

Medikamentöse Therapie zur Spastikreduktion

Einführung

Ziel der Spastikreduktion ist es den Circulus Vitiosus aus Spastik – Bewegungseinschränkung – Kontraktur – Arthrose – Schmerz – vermehrte Spastik zu durchbrechen und die Alltagsaktivitäten zu verbessern. Als lokale Therapie steht hierzu die Botulinumtoxin (BTX, BoNT) zur Verfügung. Systemische Maßnahmen sind medikamentöse Therapien (Lioresal, u.a.) sowie die intrathecale Verabreichung von Baclofen (Lioresal®)

Botulinumtoxin

Wirkmechanismus:

Botulinumtoxin (BTX) gehört, bezogen auf das Gewicht, zu den stärksten bekanntesten Toxinen. Die Wirkung beruht auf einer Blockierung der präsynaptischen Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte. Die Applikation erfolgt durch Intramuskuläre Injektion in den jeweiligen Muskel, der gezielt geschwächt werden soll. Die Wirkung ist auf den Ort der Applikation begrenzt. Eine lokale Ausbreitung durch Diffusion ist möglich, eine systemische Muskelschwäche wird nur in Ausnahmefällen beobachtet. Durch die Blockade der Acetylcholinfreisetzung an der motorischen Endplatte kommt es zu einer dosisabhängigen Schwächung des Muskels, die bei hohen Dosen bis zu einer kompletten Lähmung führen kann. Weiters kommt es zu einer Blockierung der cholinergen sympathischen Nervenenden der Schweißdrüsen.

Therapeutisch verwendet wird hauptsächlich Botulinumtoxin Serotyp A. BTX vom Serotyp B (Neurobloc®) wird aufgrund der stark erhöhten Nebenwirkungsrate kaum mehr eingesetzt. Bekannt sind weiters Serotypen C-G, welche therapeutisch nicht eingesetzt werden.

Derzeit verwendete Präparate:

- Botox® (Allergan): 100 Mouse Units (MU) / Ampulle
- Dysport® (Ipsen): 500 MU / Ampulle. Achtung: 100 MU Botox entspricht etwa 300-400 MU Dysport
- Xeomin® : 100 MU/Ampulle, entspricht von der Dosierung etwa Botox®
- Vistabel® (Allergan): Zugelassen zur Behandlung von Glabellafalten

Die Wirkung von BTX setzt nach etwa 1 bis 2 Wochen ein. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einem langsamen Abbau der BTX-Komplexe und zu einem Aussprossen neuer Nervenenden, sodass die Wirkung vollkommen reversibel ist. Die Wirkdauer beträgt etwa 4-6 Monate.

Kontraindikationen:

Kontraindikationen sind Erkrankungen der neuromuskulären

Übertragung wie Myasthenia Gravis oder pseudomyasthenische Syndrome, sowie alle Arten von

Myopathien. Die allgemeinen Kontraindikationen für intramuskuläre Syndrome, wie erhöhte Blutungsneigung, sind ebenso zu beachten. Die Nebenwirkungen sind, wie die Wirkungen zeitlich limitiert und vollkommen reversibel.

Nebenwirkungen:

Selten kann es zu einer systemischen Schwäche kommen, besonder bei Behandlung mit hohen Dosen kann es zu einer geringen systemischen Verteilung und allgemeiner Schwäche kommen. Bei zu hoher Dosierung kann der Effekt zu stark sein, sodass bei gefährigten Patienten auch eine Verschlechterung eintreten kann.

Indikationen in der Orthopädie:

BTX kann bei Kindern mit spastischen zerebralen Bewegungsstörungen zur gezielten Tonusreduktion eingesetzt werden.

Bei spastischer Hemiparese zeigt sich meistens eine distal betonte Spastik mit neurogenem Spitzfuß. Eine Injektion in den M. Gastrocnemius in Kombination mit Therapiegipsen, kann hier gute Erfolge erzielen.

