

Muskel u. Psyche, Symp. Wien 1963, pp. 133-138 (S. Karger, Basel/New York 1964)

Therapeutische Erfahrungen mit Diazepam bei extrapyramidalen Krankheitsbildern

H. BRUCK, F. GERSTENBRAND und P. PROSENZ, Wien

Diazepam entfaltet nach der derzeitigen Meinung seine pharmakodynamische Wirkung auf basale, diencephale und mesencephale Gehirnteile. Deshalb liegt es nahe, den Einfluß dieser Substanz auf neurologische Krankheitsbilder zu untersuchen, deren morphologisches Korrelat in den erwähnten Gehirnregionen zu finden ist. Wir haben an einer allerdings noch geringen Fallzahl klinische Untersuchungen über den Einfluß von Diazepam auf das Parkinson-Syndrom und hyperkinetisch-hypotone Krankheitsbilder vorgenommen. Bei diesen Versuchen gingen wir von folgenden pathophysiologischen, allerdings hypothetischen Überlegungen aus (Abb. 1):

Auf der Abbildung sind die für Rigidität und Spastizität bedeutungsvollen Mittel- und Zwischenhirnformationen schematisch dargestellt. Es sind die Pyramidenbahn, die Verbindungen von den kortikalen Suppressorareae zu Mittel- und Zwischenhirnformationen ersichtlich. Ferner das thalamokortikale System (Nucleus ventralis anterior thalami und Globus pallidus), das als zentrale Repräsentation der tonischen Muskelspannung bezeichnet wird. Weiter die Substantia nigra, die als zentrale Repräsentation des Gammasytems angesehen wird und für den Ablauf des phasischen Dehnungsreflexes als wesentlich erachtet wird. Außerdem sind in die Abbildung retikuläre Hirnstammformationen sowie der Nucleus Deiters – als Alphanotonen-Stimulatoren – eingezeichnet.

Beim Parkinsonsyndrom soll es durch den funktionellen Ausfall der Substantia nigra zu einem antagonistischen Überwiegen der Funktionseinheit: vorderer Thalamuskern-Globus pallidus kommen. Damit dominiert der Regelkreis der Muskelspannung, und es wird eine tonische Spannungserhöhung, der Rigor auftreten (HASSLER).

Bei Annahme eines Angriffspunktes von Diazepam am limbischen System ist eine Dämpfung der in den entsprechenden Funktionskreisen zirkulierenden Impulse zu erwarten. Dementsprechend ist eine

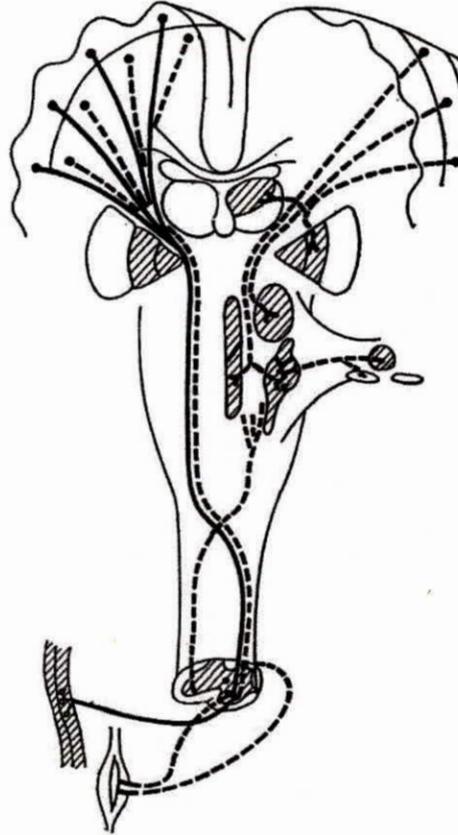


Abb. 1. Vereinfachte schematische Übersicht über Muskelbewegung und Muskelspannung regulierende Bahnsysteme. Gestrichelt: Bahnen von prämotorischen kortikalen Arealen zur pallidothalamischen Funktionseinheit, Nucleus niger, zu retikulären Hirnstammformationen und zum Nucleus Deiters, von hier gemeinsam zu den Gammavorderhornzellen absteigend; efferente Gammafasern zu den Muskelspindeln mit rückläufiger afferenter Verbindung (Gammaschleife). Durchgezogen: Pyramidenbahnen.

Dämpfung der in den Nucleus ventralis anterior thalami einfließenden Erregungen anzunehmen. Letzterer stellt jedoch sowohl eine wichtige Umschaltstelle im Papez-circuit als auch einen Teil der Repräsentation der thalamokortikalen Rigorsteuerung dar. Unter Valium kann nach diesen Überlegungen eine Reduktion des Rigors erwartet werden. Allerdings kann man gleichzeitig annehmen, daß die Akinese durch Reduktion der affektiven Stimulierung eine Verstärkung erfährt und damit die Antriebsarmut des Parkinsonkranken noch ausgeprägter in Erscheinung tritt.

