

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor :Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

Langzeit-Anwendungsbeobachtung intrathekaler Medikamentenpumpen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Janina Charlotte Annika Fiege

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Vesper

Korreferent: Prof. Dr. Schnitzler

Zusammenfassung

In der Dissertation „Langzeit Anwendungsbeobachtung intrathekaler Medikamentenpumpen“ wurden die Daten aller Patienten ausgewertet, denen im Zeitraum von 2001 bis 2010 in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf zur Behandlung eines chronischen Schmerzsyndroms oder einer hochgradigen Spastik eine intrathekale Medikamentenpumpe implantiert wurde.

Im Vordergrund der Arbeit stand dabei die Analyse der Effektivität der Behandlung unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Grunderkrankungen sowie demographischer Parameter wie Patientenalter, Geschlecht und vorbestehenden Einschränkungen.

Im beobachteten Zeitraum wurde bei insgesamt 69 Patienten (38 weibliche, 31 männliche Patienten; mittleres Alter 43 Jahre; SD $\pm$ 19,2 Jahre; *Range* 3-80 Jahre) die Implantation einer intrathekalen Medikamentenpumpe vorgenommen. Dieses Gesamtkollektiv teilt sich in 17 Patienten mit einem chronischen Schmerzsyndrom und 52 mit einer Spastik als zugrunde liegende Indikation. Die Auswertung erfolgte primär bezüglich einer Schmerzreduktion respektive Reduktion der Spastik und sekundär bezüglich einer Verbesserung der Lebensqualität durch die Therapie und dem Auftreten von Komplikationen.

Für das Gesamtkollektiv konnte für diese Parameter jeweils eine signifikante Verbesserung durch die Therapie nachgewiesen werden.

Um möglichst genaue Aussagen zu erhalten, welche Patienten am meisten von der Pumpentherapie profitieren, wurden die Patienten in einem zweiten Schritt nach *Outcome* klassen stratifiziert und Untergruppen analysiert. In dieser detaillierten Analyse zeigte sich, dass bei den chronischen Schmerzpatienten Frauen und jüngere Patienten eher von der intrathekalen Therapie profitierten als Männer und ältere Patienten. Bei den Patienten, die mit intrathekalem Baclofen therapiert wurden, zeigte sich, dass Patienten mit einer Rückenmarksverletzung, einem hypox. Hirnschaden oder MS eher profitieren als Patienten mit einer Dystonie oder einer spast. Spinalparalyse.

So konnten die Symptome und Lebensqualität bei den Patienten, die an einer Dystonie litten nicht signifikant verbessert werden. Gute Ergebnisse erzielten besonders Patienten mit Rückenmarksschädigung und hypoxischem Hirnschaden.

Insgesamt traten bei 25 % der Patienten Komplikationen auf, die Explantationsrate im Verlauf lag bei 12 %.

In der vorliegenden Arbeit bestätigt sich, dass die intrathekale Medikamententherapie zu Recht ein etabliertes Verfahren ist, um Schmerzen und Spastiken bei konservativ ausherapierten Patienten, zu reduzieren. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei beiden Indikationen Patientengruppen sehr gute und stabile Langzeitergebnisse erzielen lassen.

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	<i>Schmerz und Failed-Back-Surgery-Syndrom (FBSS)</i>	1
1.1.1	Schmerz	1
1.1.1.1	Gate-Control-Theory	1
1.1.1.2	Neuropathischer Schmerz	2
1.1.2	<i>Failed-Back-Surgery-Syndrome</i>	3
1.2	Spastik und Dystonie	4
1.2.1	Hypoxischer Hirnschaden	4
1.2.2	Dystonie	5
1.2.3	Multiple Sklerose	5
1.2.4	Rückenmarksschädigung	6
1.2.5	Spastische Spinalparalyse	6
1.3	Neuromodulation	7
1.3.1	Entwicklung der intrathekalen Medikamentenpumpen	7
1.3.2	Wirkmechanismus der Pumpe	7
1.3.3	Patientenkollektiv	9
1.4	Pharmakologie	9
1.4.1	Opiate	9
1.4.2	Myotonolytika	10
2	Thema und Ziel der Arbeit	12
3	Patienten und Methodik	13
3.1	Patientenkollektiv	13
3.2	Datenerhebung	15
3.3	Untersuchung der Patienten	15
3.3.1	Angewendete Tests	16
3.3.1.1	Visuelle Analogskala (VAS) und numerische Ratingskala (NRS)	16
3.3.1.2	Modifizierte Ashworth Skala (MAS)	16

3.3.1.3	Karnofsky Performance Status Scale	16
3.4	Statistische Analyse	17
3.4.1	Statistische Tests	17
3.4.1.1	Wilcoxon-Test	17
3.4.1.2	Mann-Whitney-U-Test	17
3.4.1.3	Spearman-Korrelation	17
3.4.2	Signifikanz der Ergebnisse	18
4	Ergebnisse	19
4.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	19
4.2	Schmerz	20
4.3	Spastik und Dystonie	21
4.3.1	Hypoxischer Hirnschaden	21
4.3.2	Dystonie	23
4.3.3	Multiple Sklerose	25
4.3.4	Rückenmarksschädigung	27
4.3.5	Spastische Spinalparalyse	29
4.4	Korrelationen	29
4.5	Stratifizierung nach dem <i>Outcome</i>	30
4.5.1	Einteilung der Patienten mit chronischen Schmerzen in <i>Outcome</i> -Gruppen	30
4.5.1.1	Responder	30
4.5.1.2	Non-Responder	31
4.5.2	Einteilung der Patienten mit Spastik und Dystonie in <i>Outcome</i> -Gruppen	31
4.5.2.1	Responder	32
4.5.2.2	Non-Responder	33
5	Diskussion	34
5.1	Begründung der Themenwahl	34
5.2	Methoden	35
5.2.1	Patientenkollektiv	35
5.2.2	Angewendete Tests	35
5.3	Ergebnisse	36

5.3.1	Schmerz.....	36
5.3.2	Spastik und Dystonie.....	38
5.3.2.1	Hypoxischer Hirnschaden	38
5.3.2.2	Dystonie.....	40
5.3.2.3	Multiple Sklerose.....	43
5.3.2.4	Rückenmarksschädigung.....	44
5.3.2.5	Spastische Spinalparalyse	46
5.4	Korrelationen.....	47
5.5	Stratifizierung nach dem <i>Outcome</i>	47
5.5.1	Schmerz.....	47
5.5.2	Spastik und Dystonie.....	48
6	Schlussfolgerung.....	51
7	Literaturverzeichnis	52
8	Eidesstattliche Versicherung	55

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1.1 Äquivalenzdosen für Morphin	9
Tab. 1.2 Übersicht Opioid-Rezeptoren (Karow and Lang-Roth 2010)	10
Tab. 3.1 Diagnosenübersicht.....	14
Tab. 3.2 Modifizierte Ashworth-Skala, nach Schädler et al, 2006	16
Tab. 4.1 Mittleres Alter und <i>Follow-Up</i>	19
Tab. 4.2 Responder FBSS.....	31
Tab. 4.3 Non-Responder FBSS.....	31
Tab. 4.4 Responder Spastik und Dystonie.....	32
Tab. 4.5 Diagnosen Responder Spastik und Dystonie.....	32
Tab. 4.6 Non-Responder Spastik und Dystonie	33
Tab. 4.7 Diagnosen Non-Responder Spastik und Dystonie	33

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1.1 Gate-Control-Theory	2
Abb. 1.2 Aufbau eines Pumpengehäuses (mit freundlicher Genehmigung von Medtronic)	8
Abb. 4.1 Übersicht der Diagnosen	19
Abb. 4.2 VAS in der Gruppe der Patienten mit FBSS	20
Abb. 4.3 Karnofsky-Index in der Gruppe der Patienten mit FBSS	21
Abb. 4.4 Ashworth-Skala in der Gruppe der Patienten mit hypoxischem Hirnschaden.....	22
Abb. 4.5 Karnofsky-Index in der Gruppe der Patienten mit hypoxischem Hirnschaden.....	23
Abb. 4.6 Ashworth-Skala in der Gruppe der Patienten mit Dystonie	24
Abb. 4.7 Karnofsky-Index in der Gruppe der Patienten mit Dystonie	25
Abb. 4.8 Ashworth-Skala in der Gruppe der Patienten mit MS.....	26
Abb. 4.9 Karnofsky-Index in der Gruppe der Patienten mit MS.....	27
Abb. 4.10 Ashworth-Skala in der Gruppe der Patienten mit Rückenmarksschädigung	28
Abb. 4.11 Karnofsky-Index in der Gruppe der Patienten mit Rückenmarksschädigung.....	29

Abkürzungsverzeichnis:

µg	Mikrogramm
BAD	Barry-Albright Dystonie Skala
BFMDRS	<i>Burke-Fahn-Marsden-dystonia rating scale</i>
CRPS	Komplexes regionales Schmerzsyndrom
EEG	Elektroenzephalografie
FBSS	<i>Failed-Back-Surgery-Syndrom</i>
FIM	<i>Functional Independence Measure</i>
FSP	Familiäre spastische Paraplegie
KPS	<i>Karnofsky Performance Scale</i>
MAS	Modifizierte Ashworthskala
mg	Milligramm
MS	Multiple Sklerose
NRS	Numerische Ratingskala
PCA	<i>Patient-Controlled Analgesia</i>
ROM	<i>Range of Movement</i>
SD	Standardabweichung
SIP	<i>Sickness Impact Profile</i> (SIP-68)
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Schmerz und Failed-Back-Surgery-Syndrom (FBSS)

1.1.1 Schmerz

Weltweit sind ca. 2 Milliarden Menschen von chronischen Schmerzen betroffen. Die genaue Prävalenz für chronische Schmerzen ist nur schwer zu erheben: In der Literatur wird sie von 19 % (Breivik, Collett et al. 2006) bis 48 % (Torrance, Smith et al. 2006) angegeben. Die hohe Prävalenz macht deutlich, dass eine ausreichende und zufriedenstellende Schmerztherapie wichtig ist, nicht nur für den einzelnen Patienten, sondern auch aus volkswirtschaftlicher Sicht. Studien haben jedoch gezeigt, dass bei weniger als der Hälfte der betroffenen Patienten die Schmerzen mit Pharmakotherapie um weniger als 50 % gesenkt werden können (Finnerup, Otto et al. 2005). Nur zwei Drittel der chronischen Schmerzpatienten werden von spezialisierten Schmerztherapeuten behandelt (Breivik, Collett et al. 2006).

1.1.1.1 Gate-Control-Theory

Zur Entstehung und Weiterleitung von Schmerzen gibt es verschiedene Theorien. Im Folgenden soll speziell auf die *Gate-Control*-Theorie eingegangen werden, mit der man seit 1965 die Wirkung der Neuromodulation erklärt (Melzack and Wall 1965).

Im Hinterhorn des Rückenmarks werden die Potenziale der Nozizeptoren aus der Peripherie auf das zweite Neuron der „Schmerzbahn“ verschaltet. Hier finden verschiedene Modulationen statt, sodass die Impulse nicht uneingeschränkt auf den *Tractus spinothalamicus* (Schmerzbahn) weitergeleitet werden. In der Theorie von Melzack und Wall werden die Schmerzimpulse über kleine und langsame Fasern auf das zweite Neuron übertragen. Zu diesen Fasern des ersten Neurons gehören die C- und A δ -Fasern. Große, schnelle Fasern, die A β -Fasern, dagegen hemmen die Übertragung. Je stärker die Aktivierung der A β -Fasern ist, umso weniger werden die Impulse auf das zweite Neuron übertragen und Schmerzreize können weniger intensiv wahrgenommen werden (s. Abb. 1.1).

Efferente Bahnen aus den Raphekernen und dem periaquäduktalen Grau hemmen zum einen die Übertragung auf das zweite Neuron, zum anderen innervieren sie hemmenden Interneurone mit Hilfe von Serotonin als Transmitter in der grauen Substanz des Rückenmarks. Diese hemmenden Interneurone setzen Endorphine frei, die über μ -Rezeptoren ebenfalls die Übertragung auf den *Tractus spinothalamicus* verringern.

Die zentrale Wirkung von Opioidagonisten beruht auf dem Prinzip der hemmenden Interneurone. Auch die analgetische Wirkung von Antidepressiva (Serotonin-*Re-Uptake*-Hemmer) kann mit Hilfe dieser Theorie erklärt werden.

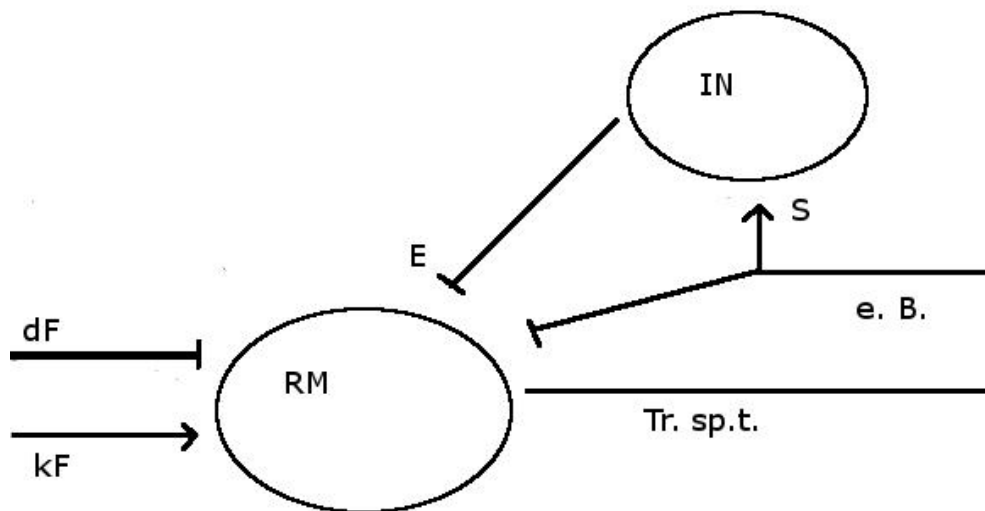


Abb. 1.1 Gate-Control-Theory

dF= dicke Fasern, kF= kleine Fasern, RM= Hinterhorn Rückenmark, Tr. sp.= *Tr. spinothalamicus*, e.B.= efferente Bahnen, IN= Interneuron, E= Endorphine, S= Serotonin (nach Melzack, 1969)

1.1.1.2 Neuropathischer Schmerz

Man unterscheidet nozizeptive von neuropathischen Schmerzen. Neuropathische Schmerzen werden durch primäre Läsionen oder Dysfunktionen des Nervensystems ausgelöst (Merskey and Bogduk 1994). Taylor fand in einer Studie heraus, dass neuropathische Schmerzen zu selten diagnostiziert und oft auch nur unzureichend therapiert werden (Taylor, Van Buyten et al. 2006).

Die Prävalenz für neuropathische Schmerzen wird bei Torrance (Torrance, Smith et al. 2006) mit 6-8 % angegeben, dies entspricht in Deutschland ca. 3,5 Millionen Menschen. Die Wahrscheinlichkeit, mit der die einzelnen Schmerzsyndrome auftreten, ist unterschiedlich; so wird z. B. für neuropathische Schmerzen nach einer Bandscheiben- oder Rückenoperation eine Häufigkeit von 10-40 % angegeben (Kumar, Taylor et al. 2007).

Die moderne Therapie neuropathischer Schmerzen besteht immer erst aus konservativen Maßnahmen. Dabei werden medikamentöse, physikalische und psychologische Therapien kombiniert. Zu den primär indizierten Pharmaka gehören Antikonvulsiva, Antidepressiva und langwirkende Opiode. Eine Kombination aus zwei bis drei Wirkstoffen ist fast immer notwendig. Leider lassen sich nur 30% der Patienten suffizient konservativ behandeln.

Wenn die konservativen Möglichkeiten ausgeschöpft sowie psychologische und psychiatrische Kontraindikationen ausgeschlossen worden sind, sollten invasive Techniken in Betracht gezogen werden. Hier hat die Neuromodulation einen großen Stellenwert (nach AWMF-Leitlinien „Therapie neuropathischer Schmerzen“, Stand 2008).

1.1.2 Failed-Back-Surgery-Syndrome

Mit 10 % bis 40 % ist das *Failed-Back-Surgery-Syndrome* (FBSS) eine häufig auftretende Komplikation nach vorausgegangener anatomisch erfolgreicher Operation am Spinalkanal (Van Buyten 2006), besonders nach Eingriffen an Bandscheiben im Lumbalbereich (Kumar, Taylor et al. 2007). Die Beschwerden sind durch dauerhafte oder wiederkehrende Bein- und/oder Rückenschmerzen gekennzeichnet. FBSS ist eine Kombination aus neuropathischen und nozizeptiven Schmerzen (*mixed pain*). Die betroffenen Patienten sind chronisch krank und können unter dauerhaften Behinderungen leiden, begleitet von emotionalen und finanziellen Konsequenzen, unter anderem durch eine permanente Arbeitsunfähigkeit. Typischerweise sind die Patienten jünger als 60 Jahre und an lumbalen Bandscheiben oder lateralen Rezessusstenosen operiert. Bei älteren Patienten, die an einer zentralen Spinalkanalstenose leiden, tritt postoperativ seltener FBSS auf. Auch Spondylodesen und andere Prozeduren, bei denen Pedikelschrauben verwendet wurden, können ein FBSS verursachen, indem sie Nervenwurzeln komprimieren. Weitere Ursachen sind postoperative Infektionen, epidurale Fibrosen, adhäsive Arachnoiditis und/oder generelle Verletzung oder Reizung von Nervenwurzeln. Die klinischen Beschwerden korrelieren häufig nicht mit dem bildmorphologisch festgestellten Ausmaß der Fibrose (Coskun, Suzer et al. 2000).

Untersuchungen haben gezeigt, dass die Patienten oft noch zusätzlich an weiteren muskuloskeletalen oder orthopädischen Problemen leiden, die ebenfalls therapiebedürftig sind. Emotionale und psychosoziale Probleme sind ebenfalls mit FBSS assoziiert. Viele Patienten haben in ihrer Anamnese Probleme angegeben, wie Schlafstörungen, Depressionen, soziale und ökonomische Probleme, Alkohol- und Medikamentenmissbrauch, besonders mit Opioiden (Van Buyten 2006).

Aufgrund der Intensität der Schmerzen nehmen die betroffenen Patienten meist mehr als ein Analgetikum in hohen Dosen ein; häufig ist es eine Kombination aus NSAIDs, Muskelrelaxanzien, Antidepressiva, Antikonvulsiva und/oder Schlafmitteln. Zusätzlich zu den oralen Medikamenten erhalten viele Patienten Steroidinjektionen, epidural oder an den Facettengelenken, sowie Nervenwurzelblockaden - mit unterschiedlichem Erfolg. Chirurgische Revisionen sind kontrovers diskutiert, da ihr Erfolg fraglich ist und sie meist komplikationsreicher sind als die erste Operation (Kumar, Taylor et al. 2007).

Erzielen weder Revision noch Medikamente in oraler und lokaler Verabreichung noch physikalische Therapie eine Besserung, so sollten neuromodulierende Verfahren wie *Spinalcordstimulation* (SCS) und intrathekale Medikamentenpumpen in Betracht gezogen werden (Onesti 2004).

1.2 Spastik und Dystonie

Spastik ist ein weitverbreitetes Syndrom, das bei Läsionen des ersten Motoneurons auftritt. Die Prävalenz von Spastik lässt sich nicht als einzelne Zahl erheben. Sie ist immer abhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Charakteristisch treten Muskelhypertonie, gesteigerte Muskeleigenreflexe, Kloni und ein positives Babinski-Zeichen auf, die zum spastischen Syndrom zusammengefasst werden. Es findet sich eine verlangsamte Willkürmotorik, die sich in Form eines verlangsamten Ganges und einer verlangsamten Bewegung der Extremitäten äußert.

Lance definierte die spastische Muskelhypertonie als einen erhöhten, geschwindigkeitsabhängigen Widerstand des nicht willkürlich innervierten Skelettmuskels bei seiner Dehnung unter Aktivierung tonischer Dehnungsreflexe (Lance 1980). In späteren Untersuchungen wurde widerlegt, dass der erhöhte Muskeltonus nur auf den gesteigerten Dehnungsreflexen beruht (O'Dwyer, Ada et al. 1996). Hauptursache für die Verlangsamung der Willkürmotorik sind weder die tonischen Dehnungsreflexe noch die gesteigerten Muskeleigenreflexe (Dietz, Quintern et al. 1981), sondern sekundäre Veränderungen der Antigravitationsmuskulatur, also der Armflexoren und Beinextensoren (Dietz 2001). Die genauen pathophysiologischen Prozesse nach einer Verletzung des ersten Motoneurons, die über Wochen bis Monate zu einer spastischen Parese führen, sind noch nicht vollständig geklärt. Diese Veränderungen des Muskeltonus sind in der Regel nicht reversibel (Dietz 2001).

