Nicht im Handel

103

Sonderabdruck
aus 81. Jahrg. (1969), Nr. 36, S. 622—625

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)

Erfahrungen mit Ethybenzatropin (Ponalid®) bei Behandlung des Parkinson-Syndroms

Von H. J. Avenarius und F. Gerstenbrand

Mit 2 Abbildungen

I. Einleitung

Trotz Erweiterung der Kenntnisse in den morphologischen und biochemischen Veränderungen am extrapyramidalen System hat sich am Grundkonzept der Therapie des Parkinson-Syndroms keine Änderung ergeben. Für die therapeutischen Richtlinien ist weiterhin weniger die Ätiologie als die Symptomatik des Einzelfalles ausschlaggebend. Diese Erkenntnis drückt sich darin aus, daß unter therapeutischen Gesichtspunkten ätiologisch unterschiedliche Formen (hereditäre postenzephalitische, vaskuläre, toxische, traumatische) dem gemeinsamen Begriff „Parkinson-Syndrom" untergeordnet werden dürfen, da die Behandlung in jedem Falle nach den gleichen Überlegungen auf die Symptomatik ausgerichtet durchgeführt wird. Gesondert zu beachten ist allerdings die mitunter nach längerer Behandlung mit Rauwolfiaalkaloiden und verschiedenen Neurolepticis auftretende Parkinson-Symptomatik.

Zu einer befriedigenden medikamentösen Behandlung des Parkinson-Syndroms ist die Auswahlmöglich-

keit mehrerer Präparate notwendig; das hat folgende Gründe:

1. Gezielte symptomatische Therapie erfordert je nach vorherrschendem Symptom ein möglichst „treffendes" Mittel.

2. Ein Präparat, das eine befriedigende Wirkungsbreite auf die gesamte Symptomatik fortgeschrittener Fälle hat, steht nicht zur Verfügung. Daher müssen häufig mehrere Präparate unterschiedlichen Wirkungscharakters kombiniert werden.

3. Die Progredienz des Leidens erfordert eine ständige Erhöhung der Tagesdosis. Durch den Wechsel auf ein Präparat ähnlichen Wirkungsprofils kann eine solche Dosiserhöhung hinausgezögert werden.

4. Ist schließlich ein Gewöhnungseffekt nach längerer Behandlungsdauer nicht abzuleugnen, durch eine Kombinationstherapie allerdings hinauszuschieben.

Aus diesen Gründen ist die Entwicklung neuer wirksamer Anti-Parkinson-Präparate grundsätzlich zu begrüßen.

Den meisten synthetischen Präparaten ist die mehr oder minder ausgeprägte anticholinergische Wirkung mit den früher vorwiegend gebräuchlichen Belladonna-Alkaloiden gemeinsam. Dazu tritt ein myospasmolytischer, speziell nikotinolytischer Effekt, wobei sich letzterer im Therapieversuch als guter Maßstab für die Wirksamkeit gegenüber der Parkinson-Symptomatik, vor allem dem Rigor, erwiesen hat. Die Wirkung auf den Tremor steht bei den mit zyklischen Basen substituierten Propanolderivaten (Biperiden = Akineton®, Trihexyphenidyl = Artane®, Procyclidine = Kemadrin®), der auf den Rigor deutlich nach. Besser beeinflußt wird der Tremor durch Methixenum (= Tremaril®) und Histaminantagonisten, die jedoch bei unerwünschten sedierenden Nebenwirkungen das Gesamtbild, besonders aber den Rigor nicht befriedigend beeinflussen. Durch geeignete Substitution wurde versucht, den Antihistamin-Charakter zugunsten einer anticholinergischen Wirkung zurückzudrängen (Orphenadrine = Disipal®). Ein neuerdings erprobtes Präparat, das dem Biperiden verwandte „Kr 339" (Firma Knoll), hat ebenfalls eine stark betonte Antitremorwirkung. Der Wunsch, ein Präparat herzustellen, dem gleiche Wirkung auf Rigor und Tremor eigen ist, führte zur Kombination eines Antihistaminikums mit der wirksamen Gruppe des Atropins; es entstanden Benztropin (Cogentin®) und Ethybenzatropin (Ponalid®). Über klinische Erfahrungen mit dem letzteren soll hier berichtet werden.

