

Aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck-Institut)  
München (Direktor: Prof. Dr. GERD PETERS)

## Untersuchungen über den Einfluß von Desmethyl-Imipramin-Pertofran® auf den Parkinsonismus beim Menschen

Von

HERMANN POHLMEIER und NORBERT MATUSSEK

(Eingegangen am 25. Mai 1965)

Postmortale erhobene Befunde beim Menschen haben gezeigt, daß sowohl beim postencephalitischen als auch beim idiopathischen Parkinsonismus ein Dopamin-Mangel im extrapyramidalen System vorliegt (siehe HORNYKIEWICZ 1963). Es ist möglich, daß eine Störung im Speichermechanismus dieses Amins Ursache des Dopamin-Mangels ist (BERNHEIMER u. a. 1963). Eine Atrophie der Noradrenalin-speicher wurde von uns auch im Zusammenhang mit der Depression diskutiert (MATUSSEK u. a. 1965 a). Die daraus folgende Insuffizienz des Speicherungsvermögens von Noradrenalin im ZNS läßt sich durch Imipramin = Tofranil® und Desmethyl-Imipramin = Pertofran® und andere Drogen kompensieren. Der aktive Rücktransport von Noradrenalin in die Zelle, der Hauptweg der Inaktivierung, wird durch diese Substanzen blockiert. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der Aminkonzentration am Rezeptor, durch die der ursprüngliche Mangel ausgeglichen wird. Hier liegen die biochemischen Grundlagen der antidepressiven Therapie (siehe MATUSSEK 1964). Mit Reserpin vorbehandelte Tiere zeigen auch Symptome des Parkinsonismus. Dieser soll auch beim Tier durch einen Dopamin-Mangel im extrapyramidalen System verursacht sein (BERTLER u. a. 1959). Da Imipramin und Desmethyl-Imipramin den Reserpin-Parkinsonismus beim Tier aufheben, könnte zur Beseitigung des Dopamin-Mangels derselbe Kompensationsmechanismus ablaufen, wie er für den Noradrenalin-Mangel diskutiert wird: Dopamin-Mangel, Hemmung des aktiven Rücktransports in die Zelle durch das Pharmakon, daraus folgende Erhöhung der Aminkonzentration am Rezeptor (MATUSSEK u. a. 1965 b).

Von diesen theoretischen Überlegungen ausgehend, haben wir bei Patienten Behandlungen mit Imipramin und Desmethyl-Imipramin durchgeführt. Es handelte sich um Fälle von postencephalitischem und arteriosklerotischem Parkinsonismus. Therapieversuche mit Imipramin

bei Parkinson-Kranken sind nicht neu (SIGWALD u. a. 1959; DENMARK u. a. 1961; DOBRINA u. a. 1962; MANDELL u. a. 1962; GILLHESPY u. a. 1963). Die Wirkung auf das Symptombild wird u. a. den anticholinergen Eigenschaften des Imipramin zugeschrieben (GILLHESPY u. a. 1963). Diese hat Imipramin mit anderen als Anti-Parkinson-Mittel verwendeten Substanzen gemeinsam. Desmethyl-Imipramin besitzt kaum anticholinerge Eigenschaften (HERZ 1964). Dagegen beeinflußt es stark den intracellulären Catecholamin-Stoffwechsel. Um dessen Rolle bei der Anti-Parkinson-Therapie zu prüfen, liegt der Schwerpunkt unserer Untersuchungen auf Beobachtungen über die Wirkung von Desmethyl-Imipramin. Dieser anderen biochemischen Grundlage als der des anticholinergen Effektes bei der Anti-Parkinson-Therapie nachzugehen, ergab sich aus den schon erwähnten Befunden über den Dopamin-Mangel beim Parkinsonismus, ebenso aber auch aus der darauf bereits aufgebauten Dopa-Therapie beim Parkinsonsyndrom (BIRKMAYER u. a. 1964).

Unsere Untersuchungen beschränken sich auf zehn Fälle. Unsere Beobachtungen sollten neue Fragestellungen aufzeigen, die an einem größeren Krankengut weiter überprüft werden müßten. Wir schildern zunächst den Krankheitsverlauf bei unseren Patienten bis zum Einsetzen der Behandlung mit Tofranil oder Pertofran.

**Fall 1.** Frau K. ist 47 Jahre alt. Im Alter von 4 Jahren erkrankte sie an Grippe (1922) mit Kopfschmerzen und starkem Schlafbedürfnis. Es wurde eine Hirnhautentzündung festgestellt. Das Mädchen war seitdem verändert, erzieherisch schwierig, eigensinnig, widerspenstig und zeitweise bösartig. Die Einstufung in die Volkschule mißlang. Sie kam mit 7 Jahren in die Kinderabteilung des Nervenkrankenhauses Haar. Dort bot sie das Bild einer erethischen Schwachsinnigen. Die Intelligenzleistungen reichten aber zum Besuch der Hilfsschule aus. Vom 15.—28. Lebensjahr war Frau K. außerhalb der Anstalt als Küchenmädchen, dann als Fabrikarbeiterin. Später nahm ihre Pflegebedürftigkeit ein solches Ausmaß an, daß sie wieder im Nervenkrankenhaus Haar aufgenommen werden mußte. Die Diagnose lautete: postencephalitischer Parkinsonismus. Die klassischen Symptome dafür sind sicher für das Jahr 1946 belegt. Seit der Infektion waren bis dahin 24 Jahre vergangen. Der Befundbericht bei der Aufnahme vermerkt: Rigor, Zahnradphänomen li., propulsiver Gang und Maskengesicht. In der Zeit vor 1946 litt die Pat. vorwiegend an Kopfschmerzen, Schlafsucht, Gangstörungen und Blickkrämpfen. Nach weiteren 10 Jahren trat auch eine „Schüttellähmung“ auf. Der psychische Zustand wechselte zwischen umständlicher Verlangsamung, einfältiger Freundschaftlichkeit, unberechenbarer Streitsucht und sexueller Haltlosigkeit. Der Grad der Intelligenzminderung wurde mit mäßiger Demenz angegeben. Seit 1950 wurde die Kranke mit Akineton, Soventol oder Mephenamin behandelt. Es kam zu einer Verkürzung der Blickkrämpfe. Die anderen Symptome wie Gangstörung, Rigor und Tremor wurden zeitweilig gut beeinflußt. Als wir die Pat. Ende 1964 untersuchten, hatte sie einen anfallsweisen Tremor, einen starken Rigor li. mit Zahnradphänomen, vorfallenden Gang und starken Speichelfluß. Psychisch war sie verlangsamt, gehemmt, einsilbig und apathisch.

