

Sonderabdruck aus 70. Jahrg. (1958), Nr. 49, S. 978—980

## 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  
in Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. Hans Hoff)

### Klinische und elektromyographische Erfahrungen mit 10870 (Aturban) bei der Behandlung des Parkinsonsyndroms

Von F. Gerstenbrand und K. Pateisky

Mit 2 Abbildungen

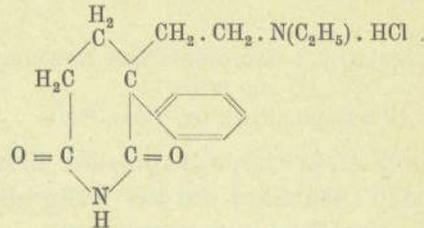
Die Behandlung des Parkinsonsyndroms ist, wie es das der Erkrankung zugrunde liegende pathologisch-anatomische Geschehen erwarten läßt, nach wie vor unbefriedigend geblieben. Auch die teilweise überraschend günstigen Operationsergebnisse haben daran nichts Wesentliches geändert. Beschränkt sich doch die operative Behandlung auf ein ausgewähltes Patientenmaterial, die aus rein technisch-ökonomischen Gründen vorläufig nur einer geringen Anzahl von Patienten zugänglich ist. Für das Gros der Parkinsonkranken verbleibt die medikamentöse Therapie.

Es besteht kein Zweifel, daß heute den synthetischen Produkten gegenüber den Belladonna-Alkaloiden der Vorzug zu geben ist. Die wesentlichen Gründe dafür liegen in den geringeren Nebenerscheinungen und der besser zu übersehenden Dosierbarkeit und Handhabung der synthetischen Mittel.

Die Auswahl der zur Verfügung stehenden Präparate erfolgt nach ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Beides zeigt sich allerdings für jedes Präparat bei dem einzelnen Patienten verschieden. Dazu kommt, daß nach einer länger laufenden, befriedigenden Einstellung die Wirkung eines Präparates nachlassen kann, was wohl größtenteils auf eine Gewöhnung und auf die gleichzeitig mit der dem Krankheitsgeschehen zugrunde liegenden Progredienz zurückzu-

führen ist. Kombiniert mit einem anderen Präparat, läßt sich dann oft wieder eine Steigerung des Behandlungseffektes erzielen. Mitunter ist es aber notwendig, das vorher verwendete Medikament durch ein anderes zu ersetzen.

So lange man beim Parkinsonsyndrom gezwungen ist, sich mit einer rein symptomatischen Therapie zu begnügen, wird von seiten der Klinik die Nachfrage nach wirksamen Präparaten groß bleiben und es wird das Erscheinen eines neuen wirksamen Antiparkinsonmittels vom Kliniker stets begrüßt werden.



Von der Firma CIBA wurde uns das Versuchspräparat 10870 zur klinischen Erprobung übergeben. Es handelt sich um eine synthetisch hergestellte Verbindung mit atropinähnlicher Wirksamkeit bei niedriger Toxizität. Bei dem chemischen Körper handelt es sich um  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -(diethylaminoethyl)-glutarsäureimid-hydrochlorid.

Es standen uns Tabletten à 5 mg mit Bruchrille für die Behandlung zur Verfügung. Für spezielle Untersuchungen war vorübergehend eine Retardform für die perorale Darreichung sowie eine injizierbare Form in Ampullen vorhanden. Das Präparat soll unter dem Namen Aturban in den Verkehr kommen.

Bei Aturban handelt es sich um eine neuartige Verbindung, die im Gegensatz zu den bekannten synthetischen atropinähnlichen Verbindungen kein Ester ist. Auf Grund der von Bein und Tripod durchgeführten pharmakologischen Analyse kann Aturban in die Gruppe der atropinähnlich wirkenden Substanzen eingereiht werden, wobei sich Aturban in quantitativer und qualitativer Hinsicht von Atropin und anderen synthetischen Parasympatholyticis der Träntinreihe differenzieren läßt. Am Menschen konnte Peremans durch intramuskuläre und perorale Applikation eine ausgeprägte und anhaltende Hemmung der normalen Sekretion und Azidität des Magensaftes sowie eine Hemmung der Magen- und Darmmotilität feststellen. Zentral besitzt die Verbindung im Tierversuch eine dem Scopamin und Atropin ähnliche Wirkung. Die toxischen

Erscheinungen sind weitaus geringer ausgeprägt als die des Atropin.

