

Sonderabdruck aus 70. Jahrg. (1958), Nr. 15, S. 261—264

Wiener klinische Wochenschrift

Schriftleiter: F. Brücke und J. Böck · Springer-Verlag, Wien

Der Verlag behält sich das ausschließliche Vervielfältigungs- und Verbreitungsrecht aller in der „Wiener klinischen Wochenschrift“ veröffentlichten Beiträge und deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben gemäß den gesetzlichen Bestimmungen vor

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien
(Vorstand: Prof. Dr. H. Hoff)

Erfahrungen mit dem Antiparkinsonmittel Akineton

Von F. Gerstenbrand und H. Tschabitscher

Mit 2 Abbildungen

Aus der Kenntnis der pathologisch-anatomischen Veränderungen, die dem Parkinsonsyndrom zugrunde liegen, sind wir uns bewusst, daß alle bisher eingeschlagenen Therapiewege bei dieser relativ häufigen Erkrankung des Zentralnervensystems nur ein symptomatisches Vorgehen bedeuten. Wir müssen uns begnügen, die Auswirkung der Erkrankung abzufangen und zu mildern. Die Entstehungsursachen des Krankheitsprozesses, sei es das Zugrundegehen von Ganglienzellen als Folge einer örtlich abgelaufenen Schädigung oder die fortschreitende Degeneration bestimmter Ganglienzellgruppen des extrapyramidalen Systems, sind uns noch unbekannt. Besonderheiten im histochemischen Aufbau der Basalganglien und der funktionell angeschlossenen Gebilde mögen eine erhöhte Vulnerabilität dieser Gebiete einerseits bei direkten örtlichen Schädigungen, andererseits bei Störungen der komplizierten Stoffwechselverhältnisse bewirken.

Die Einführung der Alkaloide der Atropin- und Scopolamingruppe hat den ersten bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des Parkinsonsyndroms gebracht. Im Versuch, die Wirkung der Medikamente zu verbessern, wurde im Verlaufe weniger Jahre eine Anzahl von Präparaten entwickelt und erfolgreich in die Therapie eingeführt. Allerdings hatte es sich bald gezeigt, daß das einzelne Präparat mit der Zeit in seiner Wirkung nachließ. Durch eine Dosissteigerung war jeweils der Behandlungseffekt zu bessern. Die therapeutische Wirkungsbreite der Atropin- und Scopol-

aminpräparate liegt jedoch nahe der toxischen Grenze, so daß trotz der mitunter ungewöhnlich hohen Dosis, die mancher Patient verträgt, eine weitere Steigerung nicht möglich ist. Ein Wechsel des Medikamentes erbringt, wie die Erfahrung zeigte eine Besserung, doch ist auch bei einem anderen Präparat dieser Gruppe die toxische Grenze und damit die besonders stark ausgeprägten Nebenwirkungen rasch erreicht.

Die Nachfrage nach Medikamenten mit einer besseren Verträglichkeit bei einer größeren therapeutischen Wirkungsbreite bewirkte die rasche Einführung der modernen synthetischen Antiparkinsonmittel, die dazu noch den Vorzug besitzen, in Tablettenform zur Verfügung zu stehen und dadurch leichter anwendbar und dosierbar zu sein.

Die synthetischen Antiparkinsonmittel, die zum Teil den Antihistaminen angehören, weisen durchwegs geringe Nebenwirkungen infolge ihrer höher gelegenen toxischen Grenzen auf. Allerdings stellt sich auch bei den modernen Präparaten nach längerer Behandlungszeit ein Nachlassen der Wirkung ein, was zum Teil natürlich durch die progrediente Verschlechterung des Parkinsonsyndroms mitbedingt ist. Der Wechsel und die Kombination der einzelnen zur Verfügung stehenden Präparate läßt aber auch hier stets eine Besserung des Behandlungseffektes erzielen.

