

Klinische Erfahrungen mit Tizanidin

F. GERSTENBRAND, J. WILLEIT, W. POEWE

Summary

The results of an open long-term clinical trial with Tizanidine in patients with spastic pareses of different etiology are reported. 24 patients were treated for at least 12 months, 10 of these continued treatment for 24 months. The daily dosage of Tizanidine was between 4 and 8 mg per day with an average of 12 mg per day orally. A significant number of patients revealed positive effects of the drug on different clinical parameters of spasticity. The functional status of the patients equally showed improvement. Side effects were of minor significance and often transient. Development of drug tolerance was not observed.

Zusammenfassung

Es wird über die Ergebnisse einer offenen Langzeitstudie mit TIZANIDIN bei Patienten mit spastischen Paresen verschiedener Ätiologie berichtet. 24 Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten, 10 Patienten davon über einen Zeitraum von 24 Monaten behandelt. Die Tagesdosis von Tizanidin lag zwischen 4 und 18 mg, die durchschnittliche Tagesdosis bei 12 mg täglich. Der positive Effekt der Substanz auf die einzelnen Parameter der Spastizität war in einer signifikanten Anzahl der behandelten Patienten feststellbar. Die Bewertung des Funktionsstatus ergab ebenfalls eine Besserung der globalen Behinderung. Nebenerscheinungen zeigten sich nur in geringer und meistens nur passagerer Form. Ein Gewöhnungseffekt war nicht zu beobachten.

Einleitung

Bei der medikamentösen Behandlung der Spastizität sind nicht nur die Wirksamkeit einer Substanz, sondern auch Nebenwirkungen und der Gewöhnungseffekt von Bedeutung. Vor allem sedierende Nebenerscheinungen wirken sich nachteilig

bei der Mobilisierung des spastisch gelähmten Patienten aus. Bei einer Langzeitbehandlung stellen sich mitunter rasch Gewöhnungszeichen mit Nachlassen der antispastischen Wirksamkeit der Substanz ein.

Über das neue Antispastikum Tizanidin liegen eine Reihe experimenteller (2, 9) und klinischer (4, 7, 8) Mitteilungen vor. Bis jetzt gibt es aber noch wenig Berichte über Ergebnisse einer Langzeitbehandlung (3). Im folgenden soll über die Ergebnisse einer offenen Langzeitstudie mit Tizanidin bei Patienten mit zentralen Paresen berichtet werden.

Material und Methode

24 Patienten mit spastischen Paresen verschiedener Ausprägung und unterschiedlicher Genese wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten, 10 davon über 2 Jahre, mit Tizanidin behandelt. Bei der 1-Jahres-Studie handelte es sich um 12 Männer und 12 Frauen im Alter von 13–54 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren. Ätiologisch lag bei 6 Patienten ein Herd parieto-frontal vor, davon bei 2 als Folge eines intracerebralen Hämatom, bei 4 nach einem ischämischen Infarkt. Bei 6 Patienten bestand eine Encephalomyelitis disseminata mit spinaler Herdsymptomatik, bei weiteren 6 eine degenerative Systemerkrankung in Form einer amyotrophen Lateralsklerose bzw. spastischen Spinalparalyse, bei 3 Patienten ein traumatisches Querschnittssyndrom und bei weiteren 3 Patienten ein traumatisch bedingter cerebraler Herd mit spastischer Hemiparese (Tab. 1). An neurologischen Ausfällen bestanden bei 10 Patienten eine spastische Hemiparese, bei 9 eine spastische Tetraparese und bei 5 eine spastische Paraparese der unteren Extremitäten (s. Tab. 1).

Zur Beurteilung der Wirksamkeit des Medikamentes wurden Spastizität, Muskelkraft, Muskelspasmen und Neigung zu Kloni herangezogen und die Patienten monatlich kontrolliert. Der Schweregrad der Spastizität ist nach der Ashworth-

Tab. 1. Zusammenstellung der 24 mit Tizanidin behandelten Patienten über 1 und 2 Jahre.

Anzahl 1 Jahr/2 Jahre	Diagnose	Symptomatik		
		Hemiparese	Tetraparese	Paraparese
6/4	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	6/4	–	–
6/3	Encephalitis disseminata	1	2	3/3
6/2	Systemerkrankungen	–	6/2	–
3/1	Traumatische Rücken- markserkrankungen	–	–	2/1
3/–	Schädelhirnverletzungen	3	–	–

Skala eingestuft worden (1). Bei 5 Patienten war die Spastizität hochgradig, bei 11 Patienten schwer, bei 6 mittelschwer und bei 2 Patienten leicht ausgeprägt. Die Muskelkraft wurde nach einer modifizierten Oxford-Skala gemessen (Tab. 2), die Muskelspasmen und die Neigung zu Kloni entsprechend dem Schweregrad nach einer Punkteskala von 0–4 bzw. 0–2 eingestuft (Tab. 3). Neben der monatlichen

Tab. 2. Tizanidin / Rating Muskelkraft (mod. Oxford-Scale).