Bei der Therapie der Spastik sollte Physiotherapie an erster Stelle stehen, um residuale Funktionen zu aktivieren und zu trainieren sowie sekundäre Komplikationen wie weitere Muskelspasmen und –kontrakturen zu vermeiden. Die Wirkung antispastischer Medikamente beruht auf der Induktion von Paresen, die sich wiederum negativ auf die Durchführung funktioneller Bewegungen auswirken kann (Hoogstraten, van der Ploeg et al. 1988).

1.2.1 Hypoxischer Hirnschaden

Es gibt verschiedene Ursachen, die zum hypoxischen Hirnschaden (Synonym: postanoxische Enzephalopathie) führen können. In der vorliegenden Arbeit sind Patienten mit Zustand nach Reanimation, Beinahe-Ertrinken, intrakraniellen Blutungen, Hypoxie während kardiochirurgischen Eingriffen und infantiler Zerebralparese erfasst worden.

Im ZNS sind besonders der Neokortex, der Hippocampus, die Basalganglien und die Purkinjezellen im Kleinhirn sensibel für Ischämien (Puttgen and Geocadin 2007).

Bei länger anhaltender Hypoxie zeigen sich bleibende neurologische Defizite bis zum Hirntod. Untersuchungen haben gezeigt, dass nach 6-8 Sekunden Hypoxie Bewusstlosigkeit eintritt, nach 20-30 Sekunden zeigen sich erste Nulllinien im EEG und nach mehr als vier Minuten anhaltender Hypoxie kommt es zu irreversiblen Schädigungen im ZNS (Puttgen and Geocadin 2007).

1.2.2 Dystonie

Der Begriff Dystonie wurde 1922 von dem Berliner Neurologen Hermann Oppenheim geprägt und beschreibt unwillkürliche abnorme Bewegungen der Skelettmuskulatur. Eine Unterteilung kann nach der Ätiologie in eine primäre (idiopathische), heterodegenerative (z. B. im Rahmen von Morbus Wilson) und sekundäre (symptomatische) Dystonie vorgenommen werden. Eine andere Einteilung erfolgt an Hand der Klinik in eine fokale, segmentale, multifokale, generalisierte oder eine halbseitige (hemidystone) Form. In der folgenden Arbeit gibt es Patienten, die an der generalisierten oder der fokalen Form leiden. Man geht schätzungsweise von einer Prävalenz von 33 Erkrankten auf 100.000 Einwohnern aus; hinzu kommen noch die Patienten, die an einer sekundären Form leiden. Insgesamt gehen Forscher daher von einer höheren Prävalenz aus, auch in der Annahme, dass Dystonie oft gar nicht oder falsch diagnostiziert wird (Lalli and Albanese 2010).

Die Therapie der Wahl der Dystonie ist Botulinumtoxin A, welches lokal injiziert wird und die Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt verhindert. Ähnlich wirken Anticholinergika wie Trihexyphenidyl oder Biperiden. Wenn Anticholinergika nicht den gewünschten Erfolg zeigen, kann ein Therapieversuch mit Antiepileptika, Baclofen, Benzodiazepine oder Clozapin unternommen werden.

1.2.3 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) - oder auch *Enzephalomyelitis disseminata* genannt- ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu bleibenden Behinderungen führt. Sie ist eine immunvermittelte, chronisch-demyelinisierende entzündliche Erkrankung des ZNS, die in Schüben auftritt. In Deutschland leiden etwa 149 pro 100.000 Einwohner an MS, das ergibt eine Gesamtzahl von ca. 122.000 Patienten (Hein and Hopfenmüller 2000). Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten ist ungefähr 2:1, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 30 Jahre.

Die Therapie wird in die Basistherapie und die Schubtherapie unterteilt. Sollte die Basistherapie unzureichend sein, kann eine Therapieeskalation versucht werden. Zu den Ba-

sistherapeutika zählen Beta-Interferon und Glatirameraacetat, gegebenenfalls kann Azathioprin zusätzlich gegeben werden. Die Schubtherapie besteht aus hochdosierten Kortikosteroiden und – falls nötig - zusätzlich noch einer Plasmapherese bei schweren steroidresistenten Schüben. Mit Mitoxantron und Natalizumab kann die Therapie eskaliert werden (nach AWMF-Leitlinien „Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose“, Stand 2012). Zusätzlich sollten Begleiterscheinungen oder Folgen der Krankheit therapiert werden. Dazu zählt u. a. die antispastische Therapie mit Baclofen bei Patienten, die unter spastischen Muskeltonuserhöhungen leiden.

1.2.4 Rückenmarksschädigung

Zu Rückenmarksschädigungen (RM-Schädigung) kann es sowohl traumatisch durch Unfälle, als auch atraumatisch durch vaskuläre, entzündliche, metabolische oder neoplastische Prozesse kommen. Nach einem Rückenmarkstrauma entwickeln etwa 45 % der Patienten eine *Tetraplegie*, bei 50 % ist die Läsion inkomplett (Cavigelli and Curt 2000).

Man geht von jährlich 10-30 Fällen pro eine Million Einwohner aus, die eine traumatische Rückenmarksläsion erleiden. Männer sind mit 70 % häufiger betroffen als Frauen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Traumas liegt unter 40 Jahren (Cavigelli and Curt 2000). Die Prävalenz von atraumatischen Rückenmarksläsionen lässt sich aufgrund der Vielfalt der zu Grunde liegenden Ursachen nicht genau erheben.

Bei der Rehabilitation und der Langzeittherapie spielen antispastisch wirkende Medikamente wie Baclofen eine Rolle.

1.2.5 Spastische Spinalparalyse

Die spastische Spinalparalyse wird auch hereditäre spastische Paraplegie genannt. Es handelt sich um eine neurodegenerative Erkrankung des Rückenmarks, die autosomal-dominant, autosomal-rezessiv und selten auch x-chromosomal vererbt werden kann.

Histologisch zeigt sich eine Axondegeneration, die am stärksten im distalen Bereich des *Tractus corticospinalis* und den dorsal aufsteigenden Bahnen ausgeprägt ist. Strümpell beschrieb dies 1868 als „Seitenstrangsklerose“. Die Prävalenz wird von vier bis neun betroffenen Patienten auf 100.000 Einwohner angegeben. Es gibt keine kausale Therapie. Wichtig sind Physiotherapie, um die Mobilität möglichst lange zu erhalten, sowie symptomatische antispastischwirkende Medikamente (Rosulescu, Stanoiu et al. 2009).

1.3 Neuromodulation

Neuromodulatoren sind chemische Substanzen, die die Weiterleitung von Aktionspotenzialen im Nervensystem beeinflussen. Physiologische Neuromodulatoren sind für das normale Arbeiten des ZNS unverzichtbar. Zu diesen physiologischen Neurostimulatoren zählen Ko-Transmitter wie Substanz P, Neuropeptid Y, Vasoaktives Neuropeptid (VIP) etc. Man kann aber auch synthetische Neuromodulatoren zufügen, dazu zählen viele Psychopharmaka, Analgetika, Narkotika und andere Rauschmittel (Sindrup and Jensen 1999; Starke 2009).

In dieser Arbeit wurden als Neuromodulatoren Opiate in Form von Morphin bzw. Sufentanil und Baclofen verwendet.

In der modernen Schmerztherapie hat sich die Neuromodulation bei der Therapie der chronischen Schmerzen und der Spastizität als wirksam erwiesen. Dabei können zwei Formen unterschieden werden: zum einen die intrathekale Medikamentenapplikation, zum anderen die Neurostimulation.

In der folgenden Ausführung geht es ausschließlich um die intrathekale Medikamentenapplikation.

1.3.1 Entwicklung der intrathekalen Medikamentenpumpen

Die ersten implantierbaren Medikamentenpumpen zur intrathekalen Therapie sind 1982 klinisch angewendet worden. Zunächst war nur die Schmerztherapie eine Indikation für die Medikamentenpumpen. 1988 erhielten die Pumpen die Marktzulassung zur Chemotherapie bei Krebspatienten, 1991 erfolgte die Zulassung zur Schmerztherapie bei malignen und nicht-malignen Schmerzen. Die intrathekale Therapie mit Baclofen wurde 1991 zunächst nur für RM-Verletzungen und MS zugelassen, 1996 dann auch für schwere Spastiken mit zentralnervösen Ursachen, u. a. Apoplex, Schädel-Hirn-Traumata.

1.3.2 Wirkmechanismus der Pumpe

Die intrathekale Medikamentenpumpe besteht aus zwei Bestandteilen, dem flexiblen Katheter und dem eigentlichen Pumpengehäuse. Dieser wird subkutan getunnelt und am Pumpengehäuse in einer Hauttasche an der Bauchwand befestigt. Die Implantation der Pumpe kann in Lokalanästhesie erfolgen.

Bei den Pumpen gibt es zwei verschiedene Mechanismen, die elektronischen Pumpen und die Gasdruckpumpen.

Der größte Unterschied besteht darin, dass die Gasdruckpumpe mit einer immer konstanten Flussrate Medikamente appliziert, Dosisänderungen können nur vorgenommen werden, wenn die Konzentration des Medikamentes verändert wird. Dafür haben diese Pum-

pen ein großes Reservoir und eine längere Lebenszeit. Die elektronischen Pumpen werden über eine Batterie betrieben. Hier können individuelle Tagesprofile gewählt werden, die vor allem bei Patienten mit wechselnder Schmerzintensität sinnvoll sind.

Das Pumpengehäuse einer elektronischen Pumpe (s. Abb. 1.2) wird über ein drahtloses Handprogrammiergerät durch den behandelnden Arzt programmiert. Die Einstellungen können bei jedem Befüllen der Pumpe geändert werden, so dass eine individuelle Therapie der Schmerzen bzw. Spastik erfolgen kann.

Seit 2008 gibt es den PTM (*Patient Therapy Manager*). Mit dieser Funktion können sich die Patienten bei Bedarf einen Bolus ihres Medikamentes geben (PCA). So können Schmerzspitzen früh und schnell therapiert werden. Der PTM wird ebenfalls von dem behandelnden Arzt programmiert um eine mögliche Überdosierung zu vermeiden.

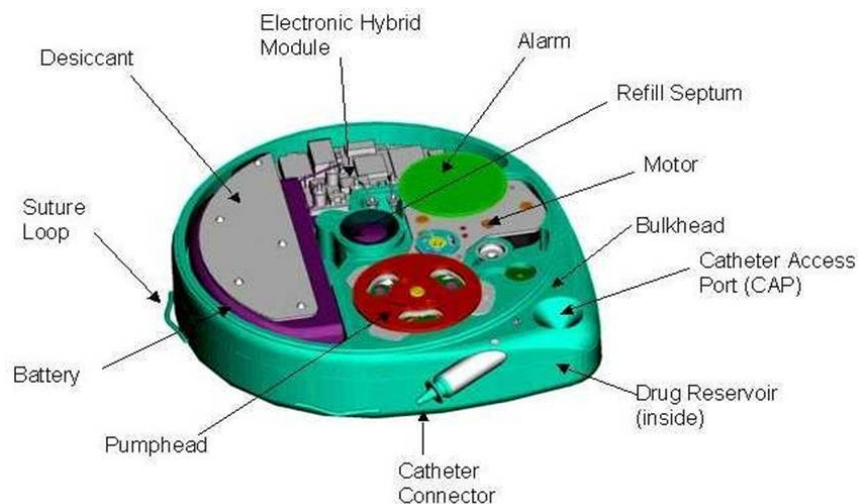


Abb. 1.2 Aufbau eines Pumpengehäuses (Synchroned System, mit freundlicher Genehmigung von Medtronic)

Vorteile der intrathekalen Medikamentenapplikation:

- durch kontinuierliche Gabe werden gleichmäßige Wirkspiegel erreicht
- durch lokale Applikation erreicht nahezu die vollständige Dosis den Wirkort (kein *first-pass Effekt*),
- durch lokale Gabe werden systemische Nebenwirkungen verringert,
- Boli wirken schneller als bei oraler Einnahme und Schmerzspitzen können effektiver behandelt werden,
- Reduktion der Einnahme oraler Medikamente.

Durch die lokale Applikation können am Wirkort höhere Wirkspiegel erzeugt werden als bei systemischer Gabe (s. Tab. 1.1). In einer Studie von 1994 wurde versucht, Äquivalenzdosen für Morphin in verschiedenen Darreichungsformen zu finden (Lamer 1994).

Darreichungsform	Relative Potenz (mg)
oral	300
intravenös	100
epidural	20
intrathekal	1

Tab. 1.1 Äquivalenzdosen für Morphin

1.3.3 Patientenkollektiv

Von einer Therapie mit einer intrathekalen Medikamentenpumpe profitieren Patienten, die unter chronischen Schmerzen oder chronischen Spastiken leiden.

Kriterien für eine Implantation:

- Der Patient leidet seit mehr als drei Monaten unter chronischen Schmerzen,
- es konnte eine Ursache nachgewiesen werden, die den Schmerzen zugrunde liegt,
- durch konventionelle Therapie können die Schmerzen nicht ausreichend therapiert werden oder die Nebenwirkungen sind nicht zumutbar,
- eine kurative chirurgische Therapie ist nicht indiziert,
- es gibt keine Kontraindikationen, die gegen die Implantation sprechen

(Stamatos 2005)

1.4 Pharmakologie

1.4.1 Opiate

Rezeptoren für endogene Opiode kommen in verschiedenen ZNS-Arealen, im Rückenmark sowie in Plexus von Darm und Harnblase vor. Es gibt δ -, κ - und μ -Rezeptoren (s. Tab. 1.2). Die Entdeckung der Rezeptoren am Rückenmark durch Wang ermöglichten die gezielte intrathekale Schmerztherapie (Wang, Nauss et al. 1979). Endogene Opiode sind Peptide verschiedener Längen. Am Opioid-Rezeptor führen sie zu einer Hyperpolarisation durch eine erhöhte Kaliumleitfähigkeit und reduzieren damit die Erregbarkeit der Zelle.

Opiode wirken u. a. analgetisch, euphorisierend, sedierend und antitussiv. Nebenwirkungen sind Atemdepression, Erbrechen, Obstipation, Harnverhalt und Pruritus. Bei regelmäßigem Konsum kommt es zu einer Toleranzentwicklung, wobei die periphere Wirkung von der Toleranz weniger stark betroffen ist. Durch die euphorisierende Wirkung haben Opiode ein Suchtpotenzial.

δ-Rezeptor	κ- Rezeptor	μ-Rezeptor
Analgesie Toleranz Abhängigkeit	Analgesie Sedierung Dysphorie	Analgesie Atemdepression Miosis Euphorie Toleranz Abhängigkeit Bradykardie Obstipation

Tab. 1.2 Übersicht Opioid-Rezeptoren (Karow and Lang-Roth 2010)

Um die Nebenwirkung zu verringern hat man versucht, Opiate mit spezifischen Rezeptorbindungen zu finden. Dies ist bisher jedoch nicht gelungen. Man kann synthetische Opiate in drei Gruppen einteilen:

- reine Agonisten: hohe Affinität an μ -Rezeptoren, geringe Affinität an κ -Rezeptoren
- Partialagonisten: hohe Affinität an μ -Rezeptor, aber geringe intrinsische Aktivität
- gemischte Agonisten-Antagonisten: hohe Affinität und intrinsische Aktivität an κ -Rezeptoren, μ -Antagonist
- reine Antagonisten: kompetitiver Antagonist an allen drei Rezeptoren

Die synthetischen Opiate haben verschiedene Wirkstärken, dabei dient Morphin als Bezugsgröße und hat den Wert 1. In der vorliegenden Studie sind Morphin und Sufentanil verwendet worden. Im Vergleich zu Morphin hat Sufentanil die tausendfache Potenz. Während Morphin eine Wirkdauer von zwei bis vier Stunden hat, wirkt Sufentanil nur eine halbe Stunde. Bei beiden handelt es sich um reine Agonisten. Aufgrund des Wirkprofils ist Morphin Medikament der ersten Wahl, traten Nebenwirkungen auf, so wurde auf Sufentanil umgestellt (Lüllmann, Mohr et al. 2008, Karow and Lang-Roth 2010).

1.4.2 Myotonolytika

Bei den absteigenden Bahnen von ZNS in Rückenmark gibt es Interneurone, diese modulieren die Weitergabe von Aktionspotenzialen. Es gibt stimulierende Interneurone über Glutamat und inhibierende Interneurone mit GABA und Glycin als Transmitter.

Baclofen ist ein γ -Aminobuttersäure-Derivat, das agonistisch am GABA_B-Rezeptor wirkt.

Der GABA_B-Rezeptor ist ein metabotroper Rezeptor, der über ein G_i-Protein wirkt. Postsynaptisch werden Kaliumkanäle aktiviert, die das Weiterleiten des Aktionspotenzials inhibieren. Präsynaptisch bewirkt der GABA_B-Rezeptor über Calciumkanäle eine verminderte Transmitterfreisetzung (Rosenthal and Schultz 1988).

Indikation für Baclofen sind schmerzhafte Muskelverspannung oder erhöhter Muskeltonus, wie er bei Multipler Sklerose oder nach spinalen Verletzungen auftreten kann.

Nebenwirkungen sind u.a. Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Dyspnoe (Relaxierung der Atemmuskulatur), Bradykardie, Hypotonie und Hypothermie bis Koma. Aufgrund der Nebenwirkungen können nur geringe Dosen oral verabreicht werden. Deswegen bietet es sich an, bei entsprechendem Bedarf Baclofen intrathekal zu applizieren. Bei der Testphase muss das Auftreten von Nebenwirkungen genau beobachtet werden (Lüllmann, Mohr et al. 2008).

Auch bei der Befüllung einer bereits implantierten Pumpe muss darauf geachtet werden, dass nicht akzidentiell eine Überdosis verabreicht wird.

2 Thema und Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Patientenkollektiv von 69 Patienten untersucht, denen in der Neurochirurgischen Klinik eine intrathekale Medikamentenpumpe implantiert wurde. Zunächst wurden die Diagnosen, die Alters- und Geschlechtsverteilung, die Lebensqualität, die Ausprägung der Symptome anhand von der visuellen Analogskala und der Ashworth-Skala sowie die Medikamentendosen erfasst und retrospektiv ausgewertet. Um zu differenzieren, ob die Lebensqualität von Alter oder Diagnose abhing, wurde die Korrelation zwischen Alter und Lebensqualität berechnet. Ziel der Arbeit war zu untersuchen, in welchem Ausmaß die Medikamentenpumpen Schmerzen oder Spastik verbessern können. Weiterführend sollte untersucht werden, ob Faktoren eruiert werden konnten, die das *Outcome* beeinflussten.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit untersucht das *Outcome* von Patienten mit chronischen Schmerzen und Spastiken nach der Implantation einer intrathekalen Medikamentenpumpe.

Der Untersuchungszeitraum wurde auf 10 Jahre (2001 bis Oktober 2010) eingeschränkt. In der Düsseldorfer Neurochirurgie sind in diesem Zeitraum 69 intrathekale Medikamentenpumpen implantiert worden. Davon sind 38 weibliche und 31 männliche Patienten. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 41,4 Jahre (Standardabweichung 19,2 Jahre); der jüngste Patient war drei Jahre alt, der älteste 80 Jahre.

Die Hauptdiagnosen wurden jeweils den Arztbriefen entnommen.

Die zugrundeliegenden Diagnosen waren entweder chronische Schmerzen (17 Patienten) oder eine therapieresistente Spastik (52 Patienten).