Bei spastischer Diparese ist die Spastik meist proximal im Bereich der Kniebeuger höher als distal und führt auch hier zu einem beidseitigen Zehenspitzengang. In diesen Fällen führt eine Injektion im Bereich der medialen Kniebeuger in Kombination mit Therapiegipsen zu einer Verbesserung des Gangbildes.

Patienten mit Spastischer Tetraparese zeigen häufig eine progrediente Hüftsubluxation mit erhöhtem Muskeltonus der Adduktoren, Kniebeuger und Hüftbeuger. Hier kann eine Injektion in diese Muskelgruppen die Progredienz zumindest verlangsamen und die Pflege im Alltag verbessern.

Weitere Indikationen können bei allen Patienten mit spastischen Bewegungsstörungen, wie bei St.p. Insult, Multipler Sklerose oder Spastischer Paraparese gestellt werden. In mehreren Studien wurde auch ein positives Ansprechen von Ansatzendinosen, wie Epicondylitis oder Fasciitis plantaris berichtet.

Die Injektionen müssen immer nach genauer Untersuchung des Patienten individuell in die Muskelgruppen mit erhöhtem, funktionell störendem Muskeltonus verabreicht werden.

Dosierungsrichtlinien:

Die Dosis pro Muskel sollte zwischen 3 und 5 MU BOTOX® / kgKG liegen. Die Gesamtdosis sollte 12 MU BOTOX® / kgKG nicht überschreiten, besonders bei der Erstinjektion. In mehreren Studien in der Literatur sind bei Multilevel – Hochdosistherapien aufgeteilt auf viele Muskeln Gesamtdosen von 25 MU BOTOX® / kgKG erreicht worden, ohne wesentlich erhöhte Nebenwirkungsrate. Die Hochdosistherapie sollte aus unserer Sicht allerdings nur von sehr erfahrenen Behandlern durchgeführt werden.

Intrathecale Baclofentherapie

Baclofen (Lioresal) ist ein GABA_B- Rezeptor Agonist, der auf Rückenmarksebene zur Dämpfung der Reflexübertragung führt und damit den spastischen Muskeltonus reduziert. Die Verabreichung kann oral erfolgen, wobei allerdings nur ein kleiner Teil die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. Die daher notwendige hohe orale Dosierung führt häufig zu Nebenwirkungen. Durch direkte intrathecale Verabreichung von kann die Blut-Hirn Schranke umgangen werden, die notwendigen Dosen sind gering mit wesentlich niedrigerer Nebenwirkungsrate. Allerdings ist die Implantation des Katheter-Pumpen-Systems aufwendig. Für die regelmäßigen Überprüfungen und Füllungen der Pumpe ist eine gute Compliance erforderlich.

Die Indikation ist die oral nicht beherrschbare Muskelspastik. Unerwünschte Nebenwirkungen sind reduzierte Rumpf- / Kopfkontrolle, reduzierte Sitzfähigkeit, Übelkeit und Schluckstörungen.

Nach der ausführlichen Untersuchung, Indikationsstellung und Gespräch mit den Eltern und Betreuern im Behandlungsteam ist eine Austestungsphase notwendig um die Wirkung und dazu notwendige Dosis festzustellen. Bei der Austestungsphase wird durch perkutane Punktion ein Intrathecalkatheter gelegt und mit einer externen Pumpe verbunden. Nach einem initialen Testbolus wird mit der kontinuierlichen Austestung begonnen mit langsam steigender Dosierung. Bei positivem Ansprechen auf die intrathecale Therapie kann die Indikation für die Implantation des definitiven Katheter-Pumpen-Systems gestellt werden.

Bei strenger Indikationsstellung und guter Compliance bietet die intrathecale Baclofentherapie ein sicheres Verfahren zur Kontrolle der Muskelspastik. Es zeigt sich bei den Patienten eine Steigerung der Lebensqualität in vielen Bereichen.



