

Sonderabdruck aus 75. Jahrg. (1963), Nr. 52, S. 924—926

## 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. H. Hoff)

### **Benzotropin (Cogentin) im Rahmen der medikamentösen Behandlung des Parkinson-Syndroms**

Von **H. J. Avenarius** und **F. Gerstenbrand**

Mit 2 Abbildungen

Das pathologisch-anatomische Grundgeschehen des Parkinson-Syndroms, der selektive Ausfall der großen Zellen der Substantia nigra (Hassler 1938), ist irreversibel. Die Krankheit ist progredient, jede therapeutische Bemühung vermag nur eine zeitweilige Besserung der Einzelsymptome zu erreichen. Obwohl die therapeutischen Möglichkeiten durch die günstigen Erfolge stereotaktischer Operationen in den letzten Jahren an Vielfalt gewonnen haben, bleibt, da die Indikationsstellung streng und die Durchführung der Operation auch ein ökonomisches Problem ist, für die größere Zahl der Parkinson-Kranken die konservative, also die physikalische und medikamentöse Behandlung\*. Daneben sind auch die operierten Patienten auf eine Fortsetzung der medikamentösen Behandlung, die freilich zunächst mit geringeren Dosen auskommt, angewiesen.

Für die medikamentöse Therapie stehen heute eine Reihe wirksamer Präparate zur Verfügung. Während die früher gebräuchlichen Alkaloide der Atropin- und Skopolamingruppe, zu erwähnen ist das Homburg 680, das in Amerika verwendete Bellabulgara, sowie der früher beliebte Belladonnawein,

\* Ueber die Gesichtspunkte der modernen Behandlung des Parkinson-Syndroms, unter denen auch die vorliegende Arbeit zu sehen ist, orientiert F. Gerstenbrand, H. Hoff und H. Tschabitscher (1959).

wegen der geringen Steuerbarkeit des Effektes hinsichtlich Erfolg und Toxizität verlassen sind, kommen heute synthetische Pharmaka zur Anwendung, die hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Toxizität sicherer zu handhaben sind.

Ausgehend von der Beobachtung, daß das Antihistaminikum Diphenhydramin (1945) eine günstige Wirkung auf das Parkinson-Syndrom hat (McGavack u. a. 1947), wurde in der folgenden Zeit eine Reihe weiterer Substanzen mit Antihistaminwirkung entwickelt. Die heute verwendeten synthetischen Präparate wirken entweder anticholinergisch oder als Antihistaminikum, andere kombinieren diese Angriffspunkte; zu ihnen gehört das Benzotropin.

Das Benzotropin-Methansulfonat (Cogentin)\* vereinigt, entsprechend seiner Strukturformel (Abb. 1), die anticholinergische Wirkung der Solanaceen-Alkaloide mit der des Antihistaminikums Diphenylhydramin. Die rechte Hälfte der abgebildeten Formel zeigt die Benzolgruppe des Diphenylhydramin, die linke die für die Tropaalkaloide charakteristische Base Tropin.

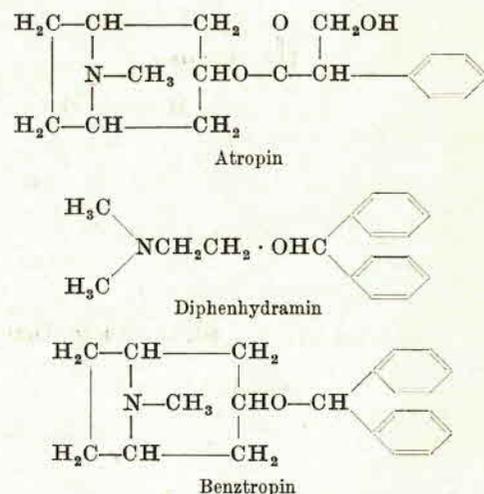


Abb. 1. Entwicklung der Strukturformel von Benzotropin

Cogentin ist ein kristallines, weißes, wasserlösliches Pulver und kommt in Form von Tabletten zu 2 mg und Ampullen zu 1 mg zur Anwendung.

\* Der Herstellerfirma Merck Sharp & Dohme danken wir für die Bereitstellung von Versuchsmengen.