**Fall 2.** Frau G. ist 45 Jahre alt. Mit 6 Jahren kam Frau G. in die Volksschule, in der bereits Schwierigkeiten auftraten. Das Kind war widerspenstig und reizbar.

Nach Absolvierung von zwei Klassen mußte es mit 8 Jahren in die Nervenklinik der Universität München aufgenommen werden. Dort fielen Erregtheit und choreatische Bewegungen auf. Die Intelligenz wurde als altersgemäß beurteilt. Nach 2 Monaten Klinikaufenthalt besuchte das Kind vom 8.—14. Lebensjahr die Hilfsschule. Eine Berufsausbildung erhielt Frau G. nicht. Mit 21 Jahren wurde sie wieder in die Nervenklinik der Universität München aufgenommen. Sie war läppisch, unruhig und reizbar. Die Intelligenzprüfung ergab keinen stärkeren Defekt. Es wurde die Diagnose debile Psychopathie als Folgezustand eines frühkindlichen Hirnschadens gestellt. Noch in demselben Jahr wurde die Kranke in das Nervenkrankenhaus Haar verlegt. Die Diagnose lautet postencephalitischer Parkinsonismus. Anamnestisch konnte zwar nicht geklärt werden, daß sie eine Encephalitis durchgemacht hatte, weil die Angehörigen nicht erreichbar waren. Aus der Symptomatik war aber der Rückschluß auf die spezifische Erkrankung gerechtfertigt. Seit dem 24. Lebensjahr besteht bei ihr ein grobschlägiger Tremor beider Hände. In den zwei darauffolgenden Jahren wurde sie zunehmend unbeholfen. Die Muskulatur versteifte sich zu einem ausgeprägten Rigor, der Tremor wurde feinschlägiger und ließ das typische Pillendrehen beobachten. Vom 36. Lebensjahr an fiel eine zunehmende Verschlechterung der Sprache auf. Im 5. Lebensjahrzehnt traten auch Gangstörung und Speichelfluß in Erscheinung. Das psychische Befinden war wechselnd: Bis zum 22. Lebensjahr waren läppische Unruhe und Reizbarkeit vorherrschend, dann trat eine Periode auffallender Verlangsamung, depressiver Verstimmtheit und starken Schlafbedürfnisses ein. Vom 24. Lebensjahr an wechselte der Zustand zwischen Apathie und getriebener Unruhe. In dieser Zeit vermerkt die Krankengeschichte auch „sexuelle Enthemmung“. Die Intelligenzleistungen waren immer nur mäßig herabgesetzt. Vom Jahre 1955 an wurde die Pat. mit Akineton behandelt. Tremor, Bewegungsunruhe und Speichelfluß wurden dadurch zeitweilig günstig beeinflußt. Als wir die Pat. Ende 1964 untersuchten, fanden wir einen Intentionstremor an beiden Händen und Armen, linksbetonten Rigor beider Extremitäten und propulsiven Gang. Speichelfluß war nicht zu beobachten. Die Sprache war umständlich verwaschen. Psychisch war die Pat. verlangsamt, verstimmt und apathisch.

**Fall 3.** Herr D. ist 64 Jahre alt. Im Alter von 20 Jahren erkrankte er an einer Grippe. Er litt unter starken Kopfschmerzen und ständigem Schlafbedürfnis. Danach war er verändert. In allen Verrichtungen wurde er langsamer. Er wurde eigensinnig und hatte einen unbewegten Gesichtsausdruck. Bereits 2 Jahre nach der Infektion mußte der Pat. wegen Verlangsamung und Unbeholfenheit seinen Beruf als Feinmechaniker aufgeben und mit 22 Jahren in die Nervenklinik der Universität München aufgenommen werden. In dem Aufnahmefund wurden Lidzittern, geringer Rigor der Extremitäten, steifer Gang, Speichelfluß, Salbengesicht und eine allgemeine Verlangsamung vermerkt. Ein Intelligenzdefekt wurde nicht festgestellt. In demselben Jahr kam Herr D. in das Nervenkrankenhaus Haar. Es wurde die Diagnose postencephalitischer Parkinsonismus gestellt. Die im Aufnahmefund beschriebenen körperlichen Symptome sind während der ganzen Zeit des Krankenhausaufenthaltes ständig stärker geworden. Psychische Veränderungen traten bereits 3 Jahre nach der Infektion auf. Herr D. wurde als läppisch, einfältig, verlangsamt und gehemmt geschildert. Später wurde er selbstgefällig, wichtigtuerisch, mischte sich gern ein und neigte zu Streitigkeiten. Zudringliche Distanzlosigkeit Patientinner gegenüber wurde als Äußerung seiner sexuellen Triebhaftigkeit beschrieben. 1955 wurde eine Behandlung mit Akineton und Soventol durchgeführt. Eine wesentliche Änderung des Zustandes wurde nicht beobachtet. Als wir den Pat. im Januar 1965 untersuchten, hatte er einige Tage kein Akineton bekommen: Die Gangstörung war so stark geworden, daß er getragen werden mußte. Auch

