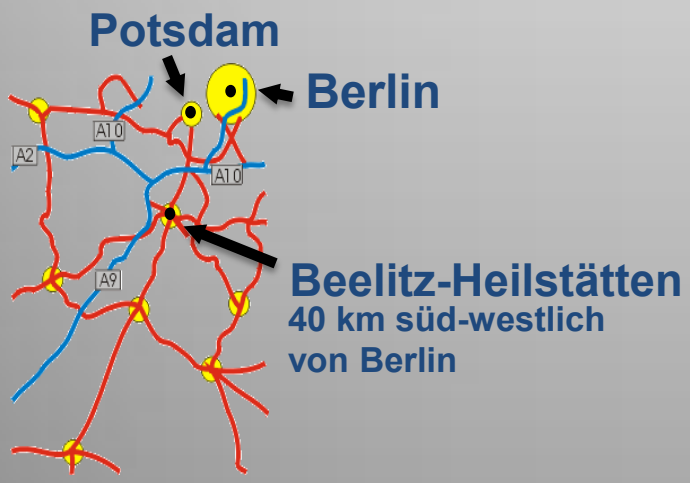
Langzeitanwendung von Botulinumtoxin Typ A bei HSP-Spastizität
Eine Fallvorstellung

Bundesweites HSP-Seminar 2012 der HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e.V.



Jörg Wissel, Peter Kossmehl, Kliniken Beelitz GmbH, Germany

Botulismus

- 18. Jahrhundert: Epidemie einer “Wurstvergiftung” in Baden

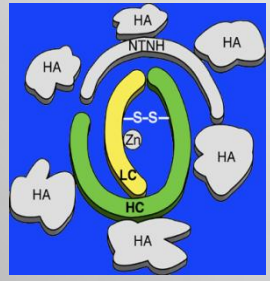
- Erstbeschreibung der Vergiftung:
  - Abnahme der Tränensekretion
  - Bewegungsstörung des Ösophagus
  - Abnahme der Speichelproduktion
  - Schlaffe Lähmung der Muskulatur

- Vision Kerners:

  Einsatz des Toxins als Therapie bei Übererregung des Nervensystems

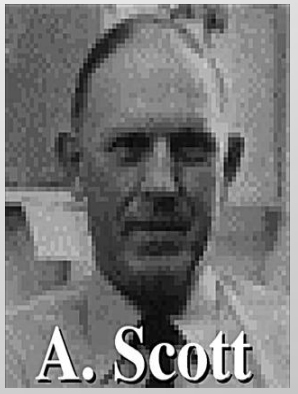
Justinus Kerner
(1786–1862)