In der vorliegenden Arbeit war bei allen Schmerzpatienten die Diagnose *Failed-Back-Surgery-Syndrom* (ICD M96.1) gestellt worden. Die Patienten, die an einer Spastik oder einer Dystonie litten, wurden entsprechend ihrer Diagnosen eingeteilt:

Hypoxischer Hirnschaden (24 Patienten, ICD 10 G 93.1),

Multiple Sklerose (MS, 13 Patienten, ICD 10 G 35),

Rückenmarksschädigung (RM-Schädigung 8 Patienten, ICD 10 G 95.83),

Dystonie (5 Patienten, ICD 10 G 24) und

Spastische Spinalparalyse (2 Patienten, ICD 10 G 11.4)

	Spastik	Schmerz
Hypox. Hirnschaden	24	
Dystonie	5	
MS	13	1*
RM-Schädigung	8	
Spast. Spinalparalyse	2	
FBSS		17
gesamt	52	18

Tab. 3.1 Diagnosenübersicht

*Patient wird gegen Schmerzen und Spastik behandelt, hier doppelt aufgeführt.

Voraussetzungen zur Implantation einer intrathekalen Medikamentenpumpe waren eine ausgeschöpfte oral-medikamentöse Therapie mit Baclofen sowie eine erfolgreiche stationäre intrathekale Austestungsphase.

In der Testphase wurde zunächst 1 mg Morphin/d in das Liquorsystem appliziert, die Dosierung wurde alle 24 Stunden um ein weiteres Milligramm erhöht. Gaben die Patienten erst bei einer Dosierung von 5 mg oder eine Schmerzreduktion an, wurde dies als unzureichendes Ansprechen auf die Therapie interpretiert und keine Implantation vorgenommen. Zeigten sich unerwünschte Nebenwirkungen wie Harnverhalt oder Pruritus, wurde Morphin versuchsweise durch Sufentanil ersetzt. Zeigten sich auch darunter nicht tolerable Nebenwirkungen wurde ebenfalls keine Implantation vorgenommen.

Bei den Patienten, die aufgrund einer Spastik therapiert werden, wurde initial mit 100 µg Baclofen/d begonnen. Bei guter Verträglichkeit wurde die Dosis alle zwölf Stunden um 50 µg erhöht werden. Entgegen der Testung bei den Schmerzpatienten gab es hier keine fest vorgegebene maximale Testdosis. Kontraindikationen einer Implantation waren neben dem fehlenden Ansprechen auf die Therapie in erster Linie unerwünschte Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, aber auch eine Verschlechterung der Vigilanz.

In der vorliegenden Arbeit wurden bis auf eine Ausnahme alle Pumpen als Monotherapie eingesetzt.

Zusammenfassend mussten folgende Bedingungen für die Implantation der intrathekalen Medikamentenpumpe erfüllt sein:

- Konservativ austerapierte Patienten
- Kein Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus in der Anamnese
- Kein laufendes Rentenverfahren
- Psychiatrisches Gutachten, das eine stabile psychische Verfassung dokumentierte und eine gleichzeitig bestehende, therapiebedürftige Depression ausschloss, die die Schmerzverarbeitung beeinflussen könnte

- Positive Austestungsphase, in der Wirksamkeit und Verträglichkeit bestätigt wurden

3.2 Datenerhebung

Die Patienten wurden im elektronischen Archiv der Klinik anhand der Prozedurnummer (OPS 5-38.0) identifiziert. Anhand dieser Prozedurnummer erhält man eine Patientenliste mit allen Patienten mit einem stattgehabten operativen Eingriff am Liquorsystem. Auf diese Weise wurde verhindert, dass Patienten mit einer falschen Verschlüsselung nicht in die Auswertung einfließen. Durch Arztbriefe wurden sowohl die Diagnosen als auch die Ausgangswerte der Ashworth-Skala und der Visuellen Analogskala (VAS) erfasst. In Fällen in denen die Lebensqualität präoperativ nicht anhand des Karnofsky-Indexes erfasst wurde, wurde diese aus den vorliegenden Daten rekonstruiert.

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Datenerhebung.

Es wurde eine Datenbank erstellt, in der folgende Werte dokumentiert wurden:

- Indikation
- Diagnose
- Alter bei Operation
- Schmerzen anhand der VAS - initial und postoperativ
- Ashworth-Skala – prä- und postoperativ
- Lebensqualität (Karnofsky-Index) – prä- und postoperativ
- Medikamenten-Dosis - initial und aktuell
- Pumpenart
- Zweit-/Folgeeingriffe
- Komplikationen
- ggf. Explantation

3.3 Untersuchung der Patienten

Alle Patienten wurden telefonisch einbestellt bzw. im Rahmen ihrer regulären Pumpenbefüllung untersucht. Die so zuletzt erhobenen Werte (VAS und Ashworth-Skala) wurden aus den Arztbriefen übernommen. Wenn die Pumpen der Patienten aufgrund von räumlichen Distanzen in einem anderen Zentrum wiederbefüllt wurden, so wurde der weitere Verlauf telefonisch erhoben. Wenn möglich wurden für die Erhebung der Ashworthskala der weiterbehandelnde Arzt, in fünf Fällen, oder Physiotherapeuten der Patienten, in einem Fall, befragt.

3.3.1 Angewendete Tests

3.3.1.1 Visuelle Analogskala (VAS) und numerische Ratingskala (NRS)

Die Visuelle Analogskala ist eine gängige Methode, um in der Schmerztherapie das subjektive Schmerzempfinden der Patienten zu untersuchen (Huskisson 1974). Die VAS kann entweder als Skala von null bis zehn oder von null bis 100 angegeben werden. In der vorliegenden Studie wird VAS von null bis zehn verwendet; null bedeutet keinerlei Schmerzen, zehn dagegen stärkste Schmerzen. Die Patienten geben ihre Schmerzen dabei an, in dem sie auf ein entsprechendes Smiley zeigen, dass ihre Schmerzen am zutreffendsten beschreibt, auf der Rückseite der Smileys ist eine entsprechende Zahl zwischen null und 10 angegeben. Bei Patienten, die am Telefon befragt worden sind, wurden die Schmerzen mit der numerischen Ratingskala erhoben. Die numerische Rating-Skala hat die gleiche Einteilung wie die VAS. Hier geben die Patienten direkt eine Zahl zwischen null und 10 an (Breivik, Borchgrevink et al. 2008).

3.3.1.2 Modifizierte Ashworth Skala (MAS)

Die Ashworth-Skala ist eine allgemein gebräuchliche Einteilung für Spastikerkrankungen (Bohannon and Smith 1987). Sie wird in fünf Grade eingeteilt, die den geschwindigkeitsabhängigen Widerstand bewerten. Von Grad null, entsprechend normalem Muskeltonus, bis Grad vier, entsprechend teilweise eingeschränktem Bewegungsausmaß bei passiver Bewegung der Extremitäten (Schädler 2006) (s. Tab. 3.2). In der vorliegenden Arbeit wurde nicht zwischen Grad 1 und 1+ differenziert.

Grad	Bedeutung
0	Normaler Muskeltonus
1	Leichter Widerstand, voller <i>Range of Movement</i> (ROM)
2	Deutlicher Widerstand, voller ROM
3	Starker Widerstand, ROM erschwert
4	Teilweise ROM eingeschränkt

Tab. 3.2 Modifizierte Ashworth-Skala, nach Schädler et al, 2006

3.3.1.3 Karnofsky Performance Status Scale

Der *Karnofsky Performance Status Scale* (KPS), Karnofsky-Index genannt, untersucht bei Patienten, die unter malignen Erkrankungen leiden, die Lebensqualität in Form von Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung (DA Karnofsky 1949). Er wird in Prozent angegeben, dabei bedeuten 100 Prozent, dass keinerlei Einschränkungen bestehen, null Prozent, dagegen bedeuten, dass der Patient verstorben ist. Die Einteilung erfolgt in

Zehn-Prozent-Intervallen. In der vorliegenden Studie wurde diese Einteilung verwendet, da die Lebensqualität präoperativ nicht erfasst worden war und diese Skala retrospektiv gut erhoben werden konnte.

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS™ Version 17 für Windows (SPSS Inc., IL, USA).

3.4.1 Statistische Tests

3.4.1.1 Wilcoxon-Test

Da die erhobenen Werte nicht normalverteilt waren, wurden nichtparametrische Tests für die Auswertung genutzt. Der Wilcoxon-Test zählt zu diesen nichtparametrischen Tests und untersucht zwei verbundene Stichproben auf ihre Verteilung. Zwei verbundene Stichproben heißt in der vorliegenden Arbeit, dass bei jeweils denselben Patienten die Unterschiede zwischen prä- und postoperativen Werten auf signifikante Unterschiede getestet werden. Er untersucht die Irrtumswahrscheinlichkeit der Nullhypothese. Der Test ist das nichtparametrische Äquivalent zum T-Test für verbundene Stichproben. Der Wilcoxon-Test wurde in dieser Arbeit verwendet, um prä- und postoperativ erhobene Werte auf ihre Signifikanz zu untersuchen.

3.4.1.2 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test gehört ebenfalls zu den nichtparametrischen Tests, es handelt sich hierbei um einen Rangsummentest. Dieser Test wird ähnlich wie der t-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Er überprüft die Nullhypothese, dass beide Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entsprechen. In der vorliegenden Arbeit wird der Test benutzt, um z. B. Diagnosen untereinander bzw. Schmerz und Spastik zu vergleichen und auf signifikante Unterschiede zu untersuchen.

3.4.1.3 Spearman-Korrelation

Die Spearman-Korrelation wurde verwendet, um die ordinalskalierten Variablen auf ihren Zusammenhang zu untersuchen. Im Folgenden wird die Spearman-Korrelation genutzt, um unter anderem Alter und Schmerz bzw. Spastik auf mögliche Zusammenhänge hin zu untersuchen.

3.4.2 Signifikanz der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit werden Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) $\leq 0,05$ als signifikant gewertet, Werte $\leq 0,001$ als signifikant. SPSS gibt teilweise Signifikanzen mit $p=0,000$ an, diese werden konventionsgemäß als $p<0,001$ angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Studienkollektiv bestand aus 69 Patienten; davon waren 38 weiblich (55 %) und 31 männlich (45 %). 52 Patienten litten an Spastiken (75 %) und 17 Patienten litten an einem chronischen Schmerzsyndrom (25 %). Bei den Patienten wurden nicht nur die Indikation, sondern auch die Diagnosen dokumentiert. Bei den Schmerzpatienten litten alle 17 Patienten an *Failed-Back-Surgery-Syndrom* (FBSS). Die Diagnosen der Patienten mit Spastik wurden teilweise in Gruppen zusammengefasst, sodass sich folgende Diagnosen ergaben: hypoxischer Hirnschaden (24 Patienten), Multiple Sklerose (MS) (13 Patienten), Rückenmarksschädigung (acht Patienten), Dystonie (fünf Patienten) und spastische Spinalparalyse (zwei Patienten) (Abb. 4.1).

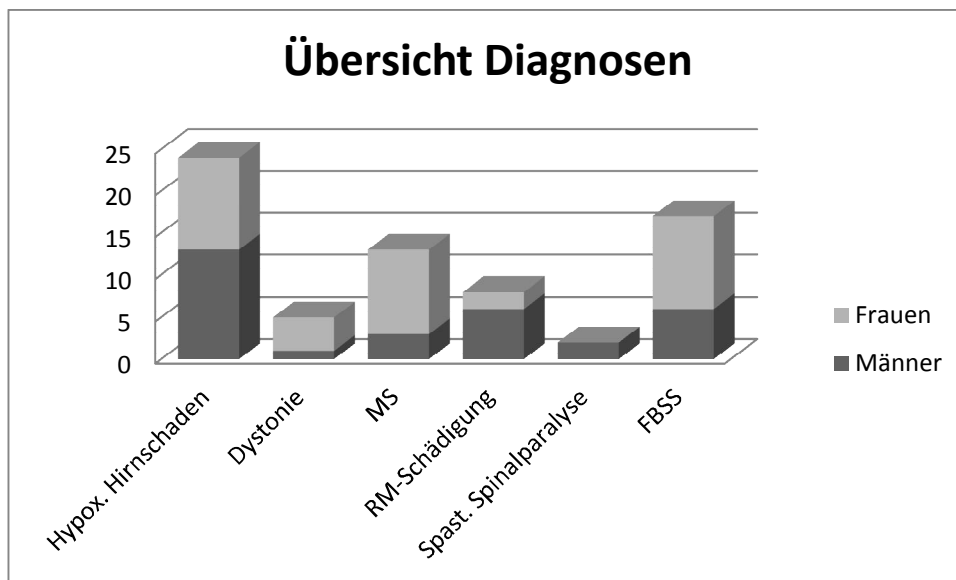


Abb. 4.1 Übersicht der Diagnosen

Desweiteren wurden die Patienten, die an einer Spastik litten an nach der Spastikform in Tetra-, Para- und Hemispastik unterteilt. Bei 37 Patienten lag eine Tetraspastik (53,6 %), bei 14 Patienten eine Paraspastik (20,3 %) und bei einem Patient eine Hemispastik (1,4 %) vor.

Indikation	mittleres Alter (Jahre)	Standard-abweichung (Jahre)	Range (Jahre)	mittl. Fol-low-Up (Monate)	Follow-up (Monate)	Range (Monate)
Schmerz	54,8	11,9	38-74	31,8	18,8	4-56
Spastik	37,0	19,1	3-80	36,7	27,8	1-107

Tab. 4.1 Mittleres Alter und *Follow-Up*

Die Patienten wurden durchschnittlich über 35,4 Monate nach der Implantation verfolgt (SD $\pm$ 25,8 Monate; Range 1-107 Monate).

4.2 Schmerz

17 Patienten wurden aufgrund chronischer Schmerzen mit einer Medikamentenpumpe behandelt [11 Frauen (64,7 %)/ 6 Männer (35,3 %)]. Im Durchschnitt waren die Patienten 54,8 Jahre alt (SD $\pm$ 12,0 Jahre, Range 38-74 Jahre). Die Patienten wurden durchschnittlich nach 31,8 Monaten zuletzt nachuntersucht (s. Tab. 4.1 Tab. 4.1 Mittleres Alter und Follow-Up)

Vor der Implantation gaben alle Patienten Schmerzen auf der VAS größer gleich sieben Punkte an ($\bar{x}$ 9,3 Punkte, SD $\pm$ 1,0 Punkte).

Eine Schmerzreduktion konnte bei 15 Patienten beobachtet werden, in einem Fall blieb das Schmerzniveau konstant, in einem Fall zeigt sich im Verlauf eine Zunahme der Schmerzen. Für das Kollektiv zeigt sich insgesamt eine signifikante Reduktion der ($p \leq 0,001$) (s. Abb. 4.2).

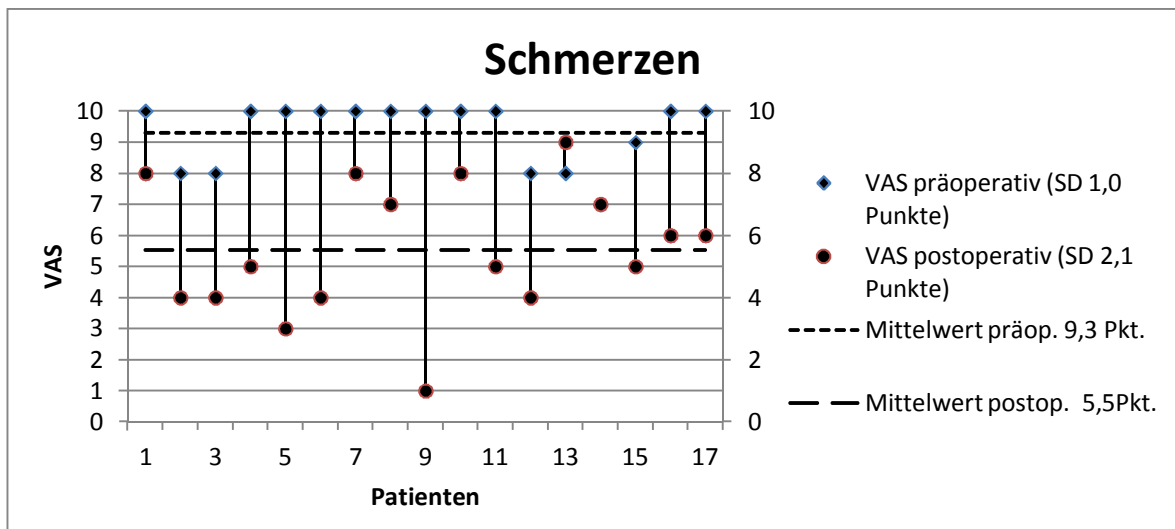


Abb. 4.2 VAS in der Gruppe der Patienten mit FBSS

Die mittlere Morphindosis wurde im Verlauf der Therapie mit der Medikamentenpumpe von 6,0 mg (SD $\pm$ 3,7 mg) auf 10,6 mg (SD $\pm$ 5,9 mg) gesteigert, diese Differenz ist signifikant ($p=0,001$).

Neben den Schmerzen wurden auch die Komplikations- und Explantationsrate ausgewertet. Komplikationen traten bei vier der 17 Patienten (24 %) auf. In zwei Fällen trat eine Katheterdislokation auf, in einem eine Infektion der Pumpentasche bzw. eine Liquorfistel. In einem Fall musste die Pumpe aufgrund einer Infektion explantiert werden.

In der Analyse der Lebensqualität gemessen anhand des KPS zeigt sich eine signifikante Verbesserung durch die Therapie ($p \leq 0,001$, s. Abb. 4.3).

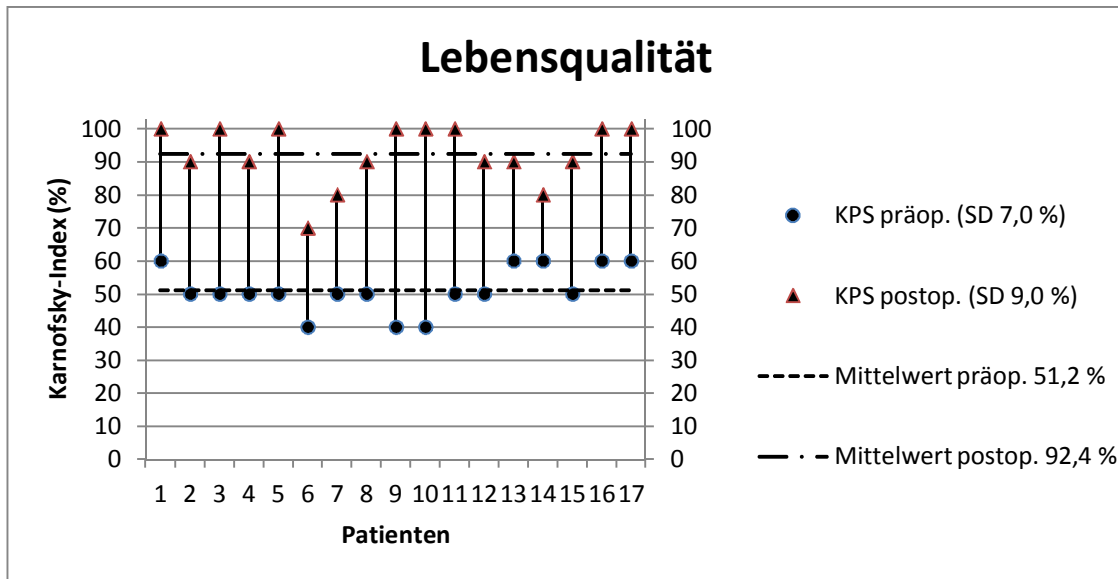


Abb. 4.3 Karnofsky-Index in der Gruppe der Patienten mit FBSS

4.3 Spastik und Dystonie

Die 52 Patienten, die unter einer Spastik litten, wurden zum einen getrennt nach ihren Diagnosen ausgewertet, zum anderen wurden sie nach ihrer Verbesserung auf der Ashworth-Skala eingeteilt. Zunächst soll auf die einzelnen Diagnosen eingegangen werden.

4.3.1 Hypoxischer Hirnschaden

24 der untersuchten Patienten litten an einem hypoxischen Hirnschaden, auf eine Aufschlüsselung in frühkindlichen und im Laufe des späteren Lebens erworbenen Hirnschaden wurde verzichtet.

Von den 24 Patienten sind 11 weiblich (46 %) und 13 männlich (54 %). Das mittlere Alter betrug 27,4 Jahre (SD $\pm$ 19,9 Jahre, *Range* 3-71 Jahre). Die Patienten wurden durchschnittlich 38,8 Monate nachuntersucht (SD $\pm$ 29,9 Monate, *Range* 1-107 Monate).

Bei 22 dieser Patienten lag eine Tetraspastik, bei zwei eine Paraspastik vor.

