

Therapie des spastischen Syndroms

Was gibt es Neues?

- In der Physiotherapie der Spastik gibt es Ansätze, die Evidenz der eingesetzten Verfahren durch kontrollierte (Cross-over-)Studien zu belegen. Aus ethischen Gründen sind randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien jedoch kaum durchführbar.
- Die Wirkung der Botulinum-Toxin-Therapie zur Behandlung der fokalen und regionalen Spastik hat sich in neueren Studien als effektiv erwiesen und kann auch zur fokalen Behandlung der Spastik der Hand- und Fingermuskeln sowie der Blase (Detrusorhyperaktivität, spastischer Sphinkter externus) eingesetzt werden.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Basistherapie der Spastik ist die Physiotherapie. Aufgrund fehlender evidenzbasierter Studien erfolgt die Auswahl der verschiedenen Therapieverfahren individuell.
- Die Spastik ist ein irreversibles Syndrom und erfordert deshalb eine langfristige Physiotherapie. Anzustreben sind 2x wöchentliche Behandlungen à 30– 45 Minuten Dauer über 6 Wochen (**B**) mit Anleitung zum eigenen Üben. Falls eine Dauertherapie notwendig ist, sollte jeweils nach 3-monatiger Behandlung eine etwa 4– 6-wöchige Pause mit eigener Übungsbehandlung eingeschoben werden. In die häuslichen Übungsbehandlungen sollten Angehörige mit einbezogen werden.
- Die orale antispastische Behandlung ist eine Ergänzungstherapie, die besonders bei schwerer Muskelspastik von immobilen Patienten zur Verminderung von Spasmen und zur Pflegeerleichterung indiziert ist (**A**).
- Bei Patienten mit schwerer Tetra- oder Paraspastik, die mit Physiotherapie und oraler antispastischer Therapie nicht ausreichend behandelt werden kann, sollte eine intrathekale Baclofen-Dauertherapie mittels Pumpen erfolgen (**A**).
- Die lokale Botulinum-Toxin-Therapie ist eine evidenzbasierte Behandlungsform der spastischen Muskeltonuserhöhung (**A**). Sie kann bei fokaler und regionaler Spastik, z. B. bei Beugespastik der Hand- und Fingermuskeln, sowie zur Behandlung der Detrusorhyperaktivität und der Sphinkterspastik eingesetzt werden.
- Operative Verfahren sind bei der Behandlung der Spastik nur noch in Ausnahmefällen indiziert (**C**). Sie werden in erster Linie zur Behandlung schwerer Gelenkfehlstellungen durchgeführt. Das Gleiche gilt für elektrische oder magnetische Reiztherapien (**C**).

Ziele und Anwendungsbereich

Spastik im Sinne dieser Leitlinie wird definiert als gesteigerter, geschwindigkeitsabhängiger Dehnungswiderstand der Skelettmuskulatur, der als Folge einer Läsion deszendierender motorischer Bahnen auftritt und in der Regel mit anderen Symptomen wie Muskelparese, Verlangsamung des Bewegungsablaufes, gesteigerten Muskeleigenreflexen und pathologischen Fremdreflexen einhergeht.

Mit dieser Leitlinie soll dem Arzt der derzeitige Wissensstand über Diagnostik und Therapie von Patienten mit spastischem Syndrom vermittelt werden. Die Therapierichtlinien sollen unter Berücksichtigung ökonomischer Gesichtspunkte zu einer Verbesserung der motorischen Funktionen, zur Erleichterung der Pflege und zur Schmerzlinderung führen. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der Leitlinien „Spastik“ der DGN von 2003 und 2005.

Abgrenzung von anderen Leitlinien

Die Leitlinie Spastik befasst sich nur mit der Behandlung des Syndroms Spastik, nicht mit der Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen. So werden die Therapie der Querschnittlähmung, die motorische Rehabilitation nach Schlaganfall und das Stiff-Person-Syndrom in eigenen Leitlinien behandelt.

Definition und Grundlagen

Spastischer Muskeltonus ist definiert als erhöhter, geschwindigkeitsabhängiger Dehnungswiderstand des nicht willkürlich aktivierten Skelettmuskels. In der Definition von Lance (Lance 1980) wird dieser gesteigerte Muskeltonus auf eine Übererregbarkeit des spinalen Dehnungsreflexes als eine wesentliche Komponente des „Syndroms des ersten motorischen Neurons“ zurückgeführt. Die spastische Muskeltonuserhöhung ist jedoch nur zu einem geringen Grad auf die gesteigerten Muskeldehnungsreflexe zurückzuführen (O' Dwyer et al. 1996). Auch für die Verlangsamung von Willkürbewegungen von Patienten mit Muskelspastik spielen weder gesteigerte Muskeleigenreflexe noch tonische Dehnungsreflexe eine wesentliche Rolle (Dietz et al. 1981, Dietz u. Young 2003). Diese Beobachtung ist von grundsätzlicher Bedeutung für die Therapie der Spastik. So sind Medikamente, die beim Menschen eine Reduktion der Reflexaktivität und des spastischen Muskeltonus herbeiführen, nicht notwendigerweise geeignet, eine Verbesserung der funktionellen Behinderung zu bewirken.

