

Technische Aspekte der neurolytischen Therapie der Spastik mit Botulinum Toxin A in der neurologischen Rehabilitation

S. Hesse, F. Reiter

Klinik Berlin, Abteilung Neurologische Rehabilitation, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung

Die Therapie der fokalen Spastik mit Botulinum Toxin A findet zunehmend Anerkennung, ein Problem sind jedoch die noch hohen Toxindosen und die damit verbundenen Kosten. Die vorliegende Arbeit möchte Aspekte der Technik darstellen, die helfen können, geeignete Patienten bzw. Muskeln auszuwählen und die Wirksamkeit des Toxins zu steigern. Im einzelnen werden die positive Korrelation zwischen der Aktivität der Nervenenden und der Wirksamkeit des Toxins, Fragen zur Injektion wie EMG-Kontrolle, Ausschluß von Kontrakturen, Verdünnungen und Albuminzusatz sowie Techniken zur Wirksamkeitssteigerung, wie Elektrostimulation oder tonische Dehnung, angesprochen.

Schlüsselwörter: Hemiparese, Spastik, Botulinum Toxin

Technical aspects of Botulinum toxin treatment of focal spasticity in neurorehabilitation

S. Hesse, F. Reiter

Abstract

The treatment of focal spasticity with Botulinum toxin gains more and more acceptance in neurological rehabilitation. Major problems are the high dosages required and the resulting costs. The article therefore will present technical aspects which can help to select the appropriate muscles and patients and to increase the effectiveness of the neurolytic agent. Topics are the positive correlation between the terminal nerve end activity and the uptake of the toxin, technical aspects of the injection as EMG-guidance, exclusion of contractures, dilution and albumin adding. Furthermore, electrical stimulation and tonic stretch as means to increase the effectiveness of the treatment will be discussed.

Key words: hemiparesis, spasticity, botulinum toxin

Neurol Rehabil 1999; 5 (3): 145-150

Einleitung

Botulinum Toxin A (BTx) wird zunehmend in der Behandlung der fokalen Spastik im Rahmen der neurologischen Rehabilitation eingesetzt. Offene und placebokontrollierte Studien konnten wiederholt eine Tonussenkung und auch Funktionsverbesserung nach Behandlung der Spastik der oberen und unteren Extremität bei unterschiedlichen Krankheitsbildern zeigen [12, Übersicht]. Einer weiteren Verbreitung dieser vielversprechenden Therapie stehen derzeit die hohen Therapiekosten entgegen. Dieses Problem wird verschärft durch die Tatsache, daß eine erfolgreiche Therapie der Spastik höhere Dosierungen als die vergleichbarer Extremitätendystonien erfordert.

Ziel muß daher sein, die Wirksamkeit des Toxins in der Behandlung der fokalen Spastik zu steigern. Zu diesem Thema sind in letzter Zeit eine Vielzahl von Arbeiten erschienen, die sich mit Fragen der Auswahl geeigneter Pa-

tienten, der Injektionstechnik und Maßnahmen wie Elektrostimulation und tonischer Dehnung im Anschluß an die Injektion beschäftigen. Der vorliegende Artikel möchte die für die Klinik relevanten Aspekte für die Praxis darstellen.

Warum braucht man mehr Toxin in der Behandlung der Spastik als zur Therapie der Dystonie?

Tierexperimentelle Daten (Ratten-Diaphragma Präparat) der 60er Jahre zeigten, daß die Aktivität der terminalen Nervenenden die Aufnahme und die Latenz bis zum Eintritt der Parese bestimmen [15]. Je aktiver die terminalen Nervenenden waren, um so mehr Toxin wurde aufgenommen und desto eher trat die Wirkung ein. Davon ausgehend erklärt sich möglicherweise auch das unterschiedliche Ansprechen dystoner und spastischer Muskeln. Dystone Muskeln zeigen im EMG eine sehr hohe Aktivität, entweder tonisch oder phasisch, wohingegen der spastische Mus-

kel eher stumm ist und bei Willkürbewegungen eine nur geringe Aktivität aufweist. Hinzu kommt, daß die in der Regel begleitende zentrale Parese einen Einsatz der betroffenen Extremität erschwert, so daß insgesamt ein nur sehr geringes Aktivitätsniveau der terminalen Nervenenden spastischer Muskeln vorliegt. Klinische Konsequenz muß daher sein, den Patienten nach der Injektion zur Aktivität anzuhalten: So sollte der Patient z. B. mit einem spastischen Spitzfuß nach der Behandlung geradezu im pathologischen Muster gehen und nicht im Rollstuhl fahren.

