Nicht im Handel

220

Sonderdruck aus

Wiener klinische Wochenschrift

90 (2), 43–48 (1978)

Schriftleiter: O. Kraupp und E. Deutsch
Springer-Verlag Wien · New York

Der Verlag behält sich das ausschließliche Copyright für alle in der „Wiener klinischen Wochenschrift" veröffentlichten Beiträge vor

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Wien
(Vorstand: Prof. Dr. H. Reisner),
der Neurologischen Universitätsklinik Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)
und dem 1. Medizinisch-Chemischen Institut
(Vorstand: Prof. Dr. E. Kaiser)
der Universität Wien

Über die Anwendung von Guanidinhydrochlorid* in der Behandlung degenerativer Nerven- und Muskelerkrankungen

I. Klinische Erfahrungen

Von **Evamaria Maida, F. Gerstenbrand, Else Gründig** und **H. Binder**

The Application of Guanidine Hydrochloride to the Treatment of Degenerative Nervous and Muscular Diseases
I. Clinical Results

Summary. This paper reports the results obtained on using guanidine hydrochloride in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis, degenerative diseases of the spinocerebellar system or the peripheral nervous system and dystrophic muscle diseases. A long-term effect of the substance was a diminution in the rate of progression of the diseases, with the exception of the group with dystrophic muscle diseases. Initial clinical improvement occurred in certain patients of both groups. The substance seems to be more effective in less-advanced cases than on administration in the later stages of the disease. The therapeutic dosage was 20 to 40 mg/kg/day. The most frequent side-effect was paraesthesia and sometimes gastric disturbance

* Der Firma Gerot, Wien, soll für die großzügige Überlassung des Medikamentes gedankt werden.

was reported. Therapy had to be discontinued in 3 patients due to leucopenia. In these patients the symptoms rapidly increased in severity after discontinuation of treatment. This supports the assumption that guanidine hydrochloride treatment slows down the progress of the disease.

Key words: Guanidine hydrochloride, long-term effect, slower progression amyotrophic lateral sclerosis, degenerative spino-cerebellar and peripheral nervous system diseases.

Zusammenfassung. Es wird über Erfahrungen mit Guanidinhydrochlorid in der Behandlung von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose, degenerativen Erkrankungen des spinozerebellären Systems bzw. des peripheren Nervensystems und dystrophischen Muskelerkrankungen berichtet. Als Langzeitwirkung der Substanz konnte – ausgenommen die Fälle von dystrophischen Muskelerkrankungen – eine Progredienzminderung im Krankheitsablauf festgestellt werden. Bei einem Teil der Patienten beider Gruppen trat anfänglich eine klinische Besserung auf. Die Substanz entfaltete in weniger weit fortgeschrittenen Fällen eine größere Wirksamkeit als im Spätstadium.

Die therapeutische Dosis betrug 20 bis 40 m/kg/die. An Nebenwirkungen wurden meist Parästhesien, seltener Magenbeschwerden angegeben. Bei 3 Patienten mußte das Medikament wegen einer Leukopenie abgesetzt werden. Nach dem Abbruch der Behandlung kam es bei diesen Patienten zu einer raschen Zunahme der Symptomatik. Durch diese Beobachtung wird die Annahme der Progredienzminderung durch die Behandlung mit Guanidinhydrochlorid unterstützt.

Schlüsselwörter: Guanidinhydrochlorid, Langzeitwirkung, Progredienzminderung, amyotrophe Lateralsklerose, degenerative Erkrankungen des spinozerebellaren und peripheren Nervensystems.

---

1. Einleitung

Guanidin kommt therapeutisch in Form von Guanidinhydrochlorid (Gua-HCl) zur Anwendung, einem wasser- und alkohollöslichen, weißen, kristallinen Pulver, welches oral gut resorbiert und vorwiegend renal ausgeschieden wird [1, 2].

Gua-HCl wurde erstmals von Minot und Mitarbeitern [3] in der Behandlung der Myasthenia gravis therapeutisch eingesetzt, unter der Annahme, daß die Substanz die neuromuskuläre Erregbarkeit beeinflußt. Deshalb wurde Gua-HCl auch bei anderen Störungen der neuromuskulären Übertragung versuchsweise angewandt, so beim Lambert-Eaton-Syndrom [4] und beim Botulismus [5, 6]. Schließlich untersuchten Norris und Mitarbeiter [7–9] die Wirkung von Gua-HCl bei der amyotrophen Lateralsklerose. Die ermutigenden Berichte von Norris veranlaßten uns, Gua-HCl ebenfalls in der Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), aber auch bei anderen Arten von neurogenen Muskelatrophien therapeutisch anzuwenden. Außerdem wurde das Präparat zum Vergleich auch bei der Behandlung dystrophischer Muskelerkrankungen eingesetzt, bei denen die Ursache der Störung nicht in der neuromuskulären Übertragung gelegen ist. Es soll im folgenden über Erfahrungen mit dieser Therapieform berichtet werden.

