

ERFAHRUNGEN MIT ANTISPASTISCHEN MITTELN

F. GERSTENBRAND und K. PATEISKY

Psychiatrisch-neurologische Universitätsklinik, Wien, Österreich

Im Rahmen der Therapie neurologischer Erkrankungen kommt der Behandlung der spastischen Parese als Folge einer Läsion des zentralen motorischen Neurons grösste Bedeutung zu.

Zwei Aspekte dominieren bei den gegenwärtigen Vorstellungen über den Pathomechanismus der spastischen Parese. Der eine Aspekt lässt erkennen, dass der Aufbau einer fein gezielten Willkürbewegung erst dadurch möglich wird, dass die Bewegungsmuster lebensnotwendiger Reflexketten durch die Tätigkeit des corticospinalen Systems gehemmt und modifiziert werden. Eine Laesion des corticospinalen Systems behindert das Auflösungsvermögen der Massenreflexketten und hemmt so die Willkürbewegung.

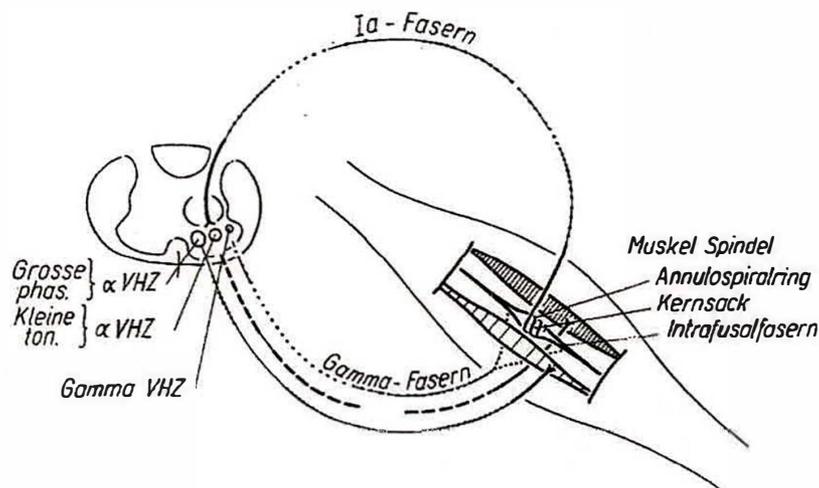


Abb. 1.

Der andere Aspekt stützt sich auf die Erkenntnisse über das Gammasytem (Abb. 1). Das Gammasytem, bestehend aus der Gammaschleife (Gamma-vorderhornzelle, Gamma-faser, Muskelspindel, Anulospiralring und I-a Faser), sowie aus den spinalen und supraspinalen Zuflüssen, initiiert mit seiner Tätigkeit jede Bewegung, indem es die motorisch direkt effektiven kleinen und grossen Alpha-Vorderhornzellen schwellenempfindlich einstellt. Bei der Spastizität besteht eine Hyperaktivität im bewegungsvorbereitenden Gammasytem.

Zweck einer wirkungsvollen Therapie muss sein, einerseits die Hyperaktivität in entsprechender Weise medikamentös zu mindern, und andererseits durch eine gezielte Physiotherapie die Auflösbarkeit der gesteigerten Massenreflexe wieder zu erreichen.

Die heute in grosser Zahl bei umstrittener Wirkung zur Verfügung stehenden Antispastica lassen sich nach den pharmakologischen Voruntersuchungen entsprechend den Angriffspunkten in verschiedene Gruppen einteilen (Abb. 2).

