

Neurol Rehabil 2004; 10 (6): 312-314

# Kombinierte intrathekale Therapie mit Baclofen und Morphin bei spinaler Spastik mit chronischem Schmerzsyndrom

M. auf dem Brinke<sup>1</sup>, R. Brather<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Klinik »Der Fürstenhof«, Bad Wildungen, <sup>2</sup>Stadtklinik Bad Wildungen

## Zusammenfassung

Kasuistisch berichten wir über eine kombinierte intrathekale Therapie mit Baclofen und Morphin durch ein implantiertes Pumpensystem bei einer Patientin mit einer Tetraspastik sowie einem chronischen Schmerzsyndrom auf dem Boden eines zervikalen Tumors.

**Schlüsselwörter:** Spastik, Schmerzen, Baclofen, Morphin, intrathekale Therapie, Pumpensystem

## Combinated therapy with baclofen and morphin by spinal spasticity with chronic pain-syndrom

M. auf dem Brinke, R. Brather

## Abstract

Casuistical we report about a combinated therapy with baclofen and morphin by implanted pump-system for the treatment of a chronic pain-syndrom and spasticity.

**Key words:** spasticity, pain, baclofen, morphin, intrathekal therapy, pump-system

© Hippocampus Verlag 2004

## Einleitung

Die Therapie spastischer Syndrome spinalen Ursprungs kann als etabliert angesehen werden, umfassende Studien mit eindeutigen Ergebnissen auch für den Langzeitverlauf liegen vor [1, 4, 6, 7, 9].

Auch für spastische Syndrome zerebraler Genese ist in verschiedenen Untersuchungen ein positiver Effekt der intrathekalen Baclofen-Therapie nachgewiesen worden, hier finden sich allerdings durchweg kleinere Fallzahlen sowie deutlich kürzere Verlaufsbeobachtungen [2].

Die Gabe von Opioid-Analgetika für chronische Schmerzsyndrome kann als etabliert angesehen werden [3].

Intrathekales Morphin wurde erfolgreich eingesetzt, um bei einer etablierten intrathekalen Baclofen-Therapie ein Absetzen des Medikamentes im Sinne von »drug holidays« für einen Zeitraum von 1 bis 2 Wochen zur Vermeidung einer Rebound-Spastik und von Entzugssymptomen zu überbrücken [8].

Dieser Ansatz ist insofern plausibel, als dass Opiate über enzephalinerge Rezeptoren zu einer spastischen Detonisierung führen.

Der Versuch der kombinierten Therapie mit intrathekalem Baclofen und intrathekalem Morphin bei hochgradiger Spastik und gleichzeitigem Auftreten chronischer, schwersttherapierbarer Schmerzen scheint unmittelbar plausibel, wenn auch hierzu nur wenige Erfahrungen vorliegen [10].

Kasuistisch berichten wir über eine 79-jährige Patientin mit einem intramedullären zervikalen pilozytischen Astrozytom und einer konsekutiven Syringomyelie.

## Kasuistik

1995 wurde bei der damals 70-jährigen Patientin ein zervikaler intramedullärer Tumor erstdiagnostiziert, etwa drei Jahre zuvor waren Schmerzen im linken Schultergelenk mit Ausstrahlung bis zum Ellenbogen, ein  $\frac{3}{4}$  Jahr zuvor auch in den gesamten Unterarm ziehend sowie ein Taubheitsgefühl in allen Fingern links sowie der linken Hals- und Kopfseite aufgetreten.

Kernspintomographisch ergab sich eine intramedulläre Raumforderung von HWK 2 bis zum BWK 1/2 reichend mit Verdrängung des Zentralkanal nach rechts sowie einer

Syrinxbildung im Thorakalmark und einer geringgradigen Aufweitung des Zentralkanal im Zervikalmark.

Neurochirurgisch wurde eine Hemilaminektomie HWK 6/7 links und eine Probeexzision durchgeführt, die Histologie ergab ein diffuses fibrilläres Astrozytom WHO Grad 2, später korrigiert auf pilozytisches Astrozytom WHO Grad 1.

Eine operative Entfernung des Tumors galt als nicht möglich, anschließend wurde eine Radiatio von HWK 1 bis BWK 2 mit einer Dosis von 40 Gray bei einer Fraktionierung von 5 x 2 Gray pro Woche durchgeführt.

In der weiteren Vorgeschichte erwähnenswert ist eine intrazerebrale, rechtshemisphärische Blutung 1987 ohne klinisch fassbare Residuen.

Nach der Probeexzision hatten die Beschwerden eine Progredienz im Sinne von heftigeren Schmerzen im linken Schulterblatt sowie im linken Arm gezeigt, darüber hinaus ergab sich eine deutliche Zunahme der vorher gering bestehenden Gangunsicherheit, so dass die Patientin überwiegend rollstuhlgebunden war und nur wenige Schritte mit dem Rollator gehen konnte.