Diese Substanz erwies sich in einer großen Versuchsreihe von Doshay (1954, 1956) sowohl bei alleiniger Verwendung, wie in der Kombination mit Hexyphenidyl (Artane) bei geringerer Toxizität von ausgezeichneter Wirksamkeit auf den Rigor, ebenfalls günstig auf Tremor und okulogyrische Krisen. Keller bestätigt 1960 diese Ergebnisse an einer Reihe von 52 Parkinson-Patienten, deren Zustandsbild bei optimaler medikamentöser Einstellung mit dem nach zusätzlicher Gabe von Cogentin verglichen wird. Es wird betont, daß neben Rigor und Tremor die Muskelsensationen der Parkinson-Kranken, Schmerzzustände und Krämpfe, besonders gut zu beeinflussen sind. Auch er berichtet, daß die Nebenerscheinungen gering sind und stellte einzig in 3 Fällen Mundtrockenheit fest, weist aber auf die Möglichkeit einer leukopenischen oder leukozytären Reaktion hin.

Um Cogentin in geeigneter Weise im Rahmen des Parkinson-Syndroms einsetzen zu können, wurde in einer ersten Versuchsreihe seine spezifische Wirksamkeit bei 26 Patienten erprobt. Es handelte sich dabei um 10 Frauen und 16 Männer im Alter zwischen 46 und 72 Jahren. Diese Gruppe erfüllt folgende Vorbedingungen:

1. Einnahme von Cogentin regelmäßig und länger als 2 Monate\*.
2. völliger Verzicht auf andere Therapie und
3. während dieser Zeit ständige wöchentliche Kontrolle der Wirksamkeit des Präparates.

Nach ätiologischen Gesichtspunkten gruppieren sich diese Patienten wie folgt (Tab. 1):

Tabelle 1. Aetiologie des Parkinson-Syndroms bei 26 Patienten (Cogentin-Behandlung)

	Zahl der Fälle
Paralysis agitans .....	13
Postenzephalitischer Parkinsonismus .....	10
Arteriosklerotischer Parkinsonismus .....	1
Essentieller Tremor .....	2

Ueber die Beeinflussbarkeit der Einzelsymptome gibt die folgende Tab. 2 Auskunft:

\* Durchschnittlich wurde etwa 6 Monate lang, in einem Falle bislang 24 Monate hindurch, ausschließlich mit Cogentin behandelt.

Tabelle 2. Beeinflußbarkeit der Einzelsymptome durch Cogentin

	Besserung				Gesamtzahl der Fälle
	keine	leicht	gut	sehr gut	
Rigor .....	4	12	8	—	24
Tremor .....	3	9	11	2	25
Akinese .....	13	9	2	—	24
Gang .....	9	11	3	—	23
Sprache .....	11	11	2	—	24
Vegetative Symptome .	8	9	7	—	24

In Uebereinstimmung mit den Ergebnissen von Doshay und Keller zeigt sich, daß vornehmlich Tremor und Rigor, aber auch die vegetativen Symptome gebessert werden können. Auf Grund dieser Tatsache ist Cogentin allgemein in den Fällen indiziert, in denen Tremor und Rigor den Schweregrad des Krankheitsbildes bestimmen. Da sich im Laufe der klinischen Erprobung sehr bald gezeigt hat, daß die Beeinflussung des Tremors das Charakteristische an der Cogentinwirkung ist, schien es wünschenswert, zu untersuchen, ob diese spezifische Wirkung des Cogentins irgendwie vom Schweregrad des Tremors abhängt. Eine einfache Unterteilung in Fälle mit schwerem und mit leicht zu nennendem Tremor zeigt hinsichtlich der Ergebnisse nach Cogentinmedikation (Tab. 3), daß eine im Verhältnis große Zahl guter Beeinflussungen unter den schwereren Tremorfällen zu zählen sind, daß aufs Ganze gesehen die Beeinflussung jedes Schweregrades etwa gleich günstig zu erwarten ist.