ORTHOPÄDISCHES SPITAL
WIEN SPEISING

Medikamentöse Therapien bei cerebralen Bewegungsstörungen

A. Krebs
W. Strobl

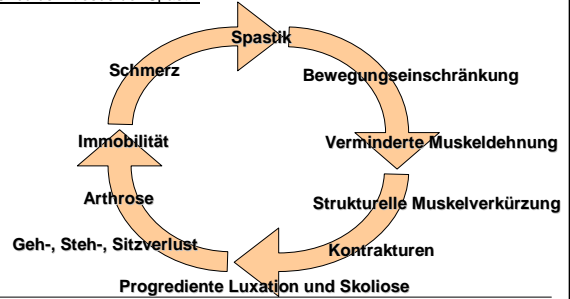
Ausbildungsseminar Neuroorthopädie

EDL UNTERSEHMEN DER VINZENZGRUPPE WIEN

Problem Muskelspastik

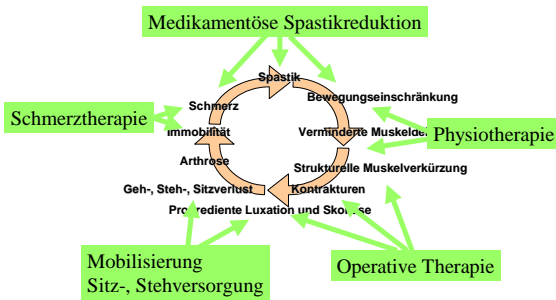


➤ Circulus Vitiosus der Spastik



A. Krebs

Durchbrechen des Circulus Vitiosus?



A. Krebs

Medikamentöse Therapiemöglichkeiten



- Lokal
 - Botulinumtoxin (BoNT, BTX)
- Systemisch
 - Intrathecale Baclofentherapie
 - Medikamentöse Therapien (Lioresal, ...)

A. Krebs

Botulinumtoxin



A. Krebs

Geschichte



- 1817 Beschreibung des Botulismus durch Kerner und Steinbuch



- Kerner J. Vergiftung durch verdorbenen Würste. Tübinger Blätter f. Naturwissensch u. Arzneykunde 3:1-25 (1817)
- Steinbuch J.G. Vergiftung durch verdorbene Würste. Tübinger Blätter f. Naturwissensch u. Arzneykunde 3:26-35 (1817)

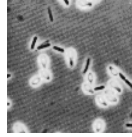


A. Krebs

Geschichte



- 1896 Entdeckung des Erregers Clostridium Botulinum durch Emile Pierre van Ermengem



- 1946: Herstellen des gereinigten Toxins durch Dr. E J Schantz



A. Krebs

Geschichte



- 1949 Erste Beschreibung des peripheren Wirkmechanismus durch Testung des N. oculomotorius im Kaninchenmodell durch Ambache



- 1973 Erste Beschreibung von Botulinumtoxin als therapeutische Alternative zur Schieloperation durch Scott et al.

- 1979 Anwendung am Menschen im Bereich der Schielerkrankungen



- 1985 Therapie des Blepharospasmus

A. Krebs

Geschichte



- In den letzten Jahren Ausweitung der Indikation auf verschiedenen Fachgebieten, z.B.:

- Tortikollis spastikus
- Fehlregenerationen n. Fazialisparese
- Störungen des autonomen Nervensystems
- spasmodische Dysphonie
- Bruxismus (nächtl. Zähneknirschen)
- Spitzfuß
- Achalasie (Schluckstörungen)
- Analfissuren
-



A. Krebs

Heute



- Neuro-orthopädische BTX-Indikationen für den Bewegungsapparat:

- Fokale Spastizität bei cerebralen Bewegungsstörungen
- Dynamische Spitzfußstellung bei infantiler Cerebralparese
- Progrediente Hüftluxation bei spat. Tetraparese