Antispastica, Muskelrelaxantien, Myotonolytica

Cerebrale allgemeine Hemmung:

Luminal, Brom

Thalamocorticale und limbische Hemmung:

Meprobamat, Librium

Tectoreticuläre (ascend. u. descend.) Hemmung:

Largactil, Sanoma, Trancopal

Zwischenneuron-Hemmung:

Mephenesin, Paraflex, Gamaquil
Quiloflex, Mydocalm

Gammastreifen-Hemmung:

Lisidonil »28882« (Chlorpromazin, Mephenesin,
Meprobamat, Novocain)

Neuromuskuläre Endplatte-Hemmung:

Curare, Novocain, Magnesiumsalze

Muskelrezeptoren-Hemmung:

Novocain

Abb. 2

In diesem Rahmen soll über die Wirkstoffe »Lisidonil« und über ein diesem nahestehendes Präparat »28882-Ba« beide von der Firma Ciba, Basel, berichtet werden. Bei Lisidonil handelt es sich um ein Derivat der Triazingruppe (Abb. 3):

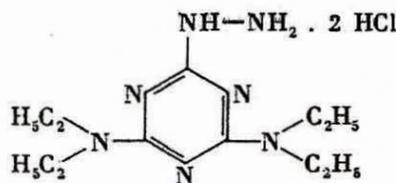


Abb. 3

2-Hydrazino-4,6-bis-diaethylamino-1,3,5-triazin-Dihydrochlorid, eine weisse, wasserlösliche Substanz, die stark saure Lösungen ergibt.

Im Tierversuch hemmt Lisidonil die polysynaptische intraspinale Reflexübertragung. Daneben ist bei Lisidonil weniger stark als bei 28882-Ba eine

hemmende Wirkung auf das Gamma-system und zwar an der Muskelspindel nachgewiesen.

Zur objektiven Erfassung der Wirkung wurden zunächst Testuntersuchungen bis zur Stabilisierung des Trainingseffektes durchgeführt, und zwar: der Widerstand gegenüber passiven Bewegungen wurde mittels eines modifi-

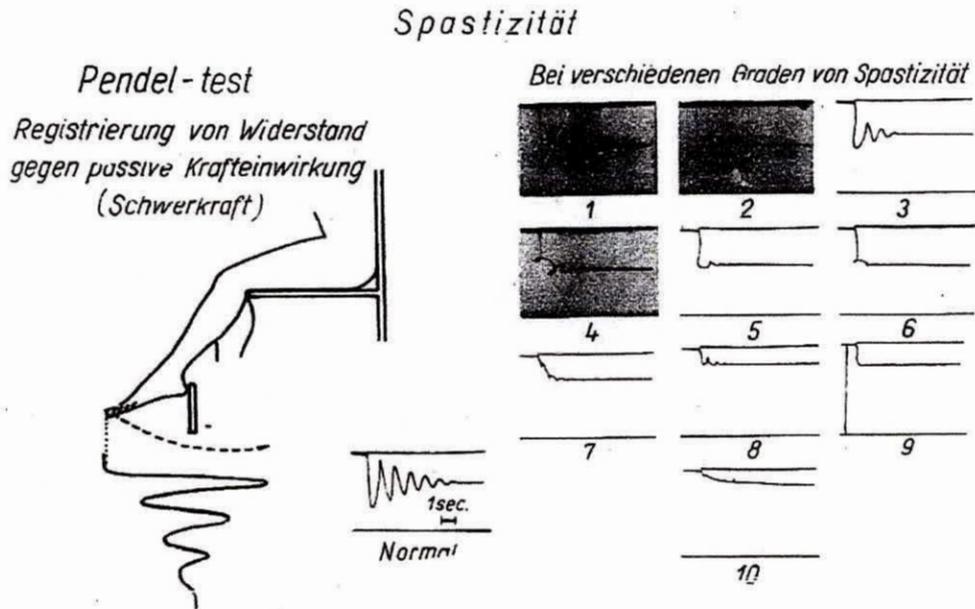


Abb. 4

zierten Pendeltestes (Abb. 4), die Feinmotorik im Klopftest (Abb. 5) und die Grobmotorik im Beuge-Strecktest (Abb. 6) erfasst. Bei beiden Substanzen konnte mit Hilfe dieser Testuntersuchungen eine antispastische Wirkung festgestellt werden.