Vor der Implantation waren alle Patienten mit drei oder vier Punkten am oberen Ende der Ashworth-Skala ($\bar{x}$ 3,88 Punkte; SD $\pm$ 0,3 Punkte), postoperativ zeigte sich eine deutliche Reduktion mit drei Patienten mit jeweils drei Punkten auf der Ashworth-Skala, die restlichen Patienten hatten zwei oder weniger Punkte ($\bar{x}$ 1,75 Punkte; SD $\pm$ 0,7 Punkte). Nur in einem Fall trat keine Besserung der Spastik auf (s. Abb. 4.4). Über das Kollektiv zeigte sich eine signifikante Reduktion ($p \leq 0,001$).

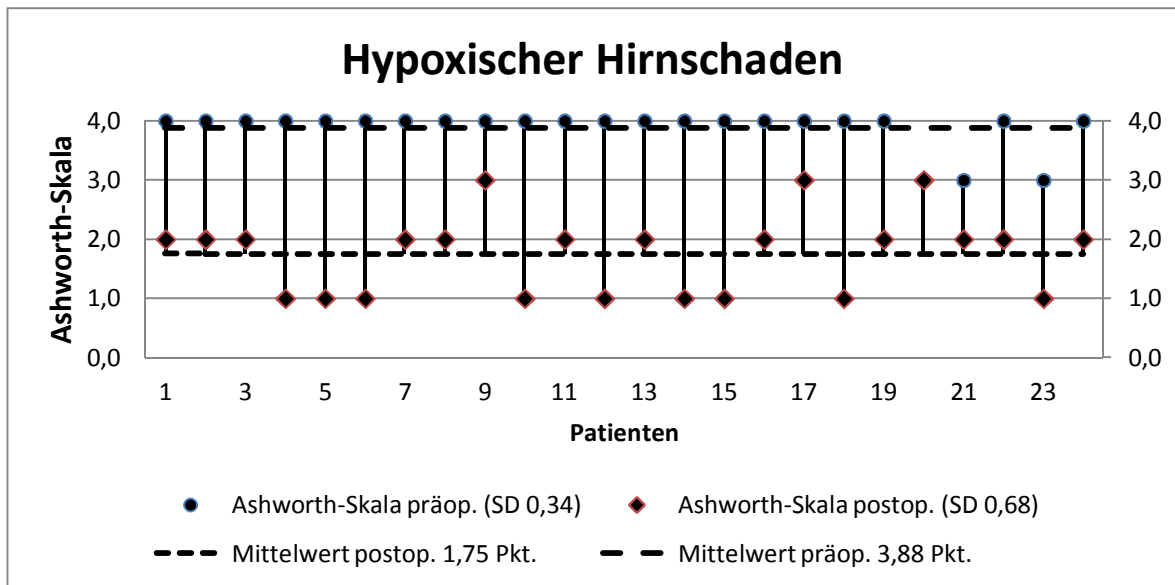


Abb. 4.4 Ashworth-Skala in der Gruppe der Patienten mit hypoxischem Hirnschaden

Initial betrug die durchschnittliche Tagesdosis Baclofen 259,4 µg (SD ± 380,0 µg, *Range* 10-200 µg/d), zum Ende der Beobachtungszeit 453,5 µg/d (SD ± 471,2 µg, *Range* 150-2200 µg/d). Diese Dosissteigerung ist signifikant ($p \leq 0,001$).

Komplikationen traten bei insgesamt 4 von 24 Patienten auf. Bei zwei Patienten kam es zu einem Hämatom in der Pumpentasche, in jeweils einem Fall zur Infektion der Pumpentasche bzw. zur Wunddehiszenz. Explantiert wurde die Pumpe dagegen bei vier Patienten innerhalb dieser Diagnosegruppe aufgrund von Wunddehiszenz, Infektion der Pumpentasche und bei zwei Patienten wegen subjektiv unzureichender Verbesserung der Spastik.

Präoperativ wurden bei den Patienten Karnofskywerte von 30 % und 40 % erhoben ($\bar{x}$ 40,0 %), postoperativ lag die Lebensqualität zwischen 50 % und 90 % ($\bar{x}$ 70,0 %). Im Vergleich der prä- und postoperativen Werte des KPS zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$, Wilcoxon-Rangsummen-Test, s. Abb. 4.5).

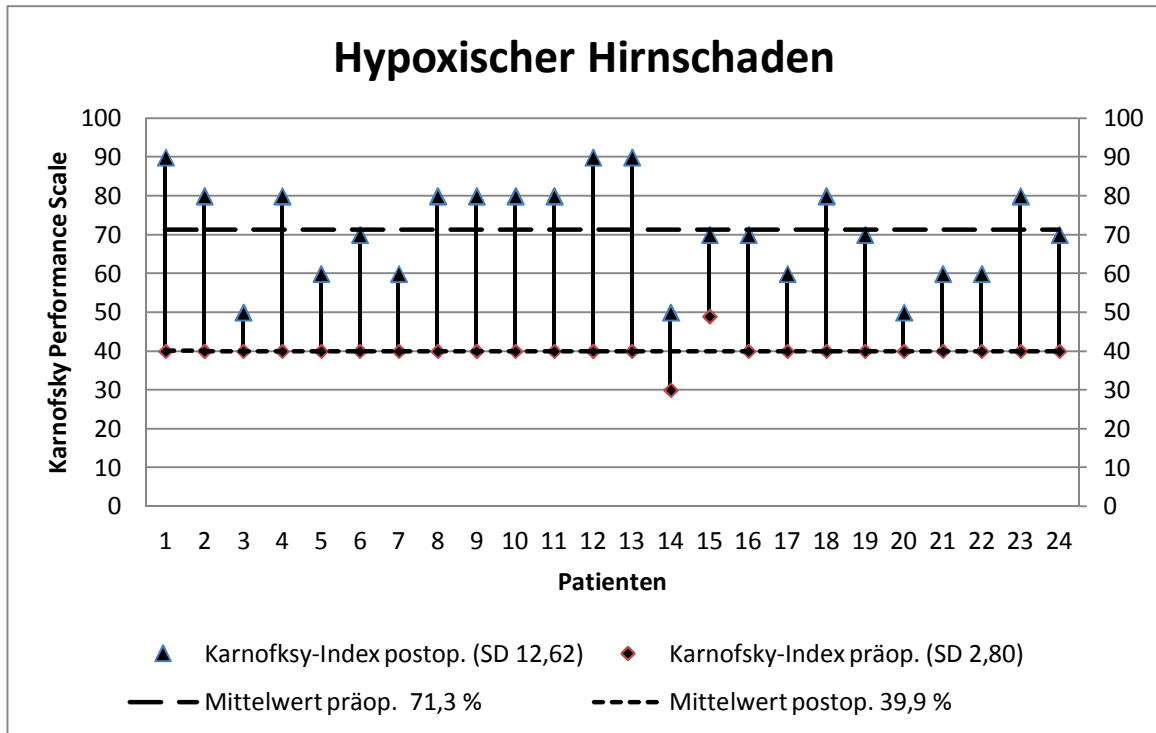


Abb. 4.5 Karnofsky-Index in der Gruppe der Patienten mit hypoxischem Hirnschaden

4.3.2 Dystonie

In fünf der aufgrund einer Spastik/Dystonie behandelten Fälle lag eine Dystonie zugrunde (4 Frauen/ 1 Mann). Im Durchschnitt waren die Patienten 29,8 Jahre alt (SD $\pm 11,8$ Jahre, *Range* 16-42 Jahre). Nach der Implantation wurden die Patienten durchschnittlich über 33,6 Monate untersucht (SD $\pm 37,0$ Monate, *Range* 4-93 Monate).

Zwei Patienten wiesen eine Tetraspastik und drei eine Paraspastik auf. Vier der Patienten litten an einer generalisierten Form und ein Patient an einer fokalen Form.

Präoperativ wurden bei zwei Patienten drei Punkte auf der Ashworth-Skala ermittelt und bei drei Patienten vier Punkte ($\bar{x}$ 3,6 Punkte; SD $\pm 0,5$ Punkte). Postoperativ konnte der erhöhte Muskeltonus in zwei Fällen auf je einen Punkte, in einem Fall auf zwei Punkte reduziert werden. ($\bar{x}$ 2,2 Punkte; SD $\pm 1,3$ Punkte). In zwei Fällen trat keine Verbesserung ein (s. Abb. 4.6). Aufgrund der geringen Patientenzahl war die statistische Auswertung mithilfe des Wilcoxon-Tests nicht sinnvoll.

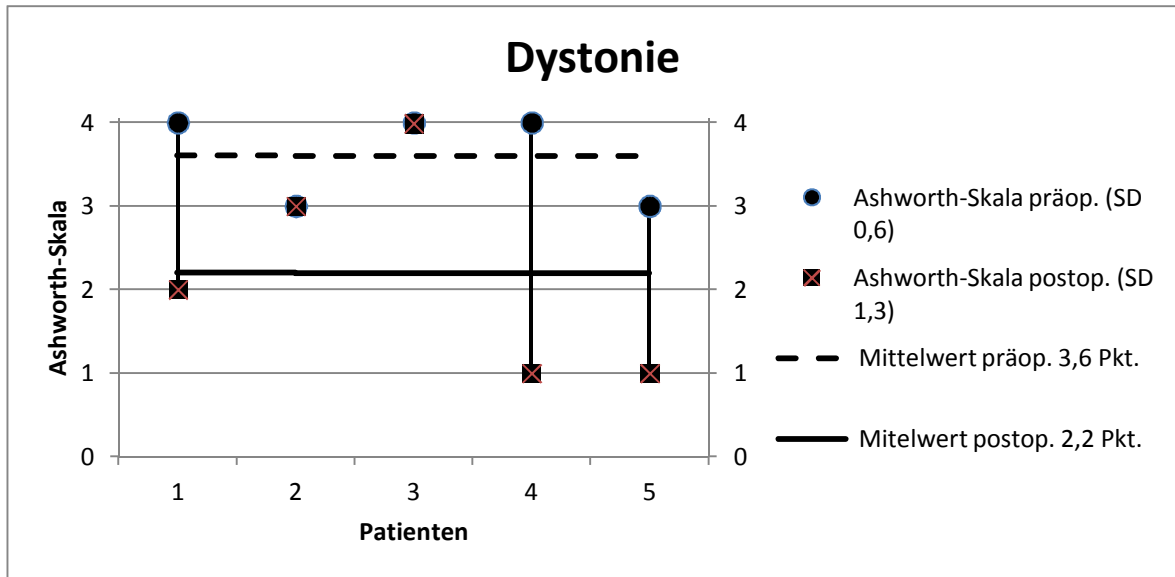


Abb. 4.6 Ashworth-Skala in der Gruppe der Patienten mit Dystonie

Im Verlauf der Pumpentherapie wurde die Baclofendosis durchschnittlich von 160 µg (SD ± 89,4 µg, Range 100-300 µg) nach Implantation auf aktuell 322,0 µg (SD ± 94,0 µg, Range 200-425 µg) pro Tag gesteigert. Im durchgeführten Wilcoxon-Test ergab sich ein p-Wert von 0,063, es wurde folglich keine signifikante Dosissteigerung durchgeführt. Komplikationen traten bei 3 von 5 Patienten auf; bei je einem Patienten bildete sich eine Liquorfistel, in jeweils einem Fall kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen bzw. zur Wundinfektion. Eine Explantation des Systems aufgrund von Komplikationen war in zwei Fällen notwendig.

Die Verbesserung der Lebensqualität war nicht signifikant ($p=0,125$) [präoperativ Ø 50 % (SD ± 10 %); postoperativ Ø 84 % (SD ± 19,5 %)] (s. Abb. 4.7).

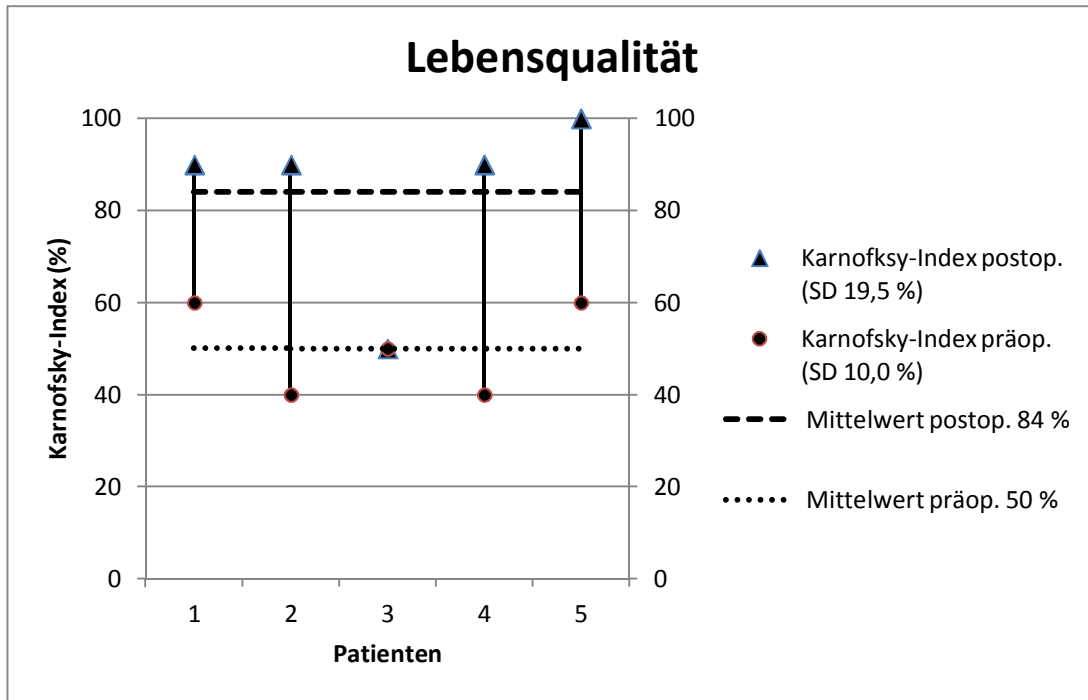


Abb. 4.7 Karnofsky-Index in der Gruppe der Patienten mit Dystonie

4.3.3 Multiple Sklerose

Bei 13 der eingeschlossenen Patienten lag der Spastik eine MS zugrunde [10 weiblich (77 %), drei männlich (23 %)]. Das mittlere Alter betrug 49,7 Jahre (SD $\pm$ 10,3 Jahre, Range 27-65 Jahre). Acht Patienten litten an einer Tetraspastik, vier an einer Paraspastik und ein Patient an eine Hemispastik. Das durchschnittliche *Follow-Up* in dieser Diagnosegruppe betrug 29,3 Monate (SD $\pm$ 24,6 Monate, Range 1-67 Monate).

Präoperativ waren alle Patienten dieser Diagnosegruppe mit drei bis vier Punkten am oberen Ende der Ashworth-Skala anzusiedeln ($\bar{x}$ 3,77 Punkte; SD $\pm$ 0,4 Punkte). Die Reduktion der Spastik war signifikant ($p < 0,001$; $\bar{x}$ 1,92 Punkte; SD $\pm$ 0,8 Punkte) (s. Abb. 4.8).

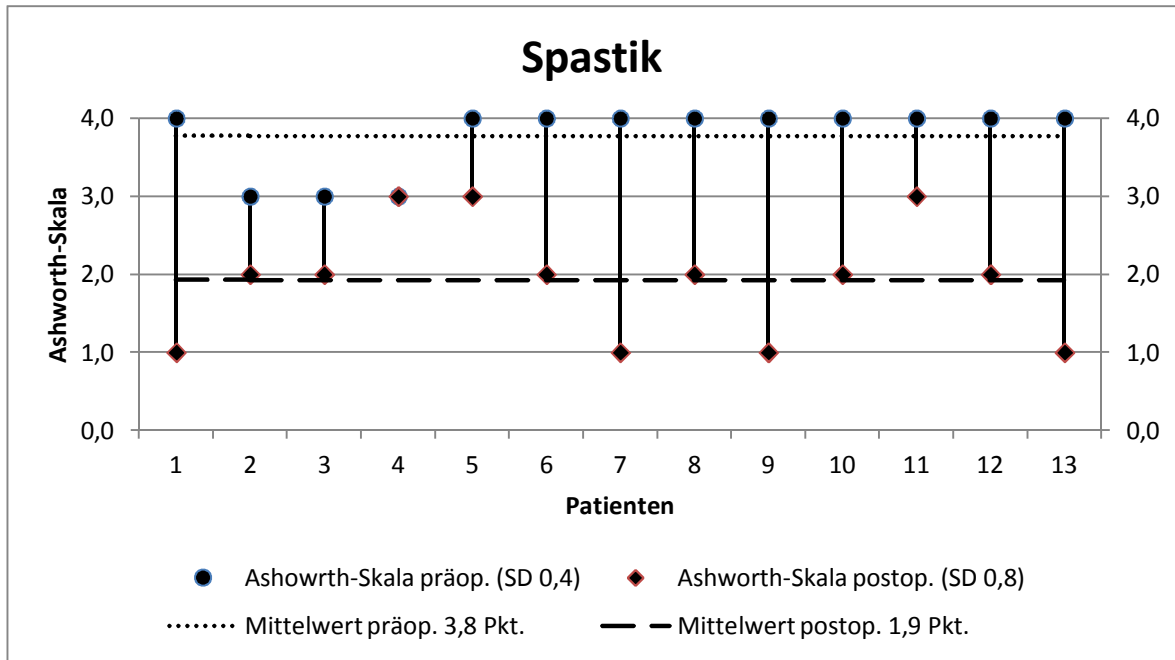


Abb. 4.8 Ashworth-Skala in der Gruppe der Patienten mit MS

Die mittlere Baclofentagesdosis zu Beginn der Therapie lag bei 117,0 µg (SD ± 49,0 µg, Range 50-250 µg) dokumentiert. Zum Abschluss des Beobachtungszeitraumes bei durchschnittlich 253,5 µg/d (SD ± 211,5 µg, Range 125-900 µg; $p < 0,001$).

Bei acht Patienten (61 %) traten keine Komplikationen auf. In jeweils einem Fall sind eine Katheterdislokation, ein Hämatom oder Nebenwirkungen der Therapie zu vermerken, bei zwei Patienten kam es zu einer Infektion der Pumpentasche. Dies führte bei einem Patienten zu einer Explantation.

Präoperativ betrugen die Werte der KPS 40 % bis 60 % ($\bar{x}$ 42,3 %; SD ± 5,9 %), Postoperativ konnten die Werte auf durchschnittlich 81,5 % (SD ± 12,1 %) gesteigert werden (s. Abb. 4.9). Der Vergleich dieser Werte war signifikant ($p < 0,001$).

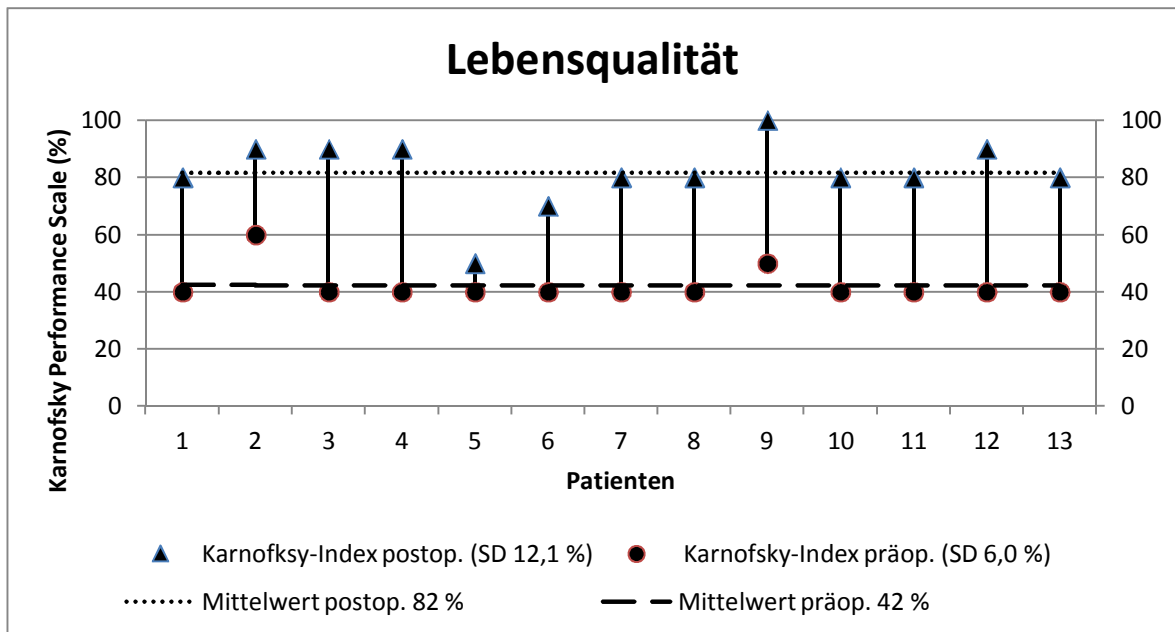


Abb. 4.9 Karnofsky-Index in der Gruppe der Patienten mit MS

4.3.4 Rückenmarksschädigung

Bei acht Patienten lag der Spastik eine Rückenmarksschädigung zugrunde. Davon waren zwei weiblich (25 %) und sechs männlich (75 %). Das mittlere Alter betrug 45,8 Jahre (SD $\pm$ 12,6 Jahre, Range 32-68 Jahre). Die Patienten wurden 4 bis 70 Monate nach der Implantation nachuntersucht ($\bar{x}$ 42,4 Monate, SD $\pm$ 20,0 Monate)

Bei fünf Patienten bestand eine Tetraspastik, bei dreien eine Paraspastik.

