

Behandlung der generalisierten Dystonie mit Pancuronium

– Ein Fallbericht –

Treatment of generalized dystonia with pancuronium – A case report

M.-R. Müller-Gorges¹, D. Knüttgen² und H. M. Loick³

¹ Anästhesie-Abteilung, St. Antonius-Krankenhaus Schleiden (Chefarzt: Dr. M.-R. Müller-Gorges)

² Anästhesie-Abteilung, Städtisches Krankenhaus Merheim-Köln (Chefarzt: Prof. Dr. M. Doehn)

³ Anästhesie-Abteilung, Marien-Hospital Euskirchen (Chefarzt: Prof. Dr. H. M. Loick)

Zusammenfassung: Es wird berichtet über eine Patientin mit generalisierter therapieresistenter Dystonie, die auf niedrigdosierte Gaben eines peripheren Muskelrelaxans reproduzierbar mit einer selektiven Lockerung der betroffenen Muskeln reagierte. Daraufhin wurde ein Therapieschema mit subkutaner Applikation von Pancuroniumbromid durch eine von der Patientin gesteuerte handelsübliche PCA-Pumpe entwickelt und erfolgreich angewandt. Diesen Fall halten wir für publikationswürdig, da diese Art der Behandlung der Dystonie nach unseren Recherchen bisher nicht beschrieben wurde.

Summary: We report on the case of a female in-patient with therapy-resistant generalized dystonia who responded repeatedly to minimum doses of nondepolar-

izing muscle relaxants by a selective normalization of the tone of the affected spastic musculature. In consequence of that, a new therapeutic strategy consisting in a subcutaneous administration of pancuronium bromide via a commercial patient-controlled analgesia (PCA) pump was developed and successfully applied. To our knowledge, this type of treatment has not yet been described for dystonia before, which is why we would like to present it as a possible therapeutic option.

Schlüsselwörter: Pancuroniumbromid – Dystonie – Patientenkontrollierte Analgesie

Key words: Pancuronium bromide – Dystonia – Patient-Controlled Analgesia.

Die 1960 geborene Patientin entwickelte 1977 nach einer Otitis media zuerst einen Torticollis spasticus und in den Folgemonaten eine Ausbreitung der Spastik über den Schulter-Nacken-Bereich sowie in die Beine. 1979 wurde ein stereotaktischer Eingriff durchgeführt, der für einen Zeitraum von 8 Monaten eine Besserung der Spastiken bewirkte. Im weiteren Verlauf kam es zum Befall der Armmuskulatur mit Betonung auf der linken Seite und zum Befall der Gesichtsmuskulatur mit häufigen Luxationen der Kiefergelenke und entsprechenden Schmerzen. Seit 1984 ist die Patientin auf den Rollstuhl angewiesen. Seit 1990 traten zunehmend Schluckstörungen auf.

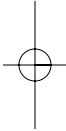
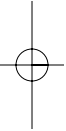
Im November 2000 stellte sich die Patientin erstmals in unserer Schmerzambulanz vor mit starken Schmerzen im Bereich der verspannten Schulter- und Nackenmuskulatur und im Bereich der Kiefergelenke bei durch die Spastiken verursachten chronischen Subluxationen. Es bestand ein reduzierter Allgemeinzustand und Ernährungszustand (170 cm, 50 kg). Stehen und Gehen waren nicht möglich. Die ständigen Spastiken und Kontrakturen verhinderten auch die Nutzung des linken Arms und schränkten die Nutzung des rechten Arms erheblich ein. Das Schlucken von Flüssigkeit und passierter Kost war möglich. Die Stimme war bei längeren Gesprächen abgeschwächt. Mit einer Häufigkeit von zwei bis dreimal pro Monat kam es zu

kurzfristiger Zunahme der Symptomatik für einen Zeitraum von ca. 6 Stunden mit der Folge weitgehender Bewegungsunfähigkeit und deutlichen Schluck- und Sprachstörungen. Wie für das Krankheitsbild typisch, verschwanden die Verspannungen während des Schlafs. Dennoch litt die Patientin schmerzbedingt unter Schlafstörungen mit mehreren über den Tag verteilten Phasen von 1 bis 2 Stunden Schlaf sowie ständiger Müdigkeit. Die Ausprägung der Spastik lag bei einem Wert von 3 bis 4 entsprechend dem von 0 bis 4 reichenden Ashworth-Score (1). Sie wurde vom Neurologen mit Höchstdosen von Baclofen, Tetrazepam und Dantrolen behandelt. Bereits früher war Baclofen in Dosierungen bis zu 500 mg täglich gegeben worden ohne erkennbaren Effekt. Mehrere Behandlungen mit Botulinustoxin (Typ A) waren bereits erfolgt, in letzter Zeit allerdings nur mit minimalem Effekt. Erfolglos blieben Behandlungen mit L-Dopa, Trihexyphenidyl, Clonazepam, Diazepam, Tetrabenazin und Pimozid.