- 0 – normale Muskelkraft
- 1 – willkürliche Bewegung zur Überwindung eines leichten Widerstandes
- 2 – willkürliche Bewegung gegen Schwerkraft
- 3 – willkürliche Bewegung vorhanden, Schwerkraft kann jedoch nicht überwunden werden
- 4 – Muskelkontraktion durch Palpation nachweisbar, jedoch ohne Wirkung auf die Gliedmaßen
- 5 – keine willkürliche Bewegungsfähigkeit

Tab. 3. Tizanidin / Rating Spasmen / Klonus.

0 – nicht vorhanden	0 – nicht vorhanden
1 – provozierbar	1 – vorübergehend, erschöpfbar
2 – spontan, gelegentlich	2 – ununterbrochen
3 – spontan, die meiste Zeit	
4 – spontan, die ganze Zeit	

Bewertung wurden am Beginn der Untersuchung nach 3, 7 und 12 Monaten eine funktionelle Bewertung nach der Pedersen-Skala durchgeführt (6), zur Beurteilung der globalen Behinderung die Kurtzke-Skala eingesetzt (5). Zur globalen Beurteilung der motorischen Störungen sind neben Spastizität, Auftreten schmerzhafter Spasmen und Muskelkraft die Gehfähigkeit und allgemeine Beweglichkeit, aber auch die Verträglichkeit der Substanz bewertet und die Wertung wieder nach 3, 7 und 12 Monaten durchgeführt worden, mit der Einstufung in »keine Änderung«, »Verschlechterung«, »Besserung« und »deutliche Besserung«. An Zusatzuntersuchungen waren ophthalmologische Kontrollen mit Spaltlampe, Fundusbeurteilung, Gesichtsfeldprüfung, ferner EKG-Untersuchungen, laborchemische Untersuchungen obligatorisch, ebenfalls am Beginn, nach 3, 7 und 12 Monaten.

Im Verlauf der 2-Jahres-Langzeitbehandlung wurden die Bewertungen der spastischen Symptomatik und deren Veränderung in gleicher Weise kontrolliert wie bei der 1-Jahres-Gruppe. Von insgesamt 10 Patienten bestand bei 4 Patienten eine spastische Hemiparese nach cerebralem Insult, 3 Patienten litten an einer spastischen Para- bzw. Tetraparese der Encephalomyelitis disseminata, 2 Patienten an einer spastischen Tetraparese bei amyotropher Lateralsklerose, bei 1 Patienten bestand eine traumatisch bedingte spastische Paraparese der unteren Extremitäten (s. Tab. 1).

Die Tagesdosis von Tizanidin wurde langsam und einschleichend erreicht, die optimale Tagesdosis individuell festgestellt, mit 3–4 Einzeldosen täglich. Die gesamte Dosis lag zwischen 4 und 18 mg, die durchschnittliche Tagesdosis bei 12 mg. Während der gesamten Behandlungszeit erfolgte keine Verabreichung von anderen antispastisch oder spasmolytisch wirksamen Substanzen.

Klinische Resultate

In der Tabelle 4 sind die Ergebnisse der kontrollierten Behandlung mit Tizanidin zusammengestellt. Gewertet wurden Spastizität, Muskelkraft, Muskelspasmen, Klonusaktivität, Gehfähigkeit, generelle Behinderung und die Blasenfunktion. Die Beurteilung erfolgt nach 3, 7 und 12 Monaten mit den Kriterien »deutliche

Tab. 4. Resultate nach einer 1-Jahres-Behandlung bei 24 Patienten mit spastischen Paresen verschiedener Ätiologie. Bewertung der klinischen Veränderungen.

Symptome	Anzahl der Patienten	Deutliche Besserung nach Monaten			Besserung nach Monaten			Keine Änderung nach Monaten			Verschlechterung nach Monaten		
		3	7	12	3	7	12	3	7	12	3	7	12
Spastizität	24	3	1	0	17	23	24	4	0	0	0	0	0
Spasmen	10	1	0	0	8	10	10	1	0	0	0	0	0
Muskelkraft *	24	1	0	1	11	14	12	12	9	11	0	1	0
Klonismen *	24	0	0	0	6	14	11	18	10	13	0	0	0
Gehfähigkeit	24	0	1	1	20	15	16	4	7	6	0	1	1
Gen. Behinderung *	24	0	1	0	14	15	17	10	7	12	0	1	1
Blasenfunktion	9	0	0	0	1	1	1	8	8	7	0	0	1

* Dieses Symptom war in einer statistisch signifikanten Anzahl der Patienten gebessert (nach 3, 7 und 12 Monaten).