Es wurden 100 Patienten mit spastischen Paresen verschiedener Ätiologie (Abb. 7) untersucht, und zwar: 35 Fälle mit cerebralen Läsionen (prae- und postoperative Hirntumore, Hirnabszesse, Gefäßherde verschiedener Genese, Hirnverletzungen und geburtstraumatische Läsionen) und 65 Fälle mit spinalen Läsionen (traumatische Querschnittsläsionen, Syringomyelie, Zustand nach Hämatomyelie, demyelinisierende Erkrankungen und Systemerkrankungen) ausgewählt. Das Alter der Patienten lag zwischen 3 und 82 Jahren. Beide Geschlechter waren in gleicher Zahl vertreten.

Der Grad der Spastizität wurde in 4 Stufen eingeteilt (Abb. 7): leichte Spastik — 8 Fälle, mittelgradige Spastik — 48 Fälle, schwere Spastik — 36 Fälle und hochgradige Spastik — 8 Fälle. Diese Patienten wurden systematisch mit Lisidonil und weitere 28 Patienten mit 28882-Ba behandelt. Bei schwerer Spastik wurde mit i. v.-Infusionen begonnen, später in i. m.-Injektionen

und schliesslich in peroraler Applikation fortgesetzt. Folgende Dosierungen haben sich dabei als zweckmässig herausgestellt (s. Abb. 8).

	Lisidonil	28882-Ba
i. v. Infusionen	50—150 mg (1—3 Amp.)	1—2 Amp. (0,5—1,0 mg)
i. m. Injektionen	50—100 mg (1—2 Amp.)	1 Amp. (0,5 mg)
peroral	4—10 Kapseln (600—1500 mg)	3—5 Tabletten (30—50 mg)