Präoperativ erzielten alle Patienten vier Punkte auf der Ashworth-Skala, postoperativ konnte die Spastik bei je vier Patienten auf einen, respektive zwei Punkte gesenkt werden ($\bar{x}$ 1,5 Punkte; SD $\pm$ 0,5 Punkte) (s. Abb. 4.10). Die erzielte Reduktion der Spastik war im Wilcoxon-Test signifikant ($p=0,008$).

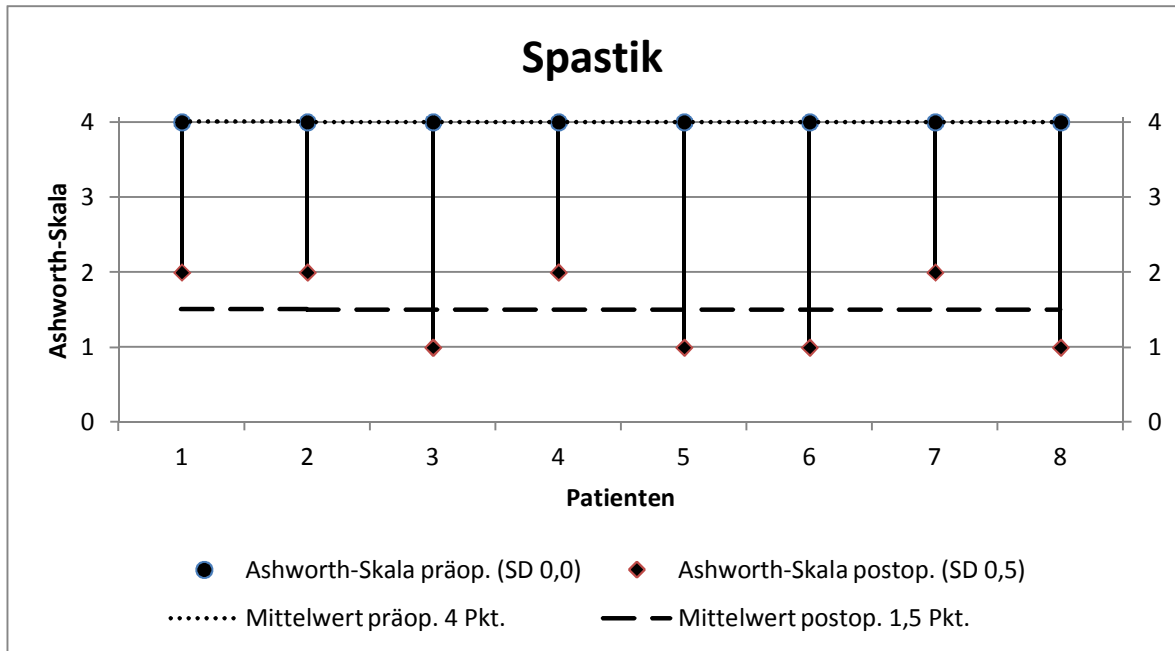


Abb. 4.10 Ashworth-Skala in der Gruppe der Patienten mit Rückenmarksschädigung

Die anfängliche Baclofen-Dosis nach Implantation der Pumpe betrug $\bar{O}$ 248,5 $\mu\text{g/d}$ Baclofen (SD $\pm 167,6 \mu\text{g}$), zum Abschluss des Beobachtungszeitraumes durchschnittlich 775,0 $\mu\text{g/d}$ (SD $\pm 1113,5 \mu\text{g}$), diese Dosissteigerung war nicht signifikant ($p=0,109$).

Bei zwei Patienten dieser Gruppe traten Komplikationen auf. Bei jeweils einem Patienten kam es zu einer Zyste an der Katheterspitze bzw. zu Schmerzen im Bereich der Pumpe. Keine der Pumpen wurde explantiert.

Der Karnofsky-Index war bei allen Patienten präoperativ 40 %, postoperativ konnte er auf 60 % bis 90 % gesteigert werden ($\bar{O}$ 83,8 %, SD $\pm 11,9 \%$) (s. Abb. 4.11). Der Vergleich der prä- und postoperativen Werte der KPS war signifikant ($p=0,008$).

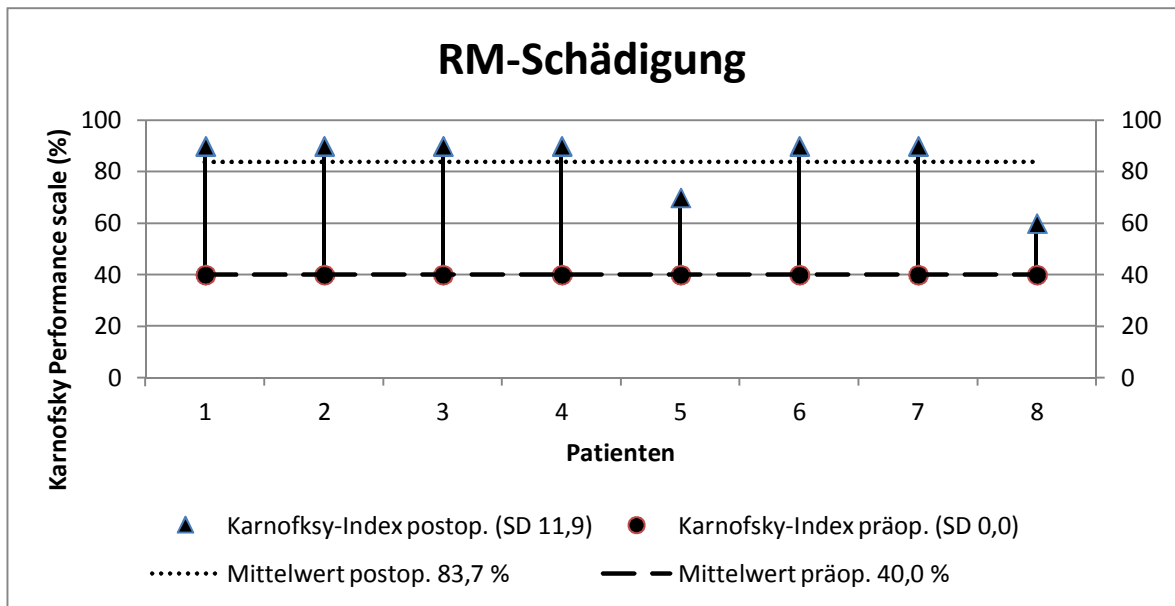


Abb. 4.11 Karnofsky-Index in der Gruppe der Patienten mit Rückenmarksschädigung

4.3.5 Spastische Spinalparalyse

Bei zwei Patienten lag eine spastische Spinalparalyse als Indikation zur Pumpenimplantation zugrunde, beide Patienten waren männlich. Die Patienten waren 60 und 80 Jahre alt, das mittlere Alter betrug 66,0 Jahre (SD $\pm$ 19,8 Jahre). Die Patienten wurden zuletzt nach 15 und 78 Monaten nachuntersucht ($\bar{x}$ 46,5 Monate, SD $\pm$ 44,5 Monate).

Beide Patienten erhielten vier Punkte auf der Ashworth-Skala präoperativ, postoperativ konnte die Spastik nur bei einem Patienten auf drei Punkte reduziert werden.

Initial betrug die Baclofendosis 112,5 μ g pro Tag (25 μ g und 200 μ g), diese blieb über den Therapieverlauf konstant. Als Komplikation traten bei einem Patienten Nebenwirkungen in Form von Vigilanzminderung und Kopfschmerzen auf, keine der Pumpen wurde explantiert.

Bei beiden Patienten war präoperativ ein Karnofsky-Index von 40 % erhoben worden, durch die Implantation der Pumpe konnte die Lebensqualität bei einem Patienten auf 70 %, bei dem zweiten auf 80 % verbessert werden.

4.4 Korrelationen

Alter und Lebensqualität sind als unabhängige Einflussgrößen für den Verlauf und Therapieerfolg bei vielen Erkrankungen nachgewiesen. Zum Ausschluss einer Kreuz-Korrelation wurde zunächst auf den häufig bestehenden Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Alter hin getestet. Es ergab sich eine schwach signifikante Korrelation (Spearman Rho 0,275, $p=0,022$).

Gleiches wurde für Alter und Schmerzen durchgeführt. Hier ergab sich keine signifikante Korrelation (Spearman Rho 0,362, $p=0,153$)

Alter und Spastik wurden ebenfalls auf mögliche Zusammenhänge untersucht. Hier ergab sich keine signifikante Korrelation (Spearman Rho -0,021, $p=0,881$).

4.5 Stratifizierung nach dem *Outcome*

4.5.1 Einteilung der Patienten mit chronischen Schmerzen in *Outcome-Gruppen*

Als *Outcome* -Kriterium ist in der wissenschaftlichen Literatur die relative Verbesserung der Schmerzen, idR gemessen anhand der VAS oder der NRS etabliert. Als gutes Ergebnis respektive erfolgreiche Therapie sind hier Reduktionen zwischen 30-50% etabliert. Die intrathekale Medikamententherapie ist ein Verfahren welche in der Regel als letztes Mittel nach Ausschöpfung multipler nicht-invasiver und invasiver schmerztherapeutischer Verfahren zum Einsatz kommt. In diesem anderweitig austherapierten Patientengut sind häufig bereits geringe Reduktionen der Schmerzintensität klinisch relevant. Es wurde daher eine mindestens 30%ige Reduktion der Schmerzen als erfolgreich therapiert definiert.

4.5.1.1 *Responder*

Aus der Gruppe der Patienten mit chronischen Schmerzen gaben 12 Patienten (9 weiblich 3 männlich) eine mehr als 30%ige Schmerzreduktion an. Das durchschnittliche Alter betrug 52,4 Jahre (SD $\pm 11,9$ Jahre, *Range* 38 bis 74 Jahre). Die Nachsorgezeit in dieser Gruppe betrug durchschnittlich 31,6 Monate (SD $\pm 19,6$ Monate, *Range* 4 bis 53 Monate).

Die Schmerzen konnten von durchschnittlich 9,4 auf 4,5 Punkte reduziert werden. Die Verbesserung betrug durchschnittlich 52 % (*Range* 30-90 %), in der statistischen Analyse entspricht dies einer signifikanten Verbesserung ($p<0,001$).

Bei zwei Patienten traten Komplikationen auf (eine Katheterdislokation, eine Liquorfistel). Keine der Medikamentenpumpen wurde explantiert.

Die durchschnittliche Morphindosis wurde während des Nachbehandlungszeitraumes im Schnitt von 6,6 mg auf 10,7 mg erhöht, diese Steigerung der Tagesdosis war signifikant ($p<0,05$).

Die anhand des KPS gemessene Lebensqualität steigerte sich im Laufe der Therapie von durchschnittlich 50,0 % auf 93,3 %, diese Verbesserung der Lebensqualität war signifikant ($p<0,001$).

	Geschlechter	Alter (J)	Follow-Up (M)	Kompl.	Expl.	VAS prä/post	Karnofsky prä/post
Responder	9 weiblich 3 männlich	52,4	31,7	2	0	9,42/4,50	50,0/93,3
Gesamtkollektiv	11 weiblich 6 männlich	54,8	31,3	4	1	9,29/5,53	51,1/92,3

Tab. 4.2 Responder FBSS

4.5.1.2 Non-Responder

Diese Gruppe bestand aus 5 Patienten, deren Schmerzen lediglich um 30% oder weniger reduziert werden konnten. Ihr Alter betrug im Mittel 60,8 Jahre (SD $\pm$ 10,8 Jahre, *Range* 44 bis 71 Jahre).

Das durchschnittliche *Follow-Up* in dieser Gruppe betrug 30,4 Monate (SD $\pm$ 18,9 Monate, *Range* 12 bis 56 Monate).

Die Schmerzen betrugen präoperativ im Mittel 9,0 Punkte (SD $\pm$ 1,4 Punkte, *Range* 7-10) und postoperativ 8,0 Punkte (SD $\pm$ 0,7 Punkte, *Range* 7-9). Diese Schmerzreduktion war nicht signifikant ($p=0,250$). Durchschnittlich verbesserten sich die Schmerzen um 9 %.

Die mittlere Morphindosis betrug zu Beginn des Beobachtungszeitraumes 4,8 mg (SD $\pm$ 0,44 mg, *Range* 4,0 bis 5,0), diese wurde im Verlauf auf 10,4 mg/d (SD $\pm$ 7,1 mg, *Range* 5,0 bis 23,0 mg) erhöht. Diese Dosissteigerung war nicht signifikant ($p=0,125$).

Bei zwei der fünf Patienten traten Komplikationen auf (eine Katheterdislokation, eine Infektion der Pumpentasche). Eine der Pumpen wurde aufgrund der Infektion explantiert.

Die Lebensqualität gemessen mit der KPS wurde von durchschnittlichen 54 % auf 90 % des Karnofsky-Indexes gesteigert, diese Verbesserung war nicht signifikant ($p=0,063$).

	Geschlechter	Alter (J)	Follow-Up (M)	Kompl.	Expl.	VAS prä/post	Karnofsky prä/post
Non-Responder	2 weiblich 3 männlich	60,8	30,47	2	1	9,00/8,00	54,0/90,0
Gesamtkollektiv	11 weiblich 6 männlich	54,8	31,3	4	1	9,29/5,53	51,1/92,3

Tab. 4.3 Non-Responder FBSS

4.5.2 Einteilung der Patienten mit Spastik und Dystonie in Outcome-Gruppen

Auch die Patienten mit einer Spastik wurden in zwei Kategorien unterteilt.

Bei Patienten, die unter einer Spastik leiden, wird das Ansprechen auf eine Therapie durch die Reduktion des Muskeltonus, erhoben mithilfe der Ashworth-Skala, gemessen.

Im klinischen Alltag hat sich eine Verbesserung um einen Punkt auf der Ashworth-Skala bereits als relevanter Fortschritt gezeigt.

Patienten, die sich um einen Punkt oder mehr auf der Ashworth-Skala verbesserten, wurden als Responder gewertet.

4.5.2.1 Responder

47 Patienten konnten sich auf der Ashworth-Skala um einen oder mehr Punkte verbessern. 24 Patienten waren weiblich, 23 Patienten männlich. Das durchschnittliche Alter betrug 36,6 Jahre (SD $\pm$ 19,7 Jahre, *Range* 3 bis 80 Jahre).

Der mittlere Nachbehandlungszeitraum betrug 36,6 Monate (SD $\pm$ 27,3 Monate, *Range* 1 bis 107 Monate).

Durchschnittlich konnte die Spastik auf der Ashworth-Skala von 3,9 Punkte (SD $\pm$ 0,3 Punkte, *Range* 3 bis 4 Pkt.) auf 1,7 Punkte (SD $\pm$ 0,6 Punkt, *Range* 1 bis 3 Punkte) reduziert werden. Die Reduktion der Spastik gemessen anhand der Ashworth-Skala war signifikant ($p < 0,001$).

Die Tagesdosis Baclofen wurde von durchschnittlich 211,0 μ g (SD $\pm$ 286,7 μ g, *Range* 10 bis 2000,0 μ g) auf 432 mg (SD $\pm$ 580,5 μ g, *Range* 25 bis 3450 μ g) erhöht. Die Steigerung der Tagesdosis war signifikant ($p < 0,001$).

Bei elf Patienten wurden Komplikationen dokumentiert, 6 Pumpen wurden explantiert.

Die Lebensqualität konnte von 41,3 % (SD $\pm$ 5,4 %, *Range* 30 bis 60 %) auf 77,8 % (SD $\pm$ 13,0%, *Range* 50 bis 100%) des KPS gesteigert werden ($p < 0,001$).

	Geschlechter	Alter (J)	Fol-low-Up (M)	Kompl.	Expl.	Ashworth prä/post	Karnofsky prä/post
Responder	24 weiblich 23 männlich	36,6	36,6	11	6	3,89/1,70	41,3/77,9
Gesamtkollektiv	27 weiblich 25 männlich	37,0	36,8	13	7	3,85/1,87	41,3/77,2

Tab. 4.4 Responder Spastik und Dystonie

Diagnose	Responder	gesamt
Hypox. Hirnschaden	23 (95 %)	24
Dystonie	3 (60 %)	5
MS	12 (92 %)	13
RM-Schädigung	8 (100 %)	8
Spast. Spinalparalyse	1 (50%)	2

Tab. 4.5 Diagnosen Responder Spastik und Dystonie

4.5.2.2 Non-Responder

Bei fünf Patienten konnte die Spastik/ Dystonie unter der Therapie nicht verbessert werden. Von diesen Patienten waren drei weiblich und zwei männlich.

Das mittlere Alter betrug 41,0 Jahre (SD $\pm$ 12,4 Jahre, *Range* 20 bis 52 Jahre). Die Nachbeobachtung der Patienten betrug in dieser Gruppe durchschnittlich 38,6 Monate (SD $\pm$ 35,1 Monate, *Range* 1 bis 78 Monate).

Der erhöhte Muskeltonus betrug im Mittel 3,4 Punkte auf der Ashworth-Skala, er konnte durch die Therapie nicht reduziert werden ($p=1,000$).

Die durchschnittliche Baclofentagesdosis wurde von 170 μ g (SD $\pm$ 67,1 μ g, *Range* 100,0 bis 250,0 μ g) auf 380,9 μ g (SD $\pm$ 350,8 mg, *Range* 180,0 bis 1000,0 μ g) erhöht. Die Steigerung der Dosis war nicht signifikant ($p=0,125$).

In zwei Fällen traten Komplikationen auf, in jeweils einem Fall ein Hämatom/Wunddehiszenz bzw. eine Liquorfistel. Eine Pumpe wurde explantiert aufgrund subjektiv unzureichender Wirkung.

Der präoperative Mittelwert der Lebensqualität, gemessen anhand des KPS, konnte von 42 % (SD $\pm$ 4,4 %, *Range* 40 bis 50 %) auf 70 % (SD $\pm$ 20,0 %, *Range* 50 bis 90 %) erhöht werden. Im Vergleich war der prä- und postoperativen Werte lag keine Signifikanz vor ($p=0,125$).

	Geschlechter	Alter (J)	Follow-Up (M)	Kompl.	Expl.	Ashworth prä/post	Karnofsky prä/post
Non-Responder	3 weiblich 2 männlich	41,0	38,0	2	1	3,40/3,40	42,0/70,0
Gesamtkollektiv	27 weiblich 25 männlich	37,0	36,8	13	7	3,85/1,87	41,3/77,2

Tab. 4.6 Non-Responder Spastik und Dystonie

Diagnose	Non-Responder	gesamt
Hypox. Hirnschaden	1 (4 %)	24
Dystonie	2 (40 %)	5
MS	1 (8 %)	13
RM-Schädigung	0	8
Spast. Spinalparalyse	1 (50 %)	2

Tab. 4.7 Diagnosen Non-Responder Spastik und Dystonie

5 Diskussion

5.1 Begründung der Themenwahl

Weltweit sind sehr viele Menschen von chronischen Schmerzen und Spastik betroffen.

Die Prävalenz für chronische Schmerzen wird von 19 % bis 48 % angegeben (Breivik, Collett et al. 2006; Torrance, Smith et al. 2006). Mit konservativen Methoden können die Schmerzen bei weniger als der Hälfte aller Schmerzpatienten überhaupt um 50 % gesenkt werden (Finnerup, Otto et al. 2005).

