Aus dem
Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie
der Schön Klinik Vogtareuth

Intraventrikuläre Applikation von Baclofen als sichere und effektive Therapieoption bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer, generalisierter Dystonie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Maria Carolina Abel

aus
Altötting

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten:	Prof. Dr. Steffen Berweck
Zweites Gutachten:	Priv. Doz. Dr. Sebastian Schröder
Drittes Gutachten:	Prof. Dr. Susanne Schneider-Pils

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2025

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG 1

1.1 DYSTONIE 1

1.1.1 DEFINITION 1

1.1.2 EPIDEMIOLOGIE 2

1.1.3 PATHOGENESE: NEURONALE NETZWERKSTÖRUNG 2

1.1.3.1 Funktionelle Anatomie der Basalganglien 3

1.1.3.2 Funktionsstörung der Basalganglien 4

1.1.3.3 Cerebelläre Dysfunktion 5

1.1.3.4 Aktivitätsverlust inhibitorischer Neurone im zentralen Nervensystem (ZNS) 6

1.1.3.5 Fehlfunktion sensorischer Prozesse 7

1.1.3.6 Abnorme neuronale Plastizität 8

1.1.4 KLASSIFIKATION 8

1.1.5 DIAGNOSTIK 13

1.1.6 THERAPIEANSÄTZE 14

1.2 INTRATHEKALES BACLOFEN ZUR BEHANDLUNG DER GENERALISIERTEN DYSTONIE 15

1.2.1 WIRKWEISE VON BACLOFEN 15

1.2.2 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFT VON BACLOFEN 16

1.2.3 PATIENTENSELEKTION 18

1.2.4 IMPLANTATIONSVERFAHREN 19

1.2.4.1 Gängige Pumpenmodelle 21

1.2.4.2 Spinale intrathekale Baclofenapplikation (ITB) in der Schön Klinik Vogtareuth 22

1.2.4.3 Intraventrikuläre Baclofenapplikation (IVB) in der Schön Klinik Vogtareuth 26

1.2.5 KOMPLIKATIONEN DER INTRATHEKALEN PUMPENTHERAPIE 31

1.2.6 NEBENWIRKUNG DER INTRATHEKALEN BACLOFENTHERAPIE 32

1.3 FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT 32

2 PATIENTEN UND METHODEN 34

2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN 34

2.2 DEMOGRAPHISCHE DATEN 34

2.3 DATEN ZUR IVB IMPLANTATION 35

2.4 KLINISCHES KURZZEIT-OUTCOME NACH IVB IMPLANTATION 36
2.5 NEBENWIRKUNGEN DER IVB THERAPIE 36
2.6 KOMPLIKATIONEN IM LANGZEIT-OUTCOME 37
2.7 MEDIKAMENTENVERLÄUFE UNTER IVB 37
2.8 ANALYSE UND DARSTELLUNG DER ERHOBENEN DATEN 37
2.9 ETHIKVOTUM 38

3 ERGEBNISSE 39

3.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS 39
3.1.1 PATIENTENDATEN 39
3.1.2 URSACHE DER BEWEGUNGSSTÖRUNG 40
3.1.3 KLINISCHE BEFUNDE VOR IVB IMPLANTATION 41
3.1.4 NEBENDIAGNOSEN UND OPERATIONEN VOR IVB IMPLANTATION 43
3.1.5 ZEITPUNKT ZWISCHEN BEGINN DER DYSTONIE UND DER IVB IMPLANTATION 44
3.2 DATEN ZUR IVB IMPLANTATION 45
3.2.1 INDIKATIONSSTELLUNG FÜR DIE IVB IMPLANTATION 45
3.2.2 DURCHFÜHRUNG DER OPERATION 48
3.3 KLINISCHER VERLAUF WÄHREND DER IVB THERAPIE 49
3.3.1 POSTOPERATIVER VERLAUF 49
3.3.2 KLINISCHES KURZZEIT-OUTCOME HINSICHTLICH DER BEWEGUNGSSTÖRUNG 51
3.3.3 KLINISCHES KURZZEIT- OUTCOME HINSICHTLICH DER LEBENSQUALITÄT 53
3.3.4 NEBENWIRKUNGEN DER IVB THERAPIE 57
3.3.4.1 Anfallsverschlechterung einer bestehenden Epilepsie während der IVB Therapie 58
3.3.4.2 Verstärktes Auftreten von Nausea und Emesis während der IVB Therapie 58
3.3.5 KOMPLIKATIONEN IM LANGZEIT-OUTCOME 61
3.4 MEDIKAMENTENVERLÄUFE WÄHREND DER IVB THERAPIE 64
3.4.1 INTRATHEKALE UND ORALE BACLOFENDOSIERUNG 64
3.4.2 MEDIKAMENTENVERLÄUFE NACH IVB IMPLANTATION 65
3.4.2.1 Medikamente zur Senkung des Muskeltonus und Reduktion der Bewegungsstörung 66
3.4.2.2 Medikamente zur Schmerzreduktion 67
3.4.2.3 Medikamente bei Unruhezuständen 68
3.4.2.4 Medikamente bei vegetativer Dysregulation 69
3.4.2.5 Medikamente zur Behandlung psychischer Erkrankungen 70

4 DISKUSSION 71

4.1 ERFAHRUNG MIT ITB UND IVB DER SCHÖN KLINIK VOGTAREUTH UND INTERPRETATION DES PATIENTENKOLLEKTIVS 71

4.2 LITERATURÜBERSICHT 73

4.3 ZUSAMMENFASSUNG, INTERPRETATION UND VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT DER LITERATUR 77

4.3.1 WIRKSAMKEIT DER IVB HINSICHTLICH BEWEGUNGSSTÖRUNG UND LEBENSQUALITÄT 77

4.3.2 MEDIKAMENTENVERLÄUFE WÄHREND DER IVB THERAPIE 79

4.3.3 KOMPLIKATIONEN WÄHREND DER IVB THERAPIE 81

4.3.3.1 Übersicht der Komplikationsrate 81

4.3.3.2 Chirurgische Komplikationen 83

4.3.3.3 Katheter-assoziierte Komplikationen 84

4.3.3.4 Nebenwirkung der IVB Therapie 86

4.4 SCHWÄCHEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT UND AUSBLICK 88

5 SCHLUSSFOLGERUNG 91

6 REFERENZEN 93

DANKSAGUNG 103

AFFIDAVIT 104

PUBLIKATIONSLISTE 105

Zusammenfassung

Einleitung Die Lebensqualität schwer behinderter Kinder mit dystoner und spastisch-dystoner Bewegungsstörung, angeboren oder z.B. durch ein schweres Schädel-Hirn-Trauma erworben, wird nicht nur durch die häufig sehr schmerzhafte generalisierte Muskeltonuserhöhung, sondern auch durch vegetative Krisen und psychomotorische Unruhezustände massiv eingeschränkt. Dies stellt sowohl die Familien als auch das Behandlungsteam vor große medizinische Hürden und tägliche Herausforderungen. Für diese Patienten ist es eine etablierte Methode, eine Medikamentenpumpe zur kontinuierlichen intrathekalen Baclofentherapie über einen spinal platzierten Katheter (ITB) zu implantieren. Die ITB ermöglicht jedoch für einige Patienten keine ausreichende Symptomkontrolle und zeigt ein relativ hohes, insbesondere katheterassoziiertes Nebenwirkungsprofil. Zusätzlich stellt sich bei manchen Patienten die spinale Applikationsform beispielsweise aufgrund anatomischer Gegebenheiten, wie zum Beispiel bei ausgeprägter Skoliose oder als Folge einer stattgehabten spinalen Infektion als technisch nicht durchführbar dar. Für diese Patientengruppe gilt die intraventrikuläre Applikationsform (IVB) als eine alternative und potenziell wirksame Behandlungsmethode. Bisher gibt es nur wenige Studien, welche eine operative Technik sowie das klinische Outcome der IVB in kleinen Fallkohorten beschreiben. Als besonderer neurochirurgischer Aspekt erfolgt die Implantation des zentralen Katheters in das Ventrikelsystem in den in der Literatur beschriebenen Fallberichten zumeist endoskopisch. Eine minimalinvasivere alternative chirurgische Technik stellt die rahmenlose stereotaktische Anlage des zentralen Katheters in den III. Ventrikel dar. Hierfür gibt es in der bisherigen Literatur keine Erfahrungsberichte.

Methoden Die vorliegende Arbeit untersucht mit einer monozentrischen, retrospektiven Datenanalyse sowohl das Risikoprofil als auch die Wirksamkeit der

Anlage einer IVB mittels navigierter, rahmenloser Stereotaxie bei 20 Kindern und Jugendlichen mit therapierefraktärer, generalisierter Dystonie. Es wird einerseits die Wirksamkeit der IVB hinsichtlich der Reduktion der Bewegungsstörung und der Verbesserung der Lebensqualität aus Sicht des Behandlungsteam und andererseits die Komplikationsrate der IVB mittels navigierter, rahmenloser Stereotaxie im Vergleich zu der in der Literatur beschriebenen endoskopisch assistierten Anlage des zentralen Katheters in das Ventrikelsystem als auch zur ITB analysiert.

Ergebnisse Bei 19/20 Patienten wurde die Bewegungsstörung unter IVB Therapie vom Behandlungsteam als eindeutig verbessert gewertet. Bei 14/20 Patienten wurde die Gesamtsituation/Lebensqualität unter IVB Therapie vom Behandlungsteam als eindeutig verbessert gewertet. Intraoperativ kam es zu keiner Komplikation. Im gesamten Beobachtungszeitraum traten bei 5/20 Patienten behandlungsbedürftige Komplikationen auf. Die Komplikationsrate liegt im unteren Bereich der in der Literatur berichteten Komplikationsraten für Kinder/Jugendliche unter IVB und ITB Therapie. Zusammenfassend zeigt sich der Trend, dass die kontinuierliche Baclofen-Therapie mit rahmenloser, stereotaktischer Implantation des zentralen Katheters in den III. Ventrikel ein sicheres als auch effektives Verfahren zur Behandlung der schweren, generalisierten Dystonie im Kindes- und Jugendalter darstellt.

Abstract

Objective Most causes for severe dystonia are rare. Therefore, obtaining appropriate treatment options remains challenging. In acquired dystonia, especially in children with cerebral palsy, only intrathecal baclofen remains an option to treat spasticity and dystonia at the same time. The spinal application of intrathecal baclofen (ITB) has been commonly used as treatment for severe dystonia. However, in rare cases, the use of ITB is not possible or ineffective. Therefore, intraventricular application of baclofen (IVB) mostly using endoscopic navigation has been rarely performed over the last years. As an valide alternative, we introduced navigated frameless stereotaxy for intraventricular catheter placement as the most minimal invasive approach feasible.

Methods We retrospectively report on surgical technique, risks and clinical outcome in 20 patients with severe generalized dystonia who received IVB using navigated frameless stereotaxy between April 2009 and June 2021 at a single institution. The effect of IVB was assessed by an interdisciplinary team of a pediatric neurologist, a pediatric neurosurgeon, a physical therapist and an occupational therapist at time of discharge.

Results In 19/20 patients dystonia improved at time of discharge. An enhanced quality of life was assessed in 14/20 patients. During the follow-up period, there was a total of five surgery associated complications including 3/20 pump infections and 2/20 intraventricular catheter dislocations. In patients with severe dystonia, complications of ITB as well as IVB, such as pump infection, are common. Compared to other studies, the complication rate in this study is in the lower range. In summary, this study reveals that navigated frameless catheter positioning in IVB therapy of generalized dystonia is a low risk and effective surgical procedure.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Intraoperative Baclofenfüllung der elektrisch betriebenen Medikamentenpumpe (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 19

Abbildung 2: Katheтersystem der Medikamentenpumpe: Intrathekalkatheter, Konnektor, Flügelchen sowie Pumpensegment und Punktionskanüle (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 20

Abbildung 3: OP Lagerung für die Implantation der Baclofenpumpe mit spinaler Katheterplatzierung und Schnittführung. (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 24

Abbildung 4: Intraoperatives Setting der Implantation der Baclofenpumpe mit spinaler Katheterplatzierung: Vorschieben des Intrathekalkatheters nach Punktion des Duralschlauchs mit der Thuoynadel. (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth) 24

Abbildung 5: Schnittführung für die Pumpentasche mit subcutaner subumbilicaler Pumpenanlage. (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 24

Abbildung 6: Intraoperatives Setting der Implantation der subkutanen Medikamentenpumpe epigastral (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth) 25

Abbildung 7: OP Aufbau und Patientenlagerung zur Anlage der IVB (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 27

Abbildung 8: OP Vorbereitung zur Anlage der IVB: Schnittführung (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 27

Abbildung 9: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Bohrlochtrepanation (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 28

Abbildung 10: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Navigationsgestützte Ventrikelpunktion (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 28

Abbildung 11: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Ventrikulographie zur Verifizierung der korrekten Katheterlage im III. Ventrikel (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 29

Abbildung 12: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Fixierung des zentralen Katheters an der Kalotte mit zwei Silikon Fixierungen (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 29

Abbildung 13: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Subkutanes Untertunneln des Pumpenkatheters von epigastral nach retroaurikulär. (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth) 30

Abbildung 14: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Subkutanes Untertunneln des zentralen Katheters von hoch frontal nach retroaurikulär. (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth). 30

Abbildung 15: Alter (Jahre) der 20 Patienten zum Zeitpunkt der IVB Implantation. 40

Abbildung 16: Ursache für die Bewegungsstörung (n=20). 41

Abbildung 17: Art der Bewegungsstörung (n=20). 42

Abbildung 18: Zeitspanne (Monate) zwischen Beginn der Dystonie und Implantation der IVB. 44

Abbildung 19: Indikationskriterium für die Implantation der IVB bei n=20. 46

Abbildung 20: Zeitspanne zwischen der Anlage der IVB und dem Tag der Entlassung aus der (Früh-)Rehabilitation in der Abteilung Neuropädiatrie. 49

Abbildung 21: Die Übersichtsaufnahme vor Durchführung der Schädel CT zeigt eine Dislokation des zentralen Katheters. 63

Abbildung 22: Intrathekale (ITB) und orale Baclofengabe vor der IVB Implantation (n=20). 64
Abbildung 23: Dosierung (mg) des oralen Baclofen vor und nach IVB Anlage (n=20). 65
Abbildung 24: Medikamentenverläufe bei den Medikamenten zur Senkung des Muskeltonus unter IVB Therapie. 67
Abbildung 25: Medikamentenverläufe bei den Medikamenten zur Schmerzreduktion unter IVB Therapie. 68
Abbildung 26: Medikamentenverläufe bei den Medikamenten gegen Unruhezuständen unter IVB Therapie. 69
Abbildung 27: Medikamentenverläufe zur Behandlung von vegetativer Dysregulation unter IVB Therapie. 70
Abbildung 28: Anzahl der IVB Implantation pro Jahr (2009-2021) in der Schön Klinik Vogtareuth. 73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Klassifikation der Dystonie: Achse 1 (verwendet und modifiziert aus Albanese et al., 2013[1]) 10

Tabelle 2: Übersicht der Klassifikation der Dystonie: Achse 2 (verwendet und modifiziert aus Albanese et al., 2013[1]). 12

Tabelle 3: Übersicht über sinnvolle labordiagnostische und apparative Untersuchungen zur Diagnosesicherung bei Verdacht auf Dystonie (verwendet und modifiziert aus Albanese et al, 2011[65] und Balint et al., 2018[50]). 13

Tabelle 4: Intraoperative Platzierung der Katheterspitze je nach klinischem Erscheinungsbild (C=cervikal, Th=thorakal). 21

Tabelle 5: Vor- und Nachteile der Gasdruck sowie elektrisch betriebenen Medikamentenpumpen. 22

Tabelle 6: Postoperative Komplikationen während des Aufenthaltes in der (Früh-) Rehabilitation in der Abteilung Neuropädiatrie der Schön Klinik Vogtareuth. 50

Tabelle 7: Beurteilung der Wirksamkeit der IVB Therapie in Bezug auf die Bewegungsstörung 52

Tabelle 8: Auflistung der Wirksamkeit der IVB Therapie in Bezug auf die Ätiologie der Bewegungsstörung. 52

Tabelle 9: Beurteilung der Wirksamkeit der IVB Therapie in Bezug auf die Lebensqualität. 54

Tabelle 10: Auflistung der IVB Therapie in Bezug auf die Lebensqualität. 55

Tabelle 11: Nebenwirkungen unter der IVB Therapie. 57

Tabelle 12: Auflistung der behandlungsbedürftigen Komplikationen während des gesamten Follow-Ups. 62

Tabelle 13: Literaturübersicht der bisher publizierten Fallberichte von Patienten, welche mit einer IVB behandelt wurden (Suchbegriff: "intraventricular baclofen" AND "dystonia" in der PubMed Datenbank). 75

Abkürzungsverzeichnis

BFMDRS	Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale
C	Cervikal
CT	Computertomographie
DYT	Dystonie
EMG	Elektromyographie
FDG	[18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
ITB	Spinale intrathekale Baclofenapplikation
IVB	Intraventrikuläre Baclofenapplikation
MRT	Magnetresonanztomographie
NC	Nucleus caudatus
PEG	Perkutane endoskopisch angelegte Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
SNr	Substantia nigra
STN	Nucleus subthalamicus
Th	Thorakal
THS	Tiefe Hirnstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VP	Ventrikulo-peritoneal
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Dystonie

1.1.1 Definition

Der Begriff „Dystonie“ wurde 1911 von dem deutschen Neurologen Hermann Oppenheim zum ersten Mal geprägt. Seither bezeichnet der Begriff „Dystonie“ eine Bewegungsstörung, welche durch unwillkürliche, anhaltende und intermittierende Muskelkontraktionen gekennzeichnet ist und zu repetitiven als auch abnormen Fehlhaltungen und/oder Bewegungen führt. Die dystone Bewegungsstörung präsentiert sich oft mit sowohl sich verdrehenden als auch tremorartigen Bewegungen.[1] Zusätzlich zeigt sich häufig der sogenannte “Overflow Effekt“: Die dystonen Bewegungsmuster werden durch eine willkürliche Muskelaktivität der betroffenen oder auch entfernter Muskelgruppen einerseits ausgelöst, andererseits auch verstärkt[1-4].

In der aktuellen Definition bezeichnet der Begriff „Dystonie“ sowohl eine eigenständige Krankheitsentität als auch ein klinisches Syndrom, wobei die Dystonie hierbei als Bewegungsstörung isoliert oder in Kombination mit anderen neurologischen Auffälligkeiten/Erkrankungen auftreten kann[1,3,5].

1.1.2 Epidemiologie

Bisher erhobene Daten zur Epidemiologie der Dystonien sind unzureichend und die tatsächliche Prävalenz in der Bevölkerung ist unbekannt und diesbezügliche Schätzungen haben eine große Streuung[6,7]. In einer Metaanalyse wurde die aktuelle Prävalenz für alle isolierten Dystonie-Formen auf 16,4 / 100.000 Einwohnern geschätzt[7]. Für die isolierten infantilen und juvenilen Formen variiert die Prävalenz in unterschiedlichen Studien zwischen 0,2 -5 / 100.000 Einwohnern[6]. Sowohl für die kombinierten als auch die komplexen Dystonien sind keine eindeutigen epidemiologischen Daten verfügbar.

1.1.3 Pathogenese: Neuronale Netzwerkstörung

Bislang konnte keine biochemische Funktionsstörung, welche alle Dystonie-Formen gleichermaßen betrifft, nachgewiesen werden. Aktuell wird eine zentrale Störung im neuronalen Netzwerk multipler Regelkreise im Gehirn, die für die Motorik von Bedeutung sind, vermutet[8]. Hierbei handelt es sich insbesondere um die Basalganglien, das Cerebellum, den Thalamus, den Hirnstamm, das Rückenmark als auch um den sensomotorischen Kortex.[8-14]

Zusammenfassend könnte die Dystonie sowohl aus einer Dysfunktion eines einzelnen Netzwerkes, von einer Funktionsstörung multipler neuronaler Netzwerke oder von einer gestörten Kommunikation unterschiedlicher neuronaler Netzwerke entstehen[15].

Im Folgenden werden anatomische Grundlagen sowie vereinfachte physiologische Modelle zur potenziellen Entstehung und Ursache der Dystonie erläutert.

1.1.3.1 Funktionelle Anatomie der Basalganglien

Der Begriff „Basalganglien" ist in der Literatur bisher unscharf definiert. Die Basalganglien sind eine Gruppe subkortikal gelegener Kerngebiete[16]. Im engeren anatomischen Sinne bestehen die Basalganglien aus dem Striatum und dem Globus Pallidus (GP). Das Striatum wird weiter differenziert in Ncl. Caudatus (NC) und Putamen, der GP wird in einem internen (GPi) und externen (GPe) Anteil unterteilt. Unter funktionellen Aspekten werden von einigen Autoren der Ncl. Subthalamicus (STN) und die Substantia nigra (SNr) zu den Basalganglien hinzugezählt[16,17].

Die Basalganglien sind funktionell in unterschiedliche neuronale Schaltkreise eingebunden und darüber an der Regulation sensomotorischer als auch emotionaler sowie assoziativer Funktionen beteiligt[18,19]. Im Folgenden wird insbesondere der Einfluss der Basalganglien auf die sensomotorischen Funktionen erläutert. Im Wesentlichen schreibt man den Basalganglien die Feinabstimmung des sensorischen Inputs und der motorischen Ausführung sowie die Kontrolle bereits automatisierter und erlernter Bewegungsabläufe zu[20].

Über das Striatum erhalten die Basalganglien hauptsächlich Afferenzen aus dem Kortex, wohingegen thalamokortikale Efferenzen vor allem über GPi und SNr verschaltet sind. In den klassischen Modellen zur Darstellung der motorischen Schaltkreise der Basalganglien werden zwei Projektionsbahnen mit jeweils antagonistischer Wirkung auf thalamokortikale Netzwerke unterschieden: Der direkte Weg (exzitatorisch) verläuft vom Striatum zum GPi und SNr, wohingegen der

indirekte Weg (inhibitorisch) vom Striatum über das GPe und STN zu GPi und SNr verschaltet ist.[17,21]

GPi und SNr wirken permanent inhibierend auf thalamokortikale Projektionen. Über den direkten Weg werden zwei hemmende Systeme hintereinandergeschaltet und dadurch werden spezifische Neurone des GPi und der SNr gehemmt. Durch diese Disinhibition wird eine selektive Erregung gewünschter motorischer Abläufe erreicht. Beim indirekten Weg werden die Neurone des Striatum mit den inhibitorischen Neuronen des GPe verschaltet. Diese Disinhibition wirkt wiederum erregend auf den STN, welcher daraufhin eine Erregung des GPi und der SNr verursacht. Somit wird die inhibierende Wirkung von GPi und SNr verstärkt und es kommt zur Hemmung gewünschter motorischer Abläufe.[22-24]

Durch die Freisetzung des Neurotransmitters Dopamin aus der SNr erfolgt die Regulation zwischen dem direkten und indirekten Weg[25].

Darüber hinaus geht man zusätzlich von einem hyperdirekten Weg vom Kortex zum STN aus[21,26].

Vermutlich ist eine innerhalb der Basalganglienkerne vorhandene somatotopische Gliederung für die Auswahl bestimmter Bewegungsmuster bedeutsam[27].

1.1.3.2 Funktionsstörung der Basalganglien

Komplexe Dystonien sind häufig sowohl mit bildmorphologisch bewiesenen Läsionen in den Basalganglien als auch durch ein Ungleichgewicht im dopaminergen System, beispielsweise beeinflussbar durch Medikamente, assoziiert. Daher wird von einigen Autoren postuliert, dass auch den Dystonien

bisher unbekannter Ursache eine Funktionsstörung im Bereich der Basalganglien zugrunde liegen könnte. Diesbezüglich konnte bei Patienten mit komplexer Dystonie ohne strukturelle Läsionen in den Basalganglien mittels funktioneller Studien mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ein veränderter Metabolismus in den Basalganglien gezeigt werden. [28,29]

Einige Autoren gehen daher davon aus, dass es bei den Dystonien zu einem Überschuss an Muskelaktivität kommt, da das Gleichgewicht der Basalganglien gestört ist[30].

Ob diese Dysbalance nun aus einer Überaktivität der direkten Bahnen oder einer Unteraktivität der indirekten Bahnen resultiert, ist bisher noch nicht vollständig untersucht. Vermutungen legen nahe, dass die Dystonie von einer verminderten Inhibition der erregenden Neurone des Thalamus und somit von einer gesteigerten thalamo-kortikalen Erregung resultiert.[12]

1.1.3.3 Cerebelläre Dysfunktion

Aktuelle Studien zeigen sowohl funktionelle als auch strukturelle cerebelläre Veränderungen bei Patienten mit Dystonie.[29,31-33] Einige Autoren postulieren, dass aufgrund einer gestörten Prozessverarbeitung des Kortex sowie der Basalganglien die cerebelläre Hyperaktivität als Kompensationsmechanismus entstehen könnte.[34] Die häufig fehlende cerebelläre Klinik der Patienten mit Dystonie, trotz vorhandener funktioneller als auch morphologischer Veränderungen im Kleinhirn untermauert diese Hypothese.
Darüber hinaus vermuten andere Autoren sogar eine Rolle des Kleinhirns in der Entstehung der Dystonie[35]. Untersuchungen zeigten einen möglichen

Zusammenhang zwischen cervikaler Dystonie und Tumoren im Kleinhirn[36]. Bildgebende Untersuchungen zeigten, dass die häufigste Abnormalität bei Patienten mit cervikaler Dystonie im Kleinhirn sowie in den afferenten Bahnen des Kleinhirns zu finden ist[37].