Rigor, Tremor und Speichelfluß hatten sich verschlimmert. Psychisch war der Pat. gedrückt und apathisch.

**Fall 4.** Frau M. ist 75 Jahre alt. Im Alter von 29 Jahren erkrankte die Pat. an Grippe. Sie hatte starke Kopfschmerzen. Nach eigenen Angaben hat sie die ganze Krankheit verschlafen. 26 Jahre später bemerkte sie Zittern am li. Arm und Bein. Nach weiteren 4 Jahren trat auch eine Steifigkeit der Muskulatur auf. Der Gang wurde erschwert und es entwickelte sich eine zunehmende Unbeholfenheit. Seit dem ersten Auftreten von Symptomen des Parkinsonismus war die Pat. viermal in der Nervenklinik der Universität München. Der letzte Befundbericht aus dem Jahre 1951 beschreibt Salbengesicht, feinschlägigen Tremor am li. Arm mit Pfötchenstellung der li. Hand, Rigor beider Arme mit Zahnrädersymptom und steifen, kleinschrittigen, vornübergeneigten Gang. Psychisch wurden allgemeine Verlangsamung und mäßige Affektlabilität festgestellt. Mit der Diagnose postencephalitischer Parkinsonismus wurde die Kranke noch in demselben Jahr in das Pflegeheim Maria Linden bei München verlegt. Von 1955 an wurde die Kranke mit Akineton behandelt, wodurch der Zustand zeitweilig günstig beeinflußt wurde. Als wir die Pat. im Februar 1965 untersuchten, waren Rigor und Tremor vorhanden. Die Pat. litt zeitweilig unter Speichelfluß. Die Versteifung der Muskulatur war so stark, daß sie nicht gehen konnte. Psychisch wirkte sie verlangsamt, gedrückt und apathisch.

**Fall 5.** Frau L. ist 62 Jahre alt. Mit 17 Jahren erkrankte sie an Grippe, die im Krankenhaus München-Schwabing als Encephalitis Lethargica diagnostiziert wurde. 5 Jahre später trat bereits als erstes Symptom des Parkinsonismus feinschlägiger Tremor an den Armen auf. Noch 6 Jahre konnte die Pat. als Bankbeamte arbeiten, dann mußte sie mit 34 Jahren von der Mutter in Pflege genommen werden. 6 Jahre später wurde sie in das Heim Maria Linden bei München aufgenommen. Dort wurde die Diagnose postencephalitischer Parkinsonismus gestellt. Die hervorstechendsten Symptome waren Tremor, Rigor der Muskulatur, Salbengesicht, Sprachstörung und propulsiver Gang. 1956 wurde eine Behandlung mit Akineton und Soventoletten begonnen, die den Zustand günstig beeinflußte. Als wir die Pat. im Februar 1965 untersuchten, fanden wir starken Tremor beider Hände, Rigor der Extremitäten, propulsiven Gang und verwaschene Sprache. Speichelfluß war nicht vorhanden. Psychisch war die Pat. aufgeschlossen und freundlich zugewandt. Sie bot keine Zeichen von Verlangsamung und Apathie.

**Fall 6.** Fräulein R. ist 54 Jahre alt. Mit 8 Jahren machte sie Grippe mit starker Schlafsucht durch. Nach Abschluß der Schulbildung war sie als Hausmädchen tätig. Mit 23 Jahren trat erstmals Zittern am li. Arm auf. Seit der Infektion waren 15 Jahre vergangen. 3 Jahre später wurde sie aus der Berufstätigkeit entlassen, da sie im Haushalt zu unbeholfen geworden war. In demselben Jahr wurde eine Untersuchung in der Nervenklinik der Universität München durchgeführt. Es wurden Salbengesicht, Speichelfluß, Lidflattern, Tremor der Zunge und des li. Armes und Rigor der Muskulatur festgestellt. Psychisch wirkte die Pat. verlangsamt. Die Intelligenzleistungen waren unter dem Durchschnitt. Es wurde die Diagnose postencephalitischer Parkinsonismus gestellt. Nach dieser Untersuchung kam sie in das Pflegeheim Maria Linden bei München. Die genannten Symptome verstärkten sich. Die Pat. wurde mit Scopolamin-Tropfen behandelt, wodurch eine Erleichterung des Krankheitszustandes erreicht werden konnte. Als wir die Pat. im Februar 1965 untersuchten, fanden wir Tremor beider Hände, linksbetonten Rigor der Muskulatur, propulsiven Gang und verwaschene Sprache. Psychisch war die Kranke gedrückt, einsilbig, stumpf und apathisch.