Welche Patienten sind geeignet?

Mehrere Untersuchungen sowie die klinische Erfahrung haben gezeigt, daß die Dauer des spastischen Syndroms sowie dessen Ausprägung keine eindeutige Vorhersage des Behandlungsergebnisses mit BTx gestatten. Eine bereits lange bestehende und sehr ausgeprägte Spastizität ist somit kein Ausschlußkriterium.

Am wichtigsten scheint der weitestgehende Ausschluß einer Kontraktur zu sein. Denn eine chronische, spastische Fehlstellung ist nicht ausschließlich neurogen bedingt, vielmehr sind auch Änderungen muskelmechanischer Eigenschaften und bindegewebige Umbauten über die Zeit zu erwarten [5], die durch BTx als neurolytische Substanz primär nicht beeinflusst werden. Am vielversprechendsten ist daher die Behandlung bei Patienten, deren spastische Fehlstellung eine möglichst geringe mechanische Komponente hat. In der Klinik sollte deshalb zunächst überprüft werden, ob die Fehlstellung noch korrigierbar ist, z. B. durch eine tonische Dehnung durch die Krankengymnastik oder im Stehpult unter Ausnutzung des eigenen Körpergewichts. Ergänzend

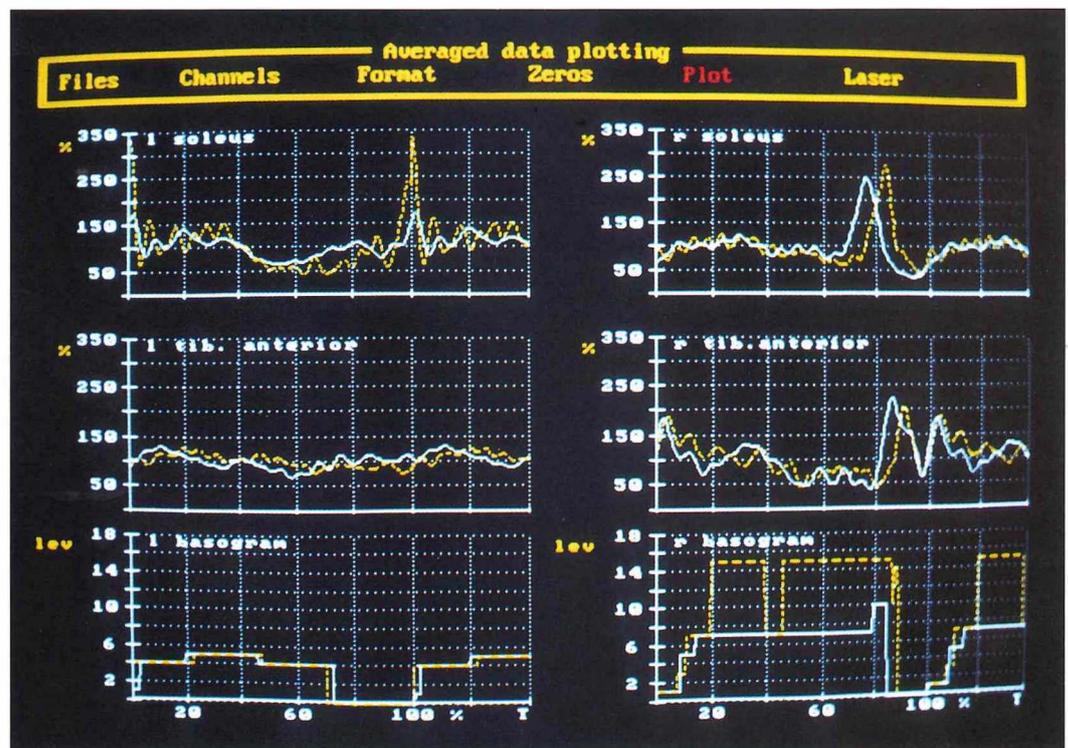
bietet sich eine klassische konzentrische EMG-Untersuchung an. Es sollten bevorzugt die Stellen injiziert werden, an welchen spontan oder auf Dehnung hin eine möglichst hohe EMG-Aktivität erhältlich ist; zur Quantifizierung empfohlen Finsterer und Mitarbeiter eine Mindestturnrate von 150/s [8]. Nach klinischer Erfahrung ist an diesen Stellen auch ein verhärteter Muskelbauch zu tasten.

