

Sonderabdruck
aus 80. Jahrg. (1968), Nr. 23, S. 460—462

Wiener klinische Wochenschrift

Schriftleiter: F. Brücke und J. Böck
Springer-Verlag / Wien · New York

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
Wien

(Vorstand: Prof. Dr. H. Hoff)

Kr 339, ein neues tremorhemmendes Präparat zur Behandlung des Parkinson-Syndroms

Von H. J. Avenarius und F. Gerstenbrand

Mit 1 Abbildung

1. Allgemeine Gesichtspunkte der medikamentösen Parkinson-Therapie

Durch die Einführung wirksamer synthetischer Präparate wurden der symptomatischen Behandlung des Parkinson-Syndroms neue Wege erschlossen. Die Therapie mit Belladonna-Alkaloiden wurde zwar nicht völlig verdrängt — ihre Wirksamkeit ist unbestritten —, doch lassen in den meisten Fällen größeres Wirkungsspektrum und geringere Nebenwirkung den Einsatz synthetischer Präparate angeraten sein.

Chemisch handelt es sich um mit zyklischen Basen substituierte Propanolderivate (Akineton®, Artane®, Kemadrin®), ferner um Antihistaminika, z. B. den Monoäthanolaminabkömmling Benadryl® oder das Piperidinderivat Soventol®; durch geeignete Substitution wird der Antihistamincharakter zugunsten einer anticholinergischen Wirksamkeit zurückgedrängt (Disipal®, Keithon®). Dibutil® und Diparcol® sind Phentiazinderivate, die jedoch ihre Zugehörigkeit zur Äthylendiaminreihe erkennen lassen. Die wirksame Komponente des Diphenhydramins mit der des Atropin® verwandten Benztropin (Cogentin®) und Ethybenzotropin (Ponalid®). Ein substituiertes Glutarsäureimid ist das Aturban®, das dem Doriden® chemisch nahe verwandt ist.

Allen synthetischen Pharmaka ist die mehr oder minder ausgeprägte anticholinergische Wirksamkeit mit den Belladonna-Alkaloiden gemeinsam. Daneben tritt bei den meisten Präparaten ein myospasmodischer, speziell ein nikotinolytischer Effekt in Erscheinung, wobei sich in pharmakologischen Untersuchungen gezeigt hat, daß die nikotinolytische Wirksamkeit dieser Präparate ein guter Maßstab für ihre Wirkung gegenüber der Parkinson-Symptomatik ist. Mehrere Präparate haben antagonistische Wirkung dem Histamin gegenüber.

Auf die Bedeutung der in den Katecholamin- und Serotoninstoffwechsel des Gehirns eingreifenden Substanzen (L-Dopa, Monoaminoxidasehemmer) soll hier nicht eingegangen werden. Die bisher durchgeführten Untersuchungen sind erfolgversprechend, haben jedoch noch nicht zur Einführung geeigneter Präparate geführt, die in größerer Breite Anwendung finden könnten. Auch das Pyridoxal-5-Phosphat (Vitamin B₆), dessen Wirksamkeit gelegentlich betont wird, spielt vermutlich als Coferment einer Decarboxylase in Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der biogenen Amine eine gewisse Rolle.

In der Praxis der Parkinson-Behandlung gilt es, eine Vielzahl von Symptomen, hinsichtlich deren Entstehung noch manche Frage offen ist, symptomatisch zu bessern: Akinese, Tonuserhöhungen, Tremor, um die Kardinalsymptome zu nennen. Daneben bestehen die sehr wechselhaft ausgeprägten, weiteren somatischen Störungen und psychischen Veränderungen. Das klinische Gesamtbild wechselt von Fall zu Fall. Es hängt von der Ätiologie, dem Alter, der Erkrankungsdauer, vermutlich dem Geschlecht und selbstverständlich vom Ausmaß der anatomischen Schädigung ab. Eine kausale Therapie kann es nicht geben, es erscheint daher für die Behandlung berechtigt, den Gesamtkomplex der Erkrankung zusammenfassend als „Parkinson-Syndrom“ anzusprechen. Gebessert werden die Symptome, und dies durch jedes Präparat nach Maßgabe seines besonderen Wirkungsspektrums.