Bei den hyperkinetischen Syndromen ist zu erwarten, daß gerade die Reduktion der affektiven Stimulierung sich auf das klinische Bild

günstig auswirkt, da z. B. schon lange bekannt ist, daß sich die choreatische Bewegungsunruhe durch affektive Einflüsse wesentlich verstärkt.

1. Klinische Untersuchungen beim Parkinson-Syndrom

Wie aus Tabelle I ersichtlich ist, wurde Diazepam peroral in relativ niedriger Dosierung (3mal 2 mg) bei 6 Patienten, intravenös in der Einzeldosis von 5–10 mg bei 7 Patienten verabreicht. Es zeigte sich, entsprechend unseren theoretischen Erwartungen, daß der Rigor tatsächlich regelmäßig eine Abnahme erfuhr, während der Tremor, scheinbar im Rahmen der psychischen Dämpfung, nur kurzzeitig reduziert werden konnte. 7 Patienten zeigten eine deutliche Rigorab-

TABELLE I
Dosierung, Therapieeffekt und Nebenwirkungen von Valium
beim Parkinson-Syndrom

Dosierung	Anzahl Patienten	Rigorabnahme			Nebenwirkungen		
		stark	gering	fehlend	stark	gering	fehlend
Valium p.o. 3 × 2 mg	6	3	3	0	1	3	2
Valium i.v. 5–10 mg	7	4	2	1	3	3	1
Total	13	7	5	1	4	6	3

Positiver Effekt auf den Rigor bei 12 Patienten
Störende Nebenwirkungen bei 10 Patienten
Valium mußte abgesetzt werden bei 4 Patienten

nahme, 5 Patienten eine mäßige und nur 1 Patient keine feststellbare Rigorabnahme. Diese Wirkung hielt bei intravenöser Zufuhr etwa 2 h an. Bei peroraler Dauermedikation war die Reduktion des Rigors zwar permanent, doch stellte sich wie erwartet bei einer Anzahl von Patienten eine wesentliche Verstärkung der Akinese ein. Die Patienten klagten über eine Antriebsstörung, teilweise auch über ein Benommenheitsgefühl und allgemeines Schwächegefühl. Mehrmals verstärkte sich die Sprachhemmung, und auch die Gangstörung erfuhr eine Verschlechterung. Bei der intravenösen Applikation wurde von 2 Patienten über eine Sprachhemmung und ein Schwächegefühl am nächsten

Tag geklagt, während unmittelbar nach der Injektion nur die Abnahme des Rigors subjektiv und objektiv vermerkt werden konnte.

Diazepam mußte wegen starker Nebenerscheinungen in 4 Fällen abgesetzt werden, bei 6 Patienten traten die Nebenwirkungen nicht störend in Erscheinung und 3 Patienten waren frei von Nebenerscheinungen (Tabelle I).

Bei der klinischen Erprobung konnten wir also feststellen, daß Diazepam spezifisch zu einer Abnahme des Rigors führt, die Medikation jedoch nur bei Parkinsonkranken durchführbar ist, bei denen der Rigor im Vordergrund der Symptomatik steht. Der Einfluß auf den Tremor ist relativ geringer und vorübergehend. Durch eine länger dauernde, sehr niedrig dosierte Diazepamverabreichung unter Beibehaltung der entsprechenden Basistherapie kann eine Lockerung rigorös versteifter Extremitäten erreicht werden. Bei ausgeprägter Akinese halten wir die Substanz für nicht indiziert.

2. Klinische Untersuchungen beim hyperkinetisch-hypotonen Syndrom

Bei den extrapyramidalen Krankheitsbildern des hyperkinetisch-hypotonen Formenkreises konnten wir an bisher insgesamt 24 Fällen die Erfahrung machen, daß Diazepam sowohl zu einer deutlichen Abnahme der Frequenz als auch des Ausmaßes hyperkinetischer Bewegungsunruhen führt.

