

# Erfahrungen mit Botulinum-Toxin B zur fokalen antispastischen Therapie bei Erwachsenen

M. auf dem Brinke

Neurologische Klinik Der Fürstehof, Bad Wildungen

## Zusammenfassung

Wir berichten über erste Erfahrungen des Einsatzes von Botulinum-Toxin B bei 40 erwachsenen de-novo-Patienten zur Therapie fokaler spastischer Dysbalancen.

**Schlüsselwörter:** Botulinum-Toxin B, Spastik

## Experiences with botulinum toxin type B for the treatment of focal spasticity in adults

M. auf dem Brinke

### Abstract

We report on first experiences with botulinum toxin type B for the treatment of focal spasticity by 40 adult de-novo-patients.

**Key words:** Botulinum toxin B, spasticity

Neurol Rehabil 2003; 9 (3-4): 153-156

## Einleitung

Die Wirksamkeit der Therapie mit Botulinum-Toxin A bei fokalen spastischen Dysbalancen im Sinne einer Detonisierung ausgewählter Zielmuskeln ist in zahlreichen Studien belegt [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12]; dieses gilt für die Behandlung spastischer Probleme der oberen wie auch der unteren Extremität. Darüber hinaus wurden verschiedene weitere Indikationen teils kasuistisch berichtet [3, 11, 13].

An Botulinum-Toxin A Präparaten, deren Wirksamkeit über eine Spaltung des Proteins SNAP-25 vermittelt wird, stehen Botox® und Dysport® zur Verfügung.

Für Botox® besteht eine Zulassung für die Behandlung fokaler Spastizität der Hand und des Handgelenkes erwachsener Schlaganfallpatienten, für Dysport® die Zulassung zur symptomatischen Behandlung einer Armspastik bei Erwachsenen.

Botulinum-Toxin B steht als Präparat Neurobloc® mit der Zulassung für die zervikale Dystonie zur Verfügung.

Analog zum Botulinum-Toxin A führt auch dieses Medikament zu einer dosisabhängigen neuro-muskulären Blockade, die allerdings über eine Spaltung des Proteins VAMP vermittelt ist.

Die Wirksamkeit von Botulinum-Toxin B zur Therapie fokaler spastischer Dysbalancen ist somit pharmakologisch plausibel, wenn auch bislang nicht in größeren Studien belegt.

Wir schildern unsere Erfahrungen beim Einsatz von Botulinum-Toxin B bei 40 de-novo-Patienten mit dem Indikationsgebiet fokaler antispastischer Therapie bei Erwachsenen mit erworbenen Hirnschädigungen.

## Methodik

Wir behandelten 40 ambulante oder stationäre erwachsene Patienten mit erworbener Hirnschädigung bzgl. fokaler spastischer Dysbalancen mit Botulinum-Toxin B. Alle Patienten waren zuvor nicht mit Botulinum-Toxin A oder B behandelt worden (»de-novo-Patienten«). Ein informierter Konsens des Patienten respektive der rechtlichen Betreuungsperson erfolgte im Sinne eines »Heilversuches«.

Es erfolgte eine je individuelle Zieldefinition auf der Impairment- oder Disability-Ebene, wobei folgende Zielerreichungsgrade semiquantitativ festgelegt wurden:

Vollständig: 76% – 100%

Teilweise: 26% – 75%

Nicht: 0% – 25%.

Eine Festlegung des Zielerreichungsgrades erfolgte jeweils bei der obligatorischen Reskalierung 2 Wochen nach der Injektion. Darüber hinaus wurde – soweit klinisch sinnvoll – eine Skalierung auf der modifizierten Ashworth-Skala sowie die Angabe des aktiven und passiven Bewegungsausmaßes nach der Neutral-Null-Methode durchgeführt; auch hier Messung jeweils unmittelbar vor sowie 2 Wochen nach der Injektion. Des weiteren erfolgte eine umfassende Foto- bzw. Videodokumentation.

Die Injektionen erfolgten jeweils unter Zuhilfenahme eines EMG-Gerätes über kontinuierliche Elektrostimulation respektive über EMG gezielt unter Verwendung Teflon-beschichteter Hohladeln [10].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei der Rekalibrierung 2 Wochen post Injektionem jeweils explizit erfragt.

Eine Kombination mit anderen Therapieverfahren folgte generellen modernen rehabilitativen Gesichtspunkten, die hier nicht Gegenstand der Diskussion sind (Lokomotionstraining mit partieller Körpergewichtsentlastung, redressierendes Gipsen etc).