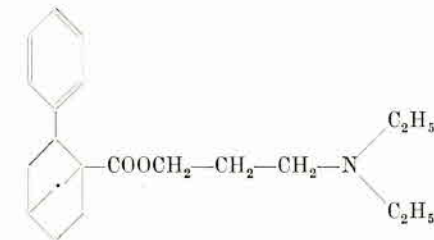
Mit den anticholinergisch, myospasmodisch und nikotinolytisch wirksamen Präparaten läßt sich die Störung des extrapyramidalen Tonus bessern. Die tremorhemmende Wirkung steht der auf den Rigor bei den meisten Präparaten deutlich nach. Eine Ausnahme machen dabei Benztropin und Ethybenzotropin, die die wirksame Gruppe eines Antihistaminikums (Diphenhydramin) mit der des Atropins kombinieren.

Die Antihistaminika selbst haben einen Anti-Tremor-Effekt, die verwandten Phenothiazinabkömmlinge unter ihnen auch anticholinergische Wirkungen. Die Akinese ist in der großen Mehrzahl der Fälle durch keines der handelsüblichen Präparate befriedigend zu bessern. Vielleicht gelingt es einmal über die Beeinflussung des Katecholamin- bzw. Serotoninstoffwechsels des Gehirns Abhilfe zu schaffen. Die verschiedenen, nicht genannten somatischen und psychischen Symptome werden sehr unterschiedlich durch die gebräuchlichen Präparate beeinflusst.

Die Parkinson-Therapie kommt in den Anfangsstadien und in „monosymptomatischen“ Fällen meist zunächst mit einem einzelnen Präparat aus. Sonst ist die Kombination wirkungsverschiedener Stoffe die Behandlung der Wahl. Welche Präparate zu kombinieren sind, hängt vom jeweiligen Zustandsbild und den persönlichen Erfahrungen des Therapeuten mit dem Wirkungsspektrum der Präparate ab. Individuelle Therapie nach dem Baukastenprinzip ist notwendig und, neben den operativen Möglichkeiten, die einzige Möglichkeit, auf längere Sicht den progredienten Verlauf erträglich zu gestalten.

2. Chemie und Pharmakologie des Kr 339

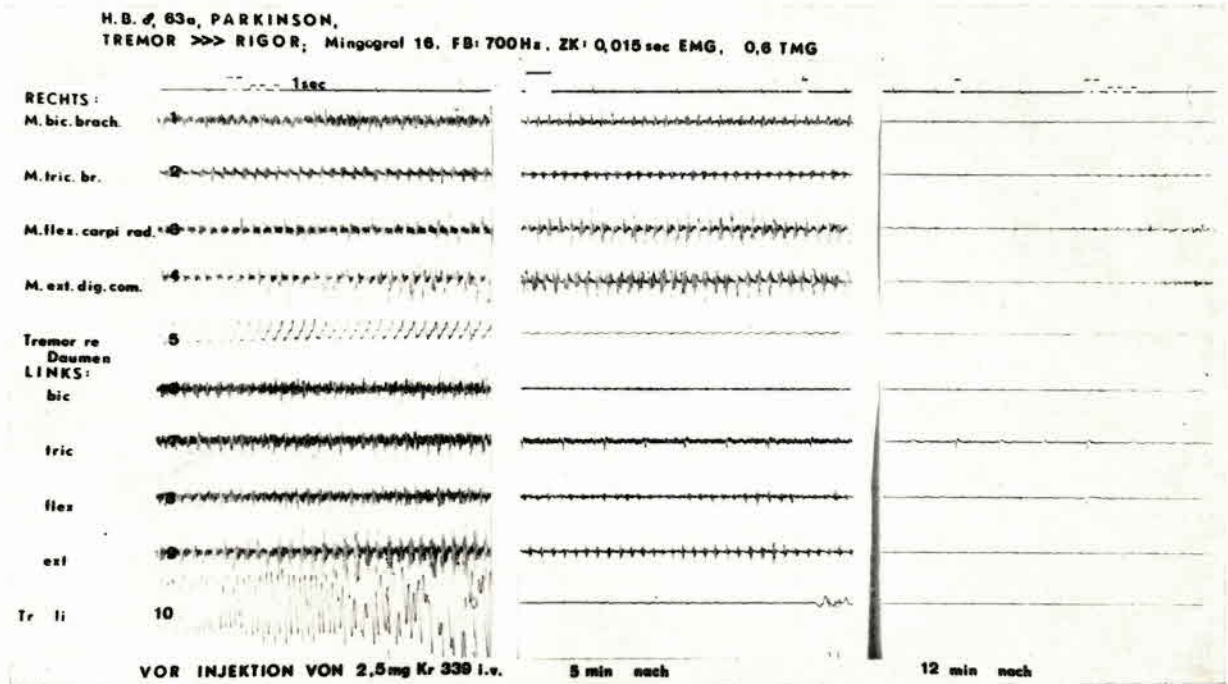
Bei Kr 339 handelt es sich um einen basischen Ester folgender Struktur:



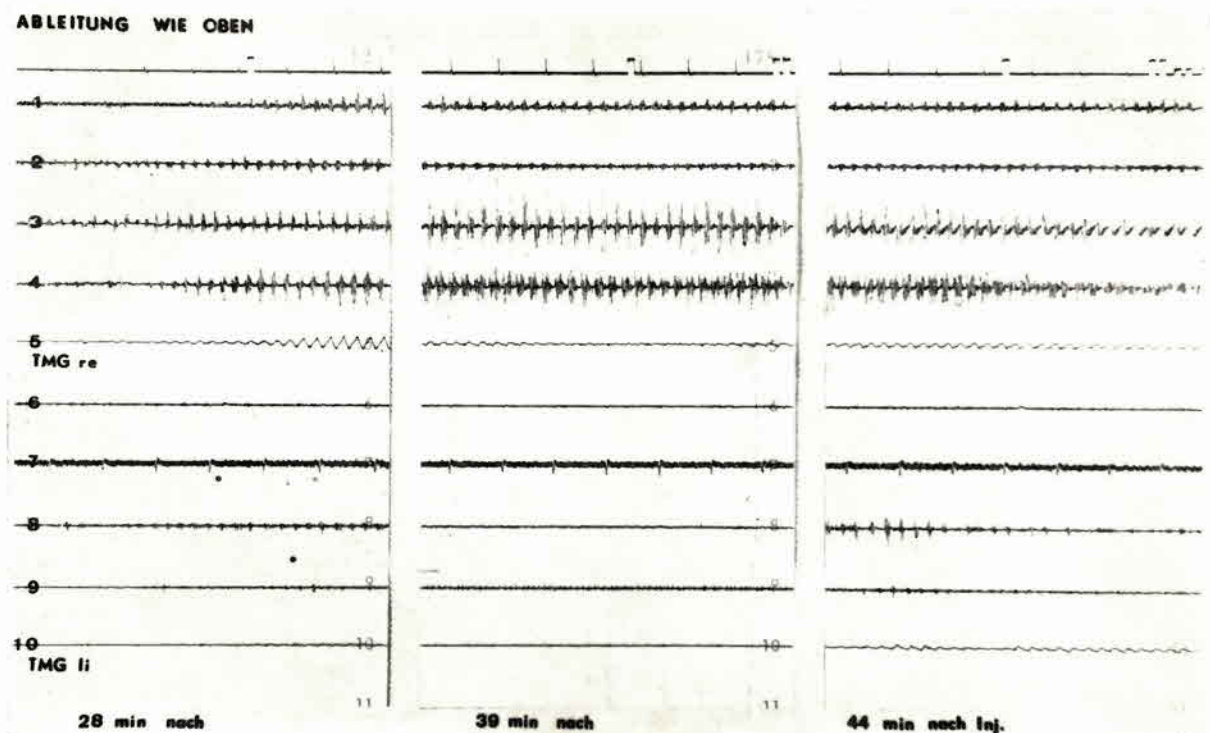
(2-Phenyl-2-(γ -diäthylamino-carbpropoxy)-bicyclo[2.2.1]-heptan)

Diese Substanz zeigt im Tierexperiment antagonistische Wirkungen gegenüber den zentralen Nikotin- und Tremoreffekten. Es setzt den Acetylcholin gehalt des Gehirns herab, während die periphere anticholinergische Wirksamkeit schwächer ist (H a a s²⁻⁴).