Aufwendiger ist die Ableitung des kinesiologischen EMGs, z. B. während des Gehens (Abb. 1). Dabei zeigte sich, daß eine vermehrte und frühzeitige Aktivierung der Plantarflexoren (sog. »premature activity«) mit einem günstigen Ergebnis der Injektion einherging, wohingegen eine wenig modulierte, geringe Aktivität der Plantarflexoren ein ungünstiges Ergebnis vorhersagte [10].

Ist man sich in der Behandlung des spastischen Spitzfußes unsicher, so empfiehlt sich eine probatorische Blockade des N. tibialis in der Kniekehle mit ca. 5–8 ml Bupivacain 5% [1]. Nach Injektion sollte das Auftretungsverhalten und die Gewichtsübernahme besser erfolgen, anderenfalls ist von einem fixierten Spitzfuß mit geringer Therapiemöglichkeit durch eine alleinige neurolytische Therapie auszugehen (bzgl. einer eventuellen Kombination mit einem Verfahren der tonischen Dehnung, siehe unten).

Technisch sollte mittels einer monopolarer Knopflektrode die Stelle in der Kniekehle aufgesucht werden, an der mit geringster Reizstärke die beste Plantarflexorantwort (ohne begleitende Zuckung der peronäalinnervierten Muskulatur) erhältlich ist. Anschließend wird eine Stimulationskanüle an der markierten Stelle eingestochen und das Lokalanästhetikum dann injiziert, wenn bei einer sehr kleinen Stromstärke (<3 mA) eine ausreichende Zuckungsantwort auftritt (Abb. 2).

Abb. 1: Kinesiologisches EMG des M. soleus der betroffenen Seite eines hemiparetischen Patienten mit spastischem Spitzfuß vor und nach Injektion mit Botulinum-Toxin. Beachte die bevorzugte Minderung der sog. frühzeitigen Aktivität mit Beginn gegen Ende der Schwungbeinphase



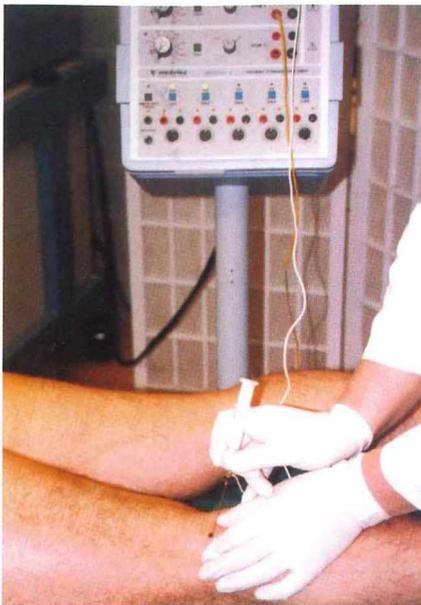


Abb. 2: Technik der probatorischen Nervenblockade des N. tibialis mit Lokalanästhetika bei spastischem Spitzfuß

Technische Aspekte der Injektion

Eine EMG-kontrollierte Injektion ist nur für tiefer gelegene Muskeln z. B. im Unterarmbereich dringend angezeigt, bei ausreichender Erfahrung kann jedoch zumindest bei oberflächlichen Muskeln darauf verzichtet werden. Unbestreitbare Vorteile der EMG-kontrollierten Behandlung sind, daß die Injektion tatsächlich intramuskulär erfolgt und daß der gewünschte Zielmuskel sicher definiert werden kann. In diesem Zusammenhang ließ sich bei der Behandlung von Patienten mit Torticollis spasmodicus zeigen, daß eine EMG-gesteuerte Injektion hilft, Toxin zu sparen [3].