Spastik entsteht als Adaptation an eine Läsion deszendierender motorischer Bahnen (Burke 1988, Dietz u. Sinkjaer 2007). Diese plastischen Veränderungen sind vielfältig und betreffen sekundär auch das neuromuskuläre System (Dietz et al. 1986, O' Dwyer et al. 1996, Foran et al. 2005, Lieber et al. 2006). Das heißt, dass es keinen einzelnen pathogenetischen Faktor gibt, der die Spastik bestimmt. Da sich die Therapie der Spastik nicht nach pathogenetischen Prinzipien richtet, ist deren Kenntnis nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Diesbezüglich wird auf Übersichtsartikel verwiesen (Dietz 2002, Dietz u. Sinkjaer 2007, Dietz u. Young 2003).

Spastik ist ein häufiges Syndrom, da Schädigungen motorischer Bahnen als Ursache der Spastik bei vielen neurologischen Erkrankungen auftreten können. Häufige Erkrankungen, die mit Spastik einhergehen, sind die Multiple Sklerose, der Schlaganfall, Schädel-Hirn-Traumen, hypoxische Hirnschädigungen und Rückenmarksläsionen. Exakte epidemiologische Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz spastischer Syndrome gibt es mit Ausnahme der traumatischen Rückenmarksschädigung nicht.

Diagnostik

Anamnese

Vor der symptomatischen Therapie der Spastik muss sorgfältig nach möglichen kausalen Behandlungsmöglichkeiten gesucht werden. Die große Zahl von Schädigungen des ZNS, die Spastik auslösen können, macht eine eingehende Anamnese notwendig. Die Spastik tritt nach akuten Läsionen des ZNS in der Regel erst mit einer Latenz von Wochen bis Monaten auf. Die zugrunde liegenden auslösenden Ursachen wie Traumata, Infekte und insultartige Ereignisse sind sorgfältig zu eruieren. Folgen einer Rückenmarksschädigung sind Schmerzen, sensible und motorische Ausfälle sowie Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen. Diese haben bei Progredienz wiederum negative Auswirkungen auf die Ausprägung der Spastik.

Untersuchungen

Nach der Anamnese muss eine eingehende **klinisch-neurologische Untersuchung** erfolgen. Eine exakte topische Diagnostik ermöglicht häufig schon die Lokalisation der zentralmotorischen Schädigung. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für nachfolgende Zusatzuntersuchungen. Es ist zu beachten, dass bei einem inkompletten Querschnittssyndrom die Läsion häufig etliche Segmente oberhalb der klinisch nachweisbaren Lokalisation liegt. Beispielsweise beginnt die zervikale Myelopathie häufig mit einer spastischen Paraparese der Beine, in der Regel ohne sensible oder motorische Ausfälle der Arme.

Basierend auf den Ergebnissen der klinischen Untersuchung müssen **Zusatzuntersuchungen** wie klinisch-neurophysiologische (sensibel und motorisch evozierte Potenziale), bildgebende (Computertomographie, Kernspintomographie) und Labor-Untersuchungen einschließlich Lumbalpunktion gezielt veranlasst werden. Vor der Behandlung einer langsam progredienten spastischen Para- oder Tetraparese unklarer Ätiologie muss eine kernspintomographische Untersuchung des Rückenmarks und – bei unauffälligem Befund – auch des Schädels erfolgen. Ätiologisch unklare, langsam progrediente spastische Syndrome haben gelegentlich genetische Ursachen (hereditäre spastische Spinalparalyse) und können zum Teil molekulargenetisch differenziert werden (Tallaksen et al. 2001).

Therapie

Trotz fehlender evidenzbasierter Studienergebnisse, besonders zur Effizienz der verschiedenen physiotherapeutischen Behandlungsverfahren, gibt es einen Konsens über den folgenden **Stufenplan der Spastiktherapie (Abb. 1)**:

Physiotherapie (B)

Medikamentöse Therapie

- Orale antispastische medikamentöse Therapie (A)
- Botulinum-Toxin-Therapie (A)
- Intrathekale Infusionstherapie mit Baclofen (A)

Selten angewandte Therapieverfahren (C)

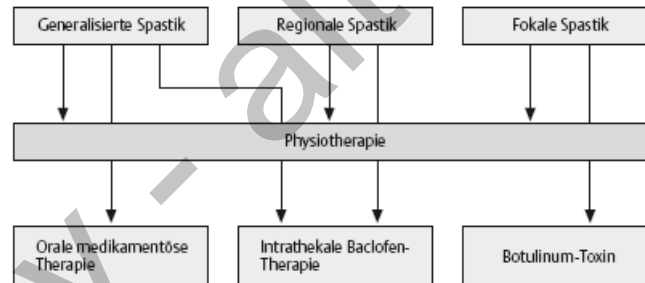


Abbildung 1 Schema der Stufentherapie der Spastik in Abhängigkeit von Lokalisation und klinischer Ausprägung

Physiotherapie (B)

Die Physiotherapie ist die Basis jeder Spastiktherapie. Diese Aussage lässt sich nicht durch prospektive randomisierte, plazebokontrollierte Studien belegen, da diese aus ethischen Gründen kaum durchführbar sind. Patienten mit therapiebedürftiger Spastik kann die Physiotherapie trotzdem nicht vorenthalten werden. Erste Ergebnisse über vergleichende Untersuchungen zwischen neueren physiotherapeutischen Behandlungsmethoden, wie z. B. die „constraint-induced movement“-Therapie (Taub et al. 1993) und Standardverfahren wie die Bobath-Therapie liegen vor. Allerdings entsprechen auch diese Studien nicht den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, da selbst die Standard-Physiotherapie der Spastik in den verschiedenen Therapiezentren individuell erfolgt und Studienergebnisse einzelner Zentren nicht ohne Weiteres generalisiert werden können. Außerdem

handelt es sich bei den neuen Therapieverfahren um neurorehabilitative Therapien, die nicht Gegenstand dieser Leitlinie sind.

