

H. Göbel^{1,2} · J. Schmid² · A. Heinze¹ · G. Pergande³

¹Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel

²Klinik für Neurologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel

³Abteilung Medizin Deutschland/Neurologie, ASTA Medica AG, Frankfurt am Main

Reduktion der spastischen Muskeltonuserhöhung bei Multipler Sklerose durch das Nonopioidanalgetikum Flupirtin

Eine randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie

Zusammenfassung

Fragestellung: Nach intraperitonealer bzw. intrathekaler Injektion von Flupirtin in analgetischer Dosierung kann bei Ratten eine Reduktion des Muskeltonus beobachtet werden. Der Nachweis einer muskelrelaxierenden Wirksamkeit bei Patienten mit spastisch erhöhtem Muskeltonus steht aus. In dieser Studie sollte deshalb untersucht werden, ob Flupirtin einen spastisch erhöhten Muskeltonus beim Menschen reduzieren kann.

Methode: Die muskelrelaxierende Wirkung von Flupirtin wurde mit der von Tetrazepam und einem Placebo in einem randomisierten, doppelblinden Cross-over-Design verglichen. Untersucht wurden 9 Patienten mit spastischer Tonuserhöhung der unteren Extremitäten. Quantitativer Parameter war das EMG-Aktivitätsintegral des M. rectus femoris bei einer dynamischen Fahrradergometeruntersuchung, das 60, 120 und 180 min nach Applikation der Substanzen bestimmt wurde. Als Maß für den spastisch erhöhten Muskeltonus wurde der EMG-Flächenintegralquotient aus der aktiven und passiven Umdrehungsphase ermittelt. Der Betrag des Integralquotienten ist umgekehrt proportional zur spastischen Aktivität der Muskulatur.

Ergebnisse: Unter Flupirtin zeigte sich eine deutliche Zunahme des EMG-Flächenintegrals bereits nach 60 min (Wirkmaximum). Nach 120 min kam es unter Flupirtin zu einer langsamen Abnahme des Quotienten. Unter Tetrazepam wird das Wirkmaximum erst nach 180 min erreicht. Demgegenüber zeigte sich unter Placebo keine Veränderung, sondern ein gleichbleibend niedriges Niveau

der Quotienten während des Untersuchungszeitraums.

Schlußfolgerung: Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, daß Flupirtin bei pathologisch erhöhtem spastischem Muskeltonus eine muskelrelaxierende Wirkung erzeugt.

Schlüsselwörter

Flupirtin · Spastik · Multiple Sklerose · Fahrradergometrie · Muskelrelaxation

Die spastische Tonuserhöhung der Muskulatur ist ein häufiges Symptom bei Erkrankungen oder Verletzungen des zentralen Nervensystems, die das erste Motoneuron oder das Pyramidenbahnsystem betreffen. Symptome der Spastik sind ein gestörtes Gangbild, Muskelsteife und -krämpfe, so daß die Patienten in den Aktivitäten des täglichen Lebens deutlich eingeschränkt sind. Ziel der Therapie der Spastik ist es, das Ausmaß der spastischen Tonuserhöhung zu reduzieren, um eine verbesserte Funktion zu erreichen, ohne die Patienten durch eine über das erwünschte Maß hinausgehende Muskelschwäche in ihrer Aktivität weiter zu behindern. So benötigen Patienten mit schweren Paresen der unteren Extremität die spastische Tonuserhöhung zum Gehen und Stehen, während die gleichzeitig gesteigerte Reflexaktivität zur Limitierung der Beweglich-

keit führt. Ein häufiger Nachteil derzeit verfügbarer Myotonolytika, wie Baclofen, Diazepam, Tetrazepam oder Dantrolen, liegt neben einer Schwächung der ohnehin paretischen Muskulatur in einem zentral dämpfenden Effekt. Diazepam besitzt als unerwünschte Wirkung bei der Einnahme über einen längeren Zeitraum zudem einen Gewöhnungseffekt im Sinn eines Suchtpotentials [10].

Das Nonopioidanalgetikum Flupirtin wird zur Therapie von Schmerzzuständen unterschiedlicher Genese eingesetzt [16]. Als Wirkmechanismus werden eine Hemmung der Fortleitung nozizeptiver afferenter Erregungen auf spinaler Ebene und eine Verminderung der Fortleitung von nozizeptiven Impulsen zum Thalamus angenommen [4]. Dabei konnte gezeigt werden, daß der antinozizeptive Wirkmechanismus von Flupirtin sich vom Wirkmechanismus der Opiate, der Benzodiazepine oder der Barbiturate unterscheidet.

Die durch Flupirtin induzierte Analgesie wird unter Beteiligung von descendierenden noradrenergen schmerzmodulierenden Fasersystemen bewirkt [25]. Tierexperimentell konnte zudem für Flupirtin im analgetischen Dosisbereich eine zursätzliche muskelrelaxierende Wirkung in der Größenordnung

Prof. Dr. H. Göbel
Neurologisch-verhaltensmedizinische
Schmerzklinik Kiel in Kooperation
mit der Universität Kiel,
Heikendorfer Weg 9–27, D-24149 Kiel

H. Göbel · J. Schmid · A. Heinze · G. Pergande

Reduction of spastic increased muscle tone in multiple sclerosis by the nonopioid analgesic flupirtine

Abstract

Objectives: A reduction of muscle tone in rats can be found after intraperitoneal or intrathecal injection of flupirtine in analgetic doses. However, a muscle-relaxing effect in patients with spasticity has not yet been shown. In this study we investigated whether flupirtine can reduce the increased muscle tone in patients with spasticity.

Methods: The muscle-relaxing effect of flupirtine was compared to that of tetrazepam and of placebo in a randomised, double-blind, cross-over design. Altogether 9 patients with spastically increased muscle tone of the lower limbs were investigated. The EMG activity integral of the rectus femoris muscle was chosen as quantitative parameter for degree and change of muscle tone. The EMG activity integral was measured using a dynamic bicycle ergometer 60, 120 and 180 min after administration of the tested drugs. The degree of spasticity was measured as the quotient of the EMG activity integral of the active and passive rotation phase. This quotient is inversely proportional to the spastic muscle activity.

