

Wiener
Medizinische Wochenschrift

Separatabdruck aus 121. Jahrgang, 1971, Nr. 19 (S. 390—397)

Alle Rechte vorbehalten. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages diesen Sonderdruck oder Teile davon nachzudrucken oder auf sonstige Weise zu vervielfältigen. Verlag Brüder Hollinek, Wien

Aus der Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik Wien
(Suppl. Leiter: Doz. Dr. P. Berner)

**Behandlungsergebnis mit
Amantadin-Hydrochlorid *) beim
Parkinson-Syndrom unter
Verwendung testpsychologischer
Untersuchungsmethoden
(Vorläufige Mitteilung)**

*Von F. Gerstenbrand, J. Grünberger und
Irmgard Oberhummer*

*) = Symmetrel ® Geigy.

I. Einleitung

Im letzten Jahrzehnt hat sich mit der Einführung von L-Dopa ein neue Entwicklung in der Behandlung des Parkinson-Syndroms angebahnt. Verschiedene Nebenerscheinungen, aber auch die hohen Kosten des Medikamentes bereiten vorläufig für die breitere Anwendung dieser Substanz Schwierigkeiten.

Seit etwa 2 Jahren steht für die Parkinson-Therapie eine weitere Substanz, das Amantadin (Symmetrel®¹⁾) zur Verfügung, ein Medikament, das ursprünglich als Grippemittel Verwendung fand und dessen Anti-Parkinson-Wirkung nur durch Zufall entdeckt wurde. Gegenüber L-Dopa zeichnet sich Amantadin unter anderem durch geringe Kosten und einfache Anwendung aus.

Über unsere bisherigen Erfahrungen mit Amantadin und die Möglichkeit, den Therapieeffekt mit Hilfe von testpsychologischen Untersuchungen vergleichbar darzustellen, soll im folgenden berichtet werden.

II. Chemie und Pharmakologie

Amantadin-Hydrochlorid ist das Salz eines primärenamins mit einer ungewöhnlichen zyklischen Anordnung von 10 Kohlenwasserstoffmolekülen (Abb. 1). Es kommen aber auch andere Salze, wie das Amantadin-Sulfat und -Zitrat, zur Anwendung.

Grunert u. Ma (1968) haben die akute Dosis letalis für die Maus bei 200 mg/kg intraperitoneal und etwa 1000 mg/kg oral festgestellt. Vernier u. Ma. (1969) beobachteten, daß bei Mongrelhunden durch Amantadin ein geringgradig blutdrucksenkender Effekt entsteht.

¹⁾ In Österreich als Symmetrel® Geigy im Handel.

Außerdem bewirkt nach den gleichen Autoren die Substanz eine Blockierung der Noradrenalinspeicherung.

Im Kaninchenexperiment stellten *Kaji* u. Ma. (1966) sowie *Kubo* und *Takagi* (1967) fest, daß nach intravenöser Applikation von 30 mg/kg i. v. Amantadin Extrasystolen, Kammerflattern sowie zuletzt ein totaler Überleitungsblock auftreten.

Grelak u. Ma. (1970) konnten im Tierversuch einen selektiv anticholinergischen Effekt des Amantadin durch verschiedene Testmethoden nachweisen. Allerdings zeigte sich die Substanz bei der Aufhebung der durch Azetylcholin hervorgerufenen Kontraktionen im Ileum des Meerschweinchens nur 1 : 209.000 so wirksam als Atropin. In einer subletalen intravenösen Dosis blockiert Amantadin nicht signifikant die blutdrucksenkende Wirkung von Azetylcholin bei Hunden. Amantadin zeigt bei Mäusen im Gegensatz zu Atropin keine antagonistische Wirkung auf den durch Oxytremorin ausgelösten Tremor. Nach den Resultaten ihrer Untersuchungen nehmen die Autoren an, daß der Anti-Parkinson-Effekt von Amantadin nicht auf einem anticholinergischen Mechanismus beruht.

Nach den Untersuchungen von *Bleidner* u. Ma. (1965) sind im Durchschnitt 86% der oralen Einzeldosis von Amantadin im Verlauf von 4 und mehr Tagen im Urin unverändert aufzufinden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung beträgt nach den Autoren etwa 12 Stunden. *Fahn*, *Craddock* und *Kumin* (1967) haben dagegen eine biologische Halbwertszeit von 28 Stunden festgestellt. Die Liquor-Blut-Relation der Amantadin-Konzentration betrug nach ihren Untersuchungen 0,52. Aus diesem Wert schließen die Autoren auf das Vorhandensein einer Blut-Liquor-Barriere für Amantadin. Metabolite der Substanz konnten im Harn nicht nachgewiesen werden. Die höchsten Blutspiegelwerte wurden nach den Untersuchungen von *Bleidner* u. Ma. (1965) beim Menschen innerhalb von 1 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Grelak u. Ma. (1970) vermuteten, daß die Wirksamkeit des Amantadin-Hydrochlorids auf einer Frei-

setzung von Dopamin und wahrscheinlich auch anderen Katecholaminen aus neuronalen Speichern beruht. Dieser Freisetzungseffekt wird hypothetisch für die klinische Wirksamkeit verantwortlich gemacht. Arbeiten von *Svensson* und *Strömberg* (1970) ergaben eine Potenzierung des L-Dopa-Effektes durch Amantadin-Hydrochlorid bei Mäusen. Diese Potenzierung war von derselben Größe wie sie durch MK 485, einen Dopa-Dekarboxylasehemmer (Alpha-hydrazino-Alpha-methyl-Beta-propionsäure), hervorgerufen wird, jedoch im Gegensatz zu MK 485 scheint Amantadin auch die peripheren Effekte von L-Dopa zu steigern. Die Autoren nehmen allerdings an, daß die Wirkung von Amantadin durch Hemmung der Dopa-Dekarboxylase unwahrscheinlich ist.