**Fall 7.** Herr T. ist 60 Jahre alt. Mit 15 Jahren erkrankte er an Grippe. Er hatte starke Kopfschmerzen, übermäßiges Schlafbedürfnis und Fieber. Darnach war er verändert. Seine Umgebung fand ihn faul, leichtsinnig, frech, lügnerisch, kindisch und streitsüchtig. Mädchen gegenüber war er in der Öffentlichkeit distanzlos. Beruflich kam er nicht mehr weiter und mußte schließlich mit 37 Jahren, 22 Jahre nach der Infektion, in die Nervenklinik der Universität München aufgenommen werden. Bei der Untersuchung dort fielen Rigor der Muskulatur, Tremor der Zunge und Arme, Salbengesicht, Speichelfluß, verwaschene Sprache und schwere Gangstörung auf. Psychisch wirkte der Pat. verlangsamt und apathisch. Es wurde die Diagnose postencephalitischer Parkinsonismus gestellt. Von der Nervenklinik aus erfolgte die Verlegung in das Nervenkrankenhaus Haar. Die Symptome verstärkten sich im Laufe der nächsten Jahre. Vor allem der Rigor der Muskulatur führte zu einer schweren Versteifung. Psychisch war der Pat. vorwiegend heiter und freundlich. Er zeigte später keine Neigung mehr zur Apathie. Die Behandlung wurde zunächst mit Scopolamin- und Atropin-Tropfen durchgeführt. Vom Jahre 1955 an bekam er Akineton und Soventol. Die schweren parkinsonistischen Symptome konnten damit gemildert werden. Als wir den Pat. im Januar 1965 untersuchten, fanden wir stark ausgeprägten Rigor der Muskulatur bis zu weitgehender Versteifung. Die re. Hand war nach innen eingezogen und konnte weder aktiv noch passiv geöffnet werden. Die Sprache war bis zur Unverständlichkeit verwaschen. Er hatte starken Speichelfluß. An den Armen beobachteten wir starken Tremor. Bewegungs- und Gehfähigkeit waren eingeschränkt, psychisch wirkte er ausgeglichen.

**Fall 8.** Herr G. ist 83 Jahre alt. Aus seiner Vorgeschichte ist keine Encephalitis bekannt. Er leidet jetzt an einer Arteriosklerose mit Blutdruckerhöhung, sklerotischen Herzgeräuschen, starrem Gefäßsystem, Gedächtnis- und Konzentrationsstörung. Zeitweise traten in den letzten Jahren auch Verwirrtheitszustände auf. Seit 2 Jahren kann er das Bett nicht mehr verlassen. Er hat starken Tremor an beiden Armen. Der Rigor der Muskulatur hat zu nahezu völliger Versteifung geführt. Die Körperhaltung ist vornübergebeugt. Die Symptome des Parkinsonismus sind erst vor einigen Jahren aufgetaucht. Das genaue Datum ist nicht mehr zu ermitteln. Herr G. befindet sich in einem Altersheim. Der Heimarzt stellte die Diagnose arteriosklerotischer Parkinsonismus. Eine Behandlung mit Akineton konnte den Zustand nur geringfügig verändern.

**Fall 9.** Herr R. ist 74 Jahre alt. Im Ersten Weltkrieg hatte er Malaria, später einen Magendurchbruch. Er hatte keine Encephalitis. Vor 2 Jahren erlitt der Pat. einen Schlaganfall. Bald danach trat an beiden Händen und Armen ein starker Tremor auf, der auch heute noch besteht. Im li. Arm ist ein sehr schwach ausgeprägtes Zahnradphänomen vorhanden, der Gang ist leicht vornübergebeugt. Die Behandlung mit Akineton konnte den Tremor nur vorübergehend beeinflussen.

**Fall 10.** Frau G. ist 61 Jahre alt. Aus der Vorgeschichte ist keine Encephalitis bekannt. Mit 50 Jahren bemerkte sie Kraftlosigkeit in Armen und Beinen. Bald danach trat an den Extremitäten Zittern auf. 6 Jahre später erfolgte eine Untersuchung in der Nervenklinik der Universität München. Dort wurden Maskengesicht, grobschlägiger Tremor, Zahnradphänomen und erhöhter Muskeltonus festgestellt. Das Krankheitsbild wurde als arteriosklerotischer Parkinsonismus bezeichnet. Die Diagnose Arteriosklerose wurde auf Befunde wie Herzverbreiterung, Herzinsuffizienz, Stauungshypertonus, Coronarsklerose und Schwindelzustände gestützt. Es erscheint deshalb gerechtfertigt, auch hier einen arteriosklerotisch bedingten Parkinsonismus anzunehmen, wenn auch die ersten Symptome in einem Lebensalter (50 Jahre) auftraten, das für den Beginn des idiopathischen Parkinsonismus

typisch ist. Es muß hier die Frage offen bleiben, ob nicht bereits damals die später erhobenen Befunde für eine Arteriosklerose bei einer klinischen Untersuchung feststellbar gewesen wären. Die Pat. hatte zur Zeit unserer ersten Untersuchung im Februar 1965 Maskengesicht, starken Rigor der Muskulatur, Tremor beider Hände und Arme. Die Körperhaltung war vornübergebeugt, der Gang stark behindert. Sie bekam Akineton und Artane. Im psychischen Befinden der letzten drei Patienten war keine Apathie erkennbar.