Results: With flupirtine a significant increase in the EMG activity integral was found after 60 min (maximum effect). From 120 min it showed a slow decline. With tetrazepam the maximal effect was reached after 180 min. Placebo did not change the EMG activity integral during the experiment.

Conclusion: These results support the thesis that flupirtine has a muscle-relaxing effect in patients with pathologically increased muscle tone.

Key words

Flupirtine · Spasticity · Multiple sclerosis · Bicycle ergometer · Muscle relaxation

von Standardmuskelrelaxanzien nachgewiesen werden [17].

In Reflexuntersuchungen an der Ratte bewirkt Flupirtin eine Reduktion des polysynaptischen Flexorreflexes, während der monosynaptische H-Reflex unbeeinflusst bleibt. Da die Reduktion des Flexorreflexes durch gleichzeitige Gabe von *N*-Methyl-D-Aspartat (NMDA) aufgehoben werden kann, wird eine mögliche Involvierung von NMDA-Mechanismen bei der muskelrelaxierenden Wirkung von Flupirtin diskutiert [23]. Reflexuntersuchungen an gesunden Probanden zeigten ähnliche Ergebnisse: Flupirtin reduziert auch hier den polysynaptischen Flexorreflex und läßt den monosynaptischen H-Reflex unbeeinflusst. Darüber hinaus konnte im Rahmen posturografischer Untersuchungen für Flupirtin eine signifikante Reduktion der ML-Antwort nachgewiesen werden [27]. Ein möglicher therapeutischer Effekt von Flupirtin bei Morbus Parkinson und bei spastischen Störungen wurde hieraus abgeleitet.

Obwohl Flupirtin in mehreren präklinischen Untersuchungen eine NMDA-antagonistische Wirkung gezeigt hat [18, 21] konnte eine Bindung an den bis jetzt bekannten Bindungsstellen des NMDA-Rezeptors bisher nicht nachgewiesen werden [19]. Neueren Untersuchungen zufolge scheint Flupirtin über einen intrazellulären Wirkmechanismus den durch Stimulation des NMDA-Rezeptors induzierten Kalziumeinstrom in die Zelle zu modulieren [29].

Flupirtin ist beim Menschen gut verträglich: Hauptnebenwirkungen sind Müdigkeit und Schwindel.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit spastischer Tonuserhöhung der Muskulatur bei diagnostisch gesicherter Multipler Sklerose untersucht. Die Multiple Sklerose ist eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen in Mittel- und Nordeuropa sowie Nordamerika. Zu den bedeutsamsten Symptomen bei Multipler Sklerose gehören motorische Störungen durch pathologische Veränderungen im Bereich des 1. Motoneurons und der Pyramidenbahn. Eine spastische Tonuserhöhung der Muskulatur bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit stellt die am stärksten sozial einschränkende Beeinträchtigung des motorischen Systems bei Multipler Sklerose dar [5].

Ziel der vorliegenden Studie war es, die antispastische Aktivität von Flupirtin bei Patienten mit Multipler Sklerose in einem speziellen Modell zur Messung der spastischen Tonuserhöhung der Muskulatur zu quantifizieren. Dazu wurde die muskelrelaxierende Wirkung von Flupirtin mit der Wirkung von Tetrazepam und Placebo in einem randomisierten und doppelblinden Cross-over-Design verglichen.

Material und Methode

Patienten

An der Studie nahmen insgesamt 9 Patienten teil, 2 Frauen und 7 Männer. Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 aufgelistet. Alle 9 Patienten litten an einer spastischen Tonuserhöhung der unteren Extremität infolge einer diagnostisch gesicherten Multiplen Sklerose. Die Krankheitssymptome bestanden zwischen 1,5 und 18 Jahre, bei einem arithmetischen Mittel von 7,5 Jah-

Tabelle 1
Demographische Daten der Patienten

| | |
|---|-------------|
| Anzahl | 9 |
| <i>Geschlecht</i> | |
| Frauen | 2 |
| Männer | 7 |
| <i>Alter</i> | |
| Minimum | 31 Jahre |
| Maximum | 66 Jahre |
| Arithmetisches Mittel | 46,6 Jahre |
| Standardabweichung | 12,3 Jahre |
| <i>Größe</i> | |
| Minimum | 168 cm |
| Maximum | 188 cm |
| Arithmetisches Mittel | 176,8 cm |
| Standardabweichung | 6,3 cm |
| <i>Gewicht</i> | |
| Minimum | 55 kg |
| Maximum | 84 kg |
| Arithmetisches Mittel | 72,2 kg |
| Standardabweichung | 9,5 kg |
| <i>Dauer der Erkrankung (Multiple Sklerose)</i> | |
| Minimum | 16 Monate |
| Maximum | 216 Monate |
| Arithmetisches Mittel | 92 Monate |
| Standardabweichung | 78,4 Monate |