2. Patientengut

2.1. Degenerative Vorderhornzellerkrankungen

Die Studie umfaßt 38 Patienten mit ALS (Tab. 1). Das Alter der Patienten lag zwischen 34 und 79 Jahren, im Mittel bei 57,6 Jahren. Die Erkrankungsdauer bis zum Zeitpunkt des Therapiebeginns betrug 6 Monate bis 6 Jahre, durchschnittlich 2,1 Jahre. Faszikulieren und Paresen waren bei fast allen Patienten etwa zur gleichen Zeit aufgetreten, nur in 1 Fall (Fall 15) bestand Faszikulieren bereits 6 Jahre vor dem Erscheinen von Lähmungen.

Bei allen Patienten wurde vor Behandlungsbeginn die neurologische Symptomatik genau bestimmt und eine Einteilung der Symptome nach 3 Schweregraden vorgenommen:

a) Paresen: Grad 1: leichte Lähmung an 2 bis 4 Extremitäten oder leichte bis mittelschwere Lähmung an 1 oder 2 Extremitäten. Grad 2: leichte bis mittelschwere Lähmung an 3 bis 4 Extremitäten oder mittelschwere Lähmung an 2 Extremitäten. Grad 3: mittelschwere bis schwere Lähmung an 3 bis 4 Extremitäten oder schwere bis komplette Lähmung an 2 Extremitäten.

b) Bulbäre Symptome: Grad 1: leicht nasal-dysarthrische oder heisere Sprache, verlangsamter und subjektiv erschwerter Schluckakt ohne häufiges Verschlucken, Abschwächung der Gaumensegelinnervation bei Phonation, Zungenfaszikulieren. Grad 2: verwaschen-dysarthritisch, aber verständliche Sprache, erschwerter Schluckakt mit Neigung zum Verschlucken, besonders bei Flüssigkeiten, leichte Zungenatrophie. Grad 3: stark verwaschene, schlecht verständliche Sprache, stark erschwerter Schluckakt für feste und flüssige Speisen, deutlich eingeschränkte Zungenbeweglichkeit.

Tabelle 1. *Übersicht über die mit Guanidinhydrochlorid behandelten Patienten mit degenerativen Vorderhornzellerkrankungen (Abkürzungen: Progred. = Progredienzgrad, B = Besserung, S = stationärer Zustand, V = Verschlechterung). Der Progredienzgrad ergab sich aus dem Verhältnis von Schweregrad der neurologischen Ausfälle und Erkrankungsdauer*