Um ein objektives Kriterium für die Wirkung des Aturban im Vergleich zu anderen Antiparkinsonmitteln zu

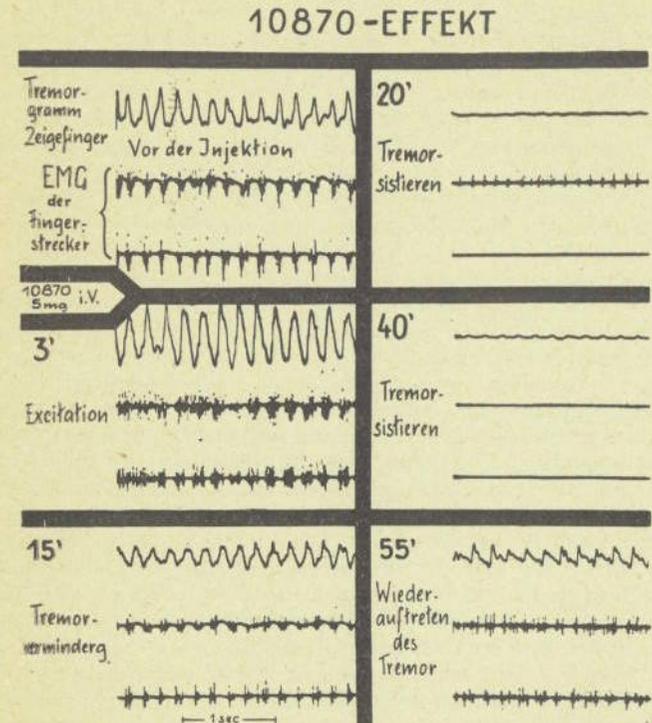


Abb. 1. Ausschnitte aus der Registrierung des Tremorgrammes und des Elektromyogrammes

Die Tremoraufzeichnung (jeweils die obere Kurve) erfolgte durch die Registrierung des elektrischen Stromes einer am Zeigefinger befestigten, durch den Tremor in einem Magnetfeld bewegten Spule. Das Elektromyogramm (jeweils die mittlere und die untere Kurve) wurde mit Nadelelektroden aus den Fingerstreckern abgegriffen. (Die Registrierung erfolgte mit dem Disa-Elektromyographen.) Die einzelnen Kurvenabschnitte, linke und rechte Reihe von oben nach unten sind: 1. vor der intravenösen 10870-Gabe von 5 mg, 2. 3 Minuten, 3. 15 Minuten, 4. 20 Minuten, 5. 40 Minuten, und 6. 55 Minuten nach der Injektion abgenommen.

In der 3. Minute kurzdauernde Exacerbation, in der 15. Minute deutliche Tremorverminderung, in der 20. und 40. Minute Sistieren des Tremors, in der 55. Minute Wiederauftreten des Tremors

gewinnen, wurde zunächst die akute Wirkung der Einzeldosis vergleichsweise mit anderen Mitteln studiert. Bei intravenöser Verabreichung der Substanz in aufsteigender Dosierung wurde die Wirkung bei 5 Fällen mit bereits langdauerndem, stark anhaltendem, therapieresistentem Tremor untersucht (siehe Abb. 1).

Registriert wurden: der Tremor mit Hilfe des Tremogrammes und des Elektromyogrammes, der Rigor durch das Elektromyogramm, Puls, Blutdruck, Atmung und subjektive Beobachtungen des Patienten. Nach Verabreichung der optimalen intravenösen Einzeldosis von 5 mg kam es in den ersten Minuten zu einer objektiven Exazerbation des Tremor. Danach trat langsam progredient eine Tremorverminderung und schließlich ein Tremorsistieren ein. Nach etwa 50 Minuten kam der Tremor wieder zum Vorschein. Die objektive Tremorverminderung war für Stunden nachzuweisen. Subjektiv berichteten die Patienten über eine zirka 2 Tage anhaltende Tremorminderung. Es sei besonders darauf hingewiesen, daß beim Schwinden des Tremors eine Rigorphase elektromyographisch mit Nadelelektroden nicht nachzuweisen war. In vereinzelt Fällen kam es nach intravenöser Injektion von relativ hohen Dosen (7,5 mg) zu einem mäßigen Absinken des Blutdruckes (von 170 auf 130 mm Hg) mit Bradykardie bis zu 48 sowie Schläfrigkeit mit einer mäßigen Verlangsamung der Atemfrequenz. Im Vergleich zur akuten Wirkung anderer Antiparkinsonmittel in der gleichen Versuchsanordnung fällt auf, daß Aturban besonders lange wirkt und zu keinen wesentlichen bzw. störenden Nebenwirkungen bei optimal tremorhemmender Dosierung führt.