Neurologisch fand sich eine Atrophie der Muskulatur des linken Daumenballens, rechts für den Arm distal ein Kraftgrad 5 von 5, links Kraftgrad 4 von 5 proximal und distal. Darüber hinaus bestand rechts eine Fußhebung vom Kraftgrad 0, links 2 bis 3, Fußsenkung rechts 2 bis 3, links 3 bis 4. PSR und ASR bds. nicht erhältlich, keine pathologischen Reflexe der Babinskigruppe.

Die Patientin war alleine nicht gehfähig.

1999 Diagnose einer neurogenen Dysphagie bei linksseitiger Stimmbandparese, laryngealer Sensibilitätsstörung, verspätetem Glottisschluss.

2001 Entwicklung einer erheblichen beinbetonten Spastik, die zu pflegerischen Problemen führte, die Lagerung im Bett erschwerte und eine Mobilisierung in den Rollstuhl unmöglich machte. Primär fanden sich bereits eine Flexion der Hüftgelenke sowie eine Flexion im Kniegelenk links von 120°, erhebliche Schmerzen bei einer Streckung auf 90°, Ashworth-Skala 4 bis 5, Adduktorenspastik bds., Ashworth-Skala ebenfalls 4 bis 5.

Es erfolgte eine orale antispastische Kombinationstherapie mit Lioresal und Mydocalm.

Eine Schmerztherapie erfolgte zunächst mit Morphin, dann mit Fentanyl-Pflaster in Kombination mit Antidepressiva sowie Carbamazepin und Gabapentin, darunter bestanden aber weiterhin hochgradige Schmerzen im linken Arm und in beiden Beinen.

Eine Spinal-Anästhesie mit einem Lokalanästhetikum ergab eine Gelenkbeweglichkeit von 0–70–130° im Kniegelenk links sowie eine komplette Schmerzfremheit, eine später durchgeführte Bolusapplikation von Baclofen intrathekal mit 50 µg ergab eine komplette Schmerzlinderung sowie eine Reduktion auf der Ashworth-Skala auf 2, dieses wurde anschließend durch eine Dauerapplikation von 200 µg Lioresal über 24 Stunden reproduziert.

Anschließend erfolgte die operative Implantation einer intrathekalen Medikamentenpumpe (Synchromed®Pumpe, Model 8627, 18 ml mit Port).

Tag	Baclofen µg/die	Morphin mg/die	Ashworth-Skala	Schmerzen (0–10)	Morphin oral mg
01 (28.04.)	420	0	2	8	0
02 (29.04.)	200	1,0	4–5	8	10
03 (30.04.)	300	1,5	1	4–5	30
04 (01.05.)	330	1,65	1	4	20
05 (02.05.)	360	1,65	1	6	30
06 (03.05.)	360	1,8	1	4	20
07 (04.05.)	200	2,0	1	(3–)6	10
08 (05.05.)	240	2,4	1	4	10
09 (06.05.)	280	2,8	1	3	10
10 (07.05.)	350	3,5	1	3	10
16 (13.05.)	400	4,0	1	3	20
50 (17.06.)	380	3,8	1	2	0

Tab. 1: Therapieverlauf der kombinierten Behandlung mit intrathekalem Baclofen und Morphin



Abb. 1: Kernspintomographie zervikal (Dres. Mariß u. Aref, Institut für Radiologie Bad Zwosten)

Im folgenden erfolgte eine sukzessive Dosisanpassung, eine deutliche Reduktion der Spastik ergab sich schließlich bei einem Wert auf der Ashworth-Skala von 1 bei einer Förderrate von 300 µg/die, eine Schmerztherapie erfolgte durch Durogesic-Pflaster 100 µg im 3-tägigen Wechsel.

Im Jahre 2002 erfolgte bei einem Mischbild aus einschließenden Spasmen und hochgradigen in der Tiefe lokalisierten, ziehenden Dauerschmerzen im linken Arm und in beiden Beinen eine sukzessive Höherdosierung bis zu einer Maximaldosis von 400 µg Baclofen/die.

Im Jahre 2003 Erhöhung auf eine Maximaldosis von 420 µg/die, Ashworth-Skala 3, weiterhin mit Durogesic 100 µg 3-tägig befriedigend therapiertes chronisches Schmerzsyndrom.

Im April 2004 berichtete die Patientin dann über trotz der unveränderten Medikation deutlich progrediente Schmerzen bekannter Qualität und Lokalisation, visuell-analog 8 (0–10).

Wir entschlossen uns nach umfassender Aufklärung der Patientin über den Therapiecharakter eines Heilversuches

zu einer kombinierten Behandlung mit intrathekalem Baclofen und Morphin.

Es erfolgte das Absetzen des Durogesic-Pflasters sowie eine überlappende orale Morphingabe.

Der weitere Verlauf der Dosierung der intrathekalen Medikamente, der Ashworth-Skala der unteren Extremität, der Schmerzen sowie additiver oraler Morphingabe ist aus der Tabelle 1 zu ersehen.