Natürlich ist auch die Behandlung des Parkinsonsyndroms mit den modernen Antiparkinsonmitteln weit davon entfernt, befriedigend zu sein. Von seiten der Klinik wird daher die Einführung eines neuen Präparates zur Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten stets begrüßt werden, insbesondere wenn dieses dazu noch eine bessere Wirksamkeit verspricht.

Von der Firma Knoll wurde uns vor 2 Jahren das Präparat Akineton zur klinischen Erprobung übergeben. Wir wollen hier über unsere Erfahrungen bei 95 Parkinsonfällen berichten.

Das Akineton ist ein Abkömmling des Trihexyphenidyls, es ist das 3-Piperidino-1-phenyl-1-bicycloheptenyl-propamol-(1). Pharmakologische Untersuchungen, die von Haas und Klavehn durchgeführt wurden, haben im Vergleich mit anderen Wirkstoffen ähnlicher Art eine beachtenswert große therapeutische Wirkungsbreite ergeben. Der nikotinolytische Effekt und die nachhaltige anticholinergische und deutliche myospasmolytische Wirkung ließen die vorliegende Substanz als Antiparkinsonmittel besonders geeignet erscheinen. Nach den pharmakologischen Prüfungen war auch mit dem Auftreten von Akkommodationsstörungen und einer Beeinträchtigung der sekretorischen Funktionen

im therapeutischen Bereich nur in geringem Ausmaß zu rechnen.

Aus den bisherigen Erprobungsberichten an einem größeren Patientenmaterial, so von W. und G. Brandt, H. Keller, C. Lienau, Lustig, Schwarz und Siebenhaar ergibt sich, daß bei zirka zwei Drittel der Behandelten ein deutlicher Effekt auf den Rigor und die vegetativen Symptome sowie auf Haltungs- und Gangstörungen zu verzeichnen war. Die Beeinflussung des Tremors wurde zum Teil ebenfalls sehr optimistisch beurteilt. Nebenwirkungen kamen nur in einem kleinen Prozentsatz vor. Die Gewöhnung war angeblich gering. Blickkrämpfe ließen sich teilweise gut beeinflussen. Nach Lustig gelang es auch, schwerste postencephalitische Parkinsonfälle zu mobilisieren. Von fast allen Autoren wird über günstige psychische Veränderungen im Sinne einer Euphorisierung berichtet.

Die 95 von uns behandelten, größtenteils ambulant eingestellten Parkinsonpatienten unterteilen sich in 42 Paralysis agitans-Fälle, 41 Fälle mit einem postencephalitischen Parkinsonismus, davon 2 nach Malaria-Encephalitis, 8 Patienten mit einem arteriosklerotischen Parkinsonismus, 1 Parkinsonsyndrom nach Cyanvergiftung und 1 Patient mit Parkinson im Rahmen eines Fahrerschen Syndroms. Darüber hinaus verwendeten wir das Präparat bei 2 Chorea-Huntington-Fällen, die deutliche Parkinsonsymptome aufwiesen. Wir haben uns ausdrücklich darauf beschränkt, vorläufig nur Fälle mit ausgeprägten Parkinsonsymptomen zu behandeln, ohne die Wirksamkeit des Präparates auch bei den übrigen extra-

Tab. 1. Dosierungsschema, Aufteilung der einzelnen Patientengruppen nach der Erhaltungsdosis

	Tagesdosis			Gesamtzahl der beobachteten Patienten
	4 mal halbe Tablette	6 mal halbe Tablette	5-9 mal 1 Tablette	
Postenceph. Parkinsonismus	3	34	4	41
Paralysis agitans	1	38	3	42
Arterioskler. Parkinsonismus	1	6	1	8
Parkinsonsyndrom nach Cyanvergiftung	—	1	—	1
Parkinsonsyndrom bei Fahrerscher Erkrankung	—	1	—	1
Parkinsonsymptome bei Chorea Huntington	—	1	1	2

pyramidalen Krankheitsbildern, wie z. B. der Torsionsdystonie usw., zu versuchen. Zu der Behandlungsgruppe der Parkinsonfälle reihten wir eine kleinere Gruppe von Patienten mit spastischen Lähmungen verschiedenster Genese, insgesamt 16 Patienten, hinzu, um die Wirkung des Präparates auf die Spastizität zu erproben.

