

## Langzeitbehandlung mit dem Imidazolinderivat DS 103-282

F. Gerstenbrand<sup>1</sup>, A. Lorincz<sup>2</sup>, H.P. Ludin<sup>3</sup> und E. Ringwald<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Neurologische Universitätsklinik Innsbruck (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

<sup>2</sup> Ambulatorium Neuenburg am Rhein (Leiter: Prof. Dr. Dr. A. Lorincz)

<sup>3</sup> Neurologische Universitätsklinik Bern (Direktor: Prof. Dr. M. Mumenthaler)

<sup>4</sup> Klinische Forschung, Abteilung Experimentelle Therapie, Sandoz, A.G., Basel

### Long-term Treatment with an Imidazoline Derivative (DS 103-282)

**Zusammenfassung.** 38 Patienten mit multipler Sklerose wurden während 14-28 Monaten mit dem Antispastikum DS 103-282, ein Imidazolin-Derivat, behandelt. Die Substanz führt zu einer Herabsetzung der Spastizität, aber auch zur Verminderung von spastisch bedingten Schmerzen. Durch die Abnahme der spastischen Tonussteigerung konnte eine Besserung der Beweglichkeit erzielt werden, ohne Verstärkung der gleichzeitig vorhandenen cerebellaren Störungen. Die Substanz verminderte die depressive Grundstimmung der Patienten. Zu Beginn der Behandlung betrug die durchschnittliche Tagesdosis 8 mg. Erst nach 14- bis 18monatiger Behandlung war eine Erhöhung um 1 bis 3 mg notwendig. Die Substanz wurde gut vertragen. Sporadisch auftretende vegetative Beschwerden, wie Mundtrockenheit und Akkomodationsstörungen hielten nur wenige Tage an. Systematisch durchgeführte Labor- und EKG-Untersuchungen zeigten keine medikamentös bedingten pathologischen Veränderungen.

1977 wurde erstmals über die Erfahrungen mit dem Antispastikum DS 103-282, einem Imidazolin-Derivat, berichtet [1]. Die Untersuchungsergebnisse hatten gezeigt, daß die Substanz bei spastischen Paresen verschiedener Ätiologie wirksam ist, aber auch sekundäre Muskelspasmen beeinflussen kann. Über die klinisch-experimentellen Erfahrungen mit DS 103-282 als Myotonolytikum hat Ludin [2] berichtet. Weitere klinische Untersuchungen haben in der Zwischenzeit die myotonolytische Wirkung von DS 103-282 bestätigt. In einer Tagesdosis von 4 bis 12 mg zeigten 65 bis 90% der Patienten mit reflektorischen Muskelspasmen im lumbalen, thorakalen und cervikalen Bereich eine klinisch relevante Besserung. In Doppelblindstudien gegenüber Diazepam und Placebo konnten Campan [3] und Lorincz [4] feststellen, daß die entspannende und anxiolytische Wirkung von DS 103-282 bei psy-

chosomatischen Beschwerden dem Placebo deutlich überlegen war und die Substanz eine Diazepam-ähnliche Wirkung bei geringerer Sedierung besitzt.

### Resultate der Langzeitbehandlungen

DS 103-282 wurde 38 Patienten mit spastischen Paresen der Extremitäten bei multipler Sklerose verabreicht. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 38 Jahren (28-47 Jahre). Alle Patienten hatten einen oder mehrere teilremittierte Schübe der Grundkrankheit hinter sich, 30 Patienten befanden sich in einem stabilen Defektstadium, 8 in einem ausklingenden Schub mit eingetretener Symptomstabilisierung.

Diespastischen Paresen, teilweise seitenakzentuiert, zeigten sich bei 8 Patienten in einer spastischen Paraparese der Beine, ohne subjektiv relevante Paresen an den Armen und ohne cerebellare Störungen. Bei 12 Patienten bestand eine spastische Paraparese der Beine mit geringer spastischer Symptomatik der oberen Extremitäten und ohne wesentliche cerebellare Symptome. 5 Patienten wiesen eine beinbetonte spastische Tetraparese durchwegs schwereren Grades ohne wesentliche cerebellare Störungen auf. Bei den restlichen 13 Patienten war die spastische Symptomatik mit cerebellarer Gangstörung kombiniert, 5mal bei einer vornehmlichen Paraparese der Beine, 6mal bei geringer Mitbeteiligung der Arme und 2mal bei einer spastischen Tetraparese. Bei 60% der 38 Patienten bestanden Blasenstörungen; über schmerzhaft Muskelspasmen klagten 8 Patienten.