Nach der Meinung von *Fünfgeld* (1970) hat Amantadin-Hydrochlorid wohl keinen Einfluß auf den Stoffwechsel der biogenen Amine im Gehirn (Ratte).

Fünfgeld nimmt an, daß Amantadin am retikulären aktivierenden System des Hirnstammes angreift. In einer zweiten Arbeit weist er darauf hin, daß Amantadin-Sulfat im Gegensatz zu den üblichen Anti-Parkinson-Mitteln das EEG beeinflusst, während L-Dopa keinen Einfluß auf das EEG zeigen soll; eine Annahme, die nicht bestätigt werden kann (*Bricollo* und eigene Erfahrungen).

Als Nebenerscheinung am Menschen wird in der Literatur über epileptische Anfälle bei einer Dosis von 800 mg täglich berichtet und ihr Auftreten durch eine stimulierende Wirkung des Amantadins auf das Zentralnervensystem erklärt (*Schwab* u. Ma., 1969).

Nach *Gessler* (1968) kann es bei glomerulären Erkrankungen durch Amantadin zu einer Einschränkung der Filtrationsleistung der Niere kommen. Auf die gesunde Niere zeigt Amantadin jedoch keinerlei schädigende Wirkung. Nach *Schnack* u. Ma. (1969) zeigt Amantadin keinerlei Nebenwirkung auf die Leber und ihre Funktionen.

III. Eigene Behandlungsergebnisse

44 Patienten, 20 männliche und 24 weibliche, mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren erhielten Aman-

tadin-Hydrochlorid²⁾. Die Ausprägung der Parkinson-Symptome war leicht bis mittelschwer. Rigor, Akinese und Tremor wiesen eine weitgehend gleichmäßige Verteilung auf. Die Einstellung und Behandlung erfolgte bei allen Patienten ambulant. Ein Teil der Patienten war bereits zu Beginn der Amantadin-Therapie mit konventionellen Anti-Parkinson-Mitteln vorbehandelt gewesen (Aturban, Akineton, Kr 339, Kemadrin, Ponalid, Cogentin, Disipal, Rigidyl, Artane).

Die Einstellung auf Amantadin erfolgte bei steigender Dosierung durchwegs peroral, beginnend mit einer Kapsel zu 100 mg morgens. Die übrige Medikation erfolgte mittags, nachmittags und am frühen Abend. Die Tagesdosis belief sich bei 34 Patienten (16 weibliche, 18 männliche) auf 200 mg, 8 Patienten erhielten 300 mg, 2 Patienten 400 mg.

Zuerst soll über 10 Patienten (6 Frauen und 4 Männer) berichtet werden, die *ausschließlich* mit Amantadin behandelt wurden. Bei allen diesen Patienten war das Parkinson-Syndrom nur in leichter Ausprägung vorhanden. Die anfangs festgelegte Behandlungsdauer betrug 2½ Monate. 6 der Patienten stehen weiter in Kontrolle und sind jetzt zwischen 4 und 5½ Monaten auf Amantadin allein eingestellt. Die restlichen 4 Patienten mit einem weniger befriedigenden Ergebnis erhielten später eine Kombinationstherapie. Sie sind in der 2. Gruppe nicht enthalten.

Wie Tabelle 1 zeigt, war die Wirkung auf Rigor und Akinese günstig, die auf Tremor geringer. Aber auch die übrigen Parkinson-Symptome, vor allem die Gangstörung, wiesen eine deutliche Besserung auf. Alle 10 Patienten dieser Gruppe zeigten eine euphorisch-angehobene Stimmungslage.

Der Wirkungseintritt des Präparates ließ sich schon nach 24 Stunden erkennen und wurde auch subjektiv bestätigt. Allerdings konnten die Patienten anfangs nicht genau angeben, worin die Besserung bestand.

²⁾ Für die Überlassung der Versuchsmengen danken wir der Firma Bender + Co, Wien, österreichische Vertretung der „Geigy“-Pharmazeutika der CIBA-Geigy AG., Basel.

34 Patienten, (16 Frauen, 18 Männer) wurden einer *kombinierten* Therapie mit Amantadin und konventio-

Tab. 1. Behandlungsergebnisse von 10 Patienten (6 Frauen, 4 Männer), die einheitlich 200 mg Amantadin täglich behandelt worden waren.

Parkinson-Symptome	Therapieerfolg		
	gut	gering	keine
Akinese	5	3	2
Rigor	6	3	1
Tremor	3	5	2
Gang	7	3	0
Schrift	3	4	3
Sprache	4	4	2
Vegetative Symptome	4	3	2*)
Psychische Symptomatik	6	1	1*)

*) 1 bzw. 2 Patienten waren ohne vegetative bzw. psychische Symptome.

nellen Anti-Parkinson-Medikamenten unterzogen. Die Ausprägung der Symptome dieser Gruppe war leicht bis mittelschwer. Als Kombinationspräparate fanden Akineton, Cogentin, Ponalid, Kr 339, Aturban, Kemadrin, Disipal, Rigidyl und Artane Verwendung. Die Durchschnittsdosierung betrug bei Akineton 6 mg, Cogentin 4 mg, Ponalid 6 mg, Aturban 15 mg. 6 der Patienten aus dieser Gruppe erhielten eine Kombination von Amantadin mit 2 der genannten Präparate.

Die Tagesdosis von Amantadin war bei 24 der Patienten (10 Frauen, 14 Männer) mit 200 mg festgelegt. 8 Patienten erhielten 300 mg, 2 Patienten 400 mg Amantadin täglich, durchwegs peroral. Die Behandlungsdauer beträgt bei Abschluß dieses Berichts zwischen 2 und 12 Monate. Die Wahl des Kombinationspräparates war von der jeweiligen Ausprägung der Symptomatik abhängig. Bei stärkerer Ausprägung des Tremors wurden die Präparate Cogentin, Ponalid und Kr 339 bevorzugt.

