

Perazin – ein klassisches Neuroleptikum aus der Gruppe der piperazinsubstituierten Phenothiazine

W. Gaebel

Wirksamkeitsnachweis – Historische Aspekte

Das Neuroleptikum Perazin wurde in Deutschland 1957 unter dem Handelsnamen Taxilan® in die psychiatrische Therapie eingeführt. Über erste systematische Untersuchungen bei endogenen Psychosen berichteten Enss und Mitarbeiter (9) aus der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin. Gute Behandlungserfolge bei relativ geringer Nebenwirkungsinzidenz in der Akutbehandlung schizophrener und manischer, aber auch depressiver und anderer psychisch kranker Patienten berichteten aus offenen Studien Schäpperle und Ostermann (49) und Petruch und Mitarbeiter (44) sowie Kemperdick und Mitarbeiter (34) im Vergleich zu Chlorprothixen und Thioridazin. Tölle (60) hatte an Patienten mit endogenen Psychosen in Tagesdosierungen von 600–700 mg gute Effekte auf psychotische Symptomatik und Angstzustände ohne wesentliche Antriebsbeeinflussung beobachtet, wobei die spezifische Wirkung bereits am 2. bis 3. Behandlungstag auftrat. Dysphorische Verstimmungen wurden nicht beobachtet. Jantz (32) hatte sogar bei schizophrenen Psychosen mit gedrückter Stimmungslage in 50% der Fälle eine Aufhellung erzielen können. Kontrollierte Doppelblindstudien im Vergleich zu Haloperidol (56) belegten bei gleich guter antipsychotischer Wirksamkeit eine geringere Inzidenz vor allem ex-

trapyramidal-motorischer Nebenwirkungen. Im Doppelblindvergleich gegen Zotepine schnitt Perazin gegenüber Positiv- und Negativsymptomatik bei insgesamt geringeren vegetativen Nebenwirkungen vergleichbar gut ab (1). Durch seinen langjährigen Einsatz als Standardneuroleptikum in verschiedenen psychiatrischen Universitätskliniken fand Perazin auch im Rahmen mehrdimensionaler Therapiestudien zu grundsätzlichen Fragen des Zusammenhangs psychopathologischer, psychophysiologischer und pharmakokinetischer Merkmale im Therapieverlauf Verwendung (22, 31, 50).

Aufgrund ihrer zuverlässigen Wirkung und guten Verträglichkeit in der Akutbehandlung wurde die Substanz schon frühzeitig in der ambulanten medikamentösen Dauertherapie remittierter Schizophrener eingesetzt (20). Auch in dieser Indikation erwies sich Perazin als wirksam und nebenwirkungsarm (22, 28, 37, 45). Entsprechend der bekannten Einsatzmöglichkeiten schwach- bis mittelpotenter Neuroleptika in Tranquillizerindikation wurde Perazin auch bei nicht-psychotischen Zustandsbildern mit Angst, Spannung, Erregung, Depressivität, somatischen Beschwerden und Schlafstörungen untersucht. Während sich unter stationären Bedingungen keine Überlegenheit gegenüber Plaze-

Perazin

bo sichern ließ (43), konnte die Substanz in verschiedenen ambulanten Behandlungssettings gegenüber Oxazepam bei fehlendem Suchtpotential als gleich gut wirksam nachgewiesen werden (17, 35).

Mit Perazin, das in der Entwicklung der neuroleptischen Langzeittherapie schizophrener Psychosen in Deutschland eine besondere Rolle spielt, liegen somit überwiegend günstige klinische Erfahrungen aus nunmehr 35 Jahren Behandlungspraxis vor.

Perazin ist ein Piperazinderivat des Phenothiazins, das als Dimalonat vorliegt (Bruttoformel: $C_{26}H_{33}N_3O_8S$, Molekulargewicht: 547,6, Schmelzpunkt: 114–118° C). Es handelt sich um ein weißes, kristallines Pulver von schwach eigenartigem Geruch, das sich durch Luft- und Lichteinfluß rötlich verfärbt. Es ist sehr leicht löslich in Wasser, löslich in Ethanol und sehr

schwer löslich in Ether und Chloroform. Die Strukturformel ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das Handelspräparat Taxilan® liegt in Drageeform (25 mg, 100 mg), Tablettenform (100 mg), in Tropfenform (1 ml = 44 mg; 1 Tr. = 2 mg) sowie als Injektionslösung zur intramuskulären Applikation vor (1 Amp. enthält 50 mg in 2 ml).