A. Krebs

Botulinumtoxin Typ A: Wirkmechanismus



A. Krebs

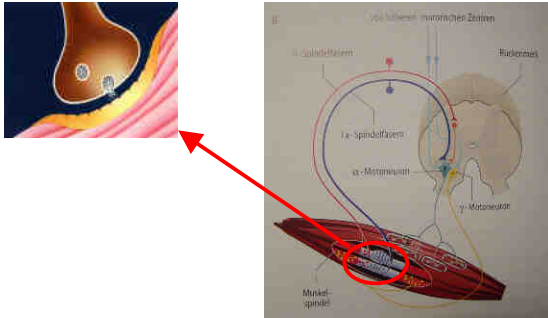
Botulinum Toxin Typ A



- 1 von 7 verschiedenen Botulinumtoxin Serotypen:
- A, B, C1, D, E, F und G
- Typ A in klinischer Anwendung seit 1980
- ein Typ B Präparat seit 2000 in einigen Märkten zugelassen zur Behandlung der Nackendystonien

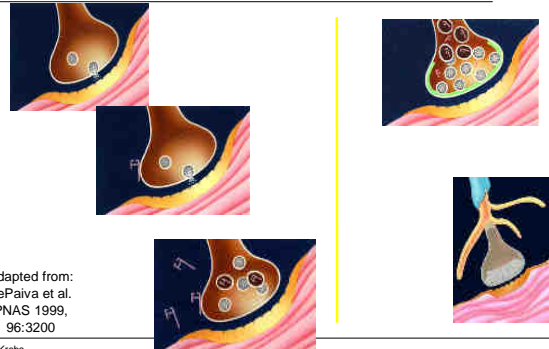
A. Krebs

Wirkungsweise



A. Krebs

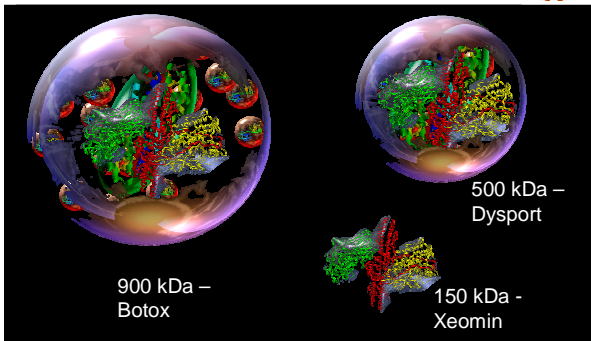
Hemmung der Ausschüttung von Acetylcholin



Adapted from:
dePaiva et al.
PNAS 1999,
96:3200

A. Krebs

Struktur von Botulinumtoxin Präparaten

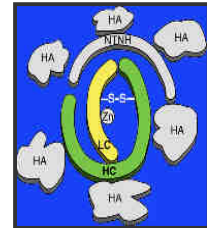


A. Krebs

Botulinum Toxin Typ A Komplex



- Typ A Toxin bildet einen Komplex von 900 kD
 - Neurotoxin Protein (150 kD)
 - Haemagglutinin (HA)
 - nicht-toxische nicht-haemagglutinierende Proteine (NTNH)



- Komplexproteine stabilisieren das 150 kD Neurotoxin (z.B. gegen pH Schwankungen)

A. Krebs

Wirkung des BTX A



> Hemmung der Acetylcholinfreisetzung:

- Schläffe Lähmung quergestreifter Muskulatur
- Atonie glatter Muskeln
- Hypo- bzw. Anhidrose



A. Krebs

Wirkung des BTX A



- >
 - Irreversible Denervierung der motorischen Endplatte
 - Wirkdauer 2-6 Monate
 - Reversibler Effekt durch Aussprossen neuer Endplatten



A. Krebs

Wirkung des BTX A



- temporäre und lokale Ausschaltung von Muskelfunktionen durch reversible Parese

- Th-Ziel: Ausnützen d.Tonusreduktion

A. Krebs

Allgemeine Indikationsbereiche für BTX A



- Fokale und generalisierte Dystonien
- Spastizität unterschiedlicher Genese
- Autonome Störungen der Sphinkteren, Drüsen, Mimischen Muskulatur etc.