## Ergebnisse

Bei einer Gesamtzahl von 40 Patienten wurden 32 Männer und 8 Frauen behandelt, das Durchschnittsalter der Männer lag bei 53 (16 – 76) Jahren, das der Frauen bei 41,9 (20 – 72) Jahren.

Für die Zeitdifferenz zwischen Akuterkrankung und Injektionsdatum ergibt sich für die Gruppe der behandelten Männer ein Zeitraum von 189,3 Tagen, für die der Frauen von 106,3 Tagen, wobei hier Patienten mit chronischen Erkrankungen (2 x infantile Zerebralparese, 1 x 18 Jahre zurückliegendes Schädel-Hirn-Trauma) nicht berücksichtigt wurden.

Die zugrunde liegenden Diagnosen zeigt Abbildung 1; aus Abbildung 2 ist die syndromale Verteilung ersichtlich: Überwiegend behandelten wir Patienten mit einer Hemiparese, seltener tetraparetische Patienten, das Symptom des spastischen Trismus wurde gesondert benannt.

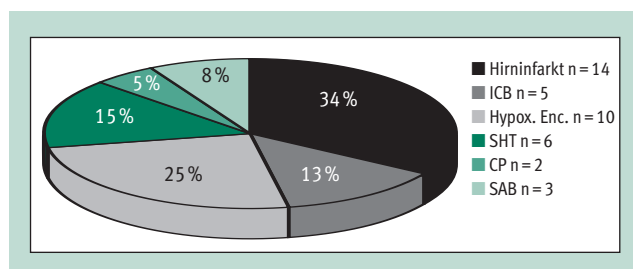


Abb. 1: Diagnosen (n=40)

Abbildung 3 zeigt die Aufteilung bzgl. der unteren und oberen Extremität.

Bzgl. der Behandlungsziele unterschieden wir zwischen funktionellen und rein pflegerischen Zielen sowie der Indikation Schmerzen [3], wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Abbildung 4 zeigt, dass im Vordergrund funktionell-rehabilitative Ziele standen, während sich pflegerische und schmerztherapeutische Indikation etwa die Waage halten. Das Problem der Festlegung einer pharmakologisch bedingten Wirkdauer haben wir unten diskutiert, diese Angabe schien uns bei lediglich 6 von 40 Patienten sinnvoll, hier ergab sich eine durchschnittliche Wirkdauer von 105 (70 – 240) Tagen.

Rehabilitationstypisch ergibt sich ein hoher Grad an Kombinationen mit anderen therapeutischen Verfahren, hier haben wir insbesondere das Casting (therapeutisches Gipsen) [7], das Lokomotionstraining mit partieller Körpergewichtsentlastung (Laufbandtherapie) sowie die funktionelle Elektrostimulation hervorgehoben (Abbildung 5).

Den Zielerreichungsgrad des je individuell formulierten Therapiezieles spiegelt Abbildung 6 wider, hier ergibt sich ein überwiegend sehr gutes bis befriedigendes therapeutisches Outcome.

Zum Problem der Quantifizierbarkeit vor allem dynamischer spastischer Dysregulationen auf der Ashworth-Skala haben wir unten Stellung bezogen, so erschien uns nur bei

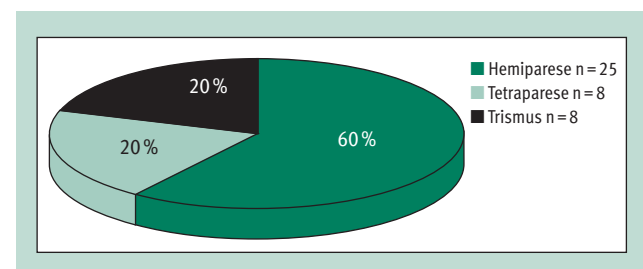


Abb. 2: Syndrom (n=40)

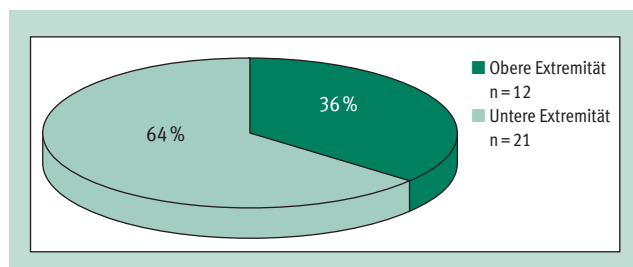


Abb. 3: Extremitäten (n=33)