Ziele der Physiotherapie sind das Training verbliebener motorischer Funktionen und die Vermeidung von Muskel-, Sehnen- und Gelenkkontrakturen. Während bei immobilen Patienten die Kontrakturprophylaxe im Vordergrund steht, ist die funktionsverbessernde Physiotherapie bei mobilen Patienten primäres Ziel der Behandlung. Die Effekte einer konsequenten Dehnungstherapie von spastischen Muskeln sind rückläufig, wenn die Dehnungstherapie unterbrochen wird (Harvey et al. 2002). Die wichtigsten, allein auf empirischer Erfahrung basierenden Behandlungsverfahren sind die Behandlungstechniken von Bobath und Vojta, die für Kinder mit Zerebralparese entwickelt wurden. Die Methode nach Bobath hat sich auch für die Behandlung der spastischen Parese des Erwachsenen durchgesetzt. Der Hintergrund dieser Therapie ist die Hemmung pathologischer Bewegungsmuster, die sich mit der Entwicklung der Spastik einstellen. Ziel ist, die Beugespastik an der oberen und die Streckspastik an der unteren Extremität zu vermindern. Mit der Vojta-Technik sollen die noch vorhandenen zentralen Bewegungsmuster aktiviert werden. Als weitere verbreitete Methode sollen bei der propriozeptiven neuromuskulären Bahnung (PNF) Motoneurone reflektorisch aktiviert werden. Diese Methode wie auch die Myofeedback-Technik ist jedoch im eigentlichen Sinne keine antispastische Behandlung, da sie nur indirekt zu einer Reduktion des spastischen Muskeltonus führt. Die Physiotherapie hat bei mobilen Patienten mit spastischer Parese zum Ziel, die posturale Kontrolle zu verbessern und die Gehfähigkeit durch Einsatz von Rollatoren, Orthesen und anderen technischen Ausrüstungen zu ermöglichen.

Da das spastische Syndrom in der Regel irreversibel ist, kann es sinnvoll sein, Physiotherapie lebenslang durchzuführen. Grundsätzlich gilt, dass bei schwerer Muskelspastik Physiotherapie mindestens 2x pro Woche mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von mindestens 30 Minuten (besser 45 Minuten) notwendig ist. Diese Behandlungen sollten jedoch jeweils nach etwa 3 Monaten für 4– 6 Wochen unterbrochen werden. In dieser Zeit sollten selbständige Übungsbehandlungen, evtl. unter Anleitung von Angehörigen und mit Einsatz von geeigneten Geräten, durchgeführt werden. Ziel ist, die Anzahl der physiotherapeutischen Behandlungen längerfristig zu reduzieren (Dietz 2001; Kwokkel et al. 1999).

Medikamentöse Therapie

o Orale antispastische Therapie (A)

Die für die Behandlung der Spastik zugelassenen Medikamente (außer Dantrolen) führen trotz unterschiedlicher pharmakologischer Ansatzpunkte im Zentralnervensystem zu einer Abnahme der Erregbarkeit von spinalen Interneuronen und damit von Motoneuronen. Da es zurzeit und wohl auch in absehbarer Zukunft kein Medikament gibt, das den eigentlichen Defekt der unterbrochenen deszendierenden Erregung der Alpha-Motoneurone, d. h. die Lähmung, beheben kann, ist von diesen Medikamenten auch keine funktionsverbessernde Wirkung zu erwarten. Besonders dann, wenn die

Spastik mit deutlichen Paresen einhergeht, ist die Wirkung dieser Medikamente durch die pharmakologische Verstärkung der Paresen bei mobilen Patienten limitiert. Lediglich bei Erkrankungen, bei denen der spastische Muskeltonus bei noch erhaltener aktiver Beweglichkeit stark erhöht ist, wie z. B. bei der hereditären spastischen Spinalparalyse, kann eine antispastische orale Therapie Funktionsverbesserungen bewirken. Unproblematischer ist der Einsatz von Antispastika bei immobilen Patienten. Diese Patientengruppe profitiert von einer antispastischen Therapie durch Reduktion von Spasmen und Erleichterung der Pflege.

Zu den Medikamenten mit nachgewiesener muskelrelaxierender Wirkung in klinischen Studien gehören Baclofen, Tizanidin, Diazepam, Tetrazepam, Memantin, Phenothiazine und Dantrolen (Übersichten bei Benecke 1987, Young et al. 1981, Noth 1991, Dietz 2000, Dietz 2001, Dietz et al. 2003) (**Tab. 1**). Mittel der ersten Wahl sind Baclofen und Tizanidin aufgrund der meist tolerablen Nebenwirkungen und des geringen sedierenden Effektes. Bei Patienten mit schwerer Muskelspastik und Unruhezuständen eignen sich Benzodiazepine und Phenothiazine wegen der dabei erwünschten sedierenden Nebenwirkungen. Dantrolen sollte wegen der potenziellen Hepatotoxizität und der Verstärkung der Paresen nur unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Bei kleineren Patientengruppen wurden antispastische Effekte auch für Progabide, einen GABA-Antagonisten (Mondrup et al. 1984), L-Dopa (Eriksson et al. 1996), Clonidin (eng verwandt mit Tizanidin) und Cannabis beobachtet. Bei einer größeren Population von Patienten hatte Cannabis zwar keinen positiven Effekt auf die Spastik, bewirkte aber eine Besserung der Mobilität und der Schmerzen (Zajicek et al. 2003).