Üblich sind zwei Injektionsstellen mitten in den Muskelbauch. Die früher propagierte Injektion in der Nähe des Nerven Eintrittspunktes hat sich nicht durchgesetzt. *Childers* und Mitarbeiter verglichen die Injektion in der Nähe des Nerven Eintrittspunktes mit der mitten im Muskelbauch und fanden bzgl. der Spastikreduktion bei Patienten mit einer Flexorspastik der oberen Extremitäten keinen Unterschied [2].

Theoretisch sinnvoll wären mehrere Injektionsstellen pro Muskel (zur besseren Verteilung des Toxins im Muskel), was jedoch angesichts der mit der Injektion verbundenen Schmerzen schwierig durchzusetzen ist. Auch wiesen *Dodd* und Mitarbeiter darauf hin, daß das an einer Stelle injizierte Toxin sich im Muskel verteilt, wobei die Autoren entgegen häufig geäußerter Meinung keinen sicheren Unterschied bzgl. der Diffusion zwischen dem englischen und US-amerikanischen Produkt fanden [6].

Während anfänglich, in Anlehnung an die Behandlung der Dystonien, Verdünnungen von 1–2,5 ml/Viole verwendet wurden, setzen sich jüngst höhere Verdünnungen mit dem Ziel einer besseren Diffusion des Toxins im Muskel durch [19]. An unserer Klinik sind derzeit Verdünnungen von bis zu 10 ml/Viole üblich. Bei Verwendung des britischen Pro-

duktes mit kleinen Violen tropfen z. B. 2 ml NaCl 0,9% langsam in das Fläschchen, das keinesfalls geschüttelt werden darf. Anschließend werden z. B. 1 ml in eine 5 ml-Spritze aufgezogen und in der Spritze je nach Bedarf weiter verdünnt. Die dadurch bedingten höheren Injektionsvolumina beschränken dieses Verfahren naturgemäß auf die Behandlung großer Muskeln.

Wohlfahrt et al. beschrieben weiter, daß durch einen Albuminzusatz von 0,1% die Wirksamkeit des britischen Produktes (das im Vergleich zum amerikanischen einen geringeren Albumingehalt aufweist) gesteigert werden konnte [20]. Über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten konnten durch Zugabe des Schutzproteins Albumin die Gesamtdosen bei gleichbleibenden therapeutischen Effekten auf ca. 30% der zuvor applizierten Menge reduziert werden. Außerdem nahm die Nebenwirkungsrate signifikant ab. Albumin ist anerkanntermaßen ein sehr gutes Lösungsmittel für biologische Eiweiße, so daß durch einen erhöhten Zusatz die Lösung und Verfügbarkeit des Giftes gesteigert wird. Zu bedenken ist dabei jedoch, daß durch die Zugabe des allergenen Eiweißes das Originalprodukt verändert wird und somit eine eigenverantwortliche Umsetzung dieses Vorschlages in die Klinik gut abzuwägen ist.