Chemie

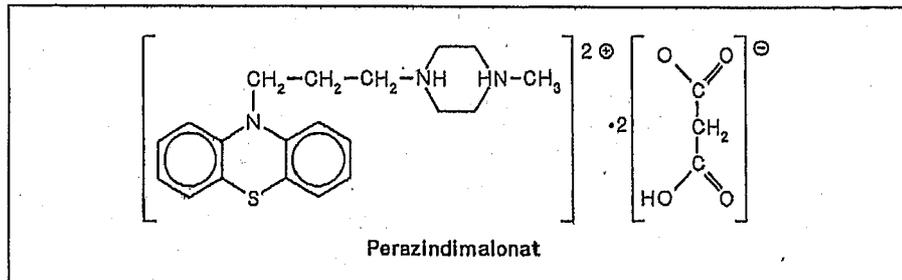


Abb. 1 Strukturformel von Perazin (chemische Bezeichnung: 10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)-propyl]-phenothiazin- bis (hydrogenmalonat); Summenformel: $C_{26}H_{33}N_3O_8S$)

Zu Perazin liegen nur wenige präklinische Untersuchungen vor (40–42). Danach führt Perazin am Versuchstier zu einer allgemeinen Aktivitätsminderung und Indifferenz gegenüber der Außenwelt. Reaktionsvermögen und motorische Leistungsfähigkeit werden jedoch im gleichen Dosisbereich nicht beeinflusst. Narkotische und lokalanästhetische Wirkungen werden deutlich verlängert ohne Verstärkung des analgetischen Effekts von Morphin. Der Blutdruck wird nach Versuchen an narkotisierten Hunden, Katzen und Ratten durch mittlere Dosen geringfügig, durch höhere Dosen deutlich gesenkt, bleibt aber steuerbar. Unter mittleren und hohen Dosen kommt es zur Verminderung des koronaren Flows, bei steigender Schlagfrequenz nimmt die

Kontraktionsamplitude ab (3). Neben antihistaminergen Wirkungen werden spasmolytische Effekte beobachtet, die Körpertemperatur wird leicht gesenkt, der Stoffwechsel im normalen Dosisbereich nicht beeinflusst, der Blutzuckerspiegel erst durch hohe Dosen leicht erhöht.

Verhaltensparameter werden in für klassische Neuroleptika typischer Weise beeinflusst. Perazin besitzt tierexperimentell eine dosisabhängige katalaptogene Wirkung, hemmt den bedingten Fluchtreflex, antagonisiert Apomorphin- und Amphetaminsterotypen sowie apomorphininduziertes Rotationsverhalten nach einseitiger Ausschaltung dopaminerger Bahnen mit 6-Hydroxydopamin (39). Die dabei wirksamen Dosen entsprechen

Pharmakologie Präklinische Befunde

Perazin

durchschnittlich dem 1- bis 2fachen für Chlorpromazin sowie dem bis zu 400fachen für Haloperidol. Die im Radiorezeptor-Assay ermittelte Bioaktivität von Perazin und seinen Metaboliten am Dopaminrezeptor (Verdrängung von ^3H -Spiroperidol) liegt zwischen der von Chlorpromazin und Clozapin (46). Nach anderen Untersuchungen ist die Affinität zum D_2 -Rezeptor höher als die von Clozapin, aber niedriger als die von Haloperidol oder Fluphenazin, zum D_1 - und vor

allem 5-HT_2 -Rezeptor niedriger als die der vorgenannten Neuroleptika (Boer 1992, persönliche Mitteilung). Im Vergleich zu Chlorpromazin weist Perazin eine ähnlich ausgeprägte anticholinerge und antihistaminerge, jedoch geringere α_1 -lytische Wirkung auf. Die Hauptmetaboliten Perazinsulfoxid und Desmethylperazin weisen eine wesentlich geringere Affinität zum Dopaminrezeptor (46, 47) sowie zu anderen Rezeptoren auf (5, 39).

Klinische Pharmakologie

Ähnlich wie für andere typische Neuroleptika wird die antipsychotische Wirksamkeit des Perazin mit einer Blockade mesotelenzephaler dopaminerger Bahnsysteme in Verbindung gebracht, während die Blockade nigrostriataler und tuberoinfundibulärer Bahnen für das Auftreten von extrapyramidalmotorischen bzw. endokrinologischen Nebenwirkungen verantwortlich gemacht wird (21). Die zum Chlorpromazin relative neuroleptische Potenz von Perazin als die auf mg-Basis verglichene mittlere Dosierung, mit der gleiche antipsychotische Effekte erreicht werden können, wird nach unterschiedlichen Quellen zwischen 0,5 und 2 angegeben (4, 26).

An zentralen elektrophysiologischen Veränderungen an Patienten wurden unter der Therapie mit Perazin reversible EEG-Veränderungen

in Form von basalen und paroxysmalen Dysrhythmien beschrieben, die sich vorwiegend bei Dosen über 300 mg/d manifestierten, während Herd- und Allgemeinveränderungen unabhängig von der Dosis auftraten (28–30). Stärkere topographische Verschiebungen im Alpha-Band nach einer Perazintestdosis stehen möglicherweise mit einer besseren klinischen Response in Zusammenhang (23). Vergleichbare prädiktive Zusammenhänge konnten Straube und Mitarbeiter (59) anhand der elektrodermalen Reaktivität aufzeigen.

Kreislaufuntersuchungen an Probanden nach intravenöser Gabe von 100 mg Perazin zeigen prinzipiell gleichartige, wenngleich weniger ausgeprägte Kreislaufwirkungen im Vergleich zu Chlorpromazin, wobei Abnahme der Herzfrequenz und des Mitteldrucks beobachtet werden (48).