TABELLE II
Krankengut mit hyperkinetisch-hypotonem Syndrom

Diagnose	Zahl der Fälle	Abnahme der Hyperkinesen		
		deutlich	mässig	fehlend
Chorea	7	3	3	1
(degenerativ)	(5)	(2)	(2)	(1)
(enzephalitisch)	(1)	(1)		
(vaskulär)	(1)		(1)	
Athetose	2		2	
Ballismus	1	1		
Torticollis spast.	10	4	4	2
Organ. Tic	4	1	2	1
Gesamtzahl:	24			

Durchschnittliche Dosierung: 30 mg/die

Wie aus der Tabelle II ersichtlich ist, sprechen besonders die an Chorea leidenden Patienten gut auf das Präparat an. Jene beiden Fälle, bei denen die choreatische Bewegungsunruhe ätiologisch durch eine Enzephalitis bzw. durch ein vaskuläres Geschehen bedingt war, sind allerdings nur bedingt verwertbar, da bei dieser Ätiologie über den Verlauf praktisch keine Voraussagen gemacht werden können. Die gute Wirksamkeit bei der Chorea Huntington ist zweifellos teilweise auch auf die psychotrope Wirkung der Substanz zurückzuführen. Wir konnten fast ausnahmslos beobachten, daß die häufig erhöhte Reizbarkeit, Aggressivität und Stimmungs labilität wesentlich vermindert wird. Auch beim Torticollis spasticus hat sich das Präparat, in Kombination mit psychotherapeutischen und physikalischen Maßnahmen, therapeutisch als sehr wertvoll erwiesen. Ein an Hemiballismus erkrankter Patient sprach gut auf die Behandlung an. Bei den in der Tabelle unter «Organischer Tic» angeführten 4 Fällen handelte es sich zweimal um einen Hemispasmus faciei; ein Patient ist derzeit praktisch beschwerdefrei, der zweite Patient wesentlich gebessert. Mäßige Erfolge waren bei den athetotischen Zuständen zu verzeichnen, wobei allerdings betont werden muß, daß bei zusätzlicher Medikation von Diazepam zu Reserpinkörpern, Phenothiazinen und Alpha-Methyl-Dopa eine Abnahme der oft sehr schmerzhaften Muskelverspannungen erreicht werden kann.

Die Dosierung von Diazepam erfolgte auf Grund der bereits früher gemachten Erfahrungen immer einschleichend. Die Substanz wurde teils parenteral und teils peroral verabreicht. Die mittlere Dosierung bei peroraler Medikation liegt bei 30 mg täglich. Bei der parenteralen Applikation werden unter einschleichender Dosierung bis zu 30 mg als Infusion anstandslos vertragen.

Schwerere Nebenwirkungen konnten nicht beobachtet werden.

Zusammenfassung

An 13 Patienten mit Parkinsonsyndrom und 24 Patienten mit hyperkinetisch-hypotonem Syndrom (Chorea versch. Ätiologie, Athetose, Ballismus, Torticollis spasticus, organischer Tic) wurde Diazepam (Valium) verabreicht. Es konnte bei fast allen Parkinsonpatienten eine Abnahme des Rigor und gering auch des Tremor, allerdings auch eine Zunahme der Akinese festgestellt werden. Deshalb erscheint Diazepam nur bei Fällen mit starkem Rigor und gering ausgeprägter Akinese indiziert. Bei den hyperkinetischen Krankheitsbildern zeigte sich durchwegs eine Reduktion der Unruhebewegungen, zum Teil allerdings erst bei Kombination mit anderen Substanzen. Bei der gewählten niedrigen Dosierung des Diazepam konnten keine schwereren Nebenwirkungen beobachtet werden.

Summary

Diazepam (Valium) was administered to 13 patients with Parkinson's syndrome and to 24 with the hyperkinetic-hypotonic syndrome (chorea of diverse etiology, athetosis, ballism, spastic torticollis, organic tic). In almost all patients with Parkinson's syndrome a reduction in rigor and a slight reduction in tremor were observed, but also an increase in akinesia. Hence diazepam appears indicated only in cases of severe rigor with mild akinesia. In cases of the hyperkinetic syndrome a clear reduction in agitated movements was evident, although in some cases not until diazepam had been combined with other substances. No severe side effects were observed from the low dosage chosen.

Résumé

13 malades avec syndrome parkinsonien et 24 avec syndrome hypercinétique et hypotonique (chorée d'étiologies diverses, athétose, ballisme, torticollis spastique, tics organiques) ont reçu du diazépam (Valium). Chez presque tous les parkinsoniens, le médicament a procuré une diminution de la rigidité et, dans une faible mesure, des tremblements accompagnée toutefois d'une augmentation de l'acinesie. Le diazépam ne paraît donc être indiqué que dans les cas de forte rigidité avec faible acinesie. Dans les tableaux cliniques hypercinétiques, on note infailliblement une réduction des mouvements désordonnés, encore qu'une association avec d'autres substances soit parfois nécessaire. Aux doses réduites que nous avons choisies pour le diazépam, aucun effet secondaire sérieux ne s'est manifesté.

Adresse der Autoren: Dr. H. Bruck, Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik, Lazarettgasse 14, Wien IX (Österreich).

Muskel und Psyche

Symposium vom 18. und 19. Oktober 1963
an der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik
der Universität Wien



1964

S. KARGER

BASEL (Schweiz)

NEW YORK