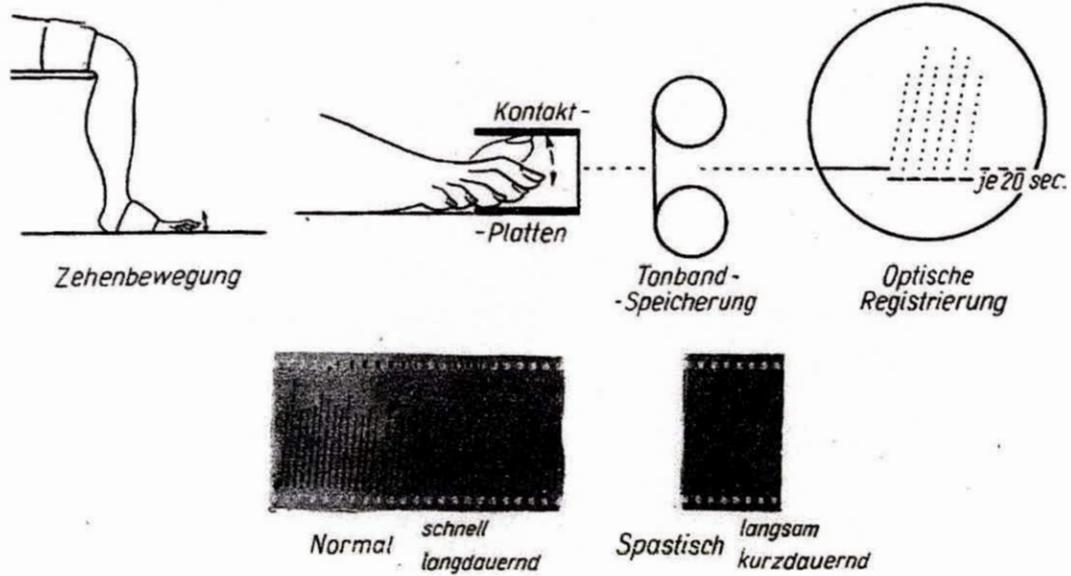


Abb. 5
Spastizität KLOPF-TEST Registrierung der distalen Feinmotorik

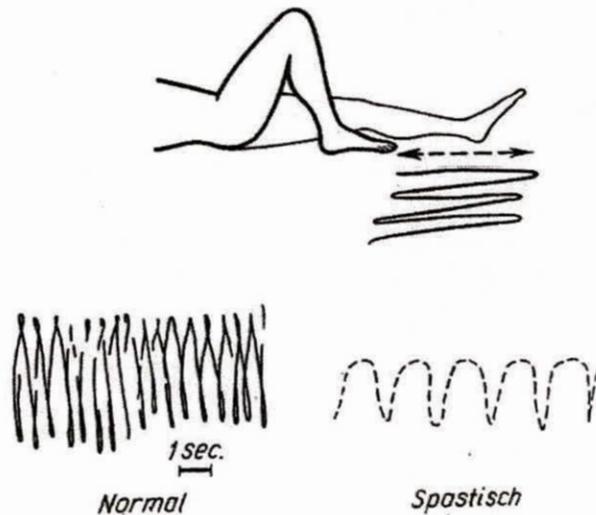
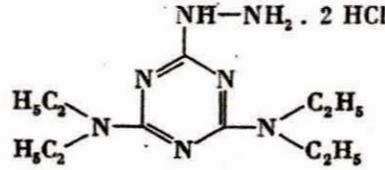


Abb. 6
Spastizität BEUGE-STRECK-TEST Registrierung der proximalen Grobmotorik

Lisidonil



2-Hydrazino-4,6-bis-diäthylamino-1,3,5-triazin-Dihydrochlorid

Einteilung der mit Lisidonil behandelten Fälle nach klinischer Diagnose

Hirntumor	7	Syringomyelie	14
Hirnabscess	2	Hämatomyelie	7
Apoplexie	8	Traumat. Querschn.	5
Thrombosen	9	Spin. Tumoren	9
Schädeltrauma	6	Demyelin. Erkrank. .	17
Geburstrauma	3	Systemerkrankungen	13
	<u>35</u>		<u>65</u>

Abb. 7

Einteilung der mit Lisidonil behandelten Pat. nach Grad der Spastizität

Leichte Spastizität	8
Mittelgrad. Spastizität	48
Schwere Spastizität	36
Hochgrad. Spastizität	8
	<u>100</u>

Abb. 8

Dosierungsschema

	Lisidonil	28882-Ba
Intravenöse Infusion	50—150 mg (1—3 Amp.)	0,5—1,0 mg (1—2 Amp.)
I. m. Injektion	50—100 mg (1—2 Amp.)	0,5 mg (1 Amp.)
Perorale Verabreichung	600—1500 mg (4—10 Kapseln)	30—50 mg (3—5 Tabl.)

Abb. 9

Die Wirkungsgrade auf die Spastizität wurden neben der Möglichkeit einer Verschlechterung, die wir in keinem unserer Fälle beobachten konnten, in 5 Grade eingeteilt:

1. Keine Wirkung
2. Mässige Wirkung
3. Befriedigende Wirkung
4. Gute Wirkung
5. Sehr gute Wirkung (Abb. 10).

Wie sich aus der Tabelle entnehmen lässt, konnten wir nur in 3 Fällen keinerlei Wirkung feststellen, auch mit anderen Medikamenten konnte die Spastizität hier nicht reduziert werden. In die zweite Gruppe fallen 20% der Fälle, davon $\frac{2}{3}$ mit dem Spastizitätsgrad 4 und 5. In die Gruppe 3 fallen 46%, wobei wieder zirka die Hälfte eine ausgeprägte Spastizität aufwies. In Gruppe 4 fallen 26% und in Gruppe 5 schliesslich 5%.