Besserung«, »Besserung«, »keine Änderung« und »Verschlechterung«. Dabei war bei allen Symptomen, mit Ausnahme der Blasenfunktion, eine Besserung in einer statistisch signifikanten Anzahl von Patienten festzustellen (s. Tab. 4). Die prozentuale Besserung in bezug auf die Summen-Scores für Muskelkraft, Klonus, Muskeltonus und Spasmen ist in der Abbildung 1 dargestellt. Für Muskelkraft, Klonus und Muskeltonus war eine bis zu 50%ige Besserung zu verzeichnen, für die Spasmen eine 90%ige Besserung, und zwar stetig zunehmend im gesamten Behandlungsverlauf. Bei 10 Patienten mit schmerzhaften Muskelspasmen an der unteren Extremität war, wie die nächste Abbildung zeigt (Abb. 2), eine Besserung, insbesondere bei den Flexorenspasmen, über den gesamten Zeitraum der Behandlung festzustellen. In der funktionellen Bewertung nach der Pedersen- und Kurtzke-Skala nahm die Zahl der Patienten mit positivem Behandlungseffekt mit

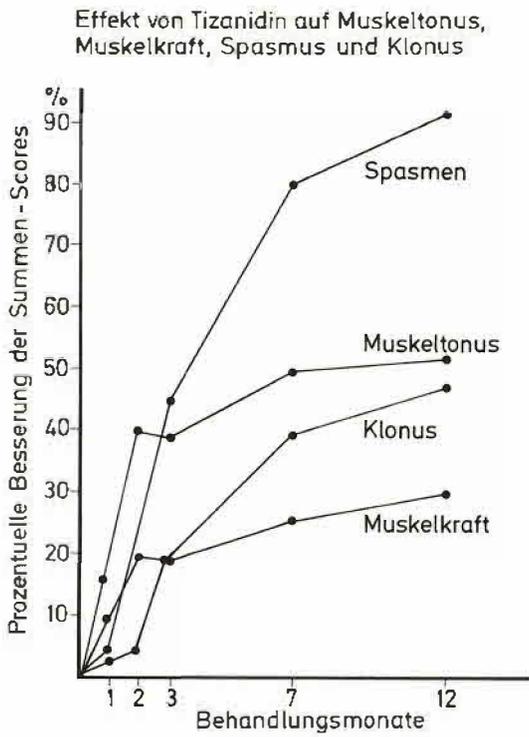


Abb. 1. Resultate nach der Ein-Jahres-Behandlung bei 24 Patienten mit spastischen Paresen verschiedener Ätiologie.

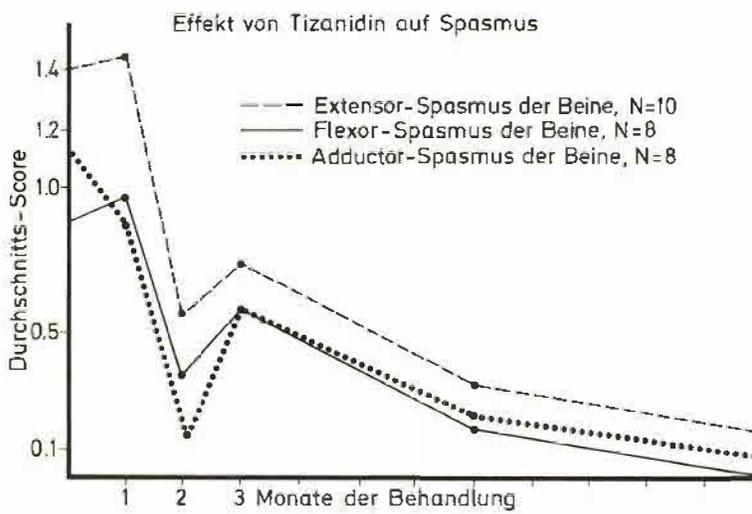


Abb. 2. Resultate der Ein-Jahres-Behandlung bei 24 Patienten mit spastischen Paresen verschiedener Ätiologie.

der Dauer der Behandlung ebenfalls zu (Tab. 5). Bei der Selbstbewertung der Behinderung gaben insgesamt 14 Patienten nach 3 Monaten, 18 Patienten nach 7 Monaten und 17 Patienten nach 12 Monaten eine Besserung der Behinderung an (s. Tab. 5). Die Bewertung der antispastischen Wirkung von Tizanidin nach der Arztbeurteilung und der Selbstbeurteilung zeigt, daß bei 23 bzw. 22 Patienten nach 3 Monaten, bei 24 Patienten nach 7 und 12 Monaten eine Besserung eingetreten war (Tab. 6). Die allgemeine Verträglichkeit im Verlauf der 12 Monate war durchwegs gut (s. Tab. 6). Ein Absetzen des Medikaments war bei keinem der Patienten notwendig.