1.1.3.4 Aktivitätsverlust inhibitorischer Neurone im zentralen Nervensystem (ZNS)

Ein für die Dystonie charakteristisches klinisches Erscheinungsbild ist ein Überschuss an Bewegung[15]. In durchgeführten elektromyographischen Untersuchungen (EMG) konnten in dystonen Muskeln abnormal lange Aktivitätsperioden, ein Aktivitätsüberschuss ("overflow") von benachbarten Muskelgruppen sowie Ko-Kontraktionen agonistischer als auch antagonistischer Muskeln dargestellt werden[38]. Eine mögliche Erklärung für diese überschießenden Bewegungsmuster könnte eine herabgesetzte Aktivität inhibierender neuronaler Netzwerke sein, welche mittels unterschiedlicher Methoden, beispielsweise durch die transkranielle Magnetstimulation (TMS), sowohl bei fokalen als auch bei generalisierten Dystonie-Formen auf Hirnstamm-, Rückenmark- und kortikaler Ebene dargestellt werden konnte[13,30]. Auf kortikaler Ebene konnte beispielsweise durch die Verwendung der TMS eine Veränderungen hemmender Neurone gezeigt werden[39]. Somit könnte eine verminderte kortikale Hemmung zu einer Verstärkung der Muskelaktivierung und daraus resultierend zu einer reduzierten Umgebungsinhibition mit Verlust der Selektivität führen[40]. Ferner könnten dadurch auch unwillkürliche Muskelkontraktionen benachbarter als auch entfernter Muskelgruppen erklärt werden[13].

Jedoch sind die oben beschriebenen Veränderungen nicht ausschließlich für die Dystonie spezifisch und treten auch bei anderen neurologischen Erkrankungen auf[41].

1.1.3.5 Fehlfunktion sensorischer Prozesse

Ebenso wird von einigen Autoren diskutiert, dass den Dystonien eine Erkrankung nicht nur des motorischen, sondern auch des sensorischen Systems zugrunde liegen soll[15,42].

So ließen sich beispielsweise in unterschiedlichen Studien geringe, aber dennoch signifikante Fehlfunktionen der sensorischen Prozesse, insbesondere auf Ebene der zeitlichen und räumlichen Diskrimination, sowie eine gestörte Kinästhesie, auch in den nicht von der Dystonie betroffenen Körperregionen, zeigen.[43-46]

Zusätzlich wurde in klinischen Beobachtungen dargestellt, dass insbesondere Patienten mit zervikaler Dystonie durch einen sensorischen Trick („geste antagoniste"), beispielsweise durch die Berührung bestimmter Hautareale, ihre motorischen Symptome deutlich lindern konnten[47]. Möglicherweise ist der modulierende Effekt durch diese sensorischen Tricks auf eine Inhibition der Erregung des motorischen Kortex zurückzuführen[48].

1.1.3.6 Abnorme neuronale Plastizität

Unter neuronaler Plastizität versteht man die Fähigkeit des ZNS zur Reorganisation, d.h. die Eigenschaft sich an funktionelle und strukturelle Änderungen anzupassen[49]. Eine abnorme Plastizität im sensomotorischen Kortex als auch in den Basalganglien wird als mögliche Pathogenese der Dystonie häufig diskutiert[15,50].

In einem Primatenmodell konnte gezeigt werden, dass eine exzessive, dauerhafte motorische Beanspruchung im Sinne einer spezifischen Handbewegung zu ähnlichen klinischen Problemen führen kann, wie sie bei Patienten mit fokaler Dystonie, beispielsweise beim Schreibkrampf, entstehen. Auch wurde in diesem Primatenmodel festgestellt, dass diese exzessive Überbeanspruchung zur Entdifferenzierung von motorischen Arealen führt.[51] Spengler et al. sowie Wang et al. konnten nachweisen, dass eine repetitive periphere sensible Stimulation einhergehend mit einer Bewegung im sensomotorischen Kortex in einer veränderten topographischen Repräsentation resultieren kann[52,53].

Insbesondere die Mitaktivierung („overflow") von irrelevanten Muskeln als klinisches Merkmal der Dystonie könnte somit das Resultat pathologischer neuronaler Plastizität sein.

1.1.4 Klassifikation

Die aktuell gültige Klassifikation der Dystonien, welche 2013 vom internationalem Fachgremium (Movement Disorder Society) für Dystonien erstellt wurde, ist in Tabelle 1 und 2 aufgelistet. Die Einteilung erfolgt auf zwei Achsen: 1. Der klinisch-

phänomenologischen Präsentation der Patienten (Alter bei Beginn, topische Verteilung der unwillkürlichen Bewegungen, zeitlicher Verlauf der dyskinetischen Symptome, Assoziation mit zusätzlichen neurologischen Symptomen) und 2. der dafür zugrunde liegenden Ätiologie (hereditär, erworben, idiopathisch).[1,54,55]

Handelt es sich um eine isolierte Dystonie-Form, ist die Dystonie das einzige klinische Zeichen der Erkrankung; darüber hinaus kann ein Tremor auftreten[1]. Bei den kombinierten Dystonien treten zusätzlich zur Dystonie weitere Bewegungsstörungen auf, z.B. Parkinsonismus bei der Dopa-responsiven Dystonie oder Myoklonus bei der Myoklonus Dystonie. Bei den komplexen Dystonien sind ebenso weitere neurologische Auffälligkeiten, wie z.B. Pyramidenbahnzeichen, vorhanden. Somit können mit Einsatz der 1. Achse (siehe Tabelle 1) die unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbilder der Dystonie erfasst werden und bei zusätzlichen Krankheitsmanifestationen kann die Diagnose unterschiedlicher Dystonie-Syndrome korrekt gestellt werden.[1]

Achse 1

- Alter bei Beginn
    - frühkindlich (bis 2 Jahre)
    - kindlich (3–12 Jahre)
    - jugendlich (13–20 Jahre)
    - frühes Erwachsenenalter (21–40 Jahre)
    - spätes Erwachsenenalter (> 40 Jahre)
- Topik
    - Fokal (z. B. Blepharospasmus, Tortikollis, Schreibkrampf)
    - Segmental (zwei oder mehr zusammenhängende Körperregionen)
    - Multifokal (in nicht zusammenhängenden Körperregionen)
    - Generalisiert (mit oder ohne Beinbeteiligung)
    - Hemidystonie
- Zeitlicher Verlauf
    - Krankheitsdynamik
        - statisch
        - progredient

- Symptomvariabilität
  - persistierend
  - aktionsspezifisch
  - tageszeitlich
  - paroxysmal

- Assoziierte Symptome
  - Isolierte Dystonie
  - Kombinierte Dystonien: mit Vorhandensein anderer Bewegungsstörungen
  - Komplexe Dystonien: mit Vorhandensein anderer neurologischer Symptome

Tabelle 1: Übersicht der Klassifikation der Dystonie: Achse 1 (verwendet und modifiziert aus Albanese et al., 2013[1])

In der 2. Achse (siehe Tabelle 2) wird die Dystonie einer spezifischen ätiologischen Gruppe oder Entität zugeordnet. Mittels bildgebender Untersuchungen, z.B. Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels, können degenerative oder strukturelle Veränderungen im Gehirn nachgewiesen oder auch ausgeschlossen werden. Hieraus resultierend ist eine Einordnung der Dystonie als erworbene oder hereditäre Erkrankung möglich.[1]

In den letzten Jahren konnten immer mehr genetische Mutationen, welche eine Dystonie zur Folge haben, erforscht werden. Zunächst wurde eine Dystonie (DYT)-Liste der entdeckten genetischen Mutationen chronologisch aufgezeichnet (DYT plus laufendene Nummer). Seit 2012 wird die Verwendung einer neuen Nomenklatur der genetischen Dystonie-Formen empfohlen. Hierbei werden alle bestätigten Gene mit dem Präfix „DYT“, gefolgt von dem verursachenden Gen, benannt (z.B. DYT-KMT2B für die DYT28-Dystonie).[56-58]

Bei den erworbenen Dystonien können neuroanatomische Veränderungen mittels bildgebender Diagnostik (z.B. Läsionen des ZNS im Schädel MRT nach einem

Schädelhirntrauma) oder auch pathologische Untersuchungen (z.B. auffällige Liquorbefunde im Rahmen einer Infektion des ZNS) festgestellt werden[1].

Findet man keine diagnostizierbare Ursache für die Dystonie, bezeichnet man dies als idiopathische Dystonie[1,59].

Achse 2

- Hereditär:
    - Autosomal-dominant
    - Autosomal-rezessiv
    - X-chromosomal rezessiv
    - Mitochondrial
- Erworben
    - Perinatale Hirnschädigung
    - Infektion
    - Medikament
    - Toxisch
    - Vaskulär
    - Neoplastisch
    - Schädel-Hirn-Trauma
    - Psychogen
- Idiopathisch
    - Sporadisch
    - Familiär

Tabelle 2: Übersicht der Klassifikation der Dystonie: Achse 2 (verwendet und modifiziert aus Albanese et al., 2013[1]).

1.1.5 Diagnostik

Die klinische Präsentation der Dystonien ist sehr heterogen und daher häufig schwer zu diagnostizieren[5,60]. Eine ausführliche Anamneseerhebung, insbesondere Verlauf von Schwangerschaft und Geburt, die frühkindliche motorische Entwicklung, mögliche toxische Noxen, inklusive einer Medikamentenanamnese, vorangegangene Hirntraumata oder -entzündungen, Alter bei Beginn der Beschwerden, zeitlicher Verlauf der Erkrankung sowie eine ausführliche Familienanamnese sind obligat. Ein großes Augenmerk muss auch auf die klinisch neurologische Untersuchung gelegt werden, um unter anderem bestimmte Bewegungsmuster, welcher der Dystonie zuzuordnen sind, zu erkennen.[61-63] Ebenso ist eine klinische Graduierung der Dystonie auf Funktionsebene, z.B. mittels Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) empfehlenswert[64]. In Tabelle 3 sind sinnvolle labordiagnostische und apparative Untersuchungen zur Diagnosesicherung aufgelistet.

- Blutuntersuchung (z.B. Kupfer, Harnsäure, Schilddrüsenhormone)
- Liquordiagnostik (z.B. Neurotransmitter, Glukose, Lactat)
- Urin (z.B. Aminosäuren)
- Molekulargenetische Untersuchung
- EMG (Nachweis von Ko-Kontraktionen)
- Bildgebende Verfahren:
    - Kraniale MRT
    - Kraniale Computertomographie (CT) zum Nachweis von Basalganglienverkalkungen oder Eisenablagerungen
    - Magnetresonanz-Spektroskopie zum Nachweis von Lactatpeaks in den Basalganglien oder Kreatinmangel
- Dopaminbelastung (bei V.a. DOPA responsive Dystonie)
- Muskelbiopsie

Tabelle 3: Übersicht über sinnvolle labordiagnostische und apparative Untersuchungen zur Diagnosesicherung bei Verdacht auf Dystonie (verwendet und modifiziert aus Albanese et al, 2011[65] und Balint et al., 2018[50]).

1.1.6 Therapieansätze

Bisher gibt es für keine erworbene Dystonie-Form eine kurative Therapiemöglichkeit. Die bisherigen Therapiemaßnahmen sind rein symptomatisch und müssen an den Schweregrad der klinischen Erscheinung angepasst werden.[66]

Insbesondere für fokale Dystonien sind das Mittel der ersten Wahl Botulinum-Toxin Injektionen[65]. Botulinum-Toxin hemmt an der motorischen Endplatte die Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt und bewirkt somit eine dosisabhängige und temporäre (Wochen bis Monate) Erschlaffung der behandelten Muskulatur[67]. Sind insbesondere mehrere Muskelpartien durch eine segmentale oder auch generalisierte Dystonie betroffen, sollte mit einer medikamentösen Behandlung begonnen werden. Darunter zählen insbesondere L-DOPA, Anticholinergika, Tetrabenazin, Benzodiazepin, Neuroleptika und orales Baclofen.[50] Bei konservativ therapierefraktären Fällen mit schwerer Beeinträchtigung der Lebensqualität sind chirurgische Behandlungsverfahren indiziert. Chirurgische Therapiemöglichkeiten sind stereotaktische Hirnoperationen, insbesondere die Tiefe Hirnstimulation (THS), die selektive periphere Denervierung mittels Durchtrennung der die betroffenen Muskeln versorgenden Nervenäste, sowie die kontinuierliche intrathekale Applikation von Baclofen mittels einer abdominal, subkutan oder subfaszial implantierbaren Medikamentenpumpe.[50,65]

Im Allgemeinen gilt, dass additiv ein an die Erkrankung adaptiertes, individuell gestaltetes und interdisziplinäres Management, inklusive Hilfsmittelversorgung sowie Physio- und Ergotherapie, für jeden Patienten anzustreben ist[68].

1.2 Intrathekales Baclofen zur Behandlung der generalisierten Dystonie

1.2.1 Wirkweise von Baclofen

Baclofen ist ein selektiver Agonist an Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-B-Rezeptoren. Auf spinaler Ebene befindet sich insbesondere in den Rückenmarkshinterhörnern (Laminae I und II) und in den Spinalganglien eine hohe Dichte an GABA-B-Rezeptoren. Aktivierte GABA-B-Rezeptoren üben überwiegend eine inhibitorische Funktion aus. Einerseits führen sie präsynpatisch zu einer verminderten Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter, andererseits bewirken sie postsynaptisch eine Hyperpolarisation der neuronalen Membran. Dies führt zu einer verminderten Erregbarkeit der alpha-Motoneurone mit daraus resultierender reduzierter Muskelaktivität.[69,70] Dadurch lässt sich die Reduktion der Spastik durch das Baclofen erklären, welche erstmals in den 1970er Jahren beschrieben wurde[71,72].

Bisher ist die Wirkweise von Baclofen auf die Dystonie noch nicht gänzlich verstanden. GABA-B-Rezeptoren werden zusätzlich in unterschiedlichen Hirnregionen exprimiert. Eine mögliche antidystone Baclofen-Wirkung könnte somit auf supraspinaler Ebene, insbesondere auf Ebene der Basalganglien und des Hirnstamms, zu finden sein.[73] Eine Studie zeigte in einem in vivo Experiment, dass bei Patienten mit genetischer Dystonie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine reduzierte Expression sowie reduzierte Affinität der GABA-Rezeptoren im sensomotorischen System mittels PET-CT Untersuchung gezeigt werden konnte. Aufgrund dieser Ergebnisse kann auch eine Wirkung des Baclofen auf die Dystonie im sensomotorischen System vermutet werden.[74]

Aktuelle Untersuchungen zeigen zudem, dass eine frühzeitige Gabe von Baclofen nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma in Mausmodellen zu einer Regulation der Neuroinflammation und Prävention von Zelltod führt[75].

1.2.2 Pharmakologische Eigenschaft von Baclofen

Oral verabreichtes Baclofen hat eine gute Bioverfügbarkeit von 70 - 85% und wird renal ausgeschieden[76]. Da Baclofen hauptsächlich eine wasserlösliche Substanz ist, passiert es die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Ausmaß[77]. Nach oraler Baclofen Gabe ist die gemessene Baclofen Konzentration im Liquor ca. zehnmal niedriger als im Plasma, häufig liegt die Liquorkonzentration sogar unterhalb der Nachweisgrenze[78]. Deswegen benötigen viele Patienten zur suffizienten Behandlung der Bewegungsstörung eine sehr hohe orale Baclofen Dosis, was wiederum zu stark einschränkenden Nebenwirkungen führen kann. Häufig beschriebene Nebenwirkungen nach oraler Gabe von Baclofen sind muskuläre Hypotonie/Muskelschwäche, Übelkeit und Müdigkeit/Schläfrigkeit.[77]

Die intrathekale Applikation von Baclofen bietet eine sinnvolle Alternative, da mit dieser Applikationsform eine 100 – 1000 - fache geringere Dosierung als bei der oralen Gabe verwendet werden kann[79]. Das bedeutet, dass eine höhere Liquorkonzentration bei einer gleichzeitig niedrigeren Plasmakonzentration erreicht werden kann. Folglich können die systemischen Nebenwirkungen reduziert werden.[77] Jedoch ist zu bedenken, dass die Konzentration von Baclofen im Liquor nicht zwingerdermaßen dosisabhängig ist und eine hohe individuelle Variabilität aufweisen kann[70,80].

Die intrathekale Halbwertszeit von Baclofen beträgt, ähnlich der Plasma-Halbwertszeit, zwischen 1-5 Stunden[78,80].

Die spinale Verteilung von Baclofen ist von mehreren Komponenten abhängig[70]. Verglichen mit der Dichte von Liquor (1,00049-1,00070 mg/ml), weist Baclofen eine etwas geringere Dichte (0,99836-0,99971) auf. Theoretisch ermöglicht diese Tatsache eine Verteilung von Baclofen im Liquor entgegen der Schwerkraft.[81]

Die Verteilung von Liquor entlang der Neuro-Achse ist nicht unidirektional, sondern zeigt ein pulsatiles Muster, synchron zum Herzschlag[82]. Während der Systole wird Blut in die Hirngefäße gepumpt, was wiederum das intrakranielle Gesamtvolumen erhöht. Entsprechend der Monro-Kellie-Doktrin[83], wird dadurch Liquor in Richtung des Spinalkanals nach caudal gepresst. Während der Diastole ergibt sich ein Rückfluss des Liquors. Dieser pulsatile Effekt des Liquor Flusses ist maximal im Schädel und nimmt entlang der Wirbelsäule nach distal hin ab. Diese Tatsache lässt eine geringere Liquor Verteilung auf tiefthorakaler und lumbaler Ebene vermuten.[70] Im Tiermodell wurde ein maximaler Konzentrationsgradient des intrathekal verabreichten Baclofens von maximal 10 cm entlang die Katheterspitze gezeigt[84]. Es wird darüber hinaus spekuliert, dass Baclofen auch auf kaudal deszendierende Pyramidenbahnneuronen einen Effekt haben könnte, da sich klinisch die Wirksamkeit im Bereich der alpha-Motoneurone distal der Katheterspitze nachweißen lies[70].

Man vermutet, dass die Resorption des intrathekalen Baclofens zusammen mit dem Liquor über die Arachnoidalzotten erfolgt. Die Arachnoidalzotten sind kleine, gefäßlose Ausstülpungen der Arachnoidea mater, welche durch die Dura mater hindurchtreten und sowohl cerebral als auch spinal im Bereich der Wurzeltaschen lokalisiert sind. In Tiermodellen wurde eine spinale Clearance von 6,6-13,8 ml/h beschrieben; dies beträgt ca. 25-50 % der gesamten Liquor Resorption (22 ml/h). Da die berichteten Baclofen Clearance Konzentrationen mit 29,9-41,0 ml/h deutlich

höher sind, werden zusätzliche Resorptionswege vermutet. Möglicherweise wird ein Teil des intrathekalen Baclofens von spinalem Gewebe mittels Blut- und/oder lymphatischem System resorbiert.[70,85]

1.2.3 Patientenselektion

Vor der Planung der Implantation einer Baclofenpumpe muss eine gründliche Abklärung der Ätiologie und der Schwere der Erkrankung sowie eine ausführliche Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung erfolgen. Hierbei sollten auch Komorbiditäten, welche zu einer Aggravierung der muskulären Hypertonie führen können, identifiziert und bei Bedarf vor einer geplanten Operation behandelt werden. Hierzu gehören unter anderem erhöhter Hirndruck, ausgeprägte Obstipation, neurogene Blasenfunktionsstörungen, Infektionen als auch schmerzhafte Kontrakturen und knöcherne Fehlhaltungen.

Zusätzlich ist es von enormer Wichtigkeit, vor einer Operation, wenn möglich mit dem Patienten und seinem näheren Umfeld gemeinsam realistische Therapieziele zu evaluieren und zu vereinbaren. Diese können sowohl die Reduktion der Bewegungsstörung als auch die Verbesserung der Lebensqualität, z.B. durch eine Schmerzreduktion oder durch eine Reduktion der vegetativen Dysregulation sowie die Erleichterung der täglichen Patientenpflege- und mobilisation bedeuten.

Ebenso ist die Sicherstellung einer langfristigen, gut zugänglichen und adäquaten Patientenversorgung mit der Möglichkeit einer regelmäßigen Pumpenfüllung sowie ggfs. Dosisanpassung und Überprüfung der Funktion der Baclofenpumpe von sehr großer Bedeutung, um das potenzielle Risiko einer späteren Komplikation, wie z.B. Baclofenentzug, zu minimieren.

In speziellen Fällen sollte im behandelnden Team auch eine Abwägung limitierender Faktoren, wie z.B. Kinder < 4 Jahren, schwere Epilepsie, liegender ventrikulo-peritonealer (VP)-Shunt, perkutane endoskopisch angelegte Gastrostomie (PEG) oder Kachexie als relative Kontraindikationen oder von der Zulassung nicht abgedeckte Voraussetzung gegen den therapeutischen Gewinn sorgfältig abgewogen werden.[86]

1.2.4 Implantationsverfahren

Für die Implantation benötigt man sowohl einen speziellen Intrathekalkatheter als auch die Medikamentenpumpe. (siehe Abbildung 1 und 2).

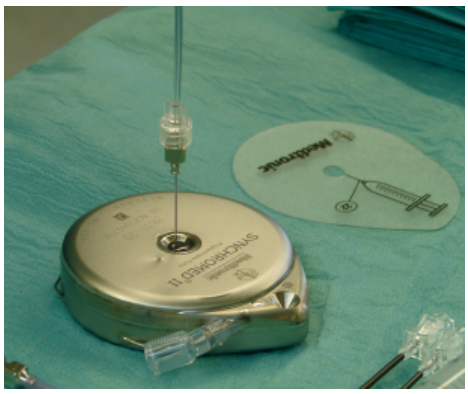

Abbildung 1: Intraoperative Baclofenfüllung der elektrisch betriebenen Medikamentenpumpe (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

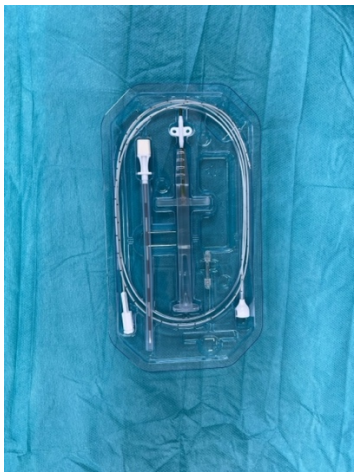

Abbildung 2: Kathetersystem der Medikamentenpumpe: Intrathekalkatheter, Konnektor, Flügelchen sowie Pumpensegment und Punktionskanüle (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

Präoperativ wird in der neurochirurgischen Abteilung der Schön Klinik Vogtareuth nach interdisziplinärer Falldiskussion zusammen mit der Neuropädiatrie je nach klinischer Ausprägung der Dystonie festgelegt, auf welcher Höhe die intrathekale Katheterspitze intraoperativ platziert werden soll (siehe Tabelle 4).

In der aktuellen Literatur ist die Lage der Katheterspitze in Abhängigkeit der klinischen Ausprägung der Dystonie nicht als Standardverfahren festgelegt worden[87,88]. Jedoch argumentieren einige Autoren, die Lage der Katheterspitze aufgrund der oben bereists beschriebenen Liquor Verteilung in Korrelation mit dem maximalen intrathekalen Kozentrationsgradienten von Baclofen von 10 cm um die Katheterspitze, präoperativ festzulegen, um ein besseres klinisches Outcome zu erzielen[87,89,90].

Indikation	**Lage der Katheterspitze**
Beinbetonte spastische Tetraparese, Paraspastik der unteren Extremitäten	Th10-Th12
Spastische Tetraplegie	C5-Th2
Generalisierte Dystonie	C1-C4 / III. Ventrikel
Stattgehabte spinale Infektion, Wirbelsäulendeformitäten, dystone Krisen mit Risiko der Katheterdislokation bei spinaler Platzierung	III. Ventrikel

Tabelle 4: Intraoperative Platzierung der Katheterspitze je nach klinischem Erscheinungsbild (C=cervikal, Th=thorakal).

1.2.4.1 Gängige Pumpenmodelle

Aktuell stehen zwei unterschiedliche Pumpenmodelle für die Implantation zur Verfügung. Es gibt Gasdruck und elektrisch betriebene Pumpenmodelle.[91] Vor-und Nachteile beider Pumpenmodelle sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Bei beiden Modellen wird das Baclofen postoperativ regelmäßig, je nach Dosisbedarf ca. zwei- bis sechsmal jährlich, über eine in der Pumpe liegende Gummimembran in das Reservoir mit einem speziellen perkutanem Nadelsystem eingefüllt[91]. Gängige Pumpenreservoirvolumina sind 20 ml und 40 ml.

	Gasdruck betriebene Pumpen	Elektrisch betriebene Pumpen
Vorteil	• Betrieb benötigt keine Energiequelle.	• Flexible Anpassung der Medikamentendosierung (ohne Konzentrationsänderung) möglich • Einstellung verschiedener Flussraten möglich
Nachteil	• Medikamentendosierung kann nur über eine Änderung der in der Pumpe befindlichen Baclofenkonzentration gesteuert werden.	• Operativer Wechsel der Pumpe alle 5-7 Jahre aufgrund der Erschöpfung der Batterie nötig.

Tabelle 5: Vor- und Nachteile der Gasdruck sowie elektrisch betriebenen Medikamentenpumpen.

1.2.4.2 Spinale intrathekale Baclofenapplikation (ITB) in der Schön Klinik Vogtareuth

Die Implantation der Baclofenpumpe mit spinaler Katheterplatzierung (ITB) erfolgt für gewöhnlich nach präoperativer prophylaktischer Antibiotikagabe in Intubationsnarkose.

