44

Wiener Medizinische Wochenschrift

Separatabdruck aus 113. Jahrg., 1963, Nr. 42/43 (Seite 775-779)

Alle Rechte vorbehalten . Verlag Brüder Hollinek . Wien

Aus der Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. Hans Hoff)

Klinische Erfahrungen mit dem Antispastikum Lisidonil 1)

Von F. Gerstenbrand, K. Pateisky und P. Prosenz

Die medikamentöse Behandlung der spastischen Versteifung einer paretischen Extremität als Folge einer Läsion des zentralen motorischen Neurons hat in den letzten Jahren beachtliche Fortschritte gemacht. Ebenso konnten wesentliche Erkenntnisse über den Pathomechanismus der spastischen Parese gewonnen werden.

Bei den derzeitigen Vorstellungen über das Wesen der Spastizität dominieren zwei Aspekte. Der eine Aspekt zeigt die Notwendigkeit der Intaktheit des kortikospinalen Systems auf, das die Bewegungsmuster vorgegebener Reflexketten für eine gezielte Bewegung erst modifizieren und hemmen muß und das Auflösungsvermögen der Massenreflexketten entscheidend beeinflußt (Hoff).

Der andere Aspekt stützt sich auf die Erkenntnisse über das Gammasystem (Magoun u. Ma., Granit, Hassler, Schaltenbrand, Hufschmidt). Dieses besteht aus der Gammaschleife (Gammavorderhornzelle, Gammafasern, Muskelspindel, Anulospiralring und afferente Ia-Fasern) sowie den spinalen und den supraspinalen Zuflüssen. Es initiiert einerseits mit seiner

⁴) Teilweise vorgetragen auf der Zweiten Ungarischen Konferenz für Therapie und pharmakologische Forschung in Budapest im Oktober 1962.

Tätigkeit jede Bewegung, indem es die kleinen und die großen Alphavorderhornzellen für die zentralen Zuflüsse schwellenempfindlich einstellt. Anderseits werden die durch die Hinterwurzel einfließenden Afferenzen durch die Gammaaktivität verstärkt und in eine gesteigerte Reflextätigkeit transformiert. Bei der Spastizität besteht durch Enthemmung zentraler Strukturen eine Hyperaktivität im Gammasystem.

Die Therapie einer spastischen Parese muß einerseits die gesteigerte Gammaaktivität in entsprechender Weise medikamentös zu mindern versuchen und anderseits durch eine gezielte Physikotherapie die Auflösbarkeit der Massenreflexe zu verbessern trachten.

Der Begriff des Antispastikums als spezifischer Wirkstoff gegen die Spastizität hat sich aus einer Reihe von Substanzen herauskristallisiert, die allgemein dämpfende und damit krampflösende Wirkungen entfalten, also einen Angriffspunkt an kortikalen und subkortikalen Strukturen besitzen. Von einem Antispastikum wird jedoch heute eine ausgeprägte myotonolytische Wirkung bei möglichst geringem zentralsedierenden Effekt in sicher atoxischer Dosierung gefordert. Diese Postulate bedingen einen Angriffspunkt der antispastischen Substanzen demnach nicht am Kortex, sondern möglichst weit peripher, an spinalen Strukturen oder an Rezeptoren des Muskels selbst.

Es liegt daher das Verlangen nahe, ein Mittel klinisch zu prüfen, das peripherienahe vornehmlich am Zwischenneuronensystem und an der Gammaschleife wirkt. Eine Substanz, die dieser Vorstellung entspricht, stand uns im Präparat Lisidonil²) zur Verfügung.

Chemie und Pharmakologie

2-Hydrazino-4,6-bis-diathylamino-1,3,5-triazin-d-tartrat

Lisidonil ist ein chemisch neu entwickelter Körper, der mit den bisher bekannten Antispastika strukturmäßig keine nähere Ahnlichkeit besitzt.

Lisidonil verursacht eine im Tierexperiment nachweisbare Hemmung der Zwischenneurone im Rückenmark. Es hat keine wesentliche zentralsedierende Wirkung wie die Tranquillizer, die ebenfalls auf das Zwischenneuron hemmend wirken.

Der Angriffspunkt dieser Substanz im Zwischenneuronensystem ist synaptal, wobei die monosynaptischen Reflexverbindungen weniger gehemmt werden als die polysynaptischen. Schließlich konnte für Lisidonil auch eine Wirkung auf die Muskelspindel und somit auf die Gammaschleife selbst festgestellt werden.