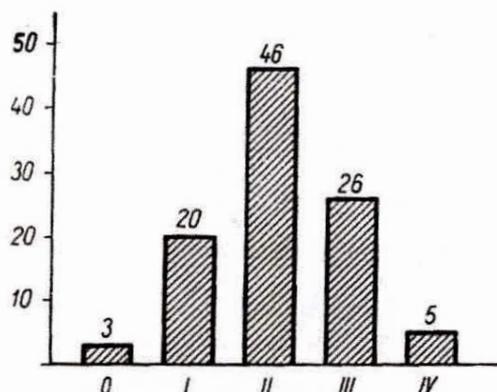


Abb. 10.

Behandlungseffekt mit dem Antispasticum LISIDONIL

28882-Ba wurde bei 38 Fällen (Abb. 11) in der vorgenannten Dosierung verabreicht. Die tabellarische Übersicht der Ergebnisse zeigt eine ähnliche Verteilung wie bei Lisidonil, doch zeigte es bei besonders schweren Fällen von Spastizität eine stärkere Wirkung.

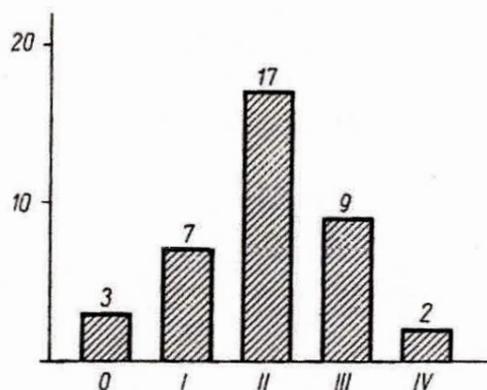


Abb. 11.

Behandlungseffekt mit dem Antispasticum CIBA 28882

Beide Präparate hatten, neben der lockernden Wirkung auf die Spastizität der Extremitäten, eine günstige Wirkung bei Blasenstörungen, insbesondere auf die kontrahierte Blase bei Querschnittsyndromen.

Nebenerscheinungen konnten gelegentlich bei der i. v. Infusion von Lisidonil in Form von Kollapsneigung und Venenwandschädigungen beobachtet

werden. Bei peroraler hoher Dosierung traten nur selten leichte Magenbeschwerden auf. Bei höherer peroraler Dosierung kam es wahrscheinlich mit der Verminderung der Spastizität durch den Wegfall der »spastischen Krücke« zu einem deutlicheren Hervortreten der Muskelschwäche, sowie bei Fällen von multipler Sklerose zu einer Verstärkung der cerebellaren Symptome, weshalb in solchen Fällen die Dosis gesenkt werden musste.

Zusammenfassend kann aus den klinischen Untersuchungen gesagt werden, dass mit den Substanzen Lisidonil und 28882-Ba, die aus der Triazinreihe stammen und von denen Lisidonil spinal und geringer an den Muskelspindeln hemmend wirkt, während 28882-Ba einen stärkeren Effekt auf die Muskelspindeln ausübt antispastische Effekte im Sinne einer Auflockerung erzielt werden können, welche die Behandlung der Spastizität mit physikalischen Massnahmen wesentlich erleichtern.

III. CONFERENTIA HUNGARICA
PRO THERAPIA ET
INVESTIGATIONE IN PHARMACOLOGIA

THIRD HUNGARIAN CONFERENCE
ON THERAPY AND PHARMACOLOGICAL
RESEARCH

ТРЕТИЯ ВЕНГЕРСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ВОПРОСАМ ТЕРАПИИ
И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ

DRITTE UNGARISCHE KONFERENZ
FÜR THERAPIE UND
PHARMAKOLOGISCHE FORSCHUNG

BUDAPEST
6. X. 1964—11. X. 1964

REDIGUNT

DR. B. DUMBOVICH DR. G. FEKETE DR. K. RAÁB

*Under the management of the
Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest*

Resp. Dr. B. Dumbovich

BUDAPEST 1965