Entwicklung bis zum Medikament



Botulinum Toxin
Type A 900 kD Komplex

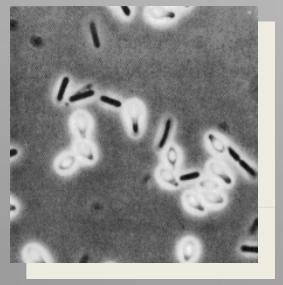
1968
Medizinischer
Gebrauch



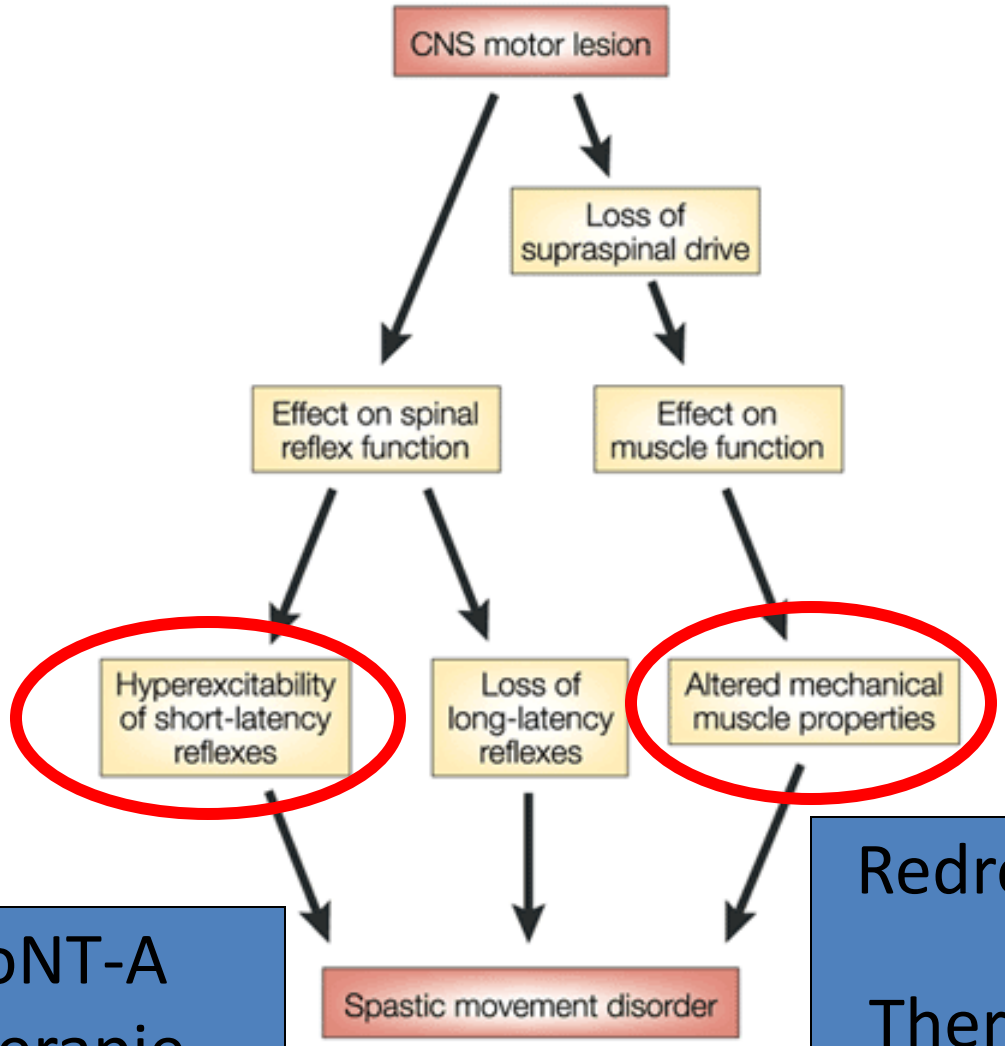
Erste klinische
Anwendungen

Strabismus,
Blinzelkrampf

Zulassung zur
medizinischen Anwendung
USA: 1989 FDA



Entwicklung zur
„Biologischen Waffe"



BoNT-A Therapie

Redression & Therapien

Nature Reviews | Neuroscience

Dietz 2002

Multimodale Behandlung der Spastizität

- Modell der **spastischen Bewegungsstörung** (Dietz 2002) und differentielle Behandlung von “Spastik-Komponenten”

- Evidenzbasierte **Physiotherapie** in der Behandlung der Spastik

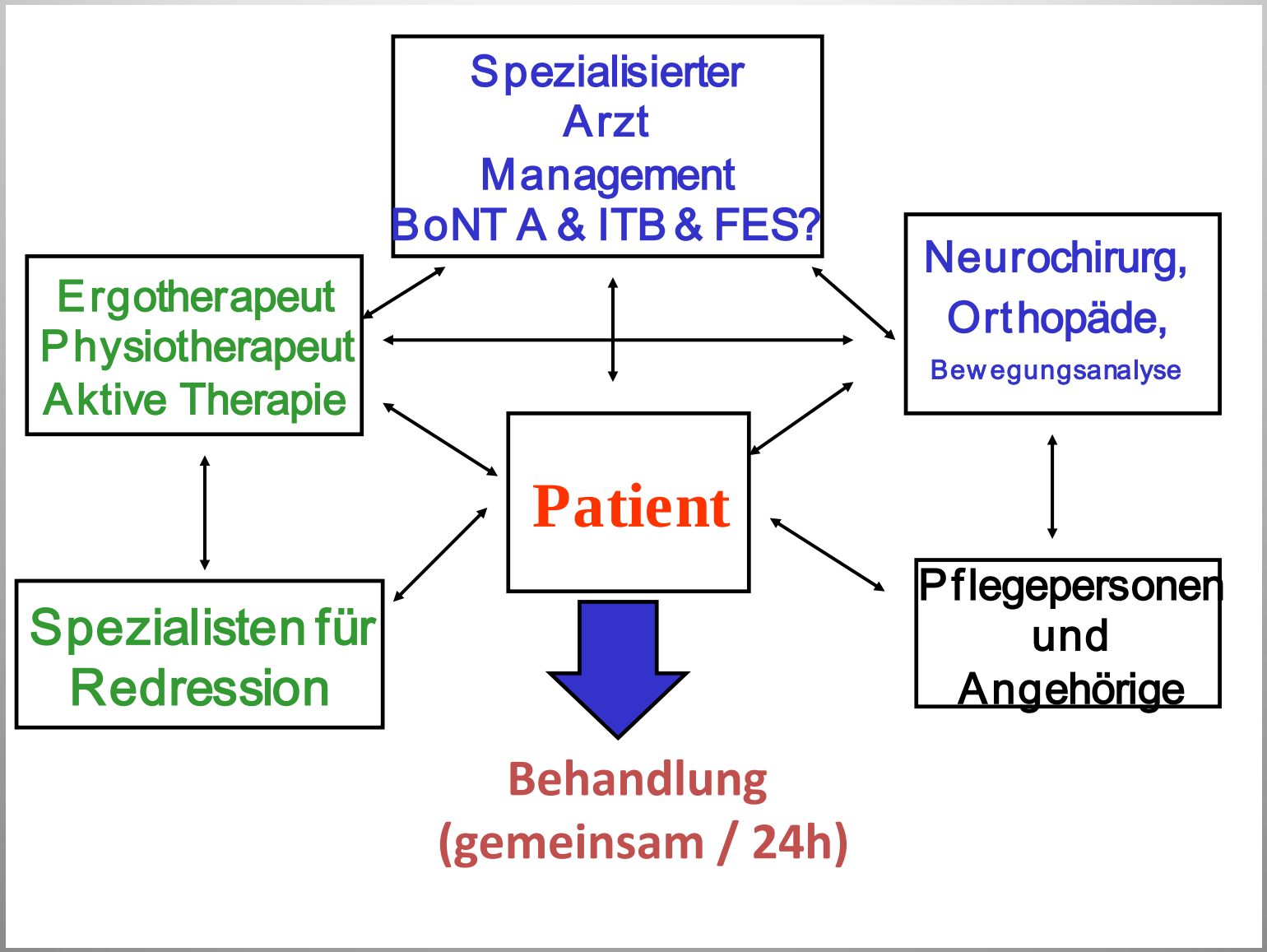
- **Verfügbarkeit der Behandlungskomponenten** (Botulinumtoxin A eingebettet in einen multiprofessionelles Behandlungskonzept)