Wesentliche funktionelle Verbesserungen sind durch die Therapie mit antispastischen Medikamenten nicht zu erwarten. Dies wurde für die drei wichtigsten antispastischen Medikamente Baclofen (Corston et al. 1981), Tizanidin (Lapierre et al. 1987) und Diazepam (Bes et al. 1988) gezeigt. Höhere Dosierungen dieser Medikamente können sogar zu einer Zunahme des funktionellen Defizits führen (Duncan et al. 1976, Stien et al. 1987, Bass et al. 1988).

Tabelle 1 Pharmakotherapie der Spastik

Generikum	Handelsname	Darreichungsform (Tabletten zu ...)	Dosierung
Baclofen (↑) (Corston et al. 1981, Bass et al. 1988)	z. B. Lioresal	5, 10 und 25 mg	3 × 5 mg bis 3 × 50 mg/d
Tizanidin (↑) (Lapierre et al. 1987, Bes et al. 1988)	Sirdalud	2, 4 und 6 mg	3 × 2 mg bis 4 × 4 mg/d

Generikum	Handelsname	Darreichungsform (Tabletten zu ...)	Dosierung
al. 1988)			
Tetrazepam (↑) (Bes et al. 1988)	z. B. Musaril und viele andere	50 mg	1 × 50 mg bis 4 × 50 mg/d
Tolperison (↔)	Mydocalm	50 mg	3 × 50 mg bis 3 × 150 mg/d bei Kindern < 14 Jahre nach KG
Dantrolen (↔)	Dantamacrin	25 und 50 mg	2 × 25 mg bis 4 × 50 mg/d Cave: Kontrolle der Leberenzyme
Clonazepam (↔)	Rivotril Anteplepsin	0,2 und 0,5 mg	3 × 2 mg/d

Antispastika werden nach Bedarf und nach Behandlungsergebnis dosiert, in keinem Fall sollte die Transfer-, Steh- oder Gehfähigkeit beeinträchtigt werden. Daher ist in der Regel eine einschleichende Dosierung zu empfehlen. Die meisten Antispastika haben zusätzlich einen mehr oder weniger sedierenden Effekt (Ausnahme Dantrolen). Die Angaben zur Evidenz der antispastischen Präparate basieren auf Scores, die sich in erster Linie auf die Verminderung des spastischen Muskeltonus, der Kloni und der Spasmen beziehen.

Als Richtschnur für den sinnvollen Einsatz einer oralen antispastischen Therapie gilt, dass eine Verbesserung der Bewegungsstörung nur erwartet werden kann, wenn die Spastik sehr ausgeprägt ist, bei geringer Beeinträchtigung der Willkürmotorik. Patienten mit Hemispastik nach Schlaganfall profitieren deshalb in den meisten Fällen nicht von einer oralen antispastischen Therapie. Die Therapie ist indiziert, wenn Patienten, z. B. bei fortgeschrittener Multipler Sklerose immobil bzw. kaum noch in der Lage sind, ihre Extremitäten für tägliche Verrichtungen einzusetzen. Hier können antispastische Medikamente schmerzhafte Muskelspasmen verringern und die Pflege erleichtern.

○ Botulinum-Toxin (A)

Nach Veröffentlichung der ersten randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie zur Behandlung der Spastik der oberen Extremität durch Injektion von Botulinum-Toxin Typ A in die betroffenen Muskeln (Simpson et al. 1996) wurde dieses neue Behandlungsprinzip durch weitere kontrollierte Studien bestätigt (Burbaud et al. 1996, Hesse et al. 1998, Bakheit et al. 2001, Brashear et

al. 2002, Hesse et al. 2003). In diesen Studien wurde in erster Linie die Ashworth-Skala als Maß für die Muskelhypertonie und der Barthel-Index als Zielparameter eingesetzt. Teilweise wurden auch funktionelle Tests wie die Bestimmung des Ausmaßes der aktiven Hüftabduktion bei Patienten mit Adduktorenspasmus durchgeführt und Skalen zur Selbsteinschätzung der funktionellen Verbesserung eingesetzt. In einer randomisierten, doppelblind durchgeführten Studie, in der die antispastische Wirkung von Botulinum-Toxin Typ A mit der Phenolblockade des N. tibialis bei Patienten mit spastischem Spitzfuß untersucht wurde, war die Botulinum-Toxin-A-Therapie überlegen (Kirazli et al. 1998).

Nationale und europäische Konsensusgruppen (Ward et al. 2003, Wissel et al. 2003) haben folgende Indikationen für die Behandlung der Spastik mit Botulinum-Toxin empfohlen:

- Spastische Spitzfuß- und Inversionsstellung, die sich durch Schienen, orale Antispastika und physikalische Maßnahmen nicht beheben lässt
- Schwere Adduktorenspastik
- Spastik von Kindern mit kindlicher Zerebralparese zur Verbesserung des Stehens, Gehens und der Greiffunktion der Hände
- Frührehabilitation eines spastischen Beugeonus an den Armen

Allgemeinere Behandlungsziele, die sich aus der Reduktion des spastischen Muskeltonus ergeben (Wissel et al. 2003), sind:

- Reduktion der die Spastik begleitenden Schmerzen
- Erleichterung von Pflege und Hygiene
- Vermeidung von Kontrakturen im Sinne einer Kontrakturprophylaxe