Entscheidend für den Erfolg der Behandlung ist die Auswahl geeigneter Muskeln. Für die häufigsten Indikationen (Beugespastik der oberen Extremität und spastischer Spitzfuß) werden in der Literatur unterschiedliche zu injizierende Muskeln je nach Erfahrung der Autoren genannt. Für die untere Extremität konnte jüngst gezeigt werden, daß die alleinige neurolytische Behandlung des M. soleus die Fehlstellung deutlich bessern konnte [4]. Dieser Muskel sollte deswegen unbedingt mit injiziert werden; eine alleinige Behandlung der Gastrocnemiusköpfe, deren Aktivität im Vergleich zu der des M. soleus deutlich geringer ist, reicht meist nicht aus (Abb. 3). Bei ausgeprägter Inversionsfehlstellung hat sich auch eine Injektion der Mm. tibialis posterior und anterior (der aufgrund seines medialen Ansatzes gleichfalls ein Invertor ist) bewährt [11, 17]. Für die obere Extremität wurde neben den klassischen Zielmuskeln jüngst auch über die erfolgreiche Behandlung der Mm. lumbricales bei unverändert fortbestehender Beugefehlstellung der Fingergrundgelenke nach vorangegangener Injektion der langen Fingerflexoren im Unterarmbereich berichtet [16].

Die vorliegende Arbeit zielt nicht darauf ab, Dosen für einzelne Indikationen aufzuführen. Erinnert sei jedoch in diesem Zusammenhang an die Arbeit von *Sloop* und Mitarbeitern, die anhand der M-Wellen-Reduktion der kleinen Fußmuskeln Gesunder eine logarithmische Dosis-Wirkungskurve erstellten [18]. Die Abnahme der M-Kurve wurde kleiner bei höheren Dosen und schien bei einem ca. 85%-Dekrement nicht weiter steigerbar. Diese Studie spricht für eine optimale Dosis/Muskel und gegen die Injektion einer übermäßig hohen Dosis in einen einzelnen Muskel. Statt dessen sollten mehrere Muskeln gemäß ihrem Beitrag zum klinischen Bild behandelt werden.