A. Krebs

Indikationsbereiche für BTX A am Bewegungsapparat



- Neuromuskuläre Erkrankungen
 - ICP
 - erworbene cerebrale Bewegungsstörungen (z.B. SHT, Insult)
 - periphere Lähmungen mit Kontrakturgefahr
- Nicht neuromuskuläre Erkrankungen (Anfänge)
 - M. Perthes (Adduktoren)
 - Schmerztherapie

A. Krebs

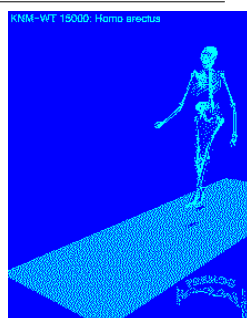
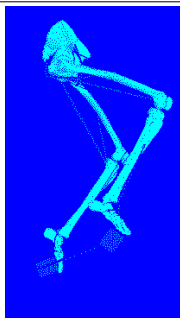
Häufige Injektionslokalisationen



- Ischios und Rectus femoris
- Adduktoren
- Wadenmuskulatur
- Schultergürtel/ Rückenmuskeln
- Oberarmmuskulatur
- Unterarm- und Handmuskeln

A. Krebs

Muskelsimulationen



A. Krebs

Injektionstechnik



- Die Doseinheiten der verschiedenen Hersteller sind nur bedingt vergleichbar
 - Botox:
 - 100 MU (Mouse Units) pro Ampulle
 - Dosierungsempfehlung 2-6 MU/kgKG und Muskel
 - Max 50 MU pro Injektionsstelle, bei großen Muskeln / hoher Dosis mehrere Injektionen pro Muskel
 - Maximaldosis lt. Herstellerempfehlung 12 MU/kgKG, in Studien bis 29MU/kgKG
 - Dysport
 - 500 MU /Ampulle Umrechnung zu Botox nur bedingt möglich, 100 MU Botox entsprechen etwa 300-400 MU Dysport
 - Xeomin
 - 100 MU / Ampulle, Umrechnung zu Botox 1:1 ist möglich

A. Krebs

Injektionstechnik



- Injektion streng Intramuskulär
- Wirkungseintritt nach 1-2 Wochen
- Wirkungsdauer 4-6 Monate
- Kontraindikationen
 - Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung wie Myasthenia Gravis oder pseudomyasthenische Syndrome
 - Myopathien
 - Allgemeine KI für Intramuskuläre Injektionen wie vermehrte Blutungsneigung

A. Krebs

Injektionstechnik - Muskelidentifikation

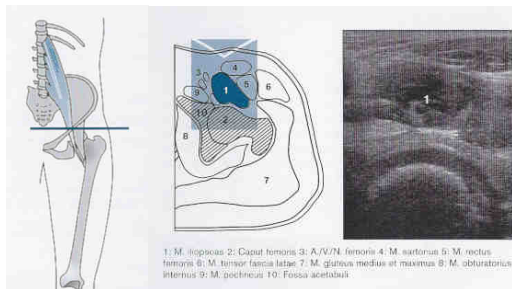


- Palpatorische Muskelidentifikation
 - Bei großen Muskeln vorallem der unteren Extremität gut möglich
 - Maximale Dehnung des zu injizierenden Muskels durch eine 2. Person
 - Überprüfen der Nadellage durch Diskonnektieren der Spritze von der Nadel und Bewegung ist möglich
- Sonografiegesteuerte Injektion
 - Darstellung der Muskeln und der Nadellage sonografisch möglich
 - Erlaubt gute Identifikation auch tiefliegender und kleiner Muskeln
 - Patient muss sehr ruhig sein; bei Kindern ist eine i.v. Analgosedierung / Kurznarkose notwendig
- EMG gezielte Injektion
 - Wird vorwiegend zur gezielten Injektion kleiner Unterarmmuskulatur bei Erwachsenen verwendet



A. Krebs

Sonografisch gezielte Injektion



A. Krebs

Injektionstechnik – kombinierte Therapien



- Physiotherapie
 - Ist nach BTX Injektion immer notwendig um die Tonusreduktion umzusetzen zu können und eine verbesserte Muskeldehnung zu erreichen
- Therapiegipse
 - Unterschenkelgipse führen zu einer guten Dehnung der Wadenmuskulatur und werden bei beginnendem strukturellen Spitzfuß regelmäßig verwendet