Betrachtet man die beschriebenen Fälle, so ergeben sich mehrere Gesichtspunkte, unter denen sie zusammengefaßt werden können. Diagnostisch teilen sie sich in zwei Gruppen: Postencephalitischer (Fall 1—7) und arteriosklerotischer Parkinsonismus (Fall 8—10). Das gegenwärtige Lebensalter unserer Kranken beträgt 45—83 Jahre. Die Infektion bei den Fällen 1—7 ereignete sich zwischen den Jahren 1919 und 1924. Sie traf die einzelnen Patienten zwischen dem 4. und 29. Lebensjahr. Die ersten parkinsonistischen Symptome entwickelten sich in einem Zeitraum zwischen 2 und 26 Jahren nach der akuten Erkrankung. Nur in zwei Fällen wurde die Grenze um 15 Jahre unterschritten. Die Dauer der Symptome erstreckte sich im günstigsten Fall auf 2 Jahre, im ungünstigsten auf 40 Jahre. Die körperliche Symptomatik aller Fälle ist vom Rigor der Muskulatur und einer daraus resultierenden Unbeholfenheit und Gangstörung bestimmt. Mit derselben Regelmäßigkeit fand sich Tremor. Speichelfluß und Maskengesicht waren nicht bei allen Patienten vorhanden. Auffallend ist, daß im psychischen Verhalten der Postencephalitiker in den Krankengeschichten häufig Perioden sexueller Distanzlosigkeit vermerkt wurden. Im übrigen erscheint der psychische Zustand sehr uneinheitlich: Oft wird er als stumpf, apathisch oder als depressiv beschrieben. Ebenso häufig fanden sich aber auch Zustände von Erregung und Streitsucht. Auch Zeiten freundlicher Ausgeglichenheit waren vorhanden. Bei den Fällen von arteriosklerotischem Parkinsonismus schienen uns die Zeichen depressiver Verstimmung weniger deutlich ausgeprägt zu sein. Bemerkenswert ist, daß sowohl bei den Postencephalitikern als auch bei den Arteriosklerotikern nur Einschränkungen der Intelligenzleistungen festgestellt wurden, nicht aber schwerere Intelligenzdefekte.

Unsere Untersuchungen mit Tofranil und Pertofran wurden also an Kranken mit sehr stark ausgeprägter und zum Teil schon lange bestehender Symptomatik durchgeführt. Wir gingen zunächst so vor, daß die bisher gegebenen Medikamente (Akineton, Artane, Mephenamin, Soventol) abgesetzt wurden und die Kranken 5—8 Tage keine Tabletten bekamen. In einigen Fällen verstärkte sich dadurch die körperliche Symptomatik so, daß wir dieses Prinzip aufgeben mußten. Wir taten das auch noch aus einem anderen Grund: Verschiedentlich wurden die Kranken schon bei der Ankündigung, sie würden jetzt einige Tage ohne Medikamente sein, so mißtrauisch und ängstlich, daß es nicht möglich

und auch nicht zu verantworten gewesen wäre, die Untersuchung fortzuführen. Ganz ähnliche Erfahrungen wurden 1955 an verschiedenen Kranken gemacht. Es war damals aus denselben Gründen außerordentlich schwierig, die Medikation von Scopolamin-Tropfen und anderen Atropin-Abkömmlingen auf das neu entwickelte Akineton umzustellen. In jedem Fall gaben wir Tofranil oder Pertofran einschleichend. Wir begannen mit 25 mg an den ersten beiden Tagen und steigerten alle 2 Tage um weitere 25 mg. Über eine Gesamtdosis von 100 mg gingen wir bis auf einen Fall nicht hinaus. Aus den schon genannten Gründen wurde in manchen Fällen gleichzeitig mit Akineton zurückgegangen, so daß eine ausschließliche Applikation von Tofranil oder Pertofran erst bei 100 mg erfolgte. Auch bei diesem einschleichenden Verfahren ließ sich nicht vermeiden, daß Zeichen vegetativer Umstellung sichtbar und für den Patienten unangenehm bemerkbar wurden.

Im Fall 7 konnte Pertofran insgesamt nur 10 Tage gegeben werden, weil der Patient starkes Schwitzen, Gesichtsröte, Pulsfrequenzsteigerung und innere Unruhe bekam. Eine geringe Beeinflussung der parkinsonistischen Symptome glaubten wir während dieser Zeit beobachtet zu haben, vor allem im Hinblick auf Rigor und Speichelhfuß. Wie bereits erwähnt, konnte dieser Fall aber nicht weiter untersucht werden.

Im Fall 8 konnte die Medikation ebenfalls nicht auf die Dauer durchgeführt werden: Früher schon aufgetretene Verwirrtheitszustände schienen uns unter Pertofran gehäuft und verstärkt aufzutreten.

Auch im Fall 5 nahmen wir Abstand von einer Dauermedikation. Nachdem die Patientin 8 Tage einschleichend in der beschriebenen Weise Pertofran bekommen hatte, war sie innerlich sehr unruhig, gequält, weinerlich. Sie litt unter Schlafstörungen; nachdem sich nach weiteren 8 Tagen dieser Zustand nicht änderte, gaben wir zusätzlich 50 mg Megaphen. Die Kombination von Tofranil und Megaphen hatte sich uns aus früheren Erfahrungen klinisch bewährt, um Unruhezustände bei antidepressiver Behandlung zu beherrschen. Wir beobachteten klinisch bei dieser gleichzeitigen Anwendung beider Substanzen wieder eine Verstärkung des Rigors, der Gangstörung und des Tremors. Psychisch blieb die Unausgeglichenheit und ein Gefühl des Gequältseins trotz der erwarteten beruhigenden Wirkung des Megaphen weiter bestehen. Wir stellten die Patientin deshalb wieder auf Akineton um. In den übrigen Fällen von postencephalitischem Parkinsonismus wurde die Medikation von Pertofran endgültig beibehalten.