Die von uns gewählte Dosierung des Präparates lag zwischen 3mal 1 Tablette bis 4mal 2 Tabletten täglich, wobei wir bei der Mehrzahl der Fälle mit einer Dosis von 3mal 1 Tablette auskamen (Tab. 1). Eine Feststellung, die auch den Beobachtungen der übrigen Untersucher entspricht. Die Tagesdosis wurde möglichst auf halbe Tabletten verteilt.

Tab. 2. Zusammenstellung der Nebenerscheinungen und Gewöhnung, aufgeteilt auf die einzelnen Patientengruppen

	Akkom- Störung	Schwindel- zustände	Trocken- heit der Mund- schleim- häute	Benommen- heit, Er- müdbarkeit	Gewöhnung
Postenceph. Parkinsonismus ..	6	7	9	7	8
Paralysis agitans	7	6	9	7	9
Arterioskler. Parkinsonismus..	2	3	2	4	3
Parkinsonsyndrom nach Cyan- vergiftung	—	—	—	—	—
Parkinsonsyndrom bei Fahr- scher Erkrankung	—	—	—	—	1
Parkinsonsymptom bei Chorea Huntington	—	—	—	—	1

Nebenerscheinungen konnten wir bei insgesamt 21 Patienten, meist vorübergehend und von leichter Art, in Form von Trockenheit im Mund, Akkommodationsstörungen, Schwindel und leichter Ermüdbarkeit beobachten, bei 6 Patienten davon in stärkerem Ausmaß (Tab. 2). Diese Erscheinungen waren nicht an die Höhe der Dosis gebunden, sondern vom Einzelfall abhängig. 2 Paralysis agitans-Patienten zeigten bei einer mittleren Dosis vorübergehend eine stärkere Benommenheit mit leichten Orientierungsstörungen. Fast durchwegs wurde eine Besserung des Nachtschlafes angegeben. Eine Beeinflussung des Blutbildes war nicht zu beobachten.

Ein Großteil der von uns behandelten Patienten, insgesamt 79, waren vorher, meist mit schlechtem Erfolg,

auf ein anderes Antiparkinsonpräparat eingestellt. Die Umstellung auf Akineton erfolgte nie abrupt, sondern einschleichend.

Tab. 3. Behandlungserfolg bei den einzelnen Patientengruppen, erfaßt durch die klinisch verwertbaren Therapieresultate

	Zahl der be- handelten Patienten	Kein Erfolg	Geringer Erfolg	Befriedi- gender Erfolg	Guter Er- folg
Postenceph. Parkinsonismus ..	41	2	2	11	26
Paralysis agitans	42	5	2	10	25
Arterioskler. Parkinsonismus ..	8	2	2	3	1
Parkinsonsyndrom nach Cyan- vergiftung	1	—	—	—	1
Parkinsonsyndrom bei Fahr- scher Erkrankung	1	—	—	1	—
Parkinsonsymptom bei Chorea Huntington	2	—	—	1	1

