

2. DONAU-SYMPOSIUM FÜR NEUROLOGIE

abgehalten unter den Auspizien
der World Federation of Neurology

veranstaltet von der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik, Wien
unter Mitwirkung der Wiener Medizinischen Akademie

Wien, am 5. und 6. Mai 1969

SEPARATUM



Verlag der Wiener Medizinischen Akademie

ZUR MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE BEI DER REHABILITATION
HIRNVERLETZTER (ERFAHRUNGEN MIT PYRITHIOXIN).

F. GERSTENBRAND, J. GRÜNBERGER, H. SCHULTES

Psychiatrisch-Neurologische Klinik der Universität
Wien, Österreich (Vorstand: Professor Dr. Hans Hoff)

Eine wesentliche Belastung bei der Rehabilitation Hirnverletzter stellen Antriebslosigkeit, Verminderung der Aktivität und die Aspontanität dar, Symptome, die bei Folgezuständen nach schweren traumatischen Hirnschäden sehr häufig vorhanden sind. Antriebshemmung und Minderung der Aktivität gehören zum Symptombild einer Frontalhirnläsion und zwar zum sogenannten frontokonvexen Syndrom und lassen sich unter dem Überbegriff der frontalen Akinese zusammenfassen. Das fronto-basale Syndrom nach KRETSCHMER unterscheidet sich davon, vor allem durch eine auffällige Hyperaktivität. Ursache des fronto-konvexen Syndroms sind Rindenprellungsherde oder eine diffuse Markschädigung. Die Aspontanität wird als eines der Symptome des apallischen Syndroms im Vollbild und in allen Phasen der Remission beschrieben und ist als Kombination der frontalen und extrapyramidalen Akinese zu definieren.

In der Rehabilitation Hirnverletzter stellt sich natürlich die Frage, ob nicht durch medikamentöse Maßnahmen der Mangel an Antrieb und Aktivität gebessert werden kann.

Als Wirkungsmechanismus von Substanzen, die zu einer psychischen Aktivierung führen, sind Stimulierung des aufsteigenden reticulären Systems, Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels des Gehirns und Eingriff in das dopaminerge System des Gehirns denkbar. Ein exakter Nachweis der therapeutischen Angriffspunkte der sogenannten Psychostimulantien ist noch nicht gelungen. (Die Messbarkeit ihrer Wirkung ist überaus schwierig).

Auf der Rehabilitationsstation für Hirnverletzte der Nervenklinik Wien wurde eine Reihe von Substanzen, wie Benactyzine oder I-Dopa zur Beeinflussung der frontalen Akinese und der Aspontanität verwendet.

Seit 4 Jahren steht uns Pyriethioxin (Encephabol^R) zur Verfügung und wurde bisher an 92 Patienten verabreicht. Nach der Erfahrung mit ähnlichen wirksamen Präparaten, insbesondere mit Benactyzine und den eingangs gestellten Erwägungen, wurden in erster Linie Patienten mit einem traumatischen apallischen Syndrom und solche mit einer fronto-konvexen Symptomatik, die isoliert oder mit Herdausfällen durch eine Läsion anderer Hirnteile kombiniert war, ausgewählt.

Pyriethioxin, das Bis-(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methylpyridyl-(5)-methyl)-disulfid-dihydrochlorid-monohydrat, eine dem Vitamin B₆ nahestehende Substanz, erreicht 40 Minuten nach der oralen Applikation das Maximum im Blutspiegel und ist nach 12 Stunden zu 89 % wieder ausgeschieden (DARGE et al., 1969). Eine genaue Feststellung der therapeutischen Wirksamkeit dieser Substanz ist bisher noch nicht gelungen. Untersuchungen des Hirnstoffwechsels haben ergeben, daß bei schweren Hirnschäden der Glukoseverbrauch des Hirngewebes, der in diesen Fällen weit unter dem Normalwert von 5,30 mg/100 g.min. liegt, wieder an die Grenze der Norm ansteigt und eine gleichzeitig bestehende überschüssige Milchsäureabgabe zurückgeht (BECKER und HOYER, 1966). QUADBECK und Mitarbeiter haben schon 1962 nachgewiesen, daß durch Pyriethioxin der Glukosetransport durch die Bluthirnschranke erhöht wird und auch eine Steigerung des Natriumtransportes erfolgt, was einen zentral stimulierenden Effekt bedingen soll. Eine schrankenabdichtende Wirkung auf den Phosphattransport, der besonders nach schweren Schädelverletzungen gestört ist, haben ebenfalls die genannten Autoren nachgewiesen.

Von den 92 mit Pyriethioxin behandelten Patienten hatten 34 ein traumatisches apallisches Syndrom und 49 eine fronto-konvexe Symptomatik, meist kombiniert mit anderen Herdausfällen. Bei 9 Patienten lagen mehr oder weniger ausgeprägte Symptome eines fronto-basalen Syndroms, meist in Kombination mit anderen zerebralen Herdausfällen, vor.