Im Fall 3 bereitete die Behandlung zu Beginn noch etwas anders geartete Schwierigkeiten als bei den schon beschriebenen Fällen. Der Patient war einige Tage ohne Medikamente. Schon dabei verschlechterten sich die Parkinson-Symptome wie Rigor, Tremor und Speichelhfuß. Die Gangstörung wurde so, daß der Kranke getragen werden mußte. Die Stimmung wurde stark depressiv. Auch unter der einschleichenden Behandlung mit Pertofran blieb das Krankheitsbild zunächst so schwer, daß wir glaubten, die Kur abbrechen zu müssen. Vom 7. Tag an allerdings, dem 1. Tag der Applikation von 100 mg trat plötzlich eine so deutliche Besserung des Zustandes ein, daß wir versuchsweise weiter behandelten. Der Patient konnte wieder selbstständig gehen. Der Rigor war deutlich weicher. Der Speichelhfuß hatte nachgelassen und der Tremor war geringer geworden. Die Besserung prägte sich im Laufe der Zeit noch stärker aus, nicht unabhängig von der gleichzeitigen Erhöhung der Gesamtdosis auf 150 mg. Dieser Zustand wurde vom Kranken als sehr angenehm

erlebt. Die depressive Stimmung klang ab. Der Patient blieb nur ängstlich besorgt, ob die Besserung anhalten werde.

Im Fall 4 war ebenfalls der Beginn der Behandlung kritisch. Während der ersten 8 Tage der ansteigenden Dosierung litt die Patientin unter Gesichtsröte, Schwitzen und Pulsbeschleunigung. Sie war sehr matt und deutlich depressiv verstimmt. Eine Beeinflussung der Körpersymptomatik beobachteten wir während dieser Zeit nicht. In der zweiten Woche der Behandlung besserte sich der Zustand allmählich: Der Rigor wurde weicher, der Tremor ließ nach, die Sprache wurde klarer. Die Patientin war insgesamt selbständiger. Die Beeinflussung der Stimmung zeigte sich in Ausgeglichenheit, Aufgeschlossenheit und Gesprächigkeit. Die Kranke war sehr zufrieden über die auch von ihr subjektiv erlebte Besserung. Sie wurde auf 75 mg Pertofran eingestellt, der beschriebene Zustand hielt dabei an.

Im Fall 6 war die Umstellung auf Pertofran komplikationslos. Es dauerte zwar auch etwa 1 Woche, bis die ersten Zeichen einer Beeinflussung der Körpersymptome sichtbar wurden. Symptome einer vegetativen Umstellung traten aber nicht auf. Die Patientin wurde endgültig auf 75 mg Pertofran eingestellt: Der Tremor blieb dabei unbeeinflußt. Der Rigor hingegen wurde wesentlich weicher. Die Patientin konnte wieder selbständig gehen und essen. Die Stimmung war deutlich aufgehellt. Auch hier hielt der verbesserte Zustand an.

Von den drei Fällen mit arteriosklerotischem Parkinsonismus sprachen Fall 8 und 10 ebenfalls gut auf die Therapie an. Im Fall 8 wurde vor allem eine Besserung der Gehfähigkeit erreicht, im Fall 10 eine nahezu vollständige Beseitigung des Tremors. Im letzten Fall mußte die Kur mit Pertofran unterbrochen werden, da der Patient stärkere Verwirrtheitszustände bekam. Im Fall 9 wurde keine Änderung der Körpersymptomatik erreicht. Der Patient verlangte aber weiter die Verabreichung von Pertofran statt Akineton, da er subjektiv eine Besserung seines Zustandes empfand.

In den Fällen 1 und 2 behandelten wir sowohl mit Tofranil als auch mit Pertofran. Bevor Tofranil einschleichend gegeben wurde, waren die Patienten 1 Woche ohne Akineton. Im Fall 1 verstärkte sich dabei der Rigor, sonst blieb in beiden Fällen die Symptomatik unverändert. Die einschleichende Behandlung mit Tofranil verlief komplikationslos. Nach 8 Tagen zeigte sich im Fall 1 eine deutliche Besserung von Speichelfluß, Rigor und Tremor. Nach weiteren 14 Tagen war auch der Gang sehr viel freier, die Patienten mußten nicht mehr geführt werden. Die Stimmung war gehoben. Im Fall 2 beobachteten wir erst 3 Wochen nach Behandlungsbeginn eine Besserung des Rigors. Die übrigen körperlichen Symptome wurden kaum beeinflußt. Auch war die Stimmungsveränderung nicht so deutlich. Nach diesen 3 Wochen begannen wir bei beiden Fällen auf Pertofran umzustellen, bis nach 8 Tagen jeweils im Austausch mit 25 mg Tofranil 100 mg Pertofran erreicht waren. Auf diese 100 mg Pertofran blieben die Patienten dauernd eingestellt. Die Beeinflussung der Körpersymptomatik war unter dieser Medikation wesentlich eindrucksvoller als unter Tofranil. Im Fall 1 war bei verschiedenen Untersuchungen der Rigor in den Armen fast nicht mehr feststellbar. Der Speichelfluß trat nicht mehr auf, der Tremor war geringer und die Gangstörung wesentlich verbessert. Die Stimmung der Patientin war, von geringen Schwankungen abgesehen, gut. Die Kranke war wieder ganztägig außer Bett. Sie war aufgeschlossener und teilnehmender. Im Fall 2 zeigte sich ebenfalls eine deutliche Besserung von Rigor, Tremor und Gangstörung. Besonders stark war hier die psychische Beeinflussung. Auch diese Patientin war wieder ganztägig auf, sehr viel ausgeglichener, umgänglicher und aufgeschlossener.