Pharmakokinetik

Perazin wird aus dem Rattendarm schnell resorbiert; innerhalb von 60 Minuten erscheinen 55% der instillierten Menge im Blut, davon 80% in unveränderter Form (13). Nach oraler Gabe von ^{35}S -Perazin an gesunde Probanden erreicht die Radioaktivität im Plasma nach durchschnittlich 2 Stunden ein Maximum und beträgt – umgerechnet auf das Gesamtplasmavolumen – ca. 3% der applizierten Dosis (51). Bei schizophrenen Patienten fanden sich nach Einzeldosisgabe von

100 mg Perazin maximale Perazinspiegel nach 1 bis 3 Stunden. Die interindividuellen Variationen der maximalen Perazinplasmakonzentrationen schwankten um den Faktor 10 bis 20, die Konzentrationen an Desmethylperazin lagen niedriger und fielen über 24 Stunden kaum ab (10, 11). Die Plasmahalbwertszeit von Perazin während der letzten 12–18 Stunden lag zwischen 7,5 und 16 Stunden. Die Bindung von Perazin an Proteine im Plasma oder Serum beträgt bei Pro-

Perazin

banden und Patienten ca. 96% (15, 16, 52). Die wichtigsten Proteine sind saures Alpha₁-Glykoprotein, Lipoproteine und Albumin (15, 52).

Ein Steady-state-Spiegel stellt sich nach ca. einer Woche ein, Beziehungen zur klinischen Wirkung im Sinne eines therapeutischen Fensters (100 bis 230 mg/ml) fanden Breyer-Pfaff

und Mitarbeiter (9), nicht jedoch Gaebel und Mitarbeiter (23). Unter Langzeitbehandlung besteht ein relativ enger Zusammenhang zwischen eingenommener Dosis und Perazinspiegel (45).

Wie beim Chlorpromazin finden sich als wichtigste Biotransformationsreaktionen Sulfoxidation, N-Deme-

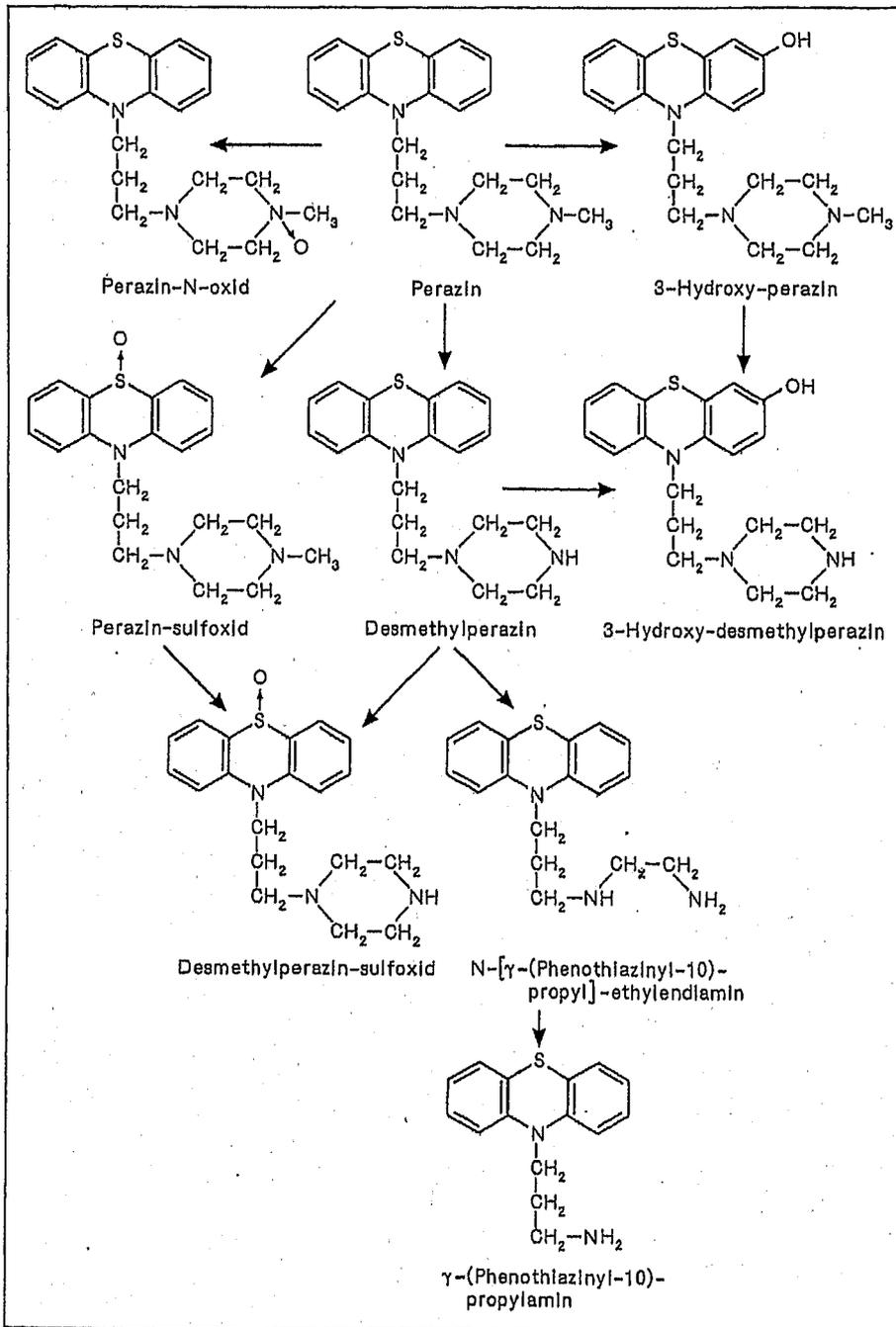


Abb. 2 Metabolismus des Perazin (nach 6, 7, 33)

Perazin

thylierung, N-Oxidation und Hydroxylierung zum Phenol, gefolgt von Konjugation mit Glukuronsäure (6; s. Abb.2).

