psychiatrie Salarum (CIPS), 1996). BPRS gilt international als anerkanntes Instrument zur Erfassung der Wirksamkeit von Antipsychotika.

Tabelle 6: BPRS Gesamtskala (Overall & Gorham, 1976)

Brief Psychiatric Scale		1	2	3	4	5	6	7
		Nicht vorhanden	sehr gering	gering	mäßig	Mäßig stark	stark	Extrem stark
1	Körperbezogenheit	Grad der Anteilnahme am augenblicklichen körperlichen Gesundsein. Bewerten Sie, in welchem Ausmaß physische Gesundheit vom Patienten als Problem angesehen wird, gleichgültig ob ein realer Grund für die Klage besteht oder nicht.						
2	Angst	Besorgnis, Befürchtungen, Überbesorgnis in Bezug auf Gegenwart und Zukunft. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sein subjektives Erleben. Es soll nicht von körperlichen Symptomen oder neurotischen Abwehrmechanismen auf Angst geschlossen werden.						
3	Emotionale Zurückgezogenheit	Mangel an emotionalem Kontakt zum Interviewer und unzureichende Beziehung zur Interviewsituation. Beurteilen Sie lediglich, wie sehr es dem Patienten anscheinend misslingt, emotionalen Kontakt zu anderen Personen in der Interviewsituation herzustellen.						
4	Zerfall des Denkprozesses	Grad, bis zu dem der Denkprozess verworren, inkohärent oder zerfahren ist. Bewerten Sie nur die Integration der verbalen Äußerungen, nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seinem eigenen Denkvermögen hat.						
5	Schuldgefühle	Überbesorgnis oder Gewissensbisse in Hinsicht auf früheres Verhalten. Bewerten Sie das subjektive Schuld erleben aufgrund der verbalen Äußerungen des Patienten und seiner angemessenen affektiven Beteiligung. Es soll nicht von Depression, Angst oder neurotischer Abwehr auf Schuldgefühle geschlossen werden.						
6	Gespanntheit	Körperlich – motorische Anzeichen für Gespanntheit, „Nervosität“ und allgemein erhöhte Aktivität. Bewerten Sie nur die körperlichen Anzeichen von Gespanntheit, nicht das geschilderte subjektive Erleben des Patienten.						
7	Manieriertheit, Affektiertheit, Positur	Auffälligkeit der Psychomotorik, unübliches motorisches Verhaltensbild, das bestimmte psychisch Kranke aus der Gruppe der „Normalen“ heraushebt. Bewerten Sie nur die Abnormität des Bewegungsbildes und der Ausdrucksmotorik, nicht einfach erhöhte motorische Aktivität						
8	Größenideen	Überhöhte Selbsteinschätzung, Überzeugung in Besitz ungewöhnlicher Kräfte und Fähigkeiten zu sein. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sich selbst oder im Vergleich zu anderen, nicht jedoch das Verhalten in der Interviewsituation.						
9	Depressive Stimmung	Mutlosigkeit, Traurigkeit. Bewerten Sie nur den Grad der Mutlosigkeit. Ziehen Sie keine Rückschlüsse auf Grund von depressiver Begleitsymptomatik wie allgemeiner Verlangsamung und körperlicher Beschwerden.						

Brief Psychiatric Scale		1	2	3	4	5	6	7
		Nicht vorhanden	sehr gering	gering	mäßig	Mäßig stark	stark	Extrem stark
10	Feindseligkeit	Animosität, Geringschätzung , Feindseligkeit, Verachtung gegenüber Personen außerhalb der Interviewsituation. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über seine Gefühle und Handlungen anderen gegenüber. Es soll nicht von neurotischer Abwehr, Angst oder körperlichen Beschwerden auf Feindseligkeit geschlossen werden. Das Verhalten dem Interviewer gegenüber ist unter 14 (mangelnde Kooperation) zu bewerten.						
11	Misstrauen, paranoide Inhalte	Überzeugung (wahnhaft oder in anderer Weise), dass andere jetzt oder früher böswillige oder diskriminierende Absicht gegenüber dem Patienten haben oder hatten. Bewerten Sie nur solche Verdächtigungen, die aufgrund entsprechender Äußerungen nach wie vor bestehen, gleichgültig ob sie früher oder derzeitige Situationen betreffen.						
12	Halluzinationen	Wahrnehmungen ohne entsprechende normale äußere Reize. Bewerten Sie nur solche Erlebnisse, die laut Patient in der letzten Woche aufgetreten sind und die sich – so wie sie beschrieben werden – deutlich vom Denken und der Vorstellung Normaler abheben.						
13	Motorische Verlangsamung	Verminderung des Energieniveaus, sichtbar an verlangsamten Bewegungen. Bewerten Sie nur das beobachtete Verhalten des Patienten und nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seiner Vitalität hat.						
14	Unkooperatives Verhalten	Offensichtlicher Widerstand, Unfreundlichkeit, Vorbehalte und mangelnde Bereitschaft, mit dem Interviewer zusammenzuarbeiten. Bewerten Sie nur die Einstellung des Patienten und seine Reaktion gegenüber dem Interviewer und auf die Interviewsituation. Beurteilen Sie nicht Äußerungen über ablehnendes oder unkooperatives Verhalten außerhalb der Interviewsituation.						
15	Ungewöhnliche Denkinhalte	Ungewöhnliche, seltsame, fremdartige oder bizarre Denkinhalte. Bewerten Sie nur das Ausmaß der Ungewöhnlichkeit, nicht den Grad des Zerfalls der Denkprozesse (formale Denkstörung sind unter 4 berücksichtigt)						
16	Affektive Abstumpfung, Verflachung	Reduzierte Emotionalität, offensichtlicher Mangel an normalem Fühlen und Engagement.						
17	Erregung	Gesteigerte Emotionalität, Agitation, erhöhte Reagibilität						
18	Orientierungsstörung	Gesteigerte Emotionalität, Agitation, erhöhte Reagibilität						

Tabelle 7: Zusammensetzung der BPRS Subitems (Overall & Gorham, 1976)

	Faktor	BPRS Item Nr.
A	Angst/Depression	1, 2, 5, 9
B	Anergie	3, 13, 16, 18
C	Denkstörung	4, 8, 12, 15
D	Aktivierung	6, 7, 17
E	Feindseligkeit/Misstrauen	10, 11, 14

2.3.2 Clinical Global Impressions (CGI)

Die Clinical Global Impressions Skala ist ebenfalls ein Fremdbeurteilungsverfahren und dient der Beurteilung des globalen Schweregrades einer Störung (Item 1 mit acht Antwortkategorien), der Einschätzung der globalen Veränderung im Therapieverlauf (Item 2 mit jeweils 5 Antwortkategorien) sowie der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. Die Beurteilung erfolgt durch den Arzt, der nacheinander den Schweregrad der Krankheit sowie den Heilungsverlauf einzuschätzen hat.

In Item 1 soll der Untersucher den Schweregrad der Erkrankung auf Basis seiner gesamten Erfahrung mit dieser speziellen Patientengruppe feststellen (z.B. Berücksichtigung der Erfahrung mit schizophrenen Patienten bei der Beurteilung des Schweregrades eines Patienten mit Schizophrenie). Der Zeitraum für die Einschätzung des Schweregrades wurde auf die Woche bis zu dem aktuellen Untersuchungszeitpunkt festgelegt. Die Bewertung wird auf einer siebenstufigen Skala vorgenommen (1= Patient ist überhaupt nicht krank bis 7= Patient gehört zu den extrem schwer Kranken). Eine achte Kategorie ist bei fehlender Beurteilbarkeit vorgesehen (0= nicht beurteilbar).

Schweregrad der Erkrankung (Severity of Disease – CGI-S):

- nicht beurteilbar (0)
 nicht krank (1)
 Grenzfall (2)
 leicht krank (3)
- mäßig krank (4)
 deutlich krank (5)
 schwer krank (6)
 extrem schwer krank (7)

In Item 2 soll die Einschätzung der Zustandsänderung unabhängig von möglichen spezifischen oder unspezifischen Einflüssen erfolgen. Dies bezieht sich jeweils auf den Zeitraum seit Beginn der jeweiligen Behandlung. Die Einschätzung erfolgte auf einer vierstufigen Skala (1= Zustand ist sehr gut bis 4= keine Besserung oder Verschlechtert), bei Therapiebeginn ist die Kategorie 0= nicht beurteilbar zu verwenden.

Therapieeffekt (Improvement – CGI-I):

sehr gut (1) mäßig (2) gering (3) keiner oder verschlechtert (4)

nicht beurteilbar

Die Skala wurde für die Beurteilung psychischer Störungen konzipiert, ist prinzipiell aber auch bei nicht-psychischen Störungen anwendbar. Die CGI kann in drei bis fünf Minuten durchgeführt werden. Das Verfahren ist dadurch extrem zeitökonomisch. Voraussetzung für die Anwendung ist eine möglichst breite klinische Erfahrung mit dem betreffenden Störungsbild. Die Durchführung von CGI ist daher die Aufgabe der behandelnden Psychiater im Rahmen der Response-Prädiktionsstudie.

Die Beurteilung bezieht sich auf die Woche vor dem gegenwärtigen Zeitpunkt. Sie gilt nur für Item 1, jedoch nicht für Item 2: Hier ist zur Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung die Zeitspanne seit Beginn der jeweiligen Behandlung zu berücksichtigen.

Die Skala wird insbesondere in der psychopharmakologischen Forschung weltweit sehr häufig eingesetzt. Gleichwohl liegen nur vergleichsweise wenige Studien zur Reliabilität, Änderungssensitivität und Validität der CGI vor. Weitere kritische Anmerkungen beziehen sich auf die Schwierigkeit, durch therapeutische Maßnahmen bewirkte Änderungen von unspezifischen oder globalen Änderungen zu separieren. Der gesamte Behandlungsverlauf kann – etwa bei einem Wechsel der Untersucher – häufig nicht überblickt werden.

2.3.3 Utlag for Kliniske Undersogelser Skala (UKU)

Die Beurteilung des Vorhandenseins von Nebenwirkungen und Sicherheit ihrer pharmakologischen Verursachung wurde durch die UKU-Nebenwirkungsskala (Lingjaerde 1987) ermöglicht. Jedes Symptom wird auf einer vierstufigen Skala als nicht vorhanden, leicht, mittel oder schwer ausgeprägt eingestuft und überall dort, wo es als vorhanden kodiert wurde, dreistufig bezüglich seiner pharmakologischen Verursachung beurteilt (unwahrscheinlich, mögliche oder wahrscheinliche Kausalität) (Riederer et al. 1992). Im Rahmen der TDM Untersuchungen (Anforderungsschein) wurden die in Tabelle 8 aufgeführten Nebenwirkungen und deren Schweregrad abgefragt.

Tabelle 8: UKU Skala zur Ermittlung von unerwünschten Wirkungen

Nebenwirkung nach UKU	Keine <input type="checkbox"/>	leicht <input type="checkbox"/>	mittel <input type="checkbox"/>	schwer <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Schläfrigkeit/Sedierung			
<input type="checkbox"/>	Spannung/innere Unruhe			
<input type="checkbox"/>	Akkomodationsstörung			
<input type="checkbox"/>	Hauterscheinungen			
<input type="checkbox"/>	Speichelfluss erhöht/erniedrigt			
<input type="checkbox"/>	Polydipsie			
<input type="checkbox"/>	EPMS			
<input type="checkbox"/>	Akathisie			
<input type="checkbox"/>	Kardiovaskuläre Störungen			
<input type="checkbox"/>	Gastrointestinale Störungen			
<input type="checkbox"/>	Urogenitale Störungen			
<input type="checkbox"/>	Andere Nebenwirkungen			
Zusammenhang ist	<input type="checkbox"/> wahrscheinlich	<input type="checkbox"/> möglich	oder	<input type="checkbox"/> unwahrscheinlich

2.4 Patienten

2.4.1 Patientenauswahl für prospektive Untersuchungen

2.4.1.1 Response-Prädiktionsstudie

Ziel dieser sehr aufwendigen Untersuchung war es, insgesamt 100 schizophrene Patienten max. 8 Wochen bezüglich ihrer Zustandsveränderungen und ihrer Serum-Konzentrationen der eingenommenen Antipsychotika zu beobachten. Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10 (Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Revision) wurden wenige Tage nach Aufnahme in die stationäre Behandlung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz in diese Untersuchung eingeschlossen. Zu den weiteren Aufnahme-Kriterien gehörte die Medikation mit einem oder mehreren atypischen Antipsychotika (Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon) und schriftliche Einwilligung des Patienten bei Studienteilnahme. Ausschlusskriterien waren relevante körperliche Erkrankungen, das Vorliegen einer Achse II Störung (z.B. Persönlichkeitsstörungen) sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Es folgten wöchentliche Antipsychotika-Spiegel-Messungen im TDM-Labor und Bewertung der Psychopathologie. BPRS Ratings wurden von mir durchgeführt und die CGI Ratings durch den behandelnden Arzt. Fehlende Werte der erwähnten Untersuchungen wurden mit der Methode der Last-Observation-Carried-Forward ergänzt. Die Patientenrekrutierung dauerte insgesamt 18 Monate.

2.4.1.2 Anwendung der entwickelten HPLC-Methode zur Detektion von Haloperidol

Um die neu entwickelte HPLC-Methode zur Quantifizierung von Haloperidol im Patientenserum auf Anwendbarkeit in der routinemäßigen Untersuchung des TDM Labors zu überprüfen, wurden Blutproben von Patienten sowohl aus externen Kliniken (deutschlandweit) als auch aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin in Mainz gesammelt und gemessen. Die Patienten erhielten im Rahmen der routinemäßigen klinischen Versorgung TDM Untersuchungen, sofern diese im Neurochemischen Labor etabliert waren.

2.4.2 Patientenauswahl für retrospektive Untersuchungen

Für retrospektive Untersuchungen wurden die im Rahmen der klinischen Routineversorgung gemessene Psychopharmaka-Konzentrationen zur Ermittlung der jeweiligen Fragestellungen herangezogen.

2.4.2.1 Pharmakokinetik von Paliperidon

Es wurden retrospektiv Patientendaten zusammengestellt, die mit Paliperidon behandelt wurden und deren Blutspiegel quantitativ ermittelt worden war (Kirschbaum et al. 2008 a). Diese Daten stammten aus der TDM-Datenbank. Folgende Daten sind in einer separaten Datenbank eingetragen und anschließend auf Zusammenhänge bzw. Unterschiede mit Risperidon untersucht worden: Dosis von Paliperidon mit dem entsprechenden Serumspiegel, Begleitmedikamente, Therapieansprechen und demographische Angaben über den Patienten, wie Alter, Geschlecht, Diagnose. Diese Patientendaten stammten aus vier verschiedenen psychiatrischen Kliniken: Mainz, München, Regensburg und Würzburg.

2.4.2.2 Einfluss von Infektionen auf die Antipsychotika-Spiegel

Stationär behandelte Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz wurden retrospektiv unter folgenden Einschlusskriterien in die Untersuchung zur Ermittlung des Einflusses von Infektionen auf die Pharmakokinetik von atypischen Antipsychotika eingeschlossen:

- Erhöhte Serumspiegel Olanzapin >80 ng/ml (Kapur et al. 1998)
 Quetiapin >300 ng/ml (Hasselstrøm et al. 2004)
 Risperidon >60 ng/ml (Olesen et al. 1998)
- Alter bis 65 Jahren
- Vorhandensein von Serumspiegeln, Dosis des gemessenen Wirkstoffs und parallel gemessenes CRP
- Überprüfung und Ausschluss aller möglichen pharmakokinetischen Interaktionen mit der Begleitmedikation
- Einschluss von nur einer Messung pro Patient (Es wurde nur der höchst gemessene Serumspiegel berücksichtigt)

Jegliche Interaktionen mit der Komedikation wurden ausgeschlossen, welche den Metabolismus der untersuchten Substanzen beeinflussen könnten (Psiac®Online, Benkert & Hippus, 2008) und so den Spiegel im Serum erhöhen, z.B. CYP1A2- Inhibitoren, CYP2D6-Inhibitoren und CYP3A4-Inhibitoren. Auch wurden Patienten ausgeschlossen, welche konstant und durchgehend auf hohe Serumspiegel eingestellt waren.

2.5 Statistik

Die statistische Analyse der Daten wurde unter Verwendung des SPSS-Statistikprogramms, Version 12.0 durchgeführt. Neben deskriptiver Datenanalyse wurden folgende Tests zur explorativen Signifikanztestung verwendet: Mann-Whitney-U-Test (Vergleich und Bewertung von Unterschieden zweier Gruppen in Parametern, die stetige/nichtparametrische Daten enthalten), T-Test (Vergleich und Bewertung von Unterschieden zweier Gruppen in Parametern, die parametrische/normalverteilte Daten enthalten), Kruskal-Wallis-H-Test (Vergleich zwischen mehreren unabhängigen Gruppen), Friedman-Test (ein parameterfreier Test zum Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben) und Korrelationskoeffizient nach Pearson (bei Normalverteilung der Daten) oder nach Spearman (bei nicht normalverteilten Daten). Zur Überprüfung der Daten auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt.

Für die Bewertung des Streumaßes von Serum-Konzentrationen wurde der Variationskoeffizient (V_k) berechnet. Der Variationskoeffizient relativiert die Standardabweichung am Mittelwert. Der V_k drückt die Standardabweichung in Mittelwerteinheiten aus. Dieses Maß wird eingesetzt, wenn Streuungen von Verteilungen mit unterschiedlichen Mittelwerten zu vergleichen sind und Mittelwert und Streuung voneinander abhängig sind.

$$V_k = s / x$$

s= Standardabweichung

x= arithmetisches Mittel

Um therapeutisch optimale Serumspiegel ermitteln zu können, wurden Perzentile (P) des Serumspiegels berechnet. Ein Perzentilwert einer Verteilung ist jener Wert unter dem P % und über dem (100-P)% der Werte liegen. Die 25%, 50% und 75%-Perzentile sind häufig verwendete Werte, die auch als Quartile bezeichnet werden. Die Quartile trennen die unteren und oberen 25% der Fälle einer Verteilung von den mittleren 50% der Fälle. Einen weiteren Schnittpunkt bildet das zweite Quartil (Q_2), das die Verteilung halbiert und mit dem Median identisch ist. Der Quartilabstand ist demnach die Länge des Intervalls, das die mittleren 50% der Fälle einer Beobachtungsreihe umfasst (Abbildung 19).

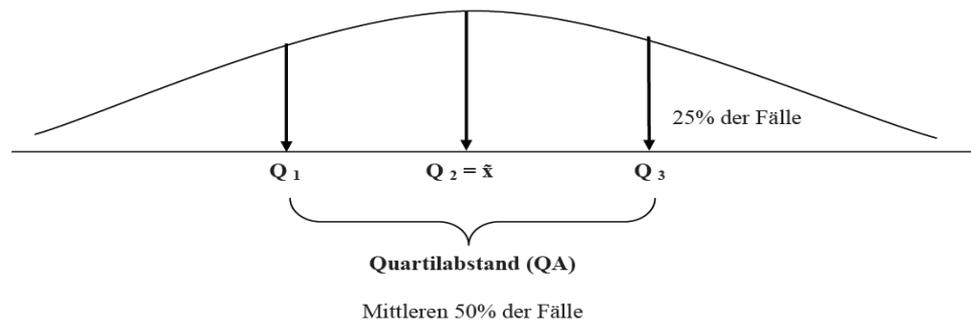


Abbildung 19: Illustration der Quartile und des Quartilabstands

Diese Art der Datenanalyse wird auch bei der Ermittlung des therapeutischen Bereiches eines Wirkstoffs verwendet. Es werden die mittleren 50% der Fälle als therapeutischer Bereich definiert (Müller et al. 2009).

Eine mögliche graphische Darstellung der Quartile ist der Boxplot (Abbildung 20).

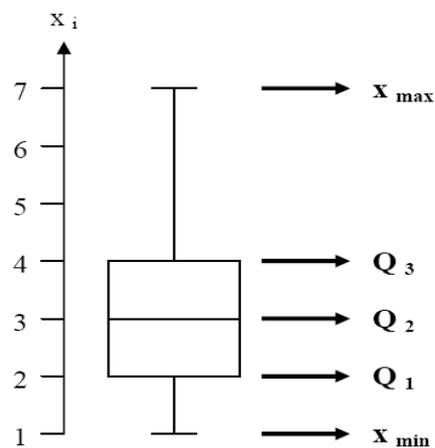


Abbildung 20: Konstruktion eines Boxplots (Quelle: Monika Pavic, Übungsskript Deskriptive Statistik, Teil III)

Bei allen statistischen Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt. So wurde $p < 0,05$ als signifikant und $p < 0,01$ als hochsignifikant gewertet.

Weiter soll im Folgenden das Prinzip der ROC-Analyse und der logistische Regression näher erläutert werden, da beide für das Verständnis der Ergebnisse erforderlich sind.

2.5.1 Receiver-Operating-Characteristics-Analyse

Ein mögliches Verfahren, einen Schwellenwert (Cutoff) zur Unterscheidung von zwei Gruppen anhand eines externen Kriteriums zu ermitteln, ist die Receiver-Operating-Characteristics-Analyse, kurz

ROC-Analyse (Goldhammer et al. 2007). Dieses Verfahren stammt aus der Signalentdeckungstheorie der Psychophysik (Green et al. 1966). Es soll in der folgenden Untersuchung beurteilt werden, ob ein Patient frühzeitig anhand seines Therapieansprechens als ein späterer Non-Responder identifiziert werden kann. Non-Response wurde als <50% BPRS Reduktion am Ende der Studie definiert (Leucht et al. 2007 a). Die Vorhersage des Nicht-Ansprechens in einem frühen Zeitpunkt der Therapie gibt dem Behandelnden die Möglichkeit, diesen Patienten frühzeitig auf eine andere medikamentöse Therapie umzustellen, um damit lange Behandlungsperioden zu vermeiden.

Die Genauigkeit der Vorhersage in Abhängigkeit vom Schwellenwert lässt sich anhand der Maße Sensitivität und Spezifität ausdrücken. Sensitivität bezeichnet die Wahrscheinlichkeit für die Entscheidung „richtig positiv“, d.h. dafür, dass ein Fall, der das Kriterium erfüllt, auch entsprechend als positiv klassifiziert wird. 1- Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit für die Entscheidung „falsch negativ“ wieder, d.h. dafür, dass ein Fall eintritt, der das Kriterium erfüllt, fälschlicherweise aber als negativ klassifiziert wird.

Spezifität hingegen bezeichnet die Wahrscheinlichkeit für die Entscheidung „richtig negativ“, d.h., dafür, dass ein Fall, der das Kriterium nicht erfüllt, auch entsprechend als negativ klassifiziert wird. 1- Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit für die Entscheidung „falsch positiv“ wieder, d.h. dafür, dass ein Fall, der das Kriterium nicht erfüllt, fälschlicherweise als positiv klassifiziert wird. Der positive Vorhersagenwert oder auch positiver prädiktiver Wert (positive predictive value, PPV) sagt etwas darüber aus, wie wahrscheinlich es dann ist, tatsächlich Non-Responder zu sein, wenn ein Test positiv ist. PPV beschreibt das Verhältnis zwischen der Anzahl richtig positiver Testergebnisse und der Gesamtzahl positiver Testergebnisse (richtig Positive + falsch Positive). Der negative Vorhersagenwert oder auch negativer prädiktiver Wert (negativ predictive value, NPV) sagt etwas darüber aus, wie wahrscheinlich es ist, tatsächlich Responder zu sein, wenn ein Test negativ ist. NPV ist das Verhältnis zwischen der Anzahl der richtig negativen Testergebnisse und der Gesamtzahl negativer Testergebnisse (richtig negative + falsch negative). Zur Übersicht werden die vier Begriffe in einer Vierfeldertafel dargestellt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vierfeldertafel zur Errechnung der Sensitivität, Spezifität, positiven prädiktiven Wert (PPV) und negativen prädiktiven Wert: Sensitivität = $a/a+c$; Spezifität = $d/b+d$; PPV = $a/a+b$; NPV = $d/c+d$.

		Klassifikation	
		Ja (+)	Nein (-)
Kriterium	Ja (+)	Richtig positiv (a)	Falsch positiv (b)
	Nein (-)	Falsch negativ (c)	Richtig negativ (d)

Bei der ROC-Analyse wird nach einem Schwellenwert gesucht, der ein optimales Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität herstellt. Wir haben in diesem Zusammenhang nach einem Schwellenwert (Therapieverbesserung = prozentuale Reduktion auf der BPRS-Skala) gesucht, mit dem wir Non-Responder in Woche 8 bzw. zum Studienende schon zu Beginn der stationären Therapie (in Woche 2) als solche identifizieren können.

In der ROC-Analyse wird nun für jeden Testwert (BPRS% Reduktion in Woche 2) die Sensitivität und Spezifität berechnet, die sich ergeben würden, wenn man diesen Wert als Schwellenwert (Cutoff) verwenden würde. Dann werden die jeweils zueinander gehörigen Werte für Sensitivität und 1-Spezifität grafisch gegeneinander aufgetragen. Diese Darstellung wird als ROC-Kurve bezeichnet (Abbildung 18). Sie veranschaulicht die Verringerung der Sensitivität zugunsten der Spezifität und gibt zugleich Aufschluss darüber, wie gut dieses Verfahren geeignet ist, zwischen Fällen, die das Kriterium erfüllen, und den übrigen Fällen zu trennen. Wenn der Test nicht zwischen den beiden Gruppen trennt, verläuft die empirische ROC-Kurve nahe der Hauptdiagonalen, anderenfalls verläuft sie oberhalb der Diagonalen, wenn der Test geeignet ist, um zwischen den beiden Gruppen zu unterscheiden. Als Maß wird die AUC (area under the curve oder Fläche unter der Kurve) verwendet. Ein Wert von 0,5 bezeichnet eine Normalverteilung oder ein rein zufälliges Ergebnis; ein solches Ergebnis wäre damit unbrauchbar. Ein idealer Test hätte eine AUC von 1,0.

Der Schwellenwert (Cutoff), an dem die Summe von Sensitivität und Spezifität am größten ist, entspricht demjenigen Punkt in der ROC-Kurve, an dem das Lot auf der Hauptdiagonale den größten Abstand zeigt.

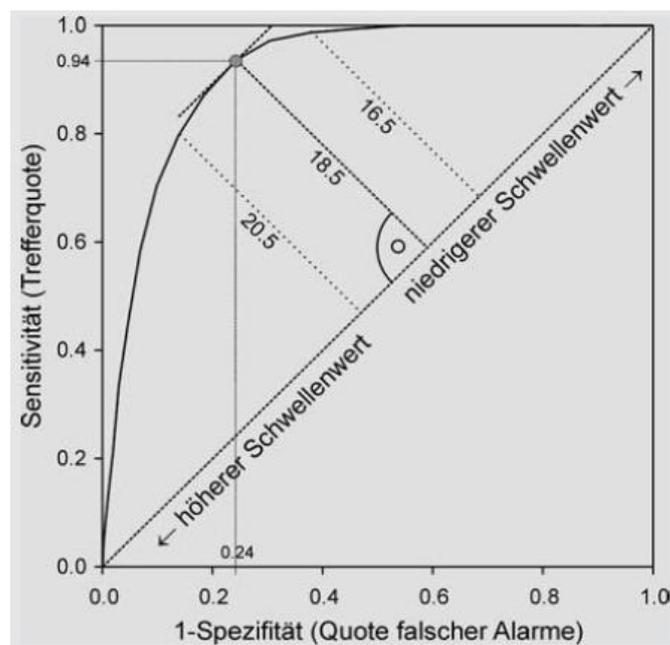


Abbildung 18: ROC-Kurve (Goldhammer et al. 2007)

So sollte im ersten Schritt ein Schwellenwert (Cutoff) für BPRS (%) Reduktion in Woche 2 ermittelt werden, bei dem Patienten mit hoher Sensitivität und Spezifität in Woche 8 bzw. am Ende der Studie keine Response (mind. 50% BPRS Reduktion) erreichen.

Im nächsten Schritt sollte der mittels ROC-Analyse ermittelte Schwellenwert mit dem Verfahren der logistischen Regression auf seinen Einfluss auf ein späteres Therapieansprechen (Response, definiert als mind. 50% BPRS Reduktion am Ende der Studie) überprüft werden.

2.5.2 Logistische Regressionen

Eine logistische Regression bietet sich an, wenn anhand von Vorhersagevariablen das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Eigenschaft oder eines Ereignisses vorhergesagt werden soll. In Anlehnung an ein lineares Regressionsmodell besteht die Besonderheit hier allerdings darin, dass die abhängige Variable dichotom ist. Die Koeffizienten der logistischen Regression können verwendet werden, um die Quotientenverhältnisse jeder unabhängigen Variablen im Modell zu schätzen. Typisches Anwendungsgebiet der logistischen Regression ist z.B. die Vorhersage von Erkrankungen (vorhanden oder nicht) aufgrund spezifischer Risikofaktoren (Verhaltensweisen wie Ernährungsgewohnheiten, körperliche Betätigung etc.). Das Modell leitet dazu für jeden Faktor Schätzungen der Quotientenverhältnisse (Odds Ratio) ab, die aussagen, um wie viel wahrscheinlicher bestimmte vorhandene Dispositionen eine Erkrankung entstehen lassen (RRZN-Handbuch, 2000). Für die Odds Ratio wurde ein 95%-iges Konfidenzintervall berechnet. Mathematisch wird eine Regression nach folgender Gleichung bestimmt: $y = a + b \cdot x$, wobei y die abhängige, x die unabhängige Variable, a den Achsenschnittpunkt und b das Steigungsmaß der Geraden darstellen (Diaz-Bone et al. 2003).