II. Vorbemerkungen zu Chemie und Pharmakologie

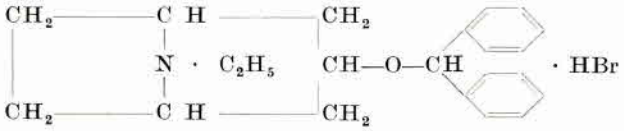

Abb. 1. Strukturformel des Ethybenzatropinhydrobromids (Ponalid®). Es unterscheidet sich von dem in die gleiche Gruppe gehörenden Benztropin dadurch, daß an dem tertiären Stickstoffatom die Methyl- durch eine Äthylgruppe ersetzt ist

Im Tierversuch entfaltet Ponalid® ausgeprägte, vorwiegend zentral gerichtete, anticholinergische Wirkungen, während die periphere Wirkung nur schwach ausgeprägt ist. Pharmakologische Untersuchungen[12], über die hier nur im Überblick referiert werden kann, haben gezeigt, daß Ponalid® die durch Chlorpromazin erzeugte Katalepsie der Ratten und Mäuse hemmt. Der Hemmeffekt des Thioridazin auf die bedingte Fluchtreaktion der Ratte wird abgeschwächt, dagegen wird die antiemotive Wirkung dieser Substanz verstärkt. Von besonderem Interesse sind diese Versuche in der Diskussion um die Kombination von Neurolepticis mit Ponalid®.

Ferner unterdrückt Ponalid® den Tremorin-Tremor bei Mäusen. Bei der dezerebrierten Katze wird die Extensorenstarre herabgesetzt. Von dieser Beobachtung leitet sich der mögliche Angriffspunkt des Ponalid® ab: Beim dezerebrierten Tier ist die Formatio reticularis von Hemmimpulsen befreit; Ponalid® scheint die vermehrten aktivierenden Impulse auf das Rückenmark zu dämpfen. Auf weitere Untersuchungen, die diese These stützen, kann hier nur hingewiesen werden[12].

Zur klinischen Erprobung standen Tabletten zu 1,6 mg und zu 3 mg, sowie Retard-Tabletten zu 5 mg und Ampullen mit 5 mg Wirkstoffgehalt zur Verfügung. In der letzten Zeit wurden nur die Tabletten zu 3 mg sowie die Retard-Form verwendet.

Zur Auswertung im Rahmen der vorliegenden Arbeit lagen Behandlungsprotokolle von 64 Patienten der Universitäts-Nervenklinik, Wien, vor. Dabei handelte es sich um Patienten beiderlei Geschlechtes im Alter zwischen 42 und 73 Jahren, die jeweils in ihrem Belastungsmilieu belassen, d. h. ambulant von uns betreut wurden. Etwa wöchentlich einmal, bei Stabilisierung, später in etwas größeren Abständen, wurden sie vom jeweils gleichen Untersucher angesehen, der dann das

Ergebnis in standardisierte Karteikarten eintrug. Auch die intravenöse Verabreichung wurde ambulant in einer kurmäßigen Form durchgeführt. Außerdem wurde Ponalid® bei 8 Patienten im Remissionsstadium nach einem traumatischen apallischen Syndrom und bei 5 Patienten zusätzlich zur Neuroleptica-Therapie verabreicht.

III. Behandlungsergebnisse

1. Orale Verabreichung von Ponalid® allein

Bei 24 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Parkinson-Syndrom wurde je nach Erfolg 14 Tage bis 18 Monate lang Ponalid® ohne jede weitere Medikation verabreicht. Es handelte sich durchwegs um ambulante Patienten. Die tägliche Dosis betrug bei der einfachen Darreichung 4 bis 6mal 1 Tablette zu 1,6 mg, bzw. 2 bis 3 Tabletten zu 3 mg, bei der Retard-Form wurden täglich 2mal Tabletten zu 5 mg erforderlich. Bei schweren Fällen war eine Dosissteigerung auf 12 bzw. 15 mg notwendig. In der Art der Wirkung unterscheiden sich die beiden Tablettenarten nicht, deshalb

Tabelle 1. *Alleinige Verabreichung von Ponalid® an 24 Patienten*

	∅	+/—	+	n
Akinese	15	9	0	0
Rigor	3	7	14	0
Tremor	4	9	11	0
Gang	8	14	2	0
Haltung	11	13	0	0
Schrift	9	15	0	0
Sprache	9	10	4	1
Vegetative Symptome	6	12	4	2
Psychische Veränderungen	9	12	3	0
Beeinflussung des Gesamtbildes	4	9	11	