Die Applikation des Medikamentes erfolgte peroral und zwar in einer Tagesdosis von 400 - 800 mg, in Dragees zu 100 mg über den Tag verteilt. 8 Patienten erhielten das Medikament als Infusion mit 200 - 400 mg täglich durch 2 bis 4 Wochen. Nebenerscheinungen traten bisher bei keinem der beobachteten Patienten auf, ausgenommen die noch zu erwähnenden Erregungszustände bei Patienten mit einer fronto-basalen Enthemmungssymptomatik.

Die klinische Feststellung der Wirksamkeit des Präparates war natürlich äußerst schwierig, da kein objektiv verwendbares Maß eingesetzt werden konnte und auch keine Möglichkeit eines objektiven Vergleiches mit Nichtbehandelten gegeben ist. Dazu kommt die jedem traumatischen Zerebralschaden zugrunde liegende Reintegrationstendenz und die durch die weitlaufenden Rehabilitationsmaßnahmen eintretende Kompensation und Stabilisierung. Die Wirksamkeit des Präparates kann demnach nur durch den subjektiven Eindruck bei laufender Kontrolle des Patienten abgeschätzt werden.

Zur Erhärtung und Objektivierung der therapeutischen Wirkung wurde an 30 Patienten eine Untersuchung mit verschiedenen Testmethoden durchgeführt, die leistungs- und persönlichkeitspsychologische Merkmale erfaßt haben. Die Testuntersuchungen erfolgten an 3 Gruppen zu je 10 Patienten, die je ca. aus einem Drittel an Patienten mit einem traumatischen apallischen Syndrom bestanden. In der akuten Gruppe (Durchschnittsalter 25,8 Jahre) wurden Patienten eingereiht, bei denen die traumatische Hirnschädigung erst kurze Zeit zurücklag und sich

daher noch in laufender Rückbildung befand. Bei der zweiten Gruppe (Durchschnittsalter 26,9 Jahre) hatte sich eine Stabilisierung des Defektes eingestellt. Die dritte Gruppe (Durchschnittsalter 31,7 Jahre), bei der ebenfalls bereits eine Stabilisierung der traumatischen Hirnschädigung eingetreten war, diente als Kontrollgruppe. Die erste und zweite Gruppe erhielt 500 mg Pyrithioxin täglich peroral über 4 Wochen. Vor und nach der Verabreichung erfolgten die Testuntersuchungen. Im folgenden soll über die Ergebnisse der Testuntersuchungen berichtet werden:

Die mnestischen Funktionen wurden mit dem ARNOLD-KOHLMANN'schen Test geprüft und zeigten eine deutliche Zunahme der Merkfähigkeit, besonders in der akuten Gruppe. Ebenfalls war das assoziative Merken und das Zahlengedächtnis deutlich gebessert. Der BOURDON-Test, mit dem die Konzentration und Aufmerksamkeit erfaßt werden kann, ergab, daß sowohl bei der stabilisierten, als auch bei der akuten Gruppe prozentual die Fehler in der Zeiteinheit gleich stark abnahmen. Die Kontrollgruppe zeigte ebenfalls eine Abnahme der Fehleranzahl. Die im Zahlensymbol erfaßbare assoziative Beweglichkeit und visuelle Lern- und Merkfähigkeit war ebenfalls nach Pyrithioxin gebessert. Die synthetische und analytische sowie die motorische Koordination, die mit dem Mosaiktest nach KOSS geprüft wurden, hatten ebenfalls in beiden Gruppen eine Besserung gezeigt. Im Arbeitsversuch nach PAULI, der Leistungs- und Affektdynamik erfaßt, konnte eine Zunahme der Menge sowie eine Abnahme der Fehler festgestellt werden. Die Prüfung der Motorik mit dem CRAWFORD-Test auf Präzision und Güte der Leistungen in der Zeiteinheit, wie auch der motorische Test nach GRONBERGER, womit die psychomotorischen Funktionen nach Menge und Leistung zu erfassen sind, zeigten eine deutliche Besserung in der Feinmotorik sowie einen raschen Ablauf in der Bewegung. Im RORSCHACH-Test läßt sich erkennen, daß die Tenazität der Aufmerksamkeit

(F+%) in beiden Gruppen der mit Pyrithioxin Behandelten sich gleich gut gebessert hatte, die Perseveration deutlich abgenommen hatte, während bei der Kontrollgruppe eine Zunahme zu sehen war. Der Stereotypieindikator (T%) nahm in der Gruppe der Stabilisierten deutlich ab, während in der akuten Gruppe nur eine leichte Abnahme zu sehen war. Die Kontrollgruppe blieb unverändert. Die Farbantworten (FBF), in der Kontrollgruppe unverändert, zeigten in beiden behandelten Gruppen eine Zunahme der Antworten. Die Kinesthesieantworten vermehrten sich hingegen nur in der stabilisierten Gruppe.