3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse aller durchgeführten Untersuchungen im Einzelnen dargestellt.

3.1 Vorhersage des Therapieansprechens schizophrener Patienten – Response-Prädiktionsstudie

Die folgende prospektive und naturalistische Studie beschäftigte sich mit der Frage der frühen Response Prädiktion bei Schizophrenen im Rahmen der stationären Behandlung.

3.1.1 Demografische Daten der untersuchten Patienten

Insgesamt wurden 100 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie (ICD – 10) für diese Untersuchung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin in Mainz rekrutiert, welche innerhalb der ersten 5 Tage nach stationärer Aufnahme eingeschlossen wurden (durchschnittlich am 3. Tag). Patienten (44 weiblich, 56 männlich; mittleres Alter $36,6 \pm 11$ Jahren) blieben $52,7 \pm 40,4$ Tage in der stationären Behandlung. Da diese Untersuchung eine reine Beobachtungsstudie war und die teilnehmenden Patienten nach Beendigung der stationären Behandlung entlassen wurden, sank die Anzahl der teilnehmenden Patienten von Woche zu Woche: In Woche 2 nahmen 94 Patienten teil, in Woche 3 nur noch 82 Patienten, 70 in Woche 4, 56 in Woche 5, 45 in Woche 6, 37 in Woche 7 und noch 31 waren in Woche 8 in der Klinik.

Sechzig Patienten ($n=60$) erhielten ein konstantes Therapieregime mit einem bis drei SGA's, d.h. es fanden keine Umstellungen der Medikation während der Studienzeit von acht Wochen statt. Jedoch waren TDM gesteuerte Dosisänderungen unternommen worden. Vierzig Patienten wurden mit einem nicht-konstanten Therapieregime behandelt. Bei diesen Patienten wurde die antipsychotische Therapie mit SGA umgestellt oder ein zusätzliches SGA wurde substituiert. Patienten unter einer konstanten medikamentösen Therapie wurden $37,6 \pm 32,5$ Tagen stationär behandelt. Patienten mit Umstellung ihrer medikamentösen Therapie blieben signifikant länger, $75,3 \pm 40,9$ Tagen ($p \leq 0,001$) in der stationären Behandlung. Weitere Gruppenvergleiche zwischen diesen zwei Gruppen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der Patientendaten mit konstanter und nicht-konstanter Antipsychotika-Therapie

Variable	Patienten mit konstanter Antipsychotika-Therapie ¹ (N = 60) (MW± SD)	Patienten mit nichtkonstanter Antipsychotika-Therapie (N= 40) (MW ± SD)	Signifikanz Niveau ²
Alter [Jahre]	38.8 ± 10.9	33.4± 10.3	0.015°
Geschlecht % [m/f]	62 / 38	47.5 / 52.5	-
Krankheitsdauer [Jahre]	8.6 ± 8.7	5.4 ± 6.9	0.058 °
Studienaufenthalt [Wochen]	4 ± 2.1	7 ± 1.6	0.000 °
Gesamtaufenthaltsdauer [Tagen]	37.6 ± 32.5	75.3 ± 40.9	0.000 °
Schweregrad der Erkrankung (Baseline) ³	6.1 ± 0.8	6.2 ± 0.6	0.559 *
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Gesamtpunktzahl (Baseline)	57.6 ± 8.9	61.7 ± 8.6	0.023 *
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Gesamtpunktzahl (Endpunkt der Studie)	40.5 ± 9.8	42.8 ± 10.5	0.293 *

Patienten mit einem konstanten Therapieregime waren etwas älter als diejenigen mit einer nicht-konstanten Therapie (38,8±10,9 versus 33,4±0,3 Jahren; p=0,0015) und beide Gruppen starteten zur Baseline mit unterschiedlichen BPRS Punkten: 57,6±8,9 versus 61,7±8,6 (p=0,023) (konstante Therapie versus nicht-konstante Therapie). Weitere Variable, wie Dauer der Erkrankung, Schweregrad der Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme, Medikamenteneinnahme vor der stationären Aufnahme, Geschlecht und Therapieeffekt zum Studienende waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen.

Wenn wir jetzt die Gruppe mit nicht-konstantem Therapieregime näher betrachten, wurden siebenundzwanzig Patienten auf ein anderes Antipsychotikum als Monotherapie umgestellt. Bei dreizehn Patienten wurde die bestehende antipsychotische Medikation mit einem weiteren Antipsychotikum augmentiert (Kombinationstherapie). In Tabelle 11 sind die genannten Gruppen dargestellt.

¹ Konstante Therapie wurde als Therapie mit einem oder mehreren AP's definiert, welche im Laufe der Studie

² Mann – Whitney Test* and T-Test°

³ Clinical Global Impressions – Severity

Tabelle 11: Übersicht der Patientendaten mit einer antipsychotischen Monotherapie versus Kombinationstherapie. *: Mann-Whitney-Test; °: T-Test.

Variable	Patienten mit einer Umstellung der Monotherapie (n=27)	Patienten mit Substitution eines weiteren Antipsychotikums (Kombitherapie) (n=13)	Signifikanz-Niveau
Alter [Jahre]	31.2 ± 7.2	37.9 ± 14.2	0.133°
Geschlecht % [m/f]	44 / 56	54 / 46	-
Krankheitsdauer [Jahre]	3.4 ± 4.7	9.2 ± 9.1	0.046°
Studienaufenthalt [Wochen]	6.9 ± 1.7	7.2 ± 1.3	0.625°
Gesamtaufenthaltsdauer [Tagen]	72.8 ± 38.8	80.5 ± 45.9	0.58°
Schweregrad der Erkrankung Baseline (CGI-S)	6.15 ± 0.6	6.23 ± 0.6	0.73 *
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Gesamtpunktzahl [Baseline]	61.8 ± 9.8	61.5 ± 6	0.73 *
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Gesamtpunktzahl [Endpunkt der Studie]	42.1 ± 11.6	44.2 ± 8.3	0.41 *

Beide Gruppen unterschieden sich nur bezüglich der Krankheitsdauer: Je länger die Krankheit bestand, desto eher wurden die Patienten mit einer Kombination von zwei oder mehr Atypika behandelt.

Die Gründe für Umstellung und Augmentierung waren in 54% der Fälle mangelnde klinische Besserung des Patienten auf seine medikamentöse Behandlung, gefolgt von Nebenwirkungen (23%) (Abbildung 21). Am Ende des Beobachtungszeitraums erreichten beide Gruppen vergleichbare BPRS Punkte. Somit besserten sich beide Gruppen auf ähnlicher Weise: 42,1±11,6% (BPRS Reduktion%) nach einer Medikamenten-Umstellung versus 44,2±8,3% nach der Augmentierung mit einem weiteren Antipsychotikum (p=0,55).

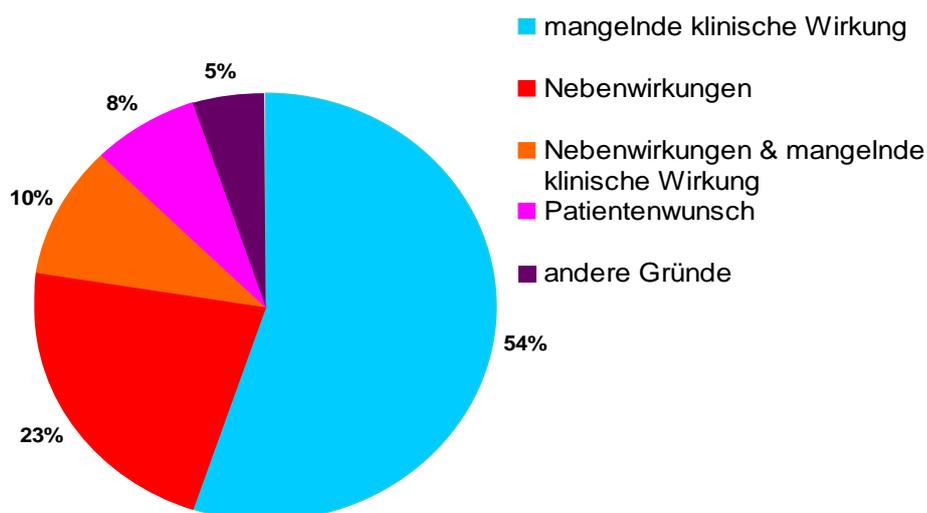


Abbildung 21: Gründe für die Umstellung der Psychopharmakotherapie im Verlauf der Untersuchungszeit.

3.1.2 Serumspiegel und das Therapie-Ansprechen

Insgesamt wurden 763 Serum Konzentrationen der folgenden atypischen Antipsychotika gemessen: Amisulprid (n=73), Aripiprazol (n=89), Clozapin (n=157), Olanzapin (n=178), Quetiapin (n=116), Risperidon (n=130) und Ziprasidon (n=13) (Tabelle 12 und 23). In 72% der Fälle waren diese Antipsychotika als Monotherapie und in 28% wurden sie als Kombinationstherapie mit weiteren atypischen Antipsychotika gegeben.

Tabelle 12: Übersicht der untersuchten atypischen Antipsychotika, deren Serumspiegel und Therapie-Besserung (TB = Therapeutischer Bereich).

Antipsychotikum	TB [ng/ml]	Anzahl der TDM-Messungen (Monotherapie/ Kombitherapie)	Dosis [mg/d] (Range)	Spiegel [ng/ml]	BPRS Reduktion (%)	CGI-S	CGI-I
Amisulprid	100-320	73 (15/48)	684 (30-1200)	264±253 (0-1710)	29	6	2.5
Aripiprazol	150-250	89 (41/48)	21 (5-30)	243±152 (14-713)	30	5.8	2.3
Clozapin	350-600	157 (57/100)	322 (25-650)	478±331 (0-1645)	22	6.3	2.4
Olanzapin	20-80	178 (100/78)	19 (5-30)	42.5±24 (5-121)	34	5.9	2.3
Quetiapin	70-170	116 (62/54)	709 (25-1500)	179±152 (0-675)	27	6.2	2.4
Risperidon	20-60	130 (68/62)	4 (1-9)	31±19 (0-81)	24	6	2.2
Ziprasidon	50-120	13 (6/7)	91 (40-160)	74±48 (10-174)	9	5.5	2.8

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme der Patienten (Baseline), hatten 50 Patienten ihre Dauermedikation abgesetzt und hatten dementsprechend eine Antipsychotika-Serumkonzentrationen unterhalb des therapeutischen Bereichs. Dreiunddreißig Patienten waren compliant bezüglich der Einnahme ihrer Dauermedikation gemessen an den therapeutischen Serumkonzentrationen. Siebzehn Patienten wurden nicht mit atypischen Antipsychotika behandelt und wurden erst im Rahmen der stationären Behandlung auf ein atypisches Antipsychotikum eingestellt.

Insgesamt wurden zur Baseline 89 Antipsychotika-Serumkonzentrationen bestimmt, davon waren insgesamt 58% außerhalb des therapeutischen Bereichs (44% waren unterhalb des therapeutischen Bereichs) und 42% innerhalb des Bereichs. Zum Zeitpunkt der Entlassung bzw. am Ende der Beobachtungszeit wiesen 37 von 100 Patienten Serumkonzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs (16 unterhalb des therapeutischen Bereichs) und 62 Konzentrationen innerhalb des Bereichs auf. Ein Patient wurde im Laufe der Studie auf Haloperidol (ein konventionelles Antipsychotikum) umgestellt.

Zu Beginn der Studie wurden 83 Patienten mit einem atypischen Antipsychotikum, 15 Patienten mit zwei und 1 Patient mit drei Antipsychotika behandelt. Am Ende der Beobachtungsperiode wurden noch 68 Patienten mit einem, 29 Patienten mit zwei und 2 Patienten mit drei Antipsychotika

behandelt. Die Anzahl der Kombinationen hat im Laufe der stationären Aufnahme etwas, jedoch nicht signifikant, zugenommen.

Der Einsatz weiterer atypischer, konventioneller Antipsychotika sowie weiterer Medikamentengruppen war im Rahmen dieser Beobachtungsstudie erlaubt: Beruhigungsmittel (BZD, niedrige Antipsychotika, Hypnotika) wurden am häufigsten eingesetzt, gefolgt von Antidepressiva, Antihypertensiva, Antidiabetika, Analgetika und gastrointestinaler Medikation. Vor der stationären Behandlung kamen im Mittel 0,88 Komedikamente pro Patient zum Einsatz, im Laufe der Behandlung waren es dann 1,5-1,9 Komedikamente pro Patient. (Abbildung 22)

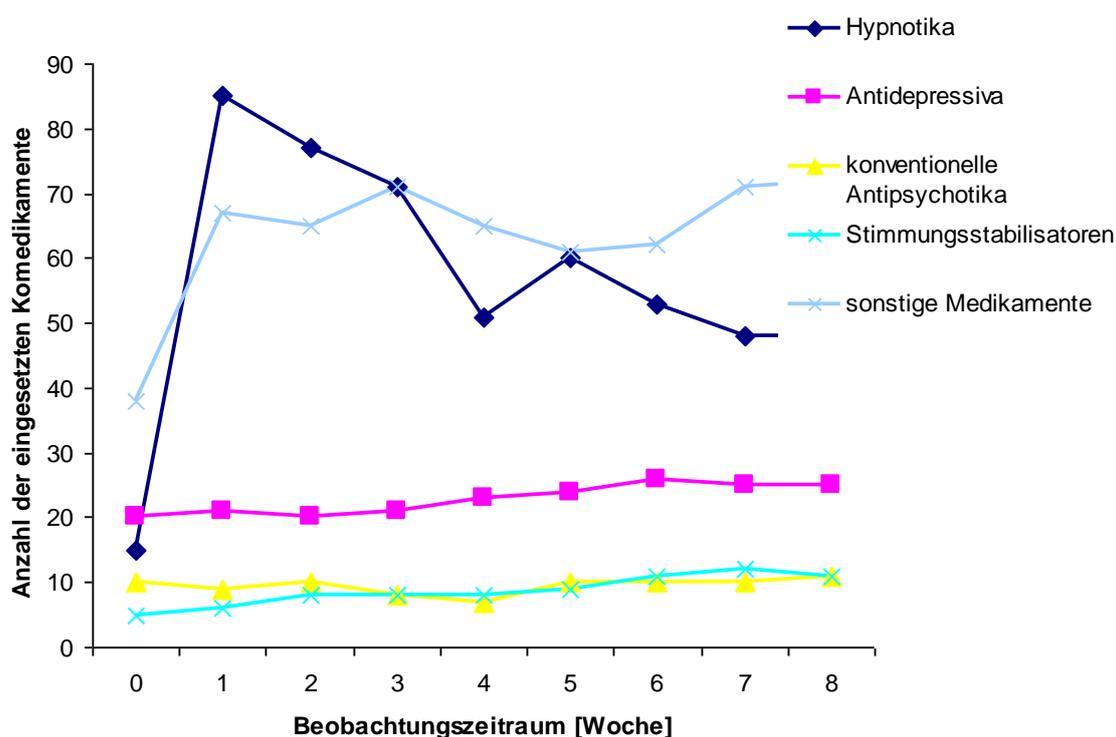


Abbildung 22: Häufigkeit und Art der Komedikation während des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen

Die Mehrheit der Patienten (n=72) wurden mit einem atypischen Antipsychotikum inklusive Dosisänderungen und Umstellungen behandelt (Monotherapie), n=13 Patienten erhielten mehrere atypische Antipsychotika (Kombinationstherapie) und n=15 Patienten wurden mit einem Mix aus Monotherapie und Kombitherapie im Laufe des Beobachtungszeitraum behandelt. Die Studienteilnehmer wurden bis zu dreimal auf eine andere antipsychotische Medikation umgestellt: zum ersten Mal (n=33) wurde in Woche 3 und zum zweiten (n=10) und dritten Mal (n=2) wurde in Woche 5 umgestellt.

Um den Effekt einer frühzeitigen Einstellung der Antipsychotika-Serum-Konzentrationen auf den therapeutisch üblichen Bereich zu ermitteln, wurde das Hauptaugenmerk auf zwei Subgruppen

gestellt: Patienten mit therapeutischen Serum-Konzentrationen und Patienten mit nicht-therapeutischen Serum-Konzentrationen in Woche 2. Woche 2 wurde festgelegt, um das Erreichen vom Steady State für alle Antipsychotika zu gewährleisten. Diese zwei Subgruppen unterschieden sich nicht in ihren Baseline-Merkmalen, wie Alter, Krankheitsdauer, Gesamtaufenthaltsdauer in stationärer Behandlung, BPRS Punkte und Schweregrad der Erkrankung. Beide Patientengruppen starteten mit ähnlichen BPRS Punkten (ähnliche Krankheitssymptome) in Woche 2 und im Laufe des Beobachtungszeitraums verbesserten sich die Patienten mit therapeutischen Antipsychotika-Serum-Konzentrationen mehr als diejenigen mit nicht-therapeutischen Serum-Konzentrationen ($p=0,008$ für Woche 4; die restlichen Ergebnisse waren nicht signifikant unterschiedlich) (Abbildung 23).

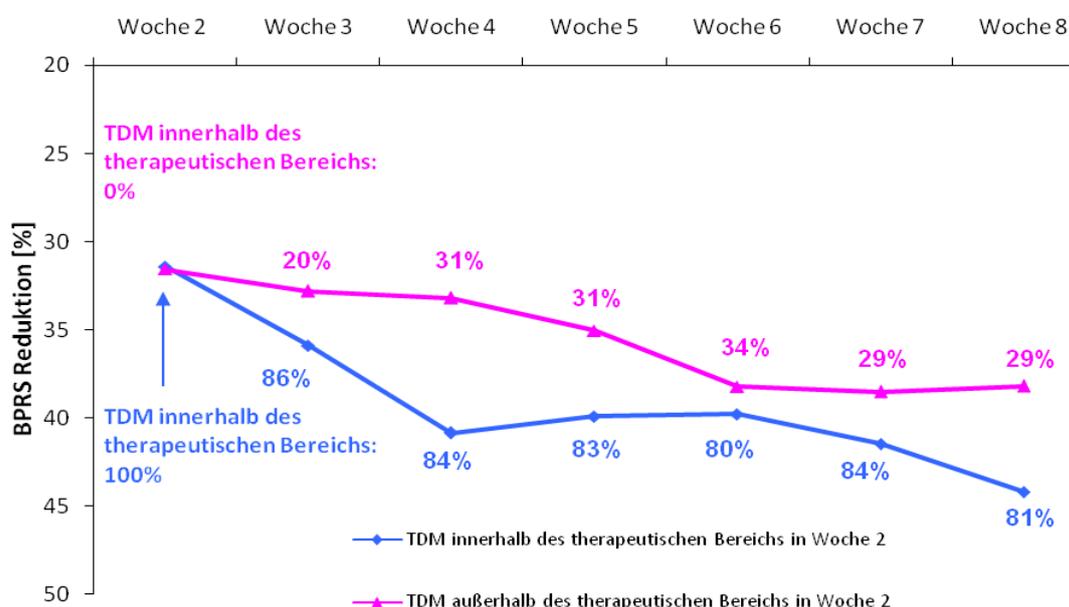


Abbildung 23: Therapie-Ansprechen im Verlauf bei Patienten mit therapeutischen Serumspiegeln versus Patienten mit nicht-therapeutischen Spiegeln.

Auffallend ist, dass im Laufe des Beobachtungszeitraums die Mehrheit der Patienten in der jeweiligen Gruppe entweder immer noch innerhalb oder außerhalb des therapeutischen Bereichs blieb: 80-86% waren im Verlauf weiterhin innerhalb des therapeutischen Bereichs eingestellt. Im Gegenteil dazu waren es nur 20-34% der Patienten im therapeutischen Bereich, welche ursprünglich außerhalb des therapeutischen Bereichs eingestellt worden waren (in Woche 2). Unter den Patienten, welche in Woche 2 keine therapeutische Serum-Konzentrationen aufwiesen, hatten 53% Konzentrationen unterhalb des therapeutischen Bereichs in Woche 2, 46% in Woche 3, 37% in Woche 4, 40% in Woche 5, 37% in Woche 6, 34% in Woche 7 und 31% in Woche 8 (MW: $40\% \pm 7,5\%$). Die Anzahl der „unterversorgten“ Patienten nimmt zwar im Verlauf ab, jedoch nicht signifikant. Von diesen Patienten sind nur 10,8% mit einer Kombination therapiert. Im Vergleich waren Patienten mit

Konzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereichs wie folgt im Verlauf: 37% in Woche 2, 29% in Woche 3, 29% in Woche 4, 29% in Woche 5, 26% in Woche 6, 34% in Woche 7 und 37% in Woche 8 (MW: $31,6\% \pm 4,4\%$). Bei diesen Patienten (mit Serum-Konzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs) (n=35) wurde das Therapieregime im Verlauf modifiziert: 4 Patienten wurden auf ein anderes Antipsychotikum umgestellt, 9 Patienten wurden von einer Monotherapie auf eine Kombitherapie mit einem weiteren Antipsychotikum umgestellt und 4 Patienten wurden von einer Kombitherapie auf eine Monotherapie umgestellt.

In einem anderen Schritt wurde bewertet, wie die Patienten auf ihre medikamentöse Therapie ansprechen. Beim näheren Betrachten der Patienten, die eine stabile Response im Verlauf erreicht hatten, fiel auf, dass Patienten mit therapeutischen Konzentrationen häufiger dieses Ziel erreichten. Dementsprechend waren mehr Patienten stabile Non-Responder innerhalb der Patienten außerhalb des Bereiches. (Tabelle 13 A und B).

Tabelle 13 A und B: Prozentuale Anzahl der Patienten mit stabiler Response (A) und durchgehender Non-Response (B)

A	Mind. 20% stabile Besserung	Mind. 30% stabile Besserung	Mind. 50% stabile Besserung
TDM außerhalb des therapeutischen Bereichs	54,3	45,7	20
TDM innerhalb des therapeutischen Bereichs	73,4	57,8	31,3

B	Durchgehende Non-Response mind. 20%	Durchgehende Non-Response mind. 30%	Durchgehende Non-Response mind. 50%
TDM außerhalb des therapeutischen Bereichs	5,7	25,7	62,9
TDM innerhalb des therapeutischen Bereichs	3,1	17,2	57,8

Nach eine Veränderung des Responsekriteriums als eine mindestens 25%-ige BPRS Reduktion in Woche 4, war auffallend, dass Patienten mit einer Monotherapie signifikant häufiger als Responder eingestuft wurden als diejenigen, die mit mehreren Antipsychotika behandelt wurden. Auch Patienten mit einer Umstellung ihrer Monotherapie auf eine andere Monotherapie waren signifikant häufiger Responder (Abbildung 24).

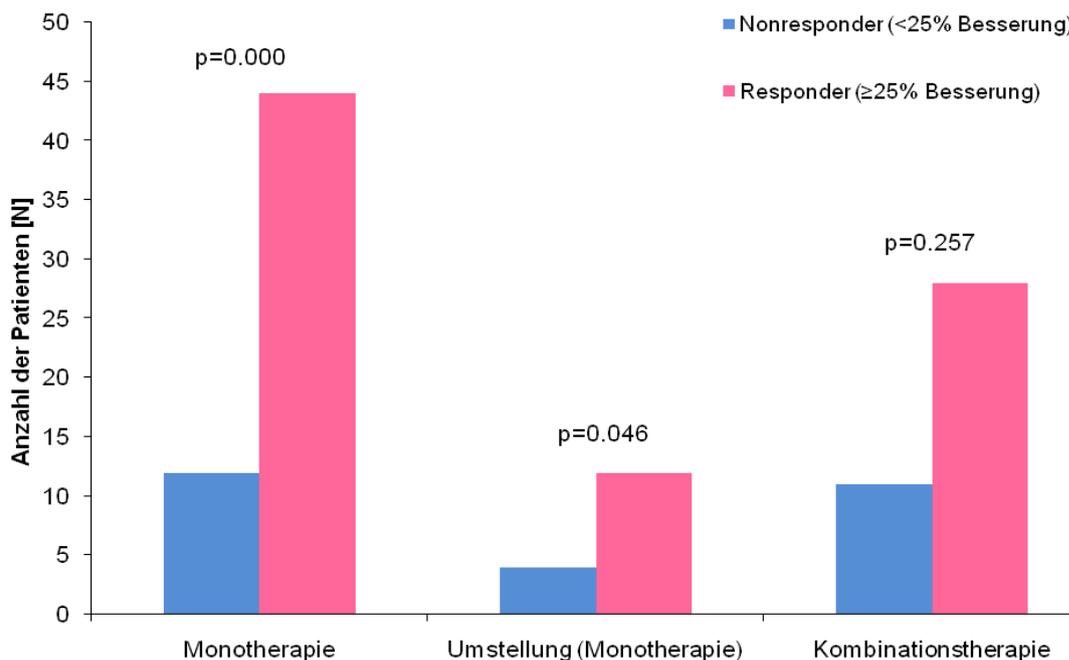


Abbildung 24: Übersicht des Therapieregimes bei Respondern versus Nonrespondern

Der Zeitraum bis zum Erreichen von Response unterschied sich nicht bei Patienten mit therapeutischen bzw. nicht-therapeutischen Konzentrationen: Patienten mit nicht-therapeutischen Serum-Konzentrationen erreichten nach 2.1 , 2.1 , 2.8 und 2.9 Wochen 25%, 30%, 40% und 50% BPRS Reduktion und Patienten mit therapeutischen Konzentrationen nach 2.1 , 2.1 , 2.8 und 3.3 Wochen 25%, 30%, 40% und 50% BPRS Reduktion.

3.1.3 Plausibilität des Therapie-Regimes

Jede Therapie-Entscheidung des Arztes bezüglich Dosis-Änderungen und Strategie-Änderungen (Umstellung oder Kombination von mehreren Antipsychotika) wurde im letzten Schritt auf Plausibilität überprüft. Es wurden daher nur Daten von Patienten ausgewertet, welche unter einer konstanten Therapie ohne Umstellungen und Augmentationen behandelt wurden (n=60). Die Mehrheit dieser Patienten (81,7%; n=49) wurden mit einem Antipsychotikum und 18,3% (n=11) mit mind. zwei therapiert. Bei der Plausibilitätsüberprüfung wurden zunächst die Dosisänderungen als Reaktion auf die bekannten Serum-Konzentrationen bewertet (Schritt 1, Tabelle 14 A) und im nächsten Schritt wurde die Dosisänderung als Reaktion auf die Symptom-Besserung (>20% BPRS Reduktion) und Auftreten von Nebenwirkungen bewertet (Schritt 2 und 3; Tabelle 14 B und C). Die im Schritt 3 dargestellten Fälle (n=38; 14%) wurden als nicht plausible Interventionen eingestuft: Trotz niedriger Serum Konzentrationen gefolgt von nicht ausreichender Response (<20%) wurde in 4,4%

der Fälle (n=12) die Dosis nicht angepasst, d.h. nicht erhöht. In weiteren 26 Fällen (9,6%) wurde ebenfalls keine Dosisanpassung (in diesen Fällen eine Dosisreduktion) unternommen, obwohl die Patienten Serum-Konzentrationen über dem therapeutischen Bereich aufwiesen, NW zeigten und nicht ausreichend respondierten.

Tabelle 14 A: Schematische Darstellung der als plausibel angesehenen Dosis-Anpassungen bei bekannter Serum-Konzentration und unzureichendem Ansprechen.

Schritt 1	Serum-Konzentration	Intervention
Fall 1	Höher als empfohlen	Dosis reduziert
Fall 2	Niedriger als empfohlen	Dosis erhöht
Fall 3	Im therapeutischen Bereich	Dosis konstant
Fall 4	Im therapeutischen Bereich	Dosis erhöht
Fall 5	Im therapeutischen Bereich	Dosis reduziert

Tabelle 14 B: Schematische Darstellung der plausiblen Dosis-Anpassung bei bekannten Serum-Konzentrationen, Symptom-Besserung und Auftreten von Nebenwirkungen (NW).

Schritt 2	Serum-Konzentration außerhalb des TB	Intervention	Grund der Intervention
Fall 4	Höher als empfohlen	Dosis konstant	Symptom-Besserung >20%
Fall 5	Höher als empfohlen	Dosis erhöht	Symptom-Besserung <20%
Fall 6	Niedriger als empfohlen	Dosis reduziert	NW
Fall 7	Niedriger als empfohlen	Dosis konstant	Symptom-Besserung >20%

Tabelle 14 C: Schematische Darstellung der nicht plausiblen Dosis-Anpassung trotz bekannter Serum-Konzentrationen, ungenügender Symptom-Besserung und des Vorhandenseins von Nebenwirkungen.