In den folgenden Monaten nahm die Intensität der Symptome sowohl außerhalb als auch während der Krisen ebenso wie die Häufigkeit der Krisen kontinuierlich zu. Im Juli 2001 war eine orale Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich, die Patientin war auf 45 kg abgemagert. Während der Krisen war sie vollkommen bewegungsunfähig entsprechend einem Wert



Anzeige Kybernin 4farbig aus der AI 5/2002



Schmerztherapie

von 4 im Ashworth-Score. Immer häufiger kam es während der Krisen infolge des Befalls der Atemmuskulatur zu Dyspnoe, die dann eine stationäre Behandlung erforderlich machte.

Während einer besonders ausgeprägten Krise mit deutlicher Dyspnoe wurde unter intensivmedizinischer Überwachung ein Behandlungsversuch mit Atracurium (Tracrium®, Fa. Glaxo Wellcome) intravenös durchgeführt. Nach 2 mg konnte die Patientin signalisieren, daß es im Bereich der Nackenmuskulatur zu einer Lockerung kam. Weitere Dosissteigerungen verbesserten die Spastik im Bereich der Rumpfmuskulatur, der Arme und Beine und der Gesichtsmuskulatur. Nach einer Gesamtmenge von 5 mg Atracurium über einen Zeitraum von 25 Minuten waren die Spastiken weitgehend abgeklungen entsprechend einem Wert von 1 im Ashworth-Score, und die Patientin konnte sich selbständig im Bett aufsetzen. Sie konnte wieder sprechen und trinken. Doppelbilder oder ein Schwächegefühl der Muskulatur wurden auf Nachfrage verneint. Der Effekt hielt etwa 25 Minuten an und war reproduzierbar.

Im weiteren Verlauf erhielt die Patientin eine PCA-Pumpe (Fa. Alaris) zuerst mit Atracurium (Tracrium®, Fa. Glaxo Wellcome) und später mit Pancuroniumbromid (Pancuronium Curamed®). Auch Pancuronium führte bis zu einer Dosis von 0,5 mg i.v. zu einer Lockerung der am stärksten von der Spastik befallenen Muskulatur (Ashworth-Score 0 - 1), bevor es ab einer Dosis von 0,7 mg i.v. zu einer Muskelschwäche der Arme kam. Der Effekt hielt 45 Minuten an und war durchschnittlich zwei Stunden nach der letzten Gabe wieder abgeklungen.

Zur weiteren Verlängerung der Wirkdauer wurde daraufhin der Effekt einer subkutanen Gabe im Abdomenbereich in ansteigenden Dosierungen untersucht. Auch hier bestätigte sich in einem Bereich von 1,5 mg bis zu 2,4 mg Pancuronium s.c. die dosisabhängige Wirkung auf die betroffenen Muskeln in der gleichen Reihenfolge wie bei der intravenösen Gabe. Bei 2,4 mg waren die Spastiken weitgehend aufgehoben ohne erkennbaren Effekt auf die normale Muskelkraft (Ashworth-Score 1). Der Wirkungsbeginn lag bei 10 Minuten mit einem Maximum bei etwa 30 Minuten. Nach etwa zwei Stunden wurden von der Patientin die ersten Zeichen der wiederkehrenden Verspannung angegeben (Ashworth-Score 2), nach etwa sechs Stunden verspürte die Patientin keinerlei Wirkung der Pancuroniumbromidgabe mehr (Ashworth-Score 4).