Wirksamkeitssteigerung von BoNT A durch begleitende Therapien

➔ **Eine Aktivierung des mit BoNT A behandelten Muskels führt zur Zunahme der ACH-Ausschüttung und damit zur Exposition des SV2 Rezeptors und zur vermehrten präsynaptischen Aufnahme von BoNT A** (Jahn 2006)

- **Physiotherapie / Ergotherapie nach BoNT A**
  - Muskelaktivität direkt nach der BoNT A Injektion verstärkt den Effekt (Chen et al. 1999)
- **Elektrostimulation des Muskel oder Nerv nach BoNT A**
  - Muskel- oder Nervenstimulation nach BoNT A Injektion verstärkt den Effekt (Hesse et al. 1995 &1998, Frasson et al. 2005)
- **Redressionsbehandlung und BoNT A**
  - Passive Dehnungen von mit BoNT A behandelten Muskeln führt zur Bewegungsumfangszunahme (Verplancke et al. 2005)

Mitglieder des multiprofessionellen Team: Behandlung der Spastizität bei HSP



Fallsammlung von Botulinum Toxin A

Anwendungen bei HSP

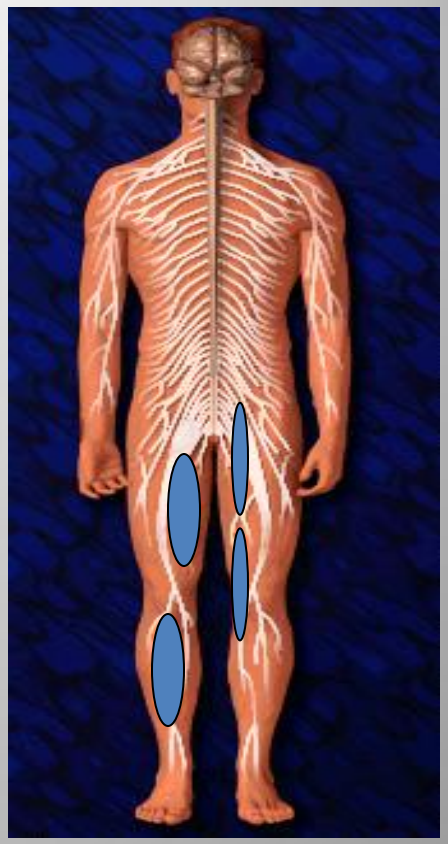
M. auf dem Brinke	Bad Wildungen
M. Hecht	Erlangen
C. Herrmann	Seesen
M. Huber	Burgau
E. Lobsien	Berlin
W. Nickels	Köln
H. Stolze	Kiel
T. Treig	Greifswald
T. Vogt	Mainz
M. Winterholler	Schwarzenbruck
J. Wissel	Beelitz-Heilstätten

- German Spasticity Education Group (GSEG)

pat	sex	age	age at onset	spor. / familial	Ashworth before	Btx A dosage	injected muscles	Ashworth after	Subj. effect	spezial features	physio-therapy	ther. ong.
1	m	41	28	s	3 hip 2 knee 2 ankle	400 B	IP, RF	2 hip	0	gait velocity improved (2,9 >3,1km/h)	-	-
2	m	55	32	s	3 hip	200 B	AD	2 hip	++	knee contact reduced	+	+
3	m	23	8	f (SPG4)	3 total leg	1120 D	GC, TP	2 ankle	0	gait analysis not improved	-	-
4	m	36	23	s	2 hip 2 knee 2 ankle	200 B	TP	1 ankle	+++	ability to walk improved from10 to 30 min	-	+
5	f	67	18	f (SPG4)	2 hip 2 knee 2 ankle	200 B	AD	1 hip	++	gait velocity not improved	not known	+
6	m	49	33	s	3 hip 4 ankle	200 B	AD, GC	2 hip 3 ankle	+++	gait indurance and seating position improved, painful spasms reduced	not known	+
7	m	14	5	s	4 total leg	400 B	RF, GC, IC	3 total leg	++	wheelchair bound improved	not known	-
8	m	14	7	f	4 hip	400 D	AD	3 hip	+	knee contact reduced	not known	-
9	m	12	5	f	4 ankle	980 D	TP	1 ankle	0 / -	pes equines improved	not known	-