Lisidonil besitzt im Tierversuch am Reflexverhalten der Katze eine 7- bis 10mal stärkere Wirksamkeit als Mephenesin. Als Intoxikationserscheinungen bei Letaldosierung wurden beim Tier zunächst Ataxie, später rektaler Temperaturabfall, Lähmungen und schließlich Atemstillstand beobachtet.

Bei Instillation ins Kaninchenauge kann mit 1%iger Lösung eine vorübergehende lokale Reizung beobachtet werden.

Krankengut

An der Universitäts-Nervenklinik Wien wurde Lisidonil mehr als 2½ Jahre einer klinischen Prüfung und Erprobung unterzogen. Aus dem Patientenmaterial wurden 100 konse-

Tab. 1. Diagnosen der mit Lisidonil behandelten Patienten.

zerebral	Patiente		spinal Pati	ienten
Hirntumoren		7	traumat. Querschnittsläsionen	3
Hirnabszesse		2	Hämatomyelie	7
Gefäßherde		12	Syringomyelie	14
Schädelhirntraumen	9		spinale Tumoren 1	11
Morbus Little		5	Demyelin. Erkrankungen	22
	Gesamt 35		Systemerkrankungen (spast. Spinalparalyse, amyotr. Lateralsklerose, Friedreichsche Ataxie, funik. Myelose)	8
			Gesamt	65

kutive Fälle erfaßt, über deren Behandlungserfolgen mit Lisidonil im folgenden berichtet werden soll.

Es handelt sich um Patienten mit spastischen Paresen verschiedener Genesen, und zwar sowohl um zerebrale Läsionen wie um spinale Prozesse, deren Diagnosen in Tabelle 1 auf-

⁹) Das Präparat wurde von der Firma Ciba Ges. m. b. H., Wien, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt und ist in Kapselform à 150 mg handelsüblich.

gegliedert sind. Wie daraus zu ersehen ist, fallen 35 Patienten in die Gruppe der zerebralen und 65 in die der spinalen Läsionen.

Das Alter der Patienten lag zwischen dem 3. und dem 82. Lebensjahr bei annähernd gleicher Zahl männlichen und weiblichen Geschlechtes.

Der Grad der Spastizität wurde beurteilt durch die klinische Prüfung und durch weitgehend objektivierende Testuntersuchungen, wie Gangtest, Pendeltest, Klopftest und Beugestrecktest. Auf diese Testmethoden der Spastizität wird später näher eingegangen werden. Der Grad der Spastizität wurde in vier Kategorien eingeteilt, und zwar leicht, mittelschwer,

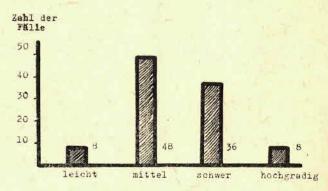


Abb. 1. Spastizitätsgrade der mit Lisidonil behandelten Patienten.

schwer und hochgradig ausgeprägt. Von unseren 100 Patienten waren in die erste Kategorie 8%, in die zweite 48%, in die dritte 36% und in die vierte Kategorie 8% der Fälle einzustufen (Abb. 1).

Anwendungsart und Dosierung

Das Präparat stand uns in Form von Kapseln zu 150 mg und als rasch lösliche Substanz in Ampullen zu 50 mg zur Verfügung. Die Verabreichung wurde nach folgendem Schema durchgeführt:

Bei schwereren Spastizitätsgraden erweist es sich für ein effektvolles Einsetzen der Wirkung erforderlich, mit einer intravenösen Verabreichung zu beginnen. Diese erfolgt am besten mittels Infusionen mit einer Einzeldosis von 1 bis 3 Ampullen, das sind 50 bis 150 mg der Substanz, auf 250 ml isotone Kochsalzlösung bei einer Tropfdauer von einer halben bis zu einer Stunde. Nach unserer Erfahrung genügt die Verabreichung einer Infusion pro Tag. Diese Infusionstherapie wird 3 bis 6 Tage beibehalten und anschließend auf perorale Applikation übergegangen. Als Richtwert für die perorale Applikation pro Tag ist erfahrungsgemäß das Vierfache der intravenös verabreichten Tagesdosis anzunehmen.