Zur Erprobung standen uns Tabletten zu 2 mg und als Depotform Dragées mit 2 und 4 mg Substanz zur



a



b

Abb. 1 a, b. Elektromyogramm (EMG) und Tremormechanogramm (TMG) mit Hilfe eines elektromagnetischen Transduktors vor und 5, 12, 28, 39 und 44 Minuten nach intravenöser Injektion von 2,5 mg Kr 339 registriert. 63jähriger Patient, Parkinson-Syndrom mit vorherrschendem Tremor bei minimalem Rigor

Verfügung. In der folgenden Auswertung einiger Behandlungsprotokolle wird zunächst nur die Menge der verabreichten Substanz berücksichtigt; vom Vorteil bzw. der unterschiedlichen Wirkung dieser oder jener Verabreichungsform wird abschließend zu sprechen sein.

Die Behandlung wurde stets mit der einfachen Form begonnen, später wurde dann — bei erwiesener Wirksamkeit im Einzelfall — auf die Depotform eingestellt.

3. Patienten und Versuchsanordnung

65 Patienten im Alter von 28 bis 83 Jahren, 24 Frauen und 41 Männer, wurde versuchsweise Kr 339 allein oder in Kombination mit einem anderen Anti-Parkinson-Präparat verabreicht. Es handelte sich durchwegs um ambulante Patienten, die sich regelmäßig in etwa Stägigen Abständen jeweils dem gleichen Untersucher vorstellten, der seinen Untersuchungsbefund in einen für alle Fälle gleich ausgearbeiteten Protokollbogen eintrug.

Ätiologisch war bei den genannten Patienten in 23 Fällen eine Paralysis agitans, in 19 Fällen ein post-encephalitischer Parkinsonismus und in 9 Fällen ein arteriosklerotischer Parkinsonismus anzunehmen. Außerdem wurden 9 Patienten mit Parkinson-Symptomen nach einem traumatischen apallischen Syndrom behandelt. In 5 Fällen mußte die ätiologische Frage ungeklärt bleiben. Es handelte sich vorwiegend um schwerkranke Patienten mit ausgeprägter Symptomatik. Kr 339 wurde zunächst eingesetzt, weil eine andere Medikation unbefriedigend in der Wirkung blieb oder geworden war; oder aber Nebenwirkungen ließen den Wechsel des Präparates angezeigt erscheinen.

4. Behandlung mit Kr 339 (Ergebnisse und Diskussion)

Zunächst wurden 12 Patienten allein auf täglich 3 Tabletten Kr 339 zu 2 mg eingestellt. Das Ergebnis nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 93 Tagen wird in Tab. 1 zusammengefaßt.

Es zeigt sich eine gute, fast selektive Wirkung auf den Tremor und — damit zusammenhängend — auf das Schriftbild. Kr 339 beeinflusst das Gesamtbild der Erkrankung in dem Maße, wie dieses vom Tremor bestimmt ist. Unsere Beobachtungen stimmen in dieser Hinsicht mit denen von Ganglberger und Umbach¹ überein, die die Beeinflussung des Tremors durch Kr 339 elektromyographisch objektiviert haben (Abb. 1)*. Bei vorwiegend oder auch nur ausgepräg-

* Wir verdanken das EMG Herrn Dr. J. Ganglberger, Oberarzt an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Wien.

Tabelle 1. Behandlung von 12 Patienten mit Kr 339. Ergebnis nach durchschnittlicher Behandlungsdauer von 93 Tagen

	∅	+/-	+
Akinese	10	2	0
Rigor	5	5	2
Tremor	1	3	8
Gang	6	4	2
Haltung	5	4	3
Schrift	4	3	5
Sprache	10	2	0
Vegetative Symptome	6	5	1
Psychische Symptome	6	4	2

∅ = keinerlei erkennbare Wirkung.

+/- = erkennbare, jedoch nicht befriedigende Wirkung.

+ = gute, voll befriedigende Wirkung.

tem Rigor reicht indessen seine Wirksamkeit nicht aus, und es muß dann mit einem weiteren, speziell auf die extrapyramidale Tonuserhöhung einwirkenden Präparat kombiniert werden.

Eine optimale Wirkungsbreite ist, je nach Lage des Falles, in Kombination mit Akineton®, Cogentin® oder Ponalid® zu erreichen.

5. Kombinationsbehandlung mit Kr 339 (Ergebnisse und Diskussion)

45 der einer kombinierten Therapie unterzogenen Patienten erhielten täglich wenigstens 3 Tabletten Kr 339 zu 2 mg. Das Ergebnis dieser Behandlung nach durchschnittlich 102 Tagen wird zunächst übersichtlich in Tab. 2 gezeigt.