Alle Patienten wiesen eine Beeinflussung des Rigors und der vegetativen Symptome auf, wenn auch bei einem geringen Teil davon in therapeutisch nicht verwertbarem Ausmaß. Dabei zeigten 25 der Paralysis agitans- und 26 der postencephalitischen Parkinsonpatienten eine gute Besserung (Tab. 3), worunter wir eine deutliche, objektivierbare Beeinflussung des gesamten klinischen Bildes mit Nachlassen des Rigors, der vegetativen Symptome und der Haltungs- und Gangstörungen sowie auch des Tremors verstehen (Abb. 1). Davon war es 9 Postencephalitikern und 8 Paralysis agitans-Patienten sogar möglich, wieder einer leichteren Beschäftigung nachzugehen. Auch die Fälle mit einem arteriosklerotischen Parkinsonismus zeigten fast durchwegs eine Beeinflussung des Rigors und auch größtenteils des Tremors, allerdings nicht in der Form wie die beiden anderen Gruppen. 4 von diesen Patienten waren nur gering und vorübergehend gebessert. Von den vegetativen Symptomen waren bei 95% die erhöhte Speichelsekretion fast völlig verschwunden, ohne daß meist eine merkbare Trockenheit dafür eintrat. Außer den Haltungs- und Gangstörungen ließen sich auch die nicht selten geklagten Krampfschmerzen in der Muskulatur beeinflussen. Bemerkenswert erscheinen uns die günstigen Resultate bei 4 schwer ausgeprägten postencephalitischen Parkinsonfällen,

von denen es gelang, 3 Patienten wesentlich zu bessern. Alle waren bettlägerig, 3 davon konnten nach der Einstellung mobilisiert werden und sich ohne Hilfe außerhalb des Bettes fortbewegen*. Bei 3 ebenfalls schwer ausgeprägten Parkinsonsyndromen im Rahmen einer Paralysis agitans konnte nur bei einem Patienten eine nennenswerte Besserung erreicht werden. 2 schwere Fälle mit arteriosklerotischem Parkinsonismus wiesen lediglich eine geringe Beeinflussbarkeit auf.

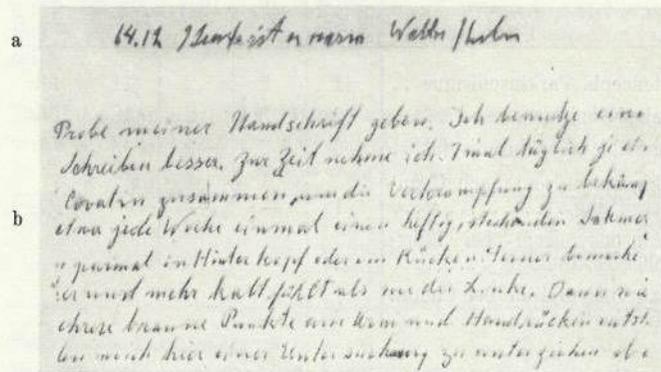


Abb. 1. Schriftprobe eines auf Akineton eingestellten postencephalitischen Parkinsonismus: a) vor der Einstellung; b) 6 Wochen nach Beginn der Akineton-Medikation (Tagesdosis 3mal 1 Tablette)

Der Tremor zeigte in einem geringeren Prozentsatz als der Rigor eine Besserung. Er war in zirka 20% deutlich abgeklungen, aber bei zirka 40% überhaupt nicht oder nur gering verändert. Wir erreichten durch die Kombination mit sedativen Antihistaminen (z. B. Soventol) oder auch einem Ataraktikum zum Teil eine zusätzliche günstige Beeinflussung des Zitterns. Bei Patienten, bei denen die Akinese besonders ausgeprägt im Vordergrund stand, erwies sich uns eine zusätzliche Verabreichung milder Stimulantia, z. B. von Eventin, erfolgsteigernd. Wir versuchten diese Kombination bei 6 Fällen mit postencephalitischem Parkinsonismus und 3 Paralysis agitans-Fällen. 4 der postencephalitischen Parkinsonpatienten gaben eine auch subjektiv auffallende Abnahme der „Antriebslosigkeit“ an. Die Dosis wurde mit 3mal 1 Tablette dieser zusätzlichen Therapeutika als genügend befunden.

* Wir verdanken diese Beobachtungen Herrn Prim. Leder aus der Heilanstalt Mauer-Oehling.