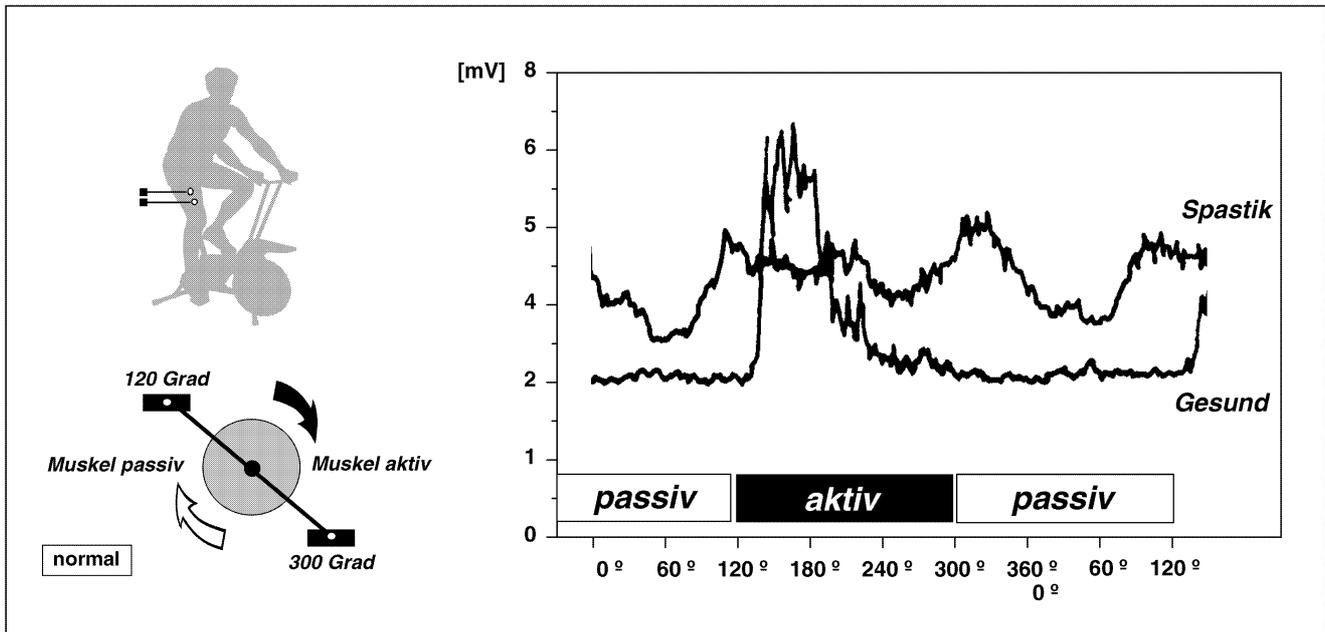


Abb. 1 ▲ Bestimmung des quantitativen Ausmaßes und der Veränderung der spastischen Bewegungsstörung durch das Oberflächen-EMG-Aktivitätsintegral des M. rectus femoris während einer Fahrradergometeruntersuchung. Durch eine Triggerschaltung, die jeweils bei Start der Umdrehung bei einer Pedalstellung von 180° aktiviert wurde, kann die EMG-Oberflächenaktivität direkt den Winkelgraden zugeordnet werden. Zur quantitativen Analyse wurden die EMG-Flächenintegrale während der aktiven und passiven Phase der Pedalbetätigung von je 100 Pedalumdrehungen nach Gleichrichtung erfaßt und durch einen Rechner gemittelt. Bei ungestörter Motorik zeigt sich während der aktiven Drehphase der Pedalbewegung eine ausgeprägte EMG-Aktivität zwischen 120° und 300° (aktiver Bereich). Bei zunehmender Spastik zeigt sich auch in den Winkelbereichen 300–120° (passiver Bereich) eine erhöhte EMG-Aktivität

ren. Keiner der Patienten befand sich während der Studiendurchführung in einem akuten Schub der Multiplen Sklerose. Von den Patienten wurden 3 Tage vor und während der Studiendurchführung keine anderen myotonolytischen Medikamente eingenommen. Als Begleitmedikation nahmen 3 Patienten das Immunsuppressivum Azathioprin ein.

Einschlußkriterien

Als Einschlußkriterium galt das Bestehen eines spastischen Syndroms im Bereich der unteren Extremitäten bei diagnostisch geklärt Läsion des 1. Motoneurons. Die Erfassung der spastischen Bewegungsstörung erfolgte durch eine klinische Untersuchung. Als klinische Zeichen der Spastik galten dabei die Tonuserhöhung bei passiver Bewegung, das Taschenmesserphänomen und als Zeichen einer Schädigung des 1. Motoneurons das Auftreten pathologischer bzw. gesteigerter Muskeleigenreflexe. Die Spastik und die damit einhergehende Bewegungsstörung sollten jedoch

nur maximal so weit ausgeprägt sein, daß die Patienten noch in der Lage waren, selbständig zu gehen und eine Fahrradergometeruntersuchung durchzuführen. Als weitere Einschlußkriterien galten das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung der teilnehmenden Patienten sowie eine mindestens 3tägige Auswaschphase für Myotonolytika vor den einzelnen Untersuchungsterminen.

Quantitative Erfassung der Spastik

Als Parameter zur Bestimmung des quantitativen Ausmaßes und der Veränderung der spastischen Bewegungsstörung diente das Oberflächen-EMG-Aktivitätsintegral des M. rectus femoris während einer Fahrradergometeruntersuchung, wie sie von Benecke et al. beschrieben wurde [2]. Die Patienten setzten sich auf ein stationäres Fahrrad und bewegten die Pedale bei konstanter Belastung von 50 W mit einer Frequenz von 50 Umdrehungen/min. Die Umdrehungsfrequenz wurde den Patienten über ein Tachometer angezeigt. Die Be-

wegung konnte somit stereotyp wiederholt werden und intra- bzw. interindividuelle Unterschiede durch den standardisierten Bewegungsablauf weitgehend ausgeschlossen werden. Zudem konnten auch stark bewegungseingeschränkte Patienten die Bewegungsaufgabe ausführen. Zur Erfassung der spastischen Tonuserhöhung im Bereich des Oberschenkels wurde die EMG-Oberflächenaktivität des linken M. rectus femoris während der Pedalumdrehung aufgezeichnet. Die Ableitung der Muskelaktivitäten erfolgte über bipolare Oberflächen Elektroden, welche im Abstand von 4 cm auf dem Muskelbauch des linken M. rectus femoris platziert wurden (Abb. 1). Durch eine Triggerschaltung, die jeweils beim Start der Umdrehung bei einer Pedalstellung von 180° aktiviert wurde, d. h. bei der höchsten Stellung des rechten Pedals, konnte die EMG-Oberflächenaktivität direkt den Winkelgraden zugeordnet werden. Die erhaltenen EMG-Potentiale wurden zunächst gleichgerichtet verstärkt und durch einen Frequenzfilter geleitet. Danach wurden die Potentiale durch einen Rechner während der 100 Umdrehungen online gemittelt und auf einem 2-Kanal-Schreiber angezeigt, wobei auf Kanal 1 die Muskelpotentiale der aktuellen Pedalumdrehung und auf Kanal 2 die gemittelten Muskelaktivitätsintegrale registriert wurden.