A. Krebs

Injektionstechnik - Muskelauswahl



- Individuelle Muskelauswahl für jeden Patienten
- „Key Muscle Concept“
 - Ziel ist es die sog. Schlüsselmuskeln zu injizieren. Es kommt dann zu einer Lockerung auch anderer Muskeln der Extremität
 - Höhere Dosis pro Muskel bei Reduktion der Gesamtdosis
 - Festlegung der Folgeinjektion im Rahmen der Kontrolluntersuchung je nach Effekt der vorherigen Injektion
- „Hochdosisbehandlung“
 - Injektion vieler auch kleinerer Muskeln mit funktionell störender Spastik
 - Gute Effekte, aber hohe Gesamtdosis erforderlich
 - Festlegung der Folgeinjektion im Rahmen der Kontrolluntersuchung je nach Effekt der vorherigen Injektion

A. Krebs

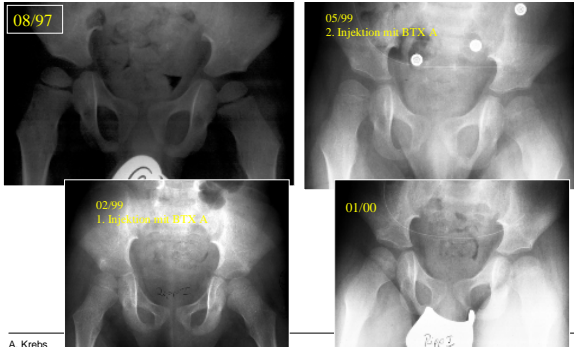
Injektionstechnik - Nebenwirkungen



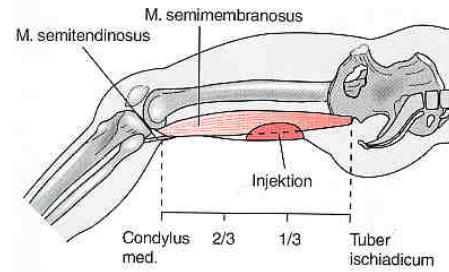
- Ungenügende / zu starke Schwächung der Muskulatur mit zeitweiliger funktioneller Verschlechterung
- Allgemeine Muskuläre Hypotonie
- Schluckschwäche
- Blasenschwäche
- Fieber / Grippeartige Beschwerden nach der Erstinjektion
- Nebenwirkungen sind immer vorübergehend und dosiskorreliert

A. Krebs

Fallbeispiel: 5 jähriger Bub mit rechts betonter Tetraparese



Ischiocrurale Muskulatur



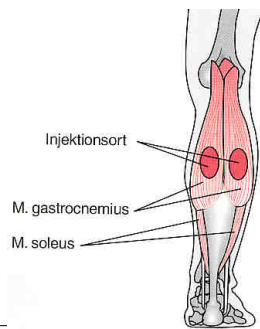
• Beugespastik Oberschenkel

A. Krebs

Triceps surae

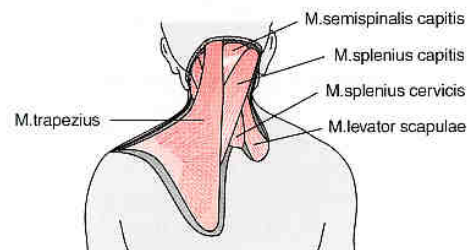


• „Spastischer Spitzfuß“



A. Krebs

Schulter-/Nackenmuskulatur



• Ophistotonus
• Hypertonus Schulter/Nackebereich

A. Krebs



A. Krebs



Intrathecale Baclofentherapie

A. Krebs



Baclofen (Lioresal®)

- GABA_B-Rezeptor Agonist
- Verstärkung der präsynaptischen Hemmung => Dämpfung der mono- und polysynaptischen Reflexübertragung
- Abnahme des spastischen Muskeltonus