Schritt 3	Serum-Konzentration außerhalb des TB	Intervention	Nicht plausibler Grund der Intervention
Fall 8	Niedriger als empfohlen	Dosis konstant	Symptom-Besserung <20%
Fall 9	Höher als empfohlen	Dosis konstant	Symptom-Besserung <20% inkl. NW

Zusätzlich wurde überprüft, ob sich Patienten mit therapeutischen und nicht-therapeutischen Serum-Konzentrationen voneinander in Bezug auf Symptom-Besserung und Gesamtaufenthaltsdauer unterschieden. Es wurden keine Unterschiede bezüglich Gesamtaufenthalt (30 Tagen versus 42 Tagen; $p = n.s.$) und Symptom-Besserung ($p = n.s.$) gefunden.

3.1.4 Faktoren zur Vorhersage des Therapieansprechens

Es wurde in diesem Abschnitt untersucht, ob das Ansprechen der Patienten auf ihre antipsychotische Medikation in einem frühen Zeitpunkt der Therapie, vorhersagbar ist, d.h. ob sich das späte Ansprechen (in Woche 8) schon zu einem frühen Zeitpunkt (Woche 2) vorhersagen lässt. Um Verzerrungen/Fälschung der Ergebnisse zu vermeiden, wurden nur die Daten der Patienten in diese Untersuchung aufgenommen, welche mit einem konstanten Therapieregime behandelt wurden (n=60). Dreiundzwanzig (38,3%) von diesen Patienten erfüllten die Response-Kriterien von $\geq 50\%$ Reduktion der initialen BPRS Punkte zum Ende der Studienzeit (Woche 8 bzw. Zeitpunkt der Entlassung) und n=37 Patienten (61,7%) wurden entsprechend als Non-Responder klassifiziert.

Receiver operating characteristics (ROC) Analyse (Abbildung 25) hat ergeben, dass Besserung geringer als 36,5% der initialen BPRS Gesamtpunktzahl (Baseline) in Woche 2 signifikant assoziiert war mit Nichtansprechen (Non-Response) in Woche 8 oder zum Zeitpunkt der Entlassung: $AUC=0,875$; $p \leq 0,001$. Diese 36,5%-ige Besserung in Woche 2 wurden dann als Cut-Off für das Erreichen von Response bzw. Non-Response in Woche 8 angenommen. Die Spezifität und Sensitivität für die Vorhersage der Response bzw. Non-Response betrug jeweils: 70,3% und 82,6% (PPV= 82,6%; NPV=72,2%).

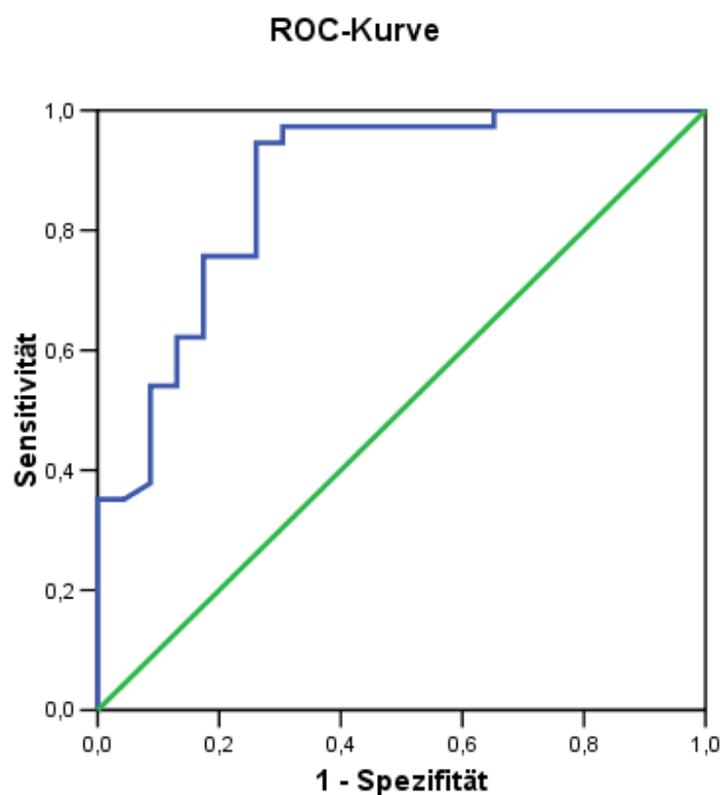


Abbildung 25: ROC Kurve zur Ermittlung des Schwellenwertes (BPRS [Gesamtpunktzahl] Reduktion in Woche 2 = 36,5%), um am Ende der Studie Response ($\geq 50\%$ BPRS Reduktion) zu erreichen.

In einem weiteren Schritt wurde eine Faktorenanalyse der BPRS-Items im Verlauf durchgeführt. Zu Beginn der Behandlung sind die Subitems (A-E) in beiden Gruppen, Responder und Non-Responder, nahezu gleich. Jedoch zwei Wochen später oder am Ende der Studie wiesen die Responder signifikant größere Verbesserung ihrer Krankheitssymptome auf (Tabelle 15 A und B).

Tabelle 15 A: BPRS Subitems im Verlauf der Beobachtungszeit

	Responder (n=23)	Non-Responder (n=37)	p-Wert
Baseline:			
Angst/Depression (A)	14.0 (3.7)	14.0 (4.3)	0.743
Anergie (B)	12.3 (3.9)	12.5 (3.2)	0.760
Denkstörungen (C)	13.7 (3.6)	13.1 (3.4)	0.556
Aktivität (D)	9.4 (3.0)	9.7 (2.8)	0.475
Feindseligkeit/Misstrauen (E)	9.7 (2.9)	8.5 (2.7)	0.130
BPRS Gesamtpunktzahl	58.2 (9.3)	57.1 (8.8)	0.761
Woche 2:			
Angst/Depression (A)	8.3 (3.7)	10.8 (3.5)	0.007
Anergie (B)	9.5 (3.0)	11.4 (3.5)	0.032
Denkstörungen (C)	8.3 (3.4)	10.0 (3.0)	0.031
Aktivität (D)	6.7 (2.1)	8.0 (2.0)	0.012
Feindseligkeit/Misstrauen (E)	5.5 (1.9)	7.5 (2.3)	0.001
BPRS Gesamtpunktzahl	38.1 (8.9)	47.5 (8.9)	0.001
Woche 8 bzw. Ende der Studie:			
Angst/Depression (A)	6.7 (2.5)	10.4 (3.9)	0.000
Anergie (B)	8.7 (2.5)	11.9 (3.3)	0.000
Denkstörungen (C)	7.1 (2.1)	8.9 (3.0)	0.018
Aktivität (D)	6.0 (1.9)	7.8 (1.9)	0.001
Feindseligkeit/Misstrauen (E)	4.2 (1.1)	7.1 (2.0)	0.000
BPRS Gesamtpunktzahl	32.5 (5.9)	45.5 (8.4)	0.000

Tabelle 15 B: BPRS Subitem Reduktion (%) im Studienverlauf

Reduktion der BPRS Sub-Items (%) im Vergleich zur Baseline	Responder [n=23]	Non-Responder [n=37]	p-Wert
Woche 2:			
Angst/Depression (A)	55.9 (35.4)	21.7 (48.9)	0.002
Anergie (B)	32.2 (23.6)	12.1 (34.7)	0.007
Denkstörungen (C)	58.9 (24.9)	30.9 (32.4)	0.001
Aktivität (D)	37.0 (32.4)	11.1 (76.1)	0.134
Feindseligkeit/Misstrauen (E)	52.7 (62.1)	13.67 (53.1)	0.000
BPRS Gesamtpunktzahl (%)	51.4 (15.6)	24.2 (18.4)	0.000
Woche 8 bzw. Ende der Studie:			
Angst/Depression (A)	72.2 (24.9)	32.7 (44.6)	0.000
Anergie (B)	36.4 (36.0)	-1.9 (57.7)	0.001
Denkstörungen (C)	67.8 (19.1)	42.4 (34.2)	0.005
Aktivität (D)	44.3 (35.2)	17.6 (46.6)	0.028
Feindseligkeit/Misstrauen (E)	81.0 (22.8)	22.4 (41.7)	0.000
BPRS Gesamtpunktzahl (%)	64.6 (9.0)	29.4 (17.7)	0.000

Anschließend wurden für die fünf Subitems (A-E) ROC Analysen durchgeführt, um einen Cutoff (Schwellenwert) für die Vorhersage von Response zu berechnen (Abbildung 26). Die ermittelten Schwellenwerte wurden dann auf ihre Güte zur Response-Prädiktion überprüft. Nur die Faktoren „Anergie“ und „Feindseligkeit/Misstrauen“ sind nach der Gesamtpunktzahl der BPRS Skala zur Vorhersage von Therapie-Response geeignet (Tabelle 16).

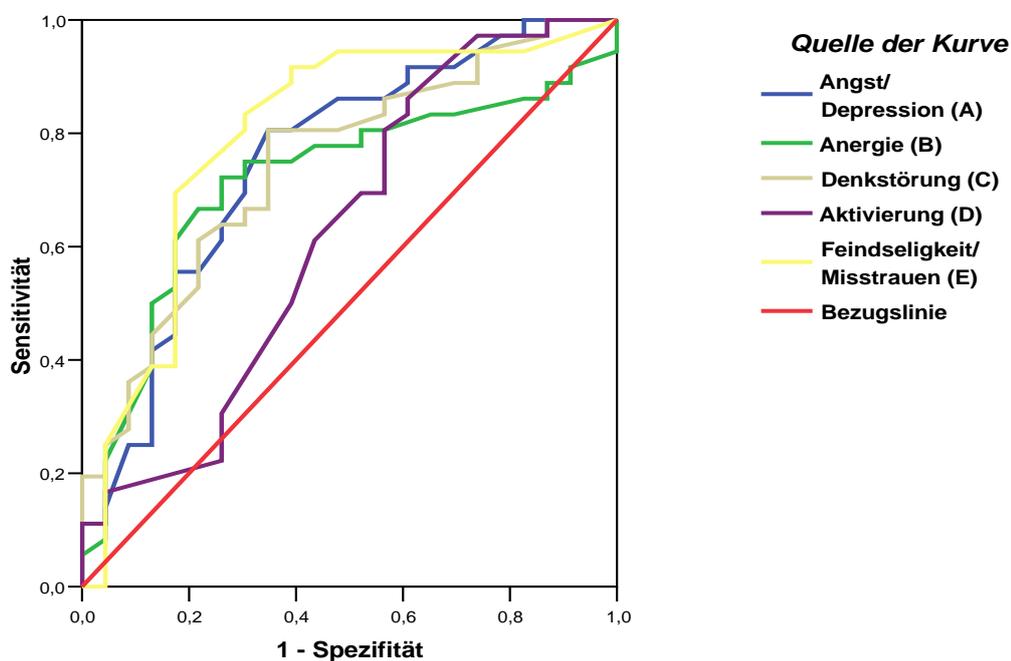


Abbildung 26: ROC Analyse zur Ermittlung von Response-Schwellenwerte der BPRS Subitems

Tabelle 16: Übersicht der ermittelten Grenzwerte (Cutoff) und deren Güte zur Response-Prädiktion nach Berechnung von log. Regressionen

BPRS Sub-Items	Cutoff: %Reduktion im Vergleich zur Baseline	Sensitivität	Spezifität	R ²	OR	p-Wert
Angst/Depression (A)	44.5	0.69	0.69	0.170	4.76	0.006
Anergie (B)	22.9	0.72	0.74	0.237	6.7	0.001
Denkstörungen (C)	46.4	0.66	0.70	0.170	4.76	0.006
Aktivität (D)	30.9	0.61	0.57	0.033	1.91	0.23
Feindseligkeit/Misstrauen (E)	52.8	0.81	0.70	0.307	9.47	0.000
BPRS Gesamtpunktzahl (%)	36.5	0.70	0.82	0.33	11.23	0.000

Wenn man dann den kalkulierten Cut-Off für die BPRS-Gesamtpunktzahl ($<36,5\%$) als Kriterium für die Non-Response-Vorhersage in Woche 2 einsetzt, erreichen 86,7% der Patienten tatsächlich keine Response bis zum Ende der Beobachtungszeit. Unter den Patienten, die in Woche zwei $\geq 36,5\%$ Besserung erfuhren, waren nur 36,7%, die nicht auf ihre medikamentöse Therapie angesprochen haben (Abbildung 27). Es wurde auch gezeigt, dass Patienten mit einer fehlenden initialen Besserung in den ersten 2 Wochen signifikant länger hospitalisiert waren als diejenigen, die initial eine Besserung von mind. 36,5% zeigten: $50,4 \pm 44,5$ Tagen versus $25,6 \pm 13$, $p=0,004$.

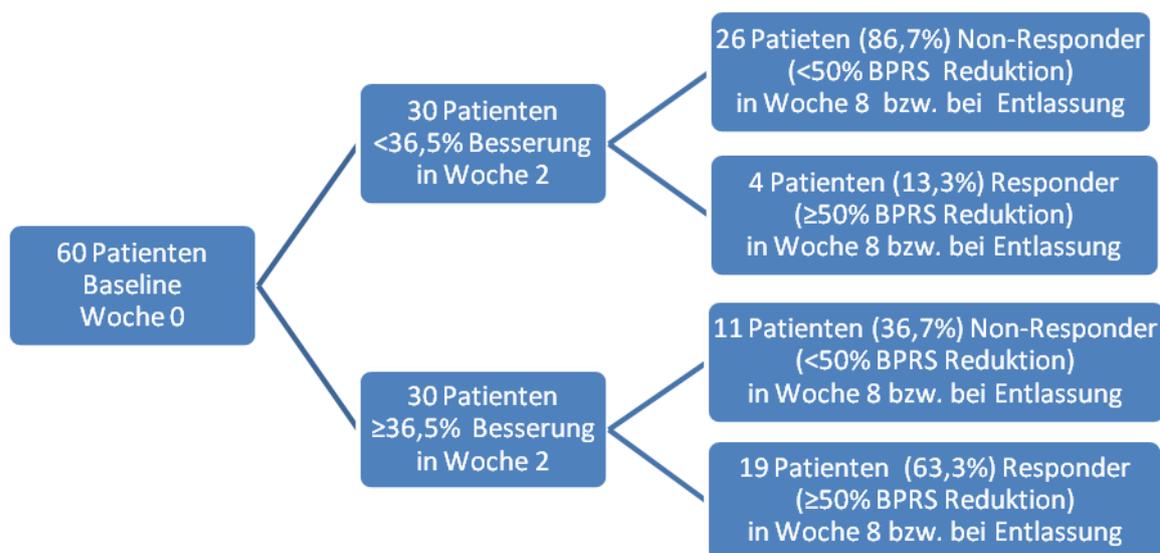


Abbildung 27: Verlauf des Ansprechens (Response) innerhalb des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen bei Patienten mit einer konstanten Antipsychotika-Therapie

Nach Berechnung von logistischen Regressionen wurde eine Odds Ratio von 11,2 ($p<0,001$; $R^2=0,33$; Konfidenzintervall: 3,0 – 40,7) für das Erreichen von Response in Woche 8 ermittelt, wenn sich ein Patient in Woche 2 um mind. 36,5% gebessert hat. Im Gegensatz dazu berechneten sich für CGI-I und -S keine signifikanten und hohen Odds Ratios ($<1,0$). Auch wurden für die folgenden Variablen keine signifikanten Odds Ratios ermittelt, d.h. diese Variablen hatten keinen Einfluss auf die Vorhersage von Response in Woche 8 (Endpunkt der Studienzeit): Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Anzahl der stationären Aufenthalte, Schweregrad der Erkrankung (CGI-S) zur Baseline, in Woche 1 und 2, Therapiebesserung (CGI-S) in Woche 1 und 2, BPRS Gesamtpunktzahl zur Aufnahme und prozentuale BPRS Reduktion in Woche 1 und 2.

Die Subitems der BPRS Skala wurden analysiert, um zu erfahren, welche Symptomgruppen sich im Verlauf der beobachteten acht Wochen verbessern, und welche der Subitems somit zur Response-Prädiktion geeignet sind. Den geringsten Einfluss hatten die Symptome der Aktivierung (D) auf die Response-Prädiktion ($OR=1,91$; $r^2=0,033$; $p=0,23$) gefolgt von Angst/Depression (A) und Denkstörungen (C). Nach unserer Analyse haben die Symptome Anergie (B) und Feindseligkeit/Misstrauen (E) den größten Einfluss auf die Ermittlung der Non-Response. Nichtsdestotrotz scheint die Gesamtpunktzahl der BPRS Skala am aussagekräftigsten zu sein.

Weiterhin wurde der Einfluss von wöchentlichen TDM-Spiegelmessungen ermittelt: Patienten, deren Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich waren, hatten auch eine größere Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio: 5, $p=0,0000$) in Woche 4, aber nicht in Woche 8 nach Aufnahme zu respondieren ($BPRS \geq 25\%$). Hier war das Kriterium des Ansprechens bei 25% BPRS Reduktion in Woche 4.

3.2 Entwicklung einer HPLC-Methode mit Säulenschaltung und UV-Detektion zum Quantifizieren von Haloperidol und Anwendung im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings

Die im Kapitel 2.1.1. beschriebene HPLC-Methode ermöglichte die Analyse von Haloperidol mit einer Retentionszeit von ca. 13 Minuten innerhalb von 20 Minuten.

3.2.1 Entwicklung und Validierung einer HPLC Methode für den quantitativen Nachweis von Haloperidol

Hauptziel dieser Methodenentwicklung war es, Haloperidol in Anlehnung an eine schon im Labor etablierte HPLC-Methode quantitativ zu bestimmen. Generell gilt es, möglichst viele Psychopharmaka mit der gleichen oder zumindest einer ähnlichen Methode zu quantifizieren (Waldschmitt et al. 2009), damit ein Labor Zeit- und Kosten-ökonomisch arbeitet.

Als Basismethode diente eine bereits für Risperidon veröffentlichte Methode von Kirschbaum et al. (2008), die nach einigen Optimierungsversuchen auf die Analytik von Haloperidol übertragen werden konnte (Kirschbaum et al. 2008 a).

In einem weiteren Schritt wurde überprüft, ob die obigen Bedingungen für die Bestimmung von Haloperidol hinsichtlich der Trennleistung und Dauer des analytischen Laufes durch veränderte Eluentenzusammensetzung, UV Bereich, Flussrate und Temperatur noch weiter verbessert werden konnten.

Ferner wurden verschiedene Substanzen als interner Standard auf ihre Relevanz überprüft. Spiperon und Benperidol erwiesen sich als nicht geeignet, da ihre Retentionszeit mit Haloperidol und seinem Metaboliten (reduziertes Haloperidol) überlappend war. Als interner Standard zur Kalibrierung der Haloperidol-Messungen wurde Fluperlapin mit einer Retentionszeit von ca. 18 Minuten zu Hilfe genommen. Dabei wurden 10 mg Fluperlapin in 10 ml Methanol gelöst (1 mg/ml). In einem weiteren Verdünnungsschritt wurde diese Stammlösung auf 20 µg/ml mit deionisiertem Wasser verdünnt. Davon wurden zu jeder Probe jeweils 10 µl pipetiert, so dass in jeder Probe die Endkonzentration 100 ng/ml betrug. Fluperlapin wurde als geeigneter interner Standard eingesetzt.

Zur Herstellung chromatographischer Eluenten (40% ACN-Eluent (v:v)) wurde 600 ml deionisiertes Wasser mit 4 ml TEMED versetzt, mit 400 ml Acetonitril vermischt und anschließend mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt. Für die Herstellung des 38,5% ACN-Eluent (v:v) wurde dann 615 ml Wasser mit 385 ml Acetonitril vermischt. Andere Bestandteile blieben gleich.

Als Anreicherungsmedium erwies sich eine Mischung aus demineralisiertem Wasser und Acetonitril (90:10 v/v) als optimal. Es folgte Entgasung des Eluenten im Ultraschallbad für fünf Minuten.

Stammlösungen der untersuchten Substanzen wurden für Verdünnungsreihen im wässrigen Medium, im Serum sowie für die Verwendung in analytischen Standards benötigt (Tabelle 17 und 18). Für die Herstellung der Stammlösung wurde jeweils 1 mg der Substanz in 10 ml Methanol gelöst, um eine Konzentration der Stammlösung von 100 µg/ml zu erreichen. Durch Vortexen wurde das Arzneimittel gelöst. Bis zur weiteren Verwendung wurde die hergestellte Stammlösung bei -20°C aufgehoben.

Tabelle 17: Verdünnungsprinzip zur Herstellung von Haloperidol-Stammlösungen

Stammlösung 1 mg/ml (A)	Konzentration (B)	Konzentration (C)	Konzentration (D)	Konzentration (E)	Konzentration (F)
	100 µl (A)	100 µl (B)	2000 µl (C)	1000 µl (C)	200 µl (C)
	+9,9 ml Serum	+9,9 ml Serum	+8 ml Serum	+9 ml Serum	+9,8 ml Serum
	10 µg/ml (B)	100 ng/ml (C)	20 ng/ml (D)	10 ng/ml (E)	2 ng/ml (F)

Tabelle 18: Mischverhältnisse der Konzentrationen A und B zur Bestimmung der Linearität

Konzentration	% von A (=niedrige Konzentration 2 ng/ml)	% von B (=hohe Konzentration 50 ng/ml)
(G)	0	100
(H)	25	75
(I)	50	50
(J)	75	25
(K)	100	0

Neben dem Wirkstoff Haloperidol wurde als wirksamer Hauptmetabolit auch das „reduzierte“ Haloperidol gemessen, bei dem die Carbonylgruppe dieses Butyrophenonabkömmlings zur Hydroxyl-Gruppe reduziert wird. Das „reduzierte“ Haloperidol konnte jedoch nicht in der niedrigen Konzentration (<20 ng/ml) mit der obigen Methode quantifiziert werden.

Es stellte sich heraus, dass der verwendete Bio-Rad® Eluent gleichwertig zu den getesteten 38,5% und 40%-igen Acetonitril (ACN) Eluenten hinsichtlich der Trennleistung war. Der Optimierungsversuch mittels Verwendung eines anderen UV-Bereichs brachte eine deutliche

Verbesserung hinsichtlich der Trennleistung. Die Veränderung der Flussrate und der Temperatur jedoch bewirkten keine Verbesserung (Tabelle 19).

Tabelle 19: Optimierungsversuch der Ausgangsbedingungen: Testung verschiedener Eluentenzusammensetzungen mit verschiedenen Temperaturen, Flussrate und UV Bereiche

Getestete Variablen	pH= 6,5	40°C	50°C	Flussrate: 0,6 ml/min	Flussrate: 0,8 ml/min	252 nm	254 nm	245 nm	Fazit
Eluent: 38,5% ACN	x	x		x		x	x	x	☺
Eluent: 40% ACN	x	x		x		x	x	x	☺
Eluent: Bio-Rad®		x	X	x	x	x	x	x	☺

Die Auswertung erfolgte über die Peakhöhe mit Bezug auf den internen Standard. In Tabelle 20 ist die entwickelte HPLC-Methode zusammengefasst.

Tabelle 20: Übersicht der Methoden zur Detektion von Risperidon und Haloperidol.

Parameter	Risperidon (Kirschbaum et al. 2008 a)	Methode zur Bestimmung von Haloperidol (eigene Methode)
Extraktionssäule	CN20 µm (10x4 mm)	CN20 µm (10x4 mm)
Analytische Säule	ODS Hypersil C18 5 µm (150x3mm)	ODS Hypersil C18 5 µm (150x3mm)
Spüeluent Zusammensetzung	8% Acetonitril in Reinstwasser	10% Acetonitril in Reinstwasser
Analytische Fließmittelzusammensetzung	38% Acetonitril, 0,4% TEMED in Reinstwasser, pH 6,5	RAPsyD-Benzo/TCA II
Flussrate Vorsäule [ml/min]	0,8 ml/min	1,0 ml/min
Flussrate analytische Säule [ml/min]	0,4 ml/min	0,8 ml/min
Temperatur [°C]	40	40
Injektionsvolumen [µl]	2x100 µl	2x100 µl
Detektion/Wellenlänge [nm]	285	252
Interner Standard	Clozapin	Fluperlapin

3.2.2 Validierung der HPLC-Methode

Die Validierung erfolgte nach den Richtlinien des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Präzision

Der Variationskoeffizient (V_k) für die Variabilität der Messergebnisse innerhalb eines Tages lag innerhalb des gemessenen Arbeitsbereiches in allen Messreihen für Haloperidol <15% vom Mittelwert der Peakhöhe der jeweiligen Konzentrationen. Die Variabilität der Messergebnisse an verschiedenen Tagen (fünf Tage in Folge) zeigte für Haloperidol einen Variationskoeffizienten von <8% vom Mittelwert der Peakhöhe der jeweiligen Konzentration (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse der Präzision aus den Validierungsmessungen der Haloperidol-HPLC Methode: Präzision innerhalb einer Messreihe eines Tages und zwischen Messreihen an unterschiedlichen Tagen, angegeben als Variationskoeffizient vom Mittelwert (V_k %)

Konzentration [ng/ml]	Variabilität (V_k %)		
	Innerhalb eines Laufes (within-run)	Innerhalb eines Tages (Intra-day)	Innerhalb von 5 Tagen (Inter-day)
20	3,19	7,89	7,76
10	5,49	5,08	3,46
2	5,56	4,52	3,79

Linearität

Die Linearität von Haloperidol konnte durch eine lineare Regressionsanalyse über den untersuchten Arbeitsbereich von 2 bis 50 ng/ml mit einem Korrelationskoeffizienten (r^2) von 0,998 und einer Geradengleichung von $y=0,0132 x + 0,0083$ gezeigt werden (Abbildung 28).

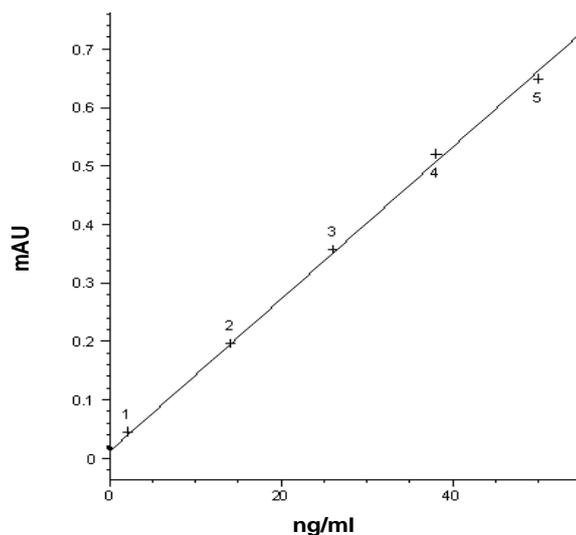


Abbildung 28: Graphische Darstellung des Regressionsgraden für die Ermittlung der Linearität

Wiederfindungsrate

Die Wiederfindungsrate, gemessen mittels der Konzentration mit und ohne Extraktionssäule, lag für Haloperidol-Konzentrationen von 2 ng/ml bei 102,6%, von 10 ng/ml bei 103,4% und von 20 ng/ml bei 98,4%.

Nachweisgrenze

Als untere Nachweisgrenze wurde 2 ng/ml festgelegt. Diese wurde nicht analytisch bestimmt, sondern es wurde 50% des unteren therapeutischen Bereichs, 5 ng/ml (Ulrich et al. 1998), berechnet und auf 2 ng/ml gerundet. Bei dieser Konzentration lag die Präzision von 10 Messungen bei 9,3%.