Zur quantitativen Analyse wurden die EMG-Flächenintegrale während der aktiven und passiven Phase der Pedal-

Tabelle 2
Versuchssequenzen

| Sequenz | Männer | Frauen | Total |
|------------------------------|--------|--------|-------|
| Flupirtin-Tetrazepam-Plazebo | 2 | 1 | 3 |
| Tetrazepam-Plazebo-Flupirtin | 3 | 0 | 3 |
| Plazebo-Flupirtin-Tetrazepam | 2 | 1 | 3 |
| Total | 7 | 2 | 9 |

betätigung von je 100 Pedalumdhaltungen nach Gleichrichtung erfaßt und durch einen Rechner gemittelt. Bei ungestörter Motorik zeigte sich während der aktiven Drehphase der Pedalbewegung eine ausgeprägte EMG-Aktivität zwischen 120° und 300° (aktiver Bereich in Abb. 1), das Maximum der Amplitude lag bei etwa 210°. Bei zunehmender Spastik zeigte sich auch in den Winkelbereichen von 300–120° (passiver Bereich in Abb. 1) eine erhöhte EMG-Aktivität, da der Agonist den erhöhten spastischen Tonus des Antagonisten überwinden muß. Zur operationalen Erfassung der spastischen Aktivität wurde der Quotient aus dem Flächenintegral der EMG-Aktivität während des aktiven und des passiven Drehbereichs definiert (Abb. 1). Der Betrag des Integralquotienten der EMG-Aktivitätsintegrale verhält sich dabei umgekehrt proportional zur spastischen Aktivität.

Versuchsdesign

Die Untersuchung wurde unter Beachtung des deutschen Arzneimittelgesetzes, den EG-GCP-Richtlinien sowie der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Votum der lokalen Ethikkommission wurde eingeholt. Die Patienten erhielten eine schriftliche Aufklärung über Zweck und Durchführung der Studie und gaben ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme. Die Studie wurde in Form einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie im 3fach Cross-over-Design durchgeführt. Die Patienten erhielten die 3 Wirksubstanzen entsprechend dem Randomisierungsschema (Tabelle 2).

In einer Voruntersuchung wurden die Patienten für die Studie ausgewählt, die sich wegen spastischer Zustände der Skelettmuskulatur bei Multipler Sklerose in ambulanter Behandlung befanden. Es schloß sich eine mindestens 3tä-

gige Auswaschphase an, in der keine Myotonolytika oder Benzodiazepine eingenommen werden durften. Zum Termin 2 (Untersuchung der Wirksamkeit der 1. Prüfsubstanz) erschienen die Patienten um 8 Uhr morgens nüchtern in der Klinik. Nach Bestimmung der EMG-Basisdaten erfolgte die Einnahme der ersten Prüfmedikation. Die EMG-Analyse wurde 60, 120 und 180 min nach Einnahme der Prüfsubstanz wiederholt. Nach einer mindestens 3tägigen Auswaschphase erschienen die Patienten zum Termin 3 (Untersuchung der Wirksamkeit der 2. Prüfsubstanz) und nach weiteren 3 Tagen zum Termin 4 (Untersuchung der Wirksamkeit der 3. Prüfsubstanz). In einer Abschlußuntersuchung nach weiteren 3 Tagen wurden die Patienten nochmals klinisch neurologisch untersucht und mögliche unerwünschte Ereignisse registriert.

Medikamente

Die Einnahme der Medikation erfolgte doppelblind jeweils nüchtern mit 250 ml Wasser in Form von 4 identischen Hartgelatine kapseln pro Versuchsbedingung. Versuchsbedingung 1 bestand aus der Gabe von 300 mg Flupirtin (3 Kapseln mit je 100 mg und eine weitere, identisch aussehende Plazebokapsel), Versuchsbedingung 2 aus der Gabe von 100 mg Tetrazepam (2 Kapseln mit je 50 mg und 2 weitere, identisch aussehende Plazebokapseln), Versuchsbedingung 3 aus der Gabe von 4 identisch aussehenden Plazebokapseln ohne aktiven Wirkstoff.

Statistische Analyse

Die Daten der EMG-Analyse wurden als stetige Größen betrachtet und mittels Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum beschrieben. Für den Vergleich des Inte-

gralquotienten zwischen den Behandlungsgruppen wurde der Wilcoxon Vorzeichenrangtest herangezogen.

Gemäß Prüfplan wurden alle Patienten als Responder definiert, solange der Integralquotient in der Beobachtungsphase, also sowohl 60, 120 als auch 180 min nach der Applikation, höher als der entsprechende Ausgangswert war. Für die Response-Anteile wurden 95 %-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson bestimmt. Eine Beurteilung der Behandlungseffekte in diesem Parameter wurde anhand derjenigen Patienten vorgenommen, die unter 2 zu vergleichenden Behandlungen nicht identisches Responderverhalten zeigten. Für den statistischen Vergleich wurden McNemar-Tests verwendet.

Ergebnisse

EMG-Integral während der aktiven Pedaldrehphase (Winkelbereich 120–300°)

Tabelle 3 stellt die statistischen Kenngrößen der EMG-Aktivität im Bereich 120–300° spezifiziert nach den 3 Behandlungsgruppen dar. In der Flupirtingruppe liegen alle Gruppenmittel nach Gabe der Prüfmedikation über den Werten vor der Verabreichung, wobei das Ausmaß der Veränderung, bezogen auf den Ausgangswert, durchschnittlich bei etwa +40 % liegt. Die EMG-Aktivitäten während der aktiven Pedaldrehphase unter Behandlung mit Tetrazepam und Plazebo bleiben dagegen jeweils nahezu konstant. Unter Vernachlässigung des absoluten Betrags der jeweiligen Veränderungen und bezogen auf den 180-min-Wert zeigt sich nach Flupirtingabe bei 7 der 9 Patienten eine Zunahme der EMG-Aktivität, während eine Zunahme nach Tetrazepam- bzw. Plazebogabe jeweils nur bei 4 Patienten zu beobachten ist.