Die Dosissteigerung erfolgte nach dem klinischen Effekt. Die Erhöhung wurde fünftägig durchgeführt. Die endgültige Tagesdosis wurde nach dem klinischen optimalen Wirkungseffekt festgelegt. Demnach war es in

einigen Fällen wegen Nebenerscheinungen ohne klinische Besserung notwendig, eine Herabsetzung der Dosis durchzuführen. In der Tabelle 2 ist die Auswertung nach der endgültig festgelegten Tagesdosis getroffen worden. Wie sich zeigt, lag diese in den meisten Fällen bei 200 mg.

Tab. 2. Behandlungsergebnisse von 34 Patienten mit Amantadin und Kombination mit einem konventionellen Anti-Parkinson-Präparat.

Parkinson-Symptome	Behandlungseffekt		
	gut	gering	keine
Akinese	16 = 47%	13 = 38%	5
Rigor	15 = 44%	14 = 41%	5
Tremor	8 = 23,5%	16 = 47%	10
Gang	20 = 59%	12 = 35%	2
Schrift	14 = 41%	15 = 44%	5
Sprache	9 = 26,5%	18 = 53%	6*)
Vegetative Symptome	15 = 44%	13 = 38%	3*)
Psychische Symptome	19 = 56%	7 = 20,5%	4*)

*) 4 Patienten bzw. 3 bzw. 1 Patient zeigten jeweils keine psychischen bzw. keine vegetativen Symptome bzw. keine Sprachstörungen.

Jene Patienten, die wegen einer nach ungefähr 6 bis 8 Wochen eingetretenen Verminderung des Effektes auf eine höhere Dosis eingestellt worden waren (6 Fälle) ließen keinen Unterschied sowohl im Wirkungsspektrum als auch in der Wirkungsintensität erkennen. In 4 Fällen davon nahmen die Nebenerscheinungen sogar zu.

Die Ergebnisse der Tabelle 2 zeigen ein ähnliches Wirkungsprofil wie Tabelle 1. Durch die Zugabe von Amantadin war vor allem eine Beeinflussung der Akinese und des Rigors zu registrieren, während die Wirkung auf den Tremor geringer war. Eine besonders günstige Wirkung ergab sich auch in dieser Gruppe auf die Gangstörung. Eine spezielle Unverträglichkeit irgendeiner Präparatekombination konnte nicht beobachtet werden, allerdings ebensowenig eine spezielle Potenzierung des Amantadin-Effektes durch eines der Kombinationspräparate.

IV. Nebenwirkungen

An Nebenerscheinungen der Amantadin-Therapie waren Schwindelzustände, Trockenheit im Mund, gelegentlich starke innere Unruhe und Beschwerden seitens des Abdominaltraktes mit Appetitverminderung, Singultus und Obstipation, ferner Schlaflosigkeit zu beobachten. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten traten Halluzinationen und nächtliche Verwirrtheit auf. In Tabelle 3 sind die Nebenerscheinungen, die bei allen 44 mit Amantadin behandelten Patienten aufgetreten waren, zusammengefaßt.

Tab. 3. Zusammenstellung der Häufigkeit von Nebenerscheinungen unter Amantadin-Therapie. Es ist sowohl die Gruppe, die allein auf Amantadin eingestellt war, als auch die Kombinationsgruppe berücksichtigt. In der Kombinationsgruppe sind die angegebenen Nebenwirkungen erst bei Kombination mit Amantadin aufgetreten.

Nebenerscheinungen	Anzahl der Patienten
Schwindelzustände	13
Trockenheit im Mund	13
Abdominelle Beschwerden	10
Innere Unruhe	4
Schlaflosigkeit	10
Halluzinationen	4

Schwindelerscheinungen traten meist erst am 3. Tag nach Beginn der Amantadin-Therapie auf und wurden als Schwankschwindel ohne Kollapssymptome geschildert. Diese Tendenz zu Schwindelzuständen blieb in allen 13 Fällen mehr oder weniger deutlich bestehen, ohne daß der positive Therapieeffekt eine Einschränkung erfuhr. Im Gegensatz zu *Fünfgeld* (1970) konnten wir als Ursache dieser Schwindelzustände keine Hypotonieung feststellen.

Eine einmal aufgetretene Trockenheit im Mund blieb auch über längere Zeit bestehen. Sie war jedoch in keinem der Fälle besonders ausgeprägt. Abdominelle Beschwerden traten meist nur am Anfang der Amantadin-Therapie auf und waren durchwegs nach 10 bis 14 Tagen verschwunden. Gelegentlich blieb eine Neigung zur Obstipation bestehen.

Über innere Unruhe berichteten nur jene Patienten, deren Tagesdosis zwischen 300 und 400 mg Amantadin täglich lag. Diese Beschwerden klangen nach Verminderung der Dosis regelmäßig ab.

Fast alle Patienten, die Amantadin am Abend erhielten, klagten über Schlaflosigkeit. Diese Nebenerscheinung konnte aber durch Vorverlegen der Medikation auf den Nachmittag weitgehend behoben werden.

Als unangenehmster Nebeneffekt der Amantadin-Therapie sind halluzinatorische Zustandsbilder zu nennen. Diese waren bei einzelnen Fällen meist nach Erhöhung der Dosis von 200 auf 300 bzw. 400 mg täglich zu beobachten. Bei den betreffenden Patienten ließen sich durchwegs Zeichen einer zerebralen Arteriosklerose feststellen. Bei 3 der Patienten bestanden anamnestisch schon früher nächtliche Verwirrheitszustände. Durch die Reduktion der Dosis konnten im allgemeinen die halluzinatorisch gefärbten Verwirrheitszustände zum Abklingen gebracht werden. Nur bei 2 Patienten war wegen des Fortbestehens von Halluzinationen ein Absetzen der Therapie notwendig. Beide Fälle waren die einzigen, bei denen Nebenerscheinungen ein Abbrechen der Behandlung notwendig machten.