Eine Erhöhung auf 3 mg s.c. führte zu einer Schwächung der Arm- und Nackenmuskulatur sowie zu Doppelbildern. Ein selbständiges Halten des Kopfes war unter dieser Dosierung nur für wenige Sekunden möglich. Dieser Zustand wurde von der Patientin eindeutig von dem bei niedrigerer Dosis entstandenen Zustand der Entspannung der befallenen Muskeln unterschieden und er wurde als unangenehm empfunden. Eine Antagonisierung mit Neostigminmethylsulfat

führte zu einem prompten Sistieren der Paralyse ohne Recurarisation.

Ein Auslaßversuch über einen Zeitraum von 16 Stunden führte erneut zu starken Verspannungen mit beginnender Dyspnoe sowie schweren Schluck- und Sprachstörungen (Ashworth-Score 4). Daraufhin wurde die Patientin mit einer tragbaren PCA-Pumpe (Deltec CADD Legacy PCA, Fa. SIMS Deltec) zur Applikation von Pancuroniumbromid über einen im Abdomenbereich applizierten Subkutankatheter (Quick-set®, Fa. MiniMed) versorgt. Folgende Einstellung wurde gewählt: Basalrate 0 mg/h, Bolus 0,5 mg, Sperrzeit 30 Minuten. Darunter war die Patientin weitgehend beschwerdefrei (Ashworth-Score 1), unerwünschte Nebenwirkungen wie Schwächegefühl oder Sehen von Doppelbildern traten nicht auf.

Nach einer fünftägigen Einstellphase ohne Probleme wurde die Patientin mit Pumpe nach Hause entlassen. Dort wird die Patientin von einem ständig erreichbaren ambulanten Pflegedienst versorgt, eine Hausnotrufanlage sowie ein tragbarer funkgesteuerter Alarmgeber gewährleisten Hilfestellung innerhalb kürzester Zeit. Die zuständige Rettungsleitstelle wurde informiert, der behandelnde Hausarzt und das Pflegepersonal wurden intensiv auf den Umgang mit der Pumpe und dem Medikament sowie die Erkennung und Behandlung möglicher Nebenwirkungen vorbereitet. Die Medikamentenkassette trägt Aufkleber mit dem Namen des Medikaments. In der Wohnung befinden sich Hinweise für das Verhalten bei Komplikationen sowie eine ausreichende Menge Neostigmin und Atropin zur Antagonisierung. Die Patientin führt einen Medikamentenpaß mit sich, der über Art und Dosierung des Medikaments Auskunft gibt.

Diskussion

Als Dystonie wird ein Syndrom anhaltender Muskelkontraktionen bezeichnet, das zu verzerrenden und repetitiven Bewegungen oder abnormalen Haltungen führt. In bezug auf die Ätiologie werden primäre (idiopathische) und sekundäre (symptomatische) Formen unterschieden. Nach der topischen Verteilung werden unterschieden: fokale Dystonien, segmentale Dystonien, multifokale Dystonien, generalisierte Dystonie, Hemidystonie. Bei der generalisierten Dystonie kommt es zur Ausdehnung auf mehrere nicht benachbarte Körperregionen einschließlich mindestens einer unteren Extremität. Die Prävalenz der generalisierten Dystonie liegt bei etwa 3,4 Patienten pro 100.000 Einwohner. Es wird davon ausgegangen, daß die idiopathischen Dystonien auf eine Funktionsstörung im Bereich der Basalganglien zurückzuführen sind. Medikamente wie Neuroleptika, die in den Basalganglienstoffwechsel eingreifen, können zu akuten und tardiven Dystonien führen (3, 11).

Als möglicher Auslöser sekundärer Dystonien wird u.a. auch eine Otitis media diskutiert. Bei der vorgestellten Patientin trat als erstes Symptom kurz nach einer Otitis media ein Torticollis spasticus auf. In der

Folgezeit entwickelte sich daraus eine generalisierte Dystonie mit Befall fast der gesamten willkürlichen Muskulatur einschließlich der Schluckmuskulatur.

Die Gabe von Curare zur Behandlung der Spastik wurde 1938 von *Burman* und 1941 von *Benett* beschrieben, die nach intramuskulärer Gabe einer Mischung von Curare mit Öl und Wachs dosisabhängig eine selektive Wirkung auf die befallenen Muskeln und damit eine befristete Verbesserung der Symptomatik fanden (2, 5, 7, 12, 13). Der stärkste Effekt wurde von *Burman* bei Patienten mit Dystonie beschrieben. Allerdings stellten die Autoren auch Schwankungen in der Wirkstärke und eine für die Dauertherapie unzureichende Wirkdauer fest. *Kuhn* und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit Spastiken nach Rückenmarkstrauma dagegen keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (10).