## Diskussion

Die deutliche Dosisreduktion des intrathekalen Baclofen vom ersten auf den zweiten Tag (47,6%) zeigte eine deutliche Zunahme der Spastik auf der Ashworth-Skala, hingegen kam es infolge der plötzlichen Dosisreduzierung zu keinerlei Symptomen im Sinne von hirnanorganischen Veränderungen, Blutdruckabfällen, vegetativen Entgleisungen mit Schwitzen, Tachykardie oder Hyperthermie.

Dies korrespondiert gut mit der oben geschilderten Erfahrung einer Monotherapie mit intrathekalem Morphin bei drug-holidays von zuvor gegebenem Baclofen.

Der Dosisprung zwischen dem 6. und 7. Behandlungstag ergibt sich durch eine Veränderung des Mischungsverhältnisses, initial bestückten wir die Pumpe mit 9 ml Lioresal intrathekal mit einer Konzentration von 2.000 µg/ml sowie 9 ml Morphin mit einer Konzentration von 10 mg/ml, anschließend 9 ml Baclofen intrathekal 2.000 µg/ml sowie 9 ml Morphin 20 mg/ml.

Die primäre Auswahl des Konzentrations-Verhältnisses der beiden Medikamente kann auf wenig Erfahrungen zurückgreifen, da einerseits die Umrechnung von transdermalen zu intrathekalen Opioiden zu relativ großen Schwankungsbreiten führt, andererseits Erfahrungen des Mischungsverhältnisses von intrathekalem Baclofen und intrathekalem Morphin unter dem Aspekt der Beeinflussung der Zielsymptome Schmerz oder Spastik nicht auf größere Kollektive zurückgreifen können.

Näherungsweise kann für die Umrechnung oraler zu intrathekaler Morphin-Gabe von einem Umrechnungsfaktor von 100:1 ausgegangen werden [11], für das Verhältnis von transdermale Fentanyl zu oralem Morphin kann eine Entsprechung von 250 mg Morphin oral pro Tag zu 100 µg Fentanyl transdermal pro Stunde zugrunde gelegt werden [5].

Insgesamt ergab sich eine deutliche Senkung des Baclofen-Bedarfs unter dem Aspekt der Spastikreduktion durch die antispastische Wirksamkeit des additiv gegebenen Morphins.

Eine Schmerzreduktion von visuell-analog 3 [0–10] wurde bereits unter einer Morphindosis von 2,8 mg/die erreicht, die weitere Dosissteigerung bis max. 4,0 mg/die erbrachte keine weitere Verbesserung, ebensowenig konnte durch eine additive orale Morphingabe eine weitere Verbesserung erreicht werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten während des gesamten Behandlungsablaufes nicht in Erscheinung.

## Zusammenfassung

Kasuistisch ist die kombinierte Therapie von intrathekalem Baclofen und intrathekalem Morphin in den angegebenen Dosierungen ausreichend sicher, der antispastische Effekt des Morphins ermöglicht eine deutliche Dosisreduktion des intrathekalen Baclofen, eine komplette Schmerzfremheit konnte für die Patientin allerdings nicht erreicht werden.

U. E. kann der kombinierte Einsatz der beiden Medikamente für ausgewählte Patienten eine sinnvolle Therapiealternative darstellen.

## Literatur

1. Albright AL: Long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of cerebral origin. *J Neurosurg* 2003; 98: 291-295
2. Becker R: Kontinuierliche intrathekale Infusion von Baclofen bei schwerer Spastik nach traumatischer oder hypoxischer Hirnschädigung. *J Neurol* 1997; 244: 160-166
3. Böhme K: rückenmarksnah Opioid und Pumpensysteme. *Z Ärztl Fortbild Qual Sich* 1998; 92: 47-52
4. Coffey RJ et al: Intrathecal Baclofen for intractable spasticity of spinal origin: Results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* 1993; 78: 226-232
5. Freye E: Opioid in der Medizin. Berlin/Heidelberg 1999, 181
6. Hugenholz H: 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
7. Loubser PG: Continuous infusion of intrathecal baclofen: Long-term effects on spasticity in spinal cord injury. *Paraplegia* 1991; 29: 48-64
8. Ochs G: intrathecal baclofen for long term treatment of spasticity: multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 933-939
9. Penn RD: Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989; 320: 1517-1521
10. Tsui M: Stability of intrathecal baclofen and morphine. *Aust J Hosp Pharm* 1992; 22: 258
11. Zenz u. Jurna (Hrsg): Lehrbuch der Schmerztherapie. Stuttgart 2002, 264

## Korrespondenzadresse:

M. auf dem Brinke  
 Chefarzt Neurologische Klinik Der Fürstenhof  
 Asklepios Kliniken Bad Wildungen  
 Brunnenallee 39  
 D-34537 Bad Wildungen  
 e-mail: m.aufdemBrinke@asklepios.com