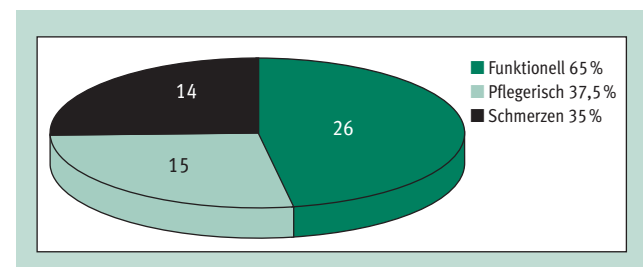


Abb. 4: Behandlungsziele (n=40), Mehrfachnennung möglich

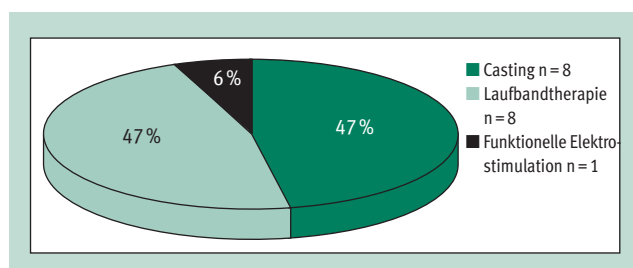


Abb. 5: Kombination mit anderen Verfahren (n=17)

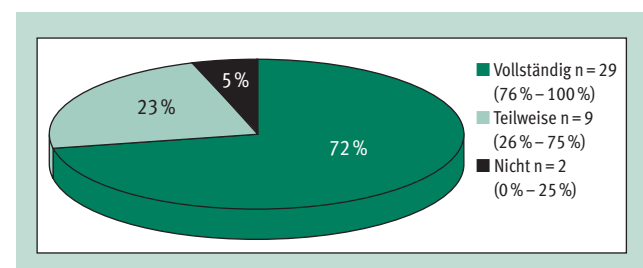


Abb. 6: Zielerreichungsgrad (n=40)

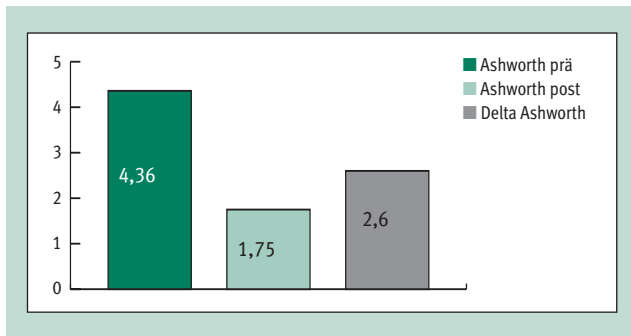


Abb. 7: Ashworth-Skala (n = 14)

14 von 40 Patienten die Skalierung auf der Ashworth-Skala sinnvoll.

Der durchschnittliche Wert auf der modifizierten Ashworth-Skala von 4,36 vor den Injektionen belegt eine im Mittel hochgradige spastische Tonuserhöhung; 2 Wochen nach der Injektion ergab sich ein Durchschnittswert von 1,75; das rechnerische Mittel der individuellen Verbesserungen auf der Ashworth-Skala lag bei 2,6, was immerhin als deutlicher Anhalt für eine klare Detonisierung trotz der zugrunde liegenden Rechenproblematik dienen mag (Abbildung 7).

Reinjektionen führten wir bislang bei lediglich 3 der 40 Patienten nach 80 (112 – 120) Tagen durch.

Bei 11 Patienten war es sinnvoll, vor und nach der Injektionsbehandlung das passive Bewegungsausmaß der Zielgelenke zu bestimmen, hier ergab sich ein durchschnittlicher Zuwachs von 20,9° (Neutral-Null-Methode).

Die Durchschnittsdosierungen sowie Minimal- und Maximaldosierungen der einzelnen injizierten Muskeln ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Die durchschnittlich applizierte Dosis pro Patient lag für Männer bei 16.470, für Frauen bei 15.900 Einheiten.

An unerwünschten Arzneimittelwirkungen trat bei drei Patienten eine Mundtrockenheit auf (1 x leichtgradig, 1 x mittel, 1 x schwer), bei einer Patientin eine Sehstörung (Akkomodationsstörung), bei einer Patientin eine vorübergehende Parese des injizierten Muskels für einen Zeitraum von wenigen Tagen.

Bei einem Patienten trat eine Woche post iniektionem für die Dauer von 4 Wochen eine leichtgradige Schluckstörung auf, wobei eine komplette orale Ernährung aber möglich blieb und sich keine Sekundärkomplikationen ergaben.