Bei der Patientin führte die intravenöse Gabe von Atracurium ebenso wie von Pancuronium reproduzierbar in niedriger Dosierung zur Lockerung der verspannten Muskulatur, während erst eine höhere Dosierung zu Zeichen der Muskelschwäche führte. Eine Beendigung der Zufuhr des Medikaments führte zu einem Wiederauftreten der Symptome in der gleichen Intensität wie vor der Gabe. Der Wirkungseintritt nach intravenöser Gabe war bei beiden Substanzen vergleichbar. Die Dauer der erreichten und von der Patientin als angenehm empfundenen Muskellockerung lag für Atracurium bei etwa 25 Minuten, für Pancuroniumbromid bei etwa 45 Minuten.

Um eine weitere Verlängerung der Wirkdauer sowie gleichmäßigere Wirkungen zu erreichen, wurde Pancuroniumbromid in steigender Dosierung subkutan appliziert. Entsprechend den Angaben in der Literatur fand sich bei unserer Patientin eine Verlängerung der Anschlagzeit, der Zeit bis zur maximalen Relaxation und der Abklingzeit bei subkutaner Gabe im Vergleich zur intravenösen Gabe. Anschlagzeit und Wirkdauer sind abhängig vom Applikationsort, und die Wirkstärke ist bei subkutaner Gabe schwächer als bei intravenöser Gabe (9). Da eine genaue Abschätzung im voraus nicht möglich ist, hielten wir eine mehrtägige Einstellungsphase unter stationärer Überwachung für unbedingt erforderlich.

Ab einer Dosierung von 3 mg Pancuronium kam es zu einem Schwächegefühl. Eine Antagonisierung mit Neostigmin war erfolgreich; entsprechend den Angaben in der Literatur kam es nicht zu einer Recurarisierung (8).

Da nach dem Abklingen der Einzelgaben die Symptomatik wieder auftrat, wurde die Applikation umgestellt auf eine patientengesteuerte Gabe über eine handelsübliche PCA-Pumpe. Es wurden Einzelgaben von jeweils 0,5 mg Pancuroniumbromid mit einer Sperrzeit von 30 Minuten zugelassen. Überdosierungen waren nicht festzustellen. Diverse Sicherungsmechanismen der Pumpe lassen eine Veränderung der

Dosierung durch die Patientin oder eine unbeabsichtigte Gabe nicht zu. Selbst bei versehentlicher intravasaler Applikation würde diese Dosis entsprechend den beschriebenen Ergebnissen noch im therapeutischen Bereich liegen.

Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von Pancuroniumbromid mit den Materialien der Pumpe konnten wir nicht finden. Nach Angabe des Herstellers erscheint eine Reaktion über einen Zeitraum von Tagen aus theoretischen Erwägungen unwahrscheinlich (persönliche Mitteilung).

Pancuroniumbromid soll nach Empfehlung des Herstellers kühl (0 - 8° C) gelagert werden. Nach Angabe des Herstellers ist eine Lagerung der geschlossenen Ampullen bei Zimmertemperatur über einen Zeitraum von acht Wochen unbedenklich. Untersuchungen über das Verhalten der Substanz nach Entnahme aus der Ampulle bei Zimmertemperatur existieren nach Angabe des Herstellers nicht. Eine Verdünnung der Substanz bzw. das Mischen mit anderen Substanzen beeinträchtigt die Stabilität und wurde von uns daher nicht durchgeführt (4).

Es fanden sich keine Untersuchungen zur subkutanen Langzeitgabe von Pancuroniumbromid. Über einen Beobachtungszeitraum von drei Monaten waren die Injektionsstellen reizlos, der Tastbefund des subkutanen Fettgewebes blieb unauffällig. Einzige Nebenwirkung der subkutanen Gabe war ein vereinzelt während der Medikamentenapplikation auftretendes Brennen im Injektionsbereich über einen Zeitraum von wenigen Sekunden. Reaktionen der Herzfrequenz oder des Kreislaufs, wie sie in der Literatur beschrieben sind (4), fanden sich nicht. Langzeitrelaxationen mit intravenös appliziertem Pancuroniumbromid bei Tetanuspatienten zeigten keine Hinweise auf unerwünschte Nebenwirkungen oder Kumulation (6, 14). Hautrötungen, die auf eine mögliche Histaminfreisetzung hinweisen könnten, fanden sich nicht.