Die Verabreichung in Form einer Infusion wurde von uns einer Zufuhr mittels Injektion, die ebenfalls versuchsweise durchgeführt wurde, vorgezogen, da bei der Infusion die Wirkung des Medikamentes protrahierter, ca. 6 bis 8 Stunden dauernd, und ohne Nebenerscheinungen auftritt. Bei der innerhalb von 10 bis 20 Sekunden erfolgenden Injektion tritt die Wirkung gleich nach der Verabreichung auf und hält nur 2 bis 3 Stunden an. Meist wird sie mehr oder minder deutlich von einem Hitzegefühl am ganzen Körper, einer geringen Atembeklemmung, einer Tachypnoe und einem leichten Herzklopfen begleitet.

Eine intramuskuläre Verabreichung weist nach unseren Erfahrungen keinen Vorteil gegenüber der peroralen Applikation auf. Sie ist lediglich im Falle einer gastrointestinalen Unverträglichkeit in Erwägung zu ziehen.

Bei leichteren Spastizitätsgraden ist es möglich, sofort effektvoll mit einer peroralen Medikation zu beginnen. Als perorale Einzeldosis hat sich eine Kapsel, das sind 150 mg, bewährt. Die gleichzeitige Verabreichung von 2 oder 3 Kapseln führte öfters zu leichter Übelkeit und Inappetenz. Bei Dosissteigerung wurde daher diese optimale Einzeldosis in kürzeren Intervallen verabreicht, z. B. bei einer Tagesdosis von 5 Kapseln 5mal 1 Kapsel im Abstand von 3 Stunden während der Tageszeit. Am Beginn wird 3mal 1 Kapsel zu 150 mg täglich verabreicht. Die Dosissteigerung erfolgt um 1 Kapsel pro Tag, bis eine optimale Wirkung eintritt. Dies ist meist bei 5- bis 8mal 1 Kapsel festzustellen (was einer Tagesdosis von ca. 12 bis 15 mg pro kg Körpergewicht entspricht). Oft ist es nach einigen Wochen möglich, die Tagesdosis ohne Wirkungsverlust auf 4- bis 5mal 1 Kapsel täglich zu reduzieren. In Einzel-

fällen erbringt erst eine Dosiserhöhung auf 10mal 1 Kapsel pro Tag (ca. 20 mg pro kg Körpergewicht) einen Erfolg.

Eine Steigerung der Dosis bei langdauernder Verabreichung war bisher bei unseren Patienten, von denen einige schon 2 Jahre auf Lisidonil eingestellt sind, nicht notwendig. Es scheint demnach kein Gewöhnungseffekt mit notwendig werdender Dosiserhöhung zu bestehen.

Subjektiv wird die Wirkung des in der Infusion verabreichten Lisidonil als ein einfließendes Wärmegefühl in die kalt empfundenen steifen Extremitäten geschildert, das im Verlaufe einer Viertelstunde bis einer halben Stunde zu einem Gefühl der Lockerung und Leichtigkeit in den Muskeln und zu einer besseren Beweglichkeit in den Gelenken ohne schmerzhafte Muskelkrämpfe führt. Innerhalb von 6 bis 8 Stunden klingt die Wirkung dieser einmaligen Verabreichung wieder ab. Bei peroraler Gabe stellt sich diese Wirkung erst nach der zweiten bis vierten Kapsel, d. h. meist erst am zweiten Tag der Verabreichung, ein, in schweren Fällen erst später und nach weiterer Steigerung der Tagesdosis. Auf das Vorhandensein einer Kumulation des Präparates weist die Beobachtung hin, daß die zunächst zwischen den nach obigem Schema verabreichten Lisidonilkapseln nachlassende Wirkung nach 2 bis 3 Tagen kontinuierlich wird.

Als Zeichen einer zu hoch gewählten Tagesdosis fanden sich in Übereinstimmung mit *Pedersen* und *Schleisner* eine gewisse Schlaffheit und Schwäche sowie eine Abnahme der in den paretischen Extremitäten noch vorhandenen Kraft. Eine Reduzierung der Tagesdosis um 1 bis 2 Kapseln ist in diesem Falle notwendig.

Die festgestellten Nebenerscheinungen waren nie ernsterer Art. Bei der intravenösen Applikation kommt es zu den schon vorher beschriebenen Sensationen, die innerhalb einiger Minuten völlig abklingen. Bei einigen Patienten war nach der 3. bis 4. Injektion eine Venenthrombose festzustellen. Diese zeigte sich als kaum schmerzhaft und verursachte keine Komplikationen.