Bei 6 von 12 Patienten, denen das Medikament versuchsweise entzogen wurde, kam es 24 bis 48 Stunden danach, zusammen mit einer Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik zum Auftreten einer halluzinatorischen Verwirrtheit. Die Erscheinungen verschwanden 24 bis 48 Stunden nach Wiederaufnahme der Amantadin-Medikation, und zwar konform mit der Besserung der Parkinson-Symptomatik.

Zur besseren Darstellung der Wirkung von Amantadin soll die Krankengeschichte von 2 Patienten mitgeteilt werden, die auf das Medikament eingestellt waren.

Fall 1: W. W., 63 Jahre, männlich, Diagnose: Paralysis agitans.

Seit 4 Jahren Parkinson-Syndrom mittelschwerer Ausprägung, Akinese und Rigor stärker als der Tremor vorhanden. In den letzten Monaten deutliche depressive Verstimmung. Wegen vertebralegener Beschwerden (radikuläre Symptome im Bereich von D 8 beiderseits sowie Lumbago, vor-

übergehend orthopädische Behandlung. Nach Einstellung auf Kemadrin® (3mal 1 Tablette täglich) keine wesentliche Änderung des Zustandsbildes. Zunächst Umstellung auf Aturban (7,5 mg täglich). Darauf leichte Besserung der Akinese und auch des Rigors. Nach Einstellung auf Amantadin schon 2 Tage nach Erreichen der 200-mg-Dosierung deutliche Abnahme der Parkinson-Symptome, vor allem des Rigors und der Akinese, gleichzeitig Abnahme der depressiven Verstimmung. 10 Tage später völliges Abklingen der vertebralegenen Beschwerden.

Nach 2 Monaten wieder leichte Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik. Trotz Erhöhung der Tagesdosis auf 300 mg Amantadin keine neuerliche Besserung, jedoch Auftreten von Nebenerscheinungen (Schwindel, innere Unruhe), daraufhin Reduzierung der Amantadin-Dosis auf 200 mg.

Nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten Absetzen der Medikation von Amantadin unter Beibehaltung der Aturban-Einstellung (7,5 mg täglich). Bereits nach 24 Stunden Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik. Nach weiteren 2 Tagen derartig schlechter Zustand, daß aus eigenem Entschluß Amantadin (200 mg täglich) wieder eingenommen wurde. Schon 48 Stunden später gleicher Zustand wie vor Absetzen des Amantadins nach einer zweiten Unterbrechung; 3 Monate später neuerdings Absetzen des Amantadins; nach 2 Tagen hochgradige Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik. Abermals rasche Besserung nach neuerlicher Einstellung auf 200 mg Amantadin. Trotz des Rückganges des initial optimalen Behandlungseffektes Verbleiben einer wesentlichen Besserung der Parkinson-Symptomatik. Bis jetzt nach einer Behandlungsdauer von insgesamt 6 Monaten sehr befriedigender Effekt.

Fall 2: S. N., 69 Jahre, weiblich, Diagnose: Paralysis agitans.

Seit 10 Jahren Parkinson-Syndrom mittelschwerer Ausprägung, gleichmäßige Verteilung von Rigor, Akinese und Tremor. Auf verschiedene Anti-Parkinson-Mittel nur mäßiger Erfolg. In den letzten Wochen vor der Neueinstellung Verwirrheitszustände. Nach Einstellung auf Amantadin (200 mg täglich) unter Beibehaltung von Cogentin (10 mg täglich) und Aturban (10 mg täglich) schon am 3. Tag deutliche Besserung der Akinese und des Rigors, in etwas geringerem Ausmaß auch des Tremors. Am 4. Tag Magenbeschwerden, Abklingen dieser Nebenerscheinungen nach einer Woche.

Nach Absetzen des Amantadin, unter Beibehaltung der übrigen Anti-Parkinson-Medikation, 12 Wochen nach Behandlungsbeginn innerhalb von 24 Stunden massive Verschlechterung der Parkinson-Symptome, gleichzeitiges Auftreten eines halluzinatorisch gefärbten Verwirrheitszustandes. Nach Wie-

derverabreichung von Amantadin (200 mg täglich) Besserung der Parkinson-Symptome innerhalb von 48 Stunden. In den folgenden 10 Tagen noch phasenhafte Verwirrheitszustände, jedoch in weit geringerer Form. Schließlich völliges Verschwinden der Verwirrtheitsphasen bei wesentlicher Besserung der Parkinson-Symptomatik.

V. Ergebnisse der testpsychologischen Untersuchungen

Testpsychologische Untersuchungen beim Parkinson-Syndrom sind für die Feststellung der Wirksamkeit einer Behandlungsmethode bis jetzt wenig verwendet worden. Die Verwendung testpsychologischer Verfahren soll dazu beitragen, das Leistungsbild exakter zu erfassen und das Wirkungsspektrum des verabreichten Medikamentes besser zu prüfen. Außerdem besteht die Möglichkeit, die gewonnenen klinischen Ergebnisse genauer zu ordnen und klarer zu objektivieren.

Untersucht wurden aus der Gruppe der 34 Patienten mit einer Kombinationstherapie 24 (8 Frauen und 16 Männer). Das durchschnittliche Lebensalter lag bei 62 Jahren. Der ursprünglich festgestellte IQ weist auf eine durchschnittliche Begabung der Patienten hin.

Die Patientengruppe wurde zu Beginn der Therapie mit einer Testbatterie untersucht. Nach einem Leerversuch erfolgte 15 bis 18 Tage nach Verabreichung von Amantadin eine Kontrolle. Die Kombinationsgruppe war im Leerversuch und bei der Kontrolluntersuchung unverändert.