Überblickt man die Erfahrungen, dann erscheinen folgende Aussagen möglich: Sowohl Tofranil als auch Pertofran beeinflussen die

Körpersymptomatik bei Kranken mit symptomatischem Parkinsonismus. Pertofran hat dabei die größere Wirksamkeit. Bemerkenswert sind die Fälle, bei denen zuerst Tofranil und dann Pertofran gegeben wurde. Sie beweisen klinisch, daß eine Beeinflussung des symptomatischen Parkinsonismus auch über einen anderen Mechanismus möglich ist als über den einer anticholinergen Wirkung. Desmethyl-Imipramin greift vorwiegend in den intracellulären Catecholamin-Stoffwechsel ein und hat nur sehr geringe anticholinerge Eigenschaften (HERZ 1964). Rigor und Gangstörung sprachen am deutlichsten auf die Behandlung an. Gut beeinflußbar ist auch der Speichelfluß. Weniger einheitlich zeigte bei unseren Fällen der Tremor eine Veränderung. Die ersten Zeichen einer Beeinflussung der Körpersymptomatik traten bei einschleichendem Verfahren frühestens nach 5 Tagen ein. Bei einer Gesamtdosis von mindestens 75 mg hielt die einmal eingetretene Wirkung an. Unsere Nachuntersuchungen erstrecken sich über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen. Eine Abhängigkeit der Wirkung von der Dosierung scheint zu bestehen. Unter Berücksichtigung des Einzelfalles hat sich eine Dosis zwischen 75 und 150 mg als optimal ergeben. Schwierig gestaltete sich der Beginn der Behandlung. Die Auswirkungen der vegetativen Umstellung, in unseren Fällen Schwitzen, Gesichtsröte, Tachykardie und innere Unruhe werden am Anfang oft so quälend erlebt, daß eine weitere Behandlung unmöglich wird. Bemerkenswert ist, daß in keinem Fall, weder bei Behandlungsbeginn noch bei einer Dauermedikation, Blutdruckkrisen auftraten.

Unter psychologischen und psychoanalytischen Gesichtspunkten ist dem Erleben von Parkinson-Patienten wiederholt Interesse entgegengebracht worden (WINNIK u. a. 1964). Zu den dabei aufgeworfenen Fragen nach Verhältnis zwischen Persönlichkeitsstruktur, Körpersymptomatik und hirnanatomischer Veränderung können wir nicht Stellung nehmen. Dazu wäre intensive analytische Arbeit über sehr lange Zeiträume notwendig, die im Rahmen unserer Untersuchungen nicht möglich war. Aufgrund einfacher klinischer Beobachtungen können wir über das psychische Verhalten unserer Kranken nur folgende Aussagen machen: Bei den Patienten, bei denen die Behandlung abgebrochen werden mußte, bestand eine sehr mißtrauische Einstellung zu dem neuen Medikament. Die durchgängig depressive Ausgangslage konnte in diesen Fällen während der einschleichenden Behandlung nicht durchbrochen werden. Unter dem Erlebnis der vegetativen Umstellungserscheinungen wurden die Patienten mürrisch, gereizt und gequält. War die 1. Woche der Behandlung geglückt, zeigte sich in den übrigen Fällen eine deutliche Besserung der Stimmung, vor allem in Form von Zufriedenheit, Regsamkeit und Aufgeschlossenheit.

Es ist im Zusammenhang mit den stereotaktischen Operationsverfahren die Frage aufgeworfen worden, wie weit das psychische Zustandsbild der Parkinson-Kranken eine Reaktion auf die Bewegungsstörung ist und welche Abhängigkeit vom Intelligenzquotienten dabei besteht (FÜNGEGLD 1965). Unsere Untersuchung ergab eine Parallelität zwischen Besserung der Bewegungsstörung und Besserung der depressiven Verstimmung. Da Imipramin und Desmethyl-Imipramin aber bei isolierten Depressionen stimmungshebend wirken (FREYHAN 1960; BATTERGAY 1963), muß die Frage offen bleiben, ob es sich in den vorliegenden Fällen bei der Besserung der Stimmung um eine spezifische antidepressive Wirkung der Medikamente gehandelt hat oder nur um eine Reaktion auf die Besserung der körperlichen Beweglichkeit. Die vorgelegten Befunde können nur als eine Erweiterung der Erfahrungen über die Beeinflussung von depressiven Zustandsbildern mit Imipramin und Desmethyl-Imipramin bewertet werden. Über Beziehungen der Symptomatik unserer Kranken und deren Intelligenzgrad läßt sich aufgrund unserer Untersuchungen keine Aussage machen. Es ist aber zu berücksichtigen, daß klinische Methoden und Testverfahren (FÜNGEGLD 1965) vermutlich nicht ausreichen, um Erleben und Persönlichkeit unserer Patienten zu erfassen. Es wäre zu diskutieren, ob für die depressiven Zustände von Parkinson-Kranken nicht auch die Faktoren Lebensalter, Geschlecht, Dauer und Häufigkeit der depressiven Zustände u. a. zu berücksichtigen sind, deren maßgebliche Beteiligung an der Ausgestaltung endogen-depressiver Zustände in jüngster Zeit herausgearbeitet worden sind (MATUSSEK u. a. 1965).