	Pat.	Name, Alter, Geschlecht	*Vor* der Behandlung		*Während* der Behandlung						
			Erkr.-Dauer (Jahre)	Progred.	Dosis 9/die	Dauer in Mon.	Verlauf B	S	V	Progred.	Nebenwirkung
							Zeit in Mon.				
Gruppe 1	1	S.H. 35 m	0,75	1	2,5	8	3	5		0	+++
	2	S.W. 34 m	1	3	2,5	8	4	4		0	0
	3	U.L. 42 m	g1	3	3,0	16	8	3	5	1	0
	4	D.E. 66 w	0,5	2	1,5	6	3	3		0	+
	5	E.A. 58 m	2	2	2,5	8	5	3		0	+
	6	B.E. 46 m	3	2	2,5	18	4	6	8	1	+
	7	M.B. 64 m	1	3	2,5	8	3	2	3	1	+
	8	F.G. 64 w	0,5	2	1,5	7	3	4		0	0
	9	T.F. 42 m	2	2	2,5	10	5	5		0	0
	10	K.A. 67 m	2	3	1,5	6	2	2	2		
	11	G.A. 34 m	3,5	2	2,5	14		4	10	1	+
	12	M.A. 66 w	0,5	2	1,5	8		4	4	1	0
	13	R.A. 57 w	2	2	2,0	12		2	10	1	+
	14	L.J. 75 m	6	2	2,5	8		8		0	0
	15	P.J. 55 m	2	2	2,5	5		2	3	1	+++
					0	4			4	2	
					1,5	6		6		0	++
Gruppe 2	16	T.F. 77 m	2	3	0,75	12		4	8	1	+
	17	W.F. 58 m	6	2	2,5	13		3	10	1	0
	18	N.U. 61 m	5	1	1,5	14		14		0	+
	19	R.F. 43 m	2	2	2,5	15		6	9	1	+
	20	B.H. 48 w	6	1	2,0	18		4	14	1	0
	21	T.H. 42 w	6	1	2,0	6		4	2	1	++
	22	U.W. 68 m	0,5	1	1,5	8		8		0	0
	23	A.H. 46 m	1	3	3,0	14		6	8	2	+
	24	W.H. 51 w	1	2	2,0	9		3	6	1	+
	25	W.H. 42 w	1	2	2,5	5		2	3	1	++
	26	S.R. 50 m	2,5	3	2,5	7		2	5	2	0
	27	U.H. 70 w	2,5	2	2,5	4		4		0	0
	28	M.L. 67 w	4	1	2,5	5		5		0	+
	29	P.M. 69 w	3	2	2,5	5		2	3	1	0
	30	A.G. 58 m	0,5	2	3,0	8		5	3	1	+
	31	S.H. 64 w	1	2	1,5	6		3	3	1	0
	32	T.E. 66 w	0,75	2	1,5	6		6		0	0
	33	R.M. 79 m	0,5	2	1,25	7		3	4	1	++
	34	H.J. 61 w	1,5	3	1,5	4		4			0
Gruppe 3	35	M.J. 58 m	1,5	3	2,5	12			12	3	+
	36	K.S. 76 m	0,5	2	1,0	6			6	2	0
	37	H.M. 64 w	1	3	1,5	1			1	+	0
	38	P.O. 64 m	2	3	1,5	3			3	+	0

c) Muskelfaszikulieren wurde nach Intensität und Ausbreitung bestimmt, der Grad der Muskelatrophie nach Stärke und Anzahl der betroffenen Muskelgruppen.

Der Progredienzgrad der Erkrankung (Tab. 1) ergab sich aus dem Verhältnis von Schweregrad der neurologischen Ausfälle und Erkrankungsdauer. Es wurden 3 Grade der Progredienz unterschieden.

2.2. Degenerative Erkrankungen des spinozerebellaren Systems bzw. des peripheren Nervensystems

In die Untersuchung wurden einbezogen (Tab. 2): 2 Patienten mit Friedreichscher Erkrankung, 3 mit Heredoataxie cerebelleuse Pierre-Marie, 6 mit olivopontozerebellarer Atrophie, 5 mit neuraler Muskelatrophie und 3 mit Roussy-Levy-Syndrom. Außer Paresen wurden bei diesen Patienten natürlich auch zerebellare und periphere Symptome erfaßt sowie Parkinson-Symptome bei den Fällen von olivopontozerebellarer Atrophie.

Das Alter der Patienten dieser Gruppe lag zwischen 18 und 75 Jahren, durchschnittlich bei 37,8 Jahren. Die Erkrankungsdauer bis Therapiebeginn betrug 1 bis 30 Jahre, im Mittel 12,3 Jahre.

Der Schweregrad der zerebellaren Symptome wurde wie folgt festgelegt:

Grad 1: leichte Gang- und Standataxie ohne Fallneigung, mäßige Ataxie bei Zielbewegungen. Grad 2: deutliche Stand- und Gangataxie mit Fallneigung, Intentionstremor, leichte Sprachstörung. Grad 3: Geh- und Stehunfähigkeit, starke Rumpfataxie, stark skandierende Sprache. Auch bei diesen Patienten erfolgte unter Berücksichtigung von Symptomausprägung und Krankheitsdauer eine Unterscheidung von 3 Graden der Erkrankungsprogredienz (Tab. 2).

3. Behandlungsergebnisse

3.1. Degenerative Vorderhornzellerkrankungen

Die Altersverteilung der Fälle mit besonders rascher oder besonders langsamer Progredienz war etwa gleich.