Die behandelten 38 Patienten ließen sich (Tabelle 1) in 5 Gruppen der Schweregrade unterteilen, wobei die klinische Symptomatik subsumiert wurde, d.h. spastische Parese und cerebellare Störungen im gleichen Maße berücksichtigt worden sind.

In der Beurteilung der Behandlungsergebnisse wurde neben der Minderung von Spastizität und der Besserung der aktiven und passiven Bewegungsfähigkeit auf die Milderung von Muskelspasmen und der damit verbundenen Schmerzen sowie auf die Besse-

**Tabelle 1.** Unterteilung nach dem Schweregrad von Bewegungsstörungen bei 38 Patienten mit multipler Sklerose. Einteilung nach der bestehenden Funktionsstörung unter Berücksichtigung cerebellarer Symptome.

	Männlich		Weiblich		Total	
	Bewegungsstörung	cerebellare Gangstörung	Bewegungsstörung	cerebellare Gangstörung	Bewegungsstörung	cerebellare Gangstörung
Leichte Bewegungsstörung	3		5		8	
Selbständiges Gehen möglich	4	1	4	2	8	3
Gehen mit Unterstützung möglich	2	2	3	2	5	4
Selbständiges Stehen möglich	6	4	6	2	12	6
Stehen nur mit Unterstützung möglich	3		2		5	
Total	18	7	20	6	38	13

zung von Blasenstörungen und auch auf die Beeinflussung der Stimmungslage geachtet.

Als Tagesdosis erhielten die Patienten 4–12 mg der Substanz in 2- bis 4wöchiger Steigerung bis zur optimalen Wirksamkeit. Die Verteilung der Medikation erfolgte individuell verschieden. Die meisten Patienten reagierten jedoch auf 3 Einzeldosen günstiger als auf die Applikation des Medikamentes nur zweimal täglich. Bei 50% der Patienten war nach 14–18 Monaten eine Erhöhung der Tagesdosis um 1–3 mg notwendig. Die Behandlungsergebnisse sind auf der Tabelle 2 zusammengefaßt.

**Tabelle 2.** Behandlungsergebnisse mit DS 103 282 bei 38 Patienten mit multipler Sklerose

	Besserung				Keine Wirkung	
	befriedigend bis gut		mäßig			
	n	%	n	%	n	%
Spastizität	24	63	6	15	8	22
Aktive Beweglichkeit	26	68	6	16	6	16
Passive Beweglichkeit	29	76	—	—	9	24
Schmerzen	6	75	2	25	—	—
Blasenstörungen	14	42	8	21	—	—
Stimmungslage	34	85	3	10	1	5

Das Rating wurde vor der Behandlung, am 10. Tag, nach 3 sowie nach 6 Wochen durchgeführt. Nachuntersuchungen erfolgten zunächst nach 6 Wochen, anschließend in ca. 3monatigem Abstand. Laborkon-

trollen wurden gleichzeitig mit den klinischen Untersuchungen durchgeführt.

Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, ergab die Auswertung der Dokumentationsbogen (die aus dem neurologischen Rating sowie aus Schwestern- und Selbst-rating zusammengestellt sind), daß DS 103 282 bei 30 Patienten zu einer Besserung der spastischen Paresen geführt hat. In der Abstufung des Besserungseffektes war 8mal ein guter, 16mal ein befriedigender und bei 6 Patienten ein mäßiger Erfolg zu erkennen. Bei 8 Patienten zeigte sich keine Wirkung auf die Spastizität. Eine Verschlechterung ist in keinem der Fälle zu registrieren gewesen. Die aktive Beweglichkeit wurde 32mal gesteigert, in 6 Fällen trat keine Änderung ein. Bei der passiven Beweglichkeit kam es bei 29 Patienten zu einer Besserung, 9mal wurde keine Wirkung registriert. Vor allem bei der passiven Beweglichkeit ist die Mehrzahl der positiven Behandlungsergebnisse in die Reihe der befriedigenden Resultate einzuordnen. Patienten, bei denen sich keine Wirkung feststellen ließ, gehörten durchwegs zu den schweren und schwersten Fällen.