EMG-Integral während der passiven Pedaldrehphase (Winkelbereich 300–120°)

Die Werte des EMG-Integrals während der passiven Pedaldrehphase (Winkelbereich 300–120°) sind ebenfalls in Tabelle 3 dargestellt. In den Verumgruppen zeichnet sich im zeitlichen Verlauf eine Reduktion dieser EMG-Aktivität ab, die in der Flupirtingruppe bereits nach 60 min am ausgeprägtesten ist, während

sie unter Tetraxepam stetig zunimmt. In der Placebogruppe zeigt sich im Kontrast zu den Verumbedingungen eine Erhöhung der EMG-Aktivität während der Beobachtungszeit.

EMG-Integralquotient

Als Hauptzielparameter für die Erfassung der spastischen Aktivität wurde der Quotient aus den oben beschriebenen EMG-Integralabschnitten definiert. Tabelle 3 listet die Mittelwerte der Integralquotienten auf. Bei Betrachtung der Variabilität des Integralquotienten über den Behandlungsverlauf zeigt sich, daß es in den Verumgruppen und hier besonders unter Flupirtin zu relativ großen Veränderungen in den Standardabweichungen kommt. So beträgt die Standardabweichung unter Flupirtin nach 120 min mit 1,98 mehr als das 4Fache des Ausgangswerts von 0,45.

Im Beobachtungszeitraum von 3 h nach der Medikamenteneinnahme zeigt sich bei der Einnahme von Tetraxepam nach einer zwischenzeitlichen Reduktion nach einer Zeitdauer von 60 min eine Erhöhung des Integralquotienten (Tabelle 3 bzw. Abb. 2) nach 180 min. Unter Flupirtinbehandlung findet sich eine Erhöhung des Integralquotienten bereits nach 60 min. Die mit Placebo behandelten Patienten weisen dagegen eine kontinuierliche geringgradige Reduktion des Quotienten während des Beobachtungszeitraums auf. Abb. 2 stellt den nach

Behandlungen spezifizierten, kompletten Verlauf der relativen Veränderungen im Vergleich zu den Ausgangswerten dar.

Zur statistischen Analyse der Veränderungen wurde zunächst zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten über alle Zeitpunkte hinweg die größte jeweils unter einer Behandlung vorkommende Veränderung des Integralquotienten erfaßt und mit dem Wilcoxon-Test auf signifikante Unterschiede verglichen. Die Zunahme ist im Median unter Flupirtin mit 1,93 am größten, gefolgt von Tetra-

zepam mit 1,24. Unter Placebo ist der Median der Veränderung 0. Der Vergleich der Verumgruppen zu Placebo mittels Vorzeichenrangtest von Wilcoxon ergibt für Flupirtin vs. Placebo eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,027$ und für den Vergleich von Tetraxepam vs. Placebo von $p=0,203$.

Wird eine durchgehende Erhöhung der Integralquotienten in der Beobachtungsphase nach der Medikation als Therapieerfolg (Response) aufgefaßt, solange jeweils alle Werte (60, 120 und 180 min nach der Applikation) höher als der entsprechende Ausgangswert sind, ergeben sich die in Tabelle 4, 5 aufgelisteten Responderquoten. Für die Beurteilung des Behandlungserfolgs in dieser Cross-over-Studie ist es jedoch notwendig, sich auf die Patienten zu konzentrieren, die bei den 3 Behandlungen unterschiedliches Responseverhalten gezeigt haben. Diese intraindividuelle Betrachtung zeigt, daß von den 8 Respondern unter Flupirtin gleichzeitig 6 Non-Responder unter Tetraxepam bzw. Placebo sind. Umgekehrt wird jeweils 1 Patient, der Non-Responder unter Flupirtin war, zum Responder unter Tetraxepam bzw. Placebo. Der statistische Vergleich dieser Diskordanzen mittels McVemar-Test liefert p -Werte von $p=0,063$ für Flupirtin vs. Placebo und Flupirtin vs. Tetraxepam sowie $p=0,750$ für Tetraxepam vs. Placebo.

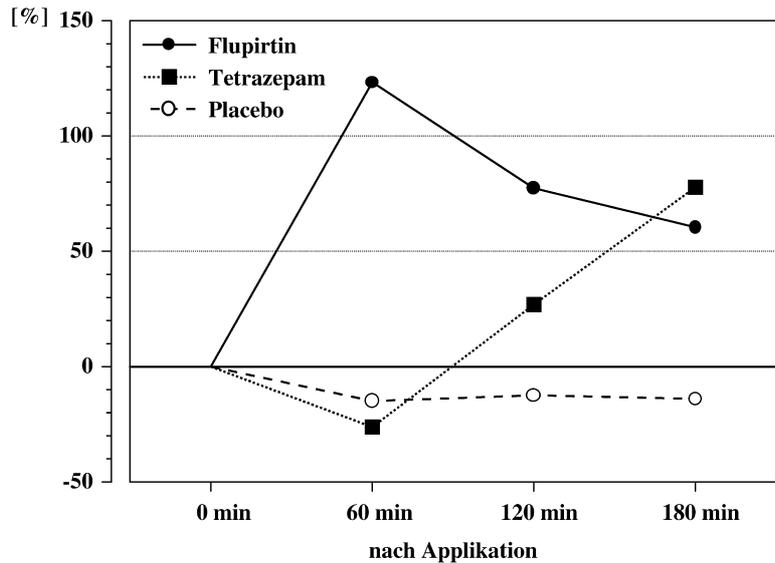


Abb. 2 ▲ Veränderung der EMG-Quotienten im Zeitraum von 180 min nach der Behandlung, Median der relativen EMG-Quotient-Zunahme