10 Patienten (Gruppe 1 – Tab. 1) zeigten im Verlauf der Behandlung eine Besserung der Paresen und/oder der bulbären Symptome. Der Behandlungseffekt setzte nach etwa 2 bis 3 Wochen ein und hielt bis zu 8 Monaten, im Mittel bis zu 4 Monaten an. Nach der Besserungsperiode schloß sich eine Phase mit stationär verbleibender Symptomatik an. Danach kam es bei 4 dieser Patienten zur leichten Verschlechterung der Symptome, die aber wesentlich langsamer fortschritt als vor der Behandlung. Bei der 2. Gruppe (Tab. 1) von 24 Patienten blieben die Symptome unter der Behandlung mit Gua-HCl bis zu 14 Monaten unverändert; hierauf setzte bei 17 eine leichte Verschlechterung ein, ebenfalls mit geringerer Progredienz als vor Behandlungsbeginn. Bei 4 der 38 Patienten mit ALS (Gruppe 3 – Tab. 1) konnte kein Einfluß der Substanz auf den Erkrankungsverlauf festgestellt werden. Es handelte sich durchwegs um Fälle mit rascher Progredienz und weit fortgeschrittener Symptomatik.

Das Muskelfaszikulieren zeigte häufig ein vom übrigen Behandlungseffekt abweichendes Verhalten. Bei etwas mehr als einem Drittel der Fälle war eine Zunahme zu beobachten, meist bei Patienten, die eine Besserung der Paresen aufwiesen. Bei der Hälfte der übrigen Patienten nahm das Faszikulieren ab bzw. blieb unverändert.

Im folgenden soll zur besseren Veranschaulichung der Behandlungsergebnisse eine Krankengeschichte angeführt werden:

Fall 1: S.H., 35 Jahre, männlich, Diagnose: ALS. August 1973 Steifigkeitsgefühl in den Beinen mit Gangstörung, Ungeschicklichkeit in den Fingern, langsam zunehmende Schwäche in Beinen und Armen. Nach einem halben Jahr Faszikulieren an beiden Oberschenkeln und Waden. Neurologischer Befund (März 1974): gering spastische Tetraparese, Atrophie der Hand- und Fußmuskulatur, Oberschenkelmuskulatur beidseits, deutliches Faszikulieren an Oberschenkeln und Waden. April 1974 Einstellung auf Gua-HCl (Tagesdosis 2,5 g). Anhaltende Besserung durch 3 Monate (Parese der Arme und Beine und Gangstörung). Faszikulieren unverändert. Ab Juli 1974 keine weitere Besserung, doch auch keine Verschlechterung, stationärer Zustand. Während der Behandlung Auftreten von ausgeprägten Parästhesien perioral und an den Fingerspitzen, Neigung zu Sodbrennen, Reduzierung der Dosis auf 1,5 g täglich. Trotzdem unveränderter Zustand. Im Dezember Auftreten einer Leukopenie, Abbruch der Medikation, rasche Normalisierung der Leukozytenwerte. 2 Monate nach Absetzen der Behandlung deutliche Zunahme der Parese an Armen und Beinen.

3.2. Degenerative Erkrankungen des spinozerebellaren Systems bzw. des peripheren Nervensystems

Bei einer Gruppe von 11 Patienten – 2 mit Friedreichscher Erkrankung, 1 mit Heredoataxie cerebelleuse Pierre-Marie, 5 mit olivopontozerebellarer Atrophie und 3 mit neuraler Muskelatrophie (Tab. 2) – konnte eine

Tabelle 2. *Übersicht über die mit Guanidinhydrochlorid behandelten Patienten mit degenerativen Erkrankungen des spinozerebellaren Systems bzw. des peripheren Nervensystems (Abkürzungen: Friedr. = Friedreichsche Erkrankung, H. a. cer. = Heredoataxie cerebelleuse Pierre-Marie, Opc. A. = olivopontozerebellare Atrophie, Neur. M. a. = neurale Muskelatrophie, Roussy-L. = Roussy-Levysches Syndrom, Pa = Parese, C = zerebelläre Symptome, Per = Symptome von seiten des peripheren Nervensystems, Park = Parkinson-Syndrome, Progred. = Progredienzgrad, B = Besserung, S = stationärer Zustand, V = Verschlechterung). Der Progredienzgrad ergab sich aus dem Verhältnis von Schweregrad der neurologischen Ausfälle und der Erkrankungsdauer*

