

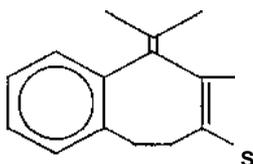
Pizotifen

Name:

4-(1-methyl-4-piperidyl)-9,10-dihydro-4H-benzo(4,5)-cyclohepta(1,2-b)thiophen

Chemische Formel:

pn



Beschaffenheit:

Weißes, kristallines Pulver, das in Wasser und organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist; die wässrige Lösung ist stabil und schmeckt bitter; Schmelzpunkt 185 °C.

Vorkommen:

Handelsname: Sandomigran®, Mosegor®

Hersteller: Sandoz AG, 8500 Nürnberg; Wander Pharma GmbH, 8500 Nürnberg

Darreichungsformen: Sandomigran: Dragees zu 0,5 mg, O.P. mit 20 und 100 Stück und O.P.; Mosegor: Dragees zu 0,5 mg, O.P. mit 50 Stück und A.P. sowie Sirup mit 0,5 mg in 10 ml, O.P. mit 200 ml und A.P.

Empfohlene Dosierung: 1,5 mg/d verteilt auf 3 Dosen; bei Kindern je nach Alter 0,25-1,5 mg/d.

Indikation:

Appetitmangel, Magersucht; Basisbehandlung und Prophylaxe von Migräne und migräneartigen Kopfschmerzen sowie Bing-Horton-Syndrom.

Gegenanzeigen:

Glaukom, Prostata-Adenom.

Wirkungscharakter:

Chemisch mit den trizyklischen Antidepressiva verwandter Serotoninantagonist, der auch gegenüber Histamin, Acetylcholin, Tryptamin, Bradykinin und in gewissem Maß auch Katecholaminen und Plasmakinen antagonistische Wirkungen besitzt.

P. wirkt appetitsteigernd, leicht sedierend, stimmungsaufhellend und prophylaktisch gegen gefäßbedingte Kopfschmerzen.

Interferenzen:

Verstärkung der Wirkung von Beruhigungs- und Schlafmitteln sowie Antihistaminika und Alkohol.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme:

Rasche und vollständige Resorption aus dem Darm, maximale Plasmakonzentrationen von ca.

5 Mg/m' bei einer Dosis von 1 mg finden sich nach 5-7 Stunden, Invasionshalbwertszeit 0,6-1 Stunde; bei wiederholter Applikation werden nach 4 Tagen konstante Plasmaspiegel erreicht.

Metabolismus:

In hohem Ausmaß Umwandlung in mindestens 9 Urinmetaboliten und 4-9 Fäkalmetaboliten.

Ausscheidung:

Zu 62 % im Urin, dabei nur in sehr geringer Menge in unveränderter Form, der Rest fäkal und nur z.T. als Metaboliten. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 26 Stunden.

Toxizität:

akute Toxizität LD₅₀ mg/kg KG

Maus	i.v. 43	oral 880
Ratte	17	1500
Kaninchen	19	700

Im toxischen Bereich kommt es bei den Tieren zu Durchfall, Blutdruckabfall, Tachykardie, Erbrechen, Mydriasis und ZNS-Störungen.

Chronische Toxizität:

Bei Ratten betrug die maximale Dosis ohne toxischen Effekt 10 mg/kg/d; bei Hunden führten 10 mg/kg/d zu Erbrechen, Diarrhoe, leichter Sedierung und Salivation, bei 24 mg/kg traten auf: Myosis oder Mydriasis, Hypotonie, leichte Ataxie und Muskelspasmen.

Nachweis:

qual.: Dünnschichtchromatografie

quant.: Gaschromatografie

Symptome:

- ZNS: Sedierung; Mydriasis; Ataxie, epileptiforme Krämpfe
- gastrointestinal: Erbrechen, Diarrhoe
- kardiovaskulär: Blutdrucksenkung, Tachykardie

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz.

Antidot: in schweren Fällen starker anticholinergischer Wirkung Physostigminsalicylat.

Literatur:

Albanese, A. et al.: Protein metabolic effects of a non-steroidal anabolic agent. Nutr. Rep. Intern. 2 (1970) 29-41.
Speight, T. M., Avery, G. S.: Pizotifen (BC 105): A review of its pharmacological properties and its therapeutic efficacy in vascular headaches. Drugs 3 (1972) 159-172.