Während der ersten Wochen der Behandlung kommt es zu einer gewissen Kumulation von Desmethylperazin (12). ³⁵S-markiertes Perazin wurde von Probanden während 8 Tagen

zu je ca. 40% in Urin und Fäzes ausgeschieden, die renale Ausscheidung von Desmethylperazin fiel im Zeitraum von 7–20 Stunden mit einer Halbwertszeit von 22 Stunden ab; die gesamte Radioaktivität im Harn folgte einer biphasischen Kinetik mit Halbwertszeiten von 5,5 und 35 Stunden (51).

Unerwünschte Wirkungen

Aufgrund seiner Zugehörigkeit zur Klasse der Phenothiazine muß unter Perazin grundsätzlich mit allen dieser Klasse eigenen Nebenwirkungen gerechnet werden. Das umfangreichste Datenmaterial zur Inzidenz unerwünschter Wirkungen unter Perazin konnte im Rahmen der AMÜP-Studie (Arzneimittel-Überwachung in der Psychiatrie; 24, 25) gesammelt werden. Im Verlauf der 10jährigen Studie, die an insgesamt 15264 Patienten durchgeführt wurde, waren 70% mit Neuroleptika behandelt worden, von denen 46% Perazin erhalten hatten. Im Vergleich zu Haloperidol, unter dem extrapyramidal-motorische Störungen (Parkinsonoid, Früh dyskinesie, Akathisie, Tremor) als therapierelevante Nebenwirkungen im Vordergrund standen (8,6–27,5%; Perazin: 2,4–3,2%), die nicht selten zum Absetzen der Behandlung führten, standen bei Perazin hypotone Kreislaufregulationsstörungen (6,5%) an erster Stelle, während Sedation bei beiden Substanzen überraschenderweise gleich häufig beobachtet wurde (7,6%). Leberwerterhöhungen wurden öfter unter Perazin gesehen (2,4%), waren aber häufig auch unter weitergeführter Behandlung reversibel. Die Inzidenz der im Rahmen einer organisierten Spontanerfassung dokumentierten, ausgeprägteren Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Medikation geführt hatten, lag durchweg bei $\leq 1\%$. Im einzelnen zeigten wahrscheinlich oder sicher mit Perazin in Verbindung gebrachte schwerwiegende Nebenwirkungen folgende Inzidenzraten (54): pharmakogenes

Delir (0,82%), kardiorespiratorische Komplikationen (0,02%), zerebrale Krampfanfälle (0,1%), Agranulozytose (0,13%); ein malignes neuroleptisches Syndrom wurde unter Perazin nicht beobachtet. Die Größenordnung dieser Nebenwirkungen liegt ähnlich wie beim Haloperidol, unter dem allerdings kein pharmakogenes Delir und keine Agranulozytose, jedoch ein malignes neuroleptisches Syndrom (0,04%) beobachtet wurde.

Auch in klinischen Studien hat sich die geringere Inzidenz extrapyramidal-motorischer Frühsymptome gegenüber Haloperidol erwiesen (57), unter hochpotenten Neuroleptika aufgetretene extrapyramidal-motorische Störungen konnten durch Umstellung auf Perazin und kurzfristige Gabe von Biperiden beherrscht werden (53). Unter langfristiger Perazinbehandlung einer Katamnesepopulation überwiegend älterer Frauen wurden keine späten Hyperkinesen beobachtet (45). Depressive Verstimmungen unter Perazin führten nur in 0,1% der Fälle zum Absetzen des Medikaments (24); schizophrene Patienten mit höherer depressiver Ausgangssymptomatik werden dementsprechend in der klinischen Praxis häufiger mit Perazin als mit Haloperidol behandelt (55).

Vegetative Begleitwirkungen wie Mundtrockenheit, Hypersalivation, Obstipation, Miktionsbeschwerden, Akkomodationsstörungen sowie Veränderungen der Körpertemperatur werden auch unter Perazin beobachtet. Kardiale Effekte wie Tachykardien sind in der Regel kompensatorische Folge einer Blutdrucksenkung.

Perazin

Veränderungen der Repolarisationsphase im EKG (Abflachung bzw. Negativierung der T-Welle) wurden unter Perazin beschrieben (38). Besonders bei Patienten mit kardialer Vorschädigung ist eine regelmäßige kardiologische Überwachung angezeigt, um Erregungsbildungs- und Reizleitungsstörungen rechtzeitig zu erkennen.