Die Dosierungsempfehlungen für die Behandlung mit Botulinum-Toxin richten sich nach dem verwendeten Präparat und nach den Zielmuskeln. Sie sind für die Muskeln der oberen und unteren Extremität in **Tabelle 2** und **3** getrennt aufgeführt (Ochs 2004). Es empfiehlt sich, zur Injektion möglichst dünne Nadeln (z. B. 27 G) zu verwenden, um einerseits die Entstehung größerer Hämatome zu vermeiden, andererseits aber auch zu verhindern, dass das Toxin durch den Stichkanal wieder aus dem Muskel entweicht und somit der Effekt der Behandlung reduziert wird. Für 2008 ist die Zulassung von Xeomin zu erwarten. Es entspricht in Wirkung und Dosierung Botox, soll aber wegen eines geringeren Anteils von Fremdprotein weniger Antikörperpotenzial haben.

Tabelle 2 Dosisempfehlung für die Behandlung der Muskeln der oberen Extremität mit Botulinum-Toxin

Muskel	Anzahl der Injektionsstellen	Botox-Dosis (Units)	Dysport-Dosis (Units)
M. deltoideus	2	25– 50	125– 250
M. pectoralis major	3– 4	50– 75	250– 375
M. teres major	1– 2	25– 50	125– 250
M. biceps brachii	3– 4	50– 100	250– 500
M. brachialis	2	25– 50	125– 250
M. brachioradialis	2	25– 50	125– 250
M. flex. carpi radialis	2	25– 50	125– 250
M. flex. carpi ulnaris	2	25– 50	125– 250
M. flex. digitorum profundus	2– 3	25– 50	125– 250
M. flex. digitorum superficialis	2– 3	25– 50	125– 250
M. flex. pollicis longus	2	25– 50	125– 250
M. adductor pollicis	1	15– 25	100– 125
Maximale Gesamtdosis		400	1500
Empfohlene Verdünnungen		100 Units/2,5– 5 ml	500 Units/2,5– 5 ml

Tabelle 3 Dosisempfehlung für die Behandlung der Muskeln der unteren Extremität mit Botulinum-Toxin

Muskel	Anzahl der Injektionsstellen	Botox-Dosis (Units)	Dysport-Dosis (Units)
M. soleus	2	25– 75	125– 375
M. gastrocnemius	4 (2 je Kopf)	50– 100	250– 500
M. tibialis posterior	2	50– 75	250– 375
M. flex. digitorum longus	2	50– 75	250– 375
M. tibialis anterior	2	25– 50	125– 250
M. ext. hallucis longus	2	25– 50	125– 250
M. flex. hallucis longus	1	20– 30	100– 150
M. flex. digitorum brevis	1	20– 30	100– 150
Maximale Gesamtdosis		400	1500
Empfohlene Verdünnungen		100 Units/2,5– 5 ml	500 Units/2,5– 5 ml

Auch bei therapieresistenter spastischer Blasendysfunktion hat sich die lokale Applikation von Botulinum-Toxin A bewährt. Lässt sich eine hyperreflexive, spastische Blase mit Anticholinergika oder ein spastischer Schließmuskel mit Alpha-Rezeptorenblockern nicht ausreichend behandeln bzw. eine Miktion/Katheterismus nur gegen hohen Widerstand ausführen, kann eine Behandlung mit Botulinum-Toxin (Botox) sinnvoll sein. Hierbei werden unter Lokalanästhesie oder auch Vollnarkose Botox-Einheiten in den Blasendetrusormuskel injiziert (intravesikal mit flexibler Injektionsnadel durch ein starres Zystoskop; 10 Units Botox verdünnt in 1 ml NaCl pro Injektionspunkt bei 30 Injektionspunkten; maximal 300 Units Botox pro Behandlung unter Aussparung des Trigonums). In den Schließmuskel (Sphincter externus) werden 100– 200 Units Botox verdünnt in 2 ml NaCl in 4 Injektionspunkte (11, 13, 17 und 19 Uhr) gespritzt. Dies bewirkt eine Teillähmung der betroffenen Muskeln, die jedoch in der Regel nach 2– 3 Monaten wieder langsam nachlässt. Erst wiederholte Injektionen haben einen länger andauernden Effekt (Schurch et al. 2005). Bei den meisten Patienten konnte durch diese Behandlung eine Kontinenz erreicht werden (häufig in Kombination mit intermittierendem Katheterisieren der Blase).

Kontraindikationen der Behandlung mit Botulinum-Toxin sind die Myasthenia gravis, das Lambert-Eaton-Syndrom, andere neuromuskuläre Erkrankungen, Schwangerschaft und die Einnahme

von Aminoglykosiden. Indikationen, Injektionstechnik, individuelle Dosierung und gelegentlich auftretende Nebenwirkungen wie generalisierte Muskelschwäche (Bakheit et al. 1997) erfordern eine Behandlung durch einen erfahrenen Therapeuten.

○ Intrathekale Infusionstherapie mit Baclofen (A)

Die Behandlung mit intrathekalem Baclofen ist bei schwerer, chronischer Spastizität, z. B. infolge Multipler Sklerose, Schädel-Hirn-Trauma oder nach Verletzungen des Rückenmarks indiziert, die mit einer medikamentösen Standardtherapie nicht befriedigend behandelt werden kann. Die konservative (medikamentöse und krankengymnastische) Standardtherapie sollte in ausreichender Weise oder Dosierung vorher ausgeschöpft worden sein (Übersicht bei Ochs 2004).