	Pat. Nr.	Name, Alter Geschlecht			Diagnose	*Vor* der Behandlung						*Während* der Behandlung					
						Erkr.-Dauer Jahre	Ausprägung der Symptome				Progred.	Dosis 9/die	Dauer in Mon.	Verlauf			Nebenwirkung
							Pa	C	Per	Park				B	S	V	
														Zeit in Mon.			
Gruppe 1	39	K.F.	24	m	Friedr.	10	3	2	1	0	3	2,5	17	9	8		+
	40	K.A.	22	w	Friedr.	12	2	2	1	0	2	2,5	16	13	3		+
	41	B.J.	47	m	Neur. M. a.	20	2	0	2	0	1	2,5	10	2	8		0
	42	S.S.	21	m	Opc. A.	5	2	2	1	1	2	1,0	6	3	3		0
	43	U.S.	21	m	Opc. A.	4	2	2	1	1	2	1,0	6	2	4		+
	44	E.S.	51	w	Opc. A.	19	2	3	1	1	1	1,5	6	2	4		+
	45	G.T.	38	w	Opc. A.	3	1	1	1	1	1	1,5	6	3	3		+
	46	K.U.	40	m	Opc. A.	15	2	2	0	1	2	1,5	8	3	5		+
	47	N.F.	18	m	Neur. M. a.	12	1	0	0	0	1	1,5	7	3	4		0
	48	K.F.	35	m	H. a. cer.	4	1	1	1	0	1	1,0	4	2	2		+
	49	S.M.	75	w	Neur. M. a.	10	2	0	2	0	1	1,5	5	2	3		0
Gruppe 2	50	H.G.	59	w	H. a. cer.	8	3	3	0	0	3	2,5	7		7		++
	51	T.E.	52	w	Opc. A.	15	3	3	1	1	2	1,5	6		6		+
	52	R.F.	33	m	Neur. M. a.	20	2	0	0	0	1	1,5	9		9		0
	53	T.K.	25	w	Neur. M. a.	20	2	0	0	0	1	1,5	5		5		+
	54	T.M.	45	m	H. a. cer.	7	2	3	0	0	3	1,5	5		5		0
	55	R.M.	39	w	Roussy-L.	30	2	0	0	0	1	1,0	20		20		+
	56	R.S.	18	m	Roussy-L.	3	1	0	0	0	1	1,5	3		3		0
	57	K.E.	55	m	Roussy-L.	28	3	0	2	0	2	1,5	5		5		0

Besserung der Symptome festgestellt werden. Diese betraf sowohl die Paresen als auch die zerebellären Symptome und die Ausfälle von seiten des peripheren Nervensystems, nicht aber die Parkinson-Symptome bei den Fällen von olivopontozerebellarer Atrophie. Die Besserung der peripheren Symptome konnte bei den 2 Patienten mit Friedreichscher Erkrankung durch Kontrollen der Nervenleitgeschwindigkeit objektiviert werden, bei den Fällen von neuraler Muskelatrophie liegen diesbezüglich keine Verlaufsuntersuchungen vor. Bei den 2 Patienten mit Friedreichscher Erkrankung hielt die Besserung 9 und 13 Monate an, bei den übrigen 2 bis 3 Monate. Danach blieb die Symptomatik während einer Beobachtungszeit bis zu 8 Monaten unverändert. Bei keinem der Patienten kam es zu einer neuerlichen Verschlechterung.

Bei einer zweiten Gruppe von 8 Patienten – 2 mit Heredoataxie cerebelleuse Pierre-Marie, 1 mit olivopontozerebellarer Atrophie, 2 mit neuraler Muskelatrophie, 3 mit Roussy-Levy-Syndrom (Tab. 2) – kam es während der Behandlungszeit zu keiner klinisch faßbaren Änderung des Zustandsbildes. Eine Kontrolle der Nervenleitgeschwindigkeit bei 1 Patientin mit Roussy-Levy-Syndrom (Fall 55) zeigte unverändert erniedrigte Werte. Auch bei diesen Patienten konnte während der Beobachtungszeit keine weitere Verschlechterung festgestellt werden.

Im folgenden soll eine Krankengeschichte aus dieser Patientengruppe mitgeteilt werden.

Fall 40: K. A., 22 Jahre, weiblich, Diagnose: Friedreichsche Erkrankung. Mit 10 Jahren beginnende Gangunsicherheit, langsam zunehmend. Mit 14 Jahren starke Gangstörung mit Fallneigung, Herzrhythmusstörungen. Mit 16 Jahren beginnende Ungeschicklichkeit bei feinen Arbeiten, leichte Schwäche beider Arme. Mit 18 Jahren zerebellare Sprachstörung, Sensibilitätsstörung an beiden Vorfüßen und Unterschenkeln. Ab dem 21. Lebensjahr Gehen nur mit Unterstützung möglich.