Allergische Hautreaktionen sowie Photosensibilisierung der Haut können in seltenen Fällen auftreten, Pigmenteinlagerungen im Auge (ohne Relevanz für die Sehschärfe) sind in seltenen Fällen beobachtet worden und sollten zu regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen Anlaß geben. Auch unter Perazin kann es zu einer Gewichtszunahme kommen, in 20–30% der Fälle finden sich unter

längerfristiger Behandlung pathologische orale Glukosetoleranztests (45). Gegebenenfalls sind diätetische Maßnahmen zu ergreifen.

Störungen sexueller Funktionen sind auch unter Perazin möglich. Durch Erhöhung des Prolaktinspiegels können selten Gynäkomastie, Galaktorrhö oder Amenorrhö auftreten. Obwohl unter Phenothiazinen ein erhöhtes teratogenes Risiko nicht gesichert ist, ist grundsätzlich eine Risiko-Nutzen-Abwägung im Falle einer Behandlung während der Schwangerschaft zu treffen. Kasuistisch wurde unter Perazinexposition keine nachteilige intra- und extrauterine Entwicklung beobachtet (58). Da auch Perazin in die Muttermilch übertritt, sollte bei Behandlung in der Stillperiode abgestellt werden.

Spezifische Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, die über die für Phenothiazine bekannten Inter-

aktionen hinausgehen (2), sind nicht bekannt geworden.

Wechselwirkungen

Zur Toxikologie des Perazin liegen nur Befunde zur akuten Toxizität vor, die LD₅₀ liegt je nach Versuchstier und Applikationsweise zwischen 25 und 1000 mg/kg Körpergewicht (42). Aufgrund der allgemein großen Toleranzbreite der Phenothiazine am Menschen ist in der Regel erst bei einem Mehrfachen der klinischen Routinedosierung mit ernsthaften Komplikationen zu rechnen. Kasuistisch ist berichtet worden, daß die

suizidale Einnahme von 2500 mg ohne Komplikationen überlebt wurde (20). Bei extremer Überdosierung ist mit dem Auftreten von Bewußtseinsstörungen, kardiorespiratorischen Komplikationen, zentralen Temperaturregulationsstörungen und zerebralen Krampfanfällen zu rechnen. Es gelten die üblichen intensivmedizinischen Kautelen. Perazin ist kaum hämodialysierbar, aber offensichtlich besser hämoperfundierbar (36).

Toxikologie

Indikationen für Perazin in neuroleptischer Dosierung sind Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, manische Syndrome sowie (primär antidepressiv behandelte) Depressionen mit Agitation, Wahnsymptomatik und Einschlafstörungen. In Tranquilizerdosierung gelten – ebenso wie für andere schwach- bis mittel-

potente Neuroleptika – vegetative Störungen, nichtpsychotische Angst-, Spannungs- und Unruhezustände sowie Einschlafstörungen als Indikationsgebiet. In diesen Zusammenhang gehört auch die Einsatzmöglichkeit bei schweren Schmerzzuständen in Kombination mit stark wirksamen Analgetika (27). Über den Einsatz in

Therapeutische Empfehlungen

Perazin

der Kinder- und Jugendpsychiatrie im Rahmen schizophrener Frühmanifestationen liegen bisher nur unkontrollierte Erfahrungen vor (18).

Im praktischen Vorgehen ist grundsätzlich individuell und einschleichend zu dosieren. Unter stationären Bedingungen kann die Behandlung mit 3×25 mg bis 3×100 mg begonnen werden, die erreichbare Tagesmaximaldosis liegt bei ca. 800 mg. Aufgrund der sedierenden Wirkung kann die Hauptdosis als Abendmedikation verabreicht werden. Ambulante Erhaltungsdosen liegen im Mittel bei 300 mg/d, in Einzelfällen bei ausreichender, rezidivprophylaktischer Wirksamkeit deutlich darunter (z. B. 50 mg/d), aber auch wesentlich höher (bis zu 600 mg/d). In der Anwendung als Tranquilizer werden Dosen zwischen 25 und 150 mg/d empfohlen. Im Fall akuter Erregungszustände kann Perazin unter stationären Bedingungen notfallmäßig auch intramuskulär appliziert werden, wobei in der Regel $2-3 \times 50$ mg/d nicht überschritten werden sollten.

Trotz der guten Verträglichkeit sind die üblichen Vorsichts- und Kontrollmaßnahmen einzuhalten. Hierzu gehören in den ersten drei Behand-

lungsmonaten wöchentliche Blutbildkontrollen (danach monatlich, nach einem halben Jahr etwa vierteljährlich), anfänglich monatliche, später vierteljährliche Leberwertkontrollen sowie vor Behandlungsbeginn und weiterhin regelmäßige Kreislaufkontrollen, insbesondere bei älteren Patienten und solchen mit bekannter kardialer Vorschädigung inklusive EKG. Bei Patienten mit hirnorganischen Störungen werden auch regelmäßige EEG-Kontrollen empfohlen. Grundsätzlich ist bei älteren Patienten im Hinblick auf mögliche hypotone Störungen sowie die erhöhte Gefahr eines anticholinergen Delirs niedriger zu dosieren.