Dies ist unzureichend. Denn chronische Schmerzen beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität, sondern haben durch die schmerzbedingten Fehltage auf der Arbeitsstelle (Blyth, March et al. 2003) auch erheblichen Einfluss auf die Volkswirtschaft. Dies führt so weit, dass jeder fünfte Patient (19 %) der chronischen Schmerzpatienten schmerzbedingt seinen Arbeitsplatz verliert (Breivik, Collett et al. 2006). Bei 21 % der chronischen Schmerzpatienten wird zudem eine schmerzbedingte Depression diagnostiziert (Breivik, Collett et al. 2006).

Spastische Syndrome sind gleichfalls weitverbreitet. Exakte Prävalenzen können aufgrund der großen Zahl an zugrunde liegender Ursachen nicht erhoben werden. In der vorliegenden Arbeit sind die häufigsten Diagnosen, die mit einem spastischen Syndrom einhergehen und durch eine intrathekale Medikamentenpumpe therapiert wurden: hypoxischer Hirnschaden, MS und Rückenmarksschädigungen. Diese Diagnosen treten gerade bei jungen Patienten auf (Cavigelli and Curt 2000; Hein and Hopfenmuller 2000). Aufgrund vieler jungen Patienten, die betroffen sind, müssen möglichst langfristige Erfolge erzielt werden. Eine effektive Therapie sollte idealerweise also nicht nur die Lebensqualität der Patienten bezüglich der Schmerzen und Spastik verbessern, sondern auch damit einhergehend die Berufsunfähigkeit und die damit verbundenen volkswirtschaftlichen Schäden reduzieren können.

Die Therapie mit einer intrathekalen Medikamentenpumpe ist zu Beginn durch die Implantatkosten teuer und hat sich daher in den letzten 40 Jahren nur an ausgewählten Zentren etabliert, obwohl die Effektivität der intrathekalen Medikamententherapie in verschiedenen Studien bewiesen worden ist (Penn, Savoy et al. 1989; Albright, Cervi et al. 1991; Loubser, Narayan et al. 1991; Hugenholtz, Nelson et al. 1992; Coffey, Cahill et al. 1993; Anderson and Burchiel 1999; Deer, Chapple et al. 2004; Sadiq and Wang 2006; Lara, Teixeira et al. 2011).

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Auswertung, welche Patienten von der intrathekalen Therapie profitieren und welche nicht, um unnötige Operationen und damit auch unnötige Kosten zu vermeiden und trotzdem die bestmögliche Therapie zu gewährleisten.

5.2 Methoden

5.2.1 Patientenkollektiv

Das Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit ist relativ klein. Dies liegt u.a. daran, dass die intrathekale Medikamententherapie nicht *first line* Therapie für chronische Schmerzen oder ein spastisches Syndrom bzw eine Dystonie ist. Um für die intrathekale Medikamententherapie infrage zu kommen, muss der Patient oral-medikamentös austherapiert sein. Zudem sind die Krankheitsbilder, die in dieser Arbeit behandelt werden, seltene Erkrankungen.

Die Kollektivgrößen anderer Arbeiten sind ebenfalls gering, mit Ausnahme der multizentrischen Studien (Paice, Penn et al. 1996; Middel, Kuipers-Upmeijer et al. 1997; Guillaume, Van Havenbergh et al. 2005). Um sinnvolle Kollektivgrößen zu erhalten werden in vielen anderen Studien Diagnosen zusammengefasst.

5.2.2 Angewendete Tests

Weil sie etablierte Messinstrumente sind, wurden die VAS und NRS gewählt, um die Schmerzintensität zu erheben. Beide Tests sind valide und reliabel. Studien haben gezeigt, dass die VAS zur Schmerzangabe besser geeignet ist, weil sie eine subjektiv genauere Differenzierung der Schmerzintensität ermöglicht (Misailidou, Malliou et al. 2010). Da in der vorliegenden Arbeit Patienten teilweise auch telefonisch zu den Schmerzen befragt worden sind, war die VAS nicht in allen Fällen zu erheben. In diesen Fällen wurde die NRS erhoben und gleichgesetzt.

Die Ashworth-Skala ist ein etabliertes Verfahren um einen erhöhten Muskeltonus in Grade einzuteilen. Dieses Verfahren ist zwar subjektiv, aber vergangene Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass die eine gute Reliabilität zwischen verschiedenen Untersuchern aufzeigen (Bohannon and Smith 1987).

Die Dystonie zählt im eigentlichen Sinne nicht als Spastik. Demnach wäre Die Ashworth-Skala kein optimales Messinstrument In der vorliegenden Arbeit wurde dennoch die Ashworth-Skala genutzt um einen Vergleich unter den Diagnosegruppen zu ermöglichen. Dagegen ist die Barry-Albright Dystonie Skala ein gängiges Messinstrument für Dystonien (Barry, VanSwearingen et al. 1999).

Der Karnofsky Index ist ursprünglich ein Messinstrument, um die Lebensqualität bei Krebspatienten zu erheben. Der KPS wurde für diese Arbeit gewählt, da eine retrospektive Datenerhebung und damit ein prä- und postoperativer Vergleich der Lebensqualität möglich sind. Vergleichbare Studien haben diesen Test zur Erfassung der Lebensqualität

nicht verwendet. Es ist somit kein exakter Vergleich zu anderen Studien möglich, sondern es können nur Trends bezüglich einer Beeinflussung der Lebensqualität durch die Therapie beschrieben werden.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Schmerz

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten, die an FBSS litten, waren durchschnittlich 54,8 Jahre ($SD \pm 11,9$ Jahre; *Range* 38-74 Jahre) alt. Es wurden insgesamt 17 Patienten eingeschlossen. Ursachen für die kleine Kollektivgröße sind zum einen, dass neuropathische Schmerzen zu selten diagnostiziert werden und zum anderen zu wenige Patienten von spezialisierten Schmerztherapeuten behandelt werden (Taylor, Van Buyten et al. 2006). In anderen Studien betrug die Patientenzahl zwischen 24 und 30 Patienten und hatte damit ein vergleichbar großes Kollektiv (Anderson and Burchiel 1999; Raphael, Southall et al. 2002; Lara, Teixeira et al. 2011). Nur in zwei Studien waren die Kollektive mit 429 bzw. 136 Patienten deutlich größer (Paice, Penn et al. 1996; Deer, Chapple et al. 2004). Diese beiden großen Studien waren jedoch multizentrische Studien, sodass hierdurch die größeren Kollektive zu erklären sind.

In der vorliegenden Arbeit betrug der Anteil der weiblichen Patienten 64 % (11 der 17 Patienten), in anderen Studien lag der Anteil der teilnehmenden Frauen lediglich bei 50-54 % (Anderson and Burchiel 1999; Raphael, Southall et al. 2002; Deer, Chapple et al. 2004). Aufgrund der kleinen Kollektivgrößen sind die Unterschiede der Geschlechterverteilung jedoch nicht relevant.

Auch das durchschnittliche Alter ist mit den genannten Kollektiven vergleichbar.

Ein Vergleich zwischen der vorliegenden Arbeit und aktuellen Studien ist aufgrund der ähnlichen Kollektive möglich.

In der Untersuchung ging es primär um die Frage, welche Patienten von der intrathekalen Medikamentenapplikation profitieren können.

Dabei ergab die statistische Auswertung eine signifikante Verbesserung von Schmerzen ($p \leq 0,001$) und Lebensqualität ($p \leq 0,001$) durch intrathekale Morphingabe. Die Schmerzen konnten von durchschnittlich 9,3 Punkten der VAS vor Implantation auf 5,0 Punkte postoperativ gesenkt werden.

Die Lebensqualität konnte von 51,2 % auf 92,4 % KPS gesteigert werden. Diese Ergebnisse belegen deutlich den Nutzen der intrathekalen Medikamentenpumpe mit Morphin.

Diese sehr guten Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die an FBSS leiden und oral-medikamentös austherapiert sind, großen Nutzen von der Therapie haben können.

Der Nutzen dieser Therapie wurde auch in anderen Studien belegt. Die größte, prospektive Studie veröffentlichte Deer (Deer, Chapple et al. 2004). In dieser Studie wurden 136 Patienten eingeschlossen, die an FBSS litten. Hier wurde zwischen Rücken und Beinschmerzen unterschieden, in beiden Gruppen konnten die Schmerzen signifikant reduziert werden ($p < 0,001$). Die Patienten wurden jeweils nach sechs und 12 Monaten nach untersucht. In einer weiteren prospektiven Studie zeigte Lara bei 30 Patienten ebenfalls eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$) der Schmerzen (Lara, Teixeira et al. 2011). Raphael konnte in einer retrospektiven Studie bei 24 Patienten eine signifikante Schmerzreduktion zeigen ($p < 0,05$) (Raphael, Southall et al. 2002).

Ein direkter Vergleich der Lebensqualität ist nicht möglich, da es aktuell keine weitere Studie gibt, die den KPS als Messinstrument verwendet. Deer verwendet in seiner Studie den *Oswestry-Disability Score*, einen Test spezifisch für Patienten, die an Rückenschmerzen leiden. Bei 66% der Patienten konnte der Funktionsstatus so verbessert werden, dass die in der Studie gewählten Kriterien, der erfolgreichen Verbesserung erfüllt wurden.

In der Studie Raphael wurde ein Fragebogen verwendet, der sowohl psychologische als auch soziologische Aspekte berücksichtigt (Raphael, Southall et al. 2002). Die Auswertung ergab eine signifikante Verbesserung der psychologischen Aspekte. Bei den soziologischen Aspekte konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung erzielt werden, bis auf den Bereich der Arbeitsfähigkeit ($p = 0,2301$). Es gibt also bisher nur wenige Studien, die auf die Lebensqualität dieser Patienten eingehen.

Das durchschnittliche *Follow-Up* in der vorliegenden Arbeit beträgt 31,8 Monate. Die signifikanten Verbesserungen von Schmerz und Lebensqualität sind somit als sehr gute Langzeitergebnisse zu werten. Im Vergleich zu den bereits genannten Studien sind 31,8 Monate ein langes *Follow-Up*. Lediglich in der Studie von Raphael war die Zeitspanne mit durchschnittlich 5,48 Jahren deutlich länger, in der Studie war jedoch auch ein längerer Beobachtungszeitraum gewählt worden (Raphael, Southall et al. 2002). In den Studien von Paice, Anderson und Deer betrug die Zeitspanne der Nachuntersuchung 12 bis 24 Monate (Paice, Penn et al. 1996; Anderson and Burchiel 1999; Deer, Chapple et al. 2004).

Komplikationen traten bei vier der 17 Patienten auf (entsprechend 24%). Zwei der Komplikationen waren *device*-assoziiert (Katheterdislokation) und jeweils einmal traten eine Infektion der Pumpentasche und eine Liquorfistel auf. Aufgrund der Infektion wurde eine Pumpe explantiert. Die Komplikationsrate wirkt zunächst hoch, ist aber vergleichbar zu anderen Studien. In der Studie von Paice traten selten Langzeitnebenwirkungen auf. Es kam jedoch bei 21 % der Patienten zu katheter-assoziierten Komplikationen (Paice, Penn et al. 1996). Bei Anderson betrug die Quote ebenfalls 20 % (Anderson and Burchiel 1999). In der Studie, die Raphael veröffentlichte wurden bei 24 Patienten 10 Revisionen

durchgeführt (Raphael, Southall et al. 2002). In der vorliegenden Arbeit wurde im Falle einer Bauchtascheninfektion, und aufgrund der Gefahr einer möglichen aufsteigenden Infektion, kein Risiko eingegangen und die Revision wurde als Explantation gewertet. In der Studie von Anderson wurde bei Infektionen der Bauchtasche im Rahmen der Revision ein neues Pumpengehäuse in einer anderen Lokalisation implantiert und nicht als Explantation gewertet (Anderson and Burchiel 1999).

Es konnte also gezeigt werden, dass durch die intrathekale Medikamentenapplikation bei FBSS sehr gute Langzeiterfolge erzielt werden können, die Komplikationsrate jedoch nicht vernachlässigbar klein ist.

5.3.2 Spastik und Dystonie

Insgesamt waren in der Untersuchung 52 Patienten eingeschlossen, die an einem spastischen Syndrom oder an Dystonien litten. Primäre Fragestellung der Arbeit war es, zu untersuchen, ob Patienten mit verschiedenen Diagnosen unterschiedlich von der intrathekalen Medikamentenapplikation profitieren. Hierfür wurden die Patienten nach den zugrundeliegenden Diagnosen weiter unterteilt. Dadurch ergeben sich teilweise sehr kleine Gruppen, die für statistisch valide Aussagen zu klein sind. Dies trifft vor allem für die zwei Patienten zu, die an einer spastischen Spinalparalyse leiden.

5.3.2.1 Hypoxischer Hirnschaden

In die Untersuchung wurden 24 Patienten eingeschlossen, die an einer Spastik aufgrund eines hypoxischen Hirnschadens litten. Ihr durchschnittliches Alter betrug 27,4 Jahre (SD $\pm$ 19,9 Jahre). Das Verhältnis der Geschlechter war nahezu ausgewogen [11 Frauen (46%) und 13 Männer (54%)]. Die zugrundeliegenden Ursachen für die Hypoxie sind nicht weiter differenziert worden, sodass eine ausgewogene Geschlechterverteilung akzeptabel und nicht weiter untersucht worden ist. Auf eine genauere Analyse der zugrundeliegenden Ursachen ist bewusst verzichtet worden, um eine möglichst sinnvolle Kollektivgröße zu erhalten.

Das kleine Patientenkollektiv ist u.a. dadurch zu erklären, dass zum einen nur eine geringe Prävalenz besteht und zum anderen nur wenige Patienten für diese Therapie infrage kommen.

In der Literatur findet man häufig nur multizentrische Studien mit deutlich größeren Kollektivzahlen (Albright, Gilmartin et al. 2003; Guillaume, Van Havenbergh et al. 2005). Auch hier werden verschiedene zugrundeliegende Ursachen zusammengefasst. Das durch-

schnittliche Alter in der Studie von Guillaume betrug $35,2 \pm 18,8$ Jahre. Bei Albright dagegen war ein Einschlusskriterium, dass die Patienten zu Beginn der intrathekalen Therapie nicht älter als 16 Jahre sein durften. Daher sind die unterschiedlichen Durchschnittsalter zum einen dem Untersucher geschuldet, in dem er die Einschlusskriterien wählt, zum anderen den unterschiedlichen zugrundeliegenden Ursachen (angeborener vs. erworbener hypoxischer Hirnschaden)

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Spastik durch die kontinuierliche intrathekale Baclofengabe signifikant reduziert werden konnte. Ebenfalls konnte eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden.

Damit lässt sich belegen, dass an einem hypoxischen Hirnschaden leidende Patienten, deutlich von einer intrathekalen Baclofengabe profitieren können.

Der signifikante Nutzen dieser Therapie konnte auch in beiden prospektiven Studien von Albright und Guillaume nachgewiesen werden (Albright, Gilmartin et al. 2003; Guillaume, Van Havenbergh et al. 2005).

Das durchschnittliche *Follow-Up* der Patienten in der vorliegenden Arbeit betrug 38,8 Monate. Die erzielten Ergebnisse wurden als sehr gute Langzeitergebnisse gewertet.

In der Studie von Guillaume betrug das *Follow-Up* 12 Monate. Bei Albright dagegen sogar durchschnittlich 70 Monate. In Albrights Studie war jedoch auch ein längerer Untersuchungszeitraum festgelegt.

In unserer Untersuchung kam es bei vier der 24 Patienten zu Komplikationen. Dabei handelte es sich in zwei Fällen jeweils um ein Hämatom in der Bauchtasche für das Pumpengehäuse in einem Fall um eine Infektion der Bauchtasche bzw. um eine Wunddehiszenz.

Trotz niedriger Komplikationsrate mussten vier der Pumpen explantiert werden. Ursache war auch hier die bereits genannte Wunddehiszenz und bzw. eine Infektion der Pumpentasche. Die beiden anderen Pumpen wurden auf Wunsch der Patienten entfernt. Diese lehnten eine weitere Therapie aufgrund subjektiv unzureichender Wirkung ab und wünschten eine Explantation. Die Patienten werden vor Implantation ausführlich über mögliche Komplikationen aufgeklärt. Zudem sollte eine unzureichende Wirkung eigentlich im Vorhinein durch die Testphase ausgeschlossen werden, da sonst die Einschlusskriterien nicht erfüllt wären.

Bei Guillaume kam es in 43 % der Fälle zu unerwünschten Nebenwirkungen bzw. Komplikationen (Guillaume, Van Havenbergh et al. 2005). Bei Albright werden 57 katheter-assoziierte Probleme beschrieben. Die niedrige Komplikationsrate der vorliegenden Arbeit kann u.a. durch routinierte Operateure erklärt werden. Da es sich bei beiden anderen Arbeiten um multizentrische Studien handelt, können dort auch unerfahrene Operateure an Zentren mit weniger Erfahrung teilgenommen haben. Explantationen wurden in der Studie

nicht explizit erwähnt. Jedoch beschreibt Albright, dass bei den 68 Patienten insgesamt 126 Pumpen verwendet wurden (Albright, Gilmartin et al. 2003). Es wird nicht näher auf die Ursachen eingegangen, die dazu geführt haben, dass die Patienten mehr als eine Pumpe im Verlauf erhalten haben.

Es konnte also gezeigt werden, dass auch Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen, unter einem hypoxischen Hirnschaden und einer daraus resultierenden Spastik leiden, sehr gut von einer intrathekalen Baclofentherapie profitieren können. Wichtig ist dabei die ausführliche Aufklärung der Patienten über ein mögliches Therapieversagen im Verlauf, sowie eine sorgfältige Austestungsphase.

5.3.2.2 Dystonie

Die Dystonie gehört nicht zu den spastischen Syndromen und ist ein seltenes Krankheitsbild, das häufig falsch oder gar nicht diagnostiziert wird (Lalli and Albanese 2010). Die intrathekale Baclofentherapie ist nach den aktuellen Leitlinien nicht die Therapie der Wahl, sondern zählt nur als palliative Maßnahme (AWMF Leitlinie „Dystonie“, Stand 2012). Deswegen werden die Patienten als einzelne Gruppe aufgeführt und die geringe Kollektivgröße von nur fünf Patienten wurde akzeptiert.

Das durchschnittliche Alter der an einer Dystonie leidenden Patienten betrug 29,8 Jahre (SD $\pm$ 11,8 Jahre; *Range* 16-42 Jahre). Vier der fünf Patienten waren Frauen (80%). Vier Patienten litten unter einer generalisierten Form, einer an einer fokalen Dystonie.

In anderen Studien sind die Patientenkollektive größer als in unsere Untersuchung. In der Studie von Woon wurden 8 Patienten mit primärer und sekundärer Dystonie in einer prospektiven Studie eingeschlossen (Woon, Tsegaye et al. 2007). Das durchschnittliche Alter betrug 12,5 Jahre. Diese Studie wurde an einem pädiatrischen Zentrum durchgeführt, dies erklärt den deutlichen Altersunterschied im Vergleich zu unserer Untersuchung. In einer retrospektiven Studie von Ford wurden 25 Patienten einer Testphase unterzogen, 13 dieser Patienten hatten eine positive Testphase und erhielten eine intrathekale Medikamentenpumpe (Ford, Greene et al. 1996). Dystonien der Patienten in dieser Studie waren primärer und sekundärer Ursache.

Die Studie von Albright umfasste 86 Patienten (Albright, Barry et al. 2001). Sie wurde am Children's Hospital in Pittsburgh, USA, durchgeführt, einem der führenden Zentren für Patienten mit Bewegungsstörungen. Das durchschnittliche Alter betrug 13 Jahre (*Range* 3-42 Jahre). Alle Patienten dieser Studie litten an einer generalisierten Form der Dystonie. Aufgrund des kleinen Kollektivs wurden keine statistischen Tests durchgeführt.