1. Test zur Prüfung der feinmotorischen Funktionen (nach Grünberger)

Bei der Durchführung dieses Tests wird gefordert, daß zuerst mit der rechten, dann mit der linken Hand in einer festliegenden Zeit von 15 Sekunden möglichst viele Punkte in abgegrenzte Felder zu setzen sind. Hierzu dienen genormte Vordrucke von 100 Kästchen mit einer Fläche von 5×10 mm in einer Reihe von 10 Zeilen (siehe Abb. 1). Die Punkte sollen in die Mitte jedes Kästchens plaziert werden. Ausgefüllt wird von links nach rechts, anschließend von rechts nach links. Die folgende Reihe ist immer in umgekehrter Richtung auszufüllen.

NAME KUKKA Helma ^(I) DATUM 15.4.70
 ALTER _____
 BERUF _____

TEST zur Prüfung der Feinmotorik nach Dr. J. Grünberger

PROBE

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

R

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

L

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

BEMERKUNGEN
Dg.

(von Gültig)

AUSWERTUNG
 SW = 58
 Zielsicherheit : _____
 SUMME R 20
L 28
48

NAME KUKKA Helma ^(II) DATUM 25.4.70
 ALTER 67
 BERUF _____

TEST zur Prüfung der Feinmotorik nach Dr. J. Grünberger

PROBE

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

R

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

L

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

BEMERKUNGEN
Dg.

AUSWERTUNG
 SW = 66
 Zielsicherheit : _____
 SUMME R 29
L 28
57

Abb. 1 a und b. Test zur Prüfung der feinmotorischen Funktionen. a) Vor Behandlung mit Amantadin. b) 10 Tage nach Einstellung auf 200 mg Amantadin täglich. Pat. K. H., Paralysis agitans.

Bei der untersuchten Gruppe zeigte sich, daß in den feinmotorischen Funktionen eine Zunahme der Mengenleistung auf dem 5%-Niveau sowie eine relative Abnahme des Tremors nach Einstellung auf Amantadin zu beobachten waren. Die Zielsicherheit hatte sich wesentlich gebessert (Abb. 1 a und b). Der Vergleich zwischen rechter und linker Hand ergab, daß die Leistungen der linken Hand mehr zugenommen hatten als die mit der rechten Hand (siehe Tab. 4).

2. Zahlensymboltest (Subtest aus dem Hamburg-Wechsler-Test)

Mit diesem Test läßt sich assoziative Beweglichkeit sowie die visuelle Lern- und Merkfähigkeit prüfen. Im Versuch wird eine Assoziation gewisser Symbole mit anderen Symbolen gefordert. Der Grad des Assoziationsbetriebes gilt auch als Maßstab der intellektuellen Fähigkeiten. Die erreichten äquivalenten Werte werden in Standardwerte umgerechnet. Für jeden der erreichten Wertpunkte sind Altersmittelwerte festgelegt.

Bei der untersuchten Gruppe weist das Leistungsbild im Zahlensymboltest eine gesteigerte Leistung der assoziativen Beweglichkeit auf dem 5%-Niveau auf (Abb. 2 a und b). Auch im visuellen Gedächtnis in Verbindung mit Symbolen und Darstellungen konnte eine deutliche Besserung festgestellt werden (siehe Tab. 4).

3. Durchstreichetest (d 2-Test nach Brickenkamp)

Dieser Test untersucht Aufmerksamkeitsbelastbarkeit, im weiteren Sinne die Konzentrationsfähigkeit. Die Gesamtzahl der durchgestrichenen Buchstaben sowie auch die Gesamtzahl der Minusfehler wird in die Standardwerte transponiert (Abb. 3 a und b).

In dem Aufmerksamkeitsbelastungstest lagen bei unseren Patienten die Ergebnisse zwischen 1. und 2. Versuch auf dem 5%-Niveau unterschiedlich. Die Gesamtzahl der durchgestrichenen Positionen sowie die Gesamtzahl der Minusfehler hat sich in beiden Bereichen auf das 5%-Niveau verbessert. Beim 2. Versuch war außerdem eine deutliche Stabilisierung der Aufmerksamkeitschwankung ebenfalls auf dem 5%-Niveau festzustellen.

NAME: *Bo Witt jun*
 ALTER: *89* DATUM: *20.6.72*

6. ZAHLEN-SYMBOL-TEST

3
7.M

1	2	3	4	5	6	7	8	9
-	∩	∩	L	U	O	Λ	X	=

12
1/2

2	1	3	1	2	4	3	5	3	1	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6	3	
<i>1</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>1</i>																						
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	

NAME: *Schott jun*
 ALTER: *65* DATUM: *27.9.70*

6. ZAHLEN-SYMBOL-TEST

5
7.M

1	2	3	4	5	6	7	8	9
-	∩	∩	L	U	O	Λ	X	=

23
1/2

2	1	3	1	2	4	3	5	3	1	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6	3	
<i>1</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>1</i>																						
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	
<i>1</i>																									
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	

Abb. 2 a und b. Zahlensymboltest. a) Vor Behandlung mit Amantadin. b) 10 Tage nach Einstellung auf 200 mg Amantadin täglich. Pat. J. Sch., Paralysis agitans.

Tab. 4. Ergebnisse des 1. und 2. Versuches bei 24 Patienten. Angeführt sind Mittelwerte, Streuung und Normalwerte.

	1. Versuch		2. Versuch		Normwerte
	Mittelwert	Streuung	Mittelwert	Streuung	
1. Test zur Prüfung der Feinmotorik					
Motorik rechts					
Standardwert	71,173	8,468	74,529	7,701	100 SW
Motorik links					
Standardwert	72,541	17,606	81,058	8,821	100 SW
rechts und links zusammen					
Standardwert	70,913	8,806	75,764	8,741	100 SW
2. Zahlen-Symbol-Test	5,904	2,408	6,764	2,413	7,5+
3. d 2-Test, Gesamtzahl, Standardwert	84,473	23,553	92,000	7,000	100 SW
d 2-Test, Gesamtzahl minus Fehler, Standardwert	84,368	10,499	91,857	9,295	100 SW
d 2-Test, Schwankungsbreite, Rohwerte	14,947 (38%)	5,942	10,714 (72%)	2,710	13 (50%)
d 2-Test, Rohwerte von Fehlern	24,926 (2,9%)	17,582	10,028 (38%)	10,164	7,4 (50%)
4. Zahlengedächtnis-Test	2,739	1,223	3,750	1,520	5-7
5. Buchstabendurchstreichtest in Sekunden rechts	35,956	14,724	34,666	15,705	18 sec
Buchstabendurchstreichtest in Sekunden links	42,600	20,706	35,833	10,196	21 sec

Auch verlief die Arbeitskurve im 2. Versuch konstanter und es fand sich eine Abnahme der Schwankungsbreite (siehe Tab. 4 und Abb. 3 b).