Placebos

Placebos werden - neben ihrer allgemeinen Anwendung der praktischen Therapie - vor allem in der klinisch-experimentellen Untersuchung und in der medizinischen Grundlagenforschung verwendet. In der Therapie unterscheidet man »zwischen einem reinen Placebo, d. h. einem arzneilich inerten Mittel, und einem unreinen Placebo, das zwar eine unter bestimmten Bedingungen biologisch aktive Verbindung enthält, aber bei der gewählten Dosierung, Indikation oder Applikation keine spezifische Wirkung haben kann.«

Eine bewußte Placebo-Therapie kann außerordentlich günstige Effekte haben. Pseudoplacebos sind in ihrer »Wirkung« umso nachhaltiger, je stärker der Verordner selbst an die Wirksamkeit glaubt.

Bei dieser »unbewußten« Placebo-Anwendung allerdings ist mit Risiken zu rechnen. Allgemein allergische Erkrankungen bis hin zum anaphylaktischen Schock sind bekannt, außerdem können substanzspezifische unerwünschte Wirkungen das Krankheitsbild verschlimmern. Das gravierendste Risiko ist allerdings sicherlich eine zu hohe Erwartung des Therapeuten an das Pseudoplacebo, der dessen Nutzen überschätzt und damit die wirksame Behandlung einer ersten Erkrankung unverantwortlich lange hinauszögert.

Als Kontrollinstrument bei der klinischen Prüfung ist das Placebo heute nicht mehr wegzudenken. Die pharmakodynamische Wirksamkeit eines Medikaments kann klinisch praktisch nur im sorgfältig geplanten Doppelblindversuch nachgewiesen werden.

Eine dritte Indikation für die Anwendung von Placebo ergibt sich in Notfallsituationen. Hier kann es erforderlich sein, den bereits unter einer bestimmten Behandlung stehenden Patienten nach der Klinikeinlieferung im Hinblick auf die Diagnosestellung etc. zunächst ohne evtl. verschleiernde medikamentöse Therapie weiter zu beobachten. Ein ersatzloses Absetzen der bisherigen Medikation wäre aber unter dem Aspekt einer leicht möglichen suggestiven Verschlechterung des Zustandes oft nicht zu verantworten. Hier ist Placebo in vielen Fällen Mittel der Wahl.

Die Breite des Wirkungsspektrums von Placebos ist immer erstaunlich. Neben psychosomatischen Störungen, die außerordentlich gut auf Placebos ansprechen, beobachtet man besonders günstige Placeboeffekte z. B. auch bei Schmerzen, Migräne und Atemwegserkrankungen; sogar Veränderungen von Laborparametern (z. B. Erhöhung von eosinophilen Leukozyten) nach Placebogaben werden in der Literatur beschrieben.

Der Placeboeffekt wird nicht nur weitgehend von der Art der Erkrankungen bestimmt, eine Vielzahl weiterer Faktoren (Versuchsordnung, Patientenkollektiv, Form und Farbe des verwendeten Placebos etc.) sind mit entscheidend und führen zu großen Variationsmöglichkeiten in den Zahlenangaben von jeweils erzielten »Therapieerfolg«. So hatte z. B. ein Placebo in Tablettenform nur in 49 % eine gute hypnotische Wirkung, während des als »Schlaftrunk« in 71 % und als gefärbte Kapsel sogar in 81 % erfolgreich war, immer ein Ergebnis mit statistischer Signifikanz.

Hospitalisierte Patienten reagieren, wie gezielte Untersuchungen zeigen, etwa 10mal besser auf eine Schmerzbehandlung mit Placebos als freiwillige Versuchspersonen. Die Angaben zu positiven Placebo-Resultaten bei Angina Pectoris liegen bei 20-60 %. Besonders gut sprechen offenbar Migränefälle und Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (übrigens sogar Colitis-Kranke!) auf Placebos an. Als Domäne der Placebobehandlung müssen aber sicherlich die psychischen und vegetativen Dysregulationen gelten. Im Falle der Placebos ist auch mit »Nebenwirkungen« im Sinne von unerwünschten Reaktionen zu rechnen: die berühmte Feststellung von Kuschinsky »wenn behauptet wird, daß eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, so besteht der dringende Verdacht, daß sich auch keine Hauptwirkung hat« gilt auch hier. Im Vordergrund solcher unerwünschter Effekte stehen von zentralen und vegetativen Nervensystem ausgehende Beschwerden wie Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Nervosität und Schlaflosigkeit; relativ oft wird auch über Obstipation, Diarrhoe, epigastrische und abdominale Spasmen geklagt. Es existieren sogar Berichte über Störungen der Leberfunktion mit pathologischen Werten für Serum-Bilirubin, SGOT und alkalische Phosphatase. Übrigens zeigt sich auch hier eine enorme Divergenz: Die Angaben zu Häufigkeit solcher Placebo-»Nebenwirkungen« liegen zwischen 4 und 50 %.