Von 8 Patienten mit Blickkrämpfen zeigten 6 eine deutliche Besserung, wovon wieder 2 die vorher häufig auftretenden Blickanfälle nach Einstellung auf Akineton in weitaus geringerem Ausmaß zeigten.

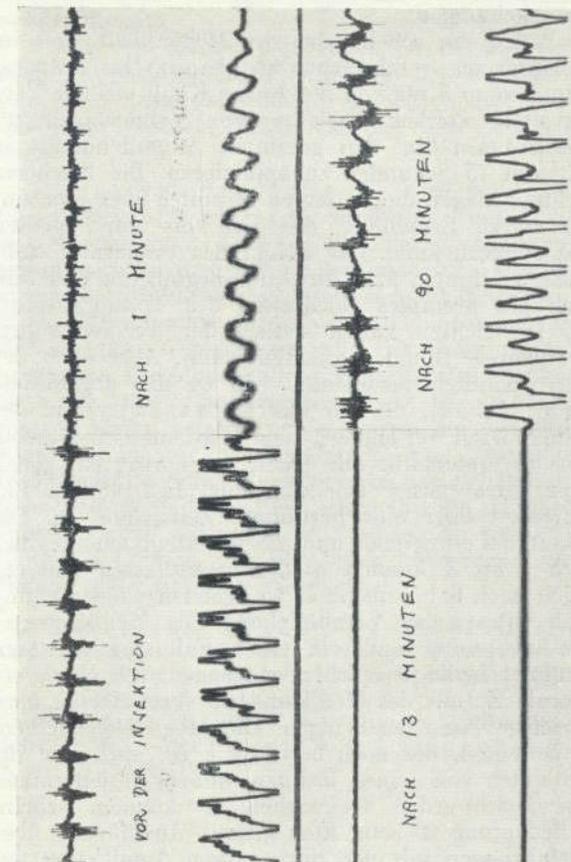


Abb. 2. Mechano- und Myogramm vor und nach der Applikation einer intravenösen Injektion von 5 mg Akineton

Bei einem Teil der Patienten kam es innerhalb eines Jahres zu einer leichten Gewöhnung an das Mittel, wodurch eine Dosiserhöhung in 22 Fällen notwendig wurde. Es waren das größtenteils Patienten mit ausgeprägten Parkinsonsyndromen, bei denen der Krankheitsprozeß eine erfahrungsmäßig erwartete Verschlechterung erfuhr. Bei 14 Fällen wurde versucht, durch Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln eine Besserung zu erzielen. Bei 9 Fällen — davon 2 mit einem arteriosklerotischen Parkinsonismus,

5 Paralysis agitans- und 2 postencephalitischen Parkinson-Fällen — mußte Akineton nach einiger Zeit völlig abgesetzt werden, da sich keine greifbare Besserung einstellte. 2 davon, beide mit einer Paralysis agitans, verlangten die Absetzung des Mittels wegen angeblicher starker Ermüderscheinungen.

Von Bedeutung scheint uns die Möglichkeit zu sein, Akineton intravenös verabreichen zu können. Das Präparat ist in Ampullen zu 5 mg von der Firma Knoll uns zur Verfügung gestellt worden. Nach unseren Erfahrungen erscheint es zweckmäßig, den gesamten Ampulleninhalt in einer Zeit von 15 Sekunden zu applizieren. Bei rascherer Verabreichung klagen die Patienten mitunter über eine unangenehm starke Ermüdung, die sich bis zur leichten Somnolenz steigern kann. Der Effekt des Präparates stellt sich präzise 3 Minuten nach Injektionsbeginn ein und läßt sich durch ein promptes Nachlassen des Tremors sofort erkennen. In leichten Fällen sistiert der Tremor völlig, was über mehrere Stunden anhalten kann. Aber auch der Rigor wird deutlich beeinflusst, wie es die abgebildete EMG-Kurve (Abb. 2), die wir Herrn Pateisky von der Nervenklinik Wien verdanken, zeigt. Patienten, bei denen die Parkinsonsymptomatik nur leicht ausgeprägt ist, geben nach einer intravenösen Injektion eine fast völlige Beschwerdefreiheit über eine bestimmte Zeitspanne an. Die Wirksamkeit des intravenös applizierten Medikamentes beginnt nach 1 bis 2 Stunden wieder nachzulassen und erschöpft sich nach 6 bis maximal 15 Stunden wieder völlig.