4. Test zur Prüfung des Zahlengedächtnisses (nach Arnold-Kohlmann)

Im Versuch wird die Reproduktion von 10 vorgeprochenen zweistelligen Zahlen geprüft. Die Zahlen müssen aus dem Gedächtnis wiederholt werden. Mit diesem Test werden mnestische Funktionen zur Prüfung der Hirnleistung erfaßt.

Die Zahlengedächtnisleistungen zeigten im 2. Versuch der untersuchten Patientengruppe eine Besserung nur auf dem 10%-Niveau. Allerdings ist eine Zunahme des Zahlengedächtnisses feststellbar (siehe Tab. 4). Dieser Umstand erlaubt den vorsichtigen Rückschluß, daß die verbalen Hirnfunktionen durch die Amantadin-Therapie weniger angehoben werden.

5. Buchstabendurchstreichtest (nach Grünberger)

Die Aufgabe bei diesem Test besteht darin, möglichst schnell eine Reihe von 47 vorgegebenen Buchstaben zunächst mit der rechten Hand, anschließend mit der linken Hand rasch durchzustreichen. Im Versuch werden Bewegungsablauf sowie Schnelligkeit und Beweglichkeit geprüft.

Bei den untersuchten 24 Patienten zeigte sich im Durchstreichen der Buchstaben zwischen dem 1. und 2. Versuch eine Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen rechts und links nur auf dem 10%-Niveau. Die Zeiteinheit für die durchgestrichenen 47 Buchstaben hat sich allerdings deutlich gebessert (siehe Tab. 4).

Bei allen 24 auf Amantadin eingestellten Patienten wurde eine *Persönlichkeitsuntersuchung nach Rorschach* durchgeführt, deren Mitteilung zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen soll.

VI. Diskussion

Die bisher von uns mit Amantadin gemachten Erfahrungen beim Parkinson-Syndrom decken sich im wesentlichen mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Auch wir konnten eine gute Wirksamkeit des