Bei der peroralen Verabreichung kam es bei 14 Patienten zu Magenbeschwerden, die als Sodbrennen und leichte Appetitstörung beschrieben wurden. 6 Patienten klagten jedoch über verstärkte Magenbeschwerden, wozu noch Übelkeit und Druckgefühl im Epigastrium kamen. Zum Teil halfen Antazida und Fermentpräparate, bei 4 Patienten mußte Lisidonil abgesetzt bzw. parenteral verabreicht werden.

Bei einem Teil der Patienten mit multipler Sklerose kam es zugleich mit der Reduktion der Spastizität zu einem Hervortreten zerebellarer Erscheinungen, wie Unsicherheit und Schwindel. Hier mußten wir durch Dosisverminderung einen Mittelweg finden.

Beurteilung der antispastischen Wirkung

Zur Feststellung der Veränderung des Spastizitätsgrades benutzten wir folgende Methoden:

- 1. Klinische Prüfung: Tägliche Kontrolluntersuchung der Patienten, wobei die Widerstandsspannung bei passiver Bewegung sowie das Ausmaß der aktiven Beweglichkeit geprüft und verglichen wird. Dabei muß ein bestimmter Bewegungsablauf unter möglichst gleichen Bedingungen verlangt werden, z. B. passives Beugen und Strecken des Beines oder eines Armes unter Beachtung des einschießenden und vorhandenen Widerstandes, Ergreifen und Drücken der Hand des Untersuchers, Messung der Kraftentwicklung mittels eines Tonometers. Kein sehr verläßliches Zeichen für das Maß der Spastizitätsreduktion stellt das Verhalten der Dehnungsreflexe dar.
 - 2. Verwendung von Placebos.
- 3. Prüfung mit weitgehend objektivierten Testmethoden. Dazu wurde der Pendeltest in qualitativer und quantitativer Auswertung herangezogen (Boczko und Mumenthaler). Die initiale Verzögerung des passiv abschwingenden Unterschenkels gibt hier das Maß der Spastizität wieder. Im Beugestrecktest läßt sich die Geschwindigkeit, das Regelmaß und das Ausmaß der wiederholten Bewegung in den proximalen Extremitätengelenken erfassen. Im Klopftest können Ermüdung und Verlangsamung in den distalen Gelenken festgestellt werden. Schließlich wurde der Gangtest nach Pedersen und Schleisner durchgeführt und das Ausmaß der Gangstörung beurteilt.

Auch die subjektiven Angaben der behandelten Patienten wurden kritisch zur Verwertung herangezogen.

Grundtendenzen der antispastischen Therapie

Im Hinblick auf Art und Ziel der antispastischen Therapie waren in unserem Patientengut drei Gruppen zu unterscheiden, und zwar:

- 1. Einbau der antispastischen Therapie in das Rehabilitationsprogramm. Hier hinein gehören die Patienten mit stationärer Defektsituation und bereits vorhandener Spastizität, sowie Fälle mit nur langsam progredienter Symptomatik, die immerhin eine Teilrehabilitation erwarten lassen.
- 2. Symptomatische Verwendung zur Milderung schwerster Spastizität und Beseitigung spastischer Krämpfe. Dies trifft z. B. bei progredienten Systemerkrankungen, wie amyotropher Lateralsklerose oder schwer ausgeprägten spastischen Paresen nach kompletter Querschnittsläsion zu, also bei Patienten, bei denen keine Rehabilitationsmöglichkeit besteht. Indirekt wird damit auch eine günstige Änderung der vegetativen Grundsituation, und zwar ein Abklingen der "emergency reaction" erreicht.
- 3. Antispastische Therapie bei frischen Läsionen des kortikospinalen Systems noch vor Ausbildung der Spastizität. Dies trifft zu bei Patienten mit einem Schädeltrauma oder nach einem frischen Gefäßherd.

Fallberichte

An Hand von drei Fallberichten, von denen jeder für eine der oben angeführten Gruppen typisch ist, seien nun Behandlungsart und Erfolg der Lisidonil-Therapie kurz geschildert.