∅ = keine erkennbare Wirkung, +/— = erkennbare, jedoch nicht ausreichende Wirkung, + = gute, in jeder Beziehung voll befriedigende Wirkung, n = Normalisierung dieser Effekte kann natürlich nur selten beobachtet werden.

soll im Folgenden die Art der Darreichung nicht gesondert angegeben werden. Die Retard-Form hat den Vorteil, daß die Wirkung der am Abend eingenommenen Tablette sich noch auf die morgendliche Immobilität erstreckt. Interessanterweise haben wir aber beim Ponalid retard ebenso wie bei anderen Retard-Formen von Anti-Parkinson-Präparaten in Einzelfällen keinen befriedigenden Therapieeffekt erreicht, während die einfache Darreichungsform voll wirksam war.

Wie sich aus der Tab. 1, die die Wirkung von Ponalid® im Überblick zeigt, entnehmen läßt, steht die Wirkung auf Rigor und Tremor der auf die anderen Symptome deutlich voran. Damit bestätigen unsere Beobachtungen die Ergebnisse von Hartmann von Monakow[9], Strang[10, 11] und Frigyesi[6]. Die etwa gleichgute Beeinflussung dieser beiden Kardinalsymptome hat Ethybenzatropin mit dem Benztropin gemeinsam[1], so daß beide Präparate, die ja chemisch eng verwandt sind, auch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit eine einheitliche Gruppe bilden. Die übrigen Symptome waren weniger gut zu beeinflussen. Auch hierin ist das Ethybenzatropin dem Benztropin ähnlich. Praktisch bedeutet das, daß in schwereren Fällen zur Basismedikation ein weiteres spezifisch gerichtetes Parkinson-Präparat verabreicht werden muß.

Tabelle 2. *Beeinflussung des Parkinson-Syndroms durch Ponalid® unter Berücksichtigung der Erkrankungsdauer (vgl. Legende zu Tabelle 1)*

Erkrankungsdauer	∅	+/—	+	Gesamtzahl der Patienten
Bis zu 2 Jahre			4	4
Bis zu 4 Jahre		2	6	8
Bis zu 6 Jahre	2	4	1	7
Länger	2	3		5
Beeinflussung des Gesamtbildes (vgl. Tabelle 1)	4	9	11	24

Die Schwere des Krankheitsbildes nimmt mit der Erkrankungsdauer zu. Es zeigt sich bei entsprechender Aufschlüsselung (Tab. 2), daß die leichten bis mittelschweren Fälle mit einer Erkrankungsdauer bis zu

4 Jahren weit günstiger zu beeinflussen sind als bereits länger erkrankte Fälle[5].

Nebenwirkungen wurden bei der oben angegebenen Dosierung als leichtere Mundtrockenheit in vier Fällen beobachtet. Wir sind mit Bocher[3], Borenstein[4] und Frigyesi[6] der Meinung, daß die Nebenwirkungen des Ponalid® gering sind.

2. Intravenöse Verabreichung von Ponalid®

Eine Serie intravenöser Injektionen ist in der Lage, das Funktionsniveau im Vergleich zu einer peroralen Neu- oder Wiedereinstellung rascher zu heben und erleichtert die Behandlung bei Schluckstörungen. An 10 aufeinander folgenden Tagen erhalten die Patienten nach einem Verträglichkeitstest mit einer halben Ampulle jeweils 1 Ampulle zu 5 mg intravenös verabreicht. Danach werden 10 weitere Ampullen in täglichen bzw. zweitägigen Abständen injiziert. Nach dieser insgesamt dreiwöchigen Behandlung, während der die orale Medikation ohne Einschränkung weiterlaufen muß, wird eine sechswöchige Pause eingehalten, wonach die Kur wiederholt werden kann. Wir haben bisher 16 Patienten auf diese Weise behandelt und in allen Fällen den Erfolg der oralen Therapie im Rahmen des Wirkungsspektrums des Ponalid® steigern können. Als Nebenwirkung der intravenösen Applikation tritt fast regelmäßig eine leichte Müdigkeit ein, die nach 20 Minuten abklingt. Die Kur kann ambulant durchgeführt werden, sofern die Möglichkeit besteht, den Patienten 30 Minuten lang nach der Injektion beobachten zu können.