Interferenzen

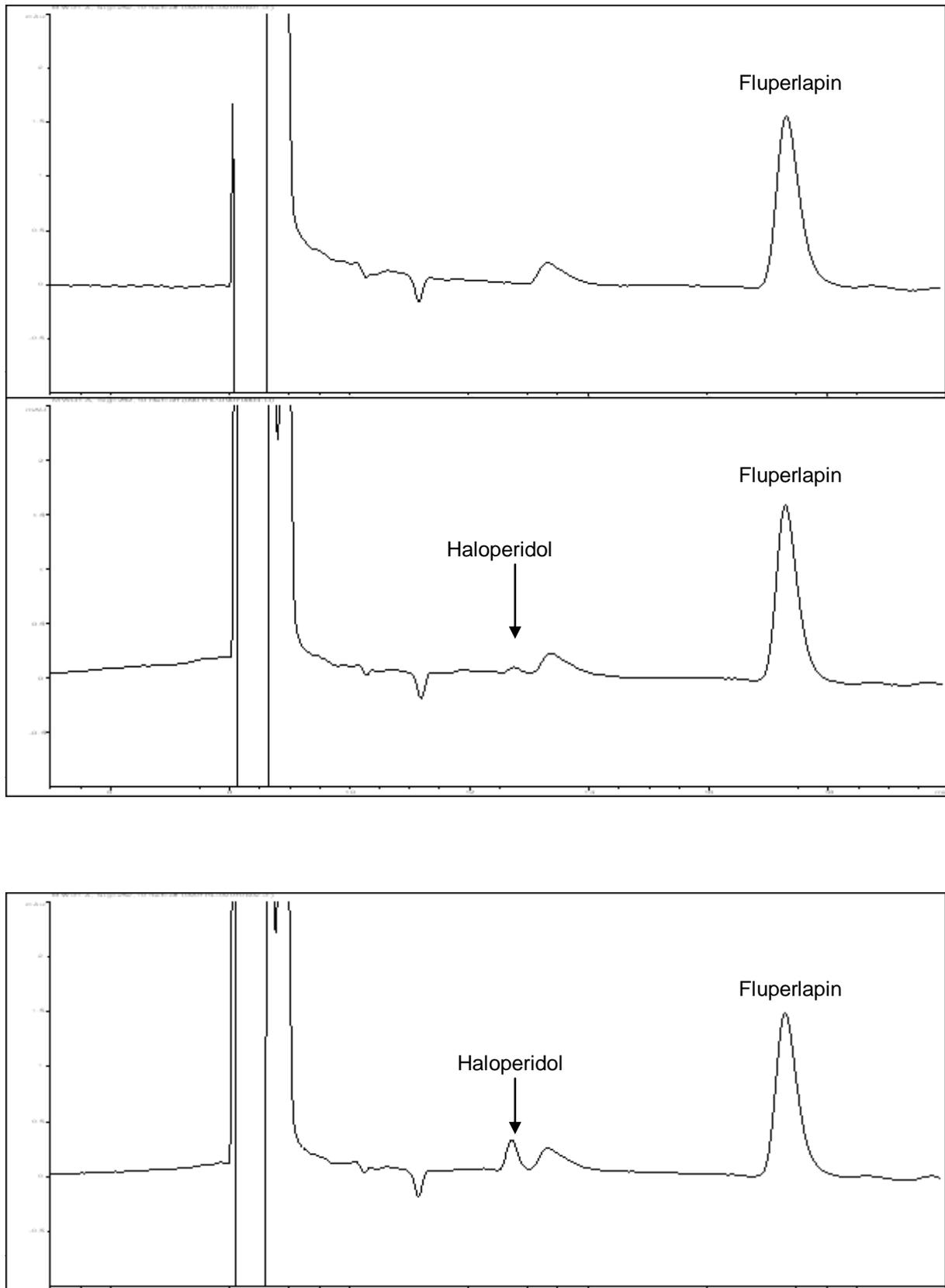
Für die Kombinationstherapie von Haloperidol (RT 12,7min) mit Doxepin (RT 12,9 min) ist eine Interferenz möglich (Tabelle 22).

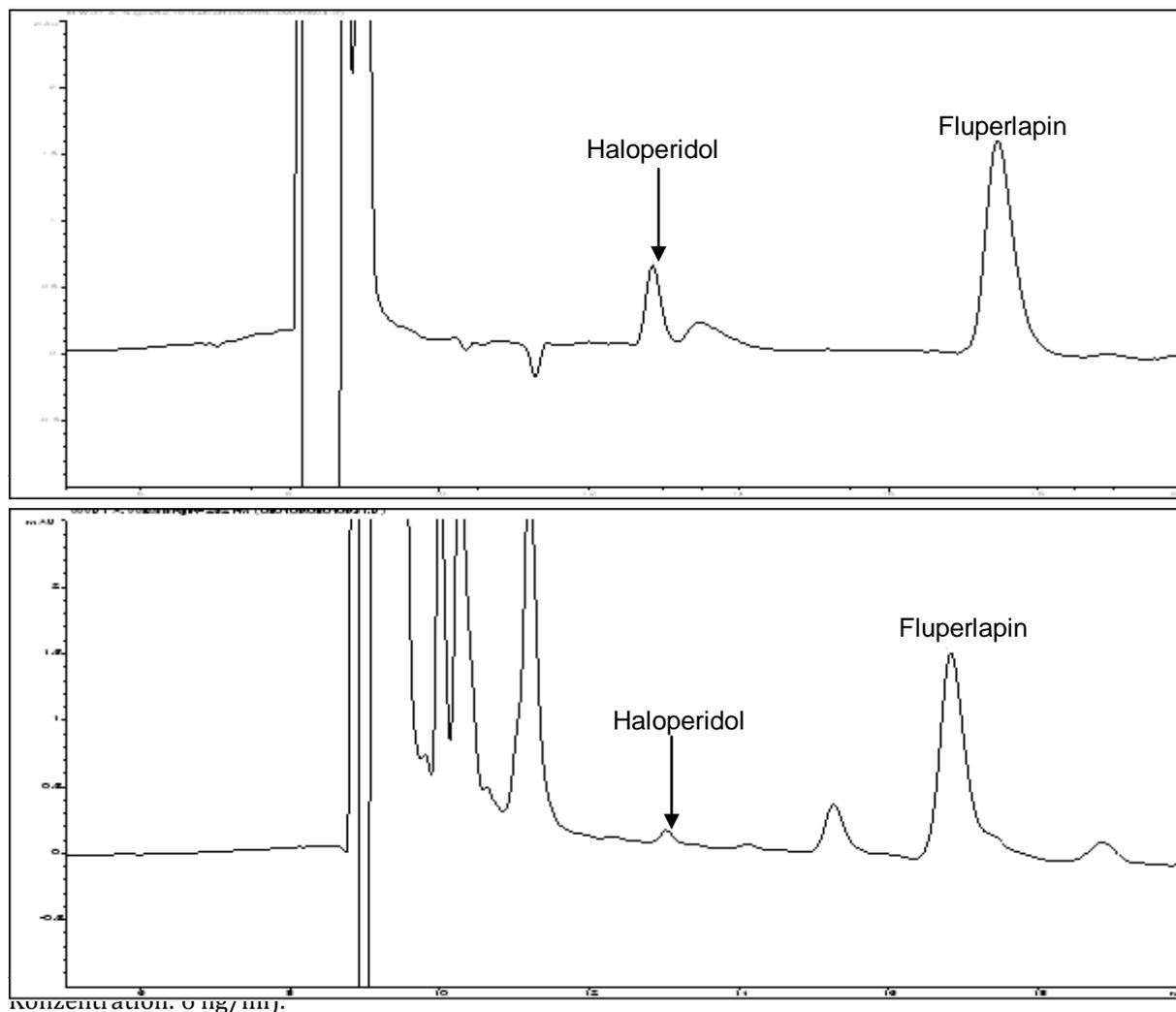
Tabelle 22: Interferenzen mit Haloperidol bei 252 nm (n.a. = nicht auswertbar; n.n. = nicht nachweisbar)

Substanz	Peak Höhe [mAU/100ng]	Konzentration [ng/ml]	Retentionszeit [min]
N-Di-Desmethyl-Citalopram	1	25	10,392
Risperidon	n.a.	60	10,525
Carbamazepin	n.a.	1000	10,561
Melperon	49,5	1000	10,592
N-Desmethyl- Citalopram	2,2	25	10,815
Quetiapin	4,8	250	11,026
red. Haloperidol	n.a.	500	11,107
Citalopram	4,2	100	11,371
Escitalopram	4,2	50	11,371
Clozapin	35,9	750	11,385
Sertindol	8,6	200	11,465
N-Desmethyl-Doxepin	6,9	200	11,858
Haloperidol	1,3	100	12,693
Doxepin	7,7	200	12,929
Paroxetin	n.a.	100	13,569
N-Desmethyl-Imipramin	5,7	200	14,202
N-Desmethyl-Clozapin	20,5	500	14,598
Duloxetin	n.a.	100	14,745
Amisulprid	1,8	500	14,767
Norfluoxetin	n.a.	400	15,394
Nortriptylin	4,2	200	15,714
Imipramin	5	200	16,055
Fluperlapin	16,3	1000	17,11
Fluoxetin	n.a.	400	17,131
Levomepromazin	43	1000	17,292
Amitriptylin	3,6	200	17,971

Substanz	Peak Höhe [mAU/100ng]	Konzentration [ng/ml]	Retentionszeit [min]
Perazin	6,5	500	18,22
Ziprasidon	n.a.	200	18,615
Clomipramin	2,2	200	19,339
Pipamperon	1,8.	400	10,354
Norperazin	n.n.	500	n.n.
Reboxetin	n.n.	400	n.n.
Fluvoxamin	n.n.	100	n.n.
N-Desmethyl-Clomipramin	n.n.	200	n.n.
Sertralin	n.n.	100	n.n.
N-Desmethyl-Sertralin	n.n.	100	n.n.
Aripiprazol	n.n.	400	n.n.
Dehydroaripiprazol	n.n.	400	n.n.
Maprotilin	n.n.	200	n.n.
N-Desmethyl-Maprotilin	n.n.	200	n.n.
Olanzapin	n.n.	150	n.n.
OH-Risperidon	n.n.	60	n.n.
Venlafaxin	n.n.	250	n.n.
O-Desmethyl- Venlafaxin	n.n.	500	n.n.
Mirtazapin	n.n.	80	n.n.
N-Desmethyl-Mirtazapin	n.n.	40	n.n.
Zotepin	n.n.	1000	n.n.
Temazepam	n.n.	500	n.n.
Diazepam	n.n.	500	n.n.
Nordiazepam	n.n.	500	n.n.
Pantoprazol	n.n.	1000	n.n.
Carbamazepin-Epoxid	n.n.	1000	n.n.

Durch die vorgeschaltete Extraktionssäule wurden die Serumproben ausreichend von Matrixbestandteilen gereinigt und Haloperidol sowie der interne Standard Fluperlapin gut von einander getrennt (Abbildungen 29 A-E).





3.2.3 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von August 2008 bis Februar 2009 wurden für 26 Patienten der Klinik für Psychiatrie in Mainz, welche mit Haloperidol behandelt wurden, Spiegelmessungen durchgeführt. Insgesamt wurden 52 Blutproben untersucht. Die Patienten waren im Mittel $46,2 \pm 14,2$ Jahre alt, 61,5% davon waren männlich. Von diesen Patienten litten 77,9% unter der Diagnose Schizophrenie (paranoide, hebephrene und residuale) nach der ICD-10 Klassifikation und 22,1% hatten andere psychiatrische Diagnosen. Zum Zeitpunkt der Spiegelmessung waren die Patienten durchschnittlich deutlich krank (CGI-S: $6,6 \pm 1$) und verbesserten sich insgesamt nur gering (CGI-I: $2,6 \pm 0,9$). Nur in 20% des Gesamtkollektivs war Haloperidol als antipsychotische Monotherapie verordnet; 80% der Patienten erhielten Haloperidol als Begleitmedikation. Die Anzahl der Begleitmedikation betrug im Mittel $5,5 \pm 2,4$.

3.2.4 Anwendung der validierten Methode zur Bestimmung von Haloperidol im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings

Die mittlere verordnete Dosis betrug $19 \pm 13,4$ mg/d (Range: 2-50; 25th – 75th Perzentil: 10 – 33,3). Daraus resultierte der mittlere Haloperidol-Spiegel von $10,8 \pm 8,2$ ng/ml für das gesamte Patientenkollektiv (25th – 75th Perzentil: 4 – 14,5 ng/ml); für Patienten mit mindestens mäßiger Therapieverbesserung lag der 25th bis 75th Perzentil bei 4 – 14,5 ng/ml, für Patienten mit geringer oder gar keiner Verbesserung lag dieser Wert bei 7,25 – 17 ng/ml. Die mittlere Dosis/Konzentration Ratio (C/D) betrug $0,7 \pm 0,5$ ng/ml/mg. Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen der gegebenen Dosis und der gemessenen Plasmaspiegel ($r^2=0,738$; $p \leq 0,001$) (Abbildung 30).

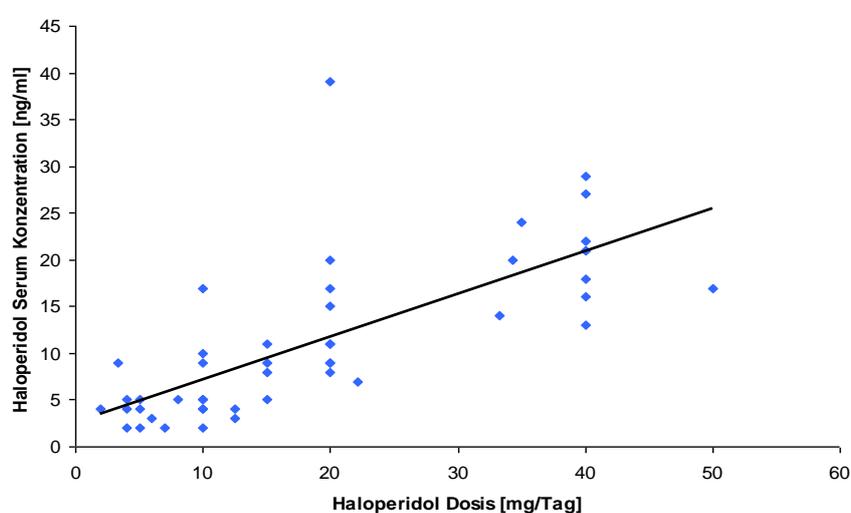


Abbildung 30: Haloperidol Dosis-Konzentrationsverhältnis.

3.2.5 Vergleich der Haloperidol-Methode mit etablierten HPLC-Methoden zur Bestimmung von Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon

In der folgenden Tabelle sind die für diese Arbeit angewandten HPLC-Methoden zur quantitativen Bestimmung von den untersuchten Atypika zusammengefasst und mit der neu entwickelten Methode verglichen worden (Tabelle 23). Mit den dargestellten Methoden wurde die Konzentrationen der folgenden Antipsychotika quantifiziert: Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Paliperidon, Risperidon und Ziprasidon.

Tabelle 23: Übersicht aller für die eigenen Untersuchungen angewandten HPLC Methoden zur quantitativen Bestimmung von Antipsychotika.

Substanz	Methode	Kontroll-Lsg.			Nachweisgrenze	Präzision	Quelle
		Niedrige Kontrolle	Hohe Kontrolle	Kalibrator			
Amisulprid	HPLC mit Säulenschaltung und Fluoreszenz-Detektion bei 254 nm	50	500	200	20 ng/ml	<15%	Sachse et al. 2003
Aripiprazol	HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion bei 210 nm	50	400	200	20 ng/ml	<15%	Kirschbaum et al. 2005
Clozapin	HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion bei 254 nm	50	750	500	10 ng/ml	<8%	Sachse et al. 2006
Olanzapin	HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion bei 254 nm	25	150	80	10 ng/ml	<8%	Sachse et al. 2006
Paliperidon	HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion bei 285 nm	10	60	40	1 ng/ml	<8,5%	Kirschbaum et al. 2008a
Quetiapin	HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion bei 254	25	250	100	10 ng/ml	<8%	Sachse et al. 2006
Risperidon	HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion bei 285 nm	10	60	40	1 ng/ml	<8,5%	Kirschbaum et al. 2008a
Ziprasidon	HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion bei 254 nm	50	200	100	10 ng/ml	<8%	Sachse et al. 2005
Haloperidol	HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion bei 252 nm	5	20	10	2 ng/ml	<8%	Eigene Methode

3.3 Bewertung einer neuen galenischen Formulierung eines bekannten Antipsychotikums am Beispiel von Paliperidon mit Hilfe des Therapeutischen Drug Monitorings

Paliperidon (Invega®), der aktive Metabolit des etablierten Antipsychotikums Risperidon, ist seit 2007 in Deutschland zur Behandlung von Schizophrenie verfügbar. Im Rahmen der folgenden Untersuchung sollten die Serum-Konzentrationen von Paliperidon in Abhängigkeit vom Therapieansprechen auf Paliperidon analysiert werden. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob die intraindividuellen Serum-Konzentrationen (Talspiegel) von Paliperidon bei Behandlung mit Paliperidon weniger schwanken als die von Risperidon plus 9-Hydroxy-Risperidon (aktive Fraktion) bei Behandlung mit Risperidon.

3.3.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 303 Paliperidon Serum-Proben von 217 Patienten aus 4 psychiatrischen Zentren (n=100 aus Mainz; n=77 aus Regensburg; n=30 aus Würzburg und n=10 aus München) analysiert, um den therapeutischen Bereich für Paliperidon zu ermitteln. Es wurde jeweils die erste Spiegel-Messung unter Steady State Bedingungen bei jedem Patienten berücksichtigt. Es waren 54% männliche und 46% weibliche Patienten an dieser Untersuchung beteiligt. Das mittlere Alter betrug $38,1 \pm 12,3$ (Range: 18-89) Jahre.

Die Mehrheit litt unter einer Schizophrenie (67,4%), diagnostiziert nach ICD-10 Klassifikation (paranoide: F20.0; katatone: F20.2; undifferenzierte: F20.3; Postschizophrene Depression: F20.4; residuale: F20.5 und zyloide Schizophrenie (Leonhard et al. 1995)), 16,4% unter schizoaffektiven Störungen (manische Episode: F25.0, depressive Episode: F25.1 und gemischte Episode: F25.2), 5,2% unter einer bipolar affektiven Störung (gegenwärtig manische Episode, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome F31.1, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen F31.2, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen F31.5), 6,1% unter Depressionen (leichte depressive Episode F32.0, schwere depressive Episode ohne/mit psychotischen Symptomen F32.2/ F32.3, rezidivierende depressive Störung und gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen F33.3) und 3,8% unter anderen psychiatrischen Störungen.

3.3.2 Paliperidon-Konzentration im Serum und Dosis

Die tägliche Dosis lag zwischen 3 und 18 mg/d, wobei für 8 angeforderte Messungen die Dosis unbekannt war. Die mittlere Dosis betrug $7,8 \pm 2,9$ mg/d, mit einem mittleren Paliperidon-Spiegel von $35,7 \pm 25,2$ ng/ml (Range: 0 – 213 ng/ml; 25th und 75th Perzentil: 19,5 - 46 ng/ml). Der mittlere Dosis-bezogener Spiegel (C/D: Konzentration/Dosis Ratio) betrug $4,9 \pm 2,9$ ng/ml/mg. Es gab eine hohe Korrelation zwischen der Dosis und den dazugehörigen Serumkonzentrationen: $r^2=0,452$ ($p \leq 0,001$) (nach Pearson Korrelation)(Abbildung Boxplots 31).

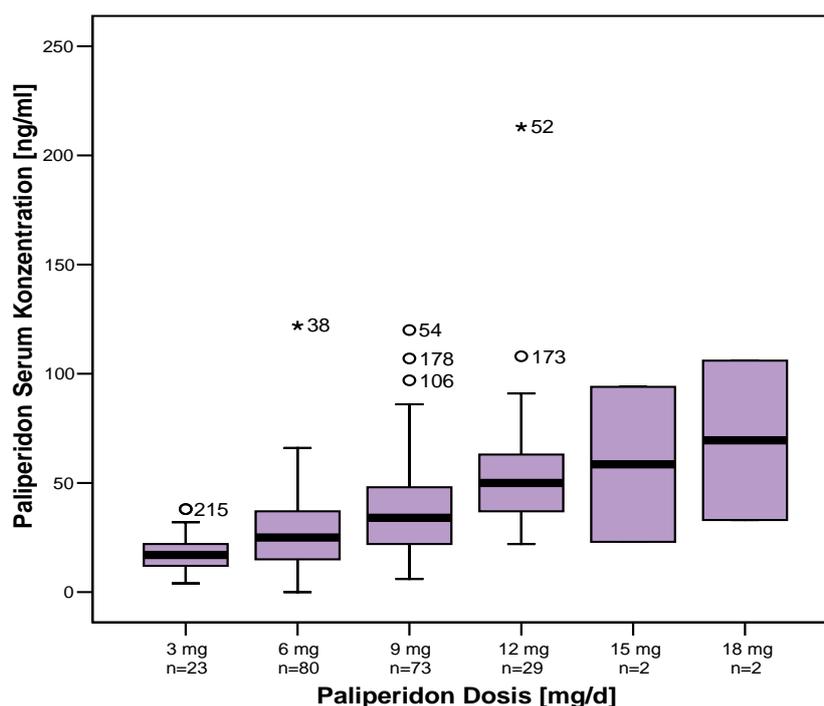


Abbildung 31: Dosis-Konzentrationsverhältnis.

Unter den Patienten mit sehr guter bis mäßiger Besserung ($n=69$) betrug die mittlere Paliperidon-Konzentration 41 ± 31 ng/ml (25th und 75th Perzentil: 21 und 51 ng/ml). Im Vergleich lagen die Serumkonzentrationen von Patienten mit geringer bis keiner Besserung niedriger, nämlich bei durchschnittlich 34 ± 23 ng/ml Paliperidon (25th und 75th Perzentil: 19 und 41 ng/ml). Die Tagesdosen der Patienten lagen bei denen mit sehr guter bis mäßiger Besserung bei $8,2 \pm 3,1$ mg und $7,9 \pm 2,8$ mg bei geringer bis fehlender Besserung.

3.3.3 Paliperidon-Konzentrationen im Serum und Therapieeffekt

Das Patientenkollektiv war im Durchschnitt deutlich krank (CGI-S: $5,9 \pm 0,9$) und die Responderate war höchst variierend (CGI-I: $2,6 \pm 1,0$). Bei Patienten mit unverändertem oder verschlechtertem Zustand waren die mittleren Serumspiegel durchschnittlich niedriger als bei Patienten mit geringer oder sehr guter Besserung. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant (Abbildung 32). Die mittleren Dosen waren bei Patienten mit und ohne Besserung (nach CGI) ebenfalls nicht unterschiedlich (Therapieeffekt (CGI-I): sehr gut => $7,4 \pm 2,7$ mg/d; mäßig => $7,9 \pm 3,6$ mg/d; gering => $7,7 \pm 2,9$ mg/d; unverändert oder verschlechtert => $7,1 \pm 2,8$ mg/d).

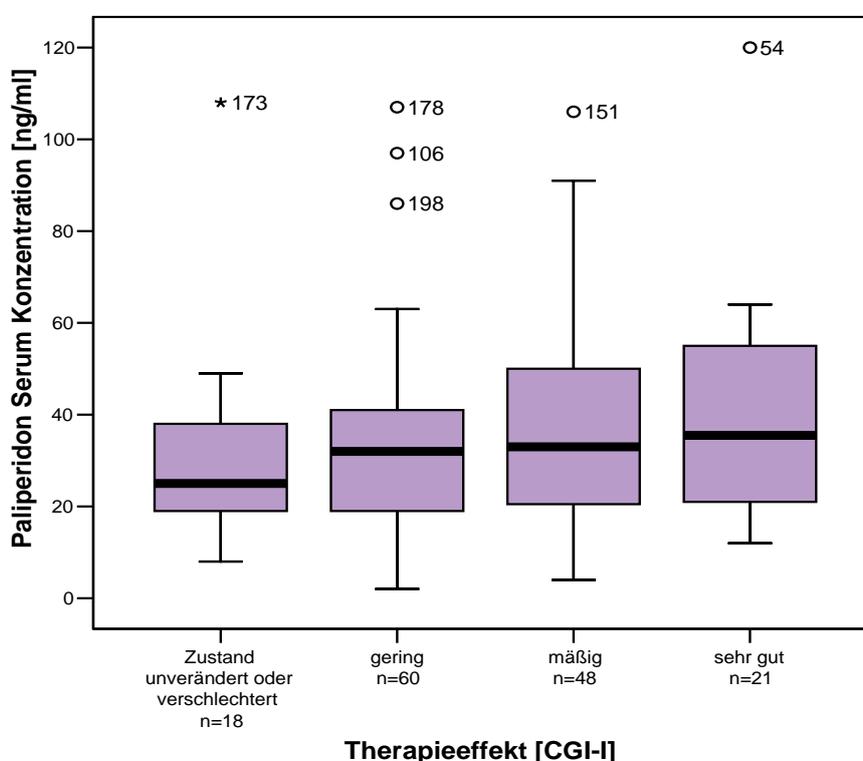


Abbildung 32: Response-Konzentrationsverhältnis

Komedikation mit weiteren Psychopharmaka und andere Medikamentengruppen war im Rahmen dieser Untersuchung erlaubt. Durchschnittlich wurden $2,4 \pm 2,0$ (Range: 0-8) Komedikamente verabreicht, wobei 48% dieser Patienten mit einem weiteren Antipsychotikum (sowohl konventionell als auch atypisch) behandelt wurden. Lediglich bei 20,4% der Patienten wurde keine weitere Komedikamente eingesetzt.

3.3.4 Paliperidon-Konzentrationen im Serum und Nebenwirkungen

Über die Hälfte der Patienten (62,3%; n=81) waren, entsprechend den Berichten der behandelnden Psychiater (UKU Skala), frei von jeglichen Nebenwirkungen; 28% entwickelten leichte Nebenwirkungen, 8,5% mittelschwere und 1,5% schwere. Die am häufigsten berichteten unerwünschte Wirkungen waren Sedierung/Schläfrigkeit (18,9%), EPMS (16,8%) und Spannung/innere Unruhe (3,2%). Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen und ansteigender Paliperidon Konzentration (Abbildung 33).

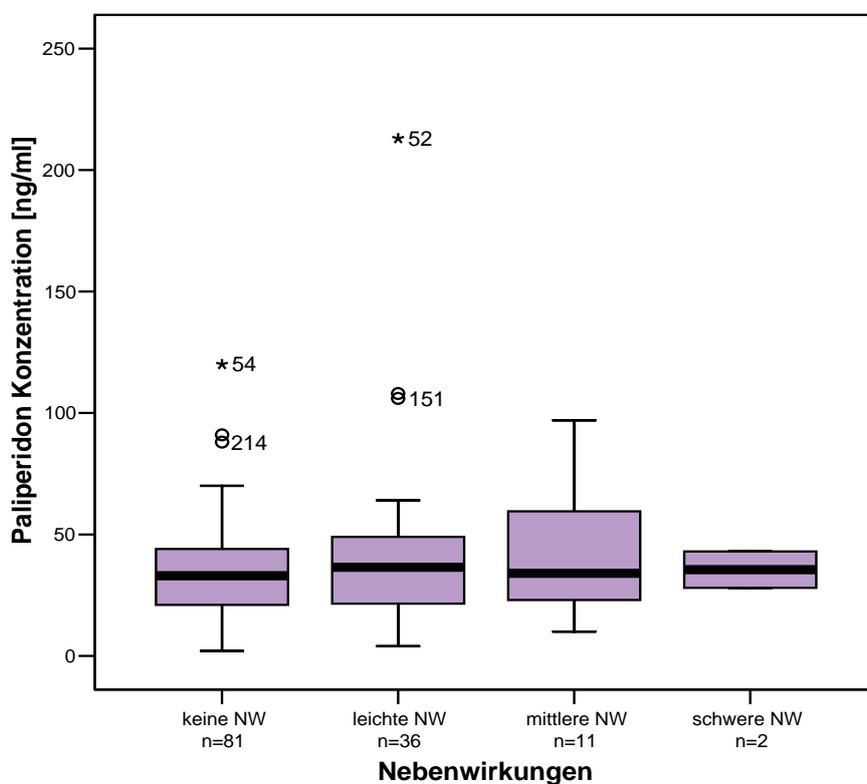


Abbildung 33: Verträglichkeits-Konzentrationsverhältnis.

3.3.5 Vergleich von Paliperidon mit Risperidon bezüglich der Pharmakokinetik

In einer separaten Analyse wurde die intra-individuelle Varianz von Paliperidon-Serum-Konzentrationen mit Risperidon-Serum-Konzentrationen verglichen. Es wurden ausschließlich die Patientendaten aus Mainz für diese Analyse berücksichtigt. Insgesamt 30 Patienten wurden eingeschlossen, n=13 waren mit Paliperidon und n=17 mit Risperidon behandelt. Jeder Patient hatte im Durchschnitt $4,3 \pm 1,5$ (Range: 3-8) TDM-Bestimmungen. Es wurden insgesamt 134 Serum-Proben analysiert. Von diesen Patienten waren 45% männlich und 55% weiblich. Das mittlere Alter betrug $39,4 \pm 10,6$ Jahre. In Tabelle 24 sind demographische Daten und Serum-Konzentration dargestellt.

Tabelle 24: Übersicht der Patienten, welche mit Paliperidon bzw. mit Risperidon behandelt wurden.

Variable	Paliperidon (MW \pm SD)	Risperidon(MW \pm SD)	p-Wert
Anzahl der Patienten	13	17	-
Geschlecht (% männlich/% weiblich)	58/42	35/67	n.s.
Dosis [mg/Tag]	9,1 \pm 2,2	5,1 \pm 2,3	0,000
Serum-Konzentration [ng/ml]	51,3 \pm 35,3	31,6 \pm 14,4	0,046
Dosis-bezogener Spiegel [ng/ml/mg]	5,7 \pm 3,7	7,06 \pm 3,01	n.s.
Gewichts-normalisiert & Dosis-bezogener Spiegel [(ng/ml/mg)/Gewicht*70kg]	5,0 \pm 3,6	6,5 \pm 3,1	n.s.
CV%	35	32	n.s.
Anzahl der TDM Messungen	4,2 \pm 1,7	4,4 \pm 1,3	n.s.
Anzahl der Dosis-Änderungen	1,0 \pm 0,7	1,5 \pm 1,4	n.s.

Es wurden keine signifikant unterschiedlichen intra-individuellen Varianzen zwischen Paliperidon und Risperidon festgestellt: Paliperidon-Varianz 35% versus 32% Risperidon-Varianz. Auch die dosis-bezogenen und gewichtsnormierten Serum-Konzentrationen waren nicht unterschiedlich, obwohl die eingesetzte Paliperidon-Dosis etwa doppelt so hoch war wie die Risperidon-Dosis.