Tabelle 3. Vergleich der Beeinflussung von schwerem und leichtem Tremor nach Cogentin-Verabreichung

	Besserung				Gesamtzahl der Fälle
	keine	leicht	gut	sehr gut	
Schwerer Tremor .....	2	1	6	—	9
Leichter Tremor .....	1	8	5	2	16

Ein Symptom wurde bislang von der Besprechung ausgenommen: die Schreibstörung. Hier zeigte sich, daß, wie erwartet, die Störung in Abhängigkeit von der Beeinflussung von Rigor und Tremor gebessert werden konnte. Da die Objektivierung der Schreibstörung nicht ganz so leicht ist, wie man annehmen möchte — Schriftgröße, Schreibmaterial und Text müssen stets gleich sein — begnügen wir uns mit

der Feststellung, daß eine erkennbare Besserung der Schrift in 16 der 26 Fälle eintrat.

Zur Frage der Beeinflußbarkeit der Schreibstörung wurde, da, wie gesagt, die ambulante Kontrolle der Schreibstörung über Monate hinaus wegen der nicht gleichzuhaltenden Bedingungen keine vergleichbaren Resultate liefert, folgender Versuch unternommen:

6 Patienten (4 Männer, 2 Frauen) mit jeweils etwa mittelstarkem Tremor wurden gebeten, sich für einen Tag zur Verfügung zu stellen. Nach 2 Schriftproben in halbstündigen Abständen wurden je 2 Ampullen Cogentin (= 2 mg) intravenös gegeben. Anschließend erfolgten zunächst 5 Schriftproben in halbstündigen Abständen, dann 2 in stündlichen Abständen, eine 6 Stunden nach der Injektion, und je eine nach 18 und 24 Stunden, wobei die letzteren uns zugeschickt wurden und nur bedingt verwertbar sind. In 2 Fällen trat eine Besserung der Schrift bereits bei der ersten Probe, also eine halbe Stunde nach der Injektion ein. In beiden Fällen hielt die Besserung etwa 18 Stunden an. In einem Fall war die Besserung so auffällig, daß, obwohl ein Einzelfall vorliegt, das Ergebnis durch eine Abbildung (Abb. 2) veranschaulicht werden soll.

30 Minuten vor der Injektion

Injektion von 2 mg Cogentin i. v.

30 Minuten danach

60 Minuten danach

90 Minuten danach

Abb. 2. Schriftproben der Patientin C. H., 68 Jahre, Paralysis agitans, zur Demonstration einer prompten Besserung des Schriftbildes nach intravenöser Injektion von 2 mg Cogentin

In den 4 anderen Fällen war kein Einfluß auf das Schriftbild zu bemerken.

In 5 Fällen bestanden diffuse Schmerzzustände vornehmlich im Bereich der Rückenmuskulatur, die ausnahmslos durch die Cogentineinstellung behoben werden konnten. Von 5 Fällen mit okulogyrischen Krisen wurden 2 gebessert.

Wie wirkt sich die Therapie des Parkinson-Syndroms allein mit Cogentin auf das Gesamtbild der Erkrankung aus? Zur Beantwortung dieser Frage haben wir unsere Fälle nach Schweregraden eingeteilt, wobei auf der Hand liegt, daß eine solche Gruppierung in leicht (+), mittelgradig (++) und schwer (+++) mit Schwierigkeiten behaftet ist, die nur durch schematisches Verfahren zu umgehen sind. Die folgende Tab. 4 zeigt die Gruppierung vor der Cogentinbehandlung und nach über zweimonatiger Medikation.

Tabelle 4. *Beeinflussung des Gesamtbildes des Parkinson-Syndroms durch Cogentin*

	-/+	+	++	+++	Gesamtzahl der Fälle
Vor der Behandlung	—	5	18	3	26
Nach der Behandlung	2*	16	6	2	26

\* 2 Fälle mit essentiellen Tremor.

Die Beeinflussung der mittelgradigen Fälle ist gut, in einzelnen Fällen günstiger, als es die obenstehende Tabelle zusammenfassend zum Ausdruck bringen kann. Ohne das Material an dieser Stelle näher demonstrieren zu können, sei mitgeteilt, daß in allen besonders gut beeinflussten Fällen Rigor und Tremor im Vordergrund standen, wie das nach den obigen Ausführungen zu erwarten war.

Hinsichtlich der Dosierung zeigten sich die günstigsten Erfolge bei Gaben von  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  Tabletten pro die, wobei in einzelnen Fällen  $\frac{1}{2}$  Tabletten ausreichten, in anderen gelegentlich  $\frac{3}{4}$  notwendig wurden.