Bei drei Patienten konnte der erhöhte Muskeltonus um mind. zwei Punkte auf der Ashworth-Skala reduziert werden [präoperativ $\bar{O}$ 3,6 Punkte (SD $\pm$ 0,5 Punkte); postoperativ $\bar{O}$ 2,2 Punkte (SD $\pm$ 1,3 Punkte)]. Da es sich bei der Ashworth-Skala um eine Ordinalskala handelt, wäre eine Analyse mittels Wilcoxon-Test aufgrund des kleinen Kollektivs nicht sinnvoll gewesen. Im Vergleich zu den anderen Diagnosen zeigte sich jedoch eine geringere Reduktion des Muskeltonus. Die Ashworth-Skala ist ein Messinstrument für erhöhten Muskeltonus. Speziell für Dystonien sind eigene Messinstrumente wie z.B. die Barry Albright Dystonie Skala entwickelt worden (Barry, VanSwearingen et al. 1999). Bei dieser Skala werden acht Körperregionen beurteilt und mit jeweils null bis vier Punkten gewertet, daraus wird Gesamtwert errechnet. Wir entschieden uns dennoch für den Einsatz der Ashworth-Skala, da so ein Vergleich zu anderen Diagnosen möglich war.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Lebensqualität bei vier der fünf Patienten verbessert werden, war jedoch nicht signifikant ($p=0,125$) [präoperativ $\bar{O}$ 50 % (SD $\pm$ 10 %); postoperativ $\bar{O}$ 84 % (SD $\pm$ 19,5 %)]. Da der erhöhte Muskeltonus nicht ausreichend reduziert werden konnte, war anzunehmen, dass die Verbesserung der Lebensqualität nicht signifikant sei.

In der Studie von Woon wurden keine objektiven Tests zur Erhebung von Muskeltonus und Lebensqualität verwendet (Woon, Tsegaye et al. 2007). Diese Parameter wurden anhand der Klinik der Patienten und der subjektiven Beurteilung durch Angehörige und Pflegende gewertet. Durch die Therapie konnte bei allen acht Kindern der Muskeltonus reduziert werden, dies wurde z.B. durch erleichterte Pflege der Kinder deutlich. Albright verwendete die Barry-Albright Dystonie Skala (BAD). Bei Albright konnte der BAD-Score nach sechs, 12 und 24 Monaten jeweils signifikant gesenkt werden. Die Lebensqualität wurde mithilfe eines nicht näher bezeichneten Fragebogens am Telefon erhoben; hierbei gaben 85 % der Patienten oder ihre Angehörigen/ Pflegende eine Verbesserung an, bei 11 % blieb die Lebensqualität unverändert und bei 4 % verschlechterte sie sich sogar. Die Ergebnisse sind damit vergleichbar zu unseren. Dies zeigt, dass Patienten, die an einer Dystonie leiden, häufig eine höhere Komplikationsrate aufweisen.

In den beiden genannten Studien (Albright, Barry et al. 2001; Woon, Tsegaye et al. 2007) wurden im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit höhere Baclofendosen verwendet. Die Baclofentagesdosis in der vorliegenden Arbeit betrug initial durchschnittlich 160 $\mu\text{g/d}$ (SD $\pm$ 89,4 μg) und zuletzt 322,9 $\mu\text{g/d}$ (SD $\pm$ 94,0 μg). In der Literatur benötigten Patienten mit Dystonien höhere Medikamentendosen als Patienten, die an einer Spastik leiden. Die Ansprechrate auf die initiale Testdosis ist zudem häufig auch geringer und die Zeit bis zum Eintritt erster Effekte größer (Albright, Barry et al. 2001). Die individuelle Wirkung von Baclofen ist eine mögliche Erklärung, warum die Tagesdosis in der vorliegenden Arbeit deutlich geringer ist als zum Beispiel bei Albright.

Insgesamt traten bei 60 % unseres Kollektivs Komplikationen auf: jeweils in einem Einzelfall unerwünschte Nebenwirkungen, eine Liquorfistel bzw. eine Wundinfektion. Diese Rate ist damit die höchste im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen. Diese Beobachtung bestätigt auch die Literatur. Bei Woon kam es bei zwei der acht Patienten zu Fieber und bei zwei Patienten zu Revisionen des proximalen Katheters (Woon, Tsegaye et al. 2007). Bei Albright traten bei 26 % des Patientenkollektivs verschiedene, unerwünschte Nebenwirkungen und bei 38 % chirurgische Komplikationen auf. Bei Albright fiel zu dem auf, dass bei 8 % des Patientenkollektivs die Pumpe ihre Wirkung im ersten Jahr verlor. Trotz Dosissteigerungen auf 1800 µg bis 2000 µg konnte kein weiteres Ansprechen auf die Therapie bewirkt werden (Albright, Barry et al. 2001). Dieses Phänomen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden.

Insgesamt zeigt sich, dass die intrathekale Medikamentenpumpe bei Dystonie helfen und das subjektive Befinden der Patienten verbessern kann, ohne dass objektiv erhobene Skalen eine Verbesserung zeigen. In der vorliegenden Arbeit ist die Pumpe bei einem Patienten implantiert worden, der an einer fokalen Form der Dystonie leidet. Patienten, die an einer solchen Dystonie leiden, sind nach Ansicht anderer Autoren nicht für eine Pumpentherapie geeignet (Albright, Barry et al. 2001). Grundsätzlich ist es schwierig zu sagen, welche Patienten Nutzen von der Pumpentherapie haben werden, da es bei den Patienten mit einer Dystonie geringere Ansprechraten und im Verlauf mehr Therapieversager gibt (Albright, Barry et al. 2001).

Das im Vergleich zu den anderen Diagnosen schlechtere *Outcome* der Patienten, die an Dystonien leiden, zeigt, dass diese Therapieform nicht die optimale für diese Patienten ist. Andere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Tiefenhirnstimulation für diese Patienten eine weitaus geeignetere Therapieform darstellt. In der Studie von Volkmann et al (Volkmann, Wolters et al. 2012) wurden Patienten mit einer Dystonie über fünf Jahre begleitet. Mit Hilfe der Tiefenhirnstimulation konnte die generalisierte Dystonie, bewertet mit der BFMDRS (*Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale*), um 67,0 % reduziert werden, die segmentale Dystonie um 49,4 %. Müller (Mueller, Skogseid et al. 2008) konnte in seiner Arbeit neben einer signifikanten Verbesserung der BFMDRS auch eine Verbesserung von Lebensqualität und Begleitsymptomen wie Depressionen durch die Tiefenhirnstimulation zeigen. Die weiterführende Arbeit von Vesper (Vesper, Haak et al. 2007) zeigt, dass die Tiefenhirnstimulation auch für ältere Patienten geeignet ist, die die benötigte Baclofendosis aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen nicht vertragen. Diese Ergebnisse werden durch die aktuelle Leitlinie für Patienten, die an einer Dystonie leiden, bestärkt, in denen die Tiefenhirnstimulation für generalisierte Dystonien empfohlen wird (AWMF Leitlinie „Dystonie“, Stand 2012).

5.3.2.3 Multiple Sklerose

In dieser Arbeit wurden 13 Patienten [10 Frauen (77 %), 3 Männer (23 %)] eingeschlossen, die an MS litten. Das durchschnittliche Alter betrug 49,7 Jahre ($SD \pm 10,3$ Jahre, *Range* 27-65 Jahre). Das durchschnittliche Manifestationsalter beträgt 30 Jahre, dies steht jedoch nicht im Widerspruch zu dem durchschnittlichen Alter unseren Kollektivs. Die Erkrankung verläuft in unterschiedlichen Formen. Bis die Spastik der betroffenen Patienten so weit fortgeschritten ist, dass die Einschlusskriterien erfüllt sind, dauert es meist mehrere Jahre. Typischerweise sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Hein and Hopfenmuller 2000). In unserem Kollektiv sind etwa dreimal so viele Frauen betroffen. Dieser Unterschied ist zum einen ebenfalls durch die unterschiedlichen Krankheitsverläufe zu erklären, zum anderen ist das exakte Verhältnis aufgrund der kleinen Kollektivgröße nicht signifikant.

In der Literatur sind unterschiedlich große Kollektive von sechs bis 27 Patienten beschrieben. Das durchschnittliche Alter wird zwischen 39 und 45 Jahren angegeben (Coffey, Cahill et al. 1993; Middel, Kuipers-Upmeyer et al. 1997; Gianino, York et al. 1998). Das Kollektiv in unserer Untersuchung ist etwas älter. In der angegebenen Literatur sind die Ursachen für die Spastik verschieden, keines der Kollektive besteht nur aus Patienten, die an einer MS litten.

Die Spastik konnte signifikant ($p < 0,001$) von durchschnittlich 3,77 Punkten der Ashworth-Skala ($SD \pm 0,4$ Punkte) auf 1,92 Punkte reduziert werden ($SD \pm 0,8$ Punkte). Auch die Lebensqualität konnte signifikant gesteigert werden [präoperativ $\bar{O}$ 42,3 % ($SD \pm 5,9$ %); postoperativ $\bar{O}$ 81,5 % ($SD \pm 12,1$ %)]. In Bezug auf die primäre Fragestellung konnte gezeigt werden, dass Patienten, die an einer Spastik aufgrund einer MS-Erkrankung leiden, sehr von der intrathekalen Baclofentherapie profitieren können.

Das durchschnittliche *Follow-Up* betrug in dieser Gruppe 29,3 Monate und ist ebenfalls als gutes Langzeitergebnis zu werten.

In der Studie von Coffey (randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert) konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Spastik gezeigt werden (Coffey, Cahill et al. 1993). Ähnliche Werte konnte auch Penn in einer randomisierten Doppelblindstudie bei 20 Patienten zeigen. Durchschnittlich konnte die Spastik von 4,0 Punkten auf der Ashworth-Skala auf 1,2 Punkte reduziert werden. Auch bei Gianino konnte die Spastik signifikant von 3,78 auf 1,48 Punkte der Ashworth-Skala reduziert werden (Gianino, York et al. 1998). Die Lebensqualität (*Ferrna and Powers Quality of life index*) konnte nicht signifikant verbessert werden. Ebenfalls gute Ergebnisse beschrieb Patterson (Patterson, Watt et al. 1994). Bei 16 der 21 untersuchten Patienten konnte der Muskeltonus auf fast normales bis normales „Niveau“ reduziert werden. Daraus ergaben sich deutliche Verbesserungen des Alltags, was auch als Verbesserung der Lebensqualität gewertet wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde in fünf Fällen (38 %) Komplikationen dokumentiert (je einmal eine Katheterdislokation, ein Hämatom bzw Nebenwirkungen; in zwei Fällen Infektion der Pumpentasche). Eine Pumpe musste aufgrund der infizierten Bauchtasche explantiert werden. Eine deutlich geringere Komplikationsrate wurde bei Penn beschrieben. Hier kam es bei einem Kollektiv von 20 Patienten zu zwei Katheterdislokationen und einer Pumpendisfunktion. Bei Coffey traten in knapp der Hälfte der Patienten Komplikationen auf. Die Komplikationsraten sind also sehr unterschiedlich.

Die Baclofentagesdosen wurden von durchschnittlich 117,9 µg (SD ± 49,0 µg) auf 253,5 mg gesteigert (SD ± 211,5 µg) ($p < 0,001$). Hier wird deutlich, dass Patienten sehr individuell auf Baclofen reagieren und unterschiedliche Tagesdosen benötigen (*Range* 125-900 µg). Dies wurde auch in anderen Studien beschrieben (Albright 2001).

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die an Spastiken bedingt durch MS leiden, enorm von einer intrathekalen Baclofentherapie zu profitieren können.

5.3.2.4 Rückenmarksschädigung

Von den 69 Patienten, die eine intrathekale Medikamentenpumpe erhielten, litten acht Patienten an einer Rückenmarksschädigung, die die Spastik verursacht.

Das durchschnittliche Alter dieser acht Patienten betrug 45,8 Jahre (SD ± 12,6 Jahre, *Range* 32-68 Jahre). Zwei Patienten waren Frauen (25 %), sechs waren männlich (75 %). Aufgrund der heterogenen Ursachen, die einer RM-Schädigung zugrundeliegen, ist es sehr schwer genaue epidemiologische Daten zu erheben. Cavigelli zeigte, dass Rückenmarksverletzungen eher jüngere Patienten um die 40 Jahre betrifft (Cavigelli and Curt 2000).

Die unterschiedlichen Durchschnittsalter sind u.a. durch die Latenz zwischen Eintritt der RM-Schädigung bis zur Erfüllung der Kriterien für eine intrathekale Medikamentenpumpe zu erklären.

Die meisten Kollektive in der Literatur waren etwas größer mit zehn bis 18 Patienten (Meythaler, Steers et al. 1992; Azouvi, Mane et al. 1996; Burns and Meythaler 2001). Das Kollektiv von Plassat war mit 41 Patienten deutlich größer (Plassat, Perrouin Verbe et al. 2004). Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer in diesen Studien betrug 37,3 und 38,5 Jahre (Azouvi, Mane et al. 1996; Plassat, Perrouin Verbe et al. 2004). In den anderen Studien wurde die Altersspannen mit 24-64 Jahren angegeben (Meythaler, Steers et al. 1992; Burns and Meythaler 2001).

Die Spastik konnte in unserem Kollektiv signifikant ($p=0,008$) von 4,0 Punkten der Ashworth-Skala auf durchschnittlich 1,5 Punkte reduziert werden ($SD \pm 0,5$ Punkte). Die Lebensqualität konnte ebenfalls signifikant verbessert werden ($p=0,008$; präoperativ 40 %, postoperativ $\bar{O}$ 83,8 %, $SD \pm 11,9$ %). Der Nutzen der intrathekalen Medikamentenpumpe für Patienten, die durch eine Rückenmarksschädigung an einer Spastik leiden, konnte bewiesen werden. Durch den langen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 42,4 Monaten konnte auch ein sehr guter Langzeiteffekt belegt werden.

Dieser Nutzen konnte auch in anderen Studien bewiesen werden. Meyerthaler und Azouvi konnten in ihren prospektiven Studien jeweils eine signifikante Reduktion der Spastik nachweisen. Das *Follow-Up* betrug bei Meyerthaler 12 Monate (Meythaler, Steers et al. 1992). Azouvi beobachtete seine Patienten über durchschnittlich 37,4 Monate, sodass hier ebenfalls von guten Langzeitergebnissen gesprochen werden kann (Burns and Meythaler 2001). Burns und Plassat konnten in ihren retrospektiven Arbeiten ebenfalls signifikante Verbesserungen nachweisen (Plassat, Perrouin Verbe et al. 2004).

Auf die Lebensqualität ging lediglich Plassat ein (Plassat, Perrouin Verbe et al. 2004). Sie wurde mit Hilfe einer visuellen Analogskala erhoben. Die Patienten dieser Studie wurden über vier Jahre beobachtet. Die Zufriedenheit wurde nach diesem Zeitraum mit 7,4 von 10 möglichen Punkten angegeben. Zusätzlich gaben 85% der Patienten an, dass sie erneut einer Implantation zustimmen würden.

In der vorliegenden Arbeit traten in zwei Fällen Komplikationen auf, in jeweils einem Fall kam es zu einer Zyste an der Katheterspitze bzw. zu Schmerzen im Bereich der Bauchtasche. Es wurde keine Pumpe explantiert. Dies zeigt, dass die intrathekale Medikamententherapie ein sicheres Verfahren ist.

In der Literatur findet man sehr unterschiedliche Angaben zur der Komplikationsrate. Azouvi nennt lediglich zwei Fälle schwerer Nebenwirkungen, sonst seien keine Komplikationen aufgetreten (Azouvi, Mane et al. 1996). Bei Plassat dagegen sind in mind. 50 % der Fälle Komplikationen aufgetreten, die in ca. 90 % eine Revision bedurften (Plassat, Perrouin Verbe et al. 2004).

Die Baclofentagesdosis wurde in unserer Arbeit im Verlauf von durchschnittlich 248,5 μg ($SD \pm 167,6$ μg) auf 775,0 μg ($SD \pm 1113,5$ μg) angehoben ($p=0,109$). Dies zeigt zum einen, dass die Patienten sehr unterschiedliche Tagesdosen benötigen. Zum anderen war die Dosissteigerung nicht signifikant. Dies kann auf eine geringere Toleranz der Individuen hindeuten, ein anderer Grund könnte sein, dass es sich bei Rückenmarksschädigung oft nicht um progressive Erkrankungen handelt.

In der Studie von Meyerthaler dagegen, wurde die Tagesdosis bei jedem Patienten mind. verdoppelt (Meythaler, Steers et al. 1992). Azouvi beschreibt eine Toleranz in den ersten

sechs bis neun Monaten, die im Verlauf jedoch nachlässt. Die Tagesdosen bleiben dann stabil (Azouvi, Mane et al. 1996).

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass Patienten mit einer Rückenmarksschädigung von einer intrathekalen Medikamentenpumpe profitieren können. Die benötigten Tagesdosen unterscheiden sich individuell sehr, insgesamt scheint jedoch keine Toleranzentwicklung in dieser Gruppe vorzuliegen. Die Rate der Komplikationen ist im Vergleich zu anderen Diagnosen dieser Arbeit klein, mit 25 % jedoch keineswegs vernachlässigbar.

5.3.2.5 Spastische Spinalparalyse

Bei der spastischen Spinalparalyse handelt es sich um eine seltene, heterogene neurodegenerative Erkrankung (Bickerstaff 1950). Beide Patienten waren männlich, ihr Alter betrug 52 und 80 Jahre. Bei beiden wurden präoperativ vier Punkte auf der Ashworth-Skala dokumentiert; nur bei einem konnte die Spastik auf drei Punkte reduziert werden. Bei vielen Patienten ist die Gehfähigkeit trotz fortgeschrittener Erkrankung erhalten (Klebe, Stolze et al. 2005). Daher ist es nur eingeschränkt möglich Patienten mit Hilfe der Ashworth-Skala zu beurteilen. Aufgrund dieser Besonderheit werden die beiden Patienten einzeln ausgewertet.

Die Lebensqualität betrug bei Beiden initial 40 % KPS, bei jeweils einem Patienten konnte die Lebensqualität auf 70 % bzw. 80 % gesteigert werden.

Die Baclofentagesdosis wurde im Verlauf nicht erhöht ($\emptyset$ 112,5 μ g).

Die Verbesserung der Lebensqualität ohne nennenswerte Verbesserung der Spastik auf der Ashworth-Skala bestätigt die Annahme von Klebe (Klebe, Stolze et al. 2005). Zu dieser Annahme passt auch, dass die Tagesdosis Baclofen im Verlauf nicht erhöht wurde.

Aufgrund der seltenen Erkrankung gibt es in der Literatur auch nur Studien mit sehr kleinen Kollektiven. Lambrecq untersuchte sechs Patienten, von denen vier eine intrathekale Medikamentenpumpe erhielten (Lambrecq, Muller et al. 2007). Sie wurden über sechs Jahre nachuntersucht. Die motorischen Funktionen wurden u.a. mit Schrittlänge, Gehtempo und Wohlbefinden untersucht. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die in einem frühen Krankheitsstadium eine Pumpe erhielten, im Vergleich zufriedener waren als Patienten, die die Pumpe erst später erhielten. Die genutzte Baclofentagesdosis war ebenfalls sehr klein. Klebe verwendete in seiner prospektiven Studie ebenfalls nicht die Ashworth-Skala sondern bewertete die motorische Funktion anhand der möglichen Flexion in Knie- und Sprunggelenk. Durch die intrathekale Medikamentenpumpe konnte die Flexion verbessert werden.

In der vorliegenden Arbeit traten in einem Fall Kopfschmerzen als Nebenwirkungen auf, die durch die Anpassung der Dosis reversibel waren.

Die Untersuchung konnte zeigen, dass Patienten mit einer spastischen Spinalparalyse von der intrathekalen Medikamentenpumpe profitieren können. Die Wirkung sollte dabei mit Hilfe funktioneller Tests beurteilt werden. Gängige Messinstrumente wie die Ashworth-Skala sind hierfür nicht ausreichend geeignet. Da viele Patienten noch gehen können, benötigen sie nur geringe Mengen Baclofen.

5.4 Korrelationen

Häufig besteht ein Zusammenhang zwischen Alter und Lebensqualität. Dieser konnte als schwach signifikante Korrelation auch in dieser Arbeit nachgewiesen werden (Spearman ρ 0,275, $p=0,022$). Schmerz und Spastik wurden ebenfalls auf einen möglichen Zusammenhang getestet. Dieser konnte jedoch ausgeschlossen werden.

So konnte ausgeschlossen werden, dass ältere Patienten per se an einem höheren Muskeltonus oder stärkeren Schmerzen litten. Das Alter war damit keine Einflussgröße für die primäre Fragestellung, wer von einer intrathekalen Medikamentenpumpe profitieren kann.