Nach diesen Untersuchungen wurde mit der breiteren klinischen Erprobung begonnen. Nach zweijähriger Erfahrungszeit können nun folgende Beobachtungen berichtet werden.

Es wurden insgesamt 61 Patienten mit einem Parkinsonsyndrom auf das Präparat Aturban eingestellt. Im einzelnen handelt es sich um 29 Paralysis agitans-Fälle, 22 Patienten mit einem postencephalitischen, 7 Fälle mit einem arteriosklerotischen Parkinsonismus und 3 Patienten, bei denen Parkinsonsymptome im Rahmen anderer neurologischer Erkrankungen aufgetreten waren. Etwa ein Drittel davon waren Frauen; 14 Fälle wiesen ein schweres Krankheitsbild auf. Nur 12 Patienten waren am Beginn der Einstellung auf Aturban ohne spezifische Parkinsontherapie. Die Uebrigen hatten bereits eine unbefriedigende Antiparkinsonbehandlung durchgemacht.

Die Dosierung wurde von uns bei leichten bis mittelschweren Fällen mit einer Tagesdosis von 7,5 bis 10 mg

als günstig befunden, wobei die Patienten angehalten wurden, die Einzeldosis möglichst klein zu wählen und über den Tag zu verteilen. Bei schwereren Fällen mußte die Tagesdosis bis auf 15 mg täglich gesteigert werden. Es muß nicht besonders vermerkt werden, daß sowohl die Neueinstellung wie auch die Umstellung auf Aturban nur schrittweise erfolgen soll, wobei die Tagesdosis am Beginn meist mit 2,5 mg festgelegt und bei Umstellungen dementsprechend die Dosis des bis dahin verwendeten Präparates reduziert wurde. Die optimale Dosis war meist nach 10 bis 14 Tagen erreicht. Als Kriterium für die verbleibende Tagesdosis wurde die optimale klinische Wirkung in Abstimmung mit den auftretenden Nebenwirkungen festgelegt.

Ueber das Präparat Aturban liegen vorläufig in der Literatur nur drei Berichte vor, und zwar von Gianjotti, Giberti und Spizzirri aus Genua, von K. Hartmann aus Zürich und W. Hughes, J. V. Keevil und I. E. Gibbs aus Bristol. In dem ersten Bericht wird von 64 Patienten bei zirka 63% der Fälle ein günstiges Resultat beobachtet. Der Rigor sprach wie bei allen gebräuchlichen Antiparkinsonmitteln besser als der Tremor an. K. Hartmann stellt eine gute Wirksamkeit des Aturban fest, wobei auch er die bessere Beeinflussung des Rigors herausstreicht, aber darauf hinweist, daß auch der Tremor günstig auf die Behandlung anspricht und das Präparat wegen der geringen Nebenwirkungen sehr gut vertragen wird. Einen Einfluß auf den Rigor stellt Hartmann bei jedem der behandelten Patienten fest. Von Hughes und Mitarbeitern wurde das Präparat bei 16 Parkinsonfällen zur Anwendung gebracht und ebenfalls bei allen Fällen eine Wirkung, bei einigen davon sehr gute Resultate beobachtet. Bei einem Patienten traten psychische Störungen auf, die nach Absetzen des Mittels abklagen.

Der Großteil unserer Fälle wurde ambulant eingestellt. Bei 4 Patienten leiteten wir die Behandlung mit einer intravenösen Applikation des Medikamentes ein. Durchwegs konnte eine Beeinflussung des Rigors und der vegetativen Symptome festgestellt werden, jedoch nicht bei allen Patienten in einem therapeutisch verwertbarem Ausmaß. Für die Fortsetzung der Behandlung mit Aturban mußte der Behandlungserfolg als zufriedenstellend gelten, worunter wir eine deutlich objektivierbare und auch anhaltende günstige Beeinflussung des gesamten klinischen Bildes verstehen (Tab. 1).