Auch bei einer so schweren körperlichen Erkrankung wie dem postencephalitischen und arteriosklerotischen Parkinsonismus sollten psychische, lebensgeschichtliche und persönlichkeitspezifische Faktoren nicht unberücksichtigt bleiben. Deren genauere Kenntnis würde vermutlich auch die Wirkung pharmakologischer Substanzen besser überschauen lassen.

### Zusammenfassung

Es wird über klinische Untersuchungen an zehn Parkinson-Kranken berichtet. Dabei ergab sich, daß Desmethyl-Imipramin die Körpersymptomatik bei postencephalitischem und arteriosklerotischem Parkinsonismus günstig beeinflußt. Da Pertofran nur geringe anticholinerge Eigenschaften besitzt, führen wir die therapeutische Wirkung auf die Beeinflussung des intracellulären Dopamin-Stoffwechsels zurück. Damit wäre auf einem anderen Weg der Dopamin-Mangel am Rezeptor kompensiert als es durch Gaben von Dopa möglich ist. Unsere klinischen Befunde bestätigen die im Tierexperiment und postmortal am Menschen gezeigten biochemischen Grundlagen beim symptomatischen Parkinsonismus. Desmethyl-Imipramin hat auch eine antidepressive Wir-

kung. Die Beziehung zwischen körperlicher und psychischer Symptomatik beim Parkinson-Kranken wird dargestellt und diskutiert.

Herrn Direktor Dr. NADLER, Nervenkrankenhaus Haar bei München, danken wir für seine ständige Bereitschaft, die Durchführung dieser Untersuchung zu ermöglichen.

### Literatur

- BATTEGAY, R.: Vergleichende Bewertung antidepressiv wirkender Psychopharmaka unter besonderer Berücksichtigung von Pertofran (Desmethyl-Imipramin). *Nervenarzt* **34**, 371 (1963).
- BERNHIMER, H., W. BIRKMAYER u. O. HORNYKIEWICZ: Zur Biochemie des Parkinson-Syndroms des Menschen. *Klin. Wschr.* **41**, 465 (1963).
- BERTLER, A., and E. ROSENGREN: Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia (Basel)* **15**, 10 (1959).
- BIRKMAYER, W.: Die konservative Behandlung des Parkinson-Syndroms. Mkurse ärztl. Fortbild. **12**, 367 (1962).
- , u. O. HORNYKIEWICZ: Weitere experimentelle Untersuchungen über L-DOPA beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **206**, 367 (1964).
- DENMARK, J. G., J. D. POWELL, M. DAVID, and S. G. McCOMB: Imipramine hydrochloride (Tofranil) in parkinsonism. *Brit. J. clin. Pract.* **15**, 523 (1961).
- DOBRINA, D., e M. ANTONINI: L'imipramina nelle sindromi parkinsoniane. *Riv. Neurol.* **32**, 586 (1962).
- FREYHAN, F. A.: Zur modernen psychiatrischen Behandlung der Depressionen. *Nervenarzt* **31**, 112 (1960).
- FÜNGEGLD, E. W.: Krankheitserleben und Persönlichkeit dargestellt anhand von Beobachtungen beim Parkinsonismus. *Nervenarzt* **36**, 30 (1965).
- GILLHESPY, R. O., and D. M. MUSTARD: The evalution of imipramine in the treatment of parkinson's disease. *Brit. J. clin. Pract.* **17**, No. 4 (1963).
- HERZ, A.: Zentrale cholinolytische Wirkung und antidepressiver Effekt. IV. Meeting C.I.N.P., Birmingham 1964.
- HORNYKIEWICZ, O.: The role of brain dopamine (3-hydroxytyramine) in parkinsonism. Sec. Internat. Pharmacol. Meeting, Prag 57, Vol. 2 (1963).
- MATUSSEK, N.: Wirkungsmechanismus antidepressiver Pharmaka. *Nervenarzt* **35**, 541 (1964).
- , u. E. RÜTHER: Wirkungsmechanismen der Reserpinumkehr mit Desmethyl-Imipramin. *Med. Pharmacol. exp.* **12**, 217 (1965a).
- , u. H. POHLMEIER: Wirkung von Desmethyl-Imipramin-Pertofran® auf den Catecholamin-Stoffwechsel im ZNS und auf das Parkinson-Syndrom. *Klin. Wschr.* **43**, 797 (1965b).
- MATUSSEK, P., A. HALBACH u. U. TROEGER: Endogene Depression. München: Urban & Schwarzenberg 1965 (im Druck).
- MONAKOW, K. H. v.: Das Parkinson-Syndrom. *Intern. Mschr. Psychiat. Neurol.*, Suppl. 109 (1960).
- SIGWALD, J., D. BOUTTIER, CL. RAYMONDEAUD, M. MARQUEZ, et J. C. GAL: Étude de l'action sur l'akinésie parkinsonienne de deux dérivés de l'imodiblusyle. *Presse méd.* **67**, 1697 (1959).
- WINNIK, H., u. V. BENTAL: Psychoanalytische Aspekte der Parkinson-Krankheit. *Psyche (Stuttg.)* **18**, 89 (1964).

Dr. H. POHLMEIER,

Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck-Institut), 8 München 23,  
Kraepelinstr. 2