Die psychische Aktivität, geprüft durch die Antwortenzahl, zeigt, daß die Kontrollgruppe -3,7 erreichte, die anderen Gruppen einen Wert von +16,7 erzielten. In der Tabelle 1 ist die prozentuale Differenz zwischen dem ersten (Leerversuch) und zweiten Versuch sichtbar.

Tabelle 1

PROZENTUALE DIFFERENZEN ZWISCHEN DEM 1. u. 2. VERSUCH

	MERKFAHIGKEIT			BOURDON		ZAHLEN SYMBOL- TEST	PAULI		RORSCHACH				PERSE- VERATION	MOTORIK		MOSAIK- TEST	
	MF	ASS	ZG	ZEIT	FEHLER		MENGE	FEHLER	F+%	T%	FBF	B		ANTW	RE		LI
STABILISIERENDE GRUPPE	+23	+40	+28	+29	+33	+17,4	+37	+27	+8,1	-15	+16,6	+57,1	+16,9	-13,8	+20	+16	+26
AKUTE GRUPPE	+46	+45	+39	+35,8	+38	+29,4	+37	+27	+7,9	-14	+14,3	0	+16,7	-63,0	-15	+63	+29,4
KONTROLL GRUPPE	+30	0	0	+4	+32,4	+14	+17,4	+10,6	-4,1	+0,6	0	0	-3,7	+2,5	+17	+105	+6

DURCHBLINDVERSUCH

STUDENTEN LEERPRAP	-2,1	-43	+12,5	+17,6	+24,3	+2,4	+15,1	+116,9	+1,4	+32,6	+8	-22,2	+1,5		-1,0	+7,5
STUDENTEN ZIELPRAP	+2,1	-42	+8,8	+14,5	+22,9	+7,4	+18,4	+31,7	+3,6	+16,2	-18,8	-35,3	+12,0		+19,4	+12,2

Von GRÜNBERGER (1969) wurde ein Doppelblindversuch bei 20 Studenten durchgeführt. Wie sich aus dieser Arbeit ergibt, erhielten die Probanden durch 30 Tage 300 mg Pyrithioxin über den Tag verteilt. Verglichen zum Leerversuch zeigt sich nur ein leichter Anstieg des Leistungsniveaus bei jener Gruppe, die das Präparat erhielt. Die Ergebnisse der Arbeit GRÜNBERGER sind in der Tab. 1 mit aufgenommen.

Nach den klinischen Kontrolluntersuchungen ließ sich bei den 49 Patienten mit einer fronto-konvexen Symptomatik eine Besserung der frontalen Akinese erkennen. Bei Unterbrechung der Medikation bestand in einzelnen Fällen der Eindruck, daß die Akinese eine Zunahme aufwies, bzw. die Remission eine Verzögerung zeigte. Das gleiche Therapieergebnis lag auch bei den 34 apallischen Patienten vor. Es kann somit dem Pyrithioxin eine Wirkung auf die frontale Akinese zugeschrieben werden, die sich in einer Hebung der Aktivität und der Spontanität zeigt. Außerdem ließ sich in den Testbefunden nachweisen, daß es zu einer Besserung der Merkfähigkeit, der Konzentration sowie zu einem allgemeinen Leistungsanstieg kommt.

Bei 5 der 9 Patienten mit einem fronto-basalen Syndrom mußte das Medikament abgesetzt werden, da es zum Auftreten einer starken motorischen Unruhe kam. Bei 2 Patienten, die das Präparat als Infusion bekamen, stellte sich ein Erregungszustand ein.

Die pharmakologische Wirkung des Pyrithioxin könnte mit einer Aktivierung dopaminerger Systeme erklärt werden, wozu die Ähnlichkeit der Substanz mit Vitamin B₆, einem Coferment in der Dopaminsynthese, einen Hinweis gibt.

Pyrithioxin hat sich somit als auxilläres Therapeutikum in der Rehabilitation Hirnverletzter bewährt.

LITERATUR

- K. Becker u. S. Hoyer (1965) Dtsche Ztschr. f. Nervenheilk., 188, 3, 200
- W. Darge, E. Liss u. K. Oeff (1969) Arzneimittelforschung, 19, 9
- F. Gerstenbrand, H. Hoff u. P. Prosenz (1963) Wien.Med.Wschr. 113, 539
- F. Gerstenbrand (1967) Das traumatische und apallische Syndrom. Klinik, Morphologie, Pathophysiologie und Behandlung. Springer-Verlag, Wien-New York
- J. Grünberger (1967) Die offene Anstalt für Alkoholkranke in Wien - Kalksburg. Verlag Hollinek, Wien, 139 - 154
- G. Quadbeck, H.R. Landmann, W. Sachsse u. I. Schmidt (1962) Medicina Experimentalis, 7, 144

All rights reserved
by Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, 1971

Alser Straße 4 A-1090 Wien IX

Printed by H. Egermann, Wien 17