Tabelle 3

Integral der EMG-Aktivitäten (MV×Winkelgrad) während der aktiven (120–300°) und der passiven (300–120°) Pedaldrehphasen sowie Integralquotienten während der verschiedenen experimentellen Bedingungen

| | Vorher | Nach 60 min | Nach 120 min | Nach 180 min |
|--|------------|-------------|--------------|--------------|
| 120–300° (aktiv) | | | | |
| Flupirtin | 139,1±46,3 | 175,5±75,7 | 184,8±57,5 | 180,0±48,9 |
| Tetraxepam | 176,9±61,4 | 174,1±92,2 | 176,2±69,3 | 167,3±56,4 |
| Placebo | 167,9±41,9 | 177,0±70,4 | 166,2±63,9 | 174,5±41,2 |
| 300–120° (passiv) | | | | |
| Flupirtin | 140,0±50,3 | 75,0±38,7 | 91,7±36,1 | 111,5±53,5 |
| Tetraxepam | 132,5±42,1 | 142,8±97,3 | 111,2±60,2 | 91,6±37,1 |
| Placebo | 86,8±23,7 | 113,2±77,5 | 113,8±52,4 | 109,3±53,3 |
| Integralquotienten (aktiv/passiv) | | | | |
| Flupirtin | 1,08±0,45 | 2,82±1,69 | 2,58±1,98 | 1,87±0,75 |
| Tetraxepam | 1,45±0,56 | 1,74±1,21 | 1,96±1,09 | 2,09±0,96 |
| Placebo | 2,03±0,66 | 2,05±1,16 | 1,98±1,34 | 1,81±0,71 |

Tabelle 4

Anteil der Patienten, die eine Erhöhung der Integralquotienten, d. h. eine Verbesserung der Spastik während der Therapie aufweisen

| | Absoluter Anteil | Relativer Anteil [%] | 95%-Konfidenzintervall [%] |
|------------|------------------|----------------------|----------------------------|
| Flupirtin | 8/9 | 89 | 50,7–99,4 |
| Tetrazepam | 3/9 | 33 | 9,0–69,1 |
| Plazebo | 3/9 | 33 | 9,0–69,1 |

Verträglichkeit und unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden während und nach jeder Meßperiode erfragt (Tabelle 6). Insgesamt zeigten sich UAW bei 6 Patienten mit Flupirtin-, bei 5 Patienten mit Tetrazepam- und bei 1 Patienten unter Plazebobehandlung. Häufigste Einzelnenennung war Müdigkeit mit je 5 Nennungen unter Flupirtin und Tetrazepam sowie 1 Nennung unter Plazebo.

Diskussion

Eine über die klinisch-neurologische Untersuchung hinausgehende objektive und quantitative Erfassung des Syndroms der spastischen Muskeltonuserhöhung ist wichtige Voraussetzung für die Erfolgskontrolle therapeutischer Interventionen. Ein methodisches Problem ist dabei die meist geringe Korrelation zwischen einer elektrophysiologisch und klinisch faßbaren spastischen Tonuserhöhung [3, 13]. So wurde bei der Untersuchung von Patienten, die eine solche Störung aufwiesen, in der Regel eine verstärkte phasische Reflexantwort im Elektromyogramm (EMG) gefunden, die jedoch nur inkonstant mit einer vermehrten motorischen Antwort einherging [3, 13]. Auch die verstärkten Muskeleigenreflexe gehen oft nicht mit einer veränderten elektro-mechanischen Kopplung der Muskelaktivität einher [24]. Die Ursache für diese Beobachtung scheint in einer vermehrten Synchronisation der Aktivität der α -Motoneuronen zu liegen, die eine überdimensionale EMG-Aktivität vortäuscht [28]. Auch der H- und M-Reflex und die Vibrationshemmung des H-Reflexes scheinen keinen Rückschluß auf die tatsächliche Stärke der Spastik zuzulassen [7, 14, 26], wie sie aus klinischen Scores z.B. der Ash-

worth-Skala [1] und klinischen Beobachtungen hervorgeht.

Zur eigentlichen Pathophysiologie der Spastik bestehen mehrere Theorien, die auf verschiedenen morphopathologisch und elektrophysiologisch faßbaren Veränderungen sowohl auf neuronaler als auch muskulärer Ebene selbst beruhen. Auf die einzelnen Theorien soll in diesem Zusammenhang nicht genauer eingegangen werden, einige für die vorliegende Studie wichtige Aspekte seien jedoch erwähnt: die gesteigerten Muskeleigenreflexe, im Bereich der unteren Extremität v. a. der Strecksehnenreflex [12], und der strukturelle Umbau der betroffenen Muskulatur [6], der von einigen Autoren als wichtigste pathophysiologische Determinante der Spastik angesehen wird [9]. Von pathophy-

logischer Evidenz sind weiterhin lokale Umbauprozesse im Rückenmark (Sprouting-Theorie [15]) sowie Veränderungen des Recruitments von Nervenfasern und deren Erregungsmuster auf spinaler Ebene [20].

Die hier verwandte Methode (online EMG-Ableitung bei zyklischer Agonist-Antagonist-Aktivierung der Muskulatur auf einem Fahrradergometer) zur Quantifizierung einer spastischen Tonuserhöhung der Muskulatur bietet mehrere Vorteile. Zum einen wird mit der Untersuchung auf dem Fahrradergometer ein zyklisches Bewegungsmuster an der unteren Extremität untersucht, das lediglich geringen Störfaktoren und damit geringen intra- und interindividuellen Unterschieden ausgesetzt ist. Zum anderen wird bei dieser methodischen Anordnung eine Kombinationsbewegung aus aktiver Kontraktion der agonistischen und passiver Dehnung der antagonistischen Muskulatur untersucht. Weiterhin ist eine Untersuchung von Patienten mit zusätzlichen Paresen, z.B. im Bereich der oberen Extremität, durchaus möglich und für den Patienten wenig belastend [2].