Fallbericht zu 1

Patient H. Sp., 47 Jahre, Hämatomyelie mit Querschnittssymptomatik in Höhe von C₃₋₄, spastischer Quadruplegie, entsprechenden Sensibilitätsstörungen und Blasenstörungen im Sinne einer neurogen enthemmten Blase. Der Patient wies zur Zeit der Aufnahme, einen Monat nach dem Unfall, bereits eine ausgeprägte Spastizität auf. Die Lisidonilverabreichung wurde mit Infusionen in steigender Dosierung bis zu 4 Ampullen täglich begonnen. Nach 5 Tagen schon zeigte die Spastizität eine Auflockerung, die klinisch und im Gangtest, aber auch subjektiv deutlich in Erscheinung trat. Es erfolgte nun die Umstellung auf perorale Applikation, und zwar auf 5mal 1 Kapsel, Gleichzeitig wurde im Rahmen der Rehabilitationstherapie eine physikalische Behandlung eingeleitet. Nach 2 Wochen konnte der Patient seine Restmotorik ohne wesentliche Behinderung durch die Spastizität gebrauchen. Die Physikotherapie konnte nun intensiver weitergeführt werden. Die Blasenbeschwerden waren zu diesem Zeitpunkt abgeklungen.

Nach 5 Wochen wurde der Patient in ambulante Behandlung entlassen. Außer einer leichten Schwäche, Verlust der feinen Bewegungen und einer noch merkbaren Gangstörung war es zu einer überraschend schnellen Kompensation der Ausfallserscheinungen gekommen. Bei diesem Patienten, der bis zur Klinikaufnahme keine wesentliche Besserung gezeigt hatte, war die rasche Rückbildung der spästischen Paresen bis auf eine Restlähmung einwandfrei erst nach Einleitung der Antispastika-Therapie unter gleichzeitiger physikalischer Behandlung eingetreten.

Fallbericht zu 2

Patient H. L., 58 Jahre, progredientes Stiftgliom, vom oberen Brustmark bis ins obere Halsmark reichend. Neurologisch bot sich das Bild eines intramedullären Prozesses mit Atrophien der Hals-, Schulter- und Armmuskulatur sowie einer hochgradigen spastischen Paraparese der Beine mit Blasenstörungen und typisch begrenzter dissoziierter Sensibilitätsstörung. Der Patient litt sehr unter schmerzhaften Muskelkrämpfen in den Beinen. Die antispastische Therapie wurde mit Infusionen begonnen. Die Dosierung steigerte sich im Verlaufe einer Woche von 1 auf 3 Ampullen Lisidonil. Dann erfolgte die Umstellung auf 5mal 1 Kapsel und die endgültige Einstellung auf 7mal 1 Kapsel. Im Verlaufe der Infusionstherapie konnten die Krampfzustände in den Beinen ganz zum Verschwinden gebracht werden und ein deutliches Gefühl der Lockerung und freieren Beweglichkeit stellte sich ein. Diese Besserung hielt auch während der peroralen Verabreichung weiter an. Nach 2 Wochen hatte sich der imperative Harndrang deutlich gemildert und im Zusammenwirken mit intensiver Physikotherapie konnte der Patient wieder für kurze Zeit das Bett verlassen. Die Progredienz des Krankheitsgeschehens freilich konnte nicht beeinflußt werden.

Fallbericht zu 3

Patient A. M., 45 Jahre, suprakapsulläre linksseitige Massenblutung. Am 12. Tag nach dem akuten Ereignis bot der Patient noch eine totale pseudoschlaffe Hemiplegie rechts mit zentraler Fazialisparese und ausgeprägter motorischer Aphasie. Erst nach 7 Wochen stellten sich eine Hyperreflexie und Pyramidenzeichen ein. Zu diesem Zeitpunkt, also im Übergang der pseudoschlaffen in die spastische Parese, setzte die Antispastikatherapie mit Lisidonil, zunächst mit 3mal 1 Kapsel und Steigerung auf 5mal 1 Kapsel, ein. Bei dem Patienten, der der Lokalisation der Läsion nach eine ausgeprägte spastische Hemiplegie vom Typ Wernicke-Mann hätte erwarten lassen, kam es bisher nicht zur Ausbildung einer störenden Spastizität. Seine Restmotorik konnte im Rahmen der Physikotherapie voll ausgenutzt werden. Nach 12 Wochen Krankheitsdauer ist der Patient nun auf 5mal 1 Kapsel Lisidonil eingestellt, Kraft und Willkürmotorik reichen zum Gehen am Stock und zu den Handgriffen des täglichen Lebens aus.