A. Krebs



Orale versus Intrathecale Verabreichung

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Oral <ul style="list-style-type: none"> -Hindernis Blut-Liquor Schranke -hohe orale Dosis notwendig -Häufig Nebenwirkungen | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Intrathekal <ul style="list-style-type: none"> -direkte intrathecale Verabreichung -geringe Dosis -wenig Nebenwirkungen -Operationsrisiko -regelmäßige Pumpenfüllungen |
|--|--|

A. Krebs



Indikationen für Intrathecale Therapie

➤ oral nicht beherrschbare Muskelspastik

- bei:
- spastischer Tetraparese
 - St.p. Ertrinkungstrauma
 - St.p. Enzephalitis
 - Schädel Hirn Trauma
 - Querschnittlähmung
 - Insult
 - Multiple Sklerose



A. Krebs



Wirkungen

- ⊕ Generalisierte Tonusreduktion
- ⊕ Schmerzreduktion
- ⊕ Reduzierung der oralen Medikation

Unnerwünschte Wirkungen (dosisabhängig):

- ⊖ Reduzierung der Rumpf- und Kopfkontrolle
- ⊖ Eingeschränkte Sitzfähigkeit
- ⊖ Übelkeit, Schluckstörungen

A. Krebs



Phasen der Implantation

Untersuchung und Besprechung im Team

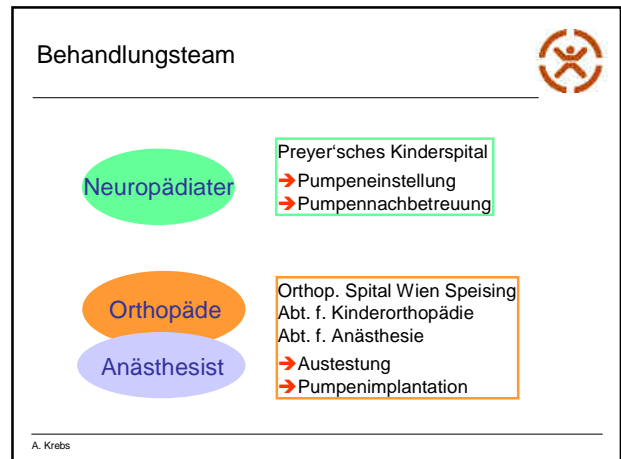
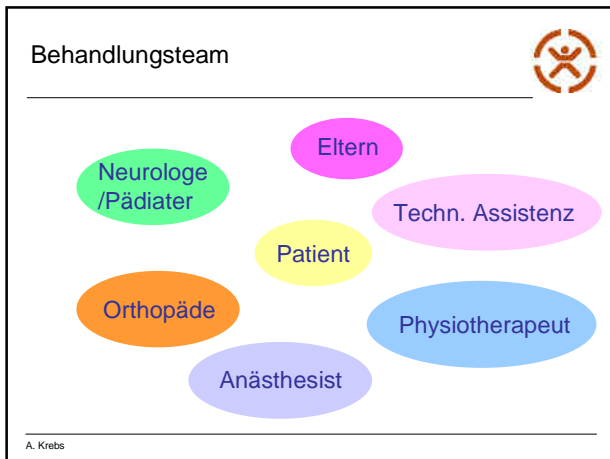


Austestungsphase mit externer Pumpe



Implantation des Katheter-Pumpen-Systems

A. Krebs



Untersuchung

- In Rückenlage
 - Gelenkbeweglichkeit UE und OE
 - Muskeltonus anhand der modifizierten Ashworth Skala (0-4)


0 Keine Zunahme des Muskeltonus
 1 Leichte Zunahme des Muskeltonus
 2 Ausgeprägte Zunahme des Muskeltonus, passive Bewegung leicht möglich
 3 Ausgeprägte Zunahme des Muskeltonus, passive Bewegung schwer möglich
 4 Starre Beugung oder Streckung