Durch die gezeigte muskelrelaxierende Wirkung von Flupirtin am Menschen besteht Evidenz, daß das Pharma-

Tabelle 5

Anteil der Patienten, die eine Erhöhung des Integralquotienten aufweisen (Einzeldarstellung)

| | | Plazebo | | |
|------------|---------------|------------|---------------|--------|
| | | Responder | Non-Responder | Gesamt |
| Flupirtin | Responder | 2 | 6 | 8 |
| | Non-Responder | 1 | 0 | 1 |
| | Gesamt | 3 | 6 | 9 |
| | | Tetrazepam | | |
| | | Responder | Non-Responder | Gesamt |
| Flupirtin | Responder | 2 | 6 | 8 |
| | Non-Responder | 1 | 0 | 1 |
| | Gesamt | 3 | 6 | 9 |
| | | Plazebo | | |
| | | Responder | Non-Responder | Gesamt |
| Tetrazepam | Responder | 2 | 1 | 3 |
| | Non-Responder | 1 | 5 | 6 |
| | Gesamt | 3 | 6 | 9 |

Tabelle 6
Absolute Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen während der verschiedenen experimentellen Bedingungen bei den 9 untersuchten Patienten

| Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | Flupirtin | Tetrazepam | Plazebo |
|------------------------------------|-----------|------------|---------|
| Müdigkeit | 5 | 5 | 1 |
| Gleichgewichtsstörungen | 2 | 1 | 0 |
| Schwindel | 2 | 1 | 0 |
| Konzentrationsschwäche | 1 | 1 | 1 |
| Allgemeine Schwäche | 1 | 1 | 0 |
| Übelkeit | 1 | 1 | 0 |
| Tremor | 1 | 0 | 0 |
| Diarrhö | 0 | 2 | 0 |
| Verwirrtheit | 0 | 2 | 0 |
| Gangunsicherheit | 0 | 1 | 0 |
| Magenschmerzen | 0 | 1 | 0 |
| Parästhesien | 0 | 1 | 0 |

kon nicht nur analgetische Eigenschaften besitzt, sondern auch motorische Systeme modulieren kann. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß mit der Anwendung von Flupirtin ein rasch einsetzender antispastischer Effekt auf die von spastischer Tonuserhöhung betroffene Muskulatur erreicht werden kann. Entgegen üblichen Myotonolytika, wie den Benzodiazepinen, Baclofen oder den meist toxischen kompetitiven NMDA-Antagonisten, zeichnet sich Flupirtin durch seine gute Verträglichkeit aus [11]. Die großen individuellen Unterschiede in der Effizienz einer antispastischen Pharmakotherapie mit Flupirtin, wie sie sich in der vorliegenden Studie darstellen, könnte mit der Vielzahl der oben genannten Veränderungen, die individuell unterschiedlich ausgeprägt sein können, erklärt werden. Beim einzelnen Patienten scheint meist eine dieser Ursachen für die spastische Tonuserhöhung der Muskulatur zu dominieren, so daß zu einer sinnvollen Therapie eine genaue Kenntnis der Angriffspunkte der verwandten Pharmaka notwendig ist [8].

Der Nachweis antispastischer Aktivität von Flupirtin aus Tierexperimenten ist seit 1990 bekannt [17, 23]. Jüngste tierexperimentelle Studien zum Wirkmechanismus der antispastischen Aktivität von Flupirtin zeigen, daß der muskelrelaxierende Effekt von Flupirtin auf einer Veränderung der synaptischen Übertragung exzitatorischer Aminosäuren beruht [23]. Flupirtin bewirkt im Tierversuch eine Hemmung polysynaptischer

Muskelreflexe. Diese Wirkung unterscheidet sich nicht vom Effekt eines N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Antagonisten, so daß eine nicht kompetitive NMDA-vermittelte Wirkung von Flupirtin angenommen wird [23]. Der NMDA-Rezeptorkomplex ist eine sehr komplexe Struktur, an dem bisher insgesamt 6 verschiedene Bindungsstellen nachgewiesen werden konnten [22]. Monosynaptische Reflexe wurden interessanterweise durch Flupirtingabe nicht beeinflusst, während polysynaptisch verschaltete Muskelreflexantworten durch Flupirtin-gabe reduziert werden konnten [23]. Studien ergaben für Flupirtin keine Bindung an eine der bisher bekannten Untereinheiten des NMDA-Rezeptors. Neueren Untersuchungen zufolge scheint Flupirtin vielmehr den NMDA-induzierten zytosolischen Kalziumanstieg durch einen intrazellulären Wirkmechanismus zu modulieren. So ist Flupirtin u. a. in der Lage, sowohl die mitochondriale Kalziumaufnahme als auch die intrazelluläre ATP-Synthese zu erhöhen [19, 29]. Aus diesem Grund wurde für Flupirtin eine präsynaptische Hemmung exzitatorischer Interneuronen als Ursache der antispastischen Wirkung postuliert. Flupirtin, das bisher hauptsächlich als Analgetikum eingesetzt wird, kann somit neben seiner direkten analgetischen Wirkung zusätzlich zu einer direkten Reduktion von pathologischen Tonussteigerungen der Muskulatur beitragen.