Neurologischer Befund (September 1973): Horizontalnystagmus, schlaffe Parese an oberen und unteren Extremitäten mit Atrophie, positive Pyramidenbahnzeichen beidseits, Friedreich-Fuß beidseits, stark skandierende Sprache, ausgeprägte Stand- und Gangataxie, Gehen nur mit Unterstützung, Stehen ohne fremde Hilfe nur wenige Sekunden, leichte Rumpfataxie,

Wackeltremor des Kopfes, Ataxie bei Intentionsbewegungen der Arme, ausgeprägte Tiefensensibilitätsstörung, periphere Sensibilitätsstörungen. Motorische Nervenleitgeschwindigkeit: N. peronäus rechts 37,5, links 37 mSek. Oktober 1973 Einstellung auf Gua-HCl (Tagesdosis 2,5 g). Bis Oktober 1974 laufende Besserung der Paresen, der Gang- und Standataxie (Gehen mit leichter Unterstützung für längere Strecken möglich), der Ataxie an den Armen – feine Arbeiten wie Stricken möglich – und der Sprachstörung. Rückbildung der Rumpfataxie und des Wackeltremors des Kopfes, leichte Abnahme der Tiefensensibilitätsstörung, aber auch der peripheren Sensibilitätsstörung. Motorische Nervenleitgeschwindigkeit: N. peronäus rechts 42,1, links 40,7 mSek. In der Folgezeit keine weitere Besserung, der Zustand blieb stationär. Während der ganzen Behandlungszeit bestand eine Neigung zu Sodbrennen.

4. Dosierung, Kontrolluntersuchungen, Nebenwirkungen

Die verabreichte Tagesdosis von Gua-HCl betrug 20 bis 40 mg/kg, das entspricht 1,0 bis 3,0 g/die. Bei allen Patienten wurde die medikamentöse Einstellung nach dem gleichen Schema vorgenommen, und zwar Beginn mit 0,25 g/die, Steigerung jeden 2. Tag um 0,25 g bis zur Mindestdosis von 1,5 g/die. In einigen Fällen konnte die Dosis – langsam steigernd – auf 3,0 g/die erhöht werden. Bei wenigen Patienten mußte die Tagesdosis wegen störender Nebenwirkungen auf 1,0 g reduziert werden.

Alle Patienten wurden vor Behandlungsbeginn, nach 3 Wochen, 6 Wochen und dann in Abständen von 3 Monaten einer internistischen und neurologischen Untersuchung unterzogen, welche neben der klinischen Beurteilung auch Laborbefunde (Blutbild, Blutzucker, Nieren- und Leberfunktionsproben, Elektrolytbestimmung im Serum) und ein EKG umfaßte. Ein Teil der Patienten wurde mehrmals lumbalpunktiert. Neben der Bestimmung der Zellzahl und Eiweißwerte wurde eine Analyse der Aminosäuren im Liquor – letztere zum Vergleich auch im Serum – vorgenommen. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen soll in einer Folgearbeit [10] berichtet werden.

An Nebenwirkungen wurden von fast allen Patienten Parästhesien perioral und an den Akren angegeben, diese

wurden jedoch nur vereinzelt als störend empfunden und machten in keinem Fall den Abbruch der Behandlung notwendig. Etwa ein Drittel der Patienten klagte über leichte Magenbeschwerden, meist in Form von Sodbrennen, seltener als Druckgefühl im Epigastrium. Diese Beschwerden konnten durch Antazidagaben behoben werden. Bei 3 Patienten kam es zum Auftreten einer Leukopenie (zirka 2000 Leukozyten/mm^3). Nach Abbruch der Behandlung normalisierten sich die Leukozytenwerte rasch. Bei einem dieser Patienten (Nr. 15, Tab. 1) konnte nach einer mehrmonatigen Pause die Therapie mit Gua-HCl in geringerer Dosierung wieder aufgenommen werden, ohne daß sich eine neuerliche Leukozytenverminderung einstellte. Bei 1 Patientin wurde eine leichte Hypokalzämie ohne klinische Begleiterscheinungen festgestellt; bei 1 Patienten trat ein bei Dosisreduktion reversibler Tremor auf. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen [11], Nieren- und Leberschädigung [8, 9], Thrombopenie [9] und Hypoglykämie [1] wurden in keinem Fall beobachtet. Bei einem Patienten mit ALS (Nr. 3, Tab. 1) kam es nach langer Behandlungszeit zu einer sehr rasch einsetzenden massiven Verschlechterung der neurologischen Symptomatik [12], welche sich nach Abbruch der Behandlung besserte.