Die Lagerung des Patienten erfolgt je nach Lokalisation der abdominalen Pumpenplatzierung in rechter oder linker Seitenlage. Die Auswahl der Seite der abdominalen Pumpenplatzierung, wird präoperativ nach patientenbezogenen

Faktoren, wie z.B. liegender VP Shunt, Gastrostoma Versorgung, Körperhaltung sowie pflegerischen Maßnahmen festgelegt.

Als Erstes erfolgt ein medianer Hautschnitt über den Dornfortsätzen der Lendenwirbelkörper 4/5. Es wird bis auf die Faszia thoracolumbalis präpariert. Daraufhin wird der Duralschlauch mit der Thuoynadel punktiert. Nun wird unter Röntgenkontrolle der Spinalkatheter bis zur geplanten spinalen Höhe vorgeschoben. Zur abschließenden Lagekontrolle erfolgt eine intraoperative Myelographie. Bei korrekter intrathekaler Lage erfolgt die Fixierung des Spinalkatheters an der Faszia thorakolumbalis.

Als Nächstes wird die subkutane Pumpentasche epigastral unterhalb des Rippenbogens präpariert. Anschließend erfolgen das Untertunneln sowie Durchziehen des Pumpenkatheters von abdominal nach lumbal. Nun wird der Pumpenkatheter mit dem spinalem Segment konnektiert. Als nächsten Schritt wird die bereits mit Baclofen befüllte Pumpe an das Kathetersystem angeschlossen. Nach Konnektion erfolgt die Aspiration von Liquor über den Sideport, um die Durchgängigkeit des Systems zu verifizieren. Daraufhin wird die Pumpe in der vorpräparierten Tasche platziert und an der oberflächlichen Bauchfaszie fixiert. Es ist streng darauf zu achten, dass der Katheter nicht abgeknickt wird und unterhalb der Pumpe zum Liegen kommt. Diese Positionierung soll einer ungewollten Katheterschädigung beim Nachfüllen der Medikamentenpumpe als auch beim operativen Wechsel der Pumpe vorbeugen. Zuletzt erfolgt der Wundverschluss.

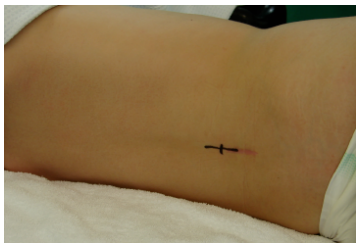

Abbildung 3: OP Lagerung für die Implantation der Baclofenpumpe mit spinaler Katheterplatzierung und Schnittführung. (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

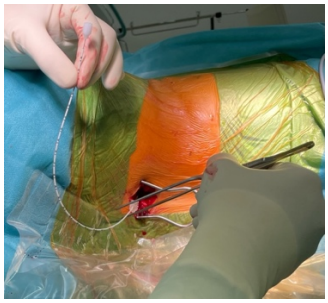

Abbildung 4: Intraoperatives Setting der Implantation der Baclofenpumpe mit spinaler Katheterplatzierung: Vorschieben des Intrathekalkatheters nach Punktion des Duralschlauchs mit der Thuoynadel. (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

Je nach Körpergröße und Körpergewicht kann die Medikamentenpumpe auch subfaszial oder subkutan subumbilical implantiert werden.

Abbildung 5: Schnittführung für die Pumpentasche mit subcutaner subumbilicaler Pumpenanlage. (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

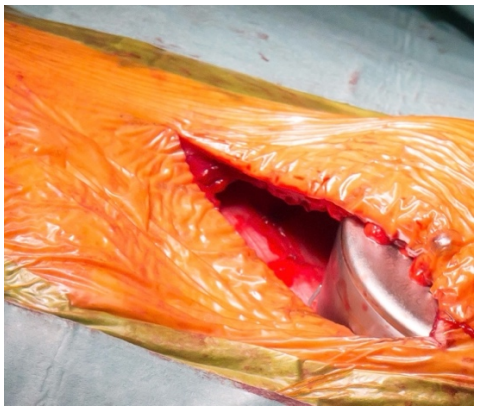

Abbildung 6: Intraoperatives Setting der Implantation der subkutanen Medikamentenpumpe epigastral (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

1.2.4.3 Intraventrikuläre Baclofenapplikation (IVB) in der Schön Klinik Vogtareuth

Die intraventrikuläre Applikation von Baclofen (IVB) wurde erstmals bei einem 12-jährigen Kind beschrieben, bei welchem sich die ITB aufgrund anatomischer Gegebenheiten als technisch nicht möglich erwies. Der zweite Fall war ein 11-jähriges Kind mit ausgeprägter dyskinetischer Cerebralparese, welches auf die spinale intrathekale Baclofengabe keine ausreichende Linderung der Symptomatik zeigte.[92] Daraufhin wurde die Sicherheit der intraventrikulären Baclofen Gabe systemisch in Tierversuchen untersucht[93]. Die Technik wurde vereinzelt bei weiteren Patienten verwendet. Untersuchungen der ersten zehn Patienten von Albright zeigten, dass acht von zehn Patienten eine deutliche Besserung der Bewegungsstörung erzielten. [94]

In den bisherigen, nur selten beschriebenen Studien erfolgte die Implantation des zentralen Katheters endoskopisch in den III. Ventrikel oder mittels stereotaktischer Anlage in den Seitenventrikel[94-96].

In der neurochirurgischen Abteilung der Schön Klinik Vogtareuth erfolgt die Implantation des zentralen Katheters für die IVB minimalinvasiv mittels rahmenloser Stereotaxie. Für diese chirurgische Technik gibt es in der bisherigen Literatur keine Erfahrungsberichte.

Die Implantation der Baclofenpumpe mit drittventrikulärer Katheterplatzierung erfolgt für gewöhnlich nach präoperativer prophylaktischer Antibiotikagabe in einer Intubationsnarkose.

Der Patient wird in Rückenlage mit Fixierung des Kopfes in der Mayfieldklemme gelagert. Präoperativ erfolgt die Registrierung der Neuronavigation mit höchster Genauigkeit.

Abbildung 7: OP Aufbau und Patientenlagerung zur Anlage der IVB (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

Abbildung 8: OP Vorbereitung zur Anlage der IVB: Schnittführung (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

Als Erstes wird hoch frontal (je nach Eintrittspunkt patientenindividuell links oder rechts) ein bogenförmiger Schnitt gesetzt. Es erfolgt die Darstellung der Kalotte sowie die Bohrlochtrepanation. Nun wird die Dura Mater mittels bipolarer Koagulation kreuzförmig eröffnet. Als nächstes wird der angrenzende Kortex koaguliert. Daraufhin erfolgt die Platzierung des zentralen Katheters, Vario-Guide-gestützt, in den III. Ventrikel. Zur Verifizierung der korrekten Katheterlage wird intraoperativ eine Ventrikulographie durchgeführt. Bei korrekter Lage wird der Katheter mit zwei Silicon-Fixierungen und zwei Titanplatten an der Kalotte fixiert. Die Dura mater wird um den Katheter herum mit Tisseel® Fibrinkleber im Sinne einer Duraplastik wasserdicht verschlossen.

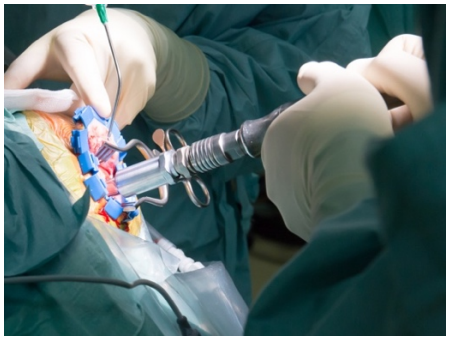

Abbildung 9: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Bohrlochtrepanation (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

Abbildung 10: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Navigationsgestützte Ventrikelpunktion (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

Abbildung 11: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Ventrikulographie zur Verifizierung der korrekten Katheterlage im III. Ventrikel (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

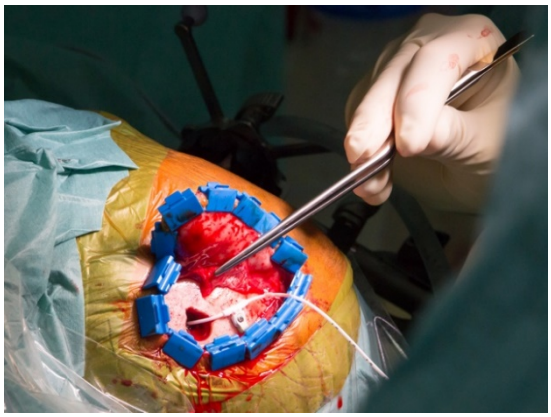

Abbildung 12: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Fixierung des zentralen Katheters an der Kalotte mit zwei Silikon Fixierungen (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

Daraufhin wird ein zweiter Hautschnitt epigastral – je nach Platzierung der Pumpe rechts oder links gesetzt. Als nächstes wird die subkutane Pumpentasche epigastral unterhalb des Rippenbogens präpariert. Anschließend erfolgt das Untertunneln sowie Durchziehen des Pumpenkatheters von epigastral nach retroaurikulär. Der proximale Katheter wird nun ebenfalls subgaleal nach retroaurikulär durchgezogen und mit dem Pumpensegment konnektiert.

Abbildung 13: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Subkutanes Untertunneln des Pumpenkatheters von epigastral nach retroaurikulär. (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

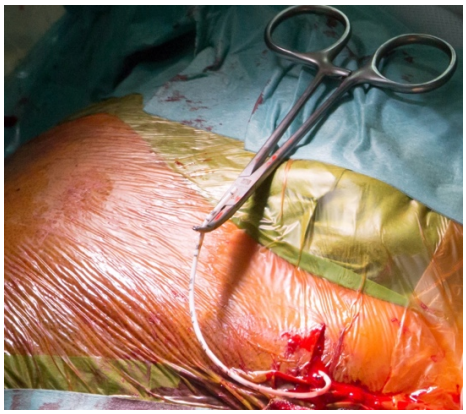

Abbildung 14: Intraoperatives Setting der Implantation der IVB: Subkutanes Untertunneln des zentralen Katheters von hoch frontal nach retroaurikulär. (Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth).

Als nächsten Schritt wird die bereits mit Baclofen befüllte Pumpe an das Kathetersystem angeschlossen. Nach Konnektion erfolgt die Aspiration von Liquor über den Sideport, um die Gängigkeit des Systems zu verifizieren. Daraufhin wird die Pumpe in der vorpräparierten Tasche platziert und an der oberflächlichen Bauchfaszie fixiert. Zum Schluss erfolgt der Wundverschluss.

1.2.5 Komplikationen der intrathekalen Pumpentherapie

Die in der Literatur berichteten Komplikationsraten der intrathekalen Pumpentherapie sind sehr variabel und multifaktoriell. Die bis dato veröffentlichen Komplikationsraten variieren zwischen 15 – 40 %.[73,95,97-102] Im pädiatrischen Kollektiv liegt die angegebene Komplikationsrate der ITB Therapie zwischen ca. 20-44%[97,98,103].

Die beschriebenen Komplikationen beinhalten chirurgische, Katheter-assoziierte und Medikamenten-assoziierte Komplikationen.

Chirurgische Komplikationen sind zumeist gut beherrschbar. Hierzu zählen insbesondere Nachblutungen/Hämatome, Infektionen/Wundheilungsstörungen, Pumpentaschenserome und Liquorlecks. Die Katheter-assoziierten Komplikationen sind manchmal schwerer zu diagnostizieren und beinhalten die Dislokation oder Diskonnektion des Kathetersystem, ein Abknicken des Katheters oder ein Bruch des Katheters, die Fehllage des zentralen Katheters, ein Leck entlang des Katheters und Granulome an der Katheterspitze, welche zu einer Okklusion führen können.[95,97,103,104] Es ist ein standardisiertes und systematisches Vorgehen erforderlich wenn der Verdacht auf eine Dysfunktion besteht.

Medikamenten-assoziierte Komplikationen stellen per se einen lebensbedrohlichen Zustand für den Patienten dar. Dies kann sich einerseits in einer Baclofen-Überdosierung als auch in einem plötzlich aufgetretenen Baclofenentzug äußern. Sowohl die Überdosierung als auch der Entzug bedürfen einer sofortigen intensivmedizinischen Versorgung und Überwachung des Patienten. Ursächlich für eine Überdosierung ist zumeist eine fehlerhafte Befüllung oder Programmierung der Pumpe, wohingegen der Baclofenentzug meist aufgrund einer Fehlfunktion/Fehllage des Kathetersystems verursacht wird. [86,105,106]

1.2.6 Nebenwirkung der intrathekalen Baclofentherapie

Unerwünschte Nebenwirkungen können während der gesamten Therapiedauer auftreten, zumeist treten sie zu Beginn der Behandlung (Baclofen Eindosierung) oder auch nach einer Bolusgabe auf. Die Nebenwirkungen sind reversibel und können durch eine Reduktion der aktuellen Baclofendosis vollständig behoben werden. Nicht selten beschriebene Nebenwirkungen sind Müdigkeit/Schläfrigkeit, arterieller Hypotonus, muskuläre Hypotonie, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Verwirrtheit, Obstipation, Harnverhalt, Sehstörung, Sprachstörung, Mundtrockenheit und Atemregulationsstörung.[77,86,105,107]

In Einzelkasuistiken wird eine gesteigerte Anfallsfrequenz bei bekannter Epilepsie im Rahmen der intrathekalen Baclofentherapie beschrieben[86,108].

1.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht mittels retrospektiver Datenanalyse sowohl das Risikoprofil als auch die Wirksamkeit der Anlage einer IVB bei 20 Kindern/Jugendlichen mit therapierefraktärer, generalisierter Dystonie. Anders als die in der bisherigen Literatur beschriebene endoskopisch gestützte Implantation des zentralen Katheters in den III. Ventrikel wurde eine minimal-invasive Technik mittels navigierter, rahmenloser Stereotaxie verwendet (s. Absatz 1.2.4.3). Dieses operative Vorgehen ist in der Literatur nach bestem Wissen der Autorin noch nie beschrieben worden. Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die Auswirkung der IVB bei 20 Patienten zu untersuchen, unter Berücksichtigung folgender Arbeitshypothesen:

I. Wie hoch ist die Komplikationsrate der IVB mittels navigierter, rahmenloser Stereotaxie intraoperativ, postoperativ als auch im Langzeit-Follow-up?

II. Bewirkt die Anlage einer IVB bei Kindern und Jugendlichen mit einer schweren, generalisierten Dystonie eine Reduktion der Bewegungsstörung sowie eine Verbesserung der Lebensqualität aus Sicht des Behandlungsteams?

III. Bewirkt die Anlage einer IVB bei Kindern und Jugendlichen mit einer schweren, generalisierten Dystonie eine Reduktion analgetischer, sedierender, myotonolytischer und sympatholytischer Medikamente?

2 Patienten und Methoden

2.1 Einschlusskriterien

Es wurden die Daten von allen neuropädiatrischen Patienten ausgewertet, welchen im Zeitraum zwischen April 2009 bis Juli 2021 in der Neurochirurgie der Schön Klinik Vogtareuth zur Behandlung einer schweren dystonen oder gemischt spastisch-dystonen Bewegungsstörung eine Baclofenpumpe mit intraventrikulärer Katheter-Platzierung implantiert wurde.

In der neuropädiatrischen Abteilung der Schön Klinik Vogtareuth existiert seit Beginn der Medikamentenpumpenimplantation im Juli 1986 ein Register über alle Patienten mit Anlage einer ITB und/oder IVB. Für diese Arbeit wurden aus diesem Register alle Patienten, bei denen bis zum 31.07.2021 eine Medikamentenpumpe mit intraventrikulärer Katheterplatzierung zur kontinuierlichen Baclofengabe implantiert wurde, entnommen. Zusätzlich wurden die Patienten im elektronischen Datenarchiv „Orbis“ anhand der Prozedurnummer (OPS 8-011.1) identifiziert. Somit wurde verhindert, dass Patienten mit einer falschen Verschlüsselung nicht in die Auswertung mit eingeschlossen wurden.

2.2 Demographische Daten

Es wurden die gesamten Krankenakten der Patienten sowohl im Archiv als auch elektronisch in der Datenbank „Orbis“ mit einer Volltextsuche mit der Abfrage nach Namen und Geburtsdatum analysiert. Hierbei wurden insbesondere Arztbriefe,

Visiteneinträge, Verlaufs-/Behandlungs- und Therapiedokumentationen von Pflegepersonal sowie Therapeuten, Operationsberichte und eingescannte oder archivierte externe Krankenunterlagen durchgearbeitet.

Bei allen Patienten wurde das Geschlecht und das Alter bei Anlage der IVB sowie der Zeitraum zwischen Operation und Entlassung aus der Klinik extrahiert.

Bei allen Patienten wurde die Ursache für die Bewegungsstörung eruiert. Es wurden Daten zur Art der motorischen Bewegungsstörung („gemischt spastisch-dyston" oder „überwiegend dyston"), die vegetative Dysregulation, sowie Unruhe-und Schmerzzustände erhoben. Die Zeitspanne zwischen Operation und Unfallgeschehen/Beginn der Bewegungsstörung wurde eruiert.

Nebendiagnosen, Vorerkrankungen und Operationen der Patienten vor IVB Implantation wurden erhoben.

2.3 Daten zur IVB Implantation

Bei allen Patienten wurde die Indikation für die IVB eruiert. Ebenfalls wurde notiert, ob im Vorfeld eine Einmaltestung der intrathekalen Baclofengabe durchgeführt wurde oder ob dem Patienten vorher bereits eine ITB implantiert wurde.

Der eingesetzte Pumpentyp wurde bei allen Patienten notiert. Die Position des zentralen Katheters (III. Ventrikel / Seitenventrikel) wurde bei allen Patienten analysiert. Es wurde die Anzahl und Art von intra- und postoperativen Komplikationen sowie die operativen Revisionseingriffe und/oder Explantation des Pumpensystems bestimmt.

2.4 Klinisches Kurzzeit-Outcome nach IVB Implantation

Es wurde eine detaillierte Analyse der Arztbriefe, Visiteneinträge, Verlaufs-/Behandlungs- und Therapiedokumentationen von Pflegepersonal, Therapeuten und Ärzte durchgeführt, um zu eruieren, wie die Kurzzeitwirkung der IVB Therapie während des stationären Aufenthaltes im Anschluss an die Implantation bei den einzelnen Patienten vom jeweiligen Behandlungsteam wahrgenommen wurde.

Für diese Arbeit wurde das klinische Outcome in „wirksam" oder „nicht wirksam" eingeteilt. Bei der Bewertung „wirksam" wird das klinische Kurzzeit Outcome der IVB Therapie vom Behandlungsteam hinsichtlich der Bewegungsstörung als wirksam erachtet. Bei der Bewertung „nicht wirksam" wird das klinische Kurzzeit Outcome der IVB Therapie vom Behandlungsteam hinsichtlich der Bewegungsstörung als nicht wirksam erachtet. Das gleiche Verfahren wurde hinsichtlich der Gesamtsituation/Lebensqualität durchgeführt.

Vitalparameter, wie Blutdruck, Herzfrequenz und Temperatur waren nicht konsequent prä- und postoperativ in den Kurven dargelegt und wurden deshalb auch nicht für die folgende Auswertung verwendet.

2.5 Nebenwirkungen der IVB Therapie

Alle unerwünschten Nebenwirkungen der IVB Therapie während des stationären Aufenthaltes nach IVB Implantation wurden eruiert.

2.6 Komplikationen im Langzeit-Outcome

Alle behandlungsbedürftigen Komplikationen während des gesamten Follow-Up Zeitraums der Patienten wurde erhoben.

2.7 Medikamentenverläufe unter IVB

Die orale und intrathekale Baclofendosis am Entlassungstag der einzelnen Patienten wurde erhoben.

Es wurde die tägliche feste Medikation aller Patienten vor der IVB Implantation und zum Zeitpunkt der Entlassung nach der IVB Implantation eruiert.

2.8 Analyse und Darstellung der erhobenen Daten

Die Patientendaten wurden von den Patientenakten in eine Excel Datenbank übertragen. Alle relevanten Daten wurden somit im Microsoft Office Excel gesammelt. Anschließend wurde SPSS für die statistische Analyse der anonymisierten Patientendaten verwendet. Zur Darstellung der Tabellen und Abbildungen wurde entweder Microsoft Office Excel oder SPSS verwendet.

2.9 Ethikvotum

Für die Durchführung dieser Arbeit liegt ein Ehtikvotum (Referenznummer: 21-116) vor.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.1.1 Patientendaten

Seit Beginn der Medikamentenpumpenimplantation zur kontinuierlichen intrathekalen Baclofengabe im Jahr 1986 in der Abteilung Neurochirurgie der Schön Klinik Vogtareuth wurde bei insgesamt 214 neuropädiatrischen Patienten mit schwerer Spastik und/oder Dystonie eine Medikamentenpumpe zur kontinuierlichen intrathekalen Baclofengabe bis Juli 2021 implantiert.

Insgesamt wurde bei 20/214 neuropädiatrischen Patienten (n=20) im Zeitraum zwischen April 2009 bis Juli 2021 in der Abteilung Neurochirurgie der Schön Klinik Vogtareuth eine IVB implantiert. Es handelte sich um neun weibliche (45%) und elf männliche (55%) Patienten.

Zum Zeitpunkt der Operation lag das Alter der Patienten zwischen 2 und 23 Jahren

(Mittelwert 12,46 Jahre; Median 13 Jahre; Standardabweichung 5,27 Jahre).

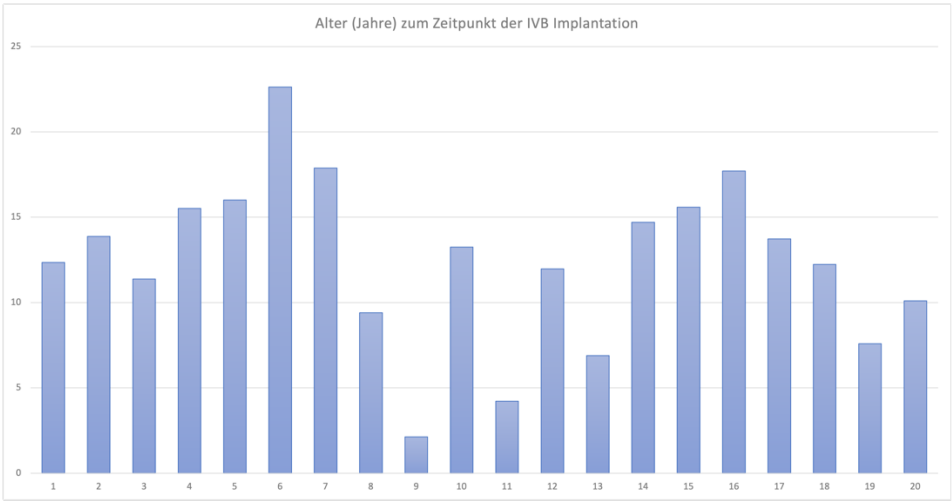

Abbildung 15: Alter (Jahre) der 20 Patienten zum Zeitpunkt der IVB Implantation.

3.1.2 Ursache der Bewegungsstörung

9/20 Kinder (45%) litten an einer Cerebralparese. Die Diagnose Cerebralparese wurde gemäß Definition gestellt, wenn eine prä-, peri- oder neonatale Hirnschädigung vorlag. In dieser Gruppe wurde bei 5/9 Patienten mittels Schädel MRT der dringende Verdacht auf einen Kernikterus gestellt und bei 4/9 Patienten zeichnete sich in der Schädel MRT eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ab.

Bei 5/20 Patienten (25%) war eine erworbene hypoxische Enzephalopathie jenseits der Neonatalperiode ursächlich für die Bewegungsstörung. Bei 2/5 Patienten kam es zu dem hypoxischen Ereignis im Rahmen einer Herzoperation. Ein Kind erlitt einen akuten Herzkreislaufstillstand unklarer Genese mit darauffolgender kardialer Reanimation. Bei einem weiteren Kind war ein Strangulationsereignis ursächlich für die hypoxische Enzephalopathie. Ein Kind erlitt im Rahmen eines Ertrinkungsunfalls eine hypoxische Enzephalopathie.

2/20 Patienten (10%) hatten eine Stoffwechselerkrankung (Glutarazidurie Typ 1).

Bei 1/20 Patient (5%) lag eine Mitochondriopathie aufgrund eines ECHS1-Mangels (Valin-Abbaustörung mit sekundärer Inhibition der Atmungskette) vor.

Bei 1 /20 Patient (5%) war ein schweres Schädel-Hirn-Trauma ursächlich für die Bewegungsstörung.

2/20 (10%) litten an einer bisher ungeklärten Ätiologie.

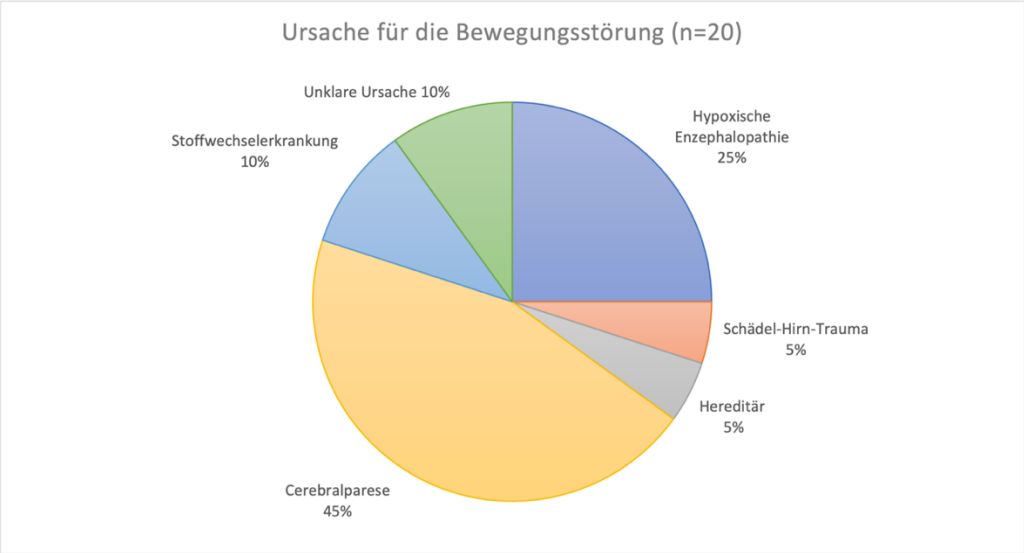

Abbildung 16: Ursache für die Bewegungsstörung (n=20).

3.1.3 Klinische Befunde vor IVB Implantation

In der klinischen Untersuchung zeigte sich vor IVB Implantation bei 20/20 Patienten (100%) eine ausgeprägte Tetraparese mit muskulärer Hypertonie. Bei 12/20 Patienten (60%) lag eine überwiegend dystone muskuläre Hypertonie vor, bei 8/20 Patienten (40%) eine gemischt spastisch-dystone muskuläre Hypertonie. Ein Patient

mit überwiegend dystoner muskulärer Hypertonie war zum Zeitpunkt der IVB Implantation im Status dystonicus (Grad V modifiziert nach Lumbsten et al.).

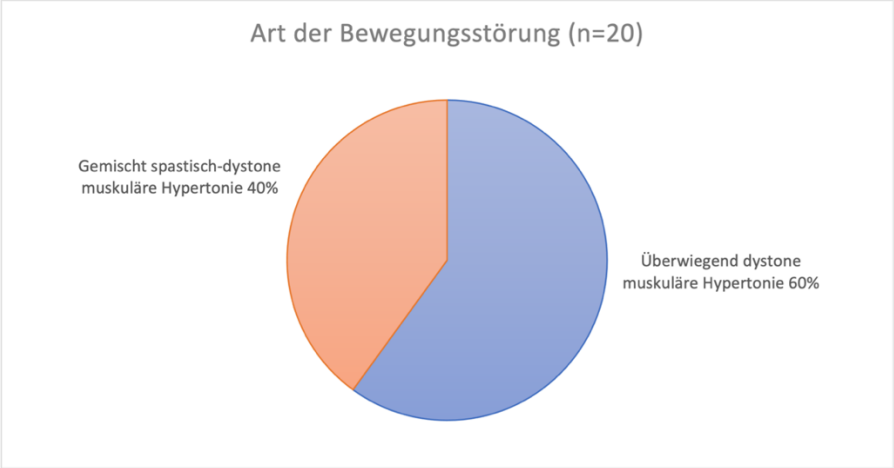

Abbildung 17: Art der Bewegungsstörung (n=20).

Eine vegetative Dysregulation wurde bei insgesamt 6 /20 Patienten (30%) vor IVB Implantation explizit als sehr einschränkend für den Patienten beschrieben. Stark ausgeprägte und die Lebensqualität limitierende Unruhezustände wurde bei 7/20 Patienten (35%) vor IVB Anlage notiert. Bei 3/20 Patienten (15%) wurden vor der Operation rezidivierende Schmerzkrisen als die Lebensqualität stark limitierend beschrieben.

2/20 Patienten (10%) befanden sich in einer schwer beeinträchtigten, nicht weiter klassifizierten Bewusstseinslage.

19/20 Patienten (95%) wurden in Anlehnung am Gross Motor Function Classification System (GMFCS) dem Level V und 1/20 Patient (5%) dem Level IV zugeordnet.

In der klinischen Untersuchung zeigte sich bei 7/20 (35%) Patienten ein guter, bei 7/20 Patienten (35%) ein reduzierter und bei 5/20 Patienten (25%) ein kachektischer Ernährungszustand.

3.1.4 Nebendiagnosen und Operationen vor IVB Implantation

Bei 16/20 Patienten (80%) lag eine ausgeprägte Dysphagie vor. Bei 3/20 Patienten (15%) lag eine gastroösophageale Refluxerkrankung vor. Die Ernährung über eine PEG oder Gastro-Jejunostomie erfolgte bei 10/20 Patienten (50%) vor IVB Implantation. Zusätzlich wurde bei 2/20 Patienten (10%) eine Fundoplicatio durchgeführt.

Eine Wirbelsäulendeformation im Sinne einer neurogenen Skoliose lag bei 9/20 Patienten (45%) vor. Multiple Gelenkkontrakturen lagen zum Zeitpunkt der Operation bei 7/20 Patienten (35%) vor. Bei 5/20 Patienten (25%) lag eine einseitige oder beidseitige Hüftgelenkssubluxation oder Hüftgelenksluxation vor. Eine Hüftdysplasie lag bei 2/20 Patienten (10%) vor. Bei 6/20 Patienten (30%) wurde im Vorfeld ein neuroorthopädischer Eingriff der Extremitäten durchgeführt, 1/20 (5%) Patient erhielt vor IVB Implantation eine dorsale Korrekturspondylodese.

7/20 Patienten (35%) litten an einer Epilepsie. 1/20 Patient (5%) zeigte im EEG Epilepsie-typische Potentiale ohne bislang klinisch gesicherte Krampfanfälle.

Bei 2/20 (10%) kam es zu einer rezidivierenden Aspirationspneumonie.

2/20 Patienten (10%) waren mit einem Tracheostoma versorgt.

5/20 Patienten (25%) hatten vor der Anlage der IVB bereits eine kontinuierliche ITB Therapie.

3.1.5 Zeitpunkt zwischen Beginn der Dystonie und der IVB Implantation

Bei 19/20 Patienten konnte retrospektiv der Beginn der Bewegungsstörung oder das Datum des Unfallereignisses ermittelt werden. Somit wurde insgesamt bei 19/20 Patienten die Zeitspanne in Monaten zwischen Beginn der Bewegungsstörung/Unfallereignis und Tag der IVB Implantation errechnet (Siehe Abbildung 18). Die Zeitspanne liegt zwischen 5 und 255 Monaten (Median 21,5; Mittelwert 69).

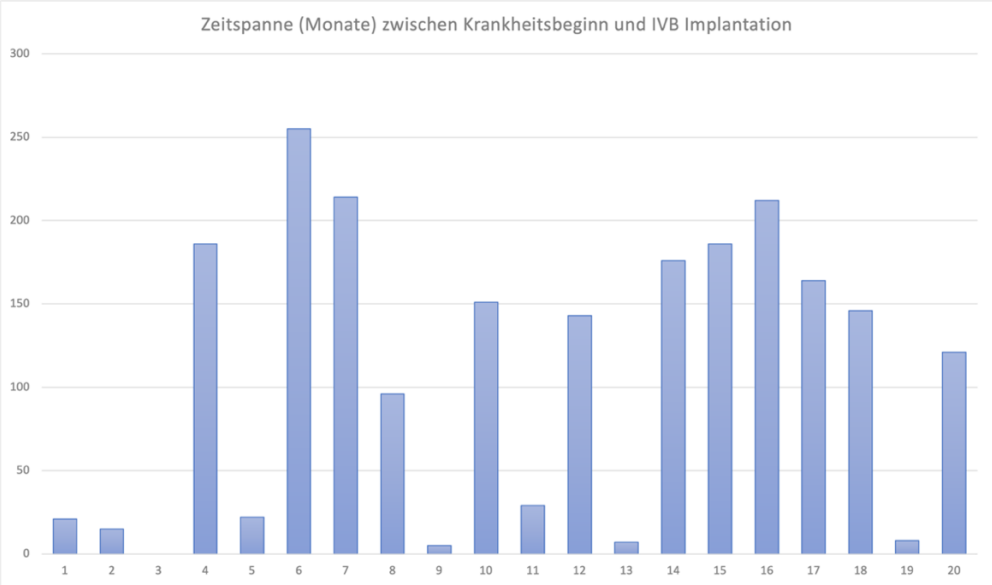

Abbildung 18: Zeitspanne (Monate) zwischen Beginn der Dystonie und Implantation der IVB.

3.2 Daten zur IVB Implantation

3.2.1 Indikationsstellung für die IVB Implantation

Die Indikationsstellung erfolgte bei allen Patienten interdisziplinär in Zusammenarbeit zwischen den Abteilungen der Neuropädiatrie und Neurochirurgie. Eine Auflistung der Indikationen ist in Abbildung 19 detailliert dargestellt.

Die Indikation zur IVB im Sinne einer „besseren" Wirksamkeit des Baclofens auf supraspinaler Ebene als bei spinaler Applikation wurde bei 5 /20 Patienten (25%) gestellt. Davon war bei 2/5 Patienten die bisher verabreichte Baclofengabe über den spinalen Katheter in der Vorgeschichte als nicht ausreichend gewertet worden, weshalb man sich für eine Revisionsoperation zur intraventrikulären Applikation entschloss.

In 5/20 Fällen (25%) war die Minimierung des Risikos einer Dislokation des zentralen Katheters im Rahmen der dystonen Bewegungsstörung der Hauptgrund für die Anlage eines intraventrikulären Katheters, wobei bei 1/5 Patient in der Vorgeschichte bereits eine Dislokation des spinalen Katheters aufgetreten war.

In 5/20 Fällen (25%) war sowohl die „bessere" Wirksamkeit des Baclofens auf supraspinaler Ebene als auch die Minimierung des Risikos einer Dislokation des zentralen Katheters im Rahmen der dystonen Bewegungsstörung die Indikationsgrundlage für die intraventrikuläre Applikationsform.

Eine spinale Anlage des Katheters war bei 3/20 Patienten (15%) aufgrund einer bestehenden Wirbelsäulendeformation technisch sehr schwierig.

Eine Infektion des spinalen Katheters mit spinalen Adhäsionen lag bei 1/20 Patient (5%) vor.

Bei 1/20 Patient (5%) kam es im Vorfeld zu einer Katheterdysfunktion bei spinaler Lage des zentralen Katheters.

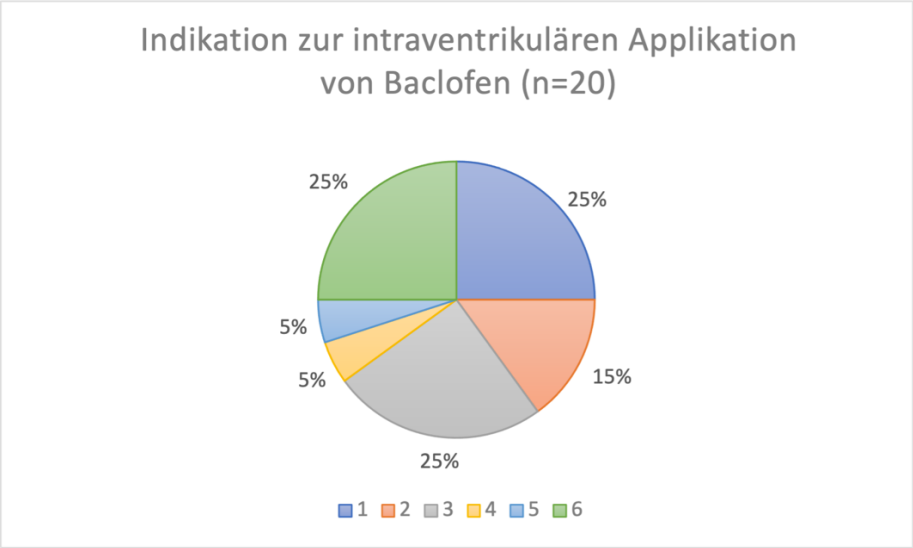

Abbildung 19: Indikationskriterium für die Implantation der IVB bei n=20.

1=Möglichkeit einer besseren Wirksamkeit bei supraspinaler Gabe als bei spinaler Applikation; 2= Technisch spinale Anlage bei bestehender Wirbelsäulendeformität nicht möglich; 3= Minimierung des Risikos einer Dislokation des zentralen Katheters im Rahmen der dystonen Bewegungsstörung; 4= Z.n. Infektion des spinalen Katheters mit Adhäsionen; 5=Bereits stattgehabte Dysfunktion des Katheters bei spinaler Lage; 6= Sowohl die Möglichkeit einer besseren Wirksamkeit des Baclofens auf supraspinaler Ebene als auch die Minimierung des Risikos einer Dislokation des zentralen Katheters im Rahmen der dystonen Bewegungsstörung.

Bei 5/20 Patienten (25%) wurde vor der Implantation der IVB eine Einmal-Testung mit intrathekaler spinaler Applikation von Baclofen mittels einer Lumbalpunktion durchgeführt. Bei 4/20 Patienten wurde während der Testung eine gute Wirksamkeit des Baclofens auf die Bewegungsstörung beschrieben. Bei 1/20 war

die Wirksamkeit der Baclofengabe nicht beurteilbar (bekannte Linderung der Dystonie im Rahmen der Narkose).

Bei Patient 2 wurde eine zusätzliche Testung über das bereits implantierte Rickham-Reservoir des VP Shunts durchgeführt. Hierfür wurde der VP Shunt einige Tage im Vorfeld durch eine Druckstufenerhöhung auf 20 cmH2O funktionell verschlossen. Daraufhin wurde insgesamt dreimal Baclofen (je 50 µg) und dreimal Placebo (je 50 µg) appliziert. Hierbei zeigte sich eine deutliche Reduktion der Dystonie nach wiederholter intraventrikulärer Baclofengabe.

5/20 Patienten (25%) hatten vor der Anlage der IVB bereits eine kontinuierliche ITB.

Nachfolgend jeweils der Grund für die Revision des zentralen Katheters von lumbal nach intraventrikulär:

- Patient 1:
    - Spinale Katheterlage zeigte initial gute Wirksamkeit, nach kurzer Zeit jedoch Wirkverlust → Bildgebung zeigte keinen Hinweis auf Dysfunktion
    - Z.n. 2-maliger Katheter Diskonnektion mit lumbaler Katheter Position
- Patient 3:
    - Spinale Katheterlage zeigte initial gute Wirksamkeit
    - Infektion der Baclofenpumpe mit lumbalem Katheter führte zu spinalen Adhäsionen
- Patient 5:
    - Spinale Katheterlage zeigte nur mäßig befriedigende Wirkung, sowie Wirkfluktuationen
- Patient 8:
    - Spinale Katheterlage zeigte initial mäßig gute Wirksamkeit, nach kurzer Zeit jedoch Wirkverlust → Bildgebung: Myelographie zeigte Verwachsungen an Katheterspitze → kleines Verteilungsvolumen des Baclofen

- Patient 20:
    - Spinale Katheterlage zeigte initial gute Wirksamkeit, nach kurzer Zeit jedoch Wirkverlust → Bildgebung: Myelographie zeigt Dislokation des spinalen Katheters

3.2.2 Durchführung der Operation

In allen 20/20 Operationen (100%) wurde der zentrale Katheter mittels navigierter, rahmenloser Stereotaxie platziert. Bei allen 20/20 Operationen (100%) wurde intraoperativ zur Verifizierung der korrekten zentralen Katheterlage eine Ventrikulographie durchgeführt. Bei 19 /20 Patienten (95%) wurde der zentrale Katheter in den III. Ventrikel platziert. Bei 1/20 Patient (5%) erfolgte die Platzierung des zentralen Katheters aufgrund eines massiv großen Plexus choroideus in den Seitenventrikel.

Die Medikamentenpumpe wurde bei allen 20/20 Patienten (100%) abdominell subkutan implantiert. Bei 20/20 Patienten (100%) wurde die elektronisch betriebene Medtronic Synchromed II Pumpe (20 oder 40 ml Fassungsvolumen) implantiert.

3.3 Klinischer Verlauf während der IVB Therapie

3.3.1 Postoperativer Verlauf

Postoperativ waren die Patienten zwischen 2 und 93 Wochen weiterhin stationär in (früh-) rehabilitativer Behandlung in der Abteilung Neuropädiatrie der Schön Klinik Vogtareuth (Mittelwert 190,25 Tage; Median: 51 Tage, Standardabweichung: 161,4 Tage).

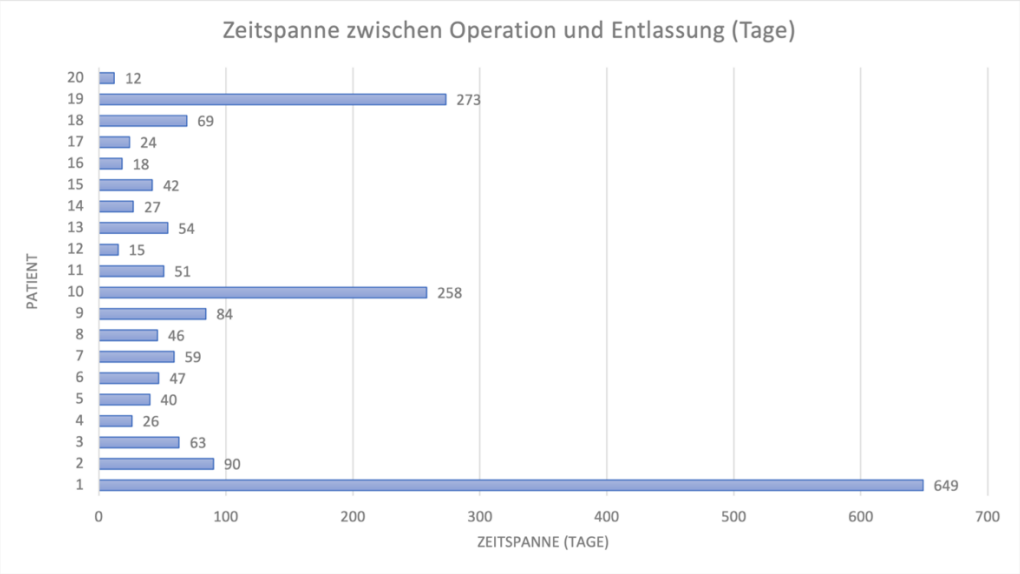

Abbildung 20: Zeitspanne zwischen der Anlage der IVB und dem Tag der Entlassung aus der (Früh-)Rehabilitation in der Abteilung Neuropädiatrie.

Es trat bei keinem Patienten eine intraoperative Komplikation auf. Im postoperativen Zeitraum während des Aufenthaltes in der (Früh-) Rehabilitation in der Abteilung

Neuropädiatrie kam es bei 4/20 Patienten (20%) zu einer postoperativen Komplikation. Ein operativer Revisionseingriff musste bei 1/20 Patienten (5%) durchgeführt werden.

Postoperative Komplikation	**Patient (n)**	**Revision**	**Explantation des Pumpensystems**
Pumpentascheninfektion	2	1	0
Pumpentaschenhämatom	2	0	0

Tabelle 6: Postoperative Komplikationen während des Aufenthaltes in der (Früh-) Rehabilitation in der Abteilung Neuropädiatrie der Schön Klinik Vogtareuth.

- Patient 7 entwickelte ab dem 5. postoperativen Tag ein ausgeprägtes Pumpentaschenserom mit Begleithämatom, welches mehrfach steril punktiert wurde. Im Punktat wurde im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchung das Bakterium „Pseudomonas aeroginosa" nachgewiesen, woraufhin eine antibiogrammgerechte intravenöse Antibiose mit Piperacillin, Tazobactam und Tobramycin über insgesamt 3 Wochen erfolgte. Anschließend wurde der Patient noch für 2 Wochen per os mit Levofloxacin behandelt. Es bestand zu keinem Zeitpunkt der Anhalt für eine systemische Infektion oder ZNS-Beteiligung.
- Bei Patient 19 entwickelte sich ca. 3 Wochen nach Anlage der IVB ein ausgeprägtes Pumpentaschenserom ohne Begleithämatom, welches steril punktiert wurde. Im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchung wurde die Bakterien „Enterococcus faecalis" und „Hafnia alvei" nachgewiesen. Es bestand zu keiner Zeit der Hinweis einer systemischen Infektion oder ZNS-Beteiligung. In Zusammenschau der Befunde wurde die Indikation zur Revision der Pumpentasche gestellt. Es erfolgte eine ausgiebige intraoperative Pumpentaschenspülung mit Granudacyn sowie die Einlage der Medikamentenpumpe in Vancomycin-Lösung. Daraufhin erfolgte die Reimplantation der Medikamentenpumpe sowie eine intravenöse antibiotische

Therapie mit Meropenem und Vancomycin. Es kam im weiteren Verlauf zu keinem Infektionsgeschehen mehr.

- Bei Patient 6 erfolgte aufgrund einer Dauermedikation mit Marcumar bei Z.n. Mitralklappenersatz und Mitralklappenthrombose perioperativ die Umstellung auf eine intravenöse-Heparinisierung (Ziel PPT entsprach das 2,5 fache der Normwerte). Postoperativ kam es zu einer Einblutung der Weichteile im Bereich der Pumpentasche als auch am Hals im Bereich des Katheterverlaufs. Bei einem Hämoglobinwert von 5,2 g/dl (Ausgangswert: 7,6 g/dl) erfolgte zweimalig die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats. Ein operativer Eingriff war nicht nötig. Bereits ab dem 5. postoperativen Tag erfolgte die komplikationslose Umstellung von Heparin auf Marcumar.
- Bei Patient 20 kam es postoperativ, am ehesten im Rahmen einer dystonen Krise zur Weichteileinblutung im Bereich der Pumpentasche. Ein operativer Eingriff war nicht nötig.

3.3.2 Klinisches Kurzzeit-Outcome hinsichtlich der Bewegungsstörung

Während der neuropädiatrischen (Früh-) Rehabilitation wurde die Bewegungsstörung vom Behandlungsteam unter IVB als „eindeutig verbessert“ bei 19/20 Patienten (95%) beschrieben, d.h. die intraventrikuläre Baclofentherapie wurde in Bezug auf die Bewegungsstörung als wirksam gewertet.

Bei 11/12 Patienten mit überwiegend dystoner muskulärer Hypertonie wurde vom Behandlungsteam die Baclofentherapie in Bezug auf die Bewegungsstörung als wirksam gewertet, bei 1/12 Patient wurde die Baclofentherapie in Bezug auf die Bewegungsstörung als nicht wirksam gewertet.

Bei 8/8 Patienten mit gemischt spastisch-dystoner muskulärer Hypertonie wurde die IVB Therapie vom Behandlungsteam in Bezug auf die Bewegungsstörung als wirksam gewertet, bei 0/8 Patienten wurde die Baclofentherapie vom Behandlungsteam in Bezug auf die Bewegungsstörung als nicht wirksam gewertet.

Bewegungsstörung	**Patienten (n)**	**Wirksam (n)**	**Nicht wirksam (n)**
Überwiegend dyston	12	11	1
Gemischt spastisch-dyston	8	8	0

Tabelle 7: Beurteilung der Wirksamkeit der IVB Therapie in Bezug auf die Bewegungsstörung

Die Wirksamkeit der IVB in Bezug auf die Ätiologie der Bewegungsstörung ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Ätiologie	**Patient (n)**	**Wirksam (n)**	**Nicht wirksam (n)**
Cerebralparese	9	9	
Hypoxische Enzephalopathie	5	4	1
Schädel-Hirn-Trauma	1	1	
Hereditär	1	1	
Glutarazidurie	2	2	
Unbekannte Ätiologie	2	2	

Tabelle 8: Auflistung der Wirksamkeit der IVB Therapie in Bezug auf die Ätiologie der Bewegungsstörung.

Bei insgesamt 10/19 Patienten, welche von der IVB profitiert haben, wurde eine deutliche Reduktion der Dystonie Quantität beschrieben. Bei 9/19 Patienten wurde eine deutliche Reduktion der Dystonie Qualität notiert. Eine deutlich gebesserte Tonussituation wurde bei 5/18 Patienten beschrieben.

Bei Patient 1 wurde keine anhaltende Verbesserung hinsichtlich der Bewegungsstörung unter der IVB Therapie beschrieben. Der Patient erhielt im Verlauf eine Implantation von Elektroden zur THS des GPi. Der Patient zeigte auch hierunter keine längerfristige Verbesserung der Bewegungsstörung.

Auch bei Patient 19 erfolgte im kurzfristigen Verlauf aufgrund der Schwere der Erkrankung zusätzlich eine Implantation von Elektroden zur THS des GPi. Bei diesem Kind zeichnete sich eine deutliche Verbesserung sowohl der Bewegungsstörung als auch der Gesamtsituation unter der doppelten Therapie mit IVB und THS ab.

3.3.3 Klinisches Kurzzeit- Outcome hinsichtlich der Lebensqualität

Während der neuropädiatrischen (Früh-)rehabilitation wurde die Lebensqualität vom Behandlungsteam unter der kontinuierlichen IVB Therapie als „eindeutig verbessert“ bei 14/20 Patienten (70%) beschrieben, d.h. die intraventrikuläre Baclofentherapie wurde in Bezug auf die Lebensqualität als wirksam gewertet.

Bewegungsstörung	Patient (n)	Verbesserung (n)	Keine Verbesserung (n)
Überwiegend dyston	12	7	5
Gemischt spastisch-dyston	8	7	1

Tabelle 9: Beurteilung der Wirksamkeit der IVB Therapie in Bezug auf die Lebensqualität.

Bei 7/12 Patienten mit überwiegend dystoner Bewegungsstörung wurde vom Behandlungsteam die kontinuierliche IVB Therapie in Bezug auf die Lebensqualität als wirksam gewertet. Bei 5/12 Patienten wurde die Lebensqualität unter der IVB Therapie als unverändert gewertet.

Bei den 7/8 Patienten mit gemischt spastisch-dystoner Bewegungsstörung wurde die IVB Therapie vom Behandlungsteam in Bezug auf die Lebensqualität als wirksam gewertet. Bei 1/8 Patient mit gemischt spastisch-dystoner Bewegungsstörung wurde die Lebensqualität unter der IVB Therapie als unverändert gewertet.

Die Auflistung der Wirksamkeit der IVB Therapie in Bezug auf die Lebensqualität nach Einteilung der Ätiologie ist in Tabelle 10 dargestellt.

Ätiologie	Patient (n)	Verbesserung (n)	Keine Verbesserung (n)
Cerebralparese	9	7	2
Hypoxische Enzephalopathie	5	3	2
Schädel-Hirn-Trauma	1	1	
Hereditär	1	1	
Glutarazidurie	2	1	1
Unbekannte Ätiologie	2	1	1

Tabelle 10: Auflistung der IVB Therapie in Bezug auf die Lebensqualität.

Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde bei folgenden Patienten positive Veränderungen der Gesamtsituation vermerkt:

- Patient 2: „Gerade in den letzten Tagen vor Entlassung erleben Angehörige und Therapeuten den Patienten als entspannt und gut gelaunt "wie nie"."
- Patient 3: „Wenn auch die Dystonien nicht vollständig zu kontrollieren sind, so hat der Patient von der erneuten Anlage zur intraventrikulären Baclofentherapie deutlich profitiert und er konnte auch wieder den vorherigen Gewichtsverlust der letzten Monate kompensieren."
- Patient 4: „Die Patientin ist vom Allgemeinzustand her wesentlich stabiler als bei Aufnahme. Sie beginnt auch langsam wieder an Gewicht zuzunehmen."
- Patient 5: „In Ruhephasen war die Patientin nun besser zu lagern."
- Patient 6: „Es zeigt sich eine deutliche Erleichterung des Transfers sowie Lagerungs- und Positionierungsmöglichkeiten. Die Patientin kann sich willentlich deutlich besser entspannen sowie teils Muskelspannungen willkürlich abbauen bzw. kleine Teilbewegungen ansteuern und ausführen. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Familie und auch die Patientin selbst das Ergebnis der IVB durchwegs positiv beurteilen."

- Patient 7: „Die Patienten war deutlich zufriedener. Auch die vegetative Symptomatik mit Tachykardien und Schwitzen war rückläufig. Die Nahrung wurde besser toleriert, die Dauersondierung konnte endlich auf Bolusgaben umgestellt werden."
- Patient 8: „Weiterhin konnte ein Schritt in Richtung unterstützte Kommunikation mithilfe einer Taste erzielt werden. Die Ernährungssituation ist deutlich stabilisiert."
- Patient 11: „Eindrücklich war die deutlich erhöhte Aufmerksamkeit und Kommunikationsfähigkeit der Patientin mit zunehmender Erhöhung der intraventrikulären Baclofendosis. Auch der Schlaf der Patientin war mit steigender Dosis ruhiger und das Mädchen folglich offener und produktiver in den Therapien.
- Patient 12: „Die präoperative depressive Verstimmung war mit Verbesserung der Dystonie vollständig rückläufig. In den Nächten schlief der Patient deutlich ruhiger, was auch für den Vater eine deutliche Entlastung war. Der Patient konnte flüssiger und besser verständlich, sowie immer wieder auch mehrere Worte hintereinander sprechen. Dem Patienten war wieder eine gewisse Willkürmotorik der linken Hand bei noch erhaltener Kopfkontrolle möglich, was ihm das selbstständige Trinken aus einer Flasche möglich machte und ihm mit großem Stolz erfüllte. Auch war der Patient wieder gut in seinem Rollstuhl positionierbar."
- Patient 13: „Die Patientin war viel aufmerksamer, zufriedener und lachte erstmalig wieder."
- Patient 14: „Der Patient schien deutlich entspannter und zufriedener."
- Patient 15: „Die Baclofentherapie wirkt sich sehr positiv auf ihren Alltag aus. Das Kind war insgesamt immer zufriedener und lächelte öfter."
- Patient 16: „Auch bei der Sprache kam es zu einer Verbesserung. Sie konnte nun flüssiger Reden."
- Patient 18: „Transfer ist nun mit einer Person möglich. Der Patient übernimmt Gewicht auf die Beine, benötigt aber noch viel Unterstützung. Das Sprachverständnis ist deutlich gebessert."

3.3.4 Nebenwirkungen der IVB Therapie

Bei 12/20 Patienten kam es während der IVB zu einer oder mehreren unerwünschten Nebenwirkungen (Siehe Tabelle 11).

Nebenwirkung der IVB	**Patient (n)**
Nausea und Emesis	5
Vigilanzminderung	3
Apnoe/Sättigungsabfälle	2
Relevante Reduktion des Muskeltonus/Rumpfinstabilität	2
Arterielle Hypotonie	1
Anfallsverschlechterung	1
Verschlechterung der Sprachproduktion	1
Harnverhalt	1

Tabelle 11: Nebenwirkungen unter der IVB Therapie.

Bei den Patienten mit Vigilanzminderung, Atemregulationsstörungen, relevanter Reduktion des Muskeltonus/Rumpfinstabilität, arteriellem Hypotonus und Harnverhalt traten die Nebenwirkungen vorübergehend nach einer Erhöhung der IVB-Dosis auf. Die Nebenwirkungen zeigten sich zumeist nach der Reduktion der täglichen IVB-Dosis oder einer gewissen Latenzzeit vollständig reversibel.

3.3.4.1 Anfallsverschlechterung einer bestehenden Epilepsie während der IVB Therapie

7/20 Patientenlitten litten an einer Epilepsie, 1/20 Patient zeigte im EEG epilepsietypische Potentiale ohne bislang sichere Krampfanfälle. Nach Beginn der IVB zeigte Patient 4 eine deutliche Anfallsverschlechterung. Hierbei zeigte sich eine Korrelation von Höhe der Förderrate und Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Epilepsie.

3.3.4.2 Verstärktes Auftreten von Nausea und Emesis während der IVB Therapie

5/20 Patienten litten nach Beginn der IVB an vermehrter Nausea und Emesis.

Im Folgenden erfolgt eine retrospektive Analyse der Einzelpatienten mit vermehrter Nausea/Emesis nach IVB Implantation:

- Patient 4: Bei dem Patienten liegt eine schwere Form der Cerebralparese vor. Bereits vor der Implantation bestand ein gastroösophagealer Reflux sowie eine Ösophagitis. Es wird beschrieben, dass es häufig in den Unruhephasen mit vermehrter Bauchpresse im Rahmen der Dystonie zum Erbrechen erheblicher Nahrungsmengen zum Teil mit Aspirationsereignissen gekommen sei. Eine PEG-Anlage ist bereits vor IVB Implantation erfolgt. Auch nach IVB Anlage kam es vermehrt zu rezidivierenden Episoden mit häufigem Erbrechen. Es erfolgte die Umstellung der Ernährung sowie eine

Fundoplicatio nach Nissen, woraufhin sich die Häufigkeit des Erbrechens deutlich reduzierte.

- Patient 10: Der Patient mit Glutarazidurie hatte bereits vor IVB Implantation einen gastroösophagealen Reflux, eine Gastritis (positiv auf Helicobacter pylori getestet), Ösophagitis, Duodenitis, sowie gastrale Ulcera. Es wurde bereits vor IVB Anlage ein häufiges Erbrechen beschrieben. Vor der IVB Implantation erfolgte eine PEG-Anlage. Erst die Durchführung einer Fundoplicatio und PEG-Neuanlage drei Monate nach IVB führte zu einer Reduktion des Erbrechens.
- Patient 12: Es handelt sich um einen Patienten mit Cerebralparese (Kernikterus). Zusätzlich liegen eine Dysphagie sowie eine chronische Obstipation vor. Der Patient wurde voll oral ernährt. In der Vorgeschichte ist kein vermehrtes Erbrechen beschrieben. Ab einer kontinuierlichen intrathekalen Tagesdosis von 150 µg/Tag entwickelte der Patient progrediente Bauchschmerzen, epigastrischen Druckschmerz und Übelkeit, sowie im Verlauf auch rezidivierendes Erbrechen. Diese Symptome wurden als Gastritis unter gleichzeitiger Medikation von oralen/intraventrikulärem Baclofen und Ibuprofen gewertet. Ibuprofen und orales Baclofen wurden zügig abgesetzt, Omeprazol auf 40 mg/d erhöht. Das intraventrikuläre Baclofen von 400 auf 350 µg/Tag reduziert. Hierunter war die Symptomatik nahezu vollständig rückläufig, sodass die intraventrikuläre Baclofen Dosis erneut gesteigert wurde. Ab einer Dosis von 437,5 µg/Tag setzte erneut die gastrointestinale Symptomatik ein. Trotz erneuter Steigerung des Magenschutzes sowie zusätzlicher Gabe von Ondansetron zeigte sich keine Besserung, woraufhin die intraventrikuläre Baclofen Dosis wieder auf 412,5 µg/Tag reduziert wurde. Hierunter zeigte sich eine Stabilisierung der gastrointestinalen Symptomatik.

- Patient 13: Es handelt sich um einen Patienten mit ECHS1-Mangel, bereits vor IVB Implantation liegt ein gastroösophagealer Reflux vor. Eine PEG-Anlage erfolgte vor der IVB Implantation. Bereits vor der Operation wurde tägliches Erbrechen nach Nahrungsaufnahme beschrieben. Nach IVB Anlage kam es ab einer intraventrikulären Baclofen Dosis von 225 µg/Tag zu vermehrtem, rezidivierendem Erbrechen. Daraufhin erfolgte die Reduktion der intraventrikulären Baclofen Tagesdosis auf 165 µg/Tag. Zur Vermeidung einer katabolen Stoffwechsellage und hierdurch potentieller metabolischer Krise erhielt der Patient über einige Tage eine intravenöse Flüssigkeits- und Glucosezufuhr nach entsprechendem Notfallplan. Das Erbrechen besserte sich im Verlauf ohne weitere Maßnahmen. Daraufhin erfolgte erneut die schrittweise Steigerung des intraventrikulären Baclofens auf 450 µg/Tag ohne Zunahme der Frequenz des Erbrechens. Bei Bedarf erhielt das Kind Dimenhydrinat und Ondansetron, was teilweise eine gute Wirkung zeigte. Es erfolgte die Umstellung der Applikationsfrequenz von kontinuierlich auf drei Boli à 25 µg über jeweils 30 Minuten. Zusätzlich erfolgte die Umstellung der Ernährung.

  Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte sich eine stabile Situation ohne vermehrtes Erbrechen. Jedoch bereits einige Tage nach Entlassung erfolgte die Wiederaufnahme des Kindes aufgrund erneuten rezidivierenden Erbrechens. Bei Verdacht auf Zusammenhang des Erbrechens mit der intraventrikulären Katheterlage erfolgte eine Revision mit Katheterplatzierung nach spinal (Höhe der Katheterspitze Th 5/6). Auch hierunter zeigte sich keine Besserung des Erbrechens. Im Folgenden wurde dem Kind eine Jejunal-Sonde platziert, woraufhin sich die Häufigkeit des Erbrechens dauerhaft deutlich reduzierte.
- Patient 18: Es handelt sich um ein Kind mit Cerebralparese (Kernikterus). Vor der IVB Implantation wurde kein vermehrtes Erbrechen beschrieben.

Postoperativ kam es zu vermehrtem Erbrechen. Auch eine Reduktion der intraventrikulären Baclofendosis erbrachte keine Besserung der Symptomatik. Es erfolgte eine cMRT Untersuchung zum Ausschluss eines Hydrozephalus. Dies ergab keinen Hinweis auf Liquor Aufstau. Zusätzlich bestand eine deutliche Obstipation. Im weiteren Verlauf wurde das Darmmanagement umgestellt. Zusätzlich erfolgte die Umstellung von einer kontinuierlichen intraventrikulären Baclofengabe auf einen Flexmodus. Hierunter sistierte das Erbrechen.

3.3.5 Komplikationen im Langzeit-Outcome

Das letzte dokumentierte Follow-Up der 20 Patienten in der Abteilung Neuropädiatrie der Schön Klinik Vogtareuth betrug zwischen 3 und 83 Monate (Mittelwert: 26 Monate; Median: 19 Monate, Standardabweichung: 23,8 Monate).

Bei 4/20 Patienten (20%) kam es nach dem Zeitpunkt der Entlassung zu einer behandlungsbedürftigen Komplikation. Bei allen Patienten musste eine operative Revision durchgeführt werden, bei zwei Patienten musste die Baclofenpumpe explantiert werden.

Komplikation Follow-Up	Patient (n)	Revision	Explantation des Pumpensystems
Pumpentascheninfektion	2	2	2
Katheterdislokation	2	2	0

Tabelle 12: Auflistung der behandlungsbedürftigen Komplikationen während des gesamten Follow-Ups.

- Patient 7 (siehe Punkt „intra- und postoperative Komplikation"): Drei Monate nach IVB Implantation kam es zu einer Infektion der Pumpentasche, woraufhin die Baclofenpumpe explantiert werden musste. Als Risikofaktor ist im Vorfeld das konservativ, mittels intravenöser Antibiotikagabe behandelte Pumpentaschenserom mit im Punktat nachgewiesener Pseudomonas aeroginosa Infektion zu erwähnen.
- Patient 8: Vier Monate nach IVB Implantation wurde der Patient bei Verdacht auf Pumpendysfunktion bei klinischer Aggravierung der Dystonie stationär aufgenommen. Bei Dislokation des zentralen Katheters erfolgte eine Revision mit Neuplatzierung des zentralen Katheters. Postoperativ kam es nach Eindosierung des intraventrikulären Baclofens zur deutlichen Reduktion der Dystonie.
- Patient 18: Zwei Jahre nach IVB Implantation erfolgte die stationäre Aufnahme bei Verdacht auf Pumpendysfunktion bei deutlicher Zunahme der Dystonie. Bei Dislokation des zentralen Katheters (siehe Abbildung 21) erfolgte die Revision mit Neuplatzierung des zentralen Katheters.

Postoperativ kam es nach Eindosierung des intraventrikulären Baclofens zur deutlichen Reduktion der Dystonie.

- Patient 20: Vier Monate nach IVB Implantation kam es zu einer Infektion der Pumpentasche, woraufhin die Baclofenpumpe explantiert werden musste. Als Risikofaktor ist der über Monate getragene Neopren-Bauchgurt zu diskutieren. Durch das lange Tragen des Gurtes kam es zu einem Dekubitus am Pumpenrand, welcher nicht adäquat versorgt wurde und letztendlich zu einem Durchbrechen der Hautbarriere führte.

Abbildung 21: Die Übersichtsaufnahme vor Durchführung der Schädel CT zeigt eine Dislokation des zentralen Katheters.

3.4 Medikamentenverläufe während der IVB Therapie

3.4.1 Intrathekale und orale Baclofendosierung

Einen Tag vor der Implantation der IVB erhielten 15/20 Patienten orales Baclofen. Die orale Baclofen Dosis dieser 15 Patienten betrug zwischen 0,3 und 4,5 mg/kg/Tag (Median: 1,5 mg/kg/Tag).

4/20 Patienten erhielten einen Tag vor der IVB Implantation intrathekales Baclofen über eine Medikamentenpumpe mit spinaler Katheterplatzierung. Die intrathekale Baclofen Dosis betrag bei Patient 1 1400 µg/Tag, bei Patient 5 400 µg/Tag, bei Patient 8 1180 µg/Tag und bei Patient 20 245 µg/Tag. Zwei Patienten (Patient 5 und 20), welche intrathekales Baclofen bekamen, bekamen zusätzlich auch orales Baclofen.

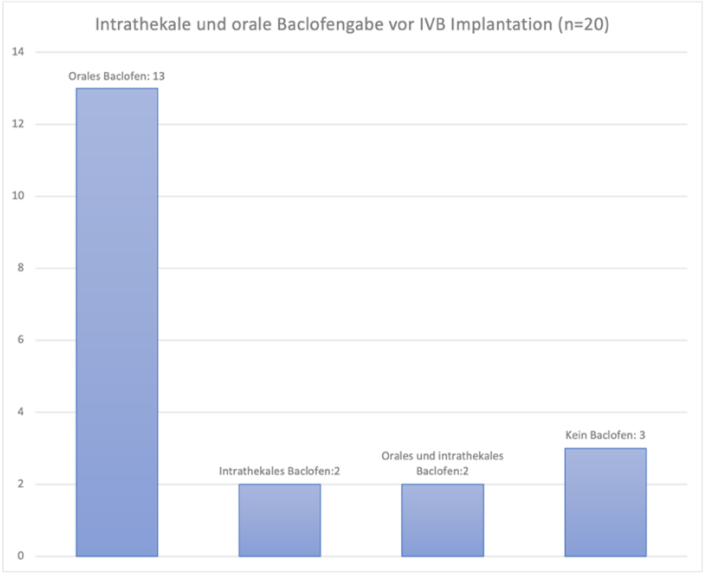

Abbildung 22: Intrathekale (ITB) und orale Baclofengabe vor der IVB Implantation (n=20).

Die intraventrikuläre Baclofen Dosis wurde bei allen Patienten nach der Implantation sukzessiv je nach Verträglichkeit und Wirkung gesteigert. Zum Zeitpunkt der Entlassung betrug die intraventrikuläre Baclofen Dosis zwischen 110 und 925 µg/Tag (Median: 487,5 µg/Tag; Mittelwert: 500,7 µg/Tag).

Bis zum Zeitpunkt der Entlassung wurde bei allen 15 Patienten, die vor IVB Implantation orales Baclofen erhielten, die orale Baclofengabe komplett abgesetzt.

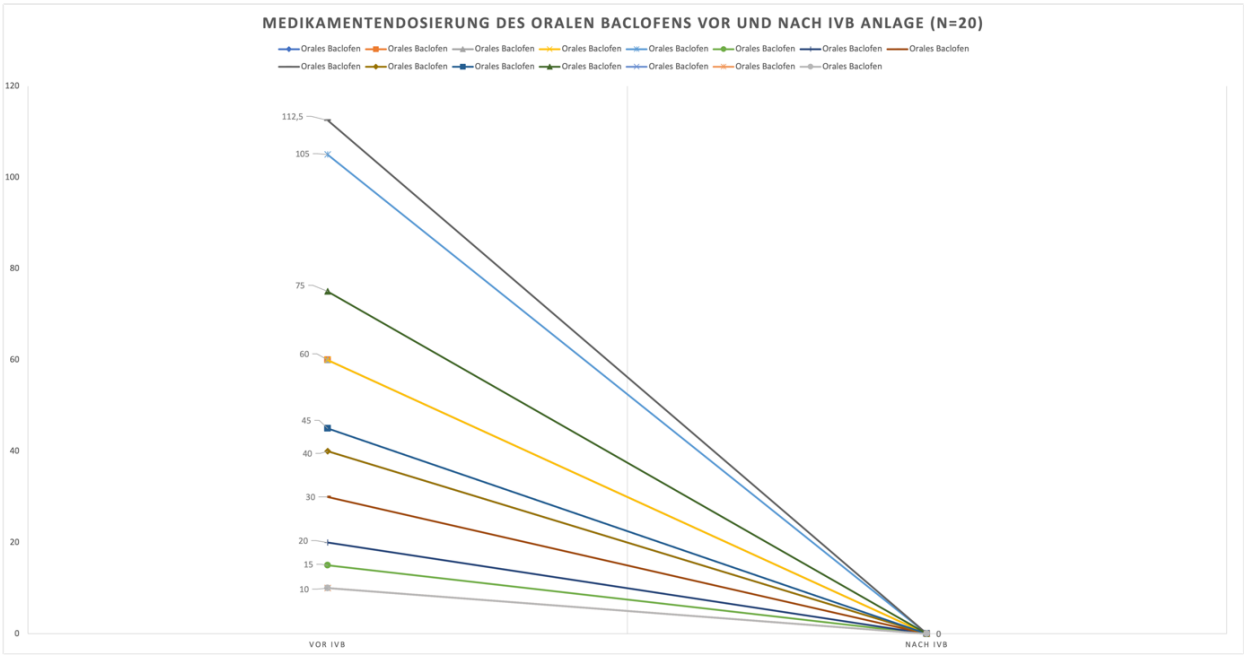

Abbildung 23: Dosierung (mg) des oralen Baclofen vor und nach IVB Anlage (n=20).

3.4.2 Medikamentenverläufe nach IVB Implantation

Für die folgende Medikamentenanalyse wurden Patient 1 und 19 ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt der stationären Entlassung zusätzlich zur IVB eine THS implantiert bekommen hatten.

3.4.2.1 Medikamente zur Senkung des Muskeltonus und Reduktion der Bewegungsstörung

Insgesamt erhielten vor der IVB Implantation 14/18 Patienten Medikamente zur Senkung des Muskeltonus. Zum Zeitpunkt der Entlassung konnte bei insgesamt 8/14 Patienten die Dosis reduziert (4/14) oder das Medikament abgesetzt (4/14) werden, bei 4/14 Patienten blieb die Medikamentendosierung unverändert und bei 2/14 Patienten erfolgte eine Dosissteigerung.

Bei 5/18 Patienten wurde vor der IVB Implantation Tetrazepam zur Senkung des Muskeltonus verabreicht. Zum Zeitpunkt der Entlassung nach der IVB Anlage erhielt Patient 5 die gleiche Dosierung, bei Patient 4 wurde die Dosis gesteigert und bei Patienten 2, 3 und 7 konnte die Dosis reduziert werden.

Insgesamt erhielten 3/18 Patienten vor IVB Anlage Levodopa/Carbidopa. Bei all diesen Patienten (Patient 2,6,15) konnte nach der IVB Anlage zum Zeitpunkt der Entlassung Levodopa/Carbidopa abgesetzt werden.

4/18 Patienten wurde Trihexyphenidyl vor IVB Implantation verabreicht. Zum Zeitpunkt der Entlassung nach IVB Anlage konnte Trihexyphenidyl bei Patient 10 abgesetzt werden, Patienten 13 und 15 erhielten weiterhin die gleiche Dosierung und bei Patient 2 wurde die Dosis gesteigert.

2/18 Patienten bekamen vor IVB Anlage Tetrabenazin. Dies konnte nach der IVB Implantation bis zum Zeitpunkt der Entlassung bei Patient 4 reduziert werden, Patient 3 erhielt die gleiche Dosierung.

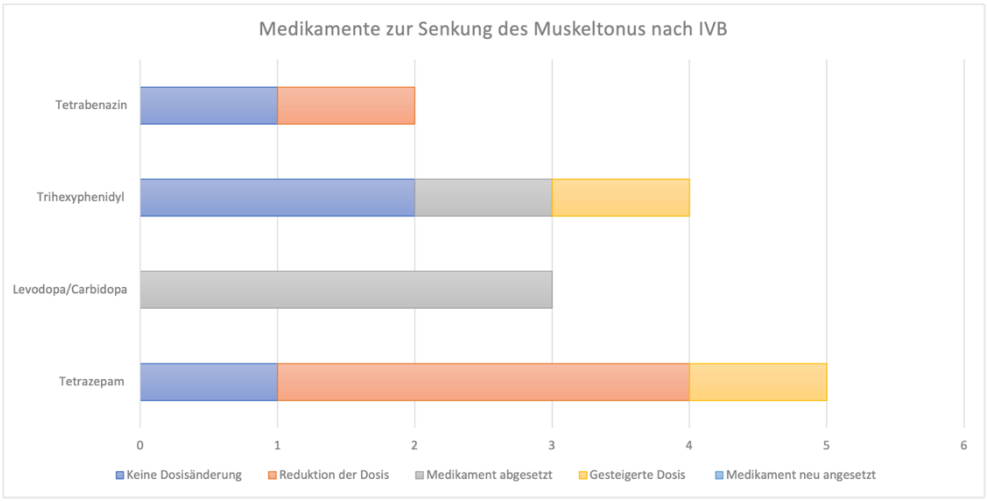

Abbildung 24: Medikamentenverläufe bei den Medikamenten zur Senkung des Muskeltonus unter IVB Therapie.

3.4.2.2 Medikamente zur Schmerzreduktion

Insgesamt erhielten vor der IVB Implantation 5/18 Patienten Medikamente zur Schmerzreduktion.

Vor IVB Implantation erhielt Patient 11 Tetrahydrocannabinol. Zum Zeitpunkt der Entlassung nach IVB Implantation erhielt Patient 11 die gleiche Dosierung. Ebenso bekam nach IVB Implantation Patient 10 Tetrahydrocannabinol zusätzlich verabreicht.

Patient 20 erhielt vor IVB Implantation Dronabinol. Zum Zeitpunkt der Entlassung nach IVB Implantation erhielt der Patient die gleiche Dosierung.

Gabapentin wurde vor IVB Anlage bei 3/18 Patienten verabreicht. Patienten 11 und 15 erhielten zum Zeitpunkt der Entlassung weiterhin dieselbe Dosierung an

Gabapentin, bei Patient 13 wurde die Dosis gesteigert, Patienten 10 und 12 erhielten zusätzlich nach IVB Anlage Gabapentin als festes Medikament.

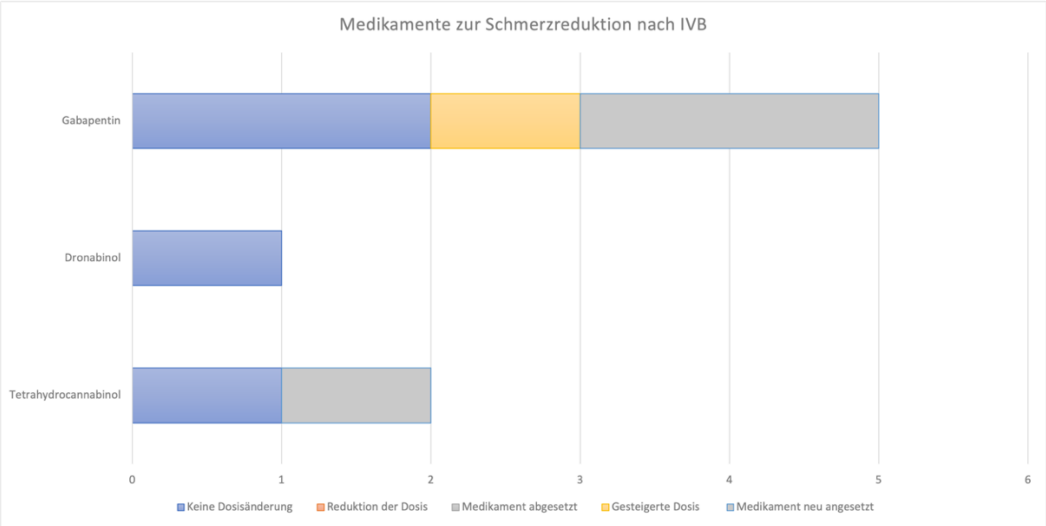

Abbildung 25: Medikamentenverläufe bei den Medikamenten zur Schmerzreduktion unter IVB Therapie.

3.4.2.3 Medikamente bei Unruhezuständen

Insgesamt erhielten vor der IVB Implantation 5/18 Patienten Medikamente zur Behandlung von Unruhezuständen.

Patient 15 erhielt vor IVB Anlage Diazepam, Patient 4 Temazepam und Patient 13 Chloralhydrat. Bei all diesen Patienten waren die Medikamente zum Zeitpunkt der Entlassung nach IVB Implantation abgesetzt. Clonazepam wurde vor IVB Anlage bei 2/18 Patienten verabreicht. Bei Patient 8 konnte Clonazepam zum Zeitpunkt der Entlassung abgesetzt werden. Patient 5 erhielt zum Zeitpunkt der Entlassung nach IVB Implantation dieselbe Dosierung wie vor der Operation.

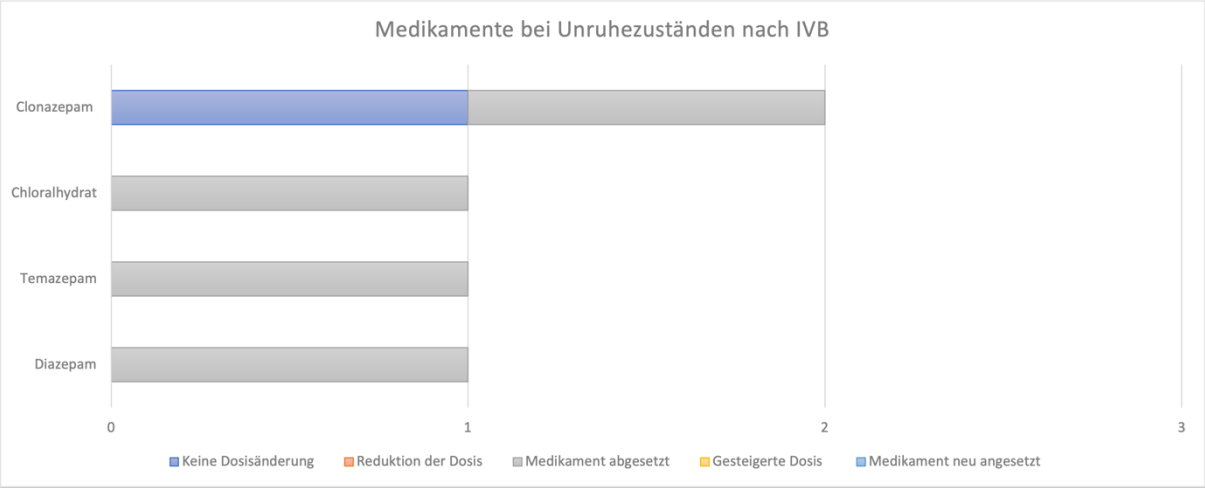

Abbildung 26: Medikamentenverläufe bei den Medikamenten gegen Unruhezuständen unter IVB Therapie.

3.4.2.4 Medikamente bei vegetativer Dysregulation

Insgesamt erhielten vor der IVB Implantation 5/18 Patienten Medikamente zur Behandlung von vegetativer Dysregulation.

Clonidin wurde vor IVB Implantation 4/18 Patienten verabreicht. Zum Zeitpunkt der Entlassung konnte Clonidin bei Patienten 2 und 13 reduziert werden. Bei Patient 3 war die Clonidin Dosis gleichbleibend im Vergleich zum Zeitpunkt vor der IVB Implantation. Bei Patient 5 wurde bis zum Zeitpunkt der Entlassung die Clonidin Dosis gesteigert. Patient 4 erhielt erst nach IVB Anlage Clonidin als feste Medikation.

Patient 9 erhielt vor IVB Anlage Captopril. Zum Zeitpunkt der Entlassung war das Medikament bereits abgesetzt.

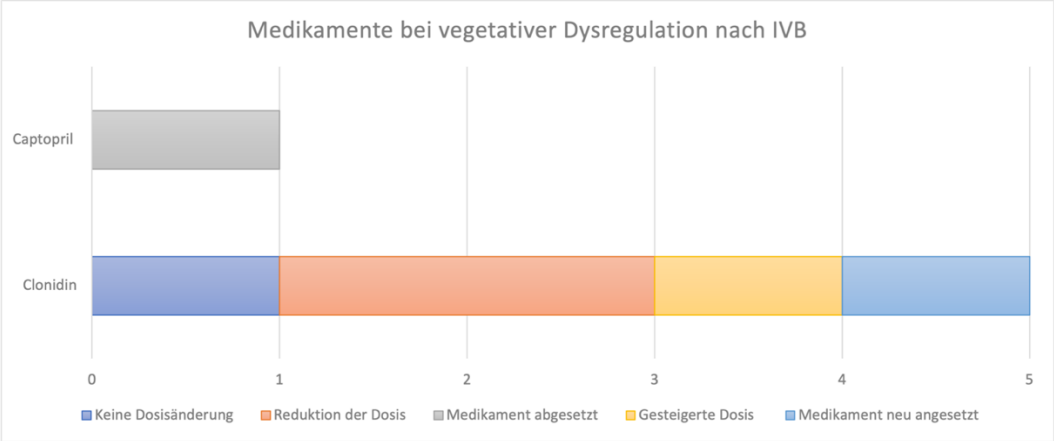

Abbildung 27: Medikamentenverläufe zur Behandlung von vegetativer Dysregulation unter IVB Therapie.

3.4.2.5 Medikamente zur Behandlung psychischer Erkrankungen

Insgesamt erhielt 1/18 Patient vor der IVB Implantation Medikamente zur Behandlung psychischer Erkrankungen.

Patient 2 bekam vor und nach der IVB Implantation Risperdal in gleichbleibender Dosierung und erhielt zusätzlich Citalopram bis zum Zeitpunkt der Entlassung.

4 Diskussion

4.1 Erfahrung mit ITB und IVB der Schön Klinik Vogtareuth und Interpretation des Patientenkollektivs

Das Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth behandelt seit der Gründung 1985 Kinder und Jugendliche mit jeglicher Form von neurologischen Erkrankungen, insbesondere ist hierbei die neuropädiatrische Frührehabilitation bei ZNS-Schädigung zu erwähnen. Seit Beginn der Medikamentenpumpenimplantation im Jahr 1986 bis zum hier erhobenen Behandlungszeitraum 2021 wurden in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Neurochirurgie insgesamt 214 Kinder mit ausgeprägter Spastik und/oder Dystonie mit einer Baclofenpumpe behandelt.

Erste Erfahrungsberichte zur Implantation der Baclofenpumpe bei insgesamt 68 Kindern und Jugendlichen aus der Schön Klinik Vogtareuth wurden bereits von Kluger et al. im Jahr 2003 dargestellt[109]. Ebenso erfolgte die Durchführung einer Dissertation zur intrathekalen Baclofentherapie in der Frührehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit postneonatal erworbener hypoxisch-ischämischer Encephalopathie in der Schön Klinik Vogtareuth[110].

Sowohl die Ursache der Bewegungsstörung als auch die Behandlungsziele zeigen eine große Variabilität und eine damit korrelierende hohe Lernkurve für das gesamte Behandlungsteam. Dies verdeutlicht, dass die Klinik einen großen Erfahrungswert, einerseits für die Indikationsstellung und andererseits für das operative Vorgehen und die Nachbehandlung der Patienten, vorzuweisen hat. An den pädiatrischen Konsensus-Empfehlungen[86] war man federführend, an der

interdisziplinären Konsensus-Publikation[72] als kinderneurologische Institution beteiligt.

Vor allem die schweren, generalisierten Formen der Dystonie, häufig einhergehend mit vegetativen Krisen, stellen das Behandlungsteam immer wieder vor große medizinische Herausforderungen. Bis dato gibt es bei keiner erworbenen Dystonie einen kurativen Behandlungsansatz und die Ärzte und Therapeuten können lediglich auf symptomatische Therapiestrategien zurückgreifen[59,68].

Im Jahr 2009 wurde der erste Patient in der Schön Klinik Vogtareuth mit einer Baclofenpumpe mit intraventrikulärer Katheterplatzierung behandelt. Bei Z.n. hypoxischem Hirnschaden nach einer kardialen Operation litt der Patient an einer therapierefraktären, generalisierten Dystonie mit schweren, vegetativen Krisen. Primär wurde das Kind mit einer ITB zur kontinuierlichen intrathekalen Baclofengabe therapiert. Aufgrund der starken Dystonie kam es zweimalig zu einer Diskonnektion des lumbalen Kathetersegments. Auch die medikamentöse Therapie der Dystonie war gänzlich ausgeschöpft und somit wurde in Anlehnung an Albright et al.[92] die Indikation zur IVB gestellt. Einerseits erhoffte man sich eine erneute Diskonnektion oder Dislokation des Katheters zu verhindern, andererseits wurde in Anlehnung an die Literatur eine potentiell bessere Wirksamkeit des Baclofens auf supraspinaler Ebene[94] im Behandlungsteam diskutiert.

Insgesamt handelt es sich im hier beschriebenen Kollektiv um eine heterogene Gruppe mit einer kleinen Fallzahl, weshalb auch keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden konnte. Vor allem die ersten Patienten waren multimorbide, schwerst betroffene Kinder und Jugendliche, welche zum Teil Monate lang in stationärer Behandlung waren. Dies spiegelt sich auch in der stark variierenden postoperativen stationären Behandlungsdauer zwischen 2 und 93 Wochen in der (Früh-) Rehabilitation (Median: 51 Tage, Standardabweichung: 161,4 Tage) wider.

Über die Jahre zeigte sich einerseits, dass die IVB eine sichere operative Strategie darstellt und andererseits zeigten sich zufriedenstellende klinische Ergebnisse für das Behandlungsteam. So wurde die Indikation zur Anlage der IVB für die medikamentös therapierefraktäre, generalisierte Dystonie im Kindesalter als potentielle Therapieform in der Schön Klinik Vogtareuth implementiert und im weiteren Verlauf auch zügig als erste Option der Behandlung der generalisierten Dystonie verwendet.

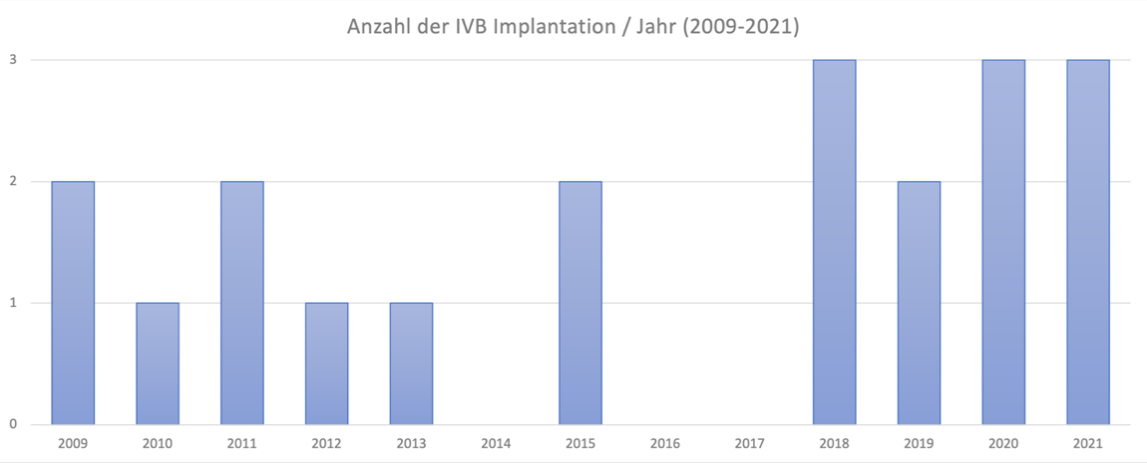

Abbildung 28: Anzahl der IVB Implantation pro Jahr (2009-2021) in der Schön Klinik Vogtareuth.

4.2 Literaturübersicht

Es erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche in der PubMed Datenbank mit den Suchbegriffen "intraventricular baclofen" AND "dystonia". Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 13 aufgelistet. Die Kollektivgröße variiert in den weltweit publizierten Fällen zwischen einer Fallbeschreibung[111] bis

maximal 31 Patienten mit generalisierter Dystonie, welche eine IVB Therapie erhielten[112].

In der größten Fallkohorte von 31 Patienten wurden die einzelnen Patienten sowie das klinische Outcome nach der Operation nicht näher analysiert, es erfolgte lediglich eine Erläuterung der endoskopisch-assistierten Operationstechnik von Albright[112]. Eine Darstellung der Komplikationsrate der IVB im Vergleich zur ITB erfolgte ein Jahr später mit demselben Patientenkollektiv von insgesamt 30 Patienten in der IVB Gruppe, durchgeführt von Rocque und Albright[95].

Die Indikation für die IVB in den bisherigen Fallserien war neben der potentiell besseren Wirksamkeit zumeist die hohe Revisionsrate der ITB bei Dysfunktion sowie stattgehabter spinaler Infektion und anatomische Zugangsprobleme für die spinale Anlage. [94-96,113,114]

In den bereits durchgeführten Studien erfolgte die Implantation des zentralen Katheters am häufigsten endoskopisch-assistiert in den III. Ventrikel oder selten mittels stereotaktischer Anlage in den Seitenventrikel[94-96]. Krouma et al. beschrieben kürzlich vier Fälle, bei denen der zentrale Katheter mittels Neuronavigation und der Verwendung eines Führungsdrahtes, welcher gewöhnlicherweise für die Anlage des zentralen Venenkatheters verwendet wird, in den III. Ventrikel platziert wurde[115]. Die von Albright et al. beschriebene endoskopisch-assistierte Technik weist einige Limitationen auf: Insbesondere benötigt das operative Verfahren ein hoch spezielles Instrumentarium, welches nicht jeder neurochirurgischen Abteilung zur Verfügung steht. Darüber hinaus muss der Operateur hinsichtlich endoskopischer Eingriffe suffizient ausgebildet sein. Als größte Limitation hervorzuheben ist als mögliche Einschränkung der endoskopischen Operation die Ventrikelweite des Patienten. Bei engem bis sehr engem Ventrikelsystem ist das Einführen des Endoskops technisch gesehen limitiert und es besteht eine erhebliche Gefahr umliegende Hirnstrukturen zu verletzten.[116]

Publikation	**Anzahl der Patienten (n)**	**Ursache der Dystonie**
Albright[92]	2	1: Methylmalonazidurie 2: Cerebralparese
Albright and Ferson[94]	10 (2 Patienten vom Patientenkollektiv von Albright 2006[92] exkludiert)	1: Schädel-Hirn-Trauma 2: Cerebralparese 3: Hypoxische Enzephalopathie 4: Cerebralparese 5: Cerebralparese 6: Cerebralparese 7: Läsionen im Striatum 8: Pantothenatkinase Defekt
Albright[112]	31	Nicht beschrieben.
Rocque and Albright[95]	30 (Patientenkollektiv von Albright 2011[112])	21/30 Patienten: Cerebralparese
Bollo et al. [117]	3	1: Adrenoleukodystrophie 2: Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie 3: Cerebralparese
Ghatan et al.[114]	2	2/2 Patienten: Glutarazidurie Typ I
Ruggiero et al.[113]	3	1: Cerebralparese 2: Hypoxische Enzephalopathie (Ertrinkungsunfall) 3: Hypoxische Enzephalopathie
Mingbunjerdsuk[118]	1	1: Idiopathisch
Assumpcao de Monaco et al.[111]	1	1: Cerebralparese
Krouma et al.[115]	4	1: Hypoxische Enzephalopathie 2: Glutarazidurie Typ I 3: Methylmalonazidurie 4: Neonatale Meningitis

Tabelle 13: Literaturübersicht der bisher publizierten Fallberichte von Patienten, welche mit einer IVB behandelt wurden (Suchbegriff: "intraventricular baclofen" AND "dystonia" in der PubMed Datenbank).

Da bisher einerseits die Pathophysiologie der Dystonie als auch die Wirkweise des Baclofens auf die Dystonie noch nicht gänzlich verstanden sind, bleibt auch der

Therapieansatz, das Baclofen intraventrikulär zu applizieren, um eine Ausbreitung entlang der GABA-B-Rezeptoren über die Hemisphären zu erreichen, weiterhin als spekulativ zu bewerten. Hierfür benötigt es weitere Grundlagenforschung, um das Verständnis sowohl der Entstehung der Dystonie als auch der Wirkweise von Baclofen auf die Dystonie zu verbessern.

Hierzu untersuchten Tsagkaris et al. Stoffwechselvorgänge im Gehirn mittels [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Kindern mit generalisierter Dystonie. Insgesamt wurden 144 erkrankte Kinder sowie 39 gesunde erwachsene Kontrollpersonen untersucht, wobei neun anatomische Regionen im Gehirn (Frontallappen, Temporallappen, Parietallappen, Insel, Putamen, GP, Thalamus, Hirnstamm, Kleinhirn) näher analysiert wurden. Jede Dystonie-Subgruppe wies ein unterschiedliches Stoffwechselmuster mit veränderter FDG-PET Aufnahme im Gehirn auf. Am häufigsten wurde ein Hypometabolismus von Glucose im GP, im Putamen oder in beiden Regionen (Basalganglien) festgestellt. Interessanterweise zeigte sich häufig eine Korrelation der Hypo- oder Hypermetabolisierung einer bestimmten Hirnregion mit dem klinischen Phänotyp. Diese Studie unterstützt die Hypothese, dass die Dystonie einer neuronalen Netzwerkstörung zu Grunde liegt und es weitere Studien benötigt, welche sowohl die Pathophysiologie der Dystonie als auch die Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Ätiologien der Dystonie und somit auch potentielle, individuelle Therapieansätze näher analysieren. [119]

2018 erschien eine Arbeit, in welcher über die Synthese eines neuartigen GABA-B-Agonist (Ether-Analog von Baclofen) als potentieller PET radioaktiver Tracer in Mausmodellen berichtet wurde, um die neuronalen Rezeptoren und deren Besetzung zu analysieren. Die Schwierigkeit bei der Herstellung dieser markierten Tracer ist vor allem die Permeabilität durch die Blut-Hirn-Schranke.[120]

4.3 Zusammenfassung, Interpretation und Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

4.3.1 Wirksamkeit der IVB hinsichtlich Bewegungsstörung und Lebensqualität

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit der IVB hinsichtlich der Bewegungsstörung als auch der Lebensqualität, während der neuropädiatrischen (Früh-) Rehabilitation, beurteilt vom Behandlungsteam, retrospektiv ausgewertet.

Bei den meisten Patienten (19/20) in unserem Kollektiv wurde die Bewegungsstörung, während der IVB vom Behandlungsteam als „eindeutig verbessert" beschrieben. Bei 1 /20 Patient wurde die IVB in Bezug auf die Bewegungsstörung als nicht verbessert gewertet. Dieser Patient litt an einer überwiegend dystonen Bewegungsstörung und ursächlich für die Dystonie war eine hypoxische Enzephalopathie jenseits der prä-, peri- oder postnatal Phase. Der Patient profitierte im Vorfeld auch von der ITB nicht.

Übereinstimmend, berichteten Albright und Ferson über eine Verbesserung der Dystonie bei 8 / 10 Patienten in ihrem IVB Kollektiv[94]. Beide Kinder, welche nicht von der IVB profitierten, hatten vor IVB Implantation eine hochdosierte Therapie unter ITB mit Katheterspitzenlage auf cervikaler Ebene erhalten. Ein Kind hatte als Ursache für die Dystonie eine Cerebralparese, das andere Kind hatte bilaterale Läsionen im Striatum unbekannter Ursache, welche bereits durch Roig et al.[121] in der Literatur beschrieben wurde. Die Autoren mutmaßen, dass Patienten, welche auf eine hochdosierte ITB Therapie mit hoch cervikaler Katheterlage nicht ansprechen, womöglich auch von einer IVB nicht profitieren werden[94].

Das Verständnis und die Beurteilung von Lebensqualität sind multidimensional. Dabei sollten bei der Verwendung von Messinstrumenten physische, psychische, funktionale und soziale Betrachtungsweisen berücksichtig werden. Da diesbezüglich in dem hier beschriebenen Kollektiv kein standardisierter Fragebogen sowohl vom Behandlungsteam als auch vom Patientenumfeld ausgefüllt wurde, ist die Beurteilung der Wirkung von IVB auf die Lebensqualität objektivierbar kaum möglich. Unsere ausgewerteten Daten zeigen, dass bei der Mehrzahl der Patienten (14/20), vom Behandlungsteam Lebensqualität/Gesamtsituation unter IVB Therapie in subjektiver Betrachtung als verbessert gewertet wurde. Hier zeigt sich der Trend, dass vor allem bei Kindern mit gemischt spastisch-dystoner Bewegungsstörung eine positive Veränderung hinsichtlich der Lebensqualität/Gesamtsituation (7/8 Patienten) beschrieben wurde, wohingegen einer Verbesserung der Lebensqualität/Gesamtsituation bei Patienten mit überwiegend dystoner Bewegungsstörung nur in 7/12 Fällen beschrieben wurde.

In der aktuellen Literatur findet man keine standardisierten Erhebungen bezüglich der Lebensqualität unter IVB Therapie, sondern nur Einzelfallberichte.

Mögliche Messinstrumente, welche zukünftig mit prospektivem Ansatz zur Evaluation der Veränderung der Lebensqualität unter IVB Therapie zum Einsatz kommen könnten, sind beispielsweise der Child Health Index of Life with Disabilities (CP CHILD)-Fragebogen, welcher sich an die Eltern/betreuenden Personen von Kindern und Jugendlichen mit schwerer Behinderung richtet oder der KIDSCREEN, welcher als Messinstrument zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl bei gesunden als auch bei kranken Kindern eingesetzt wird[122,123].

Bonouvrié et al. führten eine multizentrische, randomisierte, doppel-verblindete und Placebo - kontrollierte Studie bei insgesamt 36 Patienten mit schwerer, dyskinetischer Cerebralparese (GMFCS IV und V) zur Beurteilung des Effekts des intrathekalen Baclofens mit einem Beobachtungszeitrum von drei Monaten durch. Die Katheterspitze wurde hierbei bei den meisten Patienten über eine lumbale Punktion auf der mittleren cervikalen Ebene (C4) platziert. In einigen Fällen war ein weiteres Vorschieben nach cervikal technisch nicht möglich und die Katheterspitze verblieb auf thorakaler Ebene. Diese operative Technik wurde ebenfalls aufgrund der Vermutung, dass die Wirkung von Baclofen auf die Dystonie am ehesten intrazerebral zu sehen ist, angewandt. Hierbei zeigte sich, dass die ITB-Gruppe insbesondere einen signifikanten Erfolg für die Erreichung einzelner, im Vorfeld definierter Therapieziele im Vergleich zur Placebo-Gruppe hatte.[124]

4.3.2 Medikamentenverläufe während der IVB Therapie

Die zum Zeitpunkt der Entlassung vorläufige Tagesdosis des intraventrikulären Baclofens zeigte bei den 20 Patienten eine breite Streuung (110 bis 925 µg/Tag, Median: 487,5 µg/Tag). Der Mittelwert lag mit 500,7 µg/Tag deutlich höher als der durch Bonouvrié et al. festgestellte Mittelwert von 179 µg/Tag (80-966 µg/Tag) drei Monate nach ITB bei 17 Patienten mit dyskinetischer Cerebralparese. Dies könnte vor allem auch daran liegen, dass in dem hier beschriebenen Kollektiv eine teilweise deutliche längere postoperative Behandlungsdauer (2 bis 93 Wochen, Median: 51 Tage) vorlag. Die kurze Follow-Periode von drei Monaten führen die Autoren der Studie auch als Limitation auf, da eine adäquate Dosisfindung des intrathekalen Baclofen bei Kindern mit schwerer Dystonie aus ihrer Sicht häufig Wochen bis sogar Monate dauern kann.[124]

Beispielswiese zeigte sich in der Untersuchung von Albright et al., bei welcher 69 Patienten (Alter zwischen 3 und 42 Jahren) mit schwerer, generalisierter Dystonie eine intrathekale Baclofentestung bekamen, die mittlere Tagesdosis mit erkennbarer Reduktion des Muskeltonus bei 485 µg/Tag und ist damit mit unserem Mittelwert von 500,7 µg/Tag in etwa vergleichbar[73].

Bisher gibt es in der Literatur keine Daten, welche die myotonolytischen, analgetischen, sympatholytischen und sedierenden Medikamentenverläufe unter IVB bei Patienten mit generalisierter Dystonie analysieren und interpretieren.

Im Rahmen der Dissertation zur intrathekalen Baclofentherapie in der Frührehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit postneonatal erworbener hypoxisch-ischämischer Encephalopathie in der Schön Klinik Vogtareuth erfolgte eine Medikamentenanalyse im postoperativen, frührehabilitativen Verlauf. Hierbei zeigte sich insbesondere, dass die meisten Medikamente mit sedierender Haupt- oder Nebenwirkung innerhalb weniger Wochen nach Beginn der ITB/IVB reduziert oder sogar abgesetzt werden konnten. Die Autorin postuliert, dass einerseits der gesenkte Medikamentenbedarf unter der ITB/IVB Therapie eine Linderung der klinischen Ausprägung zeigt und andererseits die Reduktion oder das Absetzen dieser Medikamente eine verbesserte Wahrnehmungsfähigkeit und Aufmerksamkeit und daraus resultierend eine bessere Teilhabe an den Rehabilitationsmaßnahmen sowie am sozialen Leben gewährleistet.[110]

Eine deutliche Medikamentenreduktion zeigte sich in unserem Kollektiv bei Medikamenten gegen Unruhezustände. Bei 4/5 Patienten konnten die Medikamente zum Zeitpunkt der Entlassung abgesetzt werden. Hingegen konnte bei Medikamenten zur Schmerzreduktion, bei vegetativer Dysregulation und zur Behandlung psychischer Erkrankungen kein eindeutiger positiver Trend in Richtung Dosisreduktion beobachtet werden.

Im Vergleich dazu berichten Ruggiero et al. in einer Fallserie mit 3 Patienten von einer Stabilisierung der vegetativen Dysfunktion unter IVB, ohne auf die zusätzliche Medikation der einzelnen Patienten einzugehen[113].

4.3.3 Komplikationen während der IVB Therapie

4.3.3.1 Übersicht der Komplikationsrate

In der Literatur beträgt die Komplikationsrate der intrathekalen Pumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen ca. zwischen 20-44 %[97,98,103].

Motta und Antonello zeigten in einer retrospektiven Studie mit 430 pädiatrischen Patienten, welche eine ITB Therapie erhielten über einen Beobachtungszeitraum zwischen 12 Monaten und 14 Jahren eine behandlungsbedürftige Komplikationsrate von 25 %[98]. Imerci et al. untersuchten mittels retrospektiver Analyse 341 Kinder und Jugendliche mit Cerebralparese unter ITB Therapie in einem Beobachtungszeitraum zwischen sechs Monaten und 15 Jahren und ermittelten eine Komplikationsrate von 44 %[97]. Vender et al. verglichen die Komplikationsrate unter ITB Therapie zwischen Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen. Hierbei zeigte sich, eine deutlich höhere Komplikationsrate im pädiatrischen Kollektiv im Vergleich zu den Erwachsenen. Insbesondere wurde eine höhere Rate an Wundheilungsstörungen analysiert.[103]

In einigen Studien wurden Risikofaktoren für postoperative Komplikationen einer ITB Therapie im pädiatrischen Kollektiv ermittelt. Hierunter zählen insbesondere

geringe Körpergröße, bestehende Dystonie, geringe motorische Kontrolle, Vorhandensein einer PEG und Pumpenwechsel[98,104,125,126].

In dem hier beschriebenen Kollektiv kam es während des gesamten Beobachtungszeitraums bei 5 /20 Patienten zu einer behandlungsbedürftigen Komplikation im Sinne einer operativen Revision.

Diese doch hohe Komplikationsrate liegt im unteren Bereich der in der Literatur berichteten Komplikationsraten für Kinder/Jugendliche unter ITB Therapie, wobei auf alle Patienten einige der oben beschriebenen Risikofaktoren zutrafen. Insbesondere der Risikofaktor „bestehende Dystonie" war bei allen Patienten vorhanden.

Rocque und Albright untersuchten retrospektiv die Komplikationsrate von 30 Patienten unter IVB im Vergleich zu 33 Patienten unter ITB Therapie (Mittleres Follow-Up: 15 und 16 Monate). Einerseits zeigte sich, dass die Patienten der IVB Gruppe im Vergleich zur ITB Gruppe jünger waren, häufiger untergewichtig waren und eine deutlich schwerere klinische Ausprägung der Dystonie hatten. In der IVB Gruppe kam es bei 11/30 Patienten (37%) zu Komplikationen, im Vergleich dazu lag die Rate an Komplikationen in der ITB Gruppe bei 16/33 Patienten (48%). Die Autoren postulierten, dass insbesondere in der IVB Gruppe ein geringeres Risiko an Katheter-assoziierten Komplikationen als auch an chirurgischen Komplikationen, insbesondere hinsichtlich Liquorlecks, vorzufinden sei.

Zusätzlich berichten die Autoren, dass es in der IVB Gruppe bei 2/30 Patienten zu einem neu aufgetretenen Hydrozephalus aufgrund des Eingriffs kam. Beide Patienten benötigten einen ventrikulo-peritonealen Shunt.[95]

In dem hier beschriebenen Kollektiv kam es bei keinem Patienten zu einem Liquorleck oder zu einer neu aufgetretenen Liquorzirkulationsstörung (Hydrozephalus). Bei allen 20 Patienten wurde die Dura mater um den Katheter herum mit Tisseel® Fibrinkleber im Sinne einer Duraplastik wasserdicht verschlossen. Ebenso besteht durch die minimalinvasive Technik mittels rahmenloser Stereotaxie und Verzicht auf ein Endoskop, ein geringeres Risiko einer intrazerebralen Blutung oder Verletzung wichtiger intrazerebraler Strukturen, wodurch auch das Risiko eines neu erworbenen Hydrozephalus reduziert wird. Auch minimiert man den Zugangsweg zum Ventrikel durch die stereotaktische Anlage und Verzicht auf das Endoskop, wodurch ebenso das Risiko einer Liquorfistel maximal reduziert wird.

Der Mittelwert für das Follow-Up der hier beschriebenen Patienten beträgt 26 Monate. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass nach dem Beobachtungszeitraum keine Langzeitkomplikationen mehr auftraten. Nichtsdestotrotz ist das Risiko für Komplikationen in den ersten postoperativen Monaten nach ITB in der Literatur am höchsten beschrieben[98-100].

4.3.3.2 Chirurgische Komplikationen

In dem hier beschriebenen Kollektiv kam es bei 3/20 Patienten zu einer postoperativen Infektion der Pumpentasche, wobei die Explantation des Pumpensystems in zwei Fällen erfolgen musste.

Zusammenfassend zeigt sich der Trend, dass es vor allem aufgrund des niedrigen Körpergewichts, des reduzierten Ernährungszustandes sowie der häufig dystonen Krisen, oft zu Wundheilungsstörungen und/oder Infektion im Bereich der

Pumpentasche kommen kann. Daher sollte bei geringem Verdacht ein aggressives Vorgehen im Sinne einer frühzeitigen Revision angestrebt werden, um die weiteren Komplikationen möglichst gering zu halten und ggfs. eine Pumpenexplantation als Folge einer zu langen „Wait and Watch" – Strategie zu vermeiden.

Andererseits müssen sicherlich, wie bei Motta und Antonello sowie Desai et al. bereits beschrieben, Zentren mit häufigen Pumpenimplantationen Standardisierungsprozesse befolgen, um die Komplikationsraten maximal zu reduzieren[98,100]. Hierzu zählt auch die Erfahrung des Operateurs sowie des gesamten Behandlungsteams. Auch die im Rahmen der Dissertation zur intrathekalen Baclofentherapie in der Frührehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit postneonatal erworbener hypoxisch-ischämischer Encephalopathie in der Schön Klinik Vogtareuth erarbeiteten Daten zeigen, dass die Komplikationsrate der ITB mit zunehmendem Implantationsjahr signifikant reduziert werden konnten, wohingegen für andere Einflussfaktoren, wie beispielsweise Alter des Patienten., kein Einfluss auf die Komplikationsrate gezeigt werden konnte. [110]

Eine weitere Option, um die Infektionshäufigkeit der Pumpentasche zu reduzieren stellt die subfasziale Implantation der Medikamentenpumpe dar[98].

4.3.3.3 Katheter-assoziierte Komplikationen

Bei insgesamt 2/20 Patienten kam es im Langzeitverlauf zu einer Dislokation des zentralen Katheters.

Die Fixierung des Katheters an der Kalotte mit zwei Silicon-Fixierungen und zwei Titanplatten ist sehr stabil. Höchstwahrscheinlich liegt das Hauptproblem der Dislokation eher im Bereich des Halses, da hier auf den Katheter ein deutlicher Zug

im Rahmen der generalisierten Dystonie ausgeübt werden kann. Ebenso kommt mehr Zug auf den Katheter im Längenwachstum. Deshalb sollte bei der Katheter Tunnelierung nach epigastral, eine Schleife integriert werden, um sowohl für das Längenwachstum als auch in ausgeprägteren dystonen Phasen der Patienten genügend Spielraum für den Katheter zu erzielen.

Rocque und Albright beschrieben in ihrer retrospektiven Analyse keine Katheterdiskonnektion – oder dislokation in der IVB Gruppe[95]. Ein Grund hierfür könnte die relativ kurze Follow-Up Periode von 16 Monaten sein, wenn man bedenkt, dass in dem hier beschriebenen Kollektiv eine Dislokation erst nach 24 Monaten aufgetreten ist.

In der retrospektiven Analyse von Motta und Antonello zeigte sich bei 430 pädiatrischen Patienten, welche mit einer ITB behandelt wurden, eine Katheter-assoziierte Komplikationsrate von 15,1%[98].

Zu bedenken ist, dass für die Indikationskriterien der IVB auch die Dislokation des spinalen Katheters bei ITB Therapie häufig aufgeführt wird, sowohl in dem hier beschriebenen Kollektiv als auch in der Literatur. Die aktuelle Datenlage zeigt jedoch, dass eine Dislokation des zentralen Katheters nicht ausgeschlossen ist. Die hier beschriebene Fixierungstechnik wurde über die Jahre durch die Erfahrung der Chirurgen laufend verbessert. Bei den nach 2021 durchgeführten Operationen wurde beispielsweise zusätzlich ein Konnektor im Katheterverlauf vor der Fixierung des Silikonflügels an der Kalotte verwendet, um das Risiko einer mechanischen Dislokation des zentralen Katheters zusätzlich zu minimieren. Hierunter kam es bis dato zu keiner Dislokation des zentralen Katheters mehr. Eine

Katheterdiskonnektion wurde in dem hier beschriebenen Kollektiv nicht beobachtet.

4.3.3.4 Nebenwirkung der IVB Therapie

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen in dem hier beschriebenen Kollektiv waren vorübergehend oder reversibel bei Dosis-Reduktion. Diese Feststellung entspricht auch den Erfahrungsberichten über ITB Therapie in der Literatur.[73,127,128]

Ein Patient zeigte unter der IVB Therapie eine deutliche Anfallsverschlechterung. Klinisch ergab sich eine Korrelation der Höhe der Förderrate und Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Epilepsie. Jedoch kann, wie auch in der Literatur beschrieben, kein kausaler Zusammenhang definitiv hergestellt werden.

Auch Albright et al. beschreiben in ihrem Patientenkollektiv mit 68 Patienten mit schwerer, generalisierter Dystonie einen Patienten mit Anfallsverschlechterung sowie einen Patienten mit neu aufgetretener Epilepsie unter ITB Therapie[73].

Aufgrund der Hirnschädigung und dem damit verbundenen erhöhtem Anfallsrisiko ist ein kausaler Zusammenhang auch hier mit Sicherheit nicht gänzlich herzustellen. Jedoch sollte unter ITB und IVB Therapie besonders auf den klinischen Verlauf der Epilepsie geachtet werden.

Nausea und Erbrechen ist eine häufig beschriebene Nebenwirkung unter ITB Therapie[128,129]. Auch das hier beschriebene Kollektiv zeigte ein gehäuftes Auftreten von Nausea und Erbrechen bei 5/20 Patienten, weshalb eine Einzelfallanalyse der Patienten erfolgte. Auffallend ist, dass alle fünf Patienten eine gastroenterologische Begleiterkrankung, insbesondere gastroösophagealer Reflux, Dysphagie und chronische Obstipation, hatten. Bei 3/5 Patienten besserte sich das Erbrechen durch einen gastroenterologischen, operativen Eingriff (Fundoplicatio, PEG-Anlage, Anlage einer Jejunal-Sonde), bei 1/5 Patient sistierte das Erbrechen aufgrund eines besseren Darmmanagement. Bei 1/5 Patient zeigte sich eine Stabilisierung des Erbrechens nur unter Reduktion des intraventrikulären Baclofendosis.

Kinder mit neurologischen Erkrankungen leiden häufig an einer gastroösophagealen Refluxerkrankung[130,131]. Für die Ursache werden einige Gründe diskutiert, beispielswiese ein erhöhter intraabdominaler Druck einhergehend mit der neuronalen Tonuserhöhung und/oder Skoliose wie auch eine fehlende Mobilisierung/Vertikalisierung der neurologisch erkrankten Kinder[130]. Es wird sogar ein rezidivierend auftretender gastroösophagealer Reflux bei neurologisch erkrankten Kindern selbst nach einer Fundoplicatio bei bis zu 46 % der Patienten beschrieben[132].

Inwieweit das Baclofen die gastroenterologischen Begleiterkrankungen der neurologisch erkrankten Kinder beeinflussen oder sogar auslösen kann bleibt bis dato unbeantwortet. In einem Einzelfallbericht wird beispielsweise eine direkte Korrelation zwischen der intrathekalen Baclofendosis und rezidivierenden Episoden von Erbrechen bei vorliegender Hiatus Hernie beschrieben. Der Autor postuliert, dass die zunehmende Rumpfhypotonie ein Absinken des Rumpfes und somit eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks verursacht. Als weitere mögliche Ursache wird eine Relaxation der Muskulatur des Zwerchfells diskutiert.[133]

Andererseits zeigten Studien, dass Baclofen durch die Inhibierung der Relaxierung des unteren Ösophagosphinkters, ausgelöst durch einen vasovagalen Reflex, effektiv als Medikament gegen die gastroösophageale Refluxkrankheit eingesetzt werden kann[134,135]. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass sich GABA-B-Rezeptoren in den afferenten Enden in der dorsalen Medulla oblongata befinden und eine Transmitterfreisetzung in den Kernen des Nervus vagus inhibieren können[136,137].

Zusammenfassend ist es wichtig bereits zu Beginn der Behandlung ein besonderes Augenmerk auch auf die gastroenterologischen Begleiterkrankungen der Kinder unter IVB Therapie zu legen und ggfs. nötige Therapieoptionen in die Wege zu leiten, um einen maximalen Benefit der IVB Therapie zu erreichen.

4.4 Schwächen der vorliegenden Arbeit und Ausblick

Die größte Schwäche der vorliegenden Arbeit ist sicherlich der retrospektive Charakter der Studie, insbesondere auch der lange Zeitraum und Behandlungsabstand der einzelnen Patienten, weswegen Untersuchungs- und Beurteilungsmodalitäten, wie z.B. BFMDRS nicht konstant und repetitiv eingesetzt wurden und somit nicht für die Auswertung der Daten verwendet werden konnten.

Aufgrund der fehlenden, konstanten Messinstrumente wurden zur Auswertung Arztbriefe, Visiteneinträge, Verlaufs- und Behandlungs- sowie Therapiedokumentationen von Pflegepersonal, Therapeuten und Ärzten analysiert. Daher kann eine mögliche Fehlinterpretation durch teilweise lückenhafte Dokumentation oder fehlende Befunde nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Eine weitere Schwäche der vorliegenden Studie ist sowohl die kleine Fallzahl als auch die heterogene Gruppe des Patientenkollektivs. Die bisher erhobenen Daten zur Prävalenz der Dystonie in unserer Bevölkerung haben eine große Streuung. Für die komplexen, kindlichen Dystonien sind keine eindeutigen epidemiologischen Daten erhoben. Schätzungen zufolge gibt es nur sehr wenige Kinder und Jugendliche, welche von einer so schweren, generalisierten Dystonie betroffen sind, weshalb auch die Fallzahlen in den bisherigen Literaturberichten zur IVB Therapie gering sind. Die hier beschriebene Fallserie ist die zweitgrößte bisher publizierte Fallserie nach der von Albright veröffentlichten Kohorte von 31[112] sowie 30[95] Patienten mit IVB Therapie bei generalisierter Dystonie.

Eine weitere Limitation stellt die fehlende Kontrollgruppe dar. Aufgrund der hoch komplexen und schwerst erkrankten Kinder war es aus Sicht der Autorin nicht sinnvoll, das Patientenkollektiv der IVB mit dem der ITB und somit auch der Spastikbehandlung zu vergleichen.

Auf telefonische Interviews mit den Eltern/Betreuern wurde aufgrund der großen Zeitspannen, von teilweise 14 Jahren, seit der durchgeführten Operation und dem damit reduzierten Beurteilungsvermögen über den damaligen postoperativen Verlauf verzichtet.

Abschließend lässt sich sagen, dass es einerseits prospektive klinische Studien benötigt, welche mittels standardisierter Messverfahren sowohl die klinischen Verläufe unter IVB als auch die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten untersuchen. Andererseits sollte auch ein weiterer Schwerpunkt auf die Grundlagenforschung gelegt werden: Bis heute ist die Pathophysiologie der Dystonie nicht gänzlich geklärt. Auch ist es noch unklar, inwieweit unterschiedliche Pathomechanismen der Dystonien untereinander überhaupt vergleichbar sind.

Daraus resultierend könnte auch die Behandlung der unterschiedlichen Dystonie Subtypen in ihrer Wirksamkeit stark variieren. Daher sollte auch ein großes Augenmerk daraufgelegt werden, die jeweilige Ätiologie besser aufzuarbeiten und damit auch ein umfassenderes Verständnis für zukünftige Behandlungsstrategien zu entwickeln. Beispielsweise könnte die Erforschung des Expressionsmusters der GABA-B-Rezeptoren im Gehirn in Bezug auf die jeweilige Dystonie-Ursache als auch die Untersuchung des Metabolismus von Baclofen auf intrazerebraler Ebene, z.B. durch Darstellung mittels bildgebender Verfahren und Radio-aktiv- markiertem Baclofen weitere Aufschlüsse liefern.

5 Schlussfolgerung

Die Lebensqualität schwer behinderter Kinder mit dystoner und spastisch-dystoner Bewegungsstörung wird nicht nur durch die häufig sehr schmerzhafte generalisierte Muskeltonuserhöhung, sondern auch durch vegetative Krisen und psychomotorische Unruhezustände massiv eingeschränkt. In den meisten Fällen können diese Zustände aufgrund der Schwere und Komplexität der Erkrankung mittels konservativer Maßnahmen keineswegs ausreichend behandelt werden. Dies stellt sowohl die Familien als auch das Behandlungsteam vor große medizinische Hürden und tägliche Herausforderungen.

Für diese Patienten gilt die IVB als potentiell wirksame Behandlungsmethode. Bisher gibt es keine Studien, welche eine standardisierte Technik sowie das klinische Langzeit-Outcome der IVB in großen Fallkohorten analysieren. Insbesondere gibt es keinerlei Erfahrungsberichte über die Strategie und Sicherheit einer rahmenlosen, stereotaktischen Implantation des zentralen Katheters in den III. Ventrikel.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, sowohl das Risikoprofil als auch die Wirksamkeit dieses bisher nur selten verwendeten Verfahrens zu untersuchen. Dafür wurden insgesamt 20 Kinder und Jugendliche, welche im Zeitraum zwischen April 2009 und Juli 2021 an der Schön Klinik Vogtareuth mit einer IVB aufgrund schwerster, generalisierter Dystonie behandelt wurden in die Studie eingeschlossen.

Intraoperativ kam es zu keiner Komplikation. Im Beobachtungszeitraum traten bei 5/20 Patienten behandlungsbedürftige Komplikationen auf. Die Komplikationsrate liegt im unteren Bereich der in der Literatur berichteten Komplikationsraten für Kinder/Jugendliche unter ITB Therapie. In unserem Kollektiv kam es bei keinem

Patienten zu einem Liquorleck oder zu einer neu aufgetretenen Liquorzirkulationsstörung (Hydrozephalus). Dies führen wir insbesondere auf die minimalinvasive Technik mittels rahmenloser Stereotaxie und Verzicht auf ein Endoskop zurück, wodurch auch ein deutlich geringeres Risiko einer intrazerebralen Blutung oder Verletzung wichtiger intrazerebraler Strukturen besteht.

Bei 19/20 Patienten wurde die Bewegungsstörung unter IVB Therapie vom Behandlungsteam als „eindeutig verbessert" gewertet. Bei 14/20 Patienten wurde die Gesamtsituation/Lebensqualität unter IVB Therapie vom Behandlungsteam als „eindeutig verbessert" gewertet. Eine deutliche Medikamentenreduktion unter IVB Therapie zeigte sich in dem hier beschriebenen Kollektiv bei Medikamenten zur Behandlung von Unruhezuständen.

Zusammenfassend zeigt sich der Trend, dass die kontinuierliche Baclofen-Therapie mit rahmenloser, stereotaktischer Implantation des zentralen Katheters in den III. Ventrikel ein sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung der schweren, generalisierten Dystonie im Kindesalter darstellt.

6 Referenzen

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. Jun 15 2013;28(7):863-73. doi:10.1002/mds.25475

2. Vanmechelen I, Bekteshi S, Bossier K, Feys H, Deklerck J, Monbaliu E. Presence and severity of dystonia and choreoathetosis overflow movements in participants with dyskinetic cerebral palsy and their relation with functional classification scales. *Disabil Rehabil*. Jun 2020;42(11):1548-1555. doi:10.1080/09638288.2018.1528637

3. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. Dec 2011;10(12):1074-85. doi:10.1016/S1474-4422(11)70232-0

4. Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord*. Aug 15 2010;25(11):1538-49. doi:10.1002/mds.23088

5. Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? *Mov Disord*. Sep 15 2009;24(12):1725-31. doi:10.1002/mds.22597

6. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur J Neurol*. Jul 2010;17 Suppl 1:9-14. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03053.x

7. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. Dec 2012;27(14):1789-96. doi:10.1002/mds.25244

8. Battistella G, Simonyan K. Clinical Implications of Dystonia as a Neural Network Disorder. *Adv Neurobiol*. 2023;31:223-240. doi:10.1007/978-3-031-26220-3_13

9. Neychev VK, Fan X, Mitev VI, Hess EJ, Jinnah HA. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain*. Sep 2008;131(Pt 9):2499-509. doi:10.1093/brain/awn168

10. Kaji R. Direct cerebello-striatal loop in dystonia as a possible new target for deep brain stimulation: A revised view of subcortical pathways involved. *Front Neurol*. 2022;13:912818. doi:10.3389/fneur.2022.912818

11. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci*. Mar 2008;9(3):222-34. doi:10.1038/nrn2337

12. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain*. Dec 1995;118 (Pt 6):1473-84. doi:10.1093/brain/118.6.1473

13. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. Jul 1998;121 (Pt 7):1195-212. doi:10.1093/brain/121.7.1195

14. Battistella G, Termsarasab P, Ramdhani RA, Fuertinger S, Simonyan K. Isolated Focal Dystonia as a Disorder of Large-Scale Functional Networks. *Cereb Cortex*. Feb 01 2017;27(2):1203-1215. doi:10.1093/cercor/bhv313

15. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord*. Jun 15 2013;28(7):958-67. doi:10.1002/mds.25532

16. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*. Apr 2018;25:2-9. doi:10.1016/j.spen.2017.12.005

17. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. Oct 1989;12(10):366-75. doi:10.1016/0166-2236(89)90074-x

18. Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron*. Nov 26 2008;60(4):543-54. doi:10.1016/j.neuron.2008.11.005

19. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*. Nov 2010;11(11):760-72. doi:10.1038/nrn2915

20. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord*. Mar 2003;18(3):231-240. doi:10.1002/mds.10327

21. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*. Jun 2002;43(2):111-7. doi:10.1016/s0168-0102(02)00027-5

22. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*. Nov 1996;50(4):381-425. doi:10.1016/s0301-0082(96)00042-1

23. Mink JW. The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol*. Oct 2003;60(10):1365-8. doi:10.1001/archneur.60.10.1365

24. Yanagisawa N. Functions and dysfunctions of the basal ganglia in humans. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2018;94(7):275-304. doi:10.2183/pjab.94.019

25. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*. Dec 07 1990;250(4986):1429-32. doi:10.1126/science.2147780

26. Bingham CS, Petersen MV, Parent M, McIntyre CC. Evolving characterization of the human hyperdirect pathway. *Brain Struct Funct*. Mar 2023;228(2):353-365. doi:10.1007/s00429-023-02610-5

27. Romanelli P, Esposito V, Schaal DW, Heit G. Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Res Brain Res Rev*. Feb 2005;48(1):112-28. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.09.008

28. Carbon M, Argyelan M, Habeck C, et al. Increased sensorimotor network activity in DYT1 dystonia: a functional imaging study. *Brain*. Mar 2010;133(Pt 3):690-700. doi:10.1093/brain/awq017

29. Neychev VK, Gross RE, Lehéricy S, Hess EJ, Jinnah HA. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis*. May 2011;42(2):185-201. doi:10.1016/j.nbd.2011.01.026

30. Hallett M. Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv Neurol*. 2004;94:1-9.

31. Zoons E, Tijssen MA. Pathologic changes in the brain in cervical dystonia pre- and post-mortem - a commentary with a special focus on the cerebellum. *Exp Neurol*. Sep 2013;247:130-3. doi:10.1016/j.expneurol.2013.04.005

32. Carbon M, Eidelberg D. Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *Neuroscience*. Nov 24 2009;164(1):220-9. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.12.041

33. Le Ber I, Clot F, Vercueil L, et al. Predominant dystonia with marked cerebellar atrophy: a rare phenotype in familial dystonia. *Neurology*. Nov 28 2006;67(10):1769-73. doi:10.1212/01.wnl.0000244484.60489.50

34. Sadnicka A, Hoffland BS, Bhatia KP, van de Warrenburg BP, Edwards MJ. The cerebellum in dystonia - help or hindrance? *Clin Neurophysiol*. Jan 2012;123(1):65-70. doi:10.1016/j.clinph.2011.04.027

35. Jinnah HA, Hess EJ. A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum? *Neurology*. Nov 28 2006;67(10):1740-1. doi:10.1212/01.wnl.0000246112.19504.61

36. Krauss JK, Seeger W, Jankovic J. Cervical dystonia associated with tumors of the posterior fossa. *Mov Disord*. May 1997;12(3):443-7. doi:10.1002/mds.870120329

37. LeDoux MS, Brady KA. Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system. *Mov Disord*. Jan 2003;18(1):60-9. doi:10.1002/mds.10301

38. Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology*. Jul 1988;38(7):1005-12. doi:10.1212/wnl.38.7.1005

39. Quartarone A. Transcranial magnetic stimulation in dystonia. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:543-53. doi:10.1016/B978-0-444-53497-2.00043-7

40. Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol*. Oct 2004;56(4):595-9. doi:10.1002/ana.20270

41. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol*. May 2006;59(5):825-34. doi:10.1002/ana.20837

42. Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain*. Mar 2001;124(Pt 3):537-45. doi:10.1093/brain/124.3.537

43. Bara-Jimenez W, Shelton P, Sanger TD, Hallett M. Sensory discrimination capabilities in patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol*. Mar 2000;47(3):377-80.

44. Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology*. Dec 26 2000;55(12):1869-73. doi:10.1212/wnl.55.12.1869

45. Tinazzi M, Fiaschi A, Frasson E, Fiorio M, Cortese F, Aglioti SM. Deficits of temporal discrimination in dystonia are independent from the spatial distance between the loci of tactile stimulation. *Mov Disord*. Mar 2002;17(2):333-8. doi:10.1002/mds.10019

46. Putzki N, Stude P, Konczak J, Graf K, Diener HC, Maschke M. Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov Disord*. Jun 2006;21(6):754-60. doi:10.1002/mds.20799

47. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain*. Jun 2012;135(Pt 6):1668-81. doi:10.1093/brain/awr224

48. Amadio S, Houdayer E, Bianchi F, et al. Sensory tricks and brain excitability in cervical dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Mov Disord*. Aug 2014;29(9):1185-8. doi:10.1002/mds.25888

49. Gispen WH. Neuronal plasticity and function. *Clin Neuropharmacol*. 1993;16 Suppl 1:S5-11. doi:10.1097/00002826-199316001-00002

50. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Primers*. Sep 20 2018;4(1):25. doi:10.1038/s41572-018-0023-6

51. Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology*. Aug 1996;47(2):508-20. doi:10.1212/wnl.47.2.508

52. Spengler F, Roberts TP, Poeppel D, et al. Learning transfer and neuronal plasticity in humans trained in tactile discrimination. *Neurosci Lett*. Sep 05 1997;232(3):151-4. doi:10.1016/s0304-3940(97)00602-2

53. Wang X, Merzenich MM, Sameshima K, Jenkins WM. Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature*. Nov 02 1995;378(6552):71-5. doi:10.1038/378071a0

54. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. Jan 2018;33(1):75-87. doi:10.1002/mds.27121

55. Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol*. Aug 2014;27(4):468-76. doi:10.1097/WCO.0000000000000114

56. Marras C, Lohmann K, Lang A, Klein C. Fixing the broken system of genetic locus symbols: Parkinson disease and dystonia as examples. *Neurology*. Mar 27 2012;78(13):1016-24. doi:10.1212/WNL.0b013e31824d58ab

57. Klein C. Genetics in dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. Jan 2014;20 Suppl 1:S137-42. doi:10.1016/S1353-8020(13)70033-6

58. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord*. Apr 2016;31(4):436-57. doi:10.1002/mds.26527

59. Stephen CD. The Dystonias. *Continuum (Minneap Minn)*. Oct 01 2022;28(5):1435-1475. doi:10.1212/CON.0000000000001159

60. Elia AE, Lalli S, Albanese A. Differential diagnosis of dystonia. *Eur J Neurol*. Jul 2010;17 Suppl 1:1-8. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03052.x

61. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and treatment of dystonia. *Neurol Clin*. Feb 2015;33(1):77-100. doi:10.1016/j.ncl.2014.09.002

62. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med*. Aug 24 2006;355(8):818-29. doi:10.1056/NEJMra055549

63. Frucht SJ. The definition of dystonia: current concepts and controversies. *Mov Disord*. Jun 15 2013;28(7):884-8. doi:10.1002/mds.25529

64. Pavone L, Burton J, Gaebler-Spira D. Dystonia in childhood: clinical and objective measures and functional implications. *J Child Neurol*. Mar 2013;28(3):340-50. doi:10.1177/0883073812444312

65. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. Jan 2011;18(1):5-18. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x

66. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord*. Jun 15 2013;28(7):1001-12. doi:10.1002/mds.25552

67. Hok P, Veverka T, Hluštík P, Nevrlý M, Kaňovský P. The Central Effects of Botulinum Toxin in Dystonia and Spasticity. *Toxins (Basel)*. Feb 17 2021;13(2)doi:10.3390/toxins13020155

68. Bledsoe IO, Viser AC, San Luciano M. Treatment of Dystonia: Medications, Neurotoxins, Neuromodulation, and Rehabilitation. *Neurotherapeutics*. 10 2020;17(4):1622-1644. doi:10.1007/s13311-020-00944-0

69. Uchiyama T, Nakanishi K, Fukawa N, et al. Neuromodulation using intrathecal baclofen therapy for spasticity and dystonia. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(7):463-9. doi:10.2176/nmc.52.463

70. Heetla HW, Staal MJ, Proost JH, van Laar T. Clinical relevance of pharmacological and physiological data in intrathecal baclofen therapy. *Arch Phys Med Rehabil*. Nov 2014;95(11):2199-206. doi:10.1016/j.apmr.2014.04.030

71. Albright AL. Intrathecal baclofen for childhood hypertonia. *Childs Nerv Syst*. Sep 2007;23(9):971-9. doi:10.1007/s00381-007-0397-3

72. 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)*. Nov 2015;122(11):1573-9. doi:10.1007/s00702-015-1425-1

73. Albright AL, Barry MJ, Shafton DH, Ferson SS. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol*. Oct 2001;43(10):652-7. doi:10.1017/s0012162201001190

74. Garibotto V, Romito LM, Elia AE, et al. In vivo evidence for GABA(A) receptor changes in the sensorimotor system in primary dystonia. *Mov Disord*. Apr 2011;26(5):852-7. doi:10.1002/mds.23553

75. Park JY, Park J, Baek J, Chang JW, Kim YG, Chang WS. Long-term results on the suppression of secondary brain injury by early administered low-dose baclofen in a traumatic brain injury mouse model. *Sci Rep*. Oct 30 2023;13(1):18563. doi:10.1038/s41598-023-45600-7

76. He Y, Brunstrom-Hernandez JE, Thio LL, et al. Population pharmacokinetics of oral baclofen in pediatric patients with cerebral palsy. *J Pediatr*. May 2014;164(5):1181-1188.e8. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.029

77. Ertzgaard P, Campo C, Calabrese A. Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen. *J Rehabil Med*. Mar 06 2017;49(3):193-203. doi:10.2340/16501977-2211

78. Knutsson E, Lindblom U, Mårtensson A. Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal) at optimal therapeutic responses in spastic paresis. *J Neurol Sci*. Nov 1974;23(3):473-84. doi:10.1016/0022-510x(74)90163-4

79. Barnes MP, Johnson GR. *Upper motor neurone syndrome and spasticity : clinical management and neurophysiology*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2008:ix, 253 p.

80. Sallerin-Caute B, Lazorthes Y, Monsarrat B, Cros J, Bastide R. CSF baclofen levels after intrathecal administration in severe spasticity. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40(4):363-5. doi:10.1007/BF00265844

81. Hejtmanek MR, Harvey TD, Bernards CM. Measured density and calculated baricity of custom-compounded drugs for chronic intrathecal infusion. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(1):7-11. doi:10.1097/AAP.0b013e3181fe7f29

82. Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun*. Nov 19 2018;9(1):4878. doi:10.1038/s41467-018-07318-3

83. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. Jun 26 2001;56(12):1746-8. doi:10.1212/wnl.56.12.1746

84. Bernards CM. Cerebrospinal fluid and spinal cord distribution of baclofen and bupivacaine during slow intrathecal infusion in pigs. *Anesthesiology*. Jul 2006;105(1):169-78. doi:10.1097/00000542-200607000-00027

85. Edsbagge M, Tisell M, Jacobsson L, Wikkelso C. Spinal CSF absorption in healthy individuals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Dec 2004;287(6):R1450-5. doi:10.1152/ajpregu.00215.2004

86. Berweck S, Lütjen S, Voss W, et al. Use of intrathecal baclofen in children and adolescents: interdisciplinary consensus table 2013. *Neuropediatrics*. Oct 2014;45(5):294-308. doi:10.1055/s-0034-1387818

87. Jacobs NW, Maas EM, Brusse-Keizer M, Rietman HJS. Effectiveness and safety of cervical catheter tip placement in intrathecal baclofen treatment of spasticity: A systematic review. *J Rehabil Med*. Jul 09 2021;53(7):jrm00215. doi:10.2340/16501977-2857

88. Sivakumar G, Yap Y, Tsegaye M, Vloeberghs M. Intrathecal baclofen therapy for spasticity of cerebral origin--does the position of the intrathecal catheter matter? *Childs Nerv Syst*. Aug 2010;26(8):1097-102. doi:10.1007/s00381-010-1124-z

89. Albright AL, Turner M, Pattisapu JV. Best-practice surgical techniques for intrathecal baclofen therapy. *J Neurosurg*. Apr 2006;104(4 Suppl):233-9. doi:10.3171/ped.2006.104.4.233

90. Balsara K, Jea A, Raskin JS. Neurosurgical Management of Spastic Conditions of the Upper Extremity. *Hand Clin*. Nov 2018;34(4):547-554. doi:10.1016/j.hcl.2018.06.012

91. Necking E, Levi R, Ertzgaard P. Complications of intrathecal drug delivery therapy (ITDD): A retrospective study of 231 implantations between 1999 and 2014. *Clin Neurol Neurosurg*. Apr 02 2021;205:106630. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106630

92. Albright AL. Intraventricular baclofen infusion for dystonia. Report of two cases. *J Neurosurg*. Jul 2006;105(1 Suppl):71-4. doi:10.3171/ped.2006.105.1.71

93. Albright AL. Long-term intraventricular baclofen infusion in beagles. *J Neurosurg*. Sep 2007;107(3 Suppl):225-7. doi:10.3171/PED-07/09/225

94. Albright AL, Ferson SS. Intraventricular baclofen for dystonia: techniques and outcomes. Clinical article. *J Neurosurg Pediatr*. Jan 2009;3(1):11-4. doi:10.3171/2008.10.PEDS0847

95. Rocque BG, Leland Albright A. Intraventricular vs intrathecal baclofen for secondary dystonia: a comparison of complications. *Neurosurgery*. Jun 2012;70(2 Suppl Operative):321-5; discussion 325-6. doi:10.1227/NEU.0b013e31823f5cd9

96. Turner M, Nguyen HS, Cohen-Gadol AA. Intraventricular baclofen as an alternative to intrathecal baclofen for intractable spasticity or dystonia: outcomes and technical considerations. *J Neurosurg Pediatr*. Oct 2012;10(4):315-9. doi:10.3171/2012.6.PEDS11456

97. Imerci A, Rogers KJ, Pargas C, Sees JP, Miller F. Identification of complications in paediatric cerebral palsy treated with intrathecal baclofen pump: a descriptive analysis of 15 years at one institution. *J Child Orthop*. Oct 01 2019;13(5):529-535. doi:10.1302/1863-2548.13.190112

98. Motta F, Antonello CE. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr*. Mar 2014;13(3):301-6. doi:10.3171/2013.11.PEDS13253

99. Borowski A, Littleton AG, Borkhuu B, et al. Complications of intrathecal baclofen pump therapy in pediatric patients. *J Pediatr Orthop*. 2010 Jan-Feb 2010;30(1):76-81. doi:10.1097/BPO.0b013e3181c6b257

100. Desai VR, Raskin JS, Mohan A, et al. A standardized protocol to reduce pediatric baclofen pump infections: a quality improvement initiative. *J Neurosurg Pediatr*. Apr 2018;21(4):395-400. doi:10.3171/2017.10.PEDS17248

101. Winter G, Beni-Adani L, Ben-Pazi H. Intrathecal Baclofen Therapy-Practical Approach: Clinical Benefits and Complication Management. *J Child Neurol*. Oct 2018;33(11):734-741. doi:10.1177/0883073818785074

102. Stetkarova I, Yablon SA, Kofler M, Stokic DS. Procedure- and device-related complications of intrathecal baclofen administration for management of adult muscle hypertonia: a review. *Neurorehabil Neural Repair*. Sep 2010;24(7):609-19. doi:10.1177/1545968310363585

103. Vender JR, Hester S, Waller JL, Rekito A, Lee MR. Identification and management of intrathecal baclofen pump complications: a comparison of pediatric and adult patients. *J Neurosurg*. Jan 2006;104(1 Suppl):9-15. doi:10.3171/ped.2006.104.1.9

104. Ward A, Hayden S, Dexter M, Scheinberg A. Continuous intrathecal baclofen for children with spasticity and/or dystonia: Goal attainment and complications associated with treatment. *J Paediatr Child Health*. Dec 2009;45(12):720-6. doi:10.1111/j.1440-1754.2009.01601.x

105. Romito JW, Turner ER, Rosener JA, et al. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: A narrative review. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211022197. doi:10.1177/20503121211022197

106. Saulino M, Anderson DJ, Doble J, et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Troubleshooting. *Neuromodulation*. Aug 2016;19(6):632-41. doi:10.1111/ner.12467

107. Dietz N, Wagers S, Harkema SJ, D'Amico JM. Intrathecal and Oral Baclofen Use in Adults With Spinal Cord Injury: A Systematic Review of Efficacy in Spasticity Reduction, Functional Changes, Dosing, and Adverse Events. *Arch Phys Med Rehabil*. Jan 2023;104(1):119-131. doi:10.1016/j.apmr.2022.05.011

108. Buonaguro V, Scelsa B, Curci D, Monforte S, Iuorno T, Motta F. Epilepsy and intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. Aug 2005;33(2):110-3. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2005.03.002

109. Kluger G, Lütjen S, Granel M, Holthausen H. Die intrathekale Baclofentherapie (ITB) bei Kindern mit Spastik und/oder Dystonie: 15 Jahre Erfahrung bei 68 Patienten. . Neuropädiatrie in Klinik und Praxis2003. p. 18-24.

110. Zeches-Kansy C. *Intrathekale Baclofentherapie in der Frührehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit postneonatal erworbener hypoxisch-ischämischer Encephalopathie*. Universität Tübingen; 2020.

111. Assumpcao de Monaco B, Fruett da Costa PR, Franceschini PR. Intracerebroventricular baclofen therapy improves function and quality of life in a child with severe cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. Dec 2023;39(12):3639-3642. doi:10.1007/s00381-023-06084-y

112. Albright AL. Technique for insertion of intraventricular baclofen catheters. *J Neurosurg Pediatr*. Oct 2011;8(4):394-5. doi:10.3171/2011.7.PEDS11211

113. Ruggiero C, Meccariello G, Spennato P, et al. Early intraventricular baclofen therapy (IVB) for children with dystonic and dysautonomic storm. *Childs Nerv Syst*. 01 2019;35(1):15-18. doi:10.1007/s00381-018-4002-8

114. Ghatan S, Kokoszka MA, Ranney AM, Strauss KA. Intraventricular Baclofen for Treatment of Severe Dystonia Associated with Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency (GA1): Report of Two Cases. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 May-Jun 2016;3(3):296-299. doi:10.1002/mdc3.12278

115. Krouma M, Soilhi AA, Desnous B, James S, Boulay C, Scavarda D. Intraventricular baclofen for palliative management of acquired generalized dystonia in pediatric patients: a case series and literature review. *Childs Nerv Syst*. Mar 2024;40(3):895-903. doi:10.1007/s00381-023-06217-3

116. Mandriota SJ, Turner KJ, Davies DR, et al. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. *Cancer Cell*. Jun 2002;1(5):459-68.

117. Bollo RJ, Gooch JL, Walker ML. Stereotactic endoscopic placement of third ventricle catheter for long-term infusion of baclofen in patients with secondary generalized dystonia. *J Neurosurg Pediatr*. Jul 2012;10(1):30-3. doi:10.3171/2012.3.PEDS11405

118. Mingbunjerdsuk D, Blume H, Browd S, Samii A. Intraventricular Baclofen Following Deep Brain Stimulation in a Child with Refractory Status Dystonicus. *Mov Disord Clin Pract*. Apr 2021;8(3):456-459. doi:10.1002/mdc3.13153

119. Tsagkaris S, Yau EKC, McClelland V, et al. Metabolic patterns in brain 18F-fluorodeoxyglucose PET relate to aetiology in paediatric dystonia. *Brain*. Jun 01 2023;146(6):2512-2523. doi:10.1093/brain/awac439

120. Naik R, Valentine H, Dannals RF, Wong DF, Horti AG. Synthesis and Evaluation of a New. *ACS Chem Neurosci*. Jun 20 2018;9(6):1453-1461. doi:10.1021/acschemneuro.8b00038

121. Roig M, Calopa M, Rovira A, Macaya A, Riudor E, Losada M. Bilateral striatal lesions in childhood. *Pediatr Neurol*. 1993;9(5):349-58. doi:10.1016/0887-8994(93)90103-j

122. Befus EG, Helseth S, Mølland E, Westergren T, Fegran L, Haraldstad K. Use of KIDSCREEN health-related quality of life instruments in the general population of children and adolescents: a scoping review. *Health Qual Life Outcomes*. Jan 20 2023;21(1):6. doi:10.1186/s12955-023-02088-z

123. Narayanan UG, Fehlings D, Weir S, Knights S, Kiran S, Campbell K. Initial development and validation of the Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD). *Dev Med Child Neurol*. Oct 2006;48(10):804-12. doi:10.1017/S0012162206001745

124. Bonouvrié LA, Becher JG, Vles JSH, Vermeulen RJ, Buizer AI, Group IS. The Effect of Intrathecal Baclofen in Dyskinetic Cerebral Palsy: The IDYS Trial. *Ann Neurol*. 07 2019;86(1):79-90. doi:10.1002/ana.25498

125. Fjelstad AB, Hommelstad J, Sorteberg A. Infections related to intrathecal baclofen therapy in children and adults: frequency and risk factors. *J Neurosurg Pediatr*. Nov 2009;4(5):487-93. doi:10.3171/2009.6.PEDS0921

126. Murphy NA, Irwin MC, Hoff C. Intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy: efficacy and complications. *Arch Phys Med Rehabil*. Dec 2002;83(12):1721-5. doi:10.1053/apmr.2002.36068

127. Armstrong RW, Steinbok P, Cochrane DD, Kube SD, Fife SE, Farrell K. Intrathecally administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin. *J Neurosurg*. Sep 1997;87(3):409-14. doi:10.3171/jns.1997.87.3.0409

128. Dario A, Tomei G. A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity. *Drug Saf*. 2004;27(11):799-818. doi:10.2165/00002018-200427110-00004

129. Sayer C, Lumsden DE, Perides S, et al. Intrathecal baclofen trials: complications and positive yield in a pediatric cohort. *J Neurosurg Pediatr*. Feb 2016;17(2):240-245. doi:10.3171/2015.5.PEDS14587

130. Sullivan PB. Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(2):128-36. doi:10.1002/ddrr.18

131. González Jiménez D, Díaz Martin JJ, Bousoño García C, Jiménez Treviño S. [Gastrointestinal disorders in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disabilities]. *An Pediatr (Barc)*. Dec 2010;73(6):361.e1-6. doi:10.1016/j.anpedi.2010.03.003

132. Goessler A, Huber-Zeyringer A, Hoellwarth ME. Recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired patients after fundoplication. *Acta Paediatr*. Jan 2007;96(1):87-93. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00005.x

133. Weber P. Dose-dependent relapse of hiatus hernia after administration of intrathecal baclofen treatment--a rare complication. *Childs Nerv Syst*. May 2013;29(5):873-5. doi:10.1007/s00381-013-2058-z

134. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. Jan 2002;50(1):19-24. doi:10.1136/gut.50.1.19

135. Arabpour E, Khoshdel S, Akhgarzad A, et al. Baclofen as a therapeutic option for gastroesophageal reflux disease: A systematic review of clinical trials. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:997440. doi:10.3389/fmed.2023.997440

136. Bowery NG, Pratt GD. GABAB receptors as targets for drug action. *Arzneimittelforschung*. Feb 1992;42(2A):215-23.

137. Brooks PA, Glaum SR, Miller RJ, Spyer KM. The actions of baclofen on neurones and synaptic transmission in the nucleus tractus solitarii of the rat in vitro. *J Physiol*. Nov 1992;457:115-29. doi:10.1113/jphysiol.1992.sp019367

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Durchführung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. med. Steffen Berweck für die Betreuung meiner Dissertation und insbesondere für das enorme Engagement, mir das klinische Denken und die kinderneurologische Untersuchung bei Kindern mit Bewegungsstörung bis ins kleinste Detail beizubringen.

Mein großer Dank gilt zudem Sergey Persits und Dr. med. Manfred Kudernatsch, welche mich in das großartige Gebiet der Kinderneurochirurgie sowohl theoretisch als auch praktisch unermüdlich und mit allergrößter Sorgfalt eingeführt haben.

Von Herzen danke ich meiner Mama und meinem Ehemann, Matthias, für ihre liebevolle Geduld, konstruktive Ermutigung und unglaubliche Unterstützung während der letzten Jahre.

Affidavit

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro

Eidesstattliche Versicherung

Abel, Maria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Intraventrikuläre Applikation von Baclofen als sichere und effektive Therapieoption bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer, generalisierter Dystonie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Engelsberg, 28.07.2025
Ort, Datum

Maria Abel
Unterschrift Maria Abel

Publikationsliste

Publikationen

Abel M, Pfister R, Hussein I, et al. Deep Brain Stimulation in KMT2B-Related Dystonia: Case Report and Review of the Literature With Special Emphasis on Dysarthria and Speech. Front Neurol. 2021;12:662910. doi:10.3389/fneur.2021.662910

Onyinzo C, Berlis A, Abel M, Kudernatsch M, Maurer CJ. Efficacy and mid-term outcome of middle meningeal artery embolization with or without burr hole evacuation for chronic subdural hematoma compared with burr hole evacuation alone. J Neurointerv Surg. Mar 2022;14(3):297-300. doi:10.1136/neurintsurg-2021-017450

Trieschmann G, Wach K, Abel M, Tilgner E, Berweck S, Zech M. A Novel Homozygous PDE 10A Variant Leading to Infantile-Onset Hyperkinesia. Neuropediatrics. Oct 2022;53(5):386-387. doi:10.1055/a-1892-1547

Hösl M, Thamm A, Tassenbacher R, Abel M, Nader S, Berweck S. Gait-related dynamic stability and standing balance in ambulatory children with spastic Cerebral Palsy – Should we task-specifically test and train?.Gait and Posture.2023;Volume 106, Supplement 1, Pages 83-84

Onyinzo C, Berlis A, Abel M, Kudernatsch M, Maurer CJ. Safety and Efficacy of Preoperative Embolization in Giant Intracranial Meningeomas Compared with Resection Surgery Alone. Archieves of Neuroscience. 2024; Vol.11, Issue 1; e142629

Abel M, Kudernatsch M, Persits S, Onyinzo C, Herberhold T, Hartlieb T, et al. Intraventricular Application of Baclofen Using Navigated Frameless Stereotaxy: A Technical Note. Neuropediatrics. 2025;56(3):180-4

Vorträge

Die drittventrikuläre Katheteranlage als sichere Alternative der intrathekalen Baclofenapplikation. Neurometabolische Erkrankungen: Prävention, Prädikation und Therapie. 2022. (Universitätsklinikum Heidelberg)

Wo wirkt die Baclofenpumpe bei Patienten mit Dystonie? Focus CP rehaKIND-Kongress. 2023. (Dortmund)

Selektive dorsale Rhizotomie bei spastischer Cerebralparese. Kolloquium. 2023 (Universitätsklinikum Augsburg)

Frühe Intervention – Selektive dorsale Rhizotomie. Focus CP – R&D Tag 2023 „Was heißt früh…?“ (Kinderzentrum Maulbronn)

Posterpräsentationen

Abel M, Kudernatsch M, Persits S, Onyinzo C, Gunz L, Zeches C, Berweck S. Intraventricular baclofen for dystonia – indications, technique and outcome. 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC). 2020. (Online)

Abel M, Pfister R, Persits S, Alsalloum F, Hussein I, Zech M, Kudernatsch M, Berweck S, Demmel W. Deep brain stimulation in KMT2B-related dystonia: A pediatric case report with special emphasis on dysarthria and speech. 2nd Expert Summit on the Future of Deep Brain Stimulation. 2022. (Würzburg)

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro

Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Abel, Maria Carolina

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Intraventrikuläre Applikation von Baclofen als sichere und effektive Therapieoption bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer, generalisierter Dystonie

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Engelsberg, 28.07.2025

Ort, Datum

Maria Abel

Unterschrift Maria Carolina Abel