3. Kombinationsbehandlung mit Ponalid®

Da eine dem Einzelfall angepaßte Kombinationstherapie bei fortgeschrittener Erkrankung die entscheidende Rolle spielt, haben wir Ponalid® mit anderen Parkinson-Präparaten bekannten Wirkungsprofils kombiniert.

a) Die Kombination mit Aturban® verfolgte den Zweck in schweren Fällen, in denen der Rigor im Vordergrund stand, eine befriedigende Beeinflussung zu erlangen. Die tägliche Dosierung betrug durchschnittlich 9 mg bzw. 2mal 5 mg Ponalid retard und 10 bis 20 mg Aturban®.

Aus der folgenden Tab. 3 geht hervor, daß in entsprechend ausgeprägten Fällen ein Potenzierungseffekt der Anti-Rigor-Wirkung des Aturbans® durch Ponalid® zu erreichen ist. Das Gesamtbild der Erkrankung wird in dem Maße gebessert, wie dieses vom Rigor bestimmt ist.

Tabelle 3. *Behandlung von 10 schweren Fällen, bei denen der Rigor im Vordergrund stand, mit einer Kombination von Ponalid® und Aturban®*

	∅	+/—	+
Akinese	4	6	0
Rigor	1	3	6
Tremor	3	6	1
Gang	2	5	3
Haltung	1	6	3
Schrift	3	7	0
Sprache	2	6	2
Vegetative Symptome	1	5	4
Psychische Veränderungen	1	9	0
Beeinflussung des Gesamtbildes	1	3	6

b) Steht bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien der Tremor im Vordergrund, so ist im Rahmen der Kombinationstherapie zum Ponalid® als Basismedikation ein vorwiegend tremorhemmendes Präparat zu verabfolgen. Wir kombinierten mit dem Versuchspräparat Kr 339 (Firma Knoll), das sich im Rahmen der klinischen Prüfung als selektiv auf den Tremor wirkend erwiesen hatte[2]. 18 Protokolle derartiger Fälle, in denen der Tremor das schwere Krankheitsbild bestimmte, wurden ausgewertet.

Tabelle 4. *Kombinationsbehandlung mit Ponalid® und Kr 339 bei 18 Fällen mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom, wobei der Tremor das Bild bestimmte. Tägliche Dosierung durchschnittlich 9 mg bzw. 2mal 5 mg Ponalid retard und 3mal 5 mg Kr 339*

	∅	+/—	+
Akinese	5	9	4
Rigor	0	4	14
Tremor	1	5	12
Gang	2	8	8
Haltung	4	8	6
Schrift	2	6	10
Sprache	3	8	7
Vegetative Symptome	1	6	11
Psychische Veränderungen	2	7	9
Gesamtbild	0	4	14

Auch bei der relativ kleinen Zahl monatelang beobachteter Patienten (konstante Dosierung!) ist bei dieser Art der Behandlung an einem auffallend hohen Prozentsatz eine gute Beeinflussung zu beobachten, wobei zu bemerken ist, daß es sich durchwegs um Schwerkranke handelte.

c) Ausgehend von der Erfahrung, daß Ponalid® allein nur in leichten bis mittelschweren Fällen ausreicht und auch eine Dosiserhöhung keine Steigerung des Effektes mehr bringt, haben wir versuchsweise mit einem anderen Präparat gleichen Wirkungsprofils kombiniert u. zw. mit Cogentin®. Die Dosierung betrug durchschnittlich 3 × 3 mg Ponalid® und 3 × 2 mg Cogentin®. Eine Tabelle erübrigt sich hier; in allen Fällen — diese Kombination wurde zwölfmal versucht — war ein positiver Effekt zu erreichen, was theoretisch aus dem gleichen Wirkungsprinzip erklärt werden kann.

Ernsthafte Nebenwirkungen wurden auch bei der Kombinationstherapie nicht beobachtet.

d) Schließlich sei erwähnt, daß auch die im Verlauf der Remission und im Defektstadium des traumatischen apallischen Syndroms in wechselnder Ausprägung bestehenden Parkinson-Symptome[7], durch Ponalid® eine Besserung sowie in einzelnen Fällen eine beschleunigte Rückbildung zeigen[8]. In diesen Fällen reichen meist kleinere Dosen etwa 3 bis 4mal 1,5 mg aus. Insgesamt wurden 8 Patienten mit einer Parkinson-Symptomatik nach einer traumatisch bedingten Mittelhirnläsion auf Ponalid® eingestellt. Bei 5 der Patienten zeigte die Parkinson-Symptomatik mit dem Fortschreiten der Remission eine parallel verlaufende Rückbildung. Aus dem Vergleich mit nicht spezifisch behandelten Fällen bestand der Eindruck, daß die Rückbildung des Rigors, und auch der Akinese — Tremor ist bei traumatisch bedingter Parkinson-Symptomatik nur selten zu finden — rascher von statten ging. Bei 2 Patienten mit einer stationären Parkinson-Symptomatik im Defektstadium nach einem traumatischen appallischen Syndrom kam es nach Einstellung auf Ponalid® allein zur deutlichen Minderung von Rigor, Akinese, vegetativen Störungen und Gangstörungen.