Um mögliche Interpretationsfehler zu vermeiden, wurden Patienten mit einer hohen intra-individuellen Varianz (CV% > 50%) (n=6) bezüglich ihrer Komedikation überprüft. Vorliegende pharmakologische Interaktionen wurden als Grund für fluktuierendes Dosis/Konzentrations-Verhältnis und dementsprechend für die hohe Varianz ausgeschlossen. Nur in einem Fall wurde der Patient im Rahmen einer bakteriellen Infektion mit Amoxicillin (Einnahme über 7 Tagen) behandelt.

Da Amoxicillin größtenteils unverändert renal eliminiert wird, konnte eine relevante Interaktion mit Risperidon und Paliperidon ausgeschlossen werden. Es gibt Hinweise aus der Literatur, dass entzündliche Prozesse die Pharmakokinetik einiger Wirkstoffe beeinflussen können. Diese Fragestellung wurde im nächsten Abschnitt untersucht. In den übrigen Fällen waren keine potentiellen Interaktionen festzustellen.

3.4 Einfluss von entzündlichen Prozessen auf die Pharmakokinetik von Antipsychotika

Im Rahmen der folgenden retrospektiven Untersuchung sollte der Einfluss von Infektionen auf den Metabolismus von den atypischen Antipsychotika, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon an Hand der Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut untersucht werden.

3.4.1 Patientenkollektiv

Es wurden retrospektiv insgesamt 82 psychiatrische Patienten, welche mit Olanzapin (n=17 Patienten mit erhöhten Serumspiegeln und n=17 mit therapeutischen Serumspiegeln), Quetiapin (n=14 Patienten mit erhöhten Serumspiegeln und n=14 mit therapeutischen Serumspiegeln) und Risperidon (n=10 Patienten mit erhöhten Serumspiegeln und n=10 mit therapeutischen Serumspiegeln) behandelt wurden, in die Untersuchung eingeschlossen und bezüglich ihrer CRP-Werte analysiert.

Die Geschlechterverteilung war sehr homogen (41 weibliche und 41 männliche Patienten). Die Mehrheit der untersuchten Patienten litt unter der Diagnose Schizophrenie nach ICD-10 (66%), 23% unter Depressionen und 11% unter anderen psychiatrischen Erkrankungen. Das mittlere Alter betrug $38,8 \pm 11,3$ Jahren und der mittlere Body-Mass-Index (BMI) war $27,2 \pm 7,2$.

Unter den oben beschriebene Patienten hatten 41 erhöhte Serumspiegel (Olanzapin >80 ng/ml, Quetiapin >300 ng/ml und Risperidon >60 ng/ml) und 41 Patienten mit therapeutischen Spiegeln bildeten die Kontrollgruppe. Diese wurden nachträglich nach Alter und Geschlecht gematcht.

3.4.2 Einfluss von erhöhten CRP-Werte auf das gesamte Patientenkollektiv

Es wurde eine signifikante Erhöhung der Entzündungsparameter (CRP >5 mg/l) bei Patienten mit erhöhtem Antipsychotika-Serumspiegel verglichen mit Patienten mit therapeutischen Serumspiegel beobachtet: $11,3 \pm 20,1$ versus $7,2 \pm 17,4$; * $p=0,038$. Die demografischen Daten, wie Alter, Geschlecht und BMI, und auch der Schweregrad der Erkrankung (CGI-S), Therapiebesserung (CGI-I), Anzahl der

Nebenwirkungen und Anzahl der Komedikationen waren in beiden untersuchten Gruppen nicht unterschiedlich.

Eine separate und detaillierte Analyse des oben beschriebenen Zusammenhangs innerhalb der einzelnen Substanzen ergab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf CRP-Pegel, Alter, Geschlecht, Therapieeffekt, Anzahl der Nebenwirkungen und Anzahl von Komedikation. Jedoch bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich Schweregrad der Erkrankung und BMI (Tabelle 25). Ungewöhnlich war dieser Unterschied bezüglich BMI der Patienten. Die mit Olanzapin behandelten Patienten wiesen den niedrigsten BMI (24,6) auf und die mit Risperidon behandelten Patienten waren signifikant übergewichtiger (BMI=33,2). Dieses vorliegende Ergebnis ist nicht übereinstimmend mit den Befunden aus der Literatur. Die kleine Fallzahl ist möglicherweise der Grund für dieses Phänomen.

Tabelle 25: Übersicht der demographischen Daten, Verlauf der Behandlung und Serum-Konzentrationen für alle Patienten, die mit Quetiapin, Olanzapin und Risperidon behandelt wurden.

Variable	Quetiapin	Olanzapin	Risperidon	p-Wert
CRP [mg/l]	5.4 ± 6.2	11.8 ± 27.5	10.1 ± 10.5	n.s.
Alter [Jahre]	38.3 ± 12.5	38.0 ± 12.1	40.9 ± 8.0	n.s.
Geschlecht [Anzahl: weiblich/männlich]	16/12	16/18	16/4	n.s.
Größe [cm]	1.72 ± 0.1	1.73 ± 0.80	1.66 ± 0.1	0.019
Gewicht [kg]	76.5 ± 11.9	73.7 ± 13.8	90.6 ± 25.9	n.s.
Schweregrad der Erkrankung (CGI-S)	5.04 ± 1.2	5.64 ± 1.6	6.0 ± 1.6	0.009
Therapieeffekt (CGI-I)	1.92 ± 1.1	2.1 ± 0.9	2.3 ± 0.8	n.s.
Anzahl der NW	0.5 ± 0.7	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5	n.s.
Anzahl der Komedikamente	2.8 ± 2	1.8 ± 1.7	2.9 ± 2	0.023
BMI	26.2 ± 5.2	24.6 ± 4.1	33.2 ± 10.1	0.002
Serum Konzentration [ng/ml]	316 ± 247	73 ± 41	76 ± 49	-
Dosis-bezogene Serum Konzentration [ng/ml/mg]	0.54 ± 0.52	3.52 ± 1.8	13.0 ± 6.1	-
Dosis [mg/Tag]	709 ± 328	20.6 ± 6.3	7.8 ± 10.2	-

3.4.3 Einfluss von erhöhten CRP-Werten auf Olanzapin, Quetiapin und Risperidon

Beim Betrachten der Quetiapin-Patienten mit erhöhtem Serumspiegel fiel auf, dass der CRP-Spiegel signifikant höher war als bei Patienten mit therapeutischem Serumspiegel ($7,1 \pm 6,6$ versus $3,7 \pm 5,4$; $*p=0,03$); bei mit Olanzapin und Risperidon behandelten Patienten war jedoch kein Zusammenhang festzustellen (Tabelle 26). Weitere Merkmale waren bis auf die Dosis des Medikamentes und der Dosis-bezogenen Serumspiegel ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen.

Dieses Ergebnis wurde ebenfalls in der Abbildung 34 dargestellt.

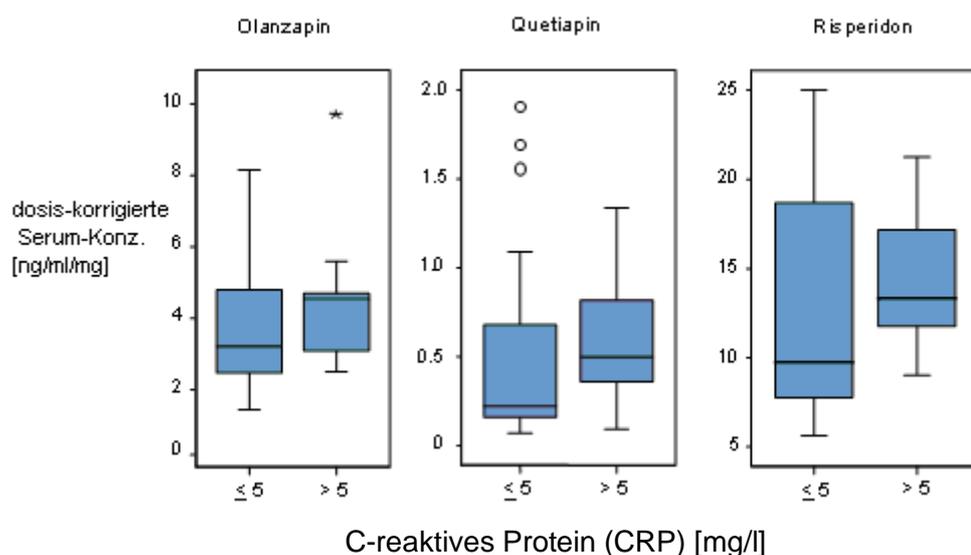


Abbildung 34: Dosis-korrigierte Serum-Konzentrationen von Olanzapin, Quetiapin und Risperidon bei therapeutischen versus erhöhten CRP-Spiegeln.

Es wurden keine dokumentierten toxischen Fälle bzw. keine notfallmäßigen medizinischen Interventionen berichtet, welche mit erhöhten Serumspiegeln assoziiert waren.

Tabelle 26: Übersicht über die drei untersuchten Antipsychotika (Quetiapin, Risperidon und Risperidon) und die Zusammenhänge zwischen erhöhten Serumspiegeln bzw. therapeutischen Serumspiegeln und CRP-Spiegeln

	Quetiapin		p-Wert	Olanzapin		p-Wert	Risperidon		p-Wert
	Spiegel zu hoch	Spiegel im therapeutischen Bereich		Spiegel zu hoch	Spiegel im therapeutischen Bereich		Spiegel zu hoch	Spiegel im therapeutischen Bereich	
CRP [mg/l]	7.1±6.5	3.7±5.4	0.003	13.5±29.5	10.1±26.2	n.s.	13.2 ± 12.7	6.9 ± 7.2	n.s.
Alter [Jahr]	38.0±12.6	38.6±12.8	n.s.	37.8±12.8	38.2±11.8	n.s.	40.9 ± 8.5	40.8 ± 7.9	n.s.
Geschlecht (weiblich/männlich)	8/6	8/6	-	8/9	8/9	-	8/2	8/2	-
BMI	26.4±5.0	26.0±5.7	n.s.	24.7±4.5	24.4±3.7	n.s.	33.4 ± 11.3	32.9 ± 9.3	n.s.
Schweregrad der Erkrankung (CGI-S)	5.0±0.9	5.1±1.5	n.s.	5.9±1.7	5.4±1.5	n.s.	5.2 ± 2.2	6.6 ± 0.5	n.s.
Therapieeffekt (CGI-I)	1.9±1.1	1.9±1.1	n.s.	2.4±1.0	1.9±0.7	n.s.	1.7 ± 0.5	2.8 ± 0.7	0.012
Dosis-bezogener Serum Spiegel [ng/ml/mg]	0.9±0.5	0.2±0.1	0.000	4.8±1.6	2.2±0.6	0.000	16.9 ± 4.3	10.1 ± 4.2	0.002
Dosis [mg/d]	757±378	661±275	n.s.	23,5±5,2	17,7±5,9	0,007	7±2,4	4±1,2	0,002

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Hauptfrage nachgegangen, ob das Therapieansprechen bei Schizophrenen vorhersagbar ist und welche Faktoren für die pharmakokinetische Variabilität bedeutsam sind.

Das Problem der Nichtvorhersagbarkeit beschäftigt die Wissenschaft schon seit geraumer Zeit (Tang 1985; Awad et al. 1985; Lydiard et al. 1988; Gaebel 1996). Bis heute fehlen Indikatoren, aus denen sich vorhersagen lässt, welches Antipsychotikum bei welchem Patienten zu bevorzugen ist. Und ob eine medikamentöse Therapie erfolgreich oder fehlgeschlagen ist, wird erst nach drei bis sechs Wochen beurteilt. Dies steht im Widerspruch mit Ergebnissen retrospektiver Untersuchungen, die zeigen, dass fehlende Besserung bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung prädiktiv für späteres Therapieversagen zu sein scheint (Correll et al. 2003; Leucht et al. 2007 b; Kinon et al. 2008; Kakihara et al. 2005).

Neben der vorliegenden umfangreichen prospektiven klinischen Studie mit schizophrenen Patienten wurden darüber hinaus die Gründe für intra- und interindividuelle Varianzen der Antipsychotika-Konzentrationen im Serum beleuchtet. Die Variabilität der Blutspiegel kann ursächlich am fehlenden Therapieansprechen beteiligt sein. Nach der Entwicklung einer neuen analytischen Methode zur Quantifizierung eines Antipsychotikums, an Hand des Beispiels von Haloperidol, wurde der Einfluss einer neuen galenischen Formulierung auf die Pharmakokinetik eines bekannten Antipsychotikums an Hand des Beispiels Paliperidon beurteilt, und schließlich wurde die Bedeutung von entzündlichen Prozessen für die Metabolisierung von Antipsychotika ermittelt.

4.1 Vorhersage des Therapieansprechens

Im Rahmen einer prospektiven Studie an schizophrenen Patienten, die unter naturalistischen Bedingungen mit atypischen Antipsychotika unter Einbeziehung von wöchentlichen Spiegelbestimmungen (TDM-Untersuchungen) behandelt wurden, zeigte sich, dass eine Verbesserung der Symptome zu Beginn der stationären Behandlung um weniger als 36,5% (abgebildet als prozentuale Reduktion auf der BPRS-Skala) prädiktiv für das Nicht-Ansprechen (Non-Response) am Ende der Studie, nämlich in Woche 8 bzw. zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung war. Dieser Schwellenwert war verbunden mit 70,3% Spezifität und 82,6% Sensitivität; der negativ prädiktive (NPV) und positiv prädiktive Wert (PPV) betragen jeweils 72,2% und 82,6%. Mit einem Odds Ratio (OR) von 11,2 wurden Patienten mit einer initialen Besserung von weniger als 36,5% auch am Ende der Studie als Non-Responder eingestuft. Dies bedeutet, dass

Patienten mit initialer Besserung <36,5 %, eine 11,2 mal höhere Wahrscheinlichkeit hatten, auch am Ende der Studie nicht anzusprechen als Patienten, die sich um mindestens 36,5% besserten.

Nützlichkeit der Psychopathologie als Prädiktor

Mit dem oben berechneten Schwellenwert (BPRS Gesamtpunktzahl) ließen sich Non-Responder zu 82,6% zu Beginn der Therapie, nämlich in Woche 2 als solche identifizieren. Es scheint klinisch sinnvoll, dass die späteren Therapieversager bereits nach 2 Wochen auf eine andere antipsychotische Pharmakotherapie umgestellt werden. So würde vermieden werden, dass der Patient ineffektiv mit einem für ihn nicht ausreichendem Pharmakon behandelt wird.

Mit einem positiven Vorhersagewert von 82,6% wurde dieses Ergebnis bestätigt: Ein Non-Responder wird zu 82,6% richtig als solcher vorhergesagt. Umgekehrt wurden Responder zu 70,3% richtig als spätere Responder identifiziert, und mit 72,2% wurde dieses Ergebnis durch den negativen Vorhersagewert verifiziert. Auch die Subitems „Anergie“ und „Feindseligkeit/Misstrauen“ scheinen zur Identifizierung von Non-Responder geeignet zu sein. Jedoch stieg die Genauigkeit der Vorhersage, wenn alle Items auf der BPRS Skala berücksichtigt wurden.

Andere Variablen, wie Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Serumspiegel, Schweregrad der Erkrankung (CGI-S), Therapieverbesserung (CGI-I) usw. hatten keinen prädiktiven Einfluss.

Aufgrund der eigenen Ergebnisse kann die Anwendung der CGI Skala nicht zur Prädiktion von Response oder Non-Response empfohlen werden, um im Verlauf der Behandlung die Symptomveränderungen des Patienten zu bewerten. Mit Hilfe der BPRS Skala kann man allerdings die Zustandsveränderung der Patienten im Verlauf detailliert und zeit-ökonomisch wiedergeben, so dass dieses Instrument zur Response Prädiktion geeignet ist (Leucht et al. 2006). Darüber hinaus scheinen auch die Subitems der BPRS Skala, besonders „Anergie“ und „Feindseligkeit/Misstrauen“, zur Prädiktion von Response geeignet zu sein.

Der Fokus bei dieser Untersuchung war es, mit einem geeigneten Instrument die Therapieversager (Non-Responder) zu identifizieren. Therapieversager sind diejenigen Patienten, die langfristig nicht von ihrer medikamentösen Antipsychotika-Therapie profitieren und sollten deshalb nicht gemäß den Leitlinien 4 bis 6 Wochen mit demselben Antipsychotikum behandelt werden, in der Hoffnung, dass die Wirkung verzögert auftritt (Wobrock et al. 2006; Falkai et al. 2005; Lehman et al. 2004). Gemäß den Hinweisen aus der Literatur zum frühen Einsetzen der antipsychotischen Wirkung von Antipsychotika (Kapur et al. 2005; Leucht et al. 2005 a; Agid et al. 2003) und unseren Ergebnissen zur frühen Prädiktion von Response, scheint eine Revision der Leitlinien zur Behandlung von Schizophrenie erforderlich zu sein (Wobrock et al. 2006; Falkai et al. 2005; Lehman et al. 2004).

Patienten sollten nicht wie empfohlen erst nach 6 Wochen (Wobrock et al. 2006) oder nach 4 Wochen (Lehman et al. 2004) wegen mangelnder Wirksamkeit umgestellt werden, sondern im Falle eines frühen Non-Improvements (>36,5% Symptom Besserung) sollte der Patient schon nach zwei Wochen auf eine alternative antipsychotische Medikation umgestellt werden, um unnötig lange und nicht effektive Behandlungszeiten zu verkürzen und den Patienten so früh wie möglich auf ein für ihn wirksames Antipsychotikum einzustellen. Die Konsequenz aus der zweiwöchigen Wartezeit kann die zeitnahe Therapie der Zielsymptome und daraus folglich auch die kürzere stationäre Behandlung sein. Diese Befunde demonstrieren, dass Patienten mit ungenügender Response bereits zu einem frühen Zeitpunkt als solche identifiziert werden können. So haben die Behandler die Möglichkeit, frühzeitig andere Therapieoptionen in Betracht zu ziehen, um bereits zu Beginn der Behandlung die bestmögliche und effektivste Therapie für den Patienten in die Wege zu leiten.

Die vorliegenden Befunde sind übereinstimmend mit den aus der jüngsten Literatur bekannten Ergebnissen zur Vorhersage des Ansprechens in der Schizophrenie-Behandlung (Correll et al. 2003; Leucht et al. 2007 b; Chang et al. 2006; Ascher-Svanum et al. 2008 und Kinon et al. 2007). Darüber hinaus können aus den Ergebnissen der eigenen Studie weitergehende Schlüsse gezogen werden: (1) Zeitpunkt der Non-Response war Woche 8 oder der Zeitpunkt der Entlassung aus dem stationären Setting und (2) als Kriterium für Non-Response wurde <50% Reduktion auf der BPRS Skala festgelegt (Leucht et al. 2007 a). Die oben zitierten Studien beobachteten die Patienten für 4-6 Wochen und das Non-Response Kriterium war zwischen 20 und 50% Reduktion auf der BPRS Skala definiert, demzufolge sehr variierend und teilweise sehr niedrig. Der entscheidende Unterschied zu den vorhergehenden Studien ist vor allem aber das prospektive Design dieser Studie, im Gegenteil zu den obigen retrospektiven Ergebnissen, die auf abgeschlossenen Studien basieren. Ausnahmen sind die Arbeiten von Correll et al. (2003) und Chang et al. (2006). Correll und seine Kollegen (2003) stellten im Rahmen einer prospektiven Studie mit 95 schizophrenen Patienten, die mit Fluphenazin behandelt wurden, erstmalig fest, dass Non-Responder in Woche 4, definiert als <25% Verbesserung auf der BPRS Skala, schon in Woche 1 mit einer Spezifität von 100% identifiziert werden konnten. Chang und Kollegen berechneten für 123 akut psychotische Patienten die Vorhersage des Ansprechens in Woche 4 und 6, anhand der Besserung in Woche 2. Das Kriterium für Non-Response war <20%-ige Besserung auf der PANSS-Skala (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay et al. 1987). Mit Hilfe der logistischen Regression prädizierten sie Non-Response zu 80,8% in Woche 4, in Woche 6 zu 81,8% und Response zu 80,0% in Woche 4 und zu 82,6% in Woche 6. Eine 20%-ige Besserung auf der BPRS- und PANSS-Skala entspricht allerdings nur einer geringen Therapieverbesserung mit eingeschränkter klinischer Relevanz (Leucht et al. 2006). Leucht und Kollegen (2008) fanden basierend auf Daten einer multizentrischen Studie (Olanzapin versus Haloperidol), dass 0% Besserung (BPRS Reduktion) in Woche 2 mit einem positiven Prädiktionswert (PPV) von

77,1% das spätere Nicht-Ansprechen (Non-Response) in Woche 4 bzw. 6 vorhersagen kann. In einer früheren Untersuchung fanden die Autoren ähnliche Ergebnisse (Leucht et al. 2007 b). Ferner berechneten sie einen Schwellenwert von $\leq 15\%$ Besserung in Woche 2, welcher mit einem positiven Prädiktionswert von 75% und Sensitivität von 76% das Nicht-Ansprechen der Patienten vorhersagte. Der Fokus dieser Arbeit war somit Non-Responder zu identifizieren. Unsere eigenen Daten zeigen, dass sowohl Non-Responder als auch Responder mit einer hohen Wahrscheinlichkeit identifiziert werden konnten. Eine weniger als mäßige Therapieverbesserung ist daher kein geeignetes Kriterium für Non-Response. Auch wenn die zwei Schwellenwerte, 20% (Kane et al. 1988; Marder et al. 1994) und 50% (Peuskens et al. 1997) für Response am meisten angewandt werden (Leucht et al. 2005 b), plädieren wir dafür im Zusammenhang mit Prädiktion von Non-Response das höhere Kriterium zu berücksichtigen. Auch Kinon und Kollegen (2007) stellten fest, dass ein höheres Response-Kriterium (40%) mit einer höheren Präzision der Vorhersage verbunden ist. Allerdings sollte je nach Untersuchung und Patientenkollektiv das Response-Kriterium im Voraus festgelegt, und nicht post-hoc angepasst werden. Dies würde für eine Verzerrung der Ergebnisse sorgen (Leucht et al. 2007 b). Darüberhinaus sollte der Schweregrad der Erkrankung und auch die Chronizität der Erkrankung berücksichtigt werden. Bei chronisch-kranken Schizophrenen scheint ein niedrigerer Response-Schwellenwert sensitiver zu sein als bei weniger chronisch-kranken Patienten, wenn man Wirksamkeitsstudien, bei denen verschiedene Wirkstoffe mit einander verglichen wurden, betrachtet. Für ambulant behandelte Schizophrene stellten Ascher-Svanum und Kollegen (2008) Ähnliches fest. Das Nichtansprechen in einer frühen Phase der Behandlung ist prädiktiv für späteres Nicht-Ansprechen, welches mit höheren Kosten und geringerem Outcome verbunden ist.

Das frühzeitige Evaluieren des Therapieansprechens (Response) kann helfen, Patienten zu identifizieren, die keine adäquate Response zu Beginn der Therapie zeigen und bei denen ein Wechsel der Therapie sich als notwendig herausstellen wird. Die Befunde dieser Studie weisen darauf hin, dass Non-Responder im Verlauf ihrer Behandlung weniger Besserung erfahren, als diejenigen, die sich von Beginn der Therapie adäquat gebessert haben.

Die eingesetzten Antipsychotika und deren Serumspiegel wurden separat analysiert. Olanzapin war die am häufigsten gemessene und eingesetzte Substanz, gefolgt von Clozapin. Olanzapin-Patienten wiesen die größte Symptom-Verbesserung auf, gefolgt von Aripiprazol, Amisulprid, Quetiapin und Risperidon. Dies stimmt überein mit den Erfahrungen, dass Olanzapin in der Wirksamkeit den restlichen Antipsychotika etwas überlegen ist (Lieberman et al. 2005; Davis et al. 2003; Leucht et al. 2009). Die bedeutendste Studie ist die CATIE-Studie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Second-Generation (atypische) Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon) mit dem First-Generation

Antipsychotikum Perphenazin verglichen worden sind (Lieberman et al. 2005). Hauptziel war es, die Zeit bis zum Abbruch der Studie wegen Wirkungsmangel oder Unverträglichkeit zu beobachten. Das erstaunliche Ergebnis dieser doppelblinden und randomisierten Untersuchung war eine sehr hohe Therapie-Abbruchrate: 74% der Patienten brachen ihre medikamentöse Therapie innerhalb von 18 Monaten ab. Für Olanzapin-Patienten wurde die geringste Abbruchrate, verglichen mit anderen Antipsychotika-Gruppen, verzeichnet. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch in der Olanzapin-Gruppe war Gewichtserhöhung und das Auftreten von metabolischen Effekten. In einer weiteren Auswertung dieser umfangreichen Untersuchung zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Olanzapin die höchste Gewichtszunahme innerhalb von 52 Wochen eintrat (Patel et al. 2009). Auch eine kürzlich veröffentlichte Studie (Parsons et al. 2009) berichtete über das Auftreten von Gewichtserhöhungen und metabolischem Syndrom unter Atypika, besonders häufig unter Olanzapin. Unter der Berücksichtigung all dieser Erkenntnisse sollte Olanzapin, trotz der guten Wirksamkeit, zur Behandlung der Schizophrenie-Symptomen sehr überlegt als Antipsychotikum der ersten Wahl zur Langzeittherapie schizophrener Patienten eingesetzt werden.

Ziprasidon bewirkte bei diesem Patientenkollektiv die geringste Besserung. Der Grund dafür ist nicht nur scheinbar die mangelnde Wirksamkeit dieser Substanz, sondern auch das kleine Patientenkollektiv. Die geringe Bioverfügbarkeit (BV=60% bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, bei Nüchterneinnahme liegt sie nur etwa bei der Hälfte) kann möglicherweise zu sehr großen intra-individuellen Varianzen der Serum Spiegel führen (Vogel et al. 2009).

Clozapin, das eigentlich einzige Atypikum, wurde als zweithäufigste Substanz im TDM-Labor gemessen. Die Symptom-Besserung unter Clozapin war jedoch nach Ziprasidon die geringste innerhalb des Patientenkollektivs (Tabelle 14). Der Hauptgrund dieses Phänomens ist möglicherweise der Schweregrad der Erkrankung und folglich die eingeschränkte Indikation: Clozapin ist Mittel der Wahl bei therapieresistenten Schizophrenen (Chakos et al. 2001). Therapieresistenz ist ein häufiges Problem sowohl in der Akut- als auch in der Langzeittherapie schizophrener Patienten. So erleiden ca. 20% aller Patienten trotz gesicherter Medikamenteneinnahme ein Rezidiv (Steingard et al. 1994). Die Einschränkung der Indikation beruht jedoch auf dem Nebenwirkungsprofil dieser Substanz (Risiko des Auftretens einer Agranulozytose bei 0,8% der behandelten Patienten; Fachinformation Leponex®, Novartis Pharma 2008).

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine, die mit einem konstanten Therapieregime behandelt wurde und eine, deren Antipsychotika-Therapie nicht konstant war. Patienten unter einem konstanten Therapieregime erfuhren keine Umstellung bzw. Augmentation ihrer medikamentösen Behandlung mit Atypika. Es wurde lediglich die Dosis des jeweiligen Antipsychotikums angepasst. Im Gegensatz dazu wurde die andere Gruppe von einem

Antipsychotikum auf ein anderes umgestellt oder deren bestehende medikamentöse Therapie wurde durch ein weiteres Antipsychotikum ergänzt (Kombinationstherapie). Auffallend war, dass Patienten mit Umstellung ihrer medikamentösen Therapie signifikant länger stationär behandelt wurden als diejenigen ohne Änderung ihrer Therapie: $75,3 \pm 40,9$ Tage versus $37,6 \pm 32,5$ Tage ($p \leq 0,001$). Diese Patienten (mit längerer stationärer Behandlung) waren auch diejenigen, die initial etwas schwerer erkrankt waren und eine höhere Punktzahl auf der BPRS Skala erreichten: $61,7 \pm 8,6$ BPRS Punkte versus $57,6 \pm 8,9$ ($p = 0,023$). Folglich blieben Patienten mit anfänglich schwereren Krankheitssymptomen signifikant länger in der Klinik und wurden mit unterschiedlichen Antipsychotika während des stationären Aufenthalts behandelt. Dies deckt sich mit Berichten der Literatur, dass die Behandlung der schwerer erkrankten Patienten zeitaufwendiger und komplizierter ist als die der leicht erkrankten (Schäfer et al. 2004).

Bei Patienten mit Umstellung ihrer Medikation war auffallend, dass Patienten mit längerer Krankheitsdauer häufiger mit einer Kombination von zwei oder sogar drei Atypika behandelt wurden. Diese Tatsache spiegelt wieder, dass diese Patienten kompliziert und aufwendig zu behandeln sind. Die Gründe dafür, dass länger erkrankte Patienten eher mit einer Kombination von zwei oder mehr Antipsychotika behandelt werden, sind vor allem die vorherige Ansprechrage auf die jeweiligen Antipsychotika, die aber mittlerweile nicht mehr ausreichend oder zufriedenstellend für den Patienten ist. Mit einer Kombination versucht man dann die Therapie zu optimieren, entgegen der Leitlinien, die eine „saubere“ Monotherapie empfehlen. Zum anderen spielt die Präferenz des Patienten selbst eine entscheidende Rolle: Falls der Patient auf Grund von Nebenwirkungen ein bestimmtes Antipsychotikum ablehnt oder zumindest mit Vorbehalt einnimmt, kann der behandelnde Arzt eine niedrige Dosis des besagten Antipsychotikums mit einem weiteren Antipsychotikum kombinieren, um die optimale D_2 -Rezeptor-Besetzung im Gehirn (Zielregionen) zu erzielen (Farde et al. 1988; Kapur et al. 2000; Gründer et al. 2003).