Von den 29 Paralysis agitans-Fällen trifft dies bei 20 zu. Desgleichen bei 20 der 22 postencephalitischen Parkinsonismuskranken. Die postencephalitischen Parkinsonis-

Tab. 1. Zusammenstellung der Behandlungserfolge mit Aturban. Behandlungserfolg mit Aturban aufgeteilt in mittelschwere/schwere Fälle. Tagesdosis zwischen 7.5 mg bis 15 mg

Behandlungserfolg	Sehr gut	Gut und anhaltend	Befriedigend und anhaltend	Kein anhaltender Erfolg	Gesamtzahl
Paralysis agitans .....	3	10/4	7/2	9/1	29/7
Postencephal. Parkinsonismus	5	9/1	6/2	2/1	22/4
Arteriosklerot. Parkinsonismus	—	2/1	4/2	1	7/3
Parkinsonsymptom bei anderen neurologischen Erkrankungen .....	—	1	2	—	3

musfälle wiesen dabei, soweit dies aus dem Material zu sagen ist, im Vergleich mit der Paralysis agitans-Gruppe etwas günstigere Resultate auf. Auch die Patienten mit einem arteriosklerotischen Parkinsonismus sprachen weniger gut an. Bei 9 der Paralysis agitans-Patienten, 2 der postencephalitischen Parkinsonismuskfälle und einem aus der Gruppe des arteriosklerotischen Parkinsonismus, mußte auf ein anderes Präparat umgestellt werden. 8 Patienten der ersten, 4 der zweiten und 3 der dritten Gruppe zeigten im späteren Krankheitsverlauf durch die Kombination mit anderen Parkinsonmitteln, wie Akineton, Parsidol und Disipal, eine Verbesserung des Behandlungserfolges. Aus verschiedenen Gründen konnten wir bei einem Teil der Patienten den Behandlungsverlauf nur über eine beschränkte Zeit kontrollieren. Derzeit stehen noch 32 Patienten, die meisten über ein Jahr, in Kontrolle; durchwegs mit befriedigendem Resultat.

Was die einzelnen Parkinsonsymptome betrifft, so konnte, wie auch bei Giberti und Mitarbeitern und Hartmann eine günstigere Beeinflussung des Rigors und der vegetativen Symptome gegenüber dem Tremor festgestellt werden. Der Tremor zeigte nur bei zirka 40% auf das Medikament allein eine Besserung. Die Gangstörungen, Haltungsanomalien, Akinese, Amimie und auch die häufig vorhandenen Krampfschmerzen der Muskulatur wiesen, ähnlich dem Rigor, eine befriedigende Beeinflussbarkeit auf (Abb. 2). Von 4 Patienten, die an Blickkrämpfen litten, besserte sich dieses Symptom in 3 Fällen, bei einem davon auffälligerweise. Aus dem Material konnte bei zirka 65% der behandelten Fälle ein als klinisch gut bis befriedigend zu bezeichnendes Behandlungsergebnis erzielt werden.

Frau Hinterecker

Wien 14. 3. 57

Heute scheint der Sonne

Heute scheint der Sonne

Wien 24/3/57

Frau Hinterecker

12/77 57

Heute ist es kalt

1-11/2

Heute ist es kalt

Abb. 2

- a) Schriftproben eines Patienten vor der Einstellung auf Aturban und 10 Tage danach  
 b) Schriftproben eines Patienten vor der Behandlung mit Aturban und nach dreimonatiger Einstellung auf das Medikament

Ein sehr guter Eindruck wurde bei der Verwendung der „retard Form“ gewonnen. Die Umstellung erbrachte bei 2 Fällen mit postencephalitischem Parkinsonismus, die vorher auf die adäquate Menge der kleiner dosierten Tablettenform eingestellt waren, eine Verbesserung der Wirkung. Einzelne Patienten verlangten das Medikament aus rein ökonomischen Momenten. Nur 2 Patienten, beide mit Paralysis agitans behaftet, klagten über starke Nebenerscheinungen nach der Umstellung auf „retard Form“, so daß wieder auf die Einzeldosis übergegangen werden mußte. Möglicherweise spielt bei einem davon eine Hyperazidität eine Rolle.