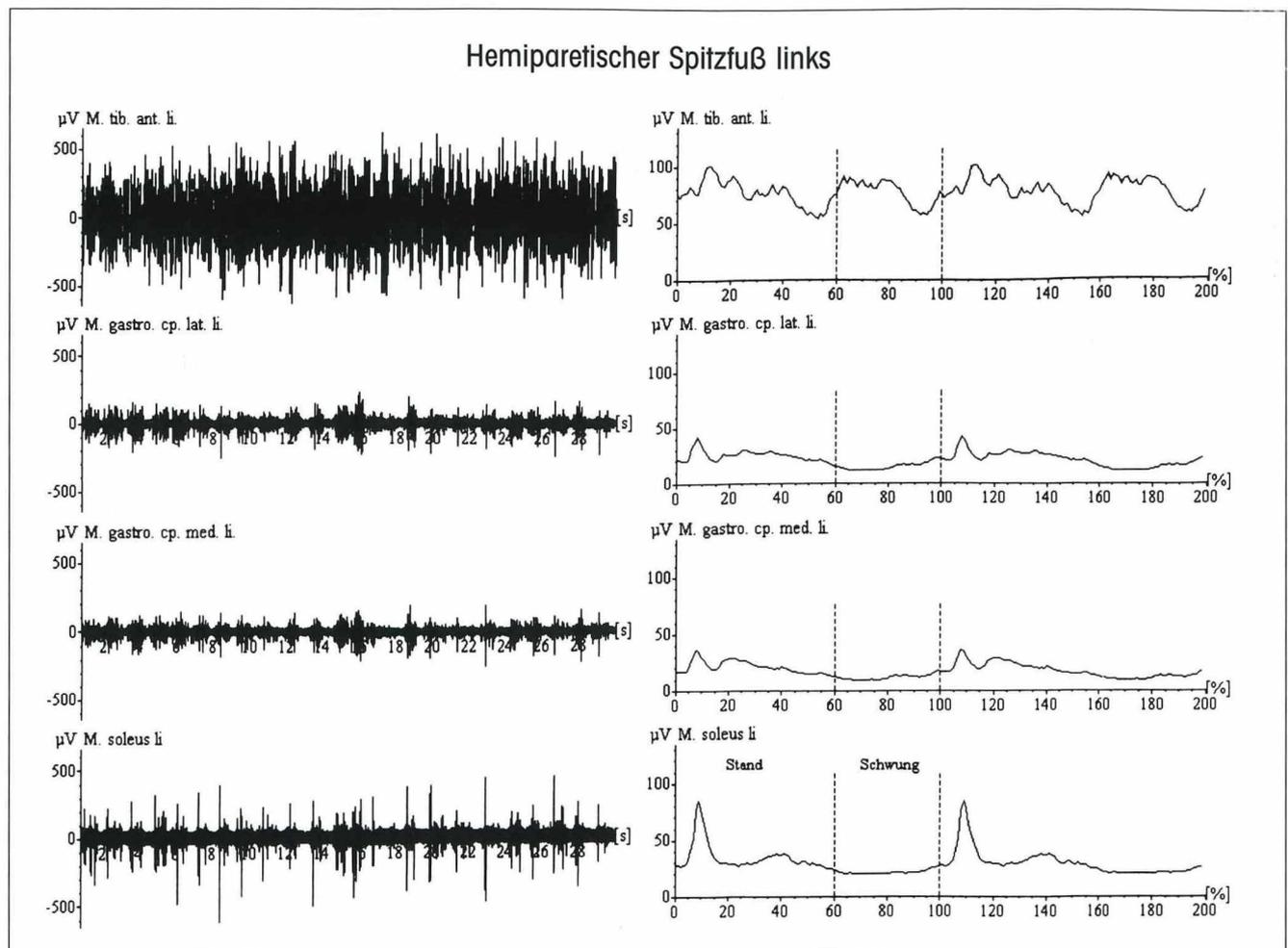


Abb. 3: Kinesiologisches EMG des M. tibialis anterior, beider Gastrocnemiusköpfe und des M. soleus der betroffenen Seite eines hemiparetischen Patienten mit spastischem Spitzfuß. Beachte die tonische Aktivierung des M. tibialis anterior und die höhere Aktivität des M. soleus im Vergleich zu der des M. gastrocnemius

Elektrostimulation zur Steigerung der Wirksamkeit

Die bereits oben aufgeführte tierexperimentelle Studie am Nerv-Diaphragma Präparat der Ratte [15] konnte zeigen, daß durch eine Elektrostimulation des zuführenden Nerven die Aufnahme des Toxins gesteigert werden konnte. Davon ausgehend setzt unsere Gruppe die Oberflächen-Elektrostimulation der injizierten Muskulatur seit 1994 zur Steigerung der Wirksamkeit des Toxins in der Behandlung der fokalen Spastik klinisch ein [9], ähnliche Überlegungen wurden in der Folgezeit auch für dystone Patienten angestellt [7].

Das Protokoll sieht vor, die injizierte Muskulatur im Wechsel mit dem Antagonisten mit Hilfe eines herkömmlichen 2-Kanalstimulators zu reizen (Abb. 4). Die Reizparameter sind: Frequenz 20 Hz, Dauer 0,25 ms, Zyklus 3 s, Stärke oberhalb der motorischen Schwelle. Mittels großflächiger Elektroden werden die Muskeln 3mal am Tag eine halbe Stunde für 3 Tage unmittelbar im Anschluß an die Injektion stimuliert. Die direkte Stimulation des injizierten Muskels steigert dessen Aktivität, die Reizung des Antagonisten arbeitet zum einen der spastischen Fehlstel-

lung entgegen und löst zusätzlich einen Dehnungsreflex des für die Fehlstellung verantwortlichen Gegenspielers aus, wodurch dessen Aktivität noch weiter gesteigert wird. In einer jüngst veröffentlichten doppelblinden, placebo-