Grundsätzlich scheint beim Placebo die galenische Form ganz besondere Bedeutung zu haben. Hierfür gibt Dinnendahl in seiner Übersichtarbeit einige einprägsame Beispiele: Bunte Kapseln wirken wesentlich besser hypnotisch als einfache Tabletten. Eine Placebo-Injektion vermag den Blutdruck anhaltend zu senken,

was mit Tablettenangaben kaum zu erreichen ist. Grüne Tabletten oder Kapseln beeinflussen Angstzustände wesentlich besser als rote oder gelbe, bei Depressionen scheint dagegen die Farbe gelb günstig zu sein. Zu berücksichtigen ist aber hier, daß bereits die persönliche Aversion des Patienten gegenüber einer bestimmten Farbe unerwünschte Wirkungen des Placebos zur Folge haben kann.

Aufgrund zahlreicher Experimente und Beobachtungen kann man heute davon ausgehen, daß die Placebo-Wirkung nicht von Alter, Geschlecht oder z. B. auch Intelligenzgrad des Patienten abhängt. Allerdings wurde deutlich, daß die Reaktionsfähigkeit des Kranken auf Placebos periodisch und in Abhängigkeit von der Erkrankung wechseln kann.

Ein in der Klinik gegebenes Placebo ist, wie verschiedene Untersuchungen zeigen, wirksamer als ein zu Hause eingenommenes. Ein gewisses Ausgeliefertsein gegenüber Arzt und Pflegepersonal scheint hier eine Rolle zu spielen: eine subjektiv stark empfundene Hilfslosigkeit und daraus resultierende Angst bilden dabei offenbar die Basis für die positive Reaktion auf die Placebogabe.

Ganz ohne Zweifel entscheidet auch die Persönlichkeit des behandelnden Arztes über den Umfang eines Placeboeffektes. »Ein kontaktfreudiger, selbstbewußter Arzt, der von der Richtigkeit seines Handelns überzeugt ist und Optimismus ausstrahlt, kann«, führt Dinnendahl aus, »erstaunliche Heilungserfolge durch Placebo Wirkung erzielen«.

Begriffe wie Suggestion, Hypnose oder Magie, die im Zusammenhang mit dem offenbar außerordentlich großen Einfluß des Arztes gebraucht werden, sind Hinweis auf die sicherlich nicht zu unterschätzende psychologische Grundlage des Placeboeffektes. Die starke Reaktion des Patienten mit psychosomatischen Erkrankungen unterstreicht dies.

Ein weiterer sehr interessanter Aspekt zum Mechanismus der Placebowirkung basiert auf einer Überlegung von *Selye*, der in der Streßwirkung die gemeinsame Grundlage für alle Adaptions-Reaktionen des Organismus sieht. »Wenn man nun annimmt«, folgert *Dinnendahl*, »daß die Applikation eines Arzneimittels mit allen daran geknüpften Erwartungen und Befürchtungen für den Patienten einen Streß bedeutet, dann könnte man damit die Veränderung von Laborparametern, wie Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen, Vermehrung von Harnsäure, Kreatinin, Glutathion und Na + im Blut, unter einer Placebo-Gabe erklären. Dazu paßt, daß besonders ängstliche Patienten auch die größten Störungen oder Nebennierenrinden-Funktion aufweisen und wahrscheinlich deshalb auf Placebo besser ansprechen als Kranke, die weniger unter psychischer Spannung stehen.«

Daß offenbar auch die Bahnung bedingter Reflexe bei einem Teil der Placebo-Wirkung bedeutsam ist, läßt sich an Cross-over-Versuchen beweisen. Hier beobachtet man nämlich, daß die nach Gabe des Serums als spezifische Wirkung bzw. Nebenwirkung aufgetretenen Arzneimittelwirkungen beim anschließend verabreichten Placebo in ganz ähnlicher Weise auftreten.

Das völlig überraschende Ergebnis einer interessanten Untersuchung von *Park und Cove* zeigt, daß das Placebo-Phänomen aber nicht allein mit Suggestiveinflüssen, Streß-Reaktionen und Bahnung bestimmter Reflexe erklärbar ist. In dem Versuch hatte man den Patienten ausdrücklich vorher mitgeteilt, daß sie pharmakologisch unwirksame Tabletten erhalten werden. 14 von den 15 getesteten Patienten, die wegen neurotischer Angstzustände »therapiert« wurden, berichteten trotzdem von einer wesentlichen Besserung ihres Zustandes und davon, daß sie sich von ihren Ängsten befreit fühlten.