Nebenerscheinungen beobachteten wir bei insgesamt 15 Fällen, fast durchwegs in erträglichem Ausmaß. Wie Tab. 2 zeigt, bestehen die Nebenerscheinungen in Akkommodationsstörungen, Schwindelzuständen, Benommenheit und Ermüdbarkeit, sowie Trockenheit der Mundschleimhäute. Nur bei 3 Patienten bewirkte dies eine Einschränkung der Verwendbarkeit des Präparates, was durch Kombination mit

Tab. 2. Zusammenstellung der Nebenerscheinungen. Nebenerscheinungen und Gewöhnung

	Akkommodationsstörungen	Schwindelzustände	Trockenheit der Mundschleimhaut	Benommenheit und Ermüdbarkeit	Gesamtzahl	Gewöhnung
Paralysis agitans .....	6	5	8	2	9	7
Postencephal. Parkinsonismus	5	6	10	4	12	4
Arteriosklerot. Parkinsonismus	1	2	3	2	3	2
Parkinsonsymptom bei anderen neurologischen Erkrankungen .....	—	1	1	1	1	—

einem anderen Mittel ausgeglichen werden konnte. Psychische Nebenerscheinungen konnten wir nicht beobachten.

Die intravenöse Verabreichung des Präparates Aturban erbrachte in einzelnen Fällen Vorteile. Diese zeigten sich bei einem Teil in der Möglichkeit, bei einer unverlässlichen oder undurchführbaren Einnahme des Medikamentes, dieses mit Sicherheit täglich verabreichen zu können. Zwei schwere Fälle konnten dadurch ins Gleichgewicht gebracht werden. Das Medikament wurde intravenös ohne Schwierig-

keit vertragen. Wegen der intensiveren Wirksamkeit, die innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes durch die intravenöse Verabreichung erzielbar ist, kann in leichteren Fällen eine gezielte Anwendung für einen festgesetzten Zeitraum dem Patienten sehr zustatten kommen, etwa in Fällen, in denen bei leicht ausgeprägten Symptomen der Betroffene durch 1 bis 2 Stunden möglichst wenig Erscheinungen aufweisen will. Wir konnten dabei feststellen, daß die Wirkungsdauer des intravenös verabreichten Medikamentes sich bis zu 48 Stunden erstreckt, wobei das Wirkungsmaximum zwischen 5. und 10. Stunde nach Verabreichung liegt. Auch mittelschwere Fälle konnten nach einer Verschlechterung auf die bisher laufende Therapie durch eine intravenöse Applikation über 1 bis 2 Wochen und langsam aufbauender oraler Medikation rascher wieder kompensiert werden.

**Zusammenfassung:** Bei 61 Patienten mit einem Parkinsonsyndrom wurde das Antiparkinsonmittel 10870 (Aturban) klinisch erprobt. Es handelt sich um einen chemisch neuartigen Körper, einen Piperidinabkömmling, der kein Ester ist. Durch elektromyographische und tremorgraphische Untersuchungen wurde die Wirksamkeit des Präparates eindeutig objektiviert und erst dann mit der klinischen Erprobung begonnen. Es konnte bei zirka 65% der behandelten Patienten eine befriedigende bis sehr günstige Beeinflussung des Rigors, aber auch eine günstige Wirkung auf den Tremor festgestellt werden. Als praktisch wertvoll erwies sich die Anwendung einer prolongiert wirkenden Tablettenform, wobei auch ökonomische Momente mitbestimmend waren. Bei der intravenösen Verabreichung ergaben sich zwei positiv zu vermerkende Gesichtspunkte: die Intensivierung der Wirksamkeit des Präparates innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes, sowie eine verlässliche Applikation des Medikamentes bei schweren Fällen mit Schluckstörungen. Auch die intravenöse Einleitung einer Neueinstellung bzw. Umstellung erschien in Einzelfällen günstiger. Die Tagesdosis wurde mit 7,5 bis 15 mg je nach der Schwere des Krankheitsbildes ermittelt. Die Nebenerscheinungen waren gering.

**Literatur:** Bein, H. J. und Tripod, J.: Schweiz. med. Wschr. (im Druck). — Gianniotti, G., Giberti, F. und Spizzirri, F.: Gaz. med. ital., 115, 71 (1956). — Dieselben: Gaz. med. ital., 116, 9 (1957). — Hartmann, K.: Schweiz. med. Wschr., 88, 474 (1958). — Hughes, W., Keevil, J. H. und Gibbs, I. E.: Brit. Med. J., April 19, 928 (1958). — Tagmann, E., Sury, E. und Hoffmann, K.: Helv. Chim. Acta, 35, 1235 (1952). — Peremans, J.: Gastroenterologia, 90, 29 (1958).