5. Diskussion

Wie oben dargelegt wurde, konnte durch die Behandlung mit Gua-HCl in einer Tagesdosis von 20 bis 40 mg/kg ein günstiger Einfluß auf den Verlauf sowohl der ALS als auch der degenerativen Erkrankungen des spinozerebellaren und peripheren Nervensystems festgestellt werden. Bei der Mehrzahl der Fälle wurde eine Verlangsamung des Krankheitsablaufes im Vergleich zur Progredienz vor der Behandlung erzielt. Bei einem Teil der Patienten zeigte sich überdies eine anfängliche Besserung der Symptomatik. Lediglich in sehr weit fortgeschrittenen und rasch progredienten Fällen von ALS war die Behandlung erfolglos. Diese Beobachtungen stimmen mit jenen von Norris und Mitarbeitern [7–9] überein. Steinböck und Mitarbeiter [13] konnten demgegenüber bei der Behandlung von Kindern mit Werdnig-Hoffmannscher Erkrankung mit Gua-HCl in 3 Fällen eine fortlaufende Besserung beobachten, bei einem weit fortgeschrittenen Fall aber ebenfalls keinen Therapieeffekt feststellen.

Während sich bei fast allen Patienten mit ALS nach mehrmonatiger Behandlung wieder eine langsame Zunahme der Symptomatik einstellte, zeigte sich keine neuerliche Verschlechterung in den Fällen von degenerativen Erkrankungen des spinozerebellaren und peripheren Systems. Es ist allerdings zu bedenken, daß eine Behandlungszeit von maximal 20 Monaten für diese langsam progredienten Erkrankungen verhältnismäßig kurz ist und daher zur endgültigen Beurteilung ein wesentlich längerer Zeitraum überblickt werden müßte. Gleiches gilt auch für die Fälle von dystrophischen Muskelerkrankungen, bei welchen während der Behandlung mit Gua-HCl keine Änderung der Symptome zu verzeichnen war. Da sich bei keinem dieser Patienten eine auch nur vorübergehende Besserung feststellen ließ, ist jedoch anzunehmen, daß die Substanz in diesen Fällen keine Wirkung entfaltet. Auch nach theoretischen Überlegungen ist kein Behandlungseffekt bei Muskelerkrankungen zu erwarten, da der Angriffspunkt von Gua-HCl in der neuromuskulären Übertragung, nicht aber in den Muskelfasern liegt. Nach den experimentellen Untersuchungen von Otsuka und Endo [14] und Kamenskaya und Mitarbeitern [15, 16] beruht der Guanidineffekt auf einer erhöhten Freisetzung von Acetylcholin durch die Nervenimpulse. Durch die klinischen Beobachtungen an unseren Patienten, wonach zentralnervöse Symptome, insbesondere auch zerebellare Ausfallserscheinungen, durch die Therapie mit Gua-HCl gebessert wurden, kann angenommen werden, daß die Substanz nicht nur die Transmitterfreisetzung an der motorischen Endplatte, sondern auch im Zentralnervensystem beeinflußt. Dies erklärt auch die von Norris [7] beschriebene und auch bei einem Teil unserer Patienten beobachtete zentralnervöse Übererregbarkeit als Nebenwirkung von Gua-HCl. Die Ergebnisse der Aminosäurenanalysen im Liquor während der Behandlung [10] sprechen ebenfalls für diese Annahme. Die bei einem unserer Patienten nach langdauernder Medikation mit Gua-HCl rapid einsetzende – nach Absetzen des Präparates reversible – Verschlechterung der Symptomatik könnte so durch eine Erschöpfung der Transmitterreserven erklärt werden. Durch Gua-HCl wurde weiters eine Besserung peripher-nervöser Symptome erzielt, was in 2 Fällen durch die Zunahme der verlangsamten motorischen Nervenleitgeschwindigkeit objektiviert wurde. Experimentelle Untersuchungen, die der Erklärung dieses Effektes dienen könnten, fehlen. In Hinblick auf die Beeinflussung der Elektrolyte durch Gua-HCl [17] ist an eine Potentialerhöhung infolge Vergrößerung des extra-intra-zellulären Ionengefälles zu denken.