Eine wichtige Indikation eines Antispastikums besteht demnach zweifellos in der möglichst frühzeitigen Verabreichung nach einer Läsion des kortikospinalen Systems, und zwar bereits im pseudoschlaffen Stadium, in dem noch keine Erhöhung des Spannungszustandes nachzuweisen ist. Ein objektiver Vergleich dieser Fälle, wobei es sich meistens um apoplektiform aufgetretene Kapselläsionen oder massive Querschnittssyndrome handelt, mit den nicht frühzeitig behandelten spastischen Paresen ist natürlich sehr schwer möglich. Wir haben jedoch den Eindruck, daß sich in den frühzeitig behandelten Fällen die Spastizität auch bei massivsten Kapselläsionen sicherlich geringer entwickelt, später bemerkbar ist und sich eine geringere Kontrakturneigung einstellt. Die Rehabilitation schreitet in diesen Fällen erfolgreicher und rascher voran, da der Physikotherapie durch das Fehlen der Spastizität ein günstigeres Ausgangsniveau geboten wird.

Behandlungsergebnisse

Wir haben unsere 100 Patienten mit den oben angeführten Methoden auf die Wirksamkeit des Antispastikums Lisidonil untersucht. Eine graduelle Einschätzung des Lisidonilesfektes erfolgte dabei nach mindestens 4wöchiger Behandlungsdauer durch Vergleich der vor und nach der Lisidonilbehandlung festgestellten Spastizität.

Dabei erhielten wir folgende Resultate:

In 22% der Fälle mäßige Wirkung (Note 1), in 47% befriedigende Wirkung (Note 2), in 26% gute Wirkung (Note 3) und in 5% sehr gute Wirkung (Note 4). Nur bei 3 Fällen, einem Halsmarkprozeß vaskulärer Genese, einer Encephalomyelitis disseminata und einer zerebralen Läsion nach Durchblutungsstörung im Media-Versorgungsgebiet zeigte sich auch nach Höchstdosierung keine Wirkung. Auch durch andere Medikamente konnte hier keine Beeinflussung der schwerst ausgeprägten Spastizität erreicht werden (Abb. 2).

Diese Resultate entsprechen ungefähr den von Pedersen und Schleisner gefundenen Werten mit Ausnahme der Fälle, bei denen keine Wirkung von Lisidonil zu finden war. Während bei unseren Untersuchungen nur 3% der Fälle nicht ansprachen, sind dies bei den erwähnten Autoren 32%. Möglicherweise ist diese Divergenz darauf zurückzuführen, daß das Patientenmaterial von Pedersen und Schleisner einen hohen Prozentsatz von multipler Sklerose aufwies, während sich in unserem Patientengut nur wenige Fälle mit dieser Diagnose finden.

Wenn man die erzielten Resultate zu den erhobenen Spa-

stizitätsgraden in Beziehung setzt, so ergibt sich keine aufschlußreiche Relation. Sowohl bei den leichten als auch bei den ausgeprägten Spastizitätsgraden, bei frischen und inveterierten spastischen Paresen gab es Effekte, die wir mit der besten Note 4 bezeichnen konnten, aber auch mäßige Erfolge oder Versager. Der erzielbaren Wirkung waren dabei natürlich durch die Natur der Erkrankung und durch bereits bestehende

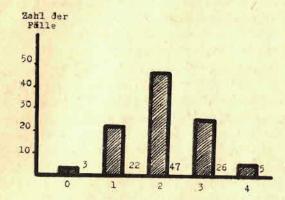


Abb. 2. Therapicergebnisse mit Lisidonil.

Veränderungen der Gelenke und der Muskulatur Grenzen gesetzt. Ein Vergleich der Wirkung bei zerebraler und spinaler
Spastizität ergibt praktisch dieselbe prozentuelle Verteilung
wie im Gesamtmaterial; unter den Patienten, die keine Wirkung zeigten, befinden sich zerebrale (Mediaherd) und spinale
Läsionen, die sowohl im Zervikalmark (Syndrom der A.
spinalis anterior) als auch im Thorakalmark (Stiftgliom) gelegen waren. Wir konnten daher keine sichere Beziehung zwischen der Lokalisation der Läsion und dem Wirkungsgrad von
Lisidonil feststellen.

Weitere Wirkungen und Anwendungsmöglichkeiten

Wirkung auf neurogene Blasenstörungen

Bei neurogenen Blasenstörungen haben bereits Juul-Jensen und Pedersen über gute Erfolge mit Lisidonil berichtet. Lisidonil beeinflußt vor allem den imperativen Harndrang der neurogen enthemmten Blase, weniger aber die Beschwerden der Reflexblase oder anderer pathologischer Blasenfunktionstypen.