Durch intravenöse Verabreichung des Medikamentes gelang es uns, unter anderem einen Fall mit schweren extrapyramidal bedingten Schluckstörungen, die eine verlässliche orale Zufuhr des Medikamentes verhinderten, über eine schwierige Phase zu bringen. Die Möglichkeit, einem Parkinsonpatienten, der noch berufstätig ist, auch nur für 1 bis 2 Stunden von seinen lästigen, äußerlich jedermann sichtbaren Beschwerden freimachen zu können, scheint uns von Bedeutung zu sein. Eine genaue Ausführung über unsere Erfahrungen mit der intravenösen Applikation des Präparates soll später erfolgen.

Bei der kleinen Gruppe von 16 Patienten mit spastischen Lähmungen konnten wir teilweise überraschend gute Resultate erzielen. 4 Patienten mit einer lange laufenden Multiplen Sklerose sprachen nur gering, 2 davon überhaupt nicht an. Die übrigen 12 Patienten zeigten durchwegs sowohl subjektiv als auch eine objektiv nachweisbare Lockerung der Spastizität, 6 davon in besonders deutlichem Ausmaß. Die Dosierung fanden wir bei einem relativ raschen Ansteigen mit 3- bis 4mal 1 Tablette täglich

am günstigsten gewählt. Die Medikation wurde über Monate bei schweren kapsulären Hemiplegien beibehalten, während bei zentralen spastischen Paresen in Einzelfällen mit der parallel laufenden Besserungstendenz nach 6 bis 8 Wochen die Dosis verringert bzw. das Medikament abgesetzt werden konnte.

Aus dem kurzen Ueberblick ist zu ersehen, daß das neue Antiparkinsonmittel Akineton bei der klinischen Prüfung gute Resultate erbrachte und nach unserem Ermessen eine begrüßenswerte Bereicherung der Parkinsontherapie darstellt.

Zusammenfassung: Es wird über das Antiparkinsonpräparat Akineton der Firma Knoll berichtet, womit 95 Patienten, 41 Fälle mit Paralysis agitans, 42 mit einem postencephalitischen Parkinsonismus und 8 Fälle mit arteriosklerotischem Parkinson, behandelt wurden. Bei fast allen Fällen konnte eine günstige Beeinflussung des Rigors, der vegetativen Symptome und der Gang- und Haltungsanomalien erreicht werden, während der Tremor nur bei 60% der Fälle eine Besserung zeigte. Die Nebenerscheinungen waren relativ gering, ebenso die Gewöhnung. Eine Kombination mit Antihistaminika bzw. Stimulantien ließ in Einzelfällen eine Verbesserung des Behandlungseffektes erreichen. Von Bedeutung erscheint die Möglichkeit, das Präparat auch parenteral verabreichen zu können. Bei einer kleineren Gruppe mit spastischen Lähmungen wurden auffallend gute Resultate beobachtet.

Literatur: Brandt, W. und Brandt, G.: Dtsch. med. Wschr., 81, 1013 (1956). — Haas, H. und Klavehn, W.: Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 226, 1. H., 18 (1955). — Keller, H.: Mschr. f. Psych. u. Neur., 132, 1 (1956). — Lienau, C.: Med. Klin., 11, 391 (1956). — Lustig, B.: Med. Klin., 26, 1106 (1955). — Schwarz, D. und Siebenhaar, Ch.: Med. Klin., 50, 1473 (1955).