Ein wichtiger Grund für den Einsatz der Kombinationstherapie ist auch die Tatsache, dass die Krankheit Schizophrenie mit jeder weiteren Episode fortschreitet und ausgeprägter und intensiver mit längeren Krankheitsphasen auftritt (Progressions- und Degenerationshypothese: *DUI – duration of untreated illness* – hat einen protrahierenden neurotoxischen Effekt zur Folge) (Arolt et al. 2006). Hintergrund dieser Annahme ist die neurobiologische Hypothese, die davon ausgeht, dass genetische und andere biologische Einflüsse zu embryonalen Hirnentwicklungsstörungen im ZNS führen. Es kommt zu einem Verlust der nichtneuronalen Elemente, den Neuropils, als Korrelat hirnatropher Veränderungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Die Degenerationshypothese (es kommt bei einem Drittel der Patienten zu kognitiven Einbußen) stützt sich auf gut abgesicherte hirmorphologische Befunde (Benkert et al. 2008). Auch Patienten, die über eine längere Zeit

unbehandelt persistierende Symptome zeigen, haben, vermutlich als Folge des neurotoxischen Effektes der Psychose, eine schlechte Prognose (Lieberman 1993). Diese Patienten scheinen auch später zu remittieren und zeigen immer weniger Remission bei den nachfolgenden Episoden ihrer Erkrankung (Lieberman et al. 1996). Diesen Befunden stehen jedoch andere kontroverse Ergebnisse, nämlich das Fehlen jeglicher degenerativer Veränderungen gegenüber (Jaskiw et al. 1994). Daher bleibt dies nur eine Hypothese zur Progression und Degeneration der Neuronen bei Schizophrenen. Es ist weiterhin eine große Herausforderung, diese Patienten zu behandeln und vor allem weitere Episoden zu verhindern, um das Fortschreiten dieser Erkrankung zu minimieren.

Basierend auf vorliegenden Befunden, können schwer erkrankte Patienten nach zwei Wochen Non-Improvement auf ein anderes Antipsychotikum umgestellt und eine lange Aufenthaltsdauer könnte dadurch verkürzt werden. Dies ist nicht nur vorteilhaft für den Patienten selbst, sondern bedeutet auch ökonomische Vorteile für das Gesundheitssystem. Die Verkürzung der Liegezeiten zu Gunsten der ambulanten Therapie kann vollzogen werden. So kann der Patient zeitökonomischer zufriedenstellend therapiert werden und möglicherweise kann die Liegezeit trotz intensiver und ausreichender Therapie verkürzt werden. Schizophrenie ist bekanntermaßen infolge von langen stationären Krankheitsaufenthalten und deren Folgekosten eine der teuersten psychischen Erkrankungen (Konopka et al. 2009). Zu den indirekten Kosten der Schizophrenie trägt u.a. die erhöhte Morbidität bei; weitere indirekte Kosten ergeben sich aus Produktivitätsverlust, Erwerbsunfähigkeit sowie Gewalttätigkeit (Personenschäden, Justizkosten etc.) (Rössler et al. 2005). Von großer Bedeutung für ökonomische Betrachtungen in diesem Bereich ist, dass die Behandlungskosten von einem bis zu zwei Dritteln aus Krankenhauskosten bestehen (Deutschland: 43%, Salize et al. 1996) und eine hohe Rückfallquote existiert, die zu zwei Dritteln dem Verlust an Medikamentenwirksamkeit und zu einem Drittel der Non-Compliance bzw. Non-Concordance zugeschrieben wird (Knapp et al. 2004). Aus diesen Befunden kann man herleiten, dass möglicherweise durch die Vorhersage des Therapieansprechens zu Beginn der stationären Behandlung die Liegezeiten, und damit verbunden die Krankenhauskosten, reduziert werden können. Da jedoch die dazugehörigen positiven Befunde stets fehlen, bedarf es weiterer prospektiver Studien, die die frühe medikamentöse Umstellung mit ihren Konsequenzen untersuchen. Unsere Untersuchung beschäftigte sich lediglich mit der Frage, ob das Ansprechen auf die Therapie schon in der Anfangsphase der Therapie vorhersagbar ist. Daher bleibt noch die Frage offen, in wieweit eine frühe Umstellung tatsächlich profitabel für die Therapie ist.

Blutspiegel als Prädiktor

Neben der Response-Prädiktion an Hand der Psychopathologie wurde untersucht, ob das Einstellen des Serumspiegels innerhalb des therapeutischen Bereichs (Baumann et al. 2004) das Ansprechen

des Patienten innerhalb der ersten zwei Wochen schon vorhersagen kann. Wie schon oben angedeutet, fanden wir dafür keinen Anhaltspunkt. Demzufolge war es nicht möglich ausschließlich anhand der therapeutischen Serumspiegel das spätere Ansprechen des Patienten vorherzusagen. Die Gründe dafür können folgende sein: Zunächst war die vorliegende Studie nicht konzipiert, um den prädiktiven Einfluss von therapeutischen Serumspiegeln zu ermitteln. Ferner war nicht nur das Patientenkollektiv sehr heterogen, sondern auch die eingesetzten Antipsychotika. Auffallend war jedoch, dass Patienten, die initial (in Woche 2) auf therapeutische Serumspiegel eingestellt waren, im Verlauf eine raschere Verbesserung ihrer Symptome zeigten, als Patienten außerhalb des therapeutischen Bereichs. Dies deutet auf eine mögliche Erhöhung der Responserate unter therapeutischen Antipsychotika-Spiegeln hin.

Dafür sprechen ebenso PET-Befunde (Positronen-Emissions-Tomographie) über D₂-Rezeptorbindungen und die jeweiligen Plasmakonzentrationen der jeweiligen Atypika. Dabei lassen sich therapeutische Plasmakonzentrationen aus den PET Befunde herleiten, nämlich Plasmakonzentrationen die eine 60 bis 80%ige Rezeptorbesetzung verursachen (Farde et al. 1988). In den vergangenen Jahren wurden PET Untersuchungen zur Klärung von Beziehungen zwischen Dosierung bzw. Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka und der entsprechenden Rezeptorbesetzung herangezogen (Herperz-Dahlmann et al. 2007). Einen Schwerpunkt bildet die Untersuchung der atypischen Antipsychotika und der dopaminergen Rezeptoren. Eine besonders praktische Relevanz ergibt sich durch die Einbeziehung der therapeutischen Wirkung, einschließlich der klinischen Wirkung und der unerwünschten Nebenwirkungen. Wenn deren Plasmaspiegel über eine bestimmte Schwelle angehoben werden, steigt die striatale D₂-Rezeptorbesetzung auf Werte, die mit einer höheren Inzidenz von EPMS assoziiert sind. PET-Untersuchungen bestätigen somit, dass das Therapeutische Drug Monitoring eine sinnvolle Maßnahme ist, um die Rezeptor-Besetzung im Gehirn, und somit die Wirkungen und Nebenwirkungen eines Antipsychotikums einzuschätzen.

Patienten dieser Studie wurden unter naturalistischen Bedingungen behandelt und das Monitoring der Antipsychotika-Serumspiegel wurde zur Optimierung der individuellen Dosisanpassung herangezogen. TDM ist ein hilfreiches Instrument zur Identifikation von pharmakokinetischen Besonderheiten oder Faktoren wie nichtausreichender Medikamenten-Compliance, welche das Ausbleiben des Therapieansprechens erklären (Baumann et al. 2004). Im Rahmen unserer Untersuchung wurde festgestellt, dass zu 86% eine plausible Dosisanpassung des gegebenen Antipsychotikums gemacht wurde, unter Berücksichtigung der Serum-Spiegel, der Zustandsbesserung und dem Auftreten von Nebenwirkungen. Nur in 4,4% der gesamten Fälle wurde beobachtet, dass bei zu niedrig eingestellten Serumspiegeln trotz mangelhaften Therapieansprechens (<20%) keine Dosisanpassung, nämlich eine Dosiserhöhung, stattfand. Infolge

der hohen Anzahl an plausiblen Dosisanpassungen als Folge der bekannten Serumspiegel konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass weder pharmakokinetische Gegebenheiten (u.a. Interaktionen mit Komedikation, CYP2D6 Polymorphismen), noch mangelnde Compliance das Nicht-Ansprechen auf die antipsychotische Therapie erklären. Demzufolge ist anzunehmen, dass es pharmakodynamische Einflussfaktoren waren, die für den mangelhaften klinischen Therapieeffekt verantwortlich waren. Die Rückmeldung der Serumspiegel an den Behandler innerhalb von 2 Tagen ermöglichte somit, dass die Patienten optimal nach den aktuellen Erkenntnissen der Evidenz basierten Medizin behandelt werden konnten.

TDM wurde demnach im Gegensatz zu vorherigen Arbeiten (Mann et al. 2003; Mann et al. 2006), im Kontext mit den psychopathologischen Veränderungen weitgehend korrekt genutzt. Dies ließ sich an den Reaktionen der Behandler nachvollziehen. Das Resultat der Untersuchungen war, dass zum größten Teil die Plasmabestimmungen nicht im optimalen Zeitfenster stattfanden, d.h. nicht unter Steady-State Bedingungen, und nur zu 7-10% wurden die Empfehlungen befolgt. Gründe für diese negativen Ergebnisse sind, wie schon von den Autoren diskutiert, die mangelnde Zusammenarbeit zwischen den behandelnden Klinikern und dem TDM Labor. Diese Hürde entfiel im Rahmen unserer Studie und die Resultate der in 86% der Fälle erfolgten adäquaten Dosisanpassung sprechen dafür, dass eine Einbeziehung des klinischen Bildes des Patienten, seiner Medikamenten-Spiegel und der Berücksichtigung von Nebenwirkungen erfolgte.

Einschränkungen der Studie: Trotz der positiven und vielversprechenden Ergebnisse dieser Studie, müssen einige Schwachpunkte kritisch bewertet werden. Zuerst ist die Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) Methode zu nennen. Bei dieser Methode der Datenanalyse werden fehlende Patienten-Bewertungen (wöchentliche BPRS Punkte in dieser Studie) ersetzt durch den letzten vorhandenen Wert, d.h. bei Patienten, die 4 Wochen stationär behandelt waren, wurde ab der Woche 4 bis Woche 8 (Endpunkt der Studie) die letzte BPRS Messung übernommen. Da hier in diesem Zusammenhang das Ende der Studie als Zeitpunkt der Entlassung oder Woche 8 definiert wurde, sind die Daten trotz der LOCF Methode robust. Der zweite Punkt, der kritisiert werden kann, ist das Studiendesign. Die aussagekräftigsten Studien sind kontrollierte, randomisierte und blinde Studien (Möller et al. 2007). Die vorliegende Studie weist keine dieser Voraussetzungen auf, sie ist aber durch das naturalistische Design sehr nahe an der tatsächlichen Behandlung der Patienten. Um die vorliegenden Ergebnisse zu verifizieren, müssen noch kontrollierte, randomisierte und blinde Studien das frühe Umstellen der Psychopharmakotherapie bei initialer Non-Response untersuchen. Als dritter Punkt muss die sehr heterogene Pharmakotherapie der Patienten erwähnt werden. Bekannt ist, dass die atypischen Antipsychotika chemisch und auch pharmakodynamisch eine sehr heterogene Gruppe darstellen (Gründer et al. 2001; Naber et al. 2000). Hinzu kommt auch der

heterogene Einsatz der Antipsychotika. Die Patienten wurden mit einem sehr bunten Gemisch aus Mono- und Kombinationstherapie, teilweise auch in Begleitung von konventionellen Antipsychotika und anderen Psychopharmaka, wie z.B. Antidepressiva, Stimmungsstabilisatoren und Hypnotika behandelt. So bleibt es noch offen und fraglich, ob die prädiktive Power oder der Response/Non-Response Status abhängig war von dem jeweiligen Antipsychotikum bzw. der Kombination mehrerer Antipsychotika, die einem Patienten verabreicht wurden. Zusätzlich muss noch erwähnt werden, dass Dosis-Anpassungen, Reduktion und Erhöhung, nicht nur zu Beginn der stationären Behandlung stattfanden, sondern auch während des gesamten Beobachtungszeitraums zu registrieren waren. Auch hier bleibt die Frage offen, welchen Einfluss die Dosis-Anpassung auf die frühe und auch spätere Response hat. Wegen dieser Tatsachen ist die vorliegende Untersuchung am ehesten zu kritisieren. Andererseits aber spiegelt diese Arbeit den naturalistischen (tatsächliche) Zustand der Schizophrenie-Therapie im Rahmen der stationären Behandlung wieder.

Trotz einiger Schwachpunkte lässt sich aus den eigenen Ergebnissen ableiten, dass zur optimalen Therapie eines schizophrenen Patienten drei Faktoren berücksichtigt werden müssen, die im engen Zusammenhang zu einander stehen: Die Psychopathologie, also das klinische Bild des Patienten, sein Medikamenten-Spiegel und evtl. auftretende unerwünschte Wirkungen des eingenommenen Medikamentes. Die Erhebung all dieser Faktoren und die Berücksichtigung und Einbeziehung dieser Faktoren, lässt eine ganzheitliche und optimale Therapie des Patienten zu. Daher empfehlen wir, während der gesamten Therapie (sowohl stationär als auch ambulant) in regelmäßigen und adäquaten Zeitabstände Spiegelmessungen des verordneten Antipsychotikums durchzuführen und zusätzlich die Psychopathologie mit Hilfe eines geeigneten Instrumentes (BPRS Skala) zu erheben.

So kann mit Hilfe der Steuerung der medikamentösen Therapie mittels TDM die klinische Wirksamkeit und Sicherheit in der Anwendung verbessert werden. Dies hat einen positiven Einfluss auf die Behandlungskosten und auf die Patienten-Compliance. Es muss betont werden, dass nicht allein die gemessenen Medikamentenkonzentrationen, sondern auch die qualifizierte Interpretation der Messresultate, die Identifikation der Ursachen unerwarteter Messergebnisse, und Vorschläge für eine geeignete Dosisanpassung von enormer Bedeutung sind (Buclin et al. 2005).

4.2 Einsatz von HPLC-Methoden zur Quantifizierung von Antipsychotika in der TDM-Routine

Alle eingesetzten Antipsychotika, Amisulprid (Sachse et al. 2003), Aripiprazol (Kirschbaum et al. 2005), Clozapin (Sachse et al. 2006), Haloperidol, Olanzapin (Sachse et al. 2006), Paliperidon (Kirschbaum et al. 2008 a), Quetiapin (Sachse et al. 2006), Risperidon (Kirschbaum et al. 2008 a) und Ziprasidon (Sachse et al. 2005), wurden mit validen und präzisen HPLC-Methoden mit Säulenschaltung und Fluoreszenz- bzw. UV-Detektion quantifiziert. Die Präzision lag bei allen Methoden unter 15%. Die im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelte HPLC-Methode mit Säulenschaltung zur Messung von Haloperidol im Serum erfüllte ebenso bei der Validierung die geforderten internationalen Kriterien. Die Präzision lag bei <8%. Der Korrelationskoeffizient (r^2) betrug >0,998 im Bereich von 2 bis 50 ng/ml. Die Wiederfindungsrate lag zwischen 98,4-103,4% und die Nachweisgrenze betrug 2 ng/ml. Bis auf eine Interferenz mit Doxepin waren keine weiteren Wirkstoffe störend bei der Detektion von Haloperidol. Daher sollte bei gleichzeitiger Komedikation mit Doxepin auf eine Interferenz mit dem Haloperidol-Peak geachtet werden. Der pharmakologisch nicht aktive Metabolit von Haloperidol, reduziertes Haloperidol, wurde von Haloperidol getrennt. Er konnte jedoch wegen zu niedriger Konzentration nicht mitbestimmt werden.

Die hier entwickelte chromatographische Methode mit einer „online“ Festphasenextraktion ermöglichte eine automatische und rasche Bestimmung von Haloperidol mit minimaler Probenvorbereitung innerhalb von 25 Minuten. Chromatographische Verfahren mit Säulenschalttechnik, die eine automatisierte Bestimmung der Substanzen im Plasma/Serum ermöglichen, gehören zu den gut etablierten Methoden (Veuthey et al. 2004).

Neben Clozapin ist Haloperidol das meist untersuchte Antipsychotikum, einst das meist verordnete Antipsychotikum Deutschlands (Lohse et al. 1996) und auch eines der ältesten. Es existiert eine Vielzahl an Untersuchungen, die sich mit der Analytik dieser Substanz beschäftigten. Einer der Gründe für die Vielzahl an Untersuchungen ist möglicherweise die chemische Eigenschaft von Haloperidol, etwa die fehlende Absorption von Licht im UV-Vis Bereich. Folglich treten keine photochemischen Reaktionen auf, und die Substanz lässt sich, im Gegensatz zu anderen Butyrophenonen, ohne Komplikationen analytisch nachweisen. Dies kann auch der Grund für die zahlreichen „Serum-Konzentration – therapeutischer Effekt“ Untersuchungen (Ulrich et al. 1998) sein.

Überwiegend werden chromatographische Methoden (Gaschromatographie-GC bzw. Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie-HPLC) (Ulrich et al. 1998) mit der sogenannten „off-line“ Flüssig-Flüssig bzw. Festphasenextraktion, aber auch radioimmunologische Methoden (Radioimmunoassay bzw.

Radiorezeptorassay) (Ulrich et al. 1998) verwendet. Dabei arbeiten kaum Methoden mit der Säulenschalttechnik (Yasui-Furukori et al. 2004).

Wie schon erwähnt, gibt es neben den chromatographischen Methoden noch den Radioimmunoassay (RIA) und Radiorezeptorassay (RRA). Der RRA ist nicht ausreichend sensitiv ($C_s < 10 \mu\text{g/L}$) (Miller et al. 1984; Smith et al. 1985) und ist somit keine geeignete Methode zur Detektion von Haloperidol. Auch die RIA Methode ist nur eingeschränkt anwendbar. Im Vergleich zur GC und HPLC wurden bei der RIA 1,5-fach höhere Haloperidol Serum-Konzentrationen gemessen. Nur bei einer vorausgehenden Proben-Extraktion stimmten die Ergebnisse mit der GC und HPLC Methode überein (Poland et al. 1981). Also ist diese Methode trotz der sehr hohen Sensitivität nicht nur störanfällig, sondern auch zeitaufwendig und somit nur eingeschränkt geeignet zur Quantifizierung von Haloperidol.

Die Haloperidol-Konzentration in Patientenproben wurde im Rahmen der routinemäßigen Versorgung mit der hier vorliegenden Methode quantifiziert. Dabei fand sich eine gute Korrelation ($r^2=0,738$; $p \leq 0,001$) zwischen der Dosis und Serum-Konzentration. Allerdings waren intra- und interindividuell schwankende Spiegel deutlich (Baumann et al. 2004).

Nach Etablierung einer TDM-geeigneten Methode zur Bestimmung von Haloperidol im Patientenserum, das bis dahin nicht im Neurochemischen Labor gemessen werden konnte, kann das Therapieansprechen unter Steady-State Spiegeln (Hiemke et al. 2005) optimiert und das Risiko für Nebenwirkungen minimiert werden. Trotz höherer Spezifität und Sensitivität der oben zitierten Methoden im Vergleich zu dem hier angewandten HPLC-Verfahren, liegt der Vorteil der eigenen Methode im günstigeren zeitlichen, personellen und apparativen Aufwand. Für die tägliche TDM-Routine ist die vorliegende Methode eine zeitökonomische und ausreichend sensitive Alternative.

4.3 Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring für Paliperidon und Risperidon

Diese Studie untersuchte Paliperidon-Serum-Konzentrationen von psychiatrischen Patienten mit Hilfe der von Kirschbaum et al. (2008) etablierten HPLC-Methode. Für Patienten, die eine mäßige bis sehr gute Besserung unter Paliperidon zeigten, wurde das mittlere Perzentil der Serumspiegel berechnet (25th-75th Perzentil): 21-55 ng/ml. Anschließend wurde die intra-individuelle Varianz der Talspiegel-Konzentrationen (V_k) zwischen Paliperidon- und Risperidon-Patienten verglichen. Die Varianzen beider Substanzen unterschieden sich nicht, auch nicht für dosis-korrigierte und gewichtsnormierte Serumspiegel.

In vorhergehenden Arbeiten zur Findung des therapeutischen Bereichs für Antipsychotika wurden Patienten mit mindestens mäßiger Therapieverbesserung als Responder definiert und auf Grund der klinischen Besserung der optimale therapeutische Bereich ermittelt (Müller et al. 2009). Der auf diese Weise für Paliperidon ermittelte Bereich von 21 bis 55 ng/ml, war sehr nahe dem therapeutischen Bereich für die aktive Fraktion von Risperidon + 9-Hydroxy-Risperidon, nämlich von 20 bis 60 ng/ml (Baumann et al. 2004; Wittmann et al. 2004). Dies deckt sich mit Daten aus zwei PET Studien (Arakawa et al. 2008; Karlsson et al. 2006), in denen die Plasmakonzentrationen bei einer Dopamin-Rezeptorbelegungen nach Einmalgabe von Paliperidon ER bei Gesunden (Karlsson et al. 2006) und im Steady-State bei Schizophreniepatienten (Arakawa et al. 2008) untersucht wurde. Danach ist eine Rezeptor-Besetzung von 70-80% für Paliperidon bei einer Konzentration von 15 bis 40 ng/ml zu erwarten. Basierend auf diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass Paliperidon und Risperidon keinen unterschiedlichen therapeutischen Bereich haben. Der für Risperidon berichtete Bereich von 20-60 ng/ml (Baumann et al. 2004) erscheint demnach auch für Paliperidon als eine plausible und orientierende Zielgröße für eine TDM-geleitete Optimierung der Therapie zu sein.

Die Verträglichkeit von Paliperidon wurde an Hand der Angaben der UKU-Skala auf den TDM-Anforderungsscheinen bewertet. Zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und der Dosis oder Serum-Spiegeln von Paliperidon wurde keine signifikante Beziehung festgestellt. Nebenwirkungen waren bei höheren Dosen oder Spiegeln nicht häufiger aufgetreten. Gründe für das Fehlen jeglichen Zusammenhanges waren zum einen das Ergebnis des kleinen Patientenkollektivs und zum anderen der Einfluss der Komedikation. Paliperidon wurde nur in 20,4% Fälle als Monotherapie verabreicht und weitere Medikamente wurden begleitend eingenommen. Pharmakodynamische Interaktionen konnten nicht ausgeschlossen werden. Diese sind möglicherweise die Gründe des nicht eindeutigen Zusammenhanges zwischen Nebenwirkungen und Dosis oder Spiegel.

In der Analyse zur intra-individuellen Varianz beider Wirkstoffe, waren die Schwankungen von Paliperidon ER als auch von Risperidon nicht signifikant unterschiedlich. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch mit den Angaben des Herstellers und anderen Quellen (Eerdeken et al. 2006). In der Literatur wurde berichtet, dass durch die OROS® Technologie die Fluktuation zwischen Tal- und Spitzen-Spiegel unter Steady State Bedingungen vermindert war (Conley et al. 2006), so dass die Spitzenspiegel abgeflacht und der Talspiegel angehoben waren. Die Wirkstoffaufnahme wurde bis zur maximalen Wirkstoffverteilung (C_{max}) um das im Mittel 12fache verlängert und dadurch auch das Anflutungsverhalten von Paliperidon ER. Dies soll zu einer Abflachung der Serumkonzentrations-Zeitkurve und zu einer deutlich reduzierten Schwankungsbreite zwischen den Spitzen- und Talkonzentrationen des Wirkstoffs im Plasma (Peak-to-trough-Fluktuationsindex Paliperidon ER versus Risperidon von 38% vs. 125%) führen (Eerdeken et al. 2006; Fachinformation Janssen-Cilag,

2007). Demnach verlief die Plasmakonzentrationskurve von oralem Risperidon sägezahnartig mit steilem Anstieg und raschem Abfall der Wirkstoffspiegel, bei Paliperidon ER war die Kurve abgeflacht mit einer verminderten Spanne zwischen C_{\max} (Spitzenspiegel) und C_{\min} (Talspiegel). Die eigene Untersuchung, bei der jeweils die Talspiegel gemessen wurden, zeigte keine geringere Fluktuation der Wirkstoff-Spiegel von Paliperidon als von Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon.

In der vorliegenden Betrachtung wurde der nachgewiesene Einfluss von der Dosis und des BMI (Aichhorn et al. 2005) der Patienten nicht betrachtet. Die Serum-Konzentrationen wurden nach Dosis, Gewicht und Körpergröße des Patienten korrigiert. Dabei fanden sich in beiden Gruppen, Paliperidon ER und Risperidon sowohl für Paliperidon als auch für die aktive Fraktion von Risperidon (Risperidon + 9-Hydroxy-Risperidon) vergleichbare Werte. Dies spricht dafür, dass der Effekt der OROS®-Technik im Wesentlichen in der Verminderung von C_{\max} besteht. Dies erscheint plausibel, da C_{\min} vor allem durch die Prozesse der Elimination bestimmt wird, d.h. durch Metabolisierung und Exkretion, auf die die Retardierung keinen Einfluss hat. Folglich werden die Talspiegel von Paliperidon ER und auch von Risperidon durch die Metabolisierungsschritte in den Phasen 1 und 2 in der Leber und der Niere und nicht hauptsächlich durch die galenische Formulierung beeinflusst. Der Hersteller jedoch stellt die galenische Besonderheit von Paliperidon ER (retardierte Form) als Hauptgrund für eine geringe intra-individuelle Schwankung der Spiegel dar. Im Vergleich zu nichtretardiertem Paliperidon soll die retardierte Formulierung von Paliperidon ER zu einer gleichmäßigeren Freisetzung über 24 h führen, ohne Auftreten von hohen Wirkstoffspitzen (Eerdekens et al. 2006; Rossenu et al. 2006). An der Metabolisierung beider Substanzen ist das Isoenzym CYP3A4 beteiligt (Jung et al. 2005). Ferner spielt CYP2D6 für die Metabolisierung von Risperidon zu 9-Hydroxy-Risperidon eine dominierende Rolle (Ereshefsky et al. 1996). Die Aktivität von CYP2D6 kann auf Grund genetischer Variationen oder inhibierender Effekte der Komedikation (CYP2D6 Inhibitoren, z.B. Metoprolol, Fluoxetin, Paroxetin) variieren bzw. können in diesen Fällen die Risperidon Spiegel höher sein als die seines aktiven Metaboliten. Allerdings nimmt die Bedeutung von CYP2D6 bei der Metabolisierung von 9-Hydroxy-Risperidon bzw. Paliperidon wesentlich ab (Vermeir et al. 2008). Auch bei Betrachtung der aktiven Fraktion von Risperidon in CYP2D6-Poor-Metabolizern, in Extensive-Metabolizern oder in Ultrarapid-Metabolizern wurde eine zu vernachlässigende Rolle von CYP2D6 festgestellt (Spina et al 1999).

Ein weiterer wichtiger Faktor, der zur pharmakokinetischen Varianz beider Substanzen beisteuert, ist der Efflux Transporter P-Glykoprotein (P-gp), der vor allem in den intestinalen Epithelzellen und an der Bluthirnschranke vorkommt und aktiv Wirkstoffe aus dem Gehirn hinaus transportiert. Sowohl Risperidon als auch Paliperidon sind Substrate dieses Transporters (Doran et al. 2005; Gunes et al. 2008; Kirschbaum et al. 2008 b). Die Expression des Enzyms variiert je nach genetischer Veranlagung

(Gunes et al. 2008) und inhibitorischer oder induzierender Effekte der Komedikation (Holthöwer et al. 2009: Dexamethason, Rifampicin, Quercetin; El Ela et al. 2004: konventionelle und atypische Antipsychotika; Kageyama et al. 2006: Johanniskraut).

Auch die Nahrungsaufnahme kann die Pharmakokinetik von Paliperidon ER verändern. Die Einnahme mit den Mahlzeiten erhöht die Freisetzung. Deswegen sollen Patienten dazu angehalten werden, die Tabletten unverändert regelmäßig immer mit oder immer ohne Nahrung einzunehmen. Da die Einnahmezeit und Einnahmekonditionen nicht im Rahmen dieser Studie kontrolliert wurden, ist es durchaus möglich, dass die resultierenden Schwankungen im Serum-Spiegel möglicherweise wegen der unregelmäßigen Einnahmezeit zu Stande gekommen sind.