Unter den an unserer Klinik behandelten 100 Fällen wiesen 15 Patienten eine neurogen enthemmte Blase auf. Es handelt sich um 3 Patienten mit Hirntumoren und 12 Patienten mit multipler Sklerose. In allen Fällen ließ sich eine Besserung der Blasenbeschwerden, bei 7 Patienten eine Normalisierung erzielen. Bei Querschnittssyndromen, die eine Reflexblase aufwiesen, konnten wir keine Beeinflussung der Blasenstörung durch Lisidonil feststellen.

Verwendung bei Muskelspannungszuständen anderer Genese

Auf Grund der Überlegung, daß eine Herabsetzung des Muskeltonus auch eine Verminderung von Hyperkinesen mit sich bringen könnte, haben wir Lisidonil bei einer Reihe von hyperkinetischen Krankheitsbildern versucht. Es zeigte sich jedoch, daß bei choreatischen oder athetotischen Bewegungsunruhen keinerlei Effekt auf die Intensität der Hyperkinesen zu erzielen war. Versuche beim Parkinsonsyndrom ergaben Teilerfolge, worüber später noch zu berichten sein wird.

Beim Torticollis spasticus, bei dem die Grundspannung der Muskulatur eine ständige Erhöhung aufweist, zeigte sich eine deutlich faßbare Wirkung. Wir verwendeten Lisidonil dabei im Rahmen einer Kombinationstherapie zusammen mit einem Reserpinkörper und mit Librium sowie mit einer gleichzeitig laufenden physikalischen Therapie. Bisher verfügen wir über Erfahrungen bei 8 Patienten mit Torticollis spasticus teils schwereren Grades.

In allen Fällen kam es zu einer Remissionstendenz, davon bei 2 Patienten zu einem Sistieren des Drehkrampfes. Durch Verwendung von Placebos konnten wir uns überzeugen, daß dem Lisidonil dabei doch eine wesentliche Rolle zukommt; es stellte sich regelmäßig eine Verschlechterung der Drehbewegung ein.

Kurz sei noch über ein weiteres Anwendungsgebiet von Lisidonil, und zwar bei *Lumbago* und *Ischialgie* berichtet.

Muskelspasmen können durch reflektorische Reize ausgelöst werden und zur Dauerkontraktion bestimmter Muskelgruppen führen. Eine Situation dieser Art stellt die sogenannte Schmerzspirale bei Lumbago dar, wo es durch lokalen Reiz auf eine Nervenwurzel zur Muskelkontraktion und damit mechanisch zur Erhöhung des Druckes auf die Nervenwurzel kommt. Eine Blockierung der Kontraktionsbereitschaft des Muskels müßte eine Unterbrechung dieser Spirale erbringen.

Bisher haben wir Lisidonil in 4 Fällen mit Lumbago bei Bandscheibenschäden verwendet. 2 Patienten sprachen mäßig, 2 gut an.

Während der Lisidonil-Verabreichung kam es zu einer Abnahme der schmerzhaften Muskelspannung. Der Patient verspürte den Wurzelschmerz wohl in unverminderter Stärke, die dumpfe Allgemeinbeklemmung und die Versteifung gingen jedoch zurück. In einem Fall wurde die Prolapsreposition durch die Lisidonil-Medikation eindeutig erleichtert.

Eine kurze Fallschilderung sei hier angeschlossen.

Patient A. K., 36 Jahre, rezidivierende Diskushernie zwischen L Nach einer raschen Bewegung waren heftigste Kreuzschmerzen mit typischer Ausstrahlung in beide Beine und sofortige ausgeprägte Muskelverspannung der Lumbal-, Glutäal- und hinteren Oberschenkelmuskulatur aufgetreten. Hüfte und Lendenwirbelsäule waren völlig unbeweglich. Noch am selben Tag verabreichten wir 3 Kapseln Lisidonil und an den nächsten 2 Tagen je 10 Kapseln. 8 Stunden nach Beginn der Behandlung gab der Patient ein deutliches Gefühl der Lockerung und der Leichtigkeit an, ähnlich der Wirkung eines warmen Bades nach anstrengendem Fußmarsch, das sich am nächsten Tag noch weiter steigerte. Der radikuläre Schmerz war nun lokalisierter, klarer und ohne die dumpfe Allgemeinbeklemmung. Kleine Bewegungen, wie Umdrehen im Bett und Unterlegen der Leibschüssel, waren nun möglich. Auch die Massage konnte in der gelockerten Muskulatur voll zur Wirkung kommen. Am 3. Tag wurde der Versuch der Hernienreposition in Hängelage gemacht, der erstaunlich leicht gelang. Der Patient war damit bis auf eine leichte Schwäche im Ischiadikusgebiet beschwerdefrei.