10	m	55	28	s	3 hip 3 ankle	300 B	AD, GC	2 hip 2 ankle	+++	gait indurance improved (15 min on treadmill 147 to 196 meter)	+	+
11	m	47	40	s	3 total leg	300 B	AD,GC, TP	not known	0	subjective weakness	+	-
12	m	25	16	s	3 total leg	200 B	GC, TP	not known	++		not know n	+
13	f	27	3	f (SPG4)	not known	120-400 B	AD, TP, (IP)	not known	+++		not know n	+
14	m	55	20	f	3 total leg	1000-1500 D	AD, GC	2 total leg	++	gait velocity improved (25%)	+	+
15	m	55	49	s	2 total leg	1000-1500 D	AD, GC	1 total leg	+++	after one injection with reduced injection interval reversible weakness	+	+
16	f	65	52	f	4 total leg	1000-1500 D	AD, GC	3 total leg	(+)	wheelchair bound	-	-
17	f	70	65	s	3 total leg	1000-1500 D	AD, GC	2 total leg	+/-	pain, CK elevation	+	-
18	m	40	15	f	4 hip 4 knee 3 ankle	300 B	AD, GC	4 hip 3 knee 3 ankle	++	wheelchair bound knee contact reduced	(+)	+
19	f	41	10	f	4 ankle	150 B	GC	3 ankle	++	pes equines improved	+	+

Ergebnisse



- 14 m, 5 f
- Alter zum Therapiebeginn 42 +/-19 Jahre
- Krankheitsdauer 19 +/-11 Jahre
- Ashworth Skala (Spastikausprägung) vor:
  - Grad 2: 3 Pat.
  - Grad 3: 9 Pat.
  - Grad 4: 6 Pat.
  - (1 Patient ohne Datenangabe)

- injiziert wurden
  - regelhaft Adduktoren, Waden
  - teilweise + ischiokrurale Muskeln, M. iliopsoas

Ergebnisse

- BoNT-A Therapie fortgesetzt bei 11 von 19 Patienten (58%)
- 18 Pat. um 1 „Grad Ashworth Skala“ verbessert (ein Pat. 3 Grad)
- Therapiefortführung jedoch nur bei Pat. mit deutlicher subjektiver Verbesserung (++ und +++)
-
- Fortsetzung
  - mit Physiotherapie 6 von 8 (75%)
  - ohne Physiotherapie 1 von 4 (25%)

Nebenwirkungen

- insgesamt nur bei 4 Patienten
- bei 3 vorübergehende, z.T. kumulative Überdosierung (Schwäche)
- bei 1 Patientin: schmerzhafte Schwäche, nach kurzer Zeit reversibel

Zusammenfassung

- **Botulinum Toxin A** bei HSP: **effektiv + sicher**
- notwendig **Adduktoren und Waden**
- fakultativ (nicht bei allen notwendig) **Hüft- und Kniebeuger**

- **„fühlbare“ Reduktion der Spastik** bei allen
- 58 % der HSP-Betroffenen entschieden sich für eine Fortsetzung der BoNT A-Therapie

- mögliche **positive Prädiktoren**
  - leicht bis mittlere Ausprägung / Schwere der Spastik
  - zeitgleich Physiotherapie und Redression
- kontrollierte Studie empfohlen

2 Patienten mit HSP

Patient 1 (Alter 50 Jahre)

- seit 1990 progrediente Gangunsicherheit mit spastisch-ataktischer Gangstörung

- Diagnose: bisher keine genetische Analyse, Nachweis einer SPG4-Mutation
- spastische Paraparese mit Kraftgraden um 4/5 und einer modifizierten Ashworth-Skala für Knie und Sprunggelenke von 2-4/4

- ab 12/2007 Beginn der Botulinumtoxinbehandlung, bis dato 19 Injektionen, im Mittel alle 12 Wochen

Dosis:

- Beginn mit 100 Units Botox® (M. gastrocnemius mediale und M. soleus mit je 25 Units beidseits

- im Verlauf Steigerung der Dosis auf 400 Units (M. adductor longus 50 Units, M. gastrocnemius mediale 60 Units, M. gastrocnemius laterale 40 Units, M. soleus 50 Units, jeweils beidseits)

Patient 2 (Alter 52 Jahre)