Mehrere doppelblinde, plazebokontrollierte Studien zur Objektivierung des Behandlungseffektes belegen die Effektivität der intrathekalen Baclofenapplikation (Penn et al. 1989, Albright et al. 1991, Loubser et al. 1991, Hugenholtz et al. 1992, Coffey et al. 1993, Sadiq u. Wang 2006). Zur Indikationsprüfung wird eine intrathekale Bolusinjektion von 25– 100 µg Baclofen zur Beurteilung der Wirkung und Verträglichkeit durchgeführt (unter kontinuierlicher Überwachung von Blutdruck und Atmung). In der Langzeittherapie nach Implantation einer Pumpe ist der Tagesbedarf individuell sehr variabel (meist 100– 500 µg/d). Die Dosisanpassung erfolgt bei elektronisch gesteuerten Pumpen telemetrisch und bei mit Gasdruck getriebenen Systemen durch Änderung der Lösungskonzentration im Reservoir. Die Dosierungen für die Bolusprüfung und für die initiale Pumpenfüllung sind in **Tabelle 4** zusammengestellt.

Tabelle 4 Darreichungsformen von Baclofen intrathekal (Lioresal intrathecal)

Konzentration		Ampullen	Verwendung
0,05 mg/ml	50 µg/ml	1 ml	Testbolus
10 mg/20 ml	500 µg/ml	20 ml	Pumpenfüllung
10 mg/5 ml	2000 µg/ml	5 ml	Pumpenfüllung

Lioresal intrathecal-Lösung soll nur mit Kochsalzlösung verdünnt werden; andere Infusionslösungen können inkompatibel sein (z. B. Dextrose).

Die Indikationskriterien für Baclofen intrathekal sind (gemäß Zulassung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM):

- Schwere, mit Standardtherapie nicht beherrschbare, chronische Spastizität bei Multipler Sklerose, nach Verletzungen des Rückenmarkes oder zerebraler Genese
- Therapieresistenz oder nicht tolerable Nebenwirkungen bei oraler Therapie
- Positives Ansprechen auf einen intrathekalen Probelolus von 50 µg – in Ausnahmefällen auch

höhere Dosis – oder Probeinfusion mit temporärem Katheter oder Port-System über wenige Tage

- Gesicherte Diagnose, stabile oder allenfalls langsam progrediente Grunderkrankung

Weitere weniger wichtige Indikationen für die intrathekale Baclofenbehandlung sind: Spastik bei kindlicher Zerebralparese, ALS und spastische Hemiparese. In einer plazebokontrollierten (Meythaler et al. 2001) und anderen Studien (Taira et al. 1994, Meythaler et al. 1999, Gwartz 2001) konnte eine günstige Wirkung bei Hemispastik besonders auf assoziierte Schmerzen gezeigt werden. Die mittlere Tagesdosis von Baclofen lag in der gleichen Größenordnung wie bei spastischen Syndromen anderer Genese. Offen bleibt die Frage nach dem funktionellen Gewinn, der sich aus der Reduktion der Spastik bei dieser Patientengruppe ergibt.

Nebenwirkungen der Baclofen Therapie wie Sedierung, Muskelschwäche, Atem- und Bewusstseinsstörungen (nur bei Überdosierung) sind selten. Häufiger (ca. 15 %) kommen peri- oder postoperative Komplikationen nach der Pumpenimplantation und Katheterfehlfunktionen (im Langzeitverlauf) vor. Die Indikation zur intrathekalen Baclofentherapie muss wegen der Kosten und der möglichen Komplikationen streng gestellt werden.

Selten angewandte Therapieverfahren

Die früher bei schwerer Spastik durchgeführten chirurgischen Verfahren zur Unterbrechung des spinalen Reflexbogens wie Rhizotomie (Laitinen et al. 1983) und longitudinale Myelotomie (Putty et al. 1991) sind heute obsolet. Derartige chirurgische Eingriffe bewirken häufig nur eine vorübergehende Besserung der Spastik. Ähnliches gilt für die Infiltration von Ventralwurzeln oder motorischen Nerven mit Phenol. Auch diese Behandlungsform wurde durch die medikamentöse Therapie und besonders durch die Botulinum-Toxin-Therapie verdrängt. Orthopädisch-chirurgische Eingriffe zur Behandlung von Gelenkkontrakturen durch Sehnenverlängerungen (C) werden im Erwachsenenalter ebenfalls nur noch vereinzelt durchgeführt. Einerseits besteht die Gefahr, dass durch den chirurgischen Eingriff die Spastik verstärkt wird. Andererseits können adaptive Mechanismen postoperativ zu einer erneuten Verkürzung des Sehnen-Muskel-Apparates führen (O' Dwyer et al. 1996).

Mit der transkutanen elektrischen Stimulation können Nerven (Stefanovska et al. 1988) und Muskeln (Franek et al. 1988) und mittels epiduraler Elektroden die Hinterstränge (Pinter et al. 2000) gereizt werden (C). Bei der peripheren Nervenreizung ist das eigentliche Ziel eine Aktivierung der Muskulatur, z. B. durch Reizung des N. peroneus eine Auslösung des Flexorreflexes zur Fußhebung in der Schwungphase. Eine Behandlung der Spastik erfolgt dabei auf indirekte Weise, d. h. durch Auslösung einer Bewegung. Zur Reduktion des spastischen Muskeltonus wurde auch die repetitive transkranielle Magnetstimulation von Muskeln (Struppler et al. 1997) oder lumbalen Nervenwurzeln (Krause et al. 2003) beschrieben. Der Effekt hält bis zu 24 Stunden an und lässt sich auch in der kontralateralen Muskulatur bei ipsilateraler Stimulation von lumbalen Nervenwurzeln nachweisen. Dies spricht für einen Einfluss auf neuronale Rückenmarkzentren.