Gegenanzeigen sind akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikationen. Bei vorbestehender Depression des hämatopoetischen Systems sollte Perazin, wie Phenothiazine schlechthin, nicht eingesetzt werden. Dies gilt auch bei bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Phenothiazinen. Bei schwerer Leberschädigung sollten Phenothiazine vermieden werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte unter Kontrolle der Plasmaspiegel niedrig dosiert werden. In der Schwangerschaft ist die Indikation streng zu stellen.

Ausblick

Zur Anwendung von Perazin liegen in der Bundesrepublik Deutschland nunmehr 35 Jahre an klinischer Erfahrung vor. Aufgrund dieses langen Erfahrungszeitraums kann Perazin als mittelstarkes Neuroleptikum mit ausgesprochen günstigem Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil gelten. In den Kliniken, in denen es erstmals klinisch erprobt wurde, gilt es nach wie vor als ein Standardneuroleptikum vor allem in der Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen. Vor allem die lange Erfahrung in der Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen hat gezeigt, daß es sich um eine wirksame, nebenwirkungsarme und sichere Substanz handelt.

Aufgrund der geringen Inzidenz extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen findet die Substanz gerade auch bei symptomärmeren, affektverflachten, residualen Schizophrenieformen Anwendung, die oft bekanntermaßen schwierig gegen chronische Parkinsonoide abgrenzbar sind. Leider liegen bis auf eine Ausnahme (Zotepin) keine kontrollierten Vergleiche mit neueren atypischen Neuroleptika vor, für die vor allem geringere extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen sowie eine günstige Beeinflussung sogenannter Negativsymptomatik herausgestellt werden. Derartige Untersuchungen sollten künftig unter Doppelblindbedingungen, z. B. unter

Perazin

Einbeziehung von Clozapin, an gut definierten Patienten mit Negativsymptomatik im postakuten Krankheitsstadium durchgeführt werden. Bekanntermaßen sind erfahrungsbegründete pharmakotherapeutische Voreinstellungen relativ veränderungsresistent

gegenüber der Neueinführung von Substanzen, wenn diese keine wesentlichen Vorteile gegenüber bekannten und bewährten Substanzen erkennen lassen. Perazin ist eine solche bekannt-bewährte Substanz.

LITERATUR

- Ackenheil M, Dieterle D, Hippus H et al. Therapievergleich von Perazin und Zotepin bei schizophrener Patienten. In: Therapie mit Neuroleptika - Perazin. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme 1988; 60-4.
- Ammon HPT. Arzneimittelnebenwirkungen. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH 1991.
- Banasiewicz W, Mrozikiewicz A. The Influence of Some Phenothiazine Derivates on Coronary Flow Studied »in Situ«. Bulletin de la Société des Amis des Sciences et des Lettres de Poznan, Série C VXII. Livraison, 1968.
- Benkert O, Hippus H. Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin: Springer, 1986.
- Brand U, Menge HG, Neumann BW, Stille G. Pharmacological studies on perazine and its primary metabolites. Pharmacopsychiatry 1989; 22: 255-7.
- Breyer U. Urinary metabolites of 10-[3'-(4"-Methyl-piperazinyl)-propyl]-phenothiazine (Perazine) in psychiatric patients. I. Isolation, identification and determination metabolites. Biochem Pharmacol 1969; 18: 777.
- Breyer U, Gaertner HJ. Accumulation and elimination of metabolites in animals and man treated chronically with phenothiazines. Excerpta Medica It Congr Ser 1973; 288: 59-67.
- Breyer U, Gaertner HJ, Prox A. Formation of identical metabolites from piperazine and dimethylamino substituted phenothiazine drugs in man, rat and dog. Biochem Pharmacol 1974; 23: 313-22.
- Breyer-Pfaff U, Brinkschulte M, Rein W, Schied HW, Straube E. Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics - Pharmacokinetic data. Pharmacopsychiatry 1983; 16: 160-5.
- Breyer-Pfaff U, Nill K, Schied HW et al. Single-dose kinetics of the neuroleptic drug perazine in psychotic patients. Psychopharmacology 1988; 95: 374-7.
- Breyer-Pfaff U, Rein W, Schied HW. Therapiestudie mit Perazin unter Kontrolle der Plasmaspiegel. In: Therapie mit Neuroleptika - Perazin. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme 1988; 23-7.
- Breyer U, Villumsen K. Measurement of plasma levels of tricyclic psychoactive drugs and their metabolites by UV reflectance photometry of thin layer chromatograms. Eur J Clin Pharmacol 1976; 9: 457-65.
- Breyer U, Winne D. Absorption and metabolism of the phenothiazine drug perazine in the rat intestinal loop. Biochem Pharmacol 1977; 26: 1275-80.
- Brinkschulte M, Breyer-Pfaff U. Binding of tricyclic antidepressants and perazine to human plasma. Methodology and findings in normals. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1979; 308: 1-7.
- Brinkschulte M, Breyer-Pfaff U. The contribution of acid glycoprotein, lipoproteins, and albumin to the plasma binding of perazine, amitriptyline and nortriptyline in healthy man. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1989; 314: 61-6.
- Brinkschulte M, Gärtner HJ, Schied HW, Breyer-Pfaff U. Plasma protein binding of perazine and amitriptyline in psychiatric patients. Eur J Clin Pharmacol 1982; 22: 367-73.
- Brosig A, Glaser K. Perazin versus Oxazepam bei neurotischen Patienten in einer Nervenarzt-Praxis. In: Therapie mit Neuroleptika - Perazin. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme, 1988; 210.
- Eggers C, Röpke B. Pharmacotherapy of Schizophrenia in Childhood and Adolescence. In: Schizophrenia and Youth, Eggers C (eds). Berlin: Springer, 1991; 182-95.
- Enss H, Hartmann K, Hippus H, Richter HE. Klinische Erfahrungen mit einem neuen Piperazin-Derivat des Phenothiazins in der Neuro-Psychiatrie. Arch Psychiatr Nervenkr 1958; 197: 534.
- Enss H, Hartmann K, Hippus H, Richter HE. Zur ambulanten medikamentösen Dauertherapie remittierender Schizophrener. Med Welt 1960; 37: 1911-8.
- Gabel W. Klinische und experimentelle Pharmakologie. In: Neuropsychopharmaka, Bd. 4: Neuroleptika. Riederer P, Laux G, Pödlinger W (Hrsg). Wien, New York: Springer 1992: 44-57.
- Gabel W, Pietzcker A, Poppenberg A. Prädiktoren des Verlaufs schizophrener Erkrankungen unter neuroleptischer Langzeitmedikation. Pharmacopsychiatry 1981; 14: 180-8.
- Gabel W, Pietzcker A, Ulrich G, et al. Predictors of neuroleptic treatment re-