Die obigen Fakten zusammengefasst, kann der Grund für die intra-individuellen Schwankungen der Serumspiegel beider Medikamenten die Tatsache sein, dass die beteiligten CYP-Isoenzyme, P-gp und ebenso andere Faktoren keine unterschiedlichen Auswirkungen auf den Abbau von Paliperidon ER und Risperidon haben. Dieses Phänomen wird verstärkt erkennbar, wenn man die aktive Fraktion von Risperidon (Risperidon + 9-Hydroxy-Risperidon) im Serum betrachtet, die zum größten Teil aus 9-Hydroxy-Risperidon besteht. So besteht der wesentliche Unterschied zwischen Risperidon und Paliperidon lediglich in der galenischen Formulierung, die letztendlich keine entscheidende Rolle bezüglich der Reduktion der intra-individuellen Schwankungen in Patienten-Seren spielt, und somit keinen Vorteil zur stabilen und optimalen Pharmakotherapie mit sich bringt. Alles in allem ist eine endgültige Bewertung von Paliperidon angesichts der fehlenden klinischen Vergleiche mit schon etablierten Antipsychotika und vor allem mit der „Muttersubstanz“ Risperidon, schwierig. Paliperidon erscheint somit aus Sicht der Einstellung der Talspiegel keine günstigere Substanz als Risperidon zur Behandlung schizophrener Patienten zu sein. Vorteilhaft könnte es bezüglich der Inzidenz von Nebenwirkungen sein. Patienten mit zwei defekten Allelen für CYP2D6 sind nicht in der Lage Wirkstoffe adäquat über das CYP2D6 zu metabolisieren. Dadurch wird der Wirkstoff langsamer abgebaut, was dann bei Risperidon zu Verträglichkeitsproblemen führen kann (Chen et al. 1996; de Leon et al. 1998).

Als Kritikpunkt der eigenen kinetischen Analyse ist zu erwähnen, dass diese Untersuchung ohne fixe Dosierung der beteiligten Medikamente durchgeführt wurde. Die untersuchten Patienten wurden unter naturalistischen Bedingungen retrospektiv im Rahmen der routinemäßigen Therapie behandelt und TDM wurde unterstützend zur Optimierung der Therapie eingesetzt. Valide Untersuchungsergebnisse sollten möglichst auf einem „fix-dose“ Design der Studie basieren.

4.4 Erhöhung der Antipsychotika Serum-Spiegel als Folge eines entzündlichen Prozesses

Es wurde eine Assoziation von hohen CRP- Werten und hohen Serum-Konzentrationen von Quetiapin gefunden. Bei Patienten, die mit Olanzapin oder Risperidon behandelt wurden, zeigten sich ebenfalls erhöhte Antipsychotika-Konzentrationen und bei erhöhten CRP-Werten, jedoch waren die Steigerungen nicht signifikant.

Dies deutet auf eine mögliche Einflussnahme von entzündlichen Prozessen auf die Pharmakokinetik von Medikamenten hin. Bereits bei früheren Untersuchungen hinsichtlich der geänderten Metabolisierung war der Einfluss von Infektionen und entzündlichen Prozessen bestätigt worden. Um näheren Aufschluss über die Frage der modifizierten Pharmakokinetik zu gewinnen, wurde hier im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Evaluation die Häufigkeit eines pathologisch erhöhten CRP-Wertes, der einen etablierten labormedizinischen Marker einer entzündlichen Reaktion darstellt, bei Patienten mit therapeutischen Spiegel im Vergleich zu Patienten mit erhöhtem Antipsychotika-Spiegel erhoben. Resultat war, dass unter der Behandlung mit deutlich erhöhten Quetiapin-Spiegeln die CRP-Werte ebenso signifikant höher waren als bei Patienten mit therapeutischen Spiegel, d.h. je höher der CRP-Wert, desto höher stieg der Quetiapin-Spiegel. Bei Olanzapin und Risperidon wurde dieser Effekt nicht beobachtet.

Betrachtet man die für Quetiapin signifikant unterschiedlichen dosis-bezogenen Serumspiegel [ng/ml/mg] und die entsprechenden annähernd gleiche Tagesdosen (757 mg/d versus 661 mg/d; $p=n.s.$), ist es naheliegend, dass möglicherweise eine veränderte Metabolisierung von Quetiapin während einer Infektionsphase vorliegt. Quetiapin wird nahezu vollständig über das Enzym CYP3A4 und zum geringen Teil über CYP2D6 metabolisiert (Mauri et al. 2007). Es scheint plausibel, dass CYP3A4 möglicherweise im Rahmen eines entzündlichen Prozesses im menschlichen Körper in seiner Aktivität verändert bzw. herunter reguliert wurde. So resultieren schwankende Serumspiegel im Verlauf der Behandlung mit größeren intra-individuellen Varianzen der Spiegel als Folge. Die möglichen Gründe für die Hemmung von CYP-Isoenzymen werden kontrovers in der Literatur diskutiert: Zum einen kann eine Suppression der Enzymexpression als Konsequenz einer erhöhten Synthese von Akutphase-Proteinen vorliegen, die in der ersten Phase der Immunantwort wichtige Regulatoren sind (Morgan, 1989); zum anderen werden CYP-Isoenzyme möglicherweise über Zytokine oder andere Mediatoren direkt inhibiert (Morgan, 1997).

Da viele Wirkstoffe über CYP3A4 abgebaut werden, müssten auch bei anderen Arzneistoffen auffallend hohe Spiegel bei einer Infektion auftreten, mit der Folge der erhöhten Inzidenz für

Nebenwirkungen oder sogar Intoxikationen. Da es hierzu kaum Berichte in der Literatur gibt, bedarf dies weiterer Untersuchungen.

Olanzapin wird über die Glucuronyltransferase, Flavinmonooxygenase, CYP1A2 und CYP2D6 metabolisiert (Benkert & Hippus, 2008; Mauri et al. 2007). Unsere Daten ergaben eine nicht signifikante Erhöhung der Serumspiegel bei Patienten mit einer möglichen Infektion (CRP>5 mg/l). Diese Beobachtung war unerwartet, da es für Clozapin, welches einer ähnlichen hepatischen Metabolisierung unterworfen ist (Mauri et al. 2007) wie Olanzapin, mehrere Berichte über erhöhte Serumspiegel während einer Infektion gibt (Jecel et al. 2005; Raaska et al. 2002; Pfuhlmann et al. 2009). Es muss jedoch beachtet werden, dass die quantitative Beteiligung von CYP1A2 für Olanzapin geringer ist als im Falle von Clozapin. Dies könnte der Grund für das Fehlen des Einflusses einer Infektion auf die Pharmakokinetik von Olanzapin sein.

Risperidon wird hauptsächlich über CYP2D6 zu 9-Hydroxy-Risperidon umgewandelt. Die aktive Fraktion (Risperidon + 9-Hydroxy-Risperidon) wird desweiteren geringfügig über CYP3A4 metabolisiert, der Hauptabbauweg ist jedoch die Glucuronidierung von 9-Hydroxy-Risperidon (Benkert & Hippus, 2008; Mauri et al. 2007). Es fand sich, trotz ähnlicher Verhältnisse der aktiven Fraktion in jeder Gruppe, kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Serum- und CRP-Spiegeln. Folglich wurde bei mit Risperidon behandelten Patienten keine Beeinflussung von Glucuronyltransferase und CYP3A4 beobachtet. Allerdings könnte die geringe Anzahl der untersuchten Patienten ein Grund sein, warum die Spiegel nicht signifikant erhöht waren.

Abgesehen vom kleinen Patientenkollektiv hatte diese Untersuchung einige methodische Einschränkungen: Die Daten waren retrospektiv aus den jeweiligen Patientenakten erhoben worden. Besser wäre es, wenn bei demselben Patienten Serum-Konzentrationen mit und ohne Infektionen untersucht worden wären, um den Effekt der Infektion zu bewerten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass nicht nur Wirkstoffe, die über CYP1A2 (Haack et al. 2003; Jecel et al. 2005; de Leon 2003 b; Koren et al. 1985; Chang et al. 1978) metabolisiert werden, sondern auch solche, deren Abbau über CYP3A4 verläuft, während eines entzündlichen Prozesses im Körper in ihrer Pharmakokinetik beeinträchtigt sein können. Aus diesem Grund sollten während einer Infektion unter der Therapie mit Quetiapin auf Nebenwirkungen geachtet werden und Serumspiegel überwacht werden, um den Patienten vor möglichen Schädigungen zu schützen.

5 Zusammenfassung

Der Erfolg einer Schizophrenie-Behandlung ist zum größten Teil abhängig vom Ansprechen des Patienten auf seine antipsychotische Medikation. Welches Medikament und welche Dosis bei einem individuellen Patienten wirksam sind, kann derzeit erst nach mehrwöchiger Behandlung beurteilt werden. Ein Grund für variierendes Therapieansprechen sind variable Plasmakonzentrationen der Antipsychotika. Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, in wieweit der Therapieerfolg zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung durch objektive Symptomerfassung vorhersagbar ist und welche Faktoren die hohe Variabilität der Antipsychotikaspiegel im Blut beeinflussen.

Eine 18-monatige naturalistische klinische Studie an schizophrenen Patienten wurde durchgeführt, um folgende Fragen zu beantworten: Kann man das Therapieansprechen prädizieren und welche Instrumente sind dafür geeignet? Die Psychopathologie wurde anhand zweier Messskalen (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS und Clinical Global Impressions, CGI) wöchentlich ermittelt, um die Besserung der Krankheitssymptome im Verlauf von 8 Wochen zu bewerten. Therapiebegleitend wurden noch die Serum-Konzentrationen der Antipsychotika gemessen. Objektive Symptomerfassung durch BPRS oder CGI waren als Messinstrumente geeignet, Therapieansprechen vorherzusagen. Bezogen auf den Behandlungsbeginn war eine Verminderung der Symptome hoch prädiktiv für späteres Therapieversagen oder -ansprechen. Eine Verminderung um mehr als 36,5% auf der BPRS Skala in Woche 2 wurde als signifikanter Schwellenwert für Nichtansprechen ermittelt. Patienten, deren Symptombesserung unterhalb des Schwellenwertes lag, hatten eine 11,2-fach höhere Wahrscheinlichkeit, am Ende der Studie nicht auf ihre medikamentöse Therapie anzusprechen als die Patienten, die sich um mindestens 36,5% verbesserten. Andere Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung oder Anzahl der stationären Aufenthalte hatten keinen Einfluss auf die Prädiktion des Therapieansprechens. Therapeutische Antipsychotika-Spiegel übten einen positiven Einfluss auf die Ansprechraten aus. Bei Patienten mit therapeutischen Spiegeln war das Ansprechen rascher und die Ansprechraten größer als unter denjenigen deren Spiegel außerhalb der therapeutisch üblichen Bereiche lag.

Eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz von TDM ist das Vorhandensein einer präzisen, reproduzierbaren, zeit- und kostensparenden analytischen Methode zur quantitativen Bestimmung der untersuchten Substanzen. Die Entwicklung und Validierung einer solchen geeigneten Methode wurde für den Nachweis von Haloperidol vorgenommen. Eine HPLC-Methode mit Säulenschaltung erwies sich für TDM geeignet.

Basierend auf den Ergebnissen der eigenen klinischen Studie zur Response Prädiktion wurde untersucht, welche Faktoren die Variabilität der Pharmakokinetik von Antipsychotika beeinflussen.

Die Variabilität der Pharmakokinetik ist ein Grund für fehlendes oder unzureichendes Ansprechen. Es wurde zum einen der Einfluss der galenischen Formulierung auf die Freisetzung und zum anderen der Einfluss von entzündlichen Prozessen auf die Metabolisierung eines Antipsychotikums untersucht. Dazu wurden Patientendaten retrospektiv ausgewertet.

Die Analyse von 247 Serumspiegeln von Patienten, die mit Paliperidon in OROS®-Formulierung, einer neu eingeführten Retardform, behandelt wurden, zeigte, dass die intraindividuelle Variabilität der Talspiegel (V_k) von Paliperidon 35% betrug. Er war damit vergleichbar wie für nicht retardiertes Risperidon 32% ($p=n.s.$). Die Retardierung hatte demnach keinen Varianz mindernden Effekt auf die Talspiegel des Antipsychotikums. Der Wirkstoff-Konzentrations-Bereich lag bei 21-55 ng/ml und entsprach ebenfalls nahezu dem therapeutischen Bereich von Risperidon (20-60 ng/ml).

Entzündliche Prozesse können die Metabolisierung von Medikamenten verändern. Dies wurde bisher für Medikamente nachgewiesen, die über CYP1A2 abgebaut werden. Durch die eigene Analyse von 84 Patienten-Serumspiegeln konnte festgestellt werden, dass die Metabolisierung von Quetiapin während eines entzündlichen Prozesses beeinträchtigt war, wahrscheinlich durch Hemmung von CYP3A4. Dies sprach dafür, dass auch Wirkstoffe, die über CYP3A4 abgebaut werden, während eines entzündlichen Prozesses im Körper in ihrer Pharmakokinetik beeinträchtigt sein können. Aus diesem Grund sollte während einer Infektion unter der Therapie mit Quetiapin besonders auf die Nebenwirkungen geachtet werden und der Serumspiegel sollte in dieser Zeit überwacht werden, um den Patienten vor eventuellen Nebenwirkungen oder sogar Intoxikationen zu schützen.

Die Befunde dieser Arbeit zeigen, dass bei einer Behandlung schizophrener Patienten mit Antipsychotika die Messung der Psychopathologie zur Vorhersage des Therapieansprechens und die Messung der Blutspiegel zur Identifizierung von Faktoren, die die pharmakokinetische Variabilität bedingen, geeignet sind. Objektive Symptomerfassung und Therapeutisches Drug Monitoring sind demnach Instrumente, die für die Steuerung der antipsychotischen Pharmakotherapie genutzt werden sollten.

6 Abstract

Response to antipsychotic drug treatment is one of the main outcomes in the global treatment of schizophrenia. The general purpose of this work was to evaluate whether response is predictable in the early phase of treatment by objective symptom ratings and which parameters impair the high variability of antipsychotic drug levels.

To answer these questions a naturalistic clinical study on schizophrenic inpatients was conducted. Treatment with second-generation antipsychotic drugs (SGA) was accompanied by weekly assessments of Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Clinical Global Impressions (CGI) and serum concentration measurements of the drugs. The duration of the study was 18 month and each patient was observed for 8 weeks. The main result was that clinical improvement according to BPRS was a significantly early predictor for non-response. Symptom improvement $<36.5\%$ in week 2 of treatment was calculated as a cut-off for non-response. The likelihood for non-response was 11.2 times higher for patients who failed this cut-off. Further variables such as age, gender, duration of illness and number of inpatient treatment were not predictive. In this context therapeutic serum concentration of the given antipsychotic drugs had a beneficial contribution on response. The symptom improvement in patients with therapeutic serum levels was higher than in patients with serum levels outside the therapeutic range.

Therapeutic Drug Monitoring, as a valid tool to determine the drug serum concentrations, was used to document the drug serum levels. Valid analytical methods are obligatory for quantifying the concentration of antipsychotic drug in patient's blood by using TDM. A high performance liquid chromatography (HPLC) method with column switching and spectrophotometric detection was developed enabling the measurement of haloperidol. The method exhibited sufficient precision, accuracy and sensitivity, and it was effective for laboratory routine.

We also evaluated the reasons why patients responded or failed to respond to treatment. One of the main factors whether an individual patient will respond to his or her drug treatment is because of pharmacokinetic and pharmacodynamic variability of the given drugs. This can result in either treatment failure due to inadequate exposure, or toxicities due to excessive exposure. Within the scope of this work, we examined a number of factors that are known to influence the pharmacokinetic of antipsychotic drugs. First, we examined the impact of galenic formulation, and secondly the effect of inflammation processes on the metabolism of the antipsychotic drugs.

The analysis of 247 drug levels of paliperidone extended release showed similar pharmacokinetic properties as risperidone, in spite of the OROS[®] formulation regarding the intra individual variability (coefficient of variance): $CV\%_{\text{paliperidone}} = 35\%$ vs. $CV\%_{\text{risperidone}} = 32\%$ ($p=ns.$). Also the therapeutic

range of both drugs was nearly the same: 21-55 ng/ml for paliperidone vs. 20-60 ng/ml for risperidone (active moiety). It is concluded that risperidone and paliperidone exhibit a similar therapeutic range and similar intra-individual variability in trough serum levels. The drug formulation seemed not to be an influencing factor on the pharmacokinetics of risperidone and paliperidone.

Inflammation processes seem to play an important role in the metabolism of antipsychotic drugs. Several case reports and a recently published retrospective analysis have reported that infections or inflammations can be associated with increased blood levels of drugs metabolized by CYP1A2. We observed impairment due to metabolism of quetiapine during an infection by analyzing 82 patient's antipsychotic drug levels. Elevated drug levels were associated with higher mean levels of CRP, a well established laboratory marker of infections and inflammations, for quetiapine (7.1 ± 6.5 vs. 3.7 ± 5.4 mg/l, $p=0.03$), but not for olanzapine or risperidone. It is concluded that in patients under treatment with antipsychotic drugs who exhibit signs of inflammation or infection, therapeutic drug monitoring (TDM) is recommendable in order to minimize the risk of intoxications due to elevated drug concentrations.

Results of this work show that for treatment of schizophrenic patients, the rating of their psychopathology for response prediction, and measurements of the antipsychotic drug levels for identifying factors that cause pharmacokinetic variability, are clinically useful. Objective symptom ratings and therapeutic drug monitoring are suitable instruments that should be used for guiding the antipsychotic pharmacotherapy.

7 Literaturverzeichnis

- Agid O**, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):122-35.
- Agid O**, Seeman P, Kapur S. The „delayed onset“ of antipsychotic action – an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31(2):93-100.
- Aichhorn W**, Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Walch T, Zernig G, Stelzig-Schoeler R, Stuppaeck C, Geretsegger C. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol*. 2005;19(4):395-401.
- Aichhorn W**, Whitworth AB, Weis EM, Hinterhuber H, Marksteiner J. Neue Antipsychotika: Unterschiede im Nebenwirkungsprofil bei Frauen und Männern. *Nervenarzt*. 2007;78:45-52.
- Aitken AE**, Morgan ET. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2007;35:1687-1693.
- Anzenbacher P**, Anzenbacherova E. Cytochrom P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58(5-6):737-47.
- Aoba A**, Yamaguchi N, Hasegawa K. Plasma neuroleptic levels in the elderly patients on propericiazine therapy – possible role of morbidity. *Arch Gerontol Geriatr*. 1986 Jul;5(2):174-57.
- Arakawa R**, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T, Ohta K, Kato M, Okubo M, Suhara T. Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2008;197(2):229-35.
- Arolt V**, Ohrmann P, Rothermundt M. Schizophrenie und verwandte Störungen – Neurobiologie (Kapitel 6). In: Förstl H, Hauzinger M, Roth G (Eds.) *Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer Medizin Verlag Heidelberg; ISBN-10 3-540-25694-6.
- Åsberg M**, Crönholm B, Sjöqvist F, Tuck D. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J*. 1971;3(5770):331-4.
- Ascher-Svanum H**, Nyhuis AW, Faries DE, Kinon BJ, Baker RW, Shekhar A. Clinical, functional and Economic Ramifications of Early Non-Response to Antipsychotics in the Naturalistic Treatment of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1163-71.
- AstraZeneca**, Fachinformation Seroquel®Prolong, 2008.
- Awad AG**, Hogan TP. Early treatment events and prediction of response to neuroleptics in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1985;9(5-6):585-8.
- Baldessarini RJ**, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:79-91.
- Ballas C**, Yang C, O'Reardon J, Balls P, Baldassano C. Ziprasidone: a novel psychotropic with unique properties. *Expert Rev Neurother*. 2008;4:179-186.
- Baumann P**, Eap CB, Steimer W, Kosel M, Voirol P. Ultraschnelle Metabolisierer: Grundlage und klinische Bedeutung. *Psychopharmakotherapie*. 1999;6(2):62-64.
- Baumann P**, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G; Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243-265.
- Beasley CM**, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14:111-23.

- Benkert O**, Hautzinger M, Graf-Morgenstern. Psychopharmakologischer Leitfaden für Psychologen und Psychotherapeuten. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008. ISBN-13 978-3-540-47957-4.
- Benkert O**, **Hippius H**. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer Verlag; 7. Auflage, 2008; ISBN-10: 3540784705, ISBN-13: 978-3540784708.
- Blasi G**, Bertolino A. Imaging genomics and response to treatment with antipsychotics in schizophrenia. *NeuroRx*. 2006;3:117-130.
- Bondy B**. Das Krankheitsbild Schizophrenie. *Pharmazie unserer Zeit* 2002;31(6):530-536.
- Brockmöller J**, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics*. 2000;1(2):125-51.
- Buclin T**, Decosterd LA. Pharmakologie und Toxikologie: „Therapeutic Drug Monitoring“ (TDM) – der Weg zu einer maßgeschneiderten medikamentösen Behandlung. *Schweiz Med Forum* 2005;5:1301-1303.
- Burke MJ**, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(2):147-65.
- Bymaster FP**, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wong DT. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropharmacology*. 1996;16:158-169.
- Capsi A**, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with the neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:583-590.
- Carlsson A**, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1963;20:140-4.
- Ceulemans DL**, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, Reyntjens AJ, Janssen PA. Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. *Psychopharmacol Berl*. 1985;85:329-32.
- Chakos M**, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):518-26.
- Chang YC**, Lane HY, Yang KH, Huang CL. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):554-9.
- Chang KC**, Bell TD, Lauer BA, Chai H. Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness. *Lancet*. 1978;1:1132-1133.
- Chen S**, Chou WH, Blouin RA, Mao Z, Humphries LL, Meek QC, Neill JR, Martin WL, Hays LR, Wedlund PJ. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(5):522-34.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices. NCCLS/CLSI Document EP5-T2, 1992.
- Collegium Internationale Psychiatricae Scalarum (Hrsg.) (CIPS)** Internationale Skalen für Psychiatrie. 4. Auflage, 1996. ISBN 3-8017-0776-8.
- Conley R**, Gupta SK, Santhyn G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1879-92.
- Conley RR**, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1997;23:663-74.
- Conley RR**, Tamminga CA, Kelly DL, Richardson CM. Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. *Biol Psychiatry*. 1999;46(1):73-7.

- Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM.** Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(11):2063-5. Erratum in: *Am J Psychiatry.* 2005; 162(9):1774.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH.** Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science.* 1976;192:481-3.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S.** Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59:347-354.
- Dauchy S, Dutheil F, Weaver RJ, Chassoux F, Dumas-Duport C, Couraud PO, Scherrmann JM, De Waziers I, Declèves X.** ABC transporters, cytochromes P450 and their main transcription factors: Expression at the human blood-brain barrier. *J Neurochem.* 2008;107(6):1518-28.
- Davies LM, Drummond MF.** Economics and schizophrenia: the real cost. *Br J Psychiatry.* 1994;165(suppl.25):18-25.
- Davis JM, Chen N, Glick ID.** A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6):553-64.
- De Leon J.** Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003 a;6(1):57-72.
- De Leon J, Barnhill J, Rogers T, Boyle J, Chou WH, Wendlund PJ.** Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital. *Am J Psychiatry.* 1998;155(9):1278-80.
- De Leon J, Bork J.** Risperidone and Cytochrome P450 3A. [Letter] *J Clin Psychiatry.* 1997;58(10):450.
- De Leon J, Diaz FJ.** Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 b;27:1059-1063.
- Delay J, Deniker P, Harl JM.** Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Ann Med Psychol.* 1952;110:112-7.
- Diaz-Bone R, Künemund H:** Einführung in die binäre logistische Regression. *Mitteilungen aus dem Schwerpunkt Methodenlehre Nr. 56.* Berlin: Institut für Soziologie, Freie Universität Berlin (ISSN 0931-0886) 2003.
- Dirks B, Canuso C, Eerdeken M, Turkoz I, et al.** Efficacy of paliperidone extended-release tablets in patients with schizophrenia and predominant negative symptoms. Poster presented at the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium, 25th Biennial Congress, July 9-13, 2006, Chicago, USA.
- Doran A, Obach S, Yasgar AS, Zhang C.** The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispo.* 2005;33(1):165-74.
- El Ela AA, Härtter S, Schmitt U, Hiemke C, Spahn-Langguth H, Langguth P.** Identification of P-glycoprotein substrates and inhibitors among psychoactive compounds-implications for pharmacokinetics of selected substrates. *J Pharm Pharmacol.* 2004;56(8):967-75.
- Eerdeken M, Kramer M, Rossenu S, Pandina G, et al.** Paliperidone extended-release tablets on prolactin exposure in patients with stable schizophrenia. Poster No. 335, presented at OSP & MHC, November 16-19, 2006, New Orleans, USA.
- Ereshefsky L.** Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(Suppl 11):12-25.
- Falkai P, Maier W.** Advances in neurobiological understanding of schizophrenia. Perspectives for new therapeutic concepts. *Nervenarzt.* 2006;77[Suppl2]:65-74.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia.** World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines

- for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2005;6(3):132-91.
- Farde L**, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Hallidin C, Sedvall G. 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*. 1992;49:538-544.
- Farde L**, Wiesel FA, Hallidin C, Sedvall G. Central D₂-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:71-76.
- FDA** Guidelines for Industry on Biomedical Method Validation, 2001, www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf
- Fitzsimons J**, Berk M, Lambert T, Bourin M, Dodd S. A review of clozapine safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:731-744.
- Fleischhacker WW**, Hummer M. Pharmakotherapie der Schizophrenie. *Nervenarzt*. 2006[suppl2];77:77-98.
- Fleischhacker WW**, Link CG, Horne B. A multicenter, double-blind, randomized comparison of dose and dose regimes of Seroquel in the treatment of patients with schizophrenia. Poster presented at the 34th ACNP Meeting. San Juan: 1995: 11-5.
- Fleischhacker WW**. Aripiprazole. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:2091-2101.
- Fleischhacker WW**. Clozapine: a comparison with other novel antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 1999;60[Suppl 12]:30-34.
- Förstel H**, Hautzinger M, Roth G. *Neurobiologie psychischer Störungen*. 2006: Springer ISBN-13 978-3-540-25694-6.
- Gaebel W**. Prediction of response to acute neuroleptic treatment in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11[Suppl 2]:47-54.
- Gelder MG**, Lopez-Ibor JJ, Andreasen N. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. New York, NY: Oxford University Press 2000.
- Gensthaler BM**, Brunner U, Mork H. Neu auf dem Markt: Oxcarbamazepin, Quetiapin, Sevelamer. *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 14/2000.
- Gensthaler BM**. Neue Arzneistoffe: Lenalidomid und Paliperidon. *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 31/2007.
- Goldhammer F**, Hartig J. *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*. Kapitel 8: Interpretation von Testresultaten und Testeichung; Springer Berlin Heidelberg, 2007. ISBN: 978-3-540-71634-1 (Print) 978-3-540-71635-8 (Online).
- Goldstein J**. Preclinical profile of Seroquel (quetiapine): an atypical antipsychotic with clozapine-like pharmacology. In: Holiday SG, Ancill RJ, MacEwan GW, eds. *Schizophrenia: Breaking Down the Barriers*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1996:177-208.
- Goldstein JM**, Arvanitis LA. ICI 204,636 (SeroquelTM): a dibenzothiazepine atypical antipsychotic. Review of preclinical pharmacology and highlights of phase II clinical trials. *CNS Drug Rev*. 1995;1:50-73.
- Grace AA**, Bunney BS. Electrophysiological properties of midbrain dopamine neurons. In: *Psychopharmacology*. 4th ed. New York, NY: Raven Press; 1995:163-177.
- Green DM**, Swets JA. *Signal detection theory and psychophysics*. 1966. New York: Wiley.
- Greenberg WM**, Citrome L. Ziprasidone for Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Review of the Clinical Trials- *CNS Drug Reviews*. 2007;13(2):137-177.

- Gründer** G, Fellows C, Janouschek H, Veselinovic T, Boy C, Bröcheler A, Kirschbaum KM, Hellmann S, Spreckelmeyer KM, Hiemke C, Rösch F, Schaefer WM, Vernaleken I. Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [¹⁸F]fallypride PET study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):988-95.
- Gründer** G, Hippus H, Carlsson A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(3):197-202.
- Gründer** G, Landvogt C, Vernaleken I, Buchholz HG, Ondracek J, Siessmeier T, Härtter S, Schreckenberger M, Stoeter P, Hiemke C, Rösch F, Wong DF, Bartenstein P. The striatal and extrastriatal D2/D3 receptor binding profile of clozapine in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1027-1035.
- Gründer** G, Vernaleken I, Benkert O. Welche Eigenschaften machen ein Atypikum „atypisch“? *Nervenarzt*. 2001;72:833-843.
- Gründer** G, Wong DF. Die nächste Generation „atypischer“ Antipsychotika: Der Beitrag der Positronemissionstomographie. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2003;71:415-420.
- Gunes** A, Spina E, Dahl ML, Scordo MG. ABCB1 Polymorphismus Influence Steady-State Plasma Levels of 9-Hydroxyrisperidone and Risperidone Active Moiety. *Ther Drug Monit*. 2008; Vol 30 (5): 628-33.
- Guy** W. Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised (DHEW Publ No ADM 76-338). National Institute of Mental Health (1976): Rockville, MD. Pp 218-222.
- Haack** MJ, Bak MLFJ, Beurskens R, et al. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *European Neuropsychopharmacology*. 2003;13:381-385.
- Haase** HJ. Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medikamente und seiner Beziehung zu extrapyramidaler Symptomatik. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1961;29:245-268.
- Haen** E, Greiner C, Bader W, Wittmann M. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. *Nervenarzt*. 2008;79:558–566.
- Häfner** H. Das Rätsel Schizophrenie. Eine Krankheit wird entschlüsselt. München: C.H. Beck; 2000; ISBN-10 3406461220; ISBN-13 9783406461224.
- Harrison** PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005; 10(1):40-48.
- Hasselstrøm** J, Linnet K. Quetiapine Serum Concentrations in Psychiatric Patients. The Influence of Comedication. *Ther Drug Monit*. 2004;26(5):486-91.
- Heller** S, Hiemke C, Stroba G, Rieger-Gies A, Daum-Kreysch E, Sachse J, Härtter S. Assessment of storage and transport stability of new antidepressant and antipsychotic drugs for a nationwide TDM service. *Ther Drug Monit*. 2004;26(4):459-61.
- Herpertz-Dahlmann** B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A. Entwicklungspsychiatrie – Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen (Edition 2) 2007; ISBN: 379452358X.
- Hiemke** C, Baumann P, Laux G, Kuss H-J. Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie. *Psychopharmakotherapie*. 2005;12:166-182.
- Hiemke** C, **Baumann** P. Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring. In: Holsboer F, Gründer G, Benkert O. *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Springer Medizin Verlag 2008. ISBN-13 978-3-540-20475-6.
- Hiemke** C. Therapeutische Drug Monitoring von Antidepressiva und Antipsychotika. *J Lab Med*. 2004;28:326-333.