## Diskussion

### Zum Problem der Skalierung

Etablierte Skalierungen der Spastik wie beispielsweise die modifizierte Ashworth-Skala bilden lediglich eines der Spastik-assoziierten Probleme – die Tonuserhöhung – auf der Disability-Ebene ab.

Derartige Skalierungen haben generell den Vorteil einer hohen Reliabilität, greifen aber inhaltlich für Fragestellungen der Rehabilitationsneurologie oftmals zu kurz, so dass hier andere Vorgehensweisen empirisch sinnvoll erschei-

nen: bewährt hat sich die Definition individueller, konkret formulierter Zielsetzungen: bspw. ist es aussagekräftiger, das funktionelle Ziel des Greifens und Loslassens kleiner Gegenstände wie z. B. einer Tasse zu formulieren, als die Ashworth-Skala der Fingerflexoren abzubilden; für einen Patienten mit einer spastischen Kiefersperre ist die Möglichkeit zur oralen Hygiene sowie das Vermeiden bspw. von Bissverletzungen der Zunge und der Lippen ein konkret formulierbares Ziel, wohingegen das Messen der Spastik der Kieferschließmuskulatur auch methodisch nicht einfach zugänglich ist.

Wir haben daher je individuelle Ziele formuliert und in der obligatorisch nach 2 Wochen erfolgenden Reskalierung semiquantitativ den Zielerreichungsgrad festgelegt (vollständig: 76–100%; teilweise: 26–75%; nicht: 0–25%).

Dieses Vorgehen ist insbesondere auch dann sinnvoll, wenn zwar in Ruhe eine spastische Tonuserhöhung gut messbar ist, die dynamische Spastik-Aktivierung aber erst bei bestimmten Bewegungen funktionelle Relevanz erhält: dieses ist bspw. eine typische Konstellation bei der spastischen Dysbalance des Fußes, wo sich häufig im Gangzyklus eine Akzentuierung der vorbestehenden spastischen Dysbalance oder aber erst überhaupt das Auftreten einer spastisch bedingten Fehlinnervation ausweist.

Musculus	n	Dosis-Mittel	min.	max.
biceps brachii	3	5.000 E	4.000 E	7.000 E
biceps femoris	1	5.000 E		
brachialis	3	4.000 E	3.000 E	6.000 E
brachioradialis	3	4.330 E	3.000 E	7.000 E
flexor carpi radialis	5	3.500 E	2.500 E	5.000 E
flexor carpi ulnaris	7	3.140 E	2.500 E	5.000 E
flexor digitorum longus	12	3.230 E	2.500 E	5.000 E
flexor digitorum profundus	5	3.100 E	2.500 E	4.000 E
flexor digitorum superficialis	6	3.580 E	2.500 E	6.000 E
flexor hallucis longus	11	3.270 E	2.500 E	5.000 E
flexor pollicis longus	1	2.000 E		
gastrocnemius	20	6.625 E	4.000 E	10.000 E
latissimus dorsi	1	3.000 E		
masseter	18	2.500 E	2.500 E	2.500 E
orbicularis oris	1	2.000 E	2.000 E	
pectoralis	2	7.000 E	4.000 E	10.000 E
semimembranosus/ semitendinosus	1	10.000 E		
soleus	21	4.310 E	2.500 E	5.000 E
subscapularis	2	7.000 E	4.000 E	10.000 E
temporalis	18	2.500 E	2.500 E	2.500 E
tibialis posterior	16	3.875 E	2.500 E	7.000 E
trapezius	1	2.500 E		

Tab. 1: Dosis pro Muskel (Botulinum-Toxin B); E Einheiten

*Zum Problem subjektiver unerwünschter Arzneimittelwirkungen*

Das Benennen subjektiver unerwünschter Arzneimittelwirkungen setzt die Möglichkeit zur somatischen Registrierung ebenso voraus wie eine unbeeinträchtigte subjektive Wahrnehmung und die Möglichkeit, diese entsprechend zu formulieren: Letzteres ist ein häufiges Problem bei aphasischen Patienten. Die subjektive Wahrnehmung ist vor allem bei rechts-hemisphärisch geschädigten Patienten häufig beeinträchtigt, darüber hinaus kann bereits die sensible Wahrnehmung gestört sein.

Die subjektive Wahrnehmung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bedarf vor diesem Hintergrund einer grundsätzlich anderen Gewichtung als beispielsweise bei nicht hirngeschädigten Botulinum-Toxin behandelten Patienten, so dass der unmittelbare Vergleich behandelter Patienten mit dem Symptom »Spastik« mit dem Kollektiv behandelter Patienten mit zervikaler Dystonie mindestens problematisch erscheint.