Perazin

- sponse in acute schizophrenia: results of a treatment study with perazine. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 384-6.
24. Grohmann R, Koch R, Rütger E, Schmidt LG. Nebenwirkungen von Perazin im Vergleich zu anderen Neuroleptika. In: *Therapie mit Neuroleptika - Perazin*. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme, 1988: 74-83.
 25. Grohmann R, Schmidt LG, Antretter K, Rütger E. Unerwünschte Wirkungen von Psychopharmaka - ausgewählte Ergebnisse aus dem multizentrischen Zehnjahresprojekt AMÜP. *Internist* 1990; 31: 468-74.
 26. Haase HJ. *Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten*. Stuttgart, New York: Schattauer, 1977.
 27. Heim ME, Schick E, Queisser W. Schmerzbehandlung von Krebspatienten. *Med Welt* 1980; 31: 1010-2.
 28. Helmchen H, Hippus H, Tilling P. Die Zusammenarbeit von Klinik und Praxis bei der langfristigen medikamentösen Behandlung von Psychose-Kranken: *Internist* 1967; 9: 336-44.
 29. Helmchen H, Künkel H. Der Einfluß von EEG-Verlaufsuntersuchungen unter psychiatrischer Pharmakotherapie auf die Prognostik von Psychosen. *Arch Psychiat Nervenkr* 1964; 205: 1-18.
 30. Helmchen H, Künkel H. Pneumocephalographische und elektroencephalographische Untersuchungen bei Phenothiazin-Behandeln. II. Mitteilung: Paroxysmale Dysrhythmie. *Neuropsychopharmakologie 2. Symposium, Nürnberg, 1961. Med Exp* 1961; 5: 412-8.
 31. Helmchen H, Hippus H. Multidimensionale pharmakopsychiatrische Untersuchungen mit dem Neuroleptikum Perazin. 1. Mitteilung: Zielsetzung und methodische Grundlagen. *Pharmacopsychiatry* 1974; 7: 1-8.
 32. Jantz R. Die Therapie der Psychosen mit Neuroleptika. *M Kurse ärztl Fortbild* 1959; 8: 382.
 33. Kanig K, Breyer U. Urinary metabolites of 10-(4'-Methyl-piperazinyl)-propyl]-phenothiazine (Perazine) in psychiatric patients. II. Individual metabolite patterns and their changes in the course of treatment. *Psychopharmacology* 1969; 14: 211-20.
 34. Kempordick K Th, Nieling Ch, Steinig A. Behandlung schizophrener Psychosen mit schwachpotenten Neuroleptika. *Med Klin* 1967; 62: 1512-5.
 35. Knoll M, Mundt C. Perazin versus Oxazepam bei neurotischen Patienten einer Poliklinik. In: *Therapie mit Neuroleptika - Perazin*. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme, 1988: 202.
 36. Kresse-Hermsdorf M, Ibe K, Müller-Oerlinghausen B. Experimentelle Untersuchungen zur Hämodialysierbarkeit und Hämo-perfundierbarkeit von Perazin. In: *Therapie mit Neuroleptika - Perazin*. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme, 1988: 102-7.
 37. Krüger HJ, Schwarz H. Neue Aspekte der neuroleptischen Langzeit-Therapie in der psychiatrischen Ambulanz und Klinik. *Med Welt* 1963; 9: 463-7.
 38. Malin JP, Rosenberg L. Multidimensionale pharmakopsychiatrische Untersuchungen mit dem Neuroleptikum Perazin. 5. Mitteilung: Beeinflussung der ventrikulären Erregungsrückbildung im Elektrokardiogramm. *Pharmacopsychiatry* 1974; 7: 41-9.
 39. Menge HG, Brand U. Pharmakologie von Perazin und seinen Hauptmetaboliten. In: *Therapie mit Neuroleptika - Perazin*. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme, 1988: 9-13.
 40. Nieschulz O. Investigations into the side-effects of small doses of psychotropic drugs in animal experiments. *Proc Europ Soc for the Study of Drug Toxicity* 1967a; 9: 62-72.
 41. Nieschulz O. Über die Beeinflussung von Motilität und Explorationstrieb der Mäuse durch 10-[3'-(4'-Methylpiperazinyl-1'')-propyl-1']-phenothiazin und Alkohol. *Arzneimittelforschung* 1967b; 17: 334-6.
 42. Nieschulz O, Hoffmann I, Popendiker K. Pharmakologische Untersuchungen über N-Methylpiperazinyl-N'-propyl-phenothiazin. *Arzneimittelforschung* 1958; 8: 199-210.
 43. Oschinsky AM, Gaebel W, Balck F et al. Perazin bei stationären neurotischen Patienten: therapeutische Grundlagen, Methodik und Ergebnisse einer multizentrischen Studie. In: *Therapie mit Neuroleptika - Perazin*. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme, 1988: 182-96.
 44. Petrucci F, Breyer U, Gärtner HL, Pflug B. Plasmaspiegel und klinische Beobachtungen unter Perazin- und Clozapinbehandlung. In: *Berner P, Saletu B (Hrsg). 2. Clozapin-Symposium, Wien, 7. Juni 1975*.
 45. Pietzcker A, Poppenberg A, Schley J, Müller-Oerlinghausen B. Outcome and risk of ultra-long-term treatment with an oral neuroleptic drug. *Arch Psychiat Nervenkr* 1981; 229: 315-29.
 46. Rao ML. Ermittlung der Bio-Aktivität von Perazin und seinen Metaboliten im Serum des Menschen durch Bindung an den Dopaminrezeptor des Corpus striatum. In: *Therapie mit Neuroleptika - Perazin*. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme 1988: 14-8.
 47. Rao ML. Monitoring of serum bioactivity levels of perazine and its metabolites by radioreceptor assay. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 104-7.
 48. Rösner K, Völckner E. Die Kreislaufwirkungen von Perazin und anderen Phenothiazin-