Die Ergebnisse der Tab. 2 sind nicht ohneweiters miteinander vergleichbar, da die angegebenen Kombinationen gezielt nach der vorherrschenden Symptomatik eingesetzt wurden. Bei fortgeschrittenen Fällen, in denen die beiden Kardinalsymptome Rigor und Tremor etwa gleich stark ausgeprägt sind, empfiehlt sich die Kombination des Kr 339 mit dem überwiegend gegen den Rigor gerichteten Akineton®. In solchen fortgeschrittenen Fällen, in denen der Tremor überwiegt, ist von einer Kombination mit Cogentin® oder Ponalid® ein befriedigender Erfolg zu erwarten. Die beiden letztgenannten, chemisch sehr ähnlichen Präparate haben auch ein ähnliches Wirkungsprofil: Sie wirken etwa gleich intensiv auf Rigor und Tremor, sind aber ebenfalls allein nicht in der Lage, schwerere Krank-

Tabelle 2. *Behandlung von 45 Patienten mit Kr 339 und einem weiteren Anti-Parkinson-Präparat*

	Kombination von Kr 339 mit											
	Akineton®			Cogentin®			Ponalid®					
	Durchschnittsdosis 6 mg											
	6 mg			6 mg			6 mg			6-4 mg		
	Beurteilung der Wirkung											
Ø	+/	+	+	Ø	+/	+	+	Ø	+/	+	+	
Akinese	5	5	3	—	7	5	2	—	5	9	4	—
Rigor	—	2	8	3	1	2	9	2	—	4	11	3
Tremor	—	1	8	4	—	1	9	4	1	5	9	3
Gang	3	4	6	—	2	7	4	1	2	9	7	—
Haltung	2	7	3	1	2	6	6	—	4	8	6	—
Schrift	1	2	7	3	2	1	7	4	2	5	9	2
Sprache	2	7	3	1	3	2	9	—	3	4	11	—
Vegetative												
Symptome	2	3	5	3	4	4	4	2	1	6	10	1
Psychische												
Veränderungen ..	3	4	3	3	4	4	4	2	2	7	8	1
	= 13 Fälle			= 14 Fälle			= 18 Fälle					

Beurteilung der Wirkung wie in Tab. 1. ++ bedeutet hier: ausgezeichnete, besonders eindrucksvolle Beeinflussung.

heitsbilder ausreichend zu beeinflussen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß in den schweren Fällen, in denen der Rigor überwiegt, eine Kombination von Cogentin® oder Ponalid® mit einem überwiegend gegen den Rigor gerichteten Präparat die besten Erfolge zeigt.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Symptomatik in allen zur Diskussion gestellten Fällen ausgeprägt war und „monosymptomatische“ Fälle nicht erfaßt wurden. Die Ausprägung der Einzelsymptome war praktisch durchwegs als „schwer“ zu bezeichnen. Die Tab. 2 zeigt, daß die Kombination von Kr 339 mit dem vorwiegend gegen die Akinese gerichteten Akineton® eine beträchtliche Wirkungsquote auf Rigor und Tremor, jedoch auch auf die anderen Parkinson-Symptome hat. Der Anteil von guter und ausgezeichneter Wirkung ist mit 11 von 13 beim Rigor und 12 von 13 beim Tremor in Hinblick auf die sonst mögliche Beeinflussung bemerkenswert hoch. In engerem Zusammenhang damit steht die Beein-

flussung der Gangstörung und des Schriftbildes. Auffällig gut war die Besserung der vegetativen Symptome, insbesondere der Hypersalivation, worauf auch Umbach⁵ bereits hingewiesen hat. Wenig befriedigend zeigte sich dagegen die Wirkung auf Sprache und Akinese. Auf die psychische Symptomatik war eine mäßig aktivierende Wirkung festzustellen, wie sie auch das Kr 339 allein bewirken kann (Tab. 1). Die Antihistaminika, die sonst häufiger zur Beeinflussung des Tremors herangezogen werden, haben dagegen einen mehr oder minder ausgeprägten sedierenden Effekt.