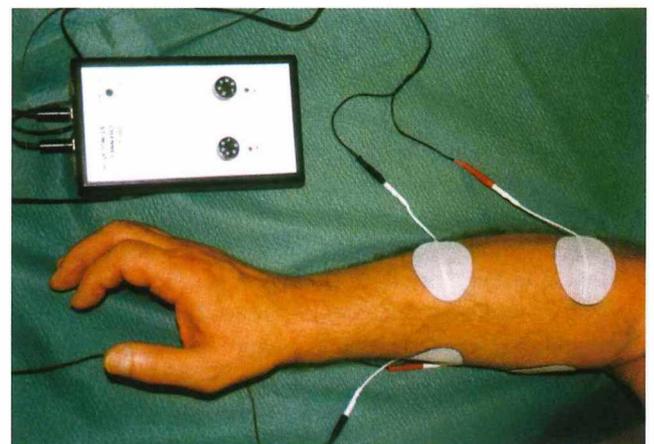


Abb. 4: Alternierende Elektrostimulation der Hand- und Fingerbeuger und der Strecker nach Injektion der Beuger mit BTX bei Flexorspastik

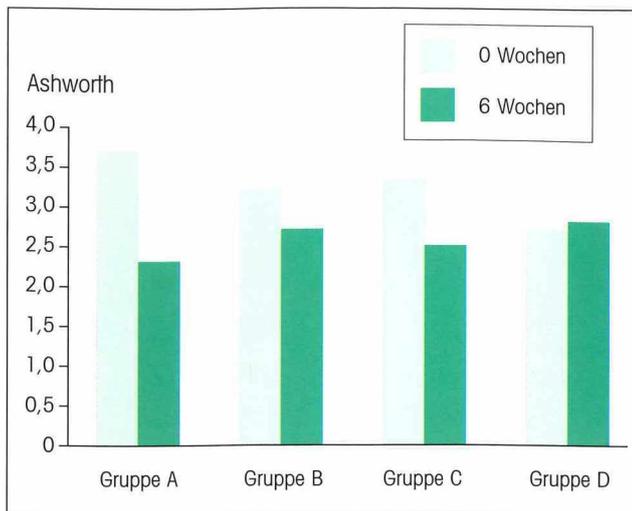


Abb. 5: Ellenbeugespastik hemiparetischer Patienten, erfaßt anhand des Ashworth-Scores, vor und 6 Wochen nach Behandlung mit: Gruppe A Botulinum-Toxin + Elektrostimulation, Gruppe B Placebo + Elektrostimulation, Gruppe C Botulinum-Toxin und Gruppe D Placebo



Abb. 6: Modellierbare Hand- und Fingerschiene zur tonischen Dehnung der Hand- und Fingerbeuger nach Injektion der Beuger mit BTx bei Flexorspastik



Abb. 7: Tapeverband des Sprunggelenks zur tonischen Dehnung der Plantarflexoren nach Injektion mit BTx bei spastischem Spitzfuß

kontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit dieses Vorgehens bei insgesamt 24 hemiparetischen Patienten mit einer therapieresistenten Beugespastik der oberen Extremität bestätigt werden [13]. Die Gruppe, die das Toxin (1.000 Einheiten des britischen Produktes) und die Elektrostimulation erhielt, schnitt bzgl. der Tonusminderung des Ellenbogens, der Finger und der Verbesserung der Handpflege besser ab als die Gruppen, die das Toxin bzw. Placebo alleine ohne zusätzliche Elektrostimulation erhalten hatten (Abb. 5).

Tonische Dehnung

Ein weiterer Ansatz zur Wirksamkeitssteigerung des Toxins ist die Kombination der BTx-Therapie mit einem Verfahren zur tonischen Dehnung der Muskel- und Bindegewebsstrukturen [14, 17]. Wie oben bereits formuliert, ist eine spastische Fehlstellung im chronischen Stadium sowohl neurogen als auch mechanisch (Bindegewebe-Verkürzungen) bedingt. Während eine neurolytische Behandlung mit BTx lediglich die neurogene Komponente beeinflusst, sollte durch eine längere Dehnung auch die mechanische Komponente korrigiert werden können. In der Behandlung der oberen Extremität bietet sich z. B. eine Versorgung mit einem gepolsterten und modellierbaren Splint (Abb. 6) an, alternativ kommen thermoplastische Schienen, serielle Gipse oder funktionelle Tapeverbände in Frage. Für Tapeverbände konnten Reiter und Mitarbeiter in der Behandlung des spastischen Spitzfußes nach Schlaganfall zeigen, daß eine niedrige Toxindosis in Kombination mit einem Tapeverband (Abb. 7) für drei Wochen einer alleinigen, höherdosierten Toxintherapie bzgl. der Tonusminderung und Verbesserung der Gehfähigkeit gleichwertig war [17]. Entsprechend sollte eine tonische Dehnung im Anschluß an eine Injektion für mehrere Wochen durchgeführt werden, sofern der Patient dies toleriert. Für die Praxis empfiehlt sich ggf. die Kombination der Elektrostimulation für drei Tage (siehe oben) mit einer intermittierenden Dehnung und im Anschluß daran je nach Befund eine weitergehende tonische Dehnung.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. S. Hesse
Klinik Berlin
Neurologie
Kladower Damm 223
14089 Berlin