e) Ponalid® wurde bei einigen Patienten (5 Fälle) zur Verhinderung von Parkinson-Symptomen bei hochdosierter Kur mit Phenothiazinderivaten als Neuroleptica verwendet. Es hatte den gleichen Effekt wie Kemadrin®, Akineton® und andere Antiparkinson-Präparate.

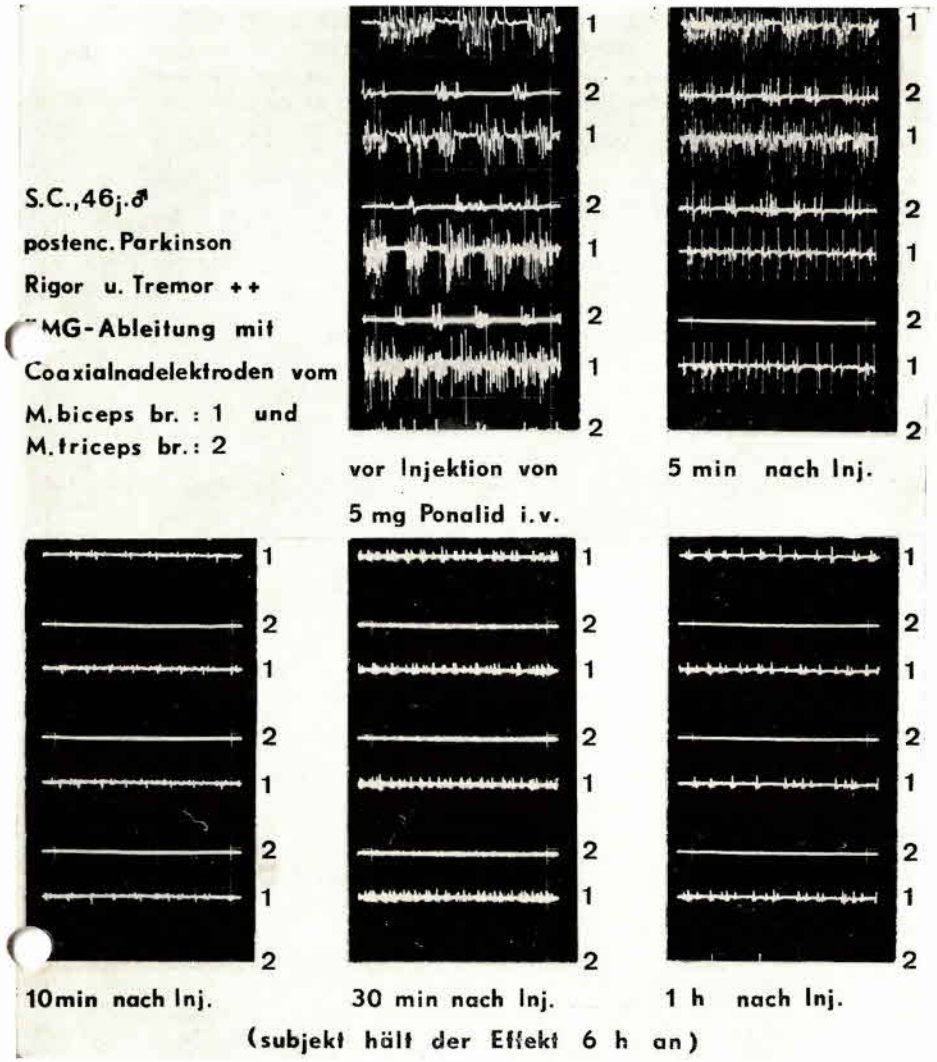

Abb. 2. Elektromyographische Untersuchung (Ableitung aus dem M. biceps brachii und triceps brachii links — Disa-Zweikanal-Elektromyograph) bei einem 46jährigen Patienten mit postzephalitischem Parkinson-Syndrom vor, 5, 10, 30 und 60 Min. nach der intravenösen Verabreichung von 5 mg Ponalid®

IV. Wirkungsnachweis von Ethybenzatropin (Ponalid®) durch das Elektromyogramm

Die Durchführung der EMG-Untersuchung und die Abbildung der EMG-Kurve verdanken wir Herrn Oberarzt Dr. J. A. Ganglberger von der Neurochirurgischen Universitätsklinik Wien.