Es konnte durch die vorliegende Studie gezeigt werden, daß mit Gua-HCl eine Substanz zur Verfügung steht, die eine gute Wirksamkeit bei den degenerativen Erkrankungen des spinozerebellaren und peripheren Nervensystems und des Vorderhornzellsystems entfaltet. Wenn die Substanz auch nicht kausal eingreift und – trotz der oft beobachteten anfänglichen Besserungen – der zugrundeliegende pathologische Prozeß während der Behandlung weiterschreitet, so kann doch durch einen symptomatischen Effekt die Progredienz der Erkrankungen vermindert werden. Wegen dieser, bislang durch keine andere Behandlungsform erzielbaren Wirkung erscheint uns der weitere therapeutische Einsatz von Gua-HCl berechtigt.

Literatur

1. Davidoff, F.: Guanidine derivates in medicine. N. Engl. J. Med. *289*, 141–146 (1973).
2. Mayer, W., Komarek, A.: Ein Beitrag zur Pharmakodynamik von Guanidinhydrochlorid. Arzneim.-Forsch. (in Druck).
3. Minot, A. S., Dodd, K., Riven, S. S.: Use of guanidine hydrochloride in treatment of myasthenia gravis. J. Am. Med. Ass. *113*, 553–559 (1939).
4. Oh, S. J., Kim, K. W.: Guanidine hydrochlorid in the Eaton-Lambert syndrome. Neurology *23*, 1084–1090 (1973).
5. Cherington, M., Ryan, D. W.: Botulism and guanidine. N. Engl. J. Med. *278*, 931–933 (1968).
6. Cherington, M., Ryan, D. W.: Treatment of botulism with guanidine. Early neurophysiologic studies. N. Engl. J. Med. *282*, 195–197 (1970).
7. Norris, F. H.: Prognosis in amyotrophical lateral sclerosis. Trans. Amer. Neurol. Ass. *96*, 290–291 (1971).

8. Norris, F. H.: Guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. N. Engl. J. Med. *288*, 690–691 (1973).

9. Norris, F. H., Calanchini, P. R., Fallat, R. J., Panchari, S., Jewett, B.: The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology *24*, 721–728 (1974).

10. Gründig, E., Gerstenbrand, F., Maida, E., Binder, H., Hawrylewicz, A.: Über die Anwendung von Guanidinhydrochlorid in der Behandlung degenerativer Nerven- und Muskelerkrankungen. II. Aminosäurenanalysen des Liquor cerebrospinalis und des Serums; Verlaufskontrollen. Wien. klin. Wschr. *90*, 48–56 (1978).

11. Nakano, K. K., Tyler, H. R.: Cardiovascular complications of guanidine hydrochloride. Ann. Intern. Med. *77*, 658 (1972).

12. Norris, F. H., Fallat, R. J., Calanchini, P. R.: Increased paralysis induced by guanidine in motor neuron disease. Neurology *24*, 135–137 (1974).

13. Steinböck, H., Gerstenbrand, F., Binder, H., Pilz, E.: Ein Beitrag zur Behandlung der Werdnig-Hoffmannschen Erkrankung. Wien. klin. Wschr. (in Druck).

14. Otsuka, M., Endo, M.: The effect of guanidine on neuromuscular transmission. S. J. Pharmacol. Exp. Ther. *128*, 273–282 (1960).

15. Kamenskaya, M. A., Elmqvist, D., Thesleff, S.: Guanidine and Neuromuscular Transmission. I: Effect on Transmitter Release Occurring Spontaneously and in Response to Single Nerve Stimuli. Arch. Neurol. *32*, 505–509 (1975).

16. Kamenskaya, M. A., Elmqvist, D., Thesleff, S.: Guanidine and Neuromuscular Transmission. II: Effect on Transmitter Response to Repetitive Nerve Stimulation. Arch. Neurol. *32*, 510–518 (1975).

17. Larramendi, L., Lorente de Nó, R., Vida, F.: Restoration of sodium-deficient frog nerve fiters by an isotonic solution of guanidium chloride. Nature *178*, 316–317 (1956).

Korrespondenz: Dr. Evamaria Maida, Neurologische Universitätsklinik, Lazarettgasse 14, A-1090 Wien.

Manzsche Buchdruckerei, Wien IX
Printed in Austria