Nutzen, Nebenwirkungen und Kosten

Für die Physiotherapie und die orale medikamentöse Therapie stellt sich die Kosten-Nutzen-Frage nicht, da diese Behandlungen zur Basistherapie gehören und die antispastischen Medikamente preiswert sind. Bei der Botulinum-Toxin-Therapie ist die einzelne Ampulle zwar teuer. Da die Wirkung der Injektion jedoch einige Monate anhält, schneidet diese Behandlung kostenmäßig eher günstig ab. Allerdings ersetzt die Botulinum-Toxin-Therapie nicht die Physiotherapie, so dass im Endeffekt keine Kostenersparnis resultiert. Botulinum-Toxin ist derzeit nur für die Behandlung der Spastik an den oberen Extremitäten nach Schlaganfall zugelassen. Patienten mit ausgeprägter Spastik an den Beinen und insbesondere Patienten mit bilateraler Adduktorenspastik im Rahmen einer Multiplen Sklerose können unter diesen Zulassungsbedingungen nicht – oder nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Krankenkasse – behandelt werden.

Bei der intrathekalen Baclofenbehandlung sind die Kosten, die mit der Operation und dem Kauf der Pumpe verbunden sind, hoch. Außerdem müssen die Patienten zur Pumpenfüllung regelmäßig in 2-3-monatlichen Abständen ambulant betreut werden. Aus den genannten Gründen soll die Indikation für eine intrathekale Baclofentherapie nur gestellt werden, wenn eine hochdosierte, orale antispastische Therapie keine ausreichende Wirkung besitzt oder nicht toleriert wird.

Expertengruppe

Dr. Christian Brenneis, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck

Prof. Dr. Volker Dietz, Paraplegikerzentrum, Universitätsklinik Balgrist, Zürich

PD Dr. Stefan Hesse, Klinik Berlin, Berlin

Prof. Dr. Günter Ochs, Neurologische Klinik, Klinikum Ingolstadt

Federführend: *Prof. Dr. Volker Dietz, Paraplegikerzentrum der Universitätsklinik Balgrist, Forchstrasse 340, CH-8008 Zürich*

E-Mail: volker.dietz@balgrist.chmailto:dietz@balgrist.unizh.chmailto:dietz@balgrist.unizh.ch

Literatur

Albright AL, Cervi A, Singletary J. Intrathecal baclofen for spasticity in cerebral palsy. *J Am Med Ass* 1991;265:1418– 1422.

Bakheit AMO, Pittcock S, Moore AP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001;8:559– 565.

Bakheit AMO, Ward CD, McLellan DL. Generalised botulism-like syndrome after intramuscular injections of totulinum toxin type A: a report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:198.

Bass B, Weinshenker B, Rice GP, Noseworthy JH, Cameron MG, Hader W, et al. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1988;15: 15– 19.

- Benecke R. Spasticity/Spasms: Clinical aspects and treatment. In: Benecke R, Conrad B, Marsden CD, eds. Motor disturbances I. London: Academic Press, 1987:169– 177.
- Bes A, Eyssette M, Pierrot-Deseilligny E, Rohmer F, Warter JM. A multi-centre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent, in spasticity associated with hemiplegia. *Curr Med Res Opin* 1988;10:709– 718.
- Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347: 395– 400.
- Burbaud P, Wiart J, Dubos JL, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:265– 269.
- Burke D. Spasticity as an adaptation to pyramidal tract injury. *Advances in neurology*, Vol. 47: Functional recovery in neurological disease. New York: Raven Press, 1988:401– 423.
- Coffey RJ, Cahill D, Steers W, Park TS, Ordia J, Meythaler J, et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: Results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* 1993;78: 226– 232.
- Corston RN, Johnson F, Godwin-Austen RB. The assessment of drug treatment of spastic gait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44: 1035– 1039.
- Dietz V. Spastik: Therapie der gesteigerten Reflexe oder der Bewegungsstörung? *Nervenarzt* 1990;61:581– 586.
- Dietz V. Spastic movement disorder (Review). *Spinal Cord* 2000;38: 389– 393.
- Dietz V. Syndrom der spastischen Parese. In: Dietz V, Hrsg. *Klinik der Rückenmarkschädigung*. Stuttgart: Kohlhammer, 2001:207– 216.
- Dietz V. Proprioception and locomotor disorders. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:781– 790
- Dietz V, Ketelsen UP, Berger W, Quintern J. Motor unit involvement in spastic paresis. Relationship between leg muscle activation and histochemistry. *J Neurol Sci* 1986;75:89– 103.
- Dietz V, Quintern J, Berger W. Electrophysiological studies of gait in spasticity and rigidity. Evidence that altered mechanical properties of muscle contribute to hypertonia. *Brain* 1981;104:431– 449.
- Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol* 2007;6: 725– 733.
- Dietz V, Young RR. The syndrome of spastic paresis. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C, eds. *Neurological disorders: course and treatment*. Amsterdam: Academic Press, 2003:1247– 1257.
- Duncan GW, Shahani BT, Young RR. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. *Neurology (Minneap.)* 1976;24:441– 446.
- Eriksson J, Olausson B, Jankowska E. Antispastic effects of L-dopa. *Exp Brain Res* 1996;111:296– 304.
- Foran JRH, Steinmans S, Barash IA, Chambers H, Lieber RL. Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:713– 717.
- Franek A, Turczynski B, Opara J. Treatment of spinal spasticity by electrical stimulation. *J Biomed Eng* 1988;10:266– 270.
- Gwartz BL. Intrathecal baclofen for spasticity caused by thrombotic stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80:383– 387.
- Harvey LA, Herbert RD. Muscle stretching for treatment and prevention of contracture in people with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:1– 9.
- Hesse S, Reiter F, Konard M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil* 1998;12:381– 388.
- Hesse S, Werner C. Poststroke motor dysfunction and spasticity. *CNS Drugs* 2003;17:1093– 1107.
- Hughenoltz H, Nelson RF, Dehoux E, Bickerton R. Intrathecal baclofen for intractable spinal spasticity – a double-blind