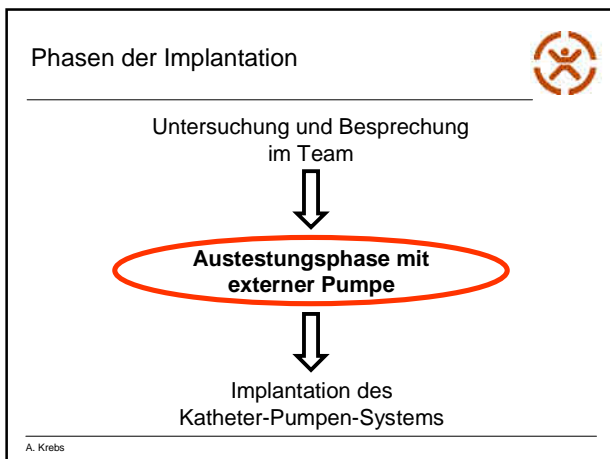
A. Krebs

Untersuchung

- In Rückenlage
 - Gelenkbeweglichkeit UE und OE
 - Muskeltonus
- In Bauchlage
 - Wirbelsäule (Skoliose?)
- Sitzfähigkeit
- Vigilanz
- Motorik der OE und UE



A. Krebs



- ### Austestungsphase
- Ansprechen auf Baclofen?
 - Beeinflussung der Oberen und unteren Extremität? (Katheterhöhe)
 - Nebenwirkungen?
 - Austestung mit Bolusgabe bei diesem Patiententyp nicht zielführend
- A. Krebs

Austestungsphase



A. Krebs

Austestungsphase



A. Krebs

Austestung Testprotokoll



- ↳ Initialer Testbolus 25 μ g
- ↳ Beginn mit kontinuierlicher Infusion von 2 μ g/h
- ↳ Steigerung 2-3x/Tag je nach Ansprechen des Patienten

A. Krebs

Sitzen vor Austestung



A. Krebs

Sitzen während Austestung



A. Krebs

Phasen der Implantation



Untersuchung und Besprechung
im Team



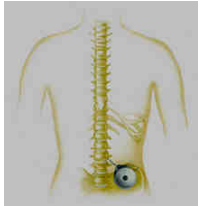
Austestungsphase mit
externer Pumpe



**Implantation des
Katheter-Pumpen-Systems**

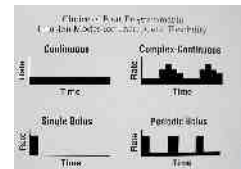
A. Krebs

Implantation

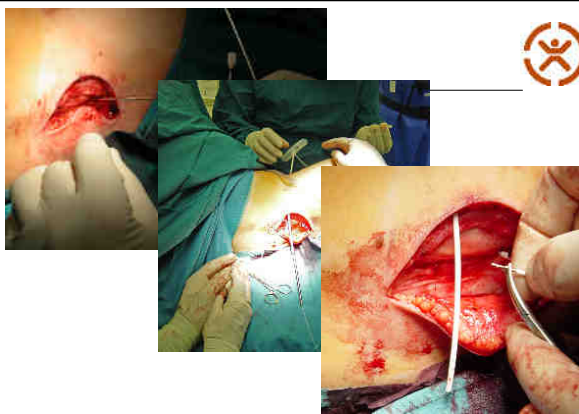


A. Krebs

Optimale Therapiekontrolle mit elektronisch gesteuerter Pumpe



A. Krebs



A. Krebs



A. Krebs



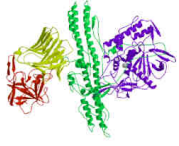
A. Krebs

Zusammenfassung



- bei strenger Indikationsstellung und guter Patientenaufklärung sicheres Verfahren
- Steigerung der Lebensqualität in vielen Bereichen
- Austestungsphase ist bei Patienten mit Cerebralparese unbedingt notwendig
- Nach Ertrinkungstraumen kann bei kleinen Kindern (Vorschulalter) auf die Austestungsphase verzichtet werden
- hohe Patientencompliance erforderlich

A. Krebs



Danke für Ihre
Aufmerksamkeit