Je größer der Schmerz, desto wahrscheinlicher ist die analgetische Wirkung von Placebo. Ein Placebo erzeugt nach längerer Anwendung Toleranzerscheinungen, die zur Dosissteigerung führen und Nebeneffekte. Genau wie bei anderen Analgetika beruht die schmerzstillende Wirkung auf einer Freisetzung von Endorphinen. Durch Naloxon kann der analgetische Effekt sofort aufgehoben und für längere Zeit blockiert werden.

Literatur:

- ADLER, R.: Schmerz. In: v. Uexküll, Th. (Hrsg.): Lehrbuch der psychosomatischen Medizin, S. 498. Urban & Schwarzenberg, München (1979).
- ANSCHÜTZ, F.: Placebo: Wirkung und Indikation. Diagnostik 10,3 (1977).
- BEECHER, H. K.: The powerful placebo. J.A.M.A. 159,1602 (1955).
- BENSON, H., McCALU, D. P. jr.: Angina pectoris and the placebo effect. New Eng. J. Med. 300,1424 (1979).
- BERHARD, G. C., POLLEY, J., TARPLEY, E. L.: Eine multizentrische Doppelblindstudie mit Tolmetin plus Gold gegen Gold plus Placebo zur Behandlung der chronischen Polyarthritiden. In: Ward, J. R. (Hrsg.): Tolmetin, ein neuer, nicht-steriodaler entzündungshemmender Wirkstoff, Symposium in Washington D. C., 5./6.4.1975, S. 117. Excerpta Medica, Amsterdam (1977).

- BYERLY, H.: Explaining and exploiting placebo effects. *Perspect. Biol. Med.*, S. 423, Spring (1976).
- v. DINNENDAHL: »Der Placebo-Effekt« *Pharmazeutische Zeitung* 124, 935 (1979).
- DOONGAJI, D. R., VALHIA, V. N., BHARUCHA, M. P. E.: On placebos, placebo responses and placebo responders. A review of psychological, psychopharmacological and psychophysiological factors, Part I und II. *J. postgrad. Med.* 24,91 und 147 (1978).
- GOODWIN, J. S., GOODWIN, J. M., VOGEL, A. V.: Knowledge and use of placebos by house officers and nurses. *Ann. intern. Med.* 91, 106 (1979).
- GUDJONSSON, B., SPIRO, H. M.: Response to placebos un ucler disease. *Am. J. Med.* 65, 399 (1978).
- HANOFF, L. D., ENGELHARD, D. M., FREEDMANN, N.: Placebo response in Schizophrenie out-patient. *A.M.A. Arch. Gen.Psychiat.* 2,33(1960).
- HARTMANN, K., NORDSTROM, L., GOEBEL, F.: Effect of placebo on exercise response and nitroglycerine consumption. *Minn. Med.* 59, 839 (1976).
- KRONENBERG, G.: Placebothherapie. In: *Pluralität in der Medizin. Vorträge der XII. Medicinale am 25. u. 26. Sept. 1982.* Hrsg.: Barkow, D. R., Graul, E. H. *Medice - Hausdruck, Iserlohn.*
- KNOCHE, B.: Über Placebo. *Dt. Apotheker-Ztg.* 35,1318 (1974).
- LANSKY, D., PIHL, R. O.: Personality correlates of placebo responsivity and religiosity. *Psycholog. Rep.* 39,975 (1976).
- LASAGNA, L., MOSTELLER, F., v. FELSINGER, J.: A study of the placebo response. *Am. J. Med.* 16, 770 (1954).
- LESLI, A.: Ethics and practice of placebo therapy. *Am. J. Med.* 16, 854 (1954).
- LEVINE, J. D., GORDON, N. C., FIELDS, H. L.: The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978/11, 654.
- LEVINE, J. D. et al.: *Proc. Nat. Acad. Si* 76 (1979), 3528-3531.
- PIECHOWIAK, H.: Die namenlose Pille. *Schweiz. med. Wschr.* 111, 1222-1232 (1981).
- POGGE, R. G., COATS, E. A.: Placebo as a source of side effects in normal people. *Nebraska M. J.* 47,437 (1962).
- SCHINDEL, L.: The placebo dilemma. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 13,231 (1978).
- WOLF, S., PINSKY, R. H.: Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions. *J.A.M.A.* 155, 689 (1959).