Um eine Kontamination der Wirksubstanz zu vermeiden, erfolgte der Wechsel der Medikamentenkassette sowie die Zusammensetzung des medikamentenführenden Systems und die Punktion unter streng aseptischen Kautelen. Das gesamte medikamentenführende System einschließlich der Punktionsnadel wurde im Abstand von zwei Tagen erneuert und die Punktionsstelle jeweils gewechselt. Nach der Einstellungsphase wurde die Patientin mit der Pumpe nach Hause entlassen und ambulant weiterbetreut. In den folgenden drei Monaten ergaben sich keine Besonderheiten.

Die Untersuchungen von *Burman* und *Bennett* ergaben auch bei anderen mit Spastiken verbundenen Erkrankungen günstige Effekte bei Gabe von Curare. Wenn sich dies in weiteren Untersuchungen bestätigen sollte, würde durch die Verwendung einer PCA-Pumpe bei diesen Erkrankungen eine neue Therapie-möglichkeit entstehen.

Schmerztherapie

Literatur

1. *Ashworth B.*: Preliminary Trial of carisoprodol in multiple sclerosis; Practitioner; 1964, 192, 540-542
2. *Bennet A.B.*: Clinical investigations with curare in organic neurologic disorders; Am J Med Sci, 1941, 202, 102-104
3. *Berlit* (Herausgeber): Klinische Neurologie; Springer-Verlag; 1999
4. *Buckett W.R.*: Steroidal neuromuscular blocking agents; Adv Drug Res; 10; 53-92; 1975
5. *Burman M.S.*: Curare therapy for the release of muscle spasm and rigidity in spastic paralysis and dystonia musculorum deformans; J Bone Joint Surg; 1938, 20, 754-756
6. *Duvaldestin P., Gibert C., Henzel D., Guy P., Desmonts JM.*: Pancuronium blood level monitoring in patients with tetanus; Intensive Care Med; 5; 3; 111-4; 1979
7. *Hartmann-von Monakow K.*: Die Therapie der spastischen Syndrome, Bibliotheca psychiatrica et neurologica; 139; 114-23, 1969
8. *Iwasaki H., Igarashi M., Omori H., Omote K., Namiki A.*: Antagonism to neuromuscular effect of subcutaneous administration of pancuronium by neostigmine; Masui. The Japanese journal of anesthesiology; 43; 885-8; 1994
9. *Iwasaki H., Namiki A., Omote T., Omote K.*: Neuromuscular effects of subcutaneous administration of pancuronium; Anesthesiology; 76; 1049-1051; 1992
10. *Kuhn R.A., Bickers D.S.*: An evaluation of curara in spasticity due to spinal cord injuries; New Engl J Med; 1948; 238; 615-618
11. *Misbahuddin A., Warner TT.*: Dystonia: an update on genetics and treatment; Curr opin neurol; 14; 4; 471-5; 2001
12. *Pedersen E.*: Management of spasticity on neurophysiological basis; Scand J Rehabil Med Suppl; 7; 68-79; 1980
13. *Roianu C.*: Posibilitati terapeutice in spasticitate. Referat general (Therapeutic possibilities in spasticity. Review); Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia; 16; 1; 59-70; 1971
14. *Spelman D., Newton-John H.*: Continuous pancuronium infusion in severe tetanus; Med J Aust; 1; 13; 676; 1980.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Martin-Rüdiger Müller-Gorges
 Anästhesieabteilung
 St. Antonius-Krankenhaus
 Am Hähnchen 36
 D-53937 Schleiden.

Innovative Konzepte in der Nierenersatz- und Plasmatherapie

Octo Nova®

Einzigartig: Citrat und Heparin als Antikoagulans frei wählbar

Besuchen Sie uns auf dem
Deutschen Anästhesiekongress
 22. - 25. Juni 2002, in Nürnberg
 Stand 82, Halle 9

Medizintechnik
DIAMED

DIAMED Medizintechnik GmbH ■ Stadtwaldgürtel 77 ■ D-50935 Köln
 Telefon 02 21 - 940 5000 ■ Fax 02 21 - 940 500 - 11
 diamed@diamed-koeln.de ■ www.diamed-koeln.de