- Hirsch S**, Link CG, Goldstein JM, Arvanitis LA. ICI 204,636: A new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry*. 1996;168(suppl.29):45-56.
- Hirsch SR**, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:516-523.
- Holthöwer D**, Hiemke C, Schmitt U. Impact of P-glycoprotein induction on risperidone and 9-hydroxyrisperidone levels in mouse-brain and -serum. 2009. *In Vorbereitung*.
- Ingelman-Sundberg M**. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. *Naunyn-Schiedebergs Arch Pharmacology*. 2004;369(1):89-104.
- Janssen-Cilag**, Fachinformation Risperdal®Consta, 2008.
- Janssen-Cilag**, Fachinformation Invega®, April 2008.
- Jaskiw G**, Juliano D, Goldberg T, Hertzman M, Urow-Hamell E, Weinberg D. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow-up study. *Schizophrenia Research*. 1994;14:23-8.
- Jecel J**, Michel TM, Gutknecht L, Schmidt D, Pfuhlmann B, Jabs BE. Toxic clozapine serum levels during acute urinary tract infection: a case report. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:909-910.
- Joy CB**, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4) 2006. Art. No. CD003082. DOI: 10.1002/14651858.CD003082.pub2.
- Jung SM**, Kim KA, Park JY. Cytochrome P450 3A inhibitor itraconazole affects plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(5):520-8.
- Kageyama M**, Fukushima K, Togawa T, Fujimoto K, Taki M, Nishimura A, Ito Y, Sugioka N, Shibata N, Takada K. Relationship between clearance of rhodamine 123 and p-glycoprotein (p-gp) expression induced by representative p-gp inducers. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(4):779-84.
- Kakihara S**, Yoshimura R, Shinkai K, Matsumoto C, Goto M, Kaji K, Yamada Y, Ueda N, Ohmori O, Nakamura J. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20(2):71-8.
- Kane J**, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789-96.
- Kapur S**, Arenovich T, Agid O, Zipursky R, Lindborg S, Jones B. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):939-46.
- Kapur S**, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med*. 2001;52:503-517.
- 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*. 2000;157:514-520.
- 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*. 1998;155:921-928.
- Karlsson P**, Denker E, Nyberg S, Manaert E, et al. Pharmacokinetics, dopamine D2 and serotonin 5-HT_{2A}-receptor occupancy and safety profile of paliperidone extended-release in healthy subjects: Two open-label, single-dose studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79:P74.
- Kay SR**, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-276.

- Kegeles** LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, Cooper TB, Carlsson A, Laruelle M. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000;48(7):627-640.
- Kinon** BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Sniadecki JL, Kane JM. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;102(1-3):230-40.
- Kircher** T, Gauggle S. *Neuropsychologie der Schizophrenie-Symptome, Kognition, Gehirn*. 1. Auflage 2007. Springer Verlag Berlin; ISBN 978-3-540-71146-9.
- Kirchheiner** J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjöqvist F, Spina E, Brockmöller. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosage. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104(3):173-92.
- Kirschbaum** KM, Finger S, Vogel F, Burger R, Gerlach M, Riederer P, Hiemke C. LC with Column-Switching and Spectrophotometric Detection for Determination of Risperidone and 9-OH-Risperidone. *Chromatographia*. 2008 a;67:321-324.
- Kirschbaum** KM, Henken S, Hiemke C, Schmitt U. Pharmacodynamic consequences of P-glycoprotein-dependent pharmacokinetics of risperidone and haloperidol in mice. *Behav Brain Res*. 2008 b;188(2):298-303.
- Kirschbaum** KM, Müller MJ, Zernig G, Saria A, Mobascher A, Malevani J, Hiemke C. Therapeutic Drug Monitoring of Aripiprazole by HPLC with Column Switching and Spectrophotometric Detection. *Clin Chem*. 2005;51(9):1718-21.
- Knapp** M, King D, Pugner K, Lapuerta P. Non-adherence to antipsychotic medication regimes: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry*. 2004;184:509-516.
- Konnopka** A, Klingberg S, Wittorf A, König HH. The Cost of Schizophrenia in Germany: A Systematic Review of the Literature. *Psychiatr Prax*. 2009 May 12.
- Koren** G, Greenwald M. Decrease in theophylline clearance causing toxicity during viral epidemics. *J Asthma*. 1985;22:75-79.
- Kraemer** MJ, Furukawa JR, Koup JR, Shapiro GG, Pierson WE, Biermann CW. Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. *Pediatrics*. 1982;69:476-80.
- Kuß** HJ, Jungkunz G, Holsboer F. Amitriptyline: looking through the therapeutic window. *Lancet*. 1984;25:464-465.
- Lehman** AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1-56.
- Leonhard** K, Beckmann H (Eds). *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*. 8. Auflage. (2003) Thieme, Stuttgart New York.
- Leucht** S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane JM. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry*. 2005a;57(12):1543-9.
- Leucht** S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007a;68(3):352-60.
- Leucht** S, Davis JM, Engel RR, Kissling W, Kane JM. Definition of Response in Antipsychotic Drug Trials: Recommendation for the use of Scale-Derived Cutoffs. *Neuropsychopharmacology*. 2007b;32:1903-1910.
- Leucht** S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel R. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: Clinical Implications. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:2318-2325.

- Leucht S**, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry*. 2005**b**;187:366-71.
- Leucht S**, Shamsi SA, Busch R, Kissling W, Kane JM. Predicting antipsychotic drug response – Replication and extension to six weeks in an international olanzapine study. *Schizophrenia Research*. 2008;101:312-319.
- Leucht S**, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166:152-163.
- Lewine RJ**. Gender and schizophrenia. In: Tsuang MT, Simpson JC, edc. *Handbook of schizophrenia*. Vol.3.: Nosology, epidemiology and genetic of schizophrenia. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier; 1988.
- Lewis DA**. The catecholaminergic innervation of primate prefrontal cortex. *J Neural Transm*. 1992;Suppl.36:179-200.
- Lieb K**. Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In: Brunnhuber S, Frauenknecht S, Lieb K. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 5. Auflage 2005; ISBN 3-437-42131-X; Urban & Fischer Verlag.
- Lieberman JA**, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998;44(11):1099-117.
- Lieberman JA**, Sheitman B, Chakos M, Robinson D, Schooler N, Keith S. The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiologic perspective. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(2 Suppl 1):20S-4S. Review.
- Lieberman JA**, Koreen A, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir J, Bilder R. Factors influencing treatment reponse and outcome of first-episode schizophrenia: Implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1996;9:5-9.
- Lieberman JA**. Prediction of outcome in first-episode schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1993;54 (Suppl.):13-7.
- Lieberman JA**, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Eng J Med*. 2005;353:1209-23.
- Lilly**, Fachinformation Zypadhera®, 2008.
- Lin A**, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E, Pioli R, Altamura C, Scharpe S, Maes M. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res*. 1998;32(1):9-15.
- Lingjaerde O**, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;334:1-100.
- Link C**, Arvanitis L, Miller B, Fennimore J. A multicenter, double-blind, placebocontrolled evaluation of Seroquel in hospitalized patients with acute exacerbation of subchronic and chronic schizophrenia. Jerusalem: Poster presented at the VIIth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology; 1994.
- Liston HL**, Markowitz JS, DeVane CL. Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(5):500-15.
- Lohse MJ**, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungsreport '96*. Stuttgart: Fischer Verlag, 1996:383-402.

- Loo H**, Poirier-Littre MF, Theron M, et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997;170:18-22.
- Lydiard RB**, Laird LK. Prediction of response to antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8(1):3-13.
- Maier W**. Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings. *Nervenarzt*. 1999;70(11):955-969.
- Mamo D**, Kapur S, Keshavan M, Laruelle M, Taylor CC, Kothare PA, Barsoum P, McDonnell. D2 Receptor Occupancy of Olanzapine Pamoate Depot Using Positron Emission Tomographie: An Open-label Study in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:298-304.
- Mann K**, Müller MJ, Hiemke C, Benkert O. Standardisierte Verlaufsdokumentation als Grundlage zur Verbesserung der Prozessqualität der stationären psychiatrischen Behandlung. *Nervenarzt* 2003;74:235-244.
- Mann K**, Hiemke C, Schmidt LG, Bates DW. Appropriateness of Therapeutic Drug Monitoring for Antidepressants in Routine Psychiatric Inpatient Care. *Ther Drug Monit*. Volume 28, November 1, 2006.
- Marder SR**, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994;151:825-835.
- Marder SR**, Van-Kammen DP. Dopamine receptor antagonists. In: Kaplan HI, Sadock BJ, edc. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Vol 2. 7th ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:2356-2377.
- Mauri MC**, Volonteri LS, Bareggi SR. Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(5):359-388.
- McGue M**, Gottesman II. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991;240:174-181.
- McKeage K**, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004; 18:933-956.
- Meltzer HY**, Matsubara S, Lee JC. The ratios of serotonin 2 and dopamine 2 affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25:390-2.
- Miller DD**, Hershey LA, Duffy JP, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Serum haloperidol concentrations and clinical response in acute psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 1984;6:305-10.
- Möller HJ**. Therapie psychischer Erkrankungen. 3. Auflage, Thieme Verlag 2006. ISBN 978-3-13-117663-9.
- Möller HJ**, Boyer P, Fleurot O, Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. *Psychopharmacology*. 1997; 132: 396-401.
- Möller HJ**, Müller WE, Bandelow B. Neuroleptika. Pharmakologische Grundlagen, klinisches Wissen und therapeutisches Vorgehen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft;2001.
- Möller HJ**. Methodik empirischer Forschung und evidenz-basierter Medizin in der Psychiatrie. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer Verlag (2007).
- Moore NA**, Calligaro DO, Wong DT, et al. The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. *Curr Opin Invest Drugs*. 1993; 2:281-93.
- Morgan ET**. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection. *Drug Metab Rev*. 1997;29(4):1129-88.
- Morgan ET**. Regulation of Cytochrome P450 by Inflammatory Mediators: Why and How? *Drug Metabolism and Disposition*. 2000;29(3):207-12.
- Morgan ET**. Suppression of constitutive cytochrome P-450 gene expression in livers of rats undergoing an acute phase response to endotoxin. *Mol Pharmacol*. 1989;36(5):699-707.

- Müller** MJ, Eich FX, Regenbogen B, Sachse J, Härtter S, Hiemke C. Amisulpride doses and plasma levels in different age groups of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol.* 2009;23(3):278-86.
- Mueser** KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet.* 2004;363:2063-72.
- Naber** D, Lambert M, Krausz M, Haasen & D. Pickar (Eds) *Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten.* 2000, Unimed, Bremen.
- Naudin** J, Capo C, Giusano B, Mege JL, Azorin JM. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr Res.* 1997;26(2-3):227-33.
- Waldschmitt C, **Nazirizadeh** Y, Hiemke C. Blutspiegelmessungen – wann notwendig, wann wünschenswert? *DNP.* 2005;8:48-53.
- Nordström** AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1993;33:227-235.
- Novartis Pharma**, Fachinformation Leponex®, 2008.
- Nyberg** S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1999;156(6):869-75.
- Olesen** OV, Licht RW, Thomsen E, Bruun T, Viftrup JE, Linnet K. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Ther Drug Monit.* 1998;20:380-384.
- Parsons** B, Allison DB, Loebel A, Williams K, Giller E, Romano S, Siu C. Weight effects associated with antipsychotics: A comprehensive database analysis. *Schizophrenia Research.* 2009;110:103-110.
- Patel** JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, Lieberman JA, CATIE Investigators. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CATIE study. *Schizophrenia Research.* 2009;111(1-3):9-16.
- Peuskens** J, Link CGG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1997;96:265-273.
- Pfuhlmann** B, Hiemke C, Unterecker J, Burger R, Schmidtke A, Riederer P, Deckert J, Jabs B. Toxic clozapine serum levels during inflammatory reactions. *J Clin Pharmacol.* 2009;29(4):392-4.
- Pigott** TA, Carson WH, Saha AR, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-weeks study. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1048-56.
- Poland** ER, Rubin RT. Radioimmunoassay of haloperidol in human serum: correlation of serum haloperidol with serum prolactin. *Life Sci.* 1981;29:1837-45.
- Puech** A, Fleuret W, Rein P, and the Amisulpride Study Group. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. Haloperidol. *Acta Psychiatr Scand.* 1998;98:65-72.
- Raaska** K, Raitasuo V, Arstila M, Neuvonen PJ. Bacterial pneumonia can increase serum concentration of clozapine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:321-322.
- Raedler** TJ, Schreiner A, Naber D, Wiedemann. Early onset of treatment effects with oral risperidone. *BMC Psychiatry.* 2007;7:4.
- Rao** ML. Modification of the radioreceptor assay technique for estimation of neuroleptic drug levels leads to improved precision and sensitivity. *Psychopharmacology.* 1986;90:548-553.

- Remington** G, Mamo D, Kapur S. A PET Study Evaluating Dopamine D₂ Receptor Occupancy for Long-Acting Injectable Risperidone. *Am J Psychiatry*. 2006;163:396-401.
- Renton** KW. Cytochrome P450 Regulation and Drug Biotransformation during Inflammation and Infection. *Current Drug Metabolism*. 2004; 5:235-243.
- Richelson** E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci*. 2000;68:29-39.
- Riederer** P, Laux G, Pödlinger W. *Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-handbuch: Band 1: Allgemeine Grundlagen der Pharmakopsychiatrie*. Springer Verlag, 1992; ISBN 3211822097, 9783211822098.
- Roberts** WL, Sedrick R, Rifai N. Evaluation of four Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological Applications. *Clinical Chemistry*. 2000;46(4):461-468.
- Rossenu** S, Crauwels H, Clenton A, Boom S, Rusch S, Janssens L, Talluri K, Mertens A, Eerdeken M. Comparison of the pharmacokinetics of an oral immediate-release and extended-release formulation of paliperidone in healthy subjects. Poster presented at the ASPCT, March 2006, Baltimore, USA.
- Rössler** W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15:399-409.
- RRZN-Handbuch:** SPSS – Grundlagen, Einführung anhand der Version 9.0 mit Hinweisen auf 10.0 (6. Aufl.) Regionales Rechenzentrum für Niedersachsen/ Universität Hannover und Fachrichtung Psychologie der Universität des Saarlandes, Hannover 2000; RRZN-Klassifikationsschlüssel: AWS.STS 2.
- Sachse** J, Härtter S, Hiemke C. Automated Detection of Ziprasidone by HPLC with Column Switching and Spectrophotometric Detection. *Ther Drug Monit*. 2005;27:158-162.
- Sachse** J, Härtter S, Weigmann H, Hiemke C. Automated determination of amisulpride by liquid chromatography with column switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2003;784(2):405-10.
- Sachse** J, Hiemke C. Automated analysis of quetiapine and other antipsychotic drugs in human blood by high performance-liquid chromatography with column-switching and spectrometric detection. *Journal of Chromatography B*. 2006;830:342-348.
- Salize** HJ, Rössler W. The cost of comprehensive care of people with schizophrenia living in the community. A cost evaluation from a German catchment area. *Br J Psychiatry*. 1996;169(1):42-8.
- Schäfer** I, Lambert M, Naber D. Atypische Antipsychotika bei therapieresistenter Schizophrenie. *Nervenarzt*. 2004;75:79-91.
- Schattner** A, Cori Y, Hahn T, Sirota P. No evidence for autoimmunity in schizophrenia. *J Autoimmun*. 1996;9(5): 661-6.
- Schooler** N, Gharabawi G, Bossi C, Canuso C, et al. A "virtual" comparison of paliperidone ER and oral risperidone in patients with schizophrenia. Poster presented at the 45th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 3-7, 2006, Hollywood, FL, USA.
- Seeman** P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976;261:717-9.
- Shields** J, Gottesman II. Obstetric complications and twin studies of schizophrenia: clarifications and affirmations. *Schizophr Bull*. 1977;3(3):351-354.
- Simpson** GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1837-1847.

- Small** JG, Kolar MC, Kellams JJ. Quetiapine in schizophrenia: onset of action within the first week of treatment. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(7):1017-23.
- Smith** RC, Baumgartner R, Burd A, Ravichandran GK, Mauldin M. Haloperidol and thioridazine drug levels and clinical response in schizophrenia: comparison of gas-liquid chromatography and radioreceptor drug level assay. *Psychopharmacol Bull.* 1985;21:52-8.
- Spina** MG, Spina E, Facciola G, Avenoso A, Johansson I, Dahl ML. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology.* 1999;147(3):300-5.
- Stefanis** NC, van Os J, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Stefanis CN. Effect of COMPT Val158Met polymorphism on the continuous performance. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1752-1754.
- Steingard** S, Allen M, Schooler NR. A study of the pharmacologic treatment of medication-compliant schizophrenics who relapse. *J Clin Psychiatry.* 1994;55:470-472.
- Stille** G, Hippus H. Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika (anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin). *Pharmacopsychiatr Neuropsychopharmacol.* 1971;4:182-191.
- Tan** HY, Chen Q, Goldberg TE, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Callicott JH. Catechol-O-methyltransferase Val158Met modulation of prefrontal-parietal-striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory. *J Neurosci.* 2007;27:13393-13401.
- Tang** SW. Prediction of treatment response in schizophrenia: clinical use of neuroleptic blood levels. *Can J Psychiatry.* 1985;30(4):249-50.
- Tatsumi** M, Jansen K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol.* 1999;368:277-283.
- Tollefson** GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry.* 1997;154:457-65
- Ulrich** S, Schröder I, Partscht G, Baumann P. Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka: Eine allgemeine Einführung. *Psychopharmakotherapie.* 2000;7:2-14.
- Ulrich** S, Wurthmann C, Brosz M, Meyer FP. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34(3):227-63.
- Vermeir** M, Naessens I, Boom S, Clenton A. Absorption, Metabolism, and Excretion of Paliperidone, a New Monoaminergic Antagonist, in Humans. *Drug Metabolism and Disposition.* 2008;36:769-79.
- Vernaleken** I, Fellows C, Janouschek H, Bröcheler A, Veselinovic T, Landvogt C, Boy C, Buchholz HG, Spreckelmeyer K, Bartenstein P, Cumming P, Hiemke C, Rösch F, Schäfer W, Wong DF, Gründer G. Striatal and extrastriatal D2/D3-receptor-binding properties of ziprasidone: a positron emission tomography study with [18F] fallypride and [11C] raclopride (D2/D3-receptor occupancy of ziprasidone). *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(6):608-17.
- Vernaleken** I, Siessmeier T, Buchholz HG, Härtter S, Hiemke C, Stoeter P, Rösch F, Bartenstein P, Gründer G. High striatal occupancy of D2-like dopamine receptors by amisulpride in the brain of patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7(4):421-30.
- Veuthey** JL, Souverain S, Rudaz S. Column-switching procedures for the fast analysis of drugs in biologic samples. *Ther Drug Monit.* 2004;26(2):161-6.
- Vogel** F, Gansmüller R, Leiblein T, Dietmaier O, Wassmuth H, Gründer G, Hiemke C. The use of ziprasidone in clinical practice: Analysis of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects from data of a drug monitoring survey. *Eur Psychiatry.* 2009;24(3):143-8.
- Vuille** F, Amey M, Baumann P. Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice. *Pharmacopsychiatry.* 1991;24:190-195.

- Wahlbeck** K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. The Cochrane Library. 2002; Issue 4, Update Software.
- Waldschmitt** C, Hiemke C. Simultaneous determination of ten antidepressant and two antipsychotic drugs with metabolites in plasma of psychiatric patients using high performance liquid chromatography (HPLC) with column switching and spectrophotometric detection. *Chromatographia*. 2009. *In press*.
- Wittmann** M, Bader W, Hausner H, Klein HE, Haen E. Die Bestimmung der Risperidonkonzentration zur Therapieleitung (therapeutisches Drug-Monitoring): Bedeutung, klinische Anwendung und Interpretation. *Psychiat Prax* 2007;34(Suppl1):S111-3.
- Wobrock** T, Weinmann S, Falkai P, Gaebel W. Evidenzbasierte Psychiatrie – die S3-Leitlinie Schizophrenie der DGPPN. *Die Psychiatrie*. 2006;1:30-40.
- Wong** AH, Gottesman II, Petronis A. Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Hum Mol Genet*. 2005;14 Spec;No.1:R11-R18.
- Yasui-Furukori** N, Inoue Y, Chiba M, Tateishi T. Simultaneous determination of haloperidol and bromperidol and their reduced metabolites by liquid-liquid extraction and automated column-switching high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*. 2004;805:175-180.
- Zernig** G, Lechner T, Kramer-Reinstadler K, Hinterhuber H, Hiemke C, Saria A. What the Clinician Still Has to Be Reminded Of. *Ther Drug Monit*. 2004;26(5):582.

8 Anhang

8.1 Schriftverzeichnis

Originalarbeiten

Nazirizadeh Y, Hiemke C, Vogel F, Lieb K, Leucht S, Dragicevic A. Early Prediction of Non-Response to Second-Generation Antipsychotic Drugs by Objective Symptom Rating and Therapeutic Serum Levels in a Naturalistic Clinical Study. *Zur Publikation eingereicht.*

Hans-Joachim Kuss, **Yasmin Nazirizadeh**, Christoph Hiemke. Labore für therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka. *Psychopharmakotherapie* 2009; 16:66-9.

Nazirizadeh Y, Bader W, Haen E, Pfuhlmann B, Gründer G, Paulsen M, Schwarz M, Hiemke C. Comparison of paliperidone serum concentration levels with risperidone in humans and evaluation of a therapeutic window. *In Vorbereitung.*

Nazirizadeh Y, Fischer V, Pfuhlmann B, Hiemke C. Elevated serum concentrations of atypical antipsychotic drugs and C-reactive protein. *In Vorbereitung.*

Hiemke C, **Nazirizadeh Y**. Antipsychotische Pharmakotherapie: Therapieversagen ist in den ersten zwei Wochen ablesbar. *Info Neurologie & Psychiatrie*. Ausgabe 11, November 2008.

Nazirizadeh Y, Hiemke C. Paliperidon als orales Retardantipsychotikum. Eine „echte“ neue Option? *Info Neurologie & Psychiatrie*. Ausgabe 5, Mai 2008.

Waldschmitt C, **Nazirizadeh Y**, Hiemke C. Blutspiegelmessungen – wann notwendig, wann wünschenswert? *DNP*. 2005; 8: 48-53.

Daiber A, Oelze M, Coldewey M, Kaiser K, Huth C, Schildknecht S, Bachschmid M, **Nazirizadeh Y**, Ullrich V, Mülsch A, Münzel T, Tsilimingas N. Hydralazine is a powerful inhibitor of peroxynitrite formation as a possible explanation for its beneficial effects on prognosis in patients with congestive heart failure. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(4):1865-74.

Kurzbeiträge

Nazirizadeh Y, Vogel F, Bader W, Haen E, Pfuhlmann B, Gründer G, Schwarz M, Zernig G, Hiemke C. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Paliperidon zur Analyse der intraindividuellen Variabilität der Serumkonzentrationen und des Therapieansprechens. *Nervenarzt* 2009. *In Press.*

Nazirizadeh Y, Fischer V, Pfuhlmann B, Hiemke C. Impact of inflammation processes on blood serum levels of olanzapine, quetiapine and risperidone. *Pharmacopsychiatry* 2009. *In press*.

Nazirizadeh Y, Hiemke C, Vogel F, Lieb K, Leucht S, Dragicevic A. The Influence of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and Objective Symptom Rating for Prediction of Antipsychotic Response to Second-Generation Antipsychotic Drugs. *Pharmacopsychiatry* 2008; 5 Vol. 41.

Greiner C, **Nazirizadeh Y**, Hiemke C, Haen E. Lamotrigine in Bipolar Disorders – Is there an Effective Therapeutic Reference Concentration? *Pharmacopsychiatry* 2008; 41(A9).

Dragicevic A, **Nazirizadeh Y**, Vogel F, Hiemke C. Prädiktion des Therapieansprechens bei Behandlung mit sog. atypischen Antipsychotika bei Patienten mit Schizophrenie. *Nervenarzt*. November 2008.

Nazirizadeh Y, Hiemke C, Vogel F, Leucht S, Dragicevic A. Objective symptom rating and therapeutic drug monitoring (TDM) to guide antipsychotic drug therapy during early phases of treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Vol. 11, Suppl.1, July 2008.

Nazirizadeh Y, Hiemke C, Vogel F, Dragicevic A. Therapeutische Drug Monitoring (TDM) zur Steuerung der antipsychotischen Pharmakotherapie bei mit Clozapin behandelten Patienten mit Schizophrenie. *Nervenarzt*: Band 78, Suppl. 2, November 2007.

Dragicevic A, **Nazirizadeh Y**, Vogel F, Hiemke C. Steuerung der Antipsychotikatherapie durch wöchentliche Blutspiegelmessung und objektive Symptomerfassung. *Nervenarzt*: Band 78, Suppl. 2, November 2007.

Nazirizadeh Y, Hiemke C, Vogel F, Dragicevic A. Therapeutic drug monitoring and objective symptom rating for optimization of antipsychotic drug therapy. *Pharmacopsychiatry*: 5 Vol.40, September 2007.

Nazirizadeh Y, Hiemke C, Vogel F, Dragicevic A. Early Prediction of Antipsychotic Response and the Effect of Therapeutic Drug Monitoring. A Prospective and Naturalistic Study. *Ther Drug Monit*. Vol 29, Nr 4, August 2007.

8.2 Abkürzungen

5-HT	Serotonin
ACN	Acetonitril
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AP	Antipsychotikum
APA	American Psychiatric Association
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BV	Bioverfügbarkeit
BZD	Benzodiazepin
C	Celsius
C/D	Konzentrations-Dosis Ratio
CGI	Clinical Global Impressions
CGI-I	Clinical Global Impressions-Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions-Severity of disease
CL	Clearance
cm	Zentimeter
C_{max}	Spitzenspiegel
C_{min}	Talspiegel
COMT	Katechol-O-Methyltransferase
CRP	C-reaktives Protein
C_{ss}	Spiegel im Steady State
CV	Coefficient of variance
CYP	Cytochrom P-450
D	Dopamin
D	Dosis
d	Tag
DGPPN	Deutsche Gesellschaft der Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

EPS	extrapyramidalmotorische Störung
EPMS	extrapyramidalmotorische Störung
ER	extended release
F	Bioverfügbarkeit
FGA	First Generation Antipsychotic Drug
GABA	Gamma Amino Buttersäure
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HWZ	Halbwertszeit
i.m.	intra muskulär
i.v.	intra venös
ICD-10	International Classification of Disease – Edition 10
kg	Kilogramm
l	Liter
LC/MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
LOD	limit of detection
LOQ	limit of quantification
mACh	muskarinische Acetylcholin
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n.a.	nicht auswertbar
n.n.	nicht nachweisbar
n.s.	nicht signifikant
NA	Noradrenalin
ng	Nanogramm
NICE	National Institute for Clinical Excellence

nm	Nanometer
NPV	Negative Predictive Value
NW	Nebenwirkung
OR	Odds Ratio
OROS	Orales Osmotisches System
P	Perzentil
PANSS	Positive and Negative Symptoms Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P-gp	P-Glykoprotein
PPV	Positive Predictive Value
Q	Quartil
QA	Quartilabstand
r^2	Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver Operator Curve
RT	Retentionszeit
SD	Standardabweichung
SGA	Second Generation Antipsychotic Drug
TB	Therapeutischer Bereich
TDM	Therapeutische Drug Monitoring
U/min	Umdrehungen pro Minute
UKU	Utvag for Kliniske Undersogelser Nebenwirkungsskala
UV	Ultraviolet
V_k	Variationskoeffizient
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
μl	Mikroliter
τ	Dosierungsintervall