Literatur

1. Ashworth B (1964) **Preliminary trial of carisoprodol on multiple sclerosis.** *Practitioner* 192:540–542
2. Benecke R, Conrad B, Meinck HM, Höhne J (1993) **Electromyographic analysis of bicycling on an ergometer for evaluation of spasticity of lower limbs in man. Motor control mechanisms in health and disease.** Raven Press, New York
3. Berger W, Horstmann G, Dietz V (1984) **Tension development and muscle activation in the leg during gait in spastic hemiparesis: independence of muscle hypertonia and exaggerated stretch reflexes.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1029–1033
4. Bleyer H, Carlsson KH, Erkel HJ, Jurna I (1988) **Flupirtine depresses nociceptive activity evoked in rat thalamus.** *Eur J Pharmacol* 151:259–265
5. Cervera-Deval M, Morant-Guillen G (1994) **Social handicaps of multiple sclerosis and its relation to neurological alterations.** *Arch Phys Med Rehabil* 75:1223–1227
6. Chokroverty S, Reyes MG, Rubino FA, Barron KD (1976) **Hemiplegic amyotrophy.** *Arch Neurol* 33:104–110
7. Cody FW, Richardson HC, MacDermott N, Ferguson IT (1987) **Stretch and vibration reflexes of wrist flexor muscles in spasticity.** *Brain* 110:433–450
8. Delwaide PJ (1985) **Electrophysiological analysis of the mode of action of muscle relaxants in spasticity.** *Ann Neurol* 17:90–95
9. Dietz V, Berger W (1983) **Normal and impaired regulation of muscle stiffness in gait: a new hypothesis about muscle hypertonia.** *Exp Neurol* 79:680–687
10. Göbel H (1997) **Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis.** Springer, Berlin Heidelberg New York
11. Herrmann WM, Hiersemenzel R, Aigner M, Lobisch M, Riethmüller-Winzen H, Michel I (1993) **Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin.** *Fortschr Ther* 15:266–270
12. Lance JW (1980) **The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture.** *Neurology* 30:1303–1313
13. Lee WA, Boughton A, Rymer WZ (1987) **Absence of stretch reflex gain enhancement in voluntarily activated spastic muscle.** *Exp Neurol* 98:317–335
14. Levin MF, Hui-Chan C (1993) **Are H and stretch reflexes in hemiparesis reproducible and correlated with spasticity?** *J Neurol* 240:63–71
15. Malmsten J (1983) **Time course of segmental reflex changes after chronic spinal cord hemisection in the rat.** *Acta Physiol Scand* 119:435–443
16. Moore RA, Bullingham RE, Simpson S, O'Sullivan G, Evans PJ, McQuay HJ, Lloyd JW (1983) **Comparison of flupirtine maleate and dihydrocodeine in patients following surgery.** *Br J Anaesth* 55:429–432

Deutscher Schmerzpreis

Deutscher Förderpreis für Schmerzforschung und Schmerztherapie

17. Nickel B, Herz A, Jakovlev V, Tibes U (1985) **Mechanism of action of the analgesic flupirtine.** *Arzneimittelforschung* 35:1402–1409
18. Osborne NN, Pergande G, Block F, Schwarz M (1994) **Immunohistochemical evidence for flupirtine acting as an antagonist on the N-methyl-D-aspartate and homocysteic acid-induced release of GABA in the rabbit retina.** *Brain Res* 667:291–294
19. Osborne NN, Schwarz M, Pergande G (1996) **Protection of rabbit retina from ischemic injury by flupirtine.**
20. Rosenfalck A, Andreassen S (1980) **Impaired regulation of force and firing pattern of single motor units in patients with spasticity.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43:907–916
21. Rupalla K, Cao W, Kriegelstein J (1995) **Flupirtine protects neurons against excitotoxic or ischemic damage and inhibits the increase in cytosolic Ca²⁺ concentration.** *Eur J Pharmacol* 294:469–473
22. Scatton B (1993) **The NMDA receptor complex.** *Fundam Clin Pharmacol* 7:389–400
23. Schwarz M, Block F, Pergande G (1994) **N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated muscle relaxant action of flupirtine in rats.** *Neuroreport* 5:1981–1984
24. Sinkjaer T, Toft E, Larsen K, Andreassen S, Hansen HJ (1993) **Non-reflex and reflex mediated ankle joint stiffness in multiple sclerosis patients with spasticity.** *Muscle Nerve* 16:69–76
25. Szelenyi I, Nickel B, Borbe HO, Brune K (1989) **Mode of antinociceptive action of flupirtine in the rat.** *Br J Pharmacol* 97:835–842
26. Taylor S, Ashby P, Verrier M (1984) **Neurophysiological changes following traumatic spinal lesions in man.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1102–1108
27. Timmann D, Plummer C, Schwarz M, Diener HC (1995) **Influence of flupirtine on human lower limb reflexes.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97:184–188
28. Toft E, Sinkjaer T, Andreassen S, Hansen HJ (1993) **Stretch responses to ankle rotation in multiple sclerosis patients with spasticity.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89:311–318
29. Zimmer G, Balakirev M, Zwicker K, Hofmann M, Woodcock BG, Pergande G (1998) **Effect of the triaminopyridine flupirtine on calcium uptake, membrane potential and ATP synthesis in rat heart mitochondria.** *Br J Pharmacol* 123:1154–1158

Das SCHMERZtherapeutische Kolloquium e.V. als Träger des Deutschen Schmerzpreises verleiht seit 1986 in regelmäßiger Folge zusammen mit der Deutschen Schmerzliga e.V. jährlich den Deutschen Schmerzpreis – Deutscher Förderpreis für Schmerzforschung und Schmerztherapie –.

Dieser Preis wird an Persönlichkeiten verliehen, die sich durch wissenschaftliche Arbeiten über Diagnostik und Therapie akuter und chronischer Schmerzzustände verdient gemacht oder die durch ihre Arbeit oder ihr öffentliches Wirken entscheidend zum Verständnis des Problemkreises Schmerz und der davon betroffenen Patienten beigetragen haben.

Die Preisverleihung findet traditionell im Rahmen des Deutschen Schmerztages in Frankfurt/Main statt. Der Preis wird von der Fa. Gödecke AG, Freiburg gestiftet und ist mit DM 10 000 dotiert.

Das SCHMERZtherapeutische Kolloquium e.V. ist die Interessenvertre-

terung der Algesiologen mit dem Ziel der Förderung der Algesiologie als der Wissenschaft vom Schmerz, der Verbesserung der schmerztherapeutischen Versorgung, der Fort- und Weiterbildung und der Gründung interdisziplinärer schmerztherapeutischer Kolloquien.

Die Deutsche Schmerzliga e.V. ist die Interessenvertretung der Schmerzpatienten mit dem Ziel, das allgemeine Interesse und das Verständnis für die Schmerzkrankheit, für Schmerzpatienten und für die verschiedenen Methoden der Schmerztherapie zu wecken. Ein besonderes Anliegen ist die Hilfe zur Selbsthilfe durch Gespräche und Erfahrungsaustausch.

Nominierungen und Bewerbungen für den Deutschen Schmerzpreis 2000 sind bis spätestens 30. Oktober 1999 einzureichen bei: SCHMERZtherapeutisches Kolloquium e.V., Hainstraße 2, D-61476 Kronberg. Die Wahl erfolgt durch eine unabhängige Jury und den wissenschaftlichen Beirat.