Es ist selbstverständlich, daß die medikamentöse symptomatische Therapie dauernd fortgesetzt werden muß. Da das Parkinson-Syndrom ein progredientes Leiden ist, ferner bei allen Anti-Parkinson-Präparaten einschließlich Cogentin mit einem Gewöhnungseffekt zu rechnen ist, vermag nach einiger Zeit die Medikation die Symptome nicht mehr genügend zu beeinflussen. Weil eine Erhöhung der Dosis nicht den entspre-

chenden Erfolg bringt und diese wegen der dann auftretenden Nebenerscheinungen oft auch nicht möglich ist, wird die Kombination mit einem anderen Anti-Parkinson-Mittel notwendig, um eine erfolgreiche Therapie zu gewährleisten.

Die Toxizität von Cogentin ist gering, die folgende Tab. 5 gibt darüber Auskunft.

Tabelle 5. *Nebenerscheinungen bei Cogentin-Medikation (26 Fälle)*

	Zahl der Fälle
Schwindelzustände .....	5
Trockenheit im Mund .....	2
Akkommodationsstörung .....	1
Psychische Störung* .....	1

\* Bei einer 67jährigen Frau mit Paralysis agitans kam es nach 14tägiger Einnahme von  $\frac{1}{2}$  Tabletten Cogentin täglich ohne weitere Zusatztherapie zu einem ängstlich-paranoiden Zustandsbild, das sich nach Absetzen des Medikamentes zurückbildete.

In 2 Fällen mußte die Therapie wegen dieser Nebenerscheinungen abgebrochen werden, in den übrigen Fällen genügte eine symptomatische Behandlung der Komplikationen.

Während die Verabreichung von Cogentin ohne weitere Zusatztherapie hinsichtlich der Wirksamkeit zunächst orientierenden Charakter hatte, soll nun über die Erfolge berichtet werden, die Cogentin bei optimaler Ausnutzung seiner Wirkung auf Tremor und Rigor im Rahmen des gesamten Therapieschemas hat. Zwei Gründe sprechen für eine grundsätzliche Verwendung von mehreren Anti-Parkinson-Medikamenten beim Aufstellen eines Therapieplanes: einmal die größere therapeutische Wirkungsbreite, zum anderen die Herabsetzung der Toxizität des einzelnen Medikamentes durch die durch eine Kombination mehrere Medikamente mögliche Reduzierung der Dosis des einzelnen Präparates.

Seit der Auslieferung von Cogentin wurde die Kombination dieses Präparates bei uns unter anderem mit Aturban\* erprobt und unter den oben bereits skizzierten Bedingungen zur Auswertung zusammengestellt.

Wir überblicken den Krankheitsverlauf in 23 Fällen durch dauernde, etwa vierwöchige Kontrollen. Die Patienten, 7 Frauen und 16 Männer, waren zwischen 50 und 78 Jahren alt; über die Aetiologie des Zustandsbildes orientiert Tab. 6:

\* Fa. Ciba.

Tabelle 6. *Aetiologie des Parkinson-Syndroms bei 23 Patienten (Cogentin-Aturban-Behandlung)*

	Zahl der Fälle
Paralysis agitans .....	12
Postenzephalitischer Parkinsonismus .....	9
Arteriosklerotischer Parkinsonismus .....	1
Essentieller Tremor .....	1

Die Kombination von Cogentin zur Aturbanmedikation erlaubte eine Reduktion der Aturban dosis; die Kombination von  $\frac{3}{2}$  Tabletten Cogentin und 2 Tabletten Aturban täglich wurde als Grunddosierung angesehen, bei der nach unseren Erfahrungen nur geringgradige Korrekturen notwendig wurden. Die Beeinflussung der Einzelsymptome durch diese Kombinationstherapie zeigt die Tab. 7.