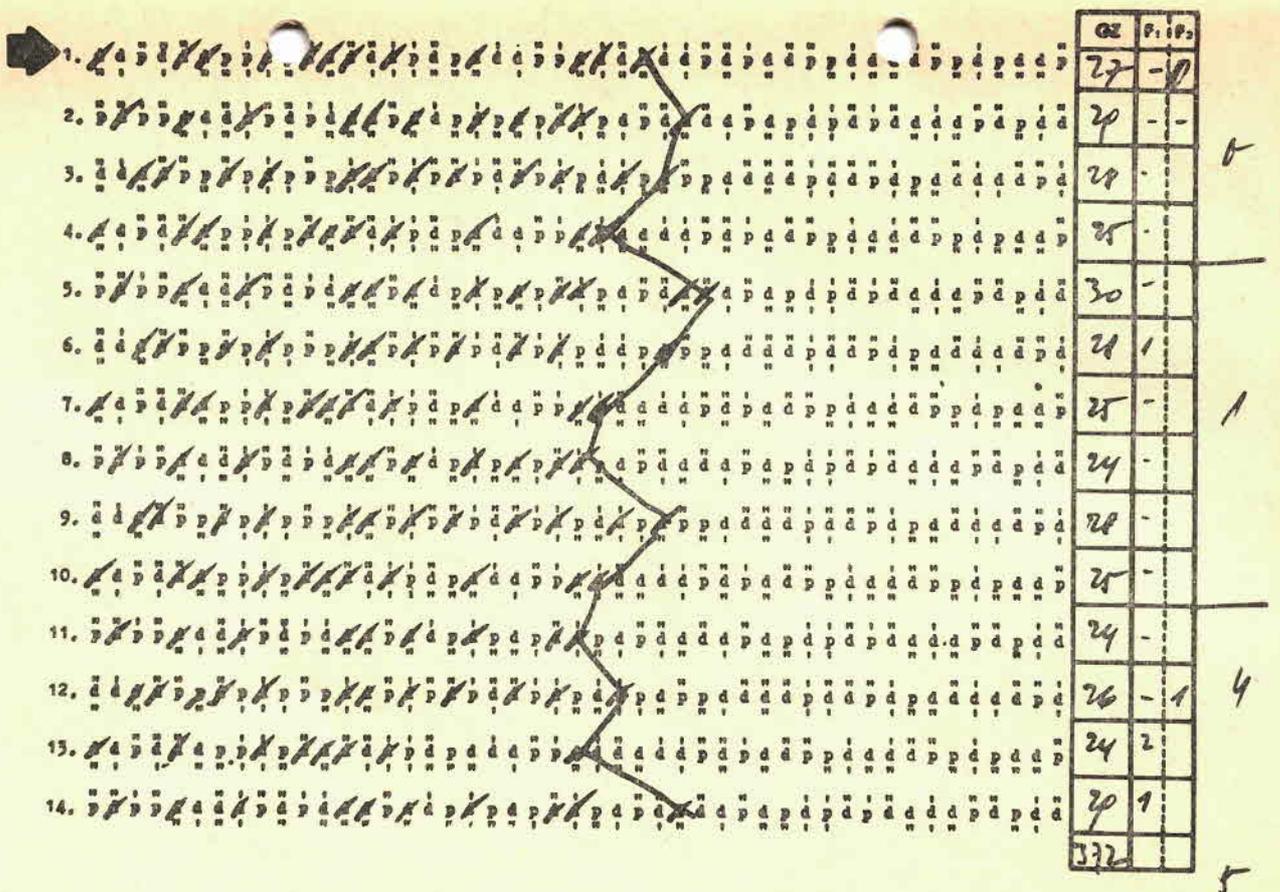
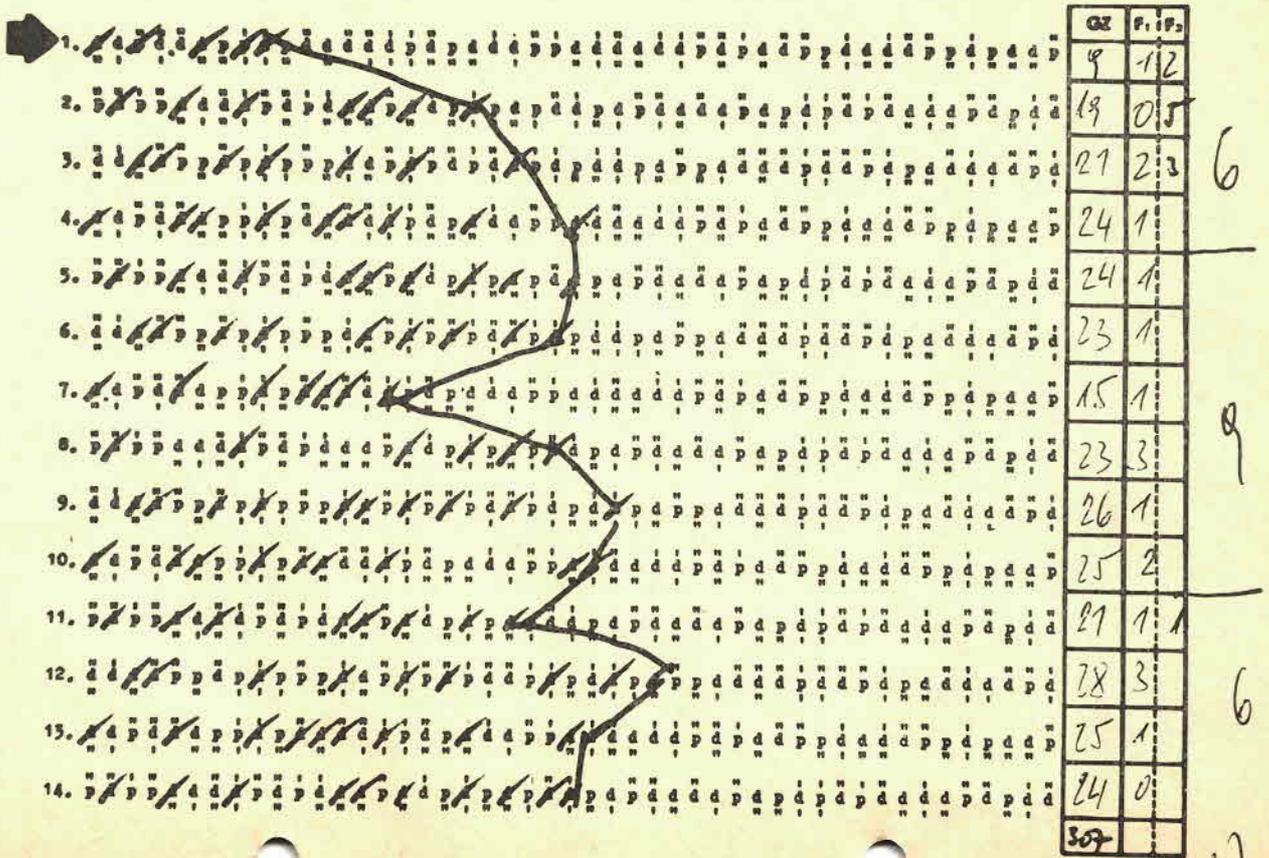


Abb. 3 a und b. Durchstreichtest (d 2). a) Vor Behandlung mit Amantadin. b) 10 Tage nach Einstellung auf 200 mg Amantadin täglich. Pat. J. G., Paralysis agitans.

Medikamentes bei leichten bis mittelschweren Fällen feststellen. Die Verträglichkeit des Präparates war im allgemeinen gut. Ein geringes Nachlassen des Effektes nach 2 bis 3 Monaten war bei einem Teil der behandelten Patienten (30%) zu beobachten. Depressive Stimmungszustände konnten wir als Folge der Amantadin-Behandlung bei unseren Patienten im Gegensatz zur amerikanischen Literatur nicht feststellen. In der Mehrzahl der Fälle kam es kurze Zeit nach Einstellung auf Amantadin zu einer euphorischen Stimmungslage.

Die von *Siegwald* u. Ma. (1970) u. a. berichteten Unterschenkelödeme waren bei keinem der von uns mit Amantadin behandelten Patienten zu beobachten gewesen, ebensowenig wie eine von *Shealy* u. Ma. (1970) u. a. beschriebene Livedo reticularis.

Die von *Schwab* berichteten Nebenerscheinungen in Form von epileptischen Anfällen konnten wir bei keinem unserer Patienten beobachten. Allerdings haben wir niemals die hohen Dosen von 800 mg Amantadin täglich verwendet. Von seiten der Leber und der Niere konnten auch wir nach den Laborkontrollen keine Schädigung feststellen.

Im Vergleich zur L-Dopa-Therapie zeichnet sich Amantadin durch das Fehlen einer blutdrucksenkenden Wirkung aus. Da bis jetzt durch Amantadin keine nachteilige Wirkung auf parenchymatöse Organe bzw. auf den menschlichen Kreislauf bekannt wurde, ist eine genaue internistische Durchuntersuchung der zur Einstellung ausgewählten Patienten vor Beginn der Behandlung nicht unbedingt erforderlich.