Die Ergebnisse der Kombinationsbehandlung mit Cogentin® bzw. Ponalid® müssen nach dem oben Gesagten so verstanden werden, daß in den hierfür ausgesuchten Fällen vorwiegend ein schwerer Tremor bestand, während der Rigor nur etwa bis mittelschwer zu beurteilen war. Daß auch in diesen Fällen eine sogar besonders gute Beeinflussung des Tremors möglich ist, wird aus Tab. 2 deutlich.

Die Parkinson-Symptome im Rahmen des traumatischen apallischen Syndroms (9 Fälle), die eine Besserungstendenz auch noch während des Defektstadiums aufweisen, haben auf Kr 339 in Kombination mit anderen Präparaten (Ponalid, Akineton) und allein befriedigend angesprochen.

Nebenwirkungen waren bei der einfachen Verabreichungsform wie auch bei der Depotform selten. Bei den 12 allein mit Kr 339 behandelten Patienten traten je 1mal Mundtrockenheit und leichte Akkomodationsstörungen auf, ohne daß das Präparat abgesetzt werden mußte. Bei der kombinierten Behandlung konnten mehrfach (in 9 Fällen) anticholinergische Nebenwirkungen beobachtet werden, ohne daß diese speziell einem der verwendeten Präparate zuzuordnen waren.

Bei der Kombination des Kr 339 mit Disipal® erscheint Vorsicht geboten. Wir haben diese Kombination in 2 Fällen erprobt und mußten in beiden Fällen nach wenigen Tagen eines der Präparate weglassen, da sich die Symptomatik, besonders der Tremor, akut verschlechtert hatte (Patient H. S., ♂, 58 a, Paralysis agitans, und B. S., ♀, 66 a, Paralysis agitans). Insgesamt kann das Kr 339 als gut verträglich angesehen werden.

Hinsichtlich der Wirksamkeit sind einfache Form und Depotform des Präparates völlig gleich. Wegen der einfacheren Verabreichung wird in der

Praxis oft der Depotform der Vorzug zu geben sein. Als mittlere Dosierung ist für schwerere Fälle 5×2 mg oder 2×4 mg Depot-Kr 339 anzusehen, wenn gleichzeitig ein weiteres, vorwiegend anticholinergisch wirksames Präparat gegeben wird.

6. Zusammenfassung

Es wird über die klinische Erprobung der Substanz Kr 339 an 65 Patienten berichtet. 56 Patienten boten das Vollbild eines Parkinson-Syndroms, 9 Patienten wiesen Parkinson-Syndrome im Rahmen eines traumatischen apallischen Syndroms auf. Dabei zeigte sich an einer ersten Gruppe von 12 Patienten, die allein mit dem Versuchspräparat behandelt wurden, daß dieses Präparat eine besonders gute Wirkung auf den Tremor hat. Zur Beeinflussung des Gesamtbildes ist in vielen Fällen jedoch eine Kombination mit einem anderen, vorwiegend anticholinergisch wirksamen Präparat notwendig. Eine Gruppe mit 45 Patienten wurde in diesem Sinne kombiniert behandelt. Es zeigte sich dabei eine bemerkenswert gute Beeinflussung des Gesamtbildes der Erkrankung. Auch bei der Behandlung der Parkinson-Symptomatik im Rahmen eines traumatischen apallischen Syndroms hatte die Kombinationsbehandlung einen günstigeren Effekt. Kr 339 wird gut vertragen, hat kaum Nebenwirkungen und kann besonders in der praktischen Depotform im Rahmen der Kombinationsbehandlung vorwiegend gegen den Tremor eingesetzt werden. Da es erst wenige Präparate mit diesem Wirkungscharakter gibt, kann mit Kr 339 eine sinnvolle Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten beim Parkinson-Syndrom gewonnen werden.

Literatur: ¹ Ganglberger, J. A. und Umbach, W.: Med. Klin., 60 (1965), S. 1283—1288. — ² Haas, H.: Arch. int. Pharmacodyn. 78, (1960), S. 204. — ³ Haas, H. und Wulzinger, H.: Arch. internat. pharmacodyn. therap., 78 (1960), S. 239. — ⁴ Haas, H.: Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 14 (1964), S. 342. — ⁵ Umbach, W.: Med. Welt, 33 (1963), S. 1634—1637.

Anschrift der Verfasser: Dr. H. J. Avenarius und Doz. Dr. F. Gerstenbrand, Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien.