

Aus dem Zentrum für Neurochirurgie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. V. Visser-Vandewalle

**Dosis- und BMI-Entwicklung von Patienten mit intrathekaler Baclofentherapie anhand
der Spastikätiologie: ein 10-Jahres Follow-up**

Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dr. med. univ. Muhammet Enes Gündüz
Geboren in Konak, Türkei

promoviert am 14. Juli 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. V. Visser-Vandewalle
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. G. Wunderlich

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Bei der Suche der Patientenakten (Ambulanz und Archivakten) sowie Darstellung der enthaltenen Daten im Excel File wurde Hilfe durch eine studentische Hilfskraft (Herr Finn Haak) unter meiner Supervision bezogen. Die Kontrolle des Excel Files auf Plausibilität als Basis der Datensätze, die Erhebung und Analyse der weiterführenden Daten, Erstellung der Statistik (SPSS) sowie alle weiteren Leistungen wurde ohne Hilfe weiterer Mitarbeiter persönlich erbracht.

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Köln, den 16.03.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich danke meiner Betreuerin Frau Prof. Veerle Visser-Vandewalle sowie meinem Mentor Hr. Dr. Matis, die mich mit ihrem Wissen, ihrer Geduld und wertvollen Anregungen während des gesamten Promotionsprozesses begleitet haben. Ihre Unterstützung war für mich von unschätzbarem Wert.

Ebenso danke ich meinen Eltern und meiner Schwester, die mich stets ermutigt und mir in allen Lebenslagen den Rücken gestärkt haben. Ohne eure Unterstützung wäre dieser Weg deutlich steiniger gewesen. *Sizi seviyorum!*

Mein tiefster Dank gilt meiner Frau Céline und unseren Kindern, die mir mit ihrer Liebe, Geduld und ihrem Verständnis die nötige Kraft gegeben haben. Ihr seid meine größte Motivation.

Diese Arbeit ist nicht nur das Ergebnis wissenschaftlicher Forschung, sondern auch Ausdruck der Unterstützung und des Vertrauens, den ich von meinen Liebsten erfahren durfte.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 6 |
| 1. ZUSAMMENFASSUNG | 7 |
| 2. EINLEITUNG | 9 |
| 2.1. Spastik | 9 |
| 2.1.1. Allgemeines über Spastik | 9 |
| 2.1.2. Pathophysiologie | 10 |
| 2.1.1. Inzidenz, Prävalenz | 13 |
| 2.1.2. Evaluierung der Schweregrade | 15 |
| 2.1.3. Therapie | 18 |
| 2.1.4. Aktueller Stand der Forschung | 38 |
| 2.2. Body-Mass-Index | 40 |
| 2.2.1. Adipositas | 41 |
| 2.2.2. Untergewicht (Kachexie) | 42 |
| 2.2.3. Aktueller Stand der Forschung | 44 |
| 2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit | 48 |
| 3. MATERIAL UND METHODEN | 51 |
| 3.1. Zusammenstellung der Untersuchungsgruppe | 51 |
| 3.2. Darstellung der Ergebnisse | 54 |
| 4. ERGEBNISSE | 55 |
| 4.1. Beschreibung der Untersuchungsgruppe | 55 |
| 4.2. Dosishöhe und ihre Entwicklung im Untersuchungszeitraum | 56 |
| 4.2.1. Deskriptive Darstellung der Dosishöhe und -entwicklung | 56 |
| 4.2.2. Unterschiedstestung hinsichtlich der Dosishöhe zwischen den Gruppen | 58 |
| 4.3. BMI und dessen Entwicklung im Untersuchungszeitraum | 59 |
| 4.3.1. Deskriptive Darstellung des BMI | 59 |
| 4.4. Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse | 62 |

| | |
|---|-----------|
| 5. DISKUSSION | 63 |
| 5.1. Dosisentwicklung | 64 |
| 5.2. Gewichtsverlauf | 66 |
| 5.3. Limitationen | 69 |
| 5.4. Conclusio für die Praxis | 71 |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS | 73 |
| 7. ANHANG | 82 |
| 7.1. Abbildungsverzeichnis | 82 |
| 7.2. Tabellenverzeichnis | 83 |
| 8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN | 84 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| ADL | Activity of daily life |
| BFMDRS | Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BMR | Basale metabolische Rate |
| BSI | Body shape index |
| BTX | Botulinumtoxin |
| CBD | Cannabidiol |
| DBS | Deep Brain Stimulation |
| DGN | Deutschen Gesellschaft für Neurologie |
| FFM | Fettfreie Körpermasse |
| Gpi | Globus pallidus internus |
| I.m. | Intramuskulär |
| MAS | Modifizierte Ashworth-Skala |
| MTS | Modifizierte Tardieu-Skala |
| NRS | Numerische Rating-Skala |
| PI | Ponderal Index |
| PSFS | Penn Spasm Frequency and Severity Skala |
| PSS | Post Stroke Spasticity |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| ROM | Range of motion |
| SDR | Selektive dorsale Rhizotomie |
| SF-36 | Short Form 36 |
| SMD | Spastic movement disorder |
| THC | Tetrahydrocannabinol |
| THS | Tiefe Hirnstimulation |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| VAS | Visual Analog Scale |
| WHO | World Health Organization |
| WHtr | Waist-to-Height-ratio |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| ZP | Zerebralparese |

1. Zusammenfassung

Die intrathekale Applikation von Baclofen bei therapierefraktärer Spastik wird bereits seit den 80er-Jahren des vorherigen Jahrhunderts angewandt. Bis heute konnte die Wirksamkeit, Effektivität, Wirtschaftlichkeit und Sicherheit durch diverse Studien belegt werden. Dennoch gibt es wenige Studien hinsichtlich der Dosisfindung bzw. -entwicklung. Durch die spasmolytische Therapie ändert sich des Weiteren der Muskeltonus und die Körperkonstitution, welches zu einer Gewichtsänderung führen kann.

Ziel dieser Arbeit war es, die Dosis- sowie BMI-Entwicklung in Zusammenhang mit der intrathekalen Applikation von Baclofen über einen Zeitraum von zehn Jahren darzustellen. Dies, um zum einen eine klinische Richtlinie der erwartbaren Dosis auszusprechen und zum anderen, um etwaigen Sekundärkomplikationen durch Gewichtsänderungen bzw. -schwankungen entgegenzuwirken.

Da die Spastizität eine große Variabilität zeigt, ist die Notwendigkeit einer Kategorisierung gegeben, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. Hierbei wurden die Entwicklungen jeweils in zentraler ($n=62$), spinaler ($n=19$) und MS-assozierter Genese ($n=21$) unterteilt und zu je drei Messpunkten miteinander verglichen (Start der Therapie, nach einem Jahr und nach zehn Jahren).

Für die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 415 Akten untersucht, hiervon konnten 374 für die weitere Evaluierung ausgewertet werden. 105 Akten zeigten sich basierend auf der Zielsetzung vollständig. 3 Patienten konnten keiner der drei Untergruppen zugeordnet werden, sodass 102 Patienten als Kollektiv für die vorliegende Arbeit dienten.

In der ersten Gruppe (zentral) konnte eine Enddosis von 578,74 µg nach zehn Jahren evaluiert werden, was einer Dosiszunahme von 332 % über dem gesamten Zeitraum entspricht (im ersten Jahr 288 %). Die Enddosen in der zweiten bzw. dritten Gruppe waren 546,94 µg (341 %) bzw. 320,62 µg (215 %) (im ersten Jahr 264 % bzw. 174 %). Signifikante Unterschiede konnten zu allen drei Messzeitpunkten festgestellt werden, allerdings nicht stets über alle Gruppen hinweg.

Bei der BMI-Entwicklung konnte in der ersten Gruppe eine Zunahme von 8,49 % nach zehn Jahren beobachtet werden (BMI 23,65), in der zweiten Gruppe eine Abnahme von 3,49 % (BMI 25,14) und in der dritten Gruppe wiederum eine Zunahme von 5,12 % (BMI 23,60). Die BMI-Steigerung im ersten Jahr betrug in der ersten Gruppe 3,07 %, in der zweiten Gruppe hingegen konnte keine Änderung beobachtet werden. In der dritten Gruppe betrug die

Zunahme 2,23 % im ersten Jahr. Zu den ersten zwei Messpunkten konnten ätiologieübergreifend signifikante Unterschiede beobachtet werden.

Unsere Ergebnisse sowie die Literatur zeigen, dass eine ätiologische Unterteilung für zukünftige Arbeiten wichtig ist, da es zwischen den Spastikpatienten große individuelle Unterschiede im klinischen Bild gibt. In der Dosisentwicklung zeigte sich gruppenübergreifend eine steile Zunahme im ersten Jahr mit darauffolgender Abflachung der Kurve. Der Endpunkt variiert je nach Ätiologie. Für die klinische Tätigkeit kann diese Arbeit für die zu erwartende Dosis nach Beginn der Therapie hilfreich sein, wenn auch die Dosiseinstellung stets individuell betrachtet werden muss. Eine routinemäßige Gewichtsüberwachung nach Beginn der intrathekalen Therapie sollte bei schwerer Spastik in Betracht gezogen werden.

2. Einleitung

2.1. Spastik

2.1.1. Allgemeines über Spastik

Das Wort „Spastik“ leitet sich von dem griechischen Wort *spasmós* ab und bedeutet übersetzt „Krampf“. Die allgemeine Definition der Spastik stammt aus dem Jahre 1980 von Lance et al.¹: „Spastik ist eine motorische Erkrankung, die durch eine geschwindigkeitsabhängige Zunahme des tonischen Dehnungsreflexes mit gesteigerten Sehnenreflexen charakterisiert ist resultierend aus einer gesteigerten Exzitabilität der Dehnungsreflexe als einer Komponente des Syndroms des 1. motorischen Neurons“.

Es handelt sich hierbei um eine pathologische Erhöhung der Muskelspannung, die durch eine Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS) – hierbei des ersten Mononeurons – mit Beteiligung der dazugehörigen Zell- und Bahnsysteme hervorgerufen wird. Dieser gesteigerte geschwindigkeitsabhängige Dehnungswiderstand der Willkürmuskulatur (Skelettmuskulatur) tritt als Folge einer Läsion der deszendierenden motorischen Bahnen des ZNS (sowohl auf der Ebene des Gehirns als auch spinal) auf. Sie äußert sich als intermittierende oder anhaltende unwillkürliche Aktivität der Muskulatur. Weitere Symptome aufgrund einer solchen ZNS-Schädigung sind Muskelparesen („steife Parese“) und Verlangsamung des Bewegungsablaufes aufgrund pathologisch enthemmter Synergismen. Ein weiteres Merkmal



ist auch die Enthemmung der Reflexe. Infolge der Deregelierung der Fremdreflexe (polysynaptische Reflexe) kommt es zu spontanen, teils schmerzhaften Spasmen (Störung der Beuge- und Strecksynergien).

Bei den Eigenreflexen (monosynaptische Reflexe) setzt sich die Plussymptomatik durch gesteigerte phasische und tonische Reflexe sowie infolgedessen durch einen erhöhten Muskeltonus

Abbildung 1: Zyklus der Spastik.

fort¹. Die Plussymptomatik ist dadurch definiert, dass der Muskeltonus höher ist, als es für die Erledigung/Ausführung der Aufgabe benötigt wird. So sind der bei der Spastik bekannte Hypertonus, Klonus, die spastischen Synergien und pathologischen Reflexe als Plussymptomatik zu bezeichnen. Demgegenüber steht die Minussymptomatik. Hierbei ist der Muskeltonus schwächer als für die zu errichtende Aufgabe notwendig.

2.1.2. Pathophysiologie

Die Symptome treten zeitlich gestaffelt auf. Nach der schädigenden Ursache kommt es langsam zu einer Tonus- und Reflexsteigerung, infolge der Immobilität entwickelt sich dann auch eine Muskelatrophie, sodass das Krankheitsbild einem zeitlichen Wandel unterworfen ist.

Das Sammelsurium dieser Symptome kann unter dem Begriff der „spastischen Bewegungsstörung“ (spastic movement disorder – SMD) zusammengefasst werden, da die Spastik keine Krankheit, sondern ein Symptom der eben genannten Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und somit deskriptiver Art ist.

Dabei spielt die exakte Ätiologie der Verletzung eine untergeordnete Rolle für die Symptomentwicklung. Erkrankungen, die häufig mit einer spastischen Symptomatik einhergehen, sind die Multiple Sklerose, Schädigung des Gehirns (traumatische, entzündliche, degenerative, hereditäre oder vaskuläre Ursache) sowie Läsionen des Rückenmarkes. Wichtiger als die Krankheitsätiologie ist allerdings die folgende Einteilung, die im klinischen Alltag von Relevanz ist:

1. Generalisiert (Tetraspastik): maximale Ausprägung des spastischen Syndroms mit Betroffenheit aller vier Extremitäten.
2. Segmental: Eine Extremität mit mehreren Bewegungssegmenten ist betroffen. Unter dieser Beschreibung kann die Paraspastik – definiert als spastische Lähmung beider Beine oder Arme – als segmentale Form eingeordnet werden.
3. Hemispastik: Von der Lähmung sind sowohl ein Bein als auch ein Arm derselben Körperseite betroffen.
4. Fokal bzw. multifokal: Eine fokale Form der Spastik betrifft ein Segment (z.B. isolierte Spastik der Hand) bzw. benachbarte Bewegungssegmente (z.B. Fuß und Unterschenkel). Multifokal sind dann mehrere, nicht zwingend benachbarte Bewegungssegmente (z.B. Hand und Fuß).

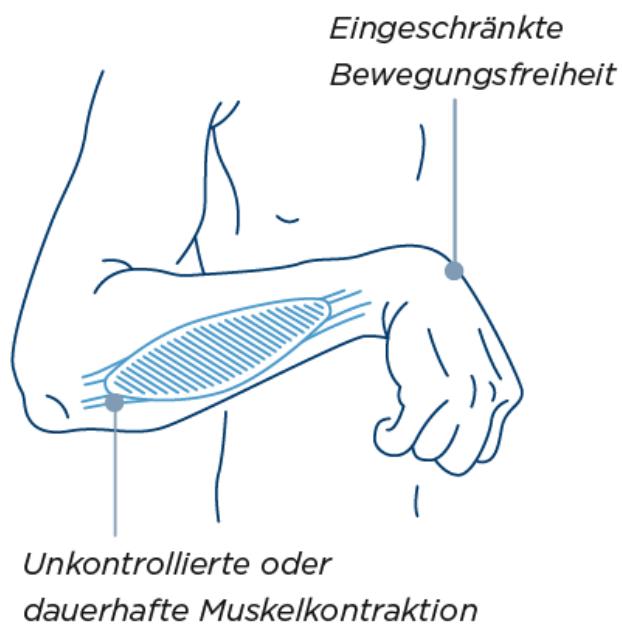


Abbildung 2 Beispiel einer fokalen Spastik am Handgelenk^{2,3}.

Eine Sonderform der Spastizität bildet der sogenannte Ophistotonus. Dies ist eine krampfartige Überstreckung des Rückens und Nackens, die aufgrund unterschiedlichster Ursachen, wie Infektionen, Blutungen oder hypoxischem Hirnschaden, auftreten kann. Es ist ein seltenes, aber schwerwiegendes neurologisches (Teil-)Symptom der SMD und/oder Dystonie, nahezu alle größeren Muskelgruppen sind spastisch involviert (Abbildung 3).

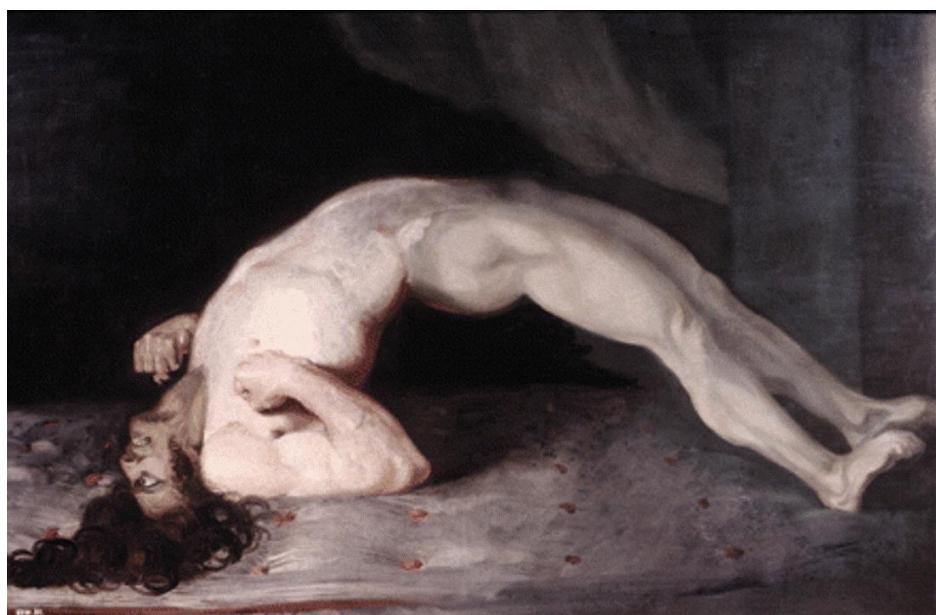


Abbildung 3: Eine Zeichnung von Sir Charles Bell: Darstellung des Opisthotonus aus dem Jahr 1809⁴

Eine weitere Einteilung, die von therapeutischer Konsequenz ist, erfolgt in eine zentrale versus spinal bedingte Läsionsform. Insbesondere die Läsionshöhe ist hierbei von Bedeutung.

Für das daraus resultierende Therapieregime ist die Schwere dieser Bewegungsstörung entscheidend. Die Bandbreite der SMD ist enorm. In leichter Form und lediglich fokaler Lokalisation ist sie nur durch eine Störung der Feinbeweglichkeit gekennzeichnet, sodass der Patient nahezu ohne Einschränkungen das Leben fortführen kann. Bei der schweren Erscheinungsform, in der Regel die generalisierte Form, ist aufgrund des extrem gesteigerten Muskeltonus und des totalen Kollapses der gegenläufigen Muskelgruppen (zum Beispiel M. biceps und triceps brachii) meist von einem vollumfänglich pflegebedürftigen Patienten auszugehen. Neben dem Funktionsverlust kommt es aufgrund der Kontrakturen zu starken Schmerzen, wegen des gesteigerten Tonus zu einer raschen Ermüdung des Patienten. Die Tonussteigerung kann so massiv sein, dass sich dadurch sekundäre Gelenkversteifungen oder gar Ulzera entwickeln können. Als Beispiel: Der Muskeltonus des M. Iliopsoas kann so gesteigert sein, dass die Füße am Gesäß Ulzera verantworten können.



Abbildung 4: Typische Erscheinungsbilder der Spastik an der oberen Extremität^{2,3}.

Das spastische Syndrom ist nicht nur durch motorische Dysfunktionen gekennzeichnet. Durch die Läsion des ZNS kommt es zu Ausfällen der supraspinal regulierten (polysynaptischen) Reflexe, die zu Störungen der vegetativen Funktionen, wie der Sexualfunktion oder Blasenentleerung, führen. Dies bedeutet, dass die eingangs erwähnte Definition aus dem Jahre 1980, welches die Krankheit lediglich auf die motorische Komponente vereinfacht, viel zu kurz greift.

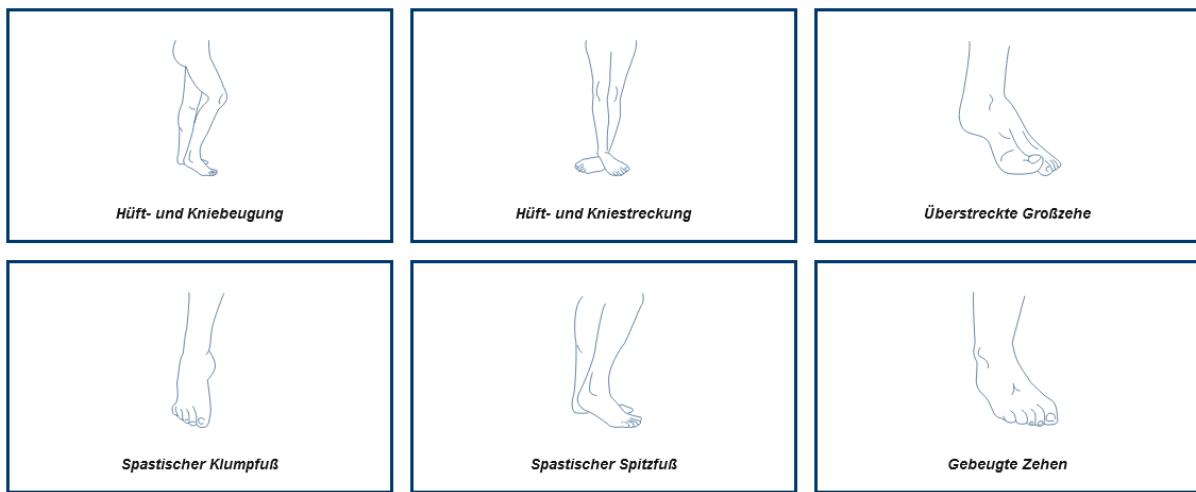


Abbildung 5: Häufige Ausprägungsformen an der unteren Extremität^{2,3}.

2.1.1. Inzidenz, Prävalenz

Verschiedene Erkrankungen können in einer Spastizität münden, sodass eine Evaluierung der Inzidenz lediglich in indirekter Methodik möglich ist. In der Literatur ist die Inzidenz in den jeweiligen Krankheitsbildern aufgeführt. So sind der Apoplex, die Multiple Sklerose, Traumata (sowohl Schädel-Hirn-Trauma als auch spinale Verletzungen) und hypoxische Hirnschädigungen die häufigsten Krankheitsbilder, die eine Spastik verursachen. Schätzungen zufolge erleiden hierzulande in Deutschland jährlich bis zu 260.000 Menschen einen Schlaganfall, wovon ca. 46 % eine Spastik entwickeln⁵. Dabei ist die zeitliche Abfolge des Auftretens einer Spastik individuell. Im Allgemeinen nimmt die Prävalenz der sogenannten Post Stroke Spasticity (PSS) mit der Zeit nach dem Schlaganfall mit einem Peak von sechs Monaten nach dem Ereignis zu, auch wenn die Angaben in der Literatur hierzu stark variieren: In den ersten vier Wochen nach einem Schlaganfall waren bei 4 bis 27 % der Patienten Anzeichen von Spastik zu beobachten. In der sogenannten postakuten Phase, die den Zeitraum von einem bis drei Monate nach Auftreten des Apoplex definiert, beträgt die Prävalenz 19–27 %. In dem Zeitraum nach drei Monaten – die sog. „chronische Phase“ – liegt die Prävalenz bereits bei 17–42,6 %. Hierbei reicht der Grad der Spastik von einer leichten Tonuserhöhung der Muskulatur bis hin zur maximalen Ausprägung mit stärkster Beeinträchtigung der Mobilität, Selbstversorgung und sogar der Körperpflege (siehe Kapitel „Evaluierung der Schweregrade“)⁵. Im Kollektiv von Schinwelski MJ et al. (2019) traten bei 45 % der Patienten drei Monate nach einem Apoplex Spasmen auf².

Prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Spastik nach einem Apoplex sind insbesondere der Grad der Ischämie und Grad der initialen schlaffen Parese, Sensibilitätsdefizite sowie die Einschränkung in den sogenannten „activities of daily living“ (ADL).

Zusätzliche Belastungen, wie Schmerzen, psychische Faktoren, Immobilität, Stuhl-/Harnrang, Infektionen, Thrombosen etc. können die Symptome verstärken⁶.

Für die Inzidenz der Beinspastik führten die Kollegen um Martin et al. im Jahr 2014⁷ ein systematisches Review in Deutschland durch: Sie ermittelten pro 100.000 Einwohner eine Inzidenz von 200 bis 300 Schlaganfallpatienten, davon wurden ca. 30–35 % mit einer relevanten Beinspastik evaluiert. Die Inzidenz der MS-Patienten liegt bei 5, wovon 50–65 % eine Spastik im Krankheitsverlauf entwickeln. Patienten mit einer infantilen Zerebralparese (250–360 / 100.000 Einwohner) entwickelten zu über 75 % eine Spastik, jene mit Schädel-Hirn-Traumata (100–230 / 100.000 Einwohner) zu 10–17 %.



Abbildung 6: Inzidenz der Spastik unterteilt nach Erkrankungsbild [Martin et al. 53]

2.1.2. Evaluierung der Schweregrade

Obwohl die Symptomatik der Spastik sehr verbreitet ist, gibt es keine einheitliche Methodik zur Evaluierung des Schweregrades⁸. Aufgrund der unterschiedlichsten Ausprägung sind eine eingehende Anamnese (Spastikursache, funktionelle Beeinträchtigung im Alltag, Schlafqualität, Mobilisierungsmöglichkeiten, Medikamentenanamnese) und körperliche Untersuchung (genaue Dokumentation der spastischen Muskelgruppen/Extremitäten, Funktion der Agonist-Antagonisten) unerlässlich. Es gibt verschiedene Messmethoden und Skalen, die für die (klinische) Evaluierung des Schweregrades geeignet sind. Die häufigsten hierbei sind:

2.1.2.1. Ashworth-Skala (3) und modifizierte Ashworth-Skala (4)

| Stufe | Ashworth | Modifizierter Ashworth |
|-----------|--|---|
| 0 | normaler Muskeltonus | keine Tonuserhöhung |
| 1 | Leichte Erhöhung der Muskellspannung bei passiver Bewegung. ¹ | Leichte Tonuserhöhung am Ende des Bewegungsausmaßes, wenn die betroffene Gliedmaße in Flexion oder Extension bewegt wird (weniger als 50 % des Bewegungsausmaßes, sog. „range of motion“ (ROM)) |
| 1+ | | Leichte Tonuserhöhung in der betroffenen Muskulatur mit Widerstand in mehr als 50 % des ROM. |
| 2 | Tonuserhöhung, die an einem „Catch“ erkennbar wird gefolgt von einem Widerstand durch den restlichen Bewegungsweg (mehr als 50 % der ROM). | Leichte Tonuserhöhung der Muskulatur im gesamten Bewegungsausmaß der betroffenen Muskulatur, aber passive Beweglichkeit möglich. |
| 3 | Deutliche Erhöhung der Muskellspannung während der gesamten Bewegung (insbesondere aktiv), Extremität kann aber passiv bewegt werden. | Signifikante Muskeltonuserhöhung im gesamten Bewegungsausmaß mit deutlich erhöhtem passivem Bewegungswiderstand. |
| 4 | Die betroffene Extremität bleibt starr und kann nicht gebeugt oder gestreckt werden. | Die betroffene Extremität ist steif und rigide, weder für Extension noch für Flexion zugänglich. |

Tabelle 1: Ashworth- und modifizierte Ashworth-Skala.

Zwischen der 1964 von Ashworth et al. entwickelten und der 1987 durch Bohannon et al. modifizierten Skala ist der Unterschied die zwischen Grad 1 und 2 eingeführte Zwischenstufe, die als 1+ bezeichnet wurde sowie die leichten Abweichungen in den Definitionen der

¹ Beschrieben wird hier das sogenannte „Taschenmesserphänomen“: (Wie beim Öffnen eines Taschenmessers ist der Widerstand zunächst erhöht und lässt dann nach. Auf eine Spastik desselben Grades kann aber auch ein leichter Widerstand am Ende der Bewegung hindeuten („catch and release“).)

einzelnen Grade (Tabelle 1: Ashworth- und modifizierte Ashworth-Skala.). Klinisch wird daher häufiger die modifizierte Ashworth-Skala aufgrund der Zwischenstufe und dadurch exakteren Skalierung verwendet.

2.1.2.2. Tardieu- und modifizierte Tardieu-Skala (13)

Eine weiterer im Alltag angewandter Score ist die Tardieu – bzw. die weiterentwickelte modifizierte Tardieu Skala (MTS). Dieser wurde bereits 1954, also vor der Ashworth Skala, von dem französischen Neurologen Guy Tardieu entwickelt und im Jahre 1969 durch seinen Mitarbeiter J. Held modifiziert. Die MTS kommt zunehmend insbesondere in physiotherapeutischen Assessments zum Einsatz. Obwohl die MTS schon sehr lange verfügbar ist, rückte sie erst durch diverse Studien in der jüngeren Vergangenheit erneut in den Fokus. Der Vorteil der MTS gegenüber der modifizierten Ashworth-Skala ist nach Angabe diverser Studien die engere Anlehnung an die Spastikdefinition von Lance¹. Die MTS misst analog zur MAS das Bewegungsausmaß und zudem die geschwindigkeitsabhängige Bewegungskomponente. Dadurch ist eine bessere Feststellung über das Ausmaß der Spastizität möglich als mit der MAS, welches kein geschwindigkeitsassoziiertes Defizit beschreibt.

| Stufe | Definition |
|------------------------|---|
| 0 | kein Widerstand während der passiven Bewegung. |
| 1 | minimaler Widerstand während des passiven Bewegungsausmaßes ohne klaren Stopp („catch“) in einer bestimmten Winkelstellung. |
| 2 | klarer Stopp in einem bestimmten Winkel, der dann aber nachlässt („release“) |
| 3 | erschöpflicher Klonus in einer bestimmten Winkelstellung (kürzer als 10 Sekunden) |
| 4 (modifiziert) | <i>Klonus, der länger als 10 Sekunden anhält – tlw. sogar unerschöpflich.</i> |
| 5 (modifiziert) | <i>keine passive Bewegung der Muskulatur möglich.</i> |

Tabelle 2: Tardieu- und modifizierte Tardieu-Skala.

2.1.2.3. Andere Skalen

Generell gibt es viele weitere Skalen (Tabelle 3), die bei der Untersuchung und Objektivierung der Spastik verwendet werden können, je nachdem, welche Frage in den Fokus gestellt wird. Wichtig ist hierbei, die Skala in der passenden klinischen Darbietung zu verwenden. Nach der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sollte bei der Evaluierung der SMD eine Skala eingesetzt werden, welche die zu behandelnde Region abdeckt (z.B. Beinspastik, Tetraspastik etc.). Zudem sollte sie auch ein funktionelles Behandlungsziel abbildendes Assessment-Verfahren beinhalten. In dieser Kombination könne dann der klinische Erfolg der Behandlungsstrategie optimal evaluiert werden⁹.

| Spasm Severity Scale | Penn Spasm Frequency Scale |
|---|---|
| Hygiene Scale | Evaluation of deep tendon reflexes scale |
| Clonus score | Plantar stimulation response scale |
| Fugl Meyer Scale | Disability assessment scale |
| Tone assessment scale | Tone assessment scale |
| Barthel Index/Functional Independence scale | Multiple sclerosis spasticity scale (MSSS-88) |

Tabelle 3: Assessments zur Evaluierung der SMD.

Neben der Evaluierung mithilfe der Skalen gibt es noch weitere Möglichkeiten, die SMD zu objektivieren.

2.1.2.4. Biomechanische Evaluation

Durch Stellungssensoren und Elektromyographie werden die Extremitätenstellung und das Bewegungsausmaß des Patienten sowie der Muskeltonus gemessen. Die abgeleiteten Ergebnisse korrelieren mit verschiedenen klinischen Skalen, die bereits vorgestellt wurden. Die Vorteile sind die Reproduzierbarkeit, weitestgehende Objektivierung der Ergebnisse und dadurch Minimierung des Bias, der evtl. durch den Behandler verursacht wird. Die komplexe Anbringung und die Anschaffungskosten sowie Personalschulung stehen dem gegenüber, sodass diese Methode insbesondere für die Forschung von Nutzen ist und weniger für den alltäglichen Gebrauch¹⁰.

klinischen

2.1.2.5. Elektrophysiologische Messung

Der Großteil unseres Verständnisses über den Spastikmechanismus stammt aus elektrophysiologischen Messwerten¹¹. Der sogenannte H-Reflex (Hofmann-Reflex) ist die am häufigsten verwendete elektrophysiologische Messung bei dem Versuch der Bestimmung des Spastikgrades. Der H-Reflex gibt den Grad der Erregbarkeit des Alpha-Motors an, indem bestimmte peripher-gemischte Nerven elektrisch stimuliert werden, z.B. der N. tibialis. Als Antwort auf den Stimulus der sensiblen Fasern, die im N. tibialis dicker sind und dadurch mit geringerer Intensität entladen, wird entsprechend eine antidrome Erregung zurück zu den Muskelspindeln laufen, dort aber keinen relevanten Effekt auslösen. Die orthodrome Erregung läuft zum Rückenmark und löst dort nach Umschaltung auf das Motoneuron ein Aktionspotential am alpha-Motoneuron aus, welches über das efferente Axon zum Muskel gesendet wird (H-Reflex). Dieser Mechanismus bzw. kontrolliert ausgelöster monosynaptischer Reflex ist als Spannungsänderung im Muskel messbar. Bei dem Stimulus der motorisch-efferenten Fasern in dem gemischten Nerv erscheint die sogenannte M-Antwort, welche das Ergebnis der Entladung der direkten efferenten Fasern in orthodromer Richtung (direkte Muskelantwort) und Entladung der Alpha-Motoneuronen im Rückenmark in antidromer Richtung (indirekte Antwort) darstellt. Nun kann über eine Bestimmung der H/M-Ratio der Grad der Spastizität indirekt bestimmt werden, welche sich bei SMD höher als bei gesunden

Patienten zeigt¹⁰. Diese Art der Messung zeigte in diversen Studien lediglich eine mittlere Korrelation zu den herkömmlichen klinischen Skalen (MAS, Tardieu), sodass die elektrophysiologische Messung als ein komplementäres denn als alleiniges Verfahren geeignet ist¹².

2.1.2.6. Ganganalytische Methoden

Insbesondere bei gehfähigen Patienten eignen sich ganganalytische Methoden sowohl zur Bestimmung der Baseline vor Beginn einer antispastischen Behandlung als auch zur Evaluierung des Therapieerfolges. Hierbei sollten idealerweise alle Komponenten der motorischen Beeinträchtigung (Parese, Schwere der Spastik, Kontrakturen) eingeschlossen werden. Verschiedene sogenannte optoelektronische Bewegungssensoren mit speziellen Gangplatten und zeitgleiche elektromyelographische Ableitungen eignen sich für eine qualitativ-objektivierbare Ganganalyse¹³.

Bei den genannten und (vermeintlich) objektivierbaren Methoden sind die Nachteile wie z.B. die Anschaffungskosten, der (Zeit-)Aufwand für die Messung, Personalschulung, Logistik etc. nicht von der Hand zu weisen, sodass diese Messmethoden die Ausnahme in der klinischen Evaluation der Spastik darstellen.

2.1.3. Therapie

Wie bei anderen Erkrankungen auch ist insbesondere das Definieren des Therapiezieles entscheidend. Die Förderung der ADL sollte, falls möglich, im Vordergrund stehen und somit die Optimierung der Funktionalität im Alltag als die reine spasmolytische Wirkung. Im Konkreten soll die Verbesserung des Gangbildes, des Sitzens, Stehens, Essens und – je nach Behinderungsgrad – verringerte Pflegebelastung sowie Reduktion von Schmerzen anvisiert werden. Die Definition des Therapiezieles ist daher nur bei vorhergehender ausführlicher Evaluation des Status quo und unter der Mitwirkung eines interdisziplinären Behandlungsteams möglich. Durch die Dynamik der SMD sollte stets nach einer gewissen Zeit das Therapieziel reevaluiert und gegebenenfalls erweitert oder korrigiert werden.

2.1.3.1. Orale Therapiemöglichkeiten

2.1.3.1.1. Baclofen

Nach wie vor gilt Baclofen (z.B. Lioresal ®, Baclofen dura ®) als eines der am häufigsten eingesetzten Medikamente in der Therapie der SMD. Seit dem erstmaligen Einsatz im Jahre 1971 wurde sehr viel geforscht, um den genauen Wirkmechanismus in allen Einzelheiten zu evaluieren. Baclofen ist ein Derivat der Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Dieser bindet als Agonist an die GABA_B-Rezeptoren im Rückenmark und wirkt als zentrales Muskelrelaxans.

Die natürliche Aufgabe von GABA als Protein ist die spinal ansetzende Verstärkung der präsynaptischen Hemmung, insbesondere über Interneurone. Nach Andocken des Baclofens an den GABA_B Rezeptor bewirkt dieser, dass der Einstrom der Calciumionen in den präsynaptischen Spalt vermindert und so im Rückenmark die Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern gehemmt wird.

Postsynaptische GABA_B Rezeptoren bewirken hingegen eine Verstärkung des K⁺ Auswärtsstromes. Dadurch kommt es abermals zu einer Hyperpolarisation und verminderter neuronaler Aktivität, da sich die Zelle im depolarisierten Zustand befindet. Dadurch werden die Aktivitäten der Motoneuronen auch gehemmt. Als Gesamtresultat der prä- und postsynaptischen Minderung der Zellerregbarkeit kommt es zu einer Dämpfung der Erregungsübertragung (myotonolytische Wirkung) und zu einer Abnahme des Muskeltonus sowie zu einer Reduktion der Spastik. Die restliche neuromuskuläre Transmission im synaptischen Spalt wird nach heutigem Kenntnisstand nicht beeinträchtigt.^{14,15}.

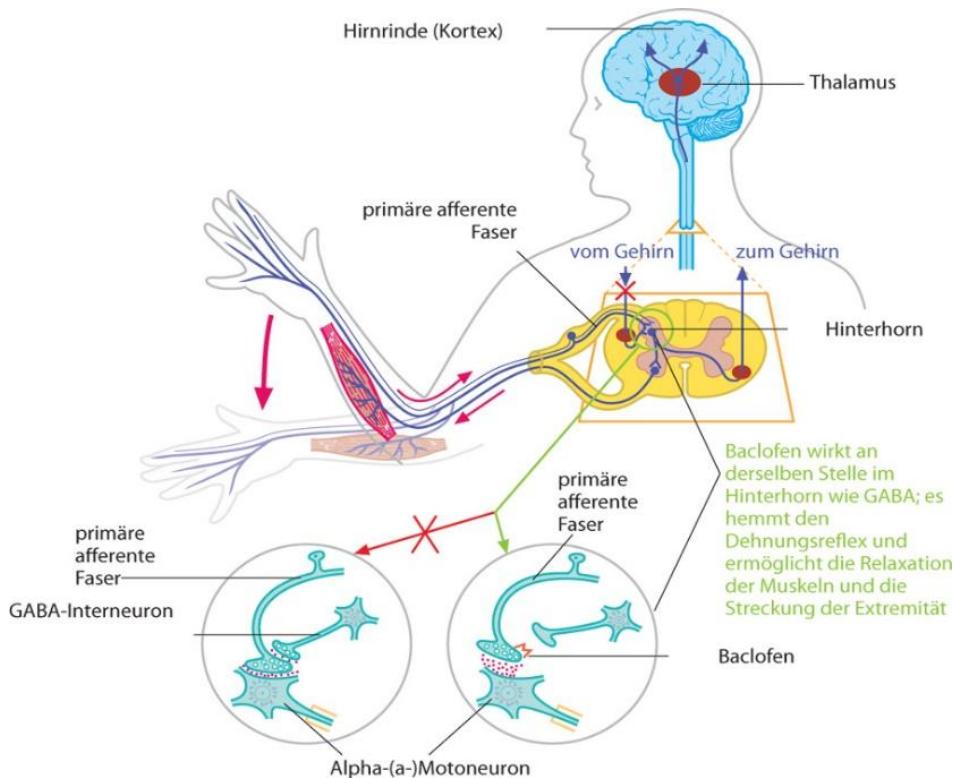


Abbildung 7: Wirkung des Baclofens⁶⁾ – mit freundlicher Genehmigung der Fa. Medtronic

Eine weitere Besonderheit neben der spasmolytischen Wirkung ist der antinozizeptive Effekt. Dieser Mechanismus ist nicht abschließend geklärt. Sicher ist lediglich, dass die Analgesie nicht durch Morphinrezeptoren vermittelt wird und dadurch die Wirkung durch Naloxon nicht aufgehoben werden kann. In verschiedenen Studien konnte ein analgetischer Effekt von Baclofen beobachtet werden, insbesondere bei zentral bedingten Schmerzen, z.B. nach stattgehabtem Apoplex¹⁶.

Im Angesicht dieses breiten Wirkspektrums und der Möglichkeit des agonistischen Effektes auf die GABA_B Rezeptoren lassen sich auch die Nebenwirkungen ableiten. Es scheint nicht verwunderlich, dass zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von Baclofen insbesondere bei zu hoher Dosierung auch Dämpfung anderer Prozesse im zentralen Nervensystem wie Müdigkeit, Benommenheit und Verringerung der willkürlichen Muskelkraft zählen. Des Weiteren können Desorientierung, Sprachstörungen, aber auch psychische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Psychosen und Albträume auftreten. Da sich auch GABA-Rezeptoren im peripheren Nervensystem befinden¹⁵, können unter anderem sexuelle Funktionsstörungen, eingeschränkte Herzleistung und gastrointestinale Beschwerden vorkommen.

2.1.3.1.2. Weitere Medikation

- Tizanidin: Tizanidin (z.B. Sirdalud®) ist ein zentraler Alpha-2-Agonist. Die Bindung an diesen Rezeptor bewirkt eine Muskelrelaxation. In niedrigeren Dosen wird das Präparat zur Lockerung von lokalen Muskelkrämpfen verwendet, in höheren Dosen dementsprechend als generalisiertes Antispastik-Medikament. Eine langsame Steigerung der Dosis zur Vermeidung von Nebenwirkungen, wie Schläfrigkeit, Müdigkeit und Hypotonie, ist indiziert.
- Tolperison: Tolperison (z.B. Mydocalm ®) ist ein zentral wirkendes Muskelrelaxans, welches über die Blockade des Natrium-Einstromes in den Neuronen wirkt. In Folge werden das Aktionspotential und die Reizweiterleitung gehindert. Dadurch können kontrahierte Muskeln entspannen. Das Medikament ist zum aktuellen Zeitpunkt (Mai 2024) in Deutschland nur für post Apoplex erworbene Spastik zur Relaxierung der Skelettmuskulatur zugelassen. Zu den Nebenwirkungen zählen unter anderem Magen-Darm-Beschwerden, allergieähnliche Hautreaktionen und Schwindel sowie abnehmender Blutdruck und Mundtrockenheit¹⁷.
- Dantrolen: Dantrolen (z.B. Dantamacrin ®) wirkt direkt durch die Inhibition der Calciumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum auf die Muskulatur. Da es ubiquitär an der motorischen Endplatte wirkt, ist es insbesondere ein potentes antispastisches Mittel bei bettlägerigen oder quadriplegischen Patienten, dadurch ist aber eine differenzierte Therapie der Spastik nicht möglich. Das Mittel wirkt sowohl auf die glatte, als auch auf die Skelettmuskulatur und ist für spastische Syndrome unterschiedlicher Genese zugelassen, allerdings aufgrund des Nebenwirkungsprofils (insbesondere Hepatotoxizität) und der generalistischen Wirkung nicht für eine langfristige Therapie vorgesehen¹⁸.
- Cannabis-Derivate: Trotz erster Studien zu Beginn der 1990er-Jahre sind Cannabispräparate (Tetrahydrocannabinol [THC] und Cannabidiol [CBD]) erst in den

vergangenen Jahren in den Fokus der SMD-Therapie geraten. Ein THC und CBD enthaltendes orales Spray (Sativex®) ist für MS-assoziierte schmerzhafte Spastik zugelassen¹⁹. Die Wirkung beruht hier insbesondere durch die Bindung der Cannabinoide an die präsynaptischen Cannabinoid-Rezeptoren, welche die Freisetzung der Neurotransmitter hemmen.

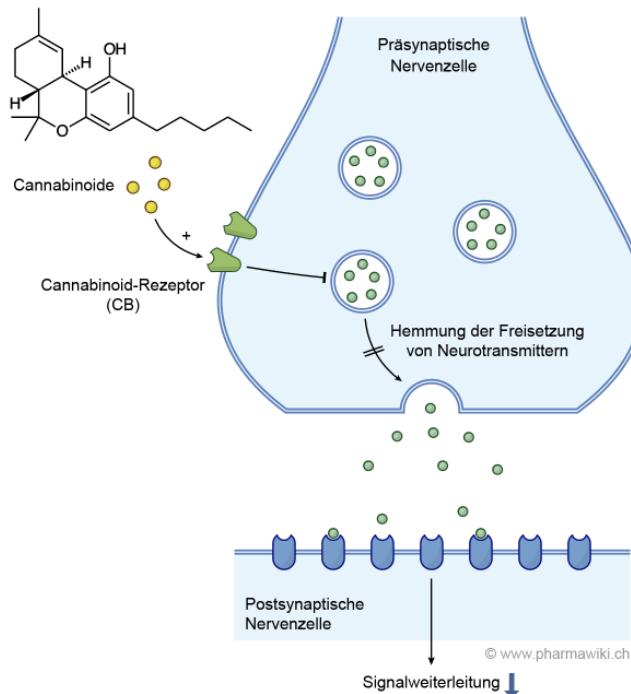


Abbildung 8: Wirkung von Cannabis⁸

- Benzodiazepine: Obwohl diese Präparate nicht für die Behandlung der Spastik zugelassen sind, werden sie häufig off-label eingesetzt. Hierbei wirken die meisten Präparate aus der Gruppe der Benzodiazepine als GABA-A Agonisten (Diazepam [Valium®], Clonazepam [z.B. Klonopin®]), die durch die Bindung an die Rezeptoren eine erhöhte Öffnungshäufigkeit der Chlorid-Ionenkanäle und somit eine Hyperpolarisation der Zellen ermöglichen. Es kommt zu einer Verstärkung der GABA vermittelten Inhibition. Die chronische Verwendung dieser Präparate wird durch die zentral vermittelten Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit hin zu Atemdepression und erhöhtem Abhängigkeitspotential limitiert.

Insgesamt haben orale Medikationen eine geringe therapeutische Breite, da der antispasmolytische Therapieeffekt häufig im oberen Bereich der Dosierung eintritt. Dementsprechend stehen die oftmals schweren Nebenwirkungen dem Therapieerfolg gegenüber. Vor allem sind die zentralen Nebenwirkungen ein häufiges Problem, da viele SMD's zentraler Genese sind und dementsprechend die Symptomatik noch verschlimmern,

wie z.B. bestehende neuropsychologische Defizite, verminderter Antrieb, Schwächung der Muskelkraft oder deren Koordination.

Die orale antispastische Medikation hat ihren Platz im Behandlungsschema des SMD. Limitierend ist hierbei die schmale therapeutische Breite. Bei leichter Spastik kann eine adäquate Beschwerdelinderung erfolgen, insbesondere bei Kombination verschiedener Medikamente. Am anderen Ende des Betroffenenspektrums profitieren die Patienten jedoch kaum: bei starker SMD mit ubiquitärer Tonuserhöhung, bettlägerigen und para-/tetraplegischen Patienten werden oftmals höhere Dosen benötigt, was wiederum das Auftreten von Nebenwirkungen begünstigt, sodass andere Therapieoptionen benötigt werden.

2.1.3.1.3. *Botulinumtoxin*

Bei fokaler/multifokaler oder segmentaler Spastik ist der Einsatz von Botulinumtoxin (BTX) empfohlen. BTX ist ein sehr starkes Gift vom Bakterium Clostridium botulinum. Durch die Blockade des Neurotransmitters Acetylcholin – die Ausschüttung in den synaptischen Spalt an der motorischen Endplatte wird verhindert – wird der Muskel nicht aktiviert, welches abhängig von der Dosierung zu einer schlaffen Lähmung der Skelettmuskulatur führt.

Seit Beginn der 1980er-Jahre wird das Potenzial dieses Giftes in der Medizin genutzt. Bekannter ist der Einsatz des Arzneimittels in der ästhetischen Medizin²⁰. So ist das Botulinumtoxin A ein Wirkstoff aus der Gruppe der Muskelrelaxantien, der zur vorübergehenden Behandlung von Falten eingesetzt wird. Immer mehr wurden die Einsatzmöglichkeiten, wie z.B. bei Torticollis, Migräne, Dystonie, acetylcholinvermittelte Hyperhydrosis, Sialorrhoe oder eben bei Spastik, erweitert. Nach der intramuskulären (i.m.) Applikation tritt der Effekt innerhalb weniger Tage ein, die Wirkung hält im Durchschnitt 3–4 Monate. Die optimale Dosierung muss wie bei jedem anderen Medikament/Arzneimittel gefunden werden, sodass eine engmaschige Follow-up-Untersuchung insbesondere in der Anfangszeit wichtig ist. Insgesamt zeichnet sich BTX durch ihre hohe Durchschlagskraft sowie geringes Nebenwirkungsprofil und Reversibilität (nach dem Abbau des Medikamentes) aus. Die Verwendung eignet sich auch gut als „Add-on“ mit der zeitgleichen oralen Therapie. Auf der negativen Seite stehen die relativ hohen Kosten für das Präparat und die – wie oben erwähnt – eingeschränkte Anwendung bei fokaler/segmentaler Spastik.

2.1.3.2. *Chirurgische Eingriffe*

Bei ausgeprägter Spastik und chronischer Fehlhaltung der Gelenke bzw. Extremitäten kommt es im Verlauf zu einer Kontrakturbildung und sogenannten „fixierten“ Fehlstellung der betroffenen Bereiche. Bei chirurgischen Therapien geht es nicht um die ursächliche Therapie – nämlich Reduktion der Spastik – sondern um korrigierende Eingriffe. Wie auch bei den

anderen Therapien der SMD ist das Ziel die weitestgehende Wiederherstellung der Funktion bzw. Reduktion der Fehlfunktion. So kommt es in der spastischen Muskulatur zu einer Verkürzung der Sarkomere, gefolgt von Verfettung/Fibrose und im Verlauf zu einer Muskel- und Sehnenverkürzung. In der antagonistischen Muskulatur kommt es spiegelbildlich zu einer Überdehnung und Schwächung. In der entsprechenden Gelenkkapsel hat diese Fehlstellung eine Kapselschrumpfung mit Versteifung des Gelenks selbst zur Folge. Auch Arthrosenbildung wird begünstigt bzw. beschleunigt. Bei Kindern und Jugendlichen bzw. noch erhaltener Epiphysenfuge führt diese Fehlstellung – je nach betroffenem Areal – zu einer Achsenveränderung. Dies alles führt zu einer massiven Dysfunktion der Bewegungsmuster, Einschränkungen im Alltag bzw. schweren Behinderung.

Insbesondere vor der Ära der intrathekalen Therapie wurde die operative Therapie als probates Mittel zur Reduktion der Spastik gesehen, allerdings sind diese heute wegen ihres destruierenden, irreversiblen Charakters und Risiken seltener geworden und sollten nur nach Ausschöpfung anderer Maßnahmen – konservativ als auch operativ – sowie nach individueller Indikationsstellung in einem spezialisierten Zentrum vorgenommen werden. Der interdisziplinäre Ansatz ist insbesondere bei geplanten irreversiblen Maßnahmen essenziell, so sollte die Indikation für bzw. gegen einen Eingriff in Zusammenschau der behandelnden Ärzte (Orthopäde bzw. Chirurg, Neurologe, Neurochirurg, ggf. Pädiater) und Therapeuten (Ergo- und Physiotherapeut) gestellt werden. Hinzu kommen auch hygienische bzw. pflegerische Aspekte bei schweren Kontrakturen, die in der Entscheidungsfindung beachtet werden sollten. Die häufigsten orthopädisch-chirurgischen Eingriffe sind bzw. waren Tenotomien (Durchtrennung der Sehne) mit einer ggf. anschließenden Rekonstruktion wie Sehnenverlängerungen oder -verlagerungen. Des Weiteren sind auch kombinierte Verfahren wie Teno-Myotomien, Kapsulotomien, alle Arten der Muskeltranspositionen sowie Wirbelsäulenkorrekturen bei ausgedehnter Skoliose möglich²¹.

2.1.3.2.1. *Selektive-periphere Neurotomie*

Erstmals wurde dieses Verfahren 1913 durch Adolf Stoffel et al. beschrieben²². Bei diesem Verfahren werden 2/3 der motorischen Fasern jener Nerven, die für die Innervation des spastischen Muskels verantwortlich sind, mikrochirurgisch getrennt, sodass der Muskeltonus aufgrund der nun fehlenden Innervation gesenkt wird. Da auch die sensiblen Afferenzen durchtrennt werden, kann durch Hemmung der Interneuronen die Spastik zusätzlich gehemmt werden. Die Therapie imitiert den Effekt des BTX, daher sollte vor einer etwaigen Indikationsstellung der Patient bereits von der BTX-Therapie profitiert haben. Das Verfahren eignet sich bei fokaler Spastik (Abbildung 2) nach Wirkverlust von BTX bzw. Eintreten eines Gewöhnungseffektes.

| | |
|--|-------------------------|
| Obere Extremität | |
| Schulteradduktion | Äste d. Brachialplexus |
| Ellbogenflexion | N. musculocutaneus |
| Handgelenkflexion mit Fingerfehlstellung | N. medianus und ulnaris |
| Untere Extremität | |
| Pes equinovarus und Zehenflexion | N. tibialis |
| Knieflexion | N. ischiadicus |
| Hüftadduktion | N. obturatorius |

Tabelle 4: Typische Beispiele für die periphere Neurotomie ²¹

2.1.3.2.2. Selektive dorsale Rhizotomie (SDR)

Bei der sogenannten selektiven dorsalen Rhizotomie handelt es sich um einen irreversiblen destruierenden Eingriff. Die Methode wurde erstmals 1908 von Ottfried Foerster beschrieben, im Laufe der Jahre mehrfach modifiziert und letztendlich zu Beginn der 80er-Jahre des vergangenen Jahrhunderts von Peacock und Arens et al. adaptiert und als Therapie etabliert ^{23,24}. Foerster beobachtete, dass Patienten mit Tabes dorsalis, d.h. Demyelinisierung der Hinterstränge des Rückenmarkes infolge einer Syphiliserkrankung im späten Stadium, im Gegensatz zu anderen Rückenmarksverletzungen, beispielsweise durch einen Unfall oder Infekt anderer Ätiologie, keine Spastik entwickelten. Fortan stellte er die Hypothese auf, dass die dorsalen bzw. sensorischen Rückenmarksanteile für eine Spastikentwicklung verantwortlich sein könnten. Die Hinterstrangfaszikel gracilis und cuneatus sind in der abnormalen Tonuserhöhung der Muskulatur bei SMD über Reflexbögen involviert. Eine gezielte Durchtrennung der genannten afferenten sensiblen Fasern wirkt folglich spastiklindernd. Hierbei werden unter kontinuierlichem intraoperativem Neuromonitoring jene Fasern identifiziert, die für die fehlerhafte Rückkopplung infolge der fehlenden zentralen Hemmung an der Muskulatur verantwortlich sind. In der Regel geschieht dies heutzutage über eine Laminoplastie in Höhe L1-5. Nach Identifizierung der Nervenwurzeln werden zunächst an deren Foramen die motorischen von den sensiblen Fasern durch mikroskopische und elektrophysiologische Kriterien differenziert, separiert und durchtrennt. Eine weitere Methode ist die sogenannte „Single-Level-Technik“, durch die Fensterung in Höhe des Conus medullaris und Identifizierung der Nervenzuläufe auf dieser Höhe.

Die Indikationsstellung muss nicht zuletzt wegen des irreversiblen Charakters wie so häufig bei SMD interdisziplinär erfolgen, eine Analyse im Ganglabor wird zur Objektivierung des präoperativen Zustandes und des postoperativen Verlaufes empfohlen ²⁵. Bei Kindern, die noch keine Kontrakturen der unteren Extremitäten entwickelt haben sowie über genügend Muskelkraft verfügen, ist dieser Eingriff zu erwägen. Die besten Ergebnisse sind bei Kindern unter 6 Jahren beschrieben, allerdings ist der Eingriff auch noch bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr vor dem Abschluss der motorischen Entwicklung durchführbar. Die SMD infolge einer Zerebralparese sollte keine signifikante Ataxie oder Dystoniekomponente beinhalten.

Der Patient darf keine skelettale Deformation, wie z.B. femorale Fehlstellung, haben. Falls dies der Fall ist, sollte nach den Empfehlungen der Arbeitsgruppe um Kristian Aquilina et al. zuerst eine orthopädische Korrektur erfolgen, gefolgt von einer Wartezeit von ca. einem Jahr²⁶. Zumindest einmal sollte in die betroffene Zielmuskulatur eine Botulinumtoxin-Injektion erfolgt sein, zudem muss eine Bildgebung, beispielsweise MRT, zum Ausschluss einer Verletzung der Basalganglien, des Hirnstamms und Cerebellums erfolgen. Das Ziel dieses Eingriffes ist es, in erster Linie die Kontrakturbildung (Spitzfußstellung) im sich entwickelnden Organismus zu verhindern, sodass die untere Extremität funktionell zum Tragen des Körpergewichtes in der Lage ist. Weitere Ziele sind die Verbesserung der Mobilität, Erhalt der Selbstständigkeit und die Schmerzreduktion.

2.1.3.2.3. *Spinal Cord Stimulation bei SMD*

Der potenziell positive Effekt auf die Spastik durch die Rückenmarkstimulation – Spinal Cord Stimulation (SCS) – wurde bereits Anfang der 1970er-Jahre durch Cook und Weinstein publiziert²⁷. Insgesamt wurde damals bei vier Patienten eine SCS-Elektrode in den subarachnoidal Raum implantiert, die Patienten litten unter MS-assozierter Spastik. Diese Fallserie war die initiale Zündung für weiterführende Studien, die vorwiegend in den 70er- und 80er-Jahren durchgeführt wurden. Die größte wurde hierbei von Waltz et al. durchgeführt und publiziert, mit insgesamt 1336 inkludierten Patienten und einem Follow-up von 25 Jahren, bis zum Jahr 1997. Hierbei wurden 456 Patienten mit zerebraler Parese, 173 mit Dystonie, 90 mit Torticollis, 130 mit MS, 71 mit spinocerebellärer Degeneration, 303 mit einer traumatischen Verletzung des Rückenmarkes sowie 113 bei Z.n. einem schweren Schädel-Hirn-Trauma mit einem SCS-System versorgt²⁸. Der größte Teil der Patienten erreichte eine moderate bis deutliche Besserung der Spastik.

Insgesamt sind bis dato 25 Studien publiziert worden. Der limitierende Faktor war hierbei stets die fehlende Vergleichbarkeit, zum einen die Spastikätiologie (z.B. zerebrale vs. spinale Ätiologie) betreffend, zum anderen die Höhe der Elektrodenplatzierung. So hatten die Patienten mit traumatischer Rückenmarksverletzung in der Studie von Siegfried et al. kaum von der SCS-Therapie profitiert, wohingegen Richardson et al. nahezu eine diametrale Ergebnislage vorzeigten^{29,30}. Patienten mit Spastiken bedingt durch Verletzung des Rückenmarks beispielsweise konnten durch die Platzierung oberhalb der Verletzungshöhe keine signifikante Besserung erlangen, hingegen hatte eine Platzierung unterhalb der Höhe eine Besserung der autonomen Blasen-Hyperreflexie zu Folge. Die Höhe bzw. Lage der Elektrode spielt somit eine relevante Rolle. Eine weitere Variable scheint der Zeitpunkt der Implantation zu sein. Die einzige neuere Studie entstammt dem Burdenko Institut aus Moskau aus dem Jahre 2015. Hierbei wurden 52 Kinder mit zugrundeliegender Cerebralparese und

SMD mit einem SCS-System versorgt. Die Elektrode wurde hierbei klassisch epidural der thorakalen Wirbelsäule in Höhe BW 10–12 platziert. Die Ashworth-Skala verbesserte sich im Schnitt um 1,39 Punkte³¹.

Durch die verpasste Möglichkeit einer Konsensfindung trotz zahlreicher Studien und der Einzug anderer invasiver (z.B. SDR, intrathekale Baclofenpumpe) und nicht-invasiver (z.B. Botulinumtoxininjektionen) Therapieoptionen wurde diese Behandlungsmethode trotz vielversprechender Ansätze mittels SCS Ende der 90er-Jahre ad acta gelegt. Ein großangelegter Reviewartikel aus dem Jahre 2017 betont nochmals die Notwendigkeit einer systematischen prospektiven Studie mit neuen Stimulationsformen und Paradigmen dieser reversiblen und dennoch vielversprechenden Therapieform. Zumindest durch die vorliegenden empirischen Daten wurde eine Wirksamkeit nachgewiesen, wenn auch detaillierte physiologische Wirkungen der Therapie (noch) nicht zur Gänze verstanden sind. Durch den enormen Fortschritt der SCS-Therapie in den vergangenen zwei Jahrzehnten – sowohl hardware- als auch softwaretechnisch – könnte eine neue Ära der neuromodulatorischen Spastiktherapie beginnen³².

2.1.3.3. Deep Brain Stimulation

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) bzw. Deep Brain Stimulation (DBS) mit dem Zielgebiet des Globus Pallidus internus (GPi) ist ein etabliertes Therapieverfahren bei Patienten mit Dystonie. Zur Erkrankungsgruppe der Bewegungsstörungen zuordenbar lässt sich die Dystonie entweder in der Ausbreitungsregion unterscheiden (lokal, segmental oder generalisiert), oder aber auch in primär und sekundär unterteilen. Bei der primären Form tritt die Dystonie in aller Regel aufgrund erblicher Faktoren isoliert auf, bei der sekundären liegt ein erkennbarer auslösender Faktor zugrunde, wie z.B. Unfall oder eine schwere Entzündung des zentralen Nervensystems (ZNS). Diese sekundäre Form geht oft mit einer spastischen Bewegungsstörung einher. Insbesondere bei der generalisierten Dystonie ist der Patient aufgrund der unwillkürlichen muskulären Überaktivität schwer behindert.

In der Arbeit von Ji Hee Kim et al. 2019³³ wurden Patienten mit schwerer Zerebralparese (ZP) und daraus resultierender Spastik in zwei Gruppen unterteilt: Eine Kohorte erhielt eine Behandlung mit DBS-Elektroden im GPi, die andere wurde mit intrathekaler Baclofenpumpe versorgt. Die Gruppen wurden weitestgehend homogen gehalten, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Insgesamt zeigten sich die Patienten beider Gruppen (DBS und ITK-Therapie) mit einer signifikanten Besserung der Visual Analog Scale (VAS). Weder in der Short-form 36 Skala (SF-36) noch in der „Disability Subskala des Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale“ (BFMDRS) zeigte sich in der DBS-Gruppe eine signifikante Besserung. In der ITK-Gruppe wurden in allen Skalen signifikante Besserungen nachgewiesen. Trotz geringer Anzahl

der Patienten (n=22) und retrospektivem Design empfehlen die Autoren bei SMD durch eine Zerebralparese die ITK-Therapie der DBS vorzuziehen.

In einer kanadischen Arbeit von N. Lipsman, M. Ellis und M. Lozano³⁴ raten die Autoren in der pädiatrischen Population, die DBS-OP erst nach einer eingehenden Differenzierung der gestörten Bewegungskomponente anzuwenden. Im sich noch in Entwicklung befindenden Organismus sind trotz des bekannten Ursprungs der Erkrankung, z.B. Zerebralparese, die daraus resultierenden Bewegungsstörungen nicht einfach zu klassifizieren. So könnten kombinierte Formen der Spastik mit Dystonie, Tremor oder Choreoathetose auftreten, die in der Entscheidungsfindung der Therapie relevant sind.

Die DBS als Therapie sollte bei Patienten mit zerebraler Parese und daraus resultierender Spastik insbesondere der oberen Extremitäten und führender Dystoniekomponente eingesetzt werden³⁵.

Neben Fortführung der konservativen Maßnahmen wie Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie sollte nach ausführlichem Assessment unter Einbeziehung aller Fachdisziplinen das Therapieregime individuell erstellt, der Erfolg stets halbjährlich evaluiert und die Therapie ggf. umgestellt bzw. erweitert werden.

2.1.3.4. Intrathekale Baclofenapplikation

Der Gedanke der lokalen Verabreichung von Medikamenten zur Umgehung der körpereigenen Barrieren – hierbei Blut-Liquor-Schranke – besteht seit 1884, als der amerikanische Neurologe Corning Kokain in den Wirbelkanal eines Hundes injizierte. Vierzehn Jahre später wurde das erste Mal beim Menschen ein Medikament, ein Kokaingemisch, intrathekal durch den deutschen Chirurgen August Bier verabreicht. Durch diese Maßnahme und die daraus resultierenden Erkenntnisse gilt er als Erfinder der Spinalanästhesie³⁶.

Morphin wurde erstmals 1901 von dem japanischen Arzt Kitagawa als Bolus intrathekal verabreicht. Diese Therapieoption konnte erst lange Zeit später durch die Erforschung und das Verständnis der Opioidrezeptoren sowie die Herstellung geeigneter steriler Katheter-Pumpen-Geräte etabliert werden³⁷.

Im Jahr 1976 wurde das Potenzial des Liquorraums hinsichtlich einer analgetischen Therapie, insbesondere selektiv ohne motorische Beeinträchtigung zu applizieren, erkannt³⁸. In den folgenden fünf Jahren verbreichten verschiedene Wissenschaftler Morphin mit Hilfe implantierbarer Systeme in den intrathekalen Raum. Die Möglichkeit zur Applikation unterschiedlicher Medikamente wurde Anfang der 1980er-Jahre erforscht und erkannt. Die Arbeitsgruppe um den amerikanischen Neurochirurgen RD Penn war die erste, die 1984 ein

intrathekales System zur Behandlung einer spinalen Spastizität implantierte³⁹. In Deutschland folgten Müller et al. und Koulousakis 1985 bzw. 1988^{40,41}. In den vergangenen Jahren wurde eine enorme Zunahme der Implantation von intrathekalen Baclofen-Pumpen bei Patienten mit Spastizität zerebralen oder spinalen Ursprungs erlebt.

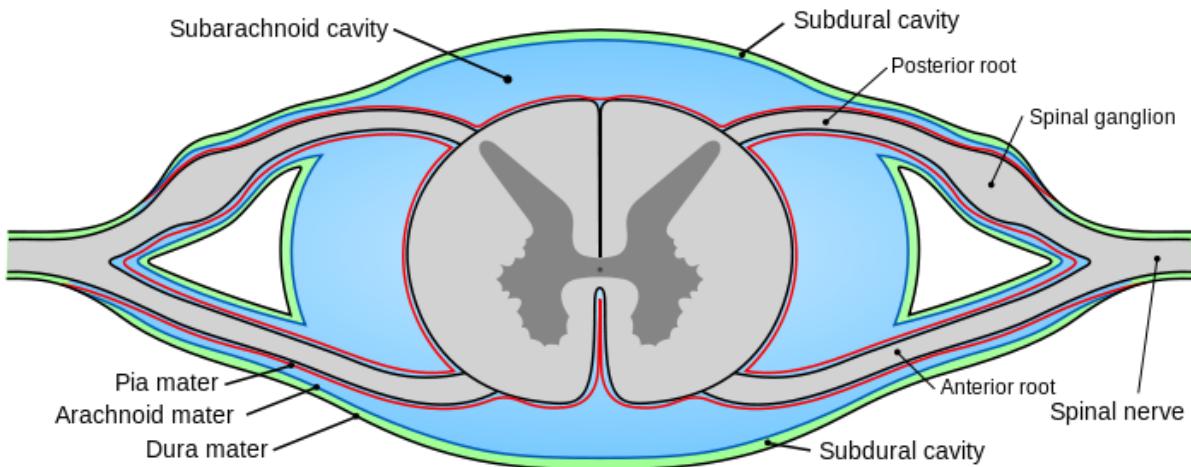


Abbildung 9: Ort der Applikation des Medikamentes^{42,43}

Ausgenommen von der fokalen Spastik, ist die intrathekale Darreichung von Baclofen bei allen Formen der SMD zugelassen. Bei oraler Baclofeneinnahme ist der sogenannte „First-pass“ Effekt, wie bei anderen Medikamenten, hoch, d.h. der größte Teil des Wirkstoffes wird über die Magen-Darm-Passage abgebaut, nur ein Bruchteil des Wirkstoffes landet am Zielort. Ca. 85 % der oral eingenommenen Baclofen-Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden, geringe Mengen sind auch in den Fäzes nachweisbar. Hinzu kommt, dass der benötigte Wirkort – hierbei im Liquorraum bzw. an den Nervensträngen – durch die Blut-Liquor-Schranke schwer erreichbar ist, sodass zur Überwindung eben dieser eine hohe Dosierung (80–100 mg / Tag), insbesondere bei schweren Formen der SMD, benötigt wird. Durch diese hohen Dosen, die der maximal empfohlenen Tagesmenge entsprechen, können neben dem antispastischen Effekt auch schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, wie z.B. hochgradige Müdigkeit oder Verwirrtheitszustände. Auch psychische UAW wie akustische und visuelle Halluzinationen sind möglich. Durch die intrathekale Applikation und somit direkte Anbringen des Wirkstoffes an den Wirkort sind somit deutlich geringere Dosen vonnöten. In der Literatur wird Baclofen betreffend der Faktor 1:200-800 bei intrathekaler Gabe gegenüber oraler Einnahme beschrieben⁴⁴. Anders als bei der oralen Darreichungsform sind nur sehr geringe Plasmakonzentrationen nachweisbar. So sind nach einer Einmalgabe von 100 bis 600 µg Baclofen intrathekal nur 5–20 ng/ml im Plasma nachweisbar, was im unteren Grenzbereich der analytischen Quantifizierungsmöglichkeit anzusiedeln ist. Im Vergleich dazu zeigen sich bei 100 mg oraler Baclofengabe die Plasmakonzentration bei 305–702 ng / ml⁴⁵. Müller et al. untersuchten zusätzlich die Plasma- als auch Liquorkonzentrationen bei kontinuierlicher

Applikation von Baclofen – vergleichbar mit dem Pumpensystem. Bei Abgabe von 100 µg–1200 µg Baclofen über 24 Stunden war die Plasmakonzentration bei 0–5 ng/ml und somit abermals unterhalb der Quantifizierungsgrenze, hingegen zeigte sich die Liquorkonzentration bei 130–950 ng/ml⁴⁰. Neben der Erkenntnis, dass die intrathekale Applikation zu einer deutlich potenteren Wirkung (höhere Liquorkonzentration) bei geringerer Dosis und weniger Nebenwirkungen beiträgt, zeigte sich aufgrund dieser Grundlagenstudien, dass eine einfache Aufstellung einer Plasma-Liquor-Konzentrationskorrelation nicht möglich ist, da scheinbar viele Faktoren eine Rolle spielen. Neben der Berücksichtigung der renalen Clearance, die Wirkstoffe aus dem Liquorraum um den Faktor 300 langsamer eliminiert, spielen unter anderem die Applikationsform (Bolus, kontinuierlich), die abgegebene Dosis pro ml Volumen sowie die Höhe der abgegebenen Stelle im Spinalkanal eine Rolle. Zu einer ähnlichen Erkenntnis kamen auch die Autoren Knutsson E. et al. hinsichtlich der Plasma- und Liquorkonzentration nach oraler Gabe. Die ausgewerteten Daten zeigten eine hohe Variabilität der Konzentration in beiden Kompartimenten nach unterschiedlichen oralen Baclofengaben. Im Schnitt war bei oraler Gabe von Baclofen die Liquorkonzentration um den Faktor 10 niedriger als die Plasmakonzentration⁴⁶. Die Liquorhalbwertszeit des Baclofens liegt bei 1–5 Stunden (und ist somit auch einer hohen Variabilität ausgesetzt), die Plasmahalbwertszeit bei $6,8 \pm 0,7$ ⁴⁷.

Ein weiter Vorteil der intrathekalen Applikation ist die geringe Toleranzentwicklung. Ein Gewöhnungseffekt bei intrathekalem Baclofen wird mit weniger als 1 % in der Literatur beschrieben, sodass bei einem unerwartet benötigten Dosisanstieg nach der Dosisfindungsphase an mechanische Komplikationen als erstes zu denken ist^{41,48}.

Zachary L. McCormick et al. evaluierten im Jahre 2016 die klinische Auswirkung der Darreichungsformen – oral vs. intrathekal – systematisch gegenübergestellt und erhoben die Auswirkung auf den Spastikgrad. Hierzu wurde die Penn Spasm Frequency and Severity Skala (PSFS) für die Schwere der Spastik, die Schmerzen mittels der numerischen Skala (NRS), der Schlaf anhand der Epworth Sleeping Skala, die Müdigkeit mit der Fatigue Severity Skala und die Lebensqualität mittels des Life Satisfaction Fragebogens erhoben sowie verglichen. Im drei-Jahres Follow-up zeigte sich bei Patienten mit der intrathekalen Therapie eine deutlich verbesserte antispastische Wirkung und eine höhere Dosisstabilität im Vergleich zur oralen Einnahme⁴⁹.

In anderen Studien wurden die Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität durch die intrathekale Baclofentherapie bestätigt. So konnten Michael Creamer et al. 2018¹⁶ eine Steigerung der Lebensqualität sowie Verbesserung der Schmerzen anhand der NRS bestätigen. Im Vergleich zur oralen Therapie schnitt die intrathekale Therapie in beiden

Parametern besser ab. Die Spastikreduktion betreffend waren die Patienten mit der intrathekalen Therapie signifikant zufriedener als mit der oralen Einnahme.

In einer Befragung von 281 Personen mit Spastik gaben 72 % eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität an, 44 % einen Verlust an Unabhängigkeit und weitere 44 % berichteten über Depressionen und Stimmungsschwankungen. Lediglich 3 % der Befragten gaben an, dass die Spastik keine Auswirkungen auf ihr Leben habe⁵⁰.

Bei der Evaluierung der Kinder mit einer SMD bei Zerebralparese, nach Schädel-Hirn-Trauma oder kongenital durch genetische Faktoren erhält man vergleichbare Ergebnisse. So publizierten Kirsty Stewart et al. im Jahr 2020⁵¹ in einer multizentrischen Studie die Effektivität der Spastiklinderung bei Kindern mit intrathekaler Baclofenapplikation über eine Pumpe, ebenso konnte die Verbesserung der dystonen Muskulatur nachgewiesen werden. Überdies konnten in einem Follow-up von 6 bis 12 Monaten signifikante Besserungen in den ADL, der Handhabung in der körperlichen Pflege, Transfer Bett-Rollstuhl, Mobilität und der generellen Lebensqualität beobachtet werden. Die Erhebungen wurden mithilfe des CPCHILD-Scores durchgeführt, welcher für die Messung der Fähigkeiten, des Wohlbefindens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Behinderung entwickelt wurde.

Diese aufgeführten Studien bewiesen zum einen die Wirksamkeit der intrathekalen Baclofenapplikation und ihre Überlegenheit zur oralen Therapie, zum anderen dienten sie als Grundlage zur Erfassung von (klinischen) Handlungsempfehlungen.

Die Empfehlung der amerikanischen „Polyanalgesic Consensus Conference (PACC)“ bezüglich der intrathekalen Baclofentherapie sind in Tabelle 5 zusammengefasst:

| | Empfehlungsgrad | Evidenzgrad | Konsensus |
|--|-----------------|-------------|-----------|
| Baclofen als add-on zu Schmerzen verwendbar (Mischkonzentration) | B | II-3 | moderat |
| Baclofen zur intrathekalen Verwendung bei Spastik | A | II-2 | stark |
| Beim Entwöhnen des Medikaments muss dies schrittweise erfolgen. | A | II-2 | stark |
| Zusätzliche physiotherapeutische Unterstützung der Titration und Beurteilung bei der Wirkung von Baclofen wird empfohlen. | C | III | moderat |
| Die Verwendung von Bolus- oder Flex-Dosierung für ein besseres Outcome | B | II-3 | moderat |

Tabelle 5: PACC-Empfehlungen⁵².

Kontraindikationen zur Verwendung von intrathekalem Baclofen:

Laut Literatur sind Infektionen an der Implantationsstelle, Überempfindlichkeit gegen Baclofen, refraktäre Krampfanfälle, unzureichende Körpergröße für die Implantation der Pumpe (zum Beispiel bei kachektischen Patienten), mangelnde Compliance des Patienten, psychiatrische nicht beherrschbare Vorerkrankung, Blutungsstörungen, Wirbelsäulenomalien, die eine Katheterimplantation erschweren (relative Kontraindikation) und Ateminsuffizienz Kontraindikationen für eine intrathekale Baclofenapplikation. Eine zuvor erfolgte orale Therapie mit Baclofen ist empfehlenswert, so kann auch eine systemische allergische Reaktion ausgeschlossen werden. Eine Epilepsie in der Anamnese ist keine absolute Kontraindikation, allerdings kann durch die Baclofengabe die Schwelle für einen Krampfanfall gesenkt werden⁵³. Ferner stellen ventrikuläre Shunts für die Behandlung des Hydrozephalus und frühere Operationen im Becken- oder Bauchraum keine Kontraindikation dar, müssen aber aufgrund der veränderten Liquorzirkulation bei der Eindosierung des Baclofens und der zu erwartenden Vernarbungen sowie gegebenenfalls veränderten anatomischen Verhältnissen bei der Pumpenimplantation beachtet werden⁵⁴.

Es gibt keine angemessenen und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen. In Tierstudien hatte Baclofen nach oraler Verabreichung an Ratten nachteilige Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung gezeigt, sodass Baclofen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte.

Zudem geht der Wirkstoff bei oraler Einnahme in die Muttermilch über, bei der intrathekalen Applikationsform ist dies nicht nachweisbar. Dennoch ist aufgrund der unsicheren Datenlage von einer Therapie mit intrathekalem Baclofen während der Stillzeit abzuraten⁵⁵.

Risiken der Operation und der Therapie:

Neben den allgemeinen Operationsrisiken (Schmerzen, Infektionen, Hämatome, Schwellungen, Lähmungen) gibt es spezielle Risiken, die diese Therapie mit sich bringt. Durch die Operation am Rückenmark und an den Nerven mit Punktions der Dura mater kann es zu einer Liquorfistel und dementsprechend zu Kopfschmerzen infolge eines Liquorverlustes bzw. Liquorunterdrucksyndroms kommen. Aufgrund eines Implantates können mechanische Probleme auftreten (wie z.B. Bewegen des Systems, katheterassoziierte Schwierigkeiten), für deren Behebung eine erneute Operation erforderlich werden kann. Ist die Dosisfindungszeit beendet worden, können Änderungen der Tagesdosis von 100 µg / Tag oder mehr auf eine Katheterproblematik hindeuten^{41,48,56}. Diese ist nach einer erfolgreichen Operation die größte Gefahrenquelle^{57,58}.

2.1.3.5. Zugelassene Medikamente für die intrathekale Therapie

Laut der „Food and Drug Administration“ (FDA) sind drei Medikamente zur intrathekalen Applikation über eine Pumpe zugelassen: Baclofen, Morphin und Ziconotid (Prialt ®).

Morphin wirkt auf die Opioidrezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarkes. Es wird von Vielen als Goldstandard unter den intrathekalen Opioid-Agonisten angesehen, mit dem alle anderen Opate verglichen werden. Morphin bindet an die Rezeptoren der primär afferenten Neuronen (präsynaptisch) und der Zellen im Hinterhorn (engl. „dorsal horn“) des Rückenmarks (postsynaptisch), um die Freisetzung von Neurotransmittern wie Substanz P und Calcitonin Gene-Related Peptide zu hemmen bzw. postsynaptische Neuronen zu hyperpolarisieren. Dadurch wird – wie auch bei Baclofen – eine deutlich potente Wirkung des Morphins als bei oraler Applikation (1:100-300) oder intravenöser Gabe erreicht⁵⁹.

Ziconotid wirkt schmerzlindernd, indem es spezifische N-Typ-Calciumkanäle blockiert, die in hoher Zahl am präsynaptischen Terminal im hinteren Horn zu finden sind. Im Ursprung lässt sich dieses Präparat als Conotoxin in der Natur finden: die Kegelschnecke Conus magus kann damit ihre Gegner lähmen und dadurch erbeuten. Das sogenannte Conotoxin ist hierbei ein kleines Peptid aus lediglich bis zu 30 Aminosäuren bestehend. Durch die geringe Größe können die Peptide Membrane durchdringen und an ihren Wirkort gelangen. Das abgewandelte Ziconotid besteht aus 25 Aminosäuren, durch die Hemmung der Calciumkanäle am ebengenannten Hinterhorn bleibt der spannungssensitive Calcium-Einstrom aus, wodurch die Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern und damit die Reizweiterleitung der nozizeptiven Fasern inhibiert werden. Um eine ubiquitäre und damit letztendlich tödliche Calciumkanalblockade zu verhindern, ist lediglich eine gezielte intrathekale Gabe dieses Medikamentes zugelassen. Da das Medikament nicht über die Opiatrezeptoren wirkt, ist bei plötzlicher bzw. unerwarteter Beendigung der Therapie mit keiner Entzugssymptomatik zu rechnen, was ein entscheidender Vorteil ist. Die Nachteile sind unter anderem die geringe therapeutische Breite, weshalb seit der Zulassung im Februar 2005 die empfohlene Startdosierung stetig nach unten revidiert wurde: waren initial noch 2,4 µg Tagesdosis zu Beginn empfohlen, wurde 2021 eine Initialdosis von 0,6 µg / d empfohlen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Verwirrtheit, Nausea/Vomitus sowie verschwommener Visus⁶⁰. Einige Case Reports in der Literatur beschreiben überdies einen vermeintlichen Zusammenhang mit erhöhter Suizidalität, sodass bei psychischen Vorerkrankungen, welche eine Selbstgefährdung triggern könnten, von der Therapie mit dieser Substanz abzusehen ist⁶¹.

2.1.3.5.1. Kosteneffektivität

Die ITB-Therapie wird bereits seit mehreren Jahrzehnten verwendet, entsprechend gibt es dazu Kosten-Nutzen-Analysen in der Literatur. Viele Studien belegen eine Kosteneffizienz und zeigen eine Verringerung der kumulativen medizinischen Kosten im Vergleich zur Behandlung der Spastizität ohne intrathekale Baclofenapplikation. Die englische Arbeitsgruppe um Bensmail et al. stellten hierzu zwei Modelle auf, jeweils eine Gruppe mit und eine ohne ITB-Therapie bei der gleichen Krankheitsätiologie der Spastik⁶². Die Autoren fanden heraus, dass die ITB-Therapie sowohl zu einer höheren Erfolgsquote in der Behandlung der Spastizität führt (78,7 % gegenüber 59,3 %; p<0,001), als auch darüber hinaus im Vergleich zur konventionellen medizinischen Behandlung ohne intrathekale Baclofenapplikation geringere Kosten verursacht (£59.391 vs. £88.272; p<0,001) und somit ein insgesamt günstigeres Kosten-Wirksamkeit-Verhältnis aufweist (£75.204/Erfolg vs. £148.822/Erfolg; p<0,001)⁶². Eine von Saulino et al. (2015) veröffentlichte Arbeit mit einem Kostenprognosemodell zeigte, dass ITB-Patienten geringere Langzeitkosten aufwiesen. Hierbei ist die Therapiedauer entscheidend, denn je länger der Patient mit der ITB-Therapie behandelt wird, desto größer sind die Einsparungen, da die höchsten Kosten im Implantationsjahr aufgrund des operativen Eingriffes (Implantationsmaterial sowie operative Kosten) sowie engmaschiger Folgeuntersuchungen bei der Findung der optimalen Dosis verursacht werden. Die Kosten im ersten Jahr nach der Implantation waren um 26.375 US-Dollar höher als bei der konservativen Behandlung⁶³. In den genannten Publikationen stellten die Autoren fest, dass der sogenannten finanzielle „Break-even-Punkt“, also der Beginn der Rentabilität, zwischen dem zweiten und dem dritten Jahr nach der Implantation liegt, und somit wurde geschlossenfolgert, dass die Einsparungen bei der ITB im Vergleich zur konventionellen Therapie ab diesem „Break-even“-Punkt 8.009 USD pro Patienten und Jahr betragen. Da in der heutigen modernen Medizin die Wirtschaftlichkeit länder- und fächerübergreifend eine große Rolle für die Etablierung und Fortführung einer Therapie spielt, sind die genannten Daten – insbesondere im Mittel- und Langzeitverlauf – von besonderem Interesse.

2.1.3.5.2. Pumpentypen

Nach der Indikationsstellung zur Implantation einer intrathekalen Pumpe muss noch die Art bzw. die Treibmitteltechnologie bestimmt werden: hierbei gibt es die elektrischen Pumpen und die gasdruckbetriebenen Konstantflusssysteme. Alle Pumpensysteme bestehen aus einem Katheter und der dazugehörigen implantierbaren Pumpe mit einer mittigen Membran zum Befüllen der Pumpe und einem seitlichen Zugang – sogenanntes „Side-Port“ – zur Applikation von Kontrastmittel und Boli oder zur Aspiration von Liquor bzw. Testung der Durchgängigkeit.

Über diesen Side-Port hat man somit direkten Zugang zum Katheter, über die mittlere Membran Zugang zum Medikamentenreservoir der Pumpe (Abbildung 10).



Abbildung 10: Elektrische Pumpe mit dazugehörigem Katheter. Die Nadel steckt in der Reservoirmembran.

Gasdruckpumpe:

Der wesentliche Bestandteil dieser Pumpenart ist – wie der Name schon sagt – ein unter Gasdruck stehender Reservoirbalg. Beim Befüllen drückt das sich expandierende Reservoir das Treibgas zusammen. Bei der langsamen Ausdehnung des Gases wird das Medikament stückchenweise „ausgedrückt“ bzw. in diesem Fall über den angeschlossenen Katheter in den Liquorraum abgegeben (

Abbildung 11).

Der Vorteil liegt auf der Hand: Man benötigt keine Energiequelle zum Betrieb dieser Pumpe, da der Befüllvorgang an sich als „Energiequelle“ dient - wie eine Art aufgezogene Spieluhr. Im Umkehrschluss heißt das, dass durch das Bauprinzip die Flussrate minimal beeinflusst wird. Nach der Pumpenbefüllung ist der Flow am höchsten und nimmt dann langsam über die Zeit

ab. Dies ist durch die Expansion des Treibgases zu erklären, das im komprimierten Zustand – also kurz nach dem Befüllen – den höchsten Druck auf das Reservoir ausüben kann. Auch der Umgebungsdruck kann eine Rolle spielen, so zum Beispiel auf längeren Flugreisen (ab sechs Stunden) oder längeren Aufenthalten im Gebirge. Zusätzlich kann die Temperatur auf die Gasausdehnung in der Pumpe einen Einfluss haben. Verdeutlicht wird dies in folgendem Beispiel: bei einem fiebernden Passagier im transpazifischen Flug kann eine Flussabweichung von bis zu 40 % zustande kommen ⁴⁴. Genaue Angaben und Einschränkungen/Hinweise findet man in den jeweiligen Handbüchern der Firmen.

Die Pumpe kann – zumindest in der Theorie – aufgrund der fehlenden, aktiven Energiequelle, unbegrenzt im Körper verbleiben. Es gibt keine validen Daten, nach wie vielen Jahren die Pumpen ausgetauscht werden sollten bzw. nach wie vielen Jahren eine Inkonstanz der Flussrate eintritt ⁴⁴. Faktisch werden diese Pumpen nicht turnusmäßig ausgetauscht, sondern erst bei ersichtlicher Fehlfunktion. Diese können etwa Risse in der Medikamentenmembran oder anderweitige mechanische Malfunktionen sein. Eine Veränderung der Medikamentenabgabe mit erhöhten bzw. erniedrigten Restmengen aufgrund der Änderung der Druckwerte schleicht sich erst langsam ein, sodass man in aller Regel die Medikamentenkonzentration bzw. -dosis anpassen kann und somit nicht zwingend ein chirurgischer Pumpenwechsel indiziert sein muss. Dies sind neben den geringen Anschaffungskosten die Vorteile eines solchen Systems. Ein weiterer Vorteil ist - unabhängig von der Konzentration - ein stets gleiches Nachfüllintervall, sodass die Wahrscheinlichkeit, einen Termin zu vergessen, deutlich geringer ist.

Die fehlende externe Programmierfähigkeit ist das größte Manko dieser Pumpenart, sodass bei ansteigender häufiger Dosisänderung oder bei Bedarf einer Feinjustierung eher auf elektrische Pumpen zurückgegriffen werden sollte. Die Dosis bei gasdruckbetriebenen Pumpen kann nämlich lediglich durch die Medikamentenkonzentration bei konstanter Flussrate beeinflusst werden, sodass bei jeglichem Änderungswunsch die komplette Pumpe entleert und in entsprechender Konzentration neu befüllt werden muss. Zudem muss bedacht werden, dass im Katheter noch die Konzentration der „alten“ Befüllung befindlich ist, sodass erst nach 24–72 Stunden – je nach Kathetervolumen und Flussrate – die neue Dosis im Körper ankommt. Eine Bolusprogrammierung wie bei einer elektrischen Pumpe ist natürlich nicht möglich.

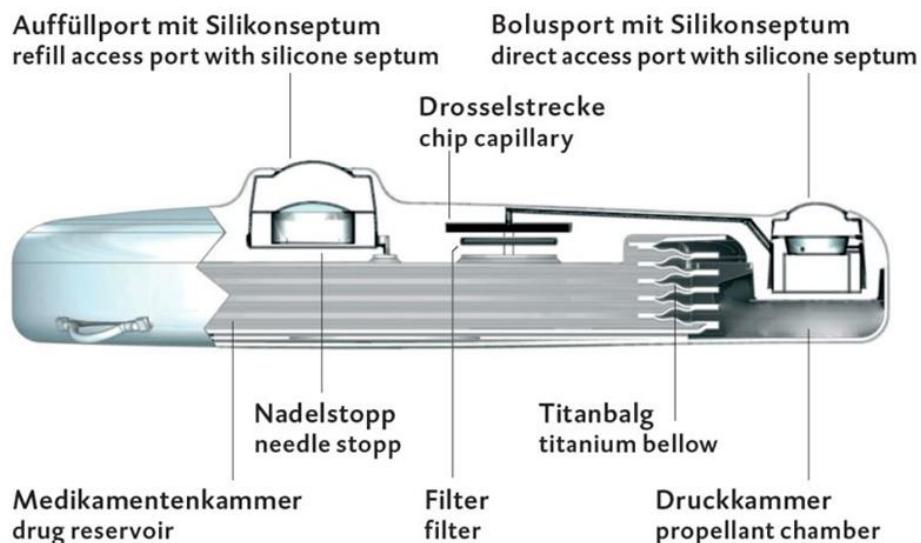


Abbildung 11: Schematische Darstellung einer gasdruckbetriebenen Pumpe.



Abbildung 12: Gasdruckpumpe (IP 2000 V) der Fa. Tricumed Medizintechnik GmbH in Kiel⁶⁴.

Steuerbare / elektrische Pumpen:

Elektrische Pumpen besitzen eine Batterie als Energiequelle. Die Dosis kann flexibel verändert werden, sodass die Flussrate automatisch angepasst wird, dementsprechend ist der Befülltermin im Gegensatz zu den gasdruckbetriebenen Pumpen unterschiedlich. Zur Veränderung der Dosis muss daher lediglich der neue Parameter telemetrisch angepasst werden. Dabei muss beachtet werden, dass abhängig vom Katheter und dessen Volumen bzw. Flussrate es bis zu 24 Stunden dauern kann, bis das Medikament mit der veränderten

Dosis im Spinalkanal ankommt. Des Weiteren können alle anderen nachfolgend angeführten Vorteile für eine optimale Therapie ausgereizt werden:

- Eine Bolusprogrammierung, damit das Medikament direkt an der Spitze des Katheters ankommt und die neue Dosierung/Wirkung sofort greift. Dies ist insbesondere bei Neuimplantation der Katheter geeignet, damit auf der Station sofort mit der Therapie begonnen werden kann.
- Sogenannter „Flex-Modus“, um die Dosis tageszeitabhängig zu applizieren, sodass die Wirkung optimal an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden kann (unter anderem Zunahme der Spastik in den Abendstunden oder starke Schmerzen in der Früh).
- Handgerät: Der Patient kann sich bei Bedarf und entsprechend der Rahmenprogrammierung des Arztes selbst Boli über ein separates Handgerät applizieren. Hierbei muss lediglich beachtet werden, dass sich je nach der Häufigkeit der Boli der Wiederauffülltermin verschiebt/verändert, sodass die Patientencompliance stets gewährleistet sein muss.

Aufgrund der Flexibilität der Dosiseinstellung eignet sich die elektrische Pumpe insbesondere bei jenen Patienten, bei denen a priori eine häufige Umstellung bzw. Feineinstellung erwartet wird. Der Nachteil liegt in der Batteriedauer, alle 5 bis 8 Jahre – je nach Flussmenge, verwendetem Patientengerät und vorgenommenen Umstellungen – muss das Aggregat über einen minimalinvasiven operativen Eingriff gewechselt werden.

Die Kombination der Vorteile beider Systeme, also Gasdruck- sowie batteriebetriebene Pumpen, soll die sogenannten Hybridpumpen ermöglichen. Die Einstellung kann elektronisch durchgeführt werden, die Abgabe des Medikamentes erfolgt über den gasbetriebenen Mechanismus. Die Batterie hält dadurch deutlich länger als bei rein elektrisch betriebenen Pumpen, zudem kann nach Ende der Batterielebensdauer die Pumpe über den Gasdruck weiterbetrieben werden, sodass nicht zwingend ein operativer Wechsel stattfinden muss⁶⁵.

Eines haben alle Pumpen jeglicher Antriebsart gemeinsam: sie müssen in regelmäßigen Abständen gefüllt werden. Eine Infrastruktur muss geschaffen werden, die neben geschultem Personal auch die notwendigen baulichen Maßnahmen enthält. Für die Befüllung der Pumpe, welches eine ärztliche Aufgabe darstellt, kann einem geschulten Personal, beispielsweise einer Pain Nurse, diese Tätigkeit als sogenannte Delegationsaufgabe anvertraut werden. Neben der Tätigkeit der Befüllung müsste die Person auch Kenntnisse in den erwähnten Pumpenarten besitzen – insbesondere bei den gasdruckbetriebenen muss die (Um)Rechnung in die jeweilige Mengenabgabe im Dreisatz – Volumen, Flow, Konzentration – beherrscht werden. Überdies muss die Bedienung der Programmiergeräte bei den elektronischen Pumpen geschult werden.

Bei den bettlägerigen bzw. schwerstpflegebedürftigen Patienten, die in der Regel über einen Transportdienst auf einer speziellen Transportliege in die Räumlichkeiten zur Befüllung gebracht werden, muss man die entsprechenden baulichen Maßnahmen bedenken und die Infrastruktur entsprechend gestalten. Der Zugang zu einem medizinischen Zentrum mit einem intrathekalen Pumpenprogramm ist aufgrund der genannten Gründe essenziell.

2.1.4. Aktueller Stand der Forschung

Der Nutzen der intrathekalen Baclofentherapie bei refraktärer Spastik in Bezug auf die spasmolytische Funktion konnte in vielen Arbeiten nachgewiesen werden. Bis dato gibt es allerdings noch wenig Forschungsarbeit bezüglich der Dosisentwicklung der Spastikätiologien.

Bezüglich der Dosisentwicklung wurde eine Beobachtungsstudie von Nathalie Draulans et al. publiziert⁵⁸. Hier wird in einem durchschnittlichen Follow-up von 63 Monaten und jährlicher Evaluierung der Dosis die weitestgehende Stabilisierung bei 81 Patienten mit MS nach 2 Jahren und einer Durchschnittsdosis von 323 µg/d sowie bei Patienten mit Rückenmarksverletzung nach 5 Jahren mit einer Durchschnittsdosis von 504 µg/d beschrieben. Es zeigt sich hierbei die stärkste Dosisentwicklung innerhalb der ersten 24 Monate in beiden Gruppen mit einer Abflachung der Dosiskurve in den folgenden Jahren. Rekand et al. publizierten 2011 die Ergebnisse von MS-assoziierten Spastikpatienten, wonach die Dosis zwar im ersten Jahr am stärksten anstieg, allerdings bei ihrem Patientenkollektiv im Durchschnitt erst nach drei Jahren die optimale Dosis gefunden werden konnte⁶⁶.

In einer weiteren Publikation von Osamu Kawano et al. aus dem Jahr 2018 wurden 34 Spastikpatienten mit Rückenmarksverletzungen in einem Follow-up von 6,9 Jahren untersucht⁵⁶. Hierbei zeigte sich die durchschnittliche Tagesdosis bei 230,6 µg.

| Autor | Publikations- jahr | Patienten- anzahl | Follow- up- Monate | Gruppe | Durchschn. Enddosis in µg |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Draulans et al. ^{58,67} | 2013 | 49 81 | 60 63 | Spinal MS | 504 323 |
| Kawano et al. ⁵⁶ | 2018 | 34 | 81 | Spinal | 230,6 |
| Mathur et al. ⁶⁸ | 2014 | 24 | 176 | unbestimmt | 627,9 |
| Plassat et al. ⁶⁷ | 2004 | 41 | 48 | Spinal und zentral | 476 |
| Sammarraiee et al. ⁶⁹ | 2018 | 49 | 60 | MS | 178,47 |
| Stampacchia et al. ⁷⁰ | 2016 | 14 | 76 | MS | 228,6 |
| Zahavi et al. ⁷¹ | 2004 | 21 | 60 | Spinal | 290,63 |

Tabelle 6: Bisherige Publikationen über Dosisentwicklungen bei der ITB-Therapie

In der Arbeit von Stampacchia et al. wurden 14 Patienten mit MS-Spastik 76 Monate nach der Implantation observiert, die Enddosis betrug im Schnitt $228.6 \pm 179.2 \mu\text{g}$ ⁷⁰.

Eine weitere Studie stammt von der französischen Arbeitsgruppe Plassat et al. aus dem Jahr 2004. Hierbei wurden 41 Patienten retrospektiv nachuntersucht, das durchschnittliche Follow-up betrug vier Jahre nach dem Implantationsdatum⁶⁷. Die Durchschnittsdosis – die Ätiologien waren hierbei zentral und spinal, ohne eine weitere Differenzierung hinsichtlich der Dosis – betrug $476 \pm 260,5 \mu\text{g/d}$. Die Autoren beschreiben einen steilen Anstieg in der „adjustment time“, welche mit einem Jahr beschrieben wurde, mit einer 280%igen Steigerung und im Anschluss lediglich leichten Steigerung bis zum Ende des Follow-up-Zeitraumes. Nach fünf Jahren fanden 86 % der Patienten ihre „stable dose“, ohne einen weiteren Steigerungsbedarf.

Die längste Beobachtungszeit haben Mathur et al. mit 24 Patienten und einem durchschnittlichen Follow-up von 14,7 Jahren (10–28,4) publiziert⁶⁸. Die durchschnittliche ITB-Dosis zeigte sich relativ hoch bei $627 \pm 306 \mu\text{g/d}$. Leider wurden in diesem Paper keine ätiologischen Unterschiede beachtet.

Auf ebendiese ätiologischen Unterschiede bzw. Heterogenität der Gruppen wird in der Studie von Natale et al. von 2012 bei der retrospektiven Analyse von 114 Patienten mit einer ITB-Therapie in einem 55-Monate Follow-up hingewiesen⁷². Aufgrund der großen Variabilität in der Dosis (23–500 $\mu\text{g/d}$) und des klinischen Outcomes, ausgedrückt anhand der modifizierten Ashworth-Klassifikation, postulieren die Autoren die Notwendigkeit einer weiteren Unterteilung:

1. Zentrale Ursachen der Spastik: Hierbei wird von den Autoren nach Ablauf der akuten Phase eine Besserung der Symptome erwartet.
2. Spinale Ursachen: Ein stabiler Verlauf der Spastik wird erwartet.
3. MS: Hier wird aufgrund des chronischen Verlaufes eine Verschlechterung der Symptomatik erwartet.

Die niederländische Studie von Zahavi et al. verglich bei Patienten mit Spastik aufgrund einer Rückenmarksläsion den Endpunkt nach 60 Monaten mit einer progredienten (z.B. MS) und nicht-progredienten Erkrankung (z.B. spinale traumabedingte Läsion)⁷¹. Jene mit progredienter Ursache hatten aufgrund des langsam steigenden Bedarfs einen signifikant höheren Baclofenbedarf als jene mit nicht-progredienter Erkrankung (366 $\mu\text{g/d}$ vs. 207 $\mu\text{g/d}$) nach diesem Follow-up-Zeitpunkt von 60 Monaten⁷¹.

2.2. Body-Mass-Index

Die körperliche Konstitution und damit das Gewicht eines jeden Menschen spielen eine große Rolle bei der allgemeinen Gesundheit und dem individuellen Wohlbefinden. Klassischerweise wird bei der Berechnung des Idealgewichtes der Body-Mass-Index (BMI) zurate gezogen. Dieser wird als Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat berechnet. Laut der Weltgesundheitsorganisation WHO liegt das ideale Körpergewicht bei Erwachsenen zwischen 18,5-25 BMI (Tabelle 7).

| Einteilung Gewicht | BMI | Risiko für Folgeerkrankungen |
|------------------------------|-----------|------------------------------|
| Untergewicht | < 18,5 | niedrig |
| Normalgewicht | 18,5–24,9 | durchschnittlich |
| Übergewicht (Prä-Adipositas) | 25–29,9 | gering erhöht |
| Adipositas Grad I | 30–34,9 | erhöht |
| Adipositas Grad II | 35–39,9 | hoch |
| Adipositas Grad III | ≥ 40 | sehr hoch |

Tabelle 7: BMI-Klassifizierung nach WHO⁷³.

Erstmals wurde der BMI in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts vom belgischen Mathematiker Adolphe Quetelet konzipiert⁷⁴. Wiederaufgegriffen und als „BMI“ beschrieben wurde er in einem Artikel von Ancel 1972, der den BMI als Werkzeug zum Vergleich der Populationen bewarb. Für die Beurteilung einer Einzelperson sah er den BMI als ungenügend an⁷⁵. In den 1970er-Jahren und insbesondere auf der Grundlage der Daten und Berichte der von Keys geleiteten „7-Länder-Studie“, die erste multizentrische epidemiologische Studie weltweit, stellten die Wissenschaftler fest, dass der BMI ein guter Prädiktor für Probleme im Zusammenhang mit Übergewicht und der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu sein schien.

Der BMI zeigte sich als einfaches und praktikables Tool zur Risikoabschätzung für Folgekrankheiten, die durch Übergewicht entstehen können. Seit den 1980er-Jahren wird der BMI auch von der WHO verwendet, insbesondere um Populationen gesundheits- und ernährungsperspektivisch zu vergleichen⁷⁶.

Aus mehreren Gründen steht der BMI hingegen als alleiniger Prädiktor für die Beurteilung einer pathologischen Körperkonstitution in der Kritik. Viele Ernährungsexperten gehen davon aus, dass die Parameter Körpergewicht und -größe allein zu wenig sind, um daraus valide Rückschlüsse zu ziehen⁷⁷. Dabei verweisen sie auf folgende Punkte:

- Der Körperfettanteil ist nicht einbezogen, es erfolgt **keine Geschlechterdifferenzierung**: Während Fett deutlich leichter ist als Muskelmasse, kann der Wert eines gut trainierten Patienten deutlich im übergewichtigen Bereich liegen und somit – theoretisch zumindest – therapeutische Maßnahmen erfordern.

- Typen der Fettverteilungstellen stellen nicht unwesentlichen Gesundheitsrisikofaktor dar.
- Keine Differenzierung beim Alter: Während bei Neugeborenen und Kindern entsprechende Entwicklungen in Perzentilen bzw. Altersklassen eingeteilt werden, ist beim BMI solch eine Unterteilung nicht vorhanden, obwohl insbesondere die Stoffwechselaktivität mit dem Alter abnimmt.

Im Laufe der Jahre gab es immer wieder Bestrebungen, den BMI als Score zu verändern und zumindest teilweise die genannten Faktoren zu berücksichtigen. Auch nachdem es modifizierende Unterteilungen nach Alter und Geschlecht gegeben hat, beispielsweise vom US-amerikanischen National Research Council (NRC), hat sich der „klassische“ BMI dennoch durchgesetzt und wird aufgrund seiner Einfachheit, Praktikabilität und schnellen Orientierungshilfe zur Einordnung des persönlichen Risikos eingesetzt, insbesondere, wenn man den BMI als Follow-up Tool versteht⁷⁸.

Folgende Alternativen, wie der Ponderal Index (PI)⁷⁹, Body Shape Index (BSI)⁸⁰ oder Waist-to-height-ratio (WHtR)⁸¹ zur genaueren Erfassung wurden zwar initiiert, dennoch konnte sich keine im klinischen Alltag durchsetzen.

2.2.1. Adipositas

Prinzipiell kann jeder Mensch Adipositas entwickeln. Sowohl Kinder/Jugendliche als auch Erwachsene aller Altersklassen sind in Deutschland davon betroffen. Ausschlaggebend ist hierfür insbesondere die überschüssige Energiezufuhr. Vereinfacht: Es werden mehr Kalorien zu sich genommen als verbraucht. Laut einer im Auftrag des Robert Koch-Instituts durchgeführten Studie im Jahre 2011 (DEGS – Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) sind 23 % der erwachsenen Männer und 24 % der Frauen adipös, d.h. deren BMI beträgt über 30⁸². Die Tendenz ist insbesondere in den Industrie- sowie Schwellenländern stark ansteigend. Dies hat unterschiedliche Gründe. Die begünstigenden Risikofaktoren für Adipositas sind unter anderem:

- „Moderner“ Lebensstil: Die zunehmende Industrialisierung trug bzw. trägt dazu bei, dass der Bewegungsmangel unseren Alltag prägt.
- Psychische Probleme bzw. Erkrankungen können das Auftreten von Essstörungen begünstigen.⁸³ Laut WHO treten depressive Symptomatik und Adipositas relativ häufig gemeinsam auf, eine Metaanalyse kommt zum Schluss, dass adipöse Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen ein 1,55 Mal höheres Risiko haben, an einer Depression zu erkranken⁸⁴. Chronische Erkrankungen bzw. Medikamenteneinnahmen können die Adipositas weiter triggern. Einige Medikamente aus der Gruppe der Antidepressiva sind gewichtssteigernd⁸⁴.

- Weitere Medikamentengruppen sind kortisonhaltige Präparate und Antihypertensiva, insbesondere aus der Gruppe der Beta-Rezeptoren-Blocker. Der Vollständigkeit halber ist noch die heterogene Gruppe der antidiabetogenen Mittel erwähnt, deren einzelne Vertreter zu einer Gewichtszunahme führen können.

Erwähnenswert ist, dass adipositas-assoziierte Krankheitskosten seit mehreren Jahren stetig steigen. Da das krankhafte Übergewicht Mitverursacher für viele andere Krankheiten und Beschwerden ist, entstehen beträchtliche Summen, die man für die Behandlung aufwenden muss. Hierbei setzt sich die Summe aus den direkten und indirekten Kosten zusammen⁸⁵.

Laut einer älteren Arbeit von Klaus Peter Knoll et al. aus dem Jahre 2008, bezugnehmend auf das Jahr 2003, wurden für die direkten Behandlungskosten der Adipositas 717 Millionen Euro (Gesundheitskostenrechnung des Bundes), für die assoziierten Komorbiditäten sogar 11,3 Milliarden Euro ausgegeben⁸⁶. Die direkten Kosten haben sich seither weiter gesteigert, im Jahre 2015 betragen diese 1,09 Milliarden Euro. Lt. WHO werden die Gesamtkosten (Summe der direkten und indirekten Kosten) bis zum Jahre 2025 allein in Deutschland 25 Milliarden Euro betragen – im Jahre 2003 betrug diese laut Knoll et al. noch ca. 13 Milliarden Euro⁸⁷. Nicht nur unter dem volkswirtschaftlichen Aspekt, sondern auch im Hinblick auf die massiven Gesundheitseinschränkungen und potenziell lebensgefährlichen Folgeerkrankungen eines jeden Individuums sollten die Entstehung, der Verlauf und die Folgen der Adipositas in verschiedenen Krankheitsbildern analysiert werden.

2.2.2. Untergewicht (Kachexie)

Der Fokus der Gesellschaft liegt vermehrt auf hyperkalorischer Ernährung und Übergewicht bzw. Adipositas, sodass ein wichtiger Aspekt oftmals unterschätzt wird: die Mangelernährung bzw. Untergewicht. Das liegt oftmals daran, dass die Prävalenz und Inzidenz der Adipositas in unseren Breitengraden aus multifaktoriellen Gründen um ein Vielfaches größer sind als die des Untergewichts – dennoch sind die gesundheitlichen Auswirkungen nicht minder schlimm. Definiert wird Untergewicht als jenes Körpergewicht, das in Relation zur Körpergröße zu niedrig ausfällt. Unter 18,5 auf der BMI-Skala wird es als leichtes Untergewicht klassifiziert, unter 17 als mäßiges und unter 16 als starkes Untergewicht. Auch hier sind die Gründe sehr unterschiedlich, wie etwa, dass in den Industriestaaten, in denen es grundsätzlich keinen Nahrungsmangel gibt, der Grundstein für diverse Essstörungen in der Kindheit und Jugend gelegt wird – Stichwort verzerrtes Körperideal. Insbesondere junge Mädchen haben ein größeres Risiko, aufgrund dieses Umstandes an Bulimia oder Anorexia nervosa zu erkranken und diesen untergewichtigen Zustand ins Erwachsenenalter zu „transferieren“. In einer älteren australischen Studie aus dem Jahre 1999 von Patton et al. (83) konnte anhand der Daten, die in 44 Mittelschulen erhoben wurden, gezeigt werden, dass 3 % der Schülerinnen bereits an

Essstörungen litten, demgegenüber standen lediglich 0,3 % der männlichen Schüler⁸⁸. In dieser und weiteren Studien zeigt sich, dass das weibliche Geschlecht um den Faktor zehn häufiger davon betroffen war, eine Essstörung zu entwickeln. Ferner legten Patton et al. dar, dass eine Essstörung meist mit einer harmlosen Diät beginnt und das Ziel- bzw. Idealgewicht sukzessive nach unten korrigiert wird.

Neben den psychischen können auch körperliche Ursachen für die Entstehung des Untergewichts verantwortlich sein. So sind die Malresorption, beispielsweise durch Stoffwechselkrankungen (Enzymmangel, Malresorption ...), (chronisch-entzündliche) Darmerkrankungen oder Nierenerkrankungen (und dadurch verursachter pathologischer Proteinverlust) einige der Ätiologien.

Weitere Ursachen sind der erhöhte Katabolismus, z.B. bei Hyperthyreose, Diabetes Mellitus Typ I oder der Nebenniereninsuffizienz. Genauso wie die Adipositas kann die Mangelernährung zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen führen. So begünstigt sie beispielsweise Osteopenie und führt im Verlauf zu einer manifesten Osteoporose. Man hat eine deutlich höhere Anfälligkeit für Infektionskrankheiten aufgrund des geschwächten Immunsystems, die Rekonvaleszenz nach banalen (Infekt-)Erkrankungen ist deutlich verzögert. Insbesondere in Entwicklungsländern beobachtet man eine hohe Säuglingssterberate bei untergewichtigen schwangeren Frauen. Zudem wurde eine niedrigere Lebenserwartung verzeichnet.

Bei dem Untergewicht wird neben dem Untergang der Adipozyten eine Zellgruppe gerne außer Acht gelassen: das deutlich schwerere Muskelgewebe. In einem komplexen Zusammenspiel steuern 656 Muskeln die Bewegungen des Körpers, stabilisieren und stützen den Körper und die Extremitäten und nehmen viele andere Tätigkeiten autonom wahr – wie die Kontraktion der Herzmuskulatur oder Bewegungen des Colons. Der Muskelabbau ist ein normaler physiologischer Vorgang, ab dem 30. Lebensjahr setzt diese in der Regel ein und bis zum 80. Lebensjahr büßt man ca. 40 % der Muskelmasse ein. Deutlich beschleunigt wird dieser Prozess durch Immobilität. Nach einer längeren Immobilität, beispielsweise bedingt durch eine Operation, kann bereits nach 2–3 Wochen ca. 20 % der Muskelmasse eingebüßt werden. Die

Rehabilitation ist unter diesem Aspekt auch notwendig und essenziell, dauert es doch ca. 6 Wochen, um die „verlorene“ Muskelmasse wieder aufbauen zu können.



Abbildung 13: Potenzielle Ursachen der Kachexie.

Unter diesem Aspekt ist es umso problematischer, aufgrund diverser Grunderkrankungen „plötzlich“ dauerhaft bzw. längerfristig immobil zu sein – wie nach einem Schlaganfall, einem Unfall oder Myokardinfarkt etc. Es kommt zu einem deutlich differenten Kalorienverbrauch, aber auch die Kalorienzufuhr ist je nach Erkrankung erschwert, z.B. aufgrund von zentral bedingten Schluckstörungen, neurologischer Determination der Nahrungsaufnahme (z.B. die Unfähigkeit der Steuerung der Extremitäten) oder Veränderung bzw. Verschlechterung der Kognition.

2.2.3. Aktueller Stand der Forschung

Wenige Daten wurden bis dato in Bezug auf eine BMI-Analyse bzw. Änderung der basalen metabolischen Rate (BMR) unter intrathekaler Baclofentherapie publiziert. Bei vielen Erkrankungen spielt das individuelle Körpergewicht eine entsprechende Rolle, beispielsweise in der Prävention von Sekundärkomplikationen. Vor allem längere Immobilität und Krankheiten mit Einschränkung der Bewegung und Mobilität – wie es bei der SMD der Fall ist – haben Auswirkungen auf die Körperkonstitution und das -gewicht.

Obwohl bekannt ist, dass Querschnittslähmungen – ätiologie- und höhenunabhängig – zu einer muskulären Hypertonie und im Verlauf zur Spastik führen, wurde der Effekt dieser Konstellation auf die BMR und in weiterer Folge auf den BMI nicht ausreichend evaluiert.

In der Forschung von Yilmaz et al. aus dem Jahr 2007 wurden bei insgesamt 20 Patienten mit Rückenmarksverletzungen die basale metabolische Rate und der Einfluss des autonomen Nervensystems analysiert⁸⁹. Das Ziel war es, herauszuarbeiten, ob diese Parameter in den jeweiligen Untergruppen in einer divergierenden Energiezufuhr mündeten. Die BMR wurde in dieser Arbeit unter standardisierten Bedingungen bezogen auf Uhrzeit, Raumtemperatur und Körperposition gemessen. Hierzu wurden die Patienten (11 paraplegische und 9 tetraplegische; Altersmittelwert: $33 \pm 10,8$ Jahre) in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 (n=13), jene Patienten mit der Querschnittshöhe bis Th6, und die Gruppe 2 (n=7) mit Querschnittshöhe unterhalb von Th6. Diese Unterteilung wird durch die Miteinbeziehung des autonom-nervösen Systems begründet. Die autonome Dysreflexie tritt bei (in-)kompletter Rückenmarkläsion oberhalb von Th6 auf. Es können anfallsweise Symptome einer hypertonen Krise als Überreaktion des von seiner supraspinalen Kontrolle abgetrennten spinalen sympathischen Nervensystems auftreten. Typischerweise ist der auslösende Reiz auf eine (volle) Harnblase oder eine fehlende Defäkation des Darmes zurückzuführen. Es wird in dieser erwähnten Arbeit davon ausgegangen, dass durch die Dysfunktion des sympathischen Nervensystems eine reduzierte basale metabolische Aktivität zu erwarten ist. So fanden auch Jeon et al. eine um 300 % niedrigere Katecholaminrate im Blutplasma bei Patienten mit supra-Th6 Querschnittslähmungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe⁹⁰. Ein Vergleich mit sub-TH6 gelähmten Patienten wurde nicht vorgenommen.

Generell stellen die Autoren um Yilmaz et al. fest, dass nach dem Eintreten des Querschnittereignisses eine immobilisierungsassoziierte Veränderung in der Körperzusammensetzung eintritt. Die Gruppe 1 (supra-Th6) hatte eine niedrigere BMR und korrelierend dazu weniger Fettgewebe als Gruppe 2, wenn auch die Unterschiede knapp oberhalb der Signifikanzgrenze lagen (p=0,07 bei Signifikanzbestimmung p<0,05). Die Autoren interpretierten die Ergebnisse auf mögliche Einflüsse des autonom-regulären Systems auf den BMR und BMI und entsprechend der Höhe des Querschnittes.

Gorkey et al. zeigten 2008, dass das Auftreten von Spastik zu einer Besserung des Glukosehaushaltes führt, die BMR steigert und dadurch das Auftreten eines metabolischen Syndroms verhindern kann. Spastische Para- bzw. Tetraplegien führten zu einem 22%igem größeren Muskelumfang als schlaffe Plegien⁹¹.

Die Arbeitsgruppe um Ceulemans et al. untersuchte in einem retrospektiven Studiendesign Kinder mit Ophisthotonus, die mit einer intrathekalen Therapie behandelt wurden⁹². 9 Kinder

mit Ophisthotonus, die mit intrathekaler Baclofentherapie behandelt wurden, profitierten erwartungsgemäß von dieser Therapie. Es verbesserten sich die Möglichkeiten der pflegerischen Maßnahmen als auch der Grundtonus sowie im Verlauf die indirekten Marker für die Befindlichkeit der Patienten (Verbesserung des Schlafverhaltens, Besserung des Schluckaktes, die Patienten schrien weniger). Verschiedene Parameter wurden in die Studie einbezogen, unter anderem auch der Gewichtsverlauf prä- und sechs Monate postoperativ. Hierbei zeigte sich eine signifikante Gewichtszunahme, obwohl keine Änderung in der zugeführten Kalorienanzahl nachgewiesen werden konnte. Der Mittelwert des Gewichtes zeigte sich bei 23,5 kg (range 9,2-59) präoperativ. Nach sechs Monaten konnte eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 3,6 kg verzeichnet werden ($p<0,01$).

Man konnte einen direkten Zusammenhang zwischen der tonischen Aktivität der Muskulatur durch die Spastik und der Gewichtsabnahme beobachten, zudem wird der Prozess der Muskelatrophie, welche durch die Immobilität zu erwarten wäre, durch die spastikassoziierte Dauerkontraktur verlangsamt⁹².

In der Arbeit von Nevin et al. aus dem Jahr 2017 zeigt sich nach Einsetzen des Akutereignisses, z.B. Apoplex oder Querschnittsläsion, zunächst eine Gewichtszunahme, ehe es dann nach Einsetzen der Spastik zu einer signifikanten Abnahme kam⁹³. Erklärt wurde die Gewichtszunahme durch die Immobilität des Patienten und dadurch Senkung des Grundumsatzes. Nach Einsetzen der Spastik kommt es dann durch die Dauermuskelkontraktur zu einer deutlichen Steigerung des Grundumsatzes und in Folge zu einer Gewichtsabnahme.

In einem Case-report wurde bei einer 36-Jährigen nach einer traumatischen C2 Fraktur und hoher Querschnittsläsion (obere Extremität: hochgradige Parese, unterhalb des Th3 kompletter Querschnitt) in den ersten 44 Monaten eine signifikante Gewichtsabnahme beobachtet (80 kg zu Beginn, 72 kg nach 44 Monaten). Der MAS betrug 4 (für die untere Extremität), welches gleichbedeutend ist mit einer maximalen Betroffenheit. Nach Beginn der intrathekalen Baclofentherapie zeigte sich in der 24-Monats-Messung eine Zunahme von 6 kg. Nach 27 Monaten Follow-up postoperativ wurde die Beobachtung eingestellt. Interessanterweise konnte keine signifikante Änderung im prä- und postoperativen Kalorienverbrauch festgestellt werden ($1260 \text{ kcal} \pm 2\%$)⁹³. Es wird auch angemerkt, dass die exakte Messung sich schwierig gestalten kann, da Körperposition, begleitende Erkrankungen während des Beobachtungszeitraumes (beispielweise Infektion) und Änderungen der Spastik einen Einfluss haben können.

Eine Gewichtszunahme nach Beginn der intrathekalen Behandlung konnte auch bei Kindern mit einer Spastik zentraler Genese von Pritula et al. (2012) nachgewiesen werden. In einer

retrospektiven Nachuntersuchung wurde bei 52 Kindern und Jugendlichen nach Beginn der ITB-Therapie engmaschig das Körpergewicht untersucht⁹⁴. Es zeigte sich – analog zu den bisherigen Studien mit Erwachsenen – eine signifikante Gewichtszunahme nach einem Jahr im Schnitt von 5,43 kg (sd ± 4,43) (präOP Mittelwert 26,77 kg, Endpunkt nach einem Jahr Mittelwert von 32,11 kg). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Arbeitsgruppe um Mary McMahon et al. aus dem Cincinnati Children's Hospital bei Kindern mit Spastik zerebraler Genese⁹⁵. Bei zehn Kindern mit Untergewicht von 4 bis 14 Jahren wurde mit einer ITB-Therapie begonnen. Nach einem Jahr Beobachtungszeitraum zeigte sich auch hier eine signifikante Gewichtszunahme. Die Autoren propagieren hierbei, dass die ITB-Therapie in einem frühen Stadium bei diesem Patientenkollektiv begonnen werden sollte, um den untergewichtsassoziierten Komorbiditäten entgegenzutreten und somit körperlichen Entwicklungsverzögerungen optimal zu begegnen.

Im Jahre 2004 wurde eine umfassende Literaturrecherche der Effekt der intrathekalen Baclofentherapie bei Kindern mit schwerer SMD bei zerebraler Genese von Mara Bottanelli et al. publiziert⁹⁶: die Einleitung der ITB-Therapie ist entscheidend für die Besserung der Pflege, des Schlafverhaltens, der spastikassozierten Schmerzen, besseres Rehabilitationspotenzial und eben signifikante Besserung der Entwicklungsperzentile (Gewicht und Größe) nach einem Jahr Beobachtungszeitraum. Bestätigend für diese Studien ist die Arbeit von McCoy et al. Hierbei wurden 41 Kinder mit Spastik zerebralen Ursprungs in die Studie eingeschlossen und es wurden jeweils drei Gewichtsdaten präoperativ zu unterschiedlichen Zeitpunkten herangezogen (durchschnittlich über die letzten drei Jahre vor dem Eingriff). Postoperativ ist ein durchschnittliches Follow-up von 5,1 Jahren dokumentiert, hierbei wurde im Schnitt 5-mal das Gewicht dokumentiert. Präoperativ zeigte sich die Gewichtszunahme bei 2,32 kg per anno und postoperativ durchschnittlich bei 2,93 kg per anno. Dieses Plus von 0,61 kg war als signifikant zu beurteilen ($p=0,028$)⁹⁷. Auch bei Kindern mit gleicher Genese und selektiver dorsaler Rhizotomie wurde eine Gewichtszunahme beobachtet⁹⁸.

Bei der erwachsenen Population konnten Skogberg et al. bei 12 Patienten ähnliche Ergebnisse präsentieren⁹⁹. Hierzu wurden die Patienten nach jeweils sechs und zwölf Monaten nach Implantation eines intrathekalen Systems mit Baclofen nachuntersucht. Hierbei konnte eine Zunahme des Körpergewichts und des Fettgewebes sowie eine Reduktion der fettfreien Körpermasse (FFM = Körpermasse minus Speicherfett) gemessen werden. Interessanterweise blieb der Grundumsatz trotz der Zunahme der erwähnten Parameter stabil. Die Autoren halten es für wahrscheinlich, dass die signifikanten Veränderungen der Körperzusammensetzung in erster Linie auf eine Abnahme der aktivitätsausgelösten Spastik zurückzuführen sind, beispielsweise einschießende Spastiken und erhöhter Energieverbrauch bei Bewegung. Eine solche Spastikreduktion kann sowohl zu einer Abnahme der fettfreien

Körpermasse (aufgrund der verringerten Muskelaktivität) und zu einer Zunahme des Fettgewebes (aufgrund eines verringerten Energieverbrauchs) führen, ohne dass es zur Veränderung/Verringerung des Grundumsatzes kommen muss.

In der Grundlagenforschung von Patel (115) wurde der Effekt von Baclofen (GABA B Rezeptor) auf das Gewicht von Ratten untersucht ¹⁰⁰. Hierbei konnte aufgrund der alleinigen Einnahme von Baclofen – sowohl oral als auch intravenös – keine Änderungen des Essverhaltens oder der Gewichtszunahme festgestellt werden, sodass schlussgefolgert wurde, dass Baclofen erst in Interaktion mit einer vorhandenen Spastik zu einer Gewichtszunahme führt. Eine Translation in menschliche Modelle fehlt bis dato.

2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Uniklinik Köln wurde die erste intrathekale Pumpe bereits im Jahre 1985 implantiert, weshalb diese Therapie als eine Art Tradition zu bezeichnen ist – bis heute zählt das Pumpenprogramm der Uniklinik Köln zu den größten in Europa. Diese effektive Therapie benötigt neben der rein operativen Tätigkeit ein besonderes Know-how in Bezug auf die Vor- und Nachsorge. Dieses beinhaltet:

- regelmäßige Pumpenbefüllungen
- Findung der optimalen Dosis und Anpassungen über die Jahre
- Kenntnis über die (auch lebensbedrohlichen) Komplikationen, die mit dem System und den Medikamenten verbunden sind
- Erkennung von hard- und softwareassoziierten Problemen
- Beurteilung etwaiger Therapieerweiterungen (Kombination mit anderen Therapien, z.B. Rückenmarkstimulation oder Botox-Injektionen)

Aufgrund dieser genannten Gründe, die lediglich einen Auszug darstellen, wird diese Therapie aktuell überwiegend in erfahrenen Zentren mit spezialisiertem Personal durchgeführt, dadurch ist die Anzahl der wissenschaftlichen Arbeiten zu diesem Thema auf eben jene Zentren beschränkt.

Um eine adäquate Betreuung der Patienten mit dem SMD zu gewährleisten, ist – wie angeführt – die richtige Dosisfindung von besonderer Relevanz – damit steht und fällt der Therapieerfolg. In dieser Dissertation soll die Dosisentwicklung der drei Hauptätiologien der SMD (zentral, spinal, MS) in einem Follow-up von zehn Jahren untersucht und herausgearbeitet werden. Aus diesen Daten soll möglichst die Relevanz der Ätiologie präsentiert werden, da die SMD eine sehr variable Erkrankung ist. Aufgrund mangelnder Studienlage fehlt eine einheitliche Dosisempfehlung. Dies führt dazu, dass sich immer weniger Kollegen außerhalb der bereits

bestehenden Zentren bereit erklären, die **Nachbetreuung, wie die regelmäßigen Pumpenfüllungen** der Patienten zu übernehmen. Dies führt zu mehreren Nachteilen, welche mittelbar als auch unmittelbar die Patienten betreffen. Unmittelbare Nachteile sind beispielsweise lange Anfahrtswege und Wartezeiten. Als mittelbarer Nachteil ist die Ressourcenbindung durch die Nachbetreuung in den Zentren zu nennen, welche zu weniger operativen Eingriffen und Forschungstätigkeit führt.

Für jene Kollegen, die Interesse an der Arbeit mit Baclofenpumpen-Patienten haben, soll diese Arbeit eine Übersicht und neue Erkenntnisse liefern, welche Dosisentwicklung – in Abhängigkeit zur Ätiologie – nach einigen Jahren zu erwarten ist.

Bei dem SMD handelt es sich zwar um eine chronische Erkrankung, der Auslöser ist allerdings in den allermeisten Fällen ein akutes Ereignis – beispielsweise Trauma, hypoxischer Hirnschaden nach Reanimation, infektiös-entzündliches Geschehen (Meningitis, intrazerebraler Abszess), Apoplex (hypoxisch als auch hämorrhagisch) etc. Als typischer „Vertreter“ einer chronisch verlaufenden Ätiologie sei die Multiple Sklerose erwähnt, weshalb diese auch Teil der Untersuchung wurde, obwohl allgemein festzuhalten ist, dass diese Pathogenese die kleinste Ursache der SMD darstellt¹⁰¹.

Die Schädigung der zentral-nervösen Strukturen verursacht eine Tonussteigerung der Muskulatur (Dauerkontraktur), was wiederum zu einer raschen Ermüdung der betroffenen Muskelgruppen führt. Generell trägt ein SMD zu einer Mangelbewegung bei den Patienten bei. Nach Auftreten der Spastik sollte in aller Regel je nach Ausprägungsgrad auch die Ernährung und die Art der Nahrungszufuhr umgestellt werden. Die spastische Muskulatur nimmt bis zu dreimal so viel Glukose auf als die normal-kontrahierende Muskulatur gesunder Personen. Dies kann zu einem deutlich erhöhten Grundumsatz führen, je nachdem wie stark die Spastik ausgeprägt und auf welche Muskelgruppen sie beschränkt ist¹⁰².

Durch eine adäquate Behandlung der Erkrankung bzw. der Spastik (hierbei die intrathekale Therapie mit Baclofen) führt der spasmolytische Effekt zu einem erleichterten Bewegungsablauf und dadurch zu einem differenten Kalorienverbrauch des Patienten. Die physiotherapeutischen Möglichkeiten vergrößern sich hierdurch, der Fokus der Übungen kann sich von spasmolytischen, manuellen Behandlungen und Dehnungen hin zu leichtem Muskelaufbau oder zumindest dessen Erhaltung ändern. Infolgedessen bessern sich – je nach Zustand des Patienten – u.a. die Mobilisierungsmöglichkeiten und somit der Alltag, was sich auch in einem veränderten Grundumsatz niederschlagen kann.

Durch die antispasmolytische Wirkung können sich Symptome, wie etwa Dysphagie, aufgrund des optimierten Bewegungsablaufes der Muskulatur bessern. Dadurch kann sich auch die Art

der Nahrungsaufnahme verändern, natürlich in Abhängigkeit des Patientenzustandes vor dem Beginn der ITK-Therapie.

Aufgrund dieser erwähnten physiologischen Vorgänge ist im Zeitverlauf einer intrathekalen Baclofentherapie eine Gewichtsänderung zu erwarten. Eine systematische Erforschung des Gewichtsverlaufes gab es bis dato nicht, obwohl die Gewichtszu- bzw. -abnahme in vielen Erkrankungsbildern eine wichtige Rolle spielen, um Folgeerkrankungen zu vermeiden bzw. den Gesundheitszustand zu verbessern, und auch das Therapieziel mit fortschreitenden Krankheitsjahren ggf. zu ändern

Da die SMD eine große Variabilität zeigt, ist die Notwendigkeit einer Kategorisierung bzw. Einteilung gegeben. Drei Gruppen sind von Bedeutung: zentrale Ursachen (beispielsweise Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex), spinale Ursachen (traumabedingte Rückenmarksläsion, Einblutungen in den Spinalkanal, entzündlich-spinale Genese etc.) sowie die Multiple Sklerose als Vertreter der chronisch-fortschreitenden SMD.

Unter anderem ergeben sich folgende Fragestellungen bei der SMD mit intrathekaler Therapie, basierend auf den drei erwähnten Ursachen:

1. Gibt es (signifikante) Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Dosishöhe zu den jeweiligen Messzeitpunkten?
2. Gibt es (signifikante) Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des BMI zu den jeweiligen Messzeitpunkten?

Anhand dieser Ergebnisse und ausgedehnter Literaturrecherche sollen neue Erkenntnisse über die Auswirkung der intrathekalen Baclofentherapie erlangt werden, um als Referenzzentrum in weiterer Folge klinische Handlungsempfehlungen zu folgenden Punkten herausgeben zu können:

- Festlegung der Erstdosis abhängig von der Ätiologie.
- Zu erwartende Dosisentwicklung im Laufe der Therapie (wichtig u.a. für die niedergelassenen Kollegen, die die Nachbetreuung übernehmen sollen).
- Darstellung der BMI-Entwicklung über den Untersuchungszeitraum für eine eventuelle Feststellung, ob eine Anpassung bzw. Änderung der Ernährung bzw. der körperlichen Betätigung, zur Vorbeugung von sekundären Komplikationen und gewichtsassoziierten Folgeerkrankungen sinnvoll ist (wichtig u.a. für betreuendes Pflegepersonal, Pflegeeinrichtungen bzw. für den Patienten selbst).

3. Material und Methoden

3.1. Zusammenstellung der Untersuchungsgruppe

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Folgende Unterlagen wurden als Quelle herangezogen:

1. Patientenakten aus der Pumpenambulanz: Bei jedem Patienten, dessen Pumpe in der Poliklinik der Universitätsklinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie Köln befüllt wird bzw. wurde, ist eine Akte angelegt, in der die Pumpenart (gasdruck- vs. elektrisch betriebene Pumpe), der Hersteller, das Volumen und das Medikament als Überschrift erfasst werden, da dies die festen Parameter sind (Abbildung 14). Zusätzlich muss bei jeder Gasdruckpumpe der Flow, d. h. die abgegebene Menge ml/d erfasst werden. Die alternierenden Parameter werden dann bei jeder Vorstellung geändert und ergänzt:
 - a. Pumpendosis (PD): Die Höhe der Gesamtdosis des in der Pumpe befindlichen Medikamentes (z.B. 35.000µg Baclofen/40ml). Das ist insbesondere bei gasdruckbetriebenen Pumpen wichtig.
 - b. Tagesdosis (TD): Die Dosis des pro 24 h applizierten Medikamentes (z.B. 5mg Morphin/d)
 - c. Restmenge/Rücklauf (RL): Nach der Punktion wird das Restmedikament, das sich noch in der Pumpe befindet, entleert und entsorgt. Zusätzlich gibt dieser Wert einen Hinweis – neben der klinischen Untersuchung – auf die Dysfunktion der Pumpe, falls sich eine erhöhte Diskrepanz zwischen der errechneten und der tatsächlichen Restmenge ergeben sollte.

| Pumpendokumentation | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------|-----------------------|-------------------|----------------|-----------|-----|--------------------|---------------------------|-----------------|-------|--|
| Patientendaten: | | | | | | | | | | | |
| Fallnummer: | | | | | | | | | | | |
| Pumpenname: | Synchromed II | Seriennummer: | | | | | | | | | |
| Volumen: | 40 ml | Flow | | | | | | | | | |
| Implantationsdatum: | 17.08.2022 | | | | | | | | | | |
| Datum | Medikament | Konzentration (mg/ml) | Tagesdosis (mg/d) | Restmenge (ml) | Aenderung | NRS | zuständiger Arzt | Begründung/Notiz | nächster Termin | MA | |
| 23.05.2022 | Baclofen | 2.000 µg / ml | 650 µg / d | 6 | | | Dr. Georgios Matis | | 12.09.2022 | Still | |
| 12.09.2022 | Baclofen | 2.000 µg / ml | 650 µg / d | 6 | | | | Pumpenbefüllung durch Sr. | 02.01.2023 | Still | |
| 02.01.2023 | Baclofen | 2.000 µg / ml | 650 µg / d | | | | Claudia | Pumpenbefüllung durch Sr. | | Still | |

Abbildung 14: Typische Dokumentation einer digitalen Pumpenakte (seit 2022).

2. Patientenakten (stationär): In den Patientenakten sind alle verfügbaren stationären Berichte und Informationen der Patienten gedruckt und abgeheftet, tlw. sogar –je nach Alter der Berichte – schreibmaschinengetippt. OP Berichte, Entlassbriefe, externe Befunde (z.B. Pflegeheim), Anästhesie-Protokolle (wichtig für Gewicht und Größe), Pflegedokumentation, Patientenkurve von den jeweiligen Aufenthalten sind darin enthalten.

3. Archiv: Die Pumpenakten jener Patienten, die bereits verstorben sind oder die seit über zehn Jahren nicht mehr in der Pumpenambulanz waren, werden ins Archiv gebracht. Diese Archivakten wurden ebenso analysiert und in die Auswertung einbezogen, vorausgesetzt, die unten genannten Kriterien wurden erfüllen.

Ab dem Jahre 2006 bis heute wurde *zunehmend* papierlos dokumentiert; die lange „Parallelfrist“, die in manchen Bereichen nochanhält, bedeutet, dass zusätzlich zu den o.g. Akten in Papierform auch die digital angelegten Unterlagen vollständig zu jedem Patienten evaluiert wurden, auch, um einem Informationsverlust entgegenzuwirken. So kam es vor, dass gedruckte Unterlagen nicht mehr auffindbar, allerdings bereits digital abgespeichert waren. Folgende Programme wurden dabei als Quelle verwendet:

1. ORBIS (Dedalus HealthCare): Digitales Krankenhausprogramm mit allen Unterlagen des Patienten (je nach Zeitraum variierend und unvollständig).
2. Impax: Das radiologische Bildbetrachtungsprogramm zur Kathetertyp- und Lagebestimmung sowie bei fehlenden Informationen auch Ablesung des Pumpentypes.

Im ersten Schritt wurden alle Pumpenakten aus der Pumpenambulanz sowie vom Archiv der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Uniklinik Köln analysiert, insgesamt 415. Diese wurde systematisch erfasst, hierzu wurde eine eigene Datenbank angelegt, in der die wichtigsten Informationen gesammelt wurden (Abbildung 14).

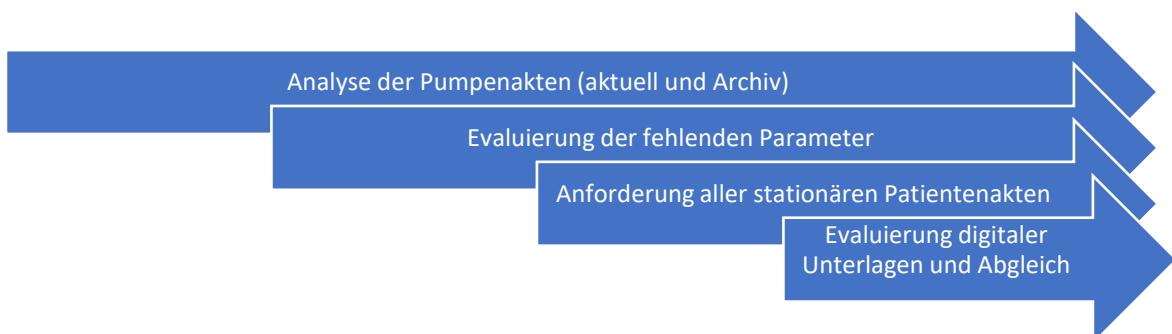


Abbildung 15: Arbeitsprozess zur Zusammenstellung der Untersuchungsgruppe.

Um eine möglichst große Untersuchungsbreite im 10-Jahres-Follow-Up zu gewährleisten, wurde der Zeitraum von 1985 – in diesem Jahr wurde der erste Patient operiert – bis 31.12.2020 (+/- 1 Monat) analysiert. Dies stellt den Endpunkt des letzten 10-Jahres Follow-ups dar.

Zu erfassende Parameter waren neben Namen, Geburtsdatum und Datum der OP ebenfalls der verwendete Pumpentyp, die produzierende Firma, das Volumen und der Fluss der Pumpe (bei gasdruckbetriebenen Konstantflussmodellen), außerdem die genaue Medikation samt

Tagesdosis zu Beginn der Therapie, nach Ablauf eines Jahres (falls vorhanden) und nach Ablauf von zehn Jahren sowie die letzte Dosierung (also Ist-Zustand). Zudem wurde die genaue Diagnose, falls diese vermerkt wurde, erfasst.

Nach Abschluss dieser Maßnahme wurde der Fokus auf inkomplette Parameter gelegt. So fehlten insbesondere bei Patienten, die extern ambulant betreut wurden, in den Unterlagen der Pumpenakten die Dosis bzw. die Dosisentwicklung. Dennoch wurden alle stationären Patientenakten aus dem Archiv angefordert und analysiert, denn viele Patienten mit fehlenden Parametern wurden in der Uniklinik Köln operiert (beispielsweise „Pumpenwechsel“) oder hatten externe Befunde in den Akten abgeheftet, die für die Dosen verwenden konnten.

Im weiteren Schritt wurden für die Analyse der Gewichtsentwicklung in den Akten die Patientenkurven, Anästhesieprotokolle, externe Heim- sowie Pflegeberichte herangezogen und systematisch aufgearbeitet. Bei jeder Aufnahme des Patienten wird in der pflegerischen Dokumentation Körpermengewicht und -größe vermerkt.

Durch die OP-Berichte und Entlassungsbriebe konnte die genaue Diagnose erfasst werden, die für die Unterteilung der Krankheitsätiologie unerlässlich ist.

Es wurden insgesamt 415 Ambulanzakten bearbeitet, wobei 374 Patienten über mehr als einen Eintrag verfügten. Nach Zusammentragen aller Daten, wie in Abbildung 15 dargestellt, zeigte sich für 105 Patienten ein vollständiger Datensatz, dieser bestand aus den folgenden Parametern:

- Demografische Patientendaten (Alter, Geschlecht)
- Dosis der intrathekalen Therapie bei Entlassungszeitpunkt von dem stationären Aufenthalt nach der Implantation, nach einem Jahr (± 2 Monate) und nach zehn Jahren (± 1 Jahr).
- Körpergröße
- Körpermengewicht des Patienten bei Entlassungszeitpunkt der Implantation, nach einem Jahr (± 2 Monate) und nach zehn Jahren (± 1 Jahr).
- Art des Medikamentes (Baclofen)
- Genaue Diagnose

Für jeden Patienten wurden für den kompletten Behandlungsverlauf an den deklarierten Messzeitpunkten eine Dosisverlaufs- sowie Gewichtskurve im Sinne einer Längsschnittstudie erstellt. Ziel war es, einen Vergleich der intrathekal zugeführten Tagesdosis des Medikaments zwischen Startdosis, Applikation nach einem Jahr und nach zehn Jahren, jeweils unterteilt in eine der folgenden drei Ätiologiegruppen, zu erstellen: spinal-assoziierte, zentral-assoziierte und MS-assoziierte Spastik. Innerhalb der Gruppe wurde vom jeweiligen Patientenkollektiv der

Mittelwert der Dosis nach Zeitraum 0, 1 und 10 Jahren ermittelt, um einen Vergleich zu vereinfachen.

Im zweiten Schritt wurde der jeweilige BMI zum Startzeitpunkt der Baclofentherapie ermittelt (Berechnung aus Körpergröße und -gewicht). Auch hierbei wurden pro Patienten drei Datensätze analog zu den Zeitpunkten der Dosisentwicklung erhoben.

3.2. Darstellung der Ergebnisse

Für die statistischen Analysen wurde Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) verwendet. Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Eine grundsätzliche Darstellung der Daten wurde mithilfe der deskriptiven Statistik durchgeführt. Etwaige signifikante Unterschiede zwischen den drei Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Dosishöhe bzw. BMI wurden mittels des H-Tests (Kruskal-Wallis-Tests) berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Untersuchungsgruppe

Insgesamt konnten 105 Patienten in das 10-Jahres Follow-up mit vollständigen Datensätzen einbezogen werden. Drei Patienten konnten allerdings keiner der drei Gruppen zugeordnet werden, womit sie aus der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen wurden (Abbildung 16).

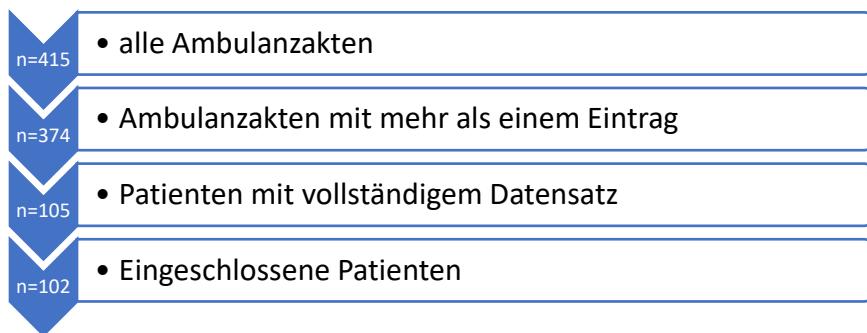


Abbildung 16: Flowchart: Anzahl der Patienten im Laufe des Arbeitsprozesses.

Von den verbleibenden 102 Patienten waren 49 weiblich und 53 männlich, das Durchschnittsalter über alle drei Gruppen hinweg lag zum Zeitpunkt der Operation bei 37,0 Jahre ($5-69 \pm 14,5$). Es wurden 55 Gasdruckpumpen, 42 elektrisch betriebene und 5 sogenannte Hybridpumpen implantiert (Tabelle 8).

| | N | % | Min. | Max. | Mean | SD |
|----------------------------|-----|------|------|------|------|------|
| Männliche Patienten | 53 | 52,0 | - | - | - | - |
| Weibliche Patienten | 49 | 48,0 | - | - | - | - |
| Alter zum OP-Zeitpunkt | 102 | - | 5 | 69 | 37,0 | 14,5 |
| Gasdruck-Pumpen | 55 | 54 | - | - | - | - |
| Elektrische Pumpen | 42 | 41,1 | - | - | - | - |
| Hybrid-Pumpen | 5 | 4,9 | - | - | - | - |
| Diagnose „zentral-bedingt“ | 62 | 60,8 | - | - | - | - |
| Diagnose „spinal-bedingt“ | 19 | 18,6 | - | - | - | - |
| Diagnose „MS-bedingt“ | 21 | 20,6 | - | - | - | - |

Tabelle 8: Demografische Daten der Untersuchungsgruppe.

Das nachstehende Diagramm gibt eine Übersicht über die implantierten Pumpentypen. Insgesamt wurden 9 verschiedene Pumpentypen implantiert.

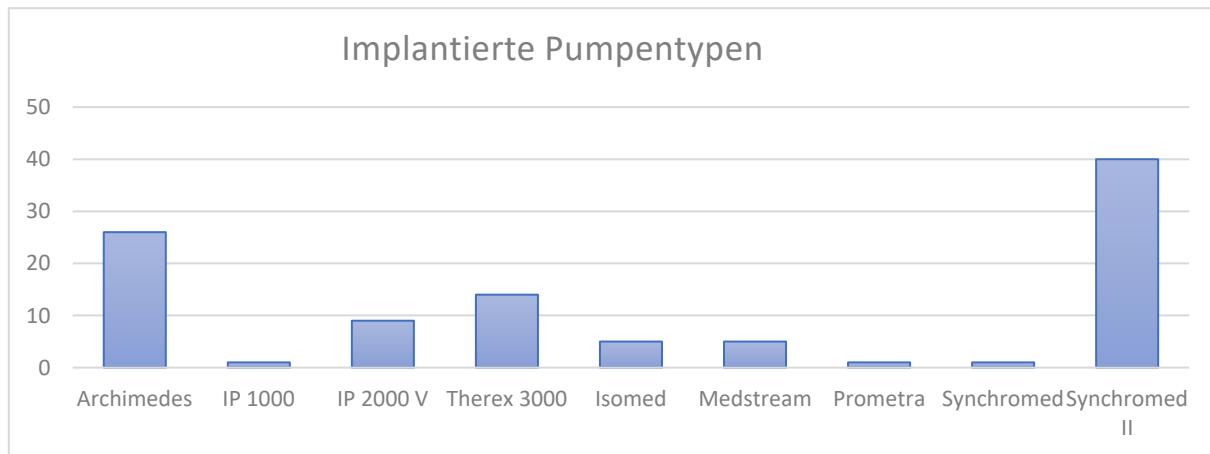


Abbildung 17: Diagramm: Darstellung der implantierten Pumpentypen (Y-Achse: Anzahl der Pumpen, X-Achse: Pumpentyp).

4.2. Dosishöhe und ihre Entwicklung im Untersuchungszeitraum

4.2.1. Deskriptive Darstellung der Dosishöhe und -entwicklung

Der Gruppe 1, der zentralen Spastikgenese (Schädel-Hirn-Trauma, ZNS-Einblutung, Apoplex, ZNS-Infektion, hypoxischer Hirnschaden) konnten 62 Patienten zugeordnet werden. Die Startdosis zum Entlassungszeitpunkt aus dem Krankenhaus betrug im Mittelwert 102,66 µg (SD ±30,9 µg). Nach einem Jahr (± 2 Monate) betrug die Dosis im Schnitt bereits 402,29 µg (SD ± 300,2 µg), nach zehn Jahren (± 6 Monate) betrug die Dosis 578,74 µg (SD ± 421,2 µg). Der Mittelwert dieser Gruppe war hinsichtlich der Dosis zu allen drei Messzeitpunkten der höchste.

| Gruppe | MW Startdosis | MW Startdosis + 1a | Differenz in % | MW Startdosis + 10a | Differenz in % |
|---------|---------------|--------------------|----------------|---------------------|----------------|
| Zentral | 103,11 | 400,33 | 288 % | 576,26 | 44 % |
| Spinal | 84,72 | 308,61 | 264 % | 546,94 | 77 % |
| MS | 82,74 | 226,95 | 174 % | 320,62 | 41 % |

Tabelle 9: Dosisentwicklung der Gruppen über den gesamten Follow-up-Zeitraum

Der Gruppe 2, die Gruppe der spinalen Genese (Verletzung des Rückenmarkes durch Infektion, Einblutung, Entzündung oder Trauma des Rückenmarkes) konnten 19 Patienten zugeordnet werden. Die Startdosis zum Entlassungszeitpunkt betrug im Schnitt 82,89 µg (SD ± 30,7 µg), nach einem Jahr (± 2 Monate) 296,3 µg (SD ± 224,6) und nach zehn Jahren (± 6 Monate) 522,63 µg (SD ± 425,97).

Die durch Multiple-Sklerose (MS)-bedingte Spastik wurde als Gruppe 3 definiert. Dieser Gruppe konnten 21 Patienten zugeordnet werden. Die Startdosis betrug 82,7 µg (SD ± 39,3), die Dosis nach einem Jahr (± 1 Monat) 226,95 µg (SD ± 193,3 µg) und die Enddosis nach zehn Jahren (± 6 Monate) 320,6 µg (SD ± 261,4) (Tabelle 9 und Abbildung 17).

Nach der Dosisfindungsphase bei allen drei Gruppen – die stärkste Dosisänderung findet im ersten Jahr statt (Abbildung 17) – kommt es zu einer Abflachung der Dosisentwicklung über alle Gruppen hinweg in einem Follow-up von zehn Jahren.

Zusätzlich kommt es zu einer Angleichung und nahezu identischen Tagesdosis von Patienten mit zentraler oder spinaler Genese, wohingegen die Dosis bei MS-assoziierten Spastikpatienten sowohl nach einem Jahr als auch nach zehn Jahren deutlich geringer ausfällt.

In der zentralen Gruppe ist eine 288%ige Steigerung im ersten Jahr, in den folgenden 9 Jahren bis zum Endpunkt lediglich 44 % zu beobachten. In der spinalen Gruppe kann in der Dosisanpassungsphase eine 264%ige, danach in 9 Jahren eine 77%ige Steigerung festgestellt werden. In der MS Gruppe ist eine Steigerung von 174 % im ersten, in den folgenden 9 Jahren von 41 % zu sehen.

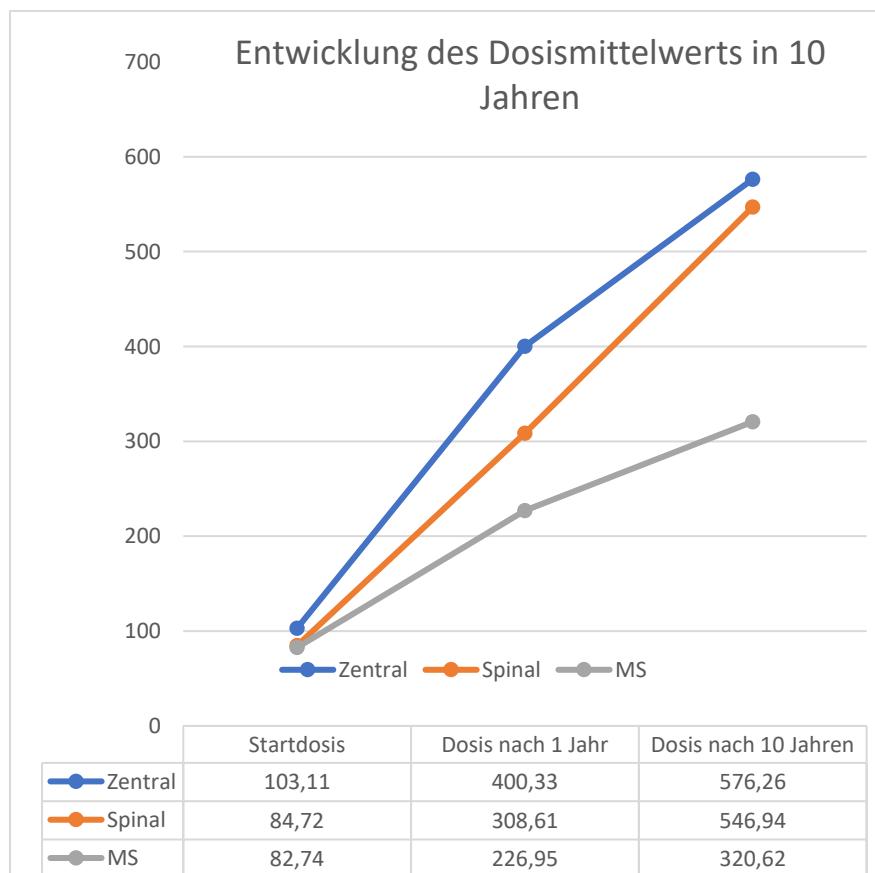


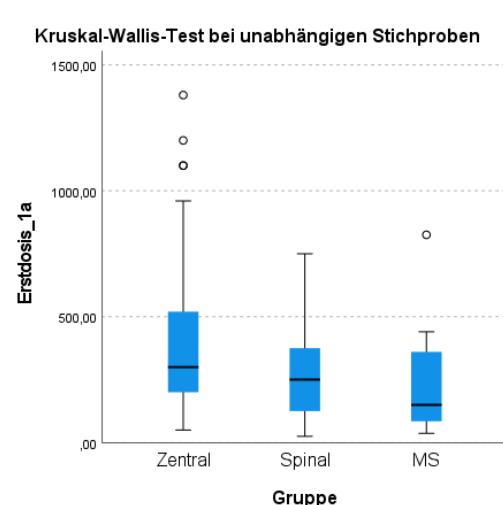
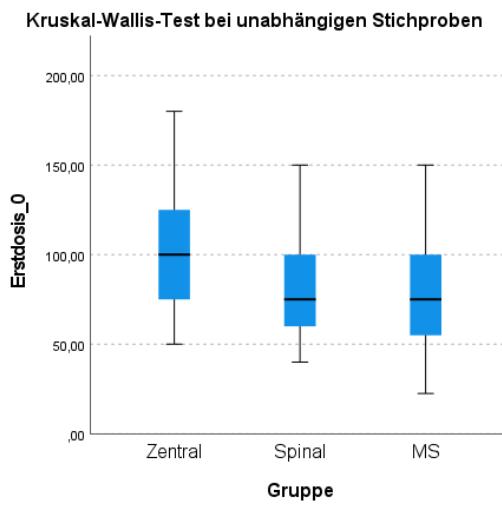
Abbildung 18: Dosisentwicklung im ersten Jahr. Y-Achse: Dosis Baclofen in µg.

4.2.2. Unterschiedstestung hinsichtlich der Dosishöhe zwischen den Gruppen

Wie bereits weiter oben angemerkt, wurde für die Unterschiedstestungen (sowohl bezüglich der Dosis als auch des BMI) der Kruskal-Wallis-Tests (H-Test) herangezogen. Grund dafür sind die fehlende Normalverteilung der Daten sowie die unterschiedlichen Varianzen innerhalb der Untersuchungsgruppen. Somit waren die Voraussetzungen für eine einfaktorielle ANOVA nicht erfüllt.

Beim Gruppenvergleich der jeweiligen Messzeitpunkte konnten hinsichtlich der Dosishöhe signifikante Unterschiede festgestellt werden. Aus Gründen der besseren Leserlichkeit werden hier nur die signifikanten Gruppenunterschiede dargestellt.

- Erstdosis ($p = 0,007$): Zwischen der Gruppe 3 (MS) und der Gruppe 1 (Zentral) lag die Signifikanz bei (0,032) und bei der Gruppe 1 (Zentral) sowie 2 (Spinal) ergab sich ebenso ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erstdosis ($p = 0,045$).
- Zweiter Messzeitpunkt ($p = 0,021$): Hier konnte ein erneuter signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dosis zwischen der ersten und der dritten Gruppe festgestellt werden ($p = 0,013$).
- Dritter Messzeitpunkt ($p = 0,017$): Auch hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der ersten und der dritten Gruppe ($p = 0,017$).



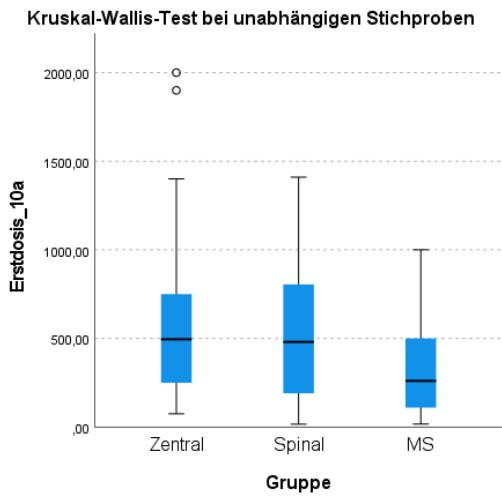


Abbildung 19: Boxplots zur Darstellung der Mittelwerte der Dosen zu allen Messzeitpunkten unterteilt nach den Gruppen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die zentrale Gruppe im Vergleich zu der spinalen als auch der MS-Gruppe zu den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten eine signifikant höhere Dosis erhielt. Zum dritten Untersuchungszeitraum ergab sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen der zentralen und der MS-Gruppe, wobei erstere wiederum eine höhere Dosis erhielt. Die zentrale und spinale Gruppe näherten sich einander hinsichtlich der durchschnittlichen Dosishöhe an und es kam zu keinem signifikanten Unterschied mehr.

4.3. BMI und dessen Entwicklung im Untersuchungszeitraum

4.3.1. Deskriptive Darstellung des BMI

Die Entwicklung des BMI konnte wie folgt beobachtet werden (Tabelle 10):

In der ersten Gruppe (zentral, n=62) betrug der Mittelwert des BMI der Patienten zum Implantationszeitpunkt 21,8 ($SD \pm 4,9$), welches nach der WHO-Klassifikation als „normalgewichtig“ gilt (Range 14,30-44,10). Nach einem Jahr intrathekaler Therapie betrug der Mittelwert des BMI 22,47 ($SD \pm 4,6$; Range 14,50-43,50). Dies ergibt einen prozentuellen Anstieg um 3,07 % des BMI. Am Endpunkt nach zehn Jahren lag dieser bei 23,64 ($SD \pm 4,93$, Range 14,69-41,40), welches wiederum einem Anstieg von 5,25 % entspricht. Über den gesamten Beobachtungszeitraum ergibt sich somit ein Anstieg des BMI in Höhe von 8,49 %.

| | MW_0 | MW_1a | Entwicklung | MW_10a | Entwicklung | Gesamt_10a |
|----------------|-------|-------|-------------|--------|-------------|------------|
| Zentral | 21,80 | 22,47 | 3,07 % | 23,65 | 5,25 % | 8,49 % |
| Spinal | 26,05 | 26,05 | 0,00 % | 25,14 | -3,49 % | -3,49 % |
| MS | 22,45 | 22,95 | 2,23 % | 23,60 | 2,83 % | 5,06 % |

Tabelle 10: Entwicklung des BMI über den gesamten Follow-up-Zeitraum.

In der zweiten Gruppe (spinal, n=19) betrug (spinal, n=19) der Mittelwert des BMI zum Startzeitpunkt 26,04 und ist somit als „leicht übergewichtig“ zu klassifizieren. Die Standardabweichung lag bei \pm 4,34 (Range 15,90-35,00). Nach einem Jahr war der Mittelwert noch exakt identisch bei 26,04, es ergab sich lediglich eine Änderung in der Standardabweichung (\pm 4,66) bei einer Range von 15,50-36,30. Nach zehn Jahren lag der Mittelwert des BMI bei 25,14 (sd \pm 5,33, range 13,50-25,14). Somit konnten eine BMI- und somit Gewichtsabnahme von 3,49 % über den Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden.

In der dritten Gruppe (MS, n=21) zeigte sich der BMI-Mittelwert zum Startzeitpunkt bei 22,44 (SD \pm 4,12, range 16,90-32,30). Nach einem Jahr lag der BMI-Mittelwert leicht zunehmend bei 22,94 (SD \pm 3,92, range 17,10-31,90). Dies entspricht einer Steigerung des BMI von 2,23 %. Der Endpunkt des BMI-Mittelwertes nach zehn Jahren betrug 23,60 (SD \pm 3,56, range 18–31,50), was in den neun Jahren eine Steigerung von 2,83 % bedeutet. Über den gesamten Beobachtungszeitraum kann eine 5,06%ige BMI-Zunahme beobachtet werden.

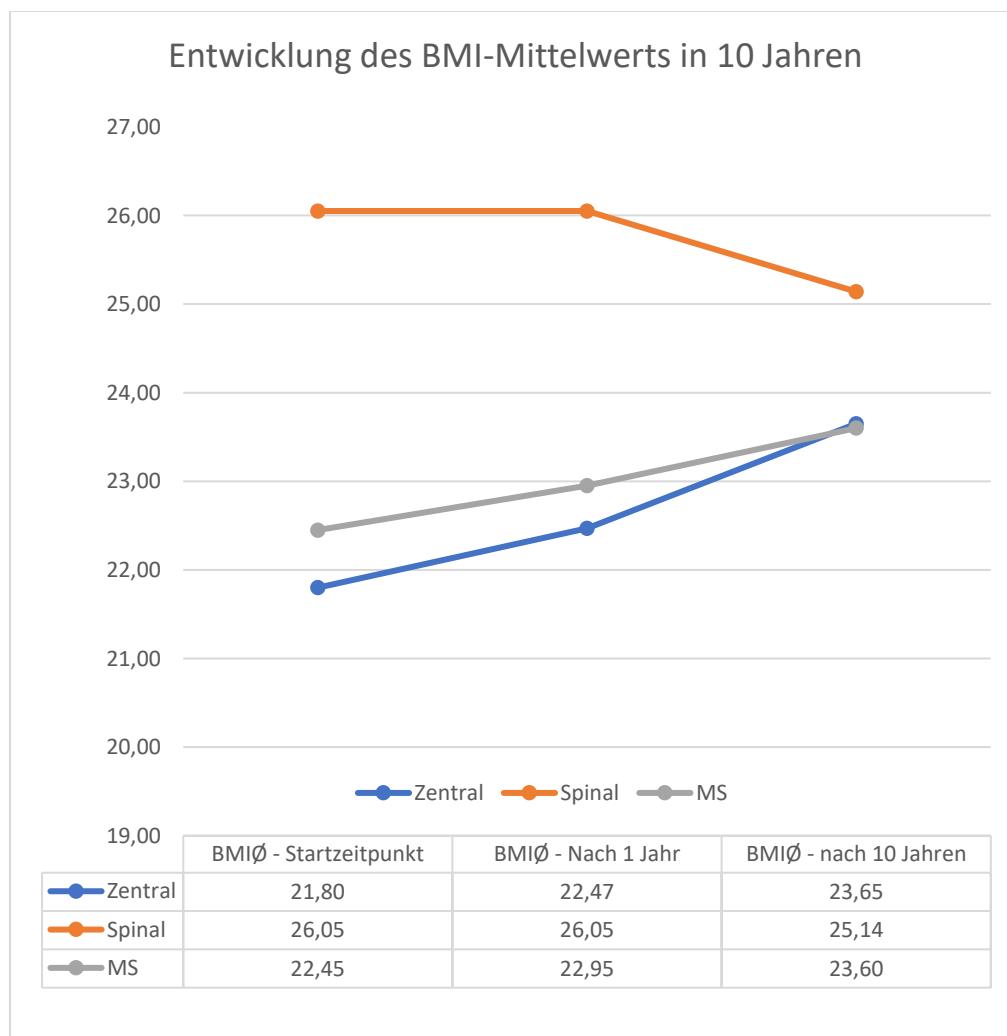


Abbildung 20: Entwicklung des BMI innerhalb des Untersuchungszeitraums.

1.1.1. Unterschiedstestung hinsichtlich des BMI zwischen den Gruppen

Beim Gruppenvergleich der jeweiligen Messzeitpunkte konnten hinsichtlich des BMI ebenfalls signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Folgende Gruppenunterschiede ergaben sich:

- BMI zum Startzeitpunkt ($p = 0,001$): Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der ersten (zentral) und der zweiten Gruppe (spinal) sowie der zweiten und der dritten Gruppe (MS-Erkrankung) ($p = 0,001$ und $p = 0,028$).
- Zweiter Messzeitpunkt ($p = 0,005$): Hier ergab sich erneut ein signifikanter Unterschied des BMI zwischen der zentralen und der spinalen Gruppe ($p = 0,005$), jedoch keiner mehr zwischen der zweiten (spinal) und dritten Gruppe.
- Dritter Messzeitpunkt: Der Kruskal-Wallis-Test war nicht signifikant.

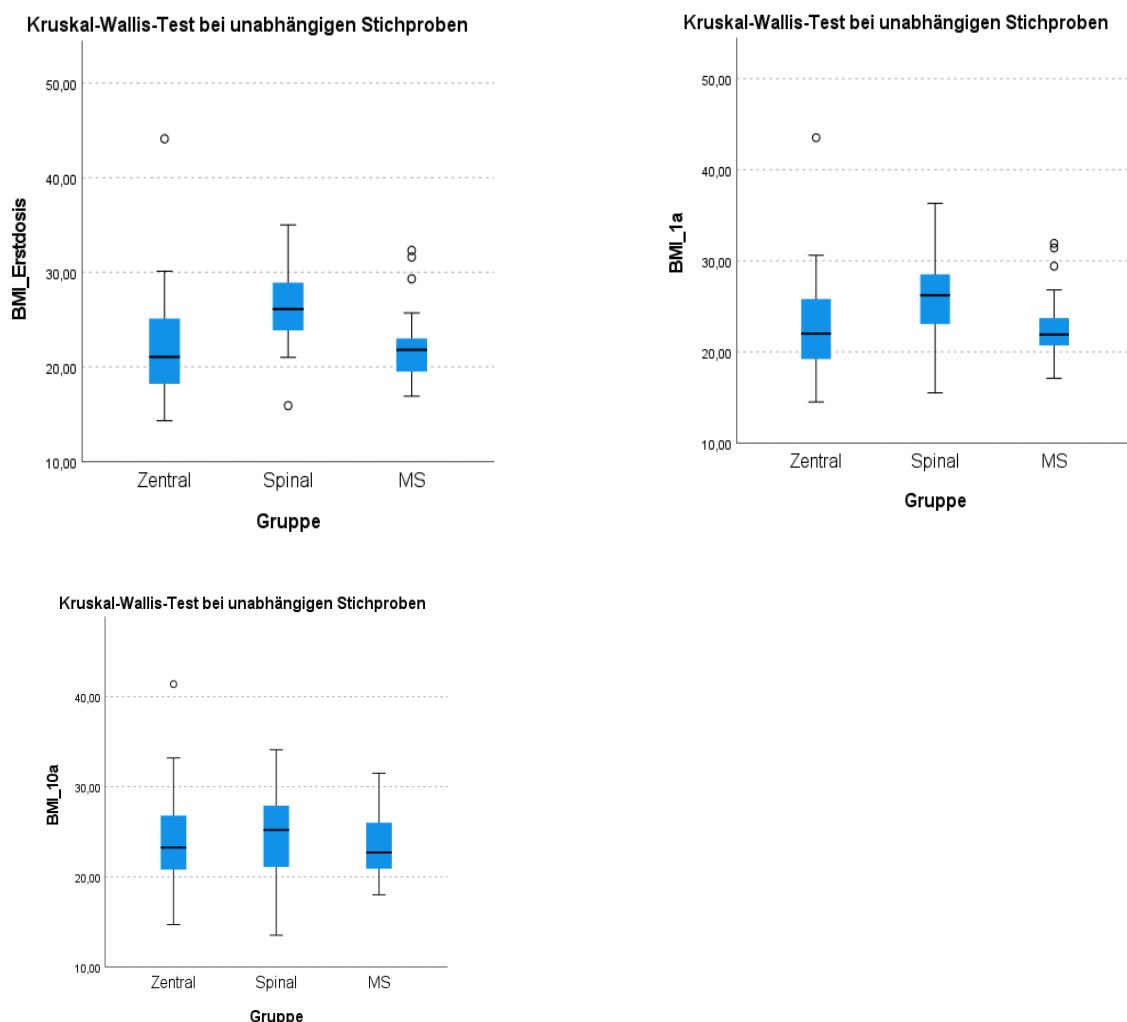


Abbildung 21: Boxplots zur Darstellung der Mittelwerte des BMI zu allen Messzeitpunkten unterteilt nach Gruppe.

Zusammenfassend kann festhalten werden, dass es am ersten Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen der zentralen und spinalen Gruppe sowie der spinalen und MS-Gruppe festgestellt werden konnten. Bei beiden Gruppenvergleichen hatte die spinale Gruppe einen jeweils höheren BMI.

Beim zweiten Messzeitpunkt kam es erneut zu einem signifikanten Unterschied zwischen der spinalen und der zentralen Gruppe, wobei die erstere weiterhin einen höheren BMI verzeichnete.

Am dritten Messzeitpunkt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Lediglich deskriptiv konnte festgestellt werden, dass der durchschnittliche BMI der spinalen Gruppe etwas abnahm, dafür aber der jeweils anderen Gruppen leicht zunahm.

4.4. Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse

In der nachstehenden Tabelle werden alle signifikanten Ergebnisse dargestellt:

| Messzeitpunkt | | Zentral | Spinal | MS |
|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| Zentral | <i>Start</i> | | Dosis BMI | Dosis |
| | <i>Nach 1 Jahr</i> | | BMI | Dosis |
| | <i>Nach 10 Jahren</i> | | | Dosis |
| Spinal | <i>Start</i> | Dosis BMI | | |
| | <i>Nach 1 Jahr</i> | BMI | | BMI |
| | <i>Nach 10 Jahren</i> | | | |
| MS | <i>Start</i> | Dosis | | |
| | <i>Nach 1 Jahr</i> | Dosis | | |
| | <i>Nach 10 Jahren</i> | Dosis | | |

Tabelle 11: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse.

5. Diskussion

In dieser Dissertation wurden die Daten von 102 Patienten mit einer intrathekalen Baclofenpumpe in einem Zehn-Jahres Follow-up retrospektiv untersucht. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Ursache der Spastikgenese gelegt, um eine verbesserte Vergleichbarkeit zu gewährleisten: Zentral, spinal und MS. Die Dosisentwicklung und der BMI zu je drei Messzeitpunkten in ebenjenen zehn Jahren wurden herausgearbeitet und analysiert. Statistische Unterschiede hinsichtlich der Dosis- und BMI-Entwicklung in Abhängigkeit der Ätiologie wurden berechnet.

In der ersten Gruppe (zentral) betrug die Startdosis zum Entlassungszeitpunkt aus dem Krankenhaus im Mittelwert 102,66 µg (SD ± 30,9 µg). Nach einem Jahr (± 2 Monate) betrug die Dosis im Schnitt bereits 402,29 µg (SD ± 300,2 µg), nach zehn Jahren (± 6 Monate) 578,74 µg (SD ± 421,2 µg).

Die Startdosis in Gruppe 2 (spinal) betrug zum Entlassungszeitpunkt im Schnitt 82,89 µg (SD ± 30,7 µg), nach einem Jahr (± 2 Monate) 296,3 µg (SD ± 224,6) und nach zehn Jahren (± 6 Monate) 522,63 µg (SD ± 425,97).

Die durch Multiple-Sklerose bedingte Spastik wurde als Gruppe drei definiert. Die Startdosis betrug 82,7 µg (SD ± 39,3), die Dosis nach einem Jahr (± 1 Monat) 226,95 µg (SD ± 193,3 µg) und die Enddosis nach zehn Jahren (± 6 Monate) 320,6 µg (SD ± 261,4).

Die zentrale Gruppe zeigte in den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten eine signifikant höhere Dosis, sowohl als die spinale als auch die MS-Gruppe. Am dritten Untersuchungszeitraum ergab sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen der zentralen und der MS-Gruppen. Die zentrale und spinale Gruppe näherten sich hinsichtlich der durchschnittlichen Dosishöhe an und es kam zu keinem signifikanten Unterschied mehr.

In der ersten Gruppe konnte eine Zunahme des BMI von 8,49 % über die zehn Jahre nach Beginn der Therapie beobachtet werden. Zum Implantationszeitpunkt lag dieser bei 21,8 (SD ± 4,9), nach einem Jahr intrathekaler Therapie betrug der Mittelwert des BMI 22,47 (SD ± 4,6) und zum Endpunkt nach zehn Jahren 23,64 (SD ± 4,93).

In der zweiten Gruppe betrug der Mittelwert des BMI zum Startzeitpunkt 26,04 (SD ± 4,34). Nach einem Jahr war der Mittelwert noch exakt identisch bei 26,04, es ergab sich lediglich eine Änderung in der Standardabweichung (± 4,66) bei einer Range von 15,50-36,30. Nach zehn Jahren lag der Mittelwert des BMI bei 25,14 (SD ± 5,33). Somit konnten eine BMI- und somit Gewichtsabnahme von 3,49 % über den Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden.

In der dritten Gruppe konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum eine 5,12%ige BMI-Zunahme beobachtet werden. Der BMI-Mittelwert lag zum Startzeitpunkt bei 22,44 ($SD \pm 4,12$). Nach einem Jahr war der BMI-Mittelwert leicht zunehmend bei 22,94 ($SD \pm 3,92$) zu verorten. Dies entspricht einer Steigerung des BMI von 2,23 %. Der Endpunkt des BMI-Mittelwertes nach zehn Jahren betrug 23,60 ($SD \pm 3,56$).

Der erste Messzeitpunkt zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der zentralen und spinalen Gruppe sowie der spinalen und MS-Gruppe.

Beim zweiten Messzeitpunkt kam es erneut zu einem signifikanten Unterschied zwischen der spinalen und der zentralen Gruppe.

Am dritten Messzeitpunkt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Lediglich deskriptiv konnte festgestellt werden, dass der durchschnittliche BMI der spinalen Gruppe etwas abnahm, dafür aber der jeweils anderen Gruppen etwas zunahm.

5.1. Dosisentwicklung

Entsprechend dem Titel dieser Arbeit wurde zunächst die Dosisentwicklung anhand der drei Ätiologien und im Anschluss in denselben Gruppen und Messzeitpunkten der BMI-Verlauf analysiert.

Nach der Implantation des ITK-Systems ist zunächst die Findung der optimalen Dosis entscheidend. Bei Entlassung aus der stationären Behandlung nach Implantation zeigte sich eine deutlich höhere Dosis der zentralen im Vergleich zur Gruppe 2 oder 3. Zu erklären ist dies durch die Spastikschwere und die Anzahl der betroffenen Muskelpartien.

Nach der Entlassung beginnt die Dosisfindungszeit („adjustment time“). In dieser Phase kommt es zu einem steilen Anstieg der Dosis, ehe es in eine Erhaltungsphase übergeht.

Die „adjustment time“ kann zwei Jahre⁵⁸, drei Jahre⁶⁶ oder ein Jahr^{56,70} dauern. Jede weitere Steigerung nach dieser „adjustment time“ um über 100µg Tagesdosis innerhalb eines Jahres ist nach dieser Zeit ein Indikator für ein katheterassoziiertes Problem^{41,48,57}.

In der vorliegenden Arbeit scheint die „adjustment time“ nach einem Jahr weitestgehend abgeschlossen zu sein, wenn auch im gegenständlichen Kollektiv in der spinalen Gruppe ein stärkerer Anstieg als in der zentralen oder MS-assoziierten Gruppe in den darauffolgenden Jahren zu verzeichnen ist (vgl. Tabelle 9). Der Grund hierfür könnte der in unserer Arbeit definierte erste Messzeitpunkt sein (1 Jahr \pm 2 Monate), da die Dosisfindungsphase in der spinalen Gruppe evtl. bislang nicht abgeschlossen sein und somit zu einem stärkeren Anstieg

über die nächsten Jahre führen könnte. Auch die anderen hier genannten Arbeiten berichten von einer „adjustment time“ von ca. 1–3 Jahren; dabei stellt nur die Arbeit in der Gruppe des spinalen Kollektives von Draulans et al. mit fünf Jahren eine Ausnahme dar⁵⁸. Nach der Dosisfindung ist ein moderater Anstieg über die nächsten Therapiejahre zu verzeichnen. In der vorliegenden Arbeit konnte zwischen dem Ende des ersten Jahres und nach Ablauf von zehn Jahren – dem Endpunkt der Studie – ein moderater Zuwachs der Dosis in allen drei Gruppen festgestellt werden. Aufgrund der Wahl der Messzeitpunkte, insbesondere nach einem und nach 10 Jahren in der vorliegenden Arbeit, kann nicht nachvollzogen werden, ab wann exakt die Dosisfindungsphase in die Erhaltungsphase überging.

Nach Findung der optimalen Dosis bzw. der adjustment time zeigte sich in der Arbeit von Plassat et al. kein weiterer Dosisanstieg über die nächsten vier Jahre⁶⁷. Ein fehlender moderater Anstieg im Gesamtkollektiv muss kritisch hinterfragt werden, denn die Spastik ist in vielen Fällen keine stabile Erkrankung und somit sollte – auch nach Findung der optimalen Dosis – eine stete Evaluierung zumindest einmal pro Jahr oder – noch besser – während der Pumpenfüllungen erfolgen. Im klinischen Alltag wird jeder Patient in der Poliklinik bei der Befüllung zusätzlich körperlich untersucht, um einen eventuellen Dosisänderungsbedarf zu erfassen.

Zudem ist aufgrund der teils deutlichen Dosisunterschiede zwischen den Gruppen, die in dieser Arbeit beschrieben wurden und auch in der Literatur ähnlich beschrieben werden, eine ätiologiebasierte Evaluierung hilfreich. Im Zuge der Literaturrecherche zeigte sich, dass ähnliche Studien bezogen auf die Größe der Patientenpopulation¹⁰³ und Länge des Follow-up-Zeitraumes die Dosis⁶⁸ ätiologieunabhängig evaluierten, sodass ein Vergleich mit diesen Studien nur bedingt möglich ist. Für die klinische Translation der Ergebnisse sind aber homogenere Subpopulationen entscheidend, um Empfehlungen zu generieren. Natale et al. postulieren ebenso die Unterteilung in zentral, spinal und MS für künftige Studien⁷².

Im klinischen Alltag ist auch die Zielsetzung der Behandlung wichtig, eine reine Spasmolyse bei SMD ist kein hinreichender Marker für einen Behandlungserfolg, da diese nicht automatisch zu einer Besserung der ADL führt. Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Arbeit konnten wir keine ADL generieren, was sicherlich als Limitation (s. u.) zu bewerten ist.

Die Vergleichbarkeit der heterogenen Studien ist zudem limitiert, wenn die Follow-up-Intervalle kürzer, die Patientenpopulationen deutlich kleiner sind oder die Follow-up-Zeit zusammengezogen wird („Mean Follow-up time“ anstatt eines einheitlichen Zeitintervalls im Sinne einer einheitlichen Längsschnittstudie).

Aufgrund der Datenlage als auch der Erfahrung des klinischen Alltages muss sowohl bei oraler, aber vor allem bei intrathekaler Therapieform mit Baclofen, individuell anhand des therapeutischen Effektes die optimale Dosis ermittelt und eingestellt werden. Die bisherige Empfehlung, beispielsweise von der „expert panel consulted on best practices“ von Boster et al. aus dem Jahr 2016, wonach die Dosierung stets individuell bestimmt werden soll, ist nach wie vor aktuell¹⁰⁴. Dieser Umstand erschwert allerdings eine Richtlinienbildung, da die individuellen Unterschiede eine große Bandbreite aufweisen (siehe Standardabweichung unter dem Kapitel „Deskriptive Darstellung der Dosishöhe und -entwicklung“). Eine Bestimmung des Spiegels, wie es teilweise bei anderen Medikamenten angezeigt ist, ist daher nicht zielführend.

Trotz dieser großen Unterschiede können aus den vorhandenen Daten und der Literaturrecherche Annäherungsrichtlinien und Dosisziele je nach Ätiologie zumindest andiskutiert werden¹⁰⁴. Ohne ätiologische Unterteilung wären die Unterschiede in der Dosishöhe (noch) größer und insbesondere auch die Zielsetzungen sehr divergierend, wonach die Vergleichbarkeit gar nicht mehr gegeben wäre. In Zukunft sollten daher (noch) homogenere Subgruppen erzeugt werden.

5.2. Gewichtsverlauf

Neben dem Dosisverlauf wurde der BMI im gleichen Zeitraum und in gleicher Ätiologieeinteilung evaluiert. In der Literatur wurde eine weitere Subunterteilung der spinalen Gruppe unternommen, welche weitere Erkenntnis bezüglich des Verlaufs der SMD-Erkrankung lieferte⁸⁹. Eine sub-TH6 oder supra-TH6 Läsion des Rückenmarkes können – womöglich durch den Einfluss des zerstörten bzw. intakten sympathischen Nervensystems – höhere (sub TH6) oder niedrigere (supra TH 6) BMR nach sich ziehen. Eine 300 % niedrigere Katecholaminrate im Blutplasma konnte bei supra TH6 Verletzungen im Verlauf nachgewiesen werden als in der Kontrollgruppe der sub TH6-Verletzten Patienten⁹⁰.

In unserem spinalen Kollektiv zeigte sich nach einem Jahr ab Beginn der ITB-Therapie ein signifikanter Unterschied zwischen der spinalen und der zentralen Gruppe. Eine Gewichtsabnahme konnte nach zehn Jahren festgestellt werden, welche sich allerdings nicht signifikant im Vergleich zu den anderen Ätiologien zeigte.

Nach dem Querschnittereignis tritt eine immobilisierungsassoziierte Veränderung in der Körperzusammensetzung ein^{89,90}. Sie führt aufgrund der Inaktivität und Immobilisierung zunächst zu einer Muskelatrophie, zudem zu einer Steigerung des Fettgewebes und spiegelbildlich zu einer Senkung des fettfreien Gewebes. Bei ca. 70 % aller Querschnittspatienten tritt eine SMD auf¹⁰⁵. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass das

Auftreten der Spastik bzw. SMD zu einer Besserung des Glukosehaushaltes führt, die BMR steigert und dadurch das Auftreten eines metabolischen Syndroms verhindern kann. Spastische Para- bzw. Tetraplegien führen zu einem 22% größeren Muskelumfang als schlaffe Plegien⁹¹. Die Autoren Jeon et al. verweisen auf die immer noch fehlenden Arbeiten bezogen auf den Einfluss der Spastizität auf die BMR und BMI⁹⁰. Hemingway et al. propagieren, dass die Ernährung stets den neuen Gegebenheiten nach Einleitung einer spasmolytischen Therapie angepasst werden soll¹⁰⁶. Ob die intrathekale Therapie bei spinal bedingten Spastikpatienten längerfristig zu einer Gewichtsveränderung führt, konnten weder die bisherigen Veröffentlichungen noch die gegenständliche Arbeit belegen. Lediglich nach einem Jahr konnte diese Arbeit einen signifikanten Unterschied im BMI zwischen der spinalen und der zentralen Gruppe nachweisen.

Vor allem für eine Optimierung der (weiterführenden) Behandlung spielen die Daten für Gewichtsveränderungen eine essenzielle Rolle, um auch Sekundärkomplikationen zu vermeiden.

In der MS-assoziierten Gruppe können zum aktuellen Zeitpunkt keine Vergleiche zu der vorhandenen Literatur gezogen werden. Im gegenständlichen Kollektiv zeigte sich nach zehn Jahren eine moderate BMI-Zunahme von 5 %, welche sich allerdings weder nach einem Jahr noch nach zehn Jahren signifikant zu den anderen Gruppen zeigte.

Wie bereits erwähnt, gibt es starke individuelle Unterschiede in der Ausprägung der Spastik. Jene Patientengruppe mit zentraler Genese sind meist schwerer betroffen. Dauermuskelkontraktionen führen per se zu einem erhöhten Kalorienverbrauch und dadurch könnte die spasmolytische Therapie, die den Wegfall des gesteigerten Tonus bedeutet, zu einem niedrigeren Grundumsatz führen. Gorgey et al. konnten 2008 einen direkten Zusammenhang zwischen der tonischen Aktivität der Muskulatur durch die Spastik und der Gewichtsabnahme beobachten, zudem werde der Prozess der Muskelatrophie, welche durch die Immobilität zu erwarten wäre, durch die spastikassoziierte Dauerkontraktur verlangsamt⁹¹. Ähnliche Beobachtungen wurden von Pang et al. im Jahr 2007 veröffentlicht¹⁰⁷. Insofern scheint es plausibel, dass Spastizität die Expression von endogenem Wachstumshormon und/oder die Wirksamkeit von Insulin-Wachstumsfaktoren fördert und damit das Profil der Körperzusammensetzung verbessern kann¹⁰⁸. Das Wissen hierüber kann unter diesem Aspekt auch für die intrathekale Therapie genutzt werden, sodass kein kompletter spasmolytischer Effekt erreicht wird, um die erwähnten positiven Effekte des spastischen Muskeltonus in die Therapie einzubeziehen. Ohnehin ist das therapeutische Ziel die Verbesserung der Funktionalität denn der rein messbare spasmolytische Effekt. Im hier dargestellten Kollektiv kam es lediglich bei der zentralen Gruppe am Endzeitpunkt zu einer

Gewichtszunahme. Die Gruppe der zentralen Genese ist in der mangelhaften Literaturlandschaft am genauesten erforscht, insbesondere bei pädiatrischen Patienten. So zeigten sich in verschiedenen Studien eine Gewichtszunahme nach Beginn der intrathekalen Baclofentherapie, obwohl keine Änderung in der zugeführten Kalorienanzahl nachgewiesen wurde^{92,94–96}. Ursächlich hierbei scheint weniger der Wirkstoff Baclofen zu sein, sondern vielmehr der spasmolytische Effekt, denn eine Gewichtszunahme in einem ähnlichen Setting wurde von A. Roberts et al. bei Kindern mit gleicher Genese und selektiver dorsaler Rhizotomie beobachtet⁹⁸. Im Umkehrschluss bedeutet es auch, dass Baclofen ohne einen spastischen Habitus bei Verwendung für andere Indikationen nicht zu einem vermehrten Appetit bzw. zur Gewichtszunahme führt¹⁰⁰. Dies bestärkt unsere eingangs erwähnte Hypothese, dass eine effektive Spastikreduktion zu einer Gewichtszunahme führt.

Im Erwachsenenkollektiv konnten analog zu den Kindern ähnliche Ergebnisse zugunsten einer Gewichtszunahme nach Beginn der spasmolytischen Therapie verzeichnet werden⁹⁹.

Nach wie vor wird der Effekt der Spastizität auf den BMI und BMR kontrovers diskutiert. Rein anatomisch-physiologisch unter Bezugnahme der Krankheitsätiologie und -verständnis der Spastik, sollte es einen klaren Zusammenhang geben. In verschiedenen Publikationen und Studien unterschiedlicher Qualität, Messmethoden und Patientenpopulationen konnte die Tendenz der **Gewichtszunahme** nach Beginn der intrathekalen Therapie, insbesondere bei zentraler Genese, gezeigt werden, allerdings sind dies großteils retrospektive Arbeiten. Größer angelegte prospektive Studien mit höherem Evidenzlevel fehlen. In der Arbeit von Nevin et al. aus dem Jahr 2017 zeigt sich nach Einsetzen des Akutereignisses, z.B. Apoplex oder Querschnittsläsion, zunächst eine Gewichtszunahme der Patienten, ehe es dann nach Einsetzen der Spastik zu einer signifikanten Abnahme kam⁹³. Erklärt wurde die Gewichtszunahme durch die Immobilität des Patienten und die Senkung des Grundumsatzes dadurch. Nach Einsetzen der Spastik kommt es dann durch die Dauermuskelkontraktur zu einer deutlichen Steigerung des Grundumsatzes und in Folge zu einer Gewichtsabnahme. Unter diesem Aspekt ist für weitere Studien auch die Dauer der Spastizität vor dem Einsatz der intrathekalen Therapie zu eruieren, welches im vorliegenden Fall leider nicht möglich war und somit als Limitation zu werten ist.

Die eingangs angeführten Fragestellungen konnten großteils beantwortet werden, wobei sie auch von der Literaturlandschaft untermauert wurden. Die bisherigen Ergebnisse in der Literatur mit kleineren Populationen konnten zumindest für die Patienten mit zentraler Spastikgenese bestätigt werden. Die spinalen Ursachen bzw. MS-assoziierte Spastik sind in der aktuellen Literatur größtenteils nicht explizit erwähnt, sodass hier kein valider Vergleich gezogen werden kann. Insbesondere bei Kindern mit einer Spastizität aufgrund eines

hypoxischen Hirnschadens – somit in die Kategorie „zentrale Genese“ einzuordnen – kann der Zusammenhang der Gewichtszunahme nach Beginn der intrathekalen Therapie in der Literatur deutlich gezeigt werden.

Bei Patienten, die sich aufgrund einer **schweren** Spastik, bspw. aufgrund zentraler Genese, in Behandlung begeben, sollte eine routinemäßige Gewichtskontrolle in Betracht gezogen werden, um unerwünschten Gewichtsänderungen vorzubeugen.

Eine Ernährungsbewertung und -beratung kann ebenfalls indiziert sein, um den Betroffenen zu helfen.

Wichtig ist auch die frühzeitige Behandlung von Kindern mit einem intrathekalen System, da durch den spasmolytischen Effekt einer körperlichen Entwicklungsverzögerung vorgebeugt werden kann.

5.3. Limitationen

Als erste Limitation der vorliegenden Arbeit ist der retrospektive Charakter und die deshalb fehlende Erfassung der Zwischenschritte zwischen dem ersten und dem zehnten Jahr zu nennen. Das Einfügen eines weiteren Zwischenschrittes, beispielsweise nach dem zweiten Jahr, wäre nach Analyse der Arbeit von Nutzen gewesen, da in manchen Arbeiten eine Dosisfindungszeit von bis zu 24 Monate beschrieben wird.

Das Auslassen der Zwischenschritte – bei der Evaluierung der Dosis und des BMI – war dennoch eine bewusste Entscheidung, da für die aufgestellten Hypothesen eine große Kohorte mit drei Subgruppierungen und langem Follow-up-Intervall von zehn Jahren notwendig ist, um aussagekräftigere Ergebnisse zu liefern. Ein kürzeres Follow-up-Intervall oder das Einfügen von Zwischenschritten hätte eine Verkleinerung der Kohorte nach sich gezogen, da nicht alle Patienten zu identischen oder zumindest vergleichbaren Zeitpunkten einbestellt wurden und somit die Vergleichbarkeit darunter gelitten hätte.

Dazwischenliegende, außerplanmäßige Interventionen wie infektassoziierte Operationen, Pumpendefekte, Neuimplantationen, Katheterrevisionen oder dergleichen und der eventuelle entsprechende Einfluss auf die Dosierung wurden nicht erfasst. Aus dem klinischen Alltag und der Erfahrung kann berichtet werden, dass nach einer notfallmäßigen Revision, beispielsweise aufgrund eines Pumpen- oder Katheterdefektes, die Dosierung zunächst reduziert wird, um eine Überdosierung zu vermeiden und dann zügig die Ursprungsdosis benötigt und wiederhergestellt wird. Aus diesem Blickwinkel scheint es auch aussagekräftiger zu sein, ein langes Follow-up-Intervall vorzusehen, um dazwischenliegende, nicht natürliche Dosisänderungen (statistisch) ausgleichen zu können.

Weitere Einschränkungen dieser Arbeit sind die nicht erfassten Komorbiditäten der Patienten. So wird angenommen, dass Rauchen, metabolisches Syndrom oder Leber- bzw. Nierenerkrankungen (baclofenmetabolisierende Organe) einen Einfluss auf die Dosis und in Folge das Outcome haben könnten. Auf diese Einschränkung wird auch in anderen Publikationen hingewiesen⁹⁷. In weiteren Studien sollten daher in Anlehnung an diese Arbeit homogenere Kohorten ausgesucht werden, was natürlich zwangsläufig zu einer Reduktion der Stichprobengröße führt, allerdings die Vergleichbarkeit bei gleichzeitiger Reduktion von Störfaktoren steigert. Eine prospektive Studie sollte in Zukunft mit dem Studiendesign angedacht werden, homogene und normalverteilte Daten zu generieren, um bessere Berechnungsmethoden, welche exaktere Interpretationen zulassen, verwenden zu können.

Zudem wurde die Zeitspanne vom Einsetzen der Spastik bis zum Einsatz der intrathekalen Therapie nicht evaluiert. Auf Grundlage der vorhandenen Daten fiel die Entscheidung für die klinische Unterteilung nach der Ätiologie (Zentral vs. Spinal vs. MS), da dies nach aktuellem Kenntnisstand in dieser Art bislang nicht erfolgte und klinisch aufgrund der Heterogenität sinnvoll ist. Weiterhin konnte die hierdurch entstehende Subpopulation besser miteinander verglichen werden.

Trotz der genannten Limitationen ist hervorzuheben, dass die vorliegende Dissertation mit ihrer zusätzlichen Fragestellung der BMI-Entwicklung die größte Population sowie den längsten Follow-up-Beobachtungszeitraum umfasst.

Abschließend ist auszuführen, dass trotz der eingangs erwähnten enormen Prävalenz der Patienten, die an SMD leiden, die intrathekale Therapie – trotz der sowohl in klinischer als auch wirtschaftlicher Hinsicht erwiesenen Effektivität – selten durch die Primärversorger (beispielsweise Neurologen, Rehabilitationsmediziner, Hausärzte) initiiert wird⁴¹. Dies führt zu Problemen bei der Einrichtung und Erweiterung von Strukturnetzwerken, denn die SMD ist eine Erkrankung, die multidisziplinär behandelt werden muss. Die Erweiterung der klinischen Behandlung und der dazugehörigen Dokumentation stellt die Grundlage für weitere wissenschaftliche Arbeiten in diesem Bereich dar, wodurch weitere und genauere Daten generiert werden können, um den Therapieerfolg zu maximieren.

5.4. Conclusio für die Praxis

Die Implantation eines ITK-Systems bei refraktärer Spastik ist ein effizientes, sicheres und auf die Zeit gesehen kostengünstiges Verfahren. Nach der Implantation ist zunächst die Findung der optimalen Dosis entscheidend. In der Ersteinstellung kann man bei schwerer Spastik – so beispielsweise bei zentraler Genese – mit einer höheren Dosis beginnen. Wir empfehlen basierend auf dieser Arbeit eine Range zwischen 50 und 100 μ g zum Entlassungszeitpunkt, je nach Ätiologie bzw. Schwere der SMD.

In der Dosisfindungszeit – die sogenannte „adjustment time“ – kommt es ätiologieunabhängig einem steilen Anstieg der Dosis, ehe es zu einer Erhaltungsphase übergeht. Insbesondere im ersten Jahr muss daher der Patient regelmäßig nachversorgt werden, um die optimale Dosis zu finden. Wir empfehlen 2, 4 sowie 12 Wochen postoperative Nachkontrolle, im Anschluss alle 2-3 Monate monatlich, bis die Dosisfindungszeit abgeschlossen ist. Der beobachtete Anstieg der Dosis stagnierte nach dem ersten Jahr, obwohl individuelle Abweichungen zu berücksichtigen sind. Im klinischen Alltag wird jeder Patient in der Ambulanz der UKK auch nach der Dosisfindungszeit bei der Befüllung zusätzlich körperlich untersucht, um evtl. den Dosisänderungsbedarf zu erfassen.

Anhand der dargelegten Arbeit sowie der Literaturrecherche ist es wichtig, die Ätiologie der Spastik zu berücksichtigen. MS-assoziierte Spastik erfordert weniger ITB, die Dosierungen für die zentralen und peripheren Ursachen nähert sich mit einer längeren Therapiedauer an. Ein plötzlicher Anstieg innerhalb eines Jahres nach der Dosisfindungsphase auf mehr als 100–150 μ g/Jahr könnte auf eine katheterassoziierte Komplikation hinweisen, was ausgeschlossen werden muss, statt immer weiter die Dosis zu erhöhen bei Verdacht auf einen vermeintlichen Gewöhnungseffekt.

Da die Doseskalation variiert, sollten künftige Untersuchungen und Bewertungen diagnose- oder ätiologiebasiert erfolgen. Auch wenn die individuelle Dosis festgelegt wurde, sollte **mindestens** einmal jährlich eine klinische Neubewertung vorgenommen werden, was insbesondere für jene Patienten wichtig ist, die sich selbst nicht mehr äußern können (apallisches Syndrom, schwere zentrale Schädigung o. Ä.).

Eine routinemäßige Gewichtsüberwachung bei Personen, die sich einer Behandlung für schwere Spastik unterziehen, sollte in Betracht gezogen werden, um eine unerwünschte Gewichtsänderung zu verhindern. Auch hierbei sollte man für den Alltag in der Nachversorgung ein eigenes Follow-up-Intervall festlegen. Basierend auf dieser Arbeit und Literaturrecherche sollte das Gewicht insbesondere bei Patienten mit schwerer Spastik (in der Regel bei zentraler Genese) zumindest in jährlichen Follow-ups dokumentiert werden, um

Sekundärkomplikationen zu vermeiden. Eine Ernährungsbewertung und -beratung kann daher bereits nach dem ersten Jahr bei entsprechenden Tendenzen indiziert sein, um den Betroffenen zu helfen.

Besonders wichtig ist die frühzeitige Behandlung von Kindern mit einem intrathekalen System, da durch den spasmolytischen Effekt einer körperlichen Entwicklungsverzögerung vorgebeugt werden kann.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Lance JW. Spasticity: disordered motor control. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, eds. *Spasticity. Disordered motor control.* Chicago: Yearbook Medical Publ, 1980: 458–94.
- 2 Schinwelski MJ, Sitek EJ, Wąż P, Sławek JW. Prevalence and predictors of post-stroke spasticity and its impact on daily living and quality of life. *Neurol Neurochir Pol* 2019; **53**: 449–57. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2019.0067>.
- 3 Merz Therapeutics GmbH. Spastik: Ursachen & Symptome | spastikinfo.de. <https://www.spastikinfo.de/spastik-was-ist-das/> (accessed Apr 11, 2024).
- 4 Huizen J. What is opisthotonus? <https://www.medicalnewstoday.com/articles/318868> (accessed Apr 11, 2024).
- 5 Stahmeyer JT, Stubenrauch S, Geyer S, Weissenborn K, Eberhard S. The Frequency and Timing of Recurrent Stroke: An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int* 2019; **116**: 711–17. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0711>.
- 6 Wissel J, Verrier M, Simpson DM, et al. Post-stroke spasticity: predictors of early development and considerations for therapeutic intervention. *PM&R* 2015; **7**: 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2014.08.946>.
- 7 Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014: 111–22.
- 8 Malhotra S, Pandyan AD, Day CR, Jones PW, Hermens H. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured. *Clin Rehabil* 2009; **23**: 651–58. <https://doi.org/10.1177/0269215508101747>.
- 9 Winter T, J. Wissel. Behandlung der spastizität nach Schlaganfall: Konsultationsfassung zur DGNR-Leitlinie. *Neurologie und Rehabilitation* 2013; **19**: 285–309.
- 10 Katz RT, Dewald JP, Schmit BD. Spasticity. In: Braddom RL, ed. *Physical medicine and rehabilitation.* Philadelphia, Pa.: Saunders, 2000: 592–615.
- 11 Voerman GE, Gregoric M, Hermens HJ. Neurophysiological methods for the assessment of spasticity: the Hoffmann reflex, the tendon reflex, and the stretch reflex. *Disability and Rehabilitation* 2005; **27**: 33–68. <https://doi.org/10.1080/09638280400014600>.
- 12 Biering-Sørensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment: a review. *Spinal Cord* 2006; **44**: 708–22. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101928>.
- 13 Möhür H, Akkuş S. Normal ve Patolojik Yürüme. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N, eds. *Tıbbi rehabilitasyon.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 265–79.
- 14 Maucher IV. Baclofen. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Baclofen_1302 (accessed Mar 31, 2024).

- 15 Bowery N. GABAB receptors and their significance in mammalian pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1989; **10**: 401–07. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(89\)90188-0](https://doi.org/10.1016/0165-6147(89)90188-0).
- 16 Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, et al. Effect of Intrathecal Baclofen on Pain and Quality of Life in Poststroke Spasticity. *Stroke* 2018; **49**: 2129–37. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022255>.
- 17 Herbel JH. Toperison. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tolperison_10129 (accessed Mar 31, 2024).
- 18 Ellis KO, Bryant SH. Excitation-contraction uncoupling in skeletal muscle by dantrolene sodium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1972; **274**: 107–09. <https://doi.org/10.1007/BF00501011>.
- 19 Oreja-Guevara C. Clinical efficacy and effectiveness of Sativex, a combined cannabinoid medicine, in multiple sclerosis-related spasticity. *Expert Rev Neurother* 2012; **12**: 3–8. <https://doi.org/10.1586/ern.12.11>.
- 20 Dorizas A, Krueger N, Sadick NS. Aesthetic uses of the botulinum toxin. *Dermatol Clin* 2014; **32**: 23–36. <https://doi.org/10.1016/j.det.2013.09.009>.
- 21 Lazorthes Y, Sol J-C, Sallerin B, Verdié J-C. The surgical management of spasticity. *Eur J Neurol* 2002; **9 Suppl 1**: 35-41; dicussion 53-61. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1035.x>.
- 22 Vulpius O, Stoffel A. Orthopädische Operationslehre. Stuttgart: F. Enke, 1913.
- 23 Foerster O. Die Behandlung spastischer Lähmungen durch Resektion hinterer Rückenmarkswurzeln. In: Payr E, Küttner H, eds. Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie. Zweiter Band. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1911: 174–209.
- 24 Langerak NG, Lamberts RP, Fieggen AG, Peter JC, Peacock WJ, Vaughan CL. Selective dorsal rhizotomy: long-term experience from Cape Town. *Childs Nerv Syst* 2007; **23**: 1003–06. <https://doi.org/10.1007/s00381-007-0383-9>.
- 25 Bolster EAM, van Schie PEM, Becher JG, van Ouwerkerk WJR, Strijers RLM, Vermeulen RJ. Long-term effect of selective dorsal rhizotomy on gross motor function in ambulant children with spastic bilateral cerebral palsy, compared with reference centiles. *Dev Med Child Neurol* 2013; **55**: 610–16. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12148>.
- 26 Aquilina K, Graham D, Wimalasundera N. Selective dorsal rhizotomy: an old treatment re-emerging. *Arch Dis Child* 2015; **100**: 798–802. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306874>.
- 27 Cook AW, Weinstein SP. Chronic dorsal column stimulation in multiple sclerosis. Preliminary report. *N Y State J Med* 1973; **73**: 2868–72.
- 28 Waltz JM. Spinal cord stimulation: a quarter century of development and investigation. A review of its development and effectiveness in 1,336 cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; **69**: 288–99. <https://doi.org/10.1159/000099890>.

- 29 Siegfried J, Krainick JU, Haas H, Adorjani C, Meyer M, Thoden U. Electrical spinal cord stimulation for spastic movement disorders. *Appl Neurophysiol* 1978; **41**: 134–41. <https://doi.org/10.1159/000102409>.
- 30 Richardson RR, McLone DG. Percutaneous epidural neurostimulation for paraplegic spasticity. *Surg Neurol* 1978; **9**: 153–55.
- 31 Dekopov AV, Shabalov VA, Tomsky AA, Hit MV, Salova EM. Chronic Spinal Cord Stimulation in the Treatment of Cerebral and Spinal Spasticity. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015; **93**: 133–39. <https://doi.org/10.1159/000368905>.
- 32 Nagel SJ, Wilson S, Johnson MD, et al. Spinal Cord Stimulation for Spasticity: Historical Approaches, Current Status, and Future Directions. *Neuromodulation* 2017; **20**: 307–21. <https://doi.org/10.1111/ner.12591>.
- 33 Kim JH, Jung NY, Chang WS, Jung HH, Cho S-R, Chang JW. Intrathecal Baclofen Pump Versus Globus Pallidus Interna Deep Brain Stimulation in Adult Patients with Severe Cerebral Palsy. *World Neurosurg* 2019; **126**: e550-e556. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.092>.
- 34 Lipsman N, Ellis M, Lozano AM. Current and future indications for deep brain stimulation in pediatric populations. *Neurosurg Focus* 2010; **29**: E2. <https://doi.org/10.3171/2010.5.FOCUS1095>.
- 35 Thomas SP, Addison AP, Curry DJ. Surgical Tone Reduction in Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2020; **31**: 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2019.09.008>.
- 36 Gorelick PB, Zych D. James Leonard Corning and the early history of spinal puncture. *Neurology* 1987; **37**: 672–74. <https://doi.org/10.1212/wnl.37.4.672>.
- 37 Pert CB, Kuhar MJ, Snyder SH. Autoradiographic localization of the opiate receptor in rat brain. *Life Sci* 1975; **16**: 1849–53. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(75\)90289-1](https://doi.org/10.1016/0024-3205(75)90289-1).
- 38 Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; **192**: 1357–58. <https://doi.org/10.1126/science.1273597>.
- 39 Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet* 1984; **1**: 1078. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91487-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91487-9).
- 40 Müller H, Zierski J, Dralle D, Krauß D, Mutschler E. Pharmacokinetics of Intrathecal Baclofen. In: Müller H, ed. Local spinal therapy of spasticity. Berlin, Heidelberg: Springer, 1988: 223–26.
- 41 Koulousakis A, Kuchta J. Intrathecal antispastic drug application with implantable pumps: results of a 10 year follow-up study. *Acta Neurochir Suppl* 2007; **97**: 181–84. https://doi.org/10.1007/978-3-211-33079-1_24.
- 42 Ashworth B, Grimby L, Kugelberg E. Comparison of voluntary and reflex activation of motor units. Functional organization of motor neurones. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; **30**: 91–98. <https://doi.org/10.1136/jnnp.30.2.91>.

- 43 Wikimedia. Ort der Applikation des Medikamentes. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/31/Gray770-en.svg> (accessed Apr 01, 2024).
- 44 Ochs G, Ochs GA, Gläser E, eds. Die Behandlung der schweren Spastizität. Baclofen intrathecal - Botulinumtoxin ; Leitfaden für die praktische Anwendung ; 43 Tabellen. Stuttgart: Thieme, 2004.
- 45 Müller H, ed. Local spinal therapy of spasticity. Berlin, Heidelberg: Springer, 1988.
- 46 Knutsson E, Lindblom U, Mårtensson A. Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal) at optimal therapeutic responses in spastic paresis. *J Neurol Sci* 1974; **23**: 473–84. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(74\)90163-4](https://doi.org/10.1016/0022-510x(74)90163-4).
- 47 Dinnendahl V, Fricke U. Arzneistoff - Profile : Basisinformationen über Arzneiliche Wirkstoffe. Eschborn: Govi, 1982.
- 48 Stokic DS, Yablon SA. Neurophysiological basis and clinical applications of the H-reflex as an adjunct for evaluating response to intrathecal baclofen for spasticity. *Acta Neurochir Suppl* 2007; **97**: 231–41. https://doi.org/10.1007/978-3-211-33079-1_32.
- 49 McCormick ZL, Chu SK, Binler D, et al. Intrathecal Versus Oral Baclofen: A Matched Cohort Study of Spasticity, Pain, Sleep, Fatigue, and Quality of Life. *PM&R* 2016; **8**: 553–62. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.10.005>.
- 50 Barnes M, Kocer S, Murie Fernandez M, Balcaitiene J, Fheodoroff K. An international survey of patients living with spasticity. *Disability and Rehabilitation* 2017; **39**: 1428–34. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1198432>.
- 51 Stewart K, Copeland L, Lewis J. The Impact of Intrathecal Baclofen Therapy on Health-related Quality of Life for Children with Marked Hypertonia. *Dev Neurorehabil* 2020; **23**: 542–47. <https://doi.org/10.1080/17518423.2020.1753841>.
- 52 Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation* 2017; **20**: 96–132. <https://doi.org/10.1111/ner.12538>.
- 53 Schuele SU, Kellinghaus C, Shook SJ, Boulis N, Bethoux FA, Loddenkemper T. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis treated with intrathecal baclofen. *Neurology* 2005; **64**: 1086–87. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154639.35941.21>.
- 54 Saulino M, Anderson DJ, Doble J, et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Troubleshooting. *Neuromodulation* 2016; **19**: 632–41. <https://doi.org/10.1111/ner.12467>.
- 55 Mylan Institutional LLC. Baclofen. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209592Orig1s000lbl.pdf (accessed Apr 01, 2024).

- 56 Kawano O, Masuda M, Takao T, et al. The dosage and administration of long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of spinal origin. *Spinal Cord* 2018; **56**: 996–99. <https://doi.org/10.1038/s41393-018-0153-4>.
- 57 Lazorthes Y, Sallerin-Caute B, Verdie JC, Bastide R, Carillo JP. Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity. *J Neurosurg* 1990; **72**: 393–402. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.72.3.0393>.
- 58 Draulans N, Vermeersch K, Degraeuwe B, et al. Intrathecal baclofen in multiple sclerosis and spinal cord injury: complications and long-term dosage evolution. *Clin Rehabil* 2013; **27**: 1137–43. <https://doi.org/10.1177/0269215513488607>.
- 59 Bottros MM, Christo PJ. Current perspectives on intrathecal drug delivery. *J Pain Res* 2014; **7**: 615–26. <https://doi.org/10.2147/jpr.s37591>.
- 60 European Medicines Agency. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. (Prialt), 2023.
- 61 Maier C, Gockel H-H, Gruhn K, Krumova EK, Edel M-A. Increased risk of suicide under intrathecal ziconotide treatment? - a warning. *Pain* 2011; **152**: 235–37. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.007>.
- 62 Bensmail D, Ward AB, Wissel J, et al. Cost-effectiveness modeling of intrathecal baclofen therapy versus other interventions for disabling spasticity. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; **23**: 546–52. <https://doi.org/10.1177/1545968308328724>.
- 63 Saulino M, Guillemette S, Leier J, Hinnenthal J. Medical cost impact of intrathecal baclofen therapy for severe spasticity. *Neuromodulation* 2015; **18**: 141–9; discussion 149. <https://doi.org/10.1111/ner.12220>.
- 64 Tricumed Medizintechnik GmbH. IP 2000 V. Implantierbare Infusionspumpe für die konstante intrathekale Langzeit-Medikation. <https://www.tricumed.de/produkte/ip-2000-v/> (accessed Apr 11, 2024).
- 65 Dressler D, Berweck S, Chatzikalfas A, et al. Intrathecal Baclofen therapy in Germany: Proceedings of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders Consensus Meeting. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; **122**: 1573–79. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1425-1>.
- 66 Rekand T, Grønning M. Treatment of spasticity related to multiple sclerosis with intrathecal baclofen: a long-term follow-up. *J Rehabil Med* 2011; **43**: 511–14. <https://doi.org/10.2340/16501977-0811>.
- 67 Plassat R, Perrouin Verbe B, Menei P, Menegalli D, Mathé JF, Richard I. Treatment of spasticity with intrathecal Baclofen administration: long-term follow-up, review of 40 patients. *Spinal Cord* 2004; **42**: 686–93. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101647>.

- 68 Mathur SN, Chu SK, McCormick Z, Chang Chien GC, Marciak CM. Long-term intrathecal baclofen: outcomes after more than 10 years of treatment. *PM&R* 2014; **6**: 506-513.e1. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.12.005>.
- 69 Sammarraiee Y, Yardley M, Keenan L, Buchanan K, Stevenson V, Farrell R. Intrathecal baclofen for multiple sclerosis related spasticity: A twenty year experience. *Mult Scler Relat Disord* 2019; **27**: 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.009>.
- 70 Stampacchia G, Gerini A, Mazzoleni S. Effects of severe spasticity treatment with intrathecal Baclofen in multiple sclerosis patients: Long term follow-up. *NeuroRehabilitation* 2016; **38**: 385–93. <https://doi.org/10.3233/NRE-161329>.
- 71 Zahavi A, Geertzen JHB, Middel B, Staal M, Rietman JS. Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 1553–57. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.014282>.
- 72 Natale M, Mirone G, Rotondo M, Moraci A. Intrathecal baclofen therapy for severe spasticity: analysis on a series of 112 consecutive patients and future prospectives. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; **114**: 321–25. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.10.046>.
- 73 LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR. BMI (Body-Mass-Index) Rechner. <https://www.ladr.de/fuer-aerztinnen/fachinformationen/rechner-formeln/bmi-body-mass-index> (accessed Apr 01, 2024).
- 74 Quetelet A. Recherches sur le poids de l'homme aux différens âges. Nouveaux mémoires de l'Académie Royale des Sciences et Belles-Lettres de Bruxelles 1832; **7**.
- 75 Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *Int J Epidemiol* 2014; **43**: 655–65. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu058>.
- 76 World Health Organization. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization, 2003.
- 77 Herold G. Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2022 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold, 2022.
- 78 National Academies Press (US). Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk. Washington (DC), 1989.
- 79 Fayyaz J. Ponderal index. *J Pak Med Assoc* 2005; **55**: 228–29.
- 80 Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One* 2012; **7**: e39504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039504>.
- 81 Schneider HJ. Risiko Körperfett. https://www.med.uni-muenchen.de/aktuell/2012/artikel_koerperfett/index.html (accessed Apr 01, 2024).

- 82 Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; **56**: 786–94. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1656-3>.
- 83 Hagena V, Herpertz S. Psychische Komorbidität bei Adipositas. *CV* 2020; **20**: 27–30. <https://doi.org/10.1007/s15027-020-2111-2>.
- 84 Dawes AJ, Maggard-Gibbons M, Maher AR, et al. Mental Health Conditions Among Patients Seeking and Undergoing Bariatric Surgery: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; **315**: 150–63. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.18118>.
- 85 Henke K-D, Martin K, Behrens C. Direkte und indirekte Kosten von Krankheiten in der Bundesrepublik Deutschland 1980 und 1990. *J Public Health* 1997; **5**: 123–45. <https://doi.org/10.1007/BF02955528>.
- 86 Knoll K-P. Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland. Dissertation. München, 2010.
- 87 Vuik S, Lerouge A, Guillemette Y, Feigl A, Aldea A. The economic burden of obesity. OECD, 2019.
- 88 Patton GC, Selzer R, Coffey C, Carlin JB, Wolfe R. Onset of adolescent eating disorders: population based cohort study over 3 years. *BMJ* 1999; **318**: 765. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7186.765>.
- 89 Yilmaz B, Yasar E, Goktepe S, et al. Basal metabolic rate and autonomic nervous system dysfunction in men with spinal cord injury. *Obesity (Silver Spring)* 2007; **15**: 2683–87. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.320>.
- 90 Jeon JY, Steadward RD, Wheeler GD, Bell G, McCargar L, Harber V. Intact sympathetic nervous system is required for leptin effects on resting metabolic rate in people with spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 402–07. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020939>.
- 91 Gorgey AS, Dudley GA. Spasticity may defend skeletal muscle size and composition after incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008; **46**: 96–102. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102087>.
- 92 Ceulemans B, van Rhijn J, Kenis S, Kroels R, Laridon A, van Havenbergh T. Opisthotonus and intrathecal treatment with baclofen (ITB) in children. *Eur J Pediatr* 2008; **167**: 641–45. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0563-3>.
- 93 Nevin AN, Nguyen K, Atresh S, Vivanti A, Hickman IJ. Effective management of spasticity and impacts on weight change and resting energy expenditure in a female with spinal cord injury: a case report. *Spinal Cord Ser Cases* 2017; **3**: 17057. <https://doi.org/10.1038/scsandc.2017.57>.

- 94 Pritula SL, Fox MA, Ayyangar R. Weight changes in children receiving intrathecal baclofen for the treatment of spasticity. *J Pediatr Rehabil Med* 2012; **5**: 197–201. <https://doi.org/10.3233/PRM-2012-0212>.
- 95 McMahon MA, Kinnell DG, Bailes A, Rak M, Bean J. Poster 137. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2003; **84**: E28-E29. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(03\)00682-8](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(03)00682-8).
- 96 Bottanelli M, Rubini G, Venturelli V, et al. Weight and height gain after intrathecal baclofen pump implantation in children with spastic tetraparesis. *Dev Med Child Neurol* 2004; **46**: 788–89. <https://doi.org/10.1017/s0012162204221351>.
- 97 McCoy AA, Fox MA, Schaubel DE, Ayyangar RN. Weight gain in children with hypertonia of cerebral origin receiving intrathecal baclofen therapy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2006; **87**: 1503–08. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.07.270>.
- 98 Roberts A, Stewart C, Cole G, Farmer S, Patrick J. Energy consumption in spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2002; **44**: 284. <https://doi.org/10.1017/S0012162201222075>.
- 99 Skogberg O, Samuelsson K, Ertzgaard P, Levi R. Changes in body composition after spasticity treatment with intrathecal baclofen. *J Rehabil Med* 2017; **49**: 36–39. <https://doi.org/10.2340/16501977-2169>.
- 100 Patel SM, Ebenezer IS. Effects of chronic systemic administration of the GABA(B) receptor agonist baclofen on food intake and body weight in rats. *Eur J Pharmacol* 2010; **635**: 129–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.03.014>.
- 101 Limmroth V. Wie viele MS-Patienten gibt es eigentlich in Deutschland? *InFo Neurologie* 2018; **20**: 3. <https://doi.org/10.1007/s15005-018-2489-x>.
- 102 Bennegard G-M, Karlsson A-K. Higher glucose uptake in paralysed spastic leg. *Spinal Cord* 2008; **46**: 103–06. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102083>.
- 103 Reis PV, Vieira CR, Midões AC, Rebelo V, Barbosa P, Gomes A. Intrathecal Baclofen Infusion Pumps in the Treatment of Spasticity: A Retrospective Cohort Study in a Portuguese Centre. *Acta Med Port* 2019; **32**: 754–59. <https://doi.org/10.20344/amp.10482>.
- 104 Boster AL, Adair RL, Gooch JL, et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Dosing and Long-Term Management. *Neuromodulation* 2016; **19**: 623–31. <https://doi.org/10.1111/ner.12388>.
- 105 Adams MM, Hicks AL. Spasticity after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2005; **43**: 577–86. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101757>.
- 106 Hemingway C, McGrogan J, Freeman JM. Energy requirements of spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2001; **43**: 277–78. <https://doi.org/10.1017/S0012162201000524>.
- 107 Pang MYC, Ashe MC, Eng JJ. Muscle weakness, spasticity and disuse contribute to demineralization and geometric changes in the radius following chronic stroke. *Osteoporos Int* 2007; **18**: 1243–52. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0372-6>.

108 Bauman WA, Kirshblum SC, Morrison NG, Cimigliaro CM, Zhang R-L, Spungen AM. Effect of low-dose baclofen administration on plasma insulin-like growth factor-I in persons with spinal cord injury. *J Clin Pharmacol* 2006; **46**: 476–82.
<https://doi.org/10.1177/0091270006286641>.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Zyklus der Spastik. | 9 |
| Abbildung 2 Beispiel einer fokalen Spastik am Handgelenk [84, 60]. | 11 |
| Abbildung 3: Eine Zeichnung von Sir Charles Bell: Darstellung des Opisthotonus aus dem Jahr 1809 [34] | 11 |
| Abbildung 4: Typische Erscheinungsbilder der Spastik an der oberen Extremität [84, 60]. | 12 |
| Abbildung 5: Häufige Ausprägungsformen an der unteren Extremität [84, 60]. | 13 |
| Abbildung 6: Inzidenz der Spastik unterteilt nach Erkrankungsbild. | 14 |
| Abbildung 7: Wirkung des Baclofens [101]) – Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Medtronic | 19 |
| Abbildung 8: Wirkung von Cannabis [52] | 21 |
| Abbildung 9: Ort der Applikation des Medikamentes [3, 99] | 28 |
| Abbildung 10: Elektrische Pumpe mit dazugehörigem Katheter. Die Nadel steckt in der Reservoirmembran. | 34 |
| Abbildung 11: Schematische Darstellung einer gasdruckbetriebenen Pumpe. | 36 |
| Abbildung 12: Gasdruckpumpe (IP 2000 V) der Fa. Tricumed Medizintechnik GmbH in Kiel [94]. | 36 |
| Abbildung 13: Potenzielle Ursachen der Kachexie. | 44 |
| Abbildung 14: Typische Dokumentation einer digitalen Pumpenakte (seit 2022). | 51 |
| Abbildung 15: Arbeitsprozess zur Zusammenstellung der Untersuchungsgruppe. | 52 |
| Abbildung 16: Flowchart: Anzahl der Patienten im Laufe des Arbeitsprozesses. | 55 |
| Abbildung 17: Diagramm: Darstellung der implantierten Pumpentypen (Y-Achse: Anzahl der Pumpen, X-Achse: Pumpentyp). | 56 |
| Abbildung 18: Dosisentwicklung im ersten Jahr. Y-Achse: Dosis Baclofen in µg. | 57 |
| Abbildung 19: Boxplots zur Darstellung der Mittelwerte der Dosen zu allen Messzeitpunkten unterteilt nach Gruppe. | 59 |
| Abbildung 20: Entwicklung des BMI innerhalb des Untersuchungszeitraums. | 60 |
| Abbildung 21: Boxplots zur Darstellung der Mittelwerte des BMI zu allen Messzeitpunkten unterteilt nach Gruppe. | 61 |

7.2. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Ashworth- und modifizierte Ashworth-Skala. | 15 |
| Tabelle 2: Tardieu- und modifizierte Tardieu-Skala. | 16 |
| Tabelle 3: Assessments zur Evaluierung der SMD. | 17 |
| Tabelle 4: Typische Beispiele für die periphere Neurotomie [49] | 24 |
| Tabelle 5: PACC-Empfehlungen [18]. | 30 |
| Tabelle 6: Bisherige Publikationen über Dosisentwicklungen bei der ITB-Therapie | 38 |
| Tabelle 7: BMI-Klassifizierung nach WHO [45]. | 40 |
| Tabelle 8: Demografische Daten der Untersuchungsgruppe. | 55 |
| Tabelle 9: Dosisentwicklung der Gruppen über den gesamten Follow-up-Zeitraum | 56 |
| Tabelle 10: Entwicklung des BMI über den gesamten Follow-up-Zeitraum. | 59 |
| Tabelle 11: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse. | 62 |

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Gündüz ME, Haak F, Visser-Vandewalle V, Matis G (2023) Dose escalation in intrathecal baclofen therapy based on disease etiology: Can an a priori target dose be established? A ten-year follow-up study. The journal of spinal cord medicine: 1-7

Context

Intrathecal baclofen (ITB) therapy is administered for severe, persistent spasticity that cannot be addressed by oral medication or other treatments.

Objective

We aimed to evaluate the target dose of ITB for severe, persistent spasticity based on disease etiology.

Methods

Data at baseline (discharge), 1, and 10 years from 102 patients who received ITB therapy between 1985 and 2011 were retrospectively collected. Patients were divided based on disease etiology (cerebral, spinal, or multiple sclerosis [MS]) to evaluate differences in dose requirements. A comprehensive literature review of the dose trends in ITB therapy was conducted.

Results

Patients with cerebral spasticity ($n = 62$) required the highest dose after discharge ($102.66 \pm 30.9 \mu\text{g}$), 1 ($402.29 \pm 300.2 \mu\text{g}$), and 10 years ($578.74 \pm 421.2 \mu\text{g}$). Patients with spinal spasticity ($n = 19$) required an average of $82.89 \pm 30.7 \mu\text{g}$ baclofen at discharge, $296.3 \pm 224.6 \mu\text{g}$ after 1 year, and $522.63 \pm 425.97 \mu\text{g}$ after 10 years. Patients with MS-related spasticity ($n = 21$) had a dose of $82.73 \pm 39.3 \mu\text{g}$ baclofen at discharge, $226.95 \pm 193.3 \mu\text{g}$ after 1 year, and $320.6 \pm 261.4 \mu\text{g}$ after 10 years. The differences among the categories were significant after 1 and 10 years of therapy.

Conclusions

The largest dose escalation occurs within the first year of ITB therapy. Our work provides a guideline for the initial dose setting during the inpatient stay after implantation and potentially expected dosage over the years thereafter, although this must always be adjusted individually.