Die große Zahl von Anti-Parkinson-Medikamenten ist durch Amantadin um ein Präparat bereichert worden, das besonders für die Therapie leichter bis mittelschwerer Fälle, bei denen der Tremor nicht im Vordergrund steht, geeignet ist.

VII. Zusammenfassung

Es wird über die klinischen Erfahrungen mit Amantadin bei 44 Patienten berichtet, die an einem Parkinson-Syndrom litten. Die Symptomatik war leicht bis mittelschwer. Akinese, Rigor und Tremor zeigten eine unge-

fähr gleichmäßige Verteilung. Die Dosierung betrug bei 34 Patienten 200 mg täglich, bei 8 Patienten 300 mg täglich und bei 2 Patienten 400 mg täglich. Eine Gruppe von 10 Patienten wurde mit Amantadin allein behandelt. Eine 2. Gruppe von 34 Patienten erhielt eine Kombination mit üblichen Anti-Parkinson-Mitteln. Die Behandlungsdauer betrug 2½ bis 5½ Monate in Gruppe 1 und 2 bis 12 Monate in Gruppe 2. Sowohl bei der Patientengruppe, die allein auf Amantadin eingestellt wurde als auch bei den Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, zeigte sich in etwa zwei Dritteln der Fälle eine deutliche Besserung der Symptomatik. Die Besserung war sowohl für den Rigor und die Akinese als auch für den Tremor festzustellen. Die Wirkung auf den Tremor war allerdings geringer.

An Nebenwirkungen traten leichter Schwindel, Trockenheit im Mund und passagere abdominelle Beschwerden auf. Bei einigen Patienten kam es zu halluzinatorischen Verwirrheitszuständen. Nur hier war es auf Grund dieses Nebeneffektes notwendig gewesen, die Amantadin-Therapie abzubrechen.

Durch psychologische Testuntersuchungen ließ sich eine Besserung der Feinmotorik, der assoziativen Beweglichkeit sowie der Konzentrationsleistung objektivieren.

Zur Behandlung mit Amantadin sind in erster Linie leichte Fälle geeignet, während bei mittelschweren Fällen eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist.

Literatur

- (1) O. H. Arnold und Th. Kohlmann: Wien. Z. Nervenhe. 1 (1952): 91. —
- (2) G. Bricollo: Persönliche Mitteilung. —
- (3) R. Brinckenkamp: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Test d 2. Hogrefe, Göttingen 1962. —
- (4) J. B. H. Bleidner, W. E. Hewes, T. H. Lynes und E. C. Hermann: J. Pharmacol. exp. Ther. 150 (1965): 484. —
- (5) E. W. Fünfgeld: Dtsch. med. Wschr. 95 (1970): 1834. —
- (6) E. W. Fünfgeld: Med. Klin. 65 (1970): 1103. —
- (7) R. P. Grelak, R. Clark, J. M. Stump und V. G. Vernier: Science 169 (1970): 203. —
- (8) G. A. Galegov, N. L. Pushkarskaya, und S. V. Lavrov: Lancet 2 (1967): 1086. —
- (9) U. Gessler: Arzneimittel-Forschung 18 (1968): 221. —
- (10) J. W. MacGaben, E. M. Neumayer, R. R. Grunert, W. L. Davies und C. E. Hoffmann: Recent Laboratory Studies with Symmetrel. Presented by C. E. Hoffmann

at the Seminar on „Symmetrel“, Dec. 12th, 1968. — (11) *J. Grünberger*: Klinisch-psychologische Teststudie an Alkoholkranken (Test zur Prüfung der Motorik). In H. Kryspin-Exner: Die offene Anstalt für Alkoholkranken in Wien-Kalksburg. S. 139. Brüder Hollinek, Wien 1967. — (12) *K. R. Hunter, G. M. Stern* und *D. R. Laurence*: Lancet 1 (1970): 1127. — (13) *M. T. Kaji, M. Ito Yanga, M. Arita, K. Saeki, M. Tanoune* und *M. Mashiba*: Fukuoka Acta med. 573 (1966): 251. — (14) *T. Kubo* und *Takagi*: Jap. J. Pharmacol. 17 (1967): 681. — (15) *J. D. Parkes, K. J. Zilkha, D. M. Calver* und *R. P. Knill-Jones*: Lancet 1 (1970): 259. — (16) *J. D. Parkes, D. M. Calver, K. J. Zilkha* und *R. P. Knill-Jones*: Lancet 1 (1970): 1130. — (17) *R. S. Schwab* und *C. Albert*: Trans. Amer. neurol. Ass. 94 (1969): 85. — (18) *H. C. Shealy, J. B. Weeth* und *D. Mercier*: JAMA 212 (1970): 1522. — (19) *H. Schnack, F. Wewalka* und *G. Guttmann*: Int. Klin. Pharmakol. Ther. Toxikol. 2 (1969): 185. — (20) *J. Siegwald, C. L. Raymondeant* und *C. L. Piot*: Med. Tribune 2 (1970): 1. — (21) *Th. Svensson* und *U. Strömberg*: J. Pharm. Pharmacol. 22 (1970): 639. — (22) *R. S. Schwab, A. C. England, D. C. Poskanzer* und *R. R. Young*: JAMA 208 (1969): 1168. — (23) *M. Uchiyama* und *M. Shibuya*: Chem. Pharm. Bull. 17 (1969): 841. — (24) *G. Vernon, J. B. Vernier, H. J. M. Stump, Th. E. Lynes, J. P. Marvel* und *D. H. Smith*: Toxicol. appl. Pharmacol. 15 (1969): 642. — (25) *D. Wechsler*: Die Messung der Intelligenz Erwachsener (Zahlensymboltest). Hans Huber, Bern 1956. — (26) *J. B. V. Welten*: Ned. T. Geront 1 (1970): 23.

Anschrift der Verfasser: Doz. Dr. F. Gerstenbrand, Dr. J. Grünberger und Dr. Irmgard Oberhammer, Psychiatrisch-neurologische Universitätsklinik, Spitalgasse 23, A-1097 Wien IX.