5.5 Stratifizierung nach dem *Outcome*

Ziel dieser Arbeit war es, durch die retrospektive Datenanalyse, Patienten bzw. Diagnosegruppen zu identifizieren, die stärker durch eine intrathekale Medikamentenpumpe profitieren.

Hierfür unterteilten wir die Patienten zusätzlich in *Responder* und *Non-Responder*. Für eine solche Einteilung hat es sich etabliert, die relative Verbesserung der Schmerzen auf der VAS zu nutzen. Hierfür wurde eine relative Verbesserung um 30 % gewählt. Bei den Patienten mit einer Spastik oder einer Dystonie hat die Erfahrung gezeigt, dass bereits die Verbesserung um einen Punkt auf der Ashworth-Skala als eine deutliche Verbesserung zu werten ist.

5.5.1 Schmerz

13 der 17 Patienten gaben eine Schmerzreduktion um mind. 30 % an, dies entspricht 76 % der Patienten, die an FBSS leiden. Da die intrathekale Morphintherapie für die Patienten in den meisten Fällen *ultima ratio* ist, ist dies eine sehr gute Ansprechrate auf die

Therapie. Eine gute Ansprechrate zeigt aber nicht nur, dass die Therapie gute Langzeiteffekte erzielt, sondern auch, dass die Auswahlkriterien und Testphase der Patienten sorgfältig ausgewählt bzw. durchgeführt wurden. Die durchschnittlichen präoperativen Schmerzen auf der VAS unterschieden sich nicht in den beiden Gruppen ($\bar{x}$ 9,4 Punkte bei *Respondern* vs. $\bar{x}$ 9,0 Punkte bei *Non-Respondern*). Dadurch kann die präoperative Schmerzintensität als möglicher Einflussfaktor auf das *Outcome* ausgeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter der *Responder* beträgt 52,4 Jahre und ist damit etwas jünger als die Gesamtgruppe. Die *Non-Responder* ($\bar{x}$ 60,8 Jahre, SD $\pm$ 10,8 Jahre) sind dagegen älter als das Gesamtkollektiv der Schmerzpatienten. Durch die Korrelationen wurde das Alter vorher als Einflussgröße auf die Schmerzen ausgeschlossen.

Der Anteil der Frauen beträgt bei den *Respondern* 75 % (9 Frauen) und 33 % (2 Frauen) bei den *Non-Respondern*.

Das durchschnittliche *Follow-Up* unterscheidet sich nicht ($\bar{x}$ 31,7 Monate vs. $\bar{x}$ 30,5 Monate).

Im Gesamtkollektiv traten in vier Fällen Komplikationen auf, die verteilen sich gleichmäßig auf die beiden Gruppen. Die Explantation (aufgrund einer Infektion der Pumpentasche) trat in der Gruppe der *Non-Responder* auf. In beiden Gruppen ist das durchschnittliche *Follow-Up* gleich. Die Implantation der Medikamentenpumpen der *Non-Responder* erfolgte also nicht früher innerhalb des Beobachtungszeitraums. Fehlende Routine oder Verbesserung der Operationsmethoden im Verlauf des Beobachtungszeitraums sind somit genauso ausgeschlossen wie nachlassende Therapieerfolge im Langzeitverlauf.

Die Steigerung der Morphintagesdosen war in der Gruppe der *Responder* signifikant im Vergleich zu der Gruppe der *Non-Responder*. Ein möglicher Grund hierfür ist die individuelle Verträglichkeit von Morphin.

5.5.2 Spastik und Dystonie

Wie oben bereits beschrieben wurde die Verbesserung um $\geq$ einen Punkt auf der Ashworth-Skala als Kriterium für die *Responder* gewählt.

Dieses Kriterium erfüllten 47 der 52 untersuchten Patienten (90,0%). Dies zeigt, wie auch bereits bei den Schmerzpatienten, dass die Einschlusskriterien für eine intrathekale Medikamententherapie und die Austestungsphase sorgfältig durchgeführt wurden. Auch zeigt sich, dass die intrathekale Medikamententherapie bei Patienten mit einer Spastik oder Dystonie sehr gute und stabile Langzeitergebnisse erzielt.

Die präoperativ erhobenen durchschnittlichen Werte auf der Ashworth-Skala unterscheiden sich nicht relevant zwischen den beiden Gruppen. In der Gruppe der *Responder* wurden präoperativ $\bar{x}$ 3,89 Punkte auf der Ashworth-Skala erhoben, bei den *Non-*

Respondern dagegen Ø 3,40 Punkte. Die präoperativ erhobenen Werte können als Einflussfaktor auf das *Outcome* ausgeschlossen werden.

Das Verhältnis der Geschlechter ist in beiden Gruppen ziemlich ausgewogen. Ein Einfluss des Geschlechtes auf das *Outcome* ist hier nicht feststellbar.

Das durchschnittliche Alter der *Responder* ist im Vergleich etwas jünger als das der *Non-Responder* (Ø 36,6 Jahre; SD ±19,7 Jahre vs Ø 41,0 Jahre, SD ±12,4 Jahre). Hier ist jedoch zu beachten, dass nicht alleine das Alter, sondern auch die Diagnose selber das *Outcome* beeinflusst. Eine präoperative Korrelation zwischen Alter und erhöhtem Muskeltonus konnte ausgeschlossen werden. Alle Patienten, die an einer Rückenmarksschädigung litten waren *Responder*. Dabei lag ihr durchschnittliches Alter (Ø 45,6 Jahre, SD ± 12,6 Jahre) über dem der Gesamtgruppe. Das Gleiche trifft für Patienten mit einer MS zu (Ø 49,7 Jahre, SD ± 10,3 Jahre). Hier konnte bei 92 % (12 von 13 Patienten) der Muskeltonus um ≥ einen Punkt gesenkt werden. Patienten mit einem hypox. Hirnschaden waren durchschnittlich die jüngsten Patienten (Ø 27,4 Jahre, SD ± 19,9 Jahre). 95 % erfüllten die Kriterien der *Responder* (23 der 24 Patienten).

Die Patienten, die an einer Dystonie litten, haben mit durchschnittlich 29,8 Jahren (SD ±11,8 Jahren) ebenfalls ein niedriges Durchschnittsalter. Dennoch erfüllen nur 60 % (3 der 5 Patienten) die Kriterien der *Responder*.

Bei den Patienten mit einer spastischen Spinalparalyse erfüllte der ältere der beiden Patienten (52 und 80 Jahre) die Kriterien als *Responder*. Bei nur zwei Patienten kann es sich hierbei jedoch auch nur um einen statistischen Zufall handeln. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass die in dieser Arbeit verwendete Ashworth-Skala zur Beurteilung der spast. Spinalparalyse nicht optimal geeignet ist.

Eine pauschalisierte Aussage über den Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Implantation auf das *Outcome* ist in diesem Kollektiv nicht möglich.

Die Rate der Komplikationen und Explantationen ist in der Gruppe der *Responder* (Komplikationen in 23 %, Explantation in 13 % der Fälle) kleiner als in der Gruppe der *Non-Responder* (Komplikationen in 40 % der Fälle, Explantation in 20 %). Da das *Follow-Up* in beiden Gruppen vergleichbar ist, ist auch hier kein Zusammenhang zwischen Komplikations-/Explantationsrate und Datum der Operation anzunehmen.

Der größte Faktor für das *Outcome* ist, wie erwartet die Diagnose.

Es hat sich gezeigt, dass Patienten, die an einer RM-Schädigung, MS oder einem hypox. Hirnschaden leiden, am stärksten von einer intrathekalen Baclofentherapie profitieren können. Zur optimalen Beurteilung des *Outcomes* von Patienten mit einer Dystonie oder einer spastischen Spinalparalyse sollten in folgenden Untersuchungen spezifischer Messinstrumente als die Ashworth-Skala verwendet werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Patienten, die oral-medikamentös austherapiert waren, von einer intrathekalen Medikamentenpumpe sehr profitieren können.

6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten aller Patienten zusammengetragen, denen im Zeitraum von 2001 bis 2010 in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf eine intrathekale Medikamentenpumpe implantiert wurde (n=69).

Ziel der Arbeit war die Untersuchung, inwiefern die intrathekale Medikamententherapie Schmerzen oder Spastik verbessern kann, und ob ein Trend erkennbar ist, welche Patienten am meisten von der Pumpe profitieren.

In beiden Kollektiven konnten Schmerzen bzw. Spastik wie auch die Lebensqualität signifikant verbessert werden.

Bei den Patienten mit Spastik oder Dystonie war kein klarer Trend bezüglich des Alters und Geschlechtes des *Outcome*s zu erkennen. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer RM-Schädigung, MS oder einem hypox. Hirnschaden stärker von einer intrathekalen Medikamentenpumpe profitieren als Patienten mit einer Dystonie oder spastischen Spinalparalyse. Zur weiteren Untersuchung dieser beiden Diagnosen sollten in zukünftigen Arbeiten spezifischere Fragebögen bzw. Messinstrumente genutzt werden. Für die Dystonie ist jedoch die Tiefenhirnstimulation als geeignetere Therapie zu nennen.

Aufgrund der geringen Kollektivgröße lassen sich die gewonnen Erkenntnisse nicht auf die Allgemeinheit der Patienten übertragen, können jedoch als Trend gewertet werden.

Die weitestgehende Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und der aktuellen Literatur kann als Qualitätsmerkmal dieser Arbeit gewertet werden.

Bei 25 % der Patienten kam es zu Komplikationen, 12 % der intrathekalen Medikamentenpumpen mussten explantiert werden. Bei vergleichbarer Komplikationsrate in beiden Gruppen wurden bei Patienten mit chronischen Schmerzen weniger Pumpen explantiert (6 %) als bei Patienten mit einer spastik oder Dystonie (13 %).

Die intrathekale Medikamententherapie ist ein seit 40 Jahren etabliertes Verfahren, um Schmerzen und Spastiken, bei konservativ austherapierten Patienten, zu reduzieren. Die Untersuchung hat gezeigt, dass sich in beiden Patientengruppen stabile Langzeitergebnisse erzielen lassen.

7 Literaturverzeichnis

- Albright, A. L., M. J. Barry, et al. (2001). "Intrathecal baclofen for generalized dystonia." Dev Med Child Neurol **43**(10): 652-7.
- Albright, A. L., A. Cervi, et al. (1991). "Intrathecal baclofen for spasticity in cerebral palsy." JAMA **265**(11): 1418-22.
- Albright, A. L., R. Gilmartin, et al. (2003). "Long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of cerebral origin." J Neurosurg **98**(2): 291-5.
- Anderson, V. C. and K. J. Burchiel (1999). "A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain." Neurosurgery **44**(2): 289-300; discussion 300-1.
- Azouvi, P., M. Mane, et al. (1996). "Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up." Arch Phys Med Rehabil **77**(1): 35-9.
- Barry, M. J., J. M. VanSwearingen, et al. (1999). "Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale." Dev Med Child Neurol **41**(6): 404-11.
- Bickerstaff, E. R. (1950). "Hereditary spastic paraplegia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **13**(2): 134-45.
- Blyth, F. M., L. M. March, et al. (2003). "Chronic pain, work performance and litigation." Pain **103**(1-2): 41-7.
- Bohannon, R. W. and M. B. Smith (1987). "Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity." Phys Ther **67**(2): 206-7.
- Breivik, H., P. C. Borchgrevink, et al. (2008). "Assessment of pain." Br J Anaesth **101**(1): 17-24.
- Breivik, H., B. Collett, et al. (2006). "Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment." Eur J Pain **10**(4): 287-333.
- Burns, A. S. and J. M. Meythaler (2001). "Intrathecal baclofen in tetraplegia of spinal origin: efficacy for upper extremity hypertonia." Spinal Cord **39**(8): 413-9.
- Cavigelli, A. and A. Curt (2000). "[Differential diagnosis of acute spinal cord diseases]." Ther Umsch **57**(11): 657-60.
- Coffey, R. J., D. Cahill, et al. (1993). "Intrathecal Baclofen for Intractable Spasticity of Spinal Origin - Results of a Long-Term Multicenter Study." Journal of Neurosurgery **78**(2): 226-232.
- Coskun, E., T. Suzer, et al. (2000). "Relationships between epidural fibrosis, pain, disability, and psychological factors after lumbar disc surgery." Eur Spine J **9**(3): 218-23.
- DA Karnofsky, J. B. (1949). The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer, Columbia Univ Press.
- Deer, T., I. Chapple, et al. (2004). "Intrathecal drug delivery for treatment of chronic low back pain: report from the National Outcomes Registry for Low Back Pain." Pain Med **5**(1): 6-13.
- Dietz, V. (2001). "Syndrom der spastischen Parese." Akt Neurol **28**: 49-52.
- Dietz, V., J. Quintern, et al. (1981). "Electrophysiological studies of gait in spasticity and rigidity. Evidence that altered mechanical properties of muscle contribute to hypertonia." Brain **104**(3): 431-49.
- Finnerup, N. B., M. Otto, et al. (2005). "Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal." Pain **118**(3): 289-305.
- Ford, B., P. Greene, et al. (1996). "Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia." Arch Neurol **53**(12): 1241-6.
- Gianino, J. M., M. M. York, et al. (1998). "Quality of life: effect of reduced spasticity from intrathecal baclofen." J Neurosci Nurs **30**(1): 47-54.
- Guillaume, D., A. Van Havenbergh, et al. (2005). "A clinical study of intrathecal baclofen using a programmable pump for intractable spasticity." Arch Phys Med Rehabil **86**(11): 2165-71.

- Hein, T. and W. Hopfenmuller (2000). "[Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]." Nervenarzt **71**(4): 288-94.
- Hoogstraten, M. C., R. J. van der Ploeg, et al. (1988). "Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in multiple sclerosis patients." Acta Neurol Scand **77**(3): 224-30.
- Hughenoltz, H., R. F. Nelson, et al. (1992). "Intrathecal baclofen for intractable spinal spasticity--a double-blind cross-over comparison with placebo in 6 patients." Can J Neurol Sci **19**(2): 188-95.
- Huskisson, E. C. (1974). "Measurement of pain." Lancet **2**(7889): 1127-31.
- Karow, T. and R. Lang-Roth (2010). Pharmakologie und Toxikologie.
- Klebe, S., H. Stolze, et al. (2005). "Objective assessment of gait after intrathecal baclofen in hereditary spastic paraplegia." J Neurol **252**(8): 991-3.
- Kumar, K., R. S. Taylor, et al. (2007). "Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome." Pain **132**(1-2): 179-88.
- Lalli, S. and A. Albanese (2010). "The diagnostic challenge of primary dystonia: evidence from misdiagnosis." Mov Disord **25**(11): 1619-26.
- Lambrecq, V., F. Muller, et al. (2007). "[Intrathecal baclofen in hereditary spastic paraparesis: benefits and limitations]." Ann Readapt Med Phys **50**(7): 577-81.
- Lamer, T. J. (1994). "Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail." Mayo Clin Proc **69**(5): 473-80.
- Lance, J. (1980). Symposium synopsis. Spasticity: Disordered Motor Control. R. Feldmann, R. Young and W. Koella. Chicago, Year Book Medical Publishers: 485-495.
- Lara, N. A., Jr., M. J. Teixeira, et al. (2011). "Long term intrathecal infusion of opiates for treatment of failed back surgery syndrome." Acta Neurochir Suppl **108**: 41-7.
- Loubser, P. G., R. K. Narayan, et al. (1991). "Continuous infusion of intrathecal baclofen: long-term effects on spasticity in spinal cord injury." Paraplegia **29**(1): 48-64.
- Lüllmann, H., K. Mohr, et al. (2008). Taschenatlas Pharmakologie. Stuttgart, Thieme Verlag KG.
- Melzack, R. and P. D. Wall (1965). "Pain mechanisms: a new theory." Science **150**(699): 971-9.
- Merskey, H. and N. Bogduk (1994). Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle, WA, IASP Press.
- Meythaler, J. M., W. D. Steers, et al. (1992). "Continuous intrathecal baclofen in spinal cord spasticity. A prospective study." Am J Phys Med Rehabil **71**(6): 321-7.
- Middel, B., H. Kuipers-Upmeyer, et al. (1997). "Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity." J Neurol Neurosurg Psychiatry **63**(2): 204-9.
- Misailidou, V., P. Malliou, et al. (2010). "Assessment of patients with neck pain: a review of definitions, selection criteria, and measurement tools." J Chiropr Med **9**(2): 49-59.
- Mueller, J., I. M. Skogseid, et al. (2008). "Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial." Mov Disord **23**(1): 131-4.
- O'Dwyer, N. J., L. Ada, et al. (1996). "Spasticity and muscle contracture following stroke." Brain **119** (Pt 5): 1737-49.
- Onesti, S. T. (2004). "Failed back syndrome." Neurologist **10**(5): 259-64.
- Paice, J. A., R. D. Penn, et al. (1996). "Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study." J Pain Symptom Manage **11**(2): 71-80.
- Patterson, V., M. Watt, et al. (1994). "Management of severe spasticity with intrathecal baclofen delivered by a manually operated pump." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(5): 582-5.
- Penn, R. D., S. M. Savoy, et al. (1989). "Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity." N Engl J Med **320**(23): 1517-21.

- Plassat, R., B. Perrouin Verbe, et al. (2004). "Treatment of spasticity with intrathecal Baclofen administration: long-term follow-up, review of 40 patients." Spinal Cord **42**(12): 686-93.
- Puttgen, H. A. and R. Geocadin (2007). "Predicting neurological outcome following cardiac arrest." J Neurol Sci **261**(1-2): 108-17.
- Raphael, J. H., J. L. Southall, et al. (2002). "Long-term experience with implanted intrathecal drug administration systems for failed back syndrome and chronic mechanical low back pain." BMC Musculoskelet Disord **3**: 17.
- Rosenthal, W. and G. Schultz (1988). "[Functional guanine nucleotide-binding proteins in receptor-mediated modulation of voltage-dependent ion channels]." Klin Wochenschr **66**(13): 557-64.
- Rosulescu, E., C. Stanoiu, et al. (2009). "Hereditary spastic paraplegia." Rom J Morphol Embryol **50**(2): 299-303.
- Sadiq, S. A. and G. C. Wang (2006). "Long-term intrathecal baclofen therapy in ambulatory patients with spasticity." J Neurol **253**(5): 563-9.
- Schädler, K., Lüthi, Marks, Pfeffer, Oesch, Wirtz (2006). Assesements in der neurologischen Rehabilitation.
- Sindrup, S. H. and T. S. Jensen (1999). "Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action." Pain **83**(3): 389-400.
- Stamatos, J. M. (2005). Live Your Life Pain Free, Magni Company.
- Starke, K. (2009). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Taylor, R. S., J. P. Van Buyten, et al. (2006). "Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors." Eur J Pain **10**(2): 91-101.
- Torrance, N., B. H. Smith, et al. (2006). "The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey." J Pain **7**(4): 281-9.
- Van Buyten, J. P. (2006). "Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery syndrome." J Pain Symptom Manage **31**(4 Suppl): S25-9.
- Vesper, J., S. Haak, et al. (2007). "Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients--analysis of outcome and complications." BMC Neurol **7**: 7.
- Volkman, J., A. Wolters, et al. (2012). "Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial." Lancet Neurol **11**(12): 1029-38.
- Wang, J. K., L. A. Nauss, et al. (1979). "Pain relief by intrathecally applied morphine in man." Anesthesiology **50**(2): 149-51.
- Woon, K., M. Tsegaye, et al. (2007). "The role of intrathecal baclofen in the management of primary and secondary dystonia in children." Br J Neurosurg **21**(4): 355-8.

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname:

Unterschrift

Danksagung

Mit der Fertigstellung meiner Dissertation ist es an der Zeit nochmals, denjenigen zu danken, die mich begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank geht vor allem an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Jan Vesper für die Vergabe des interessanten Themas und die komplikationslose Zusammenarbeit. Er und Dr. Stefan Schu unterstützten mich stets und standen mir immer mit nützlichen Ratschlägen und Tipps, aber auch konstruktiver Kritik zur Seite. Ohne sie wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Meinen Eltern und Geschwistern bin ich für die große Unterstützung während des Medizinstudiums und der Zeit, in der diese Dissertation entstand, sehr dankbar.

Besonderer Dank gilt auch Florian für seine konstruktive Kritik und Diskussionsbereitschaft bei der Verfassung meiner Doktorarbeit sowie seine Unterstützung während des Studiums.

Nicht zuletzt bin ich Anne und Gerd zu großem Dank verpflichtet, für ihre Unterstützung und ihren Rückhalt in den letzten sechs Jahren.