Tab. 5. Resultate der 1-Jahres-Behandlung mit Tizanidin bei 24 Patienten mit spastischen Paresen verschiedener Ätiologie. Funktionelle Beurteilung.

Parameter	Beurteilte Fälle	Anzahl der Parameter gebessert nach		
		3 Monaten	7 Monaten	12 Monaten
Obere Extremitäten	17	5	7*	9*
Untere Extremitäten	24	4	6	5
Individuelle Leistungsfähigkeit	23	9*	7	9*
Allgemeine Behinderung	24	8*	10*	10*
Selbstbewertung der Behinderung	24	14*	18*	17*

* Eine statistisch signifikante Anzahl von Patienten war gebessert.

Tab. 6. Ergebnisse der Bewertung des gesamten antispastischen Effektes und der allgemeinen Toleranz während der 1-Jahres-Studie mit Tizanidin bei 24 Patienten mit spastischen Paresen verschiedener Ätiologie.

Bewertung des gesamten antispastischen Effektes

Rating	Untersucher Nach Monaten			Patient Nach Monaten		
	3	7	12	3	7	12
Sehr gut	1	1	1	2	2	1
Gut	12	19	19	14	18	20
Mäßig	10	4	4	6	4	3
Schlecht	1	0	0	2	0	0

Bewertung der allgemeinen Verträglichkeit

Rating	3 Monate	7 Monate	12 Monate
Sehr gut	6	2	4
Gut	16	18	19
Mäßig	2	4	1
Schlecht	0	0	0

Tab. 8. Bewertung der klinischen Veränderungen.

Parameter	Anzahl der Patienten	Deutliche Besserung nach		Besserung nach		Keine Änderung nach		Verschlechterung nach	
		1 Jahr	2 Jahren	1 Jahr	2 Jahren	1 Jahr	2 Jahren	1 Jahr	2 Jahren
Spastizität	10	0	0	10	8	0	1	0	1
Spasmen	4	0	0	4	3	0	0	0	1
Klonusaktivität	10	0	0	3	3	7	6	0	1
Muskelkraft	10	1	1	5	2	4	5	0	2
Gehfähigkeit	10	1	1	6	4	2	2	1	3
Gen. Behinderung	10	0	0	7	5	2	2	1	3
Blasenfunktion	4	0	0	1	0	2	2	1	1

Tab. 9. Funktionelle Bewertung.

Parameter	Besserung			Verschlechterung		
	1	1.5	2	1	1.5	2
Obere Extremitäten	2/7	3/9	3/9	1/7	3/9	3/9
Untere Extremitäten	5/10	3/10	4/10	1/10	1/10	1/10
Individuelle Leistungsfähigkeit	4/10	4/10	4/10	1/10	1/10	1/10
Allgem. Behinderung	3/10	4/10	4/10	1/10	1/10	1/10
Selbstbewertung	7/10	8/10	8/10	0	2/10	1/10

* Anzahl der Patienten mit Besserung oder Verschlechterung der Parameter in bezug auf die Gesamtzahl.

Tab. 10.

Bewertung des Gesamtantispastischen Effektes nach 1 und 2 Jahren (N = 10).

Rating	Untersucher nach		Patienten nach	
	1 Jahr	2 Jahren	1 Jahr	2 Jahren
Sehr gut	1	1	1	1
Gut	8	6	8	8
Mäßig	1	3	1	1
Schlecht	0	0	0	0

Bewertung der allgemeinen Verträglichkeit

Rating	1 Jahr	2 Jahre
Sehr gut	1	5
Gut	9	5
Mäßig	0	0
Schlecht	0	0

Tab. 11. Nebenwirkungen bei 10 Patienten mit spastischen Paresen verschiedener Ätiologie während der 2-Jahres-Langzeitbehandlung mit Tizanidin.

Nebenwirkung	Anzahl der Patienten
Müdigkeit	2
Mundtrockenheit	2
Gesamtanzahl der Patienten mit Nebenwirkungen	3/10
Anzahl der Therapieabbrüche	0

faßbaren Grund auf und verschwanden nach vorübergehender Dosisreduktion. Ein Absetzen der Tizanidinbehandlung war nicht notwendig. Die durchgeführten laborchemischen Kontrollen waren unauffällig.