Perazin

- derivaten. Münch Med Wochenschr, 1959; 46: 2096-9.
49. Schäperle O, Ostermann W. Klinische Erfahrungen mit Taxilan® in der Behandlung psychiatrischer Krankheitszustände. Die Med Welt 1959; 52: 2579-82.
50. Schied HW, Rein W, Straube E, Jung H, Breyer-Pfaff U. Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics. Pharmacopsychiatry 1983; 16: 152-9.
51. Schley J, Riedel E, Müller-Oerlinghausen B. Stoffwechsel und Ausscheidung des Neuroleptikums Perazin bei gesunden Versuchspersonen. Int Pharmacopsychiat 1981; 16: 201-11.
52. Schley J, Siegert M, Müller-Oerlinghausen B. Binding of perazine to acid glycoprotein. Eur J Clin Pharmacol 1989; 18: 501-4.
53. Schmidt LG. Typologie und Häufigkeit Neuroleptika-bedingter Aufnahmen in einer psychiatrischen Universitätsklinik. In: Therapie mit Neuroleptika - Perazin. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme 1988: 94-5.
54. Schmidt LG, Grohmann R. Neuroleptikanebenwirkungen - ein Überblick. In: Leitlinien neuroleptischer Therapie. Heinrich K (Hrsg). Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1990.
55. Schmidt LG, Siemetzki H. Differentielle Wirkprofile der neuroleptischen Therapie akut Schizophrener? Ergebnisse einer klinisch-naturalistischen Studie. Nervenarzt 1988; 59: 721-6.
56. Schmidt LG, Schüssler G, Kappes C-V, Müller-Oerlinghausen B. Vergleich einer höher dosierten Haloperidol-Therapie mit einer Perazin-Standard-Therapie bei akut schizophrenen Patienten. Nervenarzt 1982; 53: 530-6.
57. Schüssler G, Schmidt L, Kappes V, Mühlbauer HD, Müller-Oerlinghausen B. The side-effects of haloperidol in higher dosage as compared to perazine in conventional dosage (a double-blind trial) Arzneimittel-forschung 1982; 32: 911.
58. Steldinger R, Müller-Oerlinghausen B. Intra- und extrauterine Entwicklung unter Perazinexposition - eine Kasuistik. In: Therapie mit Neuroleptika - Perazin. Helmchen H, Hippus H, Tölle R (Hrsg). Stuttgart, New York: Thieme, 1988: 101-2.
59. Straube ER, Schied HW, Rein W, Breyer-Pfaff U. Autonomic nervous system differences as predictors of short-term outcome in schizophrenics. Pharmacopsychiatry 1987; 20: 105-10.
60. Tölle R. Indikationen des Perazin (Taxilan®) und die Psychopathologie seiner Wirkung bei endogenen Psychosen. Nervenarzt 1960; 31: 277-9.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. W. Gaebel
Psychiatrische Klinik der
Heinrich-Heine-Universität
Rheinische Landes- und Hochschulklinik
Bergische Landstr. 2
W-4000 Düsseldorf 12, FRG