- cross-over comparison with placebo in 6 patients. *Can J Neurol Sci* 1992;19: 188– 195.
- Kirazli Y, On AY, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:510– 515.
- Kwokkel G, Wagenaar C, Twisk JWR, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:191– 196.
- Krause P, Edrich T, Straube A. Lumbar repetitive magnetic stimulation reduces spastic tone increase of the lower limbs. *Spinal Cord* 2003;42:67– 72.
- Laitinen LV, Nilsson S, Fugl-Meyer AR. Selective posterior rhizotomy for treatment of spasticity. *J Neurosurg* 1983;58:895– 899.
- Lance JW. The control of muscle tone, reflexes and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1980;30:1303– 1313.
- Lapierre Y, Bouchard S, Tansey C, Gendron D, Barkas WJ, Francis GS. Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987;14:513– 517.
- Lieber RL, Steinmans S, Barash IA, Chambers H. Structural and functional changes in spastic skeletal muscle. *Muscle Nerve* 2004;29: 615– 627.
- Loubser PG, Narayan RK, Sandin KJ, Donovan WH, Russell KD. Continuous infusion of intrathecal baclofen: long-term effects on spasticity in spinal cord injury. *Paraplegia* 1991;29:48– 64.
- Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke* 2001;32: 2099– 2109.
- Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Hadley MN. Continuously infused intrathecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:247– 254.
- Mondrup K, Petersen E. The effect of the GABA-agonist, progabide, on stretch and flexor reflexes and on voluntary power in spastic patients. *Acta Neurol Scand* 1984;69:191– 199.
- Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *J Neurol* 1991;238:131– 139.
- O' Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain* 1996;119:1737– 1749.
- Ochs G, Hrsg. Die Behandlung der schweren Spastizität. Stuttgart: Thieme, 2004:1– 115.
- Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989;320:1517– 1521.
- Pinter MM, Gerstenbrand F, Dimitrijevic MR. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 3. Control of spasticity. *Spinal Cord* 2000;38:524– 531.
- Putty TK, Shapiro SA. Efficacy of dorsal longitudinal myelotomy in treating spinal spasticity: a review of 20 cases. *J Neurosurg* 1991;75:397– 401.
- Sadiq SA, Wang GC. Long-term intrathecal baclofen therapy in ambulatory patients with spasticity. *J Neurol* 2006;253:563– 569.
- Schurch B. Neurogene Blasenfunktionsstörung. In: Theodoroff K, Schurch B, Heck G. Hrsg. Spastikbehandlung mit Botulinumtoxin A. Scherzingen: Saentis Verlag, 2005:51– 66.
- Schurch B, De Sèze M, Denny P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005;174: 196– 200.
- Simpson DM, Alexander DN, O' Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper limb extremity spasticity: a randomised double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996;46:1306– 1310.
- Stefanovska A, Gros N, Vodovnik L, Rebersek S, Acimovic-Janezic R. Chronic electrical stimulation for the modification of spasticity in hemiplegic patients. *Scan J Rehabil Med* 1988;17(Suppl):115– 121.

- Stien R, Nordal HJ, Oftedal SI, Slettebo M. The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind clinical trial of a new antispastic drug tizanidine compared with baclofen. *Acta Neurol Scand* 1987;75:190– 194.
- Struppier A, Havel P, Müller-Barna P, Lorenzen HW. A new method for rehabilitation of central palsy of arm and hand by peripheral magnetic stimulation. *Neurol Rehabil* 1997;3:145– 158.
- Taira T, Tanikawa T, Kawamura H, Iseki H, Takakura K. Spinal intrathecal baclofen suppresses central pain after a stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:381– 382.
- Tallaksen C, Dürr A, Brice A. Recent advances in hereditary spastic paraplegia. *Curr Opin Neurol* 2001;14:457– 463.
- Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook IEW, Fleming WC, Nepomuceno CS, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:347– 354.
- Ward AB, Aguilar M, De Beyl Z, Gedin S, Kanovsky P, Molteni F, et al. Use of botulinum toxin type A in management of adult spasticity – a European consensus statement. *J Rehabil Med* 2003;35:98– 99.
- Wissel J, Benecke R, Erbguth F, Heinen F, Jost WH, Naumann M, et al. Konsensus-Statement zur fokalen Behandlung der Spastizität mit Botulinumtoxin. *Neurol Rehabil* 2003;9:242– 243.
- Young RR, Delwaide PJ. Drug therapy: spasticity. *New Engl J Med* 1981;304:96– 99.
- Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al., UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362: 1517– 1526.