Die 8 Patienten mit Schmerzen gehörten zu den Patienten mit ausgeprägter Spastizität. Eine Besserung der Schmerzen durch DS 103 282 ließ sich in allen 8 Fällen erzielen.

Die bei 22 Patienten vorhandenen Blasenstörungen besserten sich deutlich während der Behandlungszeit bis 40% der Fällen. Zum vollständigen Verschwinden dieses Symptoms kam es in 4 Fällen.

Die Stimmungslage verbesserte sich bei allen Patienten mit einer einzigen Ausnahme.

### Nebenwirkungen

Bei allen 38 mit DS 103 282 während 14–28 Monaten behandelten Patienten zeigten die Leberfunktionsproben, Harnbefunde, Differenzialblutbild und die Blutlipide im Vergleich zu den Ausgangswerten keine pathologischen Veränderungen. Die EKG-Befunde wiesen keine Abweichungen von der Norm auf. Zu erwähnen ist lediglich, daß bei 3 Patienten nach einmonatiger Behandlung mit DS 103 282 eine leichte Sinus-Tachykardie (110/Min.) zu beobachten war, die sich aber im zweiten Behandlungsmonat vollständig normalisierte.

Während der Behandlungszeit mit DS 103 282 kam es sporadisch und vorübergehend zu vegetativen Erscheinungen. So klagten 9 Patienten über Mundtrockenheit, die aber niemals länger als 1–2 Tage anhielt. Bei 6 Patienten stellten sich wiederholt Akkommodationsstörungen, bei 9 Patienten eine leichte aber vorübergehende Sedierung ein; diese Nebenerscheinung wurde aber nur bei Beginn der Therapie beobachtet. Ein Patient klagte im vierten und fünften Behandlungsmonat über andauernde Obstipation, 2 Patienten zeigten nach Abklingen der Blasenstörung eine vorübergehende Polyurie (Tabelle 3).

Tabelle 3. Nebenwirkungen bei der Behandlung mit DS 103 282

	Stark	Mittel	Mäßig
Mundtrockenheit	1	6	2
Sedierung	—	1	8
Akkommodationsstörungen	—	3	3
Tachykardie	—	3	—
Ataxie	—	1	2
Polyurie	—	1	1
Obstipation	1	—	—

### Diskussion

Die 1977 veröffentlichten Untersuchungsergebnisse mit dem Antispastikum DS 103-282 konnten von anderen Untersuchungen, aber auch durch eine eigene erweiterte Studie bestätigt werden. Die Substanz erwies sich als ein wirksames und gut verträgliches Myotonolytikum, das bei spastischen Paresen im Rahmen einer multiplen Sklerose eine gute Verwendungsmöglichkeit findet. Auch bei Langzeitverwendung behält die Substanz ihre Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit.

Die Wirkung von DS 103-282 wird gegenwärtig in einer multiklinischen Studie auch bei anderen neurologischen Indikationen, wie Ballismus, Athetose, dystonisches Syndrom und spastischen Paresen bei verschiedenen Systemkrankheiten des zentralen Nervensystems geprüft.

### Literatur

1. Ringwald, E., Campean, S.J., Gerstenbrand, F., Lorincz, A., Lorincz, P. und Ludin, H.P.: Klinische Erfahrungen mit einem neuartigen Myotonolytikum (DS 103 282-Sandoz). *Nervenarzt* **48**, 355-358, (1977)
2. Ludin, H.P.: Die Wirkung von DS 103 282, einem neuartigen Myotonolytikum, auf die kontraktile Mechanismen im menschlichen Skelettmuskel. *Nervenarzt* **48**, 351-354 (1977)
3. Campean, S.J.: Persönliche Mitteilung
4. Lorincz, A.: DS 103-282. Doppelblinduntersuchungen gegenüber Diazepam und Placebo bei neurotischen Patienten mit psychosomatischen Beschwerden. (im Druck)

Univ. Prof. Dr. F. Gerstenbrand  
Neurologische Universitätsklinik  
Anichstraße 35  
A-6020 Innsbruck