Tabelle 7. *Beeinflußbarkeit der Einzelsymptome durch Kombination von Cogentin mit Aturban*

	Besserung				Gesamtzahl der Fälle
	keine	leicht	gut	sehr gut	
Rigor .....	3	7	13	—	23
Tremor .....	3	6	13	1	23
Akinese .....	9	13	—	—	22
Gang .....	7	8	7	—	22
Sprache .....	10	12	—	—	22
Vegetative Symptome .	4	13	5	—	22

In 5 von 23 Fällen traten als Komplikation Schwindelzustände auf. Damit zeigen sich schon im Vergleich der relativ kleinen Gruppen, die zur Auswertung zur Verfügung standen, folgende Ergebnisse einer Kombinationstherapie zwischen Cogentin und Aturban gegenüber der alleinigen Verabreichung von Cogentin:

1. gleichbleibender Gesamterfolg hinsichtlich Tremor und Rigor, was bedeutet, daß bei optimaler Einstellung mit Aturban die zusätzliche Gabe von Cogentin die Wirkung der Medikation in bezug auf Tremor und Rigor zu verbessern in der Lage ist,
2. durch günstigere Beeinflussung von Gang und Akinese Ausweitung des Wirkungsspektrums,
3. durch geringere Dosis des einzelnen Medikamentes Herabsetzung der Toxizität und

4. die Dosis brauchte in 15 von 23 Fällen über 4 Monate hinaus nicht geändert zu werden, so daß die Wirksamkeit auch hinsichtlich ihrer Dauer gegenüber der alleinigen Cogentintherapie günstiger ist.

Das Gesamtbild der Erkrankung läßt sich durch die skizzierte Kombinationstherapie wie folgt beeinflussen (Tab. 8):

Tabelle 8. *Beeinflussung des Gesamtbildes des Parkinson-Syndroms durch Kombination von Cogentin mit Aturban*

	+/-	+	++	+++	Gesamtzahl der Fälle
Vor der Behandlung	—	5	15	3	23
Nach der Behandlung	3	16	3	1	23

Auch hier ergibt sich ein Vorteil der Kombination gegenüber der Verabreichung eines einzelnen Medikamentes; insgesamt ist die Beeinflussung sicherer.

Als Hinweis sei die Anmerkung gestattet, daß wir seit mehreren Jahren bei der Behandlung zerebellarer Zustandsbilder verschiedener Genese eine Kombination von Ondasil\* mit einem Antihistaminikum mit Erfolg anwenden. So wurde mit günstigen Resultaten in 6 Fällen auch die Kombination von täglich 3mal 1 Ondasil-forte-Drageé mit  $\frac{2}{2}$  bis  $\frac{3}{2}$  Tabletten Cogentin erprobt.

Zusammenfassung: Benzotropin (Cogentin), ein Präparat mit anticholinergischer und Antihistaminwirkung wurde in einer ersten Untersuchungsserie allein in einer Dosierung von  $\frac{5}{2}$  bis  $\frac{7}{2}$  Tabletten täglich bei 26 Patienten erprobt. Es zeigt sich die charakteristische Wirksamkeit des Medikamentes auf Rigor, Tremor, Muskelsensationen und okulogyrische Krisen, wobei die Toxizität gering ist. In einer zweiten Untersuchungsserie wird Cogentin zugleich mit Aturban im Rahmen einer Kombinationstherapie gegeben und es werden 25 der so behandelten Kranken untersucht. Es zeigt sich dabei, daß die Kombination hinsichtlich Wirkungsbreite und Herabsetzung der Toxizität gegenüber der Verabreichung eines einzelnen Präparates Vorteile hat, wobei die spezifische Wirkung des Cogentins auch bei geringgradiger Dosierung voll ausgenutzt wird, so daß dieses Präparat eine begrüßenswerte Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten beim Parkinson-Syndrom darstellt.

\* Fa. Ciba.

Literatur: Doshay, L. J.: J. Amer. Med. Ass., 156 (1954), S. 680. — Derselbe: Med. Clin. North America, 40 (1956), Nr. 5. — Derselbe: J. Amer. Med. Ass., 162 (1956), S. 1031. — McGavack, T. H. und Mitarbeiter: Amer. J. Med. Sc., 213 (1947), S. 418. — Gerstenbrand, F., Hoff, H. und Tschabitscher, H.: Wien. med. Wschr., 109 (1959), S. 73. — Hassler, R.: J. Psychol., Leipzig, 48 (1938), S. 387. — Keller, H. H.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 695.