Literatur

1. Arendzen JH, van Duijn H, Beckmann MKF, Harlaar J, Vogelaar TW, Prevo AJH: Diagnostic blocks of tibial nerve in spastic hemiparesis. *Scand J Rehab Med* 1992; 24: 75-81
2. Childers MK, Stacy DOM, Cooke DL, Stonnington HH: Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 75: 462-469
3. Comella C, Buchman AS, Tanner CM, Brown-Toms NC, Goetz CG: Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology* 1992; 42: 878-882
4. Decq P, Cuny E, Filipetti P, Keravel Y: Role of soleus muscle in spastic equinus foot. *Lancet* 1998; 352: 118
5. 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
6. Dodd SL, Rowell BA, Vrabas IS, Arrowsmith RJ, Weatherill PJ: A comparison of the spread of the three formulations of botulinum neurotoxin A as determined by effects on muscle function. *Europ J Neurol* 1998; 5: 181-186
7. Eleopra R, Tugnoli V, De Grandis D: The variability in the clinical effect induced by botulinum toxin type A: the role of muscle activity in humans. *Movement Disord* 1997; 12: 89-94
8. Finsterer J, Fuchs I, Mamoli B: Automatic EMG-guided botulinum toxin treatment of spasticity. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 195-203
9. Hesse S, Jahnke MT, Lücke D, Mauritz KH: Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity. *Neurosci Lett* 1995; 201: 37-40
10. Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH: Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *Stroke* 1996; 27: 455-460
11. Hesse S, Lücke D, Malezic M, Bertelt C, Friedrich H, Mauritz KH: Botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1321-25
12. Hesse S, Mauritz KH: Management of spasticity. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 498-501
13. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT: Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil* 1998; 12: 381-388
14. Huber M, Schmidt T, Reindl K, Lipp B, Schlaegel W: Botulinum Toxin A bei spastisch bedingten Fehlstellungen. *Neurol Rehabil* 1998; 4: 148-154
15. Hughes R, Walker BC: Influence of nerve-ending activity and of drugs on the rate of paralysis of rat diaphragm preparations by Clostridium Botulinum type toxin A. *J Physiol* 1962; 221-233
16. Palmer DT, Horn LJ, Harmon RL: Botulinum toxin treatment of lumbrical spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77: 349-350
17. Reiter F, Danni M, Lagalla G, Ceravolo MG, Provinciali L: Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 532-535
18. Sloop RR, Escutin RO, Mataus JA, Cole BA, Peterson GW: Dose-response curve of human extensor digitorum brevis muscle function to intramuscularly injected botulinum toxin type A. *Neurology* 1996; 46: 1382-1386
19. Wohlfarth K, Göschel H, Frevert J, Dengler R, Bigalke H: Botulinum A toxins: units versus units. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1997; 355: 335-340
20. Wohlfarth K, Thilmann A, Kampe K, Dengler R, Bigalke H: Botulinumtoxin Typ A: Erfolgreiche Therapie mit niedrigen Dosen durch neuartige Formulierung (Vortragsabstract, 1. Gemeinsame Jahrestagung Innsbruck, 1998). *Neurol Rehabil* 1998; 5: 235