- **seit 1989 progrediente Gangunsicherheit mit spastisch-ataktischer Gangstörung**

- **Diagnose: autosomal dominate spastische Spinalparalyse**

- **spastische Paraparese mit Kraftgraden um 3-4/5, im Bereich der Adduktoren und oberen Sprunggelenke mit einer modifizierten Ashworth-Skala 2-4/4**

- **ab 12/2006 Beginn der Botulinumtoxinbehandlung, bis dato 15 Injektionen, im Mittel alle 12 Wochen**

Dosis:

Beginn mit 250 Units Botox® (M. adductor longus mit je 80 Units beidseits und M. tibialis posterior rechts 40 Units, links 50 Units)

im Verlauf Steigerung der Dosis auf 440 Units (M. adductor longus 80 Units M. gastrocnemius mediale 40 Units, M. gastrocnemius laterale 20 Units, M. soleus 40 Units, M. tibialis posterior 40 Units jeweils beidseits)

Verlaufsprotokoll

Patient 1	10 Meter Gehstrecke (mit Gehstöcken)	3 min. Gehzeit (mit Gehstöcken)
vor BoNT A	42 s mit 25 Schritten	nicht möglich
nach BoNT A	32 s mit 19 Schritten	60 m
im Verlauf	18 s mit 16 Schritten	100 m

Patient 2	10 Meter Gehstrecke (mit Gehstöcken)	3 min. Gehzeit (mit Gehstöcken)
vor BoNT A	37 s mit 24 Schritten	50 m
nach BoNT A	25 s mit 20 Schritten	63 m
im Verlauf	19 s mit 16 Schritten	87 m

Beide Patienten berichten über eine deutliche Verbesserung der Gehanstrengung nach der BoNT A Behandlung.

Funktionelle Muskelstimulation mit dem NESS L300™ Fußhebersystem der Fa. Bioness®

ab Dezember 2009 auf dem deutschen Markt erhältlich

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed | NESS L300 | Search

RSS Save search Limits Advanced

Display Settings: Summary, Sorted by Recently Added

See L300 uncharacterized endo/excinuclease amino terminal domain protein in the Gene database

Results: 2

1. Is transcutaneous peroneal stimulation beneficial to patients with chronic stroke using an ankle-foot orthosis? A within-subjects study of patients' satisfaction, walking speed and physical activity level.
   van Swigchem R, Vloothuis J, den Boer J, Weerdesteyn V, Geurts AC.
   J Rehabil Med. 2010 Feb;42(2):117-21.
   PMID: 20140406 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**
   Related citations

2. Effects of a new radio frequency-controlled neuroprosthesis on gait symmetry and rhythmicity in patients with chronic hemiparesis.
   Hausdorff JM, Ring H.
   Am J Phys Med Rehabil. 2008 Jan;87(1):4-13.
   PMID: 18158427 [PubMed - indexed for MEDLINE]
   Related citations

J Rehabil Med 2010; 42: 117–121

ORIGINAL REPORT

IS TRANSCUTANEOUS PERONEAL STIMULATION BENEFICIAL TO PATIENTS WITH CHRONIC STROKE USING AN ANKLE-FOOT ORTHOSIS? A WITHIN-SUBJECTS STUDY OF PATIENTS' SATISFACTION, WALKING SPEED AND PHYSICAL ACTIVITY LEVEL

Roos van Swigchem, MSc[1], Judith Vloothuis, MD[2], Jasper den Boer, PhD[1], Vivian Weerdesteyn, PhD[1,3] and Alexander C. H. Geurts, PhD[1,3]

From the [1] Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen Centre for Evidence Based Practice, Department of Rehabilitation, Nijmegen, [2]Rehabilitation Centre De Trappenberg, Huizen and [3]Sint Maartenskliniek Research, Development & Education, Nijmegen, The Netherlands

kabellose Übertragung vom
Gait Sensor zur Beinmanschette

3 Hauptelemente:
Intelli-Sense Gait Sensor, Beinmanschette mit Stimulationseinheit und Control-Unit (v. l.)

- transkutanes 2-Kanal-System

- Stimulation des Nervus peronaeus prof. mit M. tibialis anterior

- biphasischer Puls, 22 - 40 Pulse pro Sekunde und 0-60 mA

Kombinierte Testung mit dem NESS L300™ Fußhebersystem und Botulinumtoxin Typ A

Patient 1	10 Meter Gehstrecke (mit Gehstöcken)	3 min. Gehzeit (mit Gehstöcken)
7 W. nach BoNT-A und Neuro-Reha	18 s mit 15 Schritten	139 m

Lokometermessung

ohne NESS L300™	Standardwerte	Messung
Gehgeschwindigkeit (km/h)	1,58 ± 0,15	1,42 ± 0,06
Schrittlänge (m)	1,53 ± 0,08	1,01 ± 0,04

mit NESS L300™	Standardwerte	Messung
Gehgeschwindigkeit (m/s)	1,58 ± 0,15	1,98 ± 0,14
Schrittlänge (m)	1,53 ± 0,08	1,13 ± 0,03