Auch die objektive Gewichtung bestimmter unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie beispielsweise der Mundtrockenheit gestaltet sich schwierig; so kann beim Symptom des spastischen Trismus eine Reduktion der Sekretion der Speicheldrüsen wegen der häufig begleitenden Schluckstörung klinisch durchaus erwünscht sein.

*Zum Problem der Wirkdauer*

Bei Dystonien ist die Angabe einer Wirkdauer der Therapie mit Botulinum-Toxin relativ zuverlässig möglich, mit dem Ende der Botulinum-Toxin-Wirkung kommt es regelhaft zu einem Wiederauftreten der Symptome.

Bei der fokalen antispastischen Intervention mit Botulinum-Toxin zeigt sich insbesondere bei Anwendung unter funktionellen Gesichtspunkten, d. h. mit der Möglichkeit zu einer verbesserten alltagsrelevanten Nutzung, häufig eine funktionelle Verbesserung, die die rein pharmakologisch begründbare Wirkdauer deutlich überschreitet. Hier ist einerseits von einer zentralen Reorganisation auszugehen, andererseits ist vor diesem Hintergrund das Bestimmen einer klinischen Wirkdauer mit pharmakologischem Kausalbezug nicht oder nur eingeschränkt möglich und sinnvoll.

**Zusammenfassung**

Die Therapie mit Botulinum-Toxin B bei Erwachsenen zur Detonisierung bei fokalen spastischen Dysbalancen ist sowohl hinsichtlich der Formulierung individueller Therapieziele als auch hinsichtlich einer Verbesserung der Ashworth-Skala sowie des Zuwachses an passivem Bewegungsausmaß wirksam.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten in den Dosierungen bis max. 20.000 Einheiten selten auf und sind von moderatem Charakter.

Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Erfahrungen [11].

Botulinum-Toxin B stellt nach den geschilderten Erfahrungen eine hoch wirksame Alternative zur Therapie fokaler spastischer Dysbalancen bei Erwachsenen dar.

**Literatur**

1. Bhatka B et al: Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 217-221
2. Brashear A et al: Intramuscular Injection of Botulinum Toxin for the Treatment of Wrist and Finger spasticity after a Stroke. *N Engl J Med* 2002; 347 (6): 395-399
3. Chalkiadaki A et al: Frühe Schmerzreduktion in der Therapie von Spastik nach einmaliger Botulinum-Toxin A Injektion, *Dtsch Med Wochschr* 2001; 126: 1361-1364
4. Dressler D, Argyrakis A, Schönle PW, Wochnik G, Rütther E: Botulinumtoxintherapie in der Rehabilitationsneurologie. *Nervenarzt* 1996; 67: 1-9 u. a.
5. Erbguth F, Claus D: Botulinumtoxin A zur lokalen Injektionstherapie bei Erkrankungen mit pathologisch gesteigerten Muskelkontraktionen. *Nervenheilkunde* 1996; 15: 230-237
6. Hesse S: Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1321-1324
7. Huber M et al: Botulinum-Toxin A bei spastisch bedingten Fehlstellungen. *Neurol Rehabil* 1998; 4 (3): 148-154
8. Jankovic J, Brin Mitchell F: Botulinum Toxin: Historical Perspective and Potential New Indications. *Muscle and Nerve* 1997; Suppl. 6: 129-145
9. Konstanzer A, Ceballos-Baumann AO, Dressnandt J, Conrad B: Lokale Injektionsbehandlung mit Botulinum-Toxin A bei schwerer Arm- und Beinspastik. *Nervenarzt* 1993; 64: 517-523
10. O'Brien CF: Injection Techniques for Botulinumtoxin Using Electromyographie and Electrical Stimulation. *Muscle and Nerve* 1997; Suppl. 6: 176-180
11. Öchsner M: Behandlung der Adduktorenspastik mit Botulinum-Toxin B. *Nervenarzt* 2002; 73: 1979-1982
12. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliatti M, Asward AS, Leon LM, Gibson J, Mordaunt JM, Monaghan EP: Botulinumtoxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306-1310
13. Weinsheimer C: Botulinum-Toxin Injektionstherapie bei tiefer Bißwunde der Unterlippe nach erworbener zerebraler Hirnschädigung. *Neurol Rehabil* 1997; 3: 180-181

**Korrespondenzadresse:**

M. auf dem Brinke  
 Chefarzt Neurologische Klinik Der Fürstenhof  
 Asklepios Kliniken Bad Wildungen  
 Brunnenallee 39  
 D-34537 Bad Wildungen