Die intravenöse Applikation von Ponalid® erlaubt den Wirkungseintritt und den Grad der Wirksamkeit mit Hilfe des Elektromyogramms nachzuweisen und zu verfolgen. Wie die Abb. 2 zeigt, ist die Rigortätigkeit bereits 5 Minuten nach Injektionsbeginn vermindert. Nach weiteren 5 Minuten lassen sich nur mehr geringe Spontanentladungen im M. biceps erkennen, während der Antagonist keine Entladungspotentiale zeigt. 30 Minuten nach der Verabreichung von Ponalid® ist bei unverändert liegenden Elektroden in beiden Muskeln eine pathologische Tätigkeit vorhanden, die 30 Minuten später wieder etwas geringer ausgeprägt ist und weiterhin gegenüber der ersten Abbildung wesentlich vermindert ist. Die Abnahme der pathologischen EMG-Tätigkeit ging mit einer entsprechenden klinischen und subjektiven Besserung von Rigor und Tremor einher. Der Effekt hielt subjektiv 6 Stunden nach der intravenösen Verabreichung an und war klinisch über die gleiche Zeitphase objektivierbar. Der Patient stand zur Zeit der Untersuchung noch unter keiner Anti-Parkinson-Behandlung.

V. Zusammenfassung

1. Ponalid® entfaltet in leichten bis mittelschweren Fällen in mittlerer Dosierung (3mal 3 mg bzw. 2mal 5 mg retard) in der größeren Mehrzahl der Fälle eine voll befriedigende Wirkung.

2. Wegen der etwa gleich intensiven Wirkung auf Rigor und Tremor erwies sich Ponalid® in schweren Fällen als geeignetes Basistherapeutikum, zu dem ein jeweils gegen das Hauptsymptom gerichtetes Präparat gegeben werden sollte.

3. Ernsthafte Nebenwirkungen wurden bei alleiniger Verabreichung und bei Kombinationen nicht beobachtet. Ganz leichte periphere anticholinergische Nebenwirkungen ließen sich leicht beherrschen.

4. Intravenöse Applikation erlaubt die notwendige Anti-Parkinson-Therapie auch bei schweren Schluckstörungen. Eine kurmäßige zusätzliche Verabreichung von Ponalid® führt zu einer Hebung des allgemeinen Krankheitsniveaus.

5. Die Wirkung von Ponalid® auf Rigor und Tremor nach intravenöser Applikation konnte im EMG nachgewiesen werden.

Literatur: [1] Avenarius, H. J. und Gerstenbrand, F.: Wien. klin. Wschr., 75 (1965), S. 924—926. — [2] Dieselben: Wien. klin. Wschr., 80 (1968), S. 460—462. — [3] Bocher, C.: Ugeskr. Laeg., 126 (1964), S. 1296—1298. — [4] Borenstein, P., Bles, G., Dabbah, M. und B. Croize: Psychiatr. Neurol., Basel, 145 (1963), S. 144—179. — [5] De Gregorio, G., Serra, C. und Logoluso, H.: Folia psychiat., Lécce, 6 (1963), S. 405—409. — [6] Frigiesi, T.: Neurology, Minneapolis, 11 (1961), S. 1050—1054. — [7] Gerstenbrand, F.: Das traumatische apallische Syndrom. Wien-New York: Springer. 1967. — [8] Gerstenbrand, F., Jellinger, K., Machacek, F. und Musiol, E.: Wien. Zschr. Nervenhk. (in Druck). — [9] Hartmann-von Monakow, H.: Schweiz. med. Wschr., 93 (1963), S. 655—658. — [10] Strang, R. R.: Nord. med., 72 (1964), S. 1222—1224. — [11] Derselbe: Med. J. Austral. (1965/II), S. 360—364. — [12] Taeschler, M., Weidmann, H. und Cerletti, A.: Schweiz. med. Wschr., 92 (1962), S. 1542 bis 1545.

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

Manzsche Buchdruckerei, Wien IX

Printed in Austria