Kombinierte Testung mit dem NESS L300™ Fußhebersystem und Botulinumtoxin Typ A

Patient 1	10 Meter Gehstrecke (mit Gehstöcken)	3 min. Gehzeit (mit Gehstöcken)
13 W. n. BoNT-A ohne NESS LT300™	25 s mit 19 Schritten	100 m
13 W. n. BoNT-A mit NESS LT300™	19 s mit 17 Schritten	113 m

Lokometermessung

ohne NESS L300™	Standardwerte	Messung
Gehgeschwindigkeit (km/h)	1,58 ± 0,15	1,24± 0,07
Schrittlänge (m)	1,53 ± 0,08	0,91 ± 0,02

mit NESS L300™	Standardwerte	Messung
Gehgeschwindigkeit (m/s)	1,58 ± 0,15	1,68 ± 0,11
Schrittlänge (m)	1,53 ± 0,08	1,08 ± 0,04

Kombinierte Testung mit dem NESS L300™ Fußhebersystem und Botulinumtoxin Typ A

Patient 2	10 Meter Gehstrecke (mit Gehstöcken)	3 min. Gehzeit (mit Gehstöcken)
7 W. nach BoNT-A und Neuro-Reha	31 s mit 18 Schritten	70 m

Lokometermessung

ohne NESS L300™	Standardwerte	Messung
Gehgeschwindigkeit (km/h)	1,58 ± 0,15	1,76 ± 0,10
Schrittlänge (m)	1,53 ± 0,08	0,99 ± 0,03

mit NESS L300™	Standardwerte	Messung
Gehgeschwindigkeit (m/s)	1,58 ± 0,15	2,29 ± 0,11
Schrittlänge (m)	1,53 ± 0,08	1,16 ± 0,03

Kombinierte Testung mit dem NESS L300™ Fußhebersystem und Botulinumtoxin Typ A

Patient 2	10 Meter Gehstrecke (mit Gehstöcken)	3 min. Gehzeit (mit Gehstöcken)
13 W. n. BoNT-A ohne NESS LT300™	26 s mit 22 Schritten	80 m
13 W. n. BoNT-A mit NESS LT300™	21 s mit 19 Schritten	87 m

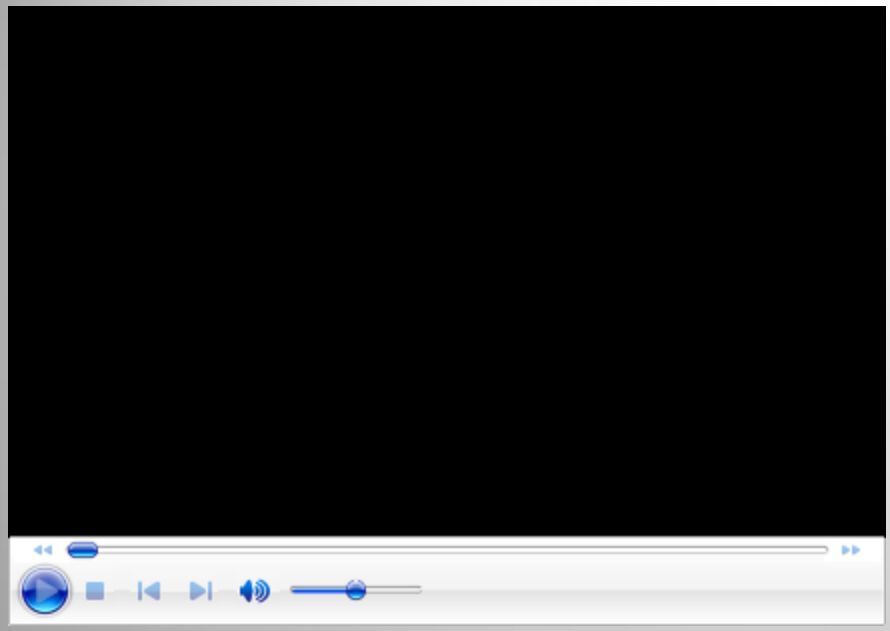
Lokometermessung

ohne NESS L300™	Standardwerte	Messung
Gehgeschwindigkeit (km/h)	1,58 ± 0,15	1,36± 0,04
Schrittlänge (m)	1,53 ± 0,08	0,88 ± 0,03