Literatur

- ASHWORTH, B.: Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; *192*: 540-2.
- DAVIES, J.: Selective depression of synaptic transmission of spinal neurons in the cat by a new centrally acting muscle relaxant. 5-Chloro-4-(2-imidazolyl-amino)-2.1.3-benzothiazole (DS 103-282). *Brit. J. Pharmacol.* 1982; *76*: 473-81.
- GERSTENBRAND, F., A. LARINCZ, H. P. LUDIN, E. RINGWALD: Langzeitbehandlung mit dem Imidazolderivat DS 102-282. *Nervenarzt* 1979; *50*: 806-8.
- HASSAN, N., D. L. McLELLAN: Double blind comparison of single doses of DS 103-282, baclofen and placebo for suppression of spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1980; *43*: 1132-6.
- KURTZKE, J. F.: On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology (Minneap.)* 1961; *11*: 686-94.
- PEDERSEN, E.: A rating system for neurological impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1965; *41 (Suppl. 13)*: 557.
- RINGWALD, E., S. J. CAMPION, F. GERSTENBRAND, A. LARNICZ, P. LARNICZ, H. P. LUDIN: Klinische Erfahrungen mit einem neuartigen Myotonolyticum (DS 103-282 Sandoz). *Nervenarzt* 1977; *48*: 355-8.
- RINNE, U. K.: Tizanidin treatment of spasticity in multiple sclerosis and chronic myelopathy. *Curr. Ther. Res.* 1980; *28*: 827-36.
- SAYERS, A. C., H. R. BURCHI, EICHENBERGER: The pharmacology of DS 103-282, a novel myotonolytic agent. *Arzneim. Forsch. Drug Research* 1980; *30*: 793-803.

Diskussion

(Präsentation Gerstenbrand)

Knutsson: I noticed that you reported cases with weakness, and this is about the same proportion that Mortenson and I saw in one study. You reported that muscle strength was down in two cases and walking was deteriorated in three cases. In those patients that reported weakness to us, they actually had problems in walking and standing and it turned out that what the patients experienced and described like a weakness, was actually a decrease of what we usually call spastic crutch. When some patients walk and stand, they need activated tonic stretch reflexes to stand. If you decrease these reflexes, they experience instability and walking deteriorates. The cases which were described in our material as weakness, they experienced weakness, they were actually not weak in muscle strength, the voluntary strength was unchanged, but they had a very marked effect on spasticity and they needed a spastic crutch. Could you comment on this?

Gerstenbrand: Yes. I spoke of this problem before, and we call it »spastische Krücke«. A very important problem is, not to diminish the spasticity too much. If we see, and this is especially the case in patients with spinal cord lesions, that the weakness has increased with a high dose, we reduce it. Another problem is, as I said already, the cerebellar dysfunction. Sometimes we see that the spasticity diminishes, but the cerebellar signs increase.

Jellinger: Ich möchte bestätigen, was Herr Gerstenbrand sagt. Wir haben 4 Patienten völlig außer der Reihe spontan bis zu 3 Jahren nachbehandelt, 2 schwerste MS-Fälle, bettlägerig, bei denen wir mit keinem anderen Medikament die schmerzhaften Spasmen lösen konnten, 1 Patient mit einem Syndrom einer spastischen Spinalparalyse und 1 relativ junger Gymnasialprofessor nach einer Mediathrombose mit massivster Spastik. Wir haben bis zu 3 Jahren keine Einbuße an Kraft, keine Gewöhnung und keinerlei Nebeneffekte gesehen. Eine Frage: Ich habe bei je einem Patienten mit Parkinson mit schweren Dyskinesien je einmal kleine Dosen Baclofen und einmal kleine Dosen Tizanidin verabreicht, mit dem Effekt der schlagartigen Unterbrechung der Dyskinesien mit einem Übergang innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen in eine massive akinetische Krise. Das war ein Experimentum crucis. Frage: Hat jemand im Auditorium ähnliche Erfahrungen? Sie werden durchaus verständlich. Es ist seinerzeit immer wieder von einigen amerikanischen Autoren diese Frage gestellt worden: die Rolle von Baclofen in der Behandlung der späten Dyskinesien.

Sonderdruck aus

Die klinische Wertung der Spastizität

Herausgegeben von

B. CONRAD, R. BENECKE, H. J. BAUER

Mit 75 Abbildungen und 34 Tabellen



F. K. SCHATTAUER VERLAG · STUTTGART – NEW YORK