Diskussion der Ergebnisse

Das Präparat Lisidonil stellt eine Entwicklungsstufe in der Reihe der Antispastika dar, die ein wirkungsvolles Eingreifen in den Symptomenkreis der pathologischen Muskeltonussteigerungen ermöglicht. Neben der symptomatischen Wirkung, die für den spastisch Gelähmten eine wesentliche Erleichterung bringt, bedeutet die Anwendung von Lisidonil eine wertvolle Hilfe in der Rehabilitation, da die Physikotherapie eine bedeutend günstigere Ausgangssituation vorfindet. Eine schätzenswerte Wirkung entfaltet Lisidonil auf die

neurogen enthemmte Blase, indem es in einem hohen Prozentsatz die Blasenfunktion normalisiert. In der Behandlung
lokaler Muskelverspannungen sowie des Torticollis spasticus
konnten wir gewisse positive Wirkungsresultate verzeichnen.
Das Hauptanwendungsgebiet des Lisidonil ist die schwere und
schwerste spastische Parese nach Kapselläsion und beim Querschnittssyndrom. Sein gezielter Einbau in das Rehabilitationsprogramm, gegebenenfalls noch vor Ausbildung von Spastizität, stellt eine wertvolle Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten dar. Eine Einschränkung der Anwendungsmöglichkeit
infolge Nebenerscheinungen konnten wir nur in geringem Maß
und ohne ernste Folgen feststellen.

Zusammenfassung

Es wird über die Erfahrungen mit dem Antispastikum Lisidonil berichtet. Nach kurzen theoretischen Erwägungen über das Wesen der Spastizität werden die Chemie und die Pharmakologie von Lisidonil besprochen. An Hand von 100 mit Lisidonil behandelten Fällen werden allgemeine therapeutische Grundtendenzen und Behandlungsmöglichkeiten aufgezeigt und der erzielte Erfolg der Lisidonil-Therapie mitgeteilt. Erfahrungen mit der Dosierung und der Applikationsart sowie allfällige Nebenerscheinungen werden besprochen. Auf die Anwendungsmöglichkeit bei lokalen Muskelverspannungen, Blasenstörungen und Torticollis spasticus wird hingewiesen und an Hand von 4 Fallbesprechungen über die Behandlungsart berichtet.

Abschließend kann festgestellt werden, daß der Einbau eines Antispastikums in das Rehabilitationsprogramm der spastischen Lähmung einen therapeutischen Fortschritt darstellt. Das Präparat Lisidonil erscheint nach unseren Erfahrungen dafür gut geeignet.

Literatur

M. Boczko und M. Mumenthaler: Neurology 8 (1958):11. — R. Granit: Receptors and Sensory Perception, Oxford University Press, London 1956. — R. Hassler: Vortrag vor der Gesellschaft für Neurologie und Psychiatrie in Wien, Oktober 1962. — R. Hassler und R. Jung: The Extrapyramidal Motor System, Handbook of Physiology II, Washington 1960. — H. Hoff und P. Osler: Neurologie auf den Grundlagen der Physiologie, W. Maudrich, Wien-Bonn 1957. — H. J. Hufschmidt, W. Wappenschmidt und

H. Spuler: Deutsch. Z. Nervenhlk. 182 (1961): 278. — P. Juul-jensen und P. Schleisner: Dan. Med. Bull 6 (1959): 256. — E. Pedersen und P. Schleisner: Act. Psych. Neur. Scand. 34 (1959): 3. — G. Schaltenbrand und H. J. Hufschmidt: Die Rolle des Extrapyramidalen Systems in der Organisation der Motorik. Einführung in die stereotaktische Operation; Schaltenbrand und Baley, G. Thieme, Stuttgart 1959.

Anschrift der Verfasser: Dr. F. Gerstenbrand, Doz. Dr. K. Pateisky und Dr. P. Prosenz, Psychiatrisch-neurologische Universitätsklinik, Wien IX, Lazarettgasse 14.