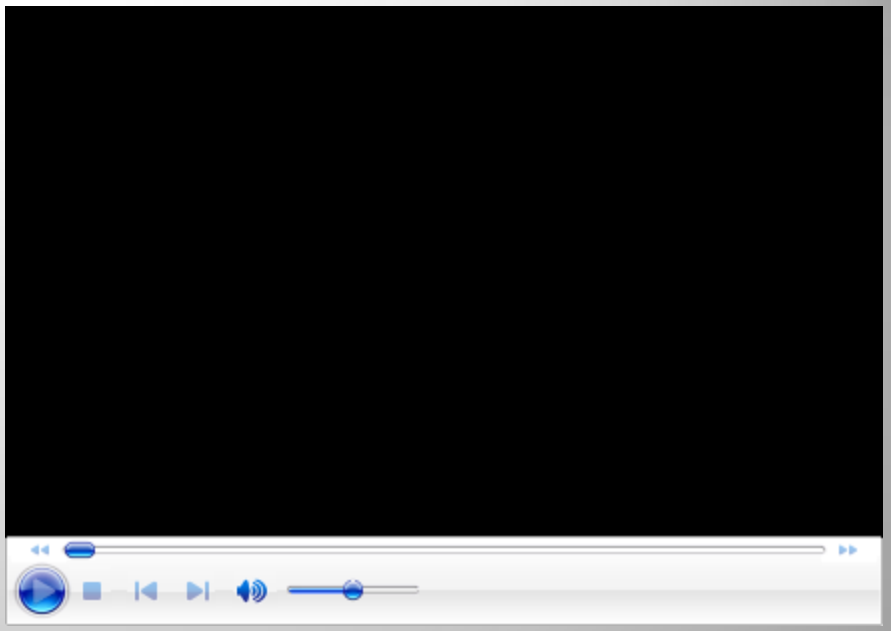
mit NESS L300™	Standardwerte	Messung
Gehgeschwindigkeit (m/s)	1,58 ± 0,15	1,80 ± 0,08
Schrittlänge (m)	1,53 ± 0,08	1,02 ± 0,02

Beide Patienten berichten über eine zusätzliche Verbesserung der Gehanstrengung nach BoNT A u. Stimulation mit dem NESS L300™.

Vor BoNT A Behandlung

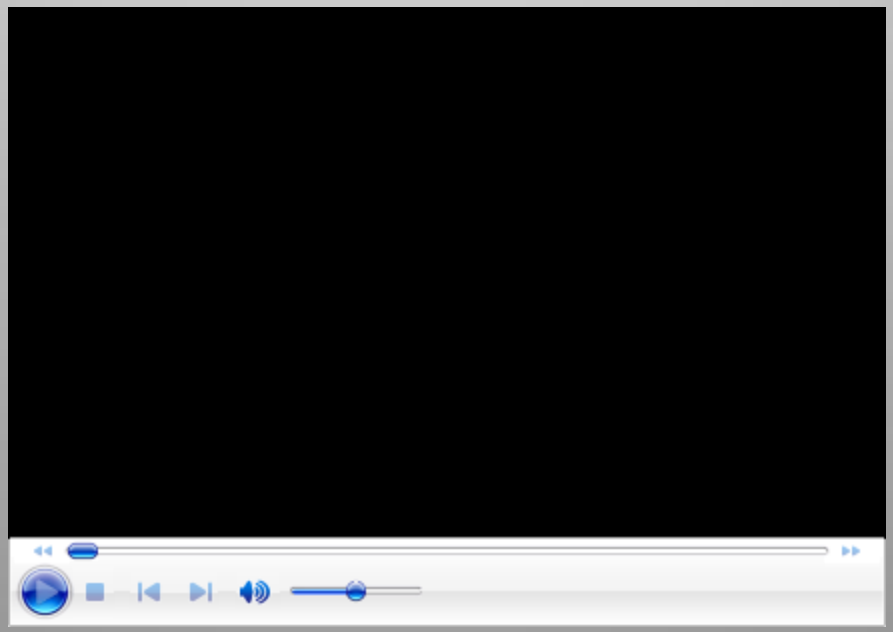


Nach BoNT A Behandlung

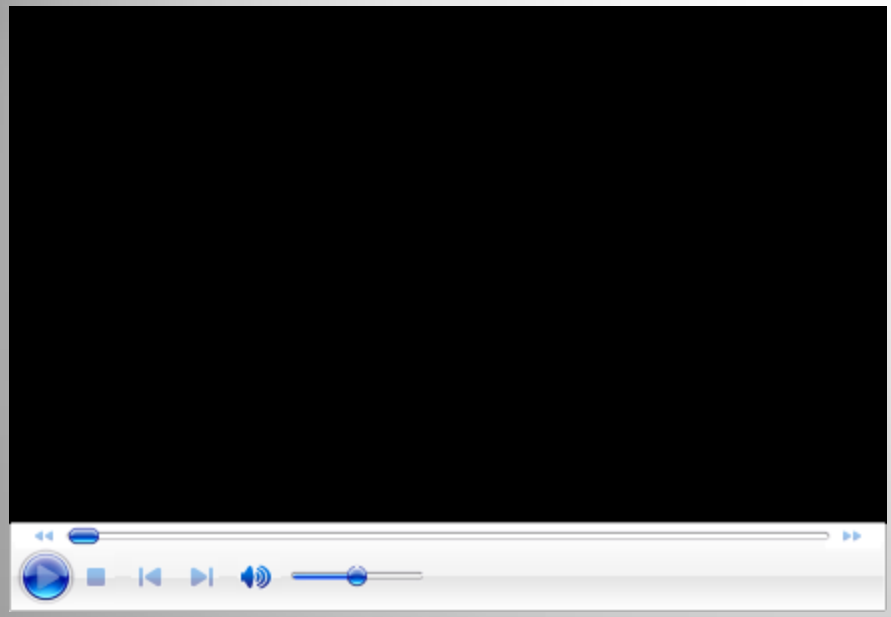


Im Langzeitverlauf BoNT A Behandlung + NESS

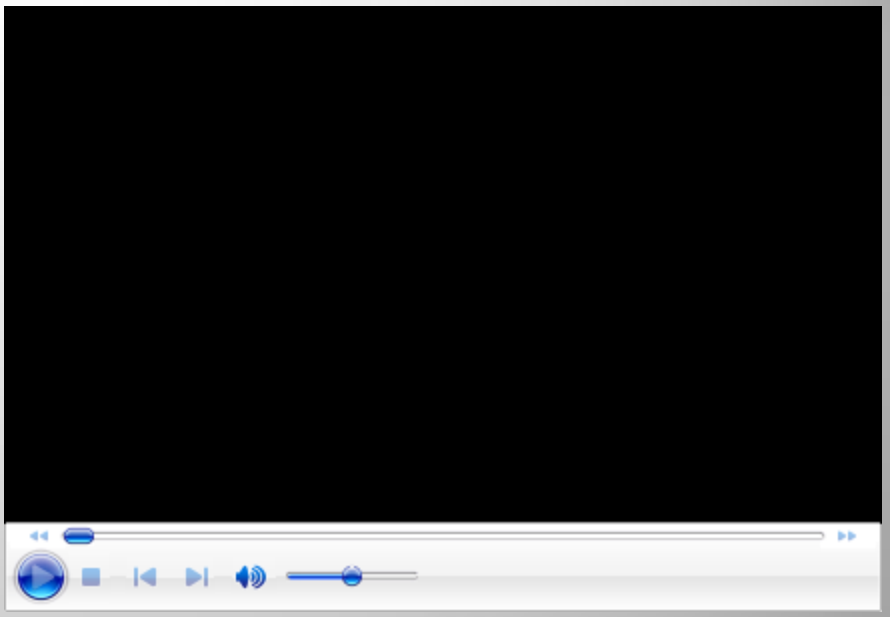
Patient 1



Vor BoNT A Behandlung

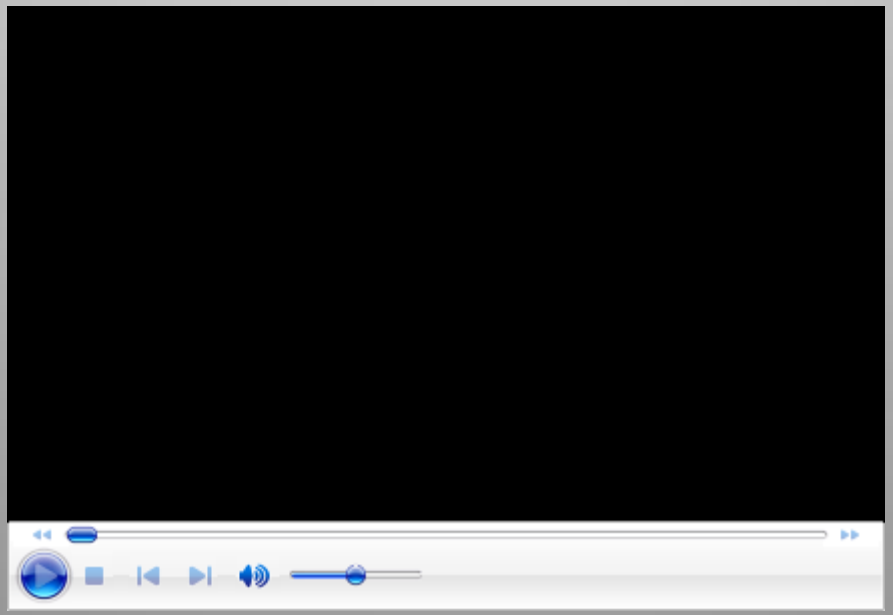


Nach BoNT A Behandlung



Im Langzeitverlauf BoNT A Behandlung + NESS

Patient 2



Zusammenfassung

1. Deutliche Verbesserung des Gehens im Langzeitverlauf (4-5 Jahre) nach BoNT-A Injektion bei einer progredienten Erkrankung

1. Hinweise auf einen zusätzlichen positiven Effekt auf das Gehen bei kombinierter Anwendung von BoNT A und funktionelle Muskelstimulation mit dem NESS L300™

3. Langzeitverlauf der kombinierten Anwendung im tgl. Gebrauch?

4. alternative Stimulationsgeräte?

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!